



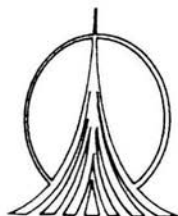
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

**PREFORMULACIÓN Y FORMULACIÓN DE UNA SUSPENSIÓN ORAL
PEDIÁTRICA DE IBUPROFENO**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A:
HUGO ALEJANDRO MACEDO



DIRECTOR DE TESIS:

Q.F.B. MARÍA DE LOURDES CERVANTES MARTÍNEZ

MÉXICO

NOVIEMBRE 2004



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTOS

A MIS PADRES:

HUGO ALEJANDRO GONZÁLEZ
Y
MARÍA DE LOS ÁNGELES MACEDO ESPARZA

Les dedico esta tesis profesional, sumándoles un triunfo más en sus vidas y les expreso mi más profundo respeto y agradecimiento por haber confiado en mí y haberme apoyado siempre emocional y económicamente, gracias por estar ahí y comprenderme, nunca lo olvidaré.

Que dios los bendiga siempre.

A MIS HERMANDOS:

DAVID ALEJANDRO MACEDO
Y
ROXANA GUADALUPE ALEJANDRO MACEDO

Especialmente a David por servirme de apoyo e inspirarme en este periodo difícil de mi vida.

Gracias.

A MIS ABUELITOS:

ANDRÉS MACEDO VENCES
Y
ESPERANZA ESPARZA RAMOS

Por ayudarme y alentarme siempre a finalizar esta etapa de mi formación profesional.

A MIS TÍOS:

RAÚL ALEJANDRO GONZÁLEZ
Y
MIGUEL ÁNGEL ALEJANDRO GONZÁLEZ

Por los consejos dados estos últimos meses.

Que dios los bendiga a todos ustedes.

A MI DIRECTOR Y ASESOR DE TESIS:

Q.F.B. MARÍA DEL LOURDES CERVANTES MARTÍNEZ

Por haber creído en mí, tener la paciencia, dedicación y haberme dado todos esos consejos que ayudaron a finalizar este proyecto, gracias por su punto de vista, siempre tan profesional.

A MI REVISOR DE TESIS:

Q.F.B. JORGE A. CARLÍN HERNÁNDEZ

Es un placer para mí haber tenido la experiencia de contar con su opinión, siempre tan profesional y haber mostrado su interés en la realización de este proyecto.

A MIS SINODALES:

Q.F.B. FRANCISCA ROBLES LÓPEZ

M. EN F. LETICIA CRUZ ANTONIO

Q.F.B. JORGE LEONARDO SÁNCHEZ MORALES

Por la facilidad mostrada y por sus muy acertadas sugerencias para perfeccionar la redacción y la forma de reportar correctamente el trabajo experimental en esta tesis. En especial a la profra y M. En F. Leticia Cruz Antonio por haberse tomado el tiempo de revisar detalladamente esta tesis.

A LOS INTERLABORATORISTAS:

Ernesto, Hilario, Paco, Lucila, Fernando, Lupita, Mario y Gustavo. Por ser siempre tan comprensibles, gracias a todos ustedes.

ÍNDICE

Contenido

	Página
INTRODUCCIÓN	1
I. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA	4
1.1 ANTECEDENTES	4
1.2 AGENTES ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDES (AINE'S)	6
1.2.1 Derivados del Ácido Propiónico	7
1.2.1.1 Naproxeno	7
1.2.1.2 Fenoprofeno	8
1.2.1.3 Ketoprofeno	9
1.2.1.4 Flurbiprofeno	9
1.3 IBUPROFENO	10
1.3.1 Farmacocinética y Farmacodinamia	10
1.3.2 Reacciones Adversas	11
1.3.3 Indicaciones Terapéuticas	12
1.3.4 Formas Farmacéuticas	12
1.3.5 Dosificación	13
1.4 DESARROLLO FARMACÉUTICO	13
1.4.1 Etapas en el Desarrollo de una Forma Farmacéutica	14
1.4.1.1 Revisión Bibliográfica	14
1.4.1.2 Preformulación	14
1.4.1.2.1 Parámetros a Evaluar en la Preformulación	15
1.4.1.3 Formulación	20
1.4.1.4 Optimización	21
1.4.1.5 Estabilidad	22
1.4.1.6 Escalamiento	25
1.4.1.7 Validación	25
1.5 SUSPENSIONES	25
1.5.1 Características de las Suspensiones Farmacéuticas	25
1.5.2 Ventajas de una Suspensión	26
1.5.3 Desventajas de una Suspensión	26
1.5.4 Físicoquímica a Considerar en la Formulación de Suspensiones	27
1.5.4.1 Potencial de Superficie	27
1.5.4.2 Energía Libre Superficial	29
1.5.4.3 Tamaño de Partícula	29
1.5.4.4 Humectación	30
1.5.4.5 Viscosidad	31
1.5.4.6 Velocidad de Sedimentación	32
1.5.4.7 Volumen de Sedimentación	33
1.5.4.8 Grado de Floculación	33
1.5.5 Tipos de Suspensiones Farmacéuticas	34
1.5.5.1 Suspensiones Tópicas	34
1.5.5.2 Suspensiones Inyectables	35
1.5.5.3 Suspensiones Oftálmicas	36
1.5.5.4 Suspensiones Orales	37
1.5.6 Excipientes Utilizados en las Suspensiones	38

Contenido

	Página
1.5.6.1 Principio Activo	38
1.5.6.2 Agente Suspensor	38
1.5.6.3 Agente Humectante	41
1.5.6.4 Agente Floculante	41
1.5.6.5 Agente Conservador	43
1.5.6.6 Agentes Saborizantes y Colorantes	43
1.5.6.7 Edulcorante	43
1.5.6.8 Sistema Amortiguador	44
1.5.6.9 Vehículo	44
1.5.7 Métodos de Fabricación de Suspensiones	44
1.5.7.1 Método General de Fabricación de una Suspensión	44
1.5.7.2 Métodos Alternativos en la Fabricación de Suspensiones	45
1.5.7.2.1 Vehículos Estructurados	45
1.5.7.2.2 Floculación Controlada	46
1.5.7.2.3 Floculación en Vehículos Estructurados	46
1.5.8 Controles Realizados a Suspensiones	48
1.5.9 Problemas Comunes en la Fabricación de Suspensiones	48
 II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	53
 III. OBJETIVOS	54
3.1 OBJETIVO GENERAL	54
3.2 OBJETIVOS PARTICULARES	54
 IV. HIPÓTESIS	55
 V. METODOLOGÍA	56
5.1 EQUIPO	57
5.2 MATERIAL	58
5.2.1 Material de Metal	58
5.2.2 Material de Vidrio	58
5.2.3 Material de Papel y Plástico	59
5.2.4 Reactivos Sólidos	60
5.2.5 Reactivos Líquidos	60
5.2.6 Materias Primas	61
5.3 MÉTODO	62
5.3.1 Análisis de Materia Prima	62
5.3.1.1 Descripción	62
5.3.1.2 Ensayos de Identidad	62
5.3.1.2.1 Espectrofotometría por Ultravioleta Visible	62
5.3.1.2.2 Espectrofotometría por Infrarrojo	62
5.3.1.2.3 Cromatografía en Capa Fina	62
5.3.1.3 Residuo de la Ignición	63
5.3.1.4 Pérdida por Secado	64
5.3.1.5 Valoración	64
5.3.2 Preformulación	65
5.3.2.1 Solubilidad	65
5.3.2.2 Punto de Fusión	66

Contenido		Página
5.3.2.3 Distribución del Tamaño de Partícula		66
5.3.2.4 Estabilidad del Principio Activo en Estado Sólido y a diferentes pH's		67
5.3.2.5 Estabilidad del Principio Activo en Solución		68
5.3.2.6 Compatibilidad Fármaco-Excipiente		69
5.3.3 Formulación		70
5.3.3.1 Formulaciones Propuestas		70
5.3.3.2 Método de Fabricación		71
5.3.3.3 Parámetros evaluados en las Formulaciones Propuestas		72
5.3.3.3.1 Apariencia		72
5.3.3.3.2 Viscosidad		72
5.3.3.3.3 Densidad		72
5.3.3.3.4 Redispersabilidad		72
5.3.3.3.5 Volumen de Sedimentación		73
5.3.3.3.6 pH		73
5.3.3.3.7 Límites Microbianos		73
5.3.3.3.8 Valoración		73
5.3.4 Método Analítico		74
5.3.4.1 Linearidad del Sistema		75
5.3.4.2 Precisión del Sistema		75
5.3.4.3 Linearidad del Método		75
5.3.4.4 Especificidad del Método		76
5.3.4.5 Precisión(reproducibilidad)		76
5.3.4.6 Exactitud y Repetibilidad al 100 %		76
5.3.5 Ciclaje		77
VI. RESULTADOS		78
6.1 ANÁLISIS DE MATERIA PRIMA		78
6.2 PREFORMULACIÓN		79
6.2.1 Solubilidad		79
6.2.2 Punto de Fusión		79
6.2.3 Distribución del Tamaño de Partícula		80
6.2.4 Estabilidad del Principio Activo en Estado Sólido y a diferentes pH's		81
6.2.5 Estabilidad del Principio Activo en Solución		82
6.2.6 Compatibilidad Fármaco-Excipiente		82
6.3 FORMULACIÓN		84
6.3.1 Formulaciones Propuestas para la Suspensión Oral Pediátrica de Ibuprofeno		84
6.3.2 Parámetros evaluados a las Formulaciones Propuestas para la Suspensión Oral Pediátrica de Ibuprofeno		85
6.4 MÉTODO ANALÍTICO		87
6.4.1 Validación del Método Analítico		87
6.5 CICLAJE		92
VII. ANÁLISIS DE RESULTADOS		94

Contenido

	Página
VIII. CONCLUSIONES	97
IX. SUGERENCIAS	98
X. REFERENCIAS	99
XI. ANEXO	104

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura	Página
1. Potencial Zeta	28
2. Parámetros de Sedimentación de las Suspensiones	33
3. Métodos Alternativos en la Fabricación de Suspensiones	47
4. Diagrama de Flujo de la Metodología General	56
5. Espectrofotometría Ultravioleta Visible	104
6. Espectrofotometría Infrarrojo	105
7. Valoración por Calorimetría	106
8. Distribución del Tamaño de partícula	80
9. Gráfica de Linearidad del Sistema	87
10. Gráfica de Linearidad del Método	89
11. Especificidad	107

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro

Página

1. Principales Clases de Fármacos Antiinflamatorios no Esteroides (AINE'S)	6
2. Principales Inhibidores de la Prostaglandina Sintetasa	7
3. Estudios de Estabilidad Acelerada	23
4. Propiedades Relativas de las Partículas Floculadas y Defloculadas en Suspensión	28
5. Agentes Floculantes Típicos	42
6. Problemas más Frecuentes en la Fabricación de Suspensiones	48
7. Términos de Solubilidad	65
8. Estabilidad del Ibuprofeno en Solución	68
9. Análisis al Ibuprofeno	78
10. Solubilidad del Ibuprofeno Materia Prima	79
11. Distribución del Tamaño de Partícula del Ibuprofeno	80
12. Estabilidad del Ibuprofeno en Estado Sólido	81
13. Estabilidad del Ibuprofeno a diferentes pH's	81
14. Estabilidad del Ibuprofeno en Solución	82
15. Compatibilidad del Ibuprofeno- Excipiente	83
16. Formulaciones Propuestas para la Suspensión Oral Pediátrica de Ibuprofeno	84
17. Pruebas de Control de Calidad Realizadas a las Formulaciones Propuestas	85
18. Formulación Final (C)	86
19. Linearidad del Sistema	87
20. Precisión del Sistema	88
21. Linearidad del Método	89
22. Precisión (reproducibilidad)	90
23. Exactitud y Repetibilidad al 100 %	91
24. Análisis Inicial efectuado a la Suspensión en el Estudio de Ciclaje	92
25. Análisis Final efectuado a la Suspensión en el Estudio de Ciclaje	93

INTRODUCCIÓN

La inflamación es una respuesta fisiopatológica fundamental cuyo objetivo es la eliminación de cualquier estímulo nocivo introducido en el huésped. Estos estímulos nocivos incluyen agentes radiantes, químicos, físicos e infecciosos. La reacción inflamatoria se divide en una respuesta aguda y una respuesta crónica. La reacción aguda se caracteriza por rubor, calor, tumor y dolor con la pérdida acompañante de la función. La reacción aguda se observa de forma óptima en la piel, donde estímulos provocadores, tales como sustancias químicas cáusticas, quemaduras, heridas, infecciones y alérgenos provocan la respuesta inflamatoria. La reacción crónica se caracteriza por dolor persistente, tumefacción y proliferación celular con una pérdida crónica e importante de la función, como la observada en la artritis reumatoide. En este caso el rubor y el calor pueden estar claramente ausentes.¹

Las dos clases más importantes de agentes farmacológicos que inhiben la respuesta inflamatoria aguda o crónica son: Los fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINE'S, típicamente los derivados de los ácidos orgánicos enólico o carboxílico), cuyo prototipo es la aspirina y las hormonas glucocorticoideas suprarrenales (antiinflamatorios esteroides, AIE), cuyo prototipo es la hidrocortisona (cortisol).¹

Dentro de los fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINE'S) se encuentran los derivados del ácido propiónico y constituyen un grupo de antiinflamatorios útiles y eficaces; que pueden tener ventajas notables con respecto a la aspirina e indometacina en muchos enfermos, porque suelen ser mejor tolerados.

Los estudios en seres humanos señalan que los derivados del ácido propiónico tienen un efecto similar a la aspirina para tratar signos y síntomas de artritis reumatoide y

osteoartritis. En personas con artritis reumatoide, se advierte disminución de la hinchazón articular y el dolor.²

El ibuprofeno fue el primer miembro de derivados del ácido propiónico que se utilizó en forma general. Si bien los efectos colaterales gastrointestinales son comunes (incluyendo la úlcera péptica), se ha visto que aparecen con menor frecuencia que con la aspirina y la indometacina. Para el dolor leve a moderado, 200 mg parecen ser tan eficaces como 650 mg de aspirina. Cuando se usa para aliviar dismenorrea, es tan eficaz como el ácido mefenámico y más que la aspirina. El ibuprofeno es efectivo para el tratamiento sintomático de la artritis reumatoide y la osteoartritis y como un analgésico para el alivio del dolor músculo esquelético; alivia de manera efectiva la dismenorrea primaria porque reduce el nivel de las prostaglandinas en el líquido menstrual e inhibe las contracciones uterinas. La efectividad del ibuprofeno para el alivio de la dismenorrea ha llevado a su amplio uso como una sustancia de venta libre para el autotratamiento de la dismenorrea.^{1, 2, 3, 4}

El Hospital General de México señala que hasta hace algunos años se hablaba de “Dolores de Crecimiento”, dolor que puede ser síntoma de muchas enfermedades musculoesqueléticas.

Además menciona que de acuerdo a estadísticas hechas dentro del mismo hospital en el año 2002, se puede hablar de la existencia de dos síndromes dolorosos muy frecuentes en la edad pediátrica, el primero de ellos es el dolor de extremidades el cuál se presenta en un 7 % de la consulta pediátrica, el segundo es el dolor torácico el cuál es menos frecuente en niños, pero más frecuente en adolescentes.⁵

Dado que se ha visto que el ibuprofeno muestra menores reacciones adversas al paciente en relación a otros fármacos utilizados también para el tratamiento de artritis reumatoide, osteoartritis y dolores músculo esqueléticos, y considerando que dichas enfermedades las padecen tanto personas adultas como niños, en el presente trabajo se desarrolló la formulación para una Suspensión Oral Pediátrica de Ibuprofeno, debido a las enormes ventajas que ofrece en comparación con otras formas farmacéuticas; entre las cuales destacan: ser más biodisponible que tabletas ó cápsulas, su facilidad en la administración, así como su facilidad de deglución; característica importante que facilitará su administración en la población pediátrica e incluso geriátrica.

La metodología de trabajo consistió en realizar estudios de preformulación y formulación para una Suspensión Oral Pediátrica de Ibuprofeno, con la finalidad de obtener una forma farmacéutica estable bajo las condiciones de experimentación empleadas. Dentro de los estudios de preformulación se realizó: la caracterización fisicoquímica del principio activo (ensayos de identidad, valoración, punto de fusión, etc), estabilidad del principio activo en sólido y en solución y por último la compatibilidad fármaco-excipientes. Dentro de los estudios de formulación, se establecieron los tipos y concentraciones de los excipientes, también se implementó y validó un método analítico con la finalidad de demostrar la confiabilidad de la cuantificación del activo en esta forma farmacéutica. Por último, la formulación final obtenida se sometió a un estudio de ciclaje, en donde se demostró que la suspensión propuesta es estable física, química y microbiológicamente.

I. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA

1.1 ANTECEDENTES

En México la artritis reumatoide ha afectado a cerca de un millón de personas. Por las deformaciones en articulaciones que genera es la segunda causa de incapacidad laboral y en ocasiones en forma definitiva. Aunque generalmente se presenta en personas cuyas edades fluctúan entre 20 y 40 años, recientemente se han presentado casos de artritis juvenil, los cuales son confundidos erróneamente con el mito de que son “dolores de crecimiento” y cuando acuden a los servicios de salud el daño en los menores se encuentra avanzado.⁶

Los dolores de crecimiento suceden en 10 a 20 % de los niños en edad escolar, entre los cuatro y doce años de edad. Los dolores de crecimiento consisten en dolor frecuentemente intenso, profundo, localizado en los miembros inferiores, muslo, espinilla, gemelos.

El síndrome de hipermovilidad articular es la presencia de dolor musculoesquelético y representa una variable extrema del rango normal de movilidad articular. Se presenta en promedio en 15 % de los niños y predispone al niño a sufrir fácilmente lesiones articulares con actividades normales o al hacer deportes.⁷

La enfermedad reumática infantil mas conocida es la fiebre reumática. El origen de esta enfermedad esta relacionada con infecciones de las amígdalas (anginas). Produce fiebre, artritis (inflamación de la articulación) de corta duración y otras molestias transitorias.

Otra enfermedad reumática es la artritis reumatoide juvenil es quizás la mas frecuente en la población infantil. Su consecuencia más importante es la incapacidad funcional, las molestias iniciales suelen ser dolor e inflamación articular y disminución de la movilidad. En algunos niños, especialmente los más pequeños, los primeros datos de esta enfermedad pueden ser la dificultad para caminar, ponerse de pie, tomar el lápiz o algún juguete y en ocasiones retraso en el crecimiento. En otros casos, las molestias iniciales son fiebre cotidiana y salpullido que aparecen y desaparecen en pocas horas, crecimiento de hígado o molestias en ojos. Las articulaciones más frecuentemente afectadas al inicio de la enfermedad son las rodillas, las manos y los pies. A lo largo del tiempo se pueden afectar el resto de las articulaciones y aún el cuello o la cintura.

Además de la fiebre reumática y la artritis reumatoide juvenil existen muchas otras enfermedades reumáticas en la infancia. Entre las más importantes se encuentra la artritis reactiva, la espondilitis anquilosante y el lupus eritematoso.

Artritis significa literalmente inflamación de la articulación. Esta definición implica, en términos generales, aumento de volumen (hinchazón) de una o más articulaciones. Además la artritis produce dolor, disminución de la movilidad y en algunos pacientes, deformidad e invalidez.^{7, 8, 9, 10}

La inflamación se produce cuando células competentes en procesos inmunológicos se activan en respuesta a microorganismos o proteínas antigénicas extrañas. Para el huésped, el resultado de esta respuesta puede ser benéfico, como ocurre cuando los microorganismos invasores son fagocitados o neutralizados, o nocivo, como en el caso de artritis, cuando conduce a la destrucción de hueso y cartílago con la consecutiva limitación del movimiento de la articulación.³

En general, la respuesta inflamatoria es iniciada por traumatismo o por antígenos, por ejemplo, virus, bacterias, protozoarios y hongos. La lesión celular que acompaña a la inflamación afecta a las membranas celulares estimulando a los leucocitos a secretar enzimas lisosómicas; más adelante se libera ácido araquidónico y se sintetizan varios eicosanoides. En el sitio de lesión tisular, también se liberan cininas, neuropéptidos e histamina. La interacción de estas sustancias con el ácido araquidónico permite que perpetúe el proceso inflamatorio.³

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE'S) y las hormonas glucocorticoideas suprarrenales (antiinflamatorios esteroideos, AIE). Inhiben la respuesta inflamatoria.¹

Las ventajas que ofrecen los AINE'S en comparación con los glucocorticoides con actividad antiinflamatoria son: menor número de reacciones adversas ya que los glucocorticoides, por ejemplo: con un ligero aumento en la dosis, se puede aumentar de peso, redistribuir la grasa en cara, cuello, abdomen, se puede presentar acné, se retiene

sodio y agua, se puede producir hipertensión, hay una tendencia a instaurar diabetes, osteoporosis, trastornos en la cicatrización de las heridas, además que durante las acciones antiinflamatoria e inmunodepresora de los glucocorticoides se facilita la aparición de infecciones fúngicas, víricas y bacterianas. Por estas y otras reacciones adversas se recomienda que la utilización de los glucocorticoides sea lo más diferida posible.^{1,11}

Los salicilatos y otros agentes empleados para tratar las enfermedades reumáticas comparten la capacidad de suprimir los signos y síntomas de la inflamación. Algunos de los medicamentos también ejercen acciones antipiréticas y analgésicas, pero son sus propiedades antiinflamatorias las que los hacen útiles en el tratamiento de trastornos en los cuales el dolor está relacionado con la intensidad del proceso inflamatorio.²

1.2 AGENTES ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDES (AINE'S)

Los AINE'S pueden subdividirse aun más en inhibidores de la prostaglandina sintetasa (IPS) o no inhibidores de la prostaglandina sintetasa (no-IPS) (Ver Cuadros No. 1 y No. 2). Los no-IPS constituyen un grupo heterogéneo de compuestos químicamente no relacionados, clasificados de acuerdo con sus efectos sobre los diversos síntomas o enfermedades (por ejemplo los para-aminofenoles analgésicos-antipiréticos, los agentes contra la artritis reumatoide y los preparados contra la gota).¹

Cuadro No. 1 Principales Clases de Fármacos Antiinflamatorios no Esteroides (AINE'S)¹

Principales Clases de Fármacos Antiinflamatorios no Esteroides (AINE'S)				
Inhibidores de la Prostaglandina Sintetasa (IPS)		No Inhibidores de la Prostaglandina Sintetasa (no-IPS)		
<i>Derivados del ácido carboxílico</i>	<i>Derivados del ácido enólico</i>	<i>Para-aminofenoles</i>	<i>Agentes antiartritis reumatoidea</i>	<i>Agentes antigotosos</i>
Ácido salicílico Ácido acético Ácido propiónico Ácido fenámico	Oxicanos Pirazonas	Fenacetina Acetaminofeno	Oro Inmunosupresores Penicilamina Lavamisol Antipalúdicos Cloroquina Hidroxicloroquina	Colchicina Alopurinol Uricosúricos Probenecid Sulfipiranoza

Cuadro No. 2 Principales Inhibidores de la Prostaglandina Sintetasa¹

Principales Inhibidores de la Prostaglandina Sintetasa					
Derivados del ácido carboxílico				Derivados del ácido enólico	
<i>Ésteres y ácidos salicílicos</i>	<i>Derivados del ácido acético</i>	<i>Derivados del ácido propiónico</i>	<i>Derivados del ácido fenámico</i>	<i>Pirazolonas</i>	<i>Oxicams</i>
Aspirina Diflunisal Salicilatos de sodio de calcio de colina de colina y magnesio de magnesio Salicil	Indometacina Sulindac Tolmetina Diclofenac	Ibuprofeno Naproxeno Fenoprofeno Ketoprofeno Flurbiprofeno	Ácido mefenámico Ácido meclofenámico Ácido flufenámico	Fenilbutazona	Piroxicam

1.2.1 Derivados del Ácido Propiónico

Los derivados del ácido propiónico constituyen un grupo de AINE'S que comparten todas las propiedades de los inhibidores de la prostaglandina sintetasa (IPS) derivados del ácido acético, incluyendo la rápida absorción, las concentraciones plasmáticas pico en 1 a 2 horas, la unión casi total a las proteínas plasmáticas y la eliminación renal como glucurónido u otros conjugados del ácido libre y sus metabolitos.^{1,2}

Las indicaciones aprobadas para utilizar algunos de los derivados del ácido propiónico incluyen el tratamiento de artritis reumatoide, osteoartritis y artritis gotosa aguda; también se les usa como analgésicos, contra la espondilitis anquilosante y en la dismenorrea primaria.^{1,2}

1.2.1.1 Naproxeno

El naproxeno es uno de los fármacos más potentes entre los derivados del ácido propiónico; es 10 a 20 veces más potente que la aspirina. El naproxeno también posee dos características únicas que se han utilizado para el tratamiento antiinflamatorio más efectivo. En primer lugar, la prolongada vida media del naproxeno permite su administración dos veces al día. En segundo lugar, el naproxeno presenta potentes propiedades inhibitoras de la migración leucocitaria, que pueden explicar su éxito en el tratamiento de la artritis gotosa aguda.¹

El naproxeno es un agente efectivo para el tratamiento de la artritis reumatoide, la artritis juvenil, la osteoartritis, la espondilitis anquilosante, la artritis gotosa aguda y como analgésico en la dismenorrea.¹

Efectos tóxicos:

La incidencia de efectos colaterales en vías gastrointestinales y SNC es casi igual a la observada con la indometacina, pero en uno y otro aspecto es mejor tolerado el naproxeno. Las complicaciones gastrointestinales han variado desde dispepsia relativamente leve, molestias gástricas y pirosis, hasta náusea, vómito y hemorragia gástrica. Los efectos adversos en SNC varían desde somnolencia, mareos, fatiga, depresión y ototoxicidad. Entre las reacciones menos frecuentes están prurito y diversos problemas dermatológicos. Se han notificado algunos casos de ictericia y deficiencia de la función renal.^{2,3}

1.2.1.2 Fenoprofeno

El fenoprofeno comparte los mismos efectos farmacológicos y colaterales de los otros derivados del ácido propiónico. Está indicado para el alivio de las exacerbaciones y el dolor crónico de la artritis reumatoide y la osteoartritis. Como el ibuprofeno, el fenoprofeno es efectivo como un analgésico para el dolor postparto y dental y para el manejo posoperatorio del dolor quirúrgico. También se informa que la incidencia de efectos colaterales gastrointestinales y otros efectos colaterales es menor que con la aspirina y la indometacina.¹

Efectos tóxicos:

Los efectos señalados con mayor frecuencia han sido en el tubo digestivo y, en 15 % de los enfermos, aproximadamente se advierten molestias abdominales y dispepsia. Los efectos casi siempre son menos intensos que cuando se utilizan dosis equieficaces de aspirina y obligan a interrumpir el uso del fenoprofeno en un porcentaje pequeño de enfermos. Otros efectos adversos incluyen erupciones cutáneas y, con menor frecuencia, alteraciones del SNC como mareos, lasitud y confusión.^{2,3}

1.2.1.3 Ketoprofeno

El ketoprofeno posee propiedades de inhibición de la síntesis de las prostaglandinas comunes a todos los derivados del ácido propiónico y presenta acciones de estabilización de las membranas lisosomales. El ketoprofeno puede usarse para el tratamiento crónico de la artritis reumatoide y la osteoartritis. El medicamento es rápidamente absorbido, pero su vida media es de sólo 1 a 2 horas.^{1,3}

Efectos tóxicos:

En aproximadamente 30 % de los pacientes, se ha observado dispepsia y otros efectos adversos en vías gastrointestinales, pero casi siempre son leves y menos frecuentes que entre quienes reciben aspirina; los efectos adversos disminuyen si se consumen el fármaco junto con leche, alimentos o antiácidos. El ketoprofeno puede ocasionar retención de líquidos y mayores concentraciones plasmáticas de creatinina. Las manifestaciones mencionadas suelen ser transitorias y ocurren sin que haya síntomas, pero son más comunes en quienes reciben diuréticos o en mayores de 60 años de edad. En dichos pacientes hay que vigilar la función renal.^{2,3}

1.2.1.4 Flurbiprofeno

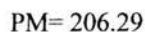
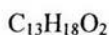
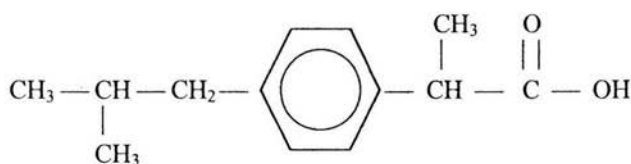
El flurbiprofeno ha sido ampliamente utilizado durante años en todo el mundo, se encuentra entre los derivados del ácido propiónico más recientemente introducidos en los Estados Unidos. Es un inhibidor de la ciclooxigenasa y tiene una vida media de 3 a 4 horas. Tiene todos los efectos antiinflamatorios y colaterales clásicos de los otros derivados del ácido propiónico. Es efectivo para el manejo en el largo plazo de la artritis reumatoide y la osteoartritis. Es el único del grupo de los antiinflamatorios no esteroides disponible actualmente en formulación oftálmica y tópica.^{1,2,3}

1.3 IBUPROFENO

Ácido(±)-α-metil-4-(2-metilpropil)-bencenoacético; Ácido(±)-p-isobutilhidratrópico; Ácido(±)-2-(p-isobutilfenilpropiónico). Rufen; Nuprin, Advil; Haltran, Motrin; Medipren.^{4, 12, 13}

El ibuprofeno fue uno de los primeros derivados del ácido propiónico que fueron introducidos en 1974. Se acumula en el líquido sinovial durante un lapso prolongado después de la disminución del nivel plasmático, que tiene su pico en 1 a 2 horas.^{2, 3}

Estructura Química



Descripción: Polvo cristalino blanco o casi blanco; olor y sabor suaves característicos, funde alrededor de 75° C.^{4, 12, 14}

Solubilidad: Prácticamente insoluble en agua, fácilmente soluble en acetona, diclorometano, etanol (96 %) y éter. Este se disuelve en soluciones diluidas de hidróxidos y carbonatos.^{4, 12, 14}

1.3.1 Farmacocinética y Farmacodinamia

El ibuprofeno es un agente antiinflamatorio no esteroide y analgésico. Reduce el dolor, edema y fiebre asociados con la inflamación.

El ibuprofeno es un derivado del ácido propiónico, inhibidor de la síntesis de prostaglandinas, con efectos analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos al inhibir a la

ciclooxigenasa y reducir la formación de precursores de las prostaglandinas derivadas del ácido araquidónico.

El efecto analgésico se debe a una acción periférica mediante bloqueo de la síntesis de prostaglandinas y disminución de la actividad de mediadores en los receptores del dolor, bloqueando la generación de impulsos dolorosos. Su efecto antipirético deriva de la acción a nivel central, en el centro termorregulador hipotalámico, produciendo pérdida de calor bajo dilatación periférica y sudoración. Mediante innumerables estudios clínicos se ha comprobado la eficacia del ibuprofeno para el alivio del dolor y la inflamación que acompaña a las afecciones del sistema músculo esquelético, así como odontalgia, cefalea y otalgia. Por su acción inhibidora de la síntesis de prostaglandinas, alivia la sintomatología que acompaña a la dismenorrea primaria. En la dismenorrea el ibuprofeno inhibe la síntesis de la prostaglandina intrauterina, la cual es responsable del dolor y de otras molestias que acompaña a este trastorno. A nivel uterino, disminuye la frecuencia y la intensidad de la contractilidad y del espasmo, disminuye la presión intrauterina y aumenta la perfusión sanguínea contrarrestando el dolor ocasionado por los espasmos uterinos.

Después de la administración oral, el ibuprofeno se absorbe completamente; una parte de la dosis es absorbida en el estómago y el resto se absorbe posteriormente en el intestino delgado. Después de su metabolismo en el hígado, los metabolitos inactivos farmacológicamente son eliminados por completo, principalmente por el hígado y en la bilis. La vida media de eliminación en sujetos sanos y en pacientes con enfermedades hepáticas o renales es de 1.8 a 3.5 horas. El ibuprofeno se une en un 99 % a proteínas plasmáticas. La concentración máxima en plasma se alcanza en un periodo de 1 a 2 horas.^{1, 2, 15, 16, 17}

1.3.2 Reacciones Adversas

Se pueden presentar reacciones de hipersensibilidad, caída de presión sanguínea, molestias gastrointestinales con náusea y diarrea.

Ocasionalmente se pueden presentar: ulceración con sagrado interno severo en cuyo caso se debe discontinuar de inmediato el uso de ibuprofeno, alteraciones en la hematopoyesis (anemia y leucopenia), cuyos primeros signos pueden ser fiebre, dolor de garganta, heridas superficiales en la boca, signos y síntomas de la influenza, fatiga excesiva y hemorragias cutáneas. La administración a largo plazo de dosis elevadas de ibuprofeno puede provocar, en raras ocasiones, alteraciones en el sistema nervioso central como dolor de cabeza, mareo, insomnio, agitación, irritabilidad y fatiga. Si se presentan alteraciones en la visión se debe notificar al médico.

Después de un tratamiento prolongado, se puede presentar hepatotoxicidad. En casos raros la administración de ibuprofeno puede causar meningitis.

En casos aislados puede causar daños renales (falla renal aguda y síndrome nefrótico)^{1, 2, 15, 16, 17}

1.3.3 Indicaciones Terapéuticas

El ibuprofeno es un antiinflamatorio no esteroideo y analgésico indicado para aliviar el dolor de leve a moderado (dolor de cabeza, dolor dental, ótico, dolor muscular, torceduras y contusiones, lumbalgias, dismenorrea primaria) así como, para el alivio temporal de molestias y dolores asociados con el resfriado común.^{15, 16, 17}

1.3.4 Formas Farmacéuticas

Suspensión oral 100 mg/5 mL

Comprimidos 200, 300, 400, 600 y 800 mg

Grageas 400, 600 y 800 mg

Cápsulas 200 y 400 mg^{4, 15, 16}

1.3.5 Dosificación

Adultos, dosis usual, como antirreumático, 300 mg a 800 mg por vía oral 3 o 4 veces al día; como analgésico, antipirético o antidismenorreico, 200 mg a 400 mg por vía oral cada 4 a 6 horas, según necesidad. La dosis máxima diaria total es de 3200 mg.

De uso pediátrico: 5 mg de ibuprofeno por kg de peso, dividido en 3 ó 4 dosis.

Niños mayores de 12 años: 18 mg de ibuprofeno por kg de peso, dividido en 3 ó 4 dosis.^{4, 15, 16, 17}

1.4 DESARROLLO FARMACÉUTICO

El desarrollo farmacéutico puede entenderse como el conjunto de actividades relacionadas entre sí y necesarias para la obtención de una forma farmacéutica estable física y químicamente.

En el desarrollo farmacéutico los farmacéuticos llevarán a cabo la caracterización fisicoquímica del principio activo, la estabilidad del principio activo en estado sólido y en solución y los estudios de compatibilidad fármaco-excipiente. Esto con la finalidad de desarrollar un sistema químico-físico-microbiológico, con una vida útil que dure el máximo tiempo posible. También intentarán diversas formulaciones y procesos de la forma farmacéutica seleccionada, hasta llegar a la fabricación a nivel piloto, la descripción del proceso y la evaluación de la estabilidad del medicamento en diversos materiales de empaque que podrán ser diseñados específicamente.

Además de esto los farmacéuticos trabajarán en el escalamiento de los procesos, en el desarrollo de especificaciones y métodos para verificar la calidad del producto y prepararán los materiales que se requieran para los estudios clínicos en la presentación farmacéutica final.^{4, 18}

1.4.1 Etapas en el Desarrollo de una Forma Farmacéutica

Las etapas a seguir para desarrollar una forma farmacéutica son:

- Revisión bibliográfica
- Preformulación
- Formulación
- Optimización
- Estabilidad
- Escalamiento
- Validación¹⁸

1.4.1.1 Revisión Bibliográfica

Antes de comenzar cualquier trabajo en el laboratorio debe realizarse una revisión exhaustiva de la literatura referente al ingrediente activo, al posible producto y proceso, a los métodos de evaluación y al objetivo terapéutico y de mercado a conseguir. El hecho de analizar lo que otros han realizado antes y de ahondar más en el tema a abordar puede ahorrar un buen número de trastornos y evitar pérdidas de tiempo y recursos valiosos.¹⁸

1.4.1.2 Preformulación

La preformulación puede describirse como una fase del proceso de investigación y desarrollo en la que el científico responsable caracteriza un nuevo fármaco a través de la determinación de sus propiedades fisicoquímicas importantes en la formulación de una forma farmacéutica estable, segura y efectiva.^{4, 18}

La preformulación comienza cuando un nuevo fármaco sintetizado muestra suficiente actividad farmacológica en modelos animales de tal manera que permita garantizar la evaluación en humanos.¹⁹

Uno de los objetivos del conocimiento farmacéutico más importantes para conseguir calidad durante el desarrollo de un medicamento es el entendimiento profundo de las propiedades fisicoquímicas, farmacocinéticas y farmacodinámicas del ingrediente activo. Los estudios de preformulación son esenciales para este entendimiento pues, colaboran para determinar el derivado o forma del fármaco y/o la forma farmacéutica que debe ser seleccionada, dos de las más importantes variables independientes y permiten anticipar problemas en la formulación e identificar caminos lógicos para el desarrollo de la tecnología del medicamento.¹⁸

1.4.1.2.1 Parámetros a Evaluar en la Preformulación^{4, 14, 18, 19, 20, 21}

Pruebas/métodos	Objetivo
I. Fundamentales ➤ Análisis (IR,UV,RMN,CCF,valoración, descripción, humedad. ➤ Solubilidad ➤ Punto de fusión ➤ Estabilidad en estado sólido y en solución.	Identidad/pureza/potencia/calidad Pureza/métodos/formulación Polimorfismo/hidratos/solvatos Pirrólysis/hidrólysis/pH/oxidación
II. Funcionales ➤ Propiedades organolépticas ➤ Microscopía ➤ Densidad aparente y compactada ➤ Flujo y ángulo de reposo ➤ Compresibilidad ➤ Distribución del tamaño de partícula ➤ Compatibilidad con excipientes (Calorimetría, CCF)	Formulación Tamaño de partícula Formulación de productos sólidos Formulación de productos sólidos Selección de proceso y excipientes Homogeneidad/selección de proceso Selección de excipientes

I. Fundamentales ^{4, 14, 18, 19, 20, 21}

Análisis (IR, UV, RMN, CCF, valoración, descripción, humedad)

IR:

El espectro de absorción infrarrojo de una sustancia comparada con el correspondiente espectro de absorción infrarrojo del estándar de referencia, proporciona quizás la evidencia más concluyente de identificación de la sustancia que puede ser realizado con una prueba simple.

UV:

El espectro de absorción ultravioleta no exhibe un alto grado de especificidad. Sin embargo permite la comparación entre una sustancia y el estándar de referencia.

CCF (Cromatografía en Capa Fina):

La cromatografía en capa fina es una técnica de separación en el cuál una fase estacionaria consiste de un apropiado material este se extiende en una capa delgada uniforme y se mezcla en un soporte de vidrio, metal o plástico. La separación es llevada a cabo por migración a través de la capa delgada de solutos en un solvente o mezcla de solventes adecuados (fase móvil). Permite la identificación de sustancias.

Valoración:

Es una técnica utilizada para conocer el grado de pureza de una sustancia o fármaco

Descripción:

Dado que la entidad química pura es provista en escasa cantidad en el comienzo de la mayoría de las evaluaciones preliminares, es sumamente importante consignar el aspecto general, el color y el olor del compuesto. Estas características proporcionan una base para la comparación con lotes futuros.

Humedad:

Muchos fármacos tienen una tendencia a absorber humedad atmosférica, en los materiales higroscópicos, los cambios en el nivel de humedad pueden enormemente influenciar muchos importantes parámetros, tales como estabilidad química, flujo y compactibilidad.

Solubilidad:

Cuando se manejan nuevos fármacos es sumamente importante conocer algo acerca de sus características de solubilidad, especialmente en sistemas acuosos, dado que estos compuestos pueden tener alguna solubilidad acuosa insuficiente para inducir una respuesta terapéutica. Además, la información de la solubilidad es esencial para el desarrollo de un método de prueba discriminativo para la solución. Cuando un fármaco tiene una solubilidad acuosa menor de 1 mg/mL dentro del rango de pH fisiológico (1 a 7) puede existir un problema de biodisponibilidad y deben iniciarse estudios de preformulación para minimizar este inconveniente. La solubilidad del fármaco permitirá la selección de la sal más adecuada a ser utilizada.

Punto de fusión:

Es una prueba que permite comparar un fármaco con su estándar de referencia, además de que ayuda a determinar si el fármaco presenta polimorfismo.

Estabilidad en estado sólido y en solución:

Una de las más importantes actividades del trabajo de preformulación es la evaluación de la estabilidad del fármaco puro. Es esencial que estos estudios iniciales sean conducidos usando muestras de fármacos de pureza conocida. La presencia de impurezas puede guiar a conclusiones erróneas. Los estudios de estabilidad en la preformulación incluyen la estabilidad en estado sólido del fármaco y la estabilidad del fármaco en solución. Ambos estudios de estabilidad permiten seleccionar las condiciones óptimas para la estabilidad del fármaco.

Químicamente, los procesos destructivos más frecuentemente encontrados son hidrólisis y la oxidación.

La hidrólisis es un proceso de solvolisis en el cual las moléculas interactúan con moléculas de agua para rendir productos descompuestos de diferente constitución química.

El proceso de hidrólisis es probablemente la más importante causa simple de descomposición del fármaco principalmente porque un gran número de fármacos son ésteres o contienen tales grupos como amidas, lactosas y lactamas sustituidas, los cuales son susceptibles a proceso hidrolítico.

Otro proceso destructivo es la oxidación. El proceso oxidativo es destructivo a muchos tipos de fármacos, incluyendo aldehídos, alcoholes, fenoles, azúcares, alcaloides y aceites.

II. Funcionales ^{4, 14, 18, 19, 20, 21, 22}

Propiedades organolépticas:

Las propiedades organolépticas serán la guía en la selección de la presentación farmacéutica.

El sabor usualmente requiere ciertas consideraciones, sobre todo si el fármaco está previsto para su uso oral en formas farmacéuticas pediátricas. En estos casos debe considerarse la preparación de formas de sal alternativas o la posible evaluación de excipientes que enmascaren el sabor desagradable.

El color y el olor del fármaco proporcionan una base para la comparación con lotes futuros y con ello determinar la posible estabilidad del fármaco.

Tamaño de partícula:

Los usos de los productos farmacéuticos en la forma de un compuesto finamente dividido son diversos. A partir del conocimiento del tamaño de las partículas, algunos

fármacos son formulados para optimizar su actividad. Otros fármacos, son formulados en suspensión o sistemas de emulsión, y otros en aerosoles para inhalación o en formas farmacéuticas orales, que pueden contener material finamente dividido como un componente esencial. Una de las propiedades físicas básicas comunes a todas estas sustancias finamente divididas es la distribución del tamaño de partícula, es decir, la frecuencia con que ocurren partículas de diversos tamaños. Se ha demostrado que la velocidad de disolución, la velocidad de absorción, la uniformidad del contenido, el color, el sabor, la textura y la estabilidad dependen en mayor o menor grado del tamaño y la distribución de las partículas.

Hay varios métodos disponibles para evaluar el tamaño de partícula y distribución incluyendo el tamizado, microscopia y sedimentación. Para polvos en el rango aproximado de 44 micrones y más, el tamizado es el más estrechamente usado. La dificultad con este método tempranamente en los estudios de preformulación es el requerimiento relativamente grande del tamaño de muestra. La principal ventaja del tamizado es la simplicidad del método tanto en técnica como en equipo.

La microscopia óptica es frecuentemente el primer paso en la determinación del tamaño de partícula y forma del nuevo fármaco. Esta es usualmente una determinación cualitativa, es tediosa y consume tiempo. El elemento clave en utilizar el microscopio para la determinación del tamaño de partícula es la preparación del portaobjetos. Este debe ser representativo del volumen del material y ser apropiadamente suspendida y detenidamente dispersada en una fase líquida adecuada. Para hacer una evaluación cuantitativa del tamaño de partícula un mínimo de 1000 partículas deberán ser contadas.

Las técnicas de sedimentación utilizan la relación entre la velocidad de caída de partículas y su tamaño. Estos métodos comparten la desventaja de la técnica de microscopio en que son tediosos para obtener los datos.

Propiedades de flujo del polvo (densidad aparente, compactada y ángulo de reposo):

Las propiedades de flujo son significativamente afectadas por cambios en el tamaño de partícula, densidad, forma, carga electrostática y humedad absorbida. Los estudios de flujo deberán cuantitativamente determinar las consecuencias farmacéuticas de cada mejoría del proceso y proporcionar la dirección para el desarrollo de la formulación. Esta dirección puede consistir de una recomendación para la formulación tal como una granulación o la necesidad por un equipo especial.

Compatibilidad con excipientes:

Muchos ingredientes farmacéuticos pueden ser utilizados en la preparación de la forma farmacéutica deseada. Algunos de estos agentes pueden ser usados para lograr las características químicas y físicas deseadas del producto o mejorar su apariencia, olor y sabor. Otras sustancias pueden ser utilizadas para incrementar la estabilidad del fármaco, particularmente contra los procesos hidrolíticos y oxidativos. En cada ejemplo los ingredientes farmacéuticos agregados deberán ser compatibles con el fármaco y no disminuir su estabilidad. Los principales métodos para evaluar la compatibilidad fármaco-excipiente son por calorimetría y cromatografía en capa fina.

Las características que deben tener los excipientes a utilizar en alguna formulación son:

- Deberán ser sustancias químicamente definidas
- Deberán tener disponibilidad a nivel comercial
- Deberán tener calidad alta y conocida
- Su costo deberá ser reducido
- Deberán presentar aceptabilidad legal y sanitaria

1.4.1.3 Formulación

Los estudios de formulación son aquellos que involucran la selección y el diseño de la forma farmacéutica que se desea elaborar, tomando como base a los resultados obtenidos en la preformulación, a el análisis de la capacidad tecnológica de la empresa y mercadotécnica del medicamento.

En general, la formulación consiste en:

1. Selección de excipientes
2. Formulación tentativa
3. Evaluación de control de proceso
4. Obtención de la fórmula con características deseadas
5. Definición de especificaciones ^{18, 23}

Muchos factores deben ser considerados en el desarrollo de formas farmacéuticas. En el caso de suspensiones la formulación no consiste simplemente en suspender un sólido en un líquido. Se requiere un conocimiento del comportamiento de las partículas en los líquidos, de los agentes suspensores, agentes humectantes, tensoactivos, edulcorantes, saborizantes y de los colorantes para producir una suspensión adecuada.⁴

Las suspensiones bien formuladas deben poseer ciertas propiedades básicas. La fase dispersa debe sedimentar lentamente o no sedimentar y redispersarse con rapidez al agitar. Las partículas no deben aglomerarse al sedimentar y la viscosidad debe permitir que la preparación pueda verterse fácilmente. Al igual que en todas las formas farmacéuticas, la estabilidad química de la suspensión es un factor esencial.

Los objetivos farmacéuticos que se persiguen en la formulación de una suspensión son: obtener una forma farmacéutica que presente características óptimas de estabilidad y de flujo.^{4, 19}

1.4.1.4 Optimización

En esta etapa el farmacéutico, ya deberá haber establecido las concentraciones de todos los excipientes utilizados en la fórmula final. Además tendrá que estandarizar las condiciones del proceso tales como: velocidad de agitación ó mezclado, tiempo de agitación y temperatura óptima del proceso. Con la finalidad de que pueda buscar la mejor manera de realizar el proceso, permitiendo su reproducción sencilla y eficiente y en el menor tiempo posible, ya que con esto reducirá costos en la producción de una forma farmacéutica, teniendo siempre en cuenta de no variar las características de la forma farmacéutica desarrollada.¹⁸

1.4.1.5 Estabilidad

Aquí la función del formulador es predecir la estabilidad física y química de la forma farmacéutica en estudio, para así poder recomendar la fórmula.¹⁸

La estabilidad es la propiedad de un medicamento y/o principio activo contenido en un envase de determinado material para mantener durante el tiempo de almacenamiento y uso las características físicas, químicas y microbiológicas entre los límites especificados.²⁴

Los diferentes tipos de estabilidad evaluados durante el desarrollo farmacéutico son:

- Estabilidad en estado sólido (del principio activo)
- Estabilidad en solución (del principio activo)
- Estudios de estabilidad y compatibilidad fármaco-excipiente
- Estabilidad de la fórmula en lotes piloto (ciclaje)^{20, 25, 26}

Estudios de estabilidad: Son las pruebas que se efectúan a un medicamento para determinar el periodo de caducidad y las condiciones de almacenamiento en que sus características físicas, químicas y microbiológicas permanecen dentro de límites especificados, bajo la influencia de diversos factores ambientales como temperatura, humedad y luz. Los estudios de estabilidad pueden ser a largo plazo y acelerados.

Los estudios de estabilidad a largo plazo (tiempo real): Son aquellos en los que se evalúan las características físicas, químicas ó microbiológicas del medicamento durante el periodo de caducidad bajo condiciones de almacenamiento normales o particulares.

Los estudios de estabilidad acelerada: Son los estudios diseñados para incrementar la velocidad de degradación química o el cambio físico de un medicamento, por medio del empleo de condiciones exageradas de almacenamiento.²⁴

En los estudios de estabilidad acelerada. Para registro de un medicamento o modificaciones a las condiciones de registro. Se deben llevar a cabo en tres lotes piloto o de producción con la formulación y el material de envase sometidos a registro (Ver Cuadro No. 3)

Cuadro No. 3 Estudios de Estabilidad Acelerada²⁴

A.- Medicamentos con fármacos nuevos:

Tiempo: 180 días

<i>Condiciones de almacenamiento:</i>	<i>Análisis:</i>
40° C $\pm$ 2° C con 75 por ciento de humedad relativa $\pm$ 5 por ciento para formas farmacéuticas sólidas.	30, 60, 90 y 180 días.
40° C $\pm$ 2° C a humedad ambiente para formas farmacéuticas líquidas y semisólidas.	30, 60, 90 y 180 días.
30° C $\pm$ 2° C a humedad ambiente para todas las formas farmacéuticas.	Inicial, 90 y 180 días.

B.- Medicamentos con fármacos conocidos:

Tiempo: 90 días

<i>Condiciones de almacenamiento:</i>	<i>Análisis:</i>
40° C $\pm$ 2° C con 75 por ciento de humedad relativa $\pm$ 5 por ciento para formas farmacéuticas sólidas.	30, 60 y 90 días.
40° C $\pm$ 2° C a humedad ambiente para formas farmacéuticas líquidas y semisólidas.	30, 60 y 90 días.
30° C $\pm$ 2° C a humedad ambiente para todas las formas farmacéuticas.	Inicial y 90 días.

Se dice que una suspensión es estable, cuando puede redispersarse con agitación moderada y fácilmente dividida en dosis uniformes y homogéneas con adecuada distribución de tamaño de las partículas y la disponibilidad biológica de ó sus principios activos no se modifique con el tiempo.²⁵

Las pruebas de estabilidad de suspensiones son problemas difíciles encarados por el formulador. No hay pruebas estandarizadas disponibles para determinar la estabilidad y vida de anaquel. Tingstad y col desarrollaron un método simplificado para determinar la estabilidad química de fármacos en suspensión. El método se basa en suponer que: 1) la degradación sólo tiene lugar en la solución y es de primer orden, 2) el efecto de la temperatura sobre la solubilidad del fármaco y la velocidad de reacción sigue la teoría clásica y 3) la disolución no es un limitante de la velocidad de degradación.^{4,25}

Varias pruebas son empleadas para evaluar la estabilidad física de la suspensión. Dichas pruebas son las siguientes:

Pruebas para la evaluación de la estabilidad física de suspensiones

- Apariencia estética (color, olor, sabor)
- pH
- Velocidad de sedimentación
- Volumen de sedimentación
- Medida del potencial zeta
- Compatibilidad con el recipiente
- Examinación microscópica
- Redispersabilidad
- Viscosidad
- Densidad
- Ciclos de shock acelerados^{4,27}

1.4.1.6 Escalamiento

Una vez demostrada la estabilidad física y química de la forma farmacéutica en estudio el siguiente reto para el farmacéutico formulador es el desarrollar dicha forma farmacéutica a gran escala con las especificaciones de calidad que le permitan obtener productos con las mismas características de los productos obtenidos anteriormente (a nivel piloto).¹⁸

1.4.1.7 Validación

La validación se define como la acción de probar que cualquier material, proceso, procedimiento, actividad, equipo o mecanismo empleado en la fabricación o control debe lograr los resultados para los cuales se destina.

Esta es la última etapa en el desarrollo de una forma farmacéutica en la que el formulador definirá el proceso por el cual queda establecido, por estudios de laboratorio, que la capacidad del método satisface los requisitos para las aplicaciones analíticas deseadas. El objetivo de la validación no es comparar un método con otro ya existente (método de referencia), sino conocer mejor sus características y asegurar su calidad o validez.^{24, 28, 29, 30}

1.5 SUSPENSIONES

La suspensión se define como un sistema disperso, compuesto de dos fases, las cuales contienen él o los principios activos y aditivos. Una de las fases, la continua o la externa es generalmente un líquido o un semisólido y la fase dispersa o interna, está constituida de sólidos (principios activos) insolubles, pero dispersables en la fase externa. En caso de inyectables deben ser estériles.³¹

Su uso puede ser: Oral, Inyectable, Tópica, Ótica, Ocular³¹

1.5.1 Características de las Suspensiones Farmacéuticas

- Las partículas dispersadas deberán ser pequeñas y uniformes; ellas no deberán sedimentarse rápidamente.

- Si las partículas sedimentan, ellas deberán ser fácilmente dispersadas.
- No deberá existir exceso de viscosidad que interfieran con el flujo y la redispersión.
- La redispersión deberá producir una dosis uniforme para la administración.
- La suspensión deberá ser químicamente y físicamente estable para la vida media del producto.
- La formulación final deberá ser agradable al paciente; esta deberá tener un olor, color y sabor agradable.^{4, 19, 27}

1.5.2 Ventajas de una Suspensión

- La suspensión puede enmascarar el sabor y olor desagradable de ciertos fármacos
- Los fármacos formulados en suspensión son más biodisponibles que aquellos formulados en tabletas ó cápsulas.
- Pueden ser útiles para administrar principios activos insolubles o poco solubles.
- Puede ser utilizada en pacientes que tienen dificultad para deglutir formas farmacéuticas sólidas.
- Resulta ser más aceptada y útil en niños
- Fácil administración^{4, 19, 27, 32, 33, 34}

1.5.3 Desventajas de una Suspensión

- Dosis inexactas
- Dosis múltiples
- Por lo general su administración requiere más de una ocasión
- Algunas veces son difíciles de redispersar
- Son más inestables termodinámicamente que los sólidos^{4, 19, 27, 32}

1.5.4 Físicoquímica a Considerar en la Formulación de Suspensiones

1.5.4.1 Potencial de Superficie

Entre las partículas en un medio líquido existen fuerzas tanto de atracción como de repulsión. El equilibrio entre ambas determina si dos partículas que se aproximan llegarán a estar en contacto o serán rechazadas hasta una cierta distancia. El potencial zeta, ψ_z , es una indicación mensurable del potencial presente en la superficie de una partícula. Cuando ψ_z es relativamente alto (25 mV o más) las fuerzas de repulsión entre dos partículas son mayores que las de atracción de London; en consecuencia se dispersan y se dice que están defloculadas. Aun cuando se acercan por movimiento arbitrario, las partículas defloculadas resisten la colisión debido a su alto potencial superficial.

La adición de un ión adsorbido preferencialmente, cuya carga sea de signo opuesto al de la partícula, producirá un descenso progresivo de ψ_z . A cierta concentración de ión añadido, las fuerzas de repulsión estarán lo suficientemente disminuidas como para que predominen las de atracción; en estas condiciones, las partículas pueden aproximarse más entre sí y formar agregados laxos, llamados flóculos. Se dice entonces que el sistema está floculado. Este principio es ilustrado por el siguiente ejemplo en donde las partículas de sulfamerazina en agua presentan carga negativa. La adición seriada de un electrólito apropiado, como cloruro de aluminio, causa una reducción progresiva del potencial zeta de las partículas. Esto se debe a la adsorción preferencial del catión aluminio trivalente. Eventualmente, el potencial zeta alcanza el cero, sin embargo a medida que se continúe agregando $AlCl_3$ el potencial zeta se hará positivo por lo cual puede revertir el proceso. Cuando esto alcanza la magnitud necesaria, puede haber nuevamente defloculación; la única diferencia que existe con el sistema inicial es que la carga neta de las partículas en su estado defloculado es positiva en lugar de ser negativa.

Si se hacen estudios de sedimentación simultáneamente en suspensiones que continúen los mismos límites de concentraciones de $AlCl_3$, se observa una relación entre el volumen de sedimentación F , la presencia o ausencia de formación de tortas y el potencial zeta de las partículas (Ver Figura No. 1). Para obtener una suspensión floculada con el volumen de sedimentación máximo que no se compacte, el potencial zeta debe controlarse para que se

mantenga dentro de un cierto rango (por lo general menos de 25 mV), lo cual se logra con el uso apropiado de un electrólito.^{4, 35, 36}

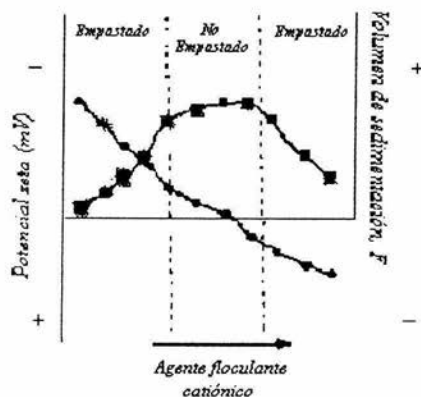


Figura No. 1. Relación típica entre empastado, potencial zeta y volumen de sedimentación, cuando un agente floculado cargado positivamente se agrega a una suspensión de partículas cargadas negativamente ●: potencial zeta; ■: volumen de sedimentación

Algunas de las principales diferencias entre suspensiones de partículas floculadas y defloculadas se presentan en el Cuadro No. 4

Cuadro No. 4 Propiedades Relativas de las Partículas Floculadas y Defloculadas en Suspensión.^{4, 27}

Defloculadas	Floculadas
1. Las partículas existen en suspensión como entidades separadas.	1. Las partículas forman flóculos.
2. La velocidad de sedimentación es baja, dado que cada partícula sedimenta por separado.	2. La velocidad de sedimentación es alta, porque las partículas sedimentan en flóculos, que son grupos de partículas.
3. Un sedimento se forma lentamente.	3. Un sedimento se forma rápidamente.
4. El sedimento se hace finalmente muy compacto, debido al peso de las capas superiores de material sedimentado. Las fuerzas de repulsión entre partículas son superadas y se forma una pasta dura que es difícil de resuspender.	4. El sedimento es poco compacto, y tiene una estructura enrejada. Las partículas no se unen firmemente unas a otras y no se forma una pasta dura y densa. El sedimento es fácil de redispersar, con lo cual se vuelve a formar la suspensión original.
5. La suspensión tiene un aspecto agradable, dado que el material suspendido permanece así por un tiempo relativamente largo. El sobrenadante también permanece turbio, aun cuando hay un sedimento visible.	5. La suspensión es un poco desagradable, debido a la rápida sedimentación y a la presencia de una región sobrenadante clara evidente. Esto puede atenuarse si se aumenta el volumen del sedimento. Idealmente, el volumen del sedimento debe incluir el de la suspensión.

1.5.4.2 Energía Libre Superficial

Cuando sólidos disminuyen de tamaño, tienden a aglomerarse o adherirse entre sí. Esta agregación, que puede suceder en medio líquido, es un intento de las partículas de reducir el exceso de energía libre del sistema. El aumento de energía libre se relaciona con el aumento de superficie que se produce cuando disminuye el tamaño promedio de la partícula, y puede expresarse como:

$$\Delta F = \gamma \Delta A$$

donde ΔF es el aumento de energía libre superficial en ergios, ΔA es el aumento de superficie en cm^2 y γ es la tensión de interfase, en dinas/cm, entre la partícula dispersa o gotita y el medio de dispersión. Cuanto más pequeño es ΔF , más termodinámicamente estable la suspensión de partículas. Una reducción de ΔF sólo puede lograrse por el agregado de un agente humectante, que se absorbe en la interfase entre la partícula y el vehículo, lo que reduce la tensión de interfase. Esto provoca que las partículas permanezcan dispersas y sedimenten con relativa lentitud.⁴

1.5.4.3 Tamaño de Partícula

Ciertas propiedades físicas y químicas de fármacos son afectadas por el tamaño de partícula, se ha demostrado que la velocidad de disolución, la velocidad de absorción, la uniformidad del contenido, el color, el sabor, la textura y la estabilidad dependen en mayor o menor grado del tamaño y la distribución de las partículas.

Las velocidades de sedimentación y floculación en las suspensiones están supeditadas en parte al tamaño de las partículas. En las suspensiones defloculadas concentradas las partículas de mayor tamaño se asocian con un menor grado de sedimentación y las más pequeñas decantan con mayor rapidez. En las suspensiones floculadas las partículas se encuentran aglomeradas entre sí formando cúmulos que decantan según el tamaño del cúmulo y la porosidad de la masa agregada.

La velocidad de disolución de las partículas pequeñas por lo general es mayor que la de las partículas de mayor tamaño debido a que este parámetro depende del área de superficie en contacto con el medio líquido. Esta relación usualmente se describe con la ecuación de Noyes-Whitney modificada para la velocidad de disolución dA/dt :

$$dA/dt = KS(C_s - C)$$

en donde A es la cantidad de fármaco en solución, K es la constante de velocidad de disolución intrínseca, S es la superficie, C_s es la concentración de una solución saturada del fármaco y C es la concentración en el momento t.

Las propiedades del flujo de los fármacos también pueden ser afectadas por el tamaño de las partículas, y la reducción del tamaño de las partículas hasta un grado extremo (menos de 10 μm) puede ser desaconsejable en el caso de algunas sustancias químicas. El aire atrapado adsorbido en las superficie de estas partículas o las cargas eléctricas de superficie a veces confieren propiedades indeseables al fármaco. Por ejemplo, el aire adsorbido a nivel de la superficie fármaco-partícula puede evitar la humidificación del fármaco por el líquido circundante y la aglomeración de las partículas finas inducidas eléctricamente puede reducir la exposición de la superficie del fármaco al medio de disolución circundante. Estos efectos actúan como pasos limitantes de la velocidad de disolución, dado que minimizan el contacto entre la superficie del fármaco y el medio líquido.

El crecimiento de los cristales también depende del tamaño de las partículas. Las partículas más finas tienden a disolverse y ulteriormente a recrystalizar y adherir a partículas de mayor tamaño. Este fenómeno se conoce con el nombre de maduración de Ostwald.^{4, 19, 27}

1.5.4.4 Humectación

La humectación es el efecto de humedecer, que etimológicamente viene de la raíz latina humectare/humere que significa estar mojado. El primer requisito para la preparación de una suspensión, es disponer de un polvo homogéneo y asegurarse de que las partículas que lo forman van a ser completamente humectadas por la fase dispersante. Para obtener una adecuada humectación de la superficie del sólido es conveniente que el valor del ángulo de

contacto sea el mínimo posible. Un agente humectante es un surfactante que, cuando se disuelve en agua, ayuda a desplazar la fase de aire de la superficie de la partícula y la reemplaza con una fase líquida. La acción más importante de un agente humectante es bajar el ángulo de contacto entre la superficie de la partícula y el líquido humectante. El ángulo de contacto es el ángulo entre una gotita líquida y la superficie sobre la cual esta se extiende. El ángulo de contacto para una interfase sólido-líquido es una función de la tensión superficial del líquido, de manera tal que, cuando la tensión superficial de éste disminuye, también lo hace el valor del ángulo de contacto. Esto nos indica la conveniencia de utilizar alguna sustancia tensoactiva capaz de disminuir la tensión superficial de la fase dispersante que generalmente es agua. Esto producirá una disminución de la tensión superficial, una disminución del ángulo de contacto y favorecerá así la mojabilidad (humectación) de la fase sólida que queremos dispersar. Cuando el ángulo de contacto entre un líquido y un sólido sea cero significará que habrá una completa humectación del sólido, por el otro lado si el ángulo de contacto es de 180° indicará una ausencia total de humectación. Se obtiene un ángulo de contacto cero cuando las fuerzas de atracción entre el líquido y el sólido son iguales o mayores que entre los que hay entre el líquido y el líquido.

Un exceso de agente humectante puede inducir al espumeo o dar sabor desagradable, una precaución adicional con los agentes humectantes es la posibilidad incrementada de empastelamiento.^{19, 27, 36, 37, 38}

1.5.4.5 Viscosidad

La viscosidad es una propiedad del líquido estrechamente relacionada a la resistencia al flujo. Esta es definida en términos de la fuerza requerida para mover el líquido, bajo condiciones específicas.

La viscosidad absoluta es la fuerza por unidad de área, necesaria para mantener una unidad de velocidad gradiente. La viscosidad cinemática es el cociente de la viscosidad absoluta y la densidad de un fluido.³¹

La velocidad de sedimentación es una función inversa de la viscosidad del medio de dispersión. Por lo tanto un incremento en viscosidad produce una velocidad de sedimentación más baja y incrementa la estabilidad física. La viscosidad es también incrementada por la fracción volumen de las partículas. El formulador debe estar enterado que la presencia del fármaco por sí mismo incrementa la viscosidad. Los métodos más comunes del incremento de viscosidad es por la adicción de un agente suspensor. Sin embargo cabe mencionar que un viscosidad demasiado alta es indeseable, ya que esta interferirá con el vaciado y dificultará la redispersión de las partículas sedimentadas.^{4, 27}

1.5.4.6 Velocidad de Sedimentación

La velocidad de sedimentación en una suspensión está relacionada con el tamaño de las partículas así como con la densidad y la viscosidad del medio de suspensión. El movimiento browniano puede ejercer un efecto significativo, así como la ausencia o presencia de floculación en el sistema.

Ley de Stokes. La velocidad de sedimentación de una colección uniforme de partículas pequeñas, esféricas o casi esféricas está regida por la ley de Stokes, que se expresa como

$$v = \frac{2r^2(\rho_1 - \rho_2)g}{9\eta}$$

donde v es la velocidad final en cm/seg, r es el radio de las partículas en cm, ρ_1 y ρ_2 son las densidades (g/cm^3) de la fase dispersa y del medio de dispersión, respectivamente; g es la aceleración debida a la gravedad (980.7 cm/seg^2) y η es la viscosidad newtoniana del medio de dispersión expresado en poises (g/cm/seg). La ley de Stokes se cumple sólo si el movimiento hacia abajo de las partículas no es lo suficientemente rápido como para causar turbulencia. Si bien las condiciones en una suspensión farmacéutica no están estrictamente de acuerdo con las fijadas por la ley de Stokes, la ecuación suministra los factores de los cuales depende la velocidad de sedimentación tales como tamaño de partícula de la sustancia suspendida, la diferencia de densidades entre la fase dispersa y el medio dispersante y la viscosidad del medio dispersante. Por consiguiente, se reduce si disminuye el tamaño de las partículas, siempre y cuando éstas se mantengan en estado defloculado. La velocidad de sedimentación es una función inversa de la viscosidad del medio de

dispersión. Sin embargo, no es deseable una viscosidad muy alta del medio, dado que entonces se hace difícil redispersar el material que ha sedimentado.^{4, 19, 27, 32, 39}

1.5.4.7 Volumen de Sedimentación

El volumen de sedimentación, F , es la relación entre el volumen de equilibrio del sedimento V_u , y el volumen total de la suspensión, V_o . Así,

$$F = V_u / V_o$$

A medida que aumenta el volumen de la suspensión que aparece ocupado por el sedimento, el valor de F , que normalmente varía entre cerca de 0 y 1, se incrementa. En el sistema en el que $F = 0.75$, por ejemplo, el 75 % del volumen total en el recipiente está aparentemente ocupado por los flóculos porosos, que forman el sedimento (Ver Figura No.2). Cuando $F=1$, no hay sedimento aparente aun cuando el sistema está flocculado. Esta es la suspensión ideal, debido a que en estas condiciones no habrá sedimentación. Tampoco habrá compactación. Más aun, la suspensión es estéticamente agradable, ya que no hay un sobrenadante claro visible.⁴

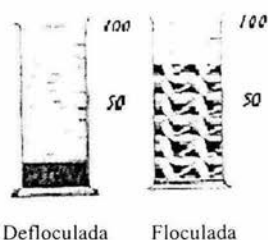


Figura No. 2. Parámetros de sedimentación de las suspensiones. Suspensión defloculada $F_x=0.15$. Suspensión flocculada: $F=0.75$; $\beta=5.0$

1.5.4.8 Grado de Flocculación

Un parámetro mejor para comparar sistemas flocculados es el grado de flocculación, β , que relaciona el volumen de sedimentación de la suspensión flocculada, F , con el volumen de sedimentación de la suspensión en estado defloculado, F_∞ , el cual se expresa como

$$\beta = F / F_\infty$$

El grado de floculación es, por lo tanto, una expresión del aumento de volumen del sedimento como resultado de la floculación. Si, por ejemplo, β tiene un valor de 5, significa que el volumen del sedimento en el sistema floculado es cinco veces mayor que en el estado defloculado (Ver Figura No. 2).⁴

1.5.5 Tipos de Suspensiones Farmacéuticas

Pueden existir de cuatro tipos:

- Tópicas
- Inyectables
- Oftálmicas
- Óticas
- Orales³¹

1.5.5.1 Suspensiones Tópicas

Son una forma adecuada para la liberación del fármaco para la aplicación tópica de materiales dermatológicos a la piel y algunas veces a la membrana mucosa. Una suspensión efectiva de este tipo deberá poseer los siguientes atributos:

- Idealmente, el material suspendido no deberá sedimentarse en el fondo del recipiente. Sin embargo, las suspensiones, siendo termodinámicamente inestables, tenderán a sedimentarse y deberá, por lo tanto, ser fácilmente redispersables dentro de una mezcla uniforme durante la agitación y no deberá producir empastamiento.
- Las características físicas como el tamaño de partícula y viscosidad deberán quedarse constantes durante la vida de anaquel del producto.
- Su viscosidad deberá proveer un libre flujo. Para la aplicación externa, el producto deberá fluir suficientemente para esparcirse libremente sobre el área afectada y no deberá ser tan móvil para derramarse en el área deseada de aplicación.

- La suspensión deberá secarse rápidamente y proveer una película elástica protectora que no se quite rápidamente.
- Esta deberá ser segura, efectiva, estable y farmacéuticamente elegante.²⁷

1.5.5.2 Suspensiones Inyectables

Las suspensiones inyectables son sistemas heterogéneos consisten de una fase sólida dispersada entre una fase líquida. Estas deben ser estériles, libres de pirógenos y mantener una adecuada estabilidad física y química sobre la vida de anaquel deseada.

Las suspensiones inyectables usualmente contienen entre 0.5-5 % de sólidos y deben tener un tamaño de partícula menor de 5 μm . Ciertas preparaciones de antibióticos pueden contener arriba del 30 % de sólidos. Las ventajas y desventajas de las suspensiones inyectables son:

Ventajas:

- El uso terapéutico de fármacos que son insolubles en solventes convencionales.
- Incremento en la estabilidad química cuando se comparan a las preparaciones en solución.
- Eliminación del efecto de primer paso.

Desventajas:

- Dificultad en la formulación.
- Incomodidad al paciente.
- Uniformidad de la dosis en el tiempo de administración.

- Mantenimiento de la estabilidad física.²⁷

1.5.5.3 Suspensiones Oftálmicas

Son productos usados para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades oculares, son formulados usando los mismos principios científicos y tecnología de otras formas de dosificación. Y su desarrollo requiere las mismas consideraciones que las otras formas como son seguridad, disponibilidad, eficacia y elegancia farmacéutica. Muchas de las preparaciones oftálmicas corrientes son disponibles estériles y buffers. Su facilidad en la manufactura y requerimiento de equipo es completamente similar a aquellas requeridas para productos parenterales. Sus atributos deseados son los siguientes:

- No debe irritar a los tejidos oculares.
- Homogéneo, partículas uniformemente dispersadas, uniforme y libre de aglomerados.
- Relativamente no agresiva.
- No deberá causar visión borrosa.
- No deberá causar la sensación intolerable de cuerpos extraños.
- Estéril y adecuadamente conservado. Si se desea para uso múltiple.
- Eficaz, proveer una adecuada fuente de medicación para la duración requerida.
- Estable física y químicamente.²⁷

1.5.5.4 Suspensiones Orales

Las suspensiones orales constituyen la más grande fracción de suspensiones farmacéuticas. Tienen partículas más grandes en relación a las soluciones coloidales, aunque el tamaño y forma de las partículas individuales puede variar. En estas suspensiones el rango del diámetro de las partículas esta entre 1 y 50 μm .

Las suspensiones son más efectivas que las tabletas o cápsulas en la población de pacientes pediátricos y geriátricos, ya que estos generalmente encuentran a esta forma farmacéutica más fácil de deglutir. Las ventajas y desventajas son:

Ventajas:

- Son más biodisponibles que tabletas ó cápsulas.
- Fácil fabricación.
- Más efectivas farmacológicamente.
- Más aceptadas por pacientes pediátricos y geriátricos.
- Fácil administración

Desventajas:

- Dosis inexactas.
- Por lo general su administración requiere más de una ocasión.
- Algunas veces son difíciles de redispersar.
- Puede sufrir problemas de contaminación.²⁷

1.5.6 Excipientes Utilizados en las Suspensiones

- Principio Activo
- Agente Suspensor
- Agente Humectante
- Agente Floculante
- Agente Conservador
- Sabor
- Color
- Edulcorante
- Sistema Amortiguador
- Vehículo ^{4, 27}

1.5.6.1 Principio Activo

Es el componente principal en la suspensión y es quién lleva acabo el efecto terapéutico. Las propiedades del principio activo que es necesario considerar para proponer una formulación son: Dosis, estabilidad, polimorfismo, compatibilidad, descripción y tamaño de partícula. ⁴

1.5.6.2 Agente Suspensor

Los agentes suspensoros son usados para impartir mayor viscosidad y retardar la sedimentación. Los factores a considerar durante la selección del agente incluyen la habilidad del suspensor en el sistema, compatibilidad química con todos los ingredientes, especialmente el fármaco, efecto del rango de pH en el fármaco, longitud del tiempo para la hidratación, apariencia y costo. Los agentes suspensoros son divididos en derivados de celulosa, arcillas, gomas naturales y gomas sintéticas. La concentración usada va de 0.5 a 1 %.

Derivados de celulosa

Dentro de las clases de derivados de celulosa los agentes son subdivididos dentro de celulosa, metilcelulosa, etilcelulosa y grupos de propilcelulosa.

Los derivados de celulosa son semisintéticos, excluyendo el carboximetilcelulosa de sodio. Estos agentes son no iónicos y por lo tanto son químicamente compatibles con muchos otros ingredientes. Muchos son disponibles en grados de viscosidad diferente. Estos agentes usualmente exhiben flujo pseudoplástico. Las combinaciones son usadas para incrementar la habilidad del suspensor.

Los derivados de metilcelulosa producen geles y son disponibles en varios grados de viscosidad. Estos agentes son solubles en agua fría e insolubles en agua caliente. Estos son dispersados en agua caliente y una subsecuente reducción de la temperatura disuelve el agente. En los derivados de etilcelulosa, el hidroxietilcelulosa es soluble en agua fría o caliente pero se reporta que tiene una baja habilidad como agente suspensor. Por último en los grupos de propilcelulosa, el hidroxipropilcelulosa es soluble en agua y en alcohol. Este agente es pseudoplástico y ha sido utilizado como un coloide protector. Los derivados de celulosa solubles en agua están sujetos a degradación microbiana y por lo tanto requieren de conservadores.

Arcillas

Ellos son hidratos de aluminio y/o silicatos de magnesio los cuales en agua hidratan más para formar dispersiones coloidales viscosas. Ellos exhiben tixotropía y son muy útiles para estabilizar una suspensión. Estos agentes deberán ser dispersados en agua y son más estables entre pH 9 y 11 pero pueden ser usados en rangos de pH más amplios. El etanol y los electrolitos pueden reducir la viscosidad de estos agentes.

El silicato de aluminio magnesio es usado muy comúnmente. Su sabor inocuo muy seguido produce una suspensión más aceptable que otras suspensiones. Concentraciones iguales de bentonita y carboximetilcelulosa de sodio por un total de 5 % producen un

vehículo estructurado bueno con comportamiento pseudoplástico y tixotrópico. La hectorita posee una mayor habilidad como suspensor que la bentonita, pero su desventaja es el costo y su disponibilidad.

Gomas naturales

Las gomas naturales son agentes suspensores comunes. Estos agentes son no tóxicos, fácilmente disponibles y baratos. Ellos son solubles en agua y producen soluciones de alta viscosidad. Muchos son aniónicos y por lo tanto son incompatibles con ingredientes catiónicos. Estos agentes son, sin embargo, susceptibles completamente a la formación y crecimiento bacteriano. Otra desventaja es la cantidad de variación en color, viscosidad, fuerza del gel, y velocidad de hidratación.

La acacia y pectina han sido empleados como agentes suspensores por muchos años. Las soluciones de pectina tienen baja viscosidad; el uso de este agente es para disminuir. La goma guar es reconocida como productora de soluciones de muy alta viscosidad. El agar seco es resistente al crecimiento microbiano y produce fuertes geles. Este ha sido usado para suspender sulfato de bario. Los alginatos forman soluciones de alta viscosidad. La forma de propilenglicol es usada en valores de pH bajo y esta disponible en un grado para dispersar por agitación vigorosa. La goma xantana es particularmente útil como un agente suspensor, es soluble en agua fría y caliente y la viscosidad de su solución es casi independiente de la temperatura y pH.

Gomas sintéticas

Los agentes sintéticos tienen la ventaja de una buena uniformidad y de no sufrir contaminación microbiana. El carbomer es estrechamente usado porque sus soluciones tienen muy alta viscosidad. En concentraciones encima de 0.4 % este forma geles. La povidona, el cual es polivinilpirrolidona, deberá ser usado con otros agentes suspensores debido a que sus soluciones tienen baja viscosidad.^{19, 27}

1.5.6.3 Agente Humectante

Los surfactantes, polímeros hidrófilos, y ciertas arcillas son usadas para ayudar en la dispersión de fármacos hidrófobos. El carboximetilcelulosa de sodio, bentonita, silicato de magnesio aluminio y el dióxido de silicón coloidal ayudan a la dispersión de fármacos hidrófobos. La glicerina, el propilenglicol y el alcohol son estrechamente empleados. Las concentraciones usadas generalmente como agentes humectantes van en un rango de 0.5 % al 3 %. Las concentraciones de alcohol usadas como agente humectante incluyen 0.008, 0.1 y 0.26 %. El agente seleccionado variará dependiendo de su habilidad para humectar la superficie del fármaco. Los mejores agentes tendrán una velocidad más rápida de penetración a través del polvo. Se emplean surfactantes (agentes humectantes), con un valor de HLB de 7 a 9, aunque a veces se recomiendan surfactantes con valores HLB más altos, por ejemplo, ciertos polisorbatos y poloxámeros. Estos agentes se utilizan en bajas concentraciones (0.05 al 0.5 %) para permitir el desplazamiento de aire del material hidrófobo y que el líquido (por lo general agua) rodee a las partículas y posibilite una dispersión adecuada.^{4,27}

1.5.6.4 Agente Floculante

Los agentes floculantes permiten a las partículas enlazarse juntas en agregados sueltos o flóculos. Estos agentes pueden ser divididos dentro de cuatro clases: surfactantes, polímeros hidrófilos, arcillas y electrolitos. (Ver Cuadro No. 5)

Surfactantes

Los surfactantes iónicos y no iónicos han sido usados como agentes floculantes. Las concentraciones empleadas van en el rango de 0.001 a 1 %. Los surfactantes no iónicos son preferidos porque son químicamente compatibles con más ingredientes. El agente floculante puede ser el mismo material que el agente humectante. Las concentraciones en exceso pueden producir un mal sabor, espúmeo y empastamiento.

Polímeros hidrófilos

Los polímeros hidrófilos tienen un estrecho uso como agentes floculantes. Estas sustancias tienen un alto peso molecular con cadenas de carbono largas y incluyen muchos

materiales el cual en concentraciones más altas (>0.1 %) son empleados como agentes suspensores. Los polímeros hidrófilos pueden actuar como un protector coloide para prevenir el empastamiento y como un agente floculante para formar flóculos sueltos.

Las arcillas y electrólitos

Las arcillas en concentración igual o encima de 0.1 % son reportadas para flocular exitosamente más fármacos suspendidos en una base de sorbitol o jarabe. La presencia de electrolitos puede mejorar la floculación, por lo general, para inducir floculación se emplean bajas concentraciones (menos del 1%) de electrólitos tales como el cloruro de sodio o de potasio. Puede considerarse el uso de sales hidrosolubles que poseen iones bivalentes o trivalentes si existen partículas altamente cargadas. ^{4, 19, 27}

Cuadro No. 5 Agentes Floculantes Típicos²⁷

Agente	Clase	Carga iónica
<i>Lauril sulfato de sodio</i> <i>Docusato de sodio</i> <i>Cloruro de Benzalkonio</i> <i>Cloruro de cetilpiridinio</i> <i>Polisorbato 80</i> <i>Monolaurato de sorbitan</i>	Surfactante	aniónico aniónico catiónico catiónico no iónico no iónico
<i>Carboximetilcelulosa de sodio</i> <i>Goma xantana</i> <i>Tragacanth</i> <i>Metilcelulosa</i> <i>Polietilenglicol</i>	Polímero hidrofílico	aniónico aniónico aniónico no iónico no iónico
<i>Silicato de magnesio aluminio</i> <i>Attapulgita</i> <i>Bentonita</i>	Arcilla	aniónico aniónico aniónico
<i>Fosfato dihidrógeno de potasio</i> <i>Cloruro de aluminio</i> <i>Cloruro de sodio</i>	Electrólito	aniónico catiónico aniónico/catiónico

1.5.6.5 Agente Conservador

Los conservadores son requeridos en las suspensiones porque los agentes suspensores y edulcorantes son excelentes medios para el crecimiento de microorganismos, de igual manera algunas gomas naturales son fuentes de contaminación, y por lo tanto el conservador debe ser efectivo contra estos microorganismos. Las arcillas son susceptibles también a formar colonias de microorganismos. En algunas suspensiones el fármaco imparte un pH en el cual el conservador no es estable. Los parabenos son frecuentemente empleados como conservadores. Estos agentes pueden requerir pequeñas concentraciones de un solvente para permanecer en solución. El alcohol, la glicerina y el propilenglicol son muy seguidos usados como estos solventes en concentraciones $\leq 10\%$. Las concentraciones utilizadas como conservador están en el rango de 0.02 a 0.2 %. Ejemplos de conservadores: butilparabeno, metilparabeno, propilparabeno y benzoato de sodio.²⁷

1.5.6.6 Agentes Saborizantes y Colorantes

Los agentes saborizantes mejoran la aceptación del paciente al producto, pues enmascaran el sabor desagradable que tienen algunos fármacos. Ellos son una necesidad en suspensiones desarrolladas para pacientes pediátricos y geriátricos. Se utilizan sabores como limón, grosella, piña, mentapimienta, naranja, etc.^{4,27}

Los agentes colorantes son deseados para proveer una apariencia más estética a la suspensión final, estos agentes pueden ser químicamente incompatibles con otros ingredientes. Se debe tener en cuenta que algunos colorantes se han implicado como una fuente potencial de cáncer. Ejemplos de colorantes D & C rojo No. 33, FD & C rojo No. 3, FD & C rojo No. 40, D & C amarillo No. 10 y FD & C amarillo No. 6.²⁷

1.5.6.7 Edulcorante

Frecuentemente los edulcorantes son incluidos en suspensiones para producir un medicamento más agradable. Los fármacos pueden tener un sabor amargo, y la utilización de un agente edulcorante adecuado puede enmascarar dicho sabor desagradable y darle un sabor dulce. Un edulcorante viscoso, tal como la solución de sorbitol, o jarabe (sucrosa)

pueden ser usados para impartir viscosidad y retardar la sedimentación. Ejemplos de agentes edulcorantes manitol, aspártame, sacarosa y sacarina de sodio.^{4, 19, 27}

1.5.6.8 Sistema Amortiguador

Los buffers son usados para controlar el pH de la formulación. El pH de la suspensión es muy seguido ajustado para asegurar que el fármaco quede insoluble. Si demasiado fármaco esta en solución el fármaco puede recrystalizar y alterar el tamaño de partícula, forma y distribución. El pH puede ser seleccionado en base a la solubilidad o estabilidad del fármaco. Los buffers también pueden usarse para controlar la ionización de conservadores o agentes de viscosidad iónicos o para mantener el pH de las suspensiones dentro de un rango adecuado. Ejemplos de buffers solución fuerte de amonio, ácido cítrico, citrato de sodio, ácido fumarico, solución de fosfatos, etc.²⁷

1.5.6.9 Vehículo

El vehículo es el agua o puede consistir de un jarabe simple, solución de sorbitol o dispersiones de goma de alta viscosidad con endulzantes artificiales.²⁷

1.5.7 Métodos de Fabricación de Suspensiones

1.5.7.1 Método General de Fabricación de una Suspensión

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

1. Pulverización de la fase dispersa
2. Mezcla y distribución de la fase dispersa en el medio dispersante
3. Estabilización (para impedir o disminuir la separación de fases)
4. Homogenización, con el fin de igualar el estado de dispersión en la masa del medio dispersante.

La primera consiste en obtener partículas del tamaño apropiado. El tamaño y la distribución de las partículas deben considerarse en términos de biodisponibilidad o, alternativamente, para controlar la velocidad de liberación. Las partículas muy pequeñas

(menos de 1 μm) serán más solubles que las más grandes, lo que puede generar problemas con la disolución y luego la formación de partículas de mayor tamaño.

Tras la pulverización, en la siguiente fase el fármaco se trata con una pequeña cantidad de agua que contiene el agente humectante y se deja reposar durante varias horas para liberar el aire atrapado. Simultáneamente, el agente suspensor debe ser disuelto o disperso en la fracción principal de la fase externa y la mezcla se deja reposar hasta la hidratación completa. Posteriormente, en la tercera fase, las partículas del fármaco humectadas se agregan lentamente a la porción principal del agente suspensor disuelto. Otros excipientes, como los electrolitos o los buffers, deben agregarse con sumo cuidado para evitar variaciones de la carga de las partículas. Luego se agregan los agentes conservadores, saborizantes y colorantes. Ya por último en la cuarta fase y última, una vez efectuados todos los agregados necesarios, el siguiente paso es la homogenización de la suspensión.^{4, 32, 34}

1.5.7.2 Métodos Alternativos en la Fabricación de Suspensiones

La formulación de una suspensión que posee estabilidad física óptima depende de que las partículas en suspensión sean floculadas o permanezcan defloculadas. Uno de los métodos utiliza un vehículo estructurado para mantener las partículas defloculadas en suspensión; otro depende de la floculación controlada como método para impedir la formación de tortas, y un tercero, una combinación de los dos anteriores, da como resultado un producto de estabilidad óptima. (Ver Figura No. 3)

1.5.7.2.1 Vehículos Estructurados

Los vehículos estructurados por lo general son soluciones acuosas de poliméricos, como los hidrocoloides, que en solución acuosa casi siempre suelen estar cargados negativamente. Los ejemplos típicos son metilcelulosa, carboximetilcelulosa, bentonita y Carbopol. La concentración empleada dependerá de la consistencia deseada para la suspensión, la que, a su vez, se relacionará con el tamaño y densidad de las partículas suspendidas. Funcionan como agentes de suspensión que imparten viscosidad y, como tales, reducen la velocidad de sedimentación de las partículas dispersas.

Idealmente estos agentes forman sistemas pseudoplásticos o plásticos, que se hacen fluidos por agitación. Los materiales no newtonianos de este tipo son preferibles a los newtonianos, porque si las partículas sedimentan eventualmente en el fondo del recipiente, su redispersión es facilitada por la fluidificación del vehículo al ser agitado. Cuando se interrumpe la agitación el vehículo recupera su consistencia original y las partículas redispersadas quedan suspendidas. Este proceso de redispersión, facilitado por un vehículo fluidificable por agitación, presupone que las partículas defloculadas no han formado aún una torta.

1.5.7.2.2 Floculación Controlada

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

Es probablemente que los electrólitos sean los agentes floculantes más ampliamente utilizados. Reducen las fuerzas eléctricas de repulsión entre partículas, lo que permite que las partículas formen los flóculos laxos tan característicos de las suspensiones floculadas. Dado que la capacidad de las partículas para juntarse y formar un flóculo depende de su carga superficial, las mediciones de potencial zeta en la suspensión, cuando se añade un electrólito, proporcionan información valiosa sobre el grado de floculación en el sistema.

1.5.7.2.3 Floculación en Vehículos Estructurados

La formulación ideal para una suspensión parece darse cuando partículas floculadas se apoyan en un vehículo estructurado.

El proceso involucra dispersión de las partículas y su subsecuente floculación. Por último, se añade un polímero liófilo para formar el vehículo estructurado. En el desarrollo de la formulación, hay que asegurarse de la ausencia de cualquier incompatibilidad entre el agente floculante y el polímero usado como vehículo estructurado. Una limitación es que

virtualmente todos los vehículos estructurados de uso habitual son coloides hidrófilos y llevan una carga negativa. Esto significa que habrá una incompatibilidad si la carga de las partículas es originalmente negativa. En esas circunstancias, la floculación requiere el agregado de un agente o ion floculante con carga positiva; en presencia de ese material el agente usado para la suspensión, con carga negativa, puede coagular y perder su aptitud para ser suspendido. Esta situación no se presenta con partículas que tienen una carga positiva, ya que el agente floculante negativo que debe emplear el formulador es compatible con el agente de suspensión, de carga similar.^{4, 19, 40}

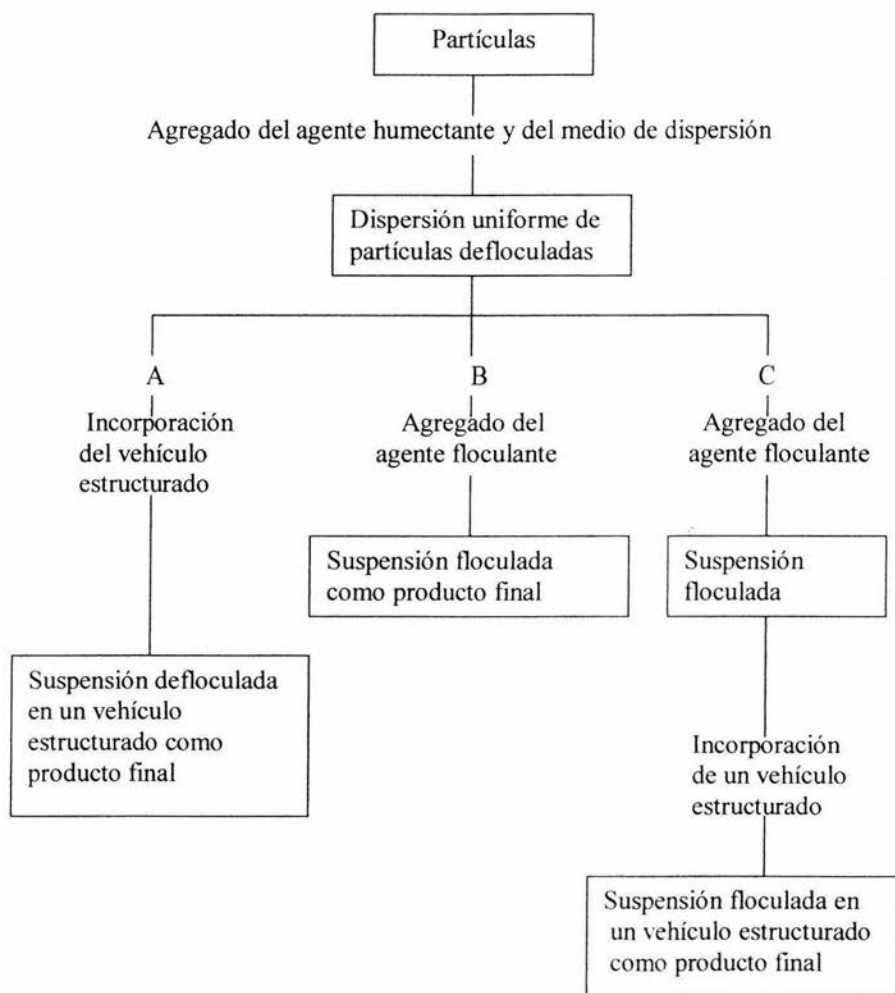


Figura No. 3 Métodos Alternativos en la Fabricación de Suspensiones

1.5.8 Controles Realizados a Suspensiones ^{24, 41}

Los controles realizados a las suspensiones después de su fabricación, como producto terminado y durante su almacenaje en un estudio de estabilidad son:

- Apariencia, olor, color y sabor (características organolépticas)
- Volumen de sedimentación
- Densidad
- Viscosidad
- pH
- Redispersabilidad
- Límites microbianos*
- Compatibilidad con el envase primario*
- Valoración

* Se realiza como producto terminado y solo al inicio y al término de un estudio de estabilidad

♦ Se realiza solamente con un producto terminado sometido a un estudio de estabilidad

1.5.9 Problemas Comunes en la Fabricación de Suspensiones

En el Cuadro No.6 se muestran los problemas más frecuentes en la fabricación de suspensiones, sus causas y sus posibles soluciones.

Cuadro No. 6 Problemas más Frecuentes en la Fabricación de Suspensiones ^{39, 42, 43, 44}

Problema	Causa	Solución
<i>Biodisponibilidad pobre</i>	Adsorción del fármaco encima de la superficie del agente suspensor tipo arcilla	Evaluar el cambio del efecto de superficie del agente suspensor tipo arcilla y del fármaco para determinar cambio de potencial
	Demasiado fino el tamaño de partícula usado el cual puede descomponerse inmediatamente en el fluido gástrico	Conducir a más amplias pruebas de disolución in vitro. Incrementar el nivel del rango de tamaño de partícula más bajo

Cuadro No. 6 Continuación

Problema	Causa	Solución
<i>Empastelamiento (Caking)</i>	Desarrollo de cristales, con fusión de cristales formando agregados ó un agregado sólido.	Modificar las características del tamaño de partícula. Incrementar la densidad y la viscosidad del vehículo. Checar potencial zeta.
	Sistema defloculado.	Formular un sistema floculado. aplicar el concepto de floculación controlada.
<i>Cristalización en la boca del frasco</i>	La tendencia a cristalización de los sólidos en el vehículo para depositarse en los filamentos de la botella. Cuando es usado solo, el jarabe USP ó glucosa líquida causaran cristalización en la boca del frasco	Reformular el vehículo de la suspensión
<i>Cambios de color</i>	Reacción de color con el fármaco o excipientes de la suspensión. La suspensión esta llena de aire. La retención del color de los colorantes es pobre	Checar las propiedades de reactividad del agente colorante. Quitar el aire al producto. Checar la estabilidad de los colorantes. Checar la reacción del colorante en el nivel de pH usado.
<i>Defloculación</i>	Concentración excesiva de electrólito; cambio en el potencial zeta. Crecimiento de cristal.	Checar las propiedades del fármaco. Checar la concentración de surfactante, el contenido del polímero y la concentración del electrólito. Checar la carga iónica del fármaco, del agente floculante y del agente suspensor. Tratar la floculación controlada.

Cuadro No. 6 Continuación

Problema	Causa	Solución
Crecimiento de cristal	Polimorfismo.	La tensión interfacial más baja reduce la energía de superficie libre de las partículas.
	Combinación de entidades cristalinas y amorfas.	Modificar el procedimiento de precipitación del fármaco.
	Diferencias extremas en el tamaño del cristal.	Modificar el procedimiento de reducción del tamaño de partícula.
	Los cambios de temperatura pueden conducir en el enfriamiento de una solución ya saturada.	Crear un capa protectora alrededor de las partículas con coloides protectores.
	Demasiado surfactante, causa que el fármaco este solubilizado y precipite.	Checar la concentración de surfactante y HLB. Cambiar el contenido del vehículo de la suspensión.
Potencia del fármaco (disminuida)	La suspensión no presenta homogeneidad.	Checar la carga iónica del fármaco, del agente suspensor y del agente floculante.
	Variaciones en el tamaño de partícula.	Checar la distribución y el tamaño de partícula.
	Demasiado grande el tamaño de partícula.	Checar la distribución y el tamaño de partícula.
	La suspensión esta llena de aire.	Quitar el aire al producto.
Redispersabilidad (pobre)	Cuestionable la uniformidad del tamaño de partícula	Modificar las características del tamaño de partícula. Incrementar la densidad y la viscosidad del vehículo. Checar potencial zeta.
	Defloculación	Formular un sistema floculado. aplicar el concepto de floculación controlada.

Cuadro No. 6 Continuación

Problema	Causa	Solución
<i>Cambios en las características de sabor</i>	El agente saborizante reacciona. Los aldehídos oxidan rápidamente actuando como agentes reductores fuertes hacia el fármaco u otros agentes saborizantes. El cambio de ésteres a radicales ácidos o alcoholes para formar el éster más estable	Reexaminar los agentes saborizantes
<i>Flotación (de partículas del fármaco suspendidas)</i>	El fármaco hidrófobo no está suficientemente humectado por el vehículo de la suspensión	Usar un adecuado agente humectante hidrofílico, un surfactante no iónico para reducir el ángulo de contacto en la interfase de la partícula. Agregar un exceso de una sustancia fuertemente hidrofílica macromolecular.
<i>Cambio de pH</i>	Insuficiencia en el sistema buffer. La carga en la superficie de las partículas esta alterada. Descomposición del fármaco	Maximizar el sistema buffer evitando el abuso de sales y buffers. Checar el carácter iónico del fármaco, surfactante y polímeros. Checar la estabilidad del fármaco y tipo de productos de descomposición. Y checar el sistema conservador.

Cuadro No. 6 Continuación

Problema	Causa	Solución
<i>Descomposición física de la suspensión en forma rápida y repentina.</i>	Floculación severa del agente suspensor.	Checar el contenido de electrólito y agente suspensor
	Cambio en las características del agente suspensor no detectadas en el control de calidad.	Checar con otro proveedor de materia prima para confirmar lote a lote la conveniencia de utilizar uno u otro.
	Cambio en el proceso de fabricación de la materia prima.	Determinar el método de fabricación a utilizar.
<i>Sedimentación En un sistema floculado</i>	Insuficiente cantidad de agente suspensor.	Incrementar la conc. del agente suspensor en pequeños incrementos. Incrementar las características tixotrópicas.
	Efecto de electrólito	Checar las cantidades de electrólito y cargas iónicas.
	Desarrollo de cristales, con fusión de cristales formando agregados ó un agregado sólido.	Modificar las características del tamaño de partícula. Incrementar la densidad y la viscosidad del vehículo. Checar potencial zeta.
	Sistema defloculado.	Formular un sistema floculado. aplicar el concepto de floculación controlada.
<i>Sedimentación En un sistema defloculado</i>		

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La artritis reumatoide, osteoartritis, dolores musculoesqueléticos y algunos otros estímulos nocivos como agentes físicos, químicos e infecciosos introducidos en el huésped pueden causar una inflamación severa tanto en adultos como en niños, convirtiéndose consecuentemente en un problema de salud en nuestro país,^{5, 6, 8, 10} uno de los fármacos frecuentemente utilizados, hoy en día, es el Ibuprofeno, siendo un antiinflamatorio del grupo de los AINE'S (Antiinflamatorios no esteroides) que presenta un índice menor de reacciones secundarias dentro del mismo grupo, y en comparación con el otro grupo de antiinflamatorios tipo AIE (Antiinflamatorios esteroides). Por lo tanto se presenta como un fármaco susceptible de formular en una Suspensión Oral Pediátrica, tomando en cuenta sus ventajas frente a las formas farmacéuticas sólidas, entre las cuales destacan su fácil administración y deglución, sobre todo en la población pediátrica.

III. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Llevar a cabo los estudios de Preformulación y Formulación para desarrollar una suspensión oral pediátrica de Ibuprofeno.

3.2 OBJETIVOS PARTICULARES

- Llevar a cabo los estudios de Preformulación
- Efectuar el estudio de Formulación, para hacer la selección adecuada del agente humectante, suspensor, tensoactivo, edulcorante y conservador.
- Establecer las formulaciones tentativas.
- Establecer condiciones de proceso para la fabricación de la suspensión.
- Implementar el método analítico con el fin de llevar a cabo el control del ibuprofeno en la formulación.
- Selección de formulación final y someter a estudio de ciclaje.

IV. HIPÓTESIS

En base a la caracterización fisicoquímica, estabilidad del fármaco solo y a la interacción fármaco-excipiente; será factible desarrollar una Formulación para una Suspensión Oral Pediátrica de Ibuprofeno que sea estable física, química y microbiológicamente.

V. METODOLOGÍA

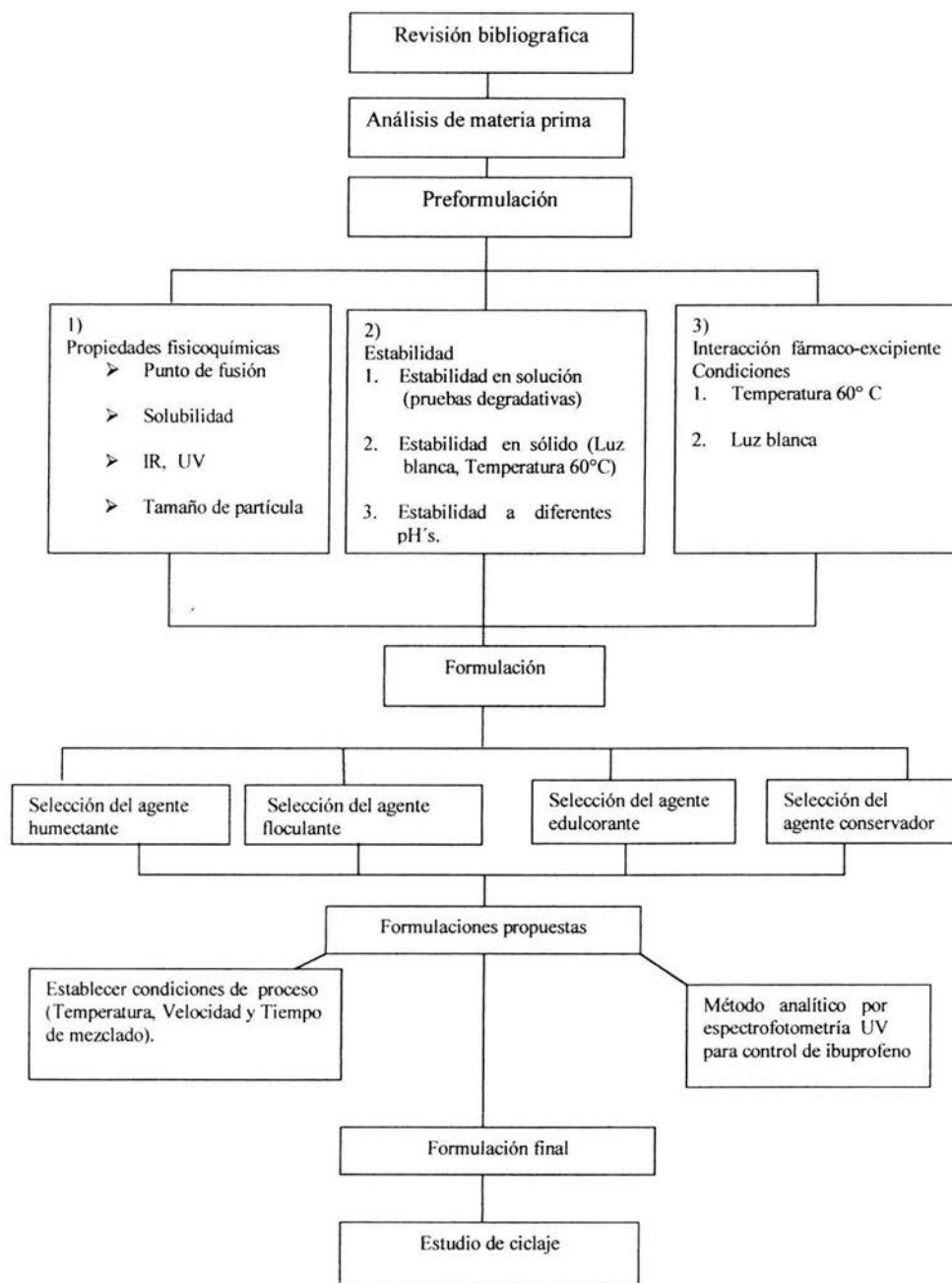


Figura No. 4 Diagrama de Flujo de la Metodología General

5.1 EQUIPO

- Fishers-Johns Melting Point Apparatus Scientific Company FC3381/06 con Termómetro
- Espectrofotómetro UV/VIS SPECTROMETER LAMBDA 2 Marca PERKIN ELMER
- Calorímetro Differential Scanning Calorimeter DSC7 Marca PERKIN ELMER
- Estufas de Estabilidad 40 ° C y 60 ° C Marca CAISA INC
- Estufa Marca RIOSSA
- Cámara de luz blanca
- Cámara con lámpara de luz ultravioleta Marca CAMAG UV-BETRACHTER
- Tamizador Ro-Tap Marca ERWEKA con mallas de No. (40, 60, 80, 100 y 120)
- Cronómetro
- Potenciómetro Marca EQUIPAP COLE-PARMER
- Balanza Analítica Marca OHAUS ANALYTICAL STANDARD
- Balanza Semianalítica Marca METTLER PC 2000
- Higrómetro Marca TAYLOR
- Cáframo Marca WIARTON STIRRER TYPE Modelo RZR1
- Impresora Marca EPSON Modelo LX-300
- Viscosímetro Brookfield Programmable Modelo DV-II+VISCOMETER
- Centrífuga Apparatus Scientific Company
- Balanza de Humedad Infrared Moisture Determination Balance Modelo AD-4714
- Refrigerador Marca KELVINATOR
- Mufla Marca THERMOLYNE
- Placa de agitación magnética Marca CORNING

5.2 MATERIAL

5.2.1 Material de Metal

- Soporte universal
- Espátulas
- Pinzas para bureta
- Vasos de acero inoxidable de 1 y 2 litros
- Malla # 80
- Pinzas para crisol
- Gradilla
- Mechero Fisher
- Mechero Bunsen
- Tela de asbesto
- Tripie
- Tripie para olla
- Olla Express (autoclave)

5.2.2 Material de Vidrio

- Pipetas graduadas de 1, 2, 5 y 10 mL Marca PYREX
- Vasos de precipitado de 50, 100, 250 mL Marca KIMAX y PYREX
- Placas de vidrio 20 x 20
- Portaobjetos Marca CORNING
- Cámara de elución
- Probetas graduadas de 25, 100, 250, 500 y 1000 mL Marcas PYREX y KIMAX
- Probetas con tapón esmerilado de 100 mL Marcas PYREX y KIMAX
- Agitador de vidrio
- Matraces aforados de 5, 10, 100, 250, 500, 1000 y 2000 mL Marcas PYREX y KIMAX

- Celdas para espectrofotómetro de 1cm
- Frascos viales color ámbar con tapón de plástico de 5 mL
- Frascos color ámbar con tapón de plástico de 125 mL
- Bureta de 10 mL Marca PYREX
- Pesafiltros de forma baja Marca PYREX
- Termómetros de -10 a 110°C y de -10 a 150°C
- Tubos capilares
- Tubos de ensaye de 13x100 y de 18x150 Marca PYREX y KIMAX
- Crisoles
- Vidrios de reloj Marca PYREX
- Pipetas Pasteur
- Cajas petri Marca PYREX y KIMAX
- Matraces Erlenmeyer de 100, 500 y 1000 mL Marca PYREX y KIMAX
- Viscosímetro tipo Canon 450 Marca PYREX

5.2.3 Material de Papel y Plástico

- Algodón
- Papel filtro
- Papel glasinne
- Papel parafilm
- Desecador
- Papel aluminio
- Papel estraza
- Barra magnética
- Baño María
- Papel higiénico
- Perillas
- Bulbos
- Lentes
- Mangueras de hule

5.2.4 Reactivos Sólidos

- Hidróxido de sodio (grado analítico) MERCK
- Silica gel 60 GF₂₅₄ con indicador (para cromatografía en capa fina) MERCK
- Zinc granulado (grado analítico) MERCK
- Silica gel (como agente desecante) BAKER
- Cloruro de sodio (comercial) Marca LA FINA
- Bisulfito de sodio (grado analítico) MERCK
- Fosfato de sodio monobásico monohidratado (grado analítico) MERCK
- Fosfato de sodio dibásico anhidro (grado analítico) MERCK
- Metabisulfito de sodio (grado analítico) MERCK

5.2.5 Reactivos Líquidos

- Ácido clorhídrico (grado analítico) BAKER
- Peróxido de hidrógeno (grado analítico) BAKER
- Agua destilada (de planta farmacéutica)
- Cloruro de metileno (diclorometano) (grado analítico) MERCK
- Alcohol metílico (grado analítico) MERCK
- Acetato de etilo (grado analítico) BAKER
- Cloroformo (grado analítico) MERCK
- Éter etílico (grado analítico) BAKER
- Alcohol etílico absoluto anhidro (grado analítico) MERCK
- Alcohol 96° (comercial) Marca PROTEC
- Acetona (grado analítico) BAKER
- Solución amortiguadora pH 4 y 7
- Solución de hidróxido de sodio 0.1 M

5.2.6 Materias Primas

- Ibuprofeno principio activo (grado farmacéutico)
- Glicerina (grado farmacéutico)
- Propilenglicol (grado farmacéutico)
- Polietilenglicol líquido (grado farmacéutico)
- Goma Santana (grado farmacéutico)
- Carboximetil celulosa (CMC) (grado farmacéutico)
- Goma arábica (grado farmacéutico)
- Avicel RC 591 (grado farmacéutico)
- Furosa (grado farmacéutico)
- Nipagin sódico (grado farmacéutico)
- Benzoato de sodio (grado farmacéutico)
- Nipazol simple (grado farmacéutico)
- Tween 80 (grado farmacéutico)
- Lauril sulfato de sodio (grado farmacéutico)
- Sacarosa refinada (comercial)
- Sabor vainilla (grado farmacéutico)
- Sabor limón (grado farmacéutico)
- Sabor piña (grado farmacéutico)
- Esencia menta (grado farmacéutico)

2

5.3 MÉTODO

5.3.1 ANÁLISIS DE MATERIA PRIMA

5.3.1.1 Descripción

Llevar a cabo el análisis organoléptico del ibuprofeno, materia prima, describiendo sus características físicas como apariencia, sabor y color.¹⁴

5.3.1.2 Ensayos de Identidad

5.3.1.2.1 Espectrofotometría por Ultravioleta Visible

Preparar una solución de ibuprofeno 0.025 % w/v en 0.1 M de hidróxido de sodio tanto para el estándar como para la materia prima de ibuprofeno. Emplear la solución de hidróxido de sodio 0.1 M como blanco de ajuste. Proceder a leer en un espectrofotómetro UV en un rango de 240 a 300 nm.¹⁴

5.3.1.2.2 Espectrofotometría por Infrarrojo

Pesar por separado 10 mg del estándar de ibuprofeno y 10 mg del ibuprofeno a analizar, una vez triturados colocarlos en dos diferentes recipientes, y adicionar a cada recipiente 10 mg de bromuro de potasio (KBr) y mezclar. En dos porta celda adicionar separadamente las mezclas anteriores, efectuar el barrido, emplear como blanco de ajuste el mismo bromuro de potasio (KBr) utilizado para mezclar.¹⁴

5.3.1.2.3 Cromatografía en Capa Fina

Usar Silica Gel 60 GF₂₅₄ para la preparación de la placa (fase estacionaria) y acetato de etilo como sistema eluyente (fase móvil).

Tomar una porción de la SRef de ibuprofeno y una del ibuprofeno ha analizar, disolver por separado cada una en un vidrio de reloj conteniendo 3 mL de metanol, utilizando 2 capilares aplicar separadamente la SRef de ibuprofeno y el ibuprofeno ha analizar en una

placa cromatografica preparada previamente, dejar eluir la placa en una cámara de elución hasta que la fase móvil alcance 6.5 cm aproximadamente con respecto al punto de aplicación. Retirar la cromatopla de la cámara y dejar evaporar el disolvente, finalmente observar bajo la lámpara de luz ultravioleta (254 nm) y reportar Rf. Determinar el parámetro de Rf mediante la siguiente fórmula: ^{12, 14}

$$R_f = \frac{\text{Distancia viajada por la muestra}}{\text{Distancia viajada por el disolvente (fase móvil)}}^{45}$$

5.3.1.3 Residuo de la Ignición

Pesar exactamente 1 gramo de ibuprofeno materia prima, transferir a un crisol previamente llevado a peso constante en la mufla. Con mechero de gas calentar el crisol, al principio suavemente y luego cada vez con mayor intensidad, hasta lograr la combustión total de la muestra, esta operación debe efectuarse en campana para gases. Enfriar, humedecer el residuo con 1 mL de ácido sulfúrico concentrado.

Calentar suavemente hasta lograr el desprendimiento de vapores blancos y luego con más intensidad, cuidando que no haya proyecciones del material al exterior del crisol; una vez que cese el desprendimiento de vapores blancos, calentar 5 minutos más. Trasladar el crisol a la mufla y calcinar a $800\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 25\text{ }^{\circ}\text{C}$, calentar hasta que el carbón sea consumido. Enfriar en un desecador, pesar y calcular el porcentaje del residuo de la ignición por medio de la fórmula siguiente:

$$\% R = (Pr / Pi)100$$

Donde:

% R: es el porcentaje del residuo de la ignición

Pr: es el peso del residuo

Pi: es el peso de la muestra inicial ¹⁴

5.3.1.4 Pérdida por Secado

Efectuar la prueba con 2 g de ibuprofeno materia prima.

En un pesafiltros tarado de forma baja previamente desecado durante 30 minutos a 65 ± 2 °C, se coloca la muestra, se tapa y se pesa; se agita suavemente a uno y otro lado, distribuyendo el contenido tan uniformemente como sea posible hasta un espesor aproximado de 5 mm ó 10 mm. El pesafiltros con la muestra de ibuprofeno, se coloca en la estufa u horno de desecación a la temperatura antes mencionada, se quita el tapón y la muestra se deseca durante 3 horas. Al abrir el horno ó estufa de desecación se tapa inmediatamente el pesafiltros y se pasa a un desecador hasta que adquiera la temperatura ambiente, antes de ser pesado.

Calcular la pérdida por secado con la diferencia de pesos, con la fórmula siguiente:

$$P_i - P_f = P_s$$

En donde:

P_i: es el peso inicial de la muestra en gramos

P_f: es el peso final de la muestra en gramos

P_s: es el peso perdido durante el secado

Para calcular la pérdida por secado en porcentaje, utilizar la fórmula siguiente:

$$\% P_s = (P_s / P_i) 100$$

En donde:

% P_s: es el porcentaje de pérdida por secado

P_s: es el peso perdido durante el secado en gramos

P_i: es el peso inicial de la muestra en gramos ¹⁴

5.3.1.5 Valoración

Se realizó por calorimetría, para lo cuál se utilizo un equipo del tipo Differential Scanning Calorimeter DSC7 Perkin Elmer y se realizó de la manera siguiente: se peso y taro el crisol de aluminio, se peso el ibuprofeno a analizar entre 2 y 3 mg y se hecho en marcha el equipo, considerando el punto de fusión del ibuprofeno.

5.3.2 PREFORMULACIÓN

5.3.2.1 Solubilidad

Efectuar la prueba de solubilidad según la British Pharmacopoeia, London, 1988 (Ver Cuadro No.7), se tomó en cuenta a la temperatura de 25° C, considerando una parte de soluto como un gramo de ibuprofeno y una parte de solvente como un mililitro de agua ó de cualquier disolvente utilizado.

Se utilizaron los siguientes disolventes:

- Cloruro de metileno (diclorometano)
- Metanol
- Acetato de etilo
- Cloroformo
- Éter
- Alcohol etílico absoluto
- Agua destilada
- NaOH 0.1 M
- Alcohol 96°
- Acetona

Cuadro No. 7 Términos de Solubilidad

Términos	Partes de disolvente en volumen requeridas para 1 parte de soluto
<i>Muy soluble</i>	menos de una parte
<i>Fácilmente soluble</i>	de 1 a 10 partes
<i>Soluble</i>	de 10 a 30 partes
<i>Poco soluble</i>	de 30 a 100 partes
<i>Ligeramente soluble</i>	de 100 a 1000 partes
<i>Muy ligeramente soluble</i>	de 1000 a 10000 partes
<i>Casi insoluble</i>	más de 10000 partes

5.3.2.2 Punto de Fusión

Colocar sobre un cubreobjetos una pequeña cantidad de ibuprofeno estándar y en otro materia prima de ibuprofeno ha analizar, cubrirlos con otros cubreobjetos, por separado ajustarlos al Fisher-Johns. Observar y registrar las temperaturas a las que funden.¹⁴

5.3.2.3 Distribución del Tamaño de Partícula

En el equipo Ro-Tap, emplear mallas No. 40, 60, 80, 100 y 120, pesar cada malla y la base por separado sin muestra registrarlos como peso inicial (Pi). Instalar el equipo colocando sobre la base la malla de mayor número, seguido de las demás mallas hasta colocar en la parte superior aquella que tenga el menor número. Utilizar 10 g de ibuprofeno materia prima colocarlos sobre la malla No. 40 y tapar. Finalmente accionar el Ro-Tap por 10 minutos, una vez transcurrido el tiempo, pesar nuevamente cada malla y base por separado ahora con muestra, registrar su peso final (Pf), calcular el porcentaje retenido mediante la siguiente fórmula:

$$\% \text{ Retenido} = \left[\frac{(Pf - Pi)}{m} \right] 100$$

Donde:

Pf: Es el peso final de la muestra

Pi: Es el peso inicial de la muestra

m: Es la masa

Por último, determinar el tamaño de partícula a partir del número de malla que haya retenido la mayor cantidad de ibuprofeno.^{4, 14}

5.3.2.4 Estabilidad del Principio Activo en Estado Sólido y a diferentes pH's

Los estudios de estabilidad para el ibuprofeno en estado sólido se efectuaron colocando muestras previamente identificadas a diferentes condiciones como son: temperatura de 60° C, luz blanca y humedad relativa al 60 % durante un periodo de 45 días.

Para la temperatura de 60° C, pesar 50 mg de ibuprofeno para cada frasco vial color ámbar, llevar a cabo muestreos por duplicado cada 15 días durante un periodo de 45 días. Efectuar el análisis por cromatografía en capa fina de cada muestra. Usar Silica Gel 60 GF₂₅₄ para la preparación de la placa (fase estacionaria) y acetato de etilo como sistema eluyente (fase móvil), observar las cromatoplas bajo la lámpara de luz ultravioleta (254 nm) y reportar Rf, el cuál será comparado con el Rf de una sustancia de referencia.

En el caso de luz blanca proceder de la misma forma que para la temperatura de 60 ° C.

En la Humedad Relativa al 60 %, pesar 50 mg de ibuprofeno materia prima en cada frasco vial color ámbar. Colocar dichas muestras dentro de una cámara de humedad, previamente preparada y estabilizada a un 60 % de humedad relativa (haciendo uso de una solución de cloruro de sodio, a una temperatura de 20 ° C); mantener las muestras de esta forma durante un periodo de 45 días. Llevar a cabo muestreos por duplicado cada 15 días durante un periodo de 45 días. Y realizar el análisis por cromatografía en capa fina de cada muestra de la misma manera que en temperatura de 60 °C.

Para los estudios de estabilidad del ibuprofeno a diferentes pH's, pesar 50 mg de ibuprofeno materia prima para cada frasco vial color ámbar y colocar dichas muestras previamente identificadas a pH's (5, 6, 7 y 8) y sometidas todas a 40° C durante un periodo de 45 días. Utilizar una solución de ácido clorhídrico (HCl) 0.1 M y una solución de hidróxido de sodio (NaOH) 0.1 M para llevar la solución formada al pH seleccionado. Llevar a cabo para cada pH muestreos por duplicado cada 15 días durante un periodo de 45 días. Y realizar el análisis por cromatografía en capa fina de cada muestra de la misma forma que en temperatura de 60 °C.

5.3.2.5 Estabilidad del Principio Activo en Solución

Para la estabilidad del ibuprofeno en solución se sometió a 4 reacciones degradativas pesando por duplicado para cada reacción 100 mg del activo y colocándolos en tubos de ensaye, realizar el tratamiento y adicionar a cada tubo los reactivos conforme al Cuadro No. 8

Cuadro No. 8 Estabilidad del Ibuprofeno en Solución

Reacción	Reactivo	Tratamiento
<i>Hidrólisis ácida</i>	Adicionar 5 mL de ácido clorhídrico al 10 %	Calentar de 70 a 80° C en un baño maría, por un periodo de 4 horas.
<i>Hidrólisis básica</i>	Adicionar 5 mL de hidróxido de sodio al 10 %	
<i>Oxidación</i>	Adicionar 5 mL de Peróxido de hidrógeno al 10 %	
<i>Reducción</i>	Adicionar 5 mL de ácido clorhídrico al 10 % más 10 mg de zinc granular.	

Una vez concluida la reacción para cada muestra, registrar cualquier tipo de cambio físico y realizar un análisis por cromatografía en capa fina, usar Silica Gel 60 GF₂₅₄ para la preparación de la placa (fase estacionaria) y acetato de etilo como sistema eluyente (fase móvil), observar las cromatoplas bajo la lámpara de luz ultravioleta (254 nm) y reportar R_f, el cuál será comparado con el R_f de una sustancia de referencia y verificar si existe o no degradación.¹⁸

5.3.2.6 Compatibilidad Fármaco-Excipiente

Realizar dicho análisis mediante una relación 1:1 fármaco-excipiente; confrontando el ibuprofeno con los siguientes excipientes: Agentes humectantes (Glicerina, Propilenglicol y Polietilenglicol líquido), agentes suspensores (Goma xantana, Carboximetil celulosa, Goma arábica, Avicel RC 591 y Furosa), agentes conservadores (Nipagin sódico, Benzoato de sodio y Nipazol simple), agentes tensoactivos (Tween 80 y Lauril sulfato de sodio), agente edulcorante (Sacarosa), agentes saborizantes (Sabor Vainilla, Limón, Piña y Esencia menta), agentes antioxidantes (Bisulfito de sodio y Metabisulfito de sodio) y agentes reguladores de pH (Fosfato de sodio monobásico monohidratado y Fosfato de sodio dibásico anhidro).

Pesar por duplicado 50 mg de ibuprofeno materia prima y 50 mg del excipiente en estudio para hacer la relación 1:1. Colocar las muestras previamente identificadas a condiciones de temperatura de 60° C y a la condición de luz blanca. Llevar a cabo muestreos cada 15 días durante un periodo de 45 días. Efectuar un análisis por cromatografía en capa fina, usar Silica Gel 60 GF₂₅₄ para la preparación de la placa (fase estacionaria) y acetato de etilo como sistema eluyente (fase móvil), observar las cromatoplasmas bajo la lámpara de luz ultravioleta (254 nm) y reportar R_f, el cual será comparado con el R_f de una sustancia de referencia.

Descartar del estudio a aquellos excipientes que hayan mostrado algún tipo de degradación, es decir; aquellos excipientes en donde mediante una comparación con la sustancia de referencia por medio de CCF (Cromatografía en Capa Fina) mostraron alguna otra mancha diferente.

5.3.3 FORMULACIÓN

5.3.3.1 Formulaciones Propuestas

Seleccionando los excipientes que resultaron ser compatibles con el Ibuprofeno, se realizaron varias pruebas preliminares a la formulación, con la finalidad de establecer el tipo y la concentración de los excipientes necesarios para obtener una adecuada formulación tentativa de la suspensión oral de ibuprofeno. Dichas pruebas, consistieron en evaluar por separado cada uno de los excipientes de acuerdo a su función en la formulación; manteniendo siempre una dosis terapéutica de ibuprofeno del 2 %, seleccionando aquellos excipientes y concentración que mejor resultado presentaran de acuerdo a lo siguiente:

Para los agentes humectantes: Se probaron la glicerina y el propilenglicol a las concentraciones de 2, 2.5 y 3 %; el punto de humectación se consideró cuando se observó la ausencia de flotación de polvos y una mejor incorporación del polvo con el agente humectante formándose una pasta; misma que al adicionar el agua se dispersaba fácilmente.

Para el agente tensoactivo: se evaluó el Tween 80 a la concentración de 0.35 %, con el cual se humectó completamente el polvo sin producir espuma.

Para el agente suspensor: se evaluó una mezcla de Goma xantana- Avicel RC 591 en la proporción de 0.3 : 0.7 que en conjunto representan a la concentración del 1 % dentro de la formulación, en la cual se logró un volumen de sedimentación cercano a la unidad.

Para el agente edulcorante: se trabajó con la sacarosa a la concentración del 30 %, con la cual se disminuyó el sabor amargo del ibuprofeno.

Una vez seleccionados el agente humectante, tensoactivo, suspensor y edulcorante, así como sus respectivas concentraciones, se incorporaron los conservadores Nipagin sódico y Nipazol simple en las concentraciones de 0.18 % y 0.02 % respectivamente. Se utilizó una solución amortiguadora de fosfatos pH= 6 como vehículo, preparada a partir de Fosfato de sodio monobásico monohidratado y Fosfato de sodio dibásico anhidro. Por último se

incorporó el agente saborizante esencia menta a la concentración de 0.2 %, con la finalidad de completar la formulación. Las 6 formulaciones propuestas se muestran en los resultados, Cuadro No. 16

5.3.3.2 Método de Fabricación

A continuación se describe de manera general el método de fabricación utilizado en la elaboración de la suspensión oral pediátrica de ibuprofeno.

1. En un vaso de acero inoxidable, colocar 20 gr de ibuprofeno previamente tamizado por malla No. 80, posteriormente humectarlo tras la incorporación de 3.5 mL de tween 80 y 30 mL de glicerina, agitar hasta obtener una pasta húmeda, adicionar 160 mL de solución amortiguadora pH= 6 como vehículo, para completar la humectación del ibuprofeno, continuar agitando hasta obtener una dispersión homogénea, a temperatura ambiente.
2. En un segundo vaso de acero inoxidable, colocar 3 gr de goma xantana y 7 gr de avicel RC 591 adicionar 400 mL de solución amortiguadora pH=6, agitar mecánicamente a una temperatura de 85° C hasta obtener una solución homogénea completamente libre de grumos.
3. En un tercer vaso de acero inoxidable, colocar 1.8 gr de nipagín sódico y 0.2 gr de nipazol simple como conservadores, así como 300 gr de sacarosa como edulcorante y adicionar 360 mL de amortiguadora pH= 6, agitar mecánicamente a una temperatura de 80° C hasta obtener la disolución completa.
4. La mezcla del tercer vaso pasarla a la mezcla del segundo vaso que es la que contiene goma xantana y avicel RC 591 agitar ambas mezclas mecánicamente a 80° C hasta obtener una dispersión libre de grumos.

5. Adicionar la mezcla del paso anterior previamente llevada a temperatura ambiente al primer vaso que contiene el ibuprofeno, glicerina y tween 80, finalmente adicionar 2 mL del agente saborizante (esencia menta) y agitar mecánicamente esta última mezcla durante 5 minutos a temperatura ambiente.

5.3.3.3 Parámetros evaluados en las Formulaciones Propuestas^{14, 24, 41}

La evaluación de las formulaciones propuestas, fue a través de los siguientes parámetros: Apariencia (características organolépticas), viscosidad, densidad, pH, redispersabilidad, volumen de sedimentación, límites microbianos y valoración.

5.3.3.3.1 Apariencia

Trasvasar 100 mL de la suspensión previamente agitada, a una probeta graduada de 100 mL limpia y seca provista de un tapón y observar contra luz el contenido de la probeta, la suspensión debe ser de color blanca, libre de grumos, partículas extrañas y debe vaciarse con fluidez. Además de tener olor y sabor agradable.

5.3.3.3.2 Viscosidad

Realizar la prueba de viscosidad en un viscosímetro tipo Brookfield usando la aguja S03, a la temperatura de $20^{\circ}\text{C} \pm 0.1^{\circ}\text{C}$ y 100 rpm.

5.3.3.3.3 Densidad

Llevar a cabo la determinación de la densidad a una temperatura de 20°C en un picnómetro de líquidos empleando el método descrito por la British Pharmacopoeia, London, 1988.

5.3.3.3.4 Redispersabilidad

Pasar 100 mL de la suspensión previamente agitada, a una probeta graduada de 100 mL limpia y seca provista de un tapón. Dejar reposar la suspensión durante 96 horas y posteriormente, aplicar una agitación manual suave (girar la probeta 180° y de inmediato regresarla a la posición original) observar que el sedimento formado haya desaparecido, si esto ocurre, reportar que la suspensión es fácilmente redispersable.

5.3.3.3.5 Volumen de Sedimentación

Trasvasar 100 mL de la suspensión previamente agitada, a una probeta graduada de 100 mL limpia y seca provista de un tapón. Medir el volumen inicial ocupado por la suspensión (Vo). Dejar reposar 96 horas y medir el volumen del sedimento formado (Vu).

Calcular el volumen de sedimentación mediante la siguiente fórmula:

$$F = \frac{\text{Volumen del sedimento formado (Vu)}}{\text{Volumen inicial ocupado por la suspensión (Vo)}}$$

El volumen de sedimentación (F) debe ser cercano a la unidad.⁴

5.3.3.3.6 pH

Llevar a cabo la determinación del pH de la suspensión empleando el método descrito por la British Pharmacopoeia, London, 1988. El límite de pH debe estar entre 5.5-6.5.¹⁴

5.3.3.3.7 Límites Microbianos

Llevar a cabo la prueba de límites microbianos de la suspensión empleando el método descrito por la British Pharmacopoeia, London, 1988. La muestra no debe contener más de 100 UFC/mL de mesófilos aerobios y no más de 10 UFC/mL de hongos y levaduras y debe estar libre de microorganismos patógenos. Las siglas UFC significan: unidades formadoras de colonias.⁴⁶

5.3.3.3.8 Valoración

El método utilizado se describe en el apartado del método analítico

5.3.4 MÉTODO ANALÍTICO

Dado que en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, el método analítico para valorar una suspensión oral de ibuprofeno no se reporta y los métodos analíticos encontrados en la United States Pharmacopeia XXIII y British Pharmacopeia, London, 1988 son por CLAR (Cromatografía de líquidos de alta resolución), se implementó un método analítico alternativo para el control de calidad de la suspensión desarrollada el cual fue por Espectrofotometría Ultravioleta y consiste en lo siguiente:

Tomar el equivalente a 25000 µg de Ibuprofeno de la suspensión y pasar a un matraz aforado de 100 mL, llevar al aforo con una solución de hidróxido de sodio 0.1 M, haciendo una concentración de 250 µg/mL, agitar la solución mecánicamente durante 5 minutos y posteriormente centrifugar a 3000 rpm durante 3 minutos, finalmente etiquetar como solución problema.

Preparar una solución de ibuprofeno estándar a una concentración de 250 µg/mL en 0.1 M de hidróxido de sodio. Proceder a leer ambas soluciones en un Espectrofotómetro Ultravioleta a 272 nm. (máximo de absorción) Emplear la solución de hidróxido de sodio 0.1 M como blanco de ajuste. Utilizar la siguiente fórmula para conocer la concentración de la solución problema:

$$Cx = \frac{Ax \cdot Ce}{Ae}$$

Donde:

Cx: Es la concentración de la solución problema

Ax: Es la absorbancia de la solución problema

Ce: Es la concentración de la solución estándar

Ae: Es la absorbancia de la solución estándar

Con el fin de demostrar que la respuesta del método analítico, es lineal, específica, exacta, repetible y reproducible, y tomando en cuenta que el método es tan solo como control de calidad, se llevaron a cabo los siguientes parámetros de validación:

5.3.4.1 Linealidad del Sistema^{29, 30, 47, 48}

Determinar la linealidad del sistema construyendo una curva de calibración (concentración vs absorbancia) utilizando 5 diluciones en las concentraciones de 200 µg/mL, 225 µg/mL, 250 µg/mL, 275 µg/mL y 300µg/mL, que corresponden a (80, 90, 100, 110 y 120 % respectivamente) preparadas a partir de una misma solución patrón y haciendo al análisis cuando menos por duplicado para cada dilución, considerar a la concentración de 250 µg/mL como el 100 %.

Criterio de Aceptación:

$$C.V \leq 1.5 \%, \quad r \geq 0.99, \quad r^2 \geq 0.98$$

C.V= Coeficiente de variación

r= Coeficiente de correlación

r²= Coeficiente de determinación

5.3.4.2 Precisión del Sistema^{29, 30, 47, 48}

Determinar la precisión del sistema con el análisis por sextuplicado de una misma solución patrón de 250 µg/mL de concentración correspondiente al 100 % establecido en la linealidad del sistema.

Criterio de Aceptación:

$$C.V \leq 1.5 \%$$

5.3.4.3 Linealidad del Método^{29, 48}

Determinar la linealidad del método a través de cinco cantidades diferentes de la sustancia de interés 200, 225, 250, 275 y 300 µg, que corresponden a (80, 90, 100, 110 y 120 % respectivamente) a las cuales se les adiciona el mismo volumen 1.25 mL de placebo, cada una de manera independiente, haciendo los análisis por triplicado.

Al mismo tiempo se realizó una determinación del estándar, correspondiente al 100 % del activo, siguiendo la misma metodología.

Criterio de Aceptación:

Cantidad adicionada vs cantidad recuperada: $m \approx 1$, $b \approx 0$, $r^2 \geq 0.98$, $C.V \leq 3\%$.

Promedio de recobro: 97-103 %

5.3.4.4 Especificidad del Método ^{29,48}

Evaluar la especificidad mediante un análisis efectuado bajo el método propuesto y trabajando todas y cada una de las muestras a un mismo nivel el del 100 %. Comparar los espectros ultravioleta correspondientes a: a) estándar solo, b) materia prima sola, c) placebo solo, d) placebo más estándar, e) placebo más materia prima, f) suspensión

Criterio de Aceptación:

Confirmar por medio de una comparación de espectros ultravioleta que el método desarrollado es capaz de cuantificar la sustancia de interés sin que exista interferencia de otras sustancias presentes.

5.3.4.5 Precisión (Reproducibilidad) ^{29,48}

Determinar la precisión del producto en la concentración del 100 % (250 µg/mL), analizada por un solo analista, en tres días diferentes y por sextuplicado.

Al mismo tiempo realizar una determinación de un estándar, correspondiente al 100 % del activo, siguiendo la misma metodología.

Criterio de Aceptación:

$C.V \leq 3\%$

5.3.4.6 Exactitud y Repetibilidad al 100 % ^{29,48}

Determinar la exactitud y la repetibilidad de, cuando menos, seis placebos cargados de manera independiente a una concentración correspondiente al 100 % (250 µg/mL).

De la misma manera realizar una determinación del estándar, correspondiente al 100 % del activo, siguiendo la misma metodología.

Criterio de Aceptación:

C.V $\leq 3 \%$

Promedio de recobro: 97-103 %

El por ciento recuperado y el C.V deben estar de acuerdo al correspondiente para un método químico y espectrofotométrico.

5.3.5 CICLAJE

Con la finalidad de evaluar la estabilidad física de la formulación final propuesta, llevar a cabo estudios de ciclaje, utilizando condiciones de temperatura de refrigeración (4°C), temperatura ambiente, 40°C y 60°C . El procedimiento a seguir fue el siguiente:

Elaborar tres lotes piloto de un litro cada uno de la formulación final propuesta, llevar a cabo el análisis de producto terminado a cada lote de suspensión elaborada evaluando los parámetros de: apariencia (características organolépticas), viscosidad, densidad, redispersabilidad, volumen de sedimentación, pH, límites microbianos y valoración del principio activo.

Una vez confirmado que cada lote cumple con los parámetros establecidos, acondicionar cada lote, de tal manera que resulten dos muestras de cada lote para cada condición de temperatura a evaluar, colocar las muestras previamente identificadas a condiciones de temperatura de 4°C , temperatura ambiente, temperatura de 40°C y 60°C . Cada 24 horas ir cambiando las muestras de condición de tal manera que pasen por las cuatro condiciones evaluadas, hasta completar el periodo de 15 días.

Al término del estudio realizar a los tres lotes los mismos controles efectuados como producto terminado en la etapa inicial y verificar que no existan cambios significativos en las propiedades de la suspensión.

VI. RESULTADOS

6.1 ANÁLISIS DE MATERIA PRIMA

En el Cuadro No. 9 se muestran en forma resumida los resultados del análisis realizado al ibuprofeno materia prima, de acuerdo con la monografía de la British Pharmacopoeia, London, 1988.

Cuadro No. 9 Análisis al Ibuprofeno

ANÁLISIS	ESPECIFICACIÓN	RESULTADOS
<i>Descripción</i>	Polvo blanco, cristalino, olor y sabor suaves característicos	Cumple
<i>Ensayos de identidad</i>	A. Espectrofotometría UV El espectro de absorción de la muestra corresponde a la de la sustancia de referencia.	Cumple (Ver Figura No. 5, anexo)
	B. Espectroscopia IR El espectro de absorción de la muestra corresponde a la de la sustancia de referencia	Cumple (Ver Figura No. 6, anexo)
	C. cromatografía en capa fina La mancha del estándar corresponde a la de la muestra de ibuprofeno a analizar ($R_f=0.6$)	Cumple ($R_f= 0.6$)
<i>Residuo de la ignición</i>	No más de 0.5 %	0.0765
<i>Pérdida por secado</i>	No más de 0.5 %	0.0861
<i>Valoración</i>	Este contiene no menos de 98.5 % y no más de 1001.0 % de ibuprofen	99.93 % (Ver Figura No. 7, anexo)*

* Determinada por Calorimetría Diferencial de Barrido

6.2 PREFORMULACIÓN

6.2.1 Solubilidad

La prueba de solubilidad para el ibuprofeno, se realizó conforme lo establecido en la British Pharmacopoeia, London, 1988 y los resultados se muestran en el Cuadro No. 10

Cuadro No. 10 Solubilidad del Ibuprofeno Materia Prima

Disolvente	Criterio
<i>Diclorometano</i>	Poco soluble
<i>Metanol</i>	Soluble
<i>Acetato de etilo</i>	Ligeramente soluble
<i>Cloroformo</i>	Poco soluble
<i>Éter</i>	Fácilmente soluble
<i>Alcohol etílico absoluto</i>	Soluble
<i>Agua destilada</i>	Insoluble
<i>NaOH 0.1 M</i>	Muy soluble
<i>Alcohol 96°</i>	Fácilmente soluble
<i>Acetona</i>	Fácilmente soluble

6.2.2 Punto de Fusión

El punto de fusión reportado en la literatura para el ibuprofeno es de 75° C a 78° C, y el determinado experimentalmente fue de 75° C para el estándar y 75° C para la muestra de ibuprofeno.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

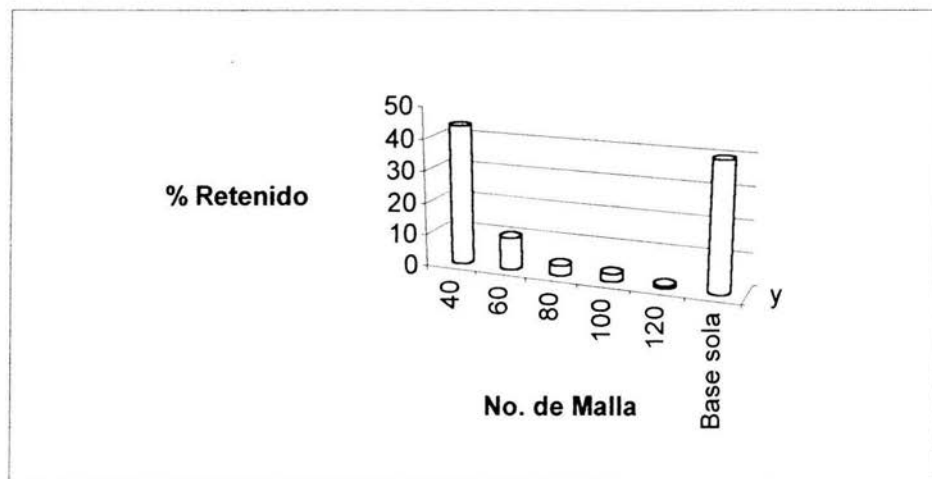
6.2.3 Distribución del Tamaño de Partícula

En el Cuadro No. 11 se muestra el resultado de la prueba de distribución de tamaño de partícula, y en la Figura No. 8 se observa dicho resultado gráficamente.

Cuadro No. 11 Distribución del Tamaño de Partícula del Ibuprofeno

No. de malla	Abertura de la malla (μm)	Cantidad de ibuprofeno Retenida (g)	Porcentaje retenido (%)
40	420	4.11	43.66
60	250	0.95	10.13
80	180	0.29	3.14
100	150	0.23	2.47
120	125	0.07	0.76
Base sola	-	3.72	39.77

Figura No.8 Distribución del Tamaño de Partícula del Ibuprofeno



Como se aprecia gráficamente, en la malla No. 40 se obtuvo el porcentaje más alto del activo retenido, sin embargo se observa que en la base sola hay un porcentaje elevado de activo retenido; lo que hace suponer la presencia de material fino.

6.2.4 Estabilidad del Principio Activo en Estado Sólido y a diferentes pH's

Los resultados de los estudios de estabilidad del ibuprofeno en estado sólido se muestran en el Cuadro No. 12 y los resultados de los estudios de estabilidad del ibuprofeno a diferentes pH's se muestran en el Cuadro No. 13

Cuadro No. 12 Estabilidad del Ibuprofeno en Estado Sólido

Condición	Muestreo (semanas)						Rf Inicial	Rf A los 45 días
	1	2	3	4	5	6		
<i>Temperatura</i> <i>60 ° C</i>	-	-	-	-	-	-	0.5936	0.5935
<i>Luz</i> <i>(Blanca)</i>	-	-	-	-	-	-	0.5936	0.5936
<i>Humedad Relativa</i> <i>60 %</i>	-	-	-	-	-	-	0.5935	0.5935

- Sin degradación

Estándar Rf=0.5936
Duración del estudio 45 días

Cuadro No. 13 Estabilidad del Ibuprofeno a diferentes pH's

Condición	Muestreo (semanas)						Rf Inicial	Rf A los 45 días
	1	2	3	4	5	6		
<i>pH= 5</i> <i>40° C</i>	-	-	-	-	*	*	0.5997	0.5997 0.5120
<i>pH= 6</i> <i>40° C</i>	-	-	-	-	-	-	0.5999	0.5998
<i>pH= 7</i> <i>40° C</i>	-	-	-	-	*	*	0.5997	0.5995 0.5278
<i>pH= 8</i> <i>40° C</i>	-	-	-	*	*	*	0.5995	0.5994 0.5325

- Sin degradación
* Con degradación

Estándar Rf=0.6
Duración del estudio 45 días

6.2.5 Estabilidad del Principio Activo en Solución

Los resultados de los estudios de estabilidad del ibuprofeno en solución se muestran en el Cuadro No. 14

**Cuadro No. 14 Estabilidad del Ibuprofeno en Solución
(Reacciones Degradativas)**

Reacción	Resultado	Rf
<i>Hidrólisis ácida</i>	Sin degradación	0.6936
<i>Hidrólisis básica</i>	No es posible apreciarlo	-----
<i>Oxidación</i>	Con degradación	0.6936
<i>Reducción</i>	Sin degradación	0.6936

Estándar Rf= 0.6936

En esta prueba el ibuprofeno fue sometido a condiciones drásticas de reacción, el cual en el caso de la hidrólisis básica se formó una gelatina y una vez revelada una placa cromatografica con una muestra de esta gelatina no se observó ninguna mancha por lo tanto no se determinó el Rf, en el caso de la oxidación al revelar una placa cromatografica se observaron dos manchas una de las cuales no correspondía a la de la solución estándar utilizada para comparación por lo tanto se concluyó que hay una posible degradación.

6.2.6 Compatibilidad Fármaco-Excipiente

En el Cuadro No. 15 se muestran los resultados de la prueba de compatibilidad entre el ibuprofeno materia prima con los excipientes seleccionados para formular en suspensión oral, el análisis fue llevado a cabo en una relación 1: 1 fármaco-excipiente; evaluando mediante un análisis por cromatografía en capa fina, el estudio duró 45 días y se utilizaron dos condiciones temperatura de 60° C y luz blanca.

Cuadro No. 15 Compatibilidad del Ibuprofeno-Excipiente

Función del excipiente	Mezcla ibuprofeno- excipiente	Condición					
		60 ° C			Luz blanca		
			Rf Inicial	Rf Final		Rf Inicial	Rf Final
<i>Agente humectante</i>	Glicerina	-	0.6	0.6	-	0.6	0.6
	Propilenglicol	-	0.5999	0.5998	-	0.5999	0.5998
	Polietilenglicol líquido	*	0.5998	0.5998 0.3567	-	0.5998	0.5998
<i>Agente suspensor</i>	Goma xantana	-	0.6	0.6	-	0.6	0.6
	Carboximetil celulosa (CMC)	*	0.599	0.599 0.237	-	0.599	0.599
	Goma arábica	-	0.6	0.6	-	0.599	0.599
	Avicel RC 591	-	0.6	0.6	-	0.6	0.6
	Furosa	*	0.6	0.599 0.569	-	0.6	0.599
<i>Agente conservador</i>	Nipagin sódico	-	0.6	0.599	-	0.6	0.6
	Benzoato de sodio	*	0.6	0.6 0.478	*	0.6	0.6 0.513
	Nipazol simple	-	0.6	0.6	-	0.6	0.6
<i>Agente tensoactivo</i>	Tween 80	-	0.599	0.599	-	0.6	0.6
	Lauril sulfato de sodio	-	0.599	0.599	-	0.599	0.599
<i>Edulcorante</i>	Sacarosa	-	0.6	0.6	-	0.6	0.6
<i>Agente saborizante</i>	Sabor vainilla	*	0.599	0.599 0.369	-	0.599	0.599
	Sabor piña	-	0.6	0.6	-	0.6	0.6
	Sabor limón	-	0.599	0.599	*	0.599	0.599 0.491
	Esencia menta	-	0.6	0.6	-	0.6	0.6
<i>Agentes antioxidantes</i>	Metabisulfito de sodio	*	0.599	0.599 0.563	-	0.599	0.599
	Bisulfito de sodio	*	0.599	0.599 0.432	-	0.598	0.598
<i>Agentes reguladores de pH</i>	Fosfato de sodio monobásico monohidratado	-	0.6	0.6	-	0.6	0.6
	Fosfato de sodio dibásico anhidro	-	0.599	0.599	-	0.6	0.6

- Sin degradación

* Con degradación

Estándar Rf= 0.6

Duración del estudio 45 días

6.3 FORMULACIÓN

6.3.1 Formulaciones Propuestas para la Suspensión Oral Pediátrica de Ibuprofeno

De acuerdo a las pruebas preliminares realizadas a la formulación, para establecer tipo y concentración de excipientes para la suspensión oral pediátrica de ibuprofeno, se obtuvieron las siguientes formulaciones que se muestran en el Cuadro No. 16

Cuadro No. 16 Formulaciones Propuestas para la Suspensión Oral Pediátrica de Ibuprofeno

Materia prima	Fórmulas (%)*					
	A	B	C	D	E	F
<i>Ibuprofeno</i>	2	2	2	2	2	2
<i>Glicerina</i>	2	2.5	3	-	-	-
<i>Propilenglicol</i>	-	-	-	2	2.5	3
<i>Tween 80</i>	0.35	0.35	0.35	0.35	0.35	0.35
<i>Goma xantana</i>	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
<i>Avicel RC 591</i>	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7
<i>Nipagin sodico</i>	0.18	0.18	0.18	0.18	0.18	0.18
<i>Nipazol simple</i>	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
<i>Sacarosa</i>	30	30	30	30	30	30
<i>Esencia menta</i>	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
<i>Vehículo</i> <i>Buffer de fosfatos</i> <i>pH= 6</i>	100 c.b.p	100 c.b.p	100 c.b.p	100 c.b.p	100 c.b.p	100 c.b.p

* % w/v

6.3.2 Parámetros evaluados a las Formulaciones Propuestas para la Suspensión Oral Pediátrica de Ibuprofeno

A cada una de las seis formulaciones propuestas se les realizó los controles requeridos para una suspensión oral (Ver Cuadro No. 17) Estableciendo con esto una fórmula tentativa que cumpla con los parámetros de calidad establecidos. Obteniéndose que la formulación C es la que mejor cumple especificaciones. (Ver Cuadro No. 18)

Cuadro No. 17 Pruebas de Control de Calidad Realizadas a cada una de las 6 Formulaciones Propuestas para la Suspensión Oral Pediátrica de Ibuprofeno.

Prueba	Formulación					
	A	B	C	D	E	F
<i>Apariencia:</i> <i>Suspensión homogénea, libre de grumos y partículas extrañas.</i> <i>Debe vaciarse con fluidez</i> <i>Características organolépticas:</i> <i>Color blanca, con olor y sabor agradable</i>	cumple	cumple	cumple	No cumple	No cumple	No cumple
<i>Redispersabilidad:</i> <i>La suspensión debe redispersar fácilmente</i>	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple	cumple
<i>Viscosidad</i> <i>(centistokes)</i>	52.77	97.08	115.27	59.16	63.88	86.25
<i>pH:</i> <i>5.5 – 6.5</i>	5.75	5.74	5.74	5.72	5.72	5.74
<i>Volumen de Sedimentación:</i> <i>Ideal=1</i>	0.9849	0.9945	0.9959	0.996	0.9986	0.9946
<i>Valoración</i> ¹³ <i>No menos de 90 y no más de 110</i>	96.75	96.90	97.02	89.90	91.05	93.45

Cuadro No. 18 Formulación Final (C)

FÓRMULA: Cada 100 mL contienen:

Componente	Cantidad en gr	(%) w/v
Ibuprofeno	2	2
Glicerina	3	3
Tween 80	0.35	0.35
Goma xantana	0.3	0.3
Avicel RC 591	0.7	0.7
Nipagin sodico	0.18	0.18
Nipazol simple	0.02	0.02
Sacarosa	30	30
Esencia Menta	0.2	0.2
Vehículo Amortiguadora de fosfatos pH= 6 c.b.p 100 ml	-	100 c.b.p

6.4 MÉTODO ANALÍTICO

6.4.1 Validación del Método Analítico

Cuadro No. 19 Linearidad del Sistema

Nivel (%)	Absorbancia	Concentración (µg/mL)
80	0.283	200
90	0.313	225
100	0.349	250
110	0.384	275
120	0.419	300

Nota: El valor que aparece en la absorbancia representa el promedio de tres determinaciones

Criterio de Aceptación:

$$r \geq 0.99$$

$$r^2 \geq 0.98$$

$$C.V. \leq 1.5 \%$$

Resultado:

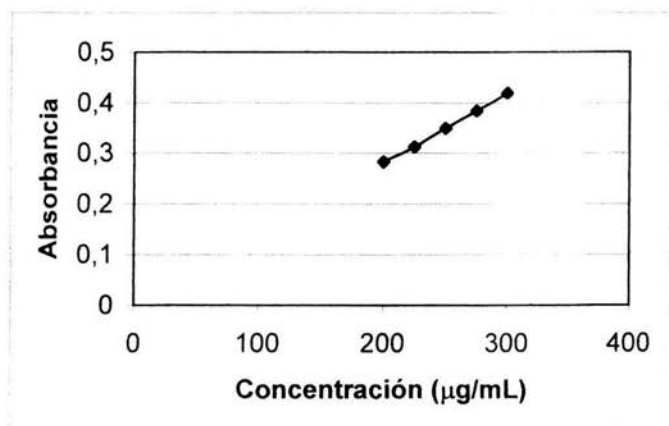
$$r = 0.9985$$

$$r^2 = 0.9970$$

$$C.V. = 1.04 \%$$

Por lo tanto el Sistema es Lineal

Figura No. 9 Gráfica de Linearidad del Sistema



Cuadro No. 20 Precisión del Sistema

Concentración (µg/mL)	Absorbancia
200	0.28
	0.291
	0.28
	0.281
	0.283
	0.282
225	0.314
	0.312
	0.314
	0.313
	0.313
	0.312
250	0.348
	0.349
	0.349
	0.349
	0.348
	0.347
275	0.383
	0.386
	0.385
	0.383
	0.384
	0.383
300	0.417
	0.418
	0.420
	0.419
	0.418
	0.419

Criterio de Aceptación:

$$C.V \leq 1.5 \%$$

Resultado

$$C.V= 1.21 \%$$

Por lo tanto el Sistema es Preciso

Cuadro No. 21 Linearidad del Método

Nivel (%)	Cantidad Adicionada (µg)	Cantidad Recuperada (µg)	% Recuperado
80	201	188.91	93.99
	200	188.90	94.45
	202	188.92	93.52
90	225	214.96	95.53
	226	214.97	95.11
	226	214.99	95.12
100	252	241.73	95.92
	251	241.71	96.29
	250	241.69	96.67
110	275	268.4	97.6
	274	268.2	97.88
	276	268.6	97.31
120	298	295.71	99.23
	299	295.71	98.89
	302	295.73	97.92

Criterio de Aceptación:

$$m \approx 1$$

$$b \approx 0$$

$$r^2 \geq 0.98.$$

$$C.V \leq 3\%.$$

Resultado:

$$m = 1.08$$

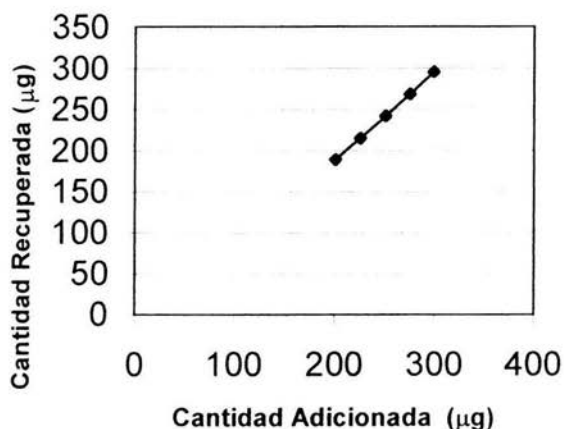
$$b = - 28.96$$

$$r^2 = 0.9990$$

$$C.V = 1.80$$

Por lo tanto el Método es Lineal

Figura No. 10 Gráfica de Linearidad del Método



Especificidad del Método

En el parámetro de especificidad, tal como se observa en la Figura No. 11 del anexo, se obtuvo un método capaz de cuantificar la sustancia de interés sin que exista interferencia de otras sustancias presentes.

Cuadro No. 22 Precisión (Reproducibilidad)

	Día		
	1	2	3
<i>Analista</i>	97.30	97.90	97.30
	97.11	96.50	96.80
	96.28	97.25	96.55
	96.25	97.70	97.75
	97.80	96.99	97.01
	96.39	96.40	97.95
<i>C.V</i>	0.6062 %	0.5765 %	0.5124 %
<i>C.V ≤ 3 %</i>	Cumple	Cumple	Cumple

Cuadro No. 23 Exactitud y Repetibilidad al 100 %

Cantidad Adicionada (µg)	Cantidad Recuperada(µg)	% Recuperado	C.V	Criterio C.V ≤ 3 %
252	242.67	96.29	0.2593	Cumple
250	240.37	96.14		
250	241.25	96.5		
252	242.80	96.34		
251	242.71	96.69		
251	243.19	96.88		
251	243.24	96.90	0.3113	Cumple
252	243.12	96.47		
251	244.17	97.27		
251	243.49	97		
252	242.97	96.41		
250	242.37	96.94		
250	241.02	96.40	0.3538	Cumple
251	242.91	96.77		
252	242.70	96.30		
251	241.71	96.29		
252	244.76	97.12		
252	244.56	97.04		

Cada coeficiente de variación obtenido, representa un análisis evaluado al nivel del 100 %, realizado por sextuplicado

Criterio de Aceptación:

Promedio de recobro: 97-103 %

Resultado:

96.65 %

6.5 CICLAJE

Cuadro No. 24 Análisis Inicial efectuado a los Tres Lotes de la Suspensión Oral Pediátrica de Ibuprofeno (Formulación C) Sometidos al Estudio de Ciclaje

Parámetro	Lote 1	Lote 2	Lote 3
Apariencia: <i>Suspensión homogénea, libre de grumos y partículas extrañas. Debe vaciarse con fluidez</i> Características organolépticas: <i>Color blanca, con olor y sabor agradable</i>	<i>cumple</i>	<i>cumple</i>	<i>cumple</i>
Viscosidad <i>(centistokes)</i>	100	97.5	98
Densidad	1.1262	1.1299	1.1313
Redispersabilidad: <i>La suspensión debe redispersar fácilmente</i>	<i>cumple</i>	<i>cumple</i>	<i>cumple</i>
Volumen de Sedimentación: <i>Ideal=1</i>	0.996	0.996	0.996
pH: <i>5.5 – 6.5</i>	5.73	5.74	5.73
Límites microbianos Mésófilos aerobios <i>(No más de 100 UFC/mL)</i> Hongos y Levaduras <i>(No más de 10 UFC/mL)</i>	Mésófilos aerobios <i>0 UFC/mL</i> Hongos y Levaduras <i>0 UFC/mL</i>	Mésófilos aerobios <i>0 UFC/mL</i> Hongos y Levaduras <i>0 UFC/mL</i>	Mésófilos aerobios <i>0 UFC/mL</i> Hongos y Levaduras <i>0 UFC/mL</i>
* Valoración¹³ <i>No menos de 90 y no más de 110</i>	96.97	97.10	97.05

* La valoración se hizo por triplicado

Cuadro No. 25 Análisis Final efectuado a los Tres Lotes de la Suspensión Oral Pediátrica de Ibuprofeno (Formulación C) Sometidos al Estudio de Ciclaje después de 15 días

Parámetro	Lote 1	Lote 2	Lote 3
Apariencia: <i>Suspensión homogénea, libre de grumos y partículas extrañas.</i> <i>Debe vaciarse con fluidez</i> Características organolépticas: <i>Color blanca, con olor y sabor agradable</i>	<i>cumple</i>	<i>cumple</i>	<i>cumple</i>
Viscosidad <i>(centistokes)</i>	99.5	97.1	97.75
Densidad	1.1261	1.1286	1.1274
Redispersabilidad: <i>La suspensión debe redispersar fácilmente</i>	<i>cumple</i>	<i>cumple</i>	<i>cumple</i>
Volumen de Sedimentación: <i>Ideal=1</i>	0.996	0.996	0.996
pH: 5.5 – 6.5	5.73	5.74	5.73
Límites microbianos Mesófilos aerobios <i>(No más de 100 UFC/mL)</i>	Mesófilos aerobios 0 UFC/mL	Mesófilos aerobios 0 UFC/mL	Mesófilos aerobios 0 UFC/mL
Hongos y Levaduras <i>(No más de 10 UFC/mL)</i>	Hongos y Levaduras 0 UFC/mL	Hongos y Levaduras 0 UFC/mL	Hongos y Levaduras 0 UFC/mL
* Valoración¹³ <i>No menos de 90 y no más de 110</i>	96.95	97.01	96.88

* La valoración se hizo por triplicado

VII. ANÁLISIS DE RESULTADOS

Dado que las enfermedades reumáticas no son solo un problema exclusivo de los adultos y ancianos sino que también un problema frecuente en jóvenes y niños específicamente la artritis reumatoide.^{5, 6, 7, 10} Se desarrolló una formulación de una suspensión oral pediátrica de ibuprofeno por ser un principio activo que presenta menores reacciones secundarias en relación a otros fármacos y ser una forma farmacéutica de fácil administración en niños. Cabe mencionar que en base a la información obtenida, se conoce que la patente original europea que pertenece a los laboratorios Wyeth no ha vencido, sin embargo aquí en México hay una licencia otorgada a los laboratorios Loeffler para producirla, por lo tanto es factible desarrollar un medicamento de este tipo.^{49, 50, 51, 52}

Dada la importancia de conocer la pureza de la materia prima de Ibuprofeno se procedió en primera instancia a realizar su control de calidad de acuerdo a su monografía de la British Pharmacopoeia, London. 1988, encontrándose que al realizar los ensayos de identidad los cuales fueron, espectrofotometría ultravioleta visible, espectroscopía infrarroja, punto de fusión y cromatografía en capa fina y al ser comparadas con un estándar se observó que si cumplían con la especificación, en la descripción de la materia prima se realizó un examen organoléptico, debido a que proporciona datos importantes para determinar la necesidad de enmascarar olores y sabores, de lo cuál se observó que sí se requería utilizar un saborizante y un edulcorante para la suspensión, puesto que el ibuprofeno tiene un sabor amargo. Posteriormente se determinó el residuo de ignición, así como la pérdida por secado encontrándose que cumplen especificaciones. La Calorimetría Diferencial de Barrido sirvió para determinar el % de pureza del fármaco; obteniendo que la materia prima de ibuprofeno está dentro del intervalo establecido. (Ver Cuadro No. 9) y (Figura No. 7)

En lo que respecta a los estudios de preformulación, se realizó la prueba de solubilidad obteniendo que el fármaco es insoluble en agua, esto debido probablemente a la presencia de más de diez átomos de carbono en su estructura haciendo que los puentes de hidrógeno formados con el agua se rompan causando con esto la insolubilidad del ibuprofeno en el agua.⁵³ En el estudio de distribución del tamaño de partícula se mostró que el mayor % retenido del activo fué en malla No. 40 y se observó además la existencia de material fino;

resultado relevante para establecer una homogenización del tamaño de partícula en la forma farmacéutica (Ver Cuadros No. 10 y No. 11) y (Figura No. 8)

Los resultados de estabilidad del ibuprofeno en estado sólido en las condiciones de 60 °C, luz blanca y húmeda relativa al 60 % no se mostró degradación alguna, por lo que la materia prima de ibuprofeno se consideró estable (Ver Cuadro No. 12)

Los resultados de estabilidad del ibuprofeno a diferentes pH's, mostraron la necesidad de utilizar una solución amortiguadora pH=6 para mantener éste y prevenir posible degradación del activo a otros pH's. (Ver Cuadro No. 13)

En los estudios del ibuprofeno en solución se observó que solo hubo degradación en la reacción de oxidación lo cual pudo deberse a las condiciones altamente drásticas utilizadas, de tal manera que hicieron que el anillo aromático que forma parte de la estructura del ibuprofeno se oxidara. En la reacción de hidrólisis básica no se efectuó la CCF debido a que se formó un producto gelatinoso que hacía difícil tomar la muestra. (Ver Cuadro No. 14)

De los estudios de compatibilidad fármaco-excipiente, se obtuvo que, de todos los excipientes evaluados solo ocho no fueron compatibles con el ibuprofeno los cuales fueron: polietilenglicol líquido, carboximetil celulosa, furosa, benzoato de sodio, metabisulfito de sodio, bisulfito de sodio, sabor vainilla y limón; por lo tanto se descartaron para el estudio de formulación (Ver Cuadro No. 15)

A partir de los excipientes compatibles con el ibuprofeno se realizaron estudios de formulación en los cuáles se utilizó una dosis terapéutica del 2 % de ibuprofeno, se fijó una concentración del 0.35 % de tween 80 debido a que a esta concentración ayudaba a una completa humectación del polvo, de los agentes suspensores compatibles se evaluaron primero solos y después mezclas, encontrándose que la mezcla Avicel RC 591-Goma Xantana fue la que mejor funcionaba como suspensor debido a que con esta mezcla la suspensión presentaba un volumen de sedimentación cercano a la unidad, y el poco material

sedimentado fácilmente redispersaba. Se utilizó Nipagin Sódico y Nipazol Simple en las concentraciones de 0.18 % y 0.02 % respectivamente como conservadores y finalmente se empleó sacarosa al 30 % así como esencia menta al 0.2 % ya que a estas concentraciones se enmascaró el sabor amargo del ibuprofeno.

Con todos estos estudios previos se establecieron seis formulaciones tentativas para la suspensión oral pediátrica de ibuprofeno, a las cuales se les realizó los controles correspondientes a suspensiones, encontrándose que la formulación C es la que mejor cumple estos. (Ver Cuadros No. 16 y No. 17)

Con el método espectrofotométrico alterno implementado se logró cuantificar el porcentaje del ibuprofeno dentro de la suspensión. Además de que mediante la validación del método analítico se demostró que este es lineal en su respuesta, específico y preciso como método de control de calidad pero no es exacto, debido a que el promedio de recobro esta por debajo del criterio de aceptación (97-103 %), y esto pudo deberse a que durante la preparación de la muestra problema para la lectura no se prolongó el tiempo de agitación que permitiera una mejor separación del principio activo de los excipientes y por lo tanto no se tuviera una buena extracción del activo, dando como consecuencia este resultado. (Ver Cuadros No. 19, 20, 21, 22 y 23)

Finalmente la formulación final se sometió a un estudio de ciclaje en el cual se realizó al inicio del estudio una determinación de los controles que se marca para una suspensión como producto terminado y al término de 15 días se volvieron a determinar dichos controles obteniendo que no hubo modificaciones considerables en las características de las suspensiones. (Ver Cuadros No. 24 y 25)

VIII. CONCLUSIONES

Se concluye que el lote de ibuprofeno analizado durante el estudio cumple con las especificaciones que marca la British Pharmacopoeia, London. 1988 , como materia prima, por lo que es factible su utilización para estudios de preformulación y formulación.

Durante el estudio de preformulación, al realizar la caracterización fisicoquímica del ibuprofeno, y evaluar su estabilidad en estado sólido a (60° C, luz blanca, Humedad Relativa al 60 %) y a diferentes pH's, su estabilidad en solución y compatibilidad fármaco-excipiente a diferentes condiciones, se concluye que el fármaco es un candidato para ser formulado como suspensión oral pediátrica.

Con el estudio de formulación realizado, se logró obtener 6 formulaciones tentativas de la suspensión oral pediátrica de ibuprofeno, las cuales mediante la determinación de los controles que se marca para suspensiones se llegó a la conclusión de que la formulación C es la que mejor cumplía especificaciones.

Mediante la implementación y el estudio de validación del método analítico, se demostró su confiabilidad para llevar a cabo el seguimiento y control del ibuprofeno en la formulación.

Finalmente mediante un estudio de ciclaje se concluyó, que la formulación final propuesta es física, química y microbiológicamente estable.

IX. SUGERENCIAS

1. Someter la formulación final a un estudio de estabilidad acelerada de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-1993, Estabilidad de Medicamentos, para medicamentos con fármacos conocidos.
2. Someter la formulación final a un estudio de estabilidad a largo plazo de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-1993, Estabilidad de Medicamentos, para medicamentos con fármacos conocidos.
3. Escalamiento de la suspensión a mayor escala y observar la reproducibilidad de sus características.

X. REFERENCIAS

1. Smith CM, Reynard AM. Farmacología. España: Editorial Médica Panamericana, 1993: pp. 393-419, 680-700, 945.
2. Goodman GA, Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW. Las bases farmacológicas de la terapéutica 10ª ed. México:Mc Graw-Hill Interamericana Editores, 2001: pp. 675, 684-687, 1551-1571, 1863.
3. Katzung BG. Farmacología básica y clínica. 2ª edición. México: El Manual Moderno, 1994: pp. 613-636.
4. Reminton. Farmacia 19ª ed. España: Medica Panamericana, 1998: pp. 406-411, 1842, 1843, 2219-2241, 2323-2325.
5. Hospital General de México. "Clínica del dolor". (Internet) Fecha de consulta: 17 de Junio del 2003 [www. hgm.salud.gob.mx/servmed/u_dolor_guias_7b.html](http://www.hgm.salud.gob.mx/servmed/u_dolor_guias_7b.html)
6. Ríos L. "Cada vez más casos de artritis juvenil e infantil". (Internet) Fecha de consulta: 25 de octubre del 2004 a las 10:00 PM. www.revistavertigo.com/historico/1-3-2003/reportaje4.html
7. Delgado VE. "Reumatología pediátrica". Educación Médica Continúa S.A de C.V (Internet) Fecha de consulta: 25 de octubre del 2004, www.drscope.com/pac/mg-2/6/mg2t6_p60.htm
8. Sociedad Mexicana de Reumatología. "Artritis infantil". Educación Médica Continúa S.A de C.V (Internet) Fecha de consulta: 25 de octubre del 2004. www.tusalud.com.mx/140101.htm.
9. Lugo A. "Artritis reumatoide". (Internet) Fecha de consulta: 25 de octubre del 2004. www.saludymedicinas.com.mx/articulo2.asp?id=851.
10. Carreño MR. "Existe la artritis en los niños". (Internet) Fecha de actualización: 23 de julio del 2004. Fecha de consulta: 25 de octubre del 2004. www.mipediatra.com.mx/infantil/artritis.htm.

11. Floréz J, Armijo JA, Mediavilla A. Farmacología humana. 2ª ed España: Ediciones Científicas y Técnicas Masson, 1992: pp. 315-341, 809-823.
12. Moffat AC. Clarke's isolation and identification of drugs in pharmaceuticals body fluids, and post- mortem material. London: The Pharmaceutical Press, 1986: pp. 677,678.
13. The United States Pharmacopeia XXIII and National Formulary XVIII. United States Pharmacopeial convention 1995: pp. 785, 786.
14. British Pharmacopoeia, London. December 1988, Vol I and II: 613, A72, A73, A74, , A77, A92, A93, A95, A100, A101, A102, A103, A125, A195, A203, A204.
15. Esquivel RC. Vademécum Farmacéutico. 4ª ed México: Vademécum, 1995: p. 537.
16. Rosenstein ES. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas DEF 42ª ed. México, 1996: pp. 289, 493, 670, 1300, 1765.
17. Medical Group "Drug Information" (Internet) Fecha de consulta: 25 de octubre del 2004. [www.medscape.com/druginfo/dosage?drugid=20640 & drugname= Childs+Ibuprofen+...](http://www.medscape.com/druginfo/dosage?drugid=20640&drugname=Childs+Ibuprofen+...)
18. Roman FD. Innovación y desarrollo farmacéutico. 1ª ed. México: Asociación Farmacéutica Mexicana, 1990: pp. 108,109, 272-274.
19. Lachman L, Lieberman H, Kanig J. The theory and practice of industrial pharmacy. 3a ed. USA: Lea & Febiger, 1986: pp. 171-194, 479- 500.
20. Ansel HC, Popovich NG. Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. 5a ed. London: Lea & Febiger, 1990: pp. 99-105, 225-240.
21. Banker GS, Rhodes CT. Modern Pharmaceutics. 2a ed. Marcel Dekker, 1990: pp. 239-259

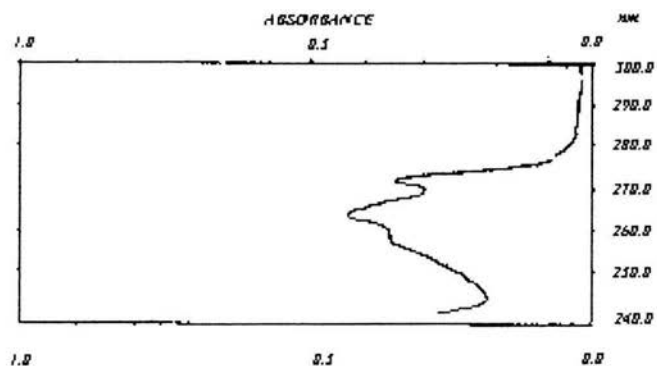
22. Evans R. Determination of Drug Particle Size and Morphology using Optical Microscopy. *Pharmaceutical technology*. March, 1993: pp. 146-152
23. Desarrollo de Nuevos Productos, Instituto Mexicano de Capacitación de la Industria Farmacéutica y Químico Farmacéutico. México. 1997: pp. 35-42
24. Secretaría de Salud, Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-1993, Estabilidad de medicamentos: 59-64
25. Fubora JO, Notari RE. Influence of pH, Temperature and Buffer on Cefepime Degradation Kinetics and Stability Predictions in Aqueous Solutions. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. December 1998; vol.87, 12: pp. 1572-1576
26. Farmer Sherri, Anderson P. Forced Degradation of Ibuprofen in Bulk Drug and Tablets. *Pharmaceutical Technology*.. May 2002: pp. 28-42
27. Liberman HA, Rieger MM, Banker GS. *Pharmaceutical dosage forms*. USA:Marcel Dekker, 1989:Vol. 2: pp. 231-399, 417- 421, 461- 463.
28. Secretaría de Salud, Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993, Buenas Prácticas de Fabricación para Establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica dedicados a la Fabricación de Medicamentos: p. 19
29. CIPAM, Métodos Analíticos, Validación. Comité de Elaboración de Guías Oficiales de Validación de la Dirección General de Control de Insumos para la Salud, Secretaría de Salud. 1991: pp. 1-71
30. Cohen Y. *Análisis Químicos Farmacéuticos de Medicamentos*.UTEHA Noriega Editores, 1998: pp. 113-132
31. Secretaría de Salud, *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*. 7ª ed. México: Comisión permanente de los Estados Unidos Mexicanos, 2000: pp. 115,119, 263, 266-269, 380, 381, 387, 388.
32. Montejó VG. *Tecnología farmacéutica, texto para el ingeniero*. 1ª ed. España: Editorial Acribia, 1979: pp. 125- 129.

33. Burger H. Tecnología Farmacéutica. España: Editorial Acribia, 1979: pp. 125-130.
34. Voigt. R Tratado de Tecnología Farmacéutica. España: Editorial Acribia, 1982: pp. 404-411
35. Wilson RG, Ecanow B. Powdered Particle Interactions: Suspension Flocculation and caking I. Journal of Pharmaceutical Sciences. August 1963, vol 52. 8: pp. 757-762
36. Martin A. Physical Chemical Principles in the Pharmaceutical Sciences. London: Lea and Febiger, 1993: pp. 385-388
37. UNAM. "Humectación". (Internet) Fecha de consulta: 20 de Marzo del 2004. //tenoch.pquim.UNAM.mx/academicos/fs/humecta.htm.
38. Adamson AW. Fisicoquímica de Superficies. Segunda edición. México: John Wiley and Sons. 1990: pp. 305, 306, 307
39. Parrot EL. Pharmaceutical Technology. First edition. Burgess Publishing Company. 1970: pp.341-349
40. Illig KJ, Mueller RL. Use of Microfluidizer Processing for Preparation of Pharmaceutical Suspensions. Pharmaceutical technology. October, 1996: pp. 78-86
41. Colombo BM Control of Physical Properties in Pharmaceutical Forms. First edition. pp. 70, 152-156, 166, 176, 191,192, 200, 212-216
42. Wilson RG, Ecanow B. Powdered Particle Interactions: Suspension Flocculation and caking II. Journal of Pharmaceutical Sciences. November 1963, vol 52. 11: pp. 1031-1038
43. Pérez VA. Suspensiones. México: Asociación Farmacéutica Politécnica 1984:VIII31-VIII34

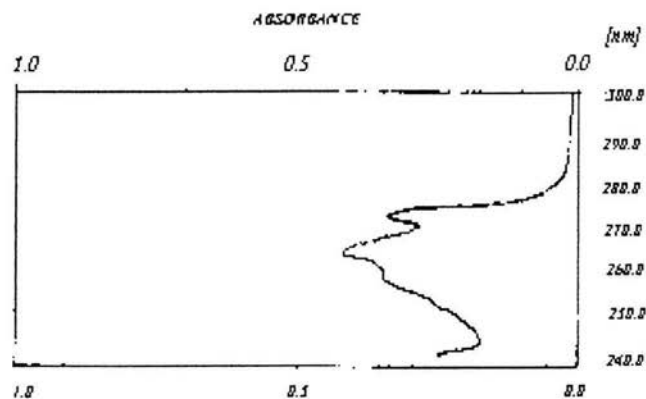
44. Idson BJ, Sheer AJ. Suspensions. Drug Development Communications. 2, 1976: pp. 16-18
45. Kriz Engel. Introduction to Organic Laboratory Techniques a Microscale Approach. Second edition. Mc Graw-Hill. 1991: pp. 615-626
46. Black JG. Microbiology Principles and Applications. Third edition. New Jersey: Prentice Hall. 1996: pp. 140-142
47. Marqués MJ. Probabilidad y Estadística. México: Mc Graw-Hill Interamericana, 1991: pp. 361-381
48. U.S. Food and Drug Administration. (FDA) "Guideline on General Principles of Process Validation". (Internet) Fecha de consulta: 24 de julio del 2004. www.fda.gov/cder/guidance/pv.htm
49. European Patent Office "European patent application" (Internet) Fecha de consulta: 27 de octubre del 2004. 2000412.espacenet.com/espacenet/abstract?CY=es&LG=es&PNP=EP0298740&PN=NZ225...
50. United States Patent and Trademark Office "Patents" (Internet) Fecha de consulta: 26 de octubre del 2004. usp.gov/patft/index.html
51. Banapanet "patentes y diseños" (Internet) Fecha de consulta: 26 de octubre del 2004. www.banapanet.impi.gob.mx/impi/welcome.pl
52. Loeffler Labs "Aflusil (ibuprofeno)" (Internet) Fecha de consulta: 24 de septiembre del 2004. [www.Loeffler.com.mx/aflusil\(ibuprofeno\).Htm](http://www.Loeffler.com.mx/aflusil(ibuprofeno).Htm)
53. Wade LG. Química Organica. Segunda edición. México: Prentice hall Hispanoamericana, 1993: pp. 948, 950, 951, 955.

XI. ANEXO

Figura No. 5

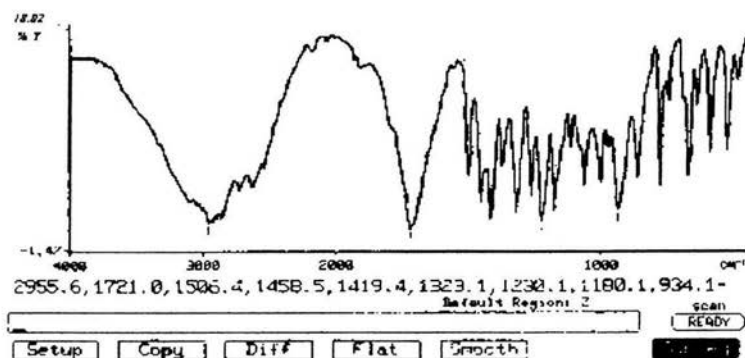


Espectro UV Estándar de Ibuprofeno

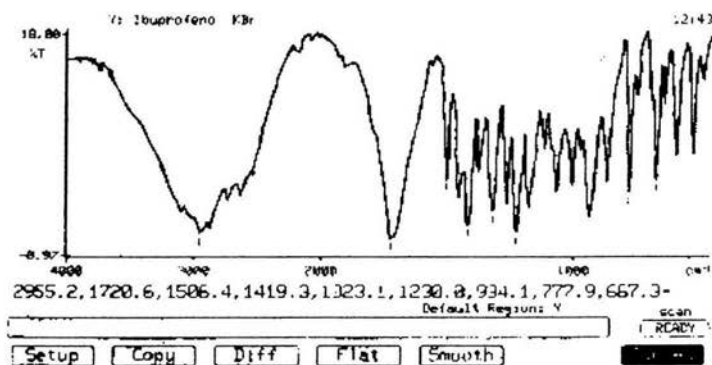


Espectro UV Materia Prima de Ibuprofeno

Figura No. 6

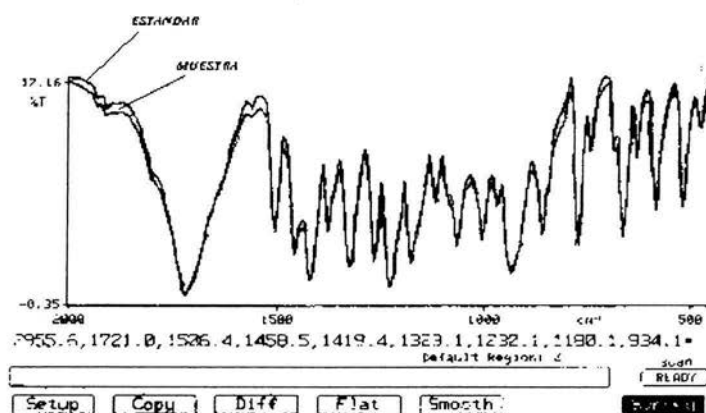


Espectroscopia IR Ibuprofeno Estándar



Espectroscopia IR Ibuprofeno Materia Prima

Figura No. 6 Continuación



Espectroscopia IR de Ibuprofeno Estándar y Materia Prima

Figura No. 7 Determinación de pureza por Calorimetría (valoración)

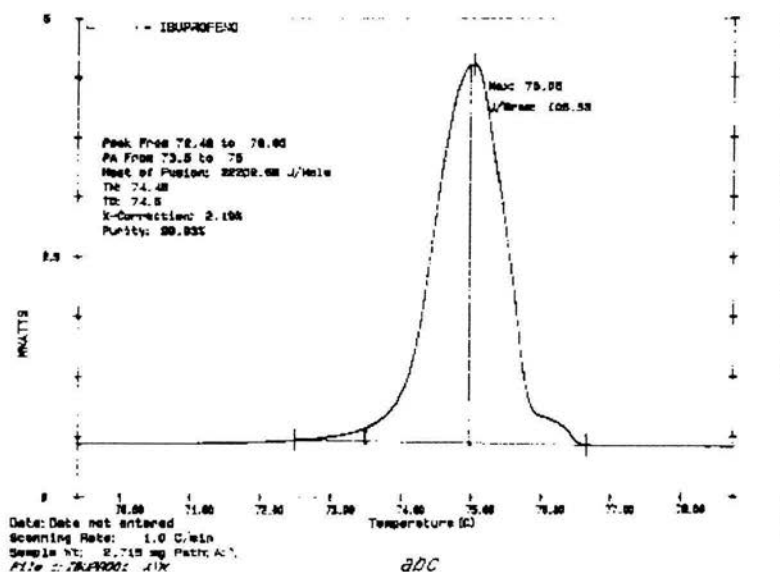
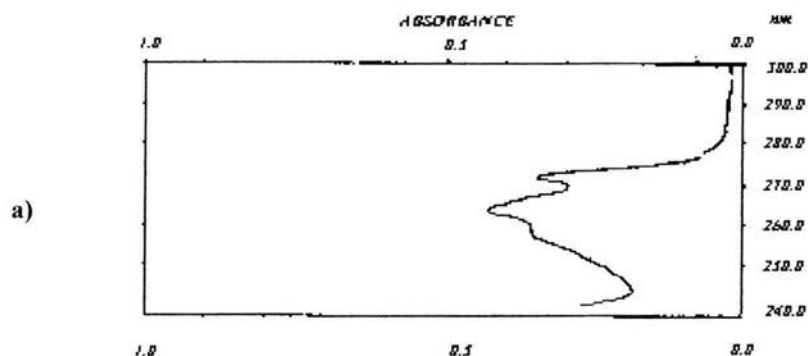
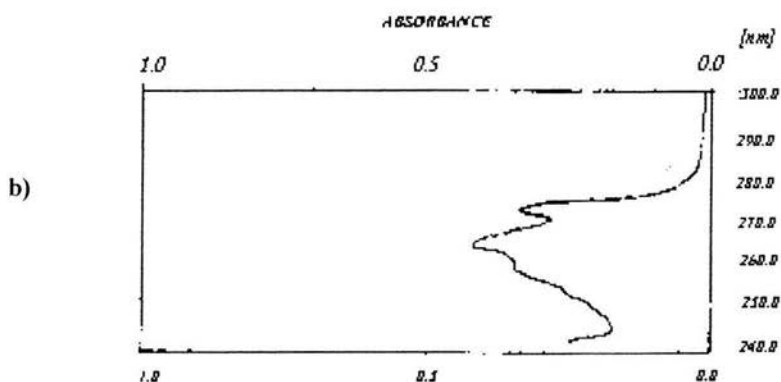


Figura No. 11

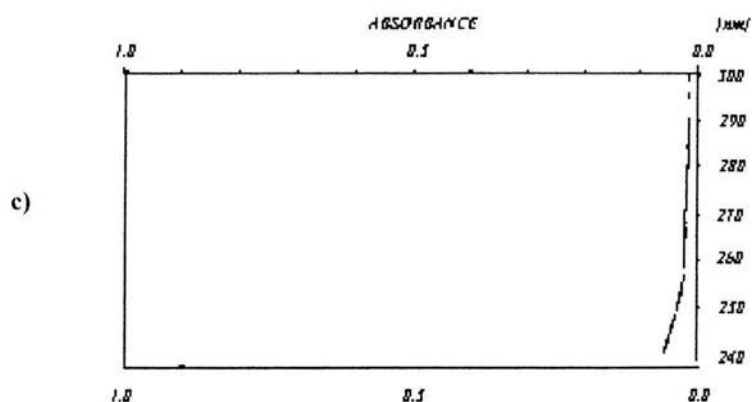


Espectro UV de Ibuprofeno Estándar correspondiente a Especificidad

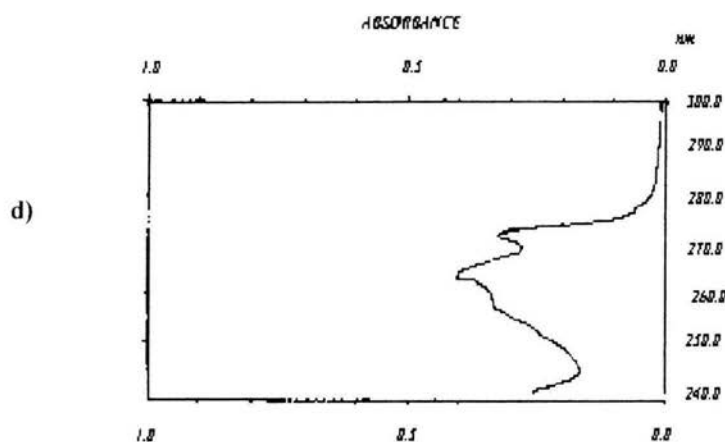


Espectro UV de Ibuprofeno Muestra correspondiente a Especificidad

Figura No. 11 Continuación

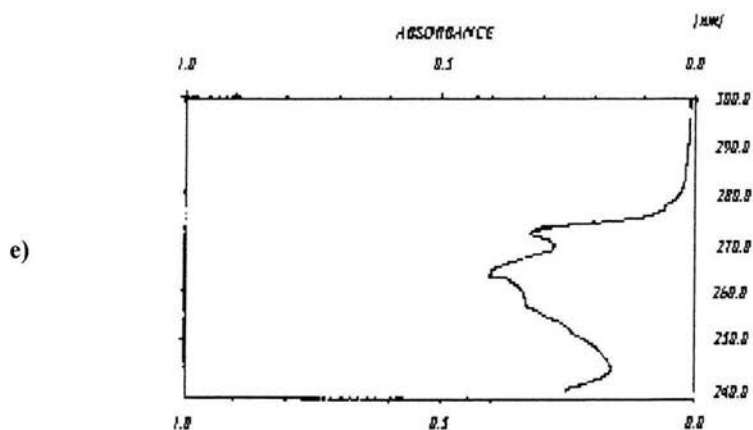


Espectro UV Placebo correspondiente a Especificidad

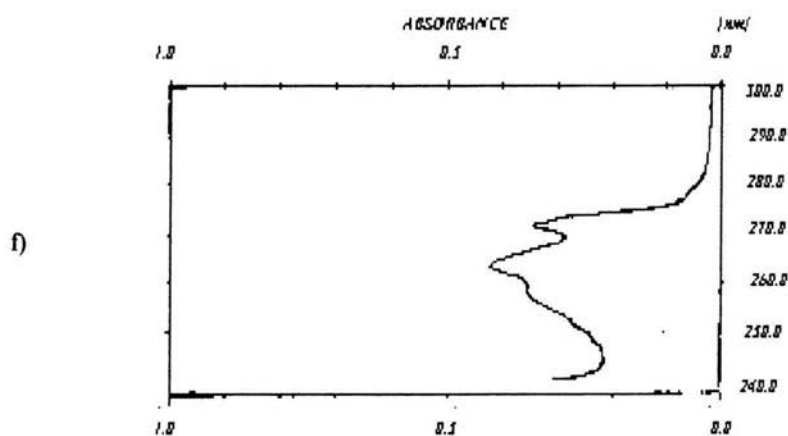


Espectro UV de Ibuprofeno Estándar con placebo correspondiente a Especificidad

Figura No. 11 Continuación



Espectro UV de Ibuprofeno Muestra con Placebo correspondiente a Especificidad



Espectro UV de Suspensión