

91

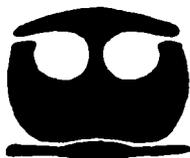


**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**ESTUDIO DE PREFORMULACIÓN Y FORMULACIÓN DE UNA
SUSPENSIÓN ORAL DE SUBSALICILATO DE BISMUTO**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA
P R E S E N T A :
REYNA MIRNA MALDONADO NAVA



EXAMENES PROFESIONALES
MÉXICO, D.F. **FACULTAD DE QUÍMICA**

2002



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Paginación

Discontinua

Jurado asignado:

Presidente Prof. Honoria Fuentes Sixtos

Vocal Prof. Eduardo Jiménez Leyva

Secretario Prof. Maria Esther Hernández Jiménez

1er. Suplente Prof. Esteban Quintanar García

2º. Suplente Prof. Martín Rueda Espinosa

Sitio donde se desarrolló el tema:

Productos MAVI, S.A de C.V

Osa Menor No. 197 Col. Prado Churubusco CP. 04230

Asesor: Q. F. B. Maria Esther Hernández Jiménez

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'M. E. H. J.', written over a horizontal line.

Sustentante: Reyna Mirna Maldonado Nava

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'R. M. M. N.', written over a horizontal line.

GRACIAS...

Dios por guiarme en mi camino y permitirme lograr una meta más.

A mis padres por su constante apoyo en cada uno de mis proyectos, por tener siempre fe en mí y por haberme enseñado que las cosas que valen la pena cuestan trabajo pero te llenan de mayores satisfacciones.

A mis abuelos por ser un motivo de constante superación ya que siempre han sido mi mayor inspiración .

A mis hermanos por su maravillosa presencia porque ustedes conforman otro pilar fundamental en mi vida y que en los tiempos buenos o malos siempre estaremos juntos para salir adelante.

A esa persona tan especial que ha cambiado mi mundo y me ha apoyado incondicionalmente.

A mi Universidad por la oportunidad de formarme como persona y como profesionalista. MI ALMA MATER.

A mi Facultad de Química , a cada uno de mis profesores que a lo largo de mi carrera dejaron a su manera un trozo de conocimiento y espíritu de superación .

*A todos aquellos amigos, presentes y ausentes con los que viví momentos difíciles,
pero también momentos maravillosos.*

Y sobre todo a mi asesora Ma. Esther Hernández J. por dirigir este trabajo y hacer posible esta meta. Por ser un ejemplo de MUJER a seguir.

Aún cuando el logro es lo que trasciende lo verdaderamente importante es todo aquello que hemos hecho para alcanzarlo.

Carsolio.

ÍNDICE

Página

Introducción.

Capítulo 1 Fundamentación Teórica.

I. Antiácidos Gástricos.....	1
1. Subsalicilato de Bismuto.....	4
II. Desarrollo Farmacéutico.	
1. Qué es el Desarrollo Farmacéutico.....	7
1.1 Estrategia de Copiar.....	9
1.2 Estrategia de Comprar.....	9
1.3 Estrategia de Crear.....	9
1.4 Actividades del Químico Formulador.....	10
2. Etapas del Desarrollo de Formulaciones.....	11
2.1 Estudios de Preformulación	
2.1.1 Definición.....	12
2.1.2 Revisión Bibliográfica.....	14
2.1.3 Estabilidad del Principio Activo.....	14
2.1.4 Caracterización del Principio Activo.....	15
2.1.5 Métodos de Análisis del Principio Activo.....	16
2.1.6 Degradación del Principio Activo.....	17
2.1.7 Compatibilidad con Excipientes.....	17
2.2 Formulación	
2.2.1 Definición.....	19
2.2.2 Desarrollo del Método de Fabricación.....	20
2.3 Optimización	
2.3.1 Definición.....	22
2.3.2 Beneficio al Final de la Optimización.....	23
2.4 Escalamiento y Adaptación Industrial.....	24

III. Suspensiones.

1. Definición	26
2. Tipos de Suspensiones	27
2.1 Suspensiones Orales	27
2.2 Suspensiones de Aplicación Externa	28
2.3 Suspensiones Inyectables	28
3. Ventajas y Desventajas	29
4. Características de las Suspensiones	30
5. Potencial Zeta.....	31
6. Suspensiones Floculadas y Defloculadas	34
7. Formación del Sedimento	35
8. Principios de Formulación	38
8.1 Componentes	38
8.1.1 Agente Humectante	39
8.1.2 Agentes Viscosantes	39
8.1.3 Agentes Floculantes	40
8.1.4 Amortiguadores	41
8.1.5 Conservadores	42
8.1.6 Colorantes	43
8.1.7 Saborizantes	43
8.1.8 Edulcorantes	44
9. Preparación de Suspensiones	44
9.1 Vehículos Estructurados	45
9.2 Floculación Controlada	45
10. Tecnología de Fabricación	47
11. Problemas y Soluciones en Suspensiones	47
IV. Estabilidad.	
1. Estabilidad del Medicamento	51
2. Posibles Alteraciones en Medicamentos	52
3. Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-1993, Estabilidad de Medicamentos	54
3.1 Definiciones	55

4. El Empaque y la Estabilidad	59
5. Protocolo de Estabilidad Acelerada	61
6. Documentación.....	63
 Capítulo 2 Desarrollo Experimental.	
V. Planteamiento del Problema	64
VI. Hipótesis	65
VII. Objetivos	65
VIII. Material y Métodos.	
1. Material y Equipo.....	66
2. Materias Primas y Reactivos	67
3. Análisis de Materia Prima.....	69
4. Preformulación.	
4.1 Prueba de Solubilidad	72
4.2 Estabilidad del Principio Activo	72
4.3 Compatibilidad con Excipientes	74
5. Formulación.	
5.1 Desarrollo de la Formulación.....	77
5.2 Criterios de Evaluación	79
5.3 Ciclado Térmico.....	82
 Capítulo 3 Resultados y Conclusiones.	
IX. Resultados.	
1. Análisis de Materia Prima.....	83
2. Preformulación	84
3. Formulación	89
X. Análisis de Resultados.....	97
XI. Conclusiones.....	103
XII. Bibliografía.....	106

INTRODUCCIÓN

La Industria Farmacéutica atraviesa tiempos de cambio al enfrentarse con las políticas que exigen cada vez mayores riesgos e inversiones para ganar un mercado en el cual la competencia es cada vez mayor, principalmente por productos genéricos y los llamados similares. La industria farmacéutica está consciente de su gran responsabilidad moral y social, por lo que maneja sus productos dentro de las normas éticas y de calidad más estrictas. Actualmente los clientes no solo se conforman con productos y servicios de calidad sino que esperan mayores expectativas de los mismos, *un compromiso con el cliente*, un vínculo que comienza desde el diseño del producto.

“El paciente adquiere y consume el medicamento con la confianza de que funciona de acuerdo al propósito que persigue.”

Los objetivos del diseño de un producto son:

- ❖ Atraer al cliente (presentado en forma adecuada y atractiva)
- ❖ Que el producto cumpla con sus funciones
- ❖ Competir con los productos en el mercado

Los fármacos se presentan a los pacientes como productos compuestos o medicamentos que incluyen la combinación de uno o más *excipientes* o *adyuvantes*. Su adecuada selección y uso permite la formación de diversas *formas farmacéuticas*. Hoy en día existen multitud de maneras en las que un principio

activo puede ser incorporado para conseguir un tratamiento eficaz y conveniente de un padecimiento.

El dar a la forma farmacéutica la combinación adecuada de color, aroma y sabor es una tarea que requiere los conocimientos técnicos aplicados con gran cuidado, debido a que el éxito o falla comercial del producto, depende de la aceptación que la población hacia la que va dirigida dé al producto.

El siguiente trabajo fue realizado con el fin de ofrecer un panorama general del Desarrollo Farmacéutico y la aplicación de las etapas que conforman el diseño de formulaciones, para desarrollar una suspensión oral cuyo principio activo es Subsalicilato de Bismuto.

De acuerdo con lo anterior se presenta el siguiente trabajo con los siguientes objetivos:

- ❖ Ofrecer un panorama general del desarrollo farmacéutico.
- ❖ Desarrollar una suspensión oral con el principio activo Subsalicilato de Bismuto a través del estudio de preformulación y formulación, que cumpla con los atributos de calidad adecuados y con los requerimientos regulatorios oficiales.
- ❖ Establecer el protocolo de estabilidad acelerada según NOM-073-SSA1-1993, Estabilidad de Medicamentos para la formulación óptima.

CAPITULO 1

FUNDAMENTACIÓN
TEÓRICA

I. ANTIÁCIDOS GÁSTRICOS_{2, 3}

Los procesos gástricos que más frecuentemente requieren medicación son los que se acompañan de un exceso de la secreción y aumento de la acidez gástrica. Los antiácidos gástricos y citoprotectores son medicamentos de uso común, empleados sobre todo en la úlcera gastroduodenal y en las dispepsias con hiperclorhidria. Los antiácidos son aquellos que contienen fármacos que al ser ingeridos son capaces de reaccionar con el ácido clorhídrico neutralizándolo y disminuyendo así la acidez gástrica. Los protectores gástricos son fármacos capaces de formar una capa sobre la mucosa gástrica en forma de proteger la misma y también a la úlcera péptica de la acción corrosiva del ácido clorhídrico y la pepsina gástrica.

Las condiciones que debe reunir un antiácido ideal son:

- ❖ Debe producir una neutralización inmediata y prolongada del ácido clorhídrico llevando el pH desde 1.0 a 2.0 a uno de 3.0 a 4.0, sin sobrepasar este último valor.
- ❖ Debe tener un sabor agradable o más o menos agradable.
- ❖ Que no produzca efectos secundarios tóxicos, como la alcalosis.
- ❖ La acción debe estar confinada al tracto gastrointestinal.
- ❖ Que no interfiera con los procesos digestivos.
- ❖ No debe producir constipación, diarrea ni formación de gas.

- ❖ No debe producir el fenómeno de “rebote” —secreción gástrica excesiva—, lo que sucede generalmente cuando el pH se eleva a más de 5.0.
- ❖ En la úlcera péptica debe acelerar la curación e impedir las recidivas.
- ❖ Debe ser económico, pues se trata de un medicamento a largo plazo por lo general.

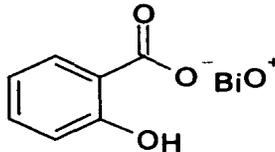
Con base en los conocimientos sobre los mecanismos que contribuyen al origen de las úlceras, y en particular a la secreción de ácido gástrico, se ha creado diversas estrategias terapéuticas entre ellas la supresión de los factores agresivos que originan el desequilibrio de los mecanismos de secreción de ácido (ácido, pepsina, infección por *Helicobacter pylori*), mediante el empleo de antiácidos, antagonistas del receptor H₂ e inhibidores de la bomba H⁺, H⁺-ATPasa, además de fomentar los factores defensivos mediante agentes citoprotectores y procinéticos.

Helicobacter pylori es un bastoncillo gram negativo que coloniza el moco y que se encuentra en la superficie luminal del epitelio gástrico. La infección por *Helicobacter pylori* causa gastritis inflamatoria y es posible factor contribuyente a la enfermedad ulcerosa péptica, el linfoma gástrico y el adenocarcinoma. Existe una prevalencia de cerca de 20% en caucásicos de 30 años y más alta en los individuos de origen hispánico y en los negros; la prevalencia se incrementa con la edad. La gran mayoría de los pacientes (70 a 90%) con úlceras duodenales y gástricas tienen *H. pylori*. Ha sido relativamente ineficaz el tratamiento de las infecciones por *H. pylori* in vivo con un solo agente, y ha ocasionado la aparición

de cepas resistentes a fármacos, en especial al metronidazol y tinidazol. A causa de la resistencia generada por *H. pylori*, se requieren fármacos múltiples en algunos pacientes. La resistencia es un problema menor cuando se combina metronidazol con bismuto y un segundo antibiótico. Los compuestos de bismuto no tienen capacidad importante para neutralizar el ácido gástrico; sus efectos beneficiosos se han atribuido a la citoprotección (incremento de la secreción de moco y de HCO_3^- , inhibición de la actividad de la pepsina y acumulación de subnitrito de bismuto, de preferencia en los cráteres de las úlceras gástricas), y pueden ser secundarios al efecto antibacteriano de los compuestos de bismuto contra *Helicobacter pylori* en la mucosa gastroduodenal.

Los compuestos de mayor uso son el Subsalicilato de Bismuto y el citrato de bismuto. Los compuestos poco hidrosolubles se convierten en gran medida en óxido, hidróxido y oxiclورو de bismuto insolubles en el medio ácido del estómago. Después de la ingestión el salicilato se absorbe, y más de 90% se recupera por orina.

Se ha demostrado que el bismuto promueve la cicatrización de las úlceras tanto gástricas como duodenales con tanta eficiencia como la cimetidina, y que es eficaz para prevenir la recurrencia de las úlceras. La tasa de cicatrización de las úlceras gástricas es más lenta en cierto grado.

1. SUBSALICILATO DE BISMUTO_{3,4,5,6,8,12}

PM 362.11

FÓRMULA CONDENSADA: C₇H₅BiO₄**NOMBRE QUIMICO:** (2-Hidroxibenzoato-O¹)-oxobismuto, oxo(salicilato)bismuto, salicilato básico de bismuto.**DESCRIPCIÓN:** Pasta o polvo de color blanco, inodoro, insípido, prácticamente insoluble en agua, alcohol y éter. Soluble en ácidos, álcalis y en aceite; en ácidos minerales y agua caliente con descomposición. Al calentarlo se carboniza sin fundir, si se calcina, deja un residuo amarillo.**INDICACIONES TERAPÉUTICAS:** Indicado como agente antidiarreico menor, alivia malestares digestivos comunes como: pirosis y acidez, náusea e indigestión. Como droga antiulcerosa, los estudios gastroscópicos muestran una cobertura muy poco efectiva de la mucosa; no obstante, parece aumentar la tasa de

curación de las úlceras pépticas. Reduce la secreción intestinal producida por *Escherichia coli* y *Vibrio cholerae*. A veces se le utiliza como antibiótico para la profilaxis de la diarrea del viajero y la amibiasis, también se emplea en el tratamiento de gastritis y úlcera duodenal producida por *Helicobacter pylori*. En esta circunstancia suele emplearse en combinación con un antibiótico y un bloqueador de H₂. El Subsalicilato de Bismuto también es empleado para tratar el reflujo gastroesofágico.

FARMACOLOGÍA: El Subsalicilato de Bismuto es una sal altamente insoluble de bismuto trivalente y ácido salicílico. Administrado en forma oral es completamente hidrolizado en el tracto gastrointestinal en bismuto y ácido salicílico. El ácido salicílico que se produce de las reacciones del Subsalicilato de Bismuto, inhibe la síntesis de la prostaglandina responsable de la inflamación intestinal y del hipermotilidad del mismo. El salicilato puede tener también acciones antisecretorias y estimular la absorción de líquidos y electrolitos a través de la pared intestinal.

El bismuto se absorbe en forma mínima en el tracto gastrointestinal. Más del 90% del bismuto que se administra por vía oral se secreta por las heces en forma de sulfuro de bismuto.

FARMACOCINÉTICA: A dosis altas (1050 mg de Subsalicilato de Bismuto), la concentración pico de salicilato en plasma (40.1 mg/ml) se alcanza en 1.8 horas. En 72 horas el salicilato absorbido es excretado por orina en un 95%.

El Subsalicilato de Bismuto en el estómago reacciona con el ácido clorhídrico para producir oxiclورو de bismuto y ácido salicílico. Algo del Subsalicilato de Bismuto pasa al intestino delgado, y sigue liberando salicilato debido a la reacción con los iones presentes en el duodeno (bicarbonato, fosfato y cloruro). El salicilato liberado es absorbido en el intestino delgado y el oxiclورو de bismuto se transforma en subcarbonato de bismuto al reaccionar con los iones de bicarbonato. El Subsalicilato de Bismuto, el oxiclورو de bismuto y fosfato de bismuto reaccionan con sulfuro de hidrógeno, producido por bacterias anaeróbicas en el colon, convirtiéndose en sulfito de bismuto.

CONTRAINDICACIONES: No debe usarse para tratar náuseas o vómito en niños o adolescentes que tengan o se estén recuperando de varicela o gripe, ya que las náuseas pueden ser un signo temprano del síndrome de Reye. Personas alérgicas al ácido acetilsalicílico no deben tomar este medicamento.

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS: El Subsalicilato de Bismuto puede convertirse en el tracto gastrointestinal en sulfito de bismuto, causando un oscurecimiento temporal de la lengua y de las evacuaciones, que puede ser confundido con melena.

II. DESARROLLO FARMACÉUTICO ^{1,9,10,13}

1. ¿QUÉ ES EL DESARROLLO FARMACÉUTICO?

Lo podemos definir como un conjunto de actividades que se realizan dentro del conocimiento de la ciencia, la tecnología, el arte y la ética farmacéutica, destinado a obtener el máximo aprovechamiento de un fármaco como medicamento.

El grupo de investigación y desarrollo pretende efectuar descubrimientos en fármacos y desarrollarlos hasta su comercialización; sin embargo también se puede realizar investigación farmacéutica en áreas tales como excipientes, tecnologías o sistemas terapéuticos novedosos, esto para el fármaco nuevo descubierto, o para fármacos conocidos o existentes.

La innovación puede ser alcanzada mediante la selección, modificación, combinación o yuxtaposición de lo ya conocido, no necesariamente con el descubrimiento de una nueva molécula con propiedades farmacológicas. Esto puede ser posible si hablamos en términos de mejorar la calidad, disponibilidad, costos, aceptación, eficacia, seguridad o estabilidad; *o para diferenciarlo de los productos similares de la competencia.*

Las funciones del departamento de desarrollo farmacéutico varía en gran medida dependiendo del tamaño de la empresa y de su situación en la organización, pero principalmente de la estrategia de crecimiento y plan de innovación seleccionado ver Fig.1

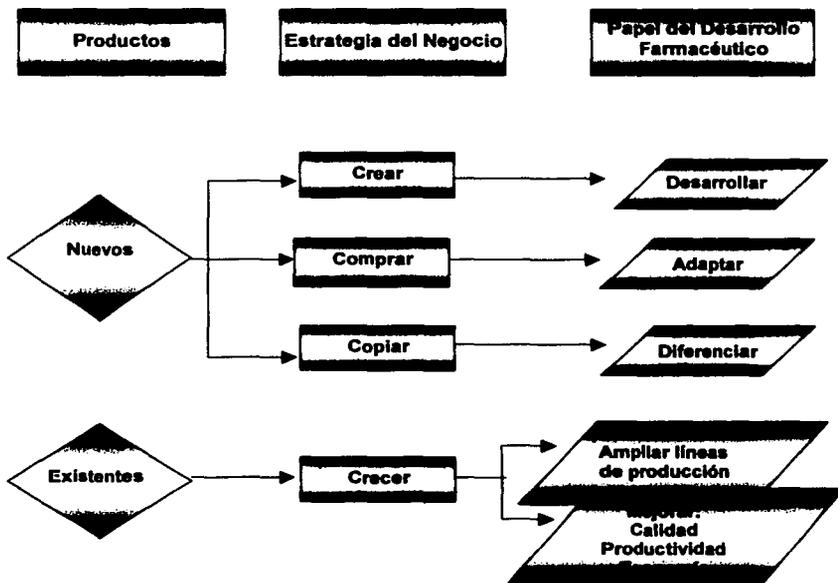


Fig. 1 Papel del desarrollo farmacéutico, de acuerdo con la estrategia de crecimiento del negocio. 9

1.1 ESTRATEGIA DE COPIAR:

La empresa en lo que se refiere a productos y tecnología, intentará crear sus propios equivalentes imitativos de los productos y tecnología innovadores creados por otros. Por lo que a través del conocimiento de las posibles técnicas del medicamento y de la metodología necesaria para su desarrollo permitirá efectuar las adaptaciones necesarias con eficiencia, con calidad adecuada y con la posibilidad de dar un valor agregado al producto con respecto al de la competencia.

1.2 ESTRATEGIA DE COMPRAR:

Generalmente busca conseguir licencias de productos y/o de su tecnología, con los que se obtenga un beneficio competitivo por la exclusividad de comercialización de algo novedoso para el mercado.

1.3 ESTRATEGIA DE CREAR:

Involucra un equipo de investigación y desarrollo, requiere fuertes inversiones monetarias, el riesgo de no tener éxito en el mercado es elevado, competencia cerrada por exclusividad, es necesario complementar con el desarrollo de novedades genuinas y propias.

En cualquiera de las estrategias de COPIAR, COMPRAR O CREAR existe la necesidad de realizar alguna forma de investigación, en todos los casos será indispensable desarrollar el concepto.

1.4 ACTIVIDADES DEL QUÍMICO FORMULADOR

El farmacéutico responsable del desarrollo del medicamento puede emplear varios recursos para conseguir el mejor producto, tales como:

- ◆ La selección de la forma más adecuada del fármaco (hidratos, polimorfos, etc.);
- ◆ Modificar sus propiedades fisicoquímicas;
- ◆ Unirlo a adyuvantes o excipientes que mejoren alguna de sus propiedades farmacocinéticas;
- ◆ Escoger en forma adecuada, entre las presentaciones farmacéuticas tradicionales o las novedosas;
- ◆ Finalmente, investigar nuevos métodos y sistemas para conseguir los atributos ideales del medicamento.

Dentro de las actividades de un formulador están: el establecimiento de los atributos funcionales del ingrediente activo, de los adyuvantes y de la forma farmacéutica; el desarrollo de la fórmula para el sistema de liberación y administración más adecuados; de los procesos y su transferencia a la escala industrial; la búsqueda de mejoras en la calidad o el costo de los productos existentes en la compañía; la preparación, el empaque; el seguimiento de la evaluación de cada producto, incluyendo su estabilidad y la recomendación de la mejor forma de conservarlo hasta su administración; la investigación de problemas y cualidades que presenta el equipo que se utilizará durante la manufactura; la

selección del material de empaque más apropiado para conservar el medicamento, etc.

2. ETAPAS DEL DESARROLLO DE FORMULACIONES

Para poder elegir la forma en la que un fármaco será presentado al consumidor, se debe considerar factores tales como la naturaleza del padecimiento y la forma en que se trata generalmente; las características intrínsecas del fármaco, la edad, el nivel intelectual y la condición esperada del paciente. También es importante considerar que las preferencias cambian con las diferentes culturas.

Partiendo de fármacos conocidos en menor o mayor grado, es necesario obtener la mayor cantidad de información posible, a través de buscar en la bibliografía especializada, caracterizar y evaluar, esto es lo que se conoce como *estudios de preformulación*, cuyo informe de resultados permitirá encontrar las técnicas analíticas apropiadas para el control del compuesto como materia prima y del producto, *formular* con los adyuvantes y materiales de empaque más apropiados, seleccionar la tecnología idónea y *desarrollar los procesos* correspondientes y después fabricar el producto en la escala que así se haya determinado.

Las etapas del desarrollo farmacéutico son las siguientes:

- ◆ Preformulación
- ◆ Formulación
- ◆ Optimización
- ◆ Estabilidad
- ◆ Escalación

El alto grado de uniformidad, de biodisponibilidad fisiológica y de calidad terapéutica que se espera de una forma farmacéutica, generalmente es el resultado de un gran esfuerzo, así como la experiencia que el diseñador farmacéutico aplique al desarrollo del producto. Estas cualidades del diseñador se refieren, a la selección de los componentes de la formulación con cuidado y controlando su calidad, a la selección adecuada de los procesos de manufactura, que deberán ser bien definidos, la estabilidad y la utilidad del producto.

2.1 Estudios de Preformulación

2.1.1 Definición: Proceso ubicado dentro del desarrollo de medicamentos que involucra la aplicación de parámetros fisicoquímicos y biofarmacéuticos de un principio activo, con el objetivo de diseñar el mejor sistema para su APLICACIÓN, dando como resultado una formulación EFICAZ, SEGURA y ESTABLE.

Al iniciar la fase de preformulación se supone que el fármaco ya ha sido probado en su actividad terapéutica y que no presenta reacciones secundarias

severas. Este fármaco, cuando es nuevo, debe tener también comprobada compatibilidad fisiológica y de alguna manera, ventajas sobre los fármacos del mismo tipo, ya existentes en el mercado. Cuando un fármaco llena estas condiciones, es entonces cuando se inicia el desarrollo de la forma farmacéutica.

Durante esta etapa, el químico encargado deberá ser capaz de caracterizar y estandarizar química y físicamente al fármaco y, con esta información, seleccionar los adyuvantes o excipientes adecuados que deberán emplearse.

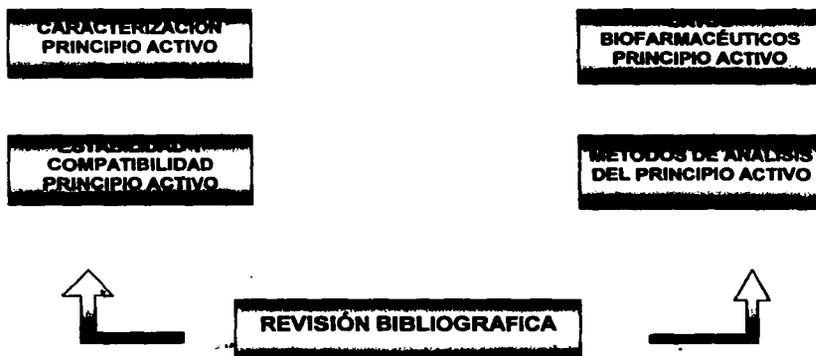


Fig. 2 Esquema de Preformulación.

2.1.2 Revisión Bibliográfica:

La revisión bibliográfica consiste en la recopilación de datos que son necesarios para el desarrollo de la formulación, es decir todo lo referente al principio activo, al posible producto y proceso, métodos de evaluación, propiedades farmacológicas y mercado a conseguir. Las fuentes de las cuales podemos obtener esta información la podemos clasificar en fuentes oficiales: Code of Federal Register (CFR), farmacopeas, Ley General de Salud, Diario Oficial de la Federación, guía de FDA, Approved Drug Products; y fuentes no oficiales como: revistas, patentes, información técnica, libros generales de tecnología; así como sistemas de información en red: Scientific and Technological Network (STN de Chemical Abstracts Service), Dialog, etc.

2.1.3 Estabilidad del Principio Activo:

Los estudios de estabilidad son una herramienta indispensable para el formulador, durante la investigación bibliográfica es posible obtener información que oriente hacia la obtención de la formulación adecuada, el tipo de empaque, las condiciones de fabricación y almacenaje del fármaco, para que no se degrade ni cambie su forma cristalina o estado de hidratación, y se obtenga un medicamento estable, seguro y biodisponible.

La estabilidad del principio activo puede clasificarse en las siguientes categorías:

- Estabilidad física (luz, temperatura).
- Estabilidad química cuantitativa.
- Estabilidad microbiológica.
- Estabilidad toxicológica.

El estudio del calor, la luz, el oxígeno, la humedad, el pH y los excipientes que se pretenden utilizar en la fórmula, pueden o no causar un efecto deteriorante del fármaco. Las pruebas de estabilidad comprenden sobre todo cambios organolépticos, degradación química, así como cambios cristalográficos.

2.1.4 Caracterización del Principio Activo:

Es muy importante durante la etapa de preformulación, realizar todas las pruebas necesarias y/o complementarias a la investigación bibliográfica para obtener mayor conocimiento del fármaco y su comportamiento bajo diferentes condiciones.

Las pruebas que se realizan son:

- ❖ Descripción: color sabor, apariencia, olor, estructura.
- ❖ Solubilidad: solubilidad en solventes hidrofílicos o lipofílicos, orgánicos, ácido- bases.

- ❖ Datos de pureza: Residuos a la ignición, metales pesados, impurezas orgánicas, etc.
- ❖ Punto de fusión.
- ❖ Condiciones de almacenaje (material de envase, riesgo a la manipulación).
- ❖ Datos del análisis cuantitativo.

2.1.5 Métodos de Análisis del principio activo:

La descripción de un fármaco incluye nombre, fórmula y peso molecular, apariencia, propiedades físicas y químicas. El uso de técnicas analíticas es fundamental para asegurar la identidad, la pureza y la calidad del fármaco que se pretende emplear. Las pruebas más comunes para su identificación son: punto de fusión, solubilidad, espectrofotometría UV e IR, cromatografía (CCP, HPLC, Gases).

Los ensayos de pureza fijan un límite de impurezas aceptables, dentro de los cuales se pueden mencionar: pérdida al secado, técnicas volumétricas (complejométricas), cromatografía (HPLC, Gases), espectrofotometría UV e IR, espectrofotometría de masas, absorción atómica. La cantidad y la pureza de ésta, junto con las disponibilidades económicas y de técnicas instrumentales, son los parámetros más determinantes.

2.1.6 Degradación del Principio Activo:

Consiste en realizar pruebas que ayuden a predecir rutas de degradación del fármaco bajo diversas condiciones. El fármaco se somete a diferentes condiciones de pH, se preparan soluciones amortiguadoras de 3, 7 y 9 de pH, una solución de HCl 0.1 N y una solución de NaOH 0.1 N, protegiéndose de la luz durante un periodo de tiempo. Con esta prueba se descubrirá la posible sensibilidad del fármaco a diferentes pHs.

Para demostrar la sensibilidad de un fármaco contra la oxidación u oxígeno del aire, se almacena en un recipiente abierto a temperatura ambiente y otra a temperatura elevada por ejemplo de 60°C. Al mismo tiempo se prepara una solución al 0.1% del fármaco en agua oxigenada al 0.3% manteniéndose a temperatura ambiente.

El tiempo de almacenamiento bajo estas condiciones será aproximadamente de 3 semanas a un mes, tiempo en el cual será posible conocer las condiciones que afectan a nuestro principio activo.

2.1.7 Compatibilidad con Excipientes:

Compatibilidad del principio activo:

1. Física y química con excipientes tanto sólido como líquido.
2. Interacción con excipientes junto con material de empaque, sometido a diferentes condiciones de luz, humedad y temperatura. Se considera

durante el estudio de Ciclado Térmico y en el Estudio de Estabilidad Acelerada.

Se expone el principio activo con los posibles excipientes que puedan emplearse en la formulación, sometido a condiciones de temperatura ambiente y 60°C, durante un tiempo determinado de 3 semanas a un mes.

Durante el desarrollo de estas pruebas se analizarán las características organolépticas como color, olor y apariencia, se comparará contra un estándar en una cromatografía de capa fina (CCP) por lo que se debe contar con información bibliográfica sobre diversas fases móviles, en caso de no contar con un sistema de elución para dicho análisis es necesario desarrollarla sobre la base de su estructura química de la molécula, solubilidad, miscibilidad entre componentes de fases propuestas, proporciones, etc., o emplear otras técnicas analíticas para evaluar las interacciones entre fármaco-excipiente como se observa en la tabla. I.

La experiencia adquirida durante la preformulación nos posibilita, con buena probabilidad de éxito y los intentos de formulación a partir de mezclas de excipientes que sean compatibles. La preferencia sobre un tamaño, apariencia, color, etc., se deben considerar aquí, sin embargo el aspecto de la forma farmacéutica debe estar subordinado a las posibilidades tecnológicas, así como a la estabilidad del principio activo.

Tabla. I TÉCNICAS PARA EVALUAR LAS INTERACCIONES ENTRE FÁRMACO-EXCIPIENTE.		
TÉCNICAS	VENTAJAS	DESVENTAJAS
VISUAL	Rápido, fácil, cambio físico	Incompleto, inespecífico, no cambios químicos.
CROMATOGRAFÍA DE CAPA FINA	Rápido, fácil, cambios químicos.	Cualitativo.
CROMATOGRAFÍA DE LÍQUIDOS DE ALTA RESOLUCIÓN	Cuantitativa	Laborioso.
CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE BARRIDO	Rápido, fácil.	Inespecífico, interpretación requiere de experiencia.

2.2 FORMULACIÓN

2.2.1 Definición: Etapa en la cual se realizan las combinaciones necesarias de los excipientes que resultaron ser compatibles con el principio activo de acuerdo a la forma farmacéutica que se vaya a desarrollar. Se comienzan a realizar ensayos con pequeños lotes piloto para elegir la formulación óptima, dichos ensayos dan la oportunidad de hallar las dificultades inherentes a la preformulación en materia de tiempo de hidratación, velocidad y tiempo de mezclado, tomando en cuenta la capacidad tecnológica de la empresa, la definición terapéutica y mercadotecnia del medicamento.

La preformulación nos indica si es necesario proteger a nuestro fármaco y cuales son los excipientes compatibles, por lo que nuestra selección de excipientes para la formulación estará restringida.

La actividad del medicamento no será determinada únicamente por las propiedades del fármaco, los excipientes así como los procedimientos de fabricación pueden influenciar de una manera importante, tanto positiva como negativamente la actividad de la forma farmacéutica. La selección de los excipientes deberá hacerse con mucho cuidado.

A partir de los resultados obtenidos durante el estudio de preformulación, se hará una selección de los componentes de la fórmula, se iniciará por una formulación simple y con la mínima cantidad de componentes, solo los estrictamente necesarios, ya sea para evitar costos innecesarios o evitar posibles fuentes de error al haber más componentes.

En general la formulación consiste en:

- ❖ Elección de excipientes.
- ❖ Formulación tentativa.
- ❖ Evaluación de control del proceso.
- ❖ Obtención de la fórmula con características deseadas.
- ❖ Definición de especificaciones.
- ❖ Repetibilidad del proceso.

Se intentarán diversas formulaciones y procesos de fabricación, hasta llegar a la fabricación a nivel piloto.

2.2.2 Desarrollo del Método de Fabricación

Se entiende como desarrollo del método al estudio de los métodos de fabricación paso por paso o etapa con la finalidad de valorar su influencia sobre nuestro principio activo, en un sistema de componentes varios complejos (fórmula completa). Este método nos posibilita un reconocimiento rápido de las etapas que sean críticas para nuestro método de fabricación según la fórmula o composición que utilizemos.

Conforme se avanza en la obtención del producto final, es necesario realizar un sin número de pruebas, que aseguren que lo que se está desarrollando cumple con los atributos de eficacia, seguridad, aceptación y estabilidad, que permitan conocer las condiciones que afectan dichos atributos, y la mejor forma de controlarlos es por medio de *especificaciones* y *límites* adecuados. Por lo que es importante contar con un apoyo analítico, dedicado específicamente al desarrollo y validación de las técnicas analíticas, el diseño y la realización de las pruebas necesarias para evaluar los componentes de la formulación empleados y cada experimento, incluyendo los estudios de cinética de degradación, la evaluación de la estabilidad del fármaco y del producto terminado, el establecimiento de las condiciones de almacenaje y uso, de la fecha de caducidad del producto, de las leyendas técnicas para los materiales de empaque primarios y secundarios.

Resultados al final de la etapa de formulación:

- Fórmula cualitativa y cuantitativa.
- Procedimiento de manufactura.
- Especificaciones preliminares de producto terminado y a granel.
- Controles en proceso y producto terminado. Con soporte del método analítico.
- Fórmula con posibilidades de optimización.

2.3 OPTIMIZACION

2.3.1 Definición: La optimización es la etapa en la que se mejoran las propiedades de la forma farmacéutica desarrollada y/o proceso de manufactura, como por ejemplo:

- ◆ Consistencia (semisólidos).
- ◆ Concentración de soluciones amortiguadoras (líquidos).
- ◆ Apariencia de la forma farmacéutica. (color, sabor, etc.).
- ◆ Perfil de disolución (sólidos).
- ◆ Agentes estabilizantes.
- ◆ Amortiguadores de pH.
- ◆ Antioxidantes.
- ◆ Condiciones de manufactura.
- ◆ Modificaciones de equipo.
- ◆ Variables de operación.

2.3.2 Beneficios al final de la optimización

- 1) Tener una fórmula adecuada para estabilidad.
- 2) Condiciones de manufactura. Equipo, instalaciones.
- 3) Especificaciones para materias primas y producto terminado.
- 4) Documentación para realizar una escalación a un nivel industrial.
- 5) Especificaciones para producto a granel y terminado.

Tabla. II ELABORACION Y MANEJO DE DOCUMENTACION EN EL DESARROLLO DE PRODUCTOS.

Preformulación. Elaboración de archivo donde se pueda localizar toda la información del principio activo y de las materias primas. Ordenes de pruebas preliminares.

Formulación. Ordenes de trabajo (pruebas preliminares).

Optimización. Ordenes pruebas preliminares y al final ordenes de estabilidad.

2.4 ESCALAMIENTO Y ADAPTACIÓN INDUSTRIAL

Durante el desarrollo de la forma farmacéutica, debe considerarse el equipo e instalaciones con las que cuenta la empresa. Los procedimientos de fabricación deberán garantizar la integridad tanto física como química del fármaco, siendo al mismo tiempo económicamente realizable y capaz de satisfacer los requerimientos del mercado actual.

El escalamiento puede definirse como el proceso de incrementar el tamaño de lote, es decir, es el desarrollo de una metodología para la producción de un medicamento a escala industrial, basado en la producción realizada a nivel piloto.

Una vez optimizadas las concentraciones de los ingredientes esenciales de la fórmula, se procede a elaborar lotes piloto con el objeto de:

- Comprobar que el método desarrollado en el laboratorio puede reproducirse a una escala de mayor tamaño.
- Descubrir operaciones que por diferentes razones sean aplicados en la planta de fabricación.
- Simular, evidenciar y neutralizar posibles fallas y dificultades del proceso a la fórmula.
- Adaptar la fórmula para su producción futura a gran escala.
- Caracterizar y “retar” al proceso para determinar los límites de tolerancia, dentro de lo que se conserva la calidad del producto y dentro de los que se optimiza.

La expresión de adaptación industrial "Scaling up" engloba todos los problemas que se generan al llevar las pruebas de laboratorio hasta la producción industrial, incluyendo la evaluación tanto de la fórmula, como del equipo, las materias primas, las velocidades de los procesos, la distribución física de los equipos y los requerimientos del personal.

El primer paso en una adaptación industrial será una planeación racional en la fase de laboratorio. Esto es, una minimización de los excipientes de la fórmula y de los pasos a seguir para su fabricación. Por esto ya en la formulación debe considerarse, que la fórmula final deberá ser adaptada a escala industrial. Cuanto más excipientes se usen y cuantos más pasos presente el procedimiento, será más difícil la adaptación industrial.

III. SUSPENSIONES^{10, 11,12, 13, 14, 16, 20}

1. DEFINICIÓN

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

En un sentido general, todas las preparaciones como mezclas, magmas, geles y lociones son consideradas como suspensiones, pero el estado de subdivisión de éste sólido insoluble abarca desde partículas que decantan o sedimentan gradualmente durante el reposo hasta partículas de naturaleza coloidal.

Los preparados que se definen farmacéuticamente como suspensiones son las preparaciones que contienen sólidos dispersos con una magnitud de 1-50 μm o más. El límite inferior para el tamaño de las partículas es de aproximadamente 0,1 μm , el límite superior es de aproximadamente de 50-75 μm . Según el tipo de aplicación a que se destine, la parte sólida de una suspensión oscila entre el 0.5 y el 40 %.

En las suspensiones la fase dispersa está constituida por sustancias sólidas que deben ser prácticamente insolubles o, por lo menos difícilmente solubles en la fase externa, líquida.

Las sustancias parcialmente solubles en el medio de dispersión son menos adecuadas para la preparación de suspensiones, lo que puede producir un incremento sustancial de partículas de la fase dispersa, debido al crecimiento de cristales. En tales casos también se incrementan los problemas de estabilidad de la parte del medicamento que ha entrado en solución.

2. TIPOS DE SUSPENSIONES

Las suspensiones suelen dividirse en tres tipos:

- ❖ Orales
- ❖ De aplicación externa
- ❖ Inyectable

2.1 SUSPENSIONES ORALES

Las suspensiones orales constituyen la fracción más grande de las suspensiones farmacéuticas. Aquí, él o los principios activos están finamente divididos y dispersados a través de un medio líquido, las partículas sólidas se encuentran entre el 0.5% y el 40% de la fórmula total. Esta clase es muy efectiva como consecuencia del tamaño de partícula empleado, que le proveen una mayor disponibilidad.

2.2 SUSPENSIONES DE APLICACIÓN EXTERNA

Conocidas también como lociones, al ser preparaciones líquidas que contienen partículas sólidas dispersas en un vehículo líquido destinadas a aplicarse sobre la piel. Proporcionan seguridad debido a su poca toxicidad sobre la piel.

La acción protectora y las propiedades cosméticas de las lociones tópicas usualmente requieren de altas concentraciones de la fase dispersa, aproximadamente del 20% de exceso.

2.3 SUSPENSIONES INYECTABLES

Son diseñadas para administrarse por vía intramuscular, intradérmica o subcutánea, por lo que deben ser estériles. Los sólidos contenidos usualmente son de 0.5% a 5.0% y el tamaño de partícula es menor a 5 μm , la viscosidad es suficientemente baja para facilitar su inyección. Los vehículos más comunes son soluciones de cloruro de sodio o aceites vegetales (en el caso de oftálmicos son preparados de forma estéril y los vehículos empleados son isotónicos y de composición acuosa).

3. VENTAJAS Y DESVENTAJAS

Las suspensiones ofrecen una variedad de ventajas en comparación a otras formas farmacéuticas, algunas de ellas se mencionan a continuación.

- ❖ Suelen ser más aceptadas en pacientes pediátricos y geriátricos.
- ❖ Son generalmente administradas a personas con problemas de deglución.
- ❖ Las suspensiones son ventajosas para pacientes que tienen problemas para tragarse una tableta.
- ❖ En numerosas ocasiones el uso de suspensiones enmascara el sabor desagradable de ciertos fármacos.
- ❖ Las suspensiones acuosas son útiles como forma farmacéutica para administrar principios activos insolubles o poco solubles.

Las suspensiones presentan varias ventajas sobre otras formas farmacéuticas, desde el punto de vista del formulador:

- ❖ Algunas drogas son insolubles en todos los tipos de solventes aceptables y por lo tanto deben ser administradas como tableta, cápsula o suspensión.
- ❖ Algunas veces puede mejorar la estabilidad química de la droga formulando suspensiones en lugar de soluciones (particularmente importante para cierto tipo de antibióticos)
- ❖ Referente a la biodisponibilidad, las suspensiones acuosas son una forma eficiente de dosificación, superadas únicamente por las soluciones con respecto a la biodisponibilidad de la droga por absorción.

Las desventajas que presentan las suspensiones orales se encuentran las siguientes:

- ❖ Generalmente son administradas más de una ocasión durante el día.
- ❖ No se pueden administrar a pacientes inconscientes.
- ❖ En ocasiones son difíciles de redispersar.

4. CARACTERÍSTICAS DE LAS SUSPENSIONES

Las suspensiones bien formuladas deben poseer ciertas propiedades básicas:

- ❖ Deberá poder redispersarse con rapidez al agitar.
- ❖ La fase dispersa debe sedimentar lentamente o no sedimentar.
- ❖ Deberá permitir una dosificación adecuada.
- ❖ Las partículas no deben aglomerarse al sedimentar, es decir, no debe formarse una pasta dura, sino más bien ser capaz de redispersarse con un mínimo esfuerzo por parte del paciente.
- ❖ La viscosidad debe permitir que la preparación pueda verterse fácilmente.
- ❖ Tener sabor agradable y ser resistente al ataque microbiano.
- ❖ En cualquier momento de su vida en el mercado o durante su consumo, deberá mantener la misma distribución del tamaño de partícula, la misma forma cristalina y la disponibilidad fisiológica sin alteración.

5. POTENCIAL ZETA ^{10,13}

El potencial zeta, ζ , es un indicativo mensurable del potencial presente en la superficie de una partícula. Cuando el ζ es relativamente alto (25 mV o más), las fuerzas de repulsión entre dos partículas son mayores que las de atracción; en consecuencia se dispersan y se dice que están defloculadas. Aún cuando se acercan por movimiento arbitrario, las partículas defloculadas resisten la colisión debido a su alto potencial superficial.

El potencial zeta debe controlarse para que se mantenga dentro de un cierto rango (por lo general menos de 25 mV), lo cual se logra con el uso apropiado de un electrolito que reduzca las fuerzas eléctricas de repulsión entre partículas, lo que permite que las partículas formen floculos laxos tan característicos de las suspensiones floculadas. Una situación comparable se observa cuando se agrega un tensoactivo iónico y no iónico, o los polímeros liófilos (compatibles con la fase continua) que también se han usado para flocular partículas en suspensión.

La determinación del potencial zeta de las partículas en una suspensión suministra información útil concerniente al signo y magnitud de la carga y su efecto en la estabilidad física del sistema con respecto al tiempo (ver fig. 3)

Supongamos una suspensión de partículas defloculadas con carga eléctrica negativa, con un potencial zeta de -100 mV, a la cual se le van agregando

cantidades pequeñas y sucesivas de un electrolito de carga opuesta (positiva), los iones de signo positivo serán atraídos hacia la vecindad de las partículas cargadas negativamente. La densidad iónica positiva irá aumentando en forma progresiva alrededor de la partícula y, por lo tanto, el potencial zeta de ésta irá disminuyendo.

Como puede observarse a medida que aumentamos la concentración del electrolito, el potencial zeta va disminuyendo progresivamente y el grado de floculación va aumentando. Una vez que el valor del potencial llega a cero la adición de más electrolitos puede causar una inversión del signo de la carga de la partícula. Al seguir aumentando la concentración del electrolito, hace que los iones positivos sean ahora los que se adsorba fuertemente a la partícula. El potencial zeta será positivo e irá aumentando su valor de manera progresiva y en consecuencia aumentarán las fuerzas repulsivas entre partículas disminuyendo así el grado de floculación.

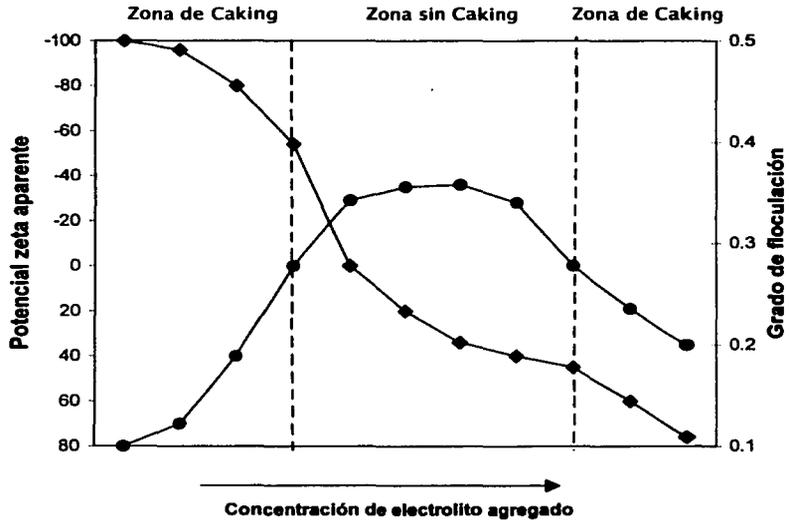


Fig. 3 Floculación controlada por electrolitos. Relación entre el potencial zeta y el grado de floculación, cuando un agente floculante se agrega a una suspensión de partículas de carga contraria. 12, 10

6. SUSPENSIONES FLOCULADAS O DEFLOCULADAS

Las suspensiones pueden formarse por sistemas floculados, donde se forman agregados no compactados llamados floculos o copos. Estos floculos se sedimentan produciendo un sedimento poco denso, por lo que es fácil de redispersar. Lo contrario ocurre en un sistema defloculado, no hay formación de floculos, las partículas sedimentan lentamente, el sedimento que se forma es muy compacto y es difícil su dispersión ver tabla III.

Tabla. III Propiedades de las partículas floculadas y defloculadas	
Defloculadas	Floculadas
<ul style="list-style-type: none"> ❖ Las partículas existen en suspensión como entidades separadas. ❖ La velocidad de sedimentación es baja porque cada partícula sedimenta individualmente y su tamaño es mínimo. ❖ La sedimentación se forma lentamente. ❖ El sedimento se hace muy compacto, debido al peso de las capas superiores de material sedimentado. Las fuerzas de repulsión entre las partículas son superadas y se forma una pasta dura difícil o imposible de redispersar. ❖ Las suspensiones tienen un aspecto agradable, dado que el material se encuentra suspendido por un periodo de tiempo relativo largo. El sobrenadante también sigue turbio incluso cuando hay sedimento visible. 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Las partículas forman agregados. ❖ La velocidad de sedimentación es alta, porque las partículas sedimentan como floculos. ❖ El sedimento se forma rápidamente. ❖ El sedimento es poco compacto y tiene estructura de andamio o tabicada. Las partículas no se unen firmemente ni se forma una torta o pasta dura y densa. El sedimento es fácil de redispersar, con lo cual se vuelve a formar la suspensión original. ❖ La suspensión tiene aspecto un poco desagradable debido a la rápida sedimentación y a la presencia de una región sobrenadante clara.

7. FORMACIÓN DEL SEDIMENTO

La relación fase dispersada / medio dispersante (relación volumétrica de fases) tiene una notable influencia sobre la sedimentación. Al ir aumentando la concentración de las partículas suspendidas, resulta retrasada la formación del sedimento. Si las partículas poseen una cubierta de solvato con la que contactan entre sí, tan poco tiene lugar la sedimentación.

En dependencia con el tamaño de las partículas dispersadas, pueden distinguirse dos tipos de sedimentación.

- ❖ **Sedimentación libre por estratos.** Este tipo de sedimentación puede observarse cuando las partículas del sólido no se interfieren o influyen mutuamente (sistema no floculado), de forma que, según la ley de Stokes, las partículas más groseras se sedimentan antes, formando el estrato inferior. Sobre esta capa se van acumulando (ordenadas por clases) las partículas más finas y, así, el sedimento va creciendo, alcanzando pronto su máximo volumen. Simultáneamente, va disminuyendo la concentración del sólido en el líquido sobrenadante que en realidad, permanece turbio frecuentemente durante largo tiempo, pues las partículas más finas sedimentan con gran lentitud. Se acumulan únicamente en los intersticios que quedan entre las partículas más groseras (ver Fig.4).

❖ **Sedimentación condicionada, por aumento de la aglomeración.** Este fenómeno de sedimentación se presenta en la suspensiones que muestran tendencia a la floculación. Al encontrarse las partículas individuales se reúnen formando floculos que tienden a depositarse, asociándose con otros floculos, pero también con partículas muy finas aisladas. Como resultado, se forma un entramado de sedimentación, coherente, muy laxo, y que, debido a la fuerza de la gravedad, va disminuyendo constantemente de volumen hasta alcanzar un estado final más compacto. El líquido sobrenadante es claro desde el comienzo del fenómeno, pues incluso las partículas más finas resultan implicadas en el fenómeno de floculación (ver Fig.5).

La constitución de la masa sedimentada es diversa. La altura del sedimento es función de la agregación y floculación, es decir, de la ordenación geométrica de las partículas entre sí en el sedimento. Una adición de sustancias tensoactivas podría disminuir el volumen del sedimento. Estas sustancias actúan produciendo floculos y sedimentos más anfífilas. En general, esto es válido solamente para partículas groseras (por ejemplo, talco, óxido de zinc), debido a su peso específico condicionan una elevada compacidad.

Los sedimentos laxos, con gran volumen, son generalmente más fáciles de redispersar que los sedimentos compactos y, por lo tanto, son preferibles. Puesto que las partículas más groseras sedimentan mas rápidamente que las finas, en las suspensiones con partículas dispersadas de distintos tamaños sedimentan en

primer lugar las partículas más gruesas, luego las intermedias y finalmente las más finas. Así se producen estratos en los que, de abajo hacia arriba, va disminuyendo el tamaño relativo de las partículas.

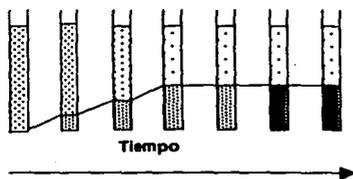


Fig. 4. Sedimentación por superposición, no dificultada.

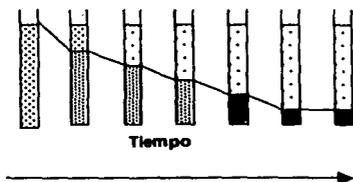


Fig. 5. Sedimentación descendente, dificultada.

8. PRINCIPIOS DE FORMULACIÓN

Los objetivos principales del formulador deben ser:

- asegurar la dispersión adecuada de las partículas en el vehículo
- reducir al mínimo la sedimentación de las partículas dispersas, y
- prevenir que estas partículas formen una pasta dura, en el caso de que sedimenten.

8.1 COMPONENTES

Los excipientes empleados en una formulación son muy importantes, ya que pueden influir tanto positiva como negativamente en la actividad del fármaco, por lo que la selección debe realizarse con mucho cuidado.

Los principales componentes en una suspensión son:

- Él o los principios activos que cumplan con ciertos requisitos como ser insolubles o, por lo menos difícilmente solubles en la fase externa, líquida.
- Agentes suspensores y/o estabilizantes.
- Agentes conservadores.
- Agentes humectantes o surfactante.
- Agentes aromatizantes.
- Edulcorantes.
- Colorantes.
- Saborizantes.

8.1.1 Agentes Humectantes

Los agentes tensoactivos se usan habitualmente como humectantes. Estos agentes permiten el desplazamiento del aire del material hidrófobo y que el líquido (por lo general agua) rodee a las partículas y posibilite una dispersión adecuada, se utilizan en bajas concentraciones (0.05 al 0.5%). Se emplea generalmente un surfactante adecuado con un valor HLB de 7 a 9, aunque a veces se recomiendan surfactantes con valores de HLB más altos, por ejemplo, ciertos polisorbatos y poloxámeros. Sólo debe utilizarse la cantidad mínima necesaria de agente humectante compatible con una dispersión adecuada de las partículas. Cantidades excesivas pueden producir la formación de espuma, solubilizar las partículas del principio activo o comunicar un sabor u olor indeseable al producto.

8.1.2 Agentes Viscosantes

La presencia de un agente viscosante es necesaria en una suspensión, ya que puede evitar la aglomeración de las partículas dispersas, aumentar la viscosidad y reducir la velocidad de sedimentación de las partículas o proporcionar estabilidad a la preparación. La elección de un agente de viscosidad apropiado depende de la finalidad de uso del producto (externo o interno), la infraestructura para su preparación y la duración del periodo de conservación. El rango que se utiliza para un agente viscosante es entre 1 a 5 %. Algunos ejemplos de agentes viscosantes se tratan en la tabla IV.

Tabla. IV Agentes suspensores más comunes.

Agente Suspensor	Carga iónica	Rango de Concentración (%)
Derivados de Celulosa		
Hidroxipropil metilcelulosa	Neutral	1-5
Carboximetilcelulosa sódica	Neutral	0.3-2
Celulosa microcristalina con	Aniónico	1-2
Carboximetilcelulosa	Aniónico	0.5-2
Arcillas		
Bentonita	Aniónico	1-6
Silicato Aluminio Magnesio	Aniónico	0.5-5
Polímeros		
Carbomero	Aniónico	0.1-0.4
Povidona	Neutral	5-10
Gomas		
Goma Xantana	Aniónico	0.3-3
Carrigenina	Aniónico	1-2

8.1.3 Agentes Floculantes

Los agentes floculantes son aquellos que facilitan la formación de agregados laxos de floculos que son fácilmente redispersables. Materiales que tiene esta función incluyen: *electrolitos* en pequeñas concentraciones de 0.01-1% (cloruro de aluminio, cloruro de sodio), *especies polielectrolíticas* como iones divalentes o trivalentes (sales de calcio, sulfatos, citratos y fosfatos) en una concentración de 0.1-1%, *surfactantes* (lauril sulfato de sodio, polisorbato 80), y *polímeros* (goma xantana, tragacanto, metilcelulosa, polietilenglicol).

8.1.4 Amortiguadores

Los sistemas amortiguadores o buffer pueden ser utilizados en suspensiones para controlar el pH. Un amortiguador es una solución de un ácido débil y su base conjugada, la cual es proporcionada por una de sus sales solubles. Se puede considerar el uso de un amortiguador si el fármaco posee grupos ionizables con el fin de mantener baja su solubilidad y controlar su estabilidad, además de asegurar la compatibilidad y estabilidad de otros ingredientes manteniendo el pH dentro de un rango adecuado en la suspensión.

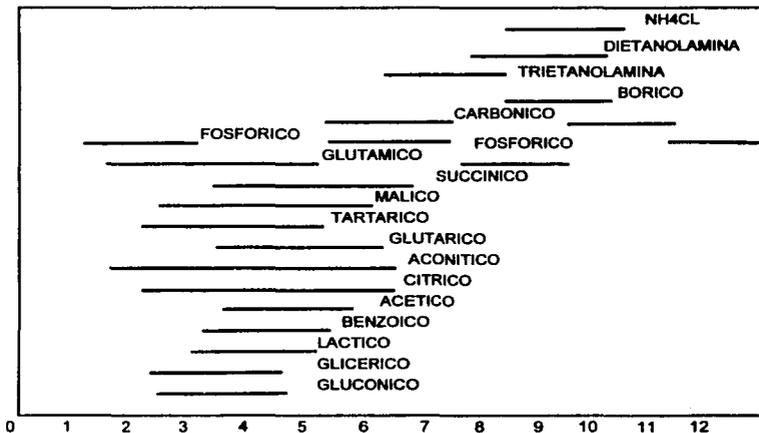


Fig.6 Amortiguadores más utilizados en la industria farmacéutica y sus rangos de pH.¹⁹

8.1.5 Conservadores

Un conservador desde el punto farmacéutico se define como una sustancia que previene o inhibe el crecimiento microbiano y puede ser agregado a las preparaciones farmacéuticas con el fin de reducir el riesgo de contaminación microbiana y la degradación subsiguiente de las preparaciones por acción de los microorganismos. Algunos ejemplos de conservadores son: ácido benzoico, ácido hipofosforoso, ácido sórbico, etilendiamina, hidroxitolueno butilado, metabisulfito de potasio, entre otros conservadores de uso farmacéutico.

Tabla V. Conservadores más comunes.	
Conservadores	Rango de Concentración (%)
Alcoholes:	
Etanol	> 20
Propilenglicol	15-30
Alcohol bencílico	0.5-3
Aminas cuaternarias	
Cloruro de benzalconio	0.004-0.02
Ácidos:	
Ácido sórbico	0.05-0.2
Ácido benzoico	0.1-0.5
Parabenos:	
Metilparabeno	0.2
Propilparabeno	0.05

8.1.6 Colorantes

Los agentes colorante pueden definirse como compuestos utilizados en farmacia con el único objetivo de impartir color. Los colorantes son sustancias químicas que contienen sitios reactivos capaces de generar incompatibilidades.

Pueden ser clasificados de distintas maneras, por ejemplo, inorgánicos y orgánicos, naturales o sintéticos. Dentro de los colorantes sintéticos los colores certificados se clasifican en tres grupos: los colorantes FD&C, que pueden usarse legalmente en alimentos, drogas y cosméticos. Los colorantes D&C que pueden usarse legalmente en drogas y cosméticos, y los colorantes D&C externos que legalmente pueden usarse sólo en drogas y cosméticos de uso externo. El uso de estos colorantes está sujeto a cambios, por lo que se deben consultar las últimas disposiciones de la FDA para determinar como debe usarse, en especial desde que varios colorantes FD&C usados ampliamente en un principio resultaron carcinogénicos, aún en su estado "puro", y por lo tanto su uso se ha prohibido.

8.1.7 Saborizantes

Se recomienda utilizar un agente saborizante con el fin de enmascarar algún sabor desagradable en la preparación. Al emplear algún saborizante se debe considerar algunos puntos importantes como el que debe existir una correlación del sabor con el color y el olor (aromatizante), etc.

8.1.8 Edulcorantes

Los edulcorantes se añaden a las suspensiones para hacer una preparación más agradable al paladar, para enmascarar el sabor del fármaco y otros ingredientes. El sorbitol, el jarabe de maíz y la sucrosa son usadas en concentraciones relativamente altas y también contribuyen a la viscosidad de la suspensión. Otros agentes edulcorantes como la sacarina sódica y el aspartame son utilizados en concentraciones relativamente bajas y no afectan la viscosidad en general.

9. PREPARACIÓN DE SUSPENSIONES

En la fabricación de formas farmacéuticas tipo suspensión se puede considerar cuatro fases:

- ❖ Pulverización de la fase dispersa.
- ❖ Mezcla y distribución de la fase dispersa en el medio dispersante.
- ❖ Estabilización para impedir o disminuir la separación de fases.
- ❖ Homogenización, con el fin de igualar el estado de dispersión en la masa del medio.

La formulación de una suspensión que posee estabilidad física óptima depende de que las partículas en suspensión sean floculadas o permanezcan defloculadas.

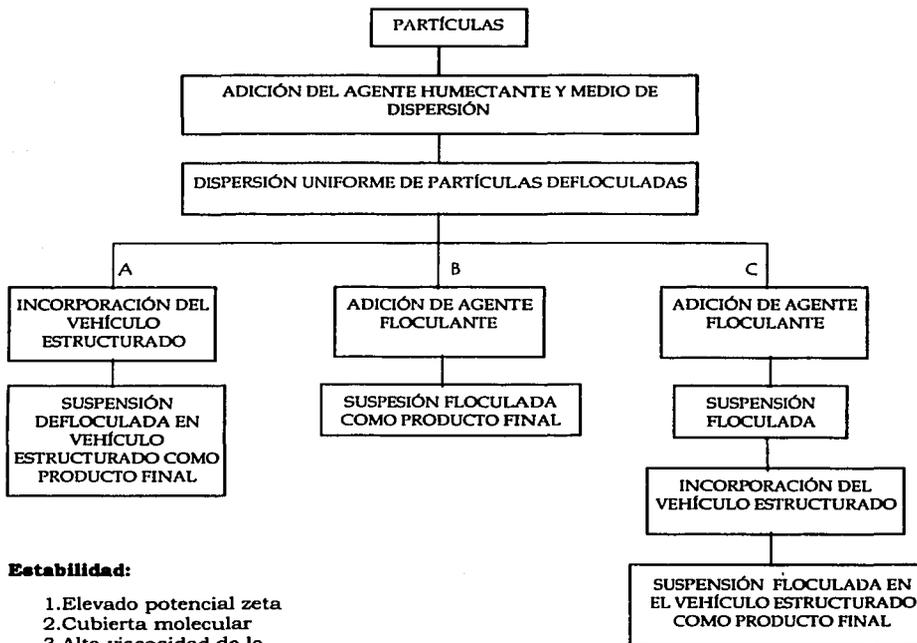
Existen métodos de fabricación que utilizan un vehículo estructurado para mantener las partículas defloculadas en suspensión; otro depende de la floculación controlando como método para impedir la formación de los dos anteriores, lo que da como resultado un producto de estabilidad óptima.

9.1 VEHÍCULOS ESTRUCTURADOS

Los vehículos estructurales por lo general son soluciones acuosas de polímeros. Como los hidrocoloides, que en solución acuosa casi siempre suelen estar cargados negativamente. Los ejemplos típicos son metilcelulosa, carboximetilcelulosa, bentonita y Carbopol®, funcionan como agentes de suspensión que imparten viscosidad y, como tales, reducen la velocidad de sedimentación de las partículas dispersas.

9.2 FLOCULACIÓN CONTROLADA

Cuando se usa este método, el formulador toma la dispersión de partículas defloculadas humectadas y trata de producir floculación agregando un agente floculante; lo más común es que sean electrolitos, polímeros o tensoactivos. El objetivo es controlar la floculación añadiendo la cantidad de agente floculante que dé como resultado un volumen máximo de sedimentación.



Estabilidad:

1. Elevado potencial zeta
2. Cubierta molecular
3. Alta viscosidad de la fase dispersante
4. Pequeño gradiente de densidad sólido-líquido

Sedimentación: Lenta

Resuspensión: Difícil

Estabilidad:

1. Bajo potencial zeta
2. Cubierta molecular
3. Alta viscosidad fase dispersante
4. Pequeño gradiente de densidad sólido-líquido

Sedimentación: Rápida (flóculos)

Resuspensión: Fácil

Fig. 7 Métodos alternativos para la formulación y fabricación de suspensiones. 10,19

10. TECNOLOGÍA DE FABRICACIÓN^{17,18}

Para la preparación de suspensiones resulta conveniente recurrir a dispositivos mecánicos, dando preferencia, como más adecuados, a las máquinas mezcladoras de alta velocidad de giro, agitadores de varilla, mezcladoras de cuchillas giratorias, como por ejemplo el aparato "Elmix", así como el denominado "Ultra-Turrax".

En las suspensiones se debe considerar: El control de la apariencia (colorantes, sedimento), el olor, el sabor, la sensibilidad al oxígeno, resuspendibilidad del sedimento, viscosidad, cambios de pH y la sensibilidad a los mismos, el tamaño de partícula y la estabilidad microbiológica. La información necesaria se obtiene durante la etapa de preformulación (ver capítulo referente a desarrollo farmacéutico).

Referente a los procedimientos de fabricación y su optimización, se deberá controlar: la temperatura, el tiempo de agitación, la velocidad de agitación, el tiempo de máquinas, etc.

11. PROBLEMAS Y SOLUCIONES EN SUSPENSIONES^{1,19}

En los sistemas de más de una fase, como en las suspensiones, se puede generar una diversidad de situaciones que pueden afectar la estabilidad física del sistema. Algunos de los problemas que se pueden presentar serían la separación de las fases, cambios en el tamaño de las partículas y de la forma cristalina,

cambios de viscosidad y pérdidas por adsorción. Estos fenómenos se presentan más seguido, pudiéndose presentar también en otras formas farmacéuticas.

La separación de fases se puede considerar como un proceso de desmezclado, el cual se presenta como sedimentación, formación de grumos o aglomerados y como flotación de nata. Estos fenómenos se pueden atribuir a diferentes características físicas de las fases, por ejemplo diferencias en la densidad y en la tensión superficial y/o interfacial. Cuando se requiere lograr una mayor estabilidad, se busca siempre lograr un sistema tixotrópico y se considera también que un aumento en la viscosidad retardaría la absorción de un medicamento.

El tamaño de las partículas es una propiedad física de los fármacos que puede afectar ya sea la biodisponibilidad o la duración del efecto farmacológico de los mismos. Los cambios del tamaño de las partículas de una suspensión se llevan a cabo en suspensiones, emulsiones y supositorios. La magnitud de fenómeno depende de la solubilidad del fármaco en el vehículo en que se encuentra suspendido, por lo que al reducir esta solubilidad se disminuye también la aparición de esta inestabilidad.

Cuando se presenta un aumento del tamaño de partícula, se debe examinar si este fenómeno no es consecuencia de un cambio en la forma cristalina, esto sería una manifestación las diferencias en la solubilidad de las diferentes estructuras o formas cristalinas.

Tabla. VI Problemas, causas y soluciones sugeridas en suspensiones.

Problema	Causa	Solución
Agregación o apelmazamiento.	Crecimiento de cristales (aumento de tamaño), formación de agregados.	Modificar las características granulométricas del principio activo. Aumentar la densidad de la suspensión oral. Aumentar la viscosidad del vehículo de la suspensión. Determinar el potencial zeta.
Crecimiento de cristales	<p>Polimorfismo</p> <p>Combinación de cristales del principio activo y entidades amorfas.</p> <p>Diferencias en el tamaño de cristales</p> <p>Cantidades excesivas de tensoactivo, provocando la solubilización y precipitación del principio activo.</p>	<p>Decrecimiento de la tensión interfacial, para reducir la energía superficial libre de partículas.</p> <p>Evitar el uso de entidades cristalinas diferentes, así como modificar el procedimiento de precipitación del principio activo.</p> <p>Modificar el tamaño de partícula, o bien homogeneizar el tamaño.</p> <p>Verificar la concentración del agente tensoactivo y cambiar el contenido del vehículo de la suspensión.</p>
Poca dispersabilidad	Defloculación	Formular un sistema floculado.
Variación del pH.	Degradación del principio activo, contaminación microbiana.	Modificar el sistema buffer. Verificar la estabilidad del principio activo y posibles productos de degradación.

Problema	Causa	Solución
Defloculación	<p>Alta concentración de electrolitos. Modificación del potencial zeta.</p> <p>Crecimiento de cristales.</p>	<p>Verificar las propiedades del fármaco. Determinar la concentración óptima del agente tensoactivo, polímeros y electrolitos empleados en la formulación.</p> <p>Determinar la carga iónica del fármaco, agente de floculación y agente de suspensión. Pruebas de floculación controlada.</p>
Flotación	Principio activo con características hidrofóbicas, no está suficientemente humectado por el humectante (hay presencia de aire adherido a las partículas).	Emplear un agente humectante con características hidrofílicas. Emplear un agente tensoactivo no iónico para reducir el ángulo de contacto interfacial.
Sedimentación	<p>Cantidad insuficiente del agente suspensor.</p> <p>Efecto electrolito.</p>	<p>Verificar la concentración del agente suspensor. Aumentar las características tixotrópicas del sistema.</p> <p>Verificar la cantidad de electrolitos y cargas iónicas.</p>
Cambio de color	<p>Reacción del principio activo con los excipientes.</p> <p>Oxidación.</p> <p>El agente suspensor es floculado.</p>	<p>Verificar las propiedades físicas y químicas del principio activo y excipientes. Verificar la estabilidad del colorante y reacciones posibles en el pH empleado.</p> <p>Uso de agente antioxidante.</p> <p>Verificar el contenido de electrolitos.</p>

IV. ESTABILIDAD^{1,12,14}

1. ESTABILIDAD DEL MEDICAMENTO

La estabilidad del medicamento, significa constancia en el contenido del principio activo y ausencia de cambios físicos, químicos, microbiológicos y terapéuticos en la presentación de las formas farmacéuticas desde su fabricación, su almacenamiento y transporte, en un empaque y condiciones de almacenamiento determinadas, así como durante un periodo de tiempo establecido.

Muchos factores afectan la estabilidad de un producto farmacéutico: la estabilidad de los principios activos, la interacción potencial entre principios activos y excipientes, el proceso de fabricación, la forma de dosificación, el sistema de envase-revestimiento-cierre y las condiciones ambientales halladas durante el transporte, almacenamiento, manipulación y tiempo transcurrido entre la fabricación y el uso.

El conocimiento de la estabilidad física de una fórmula es muy importante por tres razones principales:

- ❖ Un producto farmacéutico puede parecer fresco, elegante y profesional mientras se mantenga en el estante. Cualquier cambio en el aspecto físico,

como desaparición del color o turbidez, puede hacer que el paciente o el consumidor pierda confianza en el producto.

- ❖ Como algunos productos se venden en envases de dosis múltiples, debe asegurarse la uniformidad del contenido de dosis del ingrediente activo con el tiempo. Una solución turbia o una emulsión rota puede conducir a un patrón no uniforme de dosificación.
- ❖ El principio activo debe estar disponible para el paciente durante toda la vida de almacenamiento esperada de la preparación. Una ruptura en el sistema físico puede llevar a cabo a la no biodisponibilidad del medicamento para el paciente.

2. POSIBLES ALTERACIONES EN MEDICAMENTOS

Las alteraciones que pueden sufrir las formas farmacéuticas pueden ser clasificadas en tres grupos:

- ❖ **Alteraciones Químicas:** Estas incluyen tanto a las alteraciones del fármaco como de los excipientes, aunque los estudios de estabilidad se dirijan exclusivamente al contenido del principio activo. Las alteraciones químicas son provocadas por hidrólisis, oxidación, reducción, descarboxilación, esterificación, polimerización, despolimerización, etc.

- ❖ **Alteraciones Físicas:** Pueden incluirse cambios de coloración, en la distribución del tamaño de partícula, detección de polimorfismo, cambios de solubilidad, alteraciones en la homogeneidad debido a la sedimentación en suspensiones, alteraciones coloidales, coalescencia en emulsiones, etc.
- ❖ **Alteraciones Microbiológicas:** Aquí se cuenta con las contaminaciones microbiológicas, tanto de principios activos, como de excipientes, así como también con alteraciones provocadas por procesos microbiológicos.

Los factores que influyen en la estabilidad así como en la posible contaminación microbiana de un producto pueden ser:

- Origen y tipo de las materias primas.
- Métodos de fabricación e higiene de la producción.
- Forma farmacéutica y su composición.
- Medidas tomadas para su conservación (uso de conservadores y concentración adecuados).

**3. 03-08-96 NORMA Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-1993,
Estabilidad de Medicamentos.**

Esta norma se emite con el objeto de establecer los requisitos de los estudios de estabilidad que deben de efectuarse a los medicamentos nacionales o importados que se comercialicen en México de tal forma que se garantice la conservación de sus propiedades físicas, químicas y biológicas por un tiempo determinado y que tenían al momento de ser fabricados.

De acuerdo con la NOM-073:

- El objetivo de los estudios de estabilidad, es proveer evidencia documentada de cómo las características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas del medicamento, varían con el tiempo bajo la influencia de factores ambientales tales como: temperatura, humedad y luz; y establecer las condiciones de almacenamiento adecuadas y el periodo de caducidad. El titular del registro es el responsable de la estabilidad del medicamento en el mercado bajo las condiciones de almacenamiento establecidas por él.
- Es objeto de estudio de estabilidad: medicamentos con fármacos nuevos, medicamentos con fármacos conocidos, cambio en el tipo de material de envase primario, cualquier modificación significativa a la fórmula o al proceso de fabricación originales del medicamento registrado.

3.1 DEFINICIONES (NOM-073-SSA1-1993):

Estabilidad: Es la propiedad de un medicamento contenido en un envase de determinado material, para mantener durante el tiempo de almacenamiento y uso las características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas entre los límites especificados.

Estudios de Estabilidad: Pruebas que se efectúan a un medicamento para determinar el periodo de caducidad y las condiciones de almacenamiento en que sus características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas permanecen dentro de límites especificados, bajo la influencia de diversos factores ambientales como temperatura, humedad y luz.

Estabilidad Acelerada: Estudios diseñados para incrementar la velocidad de degradación química y/o biológica o el cambio físico de un medicamento, por medio del empleo de condiciones exageradas de almacenamiento.

Fecha de Caducidad: Fecha que se indica en el material de envase primario y/o secundario y que determina el periodo de vida útil del medicamento. Se calcula a partir de la fecha de fabricación, y se toma en cuenta del periodo de caducidad.

Periodo de Caducidad: Es el tiempo estimado durante el cual el lote de producto permanece dentro de las especificaciones si se conserva bajo condiciones de almacenamiento normales o particulares. Este periodo no debe exceder de 5 años.

Periodo de caducidad tentativo: Es el periodo de caducidad provisional que la Secretaría de Salud autoriza en base a los resultados de los estudios de estabilidad acelerada presentados en el paquete de registro del producto.

Lote: Cantidad de un fármaco o medicamento que se produce en un ciclo de fabricación y cuya característica esencial es su homogeneidad.

Lote Piloto: Fabricación de un medicamento, por un procedimiento representativo y que simule aquel que será utilizado durante la producción rutinaria para comercialización.

Validación: Acción de probar que cualquier material, proceso, procedimiento, actividad, equipo o mecanismo empleado en la fabricación o control debe lograr los resultados para los cuales se destina.

La validación de un método analítico debe cumplir con las características de linealidad, exactitud, precisión, reproducibilidad y/o repetibilidad y especificidad.

En el punto 7. Medicamentos, de la NOM-073-SSA1-1993 se indican las pruebas que debe incluir el estudio de estabilidad de acuerdo con la forma farmacéutica, en el presente trabajo solo se mencionará el punto 7.4 Soluciones y suspensiones, donde se hace referencia a las suspensiones:

Los parámetros a evaluar son la concentración del fármaco, características organolépticas, pH, límites microbianos, y cuando proceda: resuspendibilidad

(en suspensiones), pérdidas de peso (envase de plástico), prueba de eficacia de conservadores y/o valoración de los mismos, esterilidad, materia particulada y pruebas de irritabilidad ocular o en piel, éstas se deben llevar a cabo en análisis inicial y final. Todos los estudios deben llevarse a cabo en muestras en contacto con el tapón para determinar si existe alguna interacción, que afecte la estabilidad del producto.

Los estudios de estabilidad pueden ser a largo plazo y acelerados siendo éste último el que más se emplea, ya sea que están diseñados para incrementar la velocidad de degradación química o biológica o el cambio físico de un medicamento, por medio del empleo de condiciones drásticas de almacenamiento.

Se utiliza más de un lote piloto para compara las pérdidas del fármaco u otros componentes importantes; los análisis se realizan después de la manufactura y durante el almacenamiento, las condiciones a la que son sometidos los medicamentos ver tabla A y B.

TABLA A. CONDICIONES DE ESTABILIDAD ACELERADA PARA MEDICAMENTOS CON FÁRMACOS NUEVOS.	
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	ANÁLISIS
40 °C ± 2 °C con 75% de humedad relativa ± 5% para formas farmacéuticas sólidas.	30, 60, 90 y 180 días.
40 °C ± 2 °C con humedad ambiente para formas farmacéuticas líquidas y semisólidas.	30, 60, 90 y 180 días.
30 °C ± 2 °C con humedad ambiente para todas las formas farmacéuticas.	Inicial, 90 y 180 días.

TABLA B. CONDICIONES DE ESTABILIDAD ACELERADA PARA MEDICAMENTOS CON FÁRMACOS CONOCIDOS.	
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	ANÁLISIS
40 °C ± 2 °C con 75% de humedad relativa ± 5% para formas farmacéuticas sólidas.	30, 60 y 90 días.
40 °C ± 2 °C con humedad ambiente para formas farmacéuticas líquidas y semisólidas.	30, 60 y 90 días.
30 °C ± 2 °C con humedad ambiente para todas las formas farmacéuticas.	Inicial y 90 días.

4. EL EMPAQUE Y LA ESTABILIDAD

La forma farmacéutica deberá posibilitar y garantizar una dosificación exacta que permita el uso por parte del paciente durante el tiempo de utilización así como el almacenamiento sin causar efectos indeseables en el producto.

La estabilidad de un medicamento puede ser dependiente de manera muy apreciable del empaque seleccionado. Por lo que la compatibilidad del producto con los posibles empaques (primario y secundario), tiene una especial importancia, considerando tanto el efecto positivo como negativos que pueda tener el material de empaque con el medicamento.

Entre las posible incompatibilidades o influencias que disminuyen la estabilidad debido a reacciones con el empaque, podemos hacer una división en interacciones físicas y químicas:

a) Interacciones químicas: Se presentan en especial debido a migración, es decir, transporte del contenido del material del recipiente hacia la preparación farmacéutica. Esta migración provocará en función del material empacado, transformaciones que se pueden clasificar de la siguiente manera:

- Reducción – Oxidación.
- Coloraciones o precipitación de soluciones a través de reacciones químicas con los fármacos o con los excipientes.
- Cambios en el pH.

b) Interacciones físicas: Con los plásticos y elastómeros se puede presentar una migración de excipientes y fármacos desde del preparado farmacéutico hacia las paredes del recipiente.

Los procesos de absorción pueden generar:

- ❖ Pérdidas de materiales volátiles (aceites aromáticos, componentes de perfumes, etc.).
- ❖ Absorción de conservadores afectando negativamente la estabilidad microbiológica del medicamento.

Es importante realizar pruebas de estabilidad del material de empaque con el preparado farmacéutico, ya que durante la etapa de preformulación podemos conocer las condiciones de almacenaje del medicamento, si este es sensible por ejemplo a la luz y humedad, el empaque primario debe garantizar que nuestro medicamento estará protegido de dichos factores y no sufrirá alguna alteración física o química.

5. PROTOCOLO DE ESTABILIDAD ACELERADA

El objetivo:

Evaluar la estabilidad del producto **Subsalicilato de Bismuto suspensión**, contenido en frasco de **Polietilentereftalato cristal transparente**, mediante un estudio de estabilidad acelerada efectuado a tres lotes piloto fabricados con la fórmula propuesta.

Alcance:

El siguiente procedimiento aplica únicamente a la evaluación de la estabilidad del producto **Subsalicilato de Bismuto Suspensión**, contenido en frasco de **Polietilentereftalato cristal transparente**, mediante un estudio de estabilidad acelerada.

Procedimiento:

Requerimientos para efectuar el estudio de estabilidad acelerada:

- ❖ Muestras de tres lotes diferentes de **Subsalicilato de Bismuto Suspensión**, fabricados con la fórmula propuesta.
- ❖ Preparar la documentación necesaria para los registros de los resultados obtenidos durante el estudio.
- ❖ Programar las fechas de análisis para el producto.

❖ Las muestras deben permanecer durante 3 meses a:

❖ Temperatura de 30°C.

❖ Temperatura de 40°C.

De acuerdo con la Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-1993.
Estabilidad de medicamentos.

❖ Efectuar el análisis fisicoquímico y microbiológico cada 30 días.

❖ Anotar los resultados obtenidos en cada una de las pruebas en las hojas correspondientes, anotando observaciones y conclusiones durante el estudio.

❖ Los lotes piloto que se someterán al análisis son: Se indican los lotes piloto que serán sometidos al estudio de estabilidad acelerada.

Pruebas requeridas:

❖ Aspecto.

❖ Identidad.

❖ Viscosidad.

❖ pH.

❖ Valoración.

❖ Límites microbianos.

6. DOCUMENTACIÓN

La documentación generada durante el desarrollo del producto:

- ❖ Fórmula unitaria.
- ❖ Resumen de fabricación.
- ❖ Diagrama de flujo de fabricación.
- ❖ Ordenes de fabricación de 3 lotes piloto.
- ❖ Evidencia documentada y cálculos del estudio de estabilidad acelerada de valoración de 3 lotes piloto de producto terminado.
- ❖ Especificaciones y técnica analítica de materia prima.
- ❖ Especificaciones y técnica analítica de producto terminado.
- ❖ Estudio de estabilidad acelerada de los 3 lotes piloto.
- ❖ Certificados analíticos de cada uno de los componentes de la fórmula.
- ❖ Certificados analíticos de producto terminado inicial de tres lotes piloto.
- ❖ Bibliografía.

CAPITULO 2

DESARROLLO EXPERIMENTAL

V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Subsalicilato de Bismuto en suspensión, es empleado comúnmente para el alivio de síntomas como la pirosis y acidez, diarrea, náusea e indigestión, pero la importancia que realmente presenta este principio activo es su empleo en el tratamiento de úlcera péptica causada principalmente por *Helicobacter pylori*. El bismuto promueve la cicatrización de las úlceras tanto gástricas como duodenales con tanta eficiencia como la cimetidina, es eficaz para prevenir la recurrencia de las úlceras y se emplea en conjunto con antibióticos como el metronidazol, claritromicina o amoxicilina. El tratamiento de pacientes con úlcera péptica suele ser muy largo, lo que puede resultar para los pacientes en un daño en su economía.

Actualmente se desarrollan medicamentos que sean más accesibles económicamente para la población. El desarrollar un producto que sea adquirido a un menor precio, pero que cumpla con las especificaciones de calidad establecidas, implica tanto a la empresa como a la población un beneficio económico.

El presente trabajo pretende desarrollar una formulación que cumpla con características organolépticas aceptables, seguro, estable y a precio accesible para las mayorías.

VI. HIPÓTESIS

Si se eligen los excipientes y procedimientos apropiados para la fabricación de una suspensión oral utilizando como principio activo el Subsalicilato de Bismuto sobre la base de los estudios de preformulación, y la solución a problemas que se presenten durante las etapas del desarrollo del producto, entonces se obtendrá la formulación óptima para dicho medicamento.

VII. OBJETIVOS

- ❖ Realizar los estudios de preformulación para el Subsalicilato de Bismuto y excipientes propuestos.
- ❖ Proponer formulaciones y procesos de fabricación pertinentes de acuerdo con los resultados del estudio de preformulación.
- ❖ Seleccionar la fórmula o fórmulas más estables sometiéndolas a condiciones de ciclaje térmico por 20 días.

VIII. MATERIAL Y METODOS

1. MATERIAL Y EQUIPO

Frascos viales transparentes	10mL
Matraces volumétricos Pyrex	50,100,1 mL
Pipetas graduadas	1,2,5,10 mL
Pipetas volumétricas	1,5,10 mL
Probeta	25,50 mL
Vasos de precipitado	50, 100, 250 mL
Cámara de elución (25mm X 22mm)	
Placas de sílica gel 60 F₂₅₄, Merck	
Tubos de ensaye de 5 mL	
Propipeta	
Viscosímetro Modelo Brookfield RV	
Termómetro	
Lámpara de UV	
Parrilla de calentamiento	
Balanza semianalítica	
Cámara climática Hotpack	
Refrigerador	

2. MATERIAS PRIMAS Y REACTIVOS

Subsalicilato de Bismuto	Esencia sabor cereza
Metilcelulosa	Ácido clorhídrico
Hidroxipropilcelulosa	Ácido acético glacial
Carboximetilcelulosa	Ácido sulfúrico
Avicel RC-591	Acetona Agua desmineralizada
Silicato aluminio magnesio	Alcohol etílico
Polisorbato 80	Benceno
Lauril sulfato de sodio	Cloroformo
Sacarina sódica	Éter
Azúcar refinada	Hidróxido de amonio
Aspartame	Hidróxido de sodio
Color rojo FD&C No. 3	Metanol
Color rojo FD&C No. 40	Peróxido de hidrógeno
Propilmetilparabeno	Propanol
Metilparabeno	Piridina DMF
Ácido benzoico	Propanol
Ácido sórbico	
Sabores PR-19625, 19626, 19627	
Esencia sabor anís	

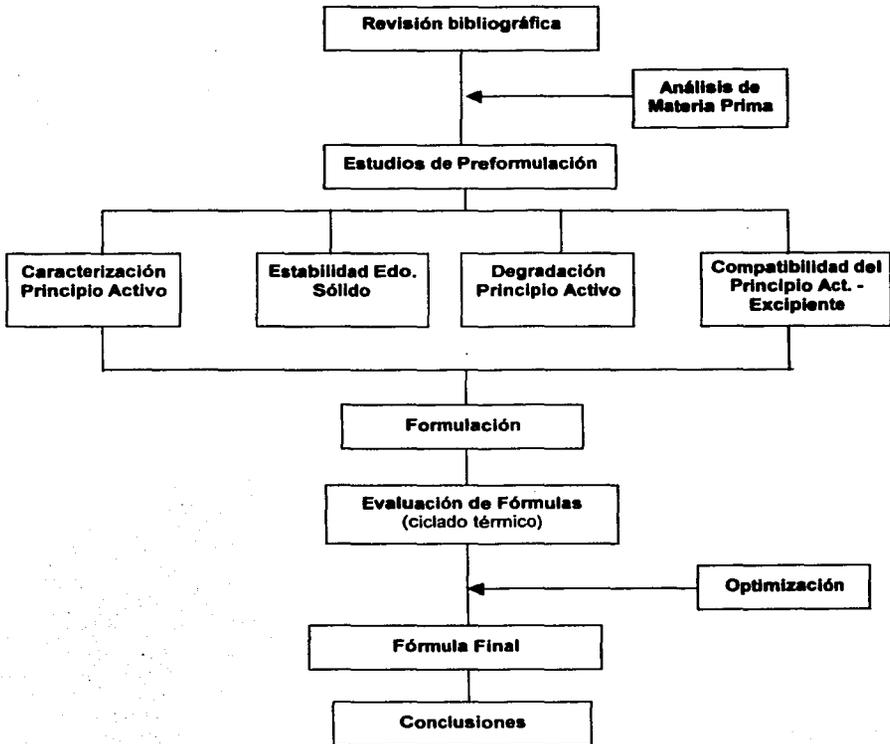


Fig. 8 PROCEDIMIENTO GENERAL
DIAGRAMA DE FLUJO

3. ANÁLISIS DE MATERIA PRIMA_{5, 7, 22, 23}

3.1 Descripción.

Pasta de color blanco, inodoro, prácticamente muy insoluble en agua y en alcohol. Al calentarlo se carboniza sin fundir, si se calcina, deja un residuo amarillo.

3.2 Solubilidad.

Insoluble en éter. Soluble en ácidos, álcalis, en ácidos minerales con descomposición.

3.3 Ensayos de identidad.

A 0.5 g adicionar 10 mL de HCl . Calentar en un baño de agua a ebullición por 5 minutos. Enfriar y filtrar. Retener el filtrado para la prueba de identificación B. Lavar el residuo con HCl y agua. Disolver el residuo en 0.5 mL a 1 de una solución de NaOH . Adicionar 15 mL de agua . Neutralizar con HCl diluido. La solución responde a la prueba de salicilatos (2.3.1).

3.4 Prueba para Salicilatos.

A 1 ml de la solución anterior adicionar 0.5 mL de solución de cloruro férrico. Un color violeta es producido y persiste después de la adición de 0.1 mL de ácido acético .

El filtrado obtenido en la prueba de identificación A responde a la prueba para bismuto (2.3.1).

3.5 Prueba para Bismuto.

A 0.5 g de la sustancia a ser examinada adicionar 10 mL de HCl o utilizar 10 mL de la solución descrita en la prueba B para identificación. Calentar a ebullición por 1 minuto. Enfriar y filtrar si es necesario. A 1 mL de la solución obtenida adicionar 20 mL de agua. Se forma un precipitado blanco o ligeramente amarillo, con la adición de 0.05 mL a 0.1 mL de una solución de sulfito de sodio se torna café.

3.6 Acidez.

Mezclar 2.0 g con 30 mL de éter por 1 minuto y filtrar. Al filtrado adicionar 30 mL de alcohol y 0.1 mL de solución de azul de timol . No más de 0.35 mL de NAOH 0.1 M es requerido para que cambie de color del indicador a azul (0.25%).

3.7 Cloruros.

Disolver 0.250g en una mezcla de 2 mL de ácido nítrico, 5 mL de agua y 8 mL de metanol. La solución cumple con la prueba de Cloruros (200 ppm).

3.8 Nitratos.

A 0.1 g adicionar 10 mL de agua y, con precaución, 20 mL de ácido sulfúrico y agitar. La solución no es más intensamente amarilla que la solución de referencia preparada de la misma manera usando 0.1g de ácido salicílico, 6 mL de agua, 4 mL de solución estándar de nitratos (100 ppm NO_3) y 20 mL de ácido sulfúrico (0.4 %).

3.9 Pérdida al secado. (proveedor)

No más del 35.5 – 44.5 %, determinado en 20 g de pasta y puesta a secar a 105°C por tres horas en una cápsula de porcelana.

3.10 Valoración.

Disolver con calentamiento 0.250 g en 10 mL de una mezcla de 2 volúmenes de ácido perclórico y 5 volúmenes de agua. A la solución caliente, adicionar 200 mL de agua y 1 mL del indicador naranja de Xilenol. Titular con EDTA 0.1 M, hasta obtener un color amarillo.

4. PREFORMULACIÓN,

4.1 PRUEBA DE SOLUBILIDAD

Colocar 100 mg de muestra en tubos de ensaye de 15 mL, adicionar poco a poco y con agitación constante en porciones de 0.5 mL, los disolventes seleccionados para el estudio dependiendo de la naturaleza de la muestra.

4.2 ESTABILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO

Para la realización de esta serie de pruebas será necesario contar con la información bibliográfica sobre diversas fases móviles para CCF (cromatografía en capa fina). En caso de no contar con una fase móvil proceder a desarrollarla.

a) Estabilidad en estado sólido

Colocar en frascos viales transparentes previamente identificados, aproximadamente 50 mg de Subsalicilato de Bismuto y someterlo a las siguientes condiciones:

- Luz solar
- Temperatura de 65°C

b) Degradación del principio activo

Colocar en frascos viales transparentes aproximadamente 50 mg de muestra, adicionar a cada frasco 0.5 mL de las siguientes soluciones:

- Ácido clorhídrico 2N.
- Hidróxido de Sodio 2N.
- Agua oxigenada.
- Agua desmineralizada.

Las muestras con Ácido clorhídrico, Hidróxido de sodio y agua desmineralizada, se introducen en estufa de estabilidad a 65°C.

La muestra con agua oxigenada se introduce en estufa de estabilidad a 30°C. Analizar las muestras cada tercer día mediante cromatografía de capa fina (CCF).

Evaluación

Hacer un muestreo cada tercer día. Para observar si existe degradación química de las muestras se utiliza la técnica de CCF, empleando las cromatoplasmas de Sílica gel 60 F₂₅₄ de 0.2 mm de espesor como fase estacionaria y el sistema de elución CHCl₃-MeOH-H₂O como fase móvil. Utilizar una solución de referencia de Subsalicilato de Bismuto, preparada al momento pesando una cantidad congruente con la cantidad de muestra a

analizar (ya que se trata de la misma sustancia) y disolviéndola en el volumen adecuado de agua desmineralizada.

Aplicar la misma cantidad de alícuota de muestras de estabilidad y de solución de referencia en la cromatoplaaca a una distancia de 1.5 cm de la base. Colocar dentro de la cámara de elución la cromatoplaaca y posteriormente observar con una lámpara de U.V a 254 nm. Evaluar todos los cambios físicos.

4.3 COMPATIBILIDAD CON EXCIPIENTES

Colocar en frascos viales transparentes (debidamente identificados) aproximadamente 50 mg del activo en estudio y el excipiente seleccionado en la misma proporción. Colocar la mezcla en las siguientes condiciones: temperatura ambiente, 65°C (estufa) y luz.

Evaluación

Analizar las muestras cada tercer día, utilizar cromatoplaacas de Sílica gel 60 F₂₅₄ de 0.2mm de espesor como fase estacionaria y CHCL₃-MeOH-H₂O como fase móvil. Seguir la técnica descrita para la estabilidad del principio activo. Evaluar los cambios físicos.

EXCIPIENTES A EVALUAR

Agentes suspensores

- Metilcelulosa
- Hidroxipropilmetilcelulosa
- Goma Xantana
- Carboximetilcelulosa
- Avicel RC-591
- Silicato Aluminio Magnesio

Humectantes

- Polisorbato 80
- Laurilsulfato de sodio

Edulcorantes

- Sacarina sódica
- Azúcar refinada
- Aspartame

Colorantes

- Color rojo FD&C No. 3
- Color rojo FD&C No. 40

Saborizantes

- Sabor PR-19625
- Sabor PR-19626
- Sabor PR-19627
- Sabor PR-19628
- Esencia sabor anís
- Esencia sabor cereza

Agentes Conservadores

- Propilparabeno
- Metilparabeno
- Ácido benzoico
- Ácido sórbico

Evaluación

Muestrear cada tercer día por tres semanas, analizar cada muestra por CCF empleando las cromatoplasmas de Sílica gel 60 F₂₅₄ de 0.2mm de espesor como fase estacionaria y el sistema de elución CHCL₃-MeOH-H₂O como fase móvil. Utilizar una solución de referencia de Subsalicilato de Bismuto, preparada al momento pesando una cantidad congruente con la cantidad de muestra a analizar (ya que se trata de la misma sustancia) y disolviéndola en el volumen adecuado de agua desmineralizada.

Aplicar la misma cantidad de alícuota de muestras de estabilidad y de solución de referencia en la cromatoplasma a una distancia de 1.5 cm de la base. Colocar dentro de la cámara de elución la cromatoplasma y posteriormente observar con una lámpara de U.V a 254 nm.

Reportar cualquier cambio físico.

5. FORMULACIÓN^{11,20}

5.1 DESARROLLO DE LA FORMULACIÓN

Selección de excipientes y método de fabricación: Se realiza de acuerdo con los resultados obtenidos en la etapa anterior, se seleccionan los excipientes más adecuados para la formulación de la suspensión. Una vez que se eligen los excipientes apropiados para la fórmula, se realizan los ensayos de formulaciones pertinentes para determinar la proporción de agentes suspensores, edulcorante, colorante y saborizante.

Las proporciones de los agentes suspensores 1 y 6 de las formulaciones propuestas 1-4 (Tabla XVII), se determinarán en base a una matriz. Fig. 9

Proporción de Agente suspensor		Agente suspensor 1				
		0.5	0.75	1.0	1.25	1.5
Agente suspensor 6	0.5					
	0.75			4	3	
	1.0			1		
	1.25		2			
	1.5					

1, 2, 3 y 4: Formulaciones propuestas ver tabla XVII.

Fig. 9 Matriz para la determinación de la concentración de dos agentes suspensores.

Fig. 10 Formato para la selección del saborizante para la suspensión:

Nombre: _____		Fecha: ____ de ____ de 200__			
Edad: _____					
CARACTERÍSTICAS A EVALUAR	Formulas				
	5	6	7	8	
1. Consistencia					
2. Palatabilidad					
3. Sabor / olor					
4. Viscosidad					
5. After - taste					
Promedio:					
<p>I. Instrucciones:</p> <ol style="list-style-type: none"> Tomar ¼ cucharada cafetera y evaluar la fórmula. Tomar ¼ vaso de agua y enjuagar la boca. Volver a realizar la prueba con la siguiente fórmula. <p>II. Criterios de evaluación:</p> <ol style="list-style-type: none"> Muy agradable Agradable Regular Algo desagradable Medianamente desagradable Completamente desagradable 					

Nota: Se evaluaron 30 individuos.

5.2 CRITERIOS DE EVALUACIÓN DE LAS FORMULACIONES PROPUESTAS

Tiempo de Evaluación:

1. Formulaciones iniciales propuestas: 7 días
2. Ciclado térmico: 15-20 días

Tabla. VII Propiedades a evaluar en suspensiones durante la etapa de formulación.	
Características a evaluar de formulaciones iniciales propuestas	Características a evaluar de formulaciones preliminares sometidas a ciclado térmico.
Aspecto*	Aspecto*
Cociente de sedimentación	Cociente de sedimentación
% de separación	% de separación
Resuspendibilidad	Resuspendibilidad
pH	pH
Viscosidad **	Viscosidad**

* Observación a simple vista

** Según MGA 0951. Método III. FEUM 7ª Edición.

5.2.1 Aspecto.

Suspensión homogénea, libre de partículas visibles, debe vaciarse con fluidez. Determinar al inicio y durante el ciclado. Se evaluará color, olor, apariencia de cada formulación propuesta, por lo que es necesario evaluar las suspensiones en recipientes de vidrio transparente (vasos de precipitado, probetas, matraces Erlenmeyer).

5.2.2 Viscosidad (MGA 0951).²²

El método está basado en la medición de la resistencia que ofrece un fluido, cuando se le aplica una fuerza interna que lo induce al movimiento, bajo condiciones establecidas. Método III. Equipo viscosímetro tipo "Broockfield" Modelo RV, Aguja No. 1

5.2.3 Cambio de pH (MGA 0701).

Las suspensiones de las formulaciones propuestas se evaluarán después de su manufactura de acuerdo con el MGA 0701. Las formulaciones propuestas para ciclado térmico se evaluarán al inicio y durante todo el ciclado.

5.2.4 Resuspendibilidad.

Para esta evaluación se aplican movimientos normalizados de bamboleo, de alrededor de 90°, de la suspensión que contiene el sedimento: técnicamente, se mide el tiempo o el número de movimientos de bamboleo que son necesarios para que el sedimento quede completamente dispersado. En una probeta de 25 mL adicionar la suspensión a evaluar, dejar en reposo sobre una superficie plana, agitar moderadamente en 3 ocasiones aplicando movimientos de bamboleo alrededor de 90°C. Observar la resuspensión y homogenización.

5.2.5 Cociente de sedimentación.

Determinando el cociente de suspensión SQ se consiguen también datos sobre la estabilidad de las suspensiones. Este cociente se obtiene a partir de la relación entre el volumen del sedimento SV y el volumen total GV considerando el tiempo (t):

$$SQ_t = \frac{SV}{GV}$$

Evaluación

Se utilizan probetas graduadas. El cociente de suspensión deberá ser muy próximo a 1. Este sencillo procedimiento sólo puede ser empleado en el caso de que la proporción de sólidos sea elevada y que sea nítida la superficie de separación de las capas, y siempre que no se produzca apelmazamiento.

5.3 CICLADO TÉRMICO

Permitirá seleccionar la formulación más estable con base en el resultado de ciclado térmico.

Procedimiento

Una vez propuesta la formulación o formulaciones que se desean evaluar, someter a ciclado térmico bajo las siguientes condiciones:

Tiempo: 24 hrs por 24 hrs.

Periodo: 15-20 días.

Condiciones: 5°C, 40°C.

Evaluación

Realizar la evaluación inicial y durante todo el periodo del ciclado de acuerdo con la tabla VII. Observar diariamente y registrar los cambios presentados en el producto. Seleccionar la formulación más estables de acuerdo con los resultados del ciclado térmico.

CAPITULO 3

RESULTADOS Y CONCLUSIONES

IX. RESULTADOS

1. ANÁLISIS DE MATERIA PRIMA

La siguiente tabla muestra los resultados del análisis analítico efectuado a la materia prima de Subsalicilato de Bismuto.

Tabla. VIII Reporte del análisis analítico de Materia Prima.		
DETERMINACIONES	ESPECIFICACION	RESULTADOS
IDENTIFICACIÓN	Responde a la prueba para Bismuto	Positiva
	Responde a la prueba para Salicilatos	Positiva
ACIDEZ	No más de 0.35 ml de 0.1 M de NaOH (0.25%)	No más de 0.35 ml
CLORUROS	No más de 200 ppm	Menos de 200 ppm
NITRATOS	No más de 100 ppm	Menos de 100 ppm
VALORACIÓN	No menos de 57.0 % y no más de 60.0 % de Bi, calculado con referencia a la sustancia seca.	59.9%
PÉRDIDA AL SECADO	35.5 - 44.5 % (3 horas a 105°C)	57.8%*

* Se considera este valor para cálculos posteriores y para la elaboración de lotes piloto.

2. PREFORMULACIÓN

2.1 Prueba de solubilidad

Disolventes	Solubilidad
Agua desmineralizada	Insoluble
Ácido acético concentrado	Poco soluble
Ácido acético diluido (1:10)	Soluble
Hexano	Insoluble
Acetona	Insoluble
Cloroformo	Insoluble
Etanol	Insoluble
Acetonitrilo	Insoluble
Alcohol etílico	Insoluble
Acetato de etilo	Insoluble
Benceno	Insoluble
Piridina	Insoluble
Metanol	Insoluble
Éter	Insoluble
HCl diluido (2:10)	Casi insoluble
Hidróxido de amonio diluido (2:10)	Poco soluble
NaOH 2N	Insoluble

2.2 Sistema de elución

El sistema de elución empleado para determinar los cambios químicos por cromatografía en capa fina (CCF) en las pruebas de caracterización de principio activo y compatibilidad con excipientes es el siguiente:

Fase móvil: $\text{CHCl}_3 - \text{MeOH} - \text{H}_2\text{O}$ (60 : 4 : 0.4)

Fase estacionaria: Placas de Sílica gel 60 F₂₅₄

Revelador: UV

Muestra solubilizada en: Ácido acético diluido (1:10)

2.3 Estabilidad en estado sólido y degradación del principio activo.

Condición	Evaluación							
	Inicial		1er semana		2da semana		3er semana	
	Cambios Físicos	Cambios Químicos						
Temperatura 65°C	S/C	S/C	S/C	S/C	S/C	S/C	CC	S/C
Luz solar	S/C	S/C	S/C	S/C	S/C	S/C	S/C	S/C
NaOH 2 N 65°C	S/C	S/C	S/C	S/C	S/C	S/C	CC	C
HCl 2N 65°C	S/C	S/C	S/C	S/C	S/C	S/C	CC	C
Agua desmineralizada	S/C	S/C	S/C	S/C	S/C	S/C	S/C	S/C
Peróxido de Hidrógeno 35%, 30°C	S/C	S/C	S/C	S/C	S/C	S/C	CC	C

S/C = Sin Cambio; C= Cambio; CC= Cambio de Color

2.4 Compatibilidad con Agentes Suspensores.

Tabla. XI Interacción del Principio Activo con Agentes Suspensores.

Agente Suspensor	Evaluación					
	1er semana		2da semana		3er semana	
	Cambios Físicos	Cambios Químicos	Cambios Físicos	Cambios Químicos	Cambios Físicos	Cambios Químicos
1	S/C	S/C	S/C	S/C	S/C	S/C
2	S/C	S/C	S/C	S/C	S/C	S/C
3	CC+	S/C	CC++	S/C	CC++	S/C
4	S/C	S/C	S/C	S/C	S/C	S/C
5	S/C	S/C	S/C	S/C	S/C	S/C
6	S/C	S/C	S/C	S/C	S/C	S/C

S/C = Sin Cambio; C = Cambio; CC = Cambio de Color; + = Tenue; ++ = Intenso

2.5 Compatibilidad con Agentes Humectantes.

Tabla. XII Interacción del Principio Activo con agentes Humectantes.

Agente Humectante	Evaluación					
	1er semana		2da semana		3er semana	
	Cambios Físicos	Cambios Químicos	Cambios Físicos	Cambios Químicos	Cambios Físicos	Cambios Químicos
1	S/C	S/C	S/C	S/C	S/C	S/C
2	S/C	S/C	S/C	S/C	S/C	CC

S/C= Sin Cambio; C= Cambio; CC= Cambio De Color; + = Tenue; ++ = Intenso

2.6 Compatibilidad con Conservadores.

Tabla. XIII Interacciones del Principio Activo con Conservadores.

Agente Conservador	Evaluación					
	1er semana		2da semana		3er semana	
	Cambios Físicos	Cambios Químicos	Cambios Físicos	Cambios Químicos	Cambios Físicos	Cambios Químicos
1	CC	C	CC++	C	CC++	C
2	CC	C	CC+	C	CC++	C
3	S/C	S/C	S/C	S/C	CC+	S/C
4	S/C	S/C	S/C	S/C	S/C	S/C

S/C = Sin Cambio; C = Cambio; CC = Cambio de Color; + = Tenue; ++ = Intenso

2.7 Compatibilidad con Edulcorantes.

Tabla. XIV Interacciones del Principio Activo con Edulcorantes.

Agente Edulcorante	Evaluación					
	1er semana		2da semana		3er semana	
	Cambios Físicos	Cambios Químicos	Cambios Físicos	Cambios Químicos	Cambios Físicos	Cambios Químicos
1	CC+	S/C	CC++	C	CC++	C
2	CC++	C	CC++	C	CC++	C
3	S/C	S/C	S/C	S/C	S/C	S/C

S/C= Sin Cambio; C= Cambio; CC= Cambio de Color; + = Tenue; ++ = Intenso

2.8 Compatibilidad con Colorantes.

Tabla. XV Interacciones del Principio Activo con Colorantes.						
Colorante	Evaluación					
	1er semana		2da semana		3er semana	
	Cambios Físicos	Cambios Químicos	Cambios Físicos	Cambios Químicos	Cambios Físicos	Cambios Químicos
1	S/C	S/C	CC+	S/C	CC+	S/C
2	S/C	S/C	S/C	S/C	S/C	S/C

S/C= Sin Cambio; C= Cambio; Cc= Cambio De Color; += Tenue; ++ = Intenso

2.9 Compatibilidad con Saborizantes.

Tabla. XVI Interacciones del Principio Activo con Saborizantes.						
Agente Saborizante	Evaluación					
	1er semana		2da semana		3er semana	
	Cambios Físicos	Cambios Químicos	Cambios Físicos	Cambios Químicos	Cambios Físicos	Cambios Químicos
PR-19625	S/C	S/C	S/C	S/C	S/C	S/C
PR-19626	S/C	S/C	S/C	S/C	S/C	S/C
PR-19627	S/C	S/C	S/C	S/C	S/C	S/C
PR-19628	S/C	S/C	S/C	S/C	S/C	S/C
5	S/C	S/C	S/C	S/C	CC++	S/C
6	S/C	S/C	S/C	S/C	CC++	C
7	S/C	S/C	S/C	S/C	S/C	S/C
8	S/C	S/C	S/C	CC+	CC++	C

S/C= Sin Cambio; C= Cambio; CC= Cambio de Color; += Tenue; ++ = Intenso

3. FORMULACIÓN

3.1 Formulaciones propuestas.

Tabla. XVII Formulaciones propuestas para Subsalicilato de Bismuto. Efecto del Agente Suspensor.				
EXCIPIENTE	FORMULAS (%)			
	1	2	3	4
Subsalicilato de Bismuto	1.75	1.75	1.75	1.75
Agente suspensor 1	1.00	0.75	1.25	0.90
Agente suspensor 6	1.00	1.25	0.75	0.75
Conservador 3	0.05	0.05	0.05	0.05
Conservador 4	0.025	0.025	0.025	0.025

Nota: En las presentes formulaciones no se adicionaron colorantes, edulcorante y saborizante. Posteriormente se fabrican lotes de prueba para determinar la concentración (%) de los excipientes mencionados. Agente suspensor 1 es un derivado de celulosa. Agente suspensor 6 es una arcilla, la cual tiene la función de agente estabilizador y suspensor.

3.2 Resultados de la evaluación de las formulaciones.

Tabla. XVIII Evaluación de las formulaciones propuestas.

FORMULA	24 HORAS			5 DÍAS			10 DÍAS			15 DÍAS		
	Coc. Sed.	pH	%*	Coc. Sed.	pH	%*	Coc. Sed.	pH	%*	Coc. Sed.	pH	%*
1	1	4.16	0.0	0.98	4.18	2.0	0.96	4.18	4.0	0.94	4.26	6.0
2	0.04	4.38	8.0	0.68	4.39	32.0	0.64	4.37	36.0	0.40	4.36	40.0
3	1.00	4.03	0.0	1	4.01	0.0	0.98	4.02	2.0	0.97	4.01	3.2
4	0.92	4.08	2.4	0.87	4.23	3.2	0.83	4.22	4.0	0.83	4.20	4.0

Cociente de sedimentación = Volumen sedimento / volumen total = 1

(*)%= Por ciento de líquido separado en la superficie de la suspensión (volumen total es el 100%)

3.3 Selección de la concentración de Edulcorante.

Tabla. XIX Proporción de Edulcorante en la suspensión.

Concentración %	Observaciones
1.0	Muy dulce. Muy desagradable al gusto.
0.5	Muy dulce. Muy Desagradable.
0.3	Muy dulce. Moderadamente desagradable.
0.2	Dulce. Es agradable al paladar.
0.1	Ligero dulzor. Muy agradable al gusto.

3.4 Resultados de proporciones de Colorantes.

Tabla. XX Proporción adecuada de Colorantes.

Colorante 1	Colorante 2	Aspecto	Color
0.005	0.002	MD	Rosa muy intenso.
0.002	0.002	D	Rosa-violáceo
0.001	0.002	D	Color mamey.
0.001	0.003	A	Rosa mediano.

D = Desagradable; MD = Muy desagradable; A = agradable.

3.5 Determinación de la concentración de Agente Saborizante.

Tabla. XXI Proporción adecuada de Agente Saborizante.

Saborizante	FORMULAS (%)			
	5	6	7	8
PR-19625	0.40	-	-	-
PR-19626	-	0.20	-	-
PR-19627	-	-	0.10	-
PR-19628	-	-	-	0.20

Nota: Los resultados de la tabla XXI son el resultado de una serie de ensayos para determinar la concentración de cada agente saborizante.

3.6 Resultados de la prueba de degustación.

Tabla. XXII Resultados de la prueba de degustación para la selección de Saborizante.

FORMULA	Puntuación promedio de las preguntas del formato de la prueba de degustación.				
	1	2	3	4	5
5	4.8	4.4	5.0	4.4	4.7
6	3.0	2.9	2.3	1.8	2.8
7	4.9	5.0	4.0	4.2	3.7
8	2.8	3.7	2.1	3.9	2.6

3.7 Determinación del Agente Humectante.

Observaciones: Las formulaciones propuestas presentaban demasiada espuma, así como partículas pequeñas de color blanco de Subsalicilato de Bismuto. Se controló la velocidad y tiempo de mezclado, la incorporación de otros excipientes (orden y procedimiento de preparación de los agentes suspensores). No se obtuvo ninguna mejora y se procedió entonces, a seleccionar un agente humectante; de acuerdo con los resultados de preformulación sólo uno de los dos humectantes sometidos a compatibilidad es estable con el Subsalicilato de Bismuto. Tomar en cuenta la información técnica del agente humectante a emplear y los resultados obtenidos del estudio de estabilidad.

Procedimiento

De acuerdo con los resultados obtenidos en la evaluación de las formulaciones propuestas (ver tabla XVII), la fórmula 4 presenta mejores resultados en las propiedades evaluadas, ver tabla XVIII, por lo que es conveniente partir de esta formulación para determinar la proporción de agente humectante.

Evaluación

Se evaluarán las propiedades propuestas en la tabla VII y se someterá a ciclado térmico. Además de evaluar su estabilidad en empaque de vidrio y Polietilentereftalato cristal transparente.

Tabla. XXIII Determinación de la proporción de Agentes Humectante.			
EXCIPIENTE	FORMULAS (%)		
	9	10	11
Subsalicilato de Bismuto	1.75	1.75	1.75
Agente suspensor 1	0.90	0.90	0.90
Agente suspensor 6	0.75	0.75	0.75
Conservador 3	0.05	0.05	0.05
Conservador 4	0.025	0.025	0.025
Colorante 1	0.001	0.001	0.001
Colorante 2	0.003	0.003	0.003
Edulcorante 3	0.1	0.1	0.1
Saborizante PR-19625	0.40	0.40	0.40
Agente Humectante 1	1.0	0.6	0.1

Nota: La formulación 11 fue evaluada en envase primario de Polietilentereftalato cristal transparente y en vidrio.

3.8 Resumen de Fabricación.

1. Hidratar en 15% del total de agua el agente suspensor 2.
2. Dispersar el agente suspensor 1 en 35% del total de agua.
3. Adicionar el suspensor 1 prehidratado a la dispersión anterior.
4. Solubilizar el agente humectante.
5. Adicionar el Subsalicilato de Bismuto a la solución del paso No.4.
6. Solubilizar los colorantes 1 y 2.
7. Incorporar la solución anterior a la mezcla del paso No. 5.
8. Los conservadores 3 y 4, edulcorante 3 y saborizante PR-19625, solubilizarlos en agua desmineralizada. Adicionar a la mezcla anterior.
9. Aforar.
10. Dosificar.

Nota: Mantener agitación constante durante todo el proceso.

TABLA. XXIV Resultados de las formulaciones sometidas a ciclado térmico.

PERIODO DE ANÁLISIS	FÓRMULA	APARIENCIA	VISCOSIDAD	pH	COCIENTE DE SEDIMENTACIÓN	RESUSPENDIBILIDAD
		Suspensión homogénea, de color rosa claro, libre de grumos y partículas visibles. El contenido debe vaciarse con fluidez.	Viscosímetro Brookfield, Modelo RV, aguja No. 1, Cps. 350.0 - 470.0	3.8 - 4.8	0.7 - 1	Puede presentar ligera sedimentación que al agitarse debe resuspenderse con facilidad.
INICIO	9-P	Cumple	426.7	4.44	1	-
	10-P	Cumple	397.5	4.41	1	-
	11-P	Cumple	379.2	4.57	1	-
	11-PET	Cumple	366.5	4.35	1	-
	11-VID	Cumple	366.5	4.35	1	-
5 DÍAS	9-P	Cumple	459.7	4.28	1*	B
	10-P	Cumple	452.5	4.32	0.96	B
	11-P	Cumple	442.3	4.55	0.94	B
	11-PET	Cumple	-	4.39	1	B ¹
	11-VID	Cumple	-	4.38	1	B ¹
10 DÍAS	9-P	Cumple	467.5	4.28	1*	B
	10-P	Cumple	412.5	4.30	0.96*	B
	11-P	Cumple	438.0	4.56	0.92	B
	11-PET	Cumple	-	4.40	1	B ¹
	11-VID	Cumple	-	4.39	1	B ¹
20 DÍAS	9-P	Cumple	460.0	4.40	1*	B
	10-P	Cumple	449.2	4.43	0.84*	B
	11-P	Cumple	442.3	4.52	0.92	B
	11-PET	Cumple	-	4.42	1	B ¹
	11-VID	Cumple	-	4.39	1	B ¹

1: Durante toda la prueba de ciclado térmico, no se presentó sedimentación ni separación de fases, empleando la formulación 3 con 0.1% de Agente Humectante.

*: Presenta una ligera capa oleosa por el agente humectante, así como un marcado olor oleoso en la suspensión. No hay separación de fases en la suspensión.

P: Formula en probeta; PET: Fórmula envasada en frasco de Polietilentereftalato transparente; VID: Fórmula envasada en frasco de vidrio transparente.

X. ANÁLISIS DE RESULTADOS

1. Durante el análisis del Subsalicilato de Bismuto como materia prima se aseguró la identidad del principio activo por medio de las pruebas establecidas en la monografía de la Farmacopea Europea, suplemento 2001. El principio activo cumple con las especificaciones de la monografía oficial, excepto en la prueba de pérdida al secado. Sin embargo se consideró este resultado en el desarrollo del producto.
2. Fue necesario desarrollar la fase móvil para evaluar cualitativamente por cromatografía en capa fina durante la etapa de preformulación, ya que no estaba reportada en monografía. Se realizaron pruebas de solubilidad, así como probar en diferentes sistemas de elución. El sistema con el que se obtuvieron mejores resultados fue el sistema CHCl_3 -MEOH -H₂O (60: 40: 0.4), solubilizando la muestra en ácido acético diluido (1:10), el cual era estable solo 1hr aproximadamente, ya que posteriormente se observan manchas secundarias por degradación del principio activo por el ácido.
3. Para la formulación de la suspensión se eligieron dos de los cinco agentes suspensores de acuerdo con el estudio de preformulación, por sus propiedades para suspensiones orales, y por el comportamiento al combinarse entre ellos y el principio activo, el cual posee características de

alta densidad. Se consideró las proporciones recomendadas por la literatura para cada uno de ellos.

4. Las proporciones de los agentes suspensoros 1 y 6 de las formulaciones propuestas 1- 4 (Tabla XVII) se determinaron en base a una matriz fig. 9. Durante los primeros ensayos se trabajaron las proporciones 0.75 a 1.25 de la zona central de la matriz para los dos suspensoros (formulaciones 1,2 y 3). En base a los resultados obtenidos se concluyó que era más conveniente si se trabajaba una proporción menor de 0.75 del agente suspensor 6 y una proporción mayor del agente suspensor 1 en un intervalo mayor de 0.75 y menor a 1 (formulación 4).

En la formulación 1 se empleó una misma concentración de agente suspensor 1 y el agente suspensor 6 presentando un cociente de sedimentación cercano a 1 durante todo el periodo de prueba, la suspensión era muy viscosa y presentaba un flujo muy pobre.

En la formulación 2 se empleó una proporción de agente suspensor 1 menor y una concentración de agente suspensor 6 mayor, pero se obtuvo una separación de fases que aumentó durante el periodo de prueba hasta un 40% a los 15 días, y un cociente de sedimentación final de 0.40, la suspensión era poco viscosa y presentaba un flujo regular. (ver tabla XVIII).

En la formulación 3 se invirtieron las proporciones de los agentes suspensores 1 y 6, la suspensión era demasiado viscosa, de flujo muy pobre, presentó una ligera separación de fases de un 3.2% y un cociente de sedimentación de 0.97 al final de la prueba no presentaba sedimentación (ver tabla XVIII).

La formulación 4 presentó mejores características que las formulaciones anteriores presentó un coeficiente de sedimentación de 0.83 y un 4.0% de separación de fases al final de la prueba, presentó una viscosidad menor al producto líder, buena apariencia y fluidez. Por lo anterior se decide emplear esta formulación para realizar pruebas posteriores de sabor, color y edulcorante.

El pH en todas las pruebas fue entre 4.0 – 4.5, no presentaron variación significativa.

5. Las pruebas para determinar la proporción de edulcorante y color fueron sencillas, se consideraron los resultados del estudio de preformulación y la información técnica de cada uno (ver tabla XIX y XX). Los sabores PR-19625 a PR-19628 son compatibles con el principio activo así como el sabor cereza. Durante las pruebas de formulación el sabor cereza resultó ser incompatible con algún otro de los excipientes de la formulación, ya que después de 24 horas la suspensión presentaba un cambio de color y pH, por lo que fue descartado.

Fue necesario realizar una prueba de degustación para elegir el sabor para la suspensión (ver tabla XXI y XXII). El sabor que obtuvo mayor aceptación en la prueba de degustación fue el sabor PR-19625.

6. Así mismo, una vez obtenida la fórmula prefinal, se prepararon 3 formulaciones en las cuales se probó la proporción de agente humectante y se sometieron a ciclado térmico para evaluar si la formulación era estable. También se evaluó en las mismas condiciones el comportamiento de la suspensión a una concentración determinada de agente humectante en envases primarios de vidrio y de Polietilentereftalato cristal transparente. La evaluación se realizó por 20 días.
7. Las propiedades que se evaluaron durante el ciclado térmico fueron: aspecto, viscosidad, pH, cociente de sedimentación y resuspendibilidad. Se ensayaron las siguientes proporciones de agente humectante: 1.0, 0.6 y 0.1 %, sometiéndose a cambios bruscos de temperatura, 24 X 24 horas a 5°C y a 40°C.
8. Las fórmulas propuestas sometidas a ciclado térmico (ver tabla XXIV) cumplieron con las especificaciones de apariencia, los valores de viscosidad no variaron significativamente y todas presentaron buena resuspendibilidad, en los valores del cociente de sedimentación la formulación 9 presentaba un valor de 1 que es el valor de una suspensión ideal, no existe separación de

fases y tampoco se presentó sedimentación, pero debido a que se empleó una concentración alta de agente humectante, 1.0%, se formó una capa oleosa.

La formulación **10** con un 0.5% de agente humectante presentó valores semejantes a la formulación **9** y una ligera capa oleosa. La formulación **11** cumplió con las especificaciones para apariencia, pH, viscosidad y resuspendibilidad. Presentó un excelente valor de cociente de sedimentación y no hay formación de capa oleosa. Las formulaciones identificadas como **11-PET** y **11-VID** corresponden a la evaluación de la suspensión **11** en envase primario de Polietilentereftalato cristal transparente y vidrio respectivamente, la fórmula cumple con las especificaciones establecidas lo que indica que es compatible con el material del envase primario.

Basándose en los resultados obtenidos durante la prueba de ciclado térmico la formulación **11** es la mejor, por lo que será sometida posteriormente a estudios de estabilidad acelerada en envase de Polietilentereftalato.

9. El protocolo del Estudio de Estabilidad Acelerada se presenta en el punto **IV. ESTABILIDAD**, estableciendo los requerimientos para efectuar el estudio de estabilidad acelerada de 3 lotes piloto para el producto Subsalicilato de Bismuto Suspensión. El protocolo debe aplicar únicamente a la evaluación de la estabilidad del producto contenido en envase primario.

Las condiciones en que las muestras deben ser sometidas durante 3 meses son: 30°C y a 40°C, de acuerdo con la NOM 073-SSA-1993 Estabilidad de Medicamentos. Las pruebas requeridas son: Aspecto, Identidad, Redispersabilidad, pH, Viscosidad, Valoración y Límites microbianos.

XI. CONCLUSIONES

- ✓ El estudio de preformulación permitió obtener mayor conocimiento del principio activo y su comportamiento bajo diferentes condiciones de luz y temperatura, determinando los excipientes adecuados para el desarrollo de la formulación. El realizar un estudio de preformulación adecuado permitirá evitar pasos innecesarios, disminuir costos y tiempo.

En general el conocimiento de las propiedades fisicoquímicas del principio activo en estudio proporciona al farmacéutico encargado del desarrollo, los datos esenciales para la creación de formas farmacéuticas estables y eficaces.

- ✓ El estudio de formulación permite realizar una selección de los componentes de la fórmula y el posible proceso de fabricación. Es muy importante contar con la información técnica de cada uno de los excipientes seleccionados para definir los controles durante el proceso de fabricación a nivel piloto y su posible escalación a un nivel industrial, tomando en cuenta la capacidad tecnológica de la empresa.

- ✓ Los protocolos de estudio de estabilidad, tienen el objetivo de establecer las especificaciones, los métodos analíticos y los criterios para evaluar las variaciones de las características de un producto bajo condiciones específicas y a intervalos de tiempo determinados. Así como la evidencia documental de que el producto cumple con las especificaciones establecidas.

- ✓ Para obtener un producto que pueda cumplir con las especificaciones oficiales y no oficiales se eligió la formulación 11 y el procedimiento de fabricación adecuado, basándose en los recursos bibliográficos, estudios de preformulación y a una serie de ensayos con formulaciones propuestas y probables procesos de manufactura, delimitando las variables que intervienen y optimizándolas, hasta obtener la formulación y el procedimiento de fabricación óptimo que se presenta en este trabajo.

- ✓ La formulación obtenida, presenta buenas características reológicas, no presenta sedimentación, no se adhiere a la superficie del envase primario sea vidrio o de Polietilentereftalato cristal transparente, presentando una viscosidad menor, mejor flujo y mejor apariencia en comparación con el producto líder.

- ✓ La realización del presente proyecto de tesis en el desarrollo de una formulación dentro de la industria farmacéutica en este caso la empresa Productos MAVI S.A de C.V implicó una gran responsabilidad y una oportunidad para adquirir experiencia como químico formulador, la responsabilidad de entregar un producto que cumpliera con lo esperado te impulsa a comprometerte con la razón de ser que son los clientes los cuales son los futuros consumidores del producto quienes tendrán toda la confianza al adquirir un producto que sea SEGURO, EFICAZ, ESTABLE Y ACCESIBLE PARA LAS MAYORIAS.

XII. BIBLIOGRAFÍA

1. Villafuerte, RL, Diseño de Medicamentos, COSNET-ENCB-IPN, 1984, pp.122-146, 207, 214, 291-298.
2. Litter M, Compendio de Farmacología, 4a. edición, "El ateneo", Buenos Aires, Argentina, 1992, pp.392-397
3. Goodman & Gilman. Las Bases de la Farmacología de la Terapéutica, 9ª. Edición, Vol. 1, Mc Graw-Hill Interamericana, 1996, pp. 965,967, 974,975.
4. <http://www.gsm.com>
5. Physicians' Desk References, 53th, Medical Economics Company, 1999, pp.2544-2557.
6. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas, 1999, Ediciones PLM S.A. de C.V., México, D.F, pp.1750, 1751
7. The Merck Index and encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals, 12th edition, Whitehouse Station, N.J USA. 1996, pp.213, 214.
8. Giral, F, Productos Químicos y Farmacéuticos, Vol. 2, Edith. Atlante S.A., México D.F. 1946, pp.1097, 1098.
9. Roman F, Innovación y Desarrollo Farmacéutico, Asociación Farmacéutica Mexicana, México, 1990, pp. 40, 56, 96, 106, 249, 253.
10. Helman José, Farmacotécnia teoría y practica, Tomos II, V, VI, editorial CECSA, CIA, Editorial Continental, S.A de C.V., México, 1982, pp. 495-506,1468, 1836-1851.

-
-
11. VOIGT H. Tratado de Tecnología Farmacéutica. Edit. Acribia Zaragoza (España), 1982, pp. 404-414.
 12. Remington, Farmacia, 19ª, Tomo 1, Editorial Médica Panamericana, Argentina, Buenos Aires, 1998, pp. 408, 490, 2115, 2117, 2136, 2241, 2323, 2324, 2241.
 13. Méndez Rangel Rosalba, Tesis, Preformulación y formulación de una suspensión oral antiviral de aciclovir, Facultad de estudios superiores Zaragoza UNAM, México, D.F. 2001, pp. 16, 21, 22, 27, 30-35, 58.
 14. Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-1993, Estabilidad de Medicamentos.
 15. "Handbook of Pharmaceutical Excipients", 3ª edición, American Pharmaceutical Association, N.W. Washington DC. USA. , 2000, pp. 21, 24, 38, 195, 252, 295, 336, 340, 450, 487, 508, 599.
 16. Lanchman L, Liberman H, Kaning J, The theory and practice of industrial pharmacy, 3a, Lea & Fegiger, USA, 1986, pp.21-23.
 17. Darr Alfred. EIF. Tecnología Farmacéutica. Acribia Zaragoza, 1988. pp. 404, 405-412.
 18. Morris JM, Drug Development and Industrial Pharmacy, 1990:16(11), 1749 -1759.
 19. Liberman HA, Pharmaceutical dosages forms disperse systems, Marcel Dekker Inc. USA, Vol. I, 1988, pp. 1,2,13-48. 265-299.
 20. Bernard J, Idson PhD, Manual de FMC, Sección 9, Suspensiones, 1982. pp. 16-18.
 21. European Pharmacopeia 3ª edición, Supplement, pp.501, 502
 22. USP 24, Pharmacopeial Forum, Vol. 26, No.3, pp. 670, 671.
 23. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 7ª edición. Secretaría de Salud. México, 2000. Pág.332-334,401,402.