



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLÁN**

**DESARROLLO DE UNA FORMULACIÓN Y OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO  
DE FABRICACIÓN DE UNA SUSPENSIÓN DE NIMESULIDA.**

**TESIS**

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

**PRESENTA:**

**SALVADOR MARTÍNEZ CAMPOMANES**

**ASESORES:**

**DRA. RAQUEL LÓPEZ ARELLANO**

**D. A. R. JUAN JOSÉ DÍAZ ESQUIVEL**



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.



**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN  
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR  
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES**

U. N. A. M.

**ASUNTO: VOTO APROBATORIO**

**DRA. SUEMI RODRÍGUEZ ROMO  
DIRECTORA DE LA FES CUAUTITLÁN  
PRESENTE**



**ATN: L.A. ARACELI HERRERA HERNÁNDEZ  
Jefa del Departamento de Exámenes  
Profesionales de la FES Cuautitlán**

Con base en el Art. 28 del Reglamento de Exámenes Profesionales nos permitimos comunicar a usted que revisamos la: **TESIS**  
**Desarrollo de una formulación y optimización del proceso de fabricación de una suspensión de Nimesulida**

Que presenta el pasante: **Salvador Martínez Campomanes**  
Con número de cuenta: **30409224-6** para obtener el Título de: **Químico Farmacéutico Biólogo**

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO**.

**ATENTAMENTE**  
**“POR MI RAZA HABLARA EL ESPÍRITU”**  
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 07 de Mayo de 2012.

**PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO**

	<b>NOMBRE</b>	<b>FIRMA</b>
<b>PRESIDENTE</b>	DESS. Rodolfo Cruz Rodríguez	
<b>VOCAL</b>	Dra. Raquel López Arellano	
<b>SECRETARIO</b>	Dra. Elizabeth Piñón Segundo	
<b>1er SUPLENTE</b>	MI. Claudia Mariano Hernández	
<b>2do SUPLENTE</b>	M. en C. Ma. Zaida Urbán Morlán	

***Agradecimientos***

***A todos los que me apoyaron incondicionalmente y creyeron en mí; y sin saberlo me han aportado algo para ser lo que soy.***

# Índice General

<b>Índice de Tablas</b> .....	IV
<b>Índice de Gráficos</b> .....	VIII
<b>Índice de Figuras</b> .....	X
<b>Resumen</b> .....	XII
<b>1. Introducción</b> .....	1
<b>2. Objetivo General</b> .....	4
2.1    Objetivos Particulares.....	4
<b>3. Marco Teórico</b> .....	5
3.1    Suspensiones.....	5
3.1.1    Ventajas y desventajas de las Suspensiones.....	6
3.1.2    Sistemas floculados y defloculados .....	7
3.2    Formulación de Suspensiones .....	10
3.3    Componentes de una Suspensión .....	14
3.3.1    Agentes Suspensores o Viscosantes .....	14
3.3.2    Agentes Humectantes.....	17
3.3.3    Agentes Floculantes.....	18
3.3.4    Conservadores .....	20
3.3.5    Reguladores del pH.....	21
3.4    Propiedades relacionadas con la formulación y estabilidad de las suspensiones.....	21
3.4.1    Velocidad de Sedimentación .....	21
3.4.2    Tamaño de partícula y crecimiento de cristales .....	22
3.4.3    Comportamiento Reológico.....	24
3.4.4    Propiedades interfaciales de la partícula .....	30
3.4.5    Fuerza entre las Partículas .....	31
3.4.6    Potencial Zeta .....	32
3.4.7    Otros Factores .....	33
3.5    Preparación de Suspensiones .....	34
3.6    Caracterización y controles de suspensiones .....	36
3.6.1    Volumen de Sedimentación.....	36
3.6.2    Velocidad de sedimentación.....	37

3.6.3	Resuspendibilidad.....	37
3.6.4	Grado de Flocculación.....	37
3.6.5	Centrifugación.....	37
3.6.6	Perfil Reológico.....	38
3.6.7	Medidas Electrocinéticas.....	38
3.6.8	Tamaño de Partícula.....	38
3.6.9	Propiedades Físicas.....	38
<b>4.</b>	<b>Monografía de Nimesulida.....</b>	<b>39</b>
4.1	Denominación Genérica.....	39
4.2	Forma Farmacéutica y Formulación.....	39
4.3	Nombres Químicos.....	39
4.4	Fórmula empírica.....	39
4.5	Peso Molecular.....	39
4.6	Estructura Química.....	39
4.7	Número CAS.....	40
4.8	Punto de Fusión.....	40
4.9	pka.....	40
4.10	Higroscopicidad.....	40
4.11	Fotoestabilidad.....	40
4.12	Descripción.....	40
4.13	Polimorfismo.....	40
4.14	Solubilidad.....	40
4.15	Indicaciones Terapéuticas.....	41
4.16	Farmacocinética y farmacodinamia en humanos.....	41
4.17	Contraindicaciones.....	42
4.18	Precauciones Generales.....	42
4.19	Precauciones o restricciones de uso durante el embarazo o la lactancia.....	43
4.20	Reacciones secundarias y adversas.....	43
4.21	Interacciones Medicamentosas y de otro género.....	44
4.22	Alteraciones de pruebas de laboratorio.....	44
4.23	Sobredosificación o ingesta accidental “Manifestaciones y manejo (Antídotos)”.....	44
4.24	Precauciones y relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad.....	45

<b>5. Desarrollo experimental</b> .....	46
5.1 Sustancias, reactivos y equipo empleados. ....	47
5.2 Preformulación.....	49
5.2.1 Caracterización del Innovador.....	49
5.2.2 Caracterización del Principio Activo.....	53
5.2.3 Excipientes y Equipo.....	55
5.3 Formulación.....	55
<b>6. Resultados y análisis de Resultados</b> .....	56
6.1 Preformulación.....	56
6.1.1 Caracterización del Innovador.....	56
6.1.2 Caracterización del Principio Activo.....	64
6.1.3 Excipientes y Equipo.....	67
6.2 Formulación.....	68
<b>7. Conclusiones</b> .....	100
<b>8. Referencias</b> .....	101
<b>9. Apéndices</b> .....	104
9.1 Preparación de HCl 0.1N.....	105
9.2 Preparación de Buffer de fosfatos pH 6.8.....	105

## Índice de Tablas

- Tabla 1. Solubilidad de la Nimesulida a distintos pH y solventes .....	41
- Tabla 2. Sustancias y reactivos empleados. ....	47
- Tabla 3. Equipo empleado. ....	48
- Tabla 4. Aspecto y propiedades organolépticas de Mesulid® .....	56
- Tabla 5. pH de los tres lotes de Mesulid® .....	56
- Tabla 6. Viscosidad de los tres lotes de Mesulid® .....	57
- Tabla 7. Gravedad Específica de los tres lotes de Mesulid® .....	58
- Tabla 8. Densidad aparente de Nimesulida. ....	64
- Tabla 9. Solubilidad Experimental de Nimesulida en varios solventes. ....	65
- Tabla 10. Tiempo de humectación de la Nimesulida en distintos agentes humectantes. ....	66
- Tabla 11. Características de los agentes suspensores en suspensión.....	67
- Tabla 12. Dulzura de los agentes edulcorantes. ....	68
- Tabla 13. Propuestas de formulaciones a realizar. ....	69
- Tabla 14. pH de las primeras formulaciones.....	70
- Tabla 15. pH de las sustancias mantenidas como constantes y en mayor proporción en las suspensiones. ....	71
- Tabla 16. pH de las formulaciones después de 4 semanas de reposo. ....	72
- Tabla 17. Apariencia de las formulaciones después de 4 semanas de reposo.....	72
- Tabla 18. Formulaciones de escrutinio. ....	73
- Tabla 19. pH de las formulaciones de escrutinio. ....	74
- Tabla 20. Viscosidad de las formulaciones de escrutinio.....	75
- Tabla 21. Formulaciones mejoradas.....	80
- Tabla 22. pH de formulaciones mejoradas. ....	80
- Tabla 23. Viscosidad de formulaciones mejoradas.....	81

- Tabla 24. Formulaciones mejoradas 2. ....	84
- Tabla 25. pH de formulaciones mejoradas 2. ....	84
- Tabla 26. Formulaciones para observar posible mantenimiento de la concentración. ....	86
- Tabla 27. Influencia de todos los excipientes en el T <sub>máx</sub> . ....	88
- Tabla 28. Influencia de todos los excipientes en el C <sub>máx</sub> . ....	89
- Tabla 29. Excipientes que presentan una influencia estadísticamente significativa en el C <sub>máx</sub> . ..	89
- Tabla 30. Influencia de todos los excipientes en el ABC 0-C <sub>máx</sub> . ....	89
- Tabla 31. Excipientes que presentan una influencia estadísticamente significativa en el ABC 0-C <sub>máx</sub> .....	90
- Tabla 32. Influencia de todos los excipientes en el ABC 0-t.....	90
- Tabla 33. Excipientes que presentan una influencia estadísticamente significativa e el ABC 0-t. 90	
- Tabla 34. Influencia de todos los excipientes en la viscosidad. ....	91
- Tabla 35. Excipientes que presentan una influencia estadísticamente significativa en la viscosidad.....	91
- Tabla 36. Influencia de todos los excipientes en el pH. ....	91
- Tabla 37. Excipientes que presentan influencia estadísticamente significativa en el pH.....	92
- Tabla 38. Volumen de sedimentación de las formulaciones. ....	92
- Tabla 39. Formulación final. ....	92
- Tabla 40. Ingredientes, cantidad y función de la Formulación final. ....	93
- Tabla 41. f <sub>2</sub> en distintos equipos y medios de disolución. ....	97
- Tabla 42. pH de la suspensión final. ....	97
- Tabla 43. Viscosidad de la suspensión final. ....	98
- Tabla 44. Resuspendibilidad de la suspensión final. ....	99
- Tabla 45. Datos obtenidos para calcular la Gravedad Específica. ....	104
- Tabla 46. Datos obtenidos para calcular la Densidad aparente de Nimesulida. ....	104

- Tabla 47. Datos obtenidos para calcular la Densidad Consolidada de Nimesulida. ....	104
- Tabla 48. Absorbancias de Mesulid® lote X10157 en el simulador farmacocinético medio HCl. ....	106
- Tabla 49. Concentración de Mesulid® lote X10157 en el simulador farmacocinético medio HCl. ....	106
- Tabla 50. Absorbancias de Mesulid® lote X00537 en el simulador farmacocinético medio HCl. ....	107
- Tabla 51. Concentración de Mesulid® lote X00537 en el simulador farmacocinético medio HCl. ....	107
- Tabla 52. Absorbancias de Mesulid® lote X10006 en el simulador farmacocinético medio HCl. ....	108
- Tabla 53. Concentración de Mesulid® lote X10006 en el simulador farmacocinético medio HCl. ....	108
- Tabla 54. Absorbancias de la Suspensión final en el simulador farmacocinético medio HCl. ....	109
- Tabla 55. Concentración de la suspensión final en el simulador farmacocinético medio HCl. ....	109
- Tabla 56. Absorbancias de Mesulid® lote X10157 en el simulador farmacocinético medio de fosfatos. ....	110
- Tabla 57. Concentración de Mesulid® lote X10157 en el simulador farmacocinético medio de fosfatos. ....	110
- Tabla 58. Absorbancias de la Suspensión final en el simulador farmacocinético medio de fosfatos. ....	111
- Tabla 59. Concentración de la Suspensión final en el simulador farmacocinético medio de fosfatos. ....	111
- Tabla 60. Absorbancias de las formulaciones de prueba en el Simulador Farmacocinético medio HCl. ....	112
- Tabla 61. Concentraciones de las formulaciones de prueba en el Simulador farmacocinético medio HCl. ....	113
- Tabla 62. Absorbancias de Mesulid® lote X10157 medio de fosfatos en Aparato 4. ....	114

- Tabla 63. Concentración de Mesulid® lote X10157 medio de fosfatos en Aparato 4. ....115
- Tabla 64. Absorbancias de suspensión final medio de fosfatos en Aparato 4. ....116
- Tabla 65. Concentración de la suspensión final medio de fosfatos en Aparato 4.....117

## Índice de Gráficos

- Gráfica 1. Comparación de Medias de pH con un nivel de confianza del 95%.....	57
- Gráfica 2. Comparación de Medias de Viscosidad con un nivel de confianza del 95%. ....	58
- Gráfica 3. Comparación de Medias de Viscosidad con un nivel de confianza del 95%. ....	58
- Gráfica 4. Reograma de Mesulid® lote X00537 .....	59
- Gráfica 5. Velocidad de corte vs Viscosidad de Mesulid® lote X00537.....	59
- Gráfica 6. Fuerza de corte vs Velocidad de corte de Mesulid® lote X00537. Donde se simula un ciclo de histéresis. ....	60
- Gráfica 7. Perfil de Disolución promedio de los tres lotes de Mesulid® en medio HCl. ....	61
- Gráfica 8. Comparación de medias de T <sub>máx</sub> con un nivel de confianza del 95%.....	61
- Gráfica 9. Comparación de medias de C <sub>máx</sub> con un nivel de confianza del 95%. ....	62
- Gráfica 10. Comparación de medias de ABC 0-C <sub>máx</sub> con un nivel de confianza del 95%.....	62
- Gráfica 11. Comparación de medias del ABC 0-t con un nivel de confianza del 95%. ....	63
- Gráfica 12. Perfil de Disolución promedio del lote X10157 en medio de fosfatos.....	63
- Gráfica 13. Perfil de Disolución promedio del lote X10157 en medio de fosfatos.....	64
- Gráfica 14. Cinética de Consolidación de Nimesulida.....	65
- Gráfica 15. Perfiles de disolución de Mesulid® lote X10157 y la formulación base en medio HCl. 75	
- Gráfica 16. Perfil de disolución de la formulación base y la formulación A en medio HCl. ....	76
- Gráfica 17. Perfil de disolución de la formulación base y la formulación B en medio HCl. ....	76
- Gráfica 18. Perfil de disolución de la formulación base y la formulación C en medio HCl. ....	77
- Gráfica 19. Perfil de disolución de la formulación base y la formulación D en medio HCl.....	77
- Gráfica 20. Perfil de disolución de la formulación base y la formulación E en medio HCl. ....	78
- Gráfica 21. Perfil de disolución de la formulación base y la formulación F en medio HCl. ....	78
- Gráfica 22. Perfil de disolución de la formulación base y la formulación G en medio HCl.....	79
- Gráfica 23. Perfil de disolución de la formulación base y la formulación H en medio HCl.....	79

- Gráfica 24. Perfil de disolución de la formulación base y la formulación I en medio HCl. ....	81
- Gráfica 25. Perfil de disolución de Mesulid® lote X10157 y la formulación I en medio HCl. ....	82
- Gráfica 26. Perfil de disolución de la formulación I y la formulación J en medio HCl. ....	82
- Gráfica 27. Perfil de disolución de la formulación I y la formulación K en medio HCl. ....	83
- Gráfica 28. Perfil de disolución de la formulación K y la formulación L en medio HCl. ....	83
- Gráfica 29. Perfil de disolución de la formulación I y la formulación M en medio HCl. ....	85
- Gráfica 30. Perfil de disolución de la formulación I y la formulación N en medio HCl. ....	85
- Gráfica 31. Perfil de disolución de la formulación N y la formulación Ñ en medio HCl. ....	86
- Gráfica 32. Perfil de disolución de la formulación N y la formulación O en medio HCl. ....	87
- Gráfica 33. Perfil de disolución de la formulación N y la formulación P en medio HCl. ....	87
- Gráfica 34. Perfil del lote X10157 y el genérico en el simulador farmacocinético en medio HCl. ....	94
- Gráfica 35. Perfil del lote X10157 y el genérico en el simulador farmacocinético en medio de fosfatos. ....	94
- Gráfica 36. Perfil del lote X10157 y el genérico en aparato 4 en medio de fosfatos. ....	95
- Gráfica 37. Comparación de medias de T <sub>máx</sub> con un nivel de confianza del 95%. ....	96
- Gráfica 38. Comparación de medias de C <sub>máx</sub> con un nivel de confianza del 95%. ....	96
- Gráfica 39. Comparación de medias de ABC 0-C <sub>máx</sub> con un nivel de confianza del 95%. ....	97
- Gráfica 40. Velocidad de sedimentación de la suspensión final. ....	98

## Índice de Figuras

- Figura 1. Comportamiento de la sedimentación de suspensiones floculadas y defloculadas. (a) minutos después de su fabricación, (b) varias horas después de su fabricación y (c) después de almacenamiento prolongado. ....	8
- Figura 2. Sedimentación por zonas en una suspensión: a) zonas que se forman, b) altura de la interfaz entre la zona de sobrenadante y la suspensión en función del tiempo. ....	9
- Figura 3. Diagrama que muestra la floculación controlada de una suspensión de subnitrito de bismuto mediante la adición de fosfato potásico dibásico como agente floculante. ....	11
- Figura 4. Representación esquemática de la interacción que se produce entre dos partículas de Aerosil®. La asociación lleva a la formación de flóculos que en reposo crean una estructura más compleja. La agitación permite recuperar la suspensión original. El sistema presenta propiedades tixotrópicas. ....	12
- Figura 5. Diagrama de formulación de suspensiones. ....	13
- Figura 6. Reograma de los distintos tipos de fluidos: 1) newtoniano, 2) pseudoplástico fluidificante, 3) espesante, 4) plástico ideal Bingham, 5) plástico no ideal y 6) dilatante. ....	26
- Figura 7. Tixotropía. a) y b) representan diferentes tiempos de permanencia al mismo gradiente de velocidad. ....	29
- Figura 8. Representación de la doble capa eléctrica en una partícula con carga positiva. ....	32
- Figura 9. Nimesulida. ....	39
- Figura 10. Metodología general. ....	46
- Figura 11. Simulador Farmacocinético. ....	51
- Figura 12. Aparato 4. ....	52
- Figura 13. Mesulid®. ....	56
- Figura 14. Aspecto de los agentes humectantes con Nimesulida. Propilenglicol, glicerina, TW 80, TW 20 y Lauril sulfato de sodio. ....	66

- Figura 15. Tubos de centrifuga con las formulaciones elaboradas. ....69
- Figura 16. Las formulaciones se encuentran en orden de izquierda a derecha 1, 2, 3, 7, 8, 10, 13, 14, 16, 17 y 18. ....71
- Figura 17. Formulaciones de escrutinio. En orden de izquierda a derecha. ....74

## Resumen

Considerando que las empresas farmacéuticas nacionales prácticamente no producen medicamentos innovadores al no contar con el mismo capital que las farmacéuticas transnacionales en desarrollo e investigación y se limitan a la producción de medicamentos genéricos, es necesario contar con profesionistas que formulen y evalúen adecuadamente la intercambiabilidad de este tipo de medicamentos.

En el presente trabajo se eligió a las suspensiones debido a la gran cantidad de ventajas que ofrece esta forma farmacéutica y al poco conocimiento concreto con el que se cuenta de ellas; ya que aún su formulación presenta más las características de un arte que las de una ciencia, de hay el énfasis que se hace en la toma de decisiones a partir de resultados obtenidos estadísticamente.

La tesis se encuentra estructurada de la siguiente forma: en el marco teórico se mencionan los aspectos más importantes a considerar en una suspensión, como ventajas, desventajas, formulación, componenetes, propiedades más importantes que influyen en la formulación y estabilidad de las mismas, caracterización y controles a los que se someten. También se incluyen las propiedades del principio activo y todo lo relacionado con el mismo.

Posteriormente se describe el desarrollo experimental que se siguió anotando minuciosamente los procedimientos, seguido de los resultados obtenidos en los mismos, describiendo el por qué de cada una de las decisiones tomadas para la obtención de la formulación final.

Al mismo tiempo realizando un estudio comparativo entre el perfil de disolución del producto elaborado en un simulador farmacocinético que se encuentra en fase de prueba, con el aparato 4 de disolución; para comprobar si existe similitud entre los resultados de ambos aparatos y saber si el simulador farmacocinético pueda ser empleado en laboratorios con pocos recursos o como apoyo didáctico durante la enseñanza en el aula.

### 1. Introducción

La formulación de medicamentos que cumplen con los estándares establecidos para formar parte de los medicamentos genéricos ha comenzado a tener un gran auge en nuestro país, debido al elevado precio en que se llegan a encontrar en el mercado los medicamentos innovadores o de patente en México (1). Por lo que el desarrollo de medicamentos genéricos se está convirtiendo en un mercado con un futuro próspero para las empresas farmacéuticas nacionales, las cuales no cuentan con un buen presupuesto para invertir en desarrollo e investigación como sucede en las grandes trasnacionales que a la par de los mismos ponen los precios de promoción y publicidad dentro del precio del medicamento que a la vez encarecen aún mas el costo de los medicamentos (2).

Otro aspecto por el cual el gobierno fomenta el desarrollo de los medicamentos genéricos es que contribuye a generar ahorros en el Sistema Nacional de Salud, debido a que en los últimos años se han tenido elevados gastos por el aumento en el número de pensionados y al incremento en el número de personas que cuentan con seguro social (3).

El gobierno ha hecho esfuerzos para establecer políticas con las cuales se invitan a los laboratorios nacionales a la producción de medicamentos genéricos, tratando de que se cuente en el país con productos farmacéuticos de calidad a bajos precios para las personas con bajos recursos económicos ya que la accesibilidad y disponibilidad de los medicamentos se ha ido convirtiendo en un tema central; y a pesar de esto la industria farmacéutica, principalmente las filiales de laboratorios transnacionales asentadas en nuestro país, no han dado una respuesta adecuada a los planteamientos de la OMS (2).

Según estadísticas, en nuestro país más de la mitad de los gastos en medicamentos causan un impacto directo en la economía de las familias (4) y además, en el país el precio de los medicamentos ha aumentado por encima del promedio de Latinoamérica (2).

Los medicamentos genéricos intercambiables deben someterse y superar pruebas las cuales indiquen que se trata de un producto que no presenta diferencias con el de referencia y que por lo tanto tendrán el mismo efecto terapéutico (5); de ahí la importancia de una buena formulación.

Debido a que no se cuenta con la información de los excipientes que conforman al innovador, se deben proponer formulaciones tales que en conjunto den las características de intercambiabilidad requeridas y además sean económicamente aptas para su uso a gran escala con el fin de que el costo de producción sea bajo y puedan llegar a competir en el mercado con el innovador, el cual ya puede contar con la fidelidad de una gran cantidad de consumidores.

Las suspensiones son los productos farmacéuticos más recomendados para usos pediátricos y geriátricos. Además de ser una opción de fabricación cuando la cantidad o propiedades del principio activo no permiten su formulación en forma de comprimidos, por lo que en ventajas les siguen a los comprimidos ya que brinda una mayor estabilidad que las formas farmacéuticas líquidas, además de presentar una fabricación relativamente simple al requerir poco o nulo equipo especializado.

## Introducción

---

De todas las suspensiones farmacéuticas, las orales son las que constituyen la fracción más grande en el mercado (6).

En este proyecto se formulará y optimizará el proceso de fabricación de una suspensión oral de Nimesulida.

La suspensión oral de Nimesulida se prescribe como antiinflamatoria, analgésica y antipirética, en procesos del sistema músculo esquelético, odontológicos y postoperatorio, así como auxiliar en problemas del aparato respiratorio alto. De ahí radica su amplio consumo y venta en el mercado; y debido al vencimiento de la patente del innovador es candidato a la producción como medicamento GI el cual pueda competir con el mismo.

Para proponer una formulación apropiada para la suspensión de Nimesulida se deben tomar en cuenta todos los factores físicos, químicos y fisicoquímicos de los excipientes; sin embargo las características de la suspensión están determinadas principalmente por las propiedades del principio activo y del medio dispersante.

Entre las características físicas del principio activo que son de importancia a considerar en la formulación de suspensiones se encuentran:

- Características microscópicas y macroscópicas
- Solvatos, hidratos y polimorfos del compuesto
- Solubilidad
- pka
- Coeficiente de partición
- Pureza
- Estabilidad
- Densidad
- Tamaño de la partícula

Y la suspensión resultante también debe contar con ciertas características como son:

- Baja velocidad de sedimentación
- Fácil resuspendibilidad
- No formar caking "entortamiento"
- No ser muy viscosa, para poder ser dosificada
- Agradables propiedades organolépticas
- Proporcionar una dosis exacta
- Estabilidad física, química y microbiológica del producto
- Contar con una vida larga en anaquel

Para que la suspensión formulada en este trabajo cumpla con todas las características anteriores se deben controlar todos los factores que contribuyen directa o indirectamente en la formulación y fabricación del mismo, por lo que se hará énfasis en el diseño del mismo.

Para ello se seguirán todas las etapas del desarrollo de una formulación que son:

## Introducción

---

- Investigación bibliográfica
- Preformulación
- Formulación
- Optimización
- Estabilidad
- Escalamiento
- Validación

Abarcando en este trabajo hasta la optimización del proceso empleándose métodos estadísticos con la finalidad de obtener resultados confiables, y tener datos numéricos que sustenten cada decisión tomada durante todo el trabajo.

### 2. Objetivo General

Desarrollar y optimizar la formulación y el proceso de fabricación de una suspensión oral de Nimesulida que cumpla con las especificaciones establecidas por la NOM-177-SSA1-1998 para obtener un medicamento genérico.

#### 2.1 Objetivos Particulares

- Realizar una investigación bibliográfica y caracterización de los excipientes para conocer sus características físicas, químicas y fisicoquímicas; y posible utilidad en la formulación.
- Caracterizar el producto de referencia de Nimesulida definido por la COFEPRIS, con el fin de definir las características de calidad que debe cumplir el medicamento genérico.
- Elegir el tipo y cantidad de excipientes adecuados para la formulación con base a la funcionalidad y costo, para obtener una suspensión oral de Nimesulida genérica.
- Definir y optimizar las condiciones del proceso de fabricación de la suspensión de Nimesulida, en función del comportamiento de los perfiles de disolución del producto de prueba y del producto de referencia.
- Realizar las evaluaciones al producto terminado, con el fin de determinar si cumple con las características deseadas.

### 3. Marco Teórico

#### 3.1 Suspensiones

Las suspensiones farmacéuticas pueden definirse como sistemas heterogéneos sólido-líquido formados por partículas sólidas insolubles, suspendidas o dispersadas en una fase líquida. La fase sólida se conoce generalmente con el nombre de fase dispersa o fase discontinua, mientras que la fase líquida se denomina fase dispersante o fase continua (7).

En general, las suspensiones farmacéuticas suelen poseer un tamaño de partícula mayor de 1  $\mu\text{m}$ , por lo que no se les puede considerar como soles “suspensiones coloidales” (8).

Al estar constituidas la mayor parte de las suspensiones farmacéuticas con partículas de un tamaño mayor de 1  $\mu\text{m}$  de diámetro son consideradas como sistemas dispersos groseros.

Las fracción de sólidos en las suspensiones está entre el 0.5% y el 40% (9).

En la mayoría de las suspensiones farmacéuticas el medio de dispersión consiste en un medio acuosos, aunque en algunos casos pueden ser líquidos orgánicos u oleosos.

Las suspensiones pueden usarse como formas posológicas orales, aplicadas tópicamente sobre la piel o las mucosas o administradas parenteralmente en inyección (6).

Pueden ser empleadas para uso interno o externo. Para uso interno, cuando al emplear una suspensión se presentan ventajas en comparación con el resto de las formas farmacéuticas y para uso externo principalmente en dermatología, debido a que los medicamentos sólidos se adhieren mejor a la piel al usar una loción (suspensión con muy bajo contenido de sólidos y destinadas al uso sobre la piel) que simplemente usando polvos tópicos.

En este contexto se recuerda que en muchos preparados farmacéuticos las sustancias activas aparecen en forma de suspensión, por ejemplo la mayor parte de las pomadas, supositorios, inyectables y pastas (suspensiones muy concentradas).

Una suspensión estable desde el punto de vista farmacéutico es aquella que cumple con las siguientes condiciones (8):

- La suspensión debe permanecer homogénea durante cierto tiempo (mínimo el tiempo que transcurre entre la agitación del recipiente y la retirada de la dosis correspondiente).
- El sedimento que se forma durante el almacenamiento debe poderse resuspender fácilmente mediante agitación.
- La viscosidad debe estar bien equilibrada, de forma que la retirada de la dosis y su aplicación sea fácil, pero también se dificulte la sedimentación.
- El tamaño de la partícula ha de ser pequeño y homogéneo; ello proporciona una textura más aceptable a la formulación.

### 3.1.1 Ventajas y desventajas de las Suspensiones

Las razones por la cual se formula una suspensión se debe a las ventajas que presenta esta forma farmacéutica en comparación con las tabletas y soluciones.

Entre las ventajas se encuentra, cuando el paciente presenta dificultades para deglutir; en este caso se facilita la administración del principio activo por medio de formulaciones líquidas.

Cuando el principio activo es insoluble o su solubilidad es limitada en la fase continua se opta por administrarlo en forma de suspensión, debido a que para obtener una dosis adecuada en forma líquida (principio activo disuelto) se necesitarían administrar volúmenes demasiado grandes.

Otra de las razones por las que se formulan suspensiones es que aunque el principio activo sea soluble en la fase continua su estabilidad puede quedar comprometida, por lo que es más apto formular una suspensión con una sal insoluble del principio activo; además que el uso de una forma del fármaco poco soluble o insoluble prolonga su tiempo de acción en el organismo. El ejemplo más representativo es el caso de la Penicilina G que es poco estable en solución acuosa, mientras el complejo Penicilina G-Procaína es completamente estable y al ser poco soluble se prolonga el tiempo de acción de la Penicilina G que se va liberando lentamente del complejo.

Por otra parte, una suspensión fina proporciona una elevada superficie de contacto con el medio gastrointestinal, lo cual es conveniente en el caso de compuestos destinados a la adsorción de toxinas o a la neutralización del pH (8).

Incluso se opta por formular una suspensión para mejorar las características organolépticas, como en el caso de principios activos que presentan un sabor desagradable, el cual se acentúa estando el principio activo en solución, por ejemplo el paracetamol y cloranfenicol. Otra opción que se emplea comúnmente para disminuir un sabor desagradable es adsorber el principio activo sobre una partícula sólida inerte, con lo cual también se prolonga el tiempo de acción del principio activo.

Y hasta en ciertos casos, la formulación de un principio activo en suspensión responde a la necesidad de una velocidad lenta de liberación prolongando la acción del mismo.

Entre las desventajas que presentan las suspensiones se encuentran:

- No poder administrarse a personas inconscientes
- Presentar una menor estabilidad que las formas farmacéuticas sólidas
- No todos los principios activos se pueden formular en suspensión
- Al ser administrada, su efecto no es inmediato

### 3.1.2 Sistemas floculados y defloculados

Al formular una suspensión farmacéutica se pueden presentar dos casos, cada uno presentando determinadas ventajas y desventajas en cuanto a estabilidad, aspecto y administración; estos dos casos son los sistemas floculados y defloculados.

La formación de un sistema o de otro depende principalmente del balance entre las magnitudes relativas de las fuerzas de repulsión y atracción entre las partículas (6).

Cada uno presenta propiedades que las distinguen, siendo la principal la formación de flóculos.

Los flóculos son agregados de partículas que poseen una estructura expandida aunque relativamente rígida, en la que las partículas que lo constituyen se mantienen separadas unas de las otras. Al poseer una estructura porosa, el medio de dispersión queda atrapado entre los flóculos debido a la rápida sedimentación de los mismos logrando fluir alrededor y a través de ellos. Por su tamaño los flóculos sedimentan rápidamente originando una capa ancha de sedimento, sin embargo mantienen su identidad, por esto y la capacidad del medio de fluir alrededor y a través de ellos la redispersión será fácil mediante una simple agitación.

En un sistema floculado, el sobrenadante se vuelve transparente con rapidez debido a la sedimentación de los grandes flóculos y éstos se encuentran constituidos por todas las partículas de todos los tamaños.

La ventaja de los sistemas floculados es la formación de sedimentos laxos fácilmente redispersables.

La desventaja de estos sistemas es su rápida velocidad de sedimentación, lo que desde el punto de vista estético presentará un aspecto poco elegante para el consumidor y por el mismo problema es necesario realizar una correcta redispersión mediante agitación para asegurar la correcta uniformidad de la dosis.

En los sistemas defloculados las partículas dispersadas se mantiene como unidades individuales y como la velocidad de sedimentación depende del tamaño, ésta será lenta.

El sobrenadante de un sistema defloculado se mantiene turbio durante un tiempo considerable después de la agitación, debido a la velocidad de sedimentación lenta de las partículas más pequeñas del producto que permanecen suspendidas incluso después de la sedimentación de las más grandes.

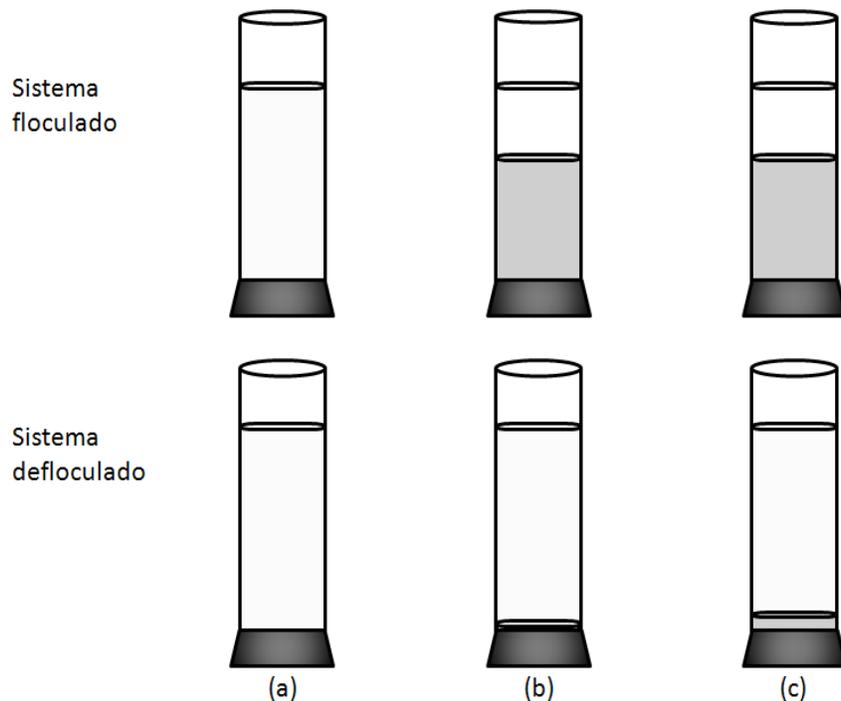
Sin embargo, la velocidad de sedimentación lenta impide que el líquido quede atrapado dentro del sedimento y a medida que éste crece se crea cierta presión (por peso) sobre las partículas del fondo, lo que ocasiona que se empaqueten aun más densamente; si la presión es suficiente, se pueden llegar a superar las barreras energéticas de repulsión que mantiene separadas a las partículas, y éstas pueden unirse de forma irreversible formando un sedimento compacto y muy difícil de redispersar.

Este fenómeno se conoce como formación de "caking", y es el más grave de todos los problemas de estabilidad física que se encuentra en la formulación de suspensiones.

Los sistemas defloculados presentan la ventaja de poseer una velocidad de sedimentación lenta que permite tomar una dosis uniforme del envase, pero la desventaja de formar un sedimento compacto y difícil de redispersar (6).

Las suspensiones defloculadas son consideradas como las más adecuadas para la formulación de suspensiones, por el agradable aspecto que mantienen a través de largos periodos de almacenamiento.

Como puede observarse en la figura 1 en el sistema floculado, minutos después de su fabricación se comienza a observar una separación de fases con un sobrenadante claro, varias horas después de su fabricación se observa un aumento de volumen de sedimento relativamente grande con el sobrenadante claro, estado que se mantiene después de un almacenamiento prolongado. En el sistema defloculado minutos después de su fabricación no se observan cambios aparentes comparado con su aspecto inicial, después de varias horas hay aun cambios poco evidentes, excepto porque la concentración de sólidos de las capas inferiores incrementa formando una pequeña cantidad de sedimento compacto, después de un almacenamiento prolongado y dependiendo de la estabilidad física del sistema se forma un sedimento compacto, llegándose o no a aclarar el sobrenadante.



**Figura 1. Comportamiento de la sedimentación de suspensiones floculadas y defloculadas. (a) minutos después de su fabricación, (b) varias horas después de su fabricación y (c) después de almacenamiento prolongado.**

En las suspensiones floculadas y en las concentradas se pueden diferenciar distintas zonas en la suspensión a medida que transcurre la sedimentación. Existe una zona superior claro o de sobrenadante, esto es, fase líquida sin partículas. Sigue una zona donde no hay empaquetamiento y puede considerarse que las partículas o los flóculos siguen libres, una tercera donde las partículas o los flóculos se empaquetan con dificultad, una zona de transición y, finalmente, la porción inferior, donde el

empaquetamiento es denso y se produce compresión de los flocúlos. A medida que este proceso progresa, la interfaz entre la zona de sobrenadante y la de suspensión desciende. En cualquier caso, el proceso de "caking" tarda mucho más en aparecer o bien no se produce (8) como puede observarse en la figura 2.

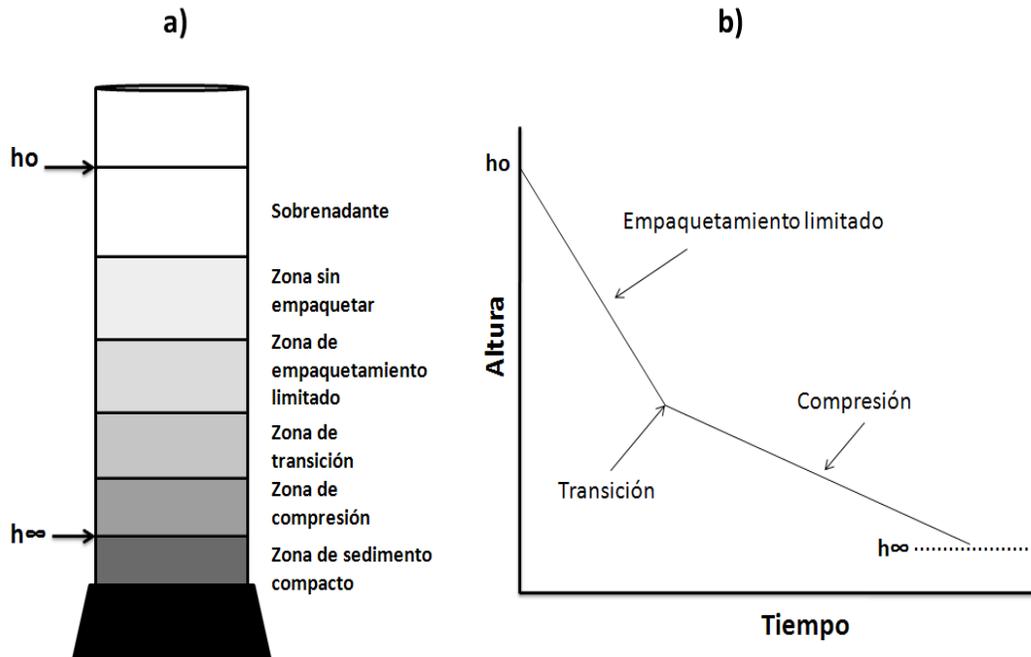


Figura 2. Sedimentación por zonas en una suspensión: a) zonas que se forman, b) altura de la interfaz entre la zona de sobrenadante y la suspensión en función del tiempo.

El agregado formado puede producir coagulados (agregados de estructura compacta y densa). Los coagulados sedimentan de forma lenta pero son difíciles de redispersar; además que los coagulados presentes en el sedimento tienden a unirse unos con otros y cuando esto ocurre, la redispersión se hace prácticamente imposible.

Si el sistema inicial es una suspensión donde existe agregación, los agregados sedimentarán de forma más rápida que las partículas individuales. Los sistemas coagulados sedimentan más lentamente que los floculados, pero originan sedimentos no redispersables. Si se trata de flocúlos, el sedimento que se origina es mucho menos compacto que en cualquiera de las otras dos situaciones y será, en general redispersable (8).

### 3.2 Formulación de Suspensiones

La formulación de las suspensiones farmacéuticas tiene aún hoy en día más características de un arte que las de una ciencia (7).

Las suspensiones son sistemas dispersos heterogéneos que presentan una serie de problemas relativos a su formulación. Puede haber problemas de humectación, sedimentación derivados de las interacciones existentes entre las partículas, crecimiento de cristales y de adsorción de las partículas al envase (8).

En la formulación de suspensiones farmacéuticas se desean obtener formulaciones que presenten propiedades óptimas de estabilidad y flujo.

Una formulación ideal consistiría en un sistema defloculado con una viscosidad suficientemente alta para prevenir la sedimentación. Sin embargo, no se puede garantizar que el sistema se mantenga homogéneo durante todo el periodo de validez del producto (6).

Habitualmente para garantizar la homogeneidad durante todo el periodo de validez del producto se floclula parcialmente la suspensión para permitir una adecuada redispersión en caso de ser necesario y se controla la viscosidad de forma que la velocidad de sedimentación sea mínima.

A lo largo de toda la experiencia adquirida se han ideado diferentes caminos para obtener estos objetivos, de los cuales destacan dos.

El primero se basa en emplear todos los factores que se conocen para mantener todas las partículas separadas en la suspensión (sistema defloculado) al aumentar las fuerzas repulsivas y emplear fases dispersantes viscosas que sean estructuradas y con propiedades tixotrópicas.

Si bien se sabe que la fuerza de gravedad y la energía libre superficial terminarán por destruir el sistema en la mayoría de los casos, especialmente en preparados extemporáneos, se logran resultados muy aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

El segundo camino es aceptar la destrucción de nuestro sistema, pero con el lujo de perder bajo nuestro control al permitir que las partículas se agreguen, pero en forma de flóculos livianos (sistema floclulado) que mediante una fácil agitación mecánica sea fácilmente redispersable y por lo tanto permita la adecuada toma de la dosis.

Los dos diferentes caminos para la preparación de suspensiones requieren de ciertos requisitos en común para poder ser llevados a cabo.

Como base para la preparación de cualquier suspensión se debe contar con un polvo homogéneo, el cual debe poder ser completamente mojado por la fase dispersante. En dado caso que se cuente con una pobre humectación del sólido se puede utilizar una sustancia tensoactiva.

## Marco Teórico

En general, se procede a agregar el agente tensoactivo solo, si éste es un líquido, o bien, disuelto en una pequeña cantidad de fase dispersante si es un sólido, hasta formar una pasta fluida que asegure un perfecto contacto de las partículas con el agente tensoactivo (7).

En una serie de suspensiones con varias concentraciones del agente humectante, la concentración a elegir será la más baja que proporcione la humectación adecuada.

Una vez completada la humectación se puede agregar el vehículo estructurado a la dispersión de partículas defloculadas, obteniendo así una suspensión defloculada.

Por otra parte, después de añadir el agente humectante se podría disminuir su potencial Z a tal punto en que las partículas disminuyan sus fuerzas repulsivas y tiendan a aglomerarse formando conglomerados sumamente livianos, para obtener una suspensión floculada. Pero por éste camino se debe garantizar que el producto obtenga un grado correcto de floculación.

Una floculación escasa conferirá las propiedades no deseadas que se asocian con los sistemas defloculados, mientras que un producto floculado en exceso tendrá un aspecto poco elegante y, para minimizar la sedimentación, la viscosidad del producto tendría que ser tan alta que cualquier redispersión necesaria sería difícil (6).

Habitualmente, se consigue una floculación controlada combinando el control del tamaño de partícula, el uso de electrolitos (para modificar el potencial zeta) y la adición de polímeros para permitir que se produzca la reticulación entre las partículas.

Para la obtención de un grado adecuado de floculación y estabilidad se estudia la variación del potencial zeta, siendo el recurso más utilizado la adición de electrolitos al medio, debido a que un aumento de la concentración de electrolitos reduce el espesor de la doble capa y favorece la agregación como se puede observar en la figura 3.

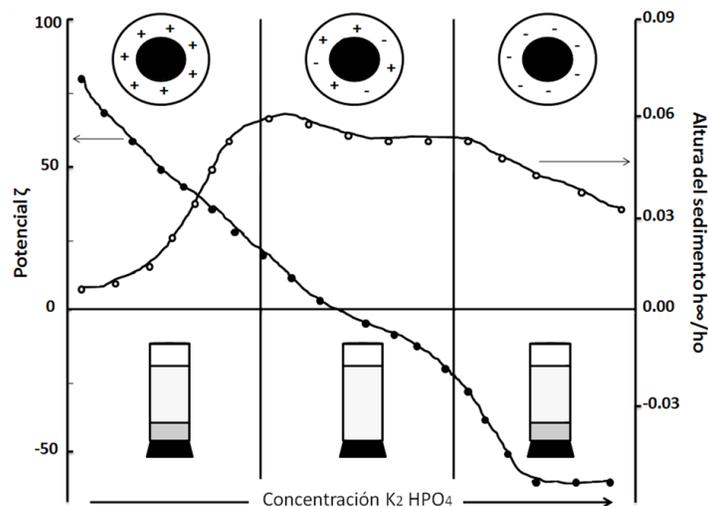


Figura 3. Diagrama que muestra la floculación controlada de una suspensión de subnitrato de bismuto mediante la adición de fosfato potásico dibásico como agente floculante. Obsérvese las variaciones en el valor del potencial  $\zeta$  y en la altura del sedimento.

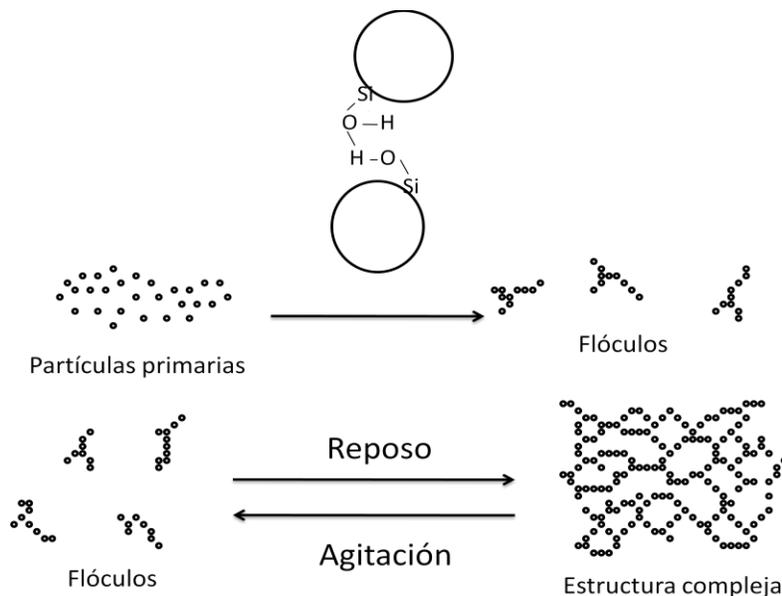
En la figura anterior se puede observar como en la suspensión de subnitrato de bario a concentración baja de fosfato dibásico potásico, las partículas poseen un potencial  $\zeta$  positivo y se encuentra un sistema defloculado, ya que las partículas presentan grandes fuerzas de repulsión que con el tiempo sedimentan produciendo "caking". Si posteriormente se aumenta la concentración del agente floculante disminuye la carga y el potencial  $\zeta$  permitiéndose la formación de flóculos en el sistema; si se siguiera incrementando la concentración del electrolito, ésta se tornaría excesiva y se puede llegar a invertir la carga de las partículas cambiando el signo del potencial  $\zeta$  lo que también daría como resultado una alta repulsión de las partículas fomentando la aparición de un sistema defloculado.

El efecto de la concentración y valencia de un electrolito sobre la estabilidad de una suspensión se puede comprobar midiendo la variación en la altura de sedimento al modificar la concentración del electrolito, ya que este valor nos proporciona una medida del grado de floculación de un sistema.

También se pueden utilizar tensioactivos y polímeros no iónicos como agentes floculantes (8).

Algunos polímeros tienen la ventaja de ionizarse en solución acuosa y, por tanto, pueden actuar electrostáticamente y estéricamente (6).

Otra ventaja que se presenta en un sistema floculado es que si la floculación es muy intensa, se pueden llegar a formar estructuras resultantes de la unión de varios flóculos incrementándose la estabilidad como se muestra en la figura 4.



**Figura 4. Representación esquemática de la interacción que se produce entre dos partículas de Aerosil®. La asociación lleva a la formación de flóculos que en reposo crean una estructura más compleja. La agitación permite recuperar la suspensión original. El sistema presenta propiedades tixotrópicas.**

En cuanto al vehículo se recomienda que presente un flujo no newtoniano o pseudoplástico y presente el fenómeno de tixotropía para incrementar la estabilidad de la suspensión.

## Marco Teórico

---

En general, se considera que la formulación en forma de sistemas floculados en los que se disminuye la velocidad de sedimentación mediante un aumento de la viscosidad es la mejor alternativa (8).

En el siguiente diagrama se encuentran esquematizados los caminos anteriormente mencionados para la formulación de suspensiones:

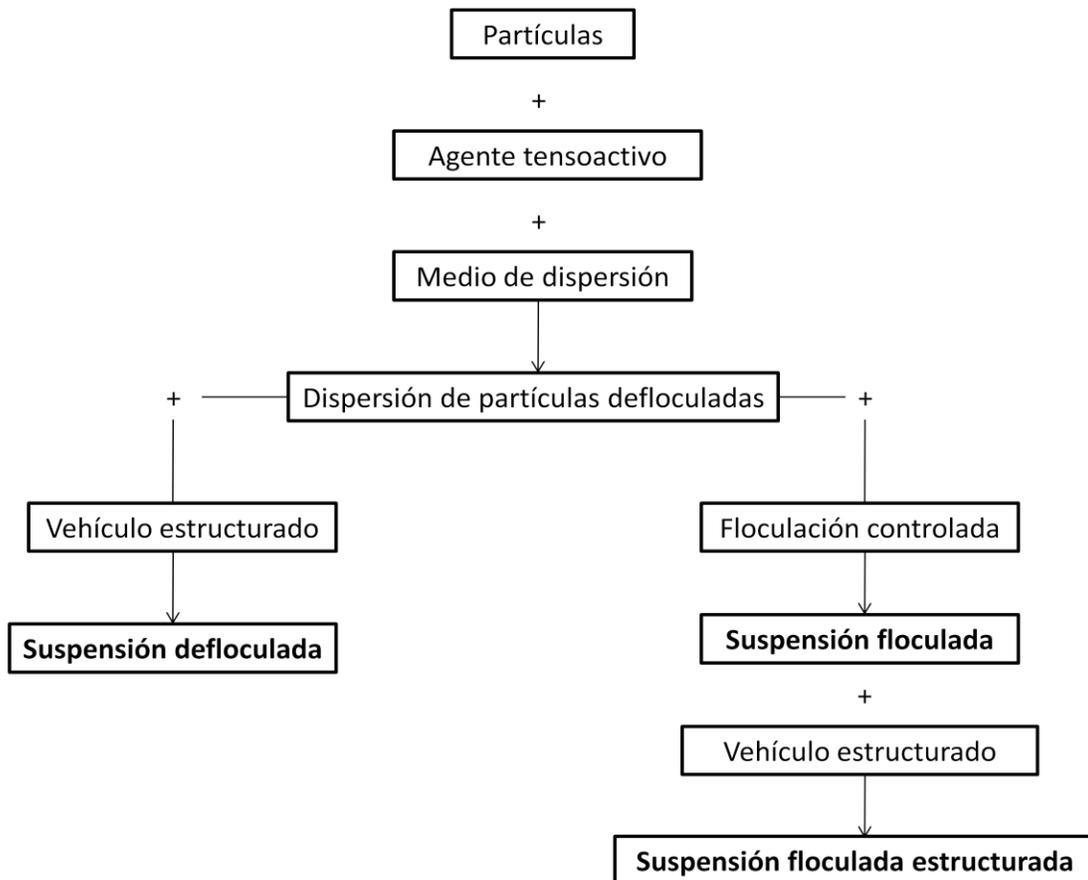


Figura 5. Diagrama de formulación de suspensiones.

### 3.3 Componentes de una Suspensión

Al formular una suspensión no sólo se deben de tomar en cuenta el cumplir con los factores de estabilidad física, química y microbiológica; si no también se debe cumplir con una correcta biodisponibilidad y una presentación agradable que la haga atractiva al consumidor. Por lo que la elección de los excipientes adecuados resulta sumamente difícil.

Los excipientes que conforman a una suspensión farmacéutica son principalmente:

- Agente suspensor o viscosante
- Humectantes
- Agentes floculantes
- Conservadores
- Regulador de pH
- Edulcorantes
- Colorantes
- Saborizantes
- Antioxidantes
- Cosolventes
- Vehículo

A continuación se mencionan los componentes de las suspensiones farmacéuticas que son más importantes en la misma con algunos ejemplos y características de los mismos; en el resto no se hará tanto énfasis debido a que solo se agregan si son necesarios.

#### 3.3.1 Agentes Suspensores o Viscosantes

Para modificar la viscosidad de las suspensiones se utilizan agentes viscosantes, dentro de los cuales es posible destacar varios grupos: polisacáridos, derivados hidrosolubles de celulosa, silicatos hidratados, polímeros derivados del ácido poliacrílico (Carbopol®) y el dióxido de sílice coloidal (8).

##### Polisacáridos

Se encuentran la goma acacia (goma arábica), goma tragacanto, alginatos y almidón. La goma tragacanto y los alginatos poseen propiedades tixotrópicas y pseudoplásticas, por lo que resultan mejores agentes viscosantes que la acacia que se emplea por su capacidad de estabilizar estéricamente a la suspensión.

La goma acacia es útil en preparados que contienen tinturas de materiales resinosos que podrían precipitar si se añade agua. No es muy eficaz para polvos densos, en donde se recomienda combinar con otros espesantes como tragacanto, almidón y sacarosa (6).

## Marco Teórico

---

El almidón tiene poca utilidad individualmente por lo que también se usa en combinación con otros agentes viscosantes.

La goma acacia y el tragacanto se emplean principalmente en preparaciones extemporáneas. La goma tragacanto se puede utilizar para formulaciones externas e internas, pero presenta la desventaja que su viscosidad se modifica por calentamiento y tarda unos días en estabilizarse. La acacia forma sistemas pegajosos que no son adecuados para uso externo, además de contener enzimas que la transforman en su forma ácida y enzimas oxidantes que pueden afectar a alguno de los otros componentes de la suspensión, inactivándose las últimas por calor.

El ácido alginico es un polímero del ácido D-manurónico que se prepara a partir del alga kelp y presenta propiedades suspensoras similares a la goma tragacanto. Sus suspensiones son más viscosas inmediatamente después de su preparación, después de lo cual desciende a un valor constante a partir de las 24 horas.

Los alginatos presentan una viscosidad máxima a valores de pH de 5-9. De igual forma la viscosidad se incrementa al adicionar sales cálcicas a suspensiones de alginato sódico. Los alginatos se despolimerizan a temperaturas por encima de los 60°C originando una disminución drástica de la viscosidad.

La goma xantana es un heteropolisacárido aniónico producido por acción de *Xanthomonas campestris* sobre los azúcares del maíz. Es estable en un amplio intervalo de pH, es muy soluble en agua fría y se usa en concentraciones hasta el 2%. Es uno de los agentes viscosantes más usados en la fabricación de suspensiones extemporáneas de uso oral.

En el uso de éstos agentes suspensores se debe considerar su estabilidad, variación de su viscosidad, sensibilidad al calor, iones y pH.

### Derivados hidrosolubles de la celulosa

Varios derivados de celulosa se dispersan en agua produciendo soluciones coloidales viscosas adecuadas como agentes suspensores por ejemplo la metilcelulosa, la hidroxietilcelulosa, la carboximetilcelulosa sódica y la celulosa microcristalina.

En éstos materiales la viscosidad depende del grado de sustitución, la longitud de la cadena y el grado de polimerización. Aunque en su uso también debemos considerar su comportamiento reológico, y solubilidad frente al pH y la temperatura; así como su posible incompatibilidad de aquellos que poseen carácter iónico con otros componentes de la suspensión que presenten carga.

La metilcelulosa se trata de un polisacárido semisintético que se produce por metilación de celulosa. Existen varios grados, que dependen del grado de metilación y de la longitud de la cadena. Cuanto más larga sea ésta, más viscosa es la solución.

Como estos productos son más solubles en agua fría que en agua caliente, se dispersan en agua tibia y después, cuando se enfrían bajo agitación constante, aparece la solución viscosa transparente u opalescente. Las metilcelulosas son productos no iónicos y, por tanto, estables en un intervalo de pH de

3-11, siendo compatibles muchos otros aditivos iónicos. Cuando se calientan estas dispersiones, las moléculas de metilcelulosa se van deshidratando progresivamente y finalmente gelifican en torno a los 50°C; cuando se enfrían, recuperan su forma original (6).

La Hidroxietilcelulosa tiene grupos hidroxietilos en lugar de metilo unidos a la cadena celulosa y presenta diferentes grados de viscosidad. Muestra las mismas propiedades que la metilcelulosa con la ventaja de ser soluble tanto en agua fría como en caliente y no forma gel al calentarse.

La carboximetilcelulosa sódica produce una solución transparente en agua fría como caliente estable a pH entre 5-10. Es usada en productos para uso oral, parenteral o externo en concentraciones de hasta 1%. La esterilización con calor del polvo o mucílago reduce la viscosidad. Al ser aniónico, este material es incompatible con los cationes polivalentes y el ácido precipitará a pH bajo.

La celulosa microcristalina consiste en cristales de dimensiones coloidales que se dispersan fácilmente en agua (pero que no son solubles) para producir geles tixótrpos. Es muy usada como agente suspensor y las propiedades reológicas de sus dispersiones pueden mejorar si se incorpora un hidrocoloide adicional, en particular carboximetilcelulosa, metilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa, que facilitarán la dispersión y también estabilizarán el producto frente a los efectos floculantes del electrolito añadido (6).

### Silicatos hidratados

Hay tres materiales importantes dentro de este grupo: bentonita, veegum y hectorita (que pertenece a un grupo denominado arcillas montmorillonitas). Se hidratan fácilmente, absorbiendo hasta 12 veces su peso de agua, sobre todo a temperaturas elevadas. Los geles formados son tixótrpos. Al ser productos de origen natural pueden estar contaminados con esporas.

La bentonita se usa en concentraciones hasta del 3% en preparados para uso externo, como en el caso de la loción de calamina.

Silicato de aluminio y magnesio (veegum). También conocido como atapulgita, se comercializa como escamas insolubles que se dispersan e hinchan rápidamente en agua al absorber la fase acuosa en su entramado cristalino. Existen varios grados, que difieren en el tamaño de las partículas, la demanda de ácido y la viscosidad de sus dispersiones. Se puede usar tanto interna como externamente en concentraciones hasta el 5% y son estables en un intervalo de pH de 3.5-11. Las dispersiones de veegum/agua mostrarán tixotropía y plasticidad con un rendimiento alto, pero la presencia de sales puede alterar estas propiedades reológicas debido al efecto floculante de sus contraiones de carga positiva (6).

La Hectorita es similar a la bentonita y se usa en concentraciones hasta del 2% en preparados de uso externo. Como sucede con otras arcillas al añadir una goma orgánica para modificar sus propiedades reológicas se mejoran los resultados.

Es posible obtener hectorita sintética (laponita) que presenta la ventaja de no presentar variabilidad entre lotes o nivel de contaminación microbiana.

### Carbopol®

Son copolímeros sintéticos del ácido acrílico con la alil sacarosa. Se trata de compuestos que originan soluciones ácidas en agua de baja viscosidad; ésta se puede incrementar en gran medida ajustando el pH entre 6-11 (8).

Se usa en concentraciones hasta del 0.5%, principalmente para aplicaciones externas, aunque algunos grados se pueden usar internamente.

### El dióxido de sílice coloidal (Aerosil®)

Cuando se dispersa en agua este producto finamente triturado se agregará formando una red tridimensional. Se puede usar en concentraciones hasta del 4% para uso externo, pero también se ha usado como espesante de suspensiones no acuosas (6).

### 3.3.2 Agentes Humectantes

Algunos sólidos insolubles pueden humectarse fácilmente con agua y se dispersarán a través de la fase acuosa con una agitación mínima. Sin embargo, la mayoría exhibe grados variables de hidrofobia y no se humectarán con facilidad.

Para poder obtener una suspensión, es indispensable que el líquido humecte a las partículas del sólido, es decir, que el líquido desplace al aire en contacto con el sólido y se pueda situar a su alrededor (8).

Ciertos sólidos aunque son insolubles en agua son fácilmente humectados por ella, indicando afinidad entre los mismos.

Cuando no existe afinidad las partículas del sólido tienden a flotar, a adherirse al recipiente o a aglomerarse entre ellas.

En general, se denomina “sólidos hidrofílicos” a aquellos que se humectan fácilmente por el agua y “sólidos hidrofóbicos” a aquellos que se humectan con dificultad. En este último caso habrá que recurrir a la utilización de agentes humectantes para poder elaborar una suspensión. Los tensoactivos también pueden incorporarse a las suspensiones con el fin de disminuir la adhesión de la partículas a las paredes de los envases (8).

Como agentes humectantes se emplean tensoactivos (principalmente aquellos cuyo HLB se encuentra entre 7 y 9), coloides hidrofílicos y disolventes.

Las desventajas del uso de tensoactivos como agentes humectantes son la formación de espuma y la posible formación de un sistema defloculado que puede no ser necesario.

La concentración a incorporar es la mínima necesaria para humectar todo el sólido y se usa generalmente un máximo del 0.1%. Los tensoactivos empleados en la preparación de suspensiones

orales son los Tween® y Span®. Para uso externo el lauril sulfato sódico y el dioctil sulfosuccinato sódico. Para la vía parenteral algunos polisorbatos, lecitinas y copolímeros de polioxietileno/polioxipropileno.

Son distintos los mecanismos por los que actúan los agentes tensoactivos para disminuir la tensión superficial entre la fase continua y el sólido; pero generalmente se debe a que las cadenas hidrofóbicas tienden a absorberse sobre la superficie hidrofóbica del sólido, mientras que la porción polar de la molécula se orienta hacia la fase acuosa.

La humectación del sólido se produce como resultado de la caída de la tensión interfacial entre el sólido y el líquido y, en menor grado, entre el líquido y el aire (6).

Los coloides hidrofílicos actúan disponiéndose alrededor del sólido hidrófobo formando capas multimoleculares que aportan a la partícula un carácter más hidrófilo. Los más empleados son polímeros hidrofílicos tipo carboximetil celulosa sódica, goma acacia, alginatos, goma tragacanto, etc. También se utilizan materiales que aunque son insolubles en agua, poseen cierto carácter hidrófilo, por ejemplo bentonita, silicatos de aluminio y magnesio y sílice coloidal (8).

Estos materiales también se emplean como agentes suspensores y de igual forma como los surfactantes pueden producir un sistema defloculado en el sistema, en particular cuando son usados en concentraciones bajas.

También se puede recurrir a la adición de algunos disolventes miscibles con el agua que reducen la tensión superficial, favoreciendo la humectación, siendo los más empleados el alcohol, glicerol y los glicoles.

### 3.3.3 Agentes Floculantes

A la obtención de sistemas en que se forman flóculos fácilmente redispersables se denomina “método de floculación controlada”; en el cual se modifican las fuerzas de interacción interparticulares.

En la técnica de floculación controlada es fundamental el control del pH y la concentración de los iones en el medio, debido a que la carga superficial de la partícula es dependiente de los mismos; especialmente en los sistemas que adquieren carga por ionización de sus grupos químicos como es el caso de los grupos amino, carboxilo, etc.

En ésta técnica se controlan principalmente estas dos características debido a que existen diversos mecanismos de adquisición de carga superficial para una partícula y por lo tanto, sería prácticamente imposible controlar todas.

Cuando las partículas presentan una elevada carga, lo más recomendable es modificar las fuerzas de repulsión interparticular para lograr una floculación adecuada; empleando con mayor frecuencia electrolitos, tensoactivos y polímeros.

En el caso de suspensiones cuyas partículas sean mayores de  $1 \mu\text{m}$  y que no estén muy cargadas eléctricamente, suelen existir fuerzas de repulsión lo suficientemente grandes como para que se produzca floculación. Ello se debe a que las fuerzas de atracción son proporcionales al tamaño de la partícula.

Por otra parte, la floculación se produce más fácilmente con partículas de forma irregular, especialmente las elongadas, que con las simétricas, así como al encontrarse la suspensión más concentrada debido a que aumenta la probabilidad de colisiones.

Para obtener cierto grado de floculación se requiere que la magnitud de las fuerzas repulsivas estéricas sea lo suficientemente elevada como para impedir el acercamiento íntimo de dos partículas, pero también lo suficientemente baja como para que se produzca la floculación. Para ello, las fuerzas atractivas deben predominar cuando dos partículas se encuentran a distancias del orden de dos veces el espesor de la capa de adsorción. Así se mantendrán unidas formando flóculos (8).

Como agentes floculantes se pueden emplear electrólitos, tensoactivos e incluso polímeros.

### Electrólitos

Al aumentar la concentración de electrólitos se reduce el espesor de la doble capa y se favorece la agregación. Algunos electrólitos además pueden adsorberse en la partícula neutralizando la carga superficial, con lo cual también se facilita la agregación. Concentraciones por encima a lo necesario para la formación de flóculos pueden producir una inversión de la carga y la desagregación del sistema.

La efectividad de un electrólito para flocular un sistema depende mucho de su valencia, de hecho la eficacia aumenta con la misma.

Así, un ion divalente es 10 veces más eficaz que un monovalente, y un trivalente mil veces más eficaz que un monovalente. Este fenómeno se conoce como la reglas de Schultz-Hardy siendo inválida en el caso de que exista una interacción química entre el electrólito y la partícula (8).

Generalmente se prefieren electrólitos monovalentes y divalentes debido a que los trivalentes suelen ser más tóxicos, además de que pueden producir la precipitación de polímeros hidrofílicos aniónicos. Los electrólitos más utilizados son los acetatos, fosfatos y citratos sódicos.

Otros de los factores que presentan gran impacto en la eficacia de un electrolito para flocular son su concentración y la capacidad de hidratación del ion.

### Tensoactivos

Otro tipo de agentes floculantes son los tensoactivos iónicos y no iónicos. Los iónicos actúan por la neutralización de la carga; los no iónicos, por efecto estérico al evitar el acercamiento íntimo entre las partículas.

Un tensoactivo también puede originar flóculos mediante la formación de puentes, adsorbiéndose en más de una partícula, manteniendo unidos a los flóculos mediante este fenómeno.

### Polímeros

El tercer grupo son los polímeros tipo almidón, alginatos, derivados de la celulosa, goma tragacanto, etc. La mayoría de los cuales actúan formando estructuras tipo gel sobre las que se adsorben las partículas, además de modificar la viscosidad de la suspensión.

También se pueden utilizar polímeros no iónicos como agentes floculantes ya que estos materiales evitan la agregación mediante fenómenos estéricos al adsorberse alrededor de las partículas y cuando dos partículas se aproximan, por efecto estérico terminan repeliéndose.

A causa de lo mismo, dos partículas no se podrán acercar a una distancia menor que dos veces el espesor de la capa de absorción. Lógicamente, dependiendo del tipo y concentración del polímero utilizado, del grado de hidratación de las cadenas o del espesor de la capa, el balance entre las fuerzas atractivas y repulsivas será diferente (8).

Otro fenómeno por el que un polímero puede originar flóculos es mediante su adsorción a más de una partícula, mediante "formación de puentes". Estas partículas permanecen unidas mediante las cadenas lineales en una estructura floculada. En el caso de los polímeros, éstos suelen tratarse de compuestos que forman estructuras tipo gel. Las moléculas se retículan en una red tridimensional donde se adsorben las partículas que adquieren formando así una estructura de flóculo.

Si durante el proceso de preparación se pierde ésta estructura ramificada principalmente por la fuerza de agitación, las moléculas del polímero se pueden adsorber sobre las partículas llegando a producir un sistema defloculado.

### 3.3.4 Conservadores

Los conservadores se adicionan para prevenir el crecimiento de agentes microbianos en la suspensión, y son necesarios la mayoría de las ocasiones debido a que algunos compuestos que son indispensables en una suspensión proporcionan un excelente medio de cultivo para el crecimiento de los microorganismos, como son los saborizantes y los productos de origen natural, como las gomas y arcillas.

Entre los conservadores aceptados y comúnmente empleados se encuentran los parabenos, los benzoatos, alcoholes, la glicerina, el propilenglicol y los sorbatos.

Las concentraciones usadas y el tipo de conservador depende de las características del producto a formular, pero son usados generalmente en concentraciones de alrededor del 0.1-0.5%.

### 3.3.5 Reguladores del pH

Por razones de estabilidad muchos principios activos requieren un pH determinado; por lo que en la formulación de una suspensión se debe considerar que todos los componentes presenten una eficacia óptima a determinado pH.

En dado caso que los excipientes por sí solos no impongan determinado pH “pH óptimo” se puede recurrir a emplear tampones para fijar el pH deseado, siempre y cuando no sea tóxico o nos altere la estabilidad física o química de la suspensión, especialmente teniendo cuidado si son cationes polivalentes (calcio o aluminio), como son los citratos o fosfatos; que a pesar de todo son los más comúnmente utilizados.

Cuando se emplean tampones, se recomienda hacer estudios de estabilidad con la finalidad de evitar efectos indeseables.

### 3.4 Propiedades relacionadas con la formulación y estabilidad de las suspensiones

Para una adecuada formulación de una suspensión farmacéutica, existen factores de gran importancia a considerar, debido a que presentan un efecto directo en la estabilidad de la misma en mayor o menor medida; siendo las más relevantes las que a continuación se presentan.

#### 3.4.1 Velocidad de Sedimentación

La velocidad de sedimentación es un factor de gran importancia en la estabilidad de las suspensiones; ya que es un indicador de estabilidad de la misma.

El proceso de sedimentación (velocidad) se puede estudiar mediante la ecuación de Stokes, con la condición de que el sistema cumpla ciertos requisitos:

$$\frac{dx}{dt} = v = \frac{2r^2(p_2-p)g}{9n}$$

v = Velocidad de sedimentación (m/s)

r = Radio de la partícula de la fase dispersa (m)

$p_2$  = Densidad de la fase dispersa ( $\text{kg}/\text{m}^3$ )

p = Densidad del medio dispersante ( $\text{kg}/\text{m}^3$ )

g = Aceleración de la gravedad ( $\text{m}/\text{s}^2$ )

n = Viscosidad ( $\text{Pa}\cdot\text{s} = \text{N}\cdot\text{s}/\text{m}^2$ )

Requisitos para que se cumpla la ley de Stokes:

1. Suspensiones farmacéuticas que posean menos de 2 g de sólido por 100 ml
2. Partículas pequeñas

3. Tamaño homogéneo de la partícula
4. Forma regular de la partícula (esféricas o casi esféricas)

De la ley de Stokes se deduce que la velocidad de sedimentación depende del tamaño de partícula de la sustancia suspendida, la diferencia de densidades entre la fase dispersa y el medio dispersante, y de la viscosidad del medio dispersante (9).

Por ello es preferible para evitar una rápida sedimentación del principio activo el trabajar con sustancias finamente trituradas y tratar que la diferencia de densidades entre la fase dispersa y el medio dispersante sea pequeña; aunque en general la sustancia dispersa posee una densidad muy superior al medio dispersante, pero se pueden aproximar las densidades agregando sustancias que incrementen la viscosidad, lo que ocasiona que disminuya aun más la velocidad de sedimentación.

En el caso de suspensiones concentradas (más de 10 g de sólido/100 ml), con tamaños heterogéneos, o si la forma de la partícula es irregular se aplican tratamientos matemáticos complejos y pese a ello poco satisfactorios.

Higuchi ha desarrollado ecuaciones para describir el proceso de sedimentación para suspensiones muy concentradas considerando un modelo en el cual un líquido fluye a través de un lecho concentrado de partículas, donde desaparece la influencia del tamaño de partícula y que incluye la contribución de la fracción volumen de la fase interna (sólido).

Las ecuaciones obtenidas predicen que la velocidad de sedimentación decrece a medida que aumenta la concentración de la fase sólida. Esto se comprueba en la práctica; por ejemplo, sistemas tipo pasta no experimentan sedimentación de la misma forma que los sistemas diluidos (8).

### 3.4.2 Tamaño de partícula y crecimiento de cristales

La determinación del tamaño de partícula es de gran importancia en la etapa de formulación así como también para conocer la estabilidad física de la suspensión. Y para ello se pueden utilizar métodos microscópicos, difracción de luz láser y contadores Coulter; siempre asegurándonos que lo que medimos son las partículas individuales y no a flóculos o conglomerados de partículas.

A la hora de formular una suspensión se debe obtener un tamaño de partícula adecuado, uniforme y además garantizar que éste se mantenga. En cuanto a su administración, partículas mayores de 5  $\mu\text{m}$  ocasionan una textura desagradable, y en el caso de su administración vía ocular pueden ocasionar irritación e incluso daño a la retina. Por vía parenteral, la forma y tamaño de las partículas determina la facilidad de su administración, ya que formas irregulares podrían dificultar la salida.

En otras ocasiones se puede manipular el tamaño del principio activo con el fin de controlar la velocidad de liberación y por esta razón es indispensable asegurar el mantenimiento del tamaño de la partícula ya que se sabe que este puede experimentar variaciones durante el almacenamiento por distintas razones.

Cuando una suspensión se prepara mediante precipitación, el método de preparación puede presentar una gran influencia en la estabilidad del sistema debido a que pueden presentarse modificaciones en la estructura de los cristales obtenidos, presentándose cambios en la estabilidad y solubilidad.

Es posible distinguir dos situaciones, según se produzca o no un cambio en el hábito cristalino. Puede que se de un cambio en la estructura interna del cristal, o un cambio en la estructura externa del cristal “hábito cristalino” llegando a formar diferentes compuestos como amorfos o polimorfos; los cuales cuentan con características distintivas que podría influir de manera importante en la estabilidad de la suspensión.

Una modificación en el hábito cristalino puede ocasionar diferencias importantes en lo que se refiere a la redispersabilidad, la sedimentación, la estabilidad física y la apariencia de la suspensión. Un ejemplo es el de la sacarosa, que puede presentarse en formas muy diversas (granulada, terrones, etc.) a partir de las cuales la velocidad de disolución es diferente aun estando todas constituidas por los mismos cristales. De forma análoga, los agregados que se originan en una suspensión pueden ser diferentes según se haya utilizado un tipo u otro hábito cristalino (8).

Además de los cambios en el hábito cristalino, hay otros factores a considerar que modifican la estructura cristalina y la solubilidad. Por ejemplo, un cambio en el pH durante el almacenamiento puede modificar considerablemente la solubilidad e incluso se podría llegar a solubilizar todo el principio activo.

El efecto de la temperatura durante el almacenamiento depende de cuánto se haya modificado ésta y durante cuánto tiempo se mantuvo el cambio, así como del grado de dependencia de la solubilidad y de la recristalización del principio activo respecto a la temperatura.

Por ejemplo, se observa crecimiento cristalino en algunos principios activos cuya solubilidad es baja, debido a las fluctuaciones de la temperatura producidas durante el almacenamiento.

Si un principio activo presenta varios polimorfos la transición del polimorfo metaestable más soluble al más estable y menos soluble puede tener lugar durante el almacenamiento. Se produce así precipitación y cambios de tamaño de partícula. En el tipo de polimorfo que se origina y la velocidad del proceso influyen factores como la temperatura de almacenamiento, el disolvente y la velocidad de enfriamiento. El que se pueda usar o no la forma metaestable de un principio activo depende de la velocidad con que transcurra la transformación en otros polimorfos (8).

La solubilidad de una partícula depende de su tamaño (efecto Kelvin); y si en una suspensión el tamaño de partícula no es homogéneo, las partículas más pequeñas son más solubles que las de mayor tamaño, así que las más pequeñas tienden a desaparecer y las de mayor tamaño lo incrementan. Por eso es de suma importancia en la formulación de una suspensión el tener una distribución del tamaño de partícula lo más homogéneo posible para evitar este posible cambio que nos podría traer problemas de estabilidad.

### 3.4.3 Comportamiento Reológico

Los líquidos se caracterizan por presentar un comportamiento viscoso, ya que cuando se les aplica una fuerza externa tienden a deformarse mientras ésta siga presente; dicha deformación es característica para determinados compuestos distinguiéndose unos de otros por la velocidad con la cual aumenta la deformación con el tiempo “velocidad de deformación” y en los mismos se pueden presentar determinados fenómenos característicos.

La reología se encarga del estudio del comportamiento de flujo y deformación de los materiales al aplicarles cierta fuerza. Aunque principalmente es utilizada en estudios de pinturas, pastas moldeables, materiales de pavimentación de carreteras, cosméticos y productos alimenticios; también presentan una importante aplicación en la industria farmacéutica.

La reología presenta un especial interés en la formulación y análisis de ciertos productos farmacéuticos como es el caso de las emulsiones, pastas, supositorios, recubrimiento de comprimidos y en éste caso de las suspensiones.

En las suspensiones farmacéuticas el estudio reológico puede emplearse para el estudio de una gran cantidad de fenómenos; como al determinar de qué forma influye la viscosidad de la suspensión sobre la sedimentación de sus partículas, para predecir como se modificarán sus propiedades de flujo al aplicarles una fuerza (como al agitar), como será su comportamiento al verterla, para verificar la reproducibilidad entre lotes e incluso se puede emplear para hacer la elección de los excipientes que constituirán a la suspensión.

Las propiedades reológicas que se desean en una suspensión “ideal” serían principalmente que cuando la suspensión se encuentra en reposo, como cuando se encuentra en almacenamiento, está posea una elevada viscosidad; con el fin de que se evite el fenómeno de sedimentación y por tanto la agregación de la partícula que pueden llegar a formar “caking”. Pero así mismo se desea que con una simple aplicación de una fuerza (por ejemplo, una simple agitación), la viscosidad se reduzca para permitir la reconstitución y homogeneización necesaria para la dosificación adecuada del principio activo; pero también se desea que inmediatamente después de la toma de la dosis la viscosidad inicial se recupere rápidamente (6).

En el caso de las suspensiones destinadas a la administración cutánea, interesa que se puedan extender fácilmente al aplicar cierta presión, pero que cuando ésta cese se mantenga en el lugar de aplicación y no que fluya libremente. Si la suspensión está destinada a la administración parenteral, es conveniente que al aplicar una presión (en este caso relativamente baja) pase fácilmente por la aguja (8).

Con los ejemplos anteriores se puede observar que se desean suspensiones que presenten propiedades tixotrópicas en las cuales se requiera cierta fuerza para comenzar a fluir.

Por el contrario, se debe evitar sistemas pseudoplásticos que no posean punto de ruptura, dilatantes y reopéxicos en los que la viscosidad aumenta con la fuerza de cizalla.

El comportamiento reológico depende del tipo de sistema que tengamos, ya sea floculado o no floculado y de las propiedades del vehículo.

Los sistemas floculados, en comparación con los defloculados, presentan una mayor viscosidad debido a que una fracción de la fase dispersa queda retenida entre los flóculos y si el grado de floculación en una suspensión es muy elevado, ésta suele presentar un comportamiento tixotrópico, plástico o pseudoplástico.

Cuando la floculación es muy intensa, se pueden formar estructuras resultantes de la unión de varios flóculos y aunque las interacciones que originan estas estructuras no son muy fuertes pueden ser capaces de resistir bajas fuerzas de cizalla. Por otra parte, muy frecuentemente la destrucción y ruptura de estos agregados es tiempo dependiente, por lo cual el sistema presenta tixotropía (8).

Si el medio de dispersión es un fluido newtoniano, los flóculos sedimentarán formando sedimentos de gran volumen fáciles de dispersar. Puesto que el vehículo es newtoniano, su única contribución al retraso de la sedimentación es mediante su viscosidad (la cual es constante). En cuanto a la formulación se refiere, únicamente puede modificarse aumentando su viscosidad para hacer más lento el proceso de sedimentación. Como los sedimentos son fácilmente redispersables, el único problema es la apariencia poco agradable de la formulación.

Al formular un sistema floculado en un vehículo no newtoniano, se combinan las propiedades de ambos resultando una suspensión más adecuada. Además de presentar la ventaja de que las variaciones introducidas en la fase dispersa tienen una menor repercusión sobre las propiedades globales del sistema.

Cuando una suspensión es defloculada, las propiedades del vehículo son las que imponen el comportamiento reológico y en algunas ocasiones las modificaciones en el flujo que provocan las partículas dispersas.

Considerando partículas esféricas que no interaccionan entre sí, se puede aplicar la ecuación de Einstein. Ésta ecuación predice que la viscosidad del sistema aumenta con la fracción volumen de la fase dispersa (8).

En las suspensiones defloculadas concentradas se suele presentar dilatancia, que es una característica que hay que evitar en una suspensión farmacéutica.

Sí el medio de dispersión es un fluido newtoniano, la única manera de retrasar el proceso de sedimentación es mediante un aumento en su viscosidad. Siendo ésta solución de poca utilidad, ya que al mismo tiempo se dificultaría la redispersión.

Como hemos visto anteriormente el tipo de flujo que presente el medio dispersante influye en gran medida en la estabilidad de la suspensión, observándose los distintos tipos de comportamiento en la figura 6 y posteriormente se explicará brevemente cada uno.

Tipo de comportamiento reológico

- 1) Fluidos Newtonianos
- 2) Fluidos no Newtonianos
  - a) Propiedades independientes del tiempo
    - Plásticos
      - i) Ideales
      - ii) No ideales
    - Pseudoplásticos
    - Espesantes
    - Dilatantes
  - b) Propiedades dependientes del tiempo
    - Tixotropía
    - Antitixotropía
    - Reoplexia

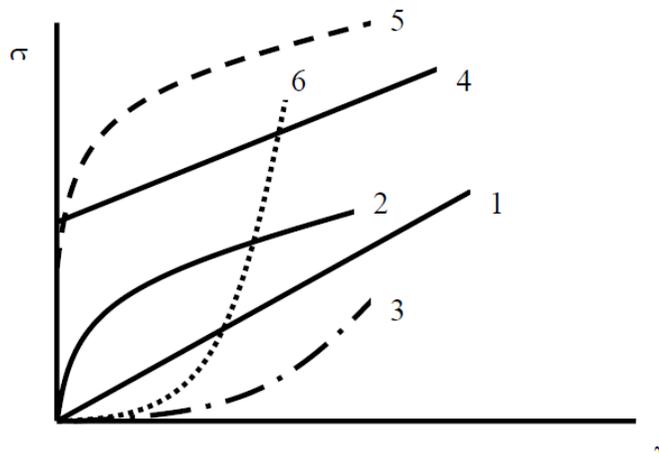


Figura 6. Reograma de los distintos tipos de fluidos: 1) newtoniano, 2) pseudoplástico fluidificante, 3) espesante, 4) plástico ideal Bingham, 5) plástico no ideal y 6) dilatante (10)

### 1) Fluidos Newtonianos

Estas sustancias se caracterizan por obedecer la Ley de Newton, esta ley de fluidez indica que el esfuerzo ( $\sigma$ ) es directamente proporcional a la velocidad de deformación o gradiente de velocidad ( $dy/dt$ ). Las curvas de flujo o curvas de consistencia de los líquidos newtonianos son líneas rectas que pasan por el origen. La viscosidad es la pendiente de dichas rectas o la tangente del ángulo que forman con el eje horizontal (10).

Su viscosidad se mantiene constante a pesar de modificar la velocidad de deformación.

### 2) Fluidos No Newtonianos

Como sustancias no newtonianas se engloban a todas aquellas que no cumplen la ecuación de flujo de Newton al no presentar una viscosidad constante a temperatura y composición constantes, si no que disminuye al aumentar la velocidad de deformación.

Para clasificar este tipo de materiales, recurrimos a un parámetro adimensional denominado número de Deborah (D), que es el cociente entre el tiempo de relajación del sistema ( $t_r$ ) y el tiempo de experimentación ( $t_e$ ) (10).

$$D = \frac{t_r}{t_e}$$

- $D > 1$  = Deformación elástica
- $D < 1$  = Deformación viscosa
- $D = 0$  = Respuesta viscoelástica

**a) Propiedades independientes del tiempo:** Los comportamientos plásticos y pseudoplásticos surgen por la competencia entre la destrucción de las uniones (Van der Waals) de las partículas por el esfuerzo aplicado y la formación de nuevas uniones debido al movimiento Browniano. Al adaptarse los sistemas a los cambios de esfuerzo de manera “instantánea” se dice que son propiedades independientes del tiempo.

**i.- Plástico ideal o de Bingham:** Son sustancias que no fluyen a valores de esfuerzo bajo debido a que sufren una deformación reversible como los sólidos elásticos; solo tienden a fluir hasta cuando se excede un valor característico de esfuerzo denominado “límite elástico aparente” a partir del cual fluyen como si fueran líquidos newtonianos.

Este fenómeno se presenta cuando las partículas están tan concentradas que tienden a aglomerarse o adherirse entre sí formando puentes continuos con la formación de retículos tridimensionales los cuales presentan un límite elástico aparente. Este límite elástico aparente es debido a que es necesario un esfuerzo inicial para vencer las fuerzas de cohesión electrostáticas o de Van der Waals y separarlas.

Los ejemplos más representativos de éste tipo de materiales son las pinturas, cremas, grasas, pasta dental, masa de pan, etc.

**ii.- Plástico no ideal (Casson, Herschel-Bulkley):** Éstos compuestos presentan distintos tipos de comportamiento. Pero en todos ellos se presenta un fenómeno que se explica al existir una ruptura de las fuerzas de cohesión progresiva dando como resultado una disminución de la viscosidad conforme aumenta la velocidad de deformación.

- **Pseudoplásticos:** La pseudoplasticidad define el comportamiento de fluidificación en respuesta de la agitación; es decir que se hacen más fluidos en cuanto sean agitados más vigorosamente.

Éste tipo de compuestos se comportan como newtonianos a pequeños valores de velocidad de deformación; pero al incrementar ésta se produce una disminución en la viscosidad sin poderse señalar el valor del límite elástico aparente (10).

Las causas del flujo pseudoplástico son la ruptura progresiva de la estructura del medio dispersante por el aumento de la fuerza aplicada y la reconstitución por movimiento browniano.

Generalmente se presenta éste comportamiento en los sistemas formados por polímeros en los que sus estructuras se encuentran entrelazadas entre sí en una disposición al azar (como analogía se podría asemejar al espagueti) que al aplicar un esfuerzo en cierta dirección tiende a desenredarse y alinearse en dirección al flujo disminuyendo su resistencia (viscosidad).

- **Espesantes:** En éste tipo de materiales se presenta un incremento de la viscosidad al aumentar el deslizamiento. Se pueden considerar sustancias de baja viscosidad que tienden a solidificar cuando son agitados.

Se explica el incremento de la viscosidad al pensarse que se da una disminución de la película de disolvente al incrementar el esfuerzo.

- **Dilatantes:** Los dilatantes son el caso extremo de los espesantes que al aplicarles esfuerzos elevados se da una expulsión de la fase líquida en casi su totalidad dando como resultado un aumento de la viscosidad que puede llegar a tender al infinito.

Es un comportamiento muy poco común y solo se presenta cuando existen altas concentraciones de sólidos en suspensión y generalmente es un fenómeno reversible.

Algunos ejemplos son ciertas tintas y pastas de almidón concentradas.

**b) Propiedades dependientes del tiempo:** Existen sistemas en los cuales la velocidad de formación de uniones por movimiento browniano y la destrucción de los mismos por la fuerza aplicada no alcanza un balance “instantáneo” y tiende a predominar uno de ellos, por lo que para regresar a un balance se necesita de cierto tiempo; presentándose ciertos fenómenos característicos.

Debe recordarse que la viscosidad aparente a un esfuerzo determinado es menor si el sistema se ha agitado a altas velocidades, que en comparación si se realiza la medición a partir de un estado de reposo; por lo que para obtener resultados reproducibles de éste tipo de fenómenos se debe realizar la experimentación de forma muy controlada.

**Tixotropía:** Este fenómeno puede definirse como una disminución reversible, dependiente del tiempo, de la viscosidad aparente a una velocidad de deformación constante. Si este material se deja en reposo durante el tiempo suficiente, después de haberlo sometido a un ciclo de agitación, el movimiento browniano reconstruye su estructura y restablece su alta consistencia original. En éste tipo de sistemas la velocidad de formación de uniones por movimiento Browniano es menor que la destrucción de los mismos por la fuerza aplicada; por lo que la viscosidad aparente disminuye a pesar de que el sistema se

encuentre bajo agitación, ya que el tamaño de los agregados de partículas o la extensión de los enredos macromoleculares se reduce progresivamente (10).

Además, la viscosidad aparente a un esfuerzo determinado es menor si el sistema se ha agitado recientemente a altas velocidades que si esta velocidad de deformación se ha alcanzado con bajos esfuerzos o a partir del reposo. Por tanto, la viscosidad aparente depende no sólo de la temperatura, composición y la velocidad de deformación o esfuerzo, sino también de sus antecedentes de agitación y del tiempo que han estado sometidos al mismo. Esto se debe a que la estructura interna del sistema, que determina la viscosidad, se modifica a una velocidad que es observable en el período de tiempo de medida (10).

En los fluidos no newtonianos plásticos y pseudoplásticos se observa con frecuencia, que el gráfico obtenido de gradiente de velocidad en función de una fuerza de intensidad creciente aplicada, no coincide con la curva obtenida para fuerzas de intensidad decreciente como se observa en la figura 7. Estas curvas desplazadas unas con respecto a la otra en procesos idénticos, pero en dirección contraria, se denominan curvas de histéresis y el fenómeno se denomina tixotropía (7).

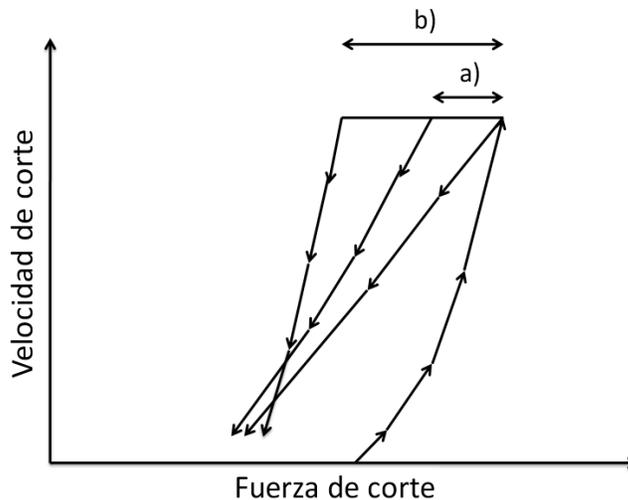


Figura 7. Tixotropía. a) y b) representan diferentes tiempos de permanencia al mismo gradiente de velocidad.

**Antitixotropía o tixotropía negativa:** Es el fenómeno contrario a la tixotropía; en éste tipo de sistemas se da un aumento de la viscosidad a una velocidad de deformación dada. Este fenómeno es poco usual pero suele ocurrir en sistemas polimérico cuando son sometidos a velocidades de corte elevadas y se piensa que es debido a que se induce un entrecruzamiento entre las cadenas del polímero.

**Reoplexia:** Es un fenómeno relacionado con la tixotropía, en el cual se da un aumento de la viscosidad aparente o aparece un límite plástico durante agitación suave. En éste tipo de sistemas mediante una agitación moderada se puede acelerar la formación de uniones entre partículas (por movimiento Browniano) (10).

### 3.4.4 Propiedades interfaciales de la partícula

Las interacciones entre las partículas tiene que ser consideradas al formular una suspensión; ya que muchas de estas propiedades presentan un efecto muy importante en la estabilidad de la suspensión como son:

#### Energía Superficial en Fases Dispersas

En la naturaleza, los procesos que se efectúan en condiciones de presión y temperatura constantes evolucionan espontáneamente, siempre en el sentido de disminuir su energía libre. Tanto es así, que se define el estado de equilibrio termodinámico para estos sistemas diciendo que en este estado  $dG=0$  (7).

La energía superficial es considerada como la energía libre asociada a la superficie de la interfase, o bien, como el trabajo necesario para modificar en un centímetro cuadrado la superficie de la interfase:

$$W = (-dG) = \gamma dA$$

W = Trabajo

dG= Cambio de energía libre

$\gamma$  = Tensión superficial

dA= Cambio de área

Como podemos observar el trabajo es igual al cambio de energía libre (dG) con signo negativo. Y cuando se tiene un valor negativo se puede predecir que el sistema evolucionará espontáneamente (sin aplicarle energía) para tratar de llegar a su estado energético más bajo.

Si observamos la ecuación anterior veremos que “ $\gamma$ ” se trata de una constante para un sistema determinado y si el sistema desea llegar a su estado energético más bajo ( $dG=0$ ), la única manera de lograrlo es que dA disminuya.

Por lo tanto, se puede predecir tomando en cuenta la ecuación y las consideraciones anteriores, que cualquier cuerpo que no se encuentre sometido a la acción de ninguna fuerza externa, asumirá una forma esférica, dado que esta forma geométrica para cualquier masa de materia es la que presenta la menor área superficial.

Estas consideraciones nos indican que los sistemas formados por un gran número de partículas (líquidas o sólidas) tenderán, debido a la energía libre superficial, a agrupar sus partículas para tener la menor superficie posible.

La superficie específica de mucho de los polvos utilizados en farmacia en el orden de  $10^4$  cm<sup>2</sup>. Esto significa que la superficie que le corresponde a un gramo de polvo es del orden de magnitud del metro cuadrado (7).

Además, se sabe que la energía superficial de los sólidos es mucho mayor que la de los líquidos; aun encontrándose éstos en estado de fusión.

Una comparación aproximada nos permite decir que los sólidos tienen, en general, una tensión superficial de 20 a 30 veces mayor que la de los líquidos de naturaleza orgánica (7).

Ahora si tomamos en cuenta el grado de finura que presentan los polvos empleados en la preparación de suspensiones farmacéuticas, los cuales llegan a encontrarse hasta a nivel de micras no es de extrañar la gran tendencia que presentan de aglomerar sus partículas destruyendo la suspensión con el fin de alcanzar un estado energético menor.

Por lo tanto se puede concluir que las suspensiones son sistemas heterogéneos termodinámicamente inestables que tenderán a corto o largo plazo a destruirse aglomerando sus partículas; siendo este el principal problema en la preparación de suspensiones estables.

### 3.4.5 Fuerza entre las Partículas

Dentro del sistema se encuentran dos grandes tipos de fuerzas. Unas son las fuerzas repulsivas, las cuales tienden a mantener a las partículas separadas y por lo tanto aumentaran la estabilidad del sistema. Y el otro tipo de fuerzas son las atractivas, que tienden a unir a las partículas reduciendo la estabilidad del sistema; además que éste tipo de fuerzas tienden a sumarse a la energía superficial.

**Fuerzas Repulsivas:** Dentro de este grupo, destacan las que derivan de la doble capa eléctrica, ya que son las que presentan mayor impacto en la estabilidad del sistema.

Al ser todas las partículas sólidas de una suspensión farmacéutica de la misma naturaleza, presentarán un determinada carga eléctrica en la cual se pueden adsorber iones generándose una doble capa eléctrica del mismo signo alrededor de cada partícula, con lo cual de acuerdo a la ley de Coulomb se generará una fuerza repulsiva entre todas, obligándolas a mantenerse separadas.

Recordemos que la ley de Coulomb expresa que la fuerza, repulsiva en este caso, es inversamente proporcional al cuadrado de la distancia que separa las cargas (7).

**Fuerzas atractivas:** Las fuerzas atractivas de una suspensión en términos generales son las fuerzas de London-Vander Waals y pueden generarse por interacciones entre dipolos permanentes o inducidos.

Destaca el hecho de que, si bien estas fuerzas también son una función de la inversa de la distancia que separa las partículas elevadas a un exponente, éste en este caso se encuentra entre 5 y 7. Por lo tanto estas fuerzas son intensas en distancias muy cortas, pero al estar elevadas a un exponente alto la fuerza disminuye drásticamente en cuanto aumenta la distancia entre las partículas.

Usando como modelos partículas esféricas, puede calcularse, teóricamente, que cuando la distancia entre las dos esferas pasa de 5 a 50 angstroms la intensidad de las fuerzas atractivas entre las dos esferas decrece a una centésima parte (7).

En el caso de suspensiones que presenten una alta concentración de partículas suspendidas; éstas se encontrarán muy cercanas entre sí, por lo que la intensidad de las fuerzas atractivas será muy elevada,

pero aprovechándonos de la dependencia que tiene estas fuerzas con la distancia entre las partículas bastará una dilución para disminuir en gran medida las fuerzas atractivas incrementando la estabilidad.

### 3.4.6 Potencial Zeta

Cuando se suspenden partículas en un líquido polar (agua o solvente orgánico) ocurre una adsorción de los iones existentes, solo una parte de estos iones de signo opuesto a la partícula quedan firmemente adheridos a la superficie formando una capa monomolecular conocida como capa de Stern o capa fija, el resto de los iones se distribuyen en distintos niveles de acuerdo a la carga de la partícula formando la capa de Gouy-Chapman o capa difusa; pero existe un punto de la capa difusa donde la carga de la partícula ya no se hace sentir más denominándosele punto de electroneutralidad. En la figura 8 se pueden observar las capas mencionadas anteriormente.

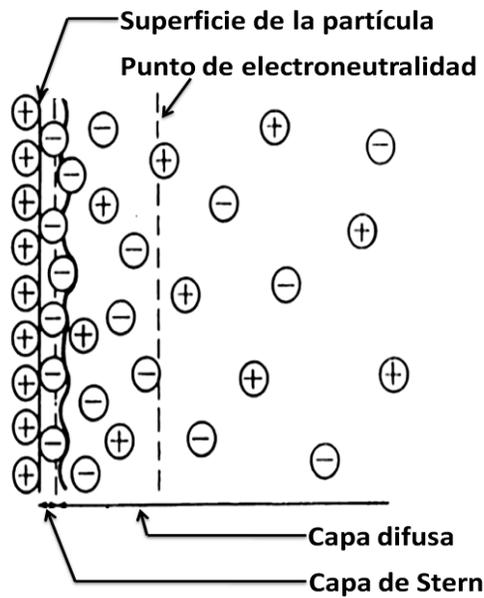


Figura 8. Representación de la doble capa eléctrica en una partícula con carga positiva.

La resultante de la capa difusa es de la misma magnitud pero de signo contrario a la capa fija.

Como no se puede medir la carga de la partícula directamente se mide la diferencia de potencial que existe entre la zona de separación de la capa fija y la capa difusa, y el punto de neutralidad (11).

A ese potencial se lo denomina potencial z, y es la verdadera estimación de la carga de la partícula.

Por lo tanto, se puede deducir como se ha mencionado anteriormente, que cambiando la concentración de iones en la fase líquida es posible disminuir, aumentar e incluso cambiar su signo. Convirtiéndose esto en uno de los recursos más importantes con los que contamos para modificar la estabilidad en una suspensión al existir una relación directa entre empaquetamiento, potencial z y volumen de sedimentación.

### 3.4.7 Otros Factores

Solo se han mencionado las fuerzas atractivas y repulsivas inherentes a las partículas sólidas entre sí, pero además existen otros factores que influyen en gran medida sobre la estabilidad y que son independientes a las partículas.

Uno de estos factores es el movimiento browniano, caracterizado por un desplazamiento irregular de las partículas de pequeña dimensión cuando se encuentran suspendidas en una fase líquida (7).

El desplazamiento que caracteriza el movimiento browniano es el resultado de los impactos de las moléculas de la fase líquida sobre las partículas, entendiéndose que debe existir un límite en el tamaño de las partículas para que las colisiones de las moléculas produzcan este desplazamiento. Se ha encontrado que el límite se encuentra alrededor de las 5 micras de diámetro. El movimiento browniano tiene el efecto de oponerse a la fuerza gravitatoria; por lo que al tener partículas con diámetro menor a las 5 micras se podría incrementar la estabilidad de una suspensión.

El otro factor es el campo gravitatorio el cual provoca la sedimentación de las partículas favoreciendo la acción de las fuerzas atractivas.

### 3.5 Preparación de Suspensiones

Para la elaboración de suspensiones, los sólidos se deben llevar primero al grado de finura necesario por pulverización o precipitación dependiendo del método elegido para la preparación del mismo.

Es posible utilizar métodos de precipitación y métodos de dispersión. Entre los primeros se encuentran métodos de precipitación mediante el cambio del pH, adición de disolvente orgánico y el método de doble descomposición.

Para la elaboración de suspensiones farmacéuticas se utilizan preferentemente los dos primeros.

El método de precipitación por cambio de pH está limitado a aquellos principios activos cuya solubilidad es pH dependiente y la obtención de suspensiones finas depende de factores como la agitación; además, según las concentraciones de ácido y de base, el tipo y grado de cizalla aplicado al sistema, se pueden obtener distintos polimorfos (8).

En el caso de principios activos insolubles en agua, se pueden obtener suspensiones mediante la adición de un disolvente orgánico miscible con el agua. Se disuelve el principio activo en dicho disolvente, por ejemplo, etanol, propilenglicol o polietilenglicol. Esta disolución se añade sobre agua destilada, lo cual provoca la precipitación del principio activo. Cuando se utiliza este método, además del tamaño de partícula obtenido, hay que tener en cuenta que según el disolvente orgánico utilizado se pueden obtener distintos polimorfos.

Otras dificultades asociadas a este método son los residuos de disolvente orgánico, la dificultad de su realización en condiciones estériles, la proporción disolvente/agua necesaria, la velocidad de adición de una fase sobre la otra, el control de la temperatura, etc. En este sentido, el método de precipitación por pH presenta menores dificultades (8).

Como se ve, ambos métodos se basan en crear un grado de supersaturación que origina la formación de núcleos de cristales y su posterior crecimiento. A medida que el proceso transcurre, disminuye el grado de supersaturación, y por ello, ni la formación de núcleos ni el crecimiento de los cristales transcurre a una velocidad constante. Ello origina una distribución amplia del tamaño de partícula. Los cristales que se forman al principio del proceso son los más grandes, ya que es al principio cuando el grado de supersaturación y la velocidad de crecimiento alcanzan su máximo valor.

Durante la precipitación de disoluciones concentradas se logra obtener una distribución de tamaños más homogéneos que a partir de la precipitación de soluciones diluidas.

Los métodos de dispersión consisten en añadir el sólido finamente pulverizado al vehículo. Éste deberá ser capaz de humectar al sólido, para lo cual se puede necesitar la adición de agentes humectantes.

Es importante que el sólido se encuentre finamente dividido para asegurar su dispersión en el medio.

Si el agente dispersante consta de varios líquidos con diferentes viscosidades, puede resultar favorable el utilizar el componente más viscoso al inicio para que la mezcla se diluya paulatinamente al ir incorporando el resto del agente dispersante.

Entre los aditivos que suelen incorporarse a las suspensiones cabe citar agentes correctores de la densidad y del pH, colorantes, aromatizantes, humectantes, conservantes y edulcorantes. La selección de cualquiera de ellos debe basarse en su eficacia y su compatibilidad con el sistema (8).

La adición de tampones puede ser necesaria por razones de estabilidad, tonicidad o de compatibilidad fisiológica; sin embargo a de realizarse con cuidado debido al efecto que los electrólitos pueden tener sobre la estabilidad del sistema (8).

La adición de conservantes resulta imprescindible cuando una suspensión contiene componentes de origen natural (8).

En la preparación de suspensiones se pueden utilizar los mismos equipos que en la preparación de emulsiones: agitadores simples y tipo turbina, molinos coloidales y técnicas de ultrasonido. Con estos equipos es posible obtener reducciones adicionales en el tamaño de partícula.

Por supuesto no son adecuados para la preparación de suspensiones los homogeneizadores de tobera (9).

Por otra parte, habrá de considerarse que tanto una temperatura inadecuada como una excesiva agitación pueden provocar la ruptura de la estructura de los agentes viscosantes (8).

### 3.6 Caracterización y controles de suspensiones

Como sucede con las emulsiones, la mayoría de los controles específicos de las suspensiones son los destinados a evaluar su estabilidad.

Esto se debe a que la estabilidad es un criterio básico que se toma en cuenta para definir la calidad de los medicamentos que asegura que a futuro no representará un problema, o en caso de serlo se puedan acudir a recursos tecnológicos capaces de dotarla de un período de vida suficientemente prolongado a fin de que resulte útil desde un punto de vista práctico.

Entre los problemas que se pueden presentar se encuentran la disminución de la dosis, la formación de productos de degradación tóxicos, la modificación de características organolépticas y/o mecánicas o incluso la modificación de la biodisponibilidad del fármaco.

En general, los ensayos se realizan a tiempo cero y tras distintos períodos de almacenamiento, recurriendo a la aplicación de condiciones drásticas. Por ejemplo se somete a la suspensión a fluctuaciones de temperatura muy exageradas en comparación a las que experimentaría durante un almacenamiento normal. Así pueden usarse ciclos de almacenamiento en los que la muestra se somete durante varias horas a 40°C seguidas de un proceso de congelación. Así se compara además la estabilidad relativa de series de suspensiones en la etapa de formulación (8).

En las suspensiones se evalúan principalmente los controles destinados a evaluar su estabilidad física como son los que se mencionan a continuación.

#### 3.6.1 Volumen de Sedimentación

El volumen de sedimentación en la práctica se determina al dejar a la suspensión en un recipiente cilíndrico graduado en condiciones estándar. Y es la relación entre el volumen de la capa de sedimentación y el volumen total de la suspensión; o también se puede obtener mediante la altura de la capa de sedimentación y la altura inicial de la suspensión.

$$R = \frac{V_s}{V_t} = \frac{h_\infty}{h_o}$$

R = Volumen de sedimentación

V<sub>s</sub> = Volumen de la capa de sedimentación

V<sub>t</sub> = Volumen total de la suspensión

h<sub>∞</sub> = Altura de la capa de sedimentación

h<sub>o</sub> = Altura inicial de la suspensión

Cuando más elevado sea el valor de R, mejor será la redispersabilidad de la suspensión, ya que ello nos indica la formación de floculados voluminosos (8).

Una suspensión que en un tiempo determinado presenta un volumen de sedimentación mayor que otra suspensión de lo mismo es considerada como la más estable.

### 3.6.2 Velocidad de sedimentación

La representación de R frente al tiempo nos permite evaluar la velocidad de sedimentación a través del valor de la pendiente. Si R no varía con el tiempo (pendiente nula) indica que no existe sedimentación. Cuanto menor sea la pendiente, más lento será el proceso de sedimentación. Éste habrá cesado cuando R alcance un valor constante. Estas representaciones se utilizan para comparar suspensiones en la etapa de formulación (8).

### 3.6.3 Resuspendibilidad

Para evaluar la facilidad de redispersión se pueden utilizar simples agitaciones; y en dado caso que una suspensión farmacéutica sedimente durante su almacenamiento es indispensable que sea redispersada fácilmente.

Al evaluar la resuspendibilidad en la etapa de formulación de varias suspensiones, se considera como mejor la que sea resuspendida más fácilmente.

Sin embargo, para eliminar la variabilidad interensayo, es mejor recurrir a una agitación mecánica que simule la agitación manual pero en condiciones estándar (8).

### 3.6.4 Grado de Floculación

El grado de floculación es la relación que existe entre el volumen del sedimento que se obtiene en reposo de una suspensión cuya fase sólida está agregada formando flóculos y el volumen del sedimento de esa misma suspensión también obtenido en reposo, cuando las partículas de la fase sólida están inicialmente separadas en forma completa en el medio dispersante por intensas fuerzas repulsivas y, por lo tanto defloculadas por completo (7).

$$\beta = \frac{V_n}{V}$$

$\beta$  = Grado de Floculación

$V_n$  = Volumen de sedimento floculado

$V$  = Volumen de sedimento defloculado

Desde el punto de vista farmacéutico, es más conveniente el obtener un valor elevado del grado de floculación.

### 3.6.5 Centrifugación

La aplicación de una fuerza centrífuga acelera el proceso de sedimentación; pero los resultados obtenidos en este ensayo deben de ser interpretados con precaución, ya que esta fuerza puede provocar la destrucción de los flóculos y originar sedimentos no redispersables; lo que no correspondería a lo que sucedería en condiciones normales de almacenamiento.

En general, en condiciones ambientales se obtiene la información mas completa sobre la estabilidad real de una suspensión durante su almacenamiento; pero la centrifugación es utilizada por la rapidez con la que se obtienen resultados.

Este ensayo tiene más utilidad en la etapa de formulación, para comparar la estabilidad relativa de series de suspensiones, que para predecir la estabilidad real (8).

### 3.6.6 Perfil Reológico

La evaluación de las propiedades reológicas del sistema es de utilidad tanto en la etapa de formulación como a la hora de evaluar la estabilidad física de una suspensión tras su almacenamiento. En estos estudios, lo que interesa es la estructura del sistema envejecido; por lo que se han de realizar de forma que ésta no se altere durante la medida (8).

Los estudios reológicos nos pueden aportar resultados de la evolución de la suspensión y de la calidad el agente suspensor.

### 3.6.7 Medidas Electrocinéticas

Para cada suspensión se puede encontrar un valor de potencial z para el cual la estabilidad es máxima. Así, las medidas electrocinéticas que permiten evaluar el potencial z tiene gran importancia a la hora de la formulación de suspensiones (8).

### 3.6.8 Tamaño de Partícula

La medición de la distribución del tamaño de partícula es de gran importancia debido a que se podrían presentar cambios en el hábito cristalino, crecimiento de cristales o formar agregados de partículas modificando la estabilidad de la suspensión.

### 3.6.9 Propiedades Físicas

Cambios en las propiedades físicas como color, olor, sabor, apariencia, pH, gravedad específica y viscosidad en la suspensión podrían ser indicadores de problemas en la misma; por ejemplo al encontrarse relacionados estos cambios por acción de la actividad microbiana.

## 4. Monografía de Nimesulida

### 4.1 Denominación Genérica:

Nimesulida

### 4.2 Forma Farmacéutica y Formulación:

Cada 100 ml contiene:

Nimesulida..... 1 g

Vehículo c.b.p..... 100 ml (12)

### 4.3 Nombres Químicos:

1. 4`- Nitro-2`-fenoximetanosulfonamida
2. N (4- Nitro-2-fenoxifenil) metanosulfonamida
3. (Metilsulfonil)( 4-nitro-2-fenoxifenil) amina (13)

### 4.4 Fórmula empírica:

$C_{13}H_{12}N_2O_5S$  (13)

### 4.5 Peso Molecular:

308.3 g/mol (13)

### 4.6 Estructura Química:

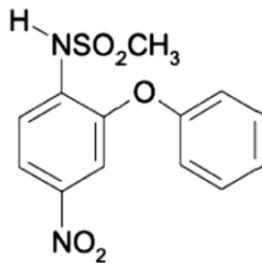


Figura 9. Nimesulida.

### 4.7 Número CAS:

51803-78-2 (13).

### 4.8 Punto de Fusión:

Su rango se encuentra entre 148 – 150°C (14).

### 4.9 pka:

6.5

### 4.10 Higroscopicidad:

La nimesulida es un compuesto no higroscópico (14).

### 4.11 Fotoestabilidad:

Se considera un compuesto estable a la luz (14).

### 4.12 Descripción:

La Nimesulida es un polvo cristalino color amarillo claro, inodoro y presenta polimorfismo (13).

### 4.13 Polimorfismo:

Presenta dos formas polimórficas (I y II); siendo la forma I la más estable (15).

### 4.14 Solubilidad:

La Nimesulida es soluble en solventes moderadamente polares como el diclorometano y la acetona. Su solubilidad disminuye al incrementarse la polaridad del solvente, por ejemplo con el metanol. Su solubilidad en agua se reporta como de 0.01 mg/ml; pero es pH dependiente, incrementando a medida

## Monografía de Nimesulida

---

que el pH aumenta, el incremento de la solubilidad se debe esencialmente a la desprotonación y a la ionización del grupo sulfonanilida.

**Tabla 1. Solubilidad de la Nimesulida a distintos pH y solventes (14):**

SOLVENTE	SOLUBILIDAD (mg/ml)
Buffer pH 4.0	0.068
Buffer pH 5.0	0.0078
Buffer pH 6.0	0.0091
Buffer pH 7.0	0.0021
Buffer pH 8.0	0.152
Buffer pH 9.0	0.666
Buffer pH 10.0	1.03
Buffer pH 10.5	1.41
Buffer pH 11.0	2.03
Metanol	9.43
Diclorometano	163.0
Acetona	162.4
Acetonitrilo	92.7
Etanol (95%)	3.6
Etilacetato	89.3

### 4.15 Indicaciones Terapéuticas:

- Nimesulida es un medicamento que pertenece a la familia de los AINES, por lo que está indicado como analgésico, antiinflamatorio y antipirético.
- Como coadyuvante en el alivio de la inflamación, dolor y fiebre producidos por infecciones de las vías respiratorias superiores.
- En los procesos inflamatorios de tendones, ligamentos, músculos y articulaciones debidos a traumatismos.
- También ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la artritis reumatoide, osteoartritis, fiebre, dismenorrea y en el tratamiento de dolor postquirúrgico (12).

### 4.16 Farmacocinética y farmacodinamia en humanos:

Nimesulida es un antiinflamatorio no esteroideo (AINES), que también posee propiedades analgésicas y antipiréticas. Es una sulfonanilida. La nimesulida y compuestos estructuralmente similares, al parecer son inhibidores débiles de la síntesis de prostaglandinas (inhibe selectivamente la ciclooxigenasa 2 "COX-2"), pero bloquean la función de leucocitos cuando se agregan *in vitro* y después de su ingestión. El efecto inhibitor comentado es particularmente notable en la respuesta oxidativa de los polimorfonucleares y en la liberación de mediadores por parte de dichos leucocitos y otros tipos. Además, la nimesulida bloquea la actividad de metaloproteinasas de condrocitos articulares.

## Monografía de Nimesulida

---

En observaciones *in vivo* e *in vitro* hay mayor selectividad sobre la COX 2 que la COX 1, por lo tanto, esta característica le da ventaja sobre otros AINEs. Adicionalmente también ejerce acción inhibitoria en la translocación de la fosfodiesterasa IV e inhibición de la liberación de histamina de los basófilos y las células cebadas, además de neutralizar al ácido hipocloroso el cual es el agente más tóxico generado por los neutrófilos durante el proceso inflamatorio.

La acción antiinflamatoria es producida al limitar la acción de los radicales superóxido que provocan el daño tisular, el efecto antipirético se debe a que reduce la vasodilatación y la acción analgésica se deriva de la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas reduciendo el dolor.

La nimesulida se adsorbe en forma rápida y extensa después de la administración vía oral. El pico máximo se obtiene 3 horas después de su administración por vía oral. El compuesto se liga extensamente a proteínas plasmáticas (>95%). La vida media es de casi tres horas. La nimesulida se metaboliza en hígado sobre todo a un derivado 4-hidroxi y los metabolitos se excretan de modo preferente (>80%) por riñones. Aproximadamente 25% de la dosis administrada por vía oral se recobra en orina.

Después de la administración de nimesulida 100 mg por vía oral (en voluntarios sanos) el fármaco es rápida y extensamente absorbido alcanzando concentraciones medias en plasma de 2.86 a 4.58 mg/l entre 1.22 a 3.83 horas de su administración.

La presencia de alimentos no modifica la absorción. Es rápidamente distribuido a través del compartimiento extracelular y sus valores de volumen de distribución tienen un rango de 0.19 a 0.39 l/kg (12).

### 4.17 Contraindicaciones:

Nimesulida está contraindicado en aquellos pacientes con hipersensibilidad conocida al medicamento, así como en los pacientes que refieran rinitis, urticaria, asma o reacciones alérgicas causadas por aspirina u otros agentes antiinflamatorios.

No se debe administrar durante el embarazo o lactancia, así como a menores de 1 año. Se recomienda no administrar el medicamento por periodos mayores a 5 días (12).

### 4.18 Precauciones Generales:

- Pacientes con historia de disfunción hepática o defectos en la coagulación.
- Hipertensión o problemas cardíacos severos que ocasionen retención de líquidos o edemas.
- Historia previa de sangrado, úlceras o perforación a nivel gastrointestinal.
- Pacientes con disfunción renal (12).

### 4.19 Precauciones o restricciones de uso durante el embarazo o la lactancia:

Se ha descrito una insuficiencia renal terminal irreversible en un recién nacido de una madre tratada con Nimesulida como tocolítico desde las 26 hasta las 32 semanas de embarazo. Otros autores han descrito la presencia de insuficiencia renal neonatal asociada con nimesulida (13).

Por otro lado se ha probado como alternativa a la indometacina para retrasar el parto en pacientes con antecedentes de partos pretérmino. Se administró nimesulida desde la semana 16 de gestación hasta la semana 34, y 6 días después de suspender el fármaco se produjo el parto de forma satisfactoria. No hubo al parecer efectos adversos sobre la función renal del feto ni sobre el conducto arterial fetal.

No se han realizado estudios bien controlados en mujeres embarazadas, pero existen reportes de casos de eligohidramnios severo como consecuencia de administrar nimesulida durante el embarazo. No existen estudios acerca de su eliminación a través de la leche materna. Por tal motivo no se recomienda su uso durante el embarazo y la lactancia (12).

### 4.20 Reacciones secundarias y adversas:

Nimesulida generalmente es bien tolerado cuando se administra a las dosis recomendadas. En 5 a 10 % de quienes reciban nimesulida, se han observado efectos adversos que suelen surgir en vías gastrointestinales, piel y sistema nervioso. El consumo de nimesulida no se ha relacionado con la prolongación en los tiempos de sangrado.

Se han descrito casos de hepatotoxicidad después del tratamiento con nimesulida. En un estudio con alrededor de 400 000 usuarios de AINES en una región de Italia, llevado a cabo entre 1997 y 2001, se halló que los que tomaban nimesulida tenían una probabilidad 1.3 veces mayor de desarrollar hepatotoxicidad que los que tomaban otros AINES y una probabilidad 1.9 veces mayor de sufrir una lesión hepática grave (13).

- Sistema Nervioso Central: Aún cuando no existen reportes, en raras ocasiones se ha descrito vértigo, hiperexcitabilidad, desórdenes del sueño y cefalea.
- Sistema gastrointestinal: Ocasionalmente se pueden presentar datos de dispepsia, tales como pirosis, náuseas y dolor en epigastrio de leve intensidad.
- Efectos dermatológicos: A nivel cutáneo se han reportado lesiones purpúricas con tiempos de coagulación y cantidad de plaquetas normales. Así mismo existe una baja incidencia de rash cutáneo, prurito, eritema y edema facial. En raras ocasiones se han reportado eventos de diaforesis (12).

### 4.21 Interacciones Medicamentosas y de otro género:

Las siguientes interacciones se han reportado con el uso de otros AINES y por lo tanto se deben tomar en cuenta cuando se utilice nimesulida.

El uso prolongado de AINES en combinación con acetaminofén puede incrementar el riesgo de daño renal. Se recomienda monitorear estrechamente el perfil renal cuando se utilicen tales combinaciones.

Se ha reportado que se pueden incrementar las concentraciones plasmáticas del litio cuando se utiliza concomitantemente con AINES.

Algunos AINES pueden reducir el efecto terapéutico de algunos antihipertensivos y diuréticos.

El uso de AINES en forma simultánea con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina puede aumentar el riesgo de daño renal sobre todo en pacientes que cursen con hipovolemia. De igual forma puede ocurrir cuando se utilizan otros medicamentos nefrotóxicos. La toxicidad del metotrexato se puede incrementar con la administración conjunta de AINES.

El uso combinado de nimesulida con medicamentos que causan hipoprotrombinemia como el ácido valproico, plicamicina, cefotetan y cefamandol pueden incrementar el riesgo de hemorragia. De igual forma cuando se combina con otros AINES (12).

### 4.22 Alteraciones de pruebas de laboratorio:

El consumo de nimesulida por tiempos prolongados puede incrementar los niveles de las enzimas hepáticas, la mayoría de las veces este efecto es transitorio y reversible. Los tiempos de sangrado pueden encontrarse alargados cuando se administra junto con anticoagulantes o medicamentos que inhiban la agregación plaquetaria. Puede existir un incremento de los niveles plasmáticos del nitrógeno urético, creatinina sérica y de potasio (12).

### 4.23 Sobredosificación o ingesta accidental “Manifestaciones y manejo (Antídotos)”:

La sobredosis con nimesulida se puede manifestar por dolor abdominal, úlcera gastroduodenal, reacciones anafilácticas y daño renal.

No existe hasta el momento antídoto específico, por lo que el manejo debe ser sintomático. Se recomienda el uso de antiácidos y protectores de la mucosa gástrica como ranitidina, famotidina, misoprostol y/o sucralfato.

En caso de reacciones de hipersensibilidad severa se recomienda el uso de antihistamínicos, corticoides y epinefrina. Se puede requerir diálisis para reducir el riesgo de alteración renal. Sin embargo, no remueve por completo la nimesulida (12).

#### **4.24 Precauciones y relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad:**

No se han reportado hasta la fecha efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis no sobre la fertilidad con el uso de nimesulida (12).

### 5. Desarrollo experimental

La metodología que se siguió durante el desarrollo de éste trabajo se muestra en el siguiente diagrama de flujo:

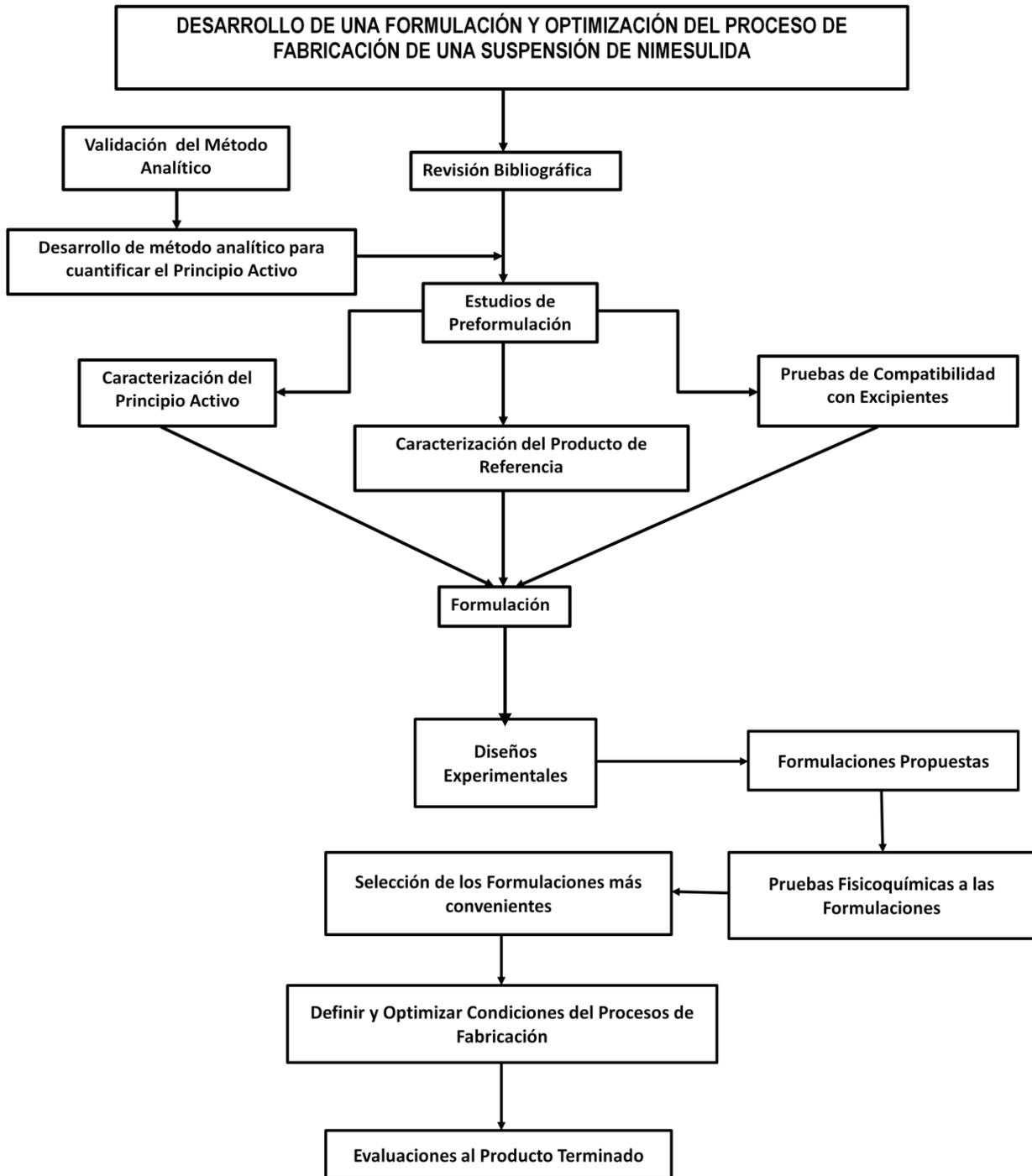


Figura 10. Metodología general.

## Desarrollo experimental

---

### 5.1 Sustancias, reactivos y equipo empleados.

Tabla 2. Sustancias y reactivos empleados.

Sustancia o Reactivo	Lote	Proveedor	No. CAS
Mesulid® (Suspensión de referencia)	X00537, X10006 y X10157	Roche	-----
Nimesulida (Estándar secundario)	NMS/18100397	DVA MEXICANA, S.A. de C.V.	51803-78-2
Goma xantana	9090675	DVA MEXICANA, S.A. de C.V.	11138-66-2
Goma acacia	-----	-----	9005-64-5
Helmcel MRC-591	71208	HELM de México	-----
Tween® 20	C16X30	Grupo PROTINUS	9005-64-5
Tween® 80	-----	-----	9005-67-8
Lauril sulfato de sodio	-----	-----	151-21-3
Sorbitol			50-70-4
Sacarosa	CR053	Tienda Soriana, S.A. de C.V.	57-50-1
Propilenglicol	-----	-----	57-55-06
Metilparabeno	10896	Astroquin	99-76-3
Propilparabeno	20201015	Astroquin	94-13-3
Citrato de sodio	K28C60	J.T. Baker	7647-14-5
Acido cítrico	J51C26	J.T. Baker	5949-29-1
Sabor Piña	-----	-----	-----
Sabor acerola	-----	-----	-----
Fosfato monobásico de potasio	J16C16	J.T. Baker	7778-77-0
Fosfato dibásico de sodio	a47c24	J.T. Baker	7782-85-6
Ácido clorhídrico	K31C46	J.T. Baker	7647-01-0
Hidróxido de sodio	NI5053	Arca	1310-73-2

**Tabla 3. Equipo empleado.**

<b>Equipo</b>	<b>Marca</b>	<b>Modelo</b>	<b>No. inventario</b>	<b>No. Serie</b>
Balanza analítica	OHAUS	AP250D	1587775	1114050584
Balanza analítica	Mettler-Toledo	AB204-S	1908788	1119430155
Termobalanza de halógeno	Mettler-Toledo	HR73	1595169	1116143669
Potenciómetro- Conductímetro	Mettler-Toledo	Seven Multi	UNAM 02228926	1227257138
Espectrofotómetro UV-VIS	Varian	Cary 100 conc	2077800	EL05043015
Espectrofotómetro UV-VIS	Varian	Cary 1E	UNAM 1675344	EL97023472
Sistema Milli-Q®	MILLIPORE SAS	MQ REFERENCE	2323315	FOMA61689 A
Centrífuga	DAMON/IEC DIVISION	-----	AF2068	10465
Bomba peristáltica	MasterFlex	7553-50	-----	B92001155
Termoagitador	IKA	C-MAG HS7	-----	3251933
Simulador farmacocinético	-----	-----	-----	-----
Aparato 4	Sotax	CL-6	-----	897003
Densitómetro	TAP DENSITY	-----	1601533	-----
ULTRA-TURRAX®	IKA-WERKE	T-25	-----	-----
Agitador (homogeneizador)	IKA LABORTECHNIK	RW16 basic	1969942	-----
Agitador (homogeneizador)	EQUIPAR	Stirrer RZR 1	1601510	-----
Viscosímetro	Brook Field	LVD VE 115	2156256	-----

### 5.2 PREFORMULACIÓN

#### 5.2.1 Caracterización del Innovador

- **Aspecto y propiedades organolépticas del Mesulid®**

1. Agitar vigorosamente 10 veces la suspensión.
2. Verter a probetas limpias y secas de 10 ml, y llevar hasta la línea de 10 con la muestra previamente agitada.
3. Observar inmediatamente la muestra bajo condiciones adecuadas de visibilidad anotando características como color, olor y aspecto.
4. Probar aproximadamente 5 ml y reportar el sabor que presenta.
5. Realizar la misma metodología con los otros dos lotes y reportar si se aprecian cambios significativos en alguna de sus propiedades.

- **pH**

1. Encender el potenciómetro y dejarlo calentar durante 2 horas como mínimo.
2. Seleccionar dos soluciones amortiguadoras cuya diferencia en pH no exceda a cuatro unidades y calibrar el potenciómetro de acuerdo a lo indicado en el manual del aparato.
3. Agitar vigorosamente 10 veces la suspensión y verter la cantidad suficiente de la misma en un vaso de precipitados de 50 ml como para cubrir por completo el electrodo.
4. Introducir el electrodo por completo y anotar la lectura de pH.
5. Efectuar los pasos anteriores con dos frascos diferentes del mismo lote.
6. Realizar la misma metodología con los otros dos lotes.

- **Viscosidad del Mesulid®**

1. Agitar vigorosamente 10 veces la suspensión (evitando que se formen burbujas) y verter la cantidad suficiente de la misma en un vaso para viscosímetro de 180 ml.
2. Colocar el baño maría a 25°C y colocar el vaso para viscosímetro con la suspensión en el mismo hasta que se equilibre la temperatura de la suspensión.
3. Montar la aguja número 1 en el Viscosímetro Brook Field y nivelar (con ayuda de la burbuja).
4. Encender el aparato y programarlo a 1 rpm; después introducir la aguja en la suspensión, hasta la marca que presenta la misma.
5. Arrancar el viscosímetro y anotar la lectura que nos proporciona el equipo.

### - Gravedad Específica del Mesulid®

Nota: Para manipular el picnómetro usar guantes.

1. Ensamblar y pesar el picnómetro vacío y seco en una balanza analítica, registrando el peso en gramos hasta la cuarta cifra decimal.
2. Retirar la tapa del tubo capilar y el tapón esmerilado con el termómetro y llenarlo con agua destilada.
3. Colocar el tampón esmerilado con el termómetro y dejar que el exceso de agua salga por el tubo capilar; verificando que no hayan quedado burbujas en el interior del picnómetro o capilar.
4. Colocar la tapa asegurándonos de ajustarla bien y secar el exterior del capilar con papel absorbente, hasta que no quede rastro de humedad.
5. Pesar el picnómetro armado y conteniendo el agua destilada en una balanza analítica, registrando el peso en gramos hasta la cuarta cifra decimal.
6. Vaciar el agua y secar el picnómetro con papel absorbente; proceder como se indica del paso 2-5 pero sustituyendo el agua destilada por una muestra de suspensión de Mesulid® previamente homogeneizada.
7. Realizar dos mediciones más utilizando frascos distintos de suspensión de Mesulid® previamente homogeneizada que pertenezcan al mismo lote, asegurándonos de limpiar perfectamente el picnómetro entre cada lectura.
8. Repetir los pasos 2-7 con los otros dos lotes restantes.
9. Obtener la gravedad específica con la siguiente fórmula:

$$G.E = \frac{P_s - P_v}{P_a - P_v}$$

G. E= Gravedad específica

P<sub>s</sub>= Peso del picnómetro lleno de suspensión

P<sub>v</sub>= Peso del picnómetro vacío

P<sub>a</sub>= Peso del picnómetro lleno de agua

### - Velocidad de Sedimentación del Mesulid®

1. Agitar vigorosamente (10 veces) 2 frascos de Mesulid® y verter lo suficiente para llenar hasta la marca de 100 una probeta de 100 ml y tapar con papel parafilm.
2. Dejar reposar en un lugar libre de vibraciones y tomar el volumen del sedimento a los siguientes tiempos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 24, 48, 72, 96, 120, 148 y 172 horas.
3. Realizar los pasos anteriores con frascos de los otros dos lotes.

### - Perfil de disolución

#### a) Simulador Farmacocinético

1. Ensamblar el simulador farmacocinético.
2. Encender la bomba peristáltica con una velocidad de flujo de 20 ml/min.
3. Calentar el medio de disolución y asegurarse que la temperatura del medio de disolución dentro del simulador farmacocinético se encuentre a 37°C (+/- 0.5°C).
4. Esperar a que se llenen completamente los compartimentos del simulador farmacocinético.
5. Agitar vigorosamente (10 veces) la suspensión.
6. Tomar 5 ml de suspensión con una jeringa sin aguja.
7. Verter la suspensión en una bolsa de té (marca laggs).
8. En el momento en que se sumerja la bolsa de té en el medio de disolución comenzar a tomar el tiempo.
9. Tomar 5 ml del medio de disolución a los siguientes tiempos 1, 3, 5, 7, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 75, 90, 105 y 120 minutos con una jeringa con aguja y verter en un tubo de ensayo.
10. Centrifugar a 2500 rpm durante 5 minutos (si es necesario).
11. Leer en el espectro a 340 nm.



Figura 11. Simulador Farmacocinético.

### b) Aparato 4 de sisolución

1. Pesar 3 g de perlas de vidrio
2. Agitar vigorosamente la suspensión (10 veces).
3. Tomar 5 ml de la suspensión.
4. Montar el aparato 4.
5. Establecer una velocidad de flujo de 20 ml/min y ajustar el baño maría a 37°C.
6. Verter los 5 ml de la suspensión en la copa y sobre la misma agregar las perlas.
7. Colocar 3 filtros Ahlstrom grado 631 y 3 filtros Whatman 24 mn.
8. Encender la bomba y tomar el tiempo después de caer la primera gota, muestreando a los siguientes tiempos 1, 3, 5, 7, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 75, 90, 105 y 120 minutos.
9. Centrifugar a 2500 rpm durante 5 minutos (si es necesario).
10. Leer en el espectro a 340 nm.

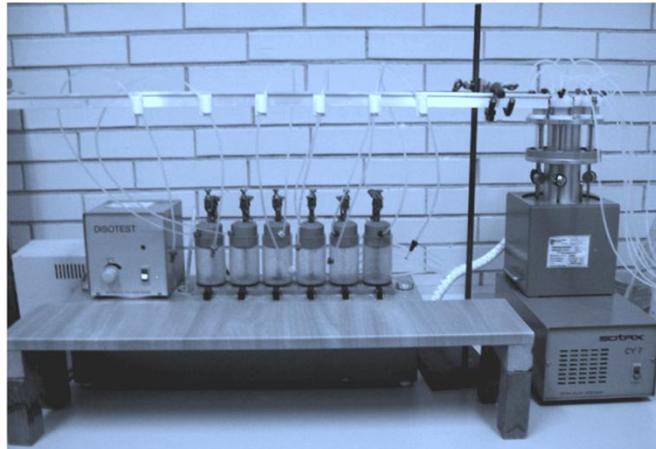


Figura 12. Aparato 4.

#### - Resuspendibilidad del Mesulid®

Nota: La lectura de resuspendibilidad se le tomará a la probeta que se deja en reposo durante una semana con la cual se determinó la velocidad de sedimentación.

1. Agitar vigorosamente (10 veces) 2 frascos de Mesulid® y verter lo suficiente para llenar hasta la marca de 100 una probeta de 100 ml y tapar con papel parafilm.
2. Se dejará en reposo en un lugar libre de vibraciones durante una semana.
3. Realizar los pasos anteriores con frascos de los otros dos lotes.
4. Transcurrido el tiempo tomar un tubo e invertirlo esperando 3 segundos antes de efectuar la segunda inversión, y anotar el número de inversiones requeridas para resuspender completamente la suspensión de cada lote.

### 5.2.2 Caracterización del Principio Activo.

#### - Punto de fusión

1. Colocar una pequeña muestra de Nimesulida sobre un cubreobjetos.
2. Ajustar el cubreobjetos en el aparato de Fisher Johns y colocar otro cubre objetos encima de la muestra.
3. Comenzar a incrementar la temperatura ajustando la perilla de calentamiento a una velocidad lenta.
4. Anotar la temperatura a la cual comienzan a fundir los primeros cristales y reportar el intervalo.
5. Repetir la determinación al menos dos veces más.

#### - Perdida por secado

1. Agregar aproximadamente 1 g de Nimesulida en la charola.
2. Programar en la Termobalanza las condiciones de secado (100°C durante 5 minutos).
3. Anotar el resultado otorgado por la Termobalanza que corresponde a la cantidad en porcentaje de la muestra que aun queda en la charola.

#### - Densidad aparente de la Nimesulida

Nota:

Utilizar guantes al realizar este procedimiento.

El polvo deberá ser agregado a la probeta evitando lo más posible la compactación durante el llenado.

1. Pesar una probeta vacía de 100 ml en una balanza analítica y registrar el peso en gramos hasta la cuarta cifra decimal.
2. Agregar Nimesulida lo mas próximo posible a un nivel de 80 ml; registrando el volumen exacto al cual se llegó.
3. Pesar la probeta con Nimesulida en una balanza analítica y registrar el peso en gramos hasta la cuarta cifra decimal.
4. Efectuar los pasos del 1-3 por triplicado.
5. Calcular la densidad aparente de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$Da = \frac{Pf - Pi}{v}$$

Da= Densidad aparente

Pf= Peso de la probeta con Nimesulida

Pi= Peso de la probeta vacía

V= Volumen ocupado por la Nimesulida

## Desarrollo experimental

---

### - Densidad Consolidada de la Nimesulida

Notas:

Usar guantes al realizar este procedimiento.

De realizar la densidad aparente se sigue con la densidad consolidada ocupando la probeta con Nimesulida.

1. Colocar la probeta que contiene la Nimesulida (la empleada para determinar la densidad aparente) encima del aparato "Tap Density".
2. Tapar con papel parafilm la probeta.
3. Encenderla y programar el número de asentamientos uno a uno para que la suma con el número anterior nos de los siguientes números establecidos (0, 2, 4, 6, 8, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 100 y 150).
4. Realizar el procedimiento por triplicado.

### - Solubilidad

1. Pesar 25 mg de Nimesulida con una balanza analítica y colocarlo en un tubo de ensayo de 15 ml.
2. Agregar 0.5 ml de agua destilada con ayuda de una pipeta volumétrica, agitar durante un minuto y observar si se disolvió.
3. En caso de no disolverse agregar nuevamente 0.5 ml y agitar nuevamente durante un minuto; así sucesivamente hasta disolverse por completo registrando el volumen requerido, o hasta llegar a un volumen de 10 ml.
4. Repetir los pasos anteriores pero ahora con alcohol absoluto, metanol y acetona.

### - Humectabilidad

1. Preparar las siguientes soluciones: propilenglicol al 5%, glicerina al 5%, canarcel TW 80 al 2%, canarcel TW 20 al 2% y lauril sulfato de sodio al 0.5% (v/v o p/v según corresponda).
2. Verter 50 ml de la solución de propilenglicol al 5% en un vaso de precipitado de 100 ml.
3. Pesar 0.5 g de Nimesulida y verterla encima de la solución.
4. Anotar el tiempo que tarda en humectarse totalmente la Nimesulida.
5. Realizar lo mismo para cada solución.

## Desarrollo experimental

---

### 5.2.3 Excipientes y Equipo

- **Determinación del Homogeneizador a emplear**

1. Medir las rpm que alcanza cada homogeneizador.
2. Pesar 1 g de goma xantana y agregarlo en un vaso metálico con 50 ml de agua destilada.
3. Colocar el homogeneizador y determinar cual es la menor velocidad en la cual la goma queda completa y homogéneamente dispersa.
4. Realizar todos los pasos anteriores para cada homogeneizador.

- **Selección de agentes suspensores**

1. Pesar 2.5 g del agente suspensor y colocarlo en un vaso metálico de 250 ml.
2. Medir 100 ml de agua destilada con una probeta y verterla lentamente en el vaso metálico de 250 ml.
3. Introducir el Ultra-Turrax® en un lado del vaso metálico y agitar a 6500 rpm durante 1 minuto.
4. Observar sus características.
5. Realizar los pasos anteriores con cada agente suspensor.

- **Selección de agentes edulcorantes**

1. Pesar 0.1 g del agente edulcorante.
2. Probarlo y anotar la dulzura percibida.
3. Enjuagarse la boca con un poco de agua y probar el siguiente agente edulcorante.
4. Realizar los pasos anteriores con cada agente edulcorante.

### 5.3 Formulación

Con los datos obtenidos y la investigación bibliográfica se determinaron ciertas concentraciones de los excipientes y equipos a emplear; con los cuales se elaboraron una determinada cantidad de formulaciones.

De las formulaciones elaboradas anteriormente, la que presento mayor semejanza con el innovador se tomo como base para elaborar formulaciones de escrutinio y determinar cuales son los excipientes que tienen mayor influencia en el perfil de disolución.

Con la información obtenida se eliminaron o integraron excipientes, y se probaron una mayor cantidad de niveles de los excipientes que presentaron la mayor influencia en el perfil de disolución con el fin de aproximarnos lo más posible al perfil del innovador.

A la formulación que presente el perfil más cercano al del innovador se le evaluó sus propiedades fisicoquímicas y comparo su perfil por medio del  $F_{50}$  como se indica en la NOM-177-SSA1-2008 para determinar la bioequivalencia de medicamentos genéricos.

## Resultados y análisis de Resultados

### 6. Resultados y análisis de Resultados

#### 6.1 Preformulación

##### 6.1.1 Caracterización del Innovador

###### - Aspecto y propiedades organolépticas de Mesulid®

Tabla 4. Aspecto y propiedades organolépticas de Mesulid®

Propiedad	Lote X00537	Lote X10006	Lote 10157
Color	Lechoso, ligeramente amarillo.	Lechoso, ligeramente amarillo.	Lechoso, ligeramente amarillo.
Olor	A plátano con vainilla.	A plátano con vainilla.	A plátano con vainilla.
Sabor	A plátano con vainilla.	A plátano con vainilla.	A plátano con vainilla.
Aspecto	Lechoso, no translúcido y muy líquido.	Lechoso, no translúcido y muy líquido.	Lechoso, no translúcido y muy líquido.

No se percibió ninguna diferencia de color, olor, sabor o aspecto entre los tres lotes. Pero hay que considerar que los órganos sensitivos son poco sensibles a pequeños cambios.



Figura 13. Mesulid®

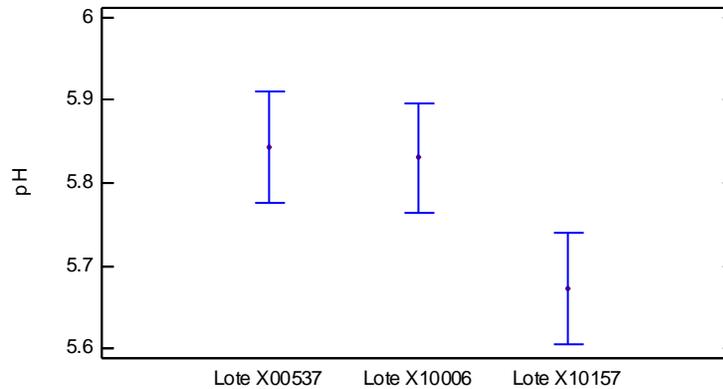
###### - pH

Tabla 5. pH de los tres lotes de Mesulid®

	Lote X00537	Lote X10006	Lote X10157
pH 1	5.84	5.84	5.55
pH 2	5.84	5.82	5.69
pH 3	5.85	5.83	5.78
Promedio	5.84	5.83	5.67

## Resultados y análisis de Resultados

Al comparar el promedio de cada lote, se observa que el lote X10157 presenta un promedio inferior de pH, por lo que se decide hacer una comparación de medias con el programa estadístico Stat-graphics para comprobar si existe una diferencia entre las medias de los tres lotes.



Gráfica 1. Comparación de Medias de pH con un nivel de confianza del 95%.

En el gráfica 1 se puede observar que existe una diferencia estadísticamente significativa entre la media de pH del lote X10157 en comparación con los otros dos lotes con un nivel de confianza del 95%. Debido a que los intervalos alrededor de cada media basados en el procedimiento de diferencia mínima significativa (LSD) de Fisher no se traslapan.

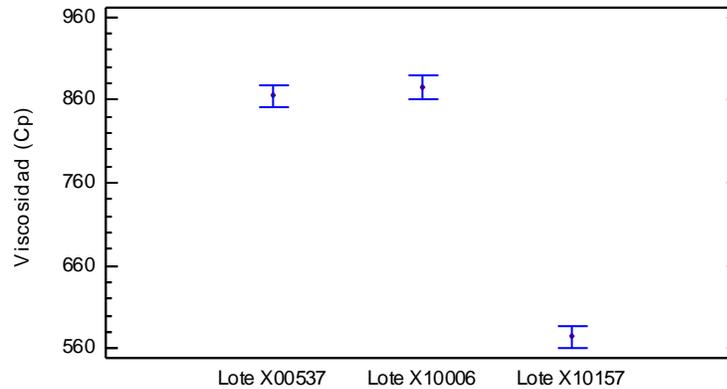
### - Viscosidad de Mesulid®

Tabla 6. Viscosidad de los tres lotes de Mesulid®

	Viscosidad (Cp)		
	Lote X00537	Lote X10006	Lote X10157
1	853.1	875.6	573.2
2	867.2	885.9	558.8
3	866.3	882.2	599.1
4	869.1	843.8	586.9
5	865.3	875.6	515.3
6	869.1	888.8	611.3
Promedio	865.0	875.3	574.1

Al comparar el promedio de los tres lotes, se observa que nuevamente el lote X10157 difiere de los otros dos, por lo que para determinar con seguridad si existe diferencia se realiza una comparación de medias.

## Resultados y análisis de Resultados



Gráfica 2. Comparación de Medias de Viscosidad con un nivel de confianza del 95%.

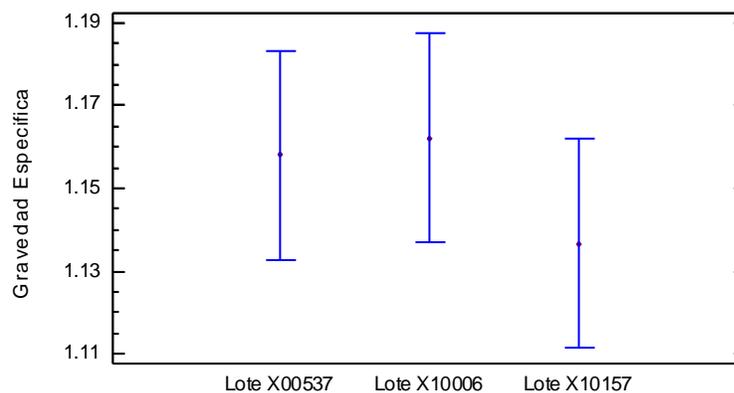
En la gráfica 2 puede verse que el lote X10157 presenta una viscosidad mucho menor en comparación con los otros dos lotes con un nivel de confianza del 95%.

### - Gravedad Específica del Mesulid®

Tabla 7. Gravedad Específica de los tres lotes de Mesulid®

Gravedad Especifica	Lote X00537	Lote X10006	Lote X10157
A	1.1545	1.1616	1.1621
B	1.1606	1.1627	1.1618
C	1.1591	1.1622	1.0863
Promedio	1.1581	1.1622	1.1367

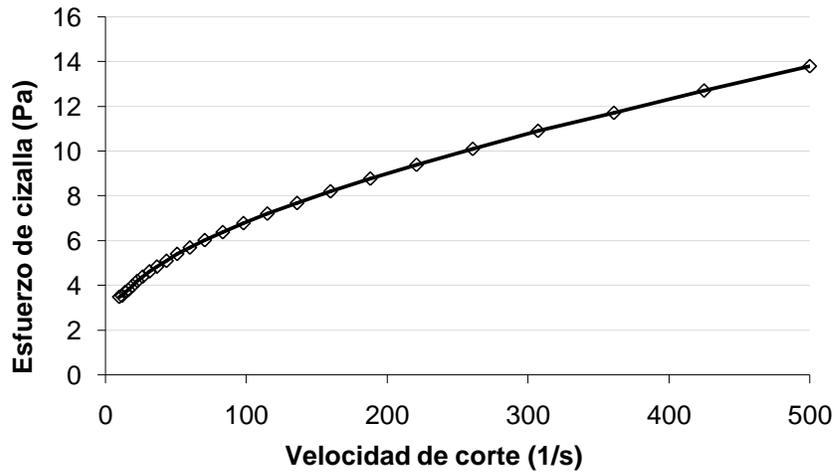
En este caso no parece haber una diferencia entre las medias de gravedad específica, pero al haber diferido en pH y viscosidad se realizó una comparación de medias en Stat-graphics para asegurarnos.



Gráfica 3. Comparación de Medias de Gravedad Específica con un nivel de confianza del 95%.

En la gráfica 3 se observa que efectivamente no existe una diferencia en la gravedad específica estadísticamente significativa entre los tres lotes.

### - Comportamiento Reológico



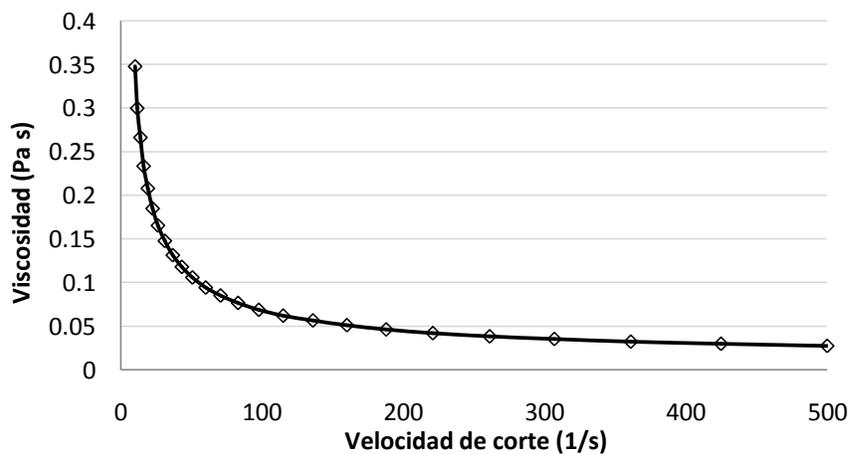
Gráfica 4. Reograma de Mesulid® lote X00537

En la gráfica 4 se muestra el reograma de Mesulid® lote X00537 donde aparentemente presenta el comportamiento de un fluido plástico no ideal, ya que se puede apreciar que se necesita de una fuerza mínima para que comience a fluir, lo que le aportaría al producto innovador buenas propiedades de estabilidad evitando su sedimentación durante los periodos de almacenamiento.

La siguiente ecuación presenta un coeficiente de determinación de 0.999 ( $R^2=0.999$ ):

$$y = 2 + (0.4137 * X^{0.5352})$$

Y de acuerdo a la ecuación anterior se determinó que la fuerza mínima para comenzar a fluir de Mesulid® es de 2 Pascales, aunque en el gráfico pareciera que es un poco mayor.

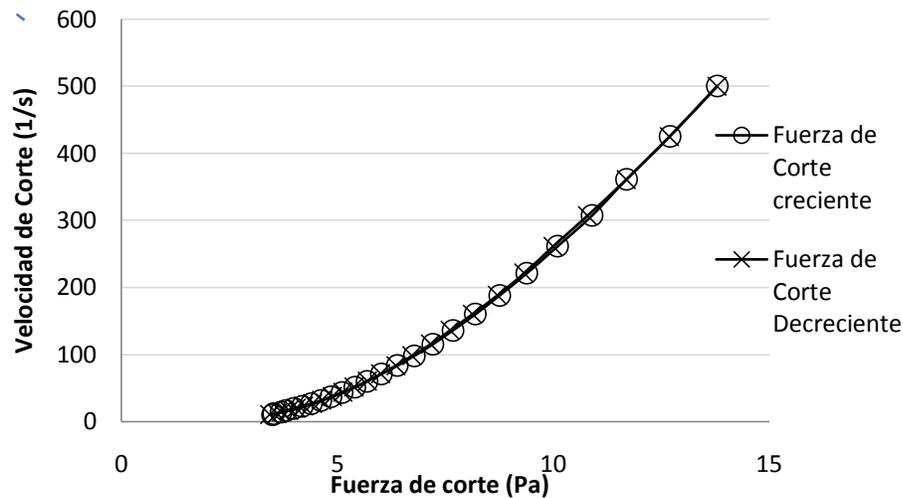


Gráfica 5. Velocidad de corte vs Viscosidad de Mesulid® lote X00537.

## Resultados y análisis de Resultados

En la gráfica 5 se confirma que Mesulid® presenta el comportamiento de un fluido plástico no ideal, al disminuir su viscosidad al incrementarse la velocidad de corte.

Al saber que Mesulid® presenta un comportamiento plástico no ideal se efectuó un ciclo de histéresis para averiguar si presentaba el fenómeno de tixotropía.



Gráfica 6. Fuerza de corte vs Velocidad de corte de Mesulid® lote X00537. Donde se simula un ciclo de histéresis.

Como se puede observar en la gráfica 6, aunque el fenómeno de tixotropía se observa con frecuencia en fluidos no newtonianos plásticos y pseudoplásticos. Este no fue el caso, ya que el gráfico obtenido de velocidad de corte en función de una fuerza de corte creciente coincide exactamente con la curva obtenida para la fuerza de corte decreciente.

### - Velocidad de Sedimentación del Mesulid®

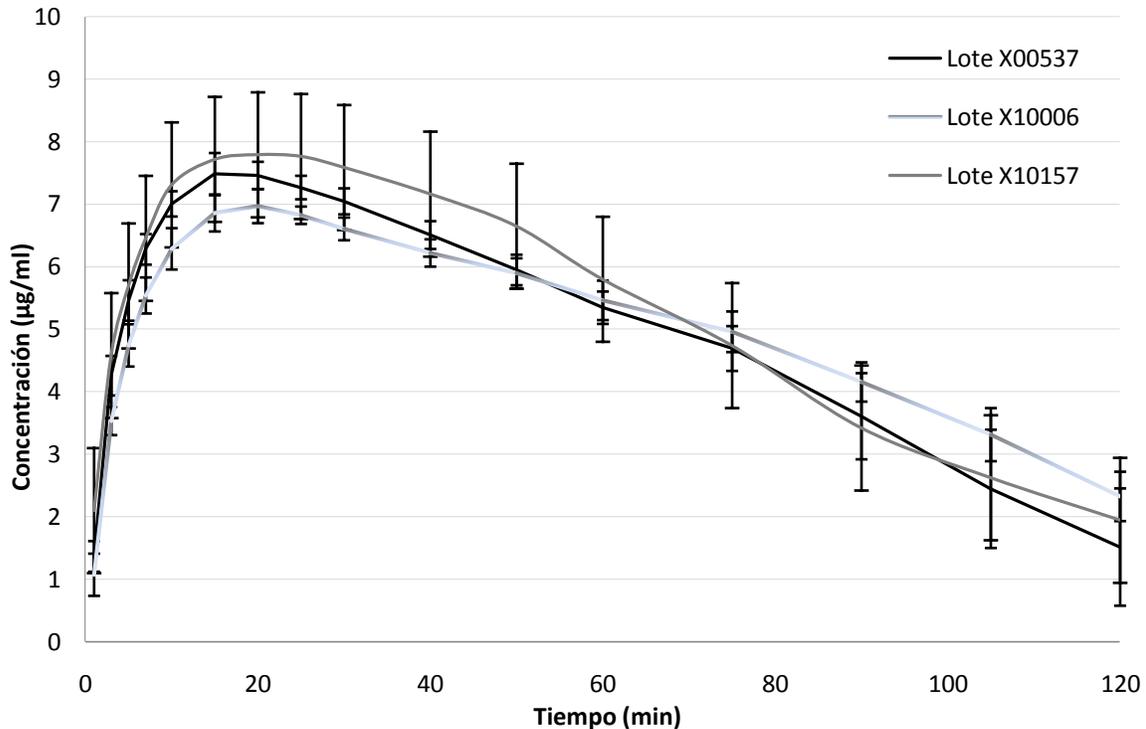
Después de una semana no se presentó sedimentación en ninguno de los tres lotes; por lo que se puede deducir que Mesulid® se trata de una suspensión defloculada.

### - Resuspendibilidad del Mesulid®

Al no haber sedimentado la suspensión no se puede determinar resuspendibilidad; ya que se trata de una suspensión defloculada.

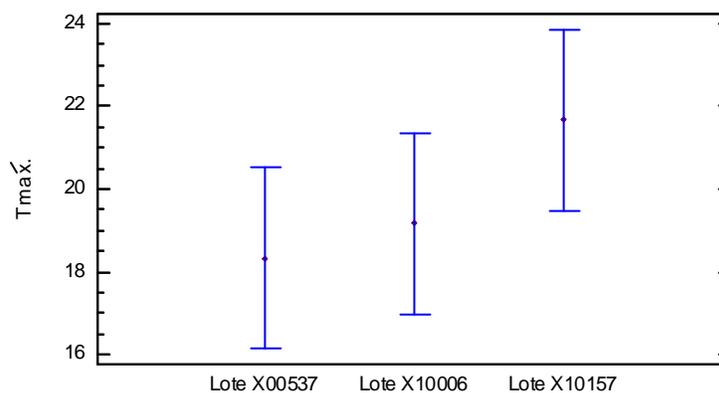
### - Perfil de disolución

#### a) Simulador Farmacocinético



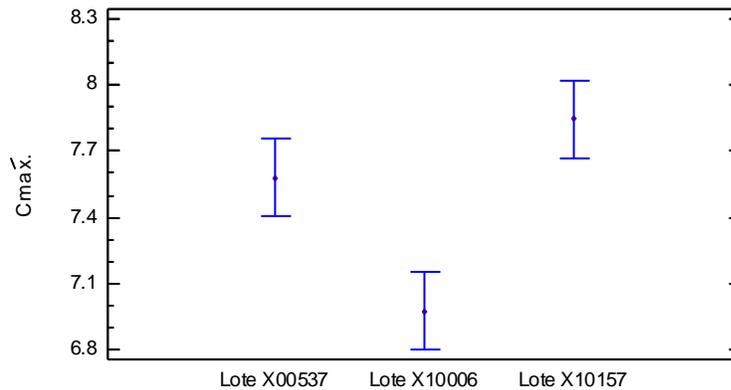
Gráfica 7. Perfil de Disolución promedio de los tres lotes de Mesulid® en medio HCl.

En la gráfica 7 se puede ver que aparentemente no hay diferencias en el comportamiento del perfil de disolución de los tres lotes de Mesulid®. Para corroborar la igualdad entre los lotes se realizó un análisis empleando Stat-graphics para detectar mejor los pequeños cambios (en caso que existan); en especial se decidió realizar este análisis porque se esperaba un cambio en el comportamiento del perfil del lote X10157 debido a que en las suspensiones la viscosidad es un factor de gran importancia en la liberación del principio activo y este lote difería por mucho de los otros dos.



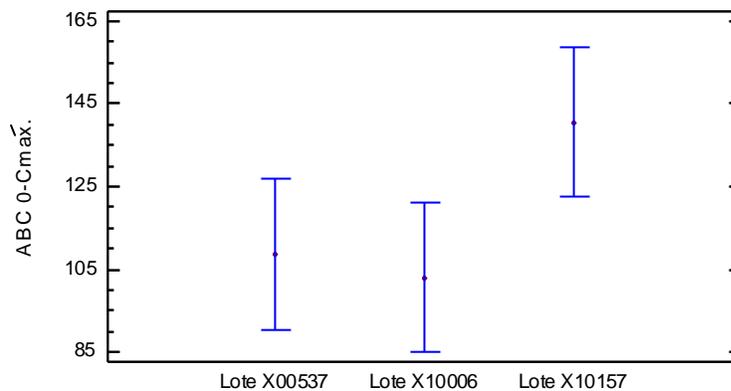
Gráfica 8. Comparación de medias de Tmáx con un nivel de confianza del 95%.

En la gráfica 8 se aprecia que no hay diferencia estadísticamente significativa entre los tres lotes del producto innovador en el tiempo máximo en que se halla la mayor concentración disuelta.



**Gráfica 9. Comparación de medias de  $\bar{C}_{max}$  con un nivel de confianza del 95%.**

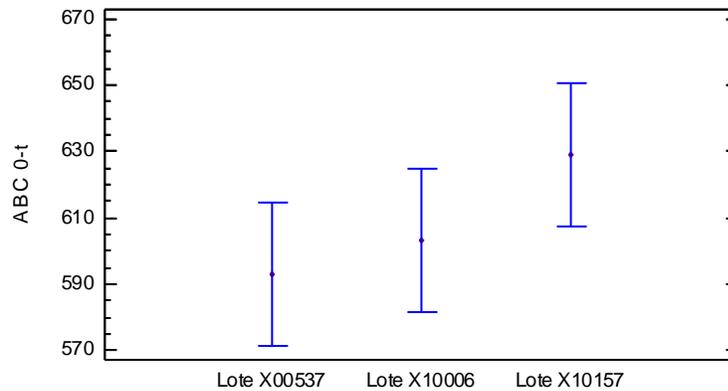
En la gráfica 9 se muestra que al comparar la concentración máxima alcanzada por los lotes, existen diferencias estadísticamente significativas entre el lote X00537 con el X10006 y entre el lote X10006 con X10157. Siendo más parecidos los lotes X00537 y X10157 en lo que a la concentración máxima alcanzada se refiere.



**Gráfica 10. Comparación de medias de  $\overline{ABC\ 0-C_{max}}$  con un nivel de confianza del 95%**

En la gráfica 10 al comparar el área bajo la curva del tiempo 0 a la concentración más alta, se presenta una diferencia estadísticamente significativa entre el lote X10006 y el X10157. Siendo los otros dos lotes homogéneos (lote X00537 con X10006 y X00537 con X10157).

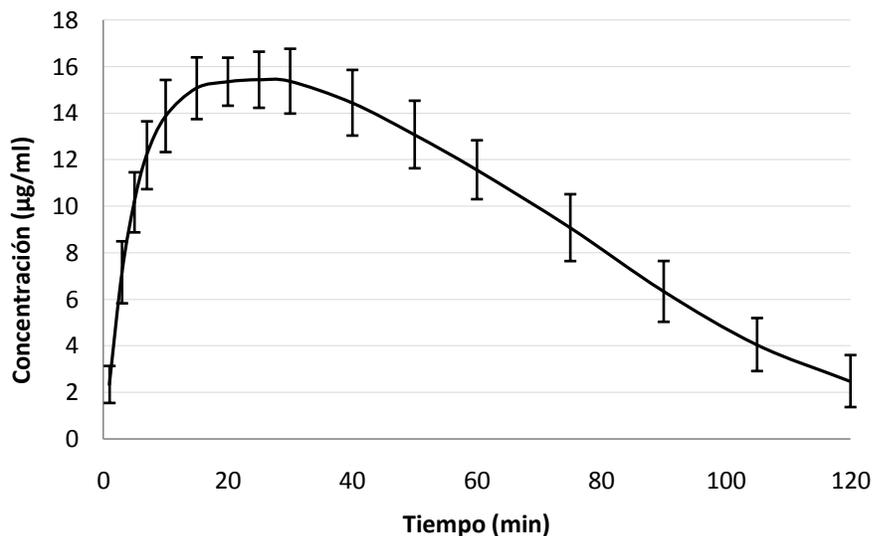
También se puede ver que el lote X10157 tiene una  $\bar{C}_{max}$  y un  $\overline{ABC\ 0-C_{max}}$  mayor que los otros dos lotes, esto puede deberse a la menor viscosidad de este lote en comparación con los otros dos; debido a que la liberación del principio activo en una suspensión está determinada en gran medida por la viscosidad de la misma.



Gráfica 11. Comparación de medias del ABC 0-t con un nivel de confianza del 95%.

En la gráfica 10 no se aprecia ninguna diferencia entre los tres lotes de ABC total, aunque sigue presentando una mayor cantidad el lote X10157 el cual presenta una menor viscosidad.

Para una mejor comparación se realizó el perfil de disolución de un lote en medio de fosfatos, se eligió el lote X10157 por contar con una mayor cantidad de muestras, debido a que se gastó una gran cantidad de los otros lotes al determinar las condiciones ideales para la realización de los perfiles en el simulador farmacocinético y aparato 4 de disolución.

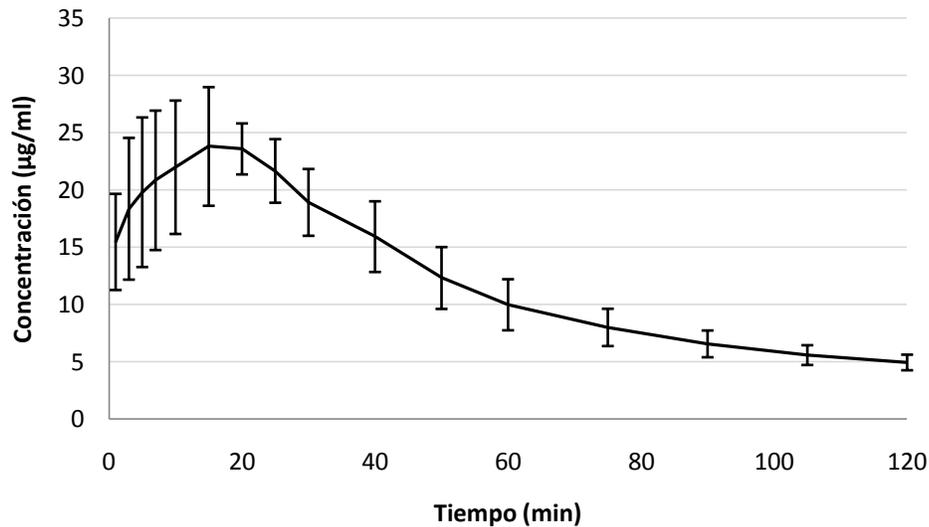


Gráfica 12. Perfil de Disolución promedio del lote X10157 en medio de fosfatos.

En la gráfica 12 se puede observar que en medio de disolución de fosfatos se presenta una mayor solubilidad del principio activo.

Para determinar una adecuada biodisponibilidad entre el producto innovador y la suspensión a formular también se realizó el perfil de disolución en aparato 4 de disolución, ya que el que presentara una semejanza en el simulador que se encuentra en prueba no garantiza que la presentara con un aparato ya establecido en la USP.

### b) Aparato 4 de disolución



Gráfica 13. Perfil de Disolución promedio del lote X10157 en medio de fosfatos.

En la gráfica 13 se puede ver que el aparato cuatro muestra un comportamiento del perfil de disolución un tanto diferente que con el simulador, al presentar una mayor concentración disuelta y una caída más brusca de la concentración.

#### 6.1.2 Caracterización del Principio Activo.

##### - Pérdida por secado

Hubo una pérdida de masa de tan solo el 0.17% que corresponde a su contenido de agua; lo que coincide con lo encontrado durante la investigación bibliográfica que nos dice que Nimesulida es un compuesto no higroscópico.

##### - Densidad aparente de Nimesulida

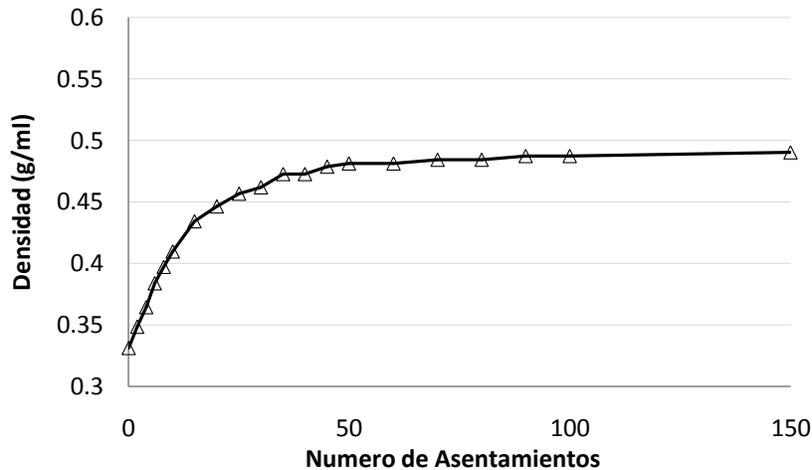
Tabla 8. Densidad aparente de Nimesulida.

Muestreo	Da (g/ml)
A	0.3233
B	0.3352
C	0.3343
Promedio	0.3309

## Resultados y análisis de Resultados

En la tabla 8 se puede apreciar que Nimesulida es una sustancia poco densa, al presentar una densidad aparente menor que el agua, representando un dato importante debido a que si no es humectada correctamente, se pueden presentar problemas de flotación durante la fabricación de la suspensión.

### - Densidad Consolidada de la Nimesulida



Gráfica 14. Cinética de Consolidación de Nimesulida.

En la gráfica 14 de cinética de consolidación de Nimesulida, la densidad comienza a permanecer constante a partir del asentamiento 50 presentando una densidad de 0.48 g/ml. No hubo un gran cambio, lo cual ya se suponía ya que es una sustancia que tiende a aglomerarse y por su pequeño tamaño tiende a dejar poco espacio vacío.

### - Solubilidad

Tabla 9. Solubilidad Experimental de Nimesulida en varios solventes.

Disolvente	Volumen agregado para disolver (ml)
Agua desionizada	>10
Acetona	0.5
Alcohol absoluto	4
Metanol	2.5

Al efectuar pruebas de solubilidad se corroboró que Nimesulida es prácticamente insoluble en agua y por lo tanto es un principio activo excelente para ser fabricado en forma farmacéutica de suspensión.

El estudio de solubilidad también nos sirvió para determinar en que solventes la Nimesulida era más soluble para desarrollar el método analítico que se necesitó para la cuantificación del principio activo.

## Resultados y análisis de Resultados

---

### - Humectabilidad

Tabla 10. Tiempo de humectación de la Nimesulida en distintos agentes humectantes.

Solución	Tiempo
Propilenglicol	> 10 Minutos
Glicerina	> 10 Minutos
Canarcel TW 80	10 segundos
Canarcel TW 20	< 10 segundos
Lauril sulfato de sodio	< 10 segundos

Se realizaron estudios de humectabilidad con distintos agentes humectantes, debido a que se había observado que Nimesulida es altamente hidrofóbica y por lo tanto, ese sería un problema en la fabricación de la suspensión.

Se eligieron los anteriores por ser usados en suspensiones orales y encontrarse en el laboratorio.

En la tabla 10 se aprecia que Canarcel TW 80, Canarcel TW 20 y Lauril sulfato de sodio son los mejores agentes humectantes, ya que rápidamente Nimesulida es humectada y se hunde por completo.

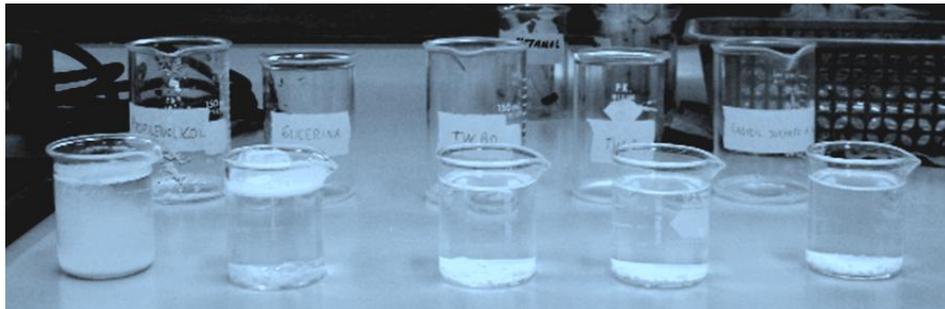


Figura 14. Aspecto de los agentes humectantes con Nimesulida. Propilenglicol, glicerina, TW 80, TW 20 y Lauril sulfato de sodio.

En la figura 14 se observa lo antes mencionado. Incluso a pesar del tiempo transcurrido el que contiene glicerina y propilenglicol aun presentan Nimesulida en su superficie.

## Resultados y análisis de Resultados

---

### 6.1.3 Excipientes y Equipo

#### - Determinación del Homogeneizador a emplear

Se determinaron las rpm que alcanzaba cada aparato, pero al realizar el paso 3 del procedimiento se observó que solo el Ultra-Turrax® lograba dispersar la goma xantana por lo que no vale la pena reportar los datos obtenidos. Y aún con el Ultra-Turrax® se necesitaba la velocidad máxima para dispersar homogéneamente a la goma.

Se determinó que el tiempo óptimo de agitación con el Ultra-Turrax® es de 1 minuto a 6500 rpm para obtener una completa dispersión. Tiempo en el que no quedaban grumos ni era excesivo.

#### - Selección de agentes suspensores

Tabla 11. Características de los agentes suspensores en suspensión.

Agente Suspensor	Características
Goma xantana	Forma una dispersión ligeramente amarilla muy viscosa y con una gran cantidad de burbujas pequeñas en todo el medio.
Goma acacia	Forma una dispersión ligeramente grisácea muy poco viscosa y con una pequeña formación de espuma en la parte superior.
Helmcel MRC-591	Forma una dispersión lechosa altamente viscosa.
Methocel A4C	Queda gran cantidad pegada en el vaso con mucha formación de espuma y una gran cantidad de grumos. Después de algún tiempo el agente suspensor tendía a concentrarse en la parte superior.

Con lo obtenido en la tabla 7, se puede ver que la goma xantana y el Helmcel MRC-591 presentan buenas características para poder ser empleados como agentes suspensores en esta formulación ya sean individualmente o combinados.

La goma acacia no presenta propiedades para ser empleada en la formulación como agente suspensor, pero será incluida en la formulación como coloide protector debido a que se menciona en la literatura que en combinación con la goma xantana se mejora en gran medida la estabilidad del sistema.

El Methocel A4C no presenta propiedades como para ser empleada en esta formulación, de hecho ésta celulosa se emplea especialmente para tabletas de compresión directa, pero al contarse con ella en el laboratorio se decidió probar.

### - Selección de agentes edulcorantes

Tabla 12. Dulzura de los agentes edulcorantes.

Edulcorante	Dulzura
Sacarosa	(3+)
Manitol	(2+)
Sorbitol	(2+)
Aspartame	(5+)
Sacarina sódica	(1+) y al final una sensación amarga

(5+) Muy dulce y (1+) apenas dulce.

En base a la tabla 12 y la investigación bibliográfica fueron seleccionados la sacarosa y el sorbitol para ser incluidos como agentes edulcorantes en nuestra formulación.

El resto no fue incluido por razones como el sabor amargo de la sacarina de sódica, ya que al ir enfocada la suspensión principalmente para niños y ancianos les resultaría poco atractivo el sabor, el manitol por su precio y por estar contraindicado para personas con insuficiencia cardiaca, enfermedad muy común en personas de edad avanzada. Y el aspartame aunque presenta un sabor muy dulce y ser un edulcorante no calórico lo que podría ser atractivo para personas diabéticas, presenta la desventaja de descomponerse e ir perdiendo su poder edulcorante en solución.

## 6.2 Formulación

Con los datos obtenidos anteriormente y la investigación bibliográfica se determinaron las concentraciones a emplear en nuestras propuestas de formulación. Además que durante la experimentación anterior también se logró determinar el método de preparación de los mismos, el cual nosotros consideramos el más apropiado a efectuar con respecto al equipo con el que contamos.

Con ayuda del programa estadístico Stath graphics se diseñó una serie de posibles formulaciones; pero al ser demasiadas las propuestas dadas por el programa se redujo el número al eliminar formulaciones ilógicas, como en las que no se incluía ningún agente humectante, conservador, edulcorante o agente suspensor.

Además se decidió mantener en todas las formulaciones a ambos agentes conservadores (metilparabeno y propilparabeno) en sus concentraciones medias recomendadas, debido a que al tratarse de una suspensión que incluye gomas y una gran cantidad de agente edulcorante se favorece el crecimiento bacteriano. Si posteriormente se observa que no influyen de forma negativa en los perfiles de disolución se optará por ocuparlas en concentraciones mayores.

Quedando las siguientes formulaciones:

## Resultados y análisis de Resultados

Tabla 13. Propuestas de formulaciones a realizar.

A Efectuar	Principio Activo		Suspensores			Humectantes			Edulcorantes		Conservadores	
Formulación	Nimesulida	Saborizante	Goma Xantana	Goma acacia	Helmcel MRC-591	Tween 20	Tween 80	Lauril Sulfato de Sodio	Sorbitol	Sacarosa	Metilparabeno	Propilparabeno
Los valores están dados para una formulación de 100 ml (g o ml)												
1	1	?	0.5	1	0	0	0.1	0.1	0	10	0.1	0.01
2	1	?	0.5	1	0.5	0	0	0.1	10	0	0.1	0.01
3	1	?	0.5	1	0.5	0.1	0	0	10	10	0.1	0.01
4	1	?	0	1	0.5	0.1	0.1	0	0	10	0.1	0.01
5	1	?	0	1	0	0.1	0.1	0.1	10	0	0.1	0.01
6	1	?	0	1	0	0.1	0	0.1	10	10	0.1	0.01
7	1	?	0	0	0.5	0	0.1	0	10	10	0.1	0.01
8	1	?	0.5	0	0	0	0	0.1	0	10	0.1	0.01
9	1	?	0	0	0.5	0.1	0.1	0.1	0	10	0.1	0.01
10	1	?	0.5	0	0	0.1	0.1	0.1	10	0	0.1	0.01
11	1	?	0	1	0	0	0.1	0.1	10	10	0.1	0.01
12	1	?	0	0	0.5	0	0	0.1	10	10	0.1	0.01
13	1	?	0.5	0	0	0.1	0	0	10	10	0.1	0.01
14	1	?	0.5	1	0	0	0.1	0	0	10	0.1	0.01
15	1	?	0	0	0.5	0.1	0	0	10	0	0.1	0.01
16	1	?	0.5	0	0	0	0	0.1	10	0	0.1	0.01
17	1	?	0	1	0.5	0.1	0.1	0	10	0	0.1	0.01
18	1	?	0.5	1	0.5	0.1	0.1	0.1	10	10	0.1	0.01

Se elaboraron las primeras 6 formulaciones para corroborar que fuera adecuado el método de fabricación.



Figura 15. Tubos de centrifuga con las formulaciones elaboradas.

## Resultados y análisis de Resultados

---

En la figura 15 se muestran las formulaciones elaboradas, de las cuales la 4, 5 y 6 presentan una muy baja viscosidad sedimentando el principio activo, en la imagen se puede ver a través de estas formulaciones debido a que presentan un sobrenadante transparente.

Durante la fabricación se presentaron ciertos problemas con el método de fabricación establecido, como el que al quedar las formulaciones 4, 5 y 6 poco viscosas la velocidad máxima del Ultra-Turrax® resulta excesiva. Al ser estas formulaciones distintas al innovador se decidió eliminarlas, así como al resto de las formulaciones que solo incluyen los agentes suspensores que presentan estas formulaciones.

Simultáneamente se logró establecer los tiempos adecuados de agitación, el material indispensable para la preparación y el orden de la incorporación de los excipientes en la formulación.

A pesar de no poder ser consideradas formulaciones de escrutinio debido a que se realizaron modificaciones al momento de ser preparadas, se decidió realizarles ciertas pruebas con la finalidad de observar si era necesario la incorporación de otros excipientes en la formulación como un regulador del pH debido a que la Nimesulida es un principio activo cuya solubilidad se encuentra muy relacionada con el pH del medio, obteniéndose los siguientes resultados:

**Tabla 14. pH de las primeras formulaciones.**

Formulación	pH			
	1	2	3	Promedio
1	8.33	8.32	8.32	8.32
2	8.26	8.28	8.26	8.27
3	8.39	8.39	8.39	8.39
4	8.43	8.42	8.42	8.42
5	8.47	8.47	8.47	8.47
6	8.49	8.47	8.48	8.48

En la tabla 14 se puede apreciar que las formulaciones elaboradas presentan un pH mucho mayor al del innovador que se encuentra entre 5.65 y 5.85 indicando que se necesita incorporar a la formulación un regulador del pH, debido a que por encima de pH=6.5 se incrementa la solubilidad de la Nimesulida y a largo plazo presentaría un problema en la estabilidad y concentración de nuestra suspensión.

Para determinar la cantidad aproximada a agregar del amortiguador de pH, se les midió el pH a las tres sustancias que se encuentran en mayor proporción y se mantuvieron constantes en las seis formulaciones debido a que el pH de las 6 es aproximadamente el mismo, por lo que la sustancia que impone el pH básico del medio debe encontrarse en las seis formulaciones. Para ello se prepararon soluciones o dispersiones de las sustancias en las concentraciones que se propusieron en las formulaciones, dando los siguientes resultados:

## Resultados y análisis de Resultados

Tabla 15. pH de las sustancias mantenidas como constantes y en mayor proporción en las suspensiones.

Sustancia	pH			Promedio
	1	2	3	
Nimesulida	3.63	3.62	3.62	3.62
Goma Acacia	5.00	4.99	4.98	4.99
Metilparabeno	9.20	9.20	9.20	9.20

Con los datos de la tabla 15, se cree que la sustancia que impone el pH básico del medio es principalmente el Metilparabeno.

Se eligió agregar un amortiguador de citrato de sodio/ácido cítrico (5 g de citratos de sodio y ácido cítrico suficiente para llevar a pH=5.84).

Solucionados los problemas del método de fabricación, establecido el orden de incorporación de los excipientes en la formulación y seleccionado el amortiguador se decidió elaborar las primeras seis formulaciones. Recordando que se decidió eliminar las formulaciones que presentaban los mismos agentes suspensores que las formulaciones 4, 5 y 6 debido a que presentaban una viscosidad baja en comparación con el innovador.

Al elaborar la formulación 7 se observó que también presentaba una baja viscosidad, se formaba una gran cantidad de espuma e inmediatamente después de ser preparada sedimentaba; por lo que también se decidió eliminar las formulaciones que solo presentaban al Hemcel MRC-591 como agente suspensor para pruebas posteriores.

Las formulaciones fueron emvasadas en frascos de plástico y dejadas en reposo durante 4 semanas a temperatura ambiente.



Figura 16. Las formulaciones se encuentran en orden de izquierda a derecha 1, 2, 3, 7, 8, 10, 13, 14, 16, 17 y 18.

En la figura 16 se puede ver como el frasco que contiene la formulación 7 se ve transparente, en el frasco 17 se aprecia lo mismo pero no es tan notorio, debido a que como se menciono antes se presenta sedimentación en éstas formulaciones.

Transcurrido las 4 semanas se evaluó su pH, apariencia, comportamiento durante una sedimentación acelerada (centrifugación) y otras características como la formación de espuma en los mismos después de ser agitados.

## Resultados y análisis de Resultados

---

Previamente a la determinación del pH se había visto que las formulaciones 7 y 17 mostraban un aspecto poco agradable, además de presentarse sedimentación en los mismos, por ello no se incluyeron en los resultados.

**Tabla 16. pH de las formulaciones después de 4 semanas de reposo.**

Formulación	pH			
	1	2	3	Promedio
1	5.97	5.97	5.97	5.97
2	5.95	5.96	5.96	5.96
3	5.94	5.93	5.92	5.93
8	5.97	5.96	5.96	5.96
10	5.97	5.95	5.95	5.96
13	6.00	6.00	6.00	6.00
14	5.82	5.81	5.80	5.81
16	6.04	6.03	6.02	6.03
18	5.90	5.90	5.90	5.90

En la tabla 16 se puede apreciar que la incorporación del buffer cumplió con su objetivo, al no presentarse cambios significativos entre el valor de pH de las formulaciones elaboradas y el innovador.

En la determinación de la apariencia se comparó a simple vista la semejanza que presentan las formulaciones con el innovador transcurrido las 4 semanas.

**Tabla 17. Apariencia de las formulaciones después de 4 semanas de reposo.**

Apariencia	Formulaciones
Buena	1, 2, 14, 16 y 18
Regular	3, 8, 10, 13
Mala	-----

En la tabla 17 se puede ver que después de transcurrir las 4 semanas todas las formulaciones muestran un aspecto agradable, no se aprecia sedimentación y presentan un aspecto semejante al innovador.

Al ser agitadas las formulaciones para medir su pH se observó que algunas formaban una gran cantidad de espuma que tardaba mucho tiempo en desaparecer y le daban a la formulación un aspecto desagradable, como fue el caso de las formulaciones 1, 2, 8, 10, y 16.

Con base a las características y propiedades mencionadas anteriormente se seleccionaron las formulaciones 3, 13 y 14 como las mejores, así que decidió someterles a una prueba de centrifugación para determinar cual de las tres presentaba un comportamiento más parecido al producto innovador después de ser sometidos a las mismas condiciones.

## Resultados y análisis de Resultados

Para la prueba de centrifugación se llenaron tubos para centrifuga hasta la marca de 12 ml y se sometieron a condiciones de 2500 rpm durante 5 minutos.

Después de ser sometidos a estas condiciones las formulaciones 3 y 14 presentaron un comportamiento semejante al que sufrió el producto innovador. Con respecto a los resultados obtenidos, se seleccionó a la formulación 3 como base de las formulaciones de escrutinio debido a que presenta características más parecidas a las del innovador.

Debido a que al fabricar la suspensión se perdía una gran cantidad de tiempo en solubilizar los conservadores se decidió adicionar a la formulación un cosolvente que permitiera disminuir el tiempo de fabricación al solubilizar los parabenos rápidamente, optimizando aún más nuestro proceso de fabricación. El cosolvente a emplear fue el propilenglicol, al necesitar una pequeña cantidad de la misma para disolver a los parabenos, ser inodoro, incoloro, insípido, incrementar la viscosidad, actuar como conservador y poder ser empleado hasta en un 20% en nuestra formulación; por lo que si se necesitara modificar la cantidad del mismo se cuenta con un amplio rango para hacerlo.

A esta formulación se le varió la concentración de cada uno de los excipientes para determinar el impacto que sufría el perfil de disolución obtenido con el simulador farmacocinético, quedando la siguiente tabla:

**Tabla 18. Formulaciones de escrutinio.**

Formulación	Principio Activo	Saborizante	Agentes suspensores			Humectante	Cosolvente	Edulcorante		Conservador		Buffer
	Nimesulida	Saborizante	Goma xantana	Goma acacia	Helmcel MRC-591	Tween 20	Propilenglicol	Sorbitol	Sacarosa	Metilparabeno	Propilparabeno	Citrato de sodio /Ácido Cítrico
	Los valores están dados para una formulación de 100 ml (las cantidades son g o ml)											
3	1	?	0.5	1	0.5	0.1	2	10	10	0.1	0.01	5
A	1	?	0.25	1	0.5	0.1	2	10	10	0.1	0.01	5
B	1	?	0.5	0.5	0.5	0.1	2	10	10	0.1	0.01	5
C	1	?	0.5	1	1	0.1	2	10	10	0.1	0.01	5
D	1	?	0.5	1	0.5	0.05	2	10	10	0.1	0.01	5
E	1	?	0.5	1	0.5	0.1	2	20	0	0.1	0.01	5
F	1	?	0.5	1	0.5	0.1	2	0	20	0.1	0.01	5
G	1	?	0.5	1	0.5	0.1	2	10	10	0.2	0.01	5
H	1	?	0.5	1	0.5	0.1	2	10	10	0.1	0.02	5

En la figura 17 se muestra que la formulación A presenta floculación y una baja viscosidad en comparación con el resto de las formulaciones.



Figura 17. Formulaciones de escrutinio. En orden de izquierda a derecha.

El resto de las formulaciones presentaron cambios de aspecto entre sí, como color del medio, cantidad de burbujas formadas al ser agitadas; pero como puede observarse en la imagen anterior las burbujas no afectaron (incrementando) el volumen de ninguna formulación.

Se determino su pH y viscosidad obteniendo los siguientes resultados:

Tabla 19. pH de las formulaciones de escrutinio.

Formulación	pH			Promedio
	1	2	3	
Base	6.07	6.06	6.06	6.06
A	6.06	6.05	6.05	6.05
B	6.03	6.03	6.03	6.03
C	6.03	6.02	6.02	6.02
D	6.04	6.03	6.03	6.03
E	6.05	6.03	6.03	6.04
F	6.20	6.21	6.21	6.21
G	6.16	6.15	6.14	6.15
H	6.12	6.11	6.09	6.11

No hubo cambios drásticos en el pH de las formulaciones. Las formulaciones que presentaron mayor cambio fueron la F y G en las que se duplicó la cantidad de sacarosa y metilparabeno.

## Resultados y análisis de Resultados

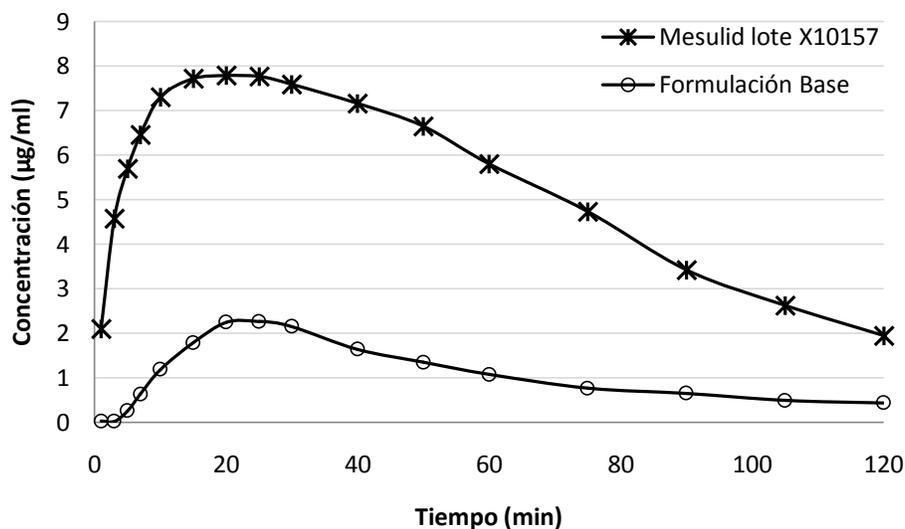
Tabla 20. Viscosidad de las formulaciones de escrutinio.

Formulación	Viscosidad (Cp)					Promedio
	1	2	3	4	5	
Base	711.6	720.9	711.6	711.6	720.9	715.32
A	174.4	181.9	194.1	195.9	182.8	185.82
B	721.9	710.6	720.9	710.6	721.9	717.18
C	721.9	710.6	720.9	710.6	720.9	716.98
D	711.6	720.9	710.6	710.6	720.9	714.92
E	721.9	710.6	721.9	711.6	715.3	716.26
F	720.0	715.3	718.1	715.3	719.1	717.56
G	715.3	717.2	715.3	719.1	715.3	716.44
H	718.1	711.6	722.8	710.6	722.8	717.18

En la viscosidad como puede verse en la tabla 20, solo se presenta una disminución drástica en la formulación A, en la cual se redujo a la mitad la cantidad de goma xantana, lo que significa que éste agente suspensor es el que impone la viscosidad del medio.

Los resultados anteriores proporcionaban poca información del impacto que causa cada excipiente en la formulación, así que se determinó el perfil de disolución de cada una de las formulaciones empleando el simulador farmacocinético.

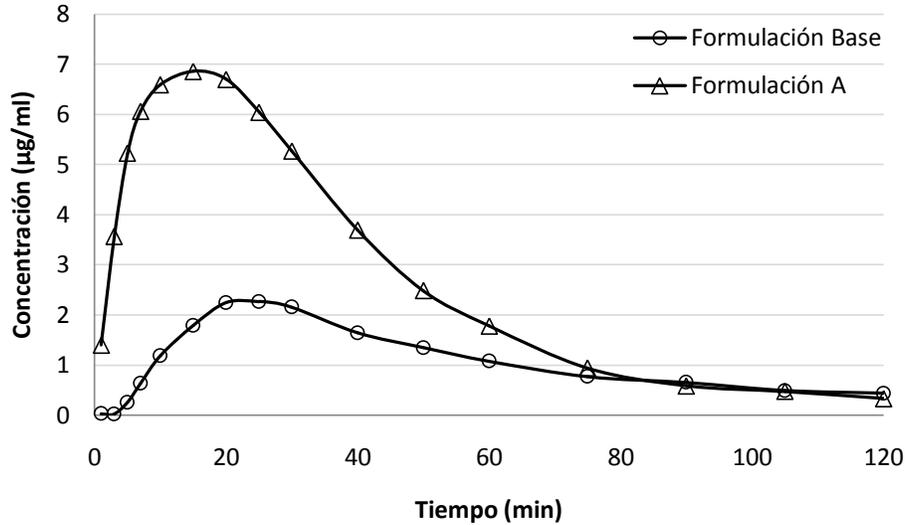
Primero se realizó una comparación entre los perfiles de disolución de la formulación base y el producto innovador con la finalidad de observar si existía semejanza entre ellos.



Gráfica 15. Perfiles de disolución de Mesulid® lote X10157 y la formulación base en medio HCl.

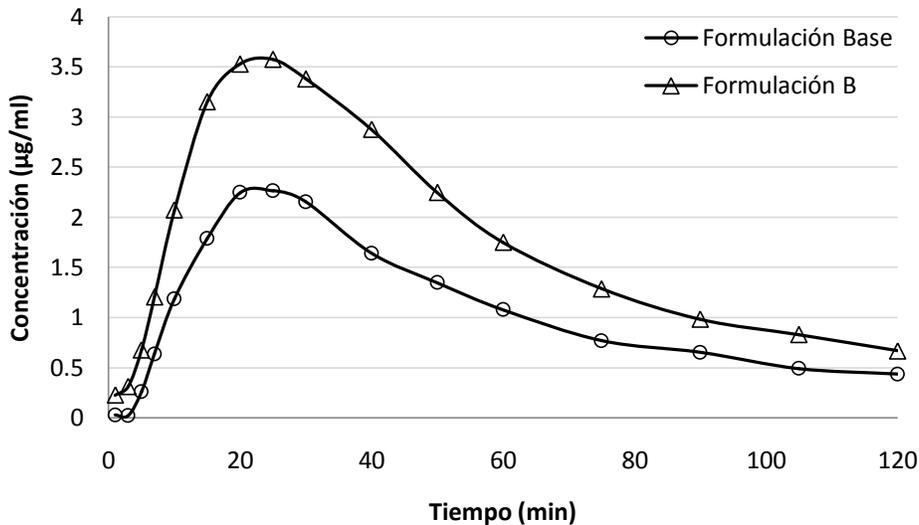
## Resultados y análisis de Resultados

En la gráfica 15 se aprecia que la formulación base presenta una disolución muy baja comparada con el producto innovador siendo los perfiles de disolución de ambos completamente diferentes, a pesar que entre ellos no existe una diferencia significativa de aspecto, pH o viscosidad.



Gráfica 16. Perfil de disolución de la formulación base y la formulación A en medio HCl.

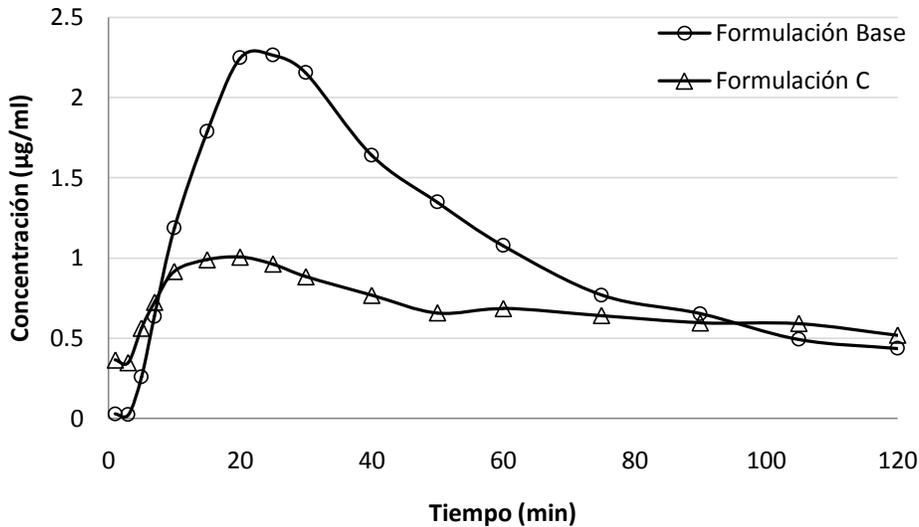
En el gráfico 16 se observa que al disminuir la cantidad de goma xantana aumenta la cantidad disuelta del principio activo, llegando casi a la concentración que presenta el producto innovador; pero la caída de la curva se produce antes y con una pendiente más inclinada, presentando el mismo comportamiento que la formulación base a partir del minuto 80.



Gráfica 17. Perfil de disolución de la formulación base y la formulación B en medio HCl.

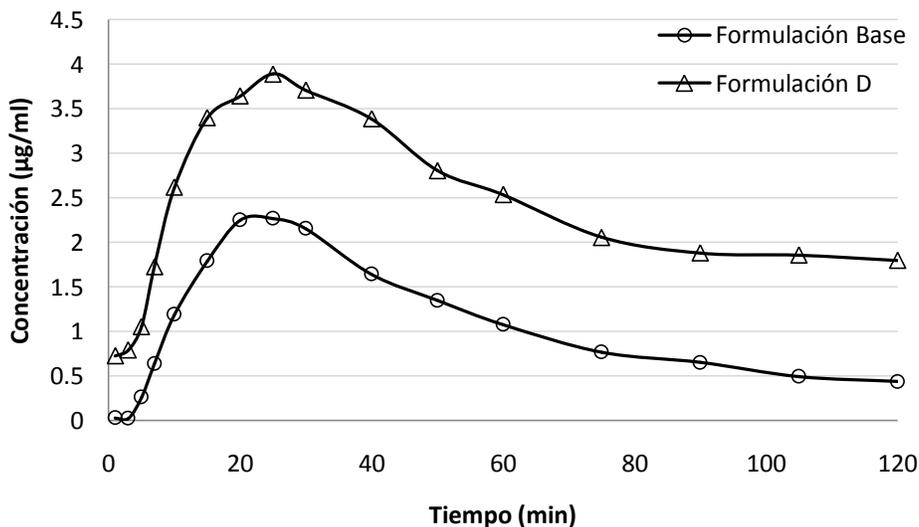
## Resultados y análisis de Resultados

En la gráfica 17 puede verse que al disminuir la proporción de goma acacia aumenta la cantidad de principio activo disuelto.



Gráfica 18. Perfil de disolución de la formulación base y la formulación C en medio HCl.

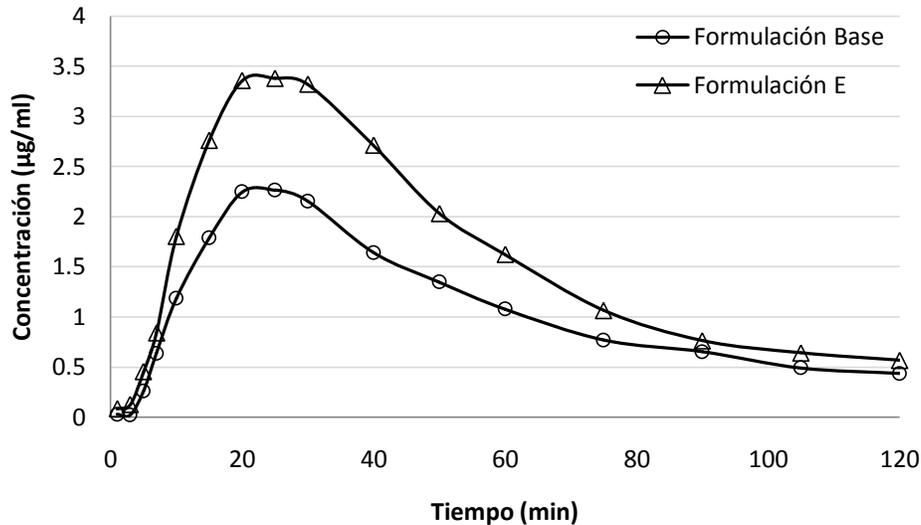
La grafica 18 muestra que al duplicarse la cantidad de Helmcel MRC-591 disminuye la cantidad disuelta de principio activo; y si se revisan los datos de viscosidad de ambas formulaciones, la viscosidad entre ambas no cambia. También se puede ver que a partir del minuto 50 hasta el fin del tiempo de muestreo la cantidad disuelta se mantiene casi constante en la formulación C.



Gráfica 19. Perfil de disolución de la formulación base y la formulación D en medio HCl.

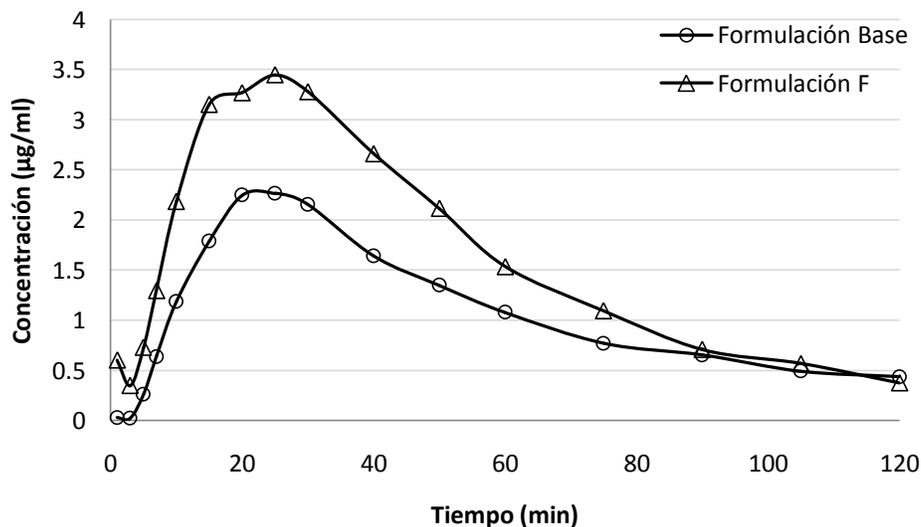
## Resultados y análisis de Resultados

En la gráfica 19 se aprecia que en la formulación D se obtuvo una cantidad disuelta mayor que en la formulación base; lo que significa que se incrementa la cantidad de principio activo disuelto al disminuir la cantidad de Tween 20 en la suspensión.



Gráfica 20. Perfil de disolución de la formulación base y la formulación E en medio HCl.

En la gráfica 20 se puede ver que al emplear solo sorbitol como agente edulcorante se incrementa la concentración de principio activo disuelto en los primeros tiempos, pero después decrece la concentración hasta alcanzar a la curva de la formulación base.

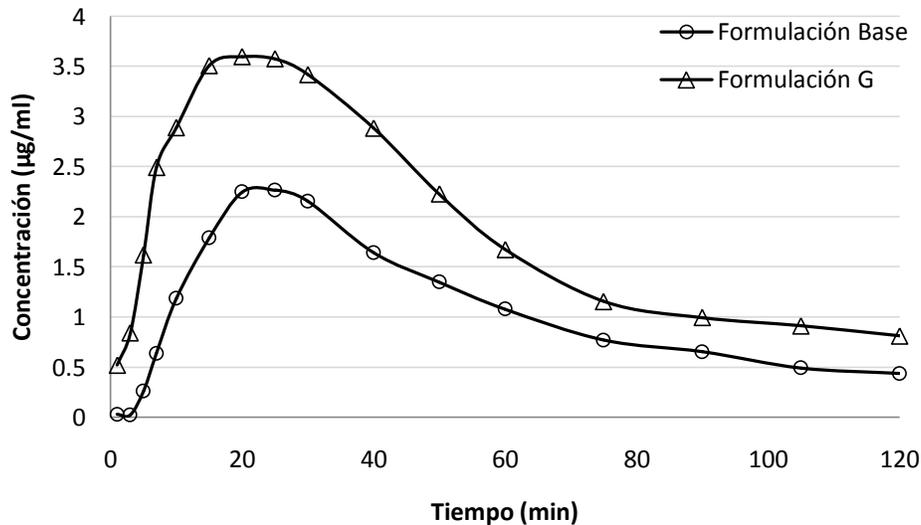


Gráfica 21. Perfil de disolución de la formulación base y la formulación F en medio HCl.

## Resultados y análisis de Resultados

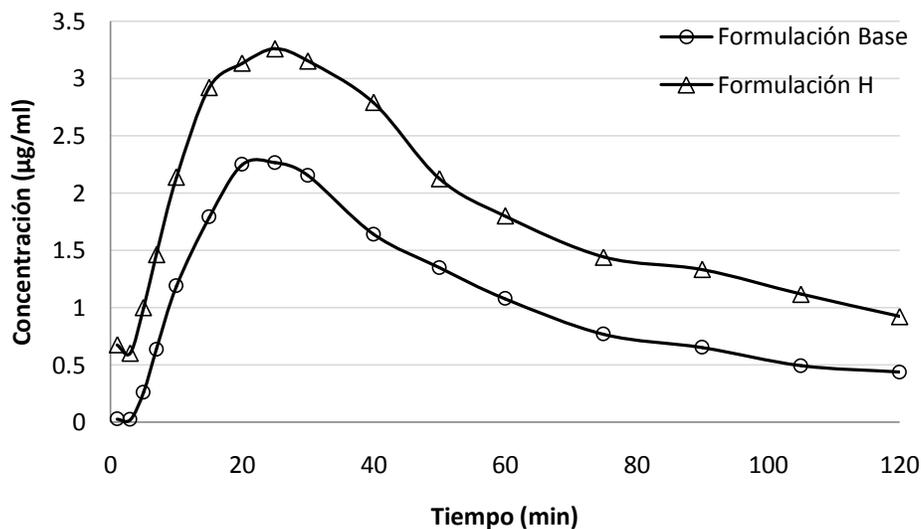
La gráfica 21 muestra también que se incrementa la concentración de principio activo disuelto al usar solo sacarosa como agente edulcorante, en la misma proporción que al usar solo sorbitol en la formulación.

Al parecer se produce el mismo comportamiento al emplear individualmente los agentes edulcorantes, ya que aquí de igual forma se presenta un incremento en la concentración a los primeros tiempos con una caída brusca que termina por alcanzar a la curva de la formulación base.



Gráfica 22. Perfil de disolución de la formulación base y la formulación G en medio HCl.

En la gráfica 22 se puede apreciar que al aumentar la concentración de metilparabeno en la formulación incrementa la curva de principio activo disuelto.



Gráfica 23. Perfil de disolución de la formulación base y la formulación H en medio HCl.

## Resultados y análisis de Resultados

En la gráfica 23 se observa que al duplicar la concentración de metilparabeno se presenta un incremento en la concentración disuelta, siendo lo más importante que aquí no se presenta una caída brusca de la concentración como en la mayoría de los casos anteriores.

Con base a los resultados anteriores se decidió hacer otras formulaciones en las cuales se emplearon los niveles de cada excipiente en que se incrementó la concentración disuelta, es decir 0.05 de Tween 20, el doble de la concentración de ambos parabenos, solo emplear un agente edulcorante (en este caso sacarosa por su sabor más dulce) pero en el doble de la concentración empleada anteriormente y se eliminó al Helmccl MRC-591.

También para obtener una mayor cantidad de datos de la influencia de cada excipiente se probaron otros dos niveles de goma acacia, uno de goma xantana y otro del amortiguador; obteniéndose las siguientes formulaciones:

**Tabla 21. Formulaciones mejoradas.**

Formulación	Principio Activo	Saborizante	Agentes suspensores			Humectante	Cosolvente	Edulcorante		Conservador		Buffer
	Nimesulida	Saborizante	Goma xantana	Goma acacia	Helmccl MRC-591	Tween 20	Propilenglicol	Sorbitol	Sacarosa	Metilparabeno	Propilparabeno	Citrato de sodio /Ácido Cítrico
Los valores están dados para una formulación de 100 ml (las cantidades son g o ml)												
I	1	?	0.5	0.1	0	0.05	2	0	20	0.2	0.02	7
J	1	?	0.5	0.15	0	0.05	2	0	20	0.2	0.02	7
K	1	?	0.6	0.1	0	0.05	2	0	20	0.2	0.02	7
L	1	?	0.6	0.15	0	0.05	2	0	20	0.2	0.02	7

A las formulaciones anteriores se les determinó su pH, viscosidad y perfil de disolución con el simulador farmacocinético para observar el impacto de cada excipiente en cada prueba. Obteniéndose los siguientes resultados:

**Tabla 22. pH de formulaciones mejoradas.**

Formulación	pH			
	1	2	3	Promedio
I	6.14	6.13	6.12	6.13
J	6.12	6.11	6.11	6.11
K	6.12	6.12	6.12	6.12
L	6.11	6.11	6.11	6.11

## Resultados y análisis de Resultados

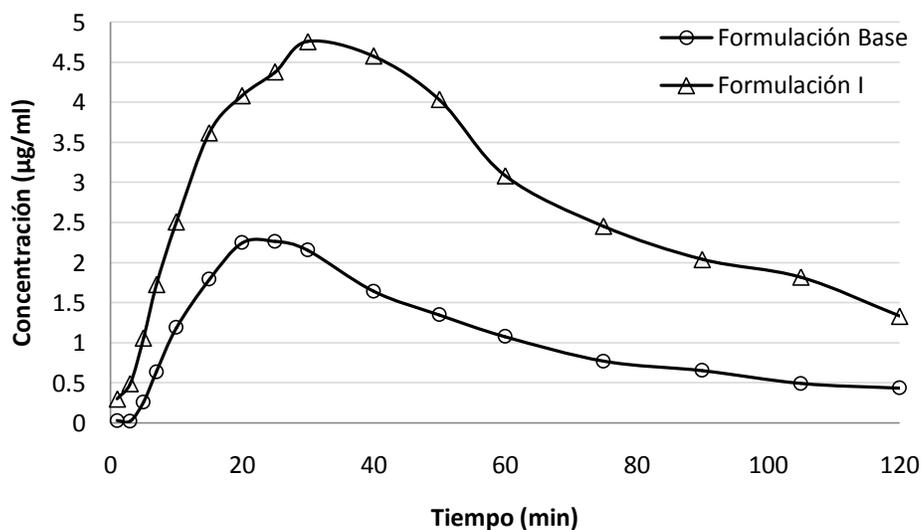
En las formulaciones como puede observarse en la tabla 22, se obtuvo un pH mayor que en las pasadas a pesar de haberse incrementado la cantidad del amortiguador.

Tabla 23. Viscosidad de formulaciones mejoradas.

Formulación	Viscosidad (Cp)					Promedio
	1	2	3	4	5	
I	787.5	785.6	787.5	784.7	789.4	786.9
J	792.2	780	793.1	780.0	793.1	787.7
K	792.2	792.2	779.1	793.1	780.0	787.3
L	787.5	784.7	787.5	785.6	789.4	786.9

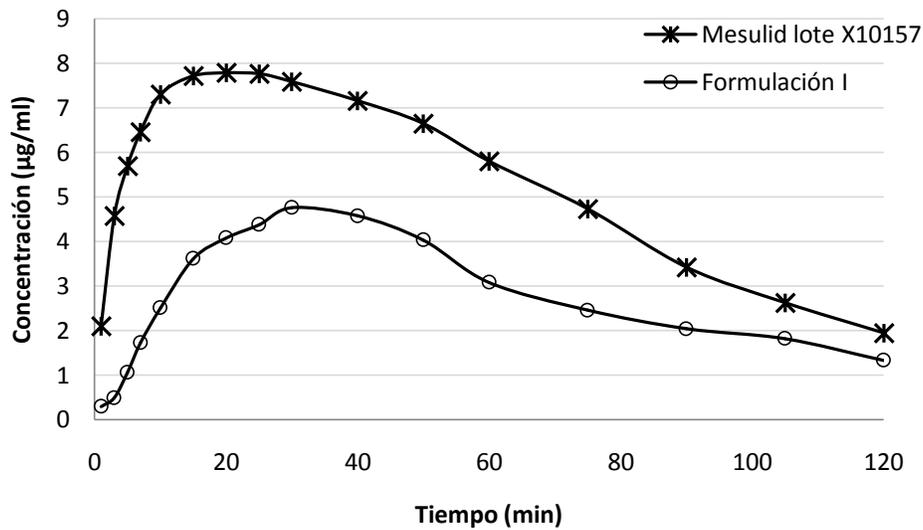
En la tabla 23 se muestra que al modificar las concentraciones de los excipientes se incrementó la viscosidad, aproximándonos a la de los lotes del innovador X00537 y X10006.

También se aprecia que aunque en las formulaciones K y L se incrementó 0.1g de goma xantana no hubo mucho impacto, ya que se obtuvo aproximadamente la misma viscosidad en las cuatro formulaciones.



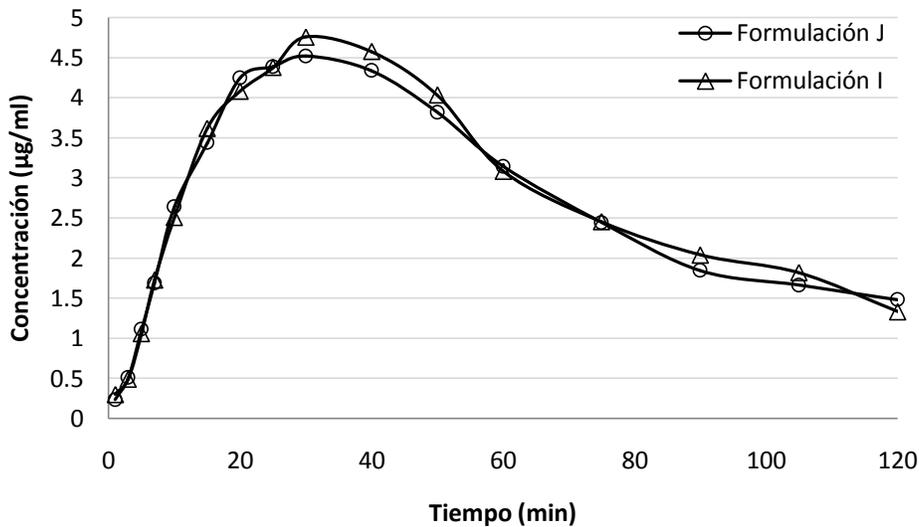
Gráfica 24. Perfil de disolución de la formulación base y la formulación I en medio HCl.

Como puede observarse en la gráfica 24 se obtuvo una mejoría considerable de la cantidad de nimesulida disuelta en la formulación I en comparación con la formulación base; no como se esperaba, aunque si una concentración mayor que la obtenida en cada excipiente por separado.



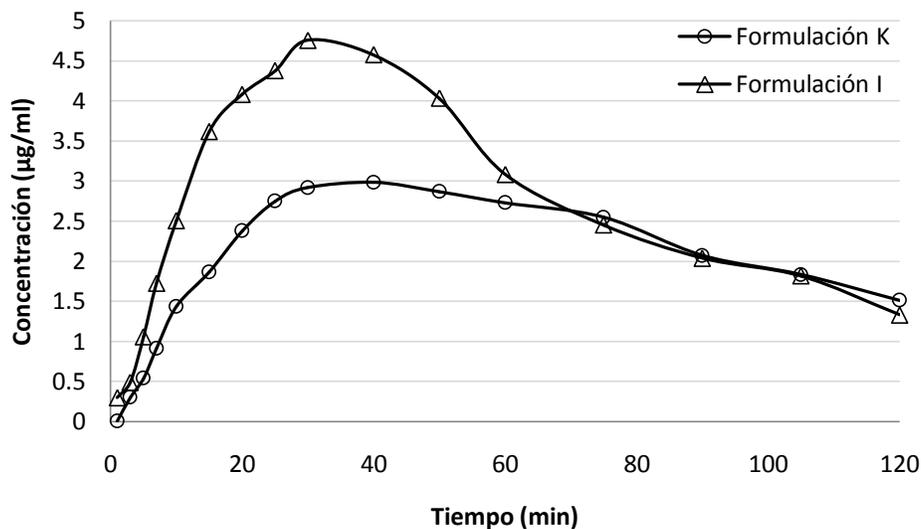
Gráfica 25. Perfil de disolución de Mesulid® lote X10157 y la formulación I en medio HCl.

En la gráfica 25 se puede ver que aunque la curva de la formulación I aumentó mucho en comparación con la formulación base, comparada con la del innovador aún falta incrementar la cantidad de nimesulida disuelta.



Gráfica 26. Perfil de disolución de la formulación I y la formulación J en medio HCl.

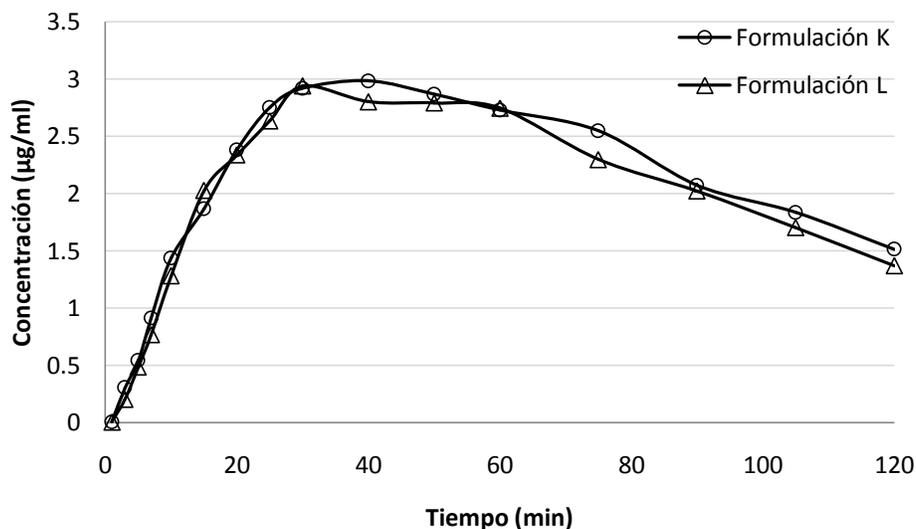
Al comparar las formulaciones I y J aparentemente no se presenta ningún cambio considerable, pero observando detalladamente la grafica 16 se logra apreciar que la formulación I que contiene una menor cantidad de goma acacia alcanza un  $C_{m\acute{a}x}$  mayor.



Gráfica 27. Perfil de disolución de la formulación I y la formulación K en medio HCl.

Como ya se había logrado mejorar el perfil de la formulación base se comparo la formulación K con la que presentaba el perfil más cercano al innovador (formulación I) como se muestra en la gráfica 27 observándose una disminución considerable de la concentración durante la mayor parte del tiempo.

Al ver que con un pequeño aumento de goma xantana se presentaba una disminución de la concentración, se comparó la formulación K y L para comprobar que al disminuir la cantidad de goma acacia se daba como resultado un pequeño incremento en el perfil, como se había observado anteriormente al comparar la formulación I y J. Y que la disminución del perfil de la formulación K fue resultado del aumento de la goma xantana y no del error experimental.



Gráfica 28. Perfil de disolución de la formulación K y la formulación L en medio HCl.

## Resultados y análisis de Resultados

Como puede verse en la gráfica 28, se presentaron los mismos fenómenos vistos anteriormente, ya que se obtiene un tenue aumento del perfil de la formulación K en la que se tiene una menor cantidad de goma acacia comparado con el perfil de la formulación L. También se comprobó que la brusca disminución del perfil es resultado del aumentar la cantidad de goma xantana y no al error experimental.

Con los datos de las nuevas formulaciones se optó por disminuir la cantidad de goma xantana y goma acacia para tratar de acercarnos aún más a la concentración de nimesulida disuelta que presenta el innovador, sin importarnos la viscosidad que se pudiera obtener en ellas. En los mismos se aumentó un nivel del amortiguador y en una se decidió agregar simultáneamente grandes cantidades de los dos agentes edulcorantes, quedando las siguientes formulaciones:

**Tabla 24. Formulaciones mejoradas 2.**

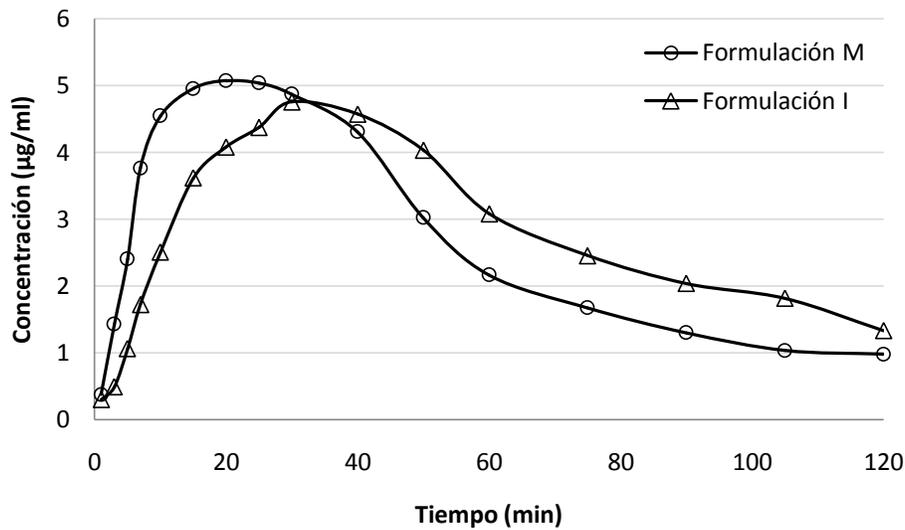
Formulación	Principio Activo	Saborizante	Agentes suspensores			Humectante	Cosolvente	Edulcorante		Conservador		Buffer
	Nimesulida	Saborizante	Goma xantana	Goma acacia	Helmcel MRC-591	Tween 20	Propilenglicol	Sorbitol	Sacarosa	Metilparabeno	Propilparabeno	Citrato de sodio /Ácido Cítrico
Los valores están dados para una formulación de 100 ml (las cantidades son g o ml)												
M	1	?	0.35	0.08	0	0.05	2	30	20	0.2	0.02	9
N	1	?	0.35	0.08	0	0.05	2	0	20	0.2	0.02	9
Ñ	1	?	0.35	0	0	0.05	2	0	20	0.2	0.02	9

Como se mencionó anteriormente se eligió la cantidad de excipientes de estas formulaciones sin importarnos la viscosidad a obtener, por lo que solo se midió su pH y realizó el perfil correspondiente.

**Tabla 25. pH de formulaciones mejoradas 2.**

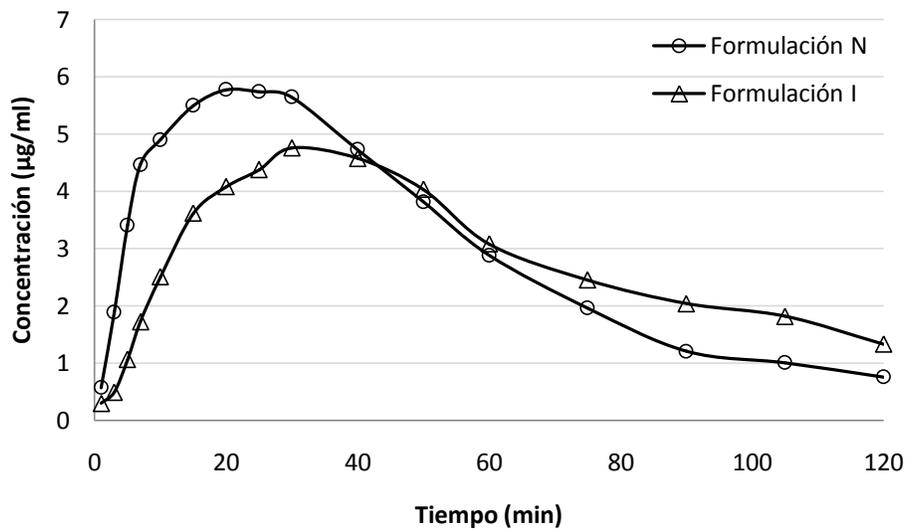
Formulación	pH			
	1	2	3	Promedio
M	5.96	5.95	5.93	5.95
N	6.01	5.98	5.97	5.99
Ñ	6.01	5.99	5.98	5.99

En la tabla 25 puede apreciarse que no se presentaron cambios de pH entre las tres formulaciones anteriores.



Gráfica 29. Perfil de disolución de la formulación I y la formulación M en medio HCl.

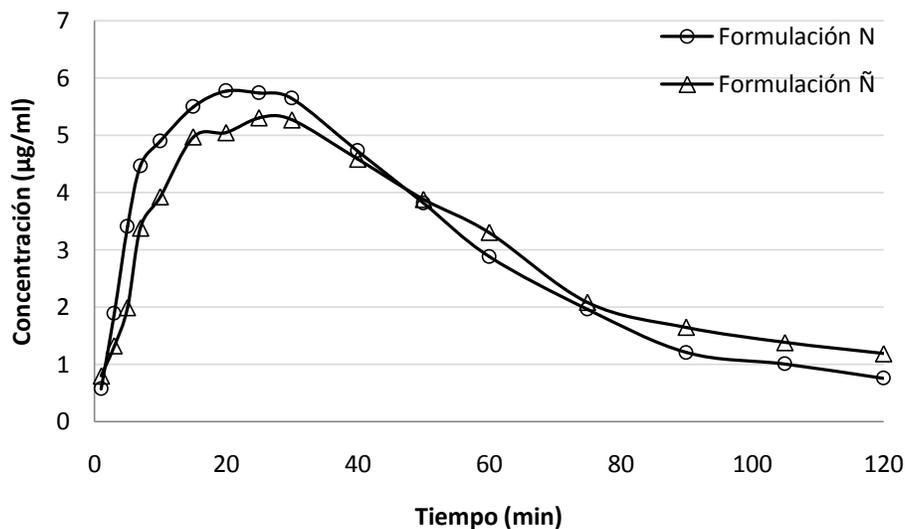
La gráfica 29 muestra que la formulación M tuvo un  $C_{máx}$  mayor, como era de esperar al reducir la cantidad de goma xantana y acacia, además se puede ver que éste se presenta mucho antes, así como la disminución de la concentración.



Gráfica 30. Perfil de disolución de la formulación I y la formulación N en medio HCl.

En la gráfica 30 se puede observar que la formulación N tiene un  $C_{máx}$  mayor que en la formulación I, incluso superior que la formulación anterior, confirmando que la presencia de sorbitol disminuye la concentración disuelta. En el gráfico también se puede apreciar que las concentraciones máximas se presentan a tiempos menores, así como una disminución más rápida de la concentración.

## Resultados y análisis de Resultados



Gráfica 31. Perfil de disolución de la formulación N y la formulación Ñ en medio HCl.

En la gráfica 31 se puede ver que la formulación N la cual contiene goma acacia presenta un perfil mayor que el de la formulación Ñ, lo cual no se esperaba. Este dato es importante, ya que nos indica que aunque la presencia de goma xantana disminuye el perfil, la ausencia del mismo lo baja aún más.

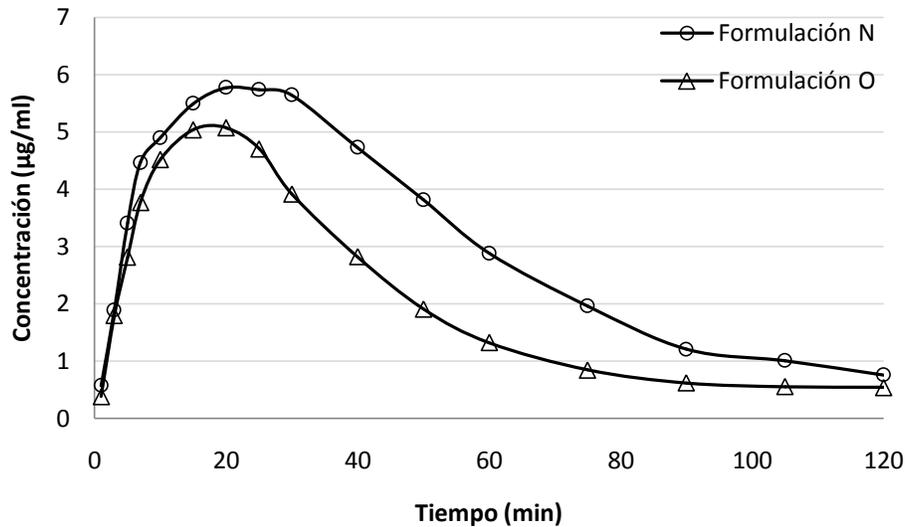
Debido a que al disminuir la concentración de la combinación de las gomas se presentaba un aumento seguido de una disminución brusca de la concentración, se decidió realizar una formulación en la cual se disminuía la cantidad de goma xantana y agregaba una pequeña cantidad de Helmccl MRC-591 debido a que se había observado anteriormente en las dos formulaciones que la incluían, que el tiempo en que disminuía la concentración se prolongaba. Y otra en la cual se aumentó la concentración de la goma acacia en un nivel medio de lo que había empleado para observar si se presentaba el mismo efecto. También en uno de las formulaciones se agregó solo 1 g del amortiguador, quedando las siguientes formulaciones:

Tabla 26. Formulaciones para observar posible mantenimiento de la concentración.

Formulación	Principio Activo	Saborizante	Agentes suspensores			Humectante	Cosolvente	Edulcorante		Conservador		Buffer
	Nimesulida	Saborizante	Goma xantana	Goma acacia	Helmccl MRC-591	Tween 20	Propilenglicol	Sorbitol	Sacarosa	Metilparabeno	Propilparabeno	Citrato de sodio /Ácido Cítrico
Los valores están dados para una formulación de 100 ml (las cantidades son g o ml)												
O	1	?	0.3	0	0.05	0.01	2	0	10	0.2	0.02	9
P	1	?	0.35	0.35	0	0.05	2	0	20	0.2	0.02	1

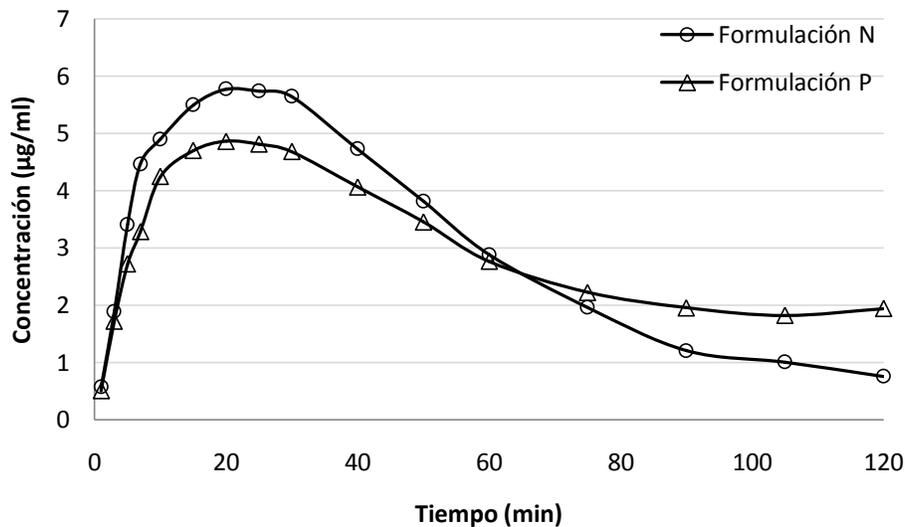
## Resultados y análisis de Resultados

A las formulaciones anteriores solo se les determinó su perfil, para observar si se había logrado disminuir la pendiente de la caída de la concentración.



Gráfica 32. Perfil de disolución de la formulación N y la formulación O en medio HCl.

En la gráfica 32 se observa que la formulación O a pesar de contener una menor cantidad de goma xantana tiene un  $C_{máx}$  menor que la formulación N, además disminuye la concentración más rápidamente, lo que significa que aún con muy pequeñas cantidades de Helmcel-MRC 591 se da una disminución de la cantidad disuelta de nimesulida que ni la reducción de la cantidad de goma xantana logra compensar.



Gráfica 33. Perfil de disolución de la formulación N y la formulación P en medio HCl.

## Resultados y análisis de Resultados

---

La gráfica 33 muestra que con cantidades grandes de goma acacia si se logra disminuir la caída de la concentración, pero al mismo tiempo disminuye el  $C_{m\acute{a}x}$  que se puede alcanzar.

Anteriormente la toma de decisiones se realizó con base a datos obtenido en Stat-graphics, y a lo que yo consideraba como lo mejor para ajustar la curva del producto genérico a la que presenta el innovador.

Pero con los datos obtenidos hasta ahora se realizó un análisis en stat-graphics por medio de un análisis de modelos lineales generalizados, con el fin de observar cuales son los excipientes que influyen en mayor proporción en cada variable y determinar las cantidades “óptimas” para elaborar una suspensión lo más parecida al innovador.

En cada uno de estos análisis se da la información del impacto que tiene cada variable considerando todos los excipientes, así como su ajuste a un modelo matemático. También dando la opción de eliminar los excipientes que tienen menor influencia y solo dejar aquellos que verdaderamente presentan un impacto importante en cada variable, así como el ir mejorando el ajuste a algún modelo.

En estas tablas, entre menor sea su valor-P, mayor impacto tiene cada excipiente en la variable; y solo tienen un impacto estadísticamente significativo aquellos que presenten un valor-P menor a 0.05.

Este análisis se irá realizando a cada uno de las variables como  $T_{m\acute{a}x}$ ,  $C_{m\acute{a}x}$ , ABC 0- $C_{m\acute{a}x}$ , ABC 0-t, viscosidad y pH, primero mostrando el impacto que presenta cada excipiente en la variable y después eliminando todos aquellos que tengan un valor-P mayor a 0.05, dejando solo aquellos que tiene un impacto estadísticamente significativo en cada variable.

**Tabla 27. Influencia de todos los excipientes en el  $T_{m\acute{a}x}$ .**

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Goma xantana	350.044	1	350.044	40.48	0.0002
Helmcel MRC591	26.2953	1	26.2953	3.04	0.1194
Metilparabeno	23.4082	1	23.4082	2.71	0.1385
Sorbitol	6.44831	1	6.44831	0.75	0.413
Goma acacia	2.7618	1	2.7618	0.32	0.5875
Citratos	1.73717	1	1.73717	0.2	0.6659
Sacarosa	0.493539	1	0.493539	0.06	0.8172
Propilparabeno	0.0925596	1	0.0925596	0.01	0.9201
Tween 20	0.0133701	1	0.0133701	0	0.9696

En la tabla 27 se puede ver que la sustancia que presenta mayor impacto en el tiempo en que se alcanza la concentración máxima es la goma xantana al tener un valor-P menor a 0.05.

## Resultados y análisis de Resultados

Tabla 28. Influencia de todos los excipientes en el C<sub>máx</sub>.

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Goma xantana	14.95	1	14.95	25.82	0.001
Helmcel MRC591	4.98148	1	4.98148	8.6	0.0189
Propilparabeno	0.461781	1	0.461781	0.8	0.3979
Goma acacia	0.459834	1	0.459834	0.79	0.3988
Citratos	0.332495	1	0.332495	0.57	0.4703
Tween 20	0.237672	1	0.237672	0.41	0.5396
Sorbitol	0.186224	1	0.186224	0.32	0.5862
Metilparabeno	0.110841	1	0.110841	0.19	0.6733
Sacarosa	0.000655	1	0.000655	0	0.974

Tabla 29. Excipientes que presentan una influencia estadísticamente significativa en el C<sub>máx</sub>.

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Goma xantana	15.5385	1	15.5385	32.39	0
Helmcel MRC591	5.30391	1	5.30391	11.06	0.0046

En la tabla 28 y 29 se puede observar que las sustancias que tienen una influencia estadísticamente significativa en la C<sub>máx</sub> alcanzadas son el Helmcel MRC-591 y la goma xantana. Como puede recordarse la goma xantana es la sustancia que impone la viscosidad, por lo que se reducirá su proporción en la formulación pero solo hasta cierto grado, para no comprometer la estabilidad de la misma, y en tanto al Helmcel MRC-591, se decidió completamente eliminarla de la formulación ya que aún en muy pequeñas cantidades disminuye drásticamente la concentración que se puede alcanzar.

Tabla 30. Influencia de todos los excipientes en el ABC 0-C<sub>máx</sub>.

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Helmcel MRC591	1113.08	1	1113.08	4.71	0.0618
Goma xantana	524.169	1	524.169	2.22	0.1747
Sorbitol	158.218	1	158.218	0.67	0.4369
Citratos	146.7	1	146.7	0.62	0.4535
Metilparabeno	91.9772	1	91.9772	0.39	0.5501
Goma acacia	25.8776	1	25.8776	0.11	0.7492
Propilparabeno	21.3043	1	21.3043	0.09	0.7716
Tween 20	10.6031	1	10.6031	0.04	0.8375
Sacarosa	4.77358	1	4.77358	0.02	0.8905

## Resultados y análisis de Resultados

---

**Tabla 31. Excipientes que presentan una influencia estadísticamente significativa en el ABC 0-Cmáx.**

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Helmcel MRC591	4850.51	1	4850.51	27.83	0.0001

La tabla 30 muestra que las cuatro sustancias que más influyen en el área bajo la curva del tiempo 0 al Cmáx son el Helmcel MRC-591, la goma xantana, sorbitol y los citratos. Nuevamente el Helmcel MRC-591 presenta un efecto estadísticamente significativo en este parámetro medido, el sorbitol y los citratos aunque no presentan una influencia estadísticamente significativa en un 95% aun presentan una influencia considerable, por lo que se limitará el uso de ellos a la formulación a las menores cantidades posibles.

**Tabla 32. Influencia de todos los excipientes en el ABC 0-t.**

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Helmcel MRC591	13254.6	1	13254.6	3.82	0.0864
Goma xantana	10257.9	1	10257.9	2.96	0.1239
Sacarosa	2100.77	1	2100.77	0.61	0.4589
Goma acacia	1370.81	1	1370.81	0.39	0.5472
Citratos	299.667	1	299.667	0.09	0.7764
Propilparabeno	100.33	1	100.33	0.03	0.8692
Tween 20	90.49	1	90.49	0.03	0.8757
Metilparabeno	48.7108	1	48.7108	0.01	0.9086
Sorbitol	14.016	1	14.016	0	0.9509

**Tabla 33. Excipientes que presentan una influencia estadísticamente significativa e el ABC 0-t.**

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Helmcel MRC591	68165.5	1	68165.5	25.53	0.0001

En la tabla 32 se puede apreciar que las cuatro sustancias que presentan mayor influencia en la cantidad disuelta total (área bajo la curva total) son el Helmcel MRC-591, goma xantana, sacarosa y la goma acacia. Con esto se confirma lo que se mencionó al inicio de que el Helmcel MRC-591 debe ser eliminado de la formulación. También se observa que la sacarosa presenta una influencia aunque no estadísticamente significativa, de favorecer una mayor liberación del principio activo, lo mismo que la goma acacia; pero en este análisis se obtuvo un pobre ajuste al modelo.

## Resultados y análisis de Resultados

Tabla 34. Influencia de todos los excipientes en la viscosidad.

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Goma xantana	187568	1	187568	26.49	0.0068
Sorbitol	19196	1	19196	2.71	0.175
Sacarosa	11552.1	1	11552.1	1.63	0.2706
Citratos	691.31	1	691.31	0.1	0.7703
Metilparabeno	293.682	1	293.682	0.04	0.8486
Helmcel MRC591	270.281	1	270.281	0.04	0.8546
Propilparabeno	255.034	1	255.034	0.04	0.8587
Tween 20	214.495	1	214.495	0.03	0.8703
Goma acacia	183.339	1	183.339	0.03	0.88

Tabla 35. Excipientes que presentan una influencia estadísticamente significativa en la viscosidad.

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Goma xantana	238467	1	238467	79.33	0
Sorbitol	85494.9	1	85494.9	28.44	0.0003
Sacarosa	46696.7	1	46696.7	15.53	0.0028

Como puede observarse en la tabla 34, de los agentes viscosantes el único que verdaderamente presenta una influencia en el aumento de la viscosidad es la goma xantana; siendo la goma acacia la sustancia que presenta la menor influencia en la viscosidad de todos los excipientes empleados.

La tabla 35 muestra las sustancias que presentan una influencia estadísticamente significativa en la viscosidad, que son la goma xantana seguida de los agentes edulcorantes; y como ya se había visto anteriormente el sorbitol tiene una influencia negativa en el ABC, por lo que el agente edulcorante de elección en la formulación fue la sacarosa.

Tabla 36. Influencia de todos los excipientes en el pH.

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Citratos	0.0266806	1	0.0266806	10.62	0.0115
Sacarosa	0.0134293	1	0.0134293	5.35	0.0495
Propilparabeno	0.00422691	1	0.00422691	1.68	0.2307
Goma acacia	0.0040846	1	0.0040846	1.63	0.238
Sorbitol	0.00364673	1	0.00364673	1.45	0.2626
Goma xantana	0.00296165	1	0.00296165	1.18	0.3091
Helmcel MRC591	0.00228165	1	0.00228165	0.91	0.3684
Tween 20	6.0663E-06	1	6.0663E-06	0	0.962
Metilparabeno	1.51E-08	1	1.51E-08	0	0.9981

## Resultados y análisis de Resultados

**Tabla 37. Excipientes que presentan influencia estadísticamente significativa en el pH.**

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Citratos	0.0544234	1	0.0544234	22.26	0.0003
Sacarosa	0.0351119	1	0.0351119	14.36	0.0018

En la tabla 37 se puede ver que las sustancias que presentan mayor influencia en el pH son los citratos y la sacarosa, confirmando que los citratos agregados en forma de amortiguador cumplen con su función, en cuanto a la sacarosa era de esperar que presente cierta influencia debido a el alto porcentaje en que se encuentra en la formulación, pero a pesar de ello sigue siendo el edulcorante a emplear ya que no modifica en gran medida al pH.

Después de cierto tiempo se observaron todas las formulaciones y se vió que la A, M, N, Ñ, O y P flocularon. Presentando el siguiente volumen de sedimentación (R):

**Tabla 38. Volumen de sedimentación de las formulaciones.**

Formulación	Volumen de Sedimentación (R)
A	0.5
M	0.1
N	0.1
Ñ	0.2
O	0.1
P	0.3

Con todos los datos anteriores se optó por disminuir la cantidad de goma xantana para tratar de alcanzar el  $C_{máx}$  que presenta el innovador, se agrego una cantidad equivalente de goma acacia para mantener la concentración y de que con esta cantidad de agente suspensor se tendría una viscosidad baja, se decidió agregar 5 g de citrato para formar una suspensión floculada que presentara un grado óptimo de floculación. Quedando la siguiente formulación:

**Tabla 39. Formulación final.**

Formulación	Principio Activo	Saborizante	Agentes suspensores			Humectante	Cosolvente	Edulcorante		Conservador		Buffer
	Nimesulida	Saborizante	Goma xantana	Goma acacia	Helmcel MRC-591	Tween 20	Propilenglicol	Sorbitol	Sacarosa	Metilparabeno	Propilparabeno	Citrato de sodio /Ácido Cítrico
	Los valores están dados para una formulación de 100 ml (las cantidades son g o ml)											
1	?		0.24	0.24	0	0.01	2	0	20	0.2	0.02	5

## Resultados y análisis de Resultados

---

Al realizarle su perfil se observó que se parecía al innovador, aunque no se alcanzaba aun su concentración máxima.

Teniendo la formulación, se realizaron diluciones al 0.1% de nuestros dos saborizantes (sabor piña y acerola) y se percibió que presenta mejor sabor y olor el de piña.

Se elaboraron suspensiones con 0.1%, 0.5% y 1% de agente edulcorante (sabor piña) pero al probarlos sabían todas muy concentradas, así que se elaboraron otras dos suspensiones con 0.01% y 0.03% de agente edulcorante. La de 0.03% aún sabía concentrada, pero la de 0.01% se encontró que presentaba un sabor agradable, eligiéndose como la cantidad a emplear.

Formulación final:

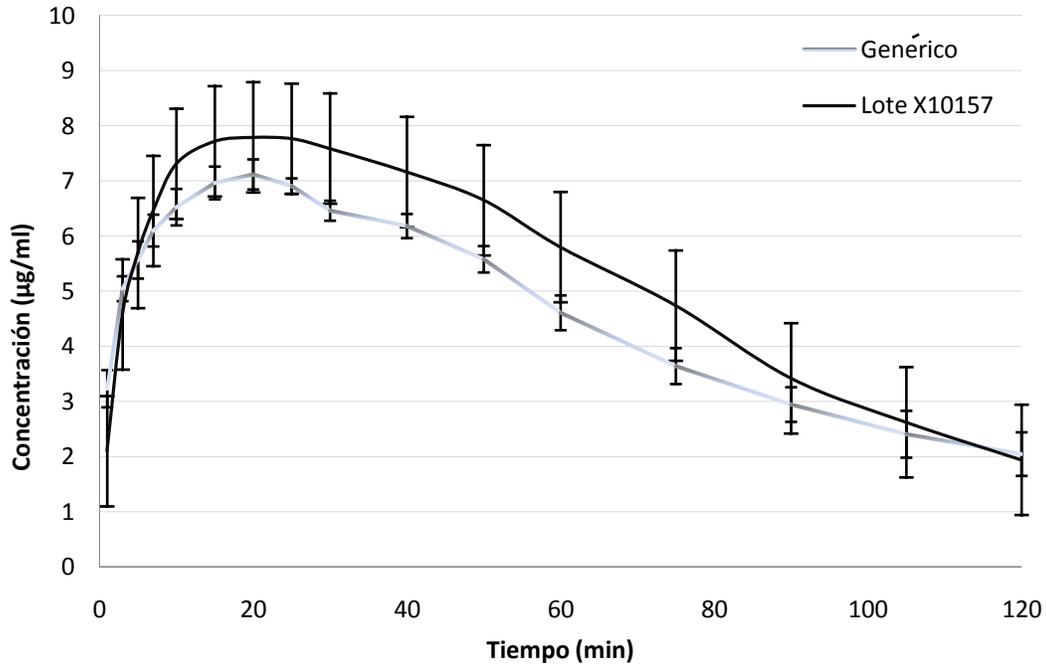
**Tabla 40. Ingredientes, cantidad y función de la Formulación final.**

Ingrediente	% para 100 ml	Función
Nimesulida	1	Principio Activo
Goma xantana	0.24	Suspensor
Goma acacia	0.24	Coloide protector
Sacarosa	20	Edulcorante
Citrato de sodio/ácido cítrico	5	Buffer, floculante
Propilenglicol	2	Cosolvente
Metilparabeno	0.2	Conservador
Propilparabeno	0.02	Conservador
Canarcel TW 20	0.01	Humectante
Sabor piña	0.01	Saborizante
Agua c.s.p.	100	

Elaborada la formulación final, se obtuvieron sus perfiles en el simulador farmacocinético en medio de HCl y fosfatos y en aparato 4 en medio de fosfatos. Con los datos de los perfiles de disolución se realizaron comparaciones de los parámetros más importantes que aseguran la biodisponibilidad de un medicamento.

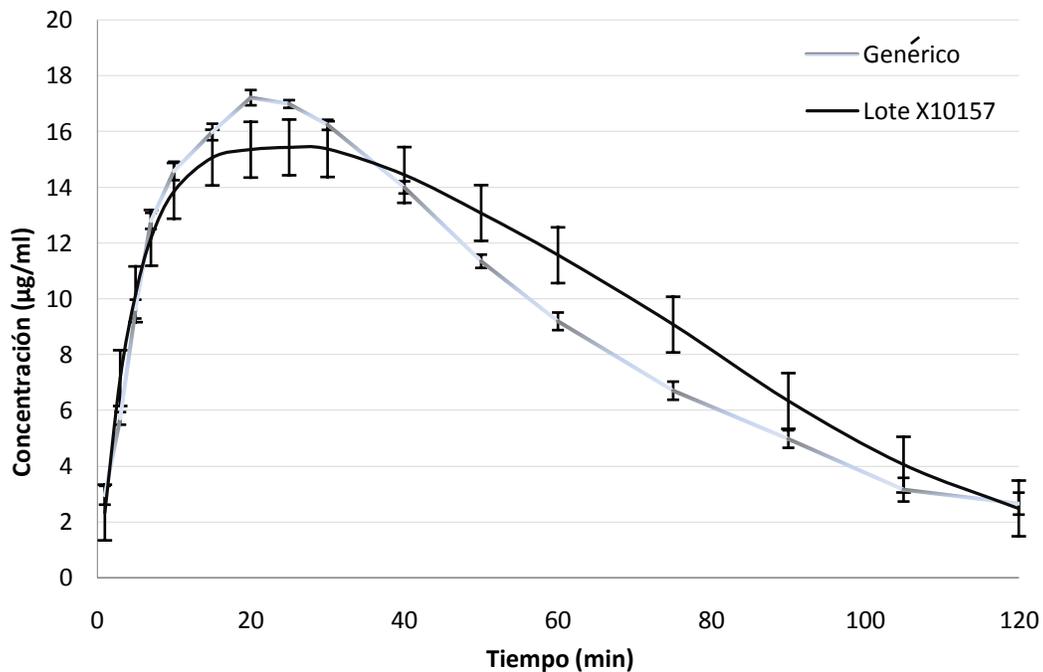
Se realizó gráficamente una comparación con el lote X10157 debido a que éste lote es el único del que se obtuvo su perfil en aparato 4, para que simultáneamente se pudieran comparar las diferencias que presente con el simulador farmacocinético que aun no ha demostrado su funcionamiento en este tipo de evaluaciones, al encontrarse en etapa de evaluación como material didáctico, o como aparato en laboratorios que no cuentan con los suficientes recursos para adquirir un equipo como el aparato dos o cuatro y se encuentran interesados en el desarrollo de medicamentos genéricos.

Simulador farmacocinético:



Gráfica 34. Perfil del lote X10157 y el genérico en el simulador farmacocinético en medio HCl.

La gráfica 34 muestra que el producto desarrollado no alcanza el máximo que presenta el medicamento de referencia, pero el perfil es parecido y sus desviaciones se tocan entre sí en muchos puntos.

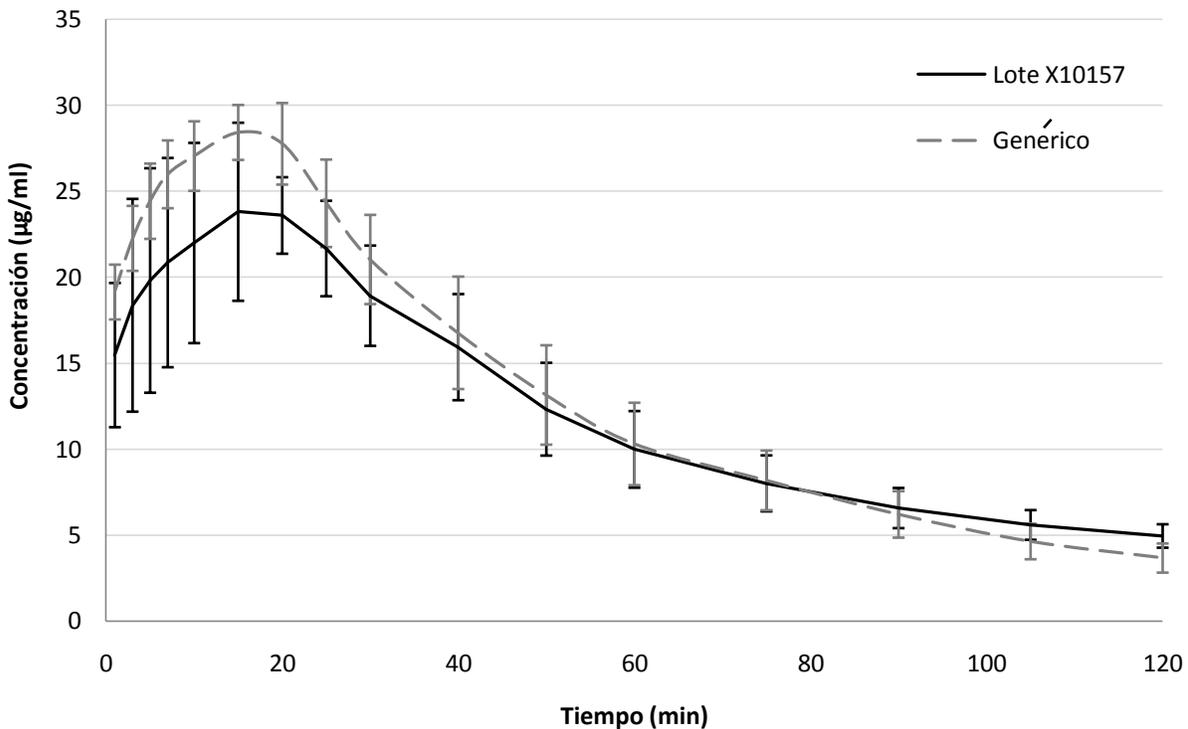


Gráfica 35. Perfil del lote X10157 y el genérico en el simulador farmacocinético en medio de fosfatos.

## Resultados y análisis de Resultados

En la gráfica 35 se puede ver que el medicamento genérico presenta un comportamiento distinto, aquí el medicamento genérico alcanza una mayor concentración que el medicamento de referencia, así como una caída más brusca de su concentración; y en los primeros tiempos muchas de sus desviaciones se traslapan.

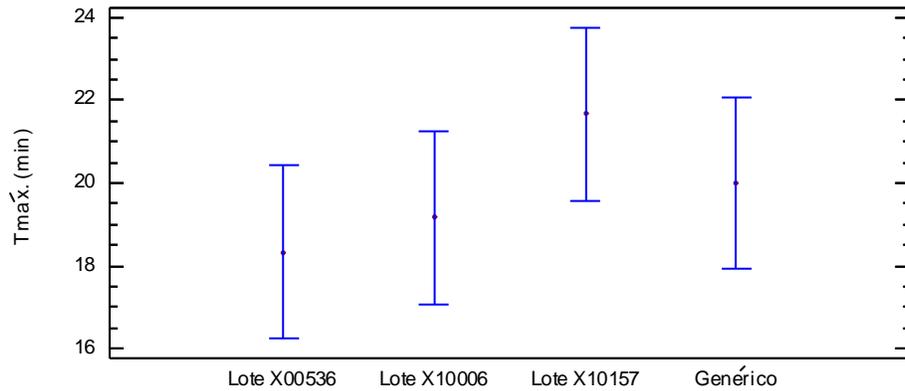
Aparato 4:



Gráfica 36. Perfil del lote X10157 y el genérico en aparato 4 en medio de fosfatos.

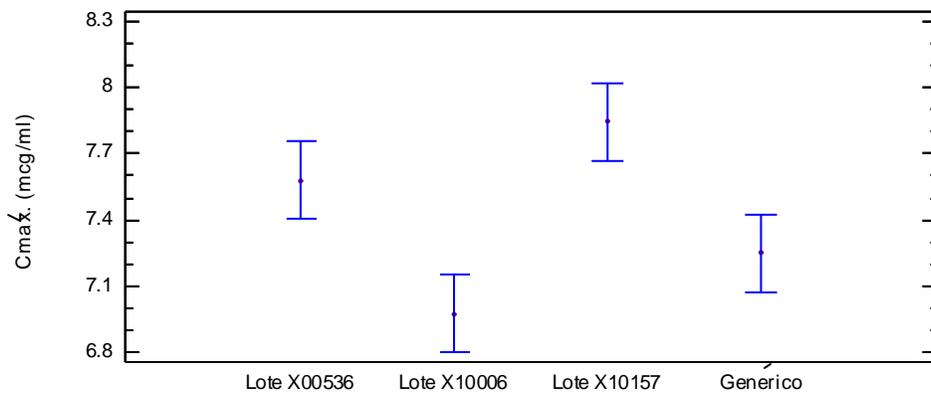
En la gráfica 34 se pueden observar los perfiles de disolución obtenidos en el aparato 4 del producto genérico y el innovador, mostrando un gran parecido entre ambos y prácticamente en todos los puntos de muestreo sus desviaciones se traslapan. Aquí el producto genérico nuevamente volvió a presentar un  $C_{máx}$  mayor al del innovador y aun que no es tan obvio como en el simulador farmacocinético la caída de la concentración también es más brusca, por que a pesar de alcanzar una  $C_{máx}$  promedio mayor, en los últimos puntos de muestro siempre se presentan concentraciones inferiores.

Para demostrar estadísticamente la similitud entre el producto de referencia y el genérico desarrollado en este trabajo se empleo el programa estadístico Stat-graphics, en el cual se compara el producto genérico con los tres lotes del innovador. Complementando la comparación con la prueba de  $f_2$  (prueba de similitud) establecida en la NOM-177-SSA1-1998.



Gráfica 37. Comparación de medias de Tmáx con un nivel de confianza del 95%.

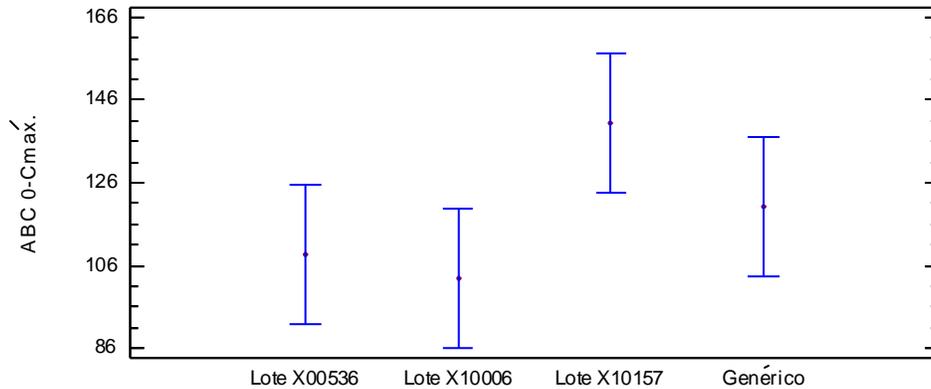
La gráfica 37 muestra que no hay diferencia estadísticamente significativa en el tiempo en el que se alcanzó la máxima concentración, entre el producto desarrollado con ninguno de los tres lotes del innovador, ni diferencia entre los mismos lotes del innovador.



Gráfica 38. Comparación de medias de Cmáx con un nivel de confianza del 95%.

En la gráfica 38 se observa que el producto genérico solo presenta una diferencia estadísticamente significativa con un nivel de confianza del 95% con el lote X10157, pero su concentración máxima es semejante con los otros dos lotes del innovador. En el Cmáx al comparar los lotes del innovador entre sí, anteriormente ya se había observado que existe diferencia entre ellos.

## Resultados y análisis de Resultados



**Gráfica 39. Comparación de medias de ABC 0-Cmáx con un nivel de confianza del 95%.**

En la gráfica 39 se puede ver que no hay diferencia estadísticamente significativa del genérico con ninguno de los lotes del innovador, a pesar que el lote X10006 es estadísticamente distinto con el X10157.

La prueba de  $f_2$  solo se realizó entre el lote X10157 y el genérico, para poder realizar una comparación entre lo que se obtiene con el simulador farmacocinético y el aparato 4 de disolución.

**Tabla 41.  $f_2$  en distintos equipos y medios de disolución.**

Equipo	Medio	F2
Simulador farmacocinético	HCl	94.4709
Simulador farmacocinético	Fosfatos	94.4533
Aparato 4 de disolución	Fosfatos	83.9446

Como se puede apreciar en la tabla 41, el factor de similitud considera a ambos perfiles iguales al tener un valor mayor a 50, de hecho los valores obtenidos están muy por encima de 50, aún la obtenida en el aparato 4.

Comparado el perfil y observando que presenta buenas características para poder ser considerado como un medicamento genérico, al mismo tiempo fueron evaluados las características más importantes de la suspensión final, para observar si también presenta adecuadas características de estabilidad.

**Tabla 42. pH de la suspensión final.**

	pH1	pH2	pH3
Genérico	5.67	5.66	5.66

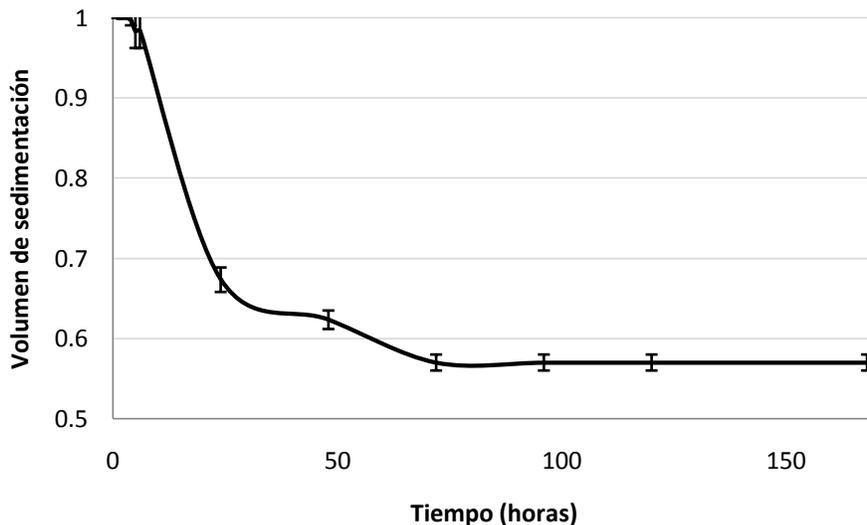
El pH de la suspensión final es idéntico al que presenta el lote X10157, como ya se había observado este lote difiere de los otros dos con un nivel de confianza del 95%, pero el pH no es un parámetro de demasiada importancia, y al coincidir con un lote se considera como adecuado.

Tabla 43. Viscosidad de la suspensión final.

	Viscosidad (Cp)
1	21.6
2	30.9
3	25.3
4	30.9
5	40.3
6	28.3
Promedio	29.6

La suspensión final presenta una viscosidad muy por debajo que la que presentan los tres lotes del innovador, pero como ya se mencionó anteriormente reducirla fue necesario para acercarnos lo más posible a la  $C_{máx}$ . El genérico resultó ser una suspensión floculada, por lo que la reducción de la viscosidad no le afecta tanto como si se tratara de una suspensión defloculada.

Al tratarse la suspensión final de un sistema floculado, se realizó la prueba de velocidad de sedimentación.



Gráfica 40. Velocidad de sedimentación de la suspensión final.

Como puede observarse en la gráfica 40, si se trata de un sistema floculado donde se tienen flóculos voluminosos, ya que a partir de las 72 horas no disminuye el volumen de sedimentación, lo que le confiere a nuestra suspensión buenas propiedades de estabilidad, y al no sedimentar rápido la suspensión, no se tendría el problema del mal aspecto característico de las suspensiones floculadas.

Tabla 44. Resuspendibilidad de la suspensión final.

	1	2	3
Inversiones	3	5	4

En la resuspendibilidad de la suspensión se obtuvieron buenos resultados, ya que con un pequeño número de inversiones la suspensión queda dispersada completa e uniformemente, por lo que no habría problemas de una mala dosificación si se realiza una adecuada agitación de la misma.

Con las pruebas anteriores se logró determinar que la suspensión final presenta una buena relación de los principales parámetros biofarmacéuticos en relación con el producto de referencia, además de presentar buenas características fisicoquímicas, de aspecto y estabilidad con lo que en pruebas de biodisponibilidad tiene muchas posibilidades de lograr ser considerado como medicamento genérico.

### 7. Conclusiones

Se realizó una exhaustiva investigación bibliográfica acerca de la Nimesulida y los posibles excipientes que podrían ser empleados en la formulación de la suspensión, con lo cual se lograron conocer las características que pudieran ser un problema en el proceso de fabricación o estabilidad de la misma, eligiendo los más adecuados para la formulación con base a su función, costo y porcentaje más adecuado en la formulación.

Se caracterizó tres lotes del producto de referencia de Nimesulida establecida por la COFEPRIS (Mesulid®), con lo cual se pudo identificar diferencias estadísticamente significativas que presentaban entre sí, y con estos datos se logró una adecuada recopilación de datos para comparar con el producto desarrollado.

Se pudieron establecer las condiciones óptimas de fabricación de la suspensión de Nimesulida, con base al ahorro de energía y tiempo de fabricación del medicamento.

Se evaluó al producto terminado sus características fisicoquímicas determinando que presenta buenas propiedades de estabilidad y aspecto.

Se determinó el funcionamiento de un aparato (simulador farmacocinético) de fácil manejo y bajo costo para la evaluación de perfiles de disolución que es comparable al aparato 4, y puede ser empleado en laboratorios con pocos recursos y que desean desarrollar medicamentos genéricos, así como también su posible empleo durante la enseñanza en el aula.

Se logró desarrollar la formulación y optimizar el proceso de fabricación de una suspensión oral de Nimesulida que cumple con características apropiadas para ser considerado un genérico, y aunque Nimesulida pertenece al grupo dos y requiere de pruebas de biodisponibilidad, al presentar un  $f_2$  tan alto en dos distintos aparatos y dos medios de disolución distintos, tiene bastante posibilidad que el medicamento presente buenos resultados en la prueba de biodisponibilidad logrando obtener el título de genérico.

### 8. Referencias

1. **Molina Salazar Raúl E., Rivas Vilchis J. F. (1998).** *Sobrepeso y Acceso a los Medicamentos, El caso de los medicamentos esenciales en México.* Cad. Saúde Pública : Rio de Janeiro. págs. 501-506.
2. **Molina Salazar Raúl E., Gonzáles Marin E., Carbajal de Nova C. (2008).** *Competencia y Precios en el Mercado Farmacéutico Mexicano.* Salud Pública Mexicana, México. págs. 496-503.
3. **Moya Martínez Pablo, Escribano Sotos Francisco. (2010).** *Gasto Farmacéutico de Medicamentos de atención primaria del área de salud de Cuenca.* Gaceta Sanitaria, Recuperado de <http://scielo.isciii.es/pdf/gsv/v24n5/original4.pdf>. págs. 391-396, fecha de consulta: 6 de abril del 2011.
4. **Tobar, F. (2008).** *Economía de los Medicamentos Genéricos en América Latina.* Revista Panamericana de Salud Publica. págs. 59-67.
5. *Norma Oficial Mexicana. NOM-177-SSA1-1998. Que establece las pruebas y requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas.*
6. **Aulton, Michael E. (2004).** *Farmacia, La ciencia del Diseño de las Formas Farmacéuticas.* Segunda Edición. Madrid, Editorial Elsevier.
7. **Helman, José. (1982).** *Farmacotecnia Teórica y Práctica.* Brasil, Editorial Continental.
8. **Vila Jato, José Luis, [ed.]. (2001).** *Tecnología Farmacéutica.* Madrid, Editorial Sintesis. Vol. 1.
9. **Daar, Alfred. (1979).** *Elementos de Tecnología Farmacéutica.* Cuarta Edición. Zaragoza, Editorial Acribia.
10. **López Ginés, Gema. (2008).** *Diseño de formas farmacéuticas líquidas de liberación modificada para el tratamiento del dolor.* Granada, Editorial de la Universidad de Granada.
11. **Shaw, D. J. (1992).** *Introduction to Colloid and Surface Chemistry.* Cuarta Edición. London, Editorial Butherworth-Heinemann.
12. **Vademecum Farmacéutico, IPE. (2006).** *Información Profesional Especializada.* México D.F. 14<sup>º</sup> Edición, Tomo 2.
13. **Martindale, William Harrison. (2006).** *Martindale. Guía completa de consulta Farmacoterapéutica.* 5<sup>º</sup> Edición. México, Pharma Editores.
14. **Florey, Klaus. (2001).** *Analytical profiles of drug substances.* New York, Editorial Academic Press Inc. Vol. 28.
15. **Palash Sanphui, Bipul Sarma, Ashwini Nangia. (2010).** *Phase Transformation in Conformational Polymorphs of Nimesulide.* Hyderabad, Published online in Wiley Online Library ([wileyonlinelibrary.com](http://wileyonlinelibrary.com)), fecha de consulta: 6 de abril del 2011.

## Referencias

---

16. *Norma Oficial Mexicana. NOM-059-SSA1-1998. Buenas prácticas de Fabricación.*
17. **Santander Hernández, Carlos. (2001).** *Formulación de una Suspensión con actividad peristáltica.* México D.F. Tesis de Licenciatura, UNAM.
18. **Sacide Altıñoç, Ozen Ozcan Dursun. (2000).** *Determination of nimesulide in pharmaceutical dosage forms by second order derivative UV spectrophotometry.* Turkey, Elsevier. 175-182.
19. **Rangel Díaz, Maria de Lourdez. (1998).** *Preformulación y formulación de una suspensión de Quifamida.* México, D.F. Tesis de Licenciatura, UNAM.
20. **Mendez Rangel, Rosalva. (2001).** *Preformulación y formulación de una suspensión oral antiviral de aciclovir.* México D.F. Tesis de Licenciatura, UNAM.
21. **Maya Ayala, Kenia Lizeth. (2005).** *Formulación de tabletas de nimesulida basada en la combinación de celulosa microcristalina y lactosa monohidratada.* Estado de México, Tesis de Licenciatura, UNAM.
22. **López Pérez, Martín Baltazar. (2006).** *Formulación de una suspensión de Indometacina.* México D.F. Tesis de Licenciatura, UNAM.
23. **Frías Ramírez, Heidi Jenny. (2005).** *Elaboración de programas interactivos en multimedia para la enseñanza de la Tecnología Farmacéutica: "Fundamentos de sistemas dispersos".* Estado de México, Tesis de Licenciatura, UNAM.
24. **Douglas, Montgomery. (1991).** *Diseño y análisis de Experimentos.* D.F. Grupo editorial Iberoamérica.
25. **Cortes Fuerte, Angel Claudio. (2005).** *Formulación de una Suspensión para un Fasciolida.* México, D.F. Tesis de Licenciatura, UNAM.
26. **Idson Bernard J., Scheer Alma J. (1996).** *Problem Solver and Reference Manual.* FMC Corporation.
27. **Rowe, R. C. (2006).** *Handbook of Pharmaceutical Excipients.* 5ª Edición. USA, Editorial Pharmaceutical Press and American Pharmacist Association.
28. **Singh, S., Sharda, N., Mahajan, L. (1999).** *Spectrophotometric determination of pKa of nimesulide.* International Journal of Pharmaceutics, págs. 261-264.
29. **Palash Sanphui, Bipul Sarma, Ashwini Nangia. (2010).** *Phase Transformation in Conformational Polymorphs.*
30. **Sajeev Chandran, Sachin Saggarr, K. Padma Priya, and Ranendra N. Saha. (2010).** *New Ultraviolet Spectrophotometric.* Drug Development and Industrial Pharmacy, Rajasthan, India. págs. 229-234.
31. **COFEPRIS.** *Criterios para determinar el tipo de prueba de intercambiabilidad, para considerar a un medicamento como genérico.* (2008).

## Referencias

---

32. **Bastos da Fonseca Laís, Labastie Márcio, Pereira de Sousa Valéria, and Maria Volpato Nadia. (2009).** *Development and Validation of a Discriminative Dissolution Test.* AAPS PharmSciTech, Vol. 10, No. 4. DOI: 10.1208/s12249-009-9320-4.
33. *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.* FEUM, 2006.
34. **PLM, T. (2004).** *Diccionario de Especialidades Farmacéuticas.* Recuperado de <http://www.libreriamedica8a.com/productos/1575.htm>, fecha de consulta: 6 de abril del 2011.

**9. Apéndices**

**Tabla 45. Datos obtenidos para calcular la Gravedad Específica.**

Peso (g)	Lote 1			Lote 2			Lote 3		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C
Pv	28.6897	28.7020	28.7016	28.6230	28.6989	28.6956	28.6907	28.6890	20.6880
Pa	38.9055	38.9046	38.9052	38.9037	38.9052	38.9049	38.9043	38.9036	38.9016
Ps	40.4838	40.5427	40.5290	40.5653	40.5657	40.5604	40.5601	40.5565	40.4733

**Tabla 46. Datos obtenidos para calcular la Densidad aparente de Nimesulida.**

	A	B	C
Pi (g)	102.1862	102.1847	102.1859
Pf (g)	128.0475	129.0043	128.9301
V (ml)	80	80	80

**Tabla 47. Datos obtenidos para calcular la Densidad Consolidada de Nimesulida.**

Numero de asentamientos	Volúmenes (ml)			
	A	B	C	Promedio
0	80	80	80	80.0
2	75	76	77	76.0
4	71	73	74	72.7
6	67	69	71	69.0
8	65	67	68	66.7
10	63	65	66	64.7
15	60	60	63	61.0
20	58	59	61	59.3
25	57	58	59	58.0
30	57	57	58	57.3
35	55	56	57	56.0
40	55	56	57	56.0
45	54	55	57	55.3
50	54	55	56	55.0
60	54	55	56	55.0
70	54	55	55	54.7
80	54	55	55	54.7
90	53	55	55	54.3
100	53	55	55	54.3
150	53	54	55	54.0

### 9.1 Preparación de HCl 0.1N

1. Depositar 300 mL de agua destilada en un matraz volumétrico limpio de 1000 mL.
2. Dentro de la campana de extracción, verter del contenedor de HCl (reactivo analítico) aproximadamente 10 mL en un vaso de precipitados de 50mL, previamente lavado.
3. Con una propipeta llenar una pipeta graduada de 10mL hasta 8.5mL y verter en el matraz volumétrico, dentro de la campana de extracción.
4. Agitar cuidadosamente con movimientos oscilatorios para homogenizar.
5. Llevar hasta la marca de aforo del matraz volumétrico con agua destilada.
6. Depositar el medio en un vaso de precipitados de 1000mL, que contenga una barra magnética.
7. Colocar el vaso en un agitador magnético
8. Introducir al medio en agitación el electrodo del potenciómetro previamente calibrado, medir el pH de la solución siguiendo el procedimiento código PmedpH-1.
9. Retirar el electrodo, apagar el agitador, y colocar el medio de disolución en un recipiente adecuado.

### 9.2 Preparación de Buffer de fosfatos pH 6.8

1. Pesar aproximadamente 3.40 g de fosfato monobásico de potasio en un vaso de precipitados de 50mL, en una balanza analítica.
2. Pesar aproximadamente 3.55 g de fosfato dibásico de sodio en un vaso de precipitados de 50mL, en una balanza analítica.
3. Disolver el fosfato monobásico de potasio con 40mL de agua, agitando la solución.
4. Disolver el fosfato dibásico de sodio con 40mL de agua destilada, agitando la solución.
5. Verter la solución de fosfato monobásico en un vaso de precipitados de 1000 mL, enjuagar el vaso de 50mL por triplicado con agua destilada y verter cada solución de enjuague al vaso de 1000 mL.
6. Adicionar la solución de fosfato dibásico de sodio a la solución de fosfato monobásico de potasio en agitación para homogenizar.
7. Enjuagar el vaso de precipitados de 50 mL que contenía la solución de fosfato dibásico de sodio con agua destilada por triplicado y verter cada solución de enjuague al vaso de 1000 mL.
8. Adicionar aproximadamente 600 mL de agua destilada al vaso de precipitados que contiene la mezcla de fosfatos.
9. Introducir al medio en agitación el electrodo del potenciómetro previamente calibrado y medir el pH de la solución siguiendo el procedimiento código PmedpH-1.
10. Retirar el electrodo, apagar el agitador, verter la solución anterior en un matraz volumétrico de 1000mL y llevar a volumen con agua estilada.
11. Colocar el medio de disolución en un recipiente adecuado.

**Tabla 48. Absorbancias de Mesulid® lote X10157 en el simulador farmacocinético medio HCl.**

Tiempo (min)	Absorbancias Mesulid® en HCl Lote X10157					
	A	B	C	D	E	F
1	0.0134	0.0345	0.0444	0.0456	0.0510	0.0497
3	0.0587	0.0797	0.0964	0.0900	0.0899	0.0932
5	0.0842	0.1043	0.1140	0.1073	0.1091	0.1100
7	0.1017	0.1175	0.1308	0.1220	0.1187	0.1209
10	0.1193	0.1339	0.1475	0.1371	0.1319	0.1348
15	0.1319	0.1439	0.1494	0.1415	0.1397	0.1424
20	0.1351	0.1413	0.1495	0.1439	0.1428	0.1441
25	0.1346	0.1411	0.1519	0.1429	0.1422	0.1411
30	0.1313	0.1371	0.1465	0.1447	0.1366	0.1384
40	0.1224	0.1295	0.1394	0.1399	0.1277	0.1295
50	0.1149	0.1201	0.1296	0.1277	0.1187	0.1217
60	0.1065	0.1003	0.1095	0.1071	0.1093	0.1078
75	0.1010	0.0791	0.0721	0.0758	0.0978	0.0995
90	0.0822	0.0475	0.0449	0.0443	0.0817	0.0815
105	0.0699	0.0313	0.0358	0.0289	0.0648	0.0650
120	0.0516	0.0247	0.0318	0.0253	0.0453	0.0430

**Tabla 49. Concentración de Mesulid® lote X10157 en el simulador farmacocinético medio HCl.**

Tiempo (min)	Concentración (µg/ml) de Mesulid® en HCl Lote X10157					
	A	B	C	D	E	F
1	0.6409	1.8066	2.3536	2.4199	2.7182	2.6464
3	3.1436	4.3039	5.2265	4.8729	4.8674	5.0497
5	4.5525	5.6630	6.1989	5.8287	5.9282	5.9779
7	5.5193	6.3923	7.1271	6.6409	6.4586	6.5801
10	6.4917	7.2983	8.0497	7.4751	7.1878	7.3481
15	7.1878	7.8508	8.1547	7.7182	7.6188	7.7680
20	7.3646	7.7072	8.1602	7.8508	7.7901	7.8619
25	7.3370	7.6961	8.2928	7.7956	7.7569	7.6961
30	7.1547	7.4751	7.9945	7.8950	7.4475	7.5470
40	6.6630	7.0552	7.6022	7.6298	6.9558	7.0552
50	6.2486	6.5359	7.0608	6.9558	6.4586	6.6243
60	5.7845	5.4420	5.9503	5.8177	5.9392	5.8564
75	5.4807	4.2707	3.8840	4.0884	5.3039	5.3978
90	4.4420	2.5249	2.3812	2.3481	4.4144	4.4033
105	3.7624	1.6298	1.8785	1.4972	3.4807	3.4917
120	2.7514	1.2652	1.6575	1.2983	2.4033	2.2762

**Tabla 50. Absorbancias de Mesulid® lote X00537 en el simulador farmacocinético medio HCl.**

Tiempo (min)	Absorbancias Mesulid® en HCl Lote X00537					
	A	B	C	D	E	F
1	0.0301	0.0313	0.0221	0.0296	0.0251	0.0209
3	0.0823	0.0840	0.0747	0.0850	0.0761	0.0709
5	0.1007	0.1080	0.0972	0.1060	0.0999	0.0919
7	0.1132	0.1232	0.1136	0.1171	0.1151	0.1103
10	0.1320	0.1341	0.1275	0.1267	0.1267	0.1245
15	0.1471	0.1424	0.1340	0.1315	0.1344	0.1338
20	0.1369	0.1429	0.1358	0.1347	0.1313	0.1392
25	0.1361	0.1355	0.1333	0.1306	0.1280	0.1364
30	0.1322	0.1313	0.1287	0.1288	0.1224	0.1325
40	0.1229	0.1238	0.1192	0.1207	0.1126	0.1181
50	0.1153	0.1117	0.1117	0.1078	0.1026	0.1076
60	0.1022	0.0993	0.0967	0.0957	0.0921	0.1051
75	0.0925	0.0860	0.0889	0.0764	0.0827	0.0937
90	0.0700	0.0667	0.0762	0.0471	0.0601	0.0825
105	0.0412	0.0380	0.0603	0.0252	0.0393	0.0724
120	0.0216	0.0238	0.0390	0.0135	0.0183	0.0591

**Tabla 51. Concentración de Mesulid® lote X00537 en el simulador farmacocinético medio HCl.**

Tiempo (min)	Concentración (µg/ml) de Mesulid® en HCl Lote X00537					
	A	B	C	D	E	F
1	1.5635	1.6298	1.1215	1.5359	1.2873	1.0552
3	4.4475	4.5414	4.0276	4.5967	4.1050	3.8177
5	5.4641	5.8674	5.2707	5.7569	5.4199	4.9779
7	6.1547	6.7072	6.1768	6.3702	6.2597	5.9945
10	7.1934	7.3094	6.9448	6.9006	6.9006	6.7790
15	8.0276	7.7680	7.3039	7.1657	7.3260	7.2928
20	7.4641	7.7956	7.4033	7.3425	7.1547	7.5912
25	7.4199	7.3867	7.2652	7.1160	6.9724	7.4365
30	7.2044	7.1547	7.0110	7.0166	6.6630	7.2210
40	6.6906	6.7403	6.4862	6.5691	6.1215	6.4254
50	6.2707	6.0718	6.0718	5.8564	5.5691	5.8453
60	5.5470	5.3867	5.2431	5.1878	4.9890	5.7072
75	5.0110	4.6519	4.8122	4.1215	4.4696	5.0773
90	3.7680	3.5856	4.1105	2.5028	3.2210	4.4586
105	2.1768	2.0000	3.2320	1.2928	2.0718	3.9006
120	1.0939	1.2155	2.0552	0.6464	0.9116	3.1657

**Tabla 52. Absorbancias de Mesulid® lote X10006 en el simulador farmacocinético medio HCl.**

Tiempo (min)	Absorbancias Mesulid® en HCl Lote X10006					
	A	B	C	D	E	F
1	0.0328	0.0214	0.0197	0.0204	0.0179	0.0150
3	0.0718	0.0666	0.0640	0.0608	0.0686	0.0625
5	0.0995	0.0853	0.0863	0.0828	0.0837	0.0880
7	0.1103	0.1027	0.0987	0.0947	0.1036	0.1024
10	0.1223	0.1197	0.1154	0.1049	0.1168	0.1143
15	0.1348	0.1256	0.1238	0.1183	0.1274	0.1258
20	0.1375	0.1258	0.1263	0.1233	0.1265	0.1283
25	0.1293	0.1232	0.1250	0.1222	0.1254	0.1266
30	0.1262	0.1191	0.1170	0.1201	0.1222	0.1234
40	0.1145	0.1128	0.1075	0.1152	0.1183	0.1179
50	0.1116	0.1036	0.1031	0.1085	0.1137	0.1105
60	0.0981	0.0959	0.0932	0.1036	0.1063	0.1068
75	0.0971	0.0936	0.0813	0.0948	0.0946	0.0879
90	0.0816	0.0831	0.0675	0.0795	0.0750	0.0754
105	0.0698	0.0636	0.0486	0.0588	0.0613	0.0685
120	0.0508	0.0453	0.0304	0.0450	0.0432	0.0486

**Tabla 53. Concentración de Mesulid® lote X10006 en el simulador farmacocinético medio HCl.**

Tiempo (min)	Concentración (µg/ml) de Mesulid® en HCl Lote X10006					
	A	B	C	D	E	F
1	1.7127	1.0829	0.9890	1.0276	0.8895	0.7293
3	3.8674	3.5801	3.4365	3.2597	3.6906	3.3536
5	5.3978	4.6133	4.6685	4.4751	4.5249	4.7624
7	5.9945	5.5746	5.3536	5.1326	5.6243	5.5580
10	6.6575	6.5138	6.2762	5.6961	6.3536	6.2155
15	7.3481	6.8398	6.7403	6.4365	6.9392	6.8508
20	7.4972	6.8508	6.8785	6.7127	6.8895	6.9890
25	7.0442	6.7072	6.8066	6.6519	6.8287	6.8950
30	6.8729	6.4807	6.3646	6.5359	6.6519	6.7182
40	6.2265	6.1326	5.8398	6.2652	6.4365	6.4144
50	6.0663	5.6243	5.5967	5.8950	6.1823	6.0055
60	5.3204	5.1989	5.0497	5.6243	5.7735	5.8011
75	5.2652	5.0718	4.3923	5.1381	5.1271	4.7569
90	4.4088	4.4917	3.6298	4.2928	4.0442	4.0663
105	3.7569	3.4144	2.5856	3.1492	3.2873	3.6851
120	2.7072	2.4033	1.5801	2.3867	2.2873	2.5856

**Tabla 54. Absorbancias de la Suspensión final en el simulador farmacocinético medio HCl.**

Tiempo (min)	Absorbancias de Suspensión Final en HCl					
	A	B	C	D	E	F
1	0.0563	0.0733	0.0674	0.0473	0.0588	0.0587
3	0.0997	0.0934	0.0859	0.0896	0.0957	0.0943
5	0.1016	0.1033	0.1079	0.0990	0.1007	0.1027
7	0.1124	0.1095	0.1199	0.1004	0.1208	0.1101
10	0.1162	0.1114	0.1288	0.1101	0.1291	0.1236
15	0.1219	0.1218	0.1313	0.1218	0.1308	0.1393
20	0.1283	0.1289	0.1202	0.1305	0.1321	0.1436
25	0.1157	0.1195	0.1195	0.1297	0.1356	0.1407
30	0.1139	0.1096	0.1124	0.1127	0.1309	0.1327
40	0.1105	0.1066	0.1095	0.1051	0.1274	0.1229
50	0.1045	0.0920	0.1035	0.1021	0.1081	0.1064
60	0.0736	0.0649	0.0975	0.0821	0.1074	0.0857
75	0.0539	0.0491	0.0798	0.0559	0.0904	0.0771
90	0.0415	0.0390	0.0629	0.0415	0.0844	0.0613
105	0.0265	0.0320	0.0424	0.0402	0.0792	0.0518
120	0.0237	0.0292	0.0316	0.0396	0.0673	0.0416

**Tabla 55. Concentración de la suspensión final en el simulador farmacocinético medio HCl.**

Tiempo (min)	Concentración (µg/ml) de Suspensión Final en HCl					
	A	B	C	D	E	F
1	3.0110	3.9503	3.6243	2.5138	3.1492	3.1436
3	5.4088	5.0608	4.6464	4.8508	5.1878	5.1105
5	5.5138	5.6077	5.8619	5.3702	5.4641	5.5746
7	6.1105	5.9503	6.5249	5.4475	6.5746	5.9834
10	6.3204	6.0552	7.0166	5.9834	7.0331	6.7293
15	6.6354	6.6298	7.1547	6.6298	7.1271	7.5967
20	6.9890	7.0221	6.5414	7.1105	7.1989	7.8343
25	6.2928	6.5028	6.5028	7.0663	7.3923	7.6740
30	6.1934	5.9558	6.1105	6.1271	7.1326	7.2320
40	6.0055	5.7901	5.9503	5.7072	6.9392	6.6906
50	5.6740	4.9834	5.6188	5.5414	5.8729	5.7790
60	3.9669	3.4862	5.2873	4.4365	5.8343	4.6354
75	2.8785	2.6133	4.3094	2.9890	4.8950	4.1602
90	2.1934	2.0552	3.3757	2.1934	4.5635	3.2873
105	1.3646	1.6685	2.2431	2.1215	4.2762	2.7624
120	1.2099	1.5138	1.6464	2.0884	3.6188	2.1989

## Apendices

Tabla 56. Absorbancias de Mesulid® lote X10157 en el simulador farmacocinético medio de fosfatos.

Tiempo (min)	Absorbancias Mesulid® en Fosfatos Lote X10157					
	A	B	C	D	E	F
1	0.0591	0.0622	0.0278	0.0444	0.0298	0.0404
3	0.1558	0.1577	0.1015	0.1405	0.1068	0.125
5	0.2064	0.2086	0.1842	0.1973	0.1492	0.1682
7	0.2356	0.2447	0.2353	0.2393	0.18	0.1988
10	0.248	0.2764	0.274	0.2758	0.2072	0.2355
15	0.2656	0.2721	0.2958	0.3056	0.2376	0.2699
20	0.2791	0.2827	0.2929	0.2926	0.243	0.2868
25	0.289	0.2856	0.2841	0.2999	0.2379	0.2896
30	0.2853	0.2778	0.299	0.2998	0.2315	0.2861
40	0.2636	0.265	0.293	0.2715	0.2157	0.27
50	0.2397	0.2396	0.2721	0.2416	0.1911	0.2465
60	0.2104	0.2068	0.24	0.2205	0.1706	0.2178
75	0.1563	0.1455	0.2037	0.1838	0.1332	0.1733
90	0.0957	0.0891	0.1538	0.1286	0.1092	0.1218
105	0.0531	0.0484	0.0899	0.0777	0.1012	0.0798
120	0.0296	0.0278	0.0412	0.0475	0.0835	0.05

Tabla 57. Concentración de Mesulid® lote X10157 en el simulador farmacocinético medio de fosfatos.

Tiempo (min)	Concentración (µg/ml) de Mesulid® en Fosfatos Lote X10157					
	A	B	C	D	E	F
1	3.1657	3.3370	1.4365	2.3536	1.5470	2.1326
3	8.5083	8.6133	5.5083	7.6630	5.8011	6.8066
5	11.3039	11.4254	10.0773	10.8011	8.1436	9.1934
7	12.9171	13.4199	12.9006	13.1215	9.8453	10.8840
10	13.6022	15.1713	15.0387	15.1381	11.3481	12.9116
15	14.5746	14.9337	16.2431	16.7845	13.0276	14.8122
20	15.3204	15.5193	16.0829	16.0663	13.3260	15.7459
25	15.8674	15.6796	15.5967	16.4696	13.0442	15.9006
30	15.6630	15.2486	16.4199	16.4641	12.6906	15.7072
40	14.4641	14.5414	16.0884	14.9006	11.8177	14.8177
50	13.1436	13.1381	14.9337	13.2486	10.4586	13.5193
60	11.5249	11.3260	13.1602	12.0829	9.3260	11.9337
75	8.5359	7.9392	11.1547	10.0552	7.2597	9.4751
90	5.1878	4.8232	8.3978	7.0055	5.9337	6.6298
105	2.8343	2.5746	4.8674	4.1934	5.4917	4.3094
120	1.5359	1.4365	2.1768	2.5249	4.5138	2.6630

## Apendices

Tabla 58. Absorbancias de la Suspensión final en el simulador farmacocinético medio de fosfatos.

Tiempo (min)	Absorbancias de Suspensión Final en Fosfatos					
	A	B	C	D	E	F
1	0.0423	0.0732	0.0575	0.0665	0.0396	0.0517
3	0.1094	0.1086	0.0989	0.1122	0.0917	0.1096
5	0.1778	0.1827	0.1546	0.1856	0.1759	0.1796
7	0.2420	0.2208	0.2186	0.2496	0.2382	0.2307
10	0.2779	0.2724	0.2195	0.2805	0.2796	0.2645
15	0.2889	0.3072	0.2723	0.2956	0.2906	0.2916
20	0.3046	0.3126	0.3106	0.3192	0.3204	0.3125
25	0.2992	0.3078	0.3162	0.3070	0.3154	0.3096
30	0.2864	0.2947	0.3001	0.2951	0.3011	0.2967
40	0.2483	0.2457	0.2749	0.2547	0.2659	0.2408
50	0.1903	0.1956	0.213	0.2196	0.2217	0.2023
60	0.1496	0.1521	0.1801	0.1742	0.1821	0.1705
75	0.0924	0.1088	0.1324	0.1296	0.1387	0.1364
90	0.0731	0.0799	0.0912	0.0986	0.1054	0.1017
105	0.0555	0.0559	0.0560	0.0649	0.061	0.0593
120	0.0429	0.0475	0.0394	0.0559	0.0546	0.0580

Tabla 59. Concentración de la Suspensión final en el simulador farmacocinético medio de fosfatos.

Tiempo (min)	Concentración ( $\mu\text{g/ml}$ ) de Suspensión Final en Fosfatos					
	A	B	C	D	E	F
1	2.2376	3.9448	3.0773	3.5746	2.0884	2.7569
3	5.9448	5.9006	5.3646	6.0994	4.9669	5.9558
5	9.7238	9.9945	8.4420	10.1547	9.6188	9.8232
7	13.2707	12.0994	11.9779	13.6906	13.0608	12.6464
10	15.2541	14.9503	12.0276	15.3978	15.3481	14.5138
15	15.8619	16.8729	14.9448	16.2320	15.9558	16.0110
20	16.7293	17.1713	17.0608	17.5359	17.6022	17.1657
25	16.4309	16.9061	17.3702	16.8619	17.3260	17.0055
30	15.7238	16.1823	16.4807	16.2044	16.5359	16.2928
40	13.6188	13.4751	15.0884	13.9724	14.5912	13.2044
50	10.4144	10.7072	11.6685	12.0331	12.1492	11.0773
60	8.1657	8.3039	9.8508	9.5249	9.9613	9.3204
75	5.0055	5.9116	7.2155	7.0608	7.5635	7.4365
90	3.9392	4.3149	4.9392	5.3481	5.7238	5.5193
105	2.9669	2.9890	2.9945	3.4862	3.2707	3.1768
120	2.2707	2.5249	2.0773	2.9890	2.9171	3.1050

**Tabla 60. Absorbancias de las formulaciones de prueba en el Simulador Farmacocinético medio HCl.**

Tiempo (min)	Base	A	B	C	D	E	F	G	H
1	0.0023	0.0271	0.0059	0.0084	0.0149	0.0033	0.0127	0.0112	0.0140
3	0.0022	0.0664	0.0075	0.0081	0.0161	0.0041	0.0081	0.0170	0.0127
5	0.0065	0.0964	0.0141	0.0120	0.0209	0.0100	0.0150	0.0311	0.0199
7	0.0133	0.1115	0.0236	0.0149	0.0331	0.0170	0.0253	0.0469	0.0283
10	0.0233	0.1212	0.0393	0.0184	0.0492	0.0345	0.0414	0.0541	0.0405
15	0.0342	0.1260	0.0589	0.0197	0.0633	0.0518	0.0589	0.0653	0.0547
20	0.0425	0.1231	0.0657	0.0200	0.0677	0.0626	0.0610	0.0669	0.0585
25	0.0428	0.1112	0.0665	0.0192	0.0722	0.0630	0.0642	0.0665	0.0608
30	0.0408	0.0972	0.0630	0.0178	0.0689	0.0619	0.0612	0.0637	0.0589
40	0.0315	0.0687	0.0539	0.0157	0.0631	0.0509	0.0500	0.0540	0.0523
50	0.0262	0.0468	0.0425	0.0137	0.0526	0.0386	0.0401	0.0421	0.0403
60	0.0213	0.0340	0.0335	0.0142	0.0477	0.0312	0.0296	0.0321	0.0344
75	0.0157	0.0188	0.0251	0.0134	0.0390	0.0211	0.0216	0.0227	0.0279
90	0.0136	0.0124	0.0196	0.0126	0.0358	0.0156	0.0146	0.0198	0.0259
105	0.0107	0.0104	0.0168	0.0125	0.0354	0.0134	0.0121	0.0183	0.0220
120	0.0097	0.0078	0.0139	0.0112	0.0343	0.0121	0.0086	0.0165	0.0185

Tiempo (min)	I	J	K	L	M	N	Ñ	O	P
1	0.0072	0.0060	0.0019	0.0019	0.0086	0.0122	0.0163	0.0087	0.0110
3	0.0107	0.0110	0.0073	0.0055	0.0276	0.0360	0.0257	0.0343	0.0330
5	0.0210	0.0219	0.0116	0.0106	0.0453	0.0635	0.0379	0.0527	0.0510
7	0.0330	0.0323	0.0183	0.0157	0.0699	0.0826	0.0630	0.0701	0.0613
10	0.0472	0.0496	0.0278	0.0250	0.0841	0.0905	0.0729	0.0836	0.0787
15	0.0673	0.0640	0.0356	0.0385	0.0915	0.1013	0.0918	0.0930	0.0869
20	0.0757	0.0787	0.0449	0.0441	0.0936	0.1063	0.0932	0.0936	0.0898
25	0.0810	0.0812	0.0516	0.0495	0.0930	0.1057	0.0978	0.0870	0.0889
30	0.0879	0.0836	0.0546	0.0550	0.0900	0.1040	0.0972	0.0727	0.0866
40	0.0846	0.0803	0.0558	0.0525	0.0798	0.0874	0.0848	0.0529	0.0754
50	0.0748	0.0709	0.0537	0.0523	0.0565	0.0709	0.0721	0.0364	0.0644
60	0.0576	0.0587	0.0512	0.0515	0.0410	0.0540	0.0616	0.0257	0.0519
75	0.0462	0.0460	0.0479	0.0434	0.0321	0.0373	0.0395	0.0171	0.0421
90	0.0387	0.0352	0.0393	0.0384	0.0253	0.0236	0.0316	0.0130	0.0372
105	0.0347	0.0319	0.0350	0.0326	0.0205	0.0200	0.0268	0.0118	0.0348
120	0.0259	0.0286	0.0292	0.0266	0.0195	0.0155	0.0233	0.0116	0.0370

## Apendices

**Tabla 61. Concentraciones de las formulaciones de prueba en el Simulador farmacocinético medio HCl.**

Tiempo (min)	Base	A	B	C	D	E	F	G	H
1	0.0276	1.3978	0.2265	0.3646	0.7238	0.0829	0.6022	0.5193	0.6740
3	0.0221	3.5691	0.3149	0.3481	0.7901	0.1271	0.3481	0.8398	0.6022
5	0.2597	5.2265	0.6796	0.5635	1.0552	0.4530	0.7293	1.6188	1.0000
7	0.6354	6.0608	1.2044	0.7238	1.7293	0.8398	1.2983	2.4917	1.4641
10	1.1878	6.5967	2.0718	0.9171	2.6188	1.8066	2.1878	2.8895	2.1381
15	1.7901	6.8619	3.1547	0.9890	3.3978	2.7624	3.1547	3.5083	2.9227
20	2.2486	6.7017	3.5304	1.0055	3.6409	3.3591	3.2707	3.5967	3.1326
25	2.2652	6.0442	3.5746	0.9613	3.8895	3.3812	3.4475	3.5746	3.2597
30	2.1547	5.2707	3.3812	0.8840	3.7072	3.3204	3.2818	3.4199	3.1547
40	1.6409	3.6961	2.8785	0.7680	3.3867	2.7127	2.6630	2.8840	2.7901
50	1.3481	2.4862	2.2486	0.6575	2.8066	2.0331	2.1160	2.2265	2.1271
60	1.0773	1.7790	1.7514	0.6851	2.5359	1.6243	1.5359	1.6740	1.8011
75	0.7680	0.9392	1.2873	0.6409	2.0552	1.0663	1.0939	1.1547	1.4420
90	0.6519	0.5856	0.9834	0.5967	1.8785	0.7624	0.7072	0.9945	1.3315
105	0.4917	0.4751	0.8287	0.5912	1.8564	0.6409	0.5691	0.9116	1.1160
120	0.4365	0.3315	0.6685	0.5193	1.7956	0.5691	0.3757	0.8122	0.9227

Tiempo (min)	I	J	K	L	M	N	Ñ	O	P
1	0.2983	0.2320	0.0055	0.0055	0.3757	0.5746	0.8011	0.3812	0.5083
3	0.4917	0.5083	0.3039	0.2044	1.4254	1.8895	1.3204	1.7956	1.7238
5	1.0608	1.1105	0.5414	0.4862	2.4033	3.4088	1.9945	2.8122	2.7182
7	1.7238	1.6851	0.9116	0.7680	3.7624	4.4641	3.3812	3.7735	3.2873
10	2.5083	2.6409	1.4365	1.2818	4.5470	4.9006	3.9282	4.5193	4.2486
15	3.6188	3.4365	1.8674	2.0276	4.9558	5.4972	4.9724	5.0387	4.7017
20	4.0829	4.2486	2.3812	2.3370	5.0718	5.7735	5.0497	5.0718	4.8619
25	4.3757	4.3867	2.7514	2.6354	5.0387	5.7403	5.3039	4.7072	4.8122
30	4.7569	4.5193	2.9171	2.9392	4.8729	5.6464	5.2707	3.9171	4.6851
40	4.5746	4.3370	2.9834	2.8011	4.3094	4.7293	4.5856	2.8232	4.0663
50	4.0331	3.8177	2.8674	2.7901	3.0221	3.8177	3.8840	1.9116	3.4586
60	3.0829	3.1436	2.7293	2.7459	2.1657	2.8840	3.3039	1.3204	2.7680
75	2.4530	2.4420	2.5470	2.2983	1.6740	1.9613	2.0829	0.8453	2.2265
90	2.0387	1.8453	2.0718	2.0221	1.2983	1.2044	1.6464	0.6188	1.9558
105	1.8177	1.6630	1.8343	1.7017	1.0331	1.0055	1.3812	0.5525	1.8232
120	1.3315	1.4807	1.5138	1.3702	0.9779	0.7569	1.1878	0.5414	1.9448

Tabla 62. Absorbancias de Mesulid® lote X10157 medio de fosfatos en Aparato 4.

Absorbancias de Mesulid Lote X10157 en medio de fosfatos Aparato 4												
Tiempo (min)	A	B	C	D	E	F	H	I	J	K	L	M
1	0.274	0.2896	0.2952	0.2752	0.3106	0.1965	0.1588	0.1591	0.3102	0.3792	0.3599	0.3734
3	0.3356	0.3491	0.3723	0.3221	0.3217	0.1801	0.1733	0.1668	0.3787	0.4907	0.4687	0.4515
5	0.3788	0.3839	0.4146	0.3376	0.3243	0.1955	0.2005	0.1745	0.4199	0.5084	0.4951	0.4910
7	0.4036	0.4044	0.4324	0.3651	0.3284	0.2261	0.2473	0.193	0.4311	0.5110	0.5029	0.5046
10	0.4329	0.4353	0.4485	0.3806	0.3358	0.2508	0.2725	0.2266	0.4707	0.5184	0.5123	0.5131
15	0.4721	0.4576	0.4756	0.4166	0.3351	0.3281	0.3006	0.2966	0.5265	0.5253	0.5281	0.5299
20	0.4542	0.3741	0.4726	0.3777	0.4038	0.3973	0.4027	0.3943	0.4745	0.474	0.4677	0.4523
25	0.4533	0.3185	0.4058	0.3220	0.3229	0.3704	0.4599	0.4128	0.4276	0.4262	0.4207	0.3878
30	0.3609	0.2667	0.3538	0.2656	0.2782	0.3124	0.4152	0.3919	0.3921	0.3800	0.3846	0.3300
40	0.2964	0.2117	0.2880	0.2111	0.2271	0.2601	0.3764	0.3632	0.3365	0.3072	0.3295	0.2750
50	0.2133	0.1682	0.2217	0.1630	0.1715	0.1965	0.3148	0.2718	0.2817	0.2305	0.2621	0.2029
60	0.1685	0.1348	0.1710	0.1352	0.1387	0.1618	0.2547	0.2109	0.2338	0.1951	0.2220	0.1641
75	0.1391	0.1078	0.1408	0.1148	0.1156	0.1281	0.1982	0.1626	0.1863	0.1517	0.1787	0.1371
90	0.1119	0.0888	0.1126	0.0987	0.0997	0.1175	0.1507	0.1325	0.1558	0.1237	0.1432	0.1141
105	0.0967	0.0795	0.0954	0.0866	0.0895	0.1054	0.1264	0.1013	0.1257	0.1050	0.1253	0.0991
120	0.0834	0.0695	0.0967	0.0788	0.0796	0.0957	0.1136	0.0922	0.1000	0.0914	0.1060	0.0897

Tabla 63. Concentración de Mesulid® lote X10157 medio de fosatos en Aparato 4.

Tiempo (min)	Concentración (µg/ml) de Mesulid en medio de fosatos Aparato 4											
	A	B	C	D	E	F	H	I	J	K	L	M
1	15.0387	15.9006	16.2099	15.1050	17.0608	10.7569	8.6740	8.6906	17.0387	20.8508	19.7845	20.5304
3	18.4420	19.1878	20.4696	17.6961	17.6740	9.8508	9.4751	9.1160	20.8232	27.0110	25.7956	24.8453
5	20.8287	21.1105	22.8066	18.5525	17.8177	10.7017	10.9779	9.5414	23.0994	27.9890	27.2541	27.0276
7	22.1989	22.2431	23.7901	20.0718	18.0442	12.3923	13.5635	10.5635	23.7182	28.1326	27.6851	27.7790
10	23.8177	23.9503	24.6796	20.9282	18.4530	13.7569	14.9558	12.4199	25.9061	28.5414	28.2044	28.2486
15	25.9834	25.1823	26.1768	22.9171	18.4144	18.0276	16.5083	16.2873	28.9890	28.9227	29.0773	29.1768
20	24.9945	20.5691	26.0110	20.7680	22.2099	21.8508	22.1492	21.6851	26.1160	26.0884	25.7403	24.8895
25	24.9448	17.4972	22.3204	17.6906	17.7403	20.3646	25.3094	22.7072	23.5249	23.4475	23.1436	21.3260
30	19.8398	14.6354	19.4475	14.5746	15.2707	17.1602	22.8398	21.5525	21.5635	20.8950	21.1492	18.1326
40	16.2762	11.5967	15.8122	11.5635	12.4475	14.2707	20.6961	19.9669	18.4917	16.8729	18.1050	15.0939
50	11.6851	9.1934	12.1492	8.9061	9.3757	10.7569	17.2928	14.9171	15.4641	12.6354	14.3812	11.1105
60	9.2099	7.3481	9.3481	7.3702	7.5635	8.8398	13.9724	11.5525	12.8177	10.6796	12.1657	8.9669
75	7.5856	5.8564	7.6796	6.2431	6.2873	6.9779	10.8508	8.8840	10.1934	8.2818	9.7735	7.4751
90	6.0829	4.8066	6.1215	5.3536	5.4088	6.3923	8.2265	7.2210	8.5083	6.7348	7.8122	6.2044
105	5.2431	4.2928	5.1713	4.6851	4.8453	5.7238	6.8840	5.4972	6.8453	5.7017	6.8232	5.3757
120	4.5083	3.7403	5.2431	4.2541	4.2983	5.1878	6.1768	4.9945	5.4254	4.9503	5.7569	4.8564

Tabla 64. Absorbancias de suspensión final medio de fosfatos en Aparato 4.

Tiempo (min)	Absorbancias de Suspensión final en medio de fosfatos Aparato 4											
	A	B	C	D	E	F	H	I	J	K	L	M
1	0.3183	0.3384	0.3681	0.3526	0.3134	0.3776	0.3428	0.3257	0.3811	0.3765	0.3019	0.3816
3	0.3919	0.3738	0.4258	0.4887	0.3605	0.4209	0.3800	0.3864	0.4272	0.3922	0.3896	0.4188
5	0.4415	0.4286	0.4995	0.5073	0.4249	0.4953	0.3880	0.4089	0.4604	0.3973	0.4417	0.4322
7	0.4928	0.4671	0.5045	0.5195	0.4581	0.5246	0.4000	0.4592	0.479	0.4299	0.4688	0.4617
10	0.5246	0.4836	0.5325	0.5463	0.4689	0.5318	0.4290	0.4842	0.4897	0.4403	0.4829	0.4817
15	0.5468	0.5129	0.5541	0.5523	0.4774	0.5075	0.4950	0.5099	0.5291	0.4675	0.5416	0.5002
20	0.5661	0.4822	0.5251	0.5375	0.4713	0.4357	0.4559	0.4544	0.5584	0.5186	0.5243	0.5213
25	0.4995	0.4313	0.4944	0.4651	0.4539	0.3693	0.3618	0.4361	0.4023	0.4256	0.4781	0.4819
30	0.4173	0.3427	0.3817	0.3994	0.4358	0.3070	0.2946	0.3882	0.3669	0.3980	0.4223	0.4354
40	0.3327	0.2829	0.3018	0.3179	0.3877	0.2156	0.2365	0.2844	0.2557	0.2725	0.3842	0.3910
50	0.2594	0.2397	0.2307	0.2693	0.3115	0.1355	0.1831	0.2269	0.2009	0.2195	0.3058	0.2956
60	0.1981	0.1761	0.1898	0.2249	0.2745	0.0924	0.1509	0.1802	0.1756	0.1798	0.2119	0.2046
75	0.1533	0.1386	0.1448	0.1516	0.1929	0.0679	0.1422	0.153	0.1416	0.1511	0.1753	0.1861
90	0.1202	0.1178	0.1244	0.1112	0.1259	0.0465	0.0918	0.1211	0.1186	0.1154	0.1369	0.1392
105	0.0992	0.0859	0.0916	0.0868	0.0815	0.0328	0.0726	0.1026	0.0984	0.0846	0.0945	0.0964
120	0.0802	0.0649	0.0700	0.0656	0.0642	0.0269	0.0606	0.0751	0.0786	0.0645	0.083	0.0841

**Tabla 65. Concentración de la suspensión final medio de fosfatos en Aparato 4.**

Tiempo (min)	Concentración (µg/ml) de Suspensión final en medio de fosfatos Aparato 4											
	A	B	C	D	E	F	H	I	J	K	L	M
1	17.4862	18.5967	20.2376	19.3812	17.2155	20.7624	18.8398	17.8950	20.9558	20.7017	16.5801	20.9834
3	21.5525	20.5525	23.4254	26.9006	19.8177	23.1547	20.8950	21.2486	23.5028	21.5691	21.4254	23.0387
5	24.2928	23.5801	27.4972	27.9282	23.3757	27.2652	21.3370	22.4917	25.3370	21.8508	24.3039	23.7790
7	27.1271	25.7072	27.7735	28.6022	25.2099	28.8840	22.0000	25.2707	26.3646	23.6519	25.8011	25.4088
10	28.8840	26.6188	29.3204	30.0829	25.8066	29.2818	23.6022	26.6519	26.9558	24.2265	26.5801	26.5138
15	30.1105	28.2376	30.5138	30.4144	26.2762	27.9392	27.2486	28.0718	29.1326	25.7293	29.8232	27.5359
20	31.1768	26.5414	28.9116	29.5967	25.9392	23.9724	25.0884	25.0055	30.7514	28.5525	28.8674	28.7017
25	27.4972	23.7293	27.2155	25.5967	24.9779	20.3039	19.8895	23.9945	22.1271	23.4144	26.3149	26.5249
30	22.9558	18.8343	20.9890	21.9669	23.9779	16.8619	16.1768	21.3481	20.1713	21.8895	23.2320	23.9558
40	18.2818	15.5304	16.5746	17.4641	21.3204	11.8122	12.9669	15.6133	14.0276	14.9558	21.1271	21.5028
50	14.2320	13.1436	12.6464	14.7790	17.1105	7.3867	10.0166	12.4365	11.0000	12.0276	16.7956	16.2320
60	10.8453	9.6298	10.3867	12.3260	15.0663	5.0055	8.2376	9.8564	9.6022	9.8343	11.6077	11.2044
75	8.3702	7.5580	7.9006	8.2762	10.5580	3.6519	7.7569	8.3536	7.7238	8.2486	9.5856	10.1823
90	6.5414	6.4088	6.7735	6.0442	6.8564	2.4696	4.9724	6.5912	6.4530	6.2762	7.4641	7.5912
105	5.3812	4.6464	4.9613	4.6961	4.4033	1.7127	3.9116	5.5691	5.3370	4.5746	5.1215	5.2265
120	4.3315	3.4862	3.7680	3.5249	3.4475	1.3867	3.2486	4.0497	4.2431	3.4641	4.4862	4.5470