

64



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

"DESARROLLO DE UNA FORMULACION PARA UNA  
SUSPENSION EN POLVO PARA RECONSTITUIR DEL  
ANTIBIOTICO MACROLIDO  $C_{38}H_{69}NO_{13}$ ."

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A :

MARIBEL HERNANDEZ HERNANDEZ

296303



MEXICO, D. F.

2001



FACULTAD DE QUIMICA  
FACULTAD DE QUIMICA



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

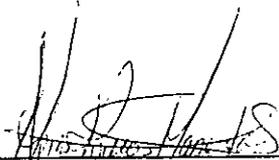
**Jurado Asignado:**

**Presidente** Prof. Maria del Socorro Alpizar Ramos.  
**Vocal** Prof. Francisco García Olivares.  
**Secretario** Prof. Samuel Enoch Estrada Soto.  
**1er sup.** Prof. Ernestina Hernández García.  
**2do sup.** Prof. Eduardo Jiménez Leyva.

El presente Trabajo se realizo en **Grupo Industrial Farmex (Corporación Farmacéutica, S.A. de C.V.)**



\_\_\_\_\_  
Maribel Hernández Hernández  
**SUSTENTANTE.**



\_\_\_\_\_  
Maria del Socorro Alpizar Ramos.  
**ASESOR DEL TEMA.**



\_\_\_\_\_  
Adolfo Pérez Díaz  
**SUPERVISOR TÉCNICO.**

---

## DEDICATORIAS Y AGRADECIMIENTOS

### DIOS

Gracias por todas las bendiciones que me has podido dar, desde la vida hasta este instante donde puedo amar, reír, llorar, crecer y aprender.

Gracias por estar siempre conmigo, con mi familia y con todos mis seres queridos.

Gracias por no dejarme caer, por darme fuerzas cuando desfallecía, por darme nuevamente la alegría de mi familia y de mi vida.

### MAMÁ

Te dedico este pequeñísimo regalo por cada instante, cada día, cada mes, cada año que me has brindado tu amor, tu comprensión, tu cariño.

Gracias por existir, por estar conmigo y sobre todo por darme la vida.

Gracias a ti llegue a donde estoy y siempre serás mi ejemplo a seguir.

### PAPÁ

Esta es una pequeñita muestra del gran Papá que siempre has sido, sin tí y mi Mamá nunca hubiera llegado a ser lo que soy.

Gracias por darme la vida, por apoyarme, por acompañarme en todo momento, por enseñarme a ser responsable y dedicada, por regañarme pero sobre todo por quererme tanto.

---

---

## JOEL

Hermanito gracias por existir, por estar conmigo, sin ti mi vida nunca hubiese sido igual, recuerda que siempre Gordito adorado que tenemos que luchar por todo lo que queremos y deseamos, espero que estés muy orgullosa de ser mi hermanito.

## KAREM Y SOLEIL

Peques adoradas, mis hermanitas queridas, gracias por soportarme, por consolarme, por ayudarme, por apoyarme pero sobre todo por haber llegado a mi vida sin ustedes nada hubiera sido igual.

Son y serán siempre mi pequeño gran tesoro.

## Ma. Elena

Amiguita querida gracias por todos esos grandes momentos que hemos pasado juntas por las alegrías, las tristezas, los regaños, los enojos, por todo lo que has significado en mi vida tanto en la Universidad como en este momento.

Gracias por estar conmigo siempre.

“ El amigo fiel es refugio seguro  
quien lo encuentra, encuentra un tesoro  
un amigo fiel no tiene precio ni se puede pagar su valor”.

---

---

### Angeles

A pesar de que fue muy poco el tiempo que estuvimos juntas en la Universidad te has convertido en una de las personas más importantes en mi vida.

Gracias por todos los muchos momentos tan felices que me has dado.

Eres de lo mejor que me ha dado la vida, gracias por existir.

“La amistad es un lazo muy estrecho, lleno de sentimientos desinteresados y recíprocos es un don de Dios para que no desfallezcamos en el camino de la vida”.

### José

Los momentos y todo el tiempo que hemos estado juntos han sido y serán únicos en mi vida, has sido de las pocas personas que han visto y sentido todo el esfuerzo y ganas que he dado para lograr mis metas.

Siempre estarás en mi vida.

“Entre el que ama y el ser amado, aunque haya distancia no existe separación”.

### Alicia

Es poco el tiempo que tienes en mi vida pero suficiente para ser importante en ella.

Gracias por tu luz, tu energía, tus ganas de vivir, tu alegría por la vida, son un aliento para mi ser.

---

---

Rosalba

"Jefa" no sabes cuanto has significado en mi vida, eres una de las personas que doy gracias por todo lo que me has enseñado y sobre todo por brindarme tu amistad.

Esther

Eres de las personas que solo se encuentran en pocas ocasiones en la vida, te agradezco tu paciencia, apoyo, confianza, tiempo, pero sobre todo tus consejos.

Por ti este trabajo esta completo.

Adolfo

Gracias por todos los consejos, sugerencias, guia para el desarrollo de mi tesis, sin ti esto nunca hubiese sido ni la mitad de lo que ha llegado a ser.

Gracias por demostrarme que el trabajo es divertido, muy interesante pero sobre todo donde encontramos amigos sinceros.

Maestra Yolanda

Sin usted mi vida Profesional estaria incompleta, fue una influencia y sobre todo una persona muy especial, por darme consejos, tiempo, guia no solo en lo profesional sino en lo personal.

Gracias es una persona inolvidable y única.

---

---

## Maestra Socorro

Maestros y personas como usted deberían encontrarse en toda nuestra vida.

Gracias por su apoyo, consejos, sugerencia y tiempo, por ayudarme a cumplir uno de mis mas grandes sueños.

Elva, Rodolfo, Mario, Israel, Pedro, Paco, Vazquez, Mariano, Gisela, Elizandra, Lizbeth, Lupita, Luz, Noemi, Mario, Marlene, Argel, Genaro, Jorge, Noe, Ricardo, Homero, Briza, Gloria, Blanca, Karina, Liliana, Arthur y todos mis amigos y compañeros durante mis años de escuela, sin ustedes nunca hubiera tenido momentos tan hermosos en mi vida.

Aldo, Leonardo, Rosa, Karen, Cinthya, Guímel, Juan Carlos, Carlos, Rocío, Adrián, Heriberto, Josefina, Elvira, Yeni, David, Yeri, Briz, Álvaro, Rafa, Paco, Raúl, Paola, Lety, Mayte, Nefer, Emy, Ma. Elena Novoa, David Pattoní, Luis, Roberto  
Mis compañeros y amigos del mismo sufrir, la Universidad, siempre estarán en mi mente y mi corazón.

Gaby, Alex, Eva, Sergio "vecino"

De una u otra manera ustedes también son parte importante en este trabajo.

Gracias por ayudarme y también por hacer mas ligero el trabajo diario.

Facultad de Química

Eres y serás mi segundo hogar.

---

---

## INTRODUCCIÓN

En la actualidad un gran número de microorganismos han desarrollado resistencia a los antibióticos debido a distintos factores, entre ellos se encuentran: el empleo excesivo de los antibióticos, la automedicación y la mutación de cepas bacterianas. Teniendo como consecuencia un mayor índice de padecimientos que afecten en mayor medida a la población como enfermedades en vías respiratorias altas y bajas, influenza, úlcera gástrica, úlcera duodenal, infecciones de transmisión sexual, etc. Todo lo anterior ha generado que los tratamientos para estos padecimientos sean prolongados y costosos, los cuales para la gran mayoría de la población es muy difícil realizarlos el tiempo requerido o al menos iniciarlo. Por lo tanto es cada vez mayor la necesidad de desarrollar nuevas alternativas para el tratamiento de dichos padecimientos (síntesis de nuevas moléculas, derivados sintéticos de moléculas y semisintéticos de moléculas con actividad terapéutica) y la forma farmacéutica adecuada para ser administrados a los pacientes.

La población pediátrica es más susceptible a enfermedades generadas por los microorganismos mencionados, por lo que al desarrollar un medicamento se preferirá una suspensión la cual sería sencilla de administrar para los pacientes; en el caso del antibiótico a evaluar se tiene que tomar en cuenta la estabilidad en medio acuoso y el sabor tan amargo que lo caracteriza. Por lo tanto la formulación para el antibiótico macrólido a desarrollar se requiere que sea estable química, física y microbiológicamente, con características organolépticas aceptables, a un precio accesible para las mayorías y de calidad.

---

---

## ANTECEDENTES

### *ANTIBIÓTICOS MACRÓLIDOS:*

- HISTORIA

Desde el último decenio del siglo pasado se demostró la existencia de sustancias antimicrobianas generadas en cultivos bacterianos. Algunas de ellas fueron sometidas a prueba en seres humanos pero se desecharon rápidamente por su alta toxicidad.<sup>(1)</sup>

Por otra parte la quimioterapia antimicrobiana comenzó en 1936 con el empleo de la sulfanilamida en seres humanos. La "época de oro" de los antibióticos inició en 1941 con la producción de penicilina, fecha en que se produjo en forma masiva dicho compuesto.<sup>(1)</sup>

En 1950 Brockmann y Henkel describieron el aislamiento de la Picromicina siendo este compuesto el primer antibiótico macrólido conocido. Desde entonces más de treinta antibióticos han sido clasificados como macrólidos. La fuente principal de los antibióticos macrólidos tiene origen biosintético a partir de cepas de *Streptomyces* en donde los compuestos se distinguen por una nomenclatura propuesta por la adición de letras o figuras al nombre original del antibiótico.<sup>(2)</sup>

El principal compuesto dentro de este grupo es la Eritromicina, la cuál fue descubierta en 1952 por McGuire y colaboradores como producto metabólico

---

en una cepa de *Streptomyces erythreus* aislada de tierras pertenecientes al archipiélago filipino.<sup>(3)</sup>

• **DEFINICIÓN Y CARACTERÍSTICAS**

Los antibióticos son sustancias producidas por diversas especies de microorganismos (bacterias, hongos y actinomicetos) cuya actividad consiste en suprimir la proliferación y destruir otros gérmenes. Sin embargo, su uso común a menudo ha ampliado el término de modo que incluya antibacterianos sintéticos como las sulfonamidas y las quinolonas que no son biosintetizados.<sup>(1)</sup>

El término macrólido aplica a miembros de un grupo de antibióticos relacionados por su estructura y producidos por especies de *Streptomyces*. Todos los antibióticos macrólidos contienen un anillo lactona (aglicona de 12 a 22 átomos) el cual posee las siguientes características: contiene algunos dobles enlaces, no contiene átomos de nitrógeno, contiene uno o más moléculas de azúcar las cuales pueden ser azúcares, aminoazúcares o ambas. El término macrólido se emplea para todos los antibióticos que contienen anillo lactónico.<sup>(2)</sup>

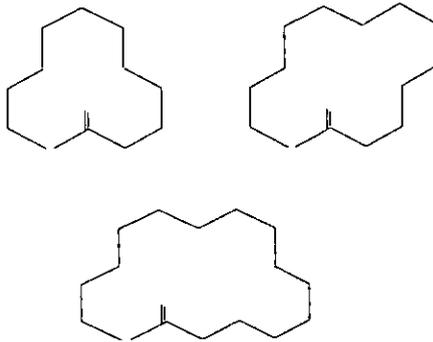


Figura 1 : Anillo Lactónico característico de los antibióticos Macrólidos.

Los macrólidos se consideran un grupo homogéneo de compuestos, ya que su composición química y espectro antibacteriano se encuentra relacionado, éstos compuestos poseen actividad preferente contra bacterias GRAM positivas. Sin embargo, algunos muestran diferencias en ciertas propiedades físicas y químicas; la mayor parte de los antibióticos macrólidos son sustancias de naturaleza básica y solo algunos son neutros, solubles en agua o etanol.(2)

#### • CLASIFICACIÓN

Desde el punto de vista histórico, la clasificación mas común se basa en la estructura química y mecanismo de acción propuesto. En la tabla I se muestra la clasificación y algunos ejemplos de los antibióticos macrólidos.(1)

**TABLA I: CLASIFICACIÓN DE ANTIBIÓTICOS MACRÓLIDOS POR MECANISMO DE ACCIÓN.**

1) Compuestos que inhiben la síntesis de la pared bacteriana.	Penicilinas, Cefalosporinas.
2) Compuestos que actúan de modo directo en la membrana celular del microorganismo.	Polimixina, Colistimetato, Nistatina, Anfotericina B.
3) Compuestos que afectan la función de las subunidades ribosómicas 30 S o 50 S y causan inhibición reversible de la síntesis proteica.	Cloranfenicol, Tetraciclinas, Eritromicina, Clindamicina.
4) Compuestos que se unen a la subunidad ribosómica 30 S y alteran la síntesis de proteínas.	Aminoglucósidos.
5) Compuestos que afectan el metabolismo de ácido nucleico.	Rifampicina, Quinolonas.
6) Antimetabolitos que bloquean fases metabólicas esenciales para los microorganismos.	Trimetoprim, Sulfonamidas.
7) Análogos de ácidos nucleicos que bloquean las enzimas virales esenciales para la síntesis de DNA e impiden la replica viral.	Zidovudina, Ganciclovir, Vidarabina, Aciclovir.

• **FARMACOLOGÍA**

**FARMACODINAMIA:** Los antibióticos macrólidos son compuestos bacteriostáticos que inhiben la síntesis de proteínas al ligarse en forma reversible a las subunidades ribosómicas 50 S. El antibiótico macrólido no inhibe de manera directa la formación de enlaces peptídicos, sino que bloquea

la fase de translocación, en la cuál una molécula de peptidil tRNA recién sintetizada se desplaza de un sitio aceptor en el ribosoma al sitio peptidil o donador.<sup>(1)</sup>

Otra posibilidad es que los macrólidos pueden unirse y generar un cambio conformacional en la síntesis proteica al interferir de modo indirecto en la transpeptidación y translocación.<sup>(1)</sup>

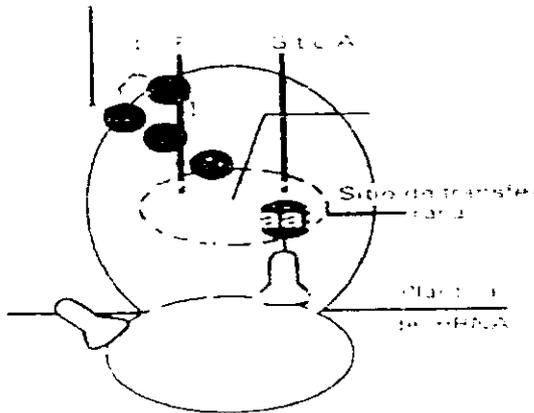


Figura 2 : Mecanismo de Acción del Antibiótico Macrólido.

**FARMACOCINÉTICA:** El antibiótico macrólido es estable en el ácido gástrico y se absorbe rápidamente por el tracto gastrointestinal. El ingerir alimentos antes de la administración disminuye ligeramente la absorción y retarda la formación del metabolito activo 14-OH.

La biodisponibilidad del antibiótico macrólido disminuye de 50 a 55% debido al efecto metabólico del primer paso. Las concentraciones máximas al equilibrio

---

en plasma alcanzan 2.51  $\mu\text{g/ml}$  después de 2 horas de recibir un régimen de 500 mg cada 12 horas y un tiempo de vida media de 4.9 horas.

Después de la absorción del antibiótico y del efecto de primer paso, se produce el metabolito activo 14-OH. Estos dos compuestos, se distribuyen ampliamente en todo el cuerpo alcanzando altas concentraciones intracelulares especialmente en el pulmón. Por su parte, la unión a proteínas del antibiótico varía de un 40 al 70% dependiendo de la concentración.

El antibiótico macrólido es metabolizado en el hígado y por las enzimas hepáticas del Citocromo P450, generando varios compuestos, principalmente el 14-OH. Las vías metabólicas primarias son la N-desmetilación oxidativa y la hidroxilación estereoespecífica en la posición No. 14. El tiempo de vida media del antibiótico y su metabolito activo es de 3 a 7 horas y 5 a 9 horas; respectivamente. Las vías de excreción del antibiótico macrólido y su metabolito activo son principalmente heces fecales, orina, por mecanismos renales y no renales. La cantidad intacta excretada por la orina varía de 20 a 40% de acuerdo a la dosis y forma farmacéutica administrada. En orina se excreta 10 a 15% adicionales de la dosis en forma de metabolito activo. Los pacientes con disfunción renal o hepática presentan alteración en su farmacocinética.<sup>(1,4,5)</sup>

---

EFFECTOS ADVERSOS: Los efectos adversos más frecuentes en adultos son diarrea, náusea, percepción anormal de sabores, dispepsia, dolor abdominal y dolor de cabeza. En pacientes pediátricos se reportan diarrea, vómito, dolor abdominal, erupciones y dolor de cabeza.<sup>(5)</sup>

APLICACIONES TERAPEÚTICAS: El antibiótico macrólido es ampliamente empleado contra microorganismos aerobios y anaerobios, GRAM positivos y GRAM negativos. Algunos ejemplos son bronquitis causada por Moraxella catarrhalis, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae; neumonía causada por Chlamydia pneumoniae; faringitis causada por Streptococcus pyogenes; infecciones en la piel causada por Staphylococcus aureus y Streptococcus pyogenes; úlcera gástrica o úlcera duodenal causada por Helicobacter pylori; en el tratamiento del complejo de Mycobacterium avium (MAC) en pacientes VIH-positivos; tratamiento de la enfermedad de Lyme causada por Borrelia burgdorferi; utilizado en infecciones transmitidas sexualmente, otitis media e infecciones en pacientes con SIDA.<sup>(5)</sup>

---

---

**BASES PARA EL DESARROLLO DE UN MEDICAMENTO:**

El desarrollo de nuevos compuestos y la comercialización de éstos en el mercado va en constante aumento a nivel mundial. Los compuestos que ocupan un tercer o cuarto lugar dentro del mercado suelen considerarse para la industria farmacéutica una pobre inversión. Por lo tanto la necesidad de identificación oportuna de entidades químicas nuevas y de valor terapéutico significativo es de gran importancia en la actualidad. La industria farmacéutica aplica políticas y prácticas que permiten la adaptación al cambio.<sup>(6)</sup>

El desarrollo de nuevas entidades con actividad farmacológica requiere de trabajo multidisciplinario que permita obtener resultados satisfactorios, representándose en la figura 3.

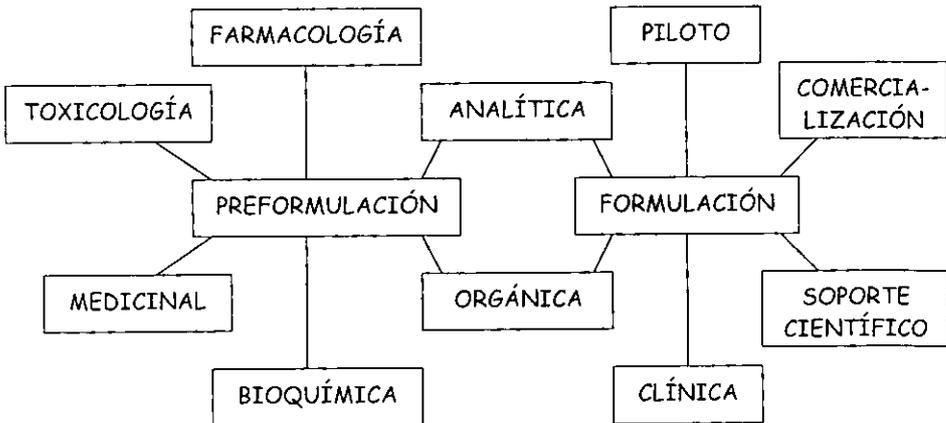


Figura 3: Disciplinas Involucradas en el Desarrollo de un Nuevo Medicamento.

Las etapas que involucran el desarrollo de un medicamento, parten de la síntesis y obtención del compuesto con actividad farmacológica hasta la comercialización del mismo son representados en la Tabla II(8).

TABLA II : Etapas del Desarrollo de un Medicamento.	
Etapas	Objetivo
1) Concepto de Investigación y Búsqueda de Principios Activos.	Objetivo de la Investigación, Síntesis del Principio Activo
2) Preclínica	Screening, Preclínica I, Preclínica II
3) Clínica	Clínica I, Clínica II, Clínica III
4) Registro, Introducción y Venta	Registro en los Organismos Oficiales, Introducción y Venta.

El desarrollo de fórmulas de medicamentos tiene varias metas tales como: estabilidad física y química de la forma farmacéutica, establecer factibilidad tecnológica, asegurar la disponibilidad biológica, la reproducibilidad de proceso y de producto.(9)

Las etapas que involucra el desarrollo de una formulación son:

- Revisión Bibliográfica
- Preformulación
- Formulación
- Optimización
- Estabilidad
- Escalamiento
- Validación

---

- Revisión Bibliográfica: Esta etapa consiste en la recopilación de información necesaria para el desarrollo de una formulación. Dentro de las fuentes de consulta se encuentran las referencias oficiales como el Code Federal Register (CFR), Farmacopeas (FEUM, USP, Europea, Japonesa, Internacional), Ley General de Salud, Diario Oficial de la Federación (DOF); entre otros. Dentro de las referencias no oficiales se encuentran Revistas, Patentes, Información Técnica, Conferencias, Simposios y Libros Relacionados.<sup>(9)</sup>

La información requerida durante esta búsqueda de es por lo menos nombre y estructura química, descripción, peso molecular, punto de fusión, solubilidad, polimorfismo, incompatibilidades físicas y químicas, espectros de absorción ultravioleta o infrarrojo, condiciones de sistemas analíticos en Cromatografía en Capa Fina, Cromatografía de Gases, Cromatografía de Líquidos de Alta Eficiencia, información terapéutica, toxicología, rutas de síntesis, rutas de degradación, condiciones de manipulación y almacenamiento, entre otros datos.

(9)

- Preformulación: Es una etapa que consiste en reunir y generar información, acerca del fármaco en estudio caracterizando las propiedades físicas, químicas y mecánicas. La realización de los experimentos representará las propiedades de la molécula facilitando la formulación efectiva, segura, factible, rentable, de calidad deseada desde la fabricación hasta el momento de la administración.<sup>(7,10,11)</sup>

---

Algunos de los parámetros a determinar dentro de esta etapa se muestran en la siguiente tabla III.(11)

TABLA III : Parámetros Determinados en la Etapa de Preformulación.

PRUEBA	INFORMACIÓN
1) Color, Olor, Sabor	Perfil Organoléptico
2) Microscopía	Forma y Distribución de Tamaño de Partícula, Polimorfismo
3) Propiedades Misceláneas	Características Reológicas
4) Punto de Fusión y Punto de Ebullición	Pureza
5) Solubilidad, pKa, Coeficiente de partición, Constante de Disociación	Absorción y Disolución del Fármaco
6) Hidrólisis, Oxidación, Fotólisis	Estabilidad
7) Compatibilidad con Excipientes	Selección de Excipientes

Dentro del plan de desarrollo de un nuevo medicamento, la compatibilidad con excipientes proporciona información para obtener una formulación final que cumpla con las características deseadas, seleccionando sólo aquellos que satisfacen los criterios de compatibilidad fisicoquímica. En ocasiones la compatibilidad puede predecirse debido al conocimiento de las estructuras químicas o por los reportes de las fuentes bibliográficas.

Las pruebas de compatibilidad fármaco-excipiente emplean proporciones de excipientes para la forma farmacéutica a desarrollar sugeridos por la bibliografía, aunque generalmente las mezclas múltiples o miniformulaciones se prefieren debido a una mayor correlación de resultados con los valores reales.

La prueba consiste en preparar mezclas binarias principio activo-excipiente colocándolas en un contenedor cuyas condiciones de sellado y almacenamiento simulen las condiciones a las que será sometido el producto final, es decir<sup>(9,10,11)</sup>

- 1) 37°C / 80% de Humedad Relativa
- 2) 40°C / 75% de Humedad Relativa
- 3) 40°C
- 4) 50°C

El tiempo de almacenamiento de los estudios de compatibilidad es de tres meses con un tiempo de análisis mensual, evaluándose cambios físicos (organolépticos) como cambios químicos mediante técnicas analíticas como Cromatografía de Líquidos, Cromatografía en Capa Fina, Calorimetría Diferencial de Barrido, Fluorescencia y Espectroscopía.<sup>(9)</sup>

- Formulación: La etapa de formulación involucra la aplicación de la información obtenida en las etapas anteriores ya que con ella se realiza el desarrollo de una fórmula segura, biodisponible, eficaz y de calidad. Además de la aplicación tecnológica de recursos tanto humanos, materiales, equipo y conocimiento para la mejor selección, desarrollo y fabricación de la forma farmacéutica del principio activo en estudio.<sup>(9,12)</sup>

El proceso de formulación cubre los siguientes puntos:

- 1) Selección de Excipientes.
  - 2) Fórmula Tentativa.
  - 3) Evaluación de Controles en Proceso.
-

- 4) Obtención de Formulaciones con las características deseadas.
- 5) Definición de Especificaciones.
- 6) Repetibilidad del Proceso.

El resultado final de la etapa de Formulación proporciona:

- 1) Fórmula Cuantitativa
- 2) Proceso de Fabricación
- 3) Controles en Proceso
- 4) Especificaciones de Materia Prima y Producto Terminado

• Optimización: Esta etapa proporciona la información necesaria para obtener un producto ideal de acuerdo al tipo de componentes, proporción de cada uno de ellos, proceso y rendimiento de manufactura. Las modificaciones que se pueden realizar a la formulación de un polvo para resuspender buscará mejorar las propiedades organolépticas mediante los excipientes, pH, densidad, viscosidad, aspecto, costos, tiempos de proceso y rendimiento, proporcionando un producto final de calidad.<sup>(9)</sup>

• Estabilidad: Se define como la propiedad de un medicamento contenido en un envase característico de mantener durante un tiempo y condiciones específicas de almacenamiento las características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas dentro de los límites especificados durante el desarrollo del producto.<sup>(13)</sup>

---

Los estudios de estabilidad proveen evidencia documentada de cómo las características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas del medicamento, varían con el tiempo bajo la influencia de factores ambientales tales como: temperatura, humedad y luz; así mismo, con este estudio se establecen las mejores condiciones de almacenamiento y el periodo de caducidad.<sup>(13)</sup>

Para realizar los estudios de estabilidad es necesario fabricar 3 lotes piloto o lotes a nivel producción con la formulación desarrollada y el material de envase primario seleccionado, sometiendo estos lotes a las condiciones de almacenamiento y tiempos de análisis que se indican tablas IV y V.<sup>(13)</sup>

**TABLA IV : Condiciones de Almacenamiento para Pruebas de Estabilidad de Medicamentos con Fármacos Nuevos.**

Condiciones de Almacenamiento.	Análisis.
1) $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}$ con 75% de humedad relativa $\pm 5\%$ para formas farmacéuticas sólidas.	30, 60, 90 y 180 días.
2) $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}$ a humedad ambiente para formas farmacéuticas líquidas y semisólidas.	30, 60, 90 y 180 días.
3) $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}$ a humedad ambiente para todas las formas farmacéuticas.	Inicial, 90 y 180 días.

**TABLA V: Condiciones de Almacenamiento para Pruebas de Estabilidad de Medicamentos con Fármacos Conocidos.**

Condiciones de Almacenamiento.	Análisis.
1) $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}$ con 75% de humedad relativa $\pm 5\%$ para formas farmacéuticas sólidas.	30, 60 y 90 días.
2) $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}$ a humedad ambiente para formas farmacéuticas líquidas y semisólidas.	30, 60 y 90 días.
3) $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}$ a humedad ambiente para todas las formas farmacéuticas.	Inicial y 90 días.

Los fármacos que se degradan en solución por hidrólisis, oxidación o fotólisis son candidatos para formularse como polvos para resuspender. La estabilidad fisicoquímica suele determinarse en la mezcla de polvos y en la suspensión reconstituida. Las condiciones de muestreo y análisis son las mismas que indica la tabla anterior para el producto en polvo; y para la suspensión reconstituida a temperatura ambiente y temperatura de almacenamiento (generalmente  $4^{\circ}\text{C}$ ), durante el tiempo que establece el marbete, realizándose en el material de envase original.<sup>(14)</sup>

La evaluación de excipientes puede ser necesaria dependiendo del tipo de producto en particular, como ejemplo están los conservadores, los cuales requieren análisis químico para garantizar el nivel dentro de la formulación y análisis microbiológico para garantizar la eficacia del sistema conservador.<sup>(14)</sup>

---

La evaluación fisicoquímica de la mezcla de polvos para reconstituir puede detectar problemas de segregación de partículas, variaciones de humedad, reducción de flujo del polvo, fusión, sedimentación y cristalización de partículas, además de no redispersión en el vehículo. Cabe mencionar que los sistemas dispersos a temperaturas elevadas sufren cambios en las propiedades físicas, como lo son viscosidad y solubilidad del principio activo, precipitación y degradación de los polímeros presentes en la dispersión. En el caso del polvo para reconstituir se realizan pruebas adicionales como flujo, determinación de punto de fusión de las partículas y cambios en la distribución de tamaño de partícula.<sup>(14)</sup>

Las muestras de suspensión reconstituida se almacenan a temperatura ambiente, 37°C y 45°C a fin de efectuar una cinética de degradación y a 4°C, realizando evaluaciones fisicoquímicas para el principio activo como para el conservador, apariencia, viscosidad, homogeneidad, pH, redispersión y sedimentación.<sup>(14)</sup>

• Escalamiento: El escalamiento se define como el proceso de incrementar el tamaño económico de lote del nuevo medicamento. Los estudios dentro de la planta piloto incluyen el estudio de la fórmula para determinar la capacidad de un lote estándar y la modificación del proceso, la revisión del equipo para determinar el más compatible, económico y simple con la formulación y con la producción del producto. Durante el proceso de escalamiento los controles en proceso evalúan, validan y registran los reportes sobre las buenas prácticas de

---

manufactura, proporcionado los registros durante el desarrollo de la producción para el producto, el proceso, equipo y el cumplimiento de las especificaciones.(9,15)

- Validación: La validación tiene como fin establecer evidencia documental, la cual provee con alto grado de garantía que un proceso específico producirá consistentemente un producto que cumpla las especificaciones y atributos predeterminados. Al realizar la validación tomamos en cuenta las características de proceso, capacidad del diseño de equipo, capacidad de proceso, limitaciones del equipo y proceso, factores ambientales, especificaciones para cada parámetro del producto.(16)

#### *POLVOS PARA RESUSPENDER:*

- Definición:

Los polvos para resuspender se definen como una forma farmacéutica sólida que contiene el o los principios activos y aditivos finamente divididos y mezclados para asegurar homogeneidad de aspecto y principalmente de dosis. Los polvos se pueden considerar como mezclas íntimas de productos químicos secos finamente divididos que pueden emplearse para uso interno (povos orales) o externo (povos tópicos).(17,18)

---

- Ventajas:

- \* Administración a niños y ancianos.
- \* Fácil producción.
- \* Barato.
- \* Distintas vías de administración.
- \* Requiere pocos excipientes.

- Desventajas:

- \* Dosificación inexacta.
- \* Difícil enmascarar malos olores y sabores.
- \* No se puede ajustar la liberación y dosis.
- \* Facilidad de contaminación.

- Generalidades:

La razón principal que justifica la formulación de polvos para reconstituir es la inestabilidad química del principio activo en un vehículo acuoso, reflejado en un corto tiempo de vida útil para la suspensión reconstituida. Algunas otras razones para formular suspensiones para reconstituir son: evitar problemas de estabilidad física como aumento de solubilidad del principio activo por cambio de pH, incompatibilidad con excipientes, cambios de viscosidad, conversión de formas polimórficas, crecimiento de cristales y formación de sedimento.<sup>(14,16)</sup>

---

Características Deseadas de Polvos para Resuspender:

- \* La mezcla de polvos debe ser uniforme, en concentraciones apropiadas de cada excipiente.
- \* Durante la reconstitución de la mezcla de polvos la dispersión debe ser rápida y total .
- \* La suspensión reconstituida debe ser fácilmente redispersada y dosificada por el paciente proporcionando una dosis precisa y uniforme en cada administración.
- \* El producto final debe tener propiedades organolépticas aceptables (olor, sabor y apariencia).<sup>(14)</sup>

- Excipientes Utilizados en la Fabricación de Polvos para Resuspender:

- ♦ **Agentes Suspensores:** Los agentes suspensores deben ser fáciles de dispersar por agitación vigorosa durante la reconstitución de los polvos. Algunos agentes suspensores se excluyen para productos reconstituibles ya que requieren hidratación previa, elevada temperatura y/o fuerte agitación para obtener una dispersión adecuada. La selección del agente suspensor requiere del conocimiento de las cargas de las moléculas, evitando con ello las incompatibilidades con otros componentes de la fórmula. Se recomienda el utilizar una concentración del 1% de agente suspensor dentro de la formulación de polvo para reconstituir.

---

Los agentes suspensores más utilizados son Goma Acacia, Carboximetilcelulosa de Sodio, Carragenina, Celulosa Microcristalina con Carboximetilcelulosa de Sodio, Povidona, Propilenglicol Alginato, Dióxido de Silicio Coloidal, Glicolato de Sodio, Goma Tragacanto y Goma Xantana.<sup>(14)</sup>

♦ **Edulcorantes:** Los edulcorantes son componentes importantes de las suspensiones para reconstituir porque algunos principios activos o excipientes tienen un sabor desagradable; los edulcorantes pueden enmascarar el mal sabor y aumentar la aceptación del paciente de la población pediátrica. Ejemplos de agentes edulcorantes son Sacarosa, Manitol, Dextrosa, Aspartame, Sucralosa, Sacarina Sódica, Glicirrinato de Amonio, Acesulfame potásico, entre otros.<sup>(14)</sup>

♦ **Agentes Humectantes:** Algunos principios activos se humectan fácilmente en vehículos acuosos (hidrofílicos) sin utilizar agentes humectantes; otros principios activos tienen un carácter hidrofóbico. Para estos casos se utilizan agentes humectantes en concentraciones menores al 0.1% (p/p). Los agentes humectantes más utilizados son Polisorbato 80 y Lauril sulfato de sodio.<sup>(14)</sup>

♦ **Amortiguador:** Se emplean para mantener el pH óptimo de los excipientes y de la formulación final. En la suspensión reconstituída el ajuste del pH mantiene al principio activo en su forma insoluble y más estable; el agente suspensor requiere un pH de máxima solubilidad, viscosidad y estabilidad.<sup>(14)</sup>

---

♦ **Conservadores:** Los conservadores se requieren en polvos para resuspender porque los agentes suspensores y edulcorantes son fuentes ricas de nutrientes, para el crecimiento de microorganismos. Para seleccionar los conservadores utilizados en polvos para resuspender se debe considerar valores de actividad conforme al pH y solubilidad a temperatura ambiente. Ejemplos de conservadores utilizados son Benzoato de Sodio, Propionato de Sodio y Ácido Benzoico.<sup>(14)</sup>

♦ **Sabores:** Los sabores aumentan la aceptación del producto por los pacientes pediátricos y geriátricos principalmente, porque algunos principios activos tienen sabor y olor desagradable. Los sabores que generalmente se utilizan en la formulación de polvos para resuspender son frambuesa, piña, bubble gum, entre otros.<sup>(14)</sup>

♦ **Colorantes:** Se utilizan para generar una apariencia estética de la suspensión final. Para su selección se debe considerar pH de estabilidad, oxidación, luz, etc. Ejemplos de los colorantes utilizados son Rojo No.3 FD&C, Rojo No.40 FD&C y Amarillo No.6 FD&C. Estos colorantes deben estar certificados.

♦ **Agentes Anticompactación:** Los polvos para resuspender presentan problemas de flujo y formación de aglomerados, causados por la absorción de humedad. Para estos casos se recomienda utilizar desecantes para eliminar la humedad de la mezcla de polvos facilitando el flujo y previniendo la formación

---

de aglomerados y fusión de partículas, como ejemplo el Dióxido de Silicio Coloidal (Aerosil 200, Silicato de Aluminio, Celulosa en polvo, etc.). Algunas de las funciones que tienen los agentes anticompactación son: reducir el coeficiente de fricción representado por el ángulo de reposo, absorber humedad u otros líquidos alrededor o dentro de las partículas del polvo, remover la humedad infiltrada al producto, separar las partículas para prevenir la fusión, proporcionar amortiguamiento y aislamiento térmico, minimizar la cristalización y aislar las cargas electrostáticas.<sup>(14)</sup>

- Problemas Comunes y Soluciones de Polvos para Resuspender:

- \* Segregación de la mezcla de polvos de diferente tamaño de partícula y densidad.

- \* Principios activos con sabor y olor desagradable.

- \* Flujo pobre.

- \* Demezclado.

- \* Absorción de humedad.

Los problemas pueden ser solucionados considerando los siguientes factores:

- 1) Estudios de preformulación que pueden ser conducidos para determinar compatibilidad en un estado sólido.

- 2) Tamaño y forma de partícula, intervalo, área superficial y características de superficie. El control del tamaño de partícula está directamente relacionado con las propiedades de flujo.

---

3) Cargas electrostáticas que pueden poner en riesgo el proceso de formulación. Por ejemplo inhiben el flujo, causan aglomeraciones y demezclado produciendo segregación. Por lo tanto, es importante que estas cargas sean controladas y neutralizadas.

4) Determinar la higroscopicidad de todos los excipientes.

5) Determinar durante la preformulación si el fármaco y los excipientes requieren granularse antes de ser mezclados.

6) Cuando la relación de la mezcla de excipientes es mayor que la del fármaco, se pueden tener problemas de uniformidad de contenido. Para ello se requieren efectuar mezclas geométricas diluyendo poco a poco el principio activo en los excipientes.<sup>(19)</sup>

El flujo de polvos depende de la forma, fricción y fusión de partículas, cargas superficiales, humedad y cambio de forma cristalina durante el proceso.<sup>(14)</sup>

- Técnicas de Preparación para Polvos para Resuspender:

- A) Mezcla de Polvos:

- Son preparadas por mezclado de excipientes en una mezcla seca en forma de polvo. Los excipientes pueden encontrarse en menor proporción requieren de mezclados en proporciones geométricas. Es decir, se mezclan con un excipiente de mayor proporción y posteriormente mezclamos el resto de los excipientes con la mezcla realizada.<sup>(14)</sup>

---

Para realizar una mezcla adecuada se tiene que considerar rapidez, confiabilidad de obtención de homogeneidad, disponibilidad comparada con el costo del mezclado, limpieza fácil y no contaminante para el entorno y para el empleado.<sup>(14)</sup>

Las ventajas de este proceso en comparación con un producto granulado son: requiere menor capital para el equipo de fabricación y la energía consumida, baja probabilidad de problemas de estabilidad química, reducción de humedad final en la mezcla. Las desventajas del proceso son: problemas de homogeneidad, segregación de partículas de distintos tamaños y densidad, pobre flujo causa demezclado, variación de dosis, pérdida sistemática de principio activo conforme avanza el proceso.<sup>(14)</sup>

#### B) Productos Granulados:

Todos los excipientes de la formulación se procesan por granulación. La técnica más utilizada es la granulación vía húmeda, empleando agua, etanol o solución aglutinante. El principio activo puede incorporarse utilizando dos técnicas: mezclado con excipientes restantes, disolviendo o suspendiendo en solución aglutinante. El procedimiento general consiste en mezclar los excipientes, humectación con solución aglutinante o agente aglutinante; la masa húmeda se granula, por ejemplo en el granulador oscilatorio, para formar los gránulos y posteriormente se efectúa el secado en horno. Finalmente se tamiza en seco por granulador oscilatorio o algún otro equipo, para romper gránulos de gran tamaño y uniformizar el tamaño del gránulo.

Las ventajas de los productos granulados con respecto a la mezcla de polvos son las siguientes: mejor apariencia, mejores propiedades de flujo, disminución de problemas de segregación de partículas y disminución de generación de polvos durante el proceso de llenado.

Las desventajas del proceso son: inversión de mayor capital para el equipo y energía empleada en la fabricación, difícil eliminación de agente aglutinante del interior de los gránulos que puede afectar la estabilidad del producto, los excipientes y principio pueden no ser estables en granulación, exceso de partículas pequeñas al granular puede generar una rápida segregación de partículas.<sup>(14)</sup>

#### C) Productos Combinados:

La combinación de ambos procedimientos puede disminuir las desventajas que observamos en ambos. El procedimiento general consiste en granular algunos de los excipientes, generalmente el principio activo, excipientes de tamaño de partícula fino y una parte del diluyente y mezclar el resto de los excipientes con los gránulos secos antes del procedimiento de llenado.

Las ventajas de productos combinados es menor equipo y energía empleada para granular si la mayor parte del diluyente es adicionado de manera extragranular, excipientes sensibles al calor se adicionan después de secar el granulado evitando la exposición al calor, el diluyente ayuda al flujo y reduce la segregación de partículas. Los principios activos con sabor desagradable

---

---

pueden enmascararse por microencapsulación o recubrimiento con algún polímero antes de mezclarse con el resto de los excipientes. Las desventajas del proceso son incrementar el riesgo de poca uniformidad, no controlar el tamaño de partícula de los excipientes, variación entre lote y lote fabricado genera una variación del granulado producido.<sup>(14)</sup>

- Controles en Proceso de Fabricación para Polvos para Reconstituir:
  - 1) Determinación del tiempo adecuado de mezclado (revoluciones por minuto, carga y tiempo).
  - 2) Evitar la acumulación de calor y humedad durante el mezclado.
  - 3) Limitar las variaciones de temperatura y humedad.
  - 4) Proteger de la humedad el producto final.
  - 5) Demostración por muestreo de la uniformidad de cada lote fabricado.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los padecimientos actuales que sufre la sociedad son provocados por microorganismos que han generado resistencia a los antibióticos mediante factores como la automedicación, el empleo desmedido de los antibióticos y las mutaciones en las cepas bacterianas. Esto ha dado motivo a que diversos padecimientos como enfermedades en vías respiratorias altas y bajas, influenza, úlcera gástrica, úlcera duodenal, infecciones de transmisión sexual, etc., requieran tratamientos muy prolongados y costosos, lo cual trae consigo que los medicamentos empleados sean de un elevado precio para mucha gente que padece estas enfermedades.

Estos factores provocaron el interés de la empresa para desarrollar un medicamento que ayude en el tratamiento de los padecimientos anteriormente mencionados y enfocados a la población pediátrica, principalmente, así como hacerlo llegar a la población de escasos recursos otorgando precios accesibles; por lo tanto, el presente desarrollo se dirige a una forma farmacéutica en polvo para resuspender, tomando en cuenta las características del principio activo como lo son su inestabilidad en medio acuoso y el sabor tan amargo que lo caracteriza para obtener un medicamento estable, de características organolépticas aceptables, seguro, a precio accesible y de calidad.

---

OBJETIVO GENERAL

El objetivo principal del presente trabajo fue el desarrollo de una formulación para el antibiótico macrólido  $C_{38}H_{69}NO_{13}$  en una forma farmacéutica de polvo para reconstituir, que cumpla con las especificaciones de calidad y estabilidad.

OBJETIVOS PARTICULARES

- Efectuar una revisión bibliográfica exhaustiva.
  - Evaluar los materiales necesarios para el desarrollo de la formulación que cumplan con las especificaciones de calidad nacional e internacional (caracterización física, química y organoléptica).
  - Determinar los factores fisicoquímicos que afectan la estabilidad del antibiótico macrólido.
  - Seleccionar, con base en criterios bibliográficos y a resultados experimentales de preformulación, los excipientes adecuados y las condiciones de proceso requeridas.
  - Definir las variables críticas de respuesta para seleccionar aquellas fórmulas con características óptimas.
  - Desarrollar técnicas y metodología adecuada que proporcione las características organolépticas adecuadas (olor y sabor) para la administración a pacientes pediátricos tanto en polvo para resuspender como en la suspensión reconstituida.
  - Realizar la optimización de la fórmula final.
  - Someter a estudios de estabilidad acelerada la formulación final en el material de empaque seleccionado.
-

## HIPÓTESIS

Los conocimientos que se generarán en las etapas de preformulación y formulación del proceso de desarrollo de un medicamento, proporcionarán los elementos necesarios para la obtención de una forma farmacéutica en polvo para reconstituir, la cual cumpla con los requerimientos farmacopeicos, características de fácil administración a pacientes pediátricos (aparencia, olor y sabor agradables), así como a precio accesible para el público.

METODOLOGÍA

1) MATERIAL Y EQUIPO:

Estufas BlueM 981, 2000

Estufa Thelco 10-W-12

Cámara Climática Hotpack

Ro-Tap, Erweka

Microscopio óptico

Parrilla de Calentamiento Thermolyne A70

Frascos Viales Transparentes

Tamices de Acero Inoxidable No. 200, 150, 100,80,60,40,30,20, Base, Optical Works

Tubos de Ensaye

Pipetas Graduadas Pyrex

Pipetas Volumétricas Pyrex

Crisol de Porcelana

Tubos de Comparación

Matraces Volumétricos Pyrex

Vasos de precipitados Pyrex

Probetas Graduada Pyrex

Embudo Metálico

Soporte Universal

Microjeringa Hamilton de 50 $\mu$ l

---

Cámara Cromatográfica de Elusión  
Caja Petri  
Cromatoplasmas de Sílica gel 60F254  
Tubos capilares

## 2) INSTRUMENTOS:

Polarímetro Erma Tokio No. 1710  
Karl Fisher Mettler DL18  
Cromatógrafo de Líquidos Hewlett Packard HP 1100  
Espectrofotómetro de Infrarrojo, Shimadzu FTIR-8300  
Medidor de Punto de Fusión, Fisher-Johns  
Vernier calibrado Mitutoyo  
Cronómetro Hanhart No. 810022/9809085-03  
Balanza Analítica, Sartorius BP2215  
Balanza Semianalítica, Sartorius 310  
Potenciómetro Corning 136

## 3) REACTIVOS:

Agua desmineralizada, RA  
Acetona, RA  
Cloruro de Metileno, RA  
Metanol, RA  
Cloroformo, RA

---

Fosfato de Potasio, RA

Reactivo de Karl Fisher, RA

Ácido Nítrico, RA

Ácido Sulfúrico, RA

Ácido Clorhídrico, RA

Hidróxido de Amonio, RA

Ácido Acético, RA

Nitrato de Plomo, RA

Tioacetamida, RA

Hidróxido de Sodio, RA

Metanol, grado HPLC

Agua, grado HPLC

*PLAN DE TRABAJO:*

El plan seguido durante el desarrollo del trabajo se muestra en la figura 4.

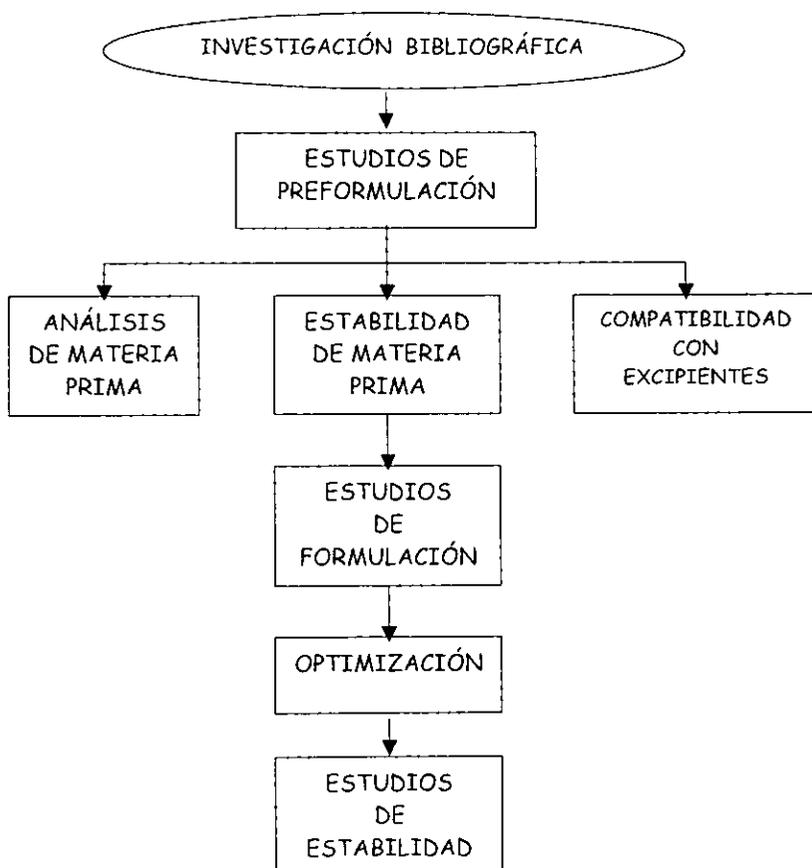


Figura 4: Plan de Trabajo para el Desarrollo de Nuevo Producto.

---

**ANÁLISIS DEL PRINCIPIO ACTIVO<sub>(18)</sub>:**

**DESCRIPCIÓN:** Realizar la prueba evaluando el color, olor, sabor y aspecto de la materia prima; comparar contra la sustancia de referencia.

**SOLUBILIDAD:** Realizar la prueba utilizando aproximadamente 150 mg de la materia prima dentro de un tubo de ensaye, adicionar el disolvente correspondiente poco a poco en porciones de 1 ml y agitar constantemente.

- ✓ Agua
- ✓ Acetona
- ✓ Cloruro de Metileno
- ✓ Metanol

**ENSAYOS DE IDENTIDAD (IR):** Preparar una solución de 1g de la materia prima en 20 ml de cloroformo, adicionando una gota de la solución a placas de Cloruro de Sodio, realizar un barrido de la sustancia de referencia y la correspondiente materia prima en el rango de  $3800\text{ cm}^{-1}$  a  $650\text{ cm}^{-1}$ .

**ROTACIÓN ESPECÍFICA ( $[\alpha]_D$ ):** Preparar una solución con la materia prima a una concentración de 10 mg /ml en cloroformo, colocarla dentro del tubo del Polarímetro, evitar la formación de burbujas y mantener una orientación similar de los tubos para la muestra y blanco; realizar las mediciones correspondientes para la muestra con la corrección correspondiente del blanco. Tomar el promedio de los datos obtenidos.

---

**CRISTALINIDAD:** Para la caracterización cristalina colocar una muestra de la materia prima en portaobjetos, utilizar para examinarla un Microscopio, realizar una descripción detallada de los cristales observados determinando hábito cristalino, superficie, tamaño, color y presencia o ausencia de aglomeraciones

**pH (20°C):** Ajustar previamente el potenciómetro, seleccionar dos soluciones amortiguadoras cuyos valores se encuentre el esperado de la materia a evaluar. Preparar una solución con la materia prima de 1 gr en 500 ml de una mezcla Agua - Metanol (19:1), realizar las lecturas correspondientes.

**AGUA (Karl Fisher):** Utilizar 35 ml de metanol en el vaso de titulación, titular la cantidad de agua que existe en metanol con el reactivo de Karl Fisher; posteriormente adicionar la muestra correspondiente que contiene entre 10 - 250 mg de agua, titular con el reactivo de Karl Fisher y calcular la cantidad de agua presente en la muestra.

**RESIDUO A LA IGNICIÓN:** Pesar de 1 a 2 gr de la materia prima en un crisol de porcelana (a peso constante), calentar hasta estar completamente carbonizada, enfriar y humedecer con 2 ml de ácido nítrico y 5 gotas de ácido sulfúrico, incinerar hasta no generar humo blanco, calcinar a 800°C en mufla por una hora. Posteriormente enfriar en desecador, pesar y calcular el porcentaje del residuo obtenido.

---

---

**METALES PESADOS:** Pesar de 1 a 2 gr de la materia prima en un crisol de porcelana (a peso constante), humedecer con ácido sulfúrico, calentar cuidadosamente hasta carbonizar totalmente; humedecer con 2 ml de ácido nítrico y 5 gotas de ácido sulfúrico, calentar hasta no generar humo blanco, calcinar a 800°C en mufla por una hora. Enfriar en desecador, adicionar 4 ml de HCl 6N, cubrir y digerir en un baño de vapor hasta sequedad. Humedecer el residuo con 1 gota de HCl, adicionar 10 ml de agua caliente y digerir por dos minutos. Adicionar hidróxido de amonio 6N hasta obtener una solución alcalina, diluir con agua a 25 ml, ajustar el pH entre 3.0 y 4.0 con ácido acético 1N, filtrar, lavar el crisol y el filtro con agua, adicionarlos al tubo de comparación de 50 ml, diluir con agua a 40 ml y mezclar.

Para la preparación de la solución estándar adicionar 2 ml de la solución estándar de plomo a un tubo de comparación y se diluir con agua a 25 ml, ajustar el pH entre 3.0 y 4.0 con ácido acético 1N o hidróxido de amonio 6N, diluir con agua a 450 ml y mezclar.

Adicionar al tubo de comparación de la muestra y el estándar 2 ml de buffer de acetatos pH 3.5, 1.2 ml de tioacetamida, diluir con agua a 50 ml, mezclar y dejar reposar por 2 minutos, comparar sobre una superficie blanca.

**VALORACIÓN (HPLC):** Para preparar la fase móvil se mezcla metanol y fosfato de potasio 0.067M (650:350), ajustar el pH a 4.0 con ácido fosfórico. Para preparar la solución estándar pesar, disolver en metanol y agitar la

---

cantidad necesaria de sustancia de referencia para obtener una concentración de 625  $\mu\text{g}$  /ml, tomar 10 ml de esta solución y transferir a un matraz volumétrico de 50 ml, diluir con la fase móvil, mezclar, filtrar y obtener una concentración de 125 $\mu\text{g}$ /ml.

Para preparar la solución de la materia prima se realiza una solución que contenga 130 $\mu\text{g}$ /ml de la materia prima. Se inyecta por separado 20 $\mu\text{l}$  de la solución estándar y la solución de prueba, registrar los cromatogramas y calcular la cantidad de materia prima con respecto a la sustancia de referencia.

---

*ESTUDIOS DE PREFORMULACIÓN:***A) DETERMINACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS REOLÓGICAS DEL PRINCIPIO ACTIVO:**

- **DENSIDAD APARENTE:** Pesar la probeta de 50 ml vacía en una balanza, registrar el peso de esta ( $P_1$ ), posteriormente adicionar la materia prima hasta un nivel aproximado de 20 ml y registrar el volumen exacto ( $V$ ), posteriormente se pesa la probeta con la muestra contenida en ella; anotar el peso ( $P_2$ ) para realizar el cálculo de la densidad aparente mediante la siguiente fórmula:

$$DA = \frac{P_2 - P_1}{V}$$

- **DENSIDAD COMPACTADA:** Con la probeta utilizada en la determinación de la densidad aparente se coloca a una distancia de 3 cm de la superficie de la mesa teniendo una base amortiguadora debajo de ella y dejar caer 25, 50, 75, 100, 125 veces determinar en cada ocasión el volumen que ocupa el contenido, hasta que el volumen permanezca constante ( $V_1$ ) calculándose con la siguiente fórmula

$$DA = \frac{P_2 - P_1}{V_1}$$

---

- **INDICE DE CARR (% DE COMPRESIBILIDAD):** Utilizar los datos obtenidos de densidad aparente y compactada y realizar el cálculo del Índice de Carr con la siguiente fórmula, comparar los resultados con los mostrados en la tabla VI.

$$\%C = \frac{DC - DA}{DC} \times 100$$

**TABLA VI: INTERPRETACIÓN DEL ÍNDICE DE CARR.**

% Compresibilidad	Flujo y Compresibilidad
5 - 15	Excelente
12 -16	Buena
18 - 21*	Regular
23 - 35*	Pobre
33 -38	Muy Pobre
>40	Pésima

\*Podría mejorarse por adición de un deslizante.

- **VELOCIDAD DE FLUJO:** Colocar el embudo de vidrio en el soporte universal con ayuda de una pinza para bureta aproximadamente a 7 cm de altura de la base, colocar como base una caja petri invertida en el centro de la salida del embudo; pesar aproximadamente 20 gr de la materia prima (P), adicionar en el embudo cuya salida fue cubierta previamente con un trozo de fibra, retirar la fibra rápidamente y con un cronometro tomar el tiempo que tarda en fluir el polvo (T).

Determinar la velocidad de flujo empleando la siguiente fórmula:

$$VF = \frac{P}{T}$$

Realizar la prueba en tres ocasiones y promediar los resultados.

- **ÁNGULO DE REPOSO:** Utilizar el polvo del punto anterior después de haber pasado por el embudo medir la altura en centímetros (H) y el radio formado por la circunferencia del polvo en centímetros (R), calcular el Ángulo de Reposo mediante la siguiente fórmula:

$$\theta = \text{Tang}^{-1} \left( \frac{H}{R} \right)$$

Realizando el procedimiento durante tres ocasiones. Interpretando el resultado obtenido con la tabla VII.

**TABLA VII: INTERPRETACIÓN DEL ÁNGULO DE REPOSO.**

Ángulo de Reposo	Flujo
< 25	Excelente
25 - 30	Bueno
30 - 40*	Regular
> 40	Muy Pobre

\* Podría mejorar con adición de un deslizando.

---

➤ **DISTRIBUCIÓN DEL TAMAÑO DE PARTICULA:** Pesar de manera individual cada uno de los tamices y la base que se emplearon, registrar los peso de cada uno ( $P_i$ ); pesar aproximadamente 20 gr de la materia prima ( $M$ ); armar el equipo Ro-Tap en el siguiente orden base, malla No. 200, 150, 100, 80, 60, 40 y 20, colocar la muestra sobre la malla No. 20 y colocar la tapa sobre la malla No. 20 asegurándola con los tornillos correspondientes; accionar el equipo durante 15 minutos. Posteriormente pesar individualmente nuevamente cada uno de los tamices y la base para determinar el porcentaje de muestra retenida por diferencia de peso ( $P_f$ ), utilizando la siguiente fórmula:

$$\% \text{ RETENIDO} = \frac{P_f - P_i}{M} \times 100$$

#### **B) ESTABILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO:**

En frascos viales transparentes colocar 50 mg de la materia prima y someter a temperatura ambiente - luz y temperatura de 65°C durante un mes. Evaluar los posibles cambios tanto físicos (observación visual) como químicos (cromatografía en capa fina (CCF)), comparar con una muestra preparada en el momento de realizar la prueba, utilizar como fase móvil Metanol - Amortiguador de Fosfatos (60:40).

---

**C) DEGRADACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO:**

Colocar en frascos viales transparentes, 50 mg de la materia prima y adicionar 5 ml de Hidróxido de Sodio 2N, Ácido Clorhídrico 2N, agua desmineralizada según corresponda, someter a 65°C durante un mes. Evaluar los posibles cambios tanto físicos (observación visual) como químicos (cromatografía en capa fina (CCF)), comparar con una muestra preparada en el momento de realizar la prueba, utilizar como fase móvil Metanol - Amortiguador de Fosfatos (60:40).

**D) COMPATIBILIDAD CON EXCIPIENTES:**

Colocar en frascos viales transparentes la materia prima y cada uno de los excipientes seleccionados en una proporción 1:1, mezclar con la materia prima. Someter a una temperatura de 65°C durante un mes.

Evaluar cada uno de los frascos viales mediante observación visual (cambio físico) y por cromatografía en capa fina (CCF) utilizando como fase móvil Metanol - Amortiguador de Fosfatos (60:40), reportar cualquier cambio observado durante el estudio.

Los excipientes utilizados para el estudio son:

---

<b>AGENTES SUSPENSORES.</b>
Carboximetilcelulosa Sódica,
Celulosa Microcristalina - Carboximetilcelulosa de Sodio
Povidona
Goma Xantana

---

---

**AGENTES EDULCORANTES.**

---

Manitol  
 Dextrosa  
 Aspartame  
 Sacarina Sódica  
 Azúcar  
 Glicirricinato de Amonio

---



---

**SABORES.**

---

Cereza  
 Vanilla  
 Plátano  
 Chicle

---



---

**RECUBRIMIENTOS.**

---

Ácido Metacrílico Independiente del pH  
 Ácido Acrílico  
 Hidroxipropil Metilcelulosa Ftalato  
 Celulosa Acetato Ftalato  
 Ácido Metacrílico Dependiente del pH

---



---

**DIVERSOS COMPONENTES.**

---

Cloruro de Sodio  
 Ácido Cítrico  
 Benzoato de Sodio  
 Dióxido de Titanio

---

**ESTUDIO DE FORMULACIÓN:**

A partir de los datos obtenidos en la etapa de Preformulación, se seleccionó el agente suspensor, edulcorante, sabores, recubrimiento o polímero, conservador, opacificante; realizando diversas pruebas con cada uno de ellos variándose los niveles de acuerdo a las observaciones de cada prueba hasta obtener las ocho fórmulas propuestas. Las variables de respuesta

---

indicaron las modificaciones a seguir para obtener una fórmula con las características deseadas tanto en polvo como en suspensión reconstituida. Posteriormente se procedió a evaluar el enmascaramiento de sabor y olor empleando saborizantes, polímeros, reguladores de pH y edulcorantes. Para ello se realizó un proceso de optimización de fórmula final y posteriormente someterla a estudios de estabilidad acelerada.

El procedimiento general de fabricación del polvo para resuspender se describe a continuación:

- 1) Tamizar el Edulcorante 1 (100% de la cantidad surtida) por malla No. 30.
  - 2) Tamizar el Agente Suspensor (100% de la cantidad surtida) por malla No. 60.
  - 3) Premezclar el Edulcorante 1 (15% de la cantidad surtida), Amortiguador, Opacificante, Conservador, Suspensor, Electrolito; durante 5 minutos.
  - 4) Tamizar por malla No. 40 la mezcla de polvos del punto 3 y mezclar 5 minutos.
  - 5) Mezclar el Edulcorante 1 (35% de la cantidad surtida), Principio Activo, Sabores, Edulcorante 2; durante 10 minutos.
  - 6) Diluir la mezcla del punto 5 con la mezcla del punto 4, mezclar 5 minutos.
  - 7) Adicionar a la mezcla del punto 6 poco a poco el Edulcorante 1 (50% de la cantidad surtida); mezclando 10 minutos.
  - 8) Llenar el polvo en frascos de polietileno de alta densidad provisto de linner de polietileno hasta un peso de \_\_\_g +/- \_\_\_ %.
  - 9) Cerrar los frascos hasta un torque conocido. O bien en su defecto hasta cierre total.
-

**ESTABILIDAD ACELERADA:**

Se realizó de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-1993, Estabilidad de Medicamentos; fabricando tres lotes piloto de manera individual con la fórmula optimizada, acondicionando el polvo para resuspender en el material de envase primario seleccionado y sometiendo los tres lotes piloto a las condiciones siguientes:

- Temperatura Ambiente
- 40°C con 75% de humedad relativa
- 30°C

El muestreo se efectúa cada mes realizando las pruebas siguientes: Descripción, pH, Hermeticidad, Valoración y Límites microbianos

RESULTADOS**ANÁLISIS DE MATERIA PRIMA:**

En la siguiente tabla se muestran los resultados de los análisis para la materia prima del compuesto  $C_{38}H_{69}NO_{13}$ .

TABLA VIII: Resultados del Análisis de $C_{38}H_{69}NO_{13}$ Materia Prima.		
DETERMINACIÓN	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
DESCRIPCIÓN	Polvo de color blanco, con olor característico muy amargo. Presenta ligeras partículas que brillan, libre de partículas y material extraño.	Polvo de color blanco, con olor característico muy amargo. Presenta ligeras partículas que brillan, libre de partículas y material extraño.
SOLUBILIDAD	Prácticamente insoluble en agua, soluble en acetona y cloruro de metileno, ligeramente soluble en metanol.	Prácticamente insoluble en agua, soluble en acetona y cloruro de metileno, ligeramente soluble en metanol.
ENSAYOS DE IDENTIDAD	Absorción Infrarroja (Solución I en 20 de cloroformo).	Presenta máximo y mínimos que corresponden a una solución de referencia (Anexo 1).
ROTACIÓN ESPECIFICA	Entre $-89^{\circ}$ y $-95^{\circ}$	$-92^{\circ}$
CRISTALINIDAD	Cristales grandes con formas rectangulares, transparentes a la luz, largos, delgados.	Con cristales grandes con formas rectangulares, transparentes a la luz, largos, delgados.
pH (20°C)	Entre 7.5 y 10.0	8.9
AGUA (Karl Fisher)	No más del 2.0%	1.6%
RESIDUO A LA IGNICIÓN	No más del 0.3%	0.2%
METALES PESADOS	No más del 0.002%	Menor de 0.002%
VALORACIÓN	960 $\mu$ g - 1040 $\mu$ g/g B.S	971 $\mu$ g/g B.S.

**ESTUDIO DE PREFORMULACIÓN:**

- Reología de Materia Prima:

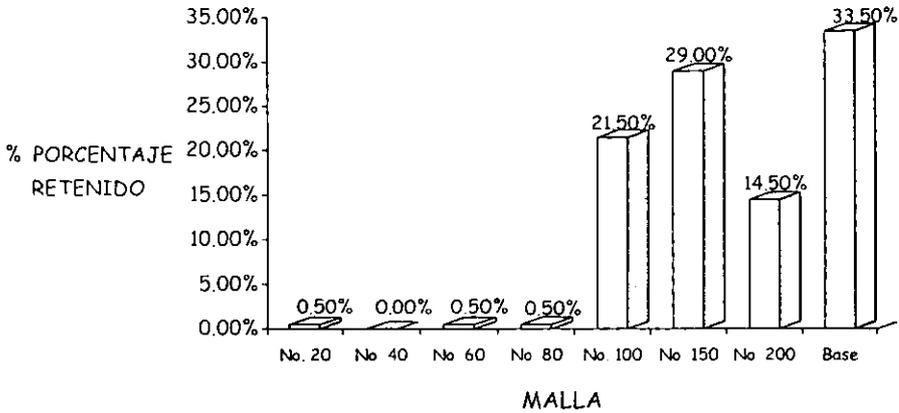
**TABLA IX: Caracterización Reológica para  $C_{38}H_{69}NO_{13}$  .**

DETERMINACIÓN	RESULTADO
Densidad Aparente	0.470 g/ml
Densidad Compactada	0.607 g/ml
Índice de Carr	22.500%
Velocidad de Flujo	19.250 g/seg
Ángulo de reposo	10.104 °

**TABLA X: Distribución de Tamaño de Partícula del Compuesto  $C_{38}H_{69}NO_{13}$  .**

Malla	Cant. De Muestra Retenido (g)	% Retenido
Malla	0.1	0.5
No. 40	0.0	0.0
No. 60	0.1	0.5
No. 80	0.1	0.5
No. 100	4.3	21.5
No. 150	5.8	29.0
No. 200	2.9	14.5
BASE	6.7	33.5

**FIGURA No. 5: DISTRIBUCIÓN DE TAMAÑO DE PARTÍCULA DE  $C_{38}H_{69}NO_{13}$**



• Estabilidad y Degradación de  $C_{38}H_{69}NO_{13}$  :

**TABLA XI: Estabilidad y Degradación de  $C_{38}H_{69}NO_{13}$  después de un mes de ser sometido a 65° C en Polvo (Sistema de elución Metanol - Solución Amortiguadora de Fosfatos 60:40).**

CONDICIÓN	FÍSICA	QUÍMICA	Rf	Rf ESTÁNDAR
Luz solar a Temperatura Ambiente.	Sin Cambio.	----	0.51	0.49
65°C en polvo	Sin Cambio.	----	0.54	0.49

---- = Sin cambio en la placa cromatográfica.

+++ = Cambio en la placa cromatográfica.

TABLA XI: Estabilidad y Degradación de $C_{38}H_{69}NO_{13}$ después de un mes de ser sometido a 65° C en Polvo (Sistema de elución Metanol - Solución Amortiguadora de Fosfatos 60:40).				
CONDICIÓN	FÍSICA	QUÍMICA	Rf	Rf ESTÁNDAR
Luz/H <sub>2</sub> O/ Temperatura Ambiente	Cambio de Coloración en inicio de color blanco con las partículas dispersas y al final de un color crema.	++++	0.25	0.52
Luz/H <sub>2</sub> O/65°C	Cambio de Coloración en inicio de color blanco con las partículas dispersas y al final de un color amarillo claro	++++	0.19	0.52
NaOH 2 N a 65°C	Cambio de coloración en inicio transparente con el polvo blanco y al final de un color cremoso.	++++	0.0	0.52
HCL 2 N A 65°C	Cambio de coloración en inicio transparente con el polvo blanco y al final de color negro.	++++	0.0	0.52

---- = Sin cambio en la placa cromatográfica.

++++ = Cambio en la placa cromatográfica.

- Compatibilidad de  $C_{38}H_{69}NO_{13}$  con excipientes:

*Agentes Suspensores:*

Los polvos presentan el color característico blanco intenso dentro de los frascos viales, excepto la Goma Xantana el cual presento un color crema.

TABLA XII: Compatibilidad de  $C_{38}H_{69}NO_{13}$  con Agentes Suspensores después de un mes de ser sometido a 65°C en Polvo (Sistema de elución Metanol - Solución Amortiguadora de Fosfatos 60:40).

EXCIPIENTE	FÍSICA	QUÍMICA	Rf	Rf ESTÁNDAR
Carboximetilcelulosa Sódica	Sin Cambio	----	0.51	0.49
Celulosa Microcristalina / Carboxi - metilcelulosa de Sodio	Sin Cambio	++++	0.51	0.49
Povidona	Sin Cambio	++++	0.51	0.49
Goma Xantana	Sin Cambio	----	0.52	0.49

---- = Sin cambio en la placa cromatográfica.

++++ = Cambio en la placa cromatográfica.

*Agentes Edulcorantes:*

Los polvos presentan el color característico blanco intenso en la mayoría excepto, el Glicirricinato de amonio el cual presentó un color crema.

TABLA XIII: Compatibilidad de $C_{38}H_{69}NO_{13}$ con excipientes después de un mes de ser sometidos a $65^{\circ}C$ en Polvo (Sistema de elución Metanol - Solución Amortiguadora de Fosfatos 60:40).				
EXCIPIENTE	FÍSICA	QUÍMICA	Rf	Rf ESTÁNDAR
Manitol	Sin Cambio	----	0.51	0.49
Dextrosa Anhidra	Sin Cambio	++++	0.51	0.49
Aspartame	Sin Cambio	++++	0.51	0.49
Sacarina Sódica	Sin Cambio	----	0.52	0.49
Azúcar	Sin Cambio	----	0.52	0.53
Glicirricinato de Amonio	Sin Cambio	----	0.51	0.53

---- = Sin cambio en la placa cromatográfica.

++++ = Cambio en la placa cromatográfica

*Sabores:*

TABLA XIV: Compatibilidad de  $C_{38}H_{69}NO_{13}$  con excipientes después de un mes de ser sometidos a 65°C en Polvo (Sistema de elución Metanol - Solución Amortiguadora de Fosfatos 60:40).

EXCIPIENTE	FÍSICA	QUÍMICA	Rf	Rf ESTÁNDAR
Cereza	Sin Cambio	----	0.50	0.51
Vainilla	Sin Cambio	----	0.49	0.53
Plátano	Sin Cambio	----	0.48	0.53
Chicle	Sin Cambio	----	0.49	0.53

---- = Sin cambio en la placa cromatográfica.

+++ = Cambio en la placa

*Recubrimientos:*

TABLA XV: Compatibilidad de  $C_{38}H_{69}NO_{13}$  con excipientes después de un mes de ser sometidos a 65°C en Polvo (Sistema de elución Metanol - Solución Amortiguadora de Fosfatos 60:40).

EXCIPIENTE	FÍSICA	QUÍMICA	Rf	Rf ESTÁNDAR
Ácido Metacrílico Independiente del pH	Sin Cambio	+++	0.54	0.51
Ácido Acrílico	Sin Cambio	----	0.54	0.52

---- = Sin cambio en la placa cromatográfica.

+++ = Cambio en la placa cromatográfica

**TABLA XV: Compatibilidad de  $C_{38}H_{69}NO_{13}$  con excipientes después de un mes de ser sometidos a 65°C en Polvo (Sistema de elución Metanol - Solución Amortiguadora de Fosfatos 60:40).**

EXCIPIENTE	FÍSICA	QUÍMICA	Rf	Rf ESTÁNDAR
Hidroxipropil metilcelulosa Ftalato	Sin Cambio	----	0.53	0.51
Celulosa Acetato Ftalato	Sin Cambio	++++	0.53	0.51
Ácido Metacrílico Dependiente del pH	Sin Cambio	----	0.50	0.51

---- = Sin cambio en la placa cromatográfica.

++++ = Cambio en la placa cromatográfica

*Otros componentes:*

**TABLA XVI: Compatibilidad de  $C_{38}H_{69}NO_{13}$  con excipientes después de un mes de ser sometidos a 65°C en Polvo (Sistema de elución Metanol - Solución Amortiguadora de Fosfatos 60:40).**

EXCIPIENTE	FÍSICA	QUÍMICA	Rf	Rf ESTÁNDAR
Cloruro de Sodio	Sin Cambio	----	0.51	0.53
Ácido Cítrico Anhidro	Sin Cambio	----	0.46	0.53
Benzoato de Sodio	Sin Cambio	----	0.52	0.53
Dióxido de Titanio	Sin Cambio	----	0.51	0.53

---- = Sin cambio en la placa cromatográfica.

++++ = Cambio en la placa cromatográfica

## ESTUDIOS DE FORMULACIÓN.

Al finalizar la caracterización del principio activo se prosiguió a desarrollar la formulación, iniciando con la evaluación de niveles de Azúcar para la formulación (Tabla XVII).

TABLA XVII: Niveles de Azúcar Evaluados para el Compuesto $C_{38}H_{69}NO_{13}$ .					
NIVEL DE AZÚCAR					
	50 %	60 %	70 %	80 %	85 %
SABOR	Desagradable	Desagradable	Desagradable	Desagradable	Desagradable

(\*): Los porcentajes son (p/p)

Al no obtener mejoras en el sabor con los distintos niveles de azúcar seleccionamos el nivel que marca el marbete del producto innovador 53.0 %.

En la Tabla XVIII y XIX se muestran las fórmulas propuestas y los resultados de las mismas para determinar cual proporcionaría los mejores resultados en cuanto a propiedades físicas, químicas y fisicoquímicas.

TABLA XVIII: Formulaciones Propuestas para el Compuesto  $C_{38}H_{69}NO_{13}$ .

COMPONENTE	1 (%)	2 (%)	3 (%)	4 (%)	5 (%)	6 (%)	7 (%)	8 (%)
$C_{38}H_{69}NO_{13}$	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
Azúcar	53.0	53.0	53.0	53.0	53.0	53.0	53.0	53.0
Ácido Cítrico Anhidro	0.26	0.36	0.26	0.26	0.26	0.26	0.26	0.25
Dióxido de Silicio Coloidal	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
Dióxido de Titanio	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
Benzoato de Sodio	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
Goma Xantana	0.98	0.15	0.21	0.27	0.31	0.41	0.69	0.27
Cloruro de Sodio	----	0.48	0.66	0.89	0.99	1.33	2.54	0.89

(\*) Los porcentajes son (p/p)

Los resultados de las evaluaciones realizadas para las fórmulas desarrolladas se muestran la tabla XX.

**TABLA XIX: Evaluación de las Formulaciones realizadas para el compuesto C<sub>38</sub>H<sub>69</sub>NO<sub>13</sub> en Polvo y Suspensión Reconstituida.**

PRUEBA	1	2	3	4	5	6	7	8
Reología de los polvos.	D.A.: 0.799 g/ml D.C.: 0.883g/ml % C: 9.528% Vel. De Flujo: 4.187 g/seg θ = 8.078°	D.A.: 0.427 g/ml D.C.: 0.515 g/ml % C: 17.077% Vel. De Flujo: 4.384 g/seg θ = 7.491°	D.A.: 0.427 g/ml D.C.: 0.515 g/ml % C: 17.077% Vel. De Flujo: 4.384 g/seg θ = 7.491°	D.A.: 0.427 g/ml D.C.: 0.515 g/ml % C: 17.077% Vel. De Flujo: 4.384 g/seg θ = 7.491°	D.A.: 0.427 g/ml D.C.: 0.515 g/ml % C: 17.077% Vel. De Flujo: 4.384 g/seg θ = 7.491°	D.A.: 0.427 g/ml D.C.: 0.515 g/ml % C: 17.077% Vel. De Flujo: 4.384 g/seg θ = 7.491°	D.A.: 0.784 g/ml D.C.: 0.866 g/ml % C: 9.517% Vel. De Flujo: 8.848 g/seg θ = 10.15°	D.A.: 0.79 g/ml D.C.: 0.967 g/ml % C: 18.177% Vel. De Flujo: 18.300 g/seg θ = 19.274°
Resuspendibilidad (10 Vueltas)	REGULAR	REGULAR	REGULAR	BUENA	BUENA	NULA	NULA	BUENA
pH (20°C)	5.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.99
Flujo	LIGERAMENTE PLASTIFICADO	NO PLASTIFICADO	NO PLASTIFICADO	PLASTIFICADO	PLASTIFICADO	NO PLASTIFICADO	LIGERAMENTE PLASTIFICADO	PLASTIFICADO
Descripción de la Suspensión Reconstituida	PRESENTÓ SEPARACIÓN DEL CONTENIDO	PRESENTÓ SEPARACIÓN DEL CONTENIDO.	PRESENTÓ SEPARACIÓN DEL CONTENIDO.	DISTRIBUCIÓN HOMOGÉNEA Y TOTAL DE LAS PARTICULAS.	DISTRIBUCIÓN HOMOGÉNEA Y TOTAL DE LAS PARTICULAS.	CONSISTENCIA DE SEMISÓLIDO	CONSISTENCIA DE SEMISÓLIDO	DISTRIBUCIÓN HOMOGÉNEA Y TOTAL DE LAS PARTICULAS

D.A.: Densidad Aparente. D.C.: Densidad Compactada. % C:: Índice de Carr.

θ: Angulo de Reposo

BUENA: Al agitarla se distribuye bien el contenido con facilidad

REGULAR: Al agitarla se distribuye pero con dificultad

NULA: No se distribuye

- Selección de Sabor y Enmascaramiento de Sabor.

Después de seleccionar la fórmula No. 8 que proporcionó las características físicas adecuadas se procedió a seleccionar el tipo y nivel del sistema saborizante y del agente edulcorante de acuerdo a la Tabla XX y XXV.

TABLA XX: Evaluación de tipo/nivel de Sabor para la Formulación del compuesto $C_{38}H_{69}NO_{13}$ .											
SABOR	1 (%)	2 (%)	3 (%)	4 (%)	5 (%)	6 (%)	7 (%)	8 (%)	9 (%)	10 (%)	11 (%)
Sabor Plátano	0.8	0.95	0.8			0.45	1.05				
Sabor Vainilla	0.5	0.6	0.36	0.45	0.5			0.36	0.36	0.36	0.49
Sabor Chicle				0.15	0.65	0.15	0.45	0.604	0.48	0.54	0.76
Sabor Cereza		0.09	0.09								

(\*): Los porcentajes son (p/p)

La prueba No. 11 demuestra los mejores resultados de enmascaramiento de sabor y olor característico del principio activo, mediante una evaluación subjetivo de los mismos, tanto en el polvo para reconstituir como para la suspensión reconstituida.

Debido a los altos niveles del sistema saborizante y los resultados poco significativos en reducción de las propiedades organolépticas desagradables del principio activo, es necesario la búsqueda de un polímero que insolubilizase al principio activo, para reducir las propiedades organolépticas desagradables y mejorar la estabilidad.

El tipo de excipientes poliméricos evaluados, así como los niveles de uso y los resultados se muestran en la siguiente Tabla XXI.

TABLA XXI: Niveles de los Recubrimientos utilizados para la Formulación del compuesto $C_{38}H_{69}NO_{13}$ .					
EXCIPIENTE	1 (%)	2 (%)	3 (%)	4 (%)	5 (%)
Ácido Metacrílico Independiente del pH	66.66				
Ácido Acrílico		0.50			
Hidroxipropil metilcelulosa Ftalato			0.50		
Celulosa Acetato Ftalato				66.66	
Ácido Metacrílico Dependiente del pH					66.66

(\*): Los porcentajes utilizados son (p/p) y se refieren respecto al principio activo.

TABLA XXII: Evaluación del tipo de polímero para la Formulación del compuesto  $C_{38}H_{69}NO_{13}$  en Polvo y Suspensión Reconstituida.

EXCIPIENTE	POLVO		SUSPENSION		
	Sabor	Tipo de granulado	Sabor	Apariencia	Olor
Ácido Metacrílico Independiente del pH	XXX	+++	XX	XXXX	XXXXX
Ácido Acrílico	X	+++	----	----	----
Hidroxi Propil Metilcelulosa Ftalato	X	++	----	----	----
Celulosa Acetato Ftalato	XXX	++++	XXX	XXX	X
Ácido Metacrílico Dependiente del ph	XXX	+++	XXX	XX	XXXXX

Muy Agradable = XXXXX Agradable = XXXX Bueno = XXX Regular = XX Malo = X

Granulado Uniforme = +++ Granulado Desuniforme = ++ Polvo Fino = ++

No fue evaluado = ----

La evaluación de resultados de la tabla anterior para los diferentes polímeros, demuestra que el Ácido Metacrílico Dependiente del pH mejoró el sabor significativamente en comparación con el sabor inicial del activo. Se prosiguió a ajuste del nivel de polímero a fin de reducir las propiedades organolépticas desagradables (Tabla XXII).

TABLA XXIII: Niveles del Recubrimiento utilizado para la Formulación del Compuesto $C_{38}H_{69}NO_{13}$ .		
EXCIPIENTE	1 (%)	2 (%)
Ácido Metacrílico Dependiente del pH	100 %	160%

(\*): Los porcentajes utilizados son (p/p) y se refieren respecto al principio activo.

TABLA XXIV: Evaluación de la relación (polímero/principio activo) $C_{38}H_{69}NO_{13}$ en Polvo y Suspensión Reconstituida.					
EXCIPIENTE	POLVO		SUSPENSION		
	Sabor	Tipo de granulado	Sabor	Apariencia	Olor
Ácido Metacrílico Dependiente del pH 100%	XXX	++++	XXX	XXX	XXXXX
Ácido Metacrílico Dependiente del pH 160%	XXXX	++++	XXXX	XXX	XXXXX

Muy Agradable = XXXXX    Agradable = XXXX    Bueno = XXX    Regular = XX    Malo = X

Granulado Uniforme = ++++    Granulado desuniforme = +++    Polvo fino = ++

El sabor y el nivel del Ácido Metacrílico Dependiente del pH a 160% (p/p) enmascara el sabor de manera significativa. Se procede entonces a seleccionar el agente edulcorante y el nivel adecuado para la formulación (Tabla XXV). Los resultados se muestran en la Tabla XXVI.

TABLA XXV: Evaluación del tipo/nivel de Edulcorante utilizado para la Formulación del compuesto $C_{38}H_{69}NO_{13}$ .			
EXCIPIENTE	1 (%)	2 (%)	3 (%)
Glicirricinato de Amonio	0.9	1.2	1.2
Sacarina Sódica		0.6	0.72

(\*): Los porcentajes utilizados son (p/p).

TABLA XXVI: Resultados de la evaluación de Edulcorantes utilizados para la Formulación del compuesto $C_{38}H_{69}NO_{13}$ .			
SABOR	PRUEBA REALIZADA		
	1	2	3
	++	++	+++

Muy Agradable = +++++ Agradable = ++++ Bueno = ++ Poco Agradable = ++ Desagradable = +

La prueba No.3 proporcionó los mejores resultados al evaluar el sabor en la suspensión reconstituida, obteniendo la fórmula final.

La fórmula final obtenida para el antibiótico macrólido es la mostrada en la Tabla XXVII.

TABLA XXVII: Formulación Final para el Polvo para Reconstituir del Compuesto $C_{38}H_{69}NO_{13}$	
COMPONENTE	(g / ml)
$C_{38}H_{69}NO_{13}$	1.5
Edulcorante 1	31.8
Amortiguador	0.043
Suspensor 1	0.09
Opacificante	0.06
Conservador	0.06
Suspensor 2	0.163
Electrolito	0.531
Sabor 1	0.297
Sabor 2	0.46
Edulcorante 2	0.72
Recubrimiento	2.4
Edulcorante 3	0.4

## OPTIMIZACIÓN:

Obteniendo la fórmula final realizamos una evaluación de distintos proveedores para determinar al principio activo que mejorará las características organolépticas del polvo para resuspender como la suspensión reconstituida, obteniendo la fórmula mostrada en la Tabla XXVIII.

TABLA XXVIII: Formulación Optimizada de Polvo para Reconstituir del Compuesto $C_{38}H_{69}NO_{13}$	
COMPONENTE	g/ml
$C_{38}H_{69}NO_{13}$ Blindada	4.05
Edulcorante 1	31.8
Amortiguador	0.043
Suspensor 1	0.09
Opacificante	0.06
Conservador	0.06
Suspensor 2	0.16
Electrolito	0.67
Sabor 1	0.37
Sabor 2	0.37
Edulcorante 3	0.14

Esta última formulación fue fabricada por triplicado (lotes piloto) de manera independiente y después sometida al estudio de estabilidad acelerada.

Los datos de los parámetros evaluados en la fórmula final se muestra en la tabla XXIX.

TABLA XXIX: Caracterización Final de Fórmula en Polvo para Reconstituir del Compuesto $C_{38}H_{69}NO_{13}$	
PRUEBA	RESULTADO
REOLOGIA	D.A.: 0.825 g/ml D.C.: 0.868g/ml % C: 4.998% Vel. De Flujo: 21.600 g/seg $\theta = 16.771^\circ$
OLOR (Polvo para Reconstituir)	Chicle
SABOR (Polvo para Reconstituir)	Chicle
RESUSPENDIBILIDAD	Buena
VISCOSIDAD (25°C)	415 cps
pH (20°C)	4.48
OLOR (suspensión reconstituida)	Chicle
SABOR (suspensión reconstituida)	Chicle dulce muy agradable

**ESTABILIDAD:**

Los resultados de los análisis iniciales realizados para los tres lotes piloto se muestran en la tabla XXX.

**TABLA XXX: Resultados de los Análisis Iniciales para los Lotes Piloto de la Suspensión en Polvo para Reconstituir.**

DETERMINACIÓN	LOTE 1	LOTE 2	LOTE 3
DESCRIPCIÓN: Polvo granular de libre flujo, con olor y sabor a Chicle, libre de partículas y material extraño.	Polvo granular de libre flujo, con olor y sabor a Chicle, libre de partículas y material extraño.	Polvo granular de libre flujo, con olor y sabor a Chicle, libre de partículas y material extraño.	Polvo granular de libre flujo, con olor y sabor a Chicle, libre de partículas y material extraño.
VALORACIÓN: 90.0 - 115.0 %	96.79 %	98.54 %	97.02 %
pH (20°C): 4.0 - 5.4	4.53	4.58	4.57
LIMITES MICROBIANOS: Ausente de microorganismos patógenos. No más de 100 UFC/mL de mesófilos aerobios. No más de 10 UFC/mL de hongos y levaduras.	Menor de 100 UFC/mL de mesófilos aerobios. Menor de 10 UFC/mL de hongos y levaduras	Menor de 100 UFC/mL de mesófilos aerobios. Menor de 10 UFC/mL de hongos y levaduras	Menor de 100 UFC/mL de mesófilos aerobios. Menor de 10 UFC/mL de hongos y levaduras
HERMETICIDAD: de 10 frascos ninguno	de 10 frascos ninguno	de 10 frascos ninguno	de 10 frascos ninguno

Los resultados obtenidos del análisis de los tres lotes piloto sometidos a la condición de 30°C se muestran en la tabla XXXI.

TABLA XXXI: Resultados de los Análisis para los Lotes Piloto Sometidos a 30°C para la Suspensión en Polvo para Reconstituir									
DETERMINACIÓN	LOTE 1			LOTE 2			LOTE 3		
	1er. MES	2do. MES	3er. MES	1er. MES	2do. MES	3er. MES	1er. MES	2do. MES	3er. MES
DESCRIPCIÓN: Polvo granular de libre flujo, con olor y sabor a Chicle, libre de partículas y material extraño.	CUMPLE								
VALORACIÓN: 90.0 - 115.0 %	102.5 %	103.7 %	93.2 %	100.3 %	103.7 %	94.9 %	103.6 %	101.2 %	94.9 %
pH (20°C): 4.0 - 5.4	4.6	4.7	4.6	4.5	4.6	4.7	4.6	4.7	4.5
LIMITES MICROBIANOS: Ausente de microorganismos patógenos. No más de 100 UFC/mL de mesófilos aerobios. Menor de 10 UFC/mL de mesófilos aerobios. No más de 10 UFC/mL de hongos y levaduras.	Menor de 100 UFC/mL de mesófilos aerobios. Menor de 10 UFC/mL de hongos y levaduras	Menor de 100 UFC/mL de mesófilos aerobios. Menor de 10 UFC/mL de hongos y levaduras	Menor de 100 UFC/mL de mesófilos aerobios. Menor de 10 UFC/mL de hongos y levaduras	Menor de 100 UFC/mL de mesófilos aerobios. Menor de 10 UFC/mL de hongos y levaduras	Menor de 100 UFC/mL de mesófilos aerobios. Menor de 10 UFC/mL de hongos y levaduras	Menor de 100 UFC/mL de mesófilos aerobios. Menor de 10 UFC/mL de hongos y levaduras	Menor de 100 UFC/mL de mesófilos aerobios. Menor de 10 UFC/mL de hongos y levaduras	Menor de 100 UFC/mL de mesófilos aerobios. Menor de 10 UFC/mL de hongos y levaduras	Menor de 100 UFC/mL de mesófilos aerobios. Menor de 10 UFC/mL de hongos y levaduras
HERMETICIDAD: de 10 frascos ninguno	de 10 frascos ninguno	de 10 frascos ninguno	de 10 frascos ninguno	de 10 frascos ninguno	de 10 frascos ninguno	de 10 frascos ninguno	de 10 frascos ninguno	de 10 frascos ninguno	de 10 frascos ninguno

RESULTADOS.

Los resultados obtenidos del análisis de los tres lotes piloto sometidos a la condición de 40°C/75% de humedad relativa se muestran en la tabla XXXII.

TABLA XXXII: Resultados de los Análisis para los Lotes Piloto Sometidos a 40°C/75% de Humedad Relativa para la Suspensión en Polvo para Reconstituir									
DETERMINACIÓN	LOTE 1			LOTE 2			LOTE 3		
	1er. MES	2do. MES	3er. MES	1er. MES	2do. MES	3er. MES	1er. MES	2do. MES	3er. MES
DESCRIPCIÓN: Polvo granular de libre flujo, con olor y sabor a Chicle, libre de partículas y material extraño.	CUMPLE								
VALORACIÓN: 90.0 - 115.0 %	97.6 %	96.7 %	95.6 %	97.6 %	96.7 %	95.6 %	97.3 %	95.9 %	94.7 %
pH (20°C): 4.0 - 5.4	4.6	4.6	4.5	4.6	4.6	4.5i	4.6	4.7	4.7
LIMITES MICROBIANOS: Ausente de microorganismos patógenos. No más de 100 UFC/mL de mesófilos aerobios. No más de 10 UFC/mL de mesófilos aerobios. No más de 10 UFC/mL de hongos y levaduras.	Menor de 100 UFC/mL de mesófilos aerobios. Menor de 10 UFC/mL de hongos y levaduras	Menor de 100 UFC/mL de mesófilos aerobios. Menor de 10 UFC/mL de hongos y levaduras	Menor de 100 UFC/mL de mesófilos aerobios. Menor de 10 UFC/mL de hongos y levaduras	Menor de 100 UFC/mL de mesófilos aerobios. Menor de 10 UFC/mL de hongos y levaduras	Menor de 100 UFC/mL de mesófilos aerobios. Menor de 10 UFC/mL de hongos y levaduras	Menor de 100 UFC/mL de mesófilos aerobios. Menor de 10 UFC/mL de hongos y levaduras	Menor de 100 UFC/mL de mesófilos aerobios. Menor de 10 UFC/mL de hongos y levaduras	Menor de 100 UFC/mL de mesófilos aerobios. Menor de 10 UFC/mL de hongos y levaduras	Menor de 100 UFC/mL de mesófilos aerobios. Menor de 10 UFC/mL de hongos y levaduras
HERMETICIDAD: de 10 frascos ninguno	de 10 frascos ninguno	de 10 frascos ninguno	de 10 frascos ninguno	de 10 frascos ninguno	de 10 frascos ninguno	de 10 frascos ninguno	de 10 frascos ninguno	de 10 frascos ninguno	de 10 frascos ninguno

## ANÁLISIS DE RESULTADOS

El análisis realizado de la materia prima para el antibiótico macrólido  $C_{38}H_{69}NO_{13}$  (Tabla VIII) demuestra cumplir con las especificaciones de calidad establecidas.

La etapa de caracterización reológica del antibiótico macrólido (Tabla IX) dentro de los estudios de preformulación mostró que al compactar el polvo contenido en la probeta los espacios vacíos interparticulares y los poros internos fueron ocupados: por lo tanto el volumen obtenido en la densidad compactada es menor que en la aparente. Es decir la densidad aparente proporciona datos sobre el volumen de los recipientes que se utilizan para la fabricación del producto para transportarlo o mezclarlo.

El índice de Carr es un parámetro para evaluar tanto el flujo del polvo como la compresibilidad del mismo; basándose en los datos de densidad aparente y densidad compactada y comparar los valores obtenidos con la Tabla VI el antibiótico macrólido mostró una compresibilidad y flujo entre regular y pobre. El Ángulo de Reposo es una medida de la fricción entre las partículas del polvo relacionándose con el flujo del polvo, para el antibiótico macrólido mostró un flujo excelente, de acuerdo con la Tabla VII. La velocidad de flujo se relaciona con la cantidad de polvo que puede fluir desde un recipiente o el tiempo necesario para que fluya un polvo, el antibiótico macrólido mostró no tener mucha resistencia a fluir de acuerdo con los resultados.

---

La distribución de tamaño de partícula del principio activo (Tabla X y Figura 5) estableció que el 33.5% y 29.0% retenido en el plato y malla No. 150 respectivamente nos muestran que tendríamos problemas de flujo de material debido a ser muy fino el polvo, por la generación de cargas electrostáticas.

Los estudios de degradación del principio activo (Tabla XI) evaluados de manera visual y por cromatografía en capa fina, se observó hidrólisis ácida, básica, oxidación e inestabilidad acuosa, por lo que para la etapa de formulación se tienen que evitar estas condiciones para el antibiótico macrólido.

Los estudios de compatibilidad con excipientes para el compuesto  $C_{38}H_{69}NO_{13}$  evaluados por cromatografía en capa fina y observación visual demostraron incompatibilidad con Celulosa Microcristalina/Carboximetil Celulosa de Sodio, Povidona, Dextrosa, Aspartame, Ácido Metacrílico independiente del pH y Celulosa Acetato Ftalato siendo estos excipientes excluidos de la etapa de formulación.

La evaluación de las características organolépticas del principio activo demostraron que de acuerdo a la Tabla XVII el utilizar niveles hasta del 85% de azúcar no cambio el sabor amargo intenso y perdurable. Por lo que se evaluaron de manera individual y en conjunto diversas técnicas de enmascaramiento de sabor conocidas.

---

Posteriormente en la etapa de formulación al determinar las concentraciones de algunos excipientes de acuerdo a lo sugerido por la bibliografía y de acuerdo a la información recopilada en la etapa de preformulación; se propusieron las ocho fórmulas finales (Tabla XVIII). En cada fórmula se realizó variaciones en los niveles de Goma Xantana y Cloruro de Sodio; observándose una relación directa entre la cantidad empleada de Cloruro de Sodio y la viscosidad generada por la Goma Xantana debido a que al adicionar poco a poco el Cloruro de Sodio a la Goma Xantana y demás componentes de la formulación se generaba un aumento en la viscosidad y cambiaba la apariencia de la suspensión reconstituida, teniendo con la adición del Cloruro de Sodio un equilibrio de cargas que ayuda tanto al principio activo a dispersarse en toda la suspensión como a la Goma Xantana proporcionar viscosidad.

La fórmula No. 1 del polvo para resuspender mostró en su caracterización reológica un porcentaje de compresibilidad de 9.5% que se clasifica dentro de un flujo y compresibilidad excelente (Tabla VI), por otra parte el ángulo de reposo representa un flujo excelente (8.1°) indicado en la Tabla VII, la velocidad de flujo demostró no tener mucha resistencia a fluir, por lo tanto su comportamiento como polvo no tiene ningún problema. La apariencia que tomo la formulación No. 1 al reconstituirla fue una separación del contenido quedando en la parte superior e inferior un porcentaje del principio activo y en la parte media el agua, el flujo que presenta la suspensión es ligeramente plastificado, es decir tiene poca tendencia a alargar las gotas

---

---

de la suspensión; aunque al resuspenderla no era sencillo obtener una suspensión homogénea puesto que la separación se producía nuevamente.

Las formulaciones No. 2 y No. 3 presentaron un porcentaje de compresibilidad de 17.1% se clasifica en un flujo y compresibilidad regular (Tabla VI), el ángulo de reposo corresponde a un flujo excelente y presenta una buena velocidad de flujo. Con estos datos el problema que se presenta como polvo para reconstituir es el flujo el cual resolveríamos adicionando un poco de deslizante a la fórmula; evitándose problemas de variación de contenido y dosificado de frascos. La suspensión reconstituida para ambas fórmulas semejaba al agua sin tener un flujo plastificado, la apariencia física que se generó es una separación de contenido en donde las partículas se observan "infladas" como si contuvieran aire dentro haciendo que floten algunas y otras solo se observan "infladas" en la parte inferior del contenido; por lo tanto su resuspendibilidad resultó poco efectiva para distribuir uniformemente el contenido.

El polvo para reconstituir de las fórmulas No. 4 y No. 5 tenían un porcentaje de compresibilidad de 17.1% representando una compresibilidad y flujo bueno, un ángulo de reposo de  $7.5^\circ$  que significa un flujo excelente y una velocidad de flujo buena, demostrando resistirse poco a fluir. Al reconstituir los polvos para suspender No. 4 y No. 5 se observó un flujo plastificado ya que se observan las gotas de la suspensión con mayor densidad que el agua; es decir su apariencia demostró una distribución homogénea de partículas sin observar partículas que flotan o infladas dentro del vehículo; demostrando la

---

acción del Cloruro de Sodio al proporcionar equilibrio de cargas para evitar el "flotamiento" de partículas por atrapar aire y ayudar a la Goma Xantana a proporcionar viscosidad a la suspensión. Por lo tanto al resuspender las suspensiones resultó muy sencillo la distribución de contenido obteniendo ambas fórmulas (4,5) los mejores resultados para cada determinación.

En el caso de la fórmula No. 6, el porcentaje de compresibilidad presentó un flujo y compresibilidad bueno (17.1%), el ángulo de reposo de 7.5° representa un flujo excelente. Al reconstituir la formulación su consistencia fue de semisólido, las partículas no se resuspenden ni tienen flujo, debido a que los niveles empleados de Cloruro de Sodio y Goma Xantana eran excesivos para obtener las características de una suspensión.

La fórmula No. 7 presentó un flujo y compresibilidad excelente en relación a los valores obtenidos de tablas. Al ser reconstituida presentó un comportamiento muy similar a la prueba No. 6. Por lo tanto los niveles empleados para estas formulaciones no cumplen con las características de una suspensión. Se realizó la fórmula No. 8 empleando niveles de Goma Xantana y Cloruro de Sodio (0.271g y 0.885 g) cercanos a la prueba No. 6 que proporcionó mejores resultados en polvo para reconstituir como suspensión. La evaluación de la fórmula No. 8 demostró características físicas y químicas muy buenas. Seleccionando esta fórmula para realizar las evaluaciones organolépticas.

---

---

Con la fórmula que nos ofrecía las características adecuadas tanto para el polvo para reconstituir como para la suspensión reconstituida se procedió a seleccionar el sabor, tomando en cuenta las características organolépticas del principio activo para lo cual se evaluaron distintos tipos y niveles de sabores de los cuales se emplearon el sabor Plátano, Vainilla, Chicle y Cereza (Tabla XX), de los cuales la mezcla de Vainilla y Chicle, ofreció los mejores resultados de enmascaramiento de olor característico del principio activo, en cuanto al sabor del principio activo se disminuyó un poco su percepción aunque continuaba siendo bastante desagradable al ingerirlo.

Por lo tanto se decidió evaluar algunos polímeros que recubrieran e insolubilizaran el antibiótico macrólido (Tabla XXI). Los resultados de la evaluación de los polímeros empleados se encontraron diversos problemas algunos en forma de polvo y otros en la suspensión reconstituida: el Ácido Acrílico su granulado formado es desuniforme y el sabor que presenta es desagradable; la Hidroxipropilmetil Celulosa mostró resultados muy similares al Ácido Acrílico al evaluar su sabor y tipo de granulado formado; la Celulosa Acetato Ftalato al reconstituir el polvo presentó un olor más desagradable que el característico del principio activo; el Ácido Metacrílico Independiente del pH presentó incompatibilidad con el Antibiótico macrólido. Para el caso del Ácido Metacrílico Dependiente del pH al evaluarlo en polvo su gránulo era desuniforme pero el sabor era más agradable comparado con el generado por los otros polímeros; al reconstituir el granulado la suspensión presentó un sabor y olor agradable aunque su apariencia presenta algunos problemas.

Seleccionando al Ácido Metacrílico Dependiente del pH para recubrir al principio activo, evaluando la concentración adecuada del polímero que genere las mejores características organolépticas (Tabla XXIII y XXIV). Para el nivel de 100% presentó un buen tipo de granulado y sabor, en el caso de la suspensión presentó una apariencia y sabor bueno con excelente olor. Por otro lado el nivel de 160% presenta un granulado y sabor muy buenos, la suspensión tiene muy buenos resultados en apariencia, olor y sabor. Por lo tanto seleccionamos la concentración del Ácido Metacrílico dependiente del pH en 160% con respecto al principio activo ya que sus propiedades son mejores que el nivel de 100%.

La fórmula final al someterla a estudios de estabilidad acelerada en el material de envase primario proporcionó resultados que, comparados con la especificaciones establecidas para Descripción, Valoración, pH, Límites Microbianos y Hermeticidad demostraron encontrarse dentro de ellas. Por lo tanto la fórmula se considera estable y sin interacción con el envase seleccionado, tanto en polvo para reconstituir como para la suspensión reconstituida.

## CONCLUSIONES

- El análisis químico efectuado a los materiales empleados demostró encontrarse dentro de las especificaciones de calidad.
  - En la etapa de preformulación se encontraron las siguientes características del principio activo: problemas de flujo, hidrólisis ácida y básica, inestabilidad química y física con agua.
  - La inestabilidad del principio activo con el agua justifica la selección de la forma farmacéutica como polvo para reconstituir.
  - Se encontró incompatibilidad fisicoquímica con Celulosa Microcristalina/Carboximetil Celulosa de Sodio, Povidona, Dextrosa, Aspartame, Ácido Metacrílico independiente del pH y Celulosa Acetato Ftalato.
  - Se encontró una relación directa entre la Goma Xantana y Cloruro de Sodio que influían directamente en el principio activo, la viscosidad, flujo y apariencia de la suspensión reconstituida.
  - Dado que no se logró enmascarar el sabor y olor desagradables del principio activo, se recurrió a la granulación, además requirió el empleo de técnicas de supresión de papilas gustativas por Cloruro de Sodio, disminución de la solubilidad mediante recubrimiento, empleo de sabores y edulcorantes.
  - Los estudios de estabilidad acelerada confirmaron que la fórmula obtenida presenta estabilidad física, química y microbiológica a las condiciones de almacenamiento, tanto para el polvo seco como para la suspensión reconstituida.
-

- La metodología empleada en el desarrollo de esta forma farmacéutica permitió alcanzar los objetivos propuestos, la misma que es aplicable a todo tipo de proyecto de desarrollo farmacéutico.

---

**BIBLIOGRAFÍA**

- 1 Hardman G.J., Limbird E.L., Molinoff B.P., Ruddon W.R., Gilman G.A., Las bases Farmacológicas de la Terapéutica, Novena Edición, Vol. II, Mc Graw-Hill Interamericana, 1999, pp 1095-1098, 1205-1211.
  - 2 Gottlieb D., Shaw D.P., Antibiotics. Mechanism of Action, Vol. I, Springer-Verlang, New York Inc., 1967, pp 365-368, 154-161.
  - 3 Litter M., Compendio de Farmacología, Cuarta Edición, El ateneo, EUA, 1988, pp 830-834.
  - 4 Salem I.I., Antibiotics, Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Universidad de Granada, 1996, pp 154-161.
  - 5 Arku R., Physicians Desk Reference, Medical Economics Company, 53ª Edición, 1999, pp 651-658.
  - 6 Poole J.W., Preformulación, Manual de FMC, 1982.
  - 7 Genaro R.A., Remington Vol. I y II, Farmacia, Editorial Medica Panamericana, 17ª Edición, 1987, pp 2221-2241.
  - 8 Bartling D. Dr., Hadamik H.Dr., Desarrollo de un Medicamento, 1998, pp 3-10.
  - 9 Román F., Innovación y Desarrollo Farmacéutico, Asociación Farmaceutica Mexicana, México, 1990, pp 43,44,64,241-303.
  - 10 Swarbrick J., Boylan C.J., Dekker M., Kong H.B., Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Vol. 12, Inc. New York, 1997, pp 421,426,428-429,433.
  - 11 Banker S.G., Rholes T.C., Modern Pharmaceutics, Tercera Edición, Marcel Pekker Inc., 1996, pp 227,231.
  - 12 Méndez R.R., Preformulación y Formulación de una Suspensión Oral Antiviral de Aciclovir, Facultad de Estudios Superiores de Zaragoza, 2001.
  - 13 Secretaría de Salud, Norma Oficial Mexicana NOM 073-SSA1-1993, Estabilidad de Medicamentos.
  - 14 Liberman A.H., Rieger M.M., Banker S.G., Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Vol. I, Editorial Marcel Dekker Inc. N.W. and Basel, 1996, pp 317-330.
  - 15 Lachman L., Liberman A.H., Kaning L.J., The Theory and Practis of Industrial Pharmacy, Tercera Edición, Philadelphia USA. 1986, pp 681.
-

- 16 Alpízar R.M.S., Apuntes de Tecnología Farmacéutica, Facultad de Química, UNAM, 1999.
- 17 United States Pharmacopea, USP 24 NF 19,2000.
- 18 Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos Séptima Edición, 2000.
- 19 Darr A., e.i.f. Tecnología Farmacéutica, Acribia Zaragoza España, 1988,pp 21.

ANEXOS