

35
2 ej.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA

DESARROLLO DE UNA SUSPENSION ORAL
ANTINFLAMATORIA DE NIMESULIDE

T E S I S

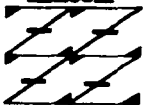
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A :

MANZANO HERNANDEZ RAUL

UNAM
FES
ZARAGOZA



LO SUMAMO EJE
DE NUESTRA REFLEXION

MEXICO, D. F.

JUNIO DE 1997



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES "ZARAGOZA"**

JEFATURA DE LA CARRERA DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

ASUNTO: ASIGNACION DE SINODALES

ESTIMADOS MAESTROS:

La Dirección de la Facultad de Estudios Superiores "Zaragoza", ha nombrado a ustedes como Sinodales del Examen Profesional del (la) señor (ita):

MANZANO HERNANDEZ RAUL

para obtener el Título de Químico Farmacéutico Biólogo.

Les agradeceré se sirvan revisar el trabajo escrito intitulado: **DESARROLLO DE UNA SUSPENSION ORAL ANTIINFLAMATORIA DE NIMESULIDE.**

Y asistir en la fecha que después se les hará saber al Examen de Recepción Profesional.

PRESIDENTE	Q.F.B. FRANCISCA ROBLES LOPEZ
VOCAL	Q.F.B. MA. DE LOURDES CERVANTES MARTINEZ
SECRETARIO	Q.F.B. ANGELICA PEREZ MORA
SUPLENTE	Q.F.B. MA. EUGENIA FERNANDEZ PALACIOS
SUPLENTE	Q.F.B. ESPERANZA JIMÉNEZ CASTAÑEDA

ATENTAMENTE.
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"
México, D.F. a. 21 de NOVIEMBRE de 1996

Q.F.B. PATRICIA PARRA CERVANTES
JEFE DE LA CARRERA

c.c.p. Departamento de Control de Egresados
c.c.p. Interesado

AGRADECIMIENTOS

A MI PADRE

AGUSTÍN MANZANO RANGEL .

**A QUIEN NUNCA PODRÉ DARLE ALGO DE LO MUCHO,
QUE EL ME DIO, AYUDÁNDOME ADEMÁS A FORJAR MI
MÁS GRANDE ANHELO, MI CARRERA PROFESIONAL,
GRACIAS PADRE POR TODO LO QUE ME DISTE Y QUE
NUNCA PODRÉ DARTE.**

A MI MADRE

AMELIA HERNÁNDEZ CORTES.

**QUIEN CON SU PACIENCIA Y AMOR, ME GUIÓ POR EL
CAMINO CORRECTO, PARA LOGRAR MI SUPERACIÓN
COMO PERSONA Y PROFESIONISTA.**

A MI FAMILIA.

**SABIENDO QUE JAMAS EXISTIRÁ, UNA FORMA DE AGRADECER
EN ESTA VIDA DE LUCHA Y SUPERACIÓN CONSTANTE.
DESEO EXPRESARLES, QUE MIS IDEALES, ESFUERZOS Y
LOGROS HAN SIDO TAMBIÉN SUYOS E INSPIRADOS EN USTEDES
Y QUE CONSTITUYEN EL LEGADO MÁS GRANDE QUE PUDIERA
RECIBIR CON ADMIRACIÓN Y RESPETO.**

RAÚL.

**A LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
A LA FACULTAD DE ESTUDIOS PROFESIONALES ZARAGOZA
POR FORJARME PROFESIONALMENTE**

**A MIS AMIGAS:
Q.F.B. ARGUELLO GONZÁLEZ Ma. LUISA.
Q.F.B. GONZÁLEZ ZALAPA LAURA ISABEL.
Q.F.B. GUTIÉRREZ LÓPEZ ELIZABETH.
Q.F.B. HUERTA FLORES LETICIA.
Q.F.B. SALAZAR MURO TRINIDAD.**

**POR SER DURANTE ESTE TIEMPO DE CONOCERLAS UNA AMIGAS QUE ME
HAN BRINDADO MOMENTOS AGRADABLES, COMPARTIENDO CONMIGO
SUS PROBLEMAS Y ESFUERZOS, DENTRO Y FUERA DE LA FACULTAD,
ESPERANDO QUE NUESTRA AMISTAD PERDURE.**

**A AURORA:
POR SU AMOR, COMPRENSIÓN, PACIENCIA Y PRINCIPALMENTE POR SER
EL MOTIVO MÁS IMPORTANTE PARA SEGUIR ADELANTE.**

**A LOS LABORATORIOS PROTEÍN - APOTEX, ESPECIALMENTE A TODO EL
PERSONAL DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO POR PERMITIRME EL
DESARROLLO DE ESTE TRABAJO.**

**PARA FINALIZAR QUIERO AGRADECER A TODAS LAS PERSONAS QUE ME
APOYARON Y QUE CONOCÍ, LAS CUALES EN ESTE MOMENTO ESCAPAN A
MI MEMORIA, CONSIDERANDO QUE DE ELLAS HE APRENDIDO MUCHAS
COSAS , TAN DIVERSAS PARA MI FORMACIÓN; ME LLEVO UN GRAN
CUMULO DE EXPERIENCIAS INDIVIDUALES, AMISTADES ENTRAÑABLES Y
SOBRE TODO LA FELICIDAD DE HABERLAS CONOCIDO.**

QUIERO PENSAR QUE YO ENCONTRÉ EL TERMINO MEDIO, TODO LO QUE HAGO, LO HAGO PORQUE QUIERO; LAS REGLAS QUE SIGO LAS PONGO YO MISMO, SOY AUTÓNOMO E INDEPENDIENTE, ME GUSTA MI VIDA, MIS ERRORES Y TODO LO QUE ELLOS REPRESENTAN.

PAULINA SMITH

DESEO VIVIR INTENSAMENTE AHORA Y DAR LO MEJOR DE MI, NO SOLO COMO PROFESIONAL, SINO COMO UNA PERSONA QUE NO QUIERO, CUANDO ESTE EN MI LECHO DE MUERTE, PREGUNTARME PORQUÉ NO HICE MÁS

LUKE PERRY

TRABAJEMOS SIN PRISAS, PERO SIN TREGUA.

JAIME TORRES BODET

**HAY UN MILLÓN DE BATALLAS QUE GANAR,
UN MILLÓN DE MILLAS QUE RECORRER,
UN MILLÓN DE FRONTERAS QUE CRUZAR,
NO DEJES QUE NADIE TE ENSEÑE EL CAMINO QUE HAS DE SEGUIR,
NO PERMITAS QUE NADIE ALCE BARRERAS FRENTE A TUS OJOS,
LEVÁNTATE POR LA MAÑANA Y CAMINA CON LOS OJOS BIEN ABIERTOS,
OLVIDA LAS FRASES HECHAS POR LOS NECIOS, NO HAY NADA DICHO,
LOS PERROS LADRAN DETRÁS DE LAS CERCAS,
MIENTRAS TENGAS PIES PARA ANDAR,
HABRÁ MONTAÑAS QUE ESCALAR.**

BOB DYLAN

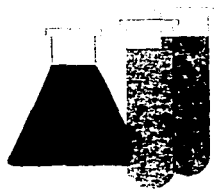


TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN.	1
CAPITULO I .	
1. FUNDAMENTACION DEL TEMA GENERALIDADES	4
1.1. LA INFLAMACION . DEFINICIÓN Y CAUSAS	4
1.2. FISIOLÓGIA Y FISIOPATOLOGÍA DE LA INFLAMACIÓN.	5
1.3. MEDIADORES QUÍMICOS DE LA INFLAMACIÓN.	9
1.4. QUIMIOTERAPIA ANTIINFLAMATORIA.	11
1.4.1. ANTIINFLAMATORIOS NO ESPECIFICOS.	11
1.4.2. ANTIINFLAMATORIOS ESPECIFICOS	18
1.5. DEFINICIÓN Y FORMULACIÓN TÍPICA DE UNA SUSPENSIÓN ORAL.	18
1.5.1. COMPONENTES TÍPICOS DE UNA SUSPENSION ORAL.	20
1.5.2. TECNOLOGÍA DE LAS SUSPENSIONES ORALES.	22
1.5.3. PROBLEMAS EN EL DESARROLLO DE UNA FORMULACIÓN DE UNA SUSPENSIÓN ORAL. CAUSAS Y SOLUCIONES.	25
1.6. ESTUDIO DE PREFORMULACIÓN	29
1.7. ESTUDIO DE FORMULACIÓN.	32
1.8. CARACTERIZACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO.	37

	CAPITULO II.	
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.		42
	CAPITULO III	
3. OBJETIVO GENERAL.		43
3.1. OBJETIVOS PARTICULARES.		43
	CAPITULO IV.	
4. HIPÓTESIS		44
	CAPITULO V.	
5. MATERIAL Y MÉTODO.		45
5.1. MATERIAL.		45
5.2. EQUIPO E INSTRUMENTOS		45
5.3. REACTIVOS.		46
5.4. MÉTODO.		49
5.4.1. CARACTERIZACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO.		49
5.5. PREFORMULACIÓN.		53
5.6. FORMULACIÓN.		55
5.7. ESTABILIDAD ACELERADA		57
5.8. EVALUACIÓN FÍSICA Y QUÍMICA DE LA SUSPENSIÓN ORAL.		60
	CAPITULO VI.	
6. RESULTADOS.		62
6.1. CARACTERIZACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO		62
6.2. ESTUDIO DE PREFORMULACIÓN.		68
6.3. ESTUDIO DE FORMULACIÓN.		69

	CAPITULO VII.	
7. ANÁLISIS DE RESULTADOS.		89
	CAPITULO VIII.	
8. CONCLUSIONES.		92
	CAPITULO IX.	
9. SUGERENCIAS.		94
10. BIBLIOGRAFÍA.		96
GLOSARIO.		101



INTRODUCCION.



INTRODUCCIÓN

La inflamación es un proceso local que aparece principalmente en el tejido conectivo y vascular, y que es considerado como una reacción del organismo frente a una agresión, esta agresión puede ser de etiología variable, dentro de las cuales se pueden citar (1, 2):

1. Agresión por microorganismos.
2. Agresión por sustancias irritantes.
3. Etiología desconocida.

Los procesos inflamatorios llevan consigo una serie de fenómenos fisiológicos, dentro de los que se destacan:

1. Iniciación de la inflamación.

Esta etapa involucra un proceso de vasodilatación con la posterior liberación de mediadores químicos.

2. Período de estado de la inflamación.

Caracterizado por un estado de alteración funcional, acompañado de dolor inflamatorio.

3. Inflamación e inmunidad.

En esta etapa corresponde una acción localizadora y un mecanismo de fijación acompañado por inmunidad celular o humoral dependiendo de la etiología del proceso inflamatorio.



4. Curación o restitución:

El organismo entra en un período de regeneración total del tejido con cicatrización vascular y epitelial.

Cuando un proceso inflamatorio se prolonga, este puede causar un daño aún mayor que el provocado por el agente iniciador del proceso, por lo que se hace necesario el uso de quimioterapia antiinflamatoria, con el fin de evitar tal daño.

La quimioterapia antiinflamatoria tiene gran auge en la actualidad, y dado que en el mercado existen una gran de variedad de antiinflamatorios, estos se encuentran clasificados dentro de los siguientes grupos:

1. Antiinflamatorios no esteroides, analgésicos, antipiréticos Salicilicos (1,2)
2. Antiinflamatorios no esteroides, analgésicos, antipiréticos : No Salicilicos (1,2)

Cabe mencionar que la mayor parte de estos antiinflamatorios poseen además propiedades analgésicas y antipiréticas.

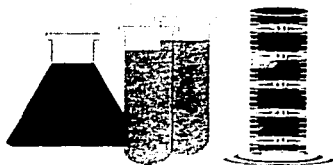
Tal es el caso del NIMESULIDE un antiinflamatorio no esteroide con propiedades analgésicas y antipiréticas de reciente descubrimiento e incorporación al mercado de la quimioterapia antiinflamatoria, el cual además de poseer una mayor actividad farmacológica, presenta un mínimo de efectos colaterales, es por esto que se desarrollo una formulación de NIMESULIDE, con forma farmacéutica, de SUSPENSIÓN ORAL, la cual cumple con una estabilidad física, química y fisicoquímica, esto con la finalidad de asegurar una máxima eficacia terapéutica cuando sea administrada.

La base para el desarrollo del producto es realizar primeramente un ESTUDIO DE PREFORMULACIÓN, y en el cual se evaluó la compatibilidad de diferentes excipientes con el principio activo, posteriormente se realizo una caracterización de excipientes y en base a los



resultados obtenidos realizar un ESTUDIO DE FORMULACIÓN en donde se propusieron y evaluaron varias formulaciones.

Finalmente la fórmula propuesta se sometió a un estudio de estabilidad acelerada en material de empaque primario: frasco de polietileno de alta densidad blanco para 60 ml.



CAPITULO I

FUNDAMENTACION DEL TEMA.



1. FUNDAMENTACION DEL TEMA.

GENERALIDADES.

La inflamación es un proceso muy común actualmente es considerada como un proceso normal dentro de un estado patológico, las causas que provocan estos procesos es muy variada ya que involucra desde una agresión por microorganismos, hasta estados inflamatorios complejos y desconocidos como son los procesos reumáticos, en ocasiones las causas que también pueden inducir al estado inflamatorio son procesos físicos como pueden ser sustancias irritantes.

Hay ocasiones que un excesivo proceso inflamatorio puede provocar un daño aún mayor que el agente iniciador del proceso, para eso se hace uso de la quimioterapia antiinflamatoria o antiinflamatoria.

Generalmente el mecanismo con que actúan estos fármacos pueden ser de dos tipos:(a) :

- A. Después de ser absorbidas, llegan al foco inflamatorio, mecanismo de acción de los Antiinflamatorios sistémicos o generales.
- B. Actúan directamente sobre el foco inflamatorio, mecanismo de acción de los Antiinflamatorios locales.

1.1. LA INFLAMACIÓN. DEFINICIÓN Y CAUSAS.

Actualmente la inflamación es considerada como una alteración patológica en una parte cualquiera del cuerpo (principalmente tejido conectivo y vascular), caracterizada por trastornos



de la circulación de la sangre y una fisiología bastante compleja, las causas que provocan este estado patológico son las siguientes.

A. Agresión por microorganismos

Los agentes infecciosos más comunes que provocan estos procesos son **Bacterias**, parásitos y virus, el proceso inflamatorio se desencadena cuando los agentes infecciosos liberan sus toxinas (tal es el caso de las bacterias) o por la simple razón de encontrarse dentro del organismo.

B. Agresión por sustancias irritantes

Este tipo de agresión además de ser muy común es la que lleva consigo más riesgos, ya que, además de provocar el proceso inflamatorio provoca un daño físico aún más agresivo. Dentro de esta clasificación entran también las radiaciones ya sean térmicas, ultravioleta y emanaciones radioactivas.

C. Etiología desconocida

Uno de los procesos inflamatorios de etiología desconocida los constituyen los procesos reumáticos y que sin embargo en la actualidad involucra a más de 16 millones de personas(2)

1.2. FISIOLÓGIA Y FISIOPATOLOGÍA DE LA INFLAMACIÓN.

Miller y cols.(4) en 1978, hacen referencia de los signos característicos de los procesos inflamatorios:

Rubor.

Calor.

Tumor.

Dolor.



Bowman y cols(5) en 1980 proponen un quinto signo en un proceso inflamatorio: " La alteración funcional ".

La fisiología de un proceso inflamatorio involucra una serie de fenómenos dentro de los cuales se encuentran:

A. INICIACIÓN DE LA INFLAMACIÓN

El primer fenómeno dentro de un proceso inflamatorio es una vasodilatación que involucra arteriolas y capilares (también conocidos como esfínteres precapilares), y aparecen los dos primeros signos descritos por Celso en el siglo I (2) , que son el CALOR Y RUBOR , que comúnmente se conocen como enrojecimiento, este proceso involucra un aumento de la permeabilidad capilar y un aumento en el foco inflamatorio de líquido, plasma sanguíneo en el cual se incluye anticuerpos y proteínas

Se presenta una liberación de sustancias llamadas mediadores químicos, dentro de los que se encuentran HISTAMINA (producida por los mastocitos) y SEROTONINA El proceso involucra una síntesis y liberación de PROSTAGLANDINAS Bowman y cols (5) proponen la liberación de sustancias llamada autocoides Estas sustancias producen la vasodilatación inicial:

Los lisosomas liberan proteasas y se produce una lisis parcial de las células endoteliales vasculares que han sido dañadas.

Se presenta un cambio en el metabolismo celular , esto es, las células cambian de un metabolismo aeróbico a un anaeróbico lo cual trae consigo una serie de fenómenos que involucra hipoxia, formación excesiva de ácido láctico, aumento de la presión osmótica celular y un descenso en el valor de pH celular. (6)



A nivel de coagulación sanguínea, se presenta una activación del factor XII, este fenómeno aumenta la permeabilidad capilar y la acción vasodilatadora.

B. PERÍODO DE ESTADO DE LA INFLAMACIÓN.

La signos descritos tienden a acentuarse dentro de este Período de alteración funcional , hay una marginación y ~~de~~ de leucocitos hacia el foco inflamatorio, comenzando el proceso de fagocitosis de los agentes causales del proceso inflamatorio, se presenta un proceso de ~~que~~ cuando se presenta la liberación de leucotaxina y la fijación del complemento del suero. El factor XII de la coagulación antes mencionado provoca una serie de reacciones y que presentan como consecuencia final el impedimento de la reabsorción del edema , también se conocen como tumor inflamatorio (tercer signo del proceso inflamatorio).

Se presenta también el cuarto signo del proceso : Dolor inflamatorio ocasionado por la liberación de los mediadores químicos mencionados incorporándose a estas la BRADIQUINA , dentro de este período se puede presentar en la mayoría de los casos aumento en la temperatura corporal, provocado por la liberación de endotoxinas bacterianas, parásitos y virus, que a su vez provoca la liberación de pirógenos endógenos por parte de los leucocitos, estos actuarán sobre el centro termorregulador, esta actividad va a ser mediada por las PROSTAGLANDINAS.(7)

Los datos de laboratorio que se presentan durante esta fase del proceso es una leucocitosis, con aumento de células polimorfonucleares en el foco inflamatorio.

C. INFLAMACION E INMUNIDAD.(11)

Como se mencionó anteriormente la inflamación es un proceso de protección del organismo, que involucra varios fenómenos y que tiene la finalidad de evitar la diseminación de los factores que provocan el proceso, para esto el cuerpo actúa desarrollando un



mecanismo de fijación en el cual se provoca un bloqueo de las vías sanguíneas y linfáticas que impiden su difusión.

Hay ciertos microorganismos que pueden evitar este proceso de fijación, uno de ellos es el *Streptococcus* el cual produce una estreptoquinasa, una enzima que lisa la fibrina y la hialuronidasa, que desdobra el ácido hialurónico (polisacárido esencial de la sustancia intercelular del tejido conectivo). Otro de ellos es el *Stafilococo*, que forman una coágula.

Por otra parte, en un proceso infeccioso interviene la inmunidad y como se sabe, es de dos tipos:

a. Inmunidad celular.

Este tipo de inmunidad es debida a los linfocitos T, la cual tiene como función la activación de macrófagos y pruebas de fijación de complemento

b. Inmunidad humoral.

Este tipo de respuesta se provoca cuando hay formación de anticuerpos o inmunoglobulinas, por los plasmocitos que son derivados de los linfocitos B, en una respuesta antígeno-anticuerpo.

D. CURACIÓN O RESTITUCIÓN.

Los fenómenos que conllevan la curación o restitución son los siguientes:

- a. Eliminación de microorganismos por fagocitosis o procesos de inmunidad
- b. Eliminación de fuente de sustancias irritantes.

En esta etapa hay una exudación de tumor inflamatorio debida a un restablecimiento del factor XII de la coagulación el cual retrasaba la absorción del tumor inflamatorio.

Por otra parte hay una regeneración total con cicatrización de las células vasculares que fueron dañadas, aunque en ocasiones se puede presentar una regeneración parcial o



incompleta debida a muerte celular o destrucción intensa (esta es debida principalmente a agresión por sustancias irritantes)

1.3. MEDIADORES QUÍMICOS DE LA INFLAMACION.

Dentro del inicio de un proceso inflamatorio se liberan sustancias llamadas mediadores químicos, los cuales se mencionan en resumen a continuación:

A. SEROTONINA O 5-HIDROXITRIPTAMINA.

Bowman y cols (5). describen a este mediador químico como una sustancia autacoide, sustancia que es sintetizada en el organismo a partir del aminoácido triptófano y que es almacenado principalmente en las plaquetas, de donde es liberado durante un proceso inflamatorio, aunque la serotonina promueve la vasodilatación y aumenta la permeabilidad capilar, su papel no se considera de gran importancia dentro del proceso inflamatorio, ya que las fármacos antiserotoninicos no actúan como antiinflamatorios he aquí la causa, aunque se le han atribuido la causa primordial del dolor inflamatorio(4)

B. HISTAMINA.

Bowman y cols (5) clasifican a la histamina como una sustancia autacoide, y que es sintetizada en todos los tejidos del cuerpo mediante la descarboxitación del aminoácido histidina, se almacena principalmente en los mástocitos tisulares y polimorfonucleares principalmente basófilos los cuales cuando sufren una desgranulación a causa de un proceso inflamatorio, liberan la histamina.

Al igual que la serotonina, la histamina juega un papel importante dentro de la vasodilatación y permeabilidad capilar, pero los antihistamínicos no son sustancias que promuevan la antiinflamación.



C. QUININAS.

Dentro de cualquier proceso inflamatorio tienen importancia las siguientes quininas:

a. BRADIQUINA.

También llamada cildina I, que es un nonapéptido, formado a partir de una alfa-2-globulina del plasma.

b. CILIDINA.

También llamada cildina II, lisibradiquinina, que es un decapeptido, formado a partir de una alfa-2-globulina del plasma.

Ambas quininas actúan una vez que el factor XII es activado en el plasma sanguíneo.

Estas quininas producen vasodilatación, (aunque la cildina II la produce en menor grado) y permeabilidad capilar, pero se les ha considerado como las principales sustancias provocadoras del dolor inflamatorio(4)

D. LAS PROSTAGLANDINAS.

Actualmente se acepta que estas sustancias juegan un papel importante dentro del proceso inflamatorio(5)

Las prostaglandinas son derivados del ácidos grasos no saturados y estructuralmente semejantes al ácido prostanoico ácido 7-(octilciclopentil) neotanoico.

Las prostaglandinas que tienen importancia dentro del proceso inflamatorio son las derivadas del ácido araquidónico, son de importancia las siguientes: PGE-2 , PGF-2 α .

En menor grado se encuentran PGD-2 , PGE-1 y PGL-1 o prostaciclina, todas estas sustancias son liberadas en un proceso inflamatorio, las acciones que sobrevienen a la liberación de la prostaglandinas son:(7)

- a. Se produce una vasodilatación intensa en vasos capilares y arteriolas.



b. Se aumenta la permeabilidad vascular

c. Se presenta un efecto de las prostaglandinas con la serotonina histamina que también son liberadas.

d. Hay una sensibilización de terminaciones nerviosas, por lo que aumenta la capacidad de percibir el dolor causado por la liberación de bradiquina y otras quininas. este fenómeno es conocido como (1,2).

1.4. QUIMIOTERAPIA ANTIINFLAMATORIA.(9)

Se ha mencionado repetidamente que los fármacos antiinflamatorios poseen propiedades antipiréticas y analgésicas.(1,2)

Las propiedades analgésicas, de estos fármacos pueden clasificarse en dos tipos: 2)

A. Fármacos hipnoanalgésicos: este tipo de sustancias además de tener la capacidad de aliviar el dolor, provocan sueño y farmacodependencia, por lo que debe de tenerse un estricto control en la administración de estos fármacos, dado que se consideran como adictivos.

B. Fármacos analgésicos, antipiréticos, este tipo de sustancias además de provocar analgesia provocan descenso de la temperatura corporal y no producen farmacodependencia.

Estas sustancias provocan disminución de los procesos inflamatorios. Una clasificación reciente de estos medicamentos es la siguiente.

1.4.1. ANTIINFLAMATORIOS NO ESPECÍFICOS.(10)

La mayor parte de estos fármacos antiinflamatorios pertenecen a este grupo y se caracterizan por inhibir cualquier proceso inflamatorio, no importando su naturaleza. dentro de este grupo se presenta una subclasificación:



A. Antiinflamatorios esteroides. Dentro de este grupo se encuentran los corticosteroides o glucocorticoides y la corticotropina.

B. Antiinflamatorios No esteroides. La mayor parte de los fármacos antiinflamatorios pertenecen a este grupo describiéndose la siguiente subclasificación(11)

a. SALICILATOS.

Son también llamados antiinflamatorios no específicos, no esteroides, analgésicos y antipiréticos. Dentro de este grupo se encuentra todos los derivados del ácido salicílico y son.

Salicilato de sodio.

Aspirina o ácido acetilsalicílico.

Benorilato.

Salicilato de metilo.

Salicilamida.

Difunisal.

El mecanismo de acción de estos fármacos se debe principalmente a dos tipos:

Acción periférica. Actúan principalmente sobre los mediadores que inducen el dolor especialmente un antagonismo con la bradiquina esta acción es de tipo directo, aunque algunos autores proponen la existencia de un mecanismo indirecto: La inhibición de la síntesis de las prostaglandinas(7)

Acción central. Actúan principalmente aumentando el umbral térmico del dolor. La acción antiinflamatoria se debe principalmente a la acción directa sobre el foco inflamatorio, disminución de la permeabilidad capilar.

Recientemente se ha postulado la teoría que los salicilatos actúan en la síntesis de la prostaglandinas, y que como se mencionó estas juegan un papel importante dentro del proceso inflamatorio (4,7,12)

b. PIRAZOLONAS Y DERIVADOS.

Los derivados de la pirazolonas son antiinflamatorios analgésicos, antipiréticos no salicilicos, de origen sintético obtenidos a partir del pirazol, compuesto de la familia heterociclica de 2 átomos de nitrógeno y 3 de carbono. Los derivados de importancia de esta familia son:

Antipirina o fenazona.

Propifenazona, isopirina o isopropilantipirina.

Aminopirina, amidopirina o aminofenazona.

Dipirona.

Fenilbutazona.

Oxifenbutazona.

El mecanismo de acción de estos fármacos, como analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios es semejante a los salicilatos, es decir:

La acción antiinflamatoria es directa sobre los tejidos(13), disminuyendo la permeabilidad capilar, produciendo un antagonismo de la quininas.

c. INDOLES, IMIDAZOLES Y DERIVADOS.

Son compuestos antiinflamatorios no esteroides, analgésicos, antipiréticos no salicilicos, son de origen sintético y considerados como de uso reciente, los compuestos principales que pertenecen a este grupo son:

Indometacina.

Sulindac.



El modo y mecanismo de acción de estos fármacos es semejante a los salicilatos y los derivados de la pirazonas, la acción antiinflamatoria es tisular y directa, provocando una disminución de la permeabilidad capilar, con antagonismo de quininas.(14, 13)

Por otra parte se menciona que estos derivados intervienen en la síntesis de prostaglandinas (7), por inhibición de la ciclooxigenasa o prostaglandina-sintetasa.(12)

d. ÁCIDOS ANTRANILICOS Y DERIVADOS. (1)

Se trata de un grupo de antiinflamatorios no esteroides, analgésicos, antipiréticos no salicilicos, este tipo de compuestos son relativamente nuevos, de origen sintético y que son derivados del ácido antranílico, dentro de los fármacos que pertenecen a este grupo son:

Ácido mefenámico.

Ácido flufenámico.

Ácido meclofenámico.

Ácido niflúmico.

Floctafenina.

El mecanismo de acción analgésicos, antipirética y antiinflamatoria de estos derivados es semejante a los compuestos mencionados anteriormente. En lo que se refiere a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, este juega un papel relevante, ya que estos fármacos se ha demostrado inhiben la acción de la enzima ciclooxigenasa o prostaglandina-sintetasa.(11)

e. ÁCIDOS ARILALCANOICOS - ÁCIDOS ARILACÉTICOS Y ARILPROPIÓNICOS.

Constituye una gama de antiinflamatorios de uso moderno no esteroides, analgésicos, antipiréticos no salicilicos, son de origen sintético, derivados del ácido acético y propiónico. Dentro de los fármacos de importancia en este grupos se encuentran:

**Derivados de ácidos anilacéticos (15)**

- Aclofenaco.
- Fliclofenaco.
- Diclofenaco.
- Tolmetina sódica.
- Zomepiraco sódico.
- Fentiazaco.

Derivados de ácidos anipropiónicos (16,17)

- Ibuprofen.
- Fenoprofeno.
- Ketoprofeno
- Indoprofeno.
- Naproxeno (17)

La acción antiinflamatoria de este grupo es utilizada principalmente en procesos reumáticos crónicos, la acción es tisular directa con disminución de la permeabilidad capilar en intervención discutida de las quininas, presentándose un efecto antagonista. Como se ha mencionado anteriormente este tipo de fármacos intervienen inhibiendo la síntesis de prostaglandinas, en especial la PGE-2 y la PGF-2 α , que son consideradas como las más importantes en el proceso de inflamación. (15)

f. DERIVADOS DEL PARA-AMINOFENOL.

Se trata de compuestos de origen sintético (18) que derivan del para-aminofenol, con propiedades antiinflamatorias, no esteroides, analgésicos, antipiréticos no salicílicos, a su vez derivados de la anilina o fenilamina. Los fármacos de importancia de este grupo son:



Fenacetina o acetofenetidina.

Paracetamol o acetaminofeno.

El mecanismo de acción de este tipo de fármacos es inhibiendo la síntesis de prostaglandinas en el organismo.(12)

g. OXICAMOS y SULFONANILIDAS.

Este tipo de fármacos son los que en la actualidad son de uso más común, ya que poseen una estructura completamente diferente, a todos los compuestos estudiados, no presentan la estructura de la anilina, ni del fenol. Son considerados como antiinflamatorios no esteroides, analgésicos, antipiréticos no salicílicos

Dentro de los fármacos que presentan estructura diferentes a las antes mencionadas se encuentran:

Piroxicam.(19,20)

Nimesulide.(21,22,23,24)

La acción antiinflamatoria es la principal de estos fármacos, son capaces de inhibir la síntesis de prostaglandinas (actúan sobre la ciclooxigenasa o prostaglandina-sintetasa), en especial la PGE-2 y la PGF-2 α , consideradas las más importante en el proceso inflamatorio.(12)

1.4.2. ANTIINFLAMATORIOS ESPECÍFICOS.

Este tipo de fármacos tienen la característica de que solamente actúan en procesos inflamatorios específicos, debido a esta propiedad son de importancia solamente para el tratamiento de tales procesos inflamatorios. Los compuestos de importancia dentro de este grupo son(2)

Colchicina.

Compuestos de oro.



Fármacos antipalúdicos: Cloroquina.

Penicilamina.

Salicilatos (en la fiebre reumática).

La acción antiinflamatoria de algunos de estos fármacos no están del todo definidos, varios autores mencionan la posibilidad de que sean supresivos(2), ya que cuando se retira la administración de estos se presentan recaídas en la enfermedad.



1.5. DEFINICIÓN Y FORMULACIÓN TÍPICA DE UNA SUSPENSIÓN ORAL.

Una suspensión farmacéutica puede considerarse como partículas de un sólido, distribuidas con cierta uniformidad en un vehículo en el cual el principio activo presenta una solubilidad mínima, generalmente las suspensiones farmacéuticas suelen clasificarse de acuerdo a Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 5a Ed.(25) como:

- Suspensiones orales.
- Suspensiones parenterales.
- Suspensiones tópicas.(Uso externo)
- Enemás.
- Oculares.

La Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos subraya el término de suspensión, La definición farmacopéica comienza así:

" Las suspensiones son un sistema disperso, compuesto de dos fases, los cuales contienen el o los principios activos y aditivos. Una de las fases, la continua o la externa es generalmente un líquido o un semisólido y la fase dispersa o interna, está constituida de sólidos (principios activos) insolubles, pero dispersables en la fase externa. En el caso de parenterales deben ser estériles.

La USP XXIII (25) da un énfasis especial al término suspensión ofreciendo definiciones específicas para la gran variedad de preparados orales, parenterales y oftálmicos, formulados de manera que se suspende una sustancia insoluble en un líquido en alguna etapa del proceso de fabricación.

La definición por parte de la USP XXIII empieza así: Las suspensiones son preparados de principios activos no disueltos, finamente divididos, dispersos en vehículos líquidos.



Actualmente una definición general de suspensión es la siguiente:

“ Un sistema de dos fases que consiste de un sólido finamente dividido y disperso en un fluido “. En la suspensión de un sólido en agua, cualquier diferencia entre los pesos específicos del sólido y del agua producirá la separación ya sea por sedimentación o flotación del sólido. Una suspensión de un sólido que tenga exactamente el mismo peso específico que el del agua a una temperatura dada será estable únicamente mientras el peso específico del sólido cambie en la misma proporción que el peso específico del agua al variar la temperatura. (27)

Las suspensiones presentan una serie de ventajas en comparación con otras formas farmacéuticas, algunas de ellas son:

- a. Para algunos pacientes el uso de suspensión es favorable por procesos de deglución.
- b. En muchos casos el uso de suspensiones modera el sabor desagradable de ciertos medicamentos.
- c. Por lo que se refiere a biodisponibilidad, una suspensión es más eficaz, superada únicamente por una solución, respecto a la biodisponibilidad del medicamento para su absorción.

Generalmente la rapidez de absorción de un medicamento administrado bajo la forma farmacéutica de suspensión, está limitada únicamente por la velocidad de disolución. No obstante, se expone inmediatamente a una superficie de gran área a los fluidos fisiológicos en las zonas de absorción. El medicamento administrado bajo la forma farmacéutica de tabletas o cápsulas pueden alcanzar este grado de dispersión, pero después de un espacio notable de tiempo.

**1.5.1. COMPONENTES TÍPICOS EN UNA SUSPENSIÓN ORAL. (28,29,30,31,32)**

Todas las fórmulas de una suspensión oral, contienen en general los siguientes componentes:

- Principio activo.
- Agente humectante.
- Agente suspensor.
- Agentes conservadores.
- Agentes edulcorantes.
- Agentes buffer o sistemas buffer.
- Agentes secuestrantes.
- Sabor.
- Color.
- Agua.

Dependiendo de las características del principio activo, así como las correspondientes especificaciones del producto se incluirán o eliminarán algunos otros componentes, pero en sí la mayor parte de las suspensiones presentan estos componentes.

A. AGENTES HUMECTANTES.

Los agentes humectantes son sustancias que modifican las características hidrofóbicas de las partículas y de esta forma disminuir el ángulo de contacto del sólido en el líquido, favoreciendo de esta forma la dispersión del mismo, y evitando la flotación del principio activo. Las características que deben de considerarse dentro de la elección de un agente humectante son las siguientes:



- Valor del H.L.B. (Balance hidrofílico-lipofílico): 6-9 para un agente humectante
- Solubilidad del principio activo en el agente humectante.

Durante la formulación debe de usarse el mínimo de agente humectante necesario para producir la dispersión adecuado de las partículas, cantidades excesivas pueden producir espuma o dar un sabor u olor indeseable al producto e invariablemente producir una defloculación de las partículas que se encuentran dispersas.

B. AGENTES SUSPENSORES (33, 34, 35, 36, 37)

Son sustancia que evitan la sedimentación de las partículas suspendidas, es decir ajustan la viscosidad de tal manera que los flóculos o partículas se mantengan en suspensión, con la características de que se permitan agitar y verter fácilmente. Estos agentes producen un vehículo estructurado, es decir forman una red mecánica donde atrapan a las partículas, formando una película resistente y no modificando la densidad de la suspensión.

De todos los agentes suspensores antes mencionados deberan considerarse sus características reológicas , así como el procedimiento de manufactura y mecanismo de dispersión, ya que de esta forma se utilizara el más adecuado.

C. AGENTES CONSERVADORES.

Son sustancia que evitan que la suspensión sufra un ataque microbiológico. Esto con la finalidad que durante todo el tiempo de vida útil del producto no presente una contaminación ya sea por hongos y/o microorganismos.

D. AGENTES EDULCORANTES.

En la mayoría de las suspensiones orales el uso de un agente edulcorante es necesario, ya sea para enmascarar sabores desagradables y en ocasiones por cuestiones de estética.



Dependiendo de las características que se deseen en la suspensión se realizará la elección del agente edulcorante.

E. AGENTES BUFFER O SOLUCIONES BUFFER.

Dependiendo de especificaciones farmacopelcas o características de estabilidad del producto se determinará el uso de agentes buffer es decir sustancias que ajustan el pH.

F. AGENTES SECUESTRANTES.

Ciertos compuestos en presencia de trazas de metales pesados sufren degradación por lo que se hace imprescindible el uso de sustancias que eviten esta degradación, estas sustancias actúan formando un complejo con estos metales.

G. SABOR Y COLOR.

Como se mencionó anteriormente en ocasiones ya sea para enmascarar sabores y colores es necesario el uso de estas sustancias, además de cubrir estos aspectos dan al producto una estética bastante aceptable hacia el consumidor.

1.5.2. TECNOLOGÍA DE LAS SUSPENSIONES ORALES.

Las suspensiones orales presentan ciertos factores físicos de importancia y que deben de tomarse en cuenta durante el desarrollo de la formulación.

Cuando se desarrolla la formulación de una suspensión oral, se desea que presente una estabilidad física óptima, esto depende de que las partículas en suspensión deban flocularse o



permanecer defloculadas. Las referencias bibliográficas, clasifican a las suspensiones en dos tipos:

A. Suspensión floculada.(34)

Este tipo de suspensión cumple con las siguientes características:

- Forman agregados suaves, esto debido a fuerzas de tipo Vander Waals entre partículas.
- Presentan fuerzas de atracción entre las partículas.
- Sufren sedimentación rápida y uniforme
- Presentan un máximo volumen de sedimentación.
- Forman un sobrenadante claro
- Son de fácil redispersión
- No forman empastelamiento o caking

B. Suspensión defloculada.(40)

Presentan las siguientes características:

- Microscópicamente presenta partículas individualmente aisladas.
- Presentan fuerzas de atracción entre partículas.
- Sufren sedimentación lenta y variable de acuerdo al tamaño de partícula.
- Presentan un mínimo volumen de sedimentación.
- Forman un sobrenadante turbio.
- Son de difícil redispersión.
- Forman sedimento empastelado o caking.

Los problemas e inconvenientes que se presentan en la mayoría de las suspensiones, es la separación en reposo o sedimentación. El propósito del formulador no es eliminar esta sedimentación, sino de reducirla al mínimo, es decir disminuir la velocidad de sedimentación.



Una suspensión para que sea satisfactoria deber de cumplir con ciertos criterios, a saber:

1. Deberá permanecer lo suficientemente homogénea por lo menos durante el tiempo necesario para extraer y administrar la dosis requerida después de la agitación del envase
2. Deberá de evitarse el fenómeno de cristalización o crecimiento de cristales, los cuales pueden provocar cacking.(32)

Las suspensiones orales deberán presentar las siguientes características

1. El medicamento en suspensión no deberá sedimentar rápidamente, para ello existen dos prototipos fundamentales de suspensiones:

A. Se admite que el producto insoluble sedimente, pero se puede suspender de nuevo con facilidad. Se produce separación de fases, pero no se presenta apelmazamiento.

B. El principio activo insoluble se mantiene en suspensión con escasa o nula separación de fases.

Por cuestiones de estética se considera que el segundo prototipo de suspensión es la más idónea dentro de la industria farmacéutica.

2. Las partículas del medicamento que presenten sedimentación deberán redispersarse con gran facilidad y mínimo esfuerzo al agitarse.
3. La suspensión no deber ser demasiado viscosa esto con fines de dosificación.
4. La suspensión deber presentar una estabilidad física y química durante el tiempo de caducidad del producto.
5. La suspensión oral deber presentar una resistencia al ataque microbiológico.

Se deber de determinar la consistencia física del producto en presencia de todos los excipientes de la fórmula, ya que estos influyen de manera determinante sobre el agente de suspensión.



Sin embargo, la selección del contenido del medicamento de la fórmula y del (los) agente (s) de suspensión para una suspensión esta determinada por las propiedades del principio activo.

1.5.3. PROBLEMAS EN EL DESARROLLO DE UNA FORMULACIÓN DE UNA SUSPENSIÓN ORAL - CAUSAS Y SOLUCIONES -

Cuando se desarrolla una suspensión oral una serie de dificultades se presentan, por lo que es necesario saber la causa de este problema para poder aplicar la acción correctiva correspondiente. Los problemas más comunes que se encuentran en el desarrollo se mencionan a continuación así como la(s) causa(s) y su solución más factible:

A. AGREGACIÓN O APELMAZAMIENTO.(31)

- Causas.

Aumento en el tamaño de los cristales, con fusión de cristales hasta la formación de un aglomerado o un cuerpo compacto sólido.

El sistema esta defloculado.

- Soluciones.

Modificar las características granulométricas del principio activo.

Aumentar la densidad de la suspensión oral.

Aumentar la viscosidad del vehículo de la suspensión oral.

Determinar el potencial zeta de la suspensión.

B. FENÓMENO DE CRISTALIZACIÓN POSTERIOR.(32)

- Causas.

Pelmatismo del principio activo.



Combinación de entidades del principio activo con diferentes estructuras (polvos cristalinos con polvos amorfos).

Se presenta una gran diferencia entre las características granulométricas.

Las variaciones entre la temperatura pueden producir enfriamiento de una solución saturada.

Un exceso de agente tensoactivo, esto provoca que el principio activo se solubilice con una posterior precipitación.

- Soluciones.

Reducir la tensión interfacial para reducir la energía superficial libre de las partículas.

Evitar el uso de entidades cristalinas diferentes.

Utilizar principios activos que no presenten grandes diferencias granulométricas, o en su caso utilizar un homogenizador dentro del proceso de fabricación para homogenizar el tamaño de partícula.

Crear sobre las partículas un recubrimiento protector , esto se logran con la adición de un coloide protector.

Determinar la concentración óptima del agente tensoactivo. Para su posterior variación en el vehículo de suspensión.

C. DEFLOCULACION DE LA SUSPENSIÓN.(30)

- Causas.

Concentración excesiva de electrolitos, causando un cambio en el potencial zeta de la suspensión.

Cristalización posterior de la suspensión.



- Soluciones.

Determinar las propiedades del medicamento.

Determinar la concentración óptima del agente tensoactivo, polímeros y electrolitos utilizados en la formulación.

Determinar la carga iónica del medicamento, agente de floculación y agente de suspensión.

Determinar una prueba a base de floculación controlada.

D. FLOTACIÓN.

- Causas.

El principio activo con características hidrofóbicas no está lo suficientemente humectado por el agente humectante, lo cual provoca que se presente aire adherido a las partículas.

- Soluciones.

Emplear en la formulación un agente humectante con características hidrofílicas.

Utilizar un agente tensoactivo no iónico para reducir el ángulo de contacto interfacial entre partículas.

Añadir a la formulación un exceso de una sustancia macromolecular con características fuertemente hidrofílicas.

E. SEDIMENTACION DE LA SUSPENSIÓN. (25)

- Causas.

Cantidad insuficiente del agente suspensor o tiene deficiente rendimiento.

Efecto electrolítico.



- Soluciones.

Evaluar diferentes concentraciones del agente de suspensión para mejorar la viscosidad.

Aumentar las características tixotropicas del sistema.

Determinar la cantidad de electrolitos y las cargas iónicas.

F. VARIACIÓN DE pH.

- Causas.

Sistema buffer insuficiente.

La carga superficial de las partículas se encuentra alterada.

Se presenta degradación del principio activo.

Contaminación microbiológica

- Soluciones.

Modificar el sistema buffer, evitando el uso excesivo de sales.

Determinar el carácter iónico del principio activo, agente tensoactivo y de los polímeros presentes en la formulación.

Determinar la estabilidad del principio activo y el tipo de productos de degradación.

Controlar el sistema de conservadores, realizar prueba de eficacia de conservadores.

G. CAMBIO EN LAS CARACTERÍSTICAS ORGANOLEPTICAS DE LA SUSPENSIÓN ORAL.

- Causas.

El saborizante presenta elevada reactividad. Los aldehídos se oxidan con facilidad y pueden actuar como agentes reductores para el principio activo.



Los ésteres efectúan intercambios con los radicales alcohólicos y/o ácidos para formar ésteres más estables

Reacción de los colorantes con el principio activo.

La suspensión lleva una carga excesiva de aire.

El agente de suspensión se flocula.

- Soluciones.

Realizar un estudio de evaluación de saborizantes. Este estudio se realizará de acuerdo al tipo de compuesto orgánico.

Determinar la reactividad de los saborizantes y colorantes. Determinar la estabilidad del colorante al pH empleado.

Evitar el atrapamiento de aire por parte del producto, ya sea desairear el producto o adicionar un agente antiespumante.

Determinar el contenido de electrolitos en la suspensión oral.

1.6. ESTUDIO DE PREFORMULACIÓN (39,40)

El desarrollo de los productos en la industria farmacéutica y de los sistemas de control de calidad, los cuales comenzarán con el producto final y a contracorriente llegarán las materias primas y el diseño de los productos, hicieron que la etapa conocida como preformulación, fuera una parte indispensable en el diseño de una forma farmacéutica. Se define como estudio de preformulación al proceso ubicado dentro de la investigación farmacéutica y que consiste en reunir y generar toda la información sobre un principio activo en estudio que facilite el desarrollo de una formulación, asegurando su estabilidad, seguridad y calidad, desde su fabricación hasta el momento de su administración. De igual forma la preformulación es una serie de estudios



que preceden al establecimiento de la fórmula final y de las instrucciones de trabajo para la producción de una forma farmacéutica, además de ayudar a establecer los estándares de calidad.

La preformulación, como un paso lógico de desarrollo de los productos, eventualmente se consideró como un requisito oficial (IND y NDA) en los Estados Unidos de America incluyendo una descripción de las características físicas, químicas y biológicas de los fármaco. Inicialmente fue referida, de manera especial, a los estudios de estabilidad química, aunque actualmente se refiere también a la estabilidad física (cambios de polimorfismo) y a otros parámetros.

En el estudio de preformulación se realiza la caracterización fisicoquímica del principio activo y en base a los resultados establecer la forma farmacéutica adecuada para este principio activo.

Durante el estudio de preformulación deberán de considerarse varios parámetros, que conllevan a la selección de la presentación química y física más conveniente, estos parámetros son:

Caracterización del principio activo.

Parámetros fisicoquímicos que afectan la biodisponibilidad del principio activo.

Estabilidad y compatibilidad del principio activo con los excipientes

Estudio de funcionalidad de principios activos y excipientes.

Dentro de este estudio farmacéutico deberán de cumplirse varios parámetros durante la selección de excipientes y que son:

Deberán de ser sustancias químicamente definidas.

Disponibilidad a nivel comercial.



Calidad adecuada y uniforme (química, física y biológica).

Aceptabilidad legal y sanitaria.

Costo reducido y calidad alta.

Existencia en cantidad adecuada.

De preferencia disponible y usado en otros productos de la compañía.

Estabilidad.

Compatible con principios activos.

Compatibilidad con excipientes.

Compatibilidad con material de empaque primario.


Nivel de concentración a usar.

Cantidad mínima posible.

Concentración mínima efectiva.

Evaluación de excipientes.

Cuando menos dos proveedores, en los excipientes críticos.

El diagrama de flujo mostrado en la figura 3 ( pag. 53) indica el procedimiento utilizado en el estudio de preformulación.

Cuando son controlados cada uno de estos puntos se logra desarrollar una formulación exitosa, estable y efectiva farmacológicamente, cuando estos parámetros no son controlados adecuadamente trae consigo una serie de implicaciones que van desde el alargamiento en el tiempo de desarrollo, altos costos y una cosa muy importante una MALA ESTABILIDAD del producto.



1.7. ESTUDIO DE FORMULACIÓN. (41)

ASPECTOS FUNDAMENTALES A CONSIDERAR ANTES DEL DESARROLLO DE LA FORMULACIÓN.

Antes de comenzar con el desarrollo de una formulación deberán considerarse una serie de directrices que ayudarán en la optimización de este proceso, estos son:

A. El formulador deber de conocer la hoja de datos analíticos del principio activo.

La hoja de datos analíticos del principio activo describe las propiedades físicas y químicas. Es esencial que cuando se diseñe la fórmula se tenga en cuenta los siguientes datos específicos del principio activo:

Fórmula estructural.

Pureza del principio activo.

Reacciones y productos de degradación.

Descripción del compuesto. (forma cristalina, olor, color sabor.).

pH , pKa.

Densidad.

Punto de fusión.

Solubilidad. En diversos solventes orgánicos: Agua, alcohol, glicerina, propilenglicol, aceite mineral.

Sensibilidad del principio activo : humedad, aire, pH, metales, luz.

La carga estática del principio activo.

Propiedades farmacológicas.

Toxicología del principio activo.

Métodos analíticos.



B. Compatibilidad del principio activo con los excipientes de una formulación típica de una suspensión.

Cuando se encuentra en la etapa final del desarrollo del producto, es necesario conocer desde un principio las limitaciones de la formulación propuesta a causa de estas incompatibilidades entre principio activo y excipientes.

Es aconsejable realizar un estudio previo de preformulación, en donde se realice un estudio de compatibilidad y caracterización de excipientes así como de proveedores para evitar estos problemas.

Durante el desarrollo de la suspensión deberán de establecerse varios prototipos de formulaciones, dentro de las que tenemos:

Prototipo de una formulación sencilla y económica.

Prototipo de una formulación factible y costosa.

Prototipo de una formulación funcional.

Estos tipos de suspensiones deberán de cumplir con todos los parámetros de control preestablecidos, además de asegurar la calidad, física, química y microbiológica.

De igual forma deberán de considerarse varios puntos:

Determinar las características probables del producto (variables dependientes).

Determinar la factibilidad del uso de un proceso y de ciertos excipientes (variables independientes).

Seleccionar constantes de la formulación.

Una vez cumplidos los puntos que engloban todo el proceso de formulación se desarrollará el producto para someterlo a una estabilidad acelerada en material de empaque primario.



La estabilidad es una propiedad de una forma farmacéutica y/o un principio activo, contenido en un determinado material de empaque para mantener entre límites especificados, durante el tiempo de almacenamiento, las características físicas, químicas, microbiológicas y terapéuticas que tenía en el momento de ser fabricado, el objetivo de los estudios de estabilidad, es establecer la vida útil y determinar las condiciones de almacenamiento para asegurar la integridad de la formulación y/o principio activo durante un tiempo determinado para que durante este lapso, el medicamento cumpla con los fines para los que fueron fabricados. El problema de inestabilidad de una formulación puede ser simplemente que el medicamento no llegue a ser efectivo a la dosis recomendada, o lo que podría ser peor, que los productos de la degradación formados puedan llegar a tener una alta toxicidad con los consecuentes efectos adversos en el paciente que está utilizando el medicamento.

El objetivo de los estudios de estabilidad, es proveer evidencia documentada de como las características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas de un medicamento varían con el tiempo bajo la influencia de factores ambientales, tales como temperatura, humedad y luz; y de esta forma establecer condiciones de almacenamiento adecuadas así como el período de caducidad.

Todos los análisis realizados durante el estudio de estabilidad acelerada deberán de realizarse con métodos analíticos confiables (Métodos indicadores de estabilidad). Esto significa que los métodos deberán de presentar las siguientes características:

- Especificidad.
- Linealidad.
- Exactitud y Precisión.
- Reproducibilidad y Repetibilidad.



Los estudios de estabilidad pueden presentarse en forma acelerada, durante un período de tres meses y en el cual se demuestre que el producto no pierde más de un 10% de la potencia mostrada en el análisis inicial.



El diagrama de flujo mostrado en la figura 1, indica el procedimiento a seguir durante el desarrollo de la formulación.

FIGURA 1 PROCEDIMIENTO GENERAL PARA EL DESARROLLO DE UNA FORMULACIÓN

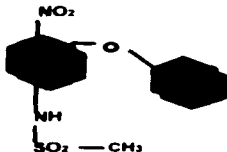




1.8. CARACTERIZACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO.

NIMESULIDE.

Fórmula desarrollada.

Fórmula condensada: $C_{13}H_{12}N_2O_5S$

Peso molecular: 308.31

Nombre químico:

N-(4-Nitro-2-fenoxifenil) metansulfonamida.

4- Nitro-2-fenoximetanosulfonamida.

R - 805.

PROPIEDADES FÍSICAS.**DESCRIPCIÓN.**

Polvo fino de color amarillo claro, inodoro, insaboro.

RANGO DE FUSIÓN. (26)

El nimesulide presenta un rango de fusión entre 147°C y 151°C.

PROPIEDADES FÍSICOQUÍMICAS.**ESPECTRO DE ABSORCIÓN AL INFRARROJO. (26)**

El nimesulide preparado en una dispersión de bromuro de potasio al 1% presenta picos máximos de absorberancia a las siguientes longitudes de onda:



- | | |
|--------------------------|-------------------------|
| a. 3284 cm^{-1} | f. 973 cm^{-1} |
| b. 1593 cm^{-1} | g. 906 cm^{-1} |
| c. 1518 cm^{-1} | h. 749 cm^{-1} |
| d. 1341 cm^{-1} | i. 515 cm^{-1} |
| e. 1152 cm^{-1} | |

Comparados con los picos obtenidos con la sustancia de referencia de nimesulide.

ESPECTRO DE ABSORCIÓN AL ULTRAVIOLETA. (26)

Una solución de la muestra con una concentración de 0.01 mg/ml de nimesulide en NaOH 0.01 N, presenta el mismo pico a una longitud de onda de 392 nm. que la solución de referencia preparada de la misma forma y con la misma concentración.

CROMATOGRAFIA EN CAPA FINA.

Soporte: Placas de silicagel 60 F₂₅₄

Fase móvil: Acetato de etilo en cloroformo (5% v/v).

Solución de referencia: Concentración 25 mg/ml en cloroformo.

Solución muestra: Concentración 25 mg/ml en cloroformo.

Volumen de inyección 4 μl .

Revelador : Luz ultravioleta.

No se observan manchas diferentes a las obtenidas por la referencia.

SOLUBILIDAD. (26)

Muy poco soluble en agua. Más soluble en alcohol, éter etílico y muy soluble en acetona.

Soluble en soluciones diluidas de álcalis.

PÉRDIDA AL SECADO. (26)

No más de 0.5% de su peso cuando se seca a 105°C durante 2 horas.

**RESIDUO DE IGNICIÓN (25)**

No más de 0.1 % en una muestra de 2 gramos.

METALES PESADOS (26)

Método II de FEUM 6a. Ed. No más de 20 ppm de plomo.

VALORACIÓN (43)

No menos del 98% y no más del 102 % utilizando Cromatografía líquida de alta resolución (CLAR).

Los compuestos relacionados I y II no deben de presentarse en más de 0.2 %.

FARMACOLOGÍA DEL NIMESULIDE (21,22,23,24,25)

El nimesulide es un antiinflamatorio no esteroide, que también posee propiedades analgésicas y antipiréticas.

El nimesulide inhibe la ciclooxigenasa, pero también se ha observado que el nimesulide bloquea las 2 vías de activación del complemento tanto la clásica como la alterna, por su efecto sobre C₃ y actúa como un "scavenger" de radicales de oxígeno libres (anión superóxido, hidróperóxido, peróxido de hidrógeno, hidróxilo y oxígeno univalente) producidos por los macrófagos y neutrófilos.

Por otra parte durante el transcurso del proceso inflamatorio se presenta la oxidación del ácido araquidónico, dando lugar de este modo a su potente acción antiinflamatoria.

Los radicales libres pueden alterar compuestos bioquímicos de manera reversible e irreversible dentro de los que se encuentran aminoácidos libres, ácidos nucleicos, carbohidratos, lípidos, lipoproteínas, proteínas además provocar daño tisular directo por alterar a moléculas presentes en el tejido conectivo.



Recientes descubrimientos indican que la elastasa de los neutrofilos induce sustancialmente la destrucción de los tejidos principalmente conjuntivo (vias respiratorias), de igual forma se ha descubierto que la alfa-1-antitripsina regula la actividad proteolitica de la elastasa y que es capaz de pasar de la circulación sanguinea a los tejidos inflamados, inhibiendo de esta forma a la enzima. Por lo que el nimesulide al inactivar los radicales, potencializa la actividad de la alfa-1-antitripsina dado que los radicales superóxido tiene afinidad por esta enzima

Por lo que el nimesulide disminuye en forma eficaz la biodisponibilidad de los radicales superóxido en el ambiente intracelular de los neutrofilos protegiendo la alfa-1-antitripsina, disminuyendo de esta forma la actividad de la Elastasa (daño tisular) y potenciando la actividad antiinflamatoria, he aqui la diferencia del nimesulide contra todos los demás antiinflamatorios no esteroides que no actuan sobre los radicales superóxidos.

El mecanismo del nimesulide sobre los radicales superóxidos es lo que lo diferencia de todos los demás antiinflamatorios que sólo inhiben la síntesis de prostaglandinas.

En forma experimental el nimesulide no induce cambios en la biosíntesis gástrica de prostaglandinas especialmente PGE_2 y PGI_1 que ayudan a la citoprotección gástrica, con esto se favorece la gran tolerancia con respecto a otros antiinflamatorios que presentan una gran incidencia de efectos colaterales principalmente gástricos.

El nimesulide se absorbe principalmente a nivel gastrointestinal con una marcada rapidez y casi completamente, no presentándose problemas con la ingesta simultánea de alimentos.

Se presentan niveles plasmáticos a partir de 1.27 hrs, ya que se une a proteínas plasmáticas en un 99%, encontrándose una vida media de 107 minutos.

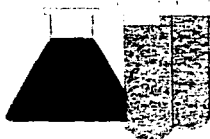


Posterior a la absorción se une a proteínas, se absorbe rápidamente 99% y posteriormente metabolizado al único metabolito identificado en plasma humano el 4-hidroxinimesulide. El nimesulide es excretado principalmente como fármaco biotransformado por vía urinaria. El resto es excretado por heces. El pico máximo de concentración sérica del nimesulide se encuentra cerca de 2.3 hrs. después de la administración oral, determinándose una vida media de 3.60 hrs.

El nimesulide está indicado en el tratamiento coadyuvante de inflamaciones, dolor y fiebre producidos por infecciones agudas de las vías respiratorias superiores. Afecciones periarticulares y del aparato musculoesquelético como tratamiento antiinflamatorio y analgésico de bursitis, tendinitis, luxaciones y esguinces. Por otra parte el nimesulide también está indicado en el tratamiento de dismenorrea, estados postquirúrgicos, padecimientos del tejido blando, artritis reumatoide, osteoartritis. El nimesulide está contraindicado en pacientes que presentan hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico y otros antiinflamatorios no esteroides.

Se encuentra contraindicado en pacientes con úlcera gastrointestinal o gastroduodenal en fase activa, así mismo en personas con insuficiencia renal, hepática o cardíaca. No es recomendado en pacientes con hipertensión arterial grave, citopenicos y a niños menores de 2 años.

Investigaciones recientes han demostrado que el nimesulide no presenta toxicidad embriofetal, por ser un fármaco nuevo no se recomienda el uso durante el embarazo. Pruebas recientes de laboratorio han demostrado que el nimesulide se encuentra en pequeñas cantidades en la leche materna, por lo que su administración no es recomendable durante la lactancia.



CAPITULO II

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

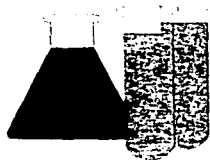


2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la actualidad se ha difundido enormemente el uso de quimioterapia antiinflamatoria a nivel pediátrico y geriátrico esto es debido a la aparición de nuevos agentes antiinflamatorios, los cuales además de poseer una mayor actividad antiinflamatoria que sus antecesores presentan una menor incidencia de efectos colaterales.

La inflamación es considerada como un proceso normal dentro del transcurso de un estado patológico, al restablecerse el estado de salud, este proceso puede continuar y ocasionar un daño aún mayor que el provocado por el estado patológico, es por esta razón que debe de utilizarse un agente antiinflamatorio.

El NIMESULIDE un agente antiinflamatorio de reciente descubrimiento, el cual en base a los estudios realizados presenta una gran potencia antiinflamatoria y menos efectos adversos, a nivel nacional solamente dos laboratorios producen este medicamento en dos presentaciones, tabletas y suspensión. Las suspensiones orales presenta una mayor biodisponibilidad que una tableta, por este motivo se pretende desarrollar una suspensión oral con un sabor agradable, ya que como el producto va encaminado hacia una población infantil y geriátrica, la aceptación que presenta la suspensión es mayor que una forma farmacéutica sólida como son las tabletas. Esta suspensión debe cumplir con una estabilidad física, química, microbiológica y farmacológica, esto con la finalidad de proporcionar una seguridad terapéutica cuando sea administrada al paciente.



CAPITULO III

OBJETIVOS



3. OBJETIVO GENERAL.

Desarrollar una formulación, química, física y fisicoquímicamente estable de una suspensión oral de nimesulide.

3.1 OBJETIVOS PARTICULARES.

1. Mediante un estudio de preformulación establecer y determinar los excipientes compatibles con nimesulide materia prima.
2. Realizar un estudio de formulación en base a los resultados obtenidos en el estudio de preformulación.
3. Someter el producto desarrollado a un estudio de estabilidad acelerada en frasco de polietileno de alta densidad blanco para 60 ml, como material de empaque primario.



CAPITULO IV

HIPOTESIS



4. HIPÓTESIS

El estudio de preformulación y formulación detalladamente establecido, permitirá desarrollar una formulación de suspensión oral de nimesulide, que cumpla con los parámetros de calidad establecidos internamente (Apariencia, pH, viscosidad, control microbiológico y valoración del principio activo), además de una aceptable estabilidad física, química y fisicoquímica..



CAPITULO V

MATERIAL Y MÉTODO



5. MATERIAL Y MÉTODO

5.1 MATERIAL.

Barras magnéticas de 1/2 pulgada.

Espátulas de acero inoxidable.

Frasco de PVC ámbar rosca 32 y tapa rosca 32.

Frasco polietileno de alta densidad blanco para 60 ml.

Vasos de acero inoxidable de 1 L.

Cromatofolios de Silicagel 60 F254.

MATERIAL DE VIDRIO.

Probetas de 100 ml.

Marca Pyrex.

Vasos de precipitados de 50, 250 y 500 ml.

Marca Pyrex.

Pipetas volumétricas de 1 y 10 ml.

Marca Pyrex.

Matraces volumétricos de 100 ml.

Marca Pyrex.

Cámara de elución.

5.2 EQUIPO E INSTRUMENTOS.

Cromatógrafo de Líquidos

Marca Beckman.

Potenciómetro.

Marca Beckman 50 pH meter.

Espectrofotómetro.

Marca Beckman 650i.

Balanza analítica.

Marca Bosch S2000.



Estufas de estabilidad (25°, 37°, 45°, 60°C).	Marca Feisa, modelo 132.
Cámara de humedad.	Marca Humicab 60.
Parrillas de agitación.	Marca Thermoline type 7200.
Aparato para determinar punto de fusión	Marca Point marca buchi 510 melting.
Refrigerador.	Marca Kelvinator.
Lampara de Luz UV.	Marca UVGL 25.
Viscosímetro Brookfield.	Modelo RVF.
Waring Comercial Blender.	Modelo 33BL79(700) Blender.
Centrifuga Clínica.	IEC Clínica Centrifuge Damon ICE
Espectrofotómetro al Infrarrojo.	Marca Perkin Elmer 1600 serie FTIR.
Balanza granataria.	Marca Ohaus 360 y 1600

5.3 REACTIVOS.

Hidróxido de sodio Lentejas	J.T. Baker S.A. DE C.V.
Sacarina sódica.	Distribuidora Química LEFE.
Sacarina.	Distribuidora Química LEFE.
Acesulfame K.	Hoechst UK Ltd.
Aspartame.	Sanofi Bio-Industries Ltd.
Ciclato de sodio.	Abbott Laboratories.
Azúcar granulada.	Distribuidora Azucarera ZAFRA.



Nipagin.	Industria Química del Centro.
Nipasol.	Industria Química del Centro
Acido benzoico.	Spectrum Chemical Mfg Corp.
Benzoato de sodio.	Proveedor Internacional de Químicos S.A. de C.V.
Imidurea.	International Sourcing Inc
Sorbato de potasio.	Spectrum Chemical Mfg. Corp.
Acido sórbico	Helm de Mexico
Kaolin.	RT VanderbiltCo Inc
Goma de xantano.	Proveedor Internacional de Químicos S.A. de C.V.
Celulosa microcristalina RC 581.	Electroquímica Mexicana SA. de C.V.
Goma acacia.	Gumix International Inc
Goma Guar.	Gumix International Inc.
Hidroxietilcelulosa.	Amerchol Corp
Alginato de propilenglicol.	Kelco Division of Merck & Co Inc.
Alginato de sodio.	Kelco Division of Merck & Co Inc.
Silicato de magnesio y aluminio	Alberto Gironella S.A
Carbomer.	BF Goodrich Company
Carboximetilcelulosa sódica.	Aceto Corporation.
Etilcelulosa.	Dow Chemical Company.
Ácido cítrico.	SAFE Iberoamericana S.A. de C.V.
Citrato de sodio.	Dermet de México S.A. de C.V.



Acido etilendiamino tetraacetico.	Rhone Poulenc Chemical.
Citrato de Potasio.	Spectrum Chemical Mfg. Corp
Ascorbato de sodio.	BASF Corporation.
Metabisulfito de sodio.	EM Industries Inc
Laurilsulfato de sodio.	OCA Mexicana S.A. de C.V.
Propilenglicol.	Industria Quimica del Centro
Sorbitol 70 %	Distribuidora Quimica LEFE.
Glicerna Q.P.	Glitorre S.A. de C.V
Aceite mineral	Industria Quimica del Centro.
Pluronic L61	Romequim S.A. de C.V.
Pluronic L62	Romequim S.A. de C.V.
Dimeticona.	Quimica San Diego (Dow Corning)
Tween 80	Croda Inc.
Alcohol Etilico.	Faviral S.A. de C.V.
Sabor Piña- Coco.	Tastemaker S.A. de C.V.
Sabor fresa	Tastemaker S.A. de C.V.
Sabor cereza.	Tastemaker S.A. de C.V.
Sabor Coco.	Tastemaker S.A. de C.V
Sabor Durazno.	Tastemaker S.A. de C.V.
Nimesulide.	L. S. Raw Materials. LTD.
Sustancia relacionada I(2-fenoximetanosulfonilida)	L.S. Raw Materials. LTD.
Sustancia relacionada II	L.S. Raw Materials. LTD.
(2,4-dinitro-6-fenoximetanosulfonilida)	



5.4. MÉTODO

5.4.1. CARACTERIZACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO.

El análisis fisicoquímico y químico del Nimesulide se realizó de acuerdo a los métodos generales de análisis descritos en la FEUM 5a Ed (26) y U.S.P. XXIII(27).

El estudio físico (granulometría, densidad aparente, densidad compactada, velocidad de flujo y ángulo de reposo) del Nimesulide materia prima se realizó de acuerdo al siguiente procedimiento

GRANULOMETRÍA

1. Colocar sobre una superficie plana y lisa, malla de acero inoxidable, en el orden indicado:

- | | |
|------------------|-----------------|
| A. Base. | F Malla No 30 |
| B. Malla No. 100 | G Malla No. 20 |
| C. Malla No. 80 | H. Malla No. 12 |
| D. Malla No. 60 | I TAPA |
| E. Malla No. 40 | |

2. Pesar con exactitud 100 g de muestra, equivalente al 100 % de la masa.

3. Colocar la muestra sobre la malla No. 12, tapar

4. Deslizar en forma vertical, de modo uniforme durante 10 minutos.

5. Una vez transcurrido el tiempo, pesar la cantidad de polvo retenido en cada una de las mallas.


6. Expresar los resultados en por ciento bajo el siguiente formato.

RM 12 RM 40 RM 100

RM 20 RM 60 AM 100 RM: Retenido en malla.

RM 30 RM 80 AM: A través de malla.

**VELOCIDAD DE FLUJO Y ÁNGULO DE REPOSO.**

1. Colocar sobre una superficie plana y lisa, el soporte universal y embudo de acero inoxidable de acuerdo a la figura 2. ( pag 51)
2. Pesar con exactitud 100 g de Nimesulide materia prima
3. Colocar la muestra dentro del embudo, tapándolo por la parte inferior
4. Tomar el tiempo de caída libre de la muestra con un cronometro
5. Reportar el resultado en gramos por segundo.
6. La muestra deber tener caída libre, si no es así se dice que no presenta flujo libre.
7. Del montículo derivado de la caída libre de la velocidad de flujo medir la altura en la parte central con la ayuda de una espátula.
8. Marcar la circunferencia del montículo y determinar el diámetro de la misma
9. Realizar los cálculos de acuerdo a la relación:

Altura

arcTang del ángulo : -----

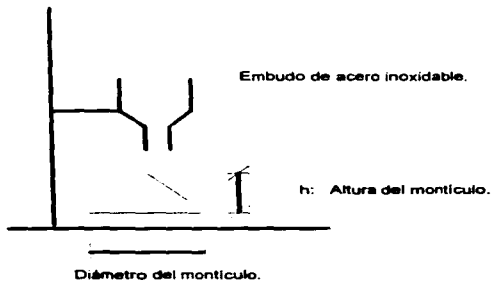
Radio



FIGURA 2.

Esquema representativo del aparato utilizado para la determinación de la velocidad de flujo y ángulo de reposo para NIMESULIDE materia prima.

Soporte universal.



**DENSIDAD APARENTE Y DENSIDAD COMPACTADA.**

1. Pesar con exactitud una probeta de plástico de 100 ml.
2. Adicionar el polvo hasta la marca de 100 ml. y pesar la probeta con la muestra.
3. Determinar el peso neto del polvo.
4. Reportar el resultado en gramos por ml.
5. Para determinar la densidad compactada se utilizará esta misma probeta.
 6. A una altura de 5 cm dejar caer la probeta 20 veces en forma perpendicular a la superficie.
 7. Medir el volumen del polvo compactado en la probeta.
 8. Reportar el resultado en gramos por ml.

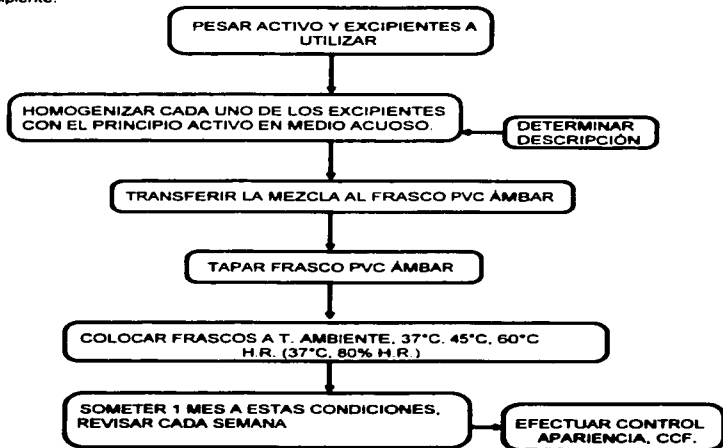


5.5. PREFORMULACIÓN.

Para realizar el estudio de preformulación se utilizará la metodología mostrada en el diagrama de flujo de la figura 3

FIGURA . 3

Procedimiento realizado en el estudio de preformulación "compatibilidad fármaco - excipiente."





De acuerdo al estudio bibliográfico realizado acerca de los componentes más comúnmente utilizados en la formulación de suspensiones orales (29,32), los excipientes que serán sometidos a estudio de compatibilidad de acuerdo al diagrama de flujo de la figura No 3

(ver pag. 53) , son los siguientes:

FUNCIÓN	No EVALUADO DE EXCIPIENTES	PRINCIPIO ACTIVO
Viscosantes	12	Nimesulide
Conservadores	7	Nimesulide
Humectantes	5	Nimesulide
Tensoactivos	2	Nimesulide
Buffer	2	Nimesulide
Antiespumantes	3	Nimesulide
Edulcorantes y Saborizantes	11	Nimesulide.
Cochinilla	3	Nimesulide.

Los excipientes antes mencionados se someterán en relación 1:1 con el nimesulide materia prima en medio acuoso.



5.6 FORMULACIÓN.

Después de realizado el estudio de preformulación (compatibilidad de excipientes con principio activo) se realizó una caracterización de los excipientes que no presentaron incompatibilidad con el principio activo bajo las condiciones que se mencionan en el diagrama de flujo de la figura 3 (⁴⁵ pag 53)

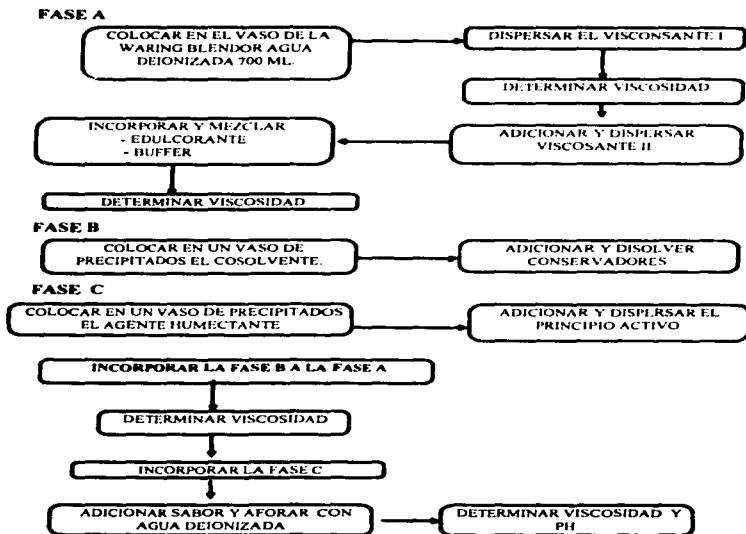
Esta caracterización se realizó por medio de un análisis de cromatografía de capa fina y aspecto físico de las muestras del excipiente con el principio activo, de igual forma se determinar a su vez diferentes proveedores.

Obtenidos los resultados de esta caracterización se procedió a la propuesta de formulaciones en la cual se mantendrá como constante el principio activo (1 g por cada 100 ml de suspensión). (45)

La metodología utilizada para la fabricación de los lotes se expone en la figura No 4 (⁴⁶ pag. 56) .



FIGURA . 4 : METODOLOGÍA UTILIZADA PARA LA FABRICACIÓN DE LOTES PILOTO



**5.7. ESTABILIDAD ACELERADA.**

El estudio de estabilidad acelerada se realizó de acuerdo al siguiente protocolo:

PROTOCOLO DE ESTABILIDAD ACELERADA.

PRODUCTO : NIMESULIDE SUSPENSIÓN ORAL.

RESUMEN.

Se evaluó la estabilidad sobre tres lotes piloto de Nimesulide suspensión oral a diferentes condiciones, en material de empaque primario, en el cual se pretende comercializar el producto. El análisis de la suspensión se realizó mediante técnicas desarrollada en laboratorios PROTEIN S.A de C.V. (43)

MUESTRAS:

No de lote	Tamaño de lote	Tamaño de muestra.
No 1	3.0 L	45 frascos.
No 2	3.0 L.	45 frascos.
No 3	3.0 L.	45 frascos.

CONDICIONES DE ALMACENAJE:

Temperatura y humedad ambiente. (Control interno)

40°C +/- 2° C a humedad ambiente.

4°C +/- 2° C (Control interno)

30° C +/- 2° C a humedad ambiente.

Ciclaje (4° - 45° 24 hrs por 24 hrs) Control interno

ENVASE PRIMARIO:

Frasco polietileno de alta densidad blanco opaco con capacidad para 60 ml.



PERIODO DE MUESTREO:

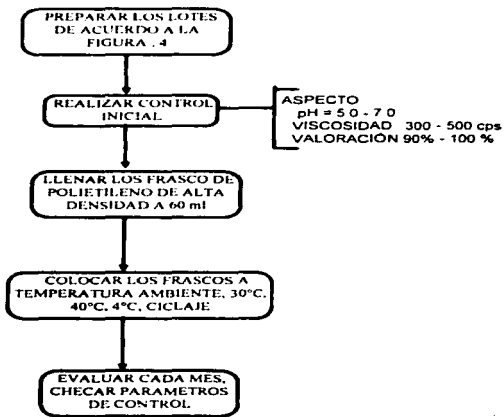
Se sometieron muestras suficientes de cada lote en su envase primario, para realizar un muestreo a los 30, 60 y 90 días, bajo las condiciones antes mencionadas y analizadas con el método indicador de estabilidad

El diagrama de flujo mostrado en la figura . 5 representa el estudio de estabilidad acelerada.



FIGURA 5

ESTABILIDAD ACELERADA DE LA SUSPENSIÓN ORAL ANTIINFLAMATORIA DE NIMESULIDE



**5.8. EVALUACIÓN FÍSICA Y QUÍMICA DE LA SUSPENSIÓN ORAL.**

A. APARIENCIA: Suspensión homogénea, de color amarilla claro, viscosa, libre de grumos y partículas extrañas, con olor y sabor característico con escasa sedimentación a las 24 horas de reposo.

B. pH 5.0 - 7.0

C. VISCOSIDAD. 300 - 500 cps.

D. CONTROL**MICROBIOLÓGICO.****CUENTA**

MICROBIANA. No más de 100 UFC por ml de suspensión.

PATÓGENOS. Ausentes.

HONGOS Y No más de 10 colonias por ml de muestra.

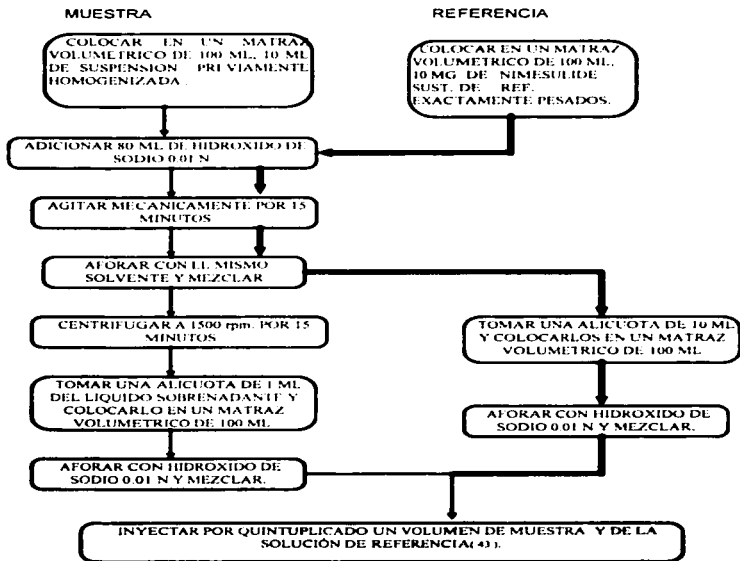
LEVADURAS.

E. VALORACIÓN. No menos del 90% y no más de 110% de lo indicado en el marbete.
El método utilizado en la valoración del principio activo se muestra en la figura 6 (^o pag. 61).



FIGURA 6.

MÉTODO ANALÍTICO UTILIZADO PARA LA CUANTIFICACIÓN DEL NIMESULIDE EN LA SUSPENSIÓN ORAL(44)





CAPITULO VI

RESULTADOS.



6. RESULTADOS

6.1 CARACTERIZACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO.

Los resultados obtenidos en la caracterización fisicoquímica de NIMESULIDE materia prima se representan en la Tabla No 1

TABLA No 1

RESULTADOS DE LA CARACTERIZACIÓN FISICOQUÍMICA DE NIMESULIDE

CONTROLES	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
DESCRIPCIÓN.	Polvo amarillito cristalino , inodoro e insaboro.	CONFORME
IDENTIFICACIÓN.	A. El espectro al IR. exhibe máximos a la misma longitud de onda en una muestra de NIMESULIDE Sref B. El espectro al UV. exhibe máximos a la misma longitud de onda que una solución de referencia preparada de igual manera	CORRESPONDE. (Ver espectro al IR) CORRESPONDE (ver espectro al UV)



SOLUBILIDAD.	Casi insoluble en agua, soluble en metanol, etanol, acetona, cloroformo y soluciones alcalinas.	CORRESPONDE
PUNTO DE FUSIÓN.	147° - 151° C	149° C
PÉRDIDA AL SECADO.	No más de 0.5 % (105° C , 2 horas)	0.14 %
RESIDUO DE IGNICIÓN	No más de 0.1 %	0.013 %
METALES PESADOS.	No más de 20 ppm	Menos de 20 ppm
VALORACIÓN.	98.0 % - 102.0 %, calculado en base seca.	99.50% (Ver cromatograma)
IMPUREZAS.	No más de 0.2 %	Menos de 0.2 % (Ver cromatograma)

```

ReadSamples Tabulate +-eScans Scatter Meta Method SaveClear Print Quit
Scan directory: VIEW Autoprint: [No ] Method name: A:\DEFAULT
Start w/: 200 nm Autosave: [No ] Autosave name: [A:\]SCANS
End w/: 800 nm Scans per sample: 1 Sampling device: None
Overlay scans: [Yes] Interval: 35.00 [sec] Scan speed: 1200 nm/min

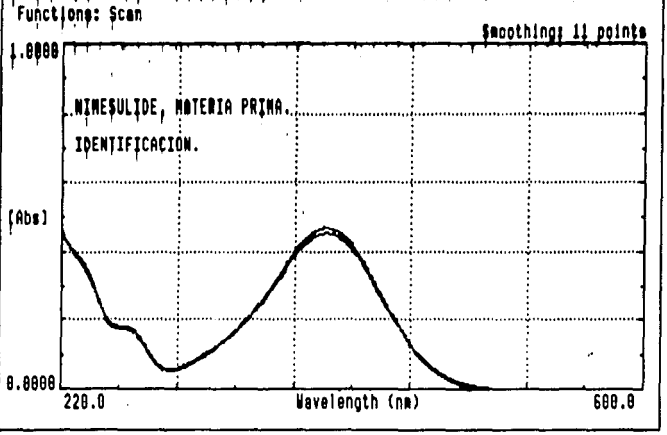
B:\APQL1001 (1200) B:\APQL1002 (1200)

```

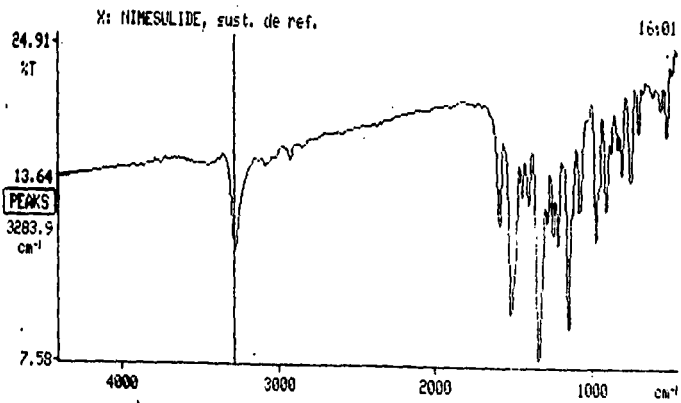
```

Zoom ZoomOut Trace Function Autoscale Annotate Print

```



2025 RELEASE UNDER E.O. 14176
 NATIONAL ARCHIVES
 COLLEGE PARK, MARYLAND 20740





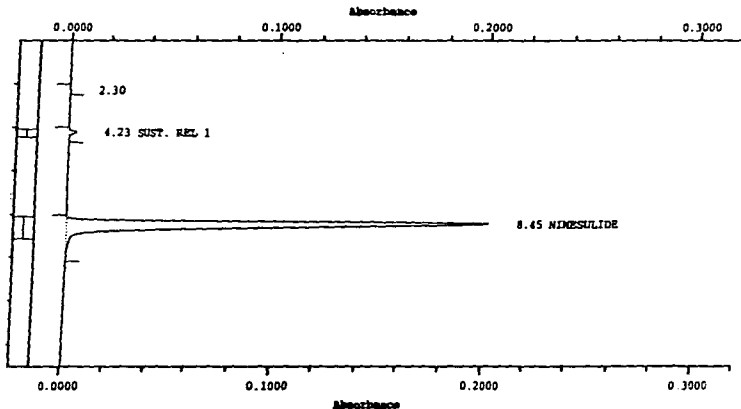
Type	Sample Name	Sample Amount	Int Std Amount	Scale Factor	Mr. Lnj	Vial Nr.	Inject Vol ul.
unk	19130554			1.00000	1 / 1		

(from File)

Peak Number	Retention Time	Component Name	Efficiency	Capacity Factor	Tailing Factor	Peak Resolution	Peak Area	Peak Height
1	4.214	SUST. REL 1	4569.5908	7.46735	1.85368	11.08941	0.62186	0.00373
2	8.453	NIMESULIDE	4630.9546	15.90652	1.38658	11.29145	64.21316	0.20136

64.83502 0.20508

Efficiency: 21592





Los resultados de la caracterización física de NIMESULIDE materia prima se muestra en la tabla No 2.

TABLA No 2 CARACTERIZACIÓN FÍSICA DE NIMESULIDE MATERIA PRIMA

DETERMINACIÓN	RESULTADO.	OBSERVACIONES	
GRANULOMETRÍA.	R M. 20 R M. 30 R.M. 40 R M 60	R M 80 R M. 100 A M. 100	La muestra de nimesulide presenta cargas por consiguiente adherencia a las mallas de acero inoxidable por lo que no fue posible su determinación
VELOCIDAD DE FLUJO.	No presenta flujo libre	No presenta flujo libre	
ÁNGULO DE REPOSO.	38.54 °	El ángulo de reposo se determinó en forma forzada.	
DENSIDAD APARENTE.	0.2370 g/ml	Valor teórico: 0.2100 - 3100 g/ml	
DENSIDAD COMPACTADA.	0.4150 g/ml	Valor teórico: 0.3980 - 0.4970 g/ml	



6. 2 ESTUDIO DE PREFORMULACIÓN.

La caracterización y selección de excipientes para el desarrollo de la formulación se realizó en forma cualitativa por medio del aspecto físico y cromatografía en capa fina, en muestras sometidas a las condiciones mostradas en la figura 3 (pag 53)

Esta caracterización tuvo una duración de un mes, la revisión se realizó cada semana

Se observaron los siguientes resultados

Componentes	Evaluados	Compatibles
VISCOSANTES	12	8
CONSERVADORES	7	4
HUMECTANTES	5	5
BUFFER.	2	2
TENSOACTIVOS	2	1
ANTIESPUMANTES	3	3
EDULCORANTES Y		
SABORIZANTES	11	11
COSOLVENTES	3	3



6.3. FORMULACIÓN.

En la tabla No 4 se presentan las formulaciones propuestas y desarrolladas para la suspensión oral de NIMESULIDE

TABLA No 4

FORMULACIONES EFECTUADAS PARA EL DESARROLLO DE NIMESULIDE SUSPENSIÓN ORAL.

COMPONENTE	FÓRMULA I (GRAMOS POR CADA 100 ml.)									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
NIMESULIDE.	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
VISCOSANTE I	0.200	0.175	0.150	0.175	0.175	0.175	0.175	0.175	0.175	0.175
VISCOSANTE II	0.800	0.800	0.800	0.800	0.800	0.800	0.800	0.800	0.800	0.800
EDULCORANTE	0.200	0.200	0.200	0.100	0.050	0.025	0.050	0.050	0.050	0.050
CONSERVADOR I	0.180	0.180	0.180	0.180	0.180	0.180	0.180	0.180	0.180	0.180
CONSERVADOR II	0.020	0.020	0.020	0.020	0.020	0.020	0.020	0.020	0.020	0.020
HUMECTANTE I	3.000	3.000	3.000	3.000	3.000	3.000	—	—	—	—
BUFFER I	0.150	0.150	0.150	0.150	0.150	0.150	0.150	0.150	0.150	0.150
BUFFER II	0.800	0.800	0.800	0.800	0.800	0.800	0.800	0.800	0.800	0.800
HUMECTANTE II	—	—	—	—	—	—	7.500	10.000	7.500	7.500
ANTI-ESPUMANTE	—	—	—	—	—	—	—	—	0.100	0.400
COSOLVENTE	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
SABOR	0.100	0.100	0.100	0.100	0.100	0.100	0.100	0.100	0.100	0.100
AGUA DEIONIZADA. c.b.p.	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0



En la tabla No 5 se describen las diferentes etapas del desarrollo de la formulación de NIMESULIDE suspensión oral.

TABLA No 5.

ESTUDIOS REALIZADOS PARA EL DESARROLLO DE LA SUSPENSIÓN ORAL DE NIMESULIDE.

FORMULACIÓN	ESTUDIO
1,2,3	Se evaluaron 3 niveles de agente viscosante
4,5,6	Se evaluaron 3 niveles de agente edulcorante.
7,8	Se evaluaron 2 niveles de agente humectante.
9, 10	Se evaluaron 2 niveles de agentes Antiespumantes.



En base a los resultados del estudio de preformulación y formulación la fórmula que se desarrollo y se propuso para someterse al estudio de estabilidad acelerada fue la siguiente:

FÓRMULA.

Cada 100 ml contienen:

Nimesulide micronizado.	1.000	g.
Viscosante I	0.800	g
Viscosante II	0.175	g.
Humectante I	7.500	g
Conservador I	0.180	g.
Conservador II	0.020	g.
Cosolvente	1.000	ml.
Buffer I	0.150	g.
Buffer II	0.800	g
Edulcorante	0.050	g
Sabor	0.100	g.
Agua deionizada c.b.p.	100.000	ml.

Los parámetros que se tomaron como referencia en el análisis del producto se muestran en la tabla 6.



TABLA 6

CONTROLES INICIALES A PRODUCTO TERMINADO.

PARÁMETRO	ESPECIFICACIÓN.
ASPECTO.	Suspensión homogénea, libre de grumos y partículas extrañas, viscosa, de color amarillo paja, con ligera o nula sedimentación a las 24 horas de reposo, con olor y sabor característico.
pH.	5.0 - 7.0
VISCOSIDAD.	300 - 500 cps. Spin No 2, 60 segundos, Brookfield RVF.
VALORACIÓN.	90 - 110 % de lo indicado en el marbete. (900 - 1100 mg / 100 ml)
CYA. MICROBIANA. PATÓGENOS. HONGOS Y LEVADURAS.	No más de 100 UFC / ml. Negativos. No más de 10 colonias / ml.



Los resultados iniciales de los tres lotes que fueron sometidos a estabilidad acelerada se muestran en la tabla No 7.

TABLA No 7

RESULTADOS INICIALES DE LOS LOTES SOMETIDOS A ESTABILIDAD ACCELERADA

PARÁMETRO	LOTE 1	LOTE 2	LOTE 3
ASPECTO	suspensión homogénea, libre de grumos y partículas extrañas, viscosa, de color amarillo paja, con ligera o nula sedimentación a las 24 horas de reposo, con olor y sabor característico.	suspensión homogénea, libre de grumos y partículas extrañas, viscosa, de color amarillo paja, con ligera o nula sedimentación a las 24 horas de reposo, con olor y sabor característico.	suspensión homogénea, libre de grumos y partículas extrañas, viscosa, de color amarillo paja, con ligera o nula sedimentación a las 24 horas de reposo, con olor y sabor característico.
pH.	5.53	5.60	5.56
VISCOSIDAD.	390 cps.	400 cps.	400 cps.
VALORACIÓN.	100.61 %	99.93 %	104.53 %
Cuenta microbiana.	Menos de 100 UFC	Menos de 100 UFC	Menos de 100 UFC
Patógenos	Ausentes	Ausentes	Ausentes
Hongos y levaduras	Menos de 10 col.	Menos de 10 col	Menos de 10 col



La fórmula propuesta fue sometida a estabilidad acelerada durante 3 meses a las siguientes condiciones:

- Temperatura ambiente (Control interno)
- Temperatura de 40°C +/- 2 ° C a humedad ambiente
- Temperatura 30°C +/- 2 ° C a humedad ambiente.
- Temperatura de 4°C (control interno)
- Temperatura Ciclaje 4°C - 45 ° C (control interno)

Los resultados obtenidos de este estudio se resumen en las tablas 7,8,9,10,11.

TABLA 7. Resultados de estabilidad acelerada para nimesulide suspensión oral

RESULTADOS A TEMPERATURA AMBIENTE (CONTROL INTERNO).

C. Cumple los requisitos N. Negativos. Resultados de valoración en %

PARAMETRO	TIEMPO (MESES)								
	1 ^{er} MES			2 ^o MES			3 ^{er} MES		
	Lote 1	Lote 2	Lote 3	Lote 1	Lote 2	Lote 3	Lote 1	Lote 2	Lote 3
Aspecto: Suspensión homogénea libre de grumos y partículas extrañas viscosas, de color amarillito pálido, con ligera o nula sedimentación a las 24 horas de reposo, con olor y sabor característico	sin cambio	sin cambio	sin cambio	sin cambio	sin cambio	sin cambio	sin cambio	sin cambio	sin cambio
pH: 5.0 - 7.0	5.50	5.52	5.64	5.48	5.56	5.60	5.55	5.61	5.58
Viscosidad: 300 - 500 cps spin 2, 60 segundos, 20 rpm Brookfield Modelo RVF.	380 cps	380 cps	400 cps	390 cps	390 cps	400 cps	380 cps	390 cps	390 cps
Valoración: 90% - 110 % de lo indicado en el marbete. 900 mg - 1100 mg por cada 100 ml de muestra.	100.64	99.86 %	104.43	100.60	99.78 %	104.54	100.57	99.93 %	104.03
Cuenta microbiana Patógenos Hongos y levaduras.	C N C	C N C	C N C	C N C	C N C	C N C	C N C	C N C	C N C



TABLA 8. Resultados de estabilidad acelerada para nimesulide suspensión oral.

RESULTADOS A TEMPERATURA DE 40° C Y HUMEDAD AMBIENTE.

C. Cumple los requisitos N. Negativos. Resultados de valoración en %

PARAMETRO	TIEMPO (MESES)								
	1 ^{er} MES			2 ^o MES			3 ^{er} MES		
	Lote 1	Lote 2	Lote 3	Lote 1	Lote 2	Lote 3	Lote 1	Lote 2	Lote 3
Aspecto: Suspensión homogénea libre de grumos y partículas extrañas viscosas, de color amarillo paja, con ligera o nula sedimentación a las 24 horas de reposo, con olor y sabor característico.	sin cambio	sin cambio	sin cambio	sin cambio	sin cambio	sin cambio	sin cambio	sin cambio	sin cambio
pH: 5.0 - 7.0	5.51	5.54	5.59	5.51	5.51	5.61	5.58	5.56	5.57
Viscosidad: 300 - 500 cps espín 2, 60 segundos, 20 rpm Brookfield Modelo RVF.	380 cps	380 cps	400 cps	380 cps	390 cps	390 cps	390 cps	390 cps	400 cps
Valoración: 90% - 110 % de lo indicado en el método. 900 mg - 1100 mg por cada 100 ml de muestra.	100.33	100.12	103.88	100.47	99.98 %	103.63	100.50	99.82	103.24
Cuenta microbiana	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Patógenos	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Hongos y levaduras.	C	C	C	C	C	C	C	C	C



TABLA 9. Resultados de estabilidad acelerada para nimesulide suspensión oral

RESULTADOS A TEMPERATURA 30° C Y HUMEDAD AMBIENTE.

C. Cumple los requisitos N. Negativos. Resultados de valoración en %

PARAMETRO	TIEMPO(MESES)								
	1 ^{er} MES			2 ^o MES			3 ^{er} MES		
	Lote 1	Lote 2	Lote 3	Lote 1	Lote 2	Lote 3	Lote 1	Lote 2	Lote 3
Aspecto: Suspensión homogénea libre de grumos y partículas extrañas viscosas, de color amarillo paja, con ligera o nula sedimentación a las 24 horas de reposo, con olor y sabor característico.	sin cambio	sin cambio	sin cambio	sin cambio	sin cambio	sin cambio	sin cambio	sin cambio	sin cambio
pH: 5.0 - 7.0	5.48	5.49	5.51	5.46	5.44	5.51	5.50	5.51	5.53
Viscosidad: 300 - 500 cps. spIn 2, 60 segundos, 20 rpm Brookfield Modelo RVF.	400 cps	400 cps	400 cps	400 cps	400 cps	410 cps	390 cps	400 cps	400 cps
Valoración: 90% - 110 % de lo indicado en el marbete. 900 mg - 1100 mg por cada 100 ml de muestra.	100.52	100.03	104.60	101.00	100.07	104.42	100.82	100.01	103.99
Cuenta microbiana	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Parásitos	N	N	N	N	N	N	N	N	N
M hongos y levaduras.	C	C	C	C	C	C	C	C	C



TABLA 10. Resultados de estabilidad acelerada para nimesulide suspensión oral.

RESULTADOS A TEMPERATURA 4° C (CONTROL INTERNO).

C. Cumple los requisitos N. Negativos. Resultados de valoración en %

PARAMETRO	TIEMPO(MESES)								
	1 ^{er} MES			2 ^o MES			3 ^{er} MES		
	Lote 1	Lote 2	Lote 3	Lote 1	Lote 2	Lote 3	Lote 1	Lote 2	Lote 3
Aspecto: Suspensión homogénea libre de grumos y partículas extrañas viscosas, de color amarillo paja, con ligera o nula sedimentación a las 24 horas de reposo, con olor y sabor característico.	sin cambio	sin cambio	sin cambio	sin cambio	sin cambio	sin cambio	sin cambio	sin cambio	sin cambio
pH: 6.0 - 7.0	5.42	5.46	5.54	5.44	5.48	5.54	5.56	5.55	5.51
Viscosidad: 300 - 500 cps , espín 2, 60 segundos, 20 rpm Brookfield Modelo RVF.	380 cps	380 cps	380 cps	390 cps	380 cps	390 cps	390 cps	390 cps	390 cps
Valoración: 90% - 110 % de lo indicado en el marbete. 500 mg - 1100 mg por cada 100 ml de muestra.	100.61	99.92%	104.33	100.92	100.01	104.03	100.20	101.12	103.02
Cuenta microbiana	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Patógenos	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Hongos y levaduras.	C	C	C	C	C	C	C	C	C



TABLA 11. Resultados de estabilidad acelerada para nimesulide suspensión oral

RESULTADOS A CICLAJE (4° - 45° C.) CONTROL INTERNO

C. Cumple los requisitos N. Negativos. Resultados de valoración en %

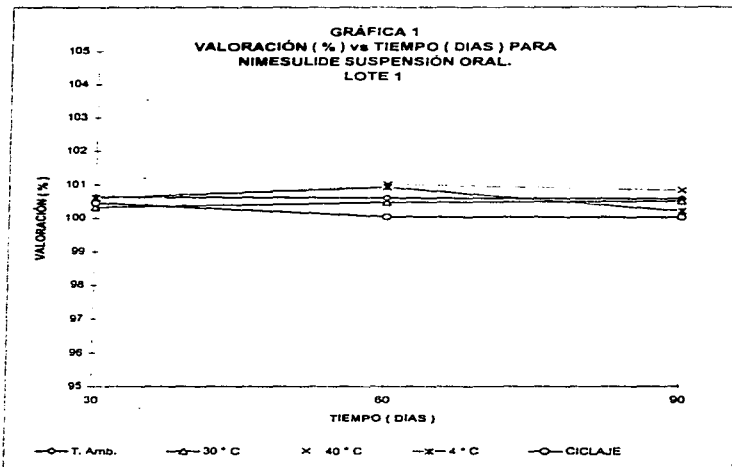
PARÁMETRO	TIEMPO (MESES)								
	1° MES			2° MES			3° MES		
	Lote 1	Lote 2	Lote 3	Lote 1	Lote 2	Lote 3	Lote 1	Lote 2	Lote 3
Aspecto: Suspensión homogénea libre de grumos y partículas extrañas viscosas, de color amarillo paja, con ligera o nula sedimentación a las 24 horas de reposo, con olor y sabor característico.	sin cambio	sin cambio	sin cambio	sin cambio	sin cambio	sin cambio	sin cambio	sin cambio	sin cambio
pH: 5.0 - 7.0	5.44	5.48	5.52	5.46	5.49	5.57	5.51	5.56	5.57
Viscosidad: 300 - 500 cps spin 2, 60 segundos, 20 rpm Brookfield Modelo RVF.	380 cps	390 cps	380 cps	380 cps	400 cps	400 cps	390 cps	390 cps	400 cps
Valoración: 90% - 110% de lo indicado en el método. 500 mg - 1100 mg por cada 100 ml de muestra.	100.46	100.22	104.11	100.04	99.76 %	103.82	100.02	99.46%	103.17
Cuenta microbiana	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Patógenos	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Hongos y levaduras.	C	C	C	C	C	C	C	C	C



Los resultados obtenidos se muestran en las gráficas 1 - 10, las cuales demuestran la variación existente entre lotes a las diferentes condiciones que fueron sometidos durante los 3 meses que duro el estudio.

Gráfica 1 : Valoración vs Tiempo para Nimesulide suspensión oral. Lote 1

TIEMPO	TEMPERATURA				CICLAJE.
	T. AMB.	30°C	40°C	4°C	
30 DIAS	100.64%	100.33%	100.52%	100.61%	100.46%
60 DIAS	100.60%	100.47%	101.00%	100.92%	100.04%
90 DIAS	100.57%	100.50%	100.82%	100.20%	100.02%

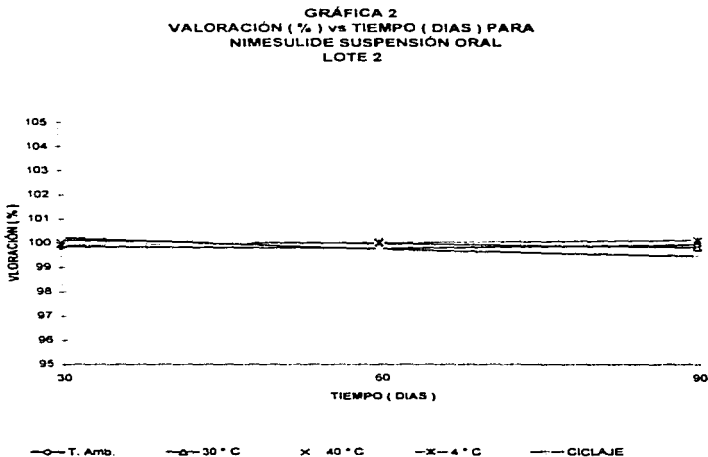


ESTA TESIS NO DEBE
CORRER SIN LA APROBACIÓN
DE LA FACULTAD



Gráfica 2 : Valoración vs Tiempo para Nimesulide suspensión oral Lote 2

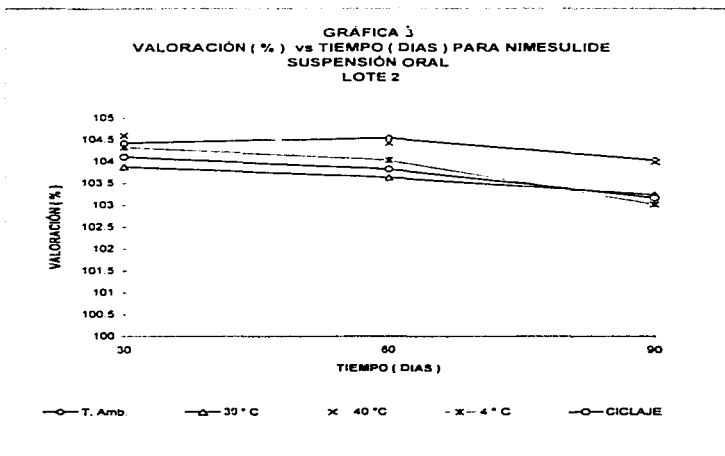
TIEMPO	T. AMB.	TEMPERATURA			CICLAJE.
		30°C	40°C	4°C	
30 DIAS	99.86%	100.12%	100.03%	99.92%	100.22%
60 DIAS	99.78%	99.98%	100.07%	100.01%	99.76%
90 DIAS	99.93%	99.82%	100.01%	101.12%	99.46%





Gráfica 3 : Valoración vs Tiempo para Nimesulide suspensión oral Lote 3

TIEMPO	TEMPERATURA				
	T. AMB.	30°C	40°C	4°C	CICLAJE
30 DIAS	104.43%	103.88%	104.60%	104.33%	104.11%
60 DIAS	104.54%	103.63%	104.42%	104.03%	103.82%
90 DIAS	104.03%	103.24%	103.99%	103.02%	103.17%

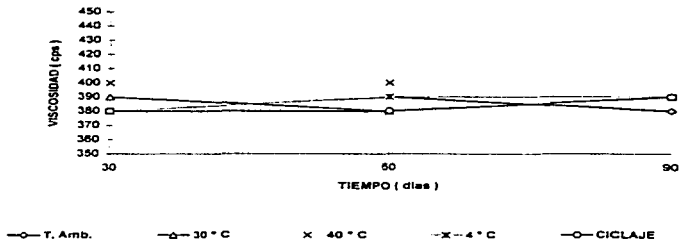




Gráfica 4 : Viscosidad vs Tiempo para Nimesulide suspensión oral Lote 1

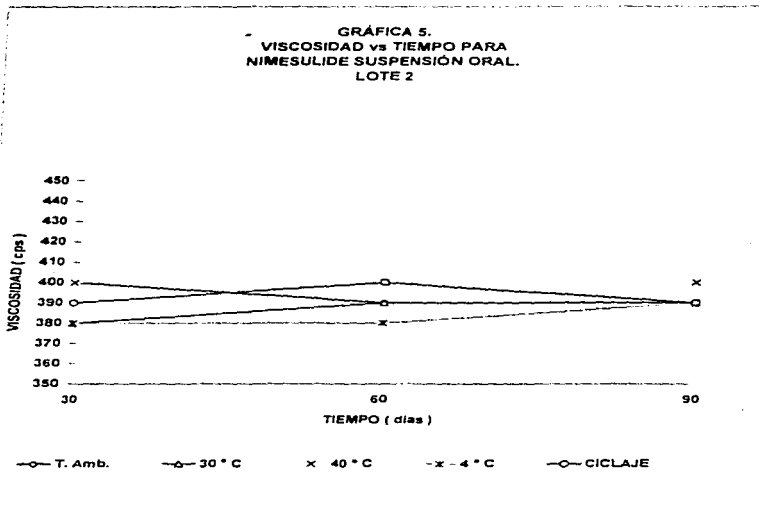
TIEMPO	T. AMB	TEMPERATURA				CICLAJE	
		30°C	40°C	4°C			
30 DIAS	380	390	400	380	380		
60 DIAS	390	380	400	390	380		
90 DIAS	380	390	390	390	390		

GRÁFICA 4.
VISCOSIDAD vs TIEMPO PARA
NIMESULIDE SUSPENSIÓN ORAL.
LOTE 1



Gráfica 5 : Viscosidad vs Tiempo para Nimesulide suspensión oral Lote 2

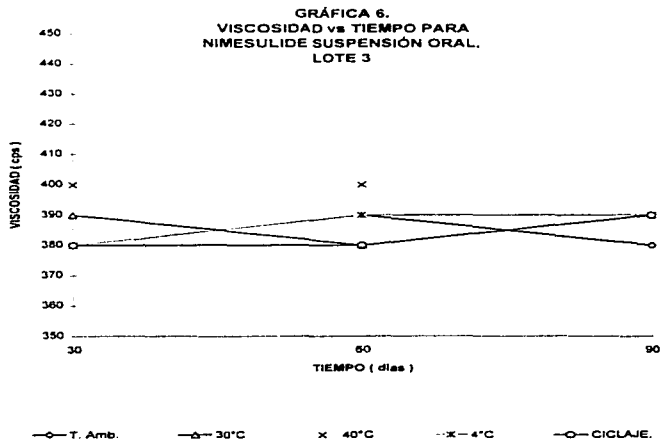
TIEMPO	TEMPERATURA				CICLAJE	
	T. AMB.	30°C	40°C	4°C	380	390
30 DIAS	380	380	400	380	390	
60 DIAS	390	390	400	380	400	
90 DIAS	390	390	400	390	390	





Gráfica 6 Viscosidad vs Tiempo para Nimesulide suspensión oral Lote 3

TIEMPO	T. AMB	TEMPERATURA			CICLAJE	
		30°C	40°C	4°C		
30 DIAS	400	400	400	400	380	380
60 DIAS	400	390	390	410	390	400
90 DIAS	390	390	400	400	390	400

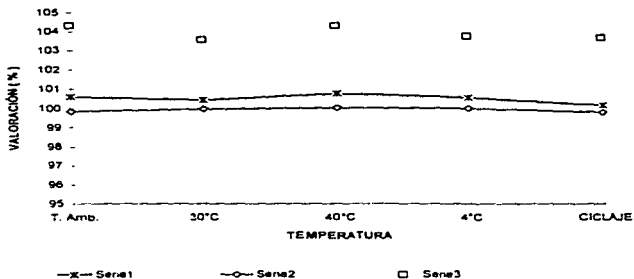




Gráfica 7 :Valoración Prom. vs Tiempo para Nimesulide suspensión oral

TIEMPO	T. AMB.	TEMPERATURA			CICLAJE.
		30°C	40°C	4°C	
LOTE 1	100.60%	100.43%	100.78%	100.57%	100.17%
LOTE 2	99.85%	99.97%	100.03%	100.35%	99.81%
LOTE 3	104.33%	104.58%	104.33%	103.79%	103.70%

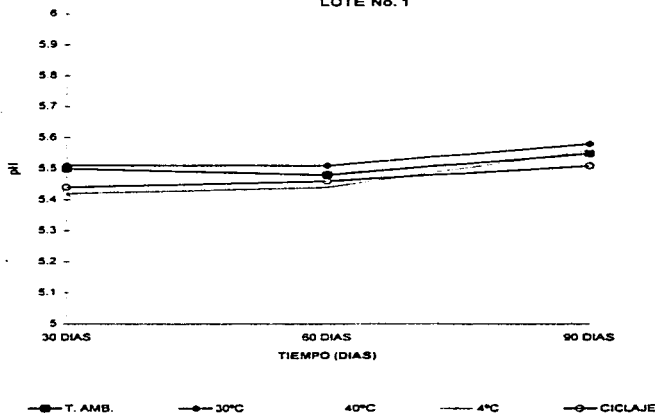
GRÁFICA 7.
VALORACIÓN PROMEDIO vs TEMPERATURA PARA NIMESULIDE
SUSPENSIÓN ORAL.



Gráfica 8 : pH vs Tiempo para Nimesulide suspensión oral Lote 1

TIEMPO	T. AMB	TEMPERATURA			CICLAJE
		30°C	40°C	4°C	
30 DIAS	5.5	5.51	5.48	5.42	5.44
60 DIAS	5.48	5.51	5.46	5.44	5.46
90 DIAS	5.55	5.58	5.5	5.56	5.51

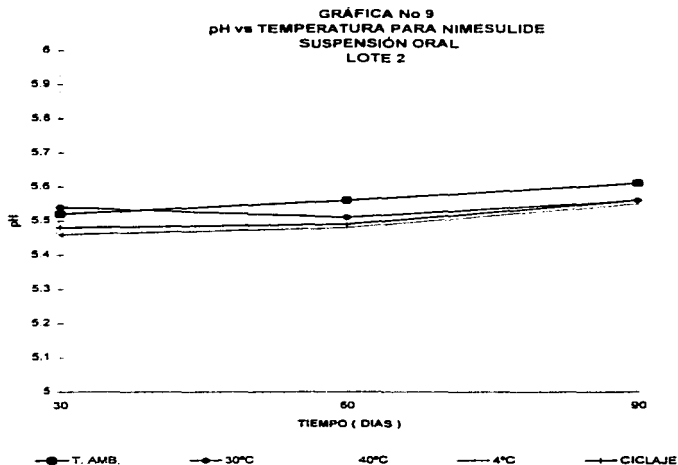
GRAFICA No. 8
pH vs TEMPERATURA PARA NIMESULIDE
SUSPENSION ORAL
LOTE No. 1





Gráfica 9 : pH. vs Tiempo para Nimesulide suspensión oral Lote 2

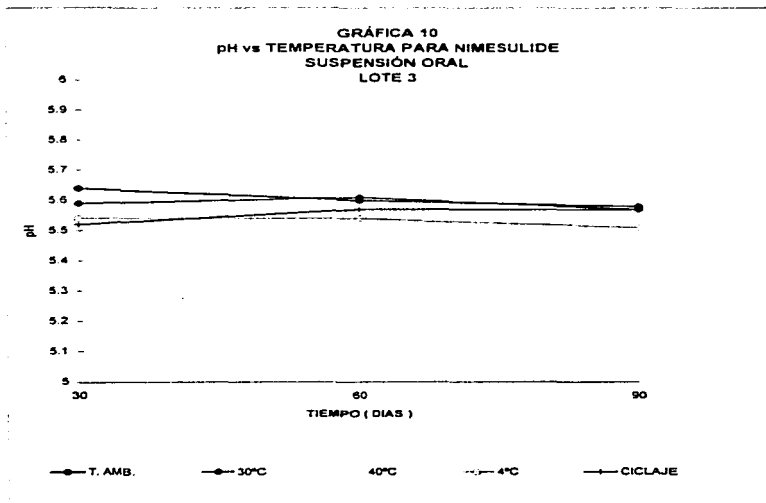
TIEMPO	T. AMB.	TEMPERATURA			CICLAJE	
		30°C	40°C	4°C	5 48	5 49
30 DIAS	5.52	5.54	5.49	5.46	5.48	
60 DIAS	5.56	5.51	5.44	5.48	5.49	
90 DIAS	5.61	5.56	5.51	5.55	5.56	





Gráfica 10 : pH. vs Tiempo para Nimesulide suspensión oral Lote 3

TIEMPO	T. AMB.	TEMPERATURA			CICLAJE.	
		30°C	40°C	4°C		
30 DIAS		5.64	5.59	5.51	5.54	5.52
60 DIAS		5.6	5.61	5.51	5.54	5.57
90 DIAS		5.58	5.57	5.53	5.51	5.57





CAPITULO VII

ANÁLISIS DE RESULTADOS.



7. ANALISIS DE RESULTADOS.

Los resultados obtenidos demuestran primeramente que : El NIMESULIDE que fue utilizado cumple con las especificaciones de calidad que fueron propuestas al inicio de la caracterización, por lo que es considerado como grado farmacéutico y es apto para fabricar las suspensiones orales de nimesulide.

En lo que se refiere al estudio de preformulación compatibilidad principio activo - excipiente se seleccionaron y caracterizaron los excipientes que presentarán compatibilidad con el principio activo, es decir, todos los analizados de acuerdo a la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 5a Edición (20) cumpliendo de manera satisfactoria con todas las especificaciones farmacopéicas.

En base a los resultados del estudio de preformulación se diseñaron varias fórmulas tentativas utilizando en varias casos las concentraciones de cada uno de los componentes que reportan la literatura(41), esto con el fin de obtener una formulación la cual cumple con los parámetros de control de calidad establecidos internamente.

La selección del sabor fue realizada en comparación con el producto innovador en el mercado.

La formulación tentativa que se sometió al estudio de estabilidad presenta los siguientes componentes y con los cuales se fabricaron los lotes 1, 2 y 3 :

**Nimesulide**

Principio activo.

Viscosante I.

Viscosante II.

Conservador I.

Conservador II.

Buffer I.

Buffer II.

Edulcorante.

Disolvente de conservadores.

Agente humectante.

Sabonzante.

Vehículo.

Esta formulación fue sometida es estudio de estabilidad acelerada, utilizando como material de empaque primario, frasco de polietileno alta densidad blanco, los parámetros de control que fueron utilizados para la evaluación de esta estabilidad fueron los siguientes: Aspecto, pH, viscosidad, análisis microbiológico y valoración del principio activo.

Los resultados obtenidos de este estudio demostraron primeramente que la suspensión oral de Nimesulide no cambia en el aspecto físico al someterlo a las condiciones antes mencionadas utilizando el material de empaque primario.

En segundo término el producto presenta una variación no significativa en la determinación de pH.



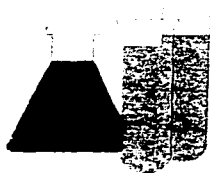
En lo que se refiere al análisis microbiológico el producto sometido a todas las condiciones no presentó aumento en la cuenta microbiana (menos de 100 UFC/ ml de suspensión) al igual que la identificación de patógenos que se obtuvo como resultado ausente durante todo el estudio, la cuenta de hongos y levaduras se mantuvo dentro de especificaciones (menos de 10 colonias por ml de suspensión).

Los resultados de viscosidad demuestran que la suspensión presenta una variación de 395 +/- 15 cps lo cual se considera aceptable

Ademas presenta un mínimo volumen de sedimentación a las 24 horas de reposo

El resultado de la valoración del principio activo presenta los siguientes puntos:

Los resultados de la valoración se consideran no significativos (una variación menor al 1 %) porque hay que tomar en cuenta que el análisis por espectroscopia de absorción al ultravioleta tolera un 2% como máximo de variación, por lo que la variación encontrada puede deberse al método analítico.



CAPITULO VIII

CONCLUSIONES.



8. CONCLUSIONES.

En base a los resultados obtenidos durante todo el estudio se puede concluir lo siguiente:

1. El nimesulide cumple con todas las especificaciones determinadas por lo puede ser considerado como optimo para la fabricación de un producto farmacéutico.
2. En el estudio de preformulación (compatibilidad principio activo - excipientes) se observó incompatibilidad del nimesulide con algunos componentes, los demás excipiente que fueron sometidos no presentaron incompatibilidad.
3. Los resultados de los análisis a los cuales fueron sometidos todos los excipiente de la formulación cumplen de manera satisfactoria, ya que no se encontró desviación alguna.
4. La etapa de formulación se cumplió de manera satisfactoria dado que se desarrollo una suspensión de nimesulide al 1 %.
5. Los resultados del estudio de estabilidad acelerada demostraron que el producto se encuentra dentro de especificaciones durante todo el tiempo que duro el estudio. Presentándose una variación minima entre el análisis inicial y final. Por lo que la formulación es considerada física, química y fisicoquímicamente estable



6. El frasco de polietileno de alta densidad blanco para 60 ml cumple con los requisitos para ser utilizado como material de empaque primario para Nimesulide suspensión oral.



CAPITULO IX

SUGERENCIAS.



9. SUGERENCIAS

De todo lo mencionado anteriormente se sugiere :

1. Escalar el producto a nivel piloto, bajo un procedimiento representativo y que simule aquel que será utilizado durante la producción rutinaria para la comercialización, esto con la finalidad de optimizar los siguientes parámetros:

a. **Formulación.** Esto es debido a que en ocasiones las condiciones a nivel laboratorio pueden variar y provocar cambios en la formulación, ya sea con aumento de algún excipiente o la adición de otro para corregir algunos aspectos, provocados por la utilización de equipo de producción.

b. **Condiciones de fabricación.** En ocasiones las condiciones críticas en la fabricación de una suspensión, cambian de un proceso a nivel laboratorio a uno productivo, algunas de ellas pueden ser, equipo, tiempos, parámetros de control, es por esto que se hace necesario un escalamiento esto con la finalidad de optimizar las condiciones de fabricación a nivel productivo.



2. Someter el producto (lote piloto) a un estudio de estabilidad acelerada a las condiciones que se mencionan en la nueva norma sobre ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS emitida el 8 de Marzo de 1996 en el Diario Oficial de la Federación (NOM - 073 -SSA1 - 1993). La cual señala que las condiciones a las cuales serán sometidos los medicamentos que contengan fármacos conocidos, estas serán las siguientes:

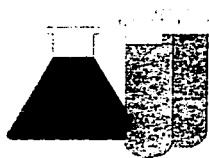
40 ° C +/- 2 ° C a humedad ambiente para formas farmacéuticas líquidas y semisólidas.

30 ° C +/- 2 ° C a humedad ambiente para todas las formas farmacéuticas.

Todo esto a un tiempo de 90 días.

La sugerencia de realizar nuevamente este análisis es que en la Norma de Estabilidad de medicamentos indica que el lote piloto deberá de realizarse en un lote mínimo el 10 % de un lote productivo y en este caso no se realizó bajo estas condiciones

3. Someter el producto a un Estudio de estabilidad a largo plazo, para evaluar las características físicas, químicas, fisicoquímicas y microbiológicas del medicamento bajo condiciones de almacenamiento normales o particulares.



CAPITULO X

BIBLIOGRAFÍA



10. BIBLIOGRAFÍA.

1. LITTER, M. Compendio de farmacología, 4a Ed., El Ateneo, Buenos Aires, Argentina, 1988.
2. LITTER, M. Farmacología: Experimental y clínica, 7a Ed. El Ateneo, Buenos Aires Argentina, 1988.
3. KATZUNG, B.G., Farmacología básica y clínica, 4a edición, el Manual Moderno, 1991, México D.F.
4. MILLER, R.L., INSEL, P.A. and MELMON K.L. Inflammatory disorders. In MELMON K.L. and MORRELLI, H.F., Clinical Pharmacology, 2a Ed, Macmillan Publishing Co., Inc, New York, 1978, 657.
5. BOWMAN, W.C. and RAND M.J. Textbook of Pharmacology, 2a Ed. Blackwell Scientific Publications, London, 1980.
6. GOTH, A., WESLEY, G., CLARK D., CARIG B. and JOHNSON R.A., Farmacología clínica, Editorial América Panamericana, 1990, Buenos Aires Argentina.
7. CURTIS-PRIOR, P.B. Prostaglandins, North-Holland Publishing C. Amsterdam, 1976.
8. CHIESA, J.A. y PETERSEN, A.B.C., El ABC de las Prostaglandinas, Ed Toray, S.A. Barcelona España, 1983.



9. SPECTOR, W.G. and WILLOUGHBY, D.A. Antiinflammatory agents. In LAURENCE, D.R. and BACHARACH, A.L., Evaluation of drug activities: Pharmacometrics. Academic Press London, 1964, 2, 815.
10. VELAZQUEZ, B.L., Terapéutica antiinflamatoria. Fundamentos y práctica. *Arch_Eac_Med.* Madrid, 1967, 11,1.
11. FERREIRA, S.H. and VANE, J.R., New Aspects of the mode of action of nonsteroid anti-inflammatory drugs. In ELLIOTT, H.W., OKIN, R. and GEORGE, R. Annual review of pharmacology. *Annals_Reviews*, Inc., Palo Alto, 1974, 14, 57.
12. FLOWER, R.J. Drugs Which inhibit prostaglandin biosynthesis. *Pharmacol_Rev.* 1974, 26, 33.
13. DOMENJOZ, R. The pharmacology of phenylbutazone analogues. *Ann_N_Y_Acad_Sci.* 1960, 86, 263.
14. CHAHHADE, W. H. y FEDERICO, W.A., Valoración clínica comparativa del Sulindac y ácido acetilsalicílico en tratamientos de la osteoartritis: Un estudio doble ciego de ocho semanas y estudio abierto adicional de 48 semanas. En HUSKISSON, E.C. y FRANCHIMONT, P. Clononí en el tratamiento de las enfermedades reumáticas. Raven Press, New York, 1976, 69.
15. BROGDEN, R.N., HELL, R.C., SPEIGHT, T.M. and AVERY, G.S. Tolmetin: A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in rheumatic diseases. *Drug.* 1978, 15, 429.
16. BROGDEN, R.N., HELL, R.C., SPEIGHT, T.M. and AVERY, G.S. Fenbufen: A review of its pharmacological properties and therapeutic use in rheumatic diseases and acute pain. *Drugs.* 1981, 21, 1.



17. BERRY, H. FERNANDEZ, L., CLARKE, A. K., HAMILTON, E. B. D., DAVIES, J. AND DIXON A.S.J., Indoprofen y naproxen in the treatment of rheumatoid arthritis: A Clinical Trial, Br. Med. J., 1977, 1, 274.
18. WILLETTE, R.E. Analgesic agents. In Wilson, C.O. GISVOLD, O. and DOERGE, R.F. Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry 7a Ed. J.B. Lippincott Co Philadelphia, 1977, 671.
19. BROGDEN, R.N., HELL, R.C., PEIGHT, T.M. and AVERY, G.S. Piroxicam: A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy, Drugs, 1981, 22, 165.
20. ENDO, G.A. and LOMBARDINO, J.G. Piroxicam: A literature review of new results from laboratory and clinical studies. Eur. J. Rheum. Inflam., 1983, 6, 3.
21. VELO, G.P., The anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activity of nimesulide in experimental methods, Drug Invents 3(suppl 2), 10, 13 (1991).
22. SWINGLE, N.F., MOORES, G.G.L. AND GRANT, T.J., 4-nitro-2-phenoximethanesulfonanilida (R-805): A chemical Novel Anti-inflammatory agent. Arch. Int. Pharmacology, 221, 132-139, 1976.
23. GANDINI R., MONTALTO C., CASTOLDI D., MONZANI V., NAVA M.L., SCARICABAROZZI I., VARGUI G., AND BARTOSEK I., First dose and steady state pharmacokinetics of NIMESULIDE and its 4-hydroxy metabolite in healthy volunteers Farmacop. 1991, 46(9), 1071-9.
24. MARTI, O.P., VUENTO, M., MACCIOCHI, A. and MONTI, T., Distribution of Nimesulide in female Genital tissues, Biopharmaceutics & Drug Disposition, Vol 12, 113-117, 1991.
25. FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS. 6a Ed. 1994.
26. THE UNITED STATES PHARMACOPOEIA XXIII AND NATIONAL FORMULARY XVIII Mack Publishing Co. 1995.



27. INFORMACION PROVENIENTE DE PROVEEDOR INTERNACIONAL DE QUÍMICOS S.A. DE C.V., Sor Juana Ines de la Cruz No 10, Tlanepantla Edo De México, CP. 54000, 3909099.
28. KENNON, L. AND STORZ, J.K., Theory and Practice of industrial pharmacy, Edited for LIEBERMAN, L., H.A. AND KANIG, J.L., Lea & Fabiger, Philadelphia, PA., 2a Ed. 1976,162-183.
29. NASH, R.A., Drug & Cosm Ind., 97, 843, 1965, 98, 40, 1966
30. BOYLAN, J.C., Drug Develop Communic, 2, 325, 1976
31. MACEK, T.J., from Remington's Pharmaceutical Sciences, Edited for MARTIN, E.W., Mack Publishing Co Easton, PA., 13a Ed. 1965
32. HAINES, B.A. AND MARTIN, A.N., J.Pharm.Sci., 50, 228,754, 756, 1961.
33. INFORMACION PROVENIENTE DE KELCO, 75 Terminal Avenue, Clarke N.J., 07066.
34. INFORMACION PROVENIENTE DE FMC CORPORATION, Food and Pharmaceutical Products, 2000 Market Street, Philadelphia PA 19103
35. INFORMACION PROVENIENTE DE HERCULES INC., 910 Market Street, Wilmintong De., 1989.
36. INFORMACION PROVENIENTE DE B.F. GOODRICH CHEMICAL COMPANY, 3135, Euclid Avenue, Cleveland, OH 44115
37. INFORMACION PROVENIENTE DE R.T. VANDERBILT COMPANY INC, 30 Windfield Street, Norwalk, C.T., 06855.
38. REMINTONG, Farmacia, 17a Ed. Medica Panamencana, Argentina 1990, 439
39. CARTENSEN, J.T., Preformulation in Modern Pharmaceutics by BANKER, S. AND RHODES, CH.T., Ed Marcel Dekker New York, USA, 1990, cap 7.



40. FIESE, F.E. AND HAGEN A.T., *Preformulation in the Theory and Practice of Industrial Pharmacy* by LIEBERMAN H.A. AND LACHMAN, L. 2a Ed, Philadelphia, USA, 1986 171-185
41. NANSIOLI, A., High-Performance Liquid Chromatographi Method for determination of nimesulide and impurities., *J. Chrom.*, 1888, 12.6, 413-416.
42. TÉCNICA DESARROLLADA Y VALIDADA EN LABORATORIOS PROTEÍN S A. DE C.V AÑIL 865, COLONIA GRANJAS MÉXICO, D.F.
43. CANALE D. , SCARICABAROZZI I. , GIORGI P. , TURCHI P. , DUCCI M. , Use a novel non-steroidal anti-inflammatory drug, NIMESULIDE , en the treatment of a bacterial prostatovesiculitis. *Andrologia*, 1993, 25(3) 163-6
44. ROSENSTEIN S.E. , *Diccionario de especialidades farmacéuticas. (PLM) , 40a Edición, 1994*



GLOSARIO

ANTIFLOGÍSTICA.

Referente a antiinflamatoria

ANOXIA.

Fallo en la oxigenación tisular por falta de aporte de oxígeno o utilización del mismo.

ANTAGONISMO.

Acción opuesta entre fármaco y enfermedades o drogas o funciones.

BIODISPONIBILIDAD.

Se entiende a biodisponibilidad a la rapidez y magnitud de la absorción de un fármaco en una forma farmacéutica determinada, administrada generalmente por vía oral.

COMPATIBILIDAD.

Capacidad de dos o más excipientes en un medicamento de ser mezclados sin cambios químicos o pérdida de su eficacia terapéutica. De igual forma es considerada como una propiedad de determinado material de permanecer invariable (física, química, fisicoquímica, microbiológica y farmacología) bajo ciertas condiciones de temperatura y humedad en presencia de otros materiales.



DIAPYCNOSIS.	Paso de las células sanguíneas, especialmente eritrocitos a los tejidos a través de las paredes intactas de los vasos sanguíneos
ESTABILIDAD.	Es la propiedad de un medicamento contenido en un envase de determinado material para mantener durante el tiempo de almacenamiento y uso las características físicas químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas entre los límites especificados
ETIOLOGÍA.	Es considerado como cualquier factor que provoque o inicie una enfermedad.
GERIATRÍA.	Se hace hincapié al estudio de la vejez (Cambios biológicos, físicos y enfermedades de la vejez).
HIPERALGESIA.	Es cuando la sensibilidad al dolor se encuentra incrementada o elevada
POLIMORFISMO.	Propiedad de una sustancia química de cristalizarse en dos o más formas teniendo estructuras diferentes como por ejemplo: El diamante y el grafito, también es denominado pleomorfismo
POTENCIAL ZETA.	Se refiere al potencial eléctrico que existe a través de la interfase de todo los sólidos y líquidos. También es conocido como potencial electrocinético.
QUIMIOTAXIS.	Movimiento de orientación de un organismo móvil con referencia a un agente químico.

**SINÉRGICO.**

Acción en la que el efecto total producido por dos componentes de una mezcla es superior a la suma de cada uno de los componentes en forma separada.

TUMEFACCIÓN.

Es considerado cuando un tejido se encuentra afectado por una inflamación o hinchazón.

U.F.C.

Unidades Formadoras de Colonias.

**LIBÉRATE DE LA CREENCIA DE SER EL PROTECTOR DE LA HUMANIDAD.
TIENES DERECHO A NO CARGAR CON LAS CULPAS DE OTROS.**

**LIBÉRATE DE LA OBLIGACIÓN DE SER PERFECTO.
TIENES DERECHO A COMETER ERRORES Y PAGAR POR ELLOS.**

**LIBÉRATE DE LA RIGIDEZ.
TIENES DERECHO A CAMBIAR DE OPINIÓN.**

**LIBÉRATE DE LA OBLIGACIÓN DE SABERLO TODO.
TIENES DERECHO A DECIR " NO SÉ " O " NO ENTIENDO "**

**LIBÉRATE DEL COMPLEJO DE " ACUSADO ".
TIENES DERECHO A NO DAR EXPLICACIONES.**