



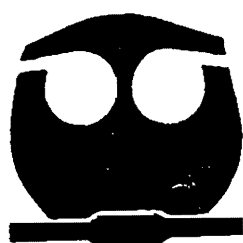
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

PROCESO DE OPTIMIZACION DE UNA SUSPENSION DE SULFAMETOXAZOL Y TRIMETOPRIMA.

295928

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A :
EDUARDO BARRENA HERNANDEZ



EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUIMICA

MEXICO, D. F.

2001.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO

Presidente	MARIA DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS
Vocal	JUAN MANUEL PEGUERO ZAMBRANO
Secretario	EVA ELOINA HERNÁNDEZ AVITIA
1er suplente	ANA INGRID KELLER WURTZ
2do suplente	JULIO MAYA VILLASEÑOR

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA

Industria Farmacéutica Andrómaco.

ASESOR

Q. F. B. Eva Eloina Hernández Avitia

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

SUSTENTANTE

Eduardo Barrena Hernández

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Eduardo B.', written in a cursive style.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México y la Facultad de Química por la formación académica y por la oportunidad de ser un miembro de esta casa de estudios.

Gracias a Industria farmacéutica Andrómaco por haber permitido realizar este proyecto en sus instalaciones

Quiero agradecer de una manera especial a la profesora Eva Eloina Hernández Avitia por ser la mejor influencia en mi vida profesional, por haberme apoyado en la dirección de esta tesis, por su profesionalismo, enseñanzas, el esfuerzo puesto en mi trabajo, por sus consejos y sobre todo por la amistad y apoyo incondicional que siempre me ha brindado.

Con mucho cariño a mi gran amiga Karla Mónica por todo el tiempo que dedico durante el desarrollo de este trabajo.

A los miembros del jurado por su disposición y ayuda que mostraron por mi trabajo de tesis.

DEDICATORIAS

A mis padres Juana y Fernando por que gracias a su apoyo y esfuerzo logre uno de mis mayores objetivos

A mis hermanos Fernando, Miriam, Renato y Lucia por todo lo que hemos compartido

A mis compañeros : Abigail, Karla, Lilia, Yolanda, Mónica G, Enrique, Mónica, por los momentos de trabajo y estudio que compartimos en la Universidad y por la gran amistad que me han demostrado.

INDICE

Capitulo 1 Introducción	1
Capitulo 2 Generalidades	3
2.1. Suspensiones	3
2.2. Sulfametoxazol	14
2.3. Trimetoprima	18
Capitulo 3 Planteamiento del problema y objetivos	25
Capitulo 4 Desarrollo Experimental	26
4.1. Preformulación	26
4.2. Desarrollo de la formulación y prueba de ciclado	39
4.3. Formulación final y procedimiento de manufactura	47
4.4. Desarrollo de lotes piloto y escalación del proceso	52
Capitulo 5 Resultados	55
5.1. Estudios de estabilidad acelerada	55
5.2. Contraste formula y procedimiento de manufactura en el mercado con propuesta desarrollada en este proyecto	61
Capitulo 6 Conclusiones	64
Capitulo 7 Referencias bibliográficas.	65

CAPITULO 1

INTRODUCCION

Este proyecto tiene como objetivo la optimización de una suspensión de sulfametoxazol y trimetoprim con el fin de proporcionar al consumidor en este caso un individuo enfermo, un producto de calidad estable, que ofrezca mayor elegancia y por lo tanto eficacia terapéutica.

El proyecto se desarrolló en una industria farmacéutica en vías de desarrollo, con aspiraciones de permanecer en el medio y no solo eso sino de crecer al ritmo que la modernidad exige. Es por ello que se ha dado a la tarea de observar sus productos y mejorarlos para brindar al público productos de calidad que satisfagan los requerimientos del paciente. De esta necesidad se conformó el área de desarrollo de nuevos productos de la cual formo parte.

Se ha considerado en este estudio, investigación bibliográfica que apoye la estructura de la formulación que se persigue, estudios de compatibilidad entre los principios y excipientes, condiciones físico-químicas óptimas, proceso de fabricación adecuado, así como los factores más importantes a considerar en la manufactura de suspensiones para lograr una forma tal que nos brinde un producto farmacéutico estable, que apruebe especificaciones físicas y químicas requeridas para las suspensiones, sin omitir que se aspira a lograr un proceso sencillo y al menor costo posible; se tomaron en cuenta también los aspectos organolépticos de la forma que la empresa solicita por ser el producto a tratar un artículo que se encuentra en el mercado.

Las suspensiones son de las formas farmacéuticas más utilizadas en la administración de principios activos, durante el desarrollo de las formulaciones se deben considerar varios factores como son: la selección de excipientes a utilizar de tal forma que se considere para cada ingrediente su utilidad específica y encontrar los niveles óptimos de cada uno en la formulación y establecer especificaciones para cada materia prima utilizada ya que un cambio en el tamaño de partícula forma o morfología puede resultar en diferencias de densidad, carga estática, velocidad de solubilidad, color y esto puede alterar la calidad e integridad del producto.

Así como también es importante considerar el equipo a utilizar ya que este se seleccionará de acuerdo al tamaño del lote y a las características del producto, también es importante tener un control sobre el proceso puesto que este tiene un fuerte impacto en la calidad del producto terminado, para lograr esto deberán establecerse con precisión las particularidades del mismo como: el orden de adición de los excipientes, tiempos de humectación, de agitación y a su vez minimizar en lo posible el número y complejidad de los pasos del proceso.

CAPITULO 2

GENERALIDADES

2.1 SUSPENSIONES

Las suspensiones son formas farmacéuticas que consisten en partículas sólidas dispersas en una fase líquida en la que las partículas son insolubles.

Una suspensión es un tipo de dispersión en el cual la fase interna o fase suspendida es dispersada uniformemente a través de la fase externa, llamada medio de suspensión o vehículo. La fase interna puede ser una distribución homogénea o heterogénea de partículas sólidas que tienen un rango específico de tamaño, que se mantiene uniformemente suspendida por un tiempo prolongado con la ayuda de un agente o una combinación particular de agentes suspensores,⁽¹⁾. Las partículas suspendidas en esta preparación exhiben poca o nula solubilidad en la fase externa. Cuando los sólidos suspendidos tienen un tamaño menor de 1 μm , el sistema se conoce como una suspensión coloidal. Cuando las partículas tienen un tamaño mayor de 1 μm el sistema se denomina suspensión ordinaria.

Al igual que todas las formas de dosificación las suspensiones deben ser capaces de liberar el fármaco en una forma conocida y consistente después de su administración. Este tipo de presentaciones medicamentosas son muy útiles cuando el fármaco es insoluble en agua, fluidos acuosos y los intentos de solubilizar el fármaco a través del uso de cosolventes, agentes tensoactivos no iónicos (surfactantes) y otros agentes solubilizantes pueden comprometer la estabilidad o la seguridad del principio activo, además estas cualidades de solubilidad del activo esta modalidad de dosificación se hace necesaria debido a la dificultad o imposibilidad del paciente para deglutir formas sólidas.

Existen fármacos que poseen características de sabor que los hacen inaceptables por vía oral, sin embargo las suspensiones ofrecen la posibilidad de absorber esta sustancia a alguna partícula inerte que enmascara su desagradable sabor. Otra importante cualidad que tienen las suspensiones es su biodisponibilidad. Se ha observado que este parámetro de acuerdo a la forma farmacéutica en la que este

contenido normalmente disminuye en el orden siguiente: solución>suspensión>cápsulas>comprimidos en el caso de las suspensiones debido a la dispersión de las partículas en medio acuoso se asegura un alto grado de disponibilidad para su absorción.

A diferencia de las tabletas o las cápsulas, la disolución de las partículas en suspensión y su absorción in vivo comienzan desde el momento en que entran en contacto con fluidos gastrointestinales; sin embargo debemos considerar que existen factores como el tamaño de partícula que pueden afectar la velocidad y extensión de la absorción del fármaco.

Los elementos que conforman una suspensión farmacéutica son los siguientes: ⁽¹⁾

- a) Principios activos
- b) Agentes Suspensores
- c) Agentes Humectantes
- d) Edulcorantes
- e) Sistema Regulador de pH
- f) Conservadores Antimicrobianos
- g) Secuestrantes
- h) Saborizante y Colorantes

Los **agentes suspensores** son usados para impartir gran viscosidad y retardar la sedimentación. La selección del agente mas apropiado solo o en combinación y en la concentración apropiada es de vital importancia y se deben considerar factores como, la habilidad suspensante del sistema, compatibilidad química con todos los ingredientes del mismo, especialmente el fármaco, el efecto del rango de pH sobre el fármaco, el tiempo de hidratación, la apariencia y la reproducibilidad de todas estas consideraciones de lote a lote sin olvidar el costo. ⁽²⁾

Dichos agentes suspensores se clasifican de acuerdo a su origen en: derivados de celulosa, arcillas, gomas naturales y suspensores sintéticos.

Los **derivados de celulosa** son semisintéticos y estos presentan variaciones de lote a lote. Estos agentes son no iónicos excluyendo la carboximetilcelulosa de sodio, son compatibles químicamente con muchos otros ingredientes.

Entre los factores que afectan las propiedades reológicas de los derivados de celulosa se encuentran: la variación del peso molecular debido a la naturaleza del sustituyente, el grado de sustitución y son susceptibles a degradación microbiana.

Entre los derivados de celulosa más empleados se encuentran:

Metilcelulosa, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxietilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa.

Las Arcillas son hidratos de aluminio y/o silicatos de magnesio, los cuales se hidratan en agua y se adicionan para formar dispersiones viscosas coloidales; estos exhiben tixotropía y son muy usados para estabilizar suspensiones, se sabe que son más estables entre pH 9-11 y se ha observado que el etanol y electrolitos pueden disminuir la viscosidad de estos agentes.

Los más comunes son: silicato de aluminio y magnesio, bentonita (Silicato de Aluminio hidratado coloidal nativo)

La mayoría de las **gomas naturales** son exudados o extractos de plantas, estos agentes no son tóxicos, son fácilmente disponibles y económicos, son solubles en agua y producen soluciones de alta viscosidad. Por sus características son susceptibles a degradación por bacterias, mohos y son soporte para crecimiento de muchos microorganismos lo cual podemos considerar como desventaja, presentan mucha variación de lote a lote en cualidades como: color, viscosidad, resistencia del gel, velocidad de hidratación y respectivos a la solubilidad en agua. Además de que las soluciones pueden perder viscosidad a pH's extremos. ⁽²⁾

Por estas inconveniencias no son el recurso de primera mano en la elección de un agente suspensor.

Las gomas naturales se dividen en polisacáridos y polipéptidos; las de tipo polisacáridos más utilizadas son: acacia, tragacanto, pectina, goma guar, agar, alginato de sodio, goma de xantano.

Entre los agentes suspensores polipeptídicos están : caseína, gelatina, sulfato de protamina.

Los **agentes suspensores sintéticos** presentan ventajas sobre los mencionados anteriormente ya que sus características físicas y químicas son mas uniformes; estos agentes al ser sintetizados presentan una mayor pureza y no son susceptibles a contaminación microbiana.

Los enlaces C-C presentan mayor estabilidad que los enlaces glicosídicos, son más consistentes que las gomas y soportan valores extremos de pH.

Entre los agentes suspensores sintéticos se encuentran los derivados de vinilo, alcohol polivinílico, povidona o polivinilpirrolidona y carbómero.⁽²⁾

Humectantes

Los surfactantes son ampliamente usados en sistemas farmacéuticos, estos agentes disminuyen la tensión interfacial y el ángulo de contacto entre las partículas y el vehículo, al dispersarse un polvo en un vehículo que contiene un humectante, la penetración de la fase líquida en el polvo será lo suficientemente rápida para permitir escapar el aire de las partículas y estas tenderán a hundirse en masa o dispersarse en el vehículo. Estos agentes se usan en bajas cantidades de 0.05-0.5 % y depende del contenido de sólidos de la formulación, sin embargo, hay que tener cuidado con las concentraciones menores a 0.05% ya que se puede obtener una humectación incompleta, mientras que a concentraciones mayores de 0.5% se pueden solubilizar las partículas de los fármacos.⁽¹⁾

Estos agentes pueden utilizarse solos o en combinación con otros excipientes como: glicerina, propilenglicol, sorbitol y alcohol, para favorecer la incorporación de los principios activos, además de impartir consistencia y buen sabor ayudan a retardar el crecimiento de cristales incrementando la solubilidad de los electrolitos en agua.

Debemos recordar que estas sustancias son excipientes y por lo tanto, no deben interaccionar con el principio activo, ser inertes y no tóxicos.

El objetivo principal de los **edulcorantes** es proporcionar dulzor el cual es una de las sensaciones de sabor más agradables para el ser humano. Los edulcorantes deben cumplir con ciertos requisitos tales como, ser incoloros, inodoros, solubles, estables, no tóxicos, funcionales y económicamente viables.

Un ejemplo son los carbohidratos edulcorantes los cuales aumentan la densidad, viscosidad así como el sabor. También reducen la actividad acuosa, la cual refuerza la acción antimicrobiana. Los edulcorantes de alta intensidad generalmente son compuestos sintéticos y son usados en bajas concentraciones 10-6000 ppm.

Los carbohidratos edulcorantes poseen propiedades como:

Agentes espesantes, texturizantes, modificadores de viscosidad, conservadores antimicrobianos, humectantes modificadores de la adsorción de agua, del punto de congelación y de la cristalización.

Por otra parte, la utilización de un **sistema regulador** es necesario ya que el pH es un factor determinante en la estabilidad física y química de una suspensión, ya que muchos fármacos requieren un valor específico de pH que es necesario establecer y mantener para proporcionar las condiciones de estabilidad óptimas de los fármacos.

Los amortiguadores, como el resto de los componentes, deben ser seleccionados con extremo cuidado y puede seguirse los siguientes criterios: ser compatibles con el agente suspensor, biológicamente seguro en la concentración usada, no intervenir con la estabilidad y eficacia del producto, permitir la incorporación aceptable del sabor, aroma y color en el producto y debe de tener la capacidad adecuada de amortiguación en el rango de pH deseado.

Entre las sustancias mas utilizadas como amortiguadores están: hidróxido de sodio, trietanolamina, hidróxido de potasio, bicarbonato de sodio, etc.

Los **conservadores antimicrobianos** se adicionan a las formas farmacéuticas para prevenir o inhibir el crecimiento microbiano y de tal forma evitar la degradación subsecuente de las preparaciones farmacéuticas.

Entre las características que se analizan para la selección de un sistema conservador están: efectividad en concentraciones relativamente bajas frente a un amplio espectro o variedad de microorganismos, que sean atóxicos y no sensibilizantes en las concentraciones usadas.

El agente tiene que ser compatible con los componentes de la fórmula y los componentes del envase. Deberá también ser soluble para que el conservador ataque a los microorganismos no deseables, libre de olores o colores objetables.

El agente debe ser estable bajo una amplia gama de situaciones, incluidas las temperaturas y los intervalos de pH, ya que la influencia de este factor es definitiva debido a que cada conservador tiene un pH óptimo, en el cual su actividad es máxima. ⁽³⁾

Algunos ejemplos de conservadores antimicrobianos de uso oral son: metilparabeno, propilparabeno, ácido sórbico, benzoato de sodio y ácido benzoico.

Los **agentes secuestrantes** son agregados a las formas farmacéuticas para formar complejos con iones de metales pesados que pueden catalizar reacciones de oxidación.

Estos agentes deben de ser estables y eficaces en un amplio rango de pH, incoloros no tóxicos, no volátiles, no irritantes y eficaces en bajas concentraciones, termoestables y compatibles con los componentes de la fórmula y el sistema de envase cierre. ⁽¹⁹⁾

Entre los agentes secuestrantes usados en forma habitual están : EDTA ácido etilendiaminotetraacético, ácido cítrico, tartárico, sacárico y ácido glutámico.

Tanto los **saborizantes** como los **colorantes** son incluidos en los preparados farmacéuticos dado a que muchas sustancias medicinales activas son sumamente desagradables al gusto y el paciente no puede tomar el medicamento sencillamente debido a que el sabor o el aspecto son inaceptables. ⁽³⁾

La cantidad del colorante que contiene cualquier preparado farmacéutico debe tener una concentración suficiente como para impartir el color que se desea pero lo suficientemente baja como para evitar reacciones tóxicas, por tal razón es

importante mencionar las propiedades requeridas por un colorante para ser empleado como aditivo. Tiene que ser seguro a las concentraciones usadas y bajo las condiciones empleadas, no impartir ninguna propiedad de incompatibilidad al producto, ser estable, inerte con los excipientes y contenedores en los cuales es utilizado, de fácil aplicación, tener un alto poder tintorial y ser económico. ⁽⁴⁾

Los medicamentos desagradables pueden hacerse de sabor agradable y atractivos por una selección cuidadosa del colorante y soborizante.

Así los sabores amargos son disimulados con diversas esencias entre ellas de cereza, frambuesa canela, anís, limón, naranja, fresa etc;

El color y el sabor deben de coincidir, por ejemplo sabor de cerezas con un color rojo.

Con respecto al proceso de fabricación de este tipo de formas farmacéuticas es importante mencionar que las suspensiones pueden ser preparadas por el método de precipitación o por el método de dispersión. El método de precipitación es tedioso, complejo, y consume mayor tiempo que el de dispersión, por estos motivos este método no es usado en la preparación de suspensiones orales o tópicas.

El proceso de dispersión elegido para lograr la suspensiones de sulfametoxazol y trimetoprima que nos hemos propuesto, consta de los siguientes pasos: ^(1,3)

a) Dispersión del fármaco: consiste en colocar el fármaco en un vehículo apropiado que puede ser agua u otro líquido con el fin de dispersarlo, se realiza en agua o en el líquido de mayor viscosidad o bien en el de mejor humectabilidad con respecto a las partículas de fármaco que han de dispersarse, también puede utilizarse un agente surfactante para facilitar la incorporación de los activos.

b) Preparación de un vehículo estructurado: simultáneamente, el agente suspensor debe ser dispersado en la fracción principal de la fase externa, una dispersión uniforme es la clave para una preparación rápida de este paso.

c) Adición lenta de las partículas del fármaco humectadas a la porción principal del agente suspensor dispersado.

d) Deaeración, seguida del volumen final

e) Homogenización: ésta se lleva a cabo al final y se recircula el preparado a través de un homogenizador con el propósito de reducir alguna aglomeración de partículas no deseables, con ello se favorece la eficiencia del proceso.

Además de los procesos comunes para producir una suspensión es muy útil también mencionar los factores que deberán observar especial atención en la preparación de estas formas farmacéuticas como:

La **humectación**, la cual es una propiedad fisicoquímica de los cuerpos sólidos. Se describe en términos de ángulo de contacto cuando una gota de un líquido se deposita en una superficie limpia de un sólido.

Algunos fármacos son humectados fácilmente por los líquidos, mientras otros no, el grado de humectación depende de la afinidad de los fármacos por el agua y de ahí que existan sólidos hidrofílicos e hidrofóbicos.

La mayoría de los fármacos pertenecen a esta última categoría y por lo tanto son extremadamente difíciles de suspender.

Para obtener una adecuada humectación de la superficie del sólido es conveniente que el valor del ángulo de contacto sea el mínimo posible, este para una interfase sólido-líquido está en función de la tensión superficial del líquido, de manera tal que, cuando la tensión superficial de esta disminuye, también lo hace el valor del ángulo de contacto, de ahí la conveniencia de utilizar un surfactante para disminuir la tensión superficial en la fase dispersante que generalmente es agua.

Otro de los aspectos básicos a tomar en cuenta en la fabricación de una suspensión es el **tamaño de partícula** de los componentes principalmente del principio activo, el diámetro promedio y la distribución de las partículas dispersas del fármaco están entre las consideraciones más importantes para la formulación

de una suspensión. Se considera que el rango de diámetro de partícula deberá estar entre 1 y 50 μm

Esta cualidad de las partículas del fármaco es un factor significativo en la velocidad de sedimentación, favorece la ausencia de empastamiento, la velocidad de absorción del fármaco, la solubilidad del mismo, la resuspendibilidad, la elegancia del producto; por lo tanto influye definitivamente en la estabilidad del mismo.

El crecimiento de las partículas en suspensión es un inconveniente común y puede llevarse a cabo en distintas formas tales como: crecimiento de partículas grandes a expensas de las más pequeñas, debido a la diferencia en velocidad de disolución inicial de las partículas de diferentes tamaños⁽¹⁾. Puede suceder debido a fluctuaciones de temperatura durante el almacenamiento este es de menor importancia, a menos que las suspensiones se sujeten a un ciclado de temperatura con una diferencia de 20°C o más, otra causa es el cambio de una forma polimórfica a otra forma cristalina más estable y por último la reducción de tamaño por trituración o molido puede producir partículas con diferencias en energía libre superficial que pueden mostrar altas o bajas velocidades de solubilidad y por lo tanto, problemas potenciales de cristalización.

Sin embargo el crecimiento cristalino y los cambios en la distribución de tamaño pueden controlarse mediante los siguientes pasos.

- a) Selección de tamaño de partículas dentro de un rango conocido y conveniente.
- b) Elección de la forma cristalina más estable del fármaco, que generalmente exhibe una solubilidad menor en agua.
- c) Evitar si es posible, el uso de molinos de alta energía durante la reducción de tamaño de partícula.
- d) Utilizar un agente humectante para reducir la energía libre de las partículas disminuyendo la tensión interfacial entre el sólido y el vehículo suspensor.
- e) Usar un coloide protector, tal como la gelatina o derivados de celulosa para formar una barrera pelicular alrededor de la partícula, inhibiendo la disolución y el crecimiento cristalino.

f) Incrementar la viscosidad del vehículo para retardar tanto disolución como el crecimiento de las partículas.

g) Evitar los extremos de temperatura durante el almacenamiento del producto, tales como la exposición a la congelación.

Como hemos revisado la reducción de tamaño de partícula es un factor muy importante debido a que da como consecuencia velocidades de sedimentación más lentas y uniformes, también mejora la biodisponibilidad, pero hay que tener mucho cuidado en la reducción del tamaño de partícula ya que cuando este se encuentra por debajo de $10\ \mu\text{m}$ el aumento de energía libre evidenciado por la cohesividad del polvo se torna un factor que interfiere con una reducción adicional de tamaño. El polvo puede parecer húmedo, sobre todo si hay una tendencia de atraer la humedad, lo que crea agregados que hacen suponer que las partículas son mucho mayores de su tamaño real.

Entre los varios métodos para disminuir el tamaño de partícula se encuentran la micropulverización, molido por energía fluida, precipitación controlada y secado por aspersión.

Otro factor importante es el **volumen de sedimentación** y se define de manera operacional por la relación entre el volumen original que ocupa la suspensión (V_o) y el volumen de sedimento que se observa después de un tiempo (V_u)

$F = \text{Volumen de sedimentación}$

$V_u = \text{Volumen de sedimento}$ $F = V_u/V_o$

$V_o = \text{Volumen original}$

Es evidente que en una suspensión determinada si es posible hacer que F se acerque más a la unidad del producto se hace más aceptable, porque el volumen del sobrenadante se reduce progresivamente. Cuando $F=1$ no hay sedimento visible aunque el sistema este floculado. Esta es la suspensión ideal porque en estas condiciones no hay empastamiento. ⁽³⁾

Puesto que una suspensión es energéticamente inestable, las partículas tienen tendencia a sedimentarse y a formar una torta o caking, por lo que se debe obtener una forma en la cual este sedimento sea mínimo y las partículas depositadas sean fácilmente redispersables con una agitación simple.

Otro aspecto fisicoquímico a considerar es la energía libre de las partículas en suspensión, debemos tomar en cuenta que las suspensiones al igual que las emulsiones son sistemas termodinámicamente inestables por que la división de un sólido produce mayor área superficial y por lo tanto mayor energía libre, al tener un estado energético alto la tendencia es a agruparse y disminuir el área superficial y por lo tanto a disminuir la energía libre. ⁽⁵⁾

2.2. SULFAMETOXAZOL ^(6,7,8,9,10)

Uno de los fármacos que utilizaremos en esta preparación es el sulfametoxazol a continuación presento sus características físico-químicas más comunes.

NOMBRE GENERICO: Sulfametoxazol

DESCRIPCIÓN: Polvo cristalino blanco, prácticamente inodoro

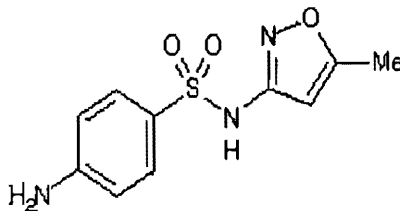
NOMBRES QUÍMICOS Y SINÓNIMOS

- 1.- 4-Amino-N-(5-Metil-3-isoxazolil) bencensulfonamida
- 2.- 5-metil-3-Sulfanilamidaisoxazol
- 3.- N¹-(5-Metil-3 isoxazolil) sulfanilamide
- 4.- Sulfametoxizol
- 5.- Gantanol
- 6.- Sulfametilisoxazol
- 7.- Sulfisomezol
- 8.- Sinomin

FORMULA CONDENSADA:



FORMULA ESTRUCTURAL:

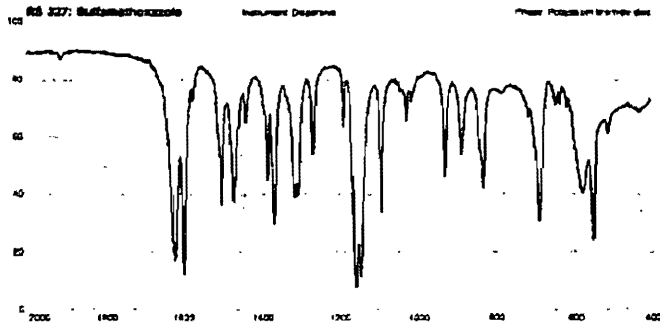


PESO MOLECULAR: 253.28

PROPIEDADES FÍSICAS

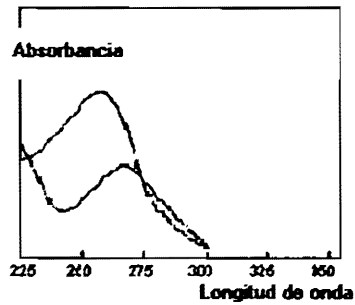
A) Espectro Infrarrojo

Frecuencia característica Frecuencia (cm^{-1})	Banda característica
3469 y 3379	NH ₂ (estrecha)
3300	NH (estrecha)
1616	Combinación de la Deformación de NH ₂ Y el anillo isoxazol (estrecha)
1595 y 1500	C=C Aromático (estrecha)
1313 y 1303	SO ₂ Asimétrico (estrecho)
828	2H adyacentes al anillo bencénico



B) Espectro de Ultravioleta

El espectro UV de una sustancia patrón de referencia de sulfametoxazol en solución acuosa ácida – 265 nm ($A^1 = 175$ a); solución acuosa básica – 256 nm ($A^1 = 673$ a)



C) Intervalo de fusión

168-172 °C

D) Solubilidad a 25°C

Disolvente	Solubilidad mg/ml
Agua	0.50
Alcohol	30.6
Benceno	0.50
Cloroformo	2.30
Etanol 95 %	37.8
Eter de petróleo	0.20
Eter etílico	2.70
Isopropanol	8.80
Metanol	90.3

E) Constante de disociación

Pka (Grupo Sulfonamida) 5.7

El sulfametoxazol pertenece al grupo de las sulfonamidas de absorción rápida y excreción rápida, esta indicado para las infecciones generales y para las del aparato urinario.

Las sulfonamidas son compuestos ácidos débiles que tienen un núcleo químico común, análogo al del ácido p-aminobenzoico (PABA). Las sulfonamidas se unen a las proteínas plasmáticas en sitios utilizados también por bilirrubina y por otros fármacos.

Las sulfonamidas son inhibidores bacteriostáticos de la síntesis de ácido fólico. Estos fármacos son antimetabolitos de (PABA) y actúan como inhibidores competitivos de la dihidropteroato sintetasa. La toxicidad selectiva de las sulfonamidas se debe a la propiedad de las células de mamíferos, de utilizar el ácido fólico preformado que se encuentra en los alimentos, en tanto que las bacterias necesitan sintetizarlo.

Las sulfonamidas son activas contra un amplio espectro de microorganismos Gram-positivos y Gram negativos, Clamidias y especies de Nocardia.

2.3. TRIMETOPRIM ^(6,7,8,9,10)

El segundo fármaco es el trimetoprim y de esta sustancia presento también algunas particularidades.

NOMBRE GENERICO: Trimetoprim

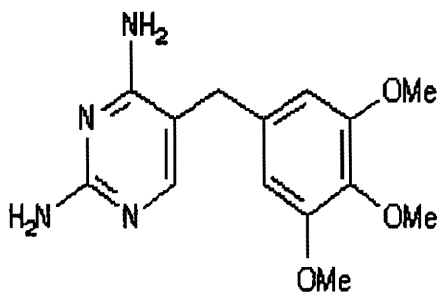
DESCRIPCIÓN: Polvo cristalino blanco o amarillo pálido, inodoro

NOMBRES QUÍMICOS Y SINÓNIMOS

- 1.- 2,4-diamino-5- (3,4,5-trimetoxibencil) pirimidina.
- 2.- 5- [(3,4,5 -trimetoxifenil)metil] -2,4- pirimidinadiamina
- 3.- Protoprim
- 4.- Syraprim
- 5.- Monotrim
- 6.- Wellcoprim
- 7.- Trimpex

FORMULA CONDENSADA: C₁₄H₁₈N₄O₃

FORMULA ESTRUCTURAL:

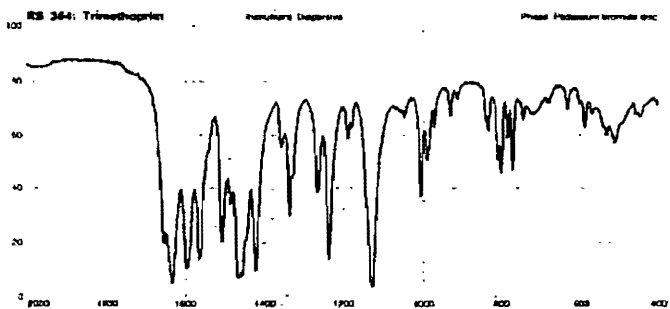


PESO MOLECULAR: 290.32

PIEADAS FÍSICAS

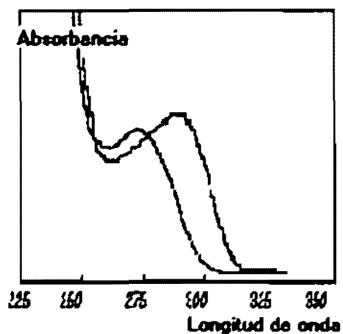
A)Espectro Infrarrojo

Frecuencia característica	Banda característica
Frecuencia (cm ⁻¹)	
3516	NH ₂ asimétrico (estrecha)
3010	CH aromático (estrecha)
2966, 2940 y 2840	CH Alifatico (estrecha)
1616 y 1593	Deformación del NH ₂ traslapada con el anillo aromático
1506	Anillo aromático
1452	Deformación del CH
1236 y 1129	Metóxido aromático



B) Espectro de Ultravioleta

El espectro UV de una sustancia patrón de referencia de Trimetoprima en solución acuosa ácida – 271 nm ($A^1 = 218$ a), solución acuosa básica – 287 nm ($A^1 = 250$ a).



C) Intervalo de fusión

199-203 °C

D) Solubilidad a 25°C

Disolvente	Solubilidad g/100 ml
Acetona	0.34
Agua	0.04
Alcohol bencílico	7.29
Benceno	0.002
Cloroformo	1.82
Dimetilacetamida	13.86
Etanol 95 %	0.81
Eter de petróleo	0.02
Eter etílico	0.003
Isopropanol	0.12

Metanol	1.21
Propilenglicol	2.57
Tetracloruro de carbono	0.002

E) Constante de disociación

Pka (Grupo amino) 6.6

El trimetoprim pertenece al grupo de las diaminopiridinas fue obtenido como sustancia antibacteriana y utilizada después por sus propiedades antipalúdicas, éste es un agente con estructura similar al ácido fólico. Como compuesto básico, penetra en los tejidos hasta alcanzar concentraciones elevadas en los líquidos prostático y vaginal. Una fracción grande se excreta sin cambio en la orina. Es un inhibidor selectivo de la dihidrofolato reductasa bacteriana; impide la síntesis de las formas activas del ácido fólico.

COMBINACION SULFAMETOXAZOL Y TRIMETOPRIM

La importancia de la combinación de estos fármacos radica en que la unión de Trimetoprim-Sulfametoxazol ha representado un avance importante en el tratamiento de infecciones bacterianas. La administración de ambos agentes mejora el rendimiento incluso en aquellos casos en que el microorganismo aparece como resistente a la administración de uno de los dos fármacos. La verdadera ventaja de esta asociación es que la administración conjunta resulta en un marcado reforzamiento (sinergia) de la actividad bactericida y bacteriostática, lo que permite reducir dosis manteniendo la eficacia, mejora la tolerancia y disminuye el número de resistencias. ⁽¹²⁾

Los espectros antibacterianos del trimetoprim y sulfametoxazol son similares aunque el primero es de 20-100 veces más potente que el segundo. La administración conjunta de estos agentes amplía el espectro antibacteriano de las dos sustancias por separado.

Son inhibidas las cepas de *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *E. coli*, *S. viridans*, *N. meningitidis*, *C. diffeheriae*, *H. influenzae*. También son sensibles algunas cepas de *S. áureas*, *S. epidermidis*, *S. faecalis*, *Enterobacter sp*, *Salmonella sp*, *Shigella sp*, *Serratia*, *Proteus mirabilis*, *vulgaris*, *Morganii* y *rettgeri*; otros microorganismos que muestran una incidencia considerable de sensibilidad son *Brucella abortus*, *Pasteurella*, *haemolytica*, varias *Klebsiellas*, *Yersenia pseudotuberculosis* y enterolítica y *Nocardia asteroides*. ⁽¹¹⁾

La farmacocinética de la unión nos describe que después de la administración oral el trimetoprim y el sulfametoxazol son absorbidos en forma rápida y casi completa en el tracto gastrointestinal, sin embargo el trimetoprim tiene una velocidad de absorción mayor con respecto al sulfametoxazol. Las concentraciones sanguíneas máximas de trimetoprim se alcanzan en 2 horas, mientras que las de sulfametoxazol se logran a las 4 horas. Las vidas medias del trimetoprim y el sulfametoxazol son de alrededor de 11 y 10 horas respectivamente.

Tanto el trimetoprim como el sulfametoxazol circulan unidos a proteínas plasmáticas entre un 50 % y 60 % respectivamente, las concentraciones tisulares son generalmente mas altas que las sanguíneas, especialmente en los pulmones y riñones. El volumen de distribución del trimetoprim es 9 veces mayor que el sulfametoxazol.

Los dos fármacos son excretados principalmente por vía renal, mediante filtración glomerular y secreción tubular renal, encontrándose que del 50 al 60 % de la dosis del trimetoprim se elimina en las primeras 24 horas, de este un 60 o 70 % es fármaco inalterado y lo demás como metabolito inactivo, en el mismo tiempo se elimina de un 20 a 30 % de sulfametoxazol inalterado. ⁽¹²⁾

En cuanto al **mecanismo de acción** se sabe que el sulfametoxazol y trimetoprim actúan específicamente sobre bacterias capaces de sintetizar el ácido fólico.

Para llevar a cabo la síntesis de proteínas las bacterias requieren de la formación de DNA entre cuyos intermediarios están las purinas, las que a su vez se biosintetizan a partir del ácido fólico; este es obtenido a través de la incorporación del ácido p-aminobenzoico a la pteridina por acción de la dihidropteroato sintetasa, convirtiéndose en ácido dihidropteróico, el cual es precursor inmediato del ácido fólico que se transformará en ácido dihidrofólico y por acción de la dihidrofolato reductasa formará el ácido tetrahidrofólico o factor tetrahidrofolato, cuya función es la de servir de transportador reversible de fragmentos integrados por un átomo de carbono (metilos) que donará en diferentes reacciones biosintéticas tales como las implicadas en la formación de purinas y aminoácidos.

El sulfametoxazol y el trimetoprim bloquean competitivamente dos pasos sucesivos de la cadena metabólica del ácido tetrahidrofólico, la sulfonamida debido a la similitud estructural entre su núcleo y el ácido p-aminobenzoico (PABA) es capaz de desplazarlo competitivamente de su unión a la enzima dihidropteróico sintetasa, interrumpiendo en este punto la síntesis del ácido fólico y la trimetoprima cuya semejanza con el anillo pteridina del ácido dihidrofólico compete con él en su unión con la enzima dihidrofolatorreductasa, bloqueando de este modo el paso de ácido dihidrofólico a su forma metabólicamente activa el ácido tetrahidrofólico. ⁽¹¹⁾

Toxicología

Las reacciones alérgicas se manifiestan en piel y mucosas, no es rara la aparición de glositis y estomatitis. La intolerancia gastrointestinal en forma de náuseas y vómito tampoco es demasiado habitual y no suele obligar a interrumpir el tratamiento, manifestaciones más graves, como colitis pseudomembranosa son muy infrecuentes.

Otra reacción adversa es la pancreatitis, presentándose también dolores de cabeza, fiebre, náuseas y dolores abdominales, los síntomas desaparecen rápidamente cuando se suspende el tratamiento. ⁽¹¹⁾

DL₅₀ Oral en ratón de sulfametoxazol 3662 mg/Kg

DL₅₀ Oral en ratón de trimetoprim 7000 mg/Kg

CAPITULO 3

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Este trabajo tiene origen en la necesidad de optimizar uno de los productos que se fabrican en la industria en la que se realizó el proyecto, debido a los inconvenientes que ofrece durante el procesos de producción y acondicionamiento, pero sobre todo por las características del producto final.

Apoyados en el hecho de que contar con una forma farmacéutica bien diseñada nos da la certeza de ofrecer una alternativa que asegure una dosificación real de las sustancias activas, se pretende concebir una forma estable, de agradables atributos físicos mediante un proceso de manufactura reproducible, seguro, rápido y en la medida de lo posible económico contando para ello con los elementos y la infraestructura propia de la empresa; el fin es lograr una suspensión de sulfametoxazol y trimetoprim con calidad que incremente el rendimiento del proceso productivo y facilite el proceso de acondicionamiento de manera que a corto plazo se eliminen las mermas en la planta de producción y a mediano plazo la optimización se vea reflejada en un aumento en la venta de este producto.

OBJETIVOS

1. Diseñar una suspensión de sulfametoxazol y trimetoprima tal que por sus cualidades físicas y químicas sea una forma farmacéutica estable que nos asegure una dosificación correcta y propicie eficacia terapéutica.
2. Establecer el proceso de manufactura de la suspensión a nivel industrial y lograr que este sea robusto, lo mas rápido y económico posible.
2. Incrementar rendimientos del producto en la planta de producción y proveer a la empresa de otro producto con calidad que propicie mayor desplazamiento de este al mercado

CAPITULO 4

DESARROLLO EXPERIMENTAL

4.1. PREFORMULACION

La preformulación es una etapa que inicia recopilando la información necesaria acerca de las propiedades físicas y químicas de las materias primas, así como la compatibilidad de los excipientes con los principios activos para tener una forma farmacéutica estable, segura y de esta forma evitar sorpresas cuando la fórmula es llevada finalmente a etapas donde la escala se aumenta.

Los estudios de preformulación son esenciales para este entendimiento pues, cuando se realizan en forma adecuada los resultados de estos pueden ser explotados con inteligencia, para reducir la cantidad de material, selección de los excipientes más convenientes, desarrollo adecuado de procesos de manufactura, el tiempo y el costo de la investigación.

Es importante mencionar que la realización de este proyecto como estrategia de optimización se realizó bajo las condiciones y equipo disponibles en el laboratorio donde se desarrolló. Dio principio con una revisión exhaustiva de la literatura referente a los ingredientes activos, excipientes, forma farmacéutica, métodos de evaluación y proceso de manufactura. Enseguida dentro del desarrollo de la preformulación se llevo a cabo la caracterización de los principios activos y posteriormente la selección y justificación de los excipientes.

Los parámetros que se evaluarán en este estudio son: Descripción, solubilidad, tamaño de partícula, identificación, pérdida por secado y valoración

Descripción

Tiene por objeto conocer las sustancias por medio de sus características organolépticas. Se lleva a cabo colocando 1 gramo de cada sustancia en un vidrio de reloj y se evalúan las características organolépticas color olor y apariencia.

Especificación (Sulfametoxazol): Polvo blanco, inodoro, amargo.

(Trimetoprima): Polvo blanco, inodoro, amargo

Solubilidad ^(1B)

La solubilidad de una sustancia es una cualidad muy importante, ya que ayuda a establecer las características de identidad y pureza de esta. Además para que un fármaco sea absorbido y ejerza su efecto terapéutico, primero debe de estar en solución. La solubilidad se encuentra influenciada por varios factores como: tamaño de partícula, polimorfismo, pka, formación de sales etc.

Se coloca en tubos de ensayo 500 mg de sulfametoxazol y adicionar 5 ml de acetona, hidróxido de sodio, alcohol, agua, éter y cloroformo.

Especificación:

Disolvente	Especificación
Acetona	Fácilmente soluble
Hidróxido de Sodio	Fácilmente soluble
Alcohol	Muy poco soluble
Agua	Casi insoluble
Éter	Casi insoluble
Cloroformo	Casi insoluble

Se coloca en tubos de ensayo 500 mg de trimetoprima y adicionar 5 ml de alcohol bencílico, agua, alcohol etílico, alcohol metílico, éter y tetracloruro de carbono.

Especificación:

Disolvente	Especificación
Alcohol bencílico	Fácilmente soluble
Agua	Ligeramente soluble
Alcohol etílico	Ligeramente soluble
Alcohol metílico	Muy poco soluble
Eter	Casi insoluble
Tetracloruro de Carbono	Casi insoluble

Tamaño de partícula

Esta determinación se realizará por el método de tamizado con mallas y consiste en la separación física de las partículas por efecto mecánico, se realizará por duplicado y se reportará el promedio de las muestras.

Método

Seleccionar las mallas Estándar Nos. 35, 60, 120, 230 (500, 250, 125, 63 micras); tapa y base. Pesar cada una de las mallas, incluyendo la base. registrar el peso de las mallas y se colocan los tamices uno sobre otro de tal manera que el de malla más abierta (número de malla menor) quede en la parte superior de la pila de tamices y la base quede en la parte inferior y se coloca la torre de mallas en el rotap. Se pesan exactamente alrededor de 100 gramos de muestra colocándola cuidadosamente en el tamiz de la parte superior se tapa y sujeta la torre de mallas con el seguro del rotap, posteriormente se enciende el rotap y se deja operar durante 5 .0 minutos, se desconecta y se retiran las mallas, incluyendo la base y se procede a pesar cada malla individualmente determinando la cantidad de muestra depositada en cada malla (peso de malla con muestra – peso de malla sin muestra). Se reportan los resultados obtenidos como porciento (%) de peso retenido por cada malla.

$$\% \text{Retenido} = \frac{\text{Peso del granulado retenido} \times 100}{\text{Peso total de la muestra}}$$

Especificación:

De 200 a 600 micras

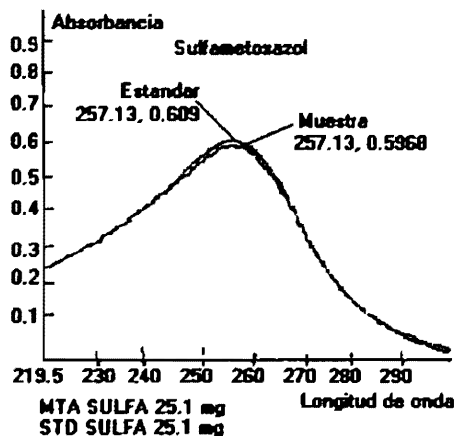
Identidad

La espectroscopia de absorción es una de las herramientas más útiles en la identificación de compuestos orgánicos puesto que el espectro de absorción tiene longitudes de onda donde la absorción es máxima y es específica para cada compuesto.

A pesar de que no permite una identificación inequívoca de un compuesto orgánico, el espectro de absorción en las regiones del ultravioleta y visible es, sin embargo, útil para detectar la presencia de ciertos grupos funcionales que actúan como cromóforos.

Espectrofotometría de absorción ultravioleta ^(13,14)

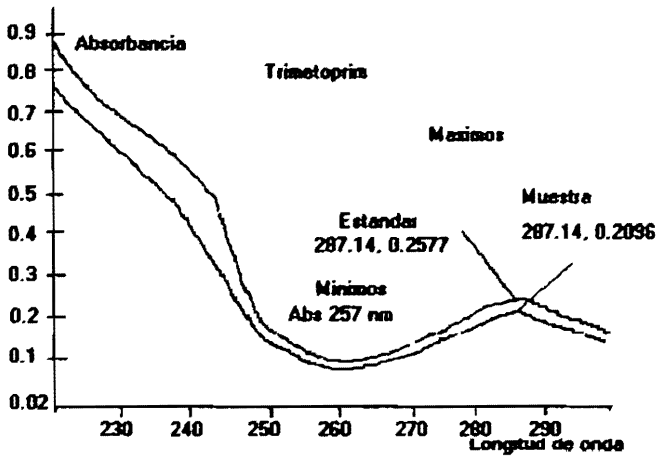
Espectro ultravioleta de una sustancia de referencia y muestra de sulfametoxazol en solución acuosa básica a 257 nm



Especificación: Presenta máximos y mínimos a las mismas longitudes de onda que una preparación similar del estándar de referencia de sulfametoxazol y las respectivas absorbividades, calculadas en la sustancia seca, a la longitud de onda de máxima absorbancia de aproximadamente 257 nm no difiere en más de 2%

Espectro de absorción ultravioleta ^(13,14)

Espectro ultravioleta de una sustancia de referencia y muestra de trimetoprim en solución acuosa básica a 287 nm



Especificación: El espectro de absorción en la región U.V de esta solución presenta un máximo y un mínimo a las mismas longitudes de onda que una solución similar de la SRef de trimetoprima y sus respectivas absorbitudes calculadas sobre la sustancia seca a una longitud de onda de 287 nm, no difieren en mas de 3 %.

Perdida por secado ^(13,14)

Sulfametoxazol

Secar durante 4 horas a 105°C antes de su uso

Especificación: No más de 0.5%

Trimetoprima

Secar durante 4 horas a 105°C con vacío antes de su uso

Especificación: No más de 0.5%

Valoración ^(13,14)

Sulfametoxazol

Determinar potenciometricamente utilizando un sistema de electrodos de calomel-platino.

Especificación: Contiene no menos del 99.0 por ciento y no más de 101.0 por ciento de sulfametoxazol, calculado con referencia a la sustancia seca.

Trimetoprima

Determinar potenciometricamente.

Contiene no menos del 98.5 por ciento y no más de 101.0 por ciento de sulfametoxazol, calculado con referencia a la sustancia seca.

La caracterización del sulfametoxazol y trimetoprima utilizada para el presente proyecto la realizó el departamento de Control de Calidad, se utilizaron dos proveedores con lotes y entradas diferentes que cumplieran con las especificaciones establecidas.

SELECCIÓN Y JUSTIFICACIÓN DE LOS EXCIPIENTES

Los excipientes farmacéuticos solubilizan, suspenden, imparten viscosidad, diluyen, emulsifican, estabilizan, conservan, colorean, saborean y acondicionan una gran variedad de agentes medicinales, dentro de formas farmacéuticas para favorecer su eficacia, seguridad, estabilidad, apariencia o aceptabilidad.

La selección de los excipientes debe de hacerse cuidadosamente, de tal forma que se considere para cada ingrediente su utilidad específica y la cantidad requerida para obtenerla, así como su empleo en diversas funciones, de manera que se reduzca la cantidad total y el número requerido.⁽¹⁵⁾

Los excipientes usados en cualquier forma farmacéutica no deben de interferir con el efecto terapéutico deseado, biodisponibilidad o seguridad de la forma farmacéutica.

Agente Suspensor

Se eligió carboxivinilpolímero entre otros por proveer las siguientes ventajas

Compatibilidad con derivados de celulosa y con un amplio rango de fármacos.

Proporcionan estabilidad en productos.

Enmascaran sabores amargos causados por el fármaco.

Se requieren bajas concentraciones.

Son seguras y efectivas en aplicaciones orales.

Versatilidad de usos.

Ahorro en tiempo y dinero durante los procesos.

Carboxivinilpolímero.

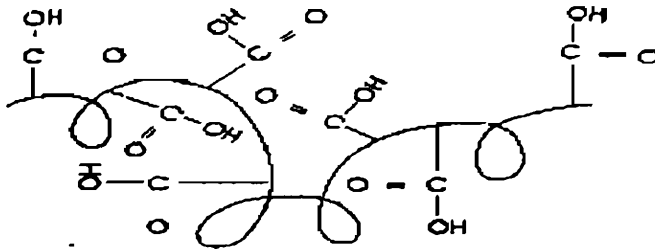
Es un polímero sintético de ácido acrílico de alto peso molecular. Ellos contienen entre 56.0-68.0 % de grupos de ácido carboxílico calculado en base seca.

Algunas de las propiedades físicas y químicas de las resinas de carbopol se enlistan a continuación:

Apariencia	Polvo blanco esponjoso.
Gravedad específica	1.41
Contenido de humedad durante el transporte	2.0 % máximo

Contenido de humedad al equilibrio	8-10 % en un 50 % de H.R
pka	6.0± 0.5
pH en el agua al 1.0 %	2.5 –3.0
pH en el agua al 0.5 %	2.7 –3.5
Peso equivalente	76 ± 4.0
Contenido de cenizas	0.009 ppm
Temperatura de transición del cristal	100-105 °C (212-221 °F)

Estructura de molécula de resina de carbopol en reposo.



El carboxivinilpolímero se decolora con resorcinol y es incompatible con fenol, polímeros catiónicos, ácidos fuertes y altas concentraciones de electrolitos.

Este puede ser usado en concentraciones de 0.10 – 1.0 %.^(16,17,18)

Humectantes

Debido a la naturaleza de los principios activos y a nuestra necesidad de humectación de los mismos después de una búsqueda de la sustancia que se ajustara al proceso decidimos manejar un sistema humectante conformado por dos sustancias, tween 80 y glicerina, de los cuales describo algunas particularidades y la ventaja que nos reportaron.

Tween 80

El polisorbato 80 es una serie de ésteres de ácidos grasos de sorbitol y sus anhídridos, copolimerizado con aproximadamente 20 moles de óxido de etileno por cada mol de sorbitol y anhídridos de sorbitol.

El polisorbato 80 es un líquido aceitoso de color amarillento a ambarino con olor débil característico y de sabor amargo, muy soluble en agua obteniéndose una solución inodora y casi incolora, soluble en etanol, este tiene un valor de HLB de 15 y la ingesta diaria permitida es de 25 mg/Kg de peso.

Las ventajas que ofrece este surfactante son las siguientes: es no iónico, es estable frente a la mayoría de los productos químicos. Al no ionizarse en agua, no forma sales con los iones metálicos, es estable en presencia de electrolitos, ácidos débiles y bases débiles por su falta de toxicidad, irritabilidad y su compatibilidad con la mayoría de los excipientes hacen de este agente el más usado en formulaciones farmacéuticas.

Incompatibilidades. La decoloración o precipitación ocurre con varias sustancias, especialmente fenoles, taninos y se ha encontrado que forma complejos con ácido bórico, aspirina, fenobarbital y resorcinol

Toxicología DL50 en ratas, por vía renal más de 20g/Kg. Se ha demostrado que los polisorbatos son inertes y pueden usarse tanto en alimentos y productos medicinales.

El polisorbato 80 puede utilizarse en concentraciones de 0.05 – 0.50 %.^(3,19,20)

Glicerina

La glicerina en estado puro es un líquido viscoso, incoloro, inodoro y de sabor dulce. Es muy soluble en agua y en alcohol, hierve a 290°C a la presión atmosférica y funde a 17.9°C, su densidad relativa es de 1.262 a 25°C, tiene un peso molecular de 92.09. Las características que nos llevaron a elegirla son su gran versatilidad de funciones en líquidos orales como: agente endulzante, humectante, preservativo antimicrobiano y agente incrementador de la viscosidad, previene la cristalización y se emplea como disolvente para sabores y colores. Puede usarse del 5.0 – 15 %.^(3,19,20)

Edulcorantes

Debido a que la utilización de un solo edulcorante no es suficiente para obtener el efecto de dulzor deseado, se utilizó una mezcla de dos edulcorantes que presento a continuación.

Sacarosa

Es un cristal incoloro o blanco, presentada en terrones, bloques cristalinos, o polvo cristalino blanco, inodoro, sabor dulce, soluble en agua, ligeramente soluble en alcohol, estable al aire.

Es el edulcorante mas utilizado, aumenta la viscosidad y reduce las propiedades solubilizantes del agua, químicamente es un disacarido constituido por glucosa y fructosa unidas por medio de un enlace entre los carbonos 1 y 2 respectivos.

Es utilizada del 10 al 60 %.^(3,19,20)

Sacarina sódica

Cristal blanco o polvo cristalino blanco, inodoro o tenue olor aromático, es soluble en agua 1 gramo en 1.5 ml de agua o 50.0 ml de alcohol, es estable bajo un amplio rango de condiciones.

Es un intenso agente edulcorante, ampliamente usado en formulaciones farmacéuticas para enmascarar sabores desagradables y de esta forma realzar el sabor del sistema, es aproximadamente 300 a 500 veces más dulce que el azúcar, su sabor se mantiene sin que moleste durante largo tiempo. Es estable bajo un amplio rango de condiciones y se utiliza a concentraciones de 0.02 – 0.50 %^(3,19,20)

Esta combinación es de gran ayuda ya que cuando se mezclan con sabores ácidos y demás ingredientes, proporciona un gusto dulce y satisfactorio al producto terminado.

Sistema Regulador de pH

El agente suspensor necesita ser neutralizado para formar el mucílago y de esta forma alcanzar la viscosidad requerida y además los fármacos necesitan un valor de pH específico, para ello se uso:

Hidróxido de Sodio

Masas fusionadas blancas o casi blancas, pequeños gránulos, copos, barras y otras formas duro y quebradizo con fractura cristalina.

Muy utilizado en procesos farmacéuticos como agente alcalinizante, es poco costoso.

Incompatibilidades: Expuesto al aire, absorbe dióxido de carbono y se convierte en carbonato de sodio, forma jabones solubles en grasas y ácidos grasos, con las resinas forma jabones insolubles. ^(3,20)

Conservadores antimicrobianos

Metilparabeno y Propilparabeno

El metilparabeno y el propilparabeno son ampliamente usados como preservativos antimicrobianos en formulaciones farmacéuticas. Estos pueden ser usados solos o en combinación con otros parabenos o con otros agentes antimicrobianos.

Los parabenos exhiben actividad antimicrobiana entre pH 4-8. La eficacia de estos preservativos decrementa al disminuir el pH.

Estos presentan actividad contra levaduras, hongos, bacterias Gram + y Gram -.

Soluciones acuosas de parabenos entre pH 3-6 son estables menos de 10 % de descomposición por arriba de 4 años a temperatura ambiente.

Estos agentes son incompatibles con bentonita, magnesio aluminio silicato trisilicato de magnesio, talco, alginato de sodio, aceites esenciales, sorbitol y se decoloran en presencia de metales y estos son sujetos a hidrólisis por bases débiles y ácidos fuertes. Al no encontrarse ningún problema con los excipientes de la formulación estos pueden ser empleados sin ningún problema.

Metilparabeno 0.015-0.20 % y Propilparabeno 0.01-0.02 % ^(3,19,20)

Agente secuestrante

Debido a que las resinas de carbopol son sensibles a la acción de trazas de metales, lo cual puede causar una reducción en la viscosidad y degradación del polímero, se penso en utilizar un agente quelante.

EDTA Disódico

El EDTA disódico es un polvo cristalino blanco, con un ligero sabor ácido. Es soluble en agua, insoluble en alcohol, casi insoluble en cloroformo y éter. En solución acuosa al 5 % tiene un pH entre 4-6, es no tóxico y no irritante.

El EDTA disódico forma complejos muy estables con muchos cationes y la velocidad de formación del complejo es rápida en la mayoría de los casos, es estable a la temperatura ambiente en un amplio dominio de humedad relativa por lo que se puede pesarlo en aire sin precauciones particulares.

La reacción de iones metálicos con EDTA los convierte a la forma aniónica y de esta forma disminuye significativamente la cantidad de iones metálicos catiónicos, por la formación del complejo MEDTA.

La habilidad del EDTA disódico para formar complejos de metales aniónicos altera en gran medida el potencial Oxid/Red del ion metálico haciéndolos de esta forma menos dañinos y debido a esto ofrece las siguientes ventajas: estabiliza polímeros, previene ranciedad, estabiliza colorantes e incrementa la efectividad de los conservadores. ^(20, 21)

Saborizante y Colorante

Dado a que este proyecto fue únicamente de optimización, tanto los sabores como el colorante se conservan igual ya que un cambio en estos excipientes representaría una nueva presentación, resultando en gastos para la empresa de nueva imagen en el producto así como publicidad de éste.

Esencia de Cereza

Líquido incoloro o amarillo pálido, con olor y sabor característico de la cereza; densidad 1.035+/- 0.005. ^(3,4)

Esencia de Anís

Líquido incoloro o amarillo pálido, muy refringente, con olor y sabor característico del anís; densidad 0.978 a 0.988; no congela por debajo de 15 °C. ^(3,4)

La combinación de la esencia de anís y cereza es muy útil para enmascarar el sabor de los fármacos amargos o salados y de esta forma realzar el sabor del

sistema y al no presentarse ninguna incompatibilidad química con los excipientes de la fórmula su uso es ideal en la formulación

Color rojo No. 6

Colorante sintético que tiene el grupo $-N=N-$ como grupo cromóforo en su estructura molecular y se obtiene a partir de los compuestos aminados por diazociación y copulación. Puede usarse de forma segura para colorear medicamentos en los que el total de rojo D&C No.6 no exceda a 5 mg por dosis diaria del medicamento, no presenta ninguna reacción con los excipientes de la fórmula o con el contenedor del producto, es estable en el rango de pH utilizado, tiene un bajo costo y la cantidad que se necesita para dar el matiz deseado es muy baja. ^(3,4)

4.2 DESARROLLO DE LAS FORMULACIONES Y PRUEBA DE CICLADO

Para continuar la optimización se partió de los estudios y experiencias de la fórmula actual y en base a una selección exhaustiva de los excipientes a utilizar ya descrita en el párrafo anterior, se realizaron variaciones en las cantidades de los excipientes para establecer la combinación que reporte las mejores características físicas y químicas.

FORMULA ACTUAL	FORMULA PROPUESTA	FUNCION
Sulfametoxazol	Sulfametoxazol	Principio Activo
Trimetoprim	Trimetoprim	Principio Activo
Alginato de sodio	Carboxivinilpolímero	Agente suspensor
Avicel RC-581	_____	Agente suspensor
Azúcar Granulada	Azúcar Granulada	Edulcorante
Sacarina Sódica	Sacarina Sódica	Edulcorante
Glicerina	Glicerina	Humectante
Metilparabeno	Metilparabeno	Conservador
Propilparabeno	Propilparabeno	Conservador
Esencia de Anís	Esencia de Anís	Agente saborizante
Esencia de Cereza	Esencia de Cereza	Agente saborizante
Color rojo # 6	Color rojo # 6	Colorante
	Tween 80	Humectante
	EDTA disódico	Agente secuestrante
	Hidróxido de sodio	Agente neutralizante
	Alcohol etílico	Disolvente de conservador
Agua desmineralizada	Agua desmineralizada	Diluyente

A continuación se propone un procedimiento para realizar las pruebas a nivel laboratorio este servirá como base y sobre él se hicieron ajustes hasta lograr el procedimiento de manufactura definitivo que se utilizará para el escalamiento.

PROCEDIMIENTO DE MANUFACTURA

1. Verificar el orden y la limpieza del área y equipo asignado
2. Colocar en un vaso de precipitado 100 ml de agua desmineralizada y agregar lentamente la cantidad correspondiente de EDTA disódico y sacarina sódica. Agitar hasta completa disolución.
3. Adicionar lentamente la cantidad de carboxivinilpolímero y agitar hasta completa humectación.
4. Agregar el azúcar y el tween 80. Agitar hasta completa disolución.
5. Adicionar la cantidad necesaria de NaOH al paso No 2 para la formación del mucílago.
6. En otro vaso de precipitados agregar el alcohol y disolver los conservadores, agregar la cantidad de sulfametoxazol y trimetoprim indicadas e incorporar lentamente la glicerina con agitación constante.
7. Incorporar la mezcla del paso No 6 al punto No 2 lentamente y con agitación constante
8. Adicionar la esencia de cereza, anís y el color rojo No. 6 al punto No 2 y agitar hasta completa uniformidad.
9. Aforar a volumen con agua desmineralizada
10. De ser necesario ajustar el valor de pH con solución de hidróxido de sodio, entre 5.0–6.5

La forma farmacéutica debe poseer ciertas características tales como:

El material suspendido no tiene que asentarse rápidamente, las partículas que sedimenten en el fondo del contenedor no formaran un sedimento duro, sino que deben ser redispersadas fácilmente para convertirse en una mezcla homogénea, cuando el contenedor se agita, la suspensión no debe ser tan viscosa como para que no pueda vaciarse fácilmente del envase y finalmente tener un color y sabor agradable.

Dado que la humectación de los principios activos es un punto determinante en la fabricación de suspensiones se realizaron pruebas variando el porcentaje de los agentes **glicerina, tween 80** para obtener las mejores características de humectación de los fármacos. Se realizaron tantas pruebas como fue necesario para lograr un preparado con las características mencionadas. Finalmente elegimos este grupo de pruebas con el propósito de afinar la formulación.

Componentes	% Formula 1	% Formula 2	% Formula 3
Sulfametoxazol	4.000	4.000	4.000
Trimetoprima	0.800	0.800	0.800
Carboxivinilpolímero	0.200	0.200	0.200
Azúcar Granulada	15.000	15.000	15.000
Sacarina Sódica	0.100	0.100	0.100
Glicerina	5.000	6.000	8.000
Metilparabeno	0.200	0.200	0.200
Propilparabeno	0.020	0.020	0.020
Tween 80	0.050	0.100	0.200
EDTA disódico	0.100	0.100	0.100
Hidróxido de Sodio	0.020	0.020	0.020
Alcohol etílico	0.300	0.300	0.300
Esencia de Cereza	0.005	0.005	0.005
Esencia de Anís	0.005	0.005	0.005
Color rojo No 6	0.005	0.005	0.005
Agua destilada	c.b.p	c.b.p	c.b.p

De estas pruebas se eligió la fórmula 3 ya que presenta la mejor apariencia y no se observan aglomerados de los activos y el tamaño de partícula es razonablemente uniforme.

A continuación con el fin de eliminar el problema de la suspensión actual que es básicamente la viscosidad y esta repercute en la velocidad y el volumen de sedimentación y por lo tanto en la distribución de el tamaño de partícula, cambios en la concentración y en la dosis administrada, las siguientes pruebas se enfocaran en determinar la viscosidad ideal para evitar este tipo de problemas.

Para lograr esto se realizaran combinaciones de carboxivinilpolímero y azúcar, utilizando hidróxido de sodio como agente alcalinizante.

Se elaboraron pruebas por duplicado de acuerdo a la fórmula 3 con las siguientes concentraciones de: carboxivinilpolímero, azúcar y NaOH.

Carboxivinilpolímero	Azúcar	NaOH	Viscosidad cps
0.20 %	15 %	0.02 %	750.0
0.20 %	25 %	0.02 %	850.0
0.25 %	15 %	0.02 %	800.0
0.25 %	25 %	0.02 %	980.0 (*)
0.30 %	15 %	0.02%	1200.0
0.30 %	10 %	0.02 %	1100.0

En base a estas pruebas realizadas se observo que la mejor concentración para trabajar con carboxivinilpolímero es de 0.25 % y azúcar de 25 %.

La siguiente prueba es la mejor de todas las que se realizaron ya que cumple con las características deseadas.

FORMULA FINAL

COMPONENTES	% FORMULA 4
Sulfametoxazol	4.00
Trimetoprima	0.80
Carboxivinilpolímero	0.25
Azúcar granulada	25.00
Sacarina Sódica	0.20
Glicerina	8.00
Metilparabeno	0.20
Propilparabeno	0.02
Tween 80	0.20
EDTA disódico	0.10
Hidróxido de Sodio	0.02
Alcohol etílico	0.30
Esencia de Cereza	0.005
Esencia de Anís	0.005
Color rojo No 6	0.005
Agua destilada c.b.p	100.00

Cabe mencionar que para llegar a esta formulación fue necesario realizar un gran número de pruebas adicionales en donde se determino el orden de adición de las materias primas, tiempos de agitación, humectación y de las cuales salió el procedimiento de manufactura.

A continuación se realiza la prueba de ciclado con la fórmula No 4.

PRUEBA DE CICLADO

Una vez que se tiene la formulación con los atributos deseados se procede a elaborar un lote prueba que se acondiciono en su envase primario y secundario para someter a prueba de ciclado, la cual tiene como fin, proporcionar información rápida acerca de la estabilidad física y química de la suspensión.

Condiciones de prueba de ciclado.

Tiempo: 24 hrs X 24 hrs

Periodo: 0-10 días

Temperatura : 4°C y 40°C

Hemos decidido evaluar los siguientes parámetros físicos-químicos de la suspensión durante este estudio.

Apariencia: Debe ser una suspensión homogénea vaciarse con fluidez y libre de partículas extrañas y grumos. Durante todo el ciclado la suspensión no debe presentar sedimentación.

Color: Visualizar a simple vista bajo condiciones adecuadas al inicio y durante todo el ciclado. Comparar con el color al inicio.

Suspensión color rojo.

Olor: Percibir el olor al inicio del estudio y durante todo el ciclado. El olor debe ser cereza y anís.

Sabor: Siguiendo el método anterior, percibir el sabor al inicio del estudio y durante todo el ciclado. El sabor debe ser cereza y anís.

Viscosidad: Observar a simple vista la viscosidad de la suspensión dando giros a la probeta que lo contiene. La suspensión no debe ofrecer resistencia al movimiento

Determinar este parámetro y debe encontrarse entre 900-1100 cps

pH: 5.0 - 6.5

Es importante comparar los parámetros anteriores con un testigo (suspensión sin someter a prueba de ciclado), para observar si se presenta algún cambio durante la prueba.

Estas características deben permanecer constantes durante el ciclado.

Resultados de lote prueba

Días	Temp.	Apariencia	Viscosidad cp 900-1100	pH 5 – 6.5
1	40°C	Cumple	960	5.50
2	4°C	Cumple	950	5.52
3	40°C	Cumple	1000	5.52
4	4°C	Cumple	960	5.54
5	40°C	Cumple	980	5.53
6	4°C	Cumple	1000	5.52
7	40°C	Cumple	1050	5.54
8	4°C	Cumple	970	5.54
9	40°C	Cumple	990	5.54
10	4°C	Cumple	960	5.54

NOTA: Este lote cumplió siempre con las especificaciones de color, olor y sabor

El lote de prueba, conserva sus características iniciales durante los 10 días de ciclado por lo que podemos considerar que es físicamente estable.

La formulación presenta las siguientes ventajas:

La suspensión es homogénea, no hay separación de fases y las partículas no se aglomeran.

No hay sedimentación y por lo tanto ausencia de empastelamiento y la viscosidad obtenida es de 980 cps y permite que esta pueda vaciarse fácilmente.

Partiendo de los estudios y experiencias de la formula actual y realizando pruebas para conocer los porcentajes de excipientes que diesen la mejor combinación y la utilización de nuevos excipientes se cumplió con el objetivo de esta parte experimental obteniendo una suspensión homogénea, libre de partículas extrañas, que no presenta separación de fases y las partículas no se aglomeran y esta puede verse fácilmente, sin omitir que en base a las pruebas y observaciones realizadas se logro obtener un proceso de manufactura sencillo y robusto que se muestra a continuación.

4.3. FORMULACION FINAL Y PROCEDIMIENTO DE MANUFACTURA

PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN. PRODUCCION	
Producto: Andoprim	Página: 1 de 5
Principio activo: Sulfametoxazol y Trimetoprim	No. de Lote:
Forma Farmacéutica: Suspensión	Tamaño de Lote: 100.0 Litros Equivalente a: 833 Piezas
	Fecha de Fabricación:

I. FORMULA.

Fórmula unitaria.		Insumos.	Fórmula Industrial.	
Cantidad.	Unidad:		Cantidad.	Unidad.
4.800	g	Sulfametoxazol	4.000	Kg
0.960	g	Trimetoprim	0.800	Kg
0.300	g	Carboxivinilpolímero	0.250	Kg
30.000	g	Azúcar granulada	25.000	Kg
0.240	g	Sacarina Sódica	0.200	Kg
9.600	g	Glicerina	8.000	Kg
0.240	g	Metilparabeno	0.200	Kg
0.024	g	Propilparabeno	0.020	Kg
0.240	g	Tween 80	0.200	Kg
0.120	g	EDTA disódico	0.100	Kg
0.057	g	Hidróxido de sodio	0.024	Kg
0.360	g	Alcohol etílico	0.300	Kg
0.006	g	Esencia de Anís	0.005	Kg
0.006	g	Esencia de Cereza	0.005	Kg
0.006	g	Color rojo No.6	0.005	Kg
120.0	ml	Agua desmineralizada c.b.p	100.0	L

II. PRECAUCIONES GENERALES.

1. Verificar que todos los insumos estén identificados y debidamente etiquetados.

PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN.

Andoprim

Página: **2 de 5**

Suspensión

No. de Lote:

2. Verificar que las cantidades de los insumos sean los indicados en el procedimiento.
3. Se deberá seguir estrictamente el orden de adición de las materias primas, según lo indicado en el procedimiento.
4. Todo el equipo que esté en contacto con el producto deberá ser fabricado con materiales inertes, que no generen ni desprendan ningún tipo de partícula.
5. Utilizar durante todo el proceso de producción, el siguiente uniforme: Pantalón, camisola, cofia, zapatos de seguridad, cubrebocas, faja, delantal, guantes de látex y lentes de seguridad.

III. EQUIPO Y UTENSILIOS

Potenciómetro
 Tanque de acero inoxidable de 200 L
 Contenedores de acero inoxidable de 10 y 30 L
 Palas de acero inoxidable
 Homogenizador

IV. PROCEDIMIENTO.

1.0 PREPARACION DEL VEHÍCULO ESTRUCTURADO

1.1 En el tanque de acero inoxidable de 200.0 L de capacidad adicionar Fecha de inicio: _____

Agua..... 20.000 Kg Realizó: _____

EDTA disódico..... 0.100 Kg Realizó: _____

Sacarina sódica..... 0.200 Kg Realizó: _____

1.2 Agitar hasta completa disolución Realizó: _____
Tiempo de agitación _____ min

1.3 Agregar lentamente y uniformemente

Carboxivinilpolimero..... 0.250 Kg Realizó: _____

PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN.

**Andoprim
Suspensión**

Página: 3 de 5

No. de Lote:

1.4 Humectar y agitar hasta completa dispersión

Realizó: _____
Tiempo de humectación: _____ min
Tiempo de agitación: _____ min

1.5 Adicionar y agitar hasta completa disolución

Azúcar granulada..... 25.000 Kg

Realizó: _____
Tiempo de agitación: _____ min

1.6 Adicionar

Hidróxido de sodio..... 0.024 Kg

Realizó: _____

1.7 Agitar hasta completa homogeneidad

Realizó: _____
Tiempo de agitación: _____ min

2.0 DISPERSION DE FARMACOS

2.1 En un recipiente de acero inoxidable de 30 L de capacidad adicionar

Alcohol..... 0.300 Kg

Realizó: _____

Metilparabeno..... 0.200 Kg

Realizó: _____

Propilparabeno..... 0.020 Kg

Realizó: _____

2.2 Agitar hasta completa disolución

Realizó: _____
Tiempo de agitación: _____ min

2.3 Adicionar

PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN.

Andoprim	Página: 4 de 5
Suspensión	No. de Lote: _____

Glicerina..... 8.000 Kg Realizó: _____

Sulfametoxazol..... 4.000 Kg Realizó: _____

Trimetoprima..... 0.800 Kg Realizó: _____

Tween 80..... 0.200 Kg Realizó: _____

2.4 Agitar hasta completa humectación Realizó: _____
 Tiempo de humectación: _____ min

3.0 ADICION DE LOS FÁRMACOS AL VEHÍCULO ESTRUCTURADO Y OTROS EXCIPIENTES

3.1 Lentamente y con agitación constante adicionar los fármacos humectados al vehículo estructurado Realizó: _____

3.2 Adicionar

Esencia de Anís..... 0.005 Kg Realizó: _____

Esencia de Cereza..... 0.005 Kg Realizó: _____

Color rojo No.6..... 0.005 Kg Realizó: _____

3.3 Agitar hasta completa homogeneidad Realizó: _____
 Tiempo de agitación: _____ min

4.0 AFORO DE LA SUSPENSION

4.1 Llevar a volumen con agua desmineralizada Realizo: _____

5.0 AJUSTE DEL VALOR DE pH

4.4. DESARROLLO DE LOTES PILOTO Y ESCALACION DEL PROCESO

Una vez desarrolladas las pruebas a nivel laboratorio para obtener la forma farmacéutica con los atributos deseados y después de haber decidido los métodos y orden de adición que se utilizaran el siguiente paso es el escalamiento a planta de producción de pequeña escala.

Algunos autores definen el escalamiento como el comienzo exitoso de la producción de un medicamento con la operación de una unidad de tamaño comercial cuyo diseño y procedimiento de operación están basados en el desarrollo y la experimentación en una escala de operación menor.

Los experimentos a escala piloto se llevan a cabo con el fin de medir los efectos del incremento en la escala de producción y obtener así la mayor información posible.⁽²²⁾

Es importante considerar los siguientes puntos antes de iniciar con los lotes piloto y la escalación del proceso de producción.

Con respecto a las materias primas una de las responsabilidades de la planta piloto es la aprobación, evaluación del activo y excipientes usados en productos farmacéuticos. Esto es necesario porque las materias primas usadas durante el desarrollo de las formulaciones a nivel laboratorio no son representativas a un volumen de escala de producción y por ello la necesidad de establecer especificaciones, ya que un ligero cambio en el tamaño de partícula, forma o morfología puede resultar en diferencias de densidad, carga estática, velocidad de solubilidad, color, etc. y esto puede alterar la calidad e integridad del producto.⁽²²⁾

Uno de los parámetros más importantes a considerar en la selección del equipo para una suspensión es la viscosidad de las materias primas originales, la final y la de los puntos más importantes del proceso, otro parámetro importante es la densidad de los componentes individuales.

Esto es debido a que el equipo de mezclado usa un dispositivo mecánico que se mueve a través de un líquido a una velocidad dada; esto crea gradientes de velocidad o velocidades de corte que producirán dependiendo de la viscosidad una cantidad dada de flujo. Además, la velocidad de corte combinada con la viscosidad causa esfuerzos de corte que actuarán sobre el líquido y las partículas que están dispersas en este.

En el mezclado a escala macroscópica se requiere de un flujo adecuado en todas las áreas del contenedor; debe haber suficiente flujo de los componentes lado a lado y desde la parte superior a la inferior del contenedor para prevenir una mala uniformidad de los componentes. El mezclado será exitoso si es capaz de producir características adecuadas tanto a escala macroscópica como a la microscópica.

Si el sólido es más denso que el líquido, entonces el mezclador debe suministrar velocidades de flujo lo suficientemente altas para sobreponerse a la velocidad de sedimentación de las partículas. Si los sólidos tienden a flotar en la superficie, el mezclador debe provocar un patrón de flujo que sea capaz de introducir las partículas de manera uniforme en el líquido, entonces resultará en una suspensión adecuada.

Una vez realizado lo anterior se puede considerar como terminada la suspensión. Sin embargo, si el producto final debe permanecer bien disperso por un intervalo de tiempo prolongado o si se requiere de un tamaño de partícula, entonces se requiere de un proceso adicional para obtener un producto satisfactorio. Después de que todos los componentes se han premezclado en el contenedor, entonces el producto se debe sujetar al último paso de mezclado de alto impacto o de alto esfuerzo de corte y este puede instalarse dentro del contenedor o como un segundo paso en el proceso.

El equipo piloto debe ser capaz de hacer lotes en el rango de 20 – 100 Litros y tendrá el mismo tipo de equipo que en producción, pero en menor escala, aunque es normal que una planta piloto no puede suministrar los mismos parámetros de mezclado que producción, el contenedor será más pequeño y el impulsor no tendrá el mismo diámetro, lo que hace necesario utilizar mayor velocidad angular

que las unidades de producción para obtener las mismas velocidades lineales de máximo corte.

Proceso

Es importante tener un control sobre el proceso ya que tiene un fuerte impacto en la calidad del producto terminado. Para esto es importante determinar los puntos críticos en la manufactura del producto. Un punto crítico se define como aquel que probablemente sea causante de variaciones que afectan la calidad del producto terminado.

Esta información nos ayuda a iniciar el desarrollo a escala piloto. Los cambios al proceso y optimización se llevan a cabo en esta etapa mediante la evaluación del método de manufactura seleccionado.

Este deberá incluir criterios como:

1. Velocidad y orden de adición de componentes
2. Velocidad de agitación.
3. Posición y número de propelas
4. Tiempo de humectación del agente suspensor
5. Tiempo de agitación
6. Homogenización (reducción del tamaño de partícula, condiciones y efectividad)

Se realizaron tres lotes piloto de 100 .0 L y con estos se realizaron las pruebas de estabilidad acelerada.

CAPITULO 5

RESULTADOS

5.1 ESTUDIOS DE ESTABILIDAD ACELERADA

La estabilidad de un producto farmacéutico puede definirse como la capacidad de una formulación particular, en un sistema de envase/cierre específico, para mantenerse dentro de sus especificaciones físicas, químicas, microbiológicas, terapéuticas y toxicológicas que tenía al momento de ser fabricado.⁽³⁾

Los estudios de estabilidad acelerada están diseñados para incrementar la velocidad de degradación física y química de los fármacos o excipientes mediante el uso de condiciones exageradas de almacenamiento como lo son condiciones extremas de luz, temperatura, humedad, presencia de oxígeno, etc.

El objetivo de los estudios de estabilidad acelerada es determinar los parámetros cinéticos de degradación y predecir el tiempo de vida media que el producto tendría bajo condiciones normales de almacenamiento y de esta forma asegurar la integridad de la forma farmacéutica.

Los límites de aceptación justificados para las características físicas, químicas y microbiológicas de la suspensión son los siguientes.

Análisis Físico	Especificación
Descripción	Suspensión homogénea libre de partículas extrañas y grumos
Color	Rojo cereza
Olor	Anís y Cereza
Sabor	Anís y Cereza
pH	5.0 – 6.5
Viscosidad	900 – 1100 cps
Volumen de sedimentación	Factor no menor a 0.9
Hermeticidad	Ninguna muestra debe presentar fugas

Análisis Químico

Valoración

Sulfametoxazol 90 - 110 %

Trimetoprima 90 - 110 %

Análisis Microbiológico

Mesófilos Aerobios Máximo 100 UFC/ML

Hongos y Levaduras Máximo 10 UFC/ml

Microorganismos Patógenos Ausentes

A continuación se muestran los resultados de estudios de estabilidad acelerada para cada uno de los lotes piloto acondicionados en su envase primario y secundario bajo la siguientes condiciones y tiempos de análisis.⁽²³⁾

Condiciones de almacenamiento	Análisis
40°C +/- 2°C a humedad ambiente	inicial, 30,60 y 90 días
30°C +/- 2°C a humedad ambiente	inicial y 90 días

RESULTADOS DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD ACELERADA

NOMBRE DEL PRODUCTO: <u>SULFAMETOXAZOL Y TRIMETOPRIMA</u>					FORMA FARMACÉUTICA: <u>SUSPENSIÓN</u>				
ENVASE PRIMARIO: FRASCO Y TAPA BLANCA DE POLIETILENO DE 120-ml					NO DE LOTE: STS-5-1				
ENVASE SECUNDARIO: CAJA DE CARTON PLEGADIZA									
CONDICIONES	DESCRIPCIÓN	CARACTERÍSTICAS ORGANOLEPTICAS COLOR, OLOR, SABOR	VISCOSIDAD (900 – 1100 cps)	pH (5.0-6.5)	VOLUMEN DE SEDIMENTACION	VALORACIÓN (90 – 110%)		HERMETICIDAD	ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO
						SULFA	TRIME		
INICIAL/TEMP AMBIENTE	CUMPLE	CUMPLE	970	5.50	NO PRESENTA	99.2	99.6	CUMPLE	CUMPLE
30 DÍAS 40 °C	CUMPLE	CUMPLE	960	5.52	NO PRESENTA	98.7	99.6	CUMPLE	CUMPLE
60 DÍAS 40 °C	CUMPLE	CUMPLE	980	5.6	NO PRESENTA	98.1	99.5	CUMPLE	CUMPLE
90 DÍAS 40 °C	CUMPLE	CUMPLE	1000	5.61	NO PRESENTA	98.2	99.6	CUMPLE	CUMPLE
90 DÍAS 30°C	CUMPLE	CUMPLE	950	5.59	NO PRESENTA	98.0	99.4	CUMPLE	CUMPLE

RESULTADOS DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD ACELERADA

NOMBRE DEL PRODUCTO: <u>SULFAMETOXAZOL Y TRIMETOPRIMA</u>					FORMA FARMACÉUTICA: <u>SUSPENSIÓN</u>				
ENVASE PRIMARIO: FRASCO Y TAPA BLANCA DE POLIETILENO DE 120 ml					NO DE LOTE: STS-5-2				
ENVASE SECUNDARIO: CAJA DE CARTON PLEGADIZA									
CONDICIONES	DESCRIPCIÓN	CARACTERÍSTICAS ORGANOLEPTICAS COLOR, OLO, SABOR	VISCOSIDAD (900 - 1100)	pH (5.0 - 6.5)	VOLUMEN DE SEDIMENTACION	VALORACIÓN (90 - 110%)		HERMETICIDAD	ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO
						SULFA	TRIME		
INICIAL/TEMP AMBIENTE	CUMPLE	CUMPLE	980	5.51	NO PRESENTA	99.5	99.8	CUMPLE	CUMPLE
30 DÍAS 40 °C	CUMPLE	CUMPLE	970	5.54	NO PRESENTA	99.1	99.7	CUMPLE	CUMPLE
60 DÍAS 40 °C	CUMPLE	CUMPLE	990	5.54	NO PRESENTA	99.2	99.7	CUMPLE	CUMPLE
90 DÍAS 40 °C	CUMPLE	CUMPLE	1000	5.55	NO PRESENTA	98.8	99.5	CUMPLE	CUMPLE
90 DÍAS 30°C	CUMPLE	CUMPLE	990	5.62	NO PRESENTA	98.7	98.5	CUMPLE	CUMPLE

RESULTADOS DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD ACELERADA

NOMBRE DEL PRODUCTO: <u>SULFAMETOXAZOL Y TRIMETOPRIMA</u>					FORMA FARMACÉUTICA: <u>SUSPENSIÓN</u>				
ENVASE PRIMARIO: FRASCO Y TAPA BLANCA DE POLIETILENO DE 120 ml.					NO DE LOTE: STS-53				
ENVASE SECUNDARIO: CAJA DE CARTON PLEGADIZA									
CONDICIONES	DESCRIPCIÓN	CARACTERÍSTICAS ORGANOLEPTICAS COLOR, OLOR, SABOR	VISCOSIDAD	pH	VOLUMEN DE SEDIMENTACION	VALORACIÓN (90 - 110%)		HERMETICIDAD	ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO
						SULFA	TRIME		
INICIAL/TEMP AMBIENTE	CUMPLE	CUMPLE	960	5.50	NO PRESENTA	99.5	99.6	CUMPLE	CUMPLE
30 DÍAS 40 °C	CUMPLE	CUMPLE	950	5.53	NO PRESENTA	99.0	99.6	CUMPLE	CUMPLE
60 DÍAS 40 °C	CUMPLE	CUMPLE	1000	5.57	NO PRESENTA	98.7	99.5	CUMPLE	CUMPLE
90 DÍAS 40 °C	CUMPLE	CUMPLE	970	5.55	NO PRESENTA	98.7	99.5	CUMPLE	CUMPLE
90 DÍAS 30°C	CUMPLE	CUMPLE	950	5.58	NO PRESENTA	98.5	99.5	CUMPLE	CUMPLE

ESTA TESIS NO SALE
 DE LA BIBLIOTECA

Las tablas de los estudios de estabilidad acelerada muestran los valores obtenidos de los tres lotes fabricados y expuestos a dos diferentes condiciones de almacenaje, de estas tablas podemos concluir lo siguiente.

No hay ninguna incompatibilidad física y química de los fármacos con los excipientes de la fórmula.

A pesar del incremento de la temperatura el aspecto de la suspensión y volumen de sedimentación no se ven afectados en forma determinante.

La viscosidad no sufrió un cambio significativo por lo que la homogeneidad se mantiene.

La formulación al ser sometida a estudios de estabilidad acelerada, muestra resultados satisfactorios en todas las pruebas a las cuales fue sometida físicas, químicas y microbiológicas, por lo tanto la formulación se considera estable.

5.2. CONTRASTE FORMULA Y PROCEDIMIENTO DE MANUFACTURA EN EL MERCADO CON PROPUESTA DESARROLLADA EN ESTE PROYECTO.

El objetivo de contrastar la formula actual con la formula propuesta es establecer de una manera precisa los beneficios de la formula desarrollada en este proyecto tanto en el proceso de manufactura, acondicionamiento, así como en el producto terminado.

Proceso de Manufactura.

Tamaño de lote: 1000.0 L

Equivalente a 8333.0 piezas

	Formula actual Tiempo	Formula propuesta Tiempo
Preparación del vehículo estructurado		
➤ EDTA disódico (disolución)	10.0
➤ Azúcar, sacarina (disolución)	20.0	20.0
➤ Alginato de sodio (humectación)	25.0
➤ Avicel RRC-581 (humectación)	25.0
➤ Agua (disolver Nipagin y Nipasol)	40.0
➤ Carbopol (humectación y dispersión)
20.0		
➤ Sistema buffer	10.0	10.0
Dispersión de los fármacos		
➤ Agua (humectación de P.A)	40.0
➤ Glicerina (humectación de P.A)	15.0
➤ Tween 80(humectación de P.A)	10.0
➤ Alcohol (disolver Nipagin y Nipasol)	5.0
Incorporación de otros excipientes		
➤ Glicerina	10.0
➤ Sorbitol	10.0
➤ Esencia de Anís	5.0	5.0

➤ Esencia de cereza	5.0	5.0
	Formula actual	Formula propuesta
	Tiempo	Tiempo
➤ Color rojo	5.0	5.0
Aforo	80.0	15.0
Ajuste de pH	10.0	10.0
Homogenización	25.0	10.0
Tiempo	(2 personas)	(2 personas)
	5.0 hrs	2 hrs 10 min

Proceso de acondicionamiento

➤ Ajuste de volumen de la maquina llenadora	90.0	25.0
➤ Frascos con problema de volumen	(420)	(45)
➤ Paro de maquina por limpieza de suspensión derramada de los envases	80	10
➤ Recuperación de envase	(40.0)	(5.0)
➤ Mermas de frascos y tapas	(460)	(45)
Tiempo	(8 personas)	(7 personas)
	72.0 hrs	56 hrs
TIEMPO TOTAL	77.0 hrs	58 hrs 10 min
RENDIMIENTO FINAL	97%	99.5%

Producto Terminado

➤ Apariencia

Formula anterior: Suspensión homogénea, presenta pequeños grumos debido a la mala humectación y hay grave separación de fases.

Formula actual: Suspensión homogénea, libre de grumos y partículas extrañas, no presenta separación y cumple con las especificaciones químicas y microbiológicas.

En esta comparación, es notoria la disminución de tiempos tanto en el proceso de manufactura como en el de acondicionamiento y por lo tanto en la calidad del producto viéndose reflejado esto en el rendimiento final, por lo que podemos decir que se cumplió con los objetivos originalmente planteados.

CAPITULO 6

CONCLUSIONES

Es de vital importancia que las materias primas utilizadas cumplan con todas las especificaciones requeridas ya que son factores que permiten evaluar y mantener una calidad constante en el producto final cuando es presentado al consumidor

Cumplimos con los objetivos propuestos en este proyecto se optimizó la fórmula *Andoprim Suspensión* y concluimos que la formulación final presenta las características de ser una suspensión estable, en su material de envase primario y secundario ya que los estudios de estabilidad acelerada muestran resultados satisfactorios en las pruebas físicas, químicas y microbiológicas.

Se desarrollo el procedimiento de manufactura con el que se obtiene un producto de calidad aprovechando al máximo las condiciones y equipo disponible en la empresa, con el cual se incremento el rendimiento del proceso siendo este más eficiente, económico, confiable, reproducible y capaz de proporcionar la calidad deseada, a su vez se facilita el proceso de acondicionamiento de tal manera que se incrementan los rendimientos del producto, reduciendo las mermas y por lo tanto el costo global del producto.

Este trabajo da pie a que se realice la validación del proceso de manufactura ya que sienta las bases para que esta se lleve a cabo y de esta forma proporcionar un alto grado de seguridad de que el proceso producirá constantemente una forma farmacéutica que cumpla las especificaciones y atributos de calidad con las cuales fue diseñado.

CAPITULO 7

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Nash, R.A. Pharmaceutical Suspensión. Pharmaceutical Dosage forms: Disperse Systems. Lieberman, Rieger y Banker, Editores. Marcel Dekker, Inc; New York, USA 1988 Volumen 1. Pag. 151-195.
- 2.- Ofner III C.M, Schnaare R.L. and Schwartz J. B. Oral Aqueous Suspensions Pharmaceutical Dosage forms: Disperse Systems. Lieberman, Rieger y Banker, Editores. Marcel Dekker, Inc; New York, USA 1988 Volumen 2. Pag. 231-262.
- 3.- Remington Farmacia. Tomo 1 y 2, 19 edición. Editorial Medica Panamericana Pag. 408-1567, 2112-2325.
- 4.- Daniel M. Marion. Handbook of U.S. Colorants. Foods, Drugs, Cosmetics, and Medical Devices. Third Edition. John Wiley & Sons, inc. 1991. Pag. 25-28, 107-160, 237-247, 331-403.
- 5.- Martin, A.N. y Bustamante, P. Coarse Dispersions. En Physical Pharmacy: Physical Chemical Principles in the Pharmaceutical Sciences Lea & Febiger, Philadelphia, USA (1993). Pag. 477-511.
- 6.- The Merk Index. 12 th Edition. Whitwhouse Station, N.J. 1996 Pag. 1524, 1654-1655.
- 7.- British Pharmacopoeia 1999
- 8.- Clarke S. Isolation and Identification of Drugs. The Pharmaceutical Press. 2nd Edition 1986, Pag. 988-989, 1049-1050.

- 9.- Costales González, Teresita del Niño Jesús. Diseño y Validación de un método indicador de estabilidad para sulfametoxazol y trimetoprima por cromatografía de líquidos de alta resolución. Tesis UNAM Facultad de Química. 1991
- 10.- Katzung Bertram G. Pharmacology. Fourth edition. Edited by Prentice Hall Hispanoamérica, S.A, México 1995. Pag. 322-326.
- 11.- Alfonso Velasco, Pedro Lorenzo, José S. Serrano, Fernando Andrés-Trelles. Farmacología 16ª Edición. Interamericana McGraw-Hill 1992. Pag. 894-901.
- 12.- Vademécum Farmacéutico 2ª Edición 2001. Dinfor S.A de C.V. Pag. 112-114.
- 13.- Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos. 7ta Edición 2000. Pag. 266-269, 331-332, 414-418, 983-984, 1007.
- 14.- United States Pharmacopeia 24- National Formulary 19. Pharmacopeia Convention Inc. USA 2000. Pag. 1571, 1713-1714, 1855-1856, 1954.
- 15.- Román F. Innovación y Desarrollo Farmacéutico. Asociación Farmacéutica Mexicana. México 1990. Pag. 276.
- 16.- BF Goodrich Specialty Chemicals. Polymers for Pharmaceutical Applications.
- 17.- BF Goodrich Specialty Chemicals. Oral Suspensión Formulary Bulletin 15.
- 18.- Rojas Vertiz Cuesy Daniel. Hidrogeles. Escalamiento en planta piloto para la síntesis del copolímero. Hidrolizado Almidón G Poliacríconitrilo. Tesis UNAM Facultad de Química. 1991

19.- Wade A; Weller P. J. Handbook of Pharmaceutical Excipients. American Pharmaceutical Association 3rd Edition. The Pharmaceutical Press. London 1996. Pag. 7-9, 71-73, 126-134, 176-206, 310-378, 418-430, 500-503.

20.- Martindale. The Extra Pharmacopoeia. Thirty-first Edition. Edited by James E.F. Reynolds. London Royal Pharmaceutical Society 1996. Pag. 981, 1114-1137, 1345-1378, 1676-1754.

21.- J.R. Hart, EDTA-type chelating agents in personal care products, Cosmet. Toiletries, 98: 54-58 (1983).

22.- Scott R.R.A Practical Guide to Equipment Selection and Operating Techniques. Pharmaceutical Dosage forms: Disperse Systems. Lieberman, Rieger y Banker, Editores. Marcel Dekker, Inc; New York, USA 1988 Volumen 2. Pag. 1-71.

23.- Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA 1-1993 Estabilidad de Medicamentos