



UNIVERSIDAD TÉCNICA PARTICULAR DE LOJA
La Universidad Católica de Loja

ESCUELA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

**DISEÑO Y DESARROLLO DE POLVO PARA RECONSTITUIR
UNA SUSPENSIÓN ORAL DE CLARITROMICINA**

TESIS DE GRADO PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO

AUTORA:

ROMERO DELGADO DIANA CARMEN

DIRECTOR:

DR. LÓPEZ CEVALLOS BALDOMAR GEOVANNI

Loja - Ecuador

2011

CONTRATO DE CESIÓN DE DERECHOS

Yo, DIANA CARMEN ROMERO DELGADO declaro conocer y aceptar la disposición del artículo 67 del Estatuto Orgánico de la Universidad Técnica Particular de Loja que en su parte pertinente textualmente dice “Forman parte del patrimonio de la Universidad la propiedad intelectual de investigadores, trabajos científicos o técnicos o tesis de grado que se realicen a través, o con el apoyo financiero, académico o institucional (operativo) de la Universidad”.

Diana Romero D.

Autora

Dr. Geovanni López

Director de trabajo de fin de carrera

Bq-F. Santiago Ojeda

Co-tutor

CERTIFICACIÓN DE REVISIÓN DEL TUTOR

Dr.

Baldomar Geovanni López Cevallos.

DIRECTOR DE TESIS

CERTIFICA:

Que una vez revisado el proyecto de investigación denominado DISEÑO Y DESARROLLO DE POLVO PARA RECONSTITUIR UNA SUSPENSIÓN ORAL DE CLARITROMICINA, desarrollado por la profesional en formación Romero Delgado Diana Carmen, previo a la obtención del Título de Bioquímico Farmacéutico, se autoriza su presentación final ante el Jurado para la correspondiente evaluación.

Loja, julio 2011

Dr. Geovanni López
Director de trabajo de fin de carrera

CERTIFICACIÓN DE AUTORÍA

Las ideas, conceptos, metodologías y resultados desarrollados en el presente trabajo de investigación son de absoluta responsabilidad de su autor.

Diana Romero Delgado

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS

Agradezco infinitamente a Dios por bendecirme cada día y permitirme estar con vida para disfrutar de sus maravillas y por los hermosos regalos que me ha dado a lo largo mi vida de los cuales no soy merecedora.

A mi familia en especial a mi madre que siempre ha sido mi apoyo en todo momento y es a quien dedico todo el esfuerzo que he puesto para la realización de este proyecto.

A mi director de escuela por haber confiado en este proyecto y a mi director de tesis, Geovanni López porque gracias a él he aprendido a conocer e indagar en el inmenso campo como es el de la tecnología farmacéutica y además por su espíritu humano ejemplar y generoso, siempre presto a ayudar al que necesita su apoyo profesional.

Agradezco también a los profesionales químicos y bioquímicos farmacéuticos que me han dado una mano para hacer posible este trabajo: Dr. Santiago Balarezo, Bq.F. Gloria Guerrero, Tecn. Méd. Jacqueline Salas, Dra. Rocío Zapata, Q.F. Alex Rentería, Dr. Ramiro Borja, Q.F. Juan Carlos Mora y Bq. F. Santiago Ojeda.

ÍNDICE

	Página
ARTÍCULO.....	12
RESUMEN.....	22
2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.....	24
3. MATERIALES Y MÉTODOS.....	29
3.1 Preformulación.....	29
3.2 Formulación.....	34
3.3 Método Analítico.....	38
3.4 Validación del Método Analítico (Polvo para reconstituir).....	47
3.5 Proceso de Manufactura.....	50
3.6 Forma de reconstituir la suspensión extemporánea.....	52
3.7 Ensayo de Estabilidad Acelerada.....	52
3.8 Trámite de Registro Sanitario.....	54
4. RESULTADOS Y ANÁLISIS.....	56
4.1 Preformulación.....	56
4.2 Formulación.....	64
4.3 Método Analítico.....	83
4.4 Validación del Método Analítico.....	85
4.5 Proceso de Manufactura.....	103
4.6 Forma de reconstituir la suspensión extemporánea.....	103
4.7 Ensayo de Estabilidad Acelerada.....	105
4.8 Trámite de Registro Sanitario.....	127
5. CONCLUSIONES.....	131
6. RECOMENDACIONES.....	134
7. BIBLIOGRAFÍA.....	136
8. ANEXOS.....	139
9. GLOSARIO.....	164

8. ANEXOS.....	139
9. GLOSARIO.....	164

FIGURAS Y TABLAS

		Página
a) Figuras:		
Figura 1.	Inhibición de la síntesis de proteínas bacterianas por el antibiótico macrólido Claritromicina.....	56
Figura 2.	Estructura química de Claritromicina.....	58
Figura 3.	Valores promedio de viscosidad y floculación a diferentes concentraciones de Avicel CL-611.....	65
Figura 4.	Valores promedio de viscosidad y floculación a diferentes concentraciones de Goma Xantán.....	67
Figura 5.	Valores promedio de viscosidad y floculación a diferentes concentraciones de Avicel RC-591.....	69
Figura 6.	Valores de floculación entre los tratamientos.....	72
Figura 7.	Valores de viscosidad entre los tratamientos.....	75
Figura 8.	Ecuación de la recta de regresión (Linealidad del Sistema).....	87
Figura 9.	Ecuación de la recta de regresión (Linealidad del Método).....	93
Figura 10.	Concentración vs. Tiempo (Lote N°1).....	114
Figura 11.	Gráfico de Arrhenius (Lote N°1).....	116
Figura 12.	Concentración vs. Tiempo (Lote N°2).....	118
Figura 13.	Gráfico de Arrhenius (Lote N°2).....	118
Figura 14.	Concentración vs. Tiempo (Lote N°3).....	120
Figura 15.	Gráfico de Arrhenius (Lote N°3).....	120

b) Tablas:

Tabla 1.	Certificado de Análisis físico y químico del API: Claritromicina recubierta.....	59
Tabla 2.	Certificado de Análisis físico y químico del agente viscosante Avicel CL-611 (Celulosa microcristalina).....	60
Tabla 3.	Certificado de Análisis microbiológico del agente viscosante Avicel CL-611 (Celulosa microcristalina).....	60
Tabla 4.	Certificado de Análisis físico y químico del Ácido Cítrico Anhidro.....	61
Tabla 5.	Certificado de Análisis físico y químico del Aerosil 200 (Dióxido de silicio coloidal).....	61
Tabla 6.	Certificado de Análisis físico y químico del Benzoato de Sodio.....	61
Tabla 7.	Certificado de Análisis físico y químico del saborizante Fruit Punch	62
Tabla 8.	Certificado de Análisis microbiológico del saborizante Fruit Punch..	62
Tabla 9.	Certificado de Análisis físico y químico de azúcar pulverizada.....	62
Tabla 10.	Certificado de Análisis microbiológico de azúcar pulverizada.....	63
Tabla 11.	Reporte de Preformulación.....	63
Tabla 12.	Análisis de varianza (ANOVA) para el DCA: Pruebas de viscosidad con Avicel CL-611.....	66
Tabla 13.	Análisis de varianza (ANOVA) para el DCA: Pruebas de floculación con Avicel CL-611.....	67
Tabla 14.	Análisis de varianza (ANOVA) para el DCA: Pruebas de viscosidad con Goma Xantán.....	68
Tabla 15.	Análisis de varianza (ANOVA) para el DCA: Pruebas de floculación con Goma Xantán.....	69
Tabla 16.	Análisis de varianza (ANOVA) para el DCA: Pruebas de viscosidad con Avicel RC-591.....	70
Tabla 17.	Análisis de varianza (ANOVA) para el DCA: Pruebas de floculación con Avicel RC-591.....	71
Tabla 18.	Análisis de varianza (ANOVA) para el DCA: Floculación entre los tratamientos.....	73
Tabla 19.	Aplicación de la prueba LSD a pruebas de floculación.....	74

Tabla 20.	Análisis de varianza (ANOVA) para el DCA: Viscosidad entre los tratamientos.....	76
Tabla 21.	Aplicación de la prueba LSD a pruebas de viscosidad.....	77
Tabla 22.	Aceptabilidad del sabor preferido.....	79
Tabla 23.	Análisis de varianza (ANOVA) con dos factores: Concentración del sabor.....	81
Tabla 24.	Aceptabilidad del sabor preferido: Método de DUNCAN.....	82
Tabla 25.	Control Físico-Químico de la suspensión reconstituida en el día 1..	83
Tabla 26.	Control Físico-Químico del polvo para reconstituir la suspensión oral en el mes 0.....	84
Tabla 27.	Control Microbiológico de la suspensión reconstituida en el día 1...	85
Tabla 28.	Control Microbiológico del polvo para reconstituir la suspensión oral en el mes 0.....	85
Tabla 29.	Linealidad del Sistema.....	86
Tabla 30.	Linealidad del Sistema: ANOVA.....	91
Tabla 31.	Linealidad del Método.....	92
Tabla 32.	Linealidad del Método: ANOVA.....	97
Tabla 33.	Precisión del Sistema.....	98
Tabla 34.	Precisión del Método: Reproducibilidad.....	100
Tabla 35.	Precisión del Método: Repetibilidad.....	100
Tabla 36.	Exactitud.....	101
Tabla 37.	Justificación de los ingredientes de la formulación del polvo para reconstituirla suspensión oral de Claritromicina.....	103
Tabla 38.	Forma de reconstituir la suspensión oral.....	104
Tabla 39.	Estabilidad Físico-Química de la suspensión reconstituida (Ambiente Quito) en el día 14.....	105
Tabla 40.	Estabilidad Físico-Química de la suspensión reconstituida (Temperatura: 30 °C ± 2 °C y Humedad Relativa: 70% ± 5%) en el día 14.....	106
Tabla 41.	Estabilidad Físico-Química de la suspensión reconstituida (Temperatura: 45 °C ± 2 °C y Humedad Relativa: 75% ± 5%) en el día 14.....	106
Tabla 42.	Estabilidad Físico-Química del polvo para reconstituir la suspensión oral (Ambiente Quito – Mes 1).....	107
Tabla 43.	Estabilidad Físico-Química del polvo para reconstituir la	

	suspensión oral (Ambiente Quito – Mes 2).....	108
Tabla 44.	Estabilidad Físico-Química del polvo para reconstituir la suspensión oral (Ambiente Quito – Mes 3).....	108
Tabla 45.	Estabilidad Físico-Química del polvo para reconstituir la suspensión oral (Temperatura: 30 °C ± 2 °C y Humedad Relativa: 70% ± 5% – Mes 1).....	109
Tabla 46.	Estabilidad Físico-Química del polvo para reconstituir la suspensión oral (Temperatura: 30 °C ± 2 °C y Humedad Relativa: 70% ± 5% – Mes 2).....	110
Tabla 47.	Estabilidad Físico-Química del polvo para reconstituir la suspensión oral (Temperatura: 30 °C ± 2 °C y Humedad Relativa: 70% ± 5% – Mes 3).....	110
Tabla 48.	Estabilidad Físico-Química del polvo para reconstituir la suspensión oral (Temperatura: 45 °C ± 2 °C y Humedad Relativa: 75% ± 5%– Mes 1).....	111
Tabla 49.	Estabilidad Físico-Química del polvo para reconstituir la suspensión oral (Temperatura: 45 °C ± 2 °C y Humedad Relativa: 75% ± 5%– Mes 2).....	112
Tabla 50.	Estabilidad Físico-Química del polvo para reconstituir la suspensión oral (Temperatura: 45 °C ± 2 °C y Humedad Relativa: 75% ± 5%– Mes 3).....	112
Tabla 51.	Análisis químico del Lote N°1 sometido a estabilidad.....	113
Tabla 52.	Orden de cinética química del Lote N°1 sometido a estabilidad.....	114
Tabla 53.	Ajuste de temperaturas del Lote N°1 sometido a estabilidad.....	115
Tabla 54.	Pendientes, valores absolutos y logaritmos naturales (Lote N° 1 sometido a estabilidad).....	115
Tabla 55.	LN K y K (anti ln) del Lote N° 1 sometido a estabilidad.....	116
Tabla 56.	Método de Arrhenius (Lote N°2).....	117
Tabla 57.	Método de Arrhenius (Lote N°3).....	119
Tabla 58.	Estabilidad Microbiológica de la suspensión reconstituida (Ambiente Quito – día 14).....	121
Tabla 59.	Estabilidad Microbiológica de la suspensión reconstituida (Temperatura: 30 °C ± 2 °C y Humedad Relativa: 70% ± 5% - día 14).....	122
Tabla 60.	Estabilidad Microbiológica de la suspensión reconstituida	

	(Temperatura: 45 °C ± 2 °C y Humedad Relativa: 75% ± 5% - día 14).....	122
Tabla 61.	Estabilidad Microbiológica del polvo para reconstituir la suspensión oral(Ambiente Quito – Mes 1).....	123
Tabla 62.	Estabilidad Microbiológica del polvo para reconstituir la suspensión oral (Ambiente Quito – Mes 2).....	123
Tabla 63.	Estabilidad Microbiológica del polvo para reconstituir la suspensión oral (Ambiente Quito – Mes 3).....	124
Tabla 64.	Estabilidad Microbiológica del polvo para reconstituir la suspensión oral (Temperatura: 30 °C ± 2 °C y Humedad Relativa: 70% ± 5%– Mes 1).....	124
Tabla 65.	Estabilidad Microbiológica del polvo para reconstituir la suspensión oral (Temperatura: 30 °C ± 2 °C y Humedad Relativa: 70% ± 5%– Mes 2).....	125
Tabla 66.	Estabilidad Microbiológica del polvo para reconstituir la suspensión oral (Temperatura: 30 °C ± 2 °C y Humedad Relativa: 70% ± 5%– Mes 3).....	125
Tabla 67.	Estabilidad Microbiológica del polvo para reconstituir la suspensión oral (Temperatura: 45 °C ± 2 °C y Humedad Relativa: 75% ± 5% – Mes 1).....	126
Tabla 68.	Estabilidad Microbiológica del polvo para reconstituir la suspensión oral (Temperatura: 45 °C ± 2 °C y Humedad Relativa: 75% ± 5%– Mes 2).....	126
Tabla 69.	Estabilidad Microbiológica del polvo para reconstituir la suspensión oral (Temperatura: 45 °C ± 2 °C y Humedad Relativa: 75% ± 5%– Mes 3).....	127

ARTÍCULO

DESIGN AND DEVELOPMENT OF POWDER TO RECONSTITUTE AN ORAL SUSPENSION OF CLARITHROMYCIN

Diana C. Romero

ABSTRACT

Respiratory infections are often caused by bacteria, for this reason Clarithromycin was chosen because it fulfills their pharmacological properties as an antibiotic treatment. In the pharmaceutical market, Clarithromycin has experienced increasing use in the pediatric population, for this reason a formulation was developed in suspension form, since the oral administration is the most comfortable. Through the assays of preformulation were chosen the following suspending agents: Avicel CL-611, Avicel RC-591 and xanthan gum. We used a completely randomized design, also performed the analysis of variance (ANOVA) and the method LSD (least significant difference) to determine the suspending agent inside the formula. The concentration of flavoring was determined using the multiple comparison test of Duncan. The packing was chosen through experimental tests. The analytical method was performed with its respective validation for analysis of finished product. We performed the preparation of three pilot batches, which were subjected to quality control analysis to proceed to primary packaging. The extemporaneous suspension was subjected to an accelerated stability study, using the Arrhenius method which determined the lifetime of 2 years.

Key words: Clarithromycin, extemporaneous suspension, suspending agent, validation, accelerated stability.

INTRODUCTION

In developing countries, where prevailing malnutrition and infectious diseases; drugs most needed are nutritional supplements, vitamins and antibiotics. Respiratory tract infections (RTIs), which involve the upper or lower respiratory tract, frequently occurs

after birth (Rončević et al, 2002) and they are the major cause of medical consultation, accounting for 60% of all annual consultations on average (Ministry of Health, Ecuador, 2005).

Clarithromycin was chosen to be an

antibiotic of the macrolide group and is indicated for the treatment of respiratory tract infections, including pharyngitis, tonsillitis, sinusitis, chronic bronchitis and bacterial pneumonia.

Clarithromycin has its effects in the process of replication of the organisms, by binding to the 50s ribosomal subunit of the microorganisms. This binding inhibits the translocation of aminoacyl transfer RNA and inhibits the synthesis of bacterial polypeptides. Clarithromycin is particularly effective against certain gram-negative bacteria such as *Legionella pneumophila*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* and *Neisseria gonorrhoeae*. Clarithromycin is metabolized in the liver by the cytochrome P450 enzyme system, and its excretion is renal.

With this work we traced the objective of developing a formulation with validated analytical method for the production of powder to reconstitute an oral suspension of Clarithromycin with the dosage of 250 mg/5mL, for use pediatric.

Clarithromycin presents chemical instability into aqueous vehicle, however in a state of dry mixture comes to have a lifetime of two years (Lieberman et al, 1996). Other reason to perform an extemporaneous suspension is for to avoid problems of physical and chemical stability.

We studied the ways to reconstruct an oral suspension, and we determined the option more viable and easy reconstruction. Additionally, through a sensory analysis we investigated the flavor more pleasing to patients and the concentration in the pharmaceutical formulation.

In addition, we subjected to stability study to determine the lifetime of the drug. The conditions of the study are referred to recommendations proposed by the ICH (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for human use).

MATERIALS AND METHODS

Preformulation

Through tests in laboratory was performed the analysis of the principle active Clarithromycin and through a bibliographical revision were determined the physical and chemical properties of the active principle, as well as the compatibility with excipients.

According to the Certificate of Analysis of supplier and USP 33 NF 28, the following parameters in Clarithromycin granules were measured: description, decantation of granules, pH, loss on drying, dissolution in 0.1 N HCl, dissolution in phosphate buffer pH 6.8 and assay (HPLC).

Formulation

For the present investigation were used the following components: the active (Clarithromycin with enteric recover), the water, vehicle to reconstitute the suspension, the suspending agent; for this study, we were rehearsed with three suspending agents (Avicel CL-611, Avicel RC-591 and Xanthan Gum). The no compact agent: colloidal silicon dioxide (Aerosil 200), the regulator agent pH (citric

acid), the antimicrobial preservative (sodium benzoate), the pulverized sugar (edulcorating) and the flavoring agent. The flavor and its concentration were chosen through a sensorial analysis.

The sedimentation volume and viscosity of the suspension were measured according to test tube method and viscosity (Morales et al, 2007).

The used design was the completely randomized design (DCA), to develop the experimental design in this investigation, three formulations different were performed, in which three suspending agents were used in different concentrations.

To determine the appropriate suspending agent was performed the analysis of variance (ANOVA) and the method LSD.

The flavoring agent and its concentration was elected by tests directed to 50 panelists and was analyzed with the method of DUNCAN.

Analytical Method

Through analysis in lab of analytical method based in USP 33 NF 28 for Clarithromycin for oral suspensions, was performed the valuation and identification of active ingredient, sodium benzoate and microbiological analysis. In analytical method of identification of active ingredient in powder to reconstitute was performed some modifications, for this reason was necessary performing the validation of method.

Validation of Analytical Method

Its necessary two analysts for perform validation of method, both make two assays in two consecutive days and every one of tests perform for triple.

The preparation of samples was performed in different concentrations, as: concentration of sample to 70%, 80%, 100%, 120% and 130%. The standard was performed according to analytical method and injected the samples and standard in the HPLC for read the resulting. The coefficient of variation should no major to 2.0%.

Method of Manufacture

In reference to Report 32 of OMS, Annex 1, Good Manufacturing Practices for manufacture pharmaceutical products was development the method of manufacture for powder to reconstitute oral suspensions. The adequate equipment was used for perform a lot capacity of 50 bottles.

Form to Reconstitute the Extemporaneous Suspension

The samples used were the following: a bottle with groove, a bottle with a grooved glass, a bottle with a syringe, two bottles (one bottle with powder and other bottle with water) and a bottle with a teaspoon. Through a poll to 20 people was solicited reconstitute with 5 previous samples.

Accelerated Stability Assay

According to international norms ICH; three pilot lots were submitted to accelerated stability to ambient temperature and humidity, to $30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ of temperature and $70\% \pm 5\%$ of relative humidity and to $45\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ of temperature and $75\% \pm 5\%$ of relative humidity. In powder for reconstitute the oral suspension was determined the lifetime analyzing samples taken on day 0 of elaboration, to first month, to second and third month. In reconstituted suspension was determine the lifetime analyzing samples on day 0 of elaboration and on day 14. It was evaluated: physical aspect, degradation, pH, humidity, density, viscosity, half weight, assay (HPLC) and microbiological stability.

Process of Sanitary Register

Once compliment the technician and legal requirements, the sanitary register is granted in the term of 15 days, this legal document has a 5 years of validity.

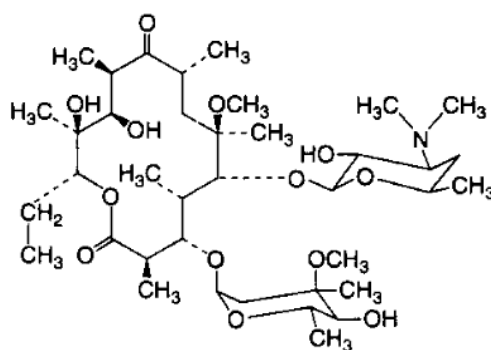
For the inscription of the generic medications that are in the national basic square of medications like it is the case of Clarithromycin their cost it is \$ 430.64, consult to CONASA.

To know the requirements that need to present for process of sanitary register, consult to Instituto Nacional de Higiene y Medicina Tropical "Leopoldo Izquieta Pérez".

RESULTS

Preformulation

Figura 1. Estructura química de Clarithromycin



CLARITROMICINA

Goodman&Gilman. LAS BASES FARMACOLÓGICAS DE LA TERAPEUTICA

Table 1. Physical and chemical parameters

PARAMETERS	LIMITS	RESULTS
PHYSICAL ASPECT	White to off white, tasteless, free flowing granules	White to off white, tasteless, free flowing granules
DECANTATING GRANULES	The liquid is no viscous with decantated granules at the back of bottle. The liquid phase is clear.	The liquid is no viscous with decantated granules at the back of bottle. The liquid phase is clear.
IDENTIFICATION (HPLC)	Correspond with that of the Clarithromycin peak in standard preparation	Correspond with that of the Clarithromycin peak in standard preparation
PARTICLE SIZE	More than 90% to be between 30 – 80 mesh	93%
pH	3.5 – 6.0	4.9
LOSS ON DRYING	Not more than 5.0 % w/w	4.7 % w/w
RESIDUE ON IGNITION	Not more than 0.5 % w/w	0.09 % w/w
HEAVY METALS	Not more than 20 ppm	Less than 20 ppm
DISSOLUTION IN 0.1N HCl	Not more than 10.0% of Clarithromycin is released in 60 min.	Not detected
DISSOLUTION IN PHOSPHATE BUFFER pH 6.8	Not less than 80% of Clarithromycin is released in 60 min.	93%
ASSAY (HPLC)	42% \pm 10% or 378 to 462 mg/mg	39% or 390 mg/mg

Author

Formulation

- Suspending agent

Figure 2. Analysis of variance (ANOVA) for completely randomized design: Flocculation among treatments.

Anova: Single Factor

SUMMARY

Groups	Count	Sum	Average	Variance
Avicel CL 611	7	6.73434	0.962049	0.000186
Goma Xantán	7	6.846179	0.978026	0.000112
Avicel RC 591	7	6.512378	0.93034	0.000113

ANOVA

Source of Variation	SS	df	MS	F	P-value
Between Groups	0.008248	2	0.004124	30.13358	1.8E-06
Within Groups	0.002463	18	0.000137		
Total	0.010711	20			

Author

- Flavoring agent

In the analysis of dates of the sensorial analysis, the flavor more accepted for panelists was fruit punch.

Figure 3. Analysis of variance (ANOVA) for completely randomized design: Viscosity among treatments.

Anova: Single Factor

SUMMARY

Groups	Count	Sum	Average	Variance
Avicel CL 611	7	3006.877	429.5538	95.94125
Goma Xantán	7	3715.592	530.7988	96.19175
Avicel RC 591	7	2128.438	304.0625	96.19175

ANOVA

Source of Variation	SS	df	MS	F	P-value	F crit
Between Groups	180618.5	2	90309.27	939.662	6.22557E-19	3.554557
Within Groups	1729.948	18	96.10825			
Total	182348.5	20				

Author

Table 2. Method of DUNCAN for the analysis of the concentration of the flavor

Sample codige	Concentration of flavor (%)	Result	Decision
111	0.5	2.2 → 2	Like a lot
222	1.5	7.65 → 8	Displease
333	1	5.35 → 5	Neither like nor displease

Author

Analytical Method

- Physical and chemical control

Tabla 3. Physical and chemical control (Reconstituted suspension)

DAY 1				
PARAMETER	ESPECIFICATION	RESULTS DAY 1		
		LOT: 011125	LOT: 021125	LOT: 031125
PHYSICAL ASPECT	Reconstituted oral suspension with granules with visible enteric covering, white to off white, flavor to fruit punch, uniform aspect	Performed	Performed	Performed
VOLUME	50.0 mL - 52.0 mL	51 mL	51 mL	50.5 mL
pH	4.0 - 5.4	4.8	4.7	4.7
DENSITY	1.450 - 1.500 g/mL	1.46 g/mL	1.46 g/mL	1.46 g/mL
VISCOSITY	Major to 200 cPs	432 cPs	431 cPs	430.5 cPs
CLARITHROMYCIN	225.0 - 287.5 mg / 5 mL (90.0 % - 115.0 %)	257 mg / 5 mL	255 mg / 5 mL	256 mg / 5 mL
SODIUM BENZOATE	45.0 - 55.0 mg / bottle (90.0 % - 110.0 %)	53 mg / bottle	52 mg / bottle	52 mg / bottle

Author

Table 4. Physical and chemical control (Powder to reconstitute)

MONTH 0				
PARAMETER	ESPECIFICATIONS	RESULTS MONTH 0		
		LOT: 011125	LOT: 021125	LOT: 031125
PHYSICAL ASPECT OF POWDER	Powder for reconstitute a oral suspension, white to off white, flavor to fruit punch, uniform aspect, without visible impurity	Performed	Performed	Performed
PHYSICAL ASPECT OF RECONSTITUTED SUSPENSION	Reconstituted oral suspension with granules with visible enteric covering, white to off white, flavor to fruit punch, uniform aspect	Performed	Performed	Performed
pH	4.0 - 5.4	4.0	4.0	4.0
DENSITY	1.450 - 1.500 g/mL	1.49 g/mL	1.48 g/mL	1.49 g/mL
VISCOSITY	Major to 200 cPs	435 cPs	434 cPs	434 cPs
HUMIDITY	Maximum 2.0 %	1.75%	1.75%	1.76%
AVERAGE WEIGHT	30.909 g ± 5%	32.084 g	32.214 g	32.179 g
CLARITHROMYCIN	225.0 - 287.5 mg / 3.0909 g of powder (90.0 % - 115.0 %)	257.8 mg / 3.0909 of powder	255.5 mg / 3.0909 of powder	254.8 mg / 3.0909 of powder
SODIUM BENZOATE	45.0 - 55.0 mg / bottle (90.0 % - 110.0 %)	52.9 mg / bottle	51.9 mg / bottle	52.7 mg / bottle

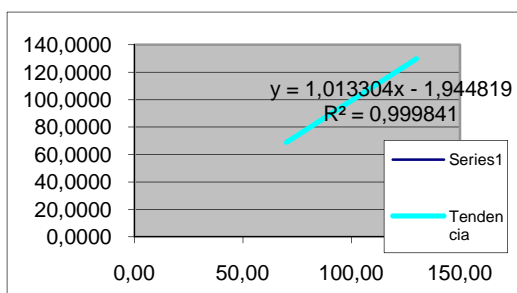
Author

- Microbiological control

The results of this point are into the parameters in the assays analyzed with bacteria, fungus, rust and yeast; *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomona aeruginosa*, and *Salmonella sp.*

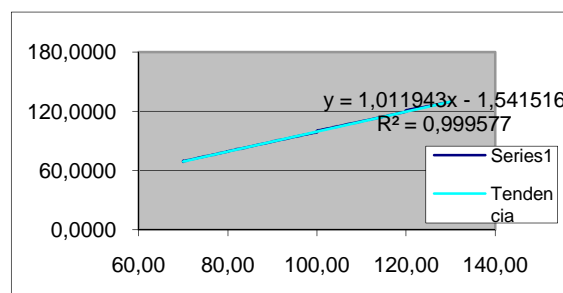
Validation of Analytical Method

Figure 4. Linearity of the system



Author

Figure 5. Linearity of the method



Author

Method of Manufacture

The three lots were fabricated and were justified the active and inactive ingredients of the formula.

Table 5. Justification of active and inactive ingredients

ACTIVE AND INACTIVE INGREDIENTS	JUSTIFICATION
Clarithromycin with enteric recovered	Active ingredient
Sacarose (Pulverized sugar)	Edulcorating agent
Microcrystalline cellulose (Avicel CL 611)	Suspending agent
Colloidal silicon dioxide (Aerosil 200)	No compact agent
Flavor fruit punch	Modifier agent of flavor
Sodium benzoate	Preservative antimicrobial
Citric acid	Regulator agent pH

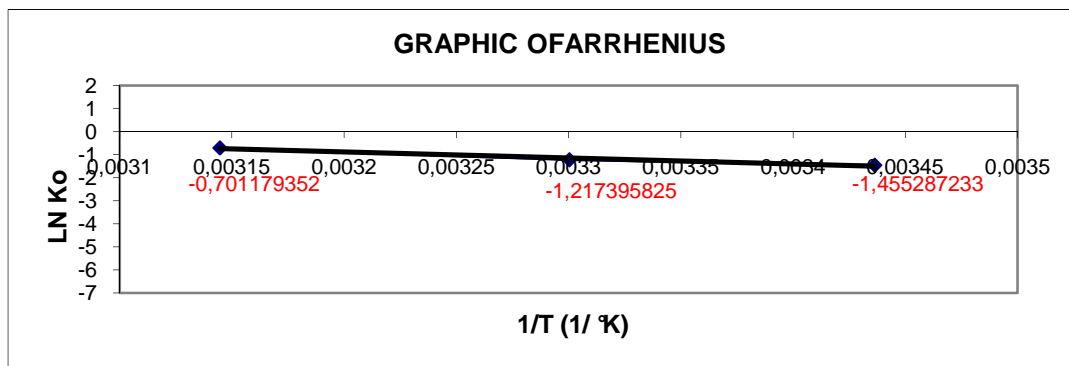
Author

Form to Reconstitute the Extemporaneous Suspension

In the analysis of form to reconstitute the extemporaneous suspension, the form preferred for the panelists was the bottle with a syringe.

Accelerated Stability Assay

Figure 6. Lot: 021125 (Accelerated stability assay)



Author

Process of Sanitary Register

With the dossier of medicament elaborated in the project may to process the sanitary register that Instituto Nacional de Higiene y Medicina Tropical "Leopoldo Izquieta Pérez" request.

DISCUSSION

According to the results in preformulation of the Clarithromycin, this it fulfills the parameters specified in USP 33 NF 28 and supplier's certificate of the analysis.

It can be considered that chemical incompatibility didn't exist between the active ingredient and the rest of components of the formulation; due in the chromatogram didn't appeared no one pick corresponding to the components of the formulation producing interference with the pick of the active ingredient, that indicates that the evaluated excipients can be used to develop the pharmaceutical product of Clarithromycin.

As you can observe in the Figure 2, so much the formula with Avicel CL 611, the xanthan gum and of Avicel RC 591; these suspending agents present significant difference among the treatments, is to say that all formulations are feasible to be introduced inside the formulation with Clarithromycin, according to results of the flocculation of each treatment, the value of flocculation of the three treatments is near to 1.

According to the Figure 3 exists significant difference among the three treatments; it is to say that so much the formula with Avicel CL 611, the Xanthan Gum and the formula with Avicel RC 591 can be used inside the formulation with Clarithromycin, also the three formulas surpass the 200 cps of viscosity according to specification (> 200 cps).

However, the formula that contains Avicel RC 591, although its viscosity average is from 304 cps bigger to that of specification and its flocculation average of 0.93, it could not be used as agent suspensor in this project, according to the tests performed in laboratory, the suspension is flowing and it doesn't resuspending easily; form quickly sediments, it incites problems in the moment of dosage.

In the agent Xanthan Gum, its viscosity average is of 531 cps, it fulfills the specification (> 200 cps) and flocculation average 0.98, however according to the tests in laboratory existed formation of floccules in different parts of the suspension, and therefore the dosage is not the same in all suspension, also to approximate the flocculation to 1, the concentration of suspending agent was increased and therefore the viscosity also increased, for this reason the suspension's viscosity increased, it's not adequate to include this suspending agent inside the oral suspension, because its viscosity is very high.

The formula with Avicel CL 611 also fulfills specifications of viscosity, it's average was 430 cps; also fulfills flocculation: 0.96, and also fulfills the resuspending tests in laboratory, didn't exist formation of floccules inside the suspension, for this reason the dosage is the same in any point of the suspension, the granules of the active ingredient remain suspended, for what needs a little agitation for resuspending and it didn't sediment quickly, it's for this reason fulfills tixotropic properties ideal inside a suspension formulation to the moment to dose the uniform content of the suspension it will allow the patient to ingest the suitable concentration of the medication.

Therefore the elect formula for the elaboration of the suspension of Clarithromycin is the formula that contains the suspending agent: Avicel CL 611, because it fulfills tixotropic properties, one of the systems and the preferable from among the reological systems that all oral suspensions should have.

In the development of the suspension of Clarithromycin it was decisive to obtain the appropriate quantities of suspending agents that maintained the particles in suspension. This was one of the fundamental tasks and more time took to the moment of the elaboration.

In this suspension it was necessary also to calculate H_u height of sediment and H_0 original height of the suspension, because

the particles in suspension possess load, it is for this reason that the interaction of loads is obtained and, therefore, it can exist flocculation, and the denominated caking, a hard sediment where the loaded particles sediment coming closer; however with the use of the suspending agent in this project and the no flocculating, in the appropriate concentrations they helped to that there are no flocculating formation neither caking.

It was observed that the preserving agents that were added completed their function without causing problems of contamination; this is very indispensable since the pharmaceutical form should stay free of microorganisms.

In the figures 4 and 5 is showed the analytical method was validated, it's inside of parameters established, for that the method is reproducible and reliable.

For this investigation was used a bottle of polyethylene of high density (P.E.A.D) of 60 mL. From among the five ways to reconstitute the oral suspension, the bottle with graduate syringe was chosen, for their easiness to the moment to reconstitute the suspension, the syringe provides of the measures for an easy resuspending; the patient doesn't have to look for recipient to gather the water; the syringe allows that its blunt tip can have direct contact with the mouth without to cause damage or to hurt the mouth of the patient.

According to the results showed in the Figure 6, each one of the three capacity

lots, the stability of powder to reconstitute an oral suspension of Clarithromycin, showed that the pharmaceutical product has lifetime of 2 years, the degradation didn't exist from the active ingredient to the temperatures and humidity subjected in the study of stability and the concentration of the active ingredient stayed inside the specifications that are in USP 33 NF 28.

REFERENCES

1. IMS (International Marketing Services) Software EtikaPerformans V3.0- (Ecuador), agosto 2009.
2. MINISTERIO DE SALUD. *Guía Clínica Infección Respiratoria Aguda Baja de Manejo Ambulatorio en menores de 5 años*. 1st Ed. 2005.
3. United Status Pharmacopeial Convention. 2010. USP 33 The United Sates Pharmacopeia NF 28 The Nacional Formulary. Volumen 1. Washington D.C.
4. Goodman L and Gilman A. LAS BASES FARMACOLOGICAS DE LA TERAPEUTICA, novena edición, Volumen 1. McGraw-Hill Internacional, México, pp. 1205.
5. Lieberman H, Rieger M and Banker G, 1996. *Pharmaceutical Dosage Forma: Disperse Systems*, segunda edición. Madison Avenue, New York, pp. 243-258.
6. Morales M, López G and Ruiz M, 2007. Estudio de estabilidad de suspensiones farmacéuticas de liberación modificada de clorhidrato de morfina. Dpto. de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Granada. *Ars Pharm*; 48 (2): 157-173.
7. Roncević N, Popadić J, Stojadinović A, 2002. Treatment of acute infections of the lower respiratory tract in children. *Med Pregt*; 55: 299 - 304.

RESUMEN

Las infecciones respiratorias son producidas frecuentemente por bacterias, es por esto que se escogió la Claritromicina debido a que cumple con sus propiedades farmacológicas como tratamiento antibiótico. En el mercado farmacéutico la Claritromicina ha experimentado un uso creciente en la población pediátrica; por esta razón se desarrolló una formulación en forma de suspensión, ya que la vía oral es la más cómoda. Mediante un estudio de preformulación se escogieron los agentes viscosantes: Avicel CL-611, Avicel RC-591 y Goma Xantán. Se usó el diseño completamente al azar, se realizó el análisis de varianza (ANOVA) y se usó también el método LSD (diferencia mínima significativa) para la determinación del agente viscosante dentro de la fórmula. Para determinar la concentración del agente saborizante se usó la prueba de comparación múltiple de DUNCAN. El envase se escogió a través de pruebas experimentales. Se desarrolló el método analítico con su respectiva validación para análisis de producto terminado. Se realizó la elaboración de tres lotes piloto, los que fueron sometidos a análisis de control de calidad para proceder al envasado. La suspensión extemporánea fue sometida a un estudio de estabilidad acelerada; mediante el método de Arrhenius el cual determinó el tiempo de vida útil de 2 años. Además se presentó todos los requisitos para obtener el Registro Sanitario del medicamento.

Palabras clave: Claritromicina, suspensión extemporánea, viscosante, validación, estabilidad acelerada

1. PRESENTACIÓN DE FIN, PROPÓSITO Y COMPONENTES DEL PROYECTO

Fin del Proyecto (objetivo de desarrollo)

- Aportar en el campo de la tecnología farmacéutica, en el diseño y el desarrollo de nuevas y mejoradas formulaciones farmacéuticas que cumplan con los estándares de calidad establecidos en documentos oficiales y que sean realizadas a través de procesos que cumplan Buenas Prácticas de Manufactura.

Propósito del Proyecto (objetivo inmediato)

- Diseñar y desarrollar un polvo para reconstituir una suspensión oral utilizando como principio activo la Claritromicina.

Componentes del Proyecto (productos)

- Investigar la preformulación farmacéutica del principio activo: Claritromicina como polvo para reconstituir una suspensión oral y proponer una formulación genérica que cumpla con parámetros especificados.
- Evaluar diferentes agentes viscosantes y determinar el más adecuado e idóneo para la formulación.
- Evaluar saborizantes y determinar el sabor más aceptado.
- Determinar la forma y exactitud en la dosificación.
- Aplicar el método analítico de la materia prima y producto terminado y determinar su validación.
- Establecer la estabilidad del producto y determinar los parámetros para registrar el producto.

2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

El nivel de desarrollo de un país se mide, entre otras cosas, por los indicadores de salud de la población y dentro de estos, la producción de medicamentos es un parámetro importante para el progreso social. La industria farmacéutica es un sector empresarial dedicado al descubrimiento, desarrollo, fabricación y comercialización de medicamentos para la salud humana; su fundamento es la investigación y desarrollo de medicamentos para prevenir o tratar las diversas enfermedades y alteraciones. Este sector es un elemento indispensable para garantizar un elevado nivel de protección de la salud pública y una competitiva economía basada en el conocimiento. (Marcel G, 2000).

En el laboratorio farmacéutico se realiza la aplicación de un conjunto de conocimientos, métodos y procesos con el fin de lograr la elaboración de formas farmacéuticas de alta calidad; lo que implica una investigación continua para el lanzamiento y mejoramiento de sus productos. Esto se realiza, con el propósito de que los productos finales se dispongan en un puesto rentable en el mercado; para dar alcance a este objetivo se ve necesario empezar con la elaboración de un plan de diseño y desarrollo de medicamentos genéricos.

La primera etapa del diseño y desarrollo de un producto farmacéutico es proponer la forma farmacéutica que se desea desarrollar y definir su función terapéutica; para esto se necesita realizar anticipadamente un estudio de mercado; con el propósito de obtener información de la factibilidad que tendría el producto al entrar en competencia con el resto de marcas que se encuentren en el mercado farmacéutico. En los países en desarrollo, en los que prevalecen la malnutrición y las enfermedades infecciosas, los fármacos más necesarios son los suplementos nutricionales, las vitaminas y los antiinfecciosos (Castillo R, 2005). En el transcurso de los últimos años las IRA han sido la principal causa de consulta médica, constituyendo el 60% de todas las consultas anuales en promedio (Ministerio de Salud, Ecuador, 2005). Debido a que estas infecciones son frecuentes en toda la población, especialmente en la infancia y que figuran a nivel universal entre las primeras causas de muerte en lactantes y niños pequeños; la forma farmacéutica que se ha propuesto elaborar en este proyecto; se encuentra dirigida a pacientes pediátricos y niños; en donde el producto elegido es un antibiótico útil para el tratamiento de infecciones en las vías respiratorias altas y bajas.

En las industrias farmacéuticas es muy apetecida la producción de antibióticos para las IRA, debido a que la comercialización de los mismos produce considerables ganancias, es así que, según la Empresa Auditora IMS (Internacional Marketing Services), afirma que el porcentaje de ventas de antibióticos, ha ido incrementando en los últimos años. Existen innumerables formas farmacéuticas de antibióticos tales como: comprimidos, cápsulas, inyectables y polvos para reconstituir suspensiones orales; de éstas las que son más utilizadas para lactantes y niños son las formas líquidas, tales como suspensiones orales, puesto que este tipo de pacientes, no son capaces de deglutir tabletas o cápsulas. Esta población varía mucho en edad, peso, área de superficie corporal y capacidad para absorber, metabolizar y excretar las medicaciones; es por esto que se ha propuesto la elaboración de una suspensión oral, porque la misma permite una dosificación determinada y volumétrica, adaptable a todos los factores antes descritos.

Las razones por las que se escogió realizar una formulación de polvo para reconstituir una suspensión oral, se deben a la inestabilidad química que presenta el principio activo frente a un vehículo acuoso, ya que el mismo en estado de mezcla seca llega a tener una vida media de dos años (Lieberman *et al*, 1996). Otra razón, es evitar problemas de estabilidad física encontrados a menudo en suspensiones convencionales. Estos problemas incluyen posibles incrementos de la solubilidad del fármaco debido a cambios de pH, degradación química, incompatibilidad de ingredientes, cambios de viscosidad y crecimiento de cristales. (Lieberman *et al*, 1996).

En la siguiente etapa para el diseño y desarrollo del producto farmacéutico se determina la materia prima; esto implica principios activos y excipientes; y además el material de envase que se va a utilizar para la elaboración del producto. Para la aprobación de los mismos, éstos deben cumplir con las especificaciones de la USP 33 NF 28 (United States Pharmacopeia 33 National Formulary 28) y sus respectivos Certificados de Análisis. En este proyecto, se realizó una investigación de mercado, fundamentada en las Estadísticas Económicas de Auditoras, como: IMS, Data Quest y Close Up, en donde se afirma que la Industria Farmacéutica Ecuatoriana, nombra dentro de los antibióticos al grupo farmacéutico de los Macrólidos y Similares, los cuales pertenecen al segmento J01F0, en el cual señala a la Azitromicina, Lincomicina y Claritromicina como los principales fármacos que incluye en el segmento. La

Clarithromicina ha obtenido una venta anual en el año 2010 de 4'351.000 dólares, que representa un 30,35% del total de antibióticos macrólidos registrada hasta septiembre del 2010 (14' 891.461 dólares).

En este trabajo se realizará un estudio de las múltiples formas para reconstituir una suspensión oral; en donde se tomará la opción que se adecúe a una reconstitución más viable y factible. Se estudiarán las diversas formas para obtener una concentración más exacta y también de fácil reconstitución, evitando que encarezca el costo del producto; y se obtendrá la de mayor utilidad al momento de administración a los infantes.

En la siguiente etapa se realiza un estudio de preformulación y formulación del medicamento. En la fase de preformulación, se toman en cuenta tres parámetros, estos son: determinación de las características físicas y fisicoquímicas del principio activo y los excipientes, comprobación de la estabilidad frente a los principales agentes causantes de degradación y; evaluación de las posibles incompatibilidades entre el principio activo y los diferentes excipientes.

Según la USP 33 NF 28, las suspensiones orales son preparaciones líquidas que constan de partículas sólidas dispersas en una fase líquida, en donde las partículas no son solubles. Algunas suspensiones se encuentran preparadas y listas para su uso, mientras que otras son preparadas como mezclas sólidas para que su reconstitución se realice justo antes de su uso, con un vehículo apropiado; a éstas últimas se les denomina suspensiones extemporáneas o polvos para reconstituir suspensiones orales.

Para la formulación de suspensiones extemporáneas los constituyentes básicos son: principio activo, agentes suspensores o modificadores de la viscosidad, agentes humectantes, agentes floculantes, agentes dispersantes, agentes redispersantes, agentes reguladores de pH, agentes conservantes y preservantes, agentes modificadores de sabor, olor y color y el vehículo principal con el que se reconstituye la suspensión, el agua purificada. La selección de cada uno de estos excipientes se realiza mediante investigación bibliográfica y experimentación en el laboratorio. El objetivo primordial en formulación será descubrir el agente viscosante que ayude a

que la resuspendibilidad sea más rápida y evite en lo posible la sedimentación de la fase sólida; esto se evaluará con ensayos en laboratorio.

La mayoría de los antibióticos utilizados en la industria farmacéutica, tienen sabores muy desagradables; por esta razón el principio activo se encuentra recubierto, con la finalidad de no permitir que el agente amargo entre en contacto con las papilas gustativas. Además se utilizan numerosos agentes que enmascaran esta condición, tales como: edulcorantes, saborizantes y aromatizantes. Estos agentes funcionan, proporcionando un sabor secundario a la composición, que se espera, suprima cualquier sabor amargo (Castillo R, 2005). A través de un análisis sensorial se puede investigar el sabor que más agrada a los pacientes y la concentración del mismo en la fórmula farmacéutica.

En la industria farmacéutica el desarrollo de un medicamento siempre va encaminado a producir formas farmacéuticas de calidad y garantía de seguridad; por esta razón luego del desarrollo del diseño experimental, se debe utilizar métodos analíticos adecuados para el análisis del producto terminado; además estos métodos deben tener su validación correspondiente.

Se define como método analítico a la adaptación específica de una técnica analítica para un propósito de medición seleccionado. La validación de un método analítico es un procedimiento para establecer por medio de pruebas documentadas, mediante estudios sistemáticos y demostrativos de laboratorio, que el método analítico tiene las características de desempeño (exactitud, precisión, especificidad, límite de detección, límite de cuantificación y linealidad) adecuadas para cumplir con los requerimientos de las aplicaciones analíticas pretendidas. (AEFI, 2001). Un método analítico validado permite el conocimiento de las características de funcionamiento, proporciona un alto grado de confianza al aplicarlo, siendo lo suficientemente fiable y reproducible para producir el resultado previsto a intervalos definidos. (USP 33 NF 28, 2010)

La validación está definida también por la FDA como un documento establecido que evidencia con pruebas y un alto grado de garantía de que un proceso específico producirá continuamente un producto del que se conocen sus especificaciones predeterminadas y atributos de calidad.

Seguidamente se lleva a cabo la elaboración de tres lotes piloto; los mismos que deben ser valorados bajo condiciones de almacenamiento, esto para la evaluación de su estabilidad térmica (STABILITY TESTING OF NEW DRUG SUBSTANCES AND PRODUCTS Q1A (R2)), además para conocer el grado de interacción que existe entre los componentes de la formulación y el principio activo, sus degradaciones si es que existiesen en un tiempo determinado y la vida útil del producto. Las condiciones de los estudios se obedecen a recomendaciones propuestas por el ICH (Conferencia Internacional de Armonización de requerimientos técnicos para registro de farmacéuticos para uso humano) que es adoptado por el cuerpo regulatorio de la Unión Europea, Japón y los Estados Unidos.

El organismo técnico encargado de la verificación para la concesión del Registro Sanitario es el Instituto Nacional de Higiene y Medicina Tropical “Dr. Leopoldo Izquieta Pérez”; esto con el fin de comercializar el producto farmacéutico; por lo tanto se planteará las requisiciones para solicitar el Registro Sanitario.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 PREFORMULACIÓN

Se realizó la investigación bibliográfica de las propiedades físicas y químicas del principio activo, así como de los excipientes y envase; además mediante ensayos en laboratorio se realizó la caracterización del API (Claritromicina) y la evaluación de los excipientes, como se muestra más adelante.

3.1.1 Monografía clínica farmacológica

Mediante revisión bibliográfica se determinó las propiedades farmacológicas que posee el principio activo. Ver Resultados (punto 4.1).

3.1.2 Parámetros físico-químicos

Según el Certificado de Análisis del proveedor de la materia prima (Ver Anexos) y USP 33 NF 28, constan los siguientes parámetros a medir, en gránulos de Claritromicina:

3.1.2.1 Aspecto físico: Observar detenidamente el polvo sobre una superficie blanca y anotar sus características.

3.1.2.2 Decantación de gránulos: Pesar equivalente a 2500 mg de Claritromicina y añadir 30 mL de agua purificada y agitar.

3.1.2.3 Identificación HPLC (High-Performance Liquid Chromatography): (Ver punto 3.1.5)

3.1.2.4 pH: Preparar una suspensión al 0.7% en agua : metanol : 19:1, en agitación por 30 minutos.

3.1.2.5 Pérdida por secado: Colocar una cantidad de gránulos de Claritromicina a 60°C por 3 horas bajo vacío.

3.1.2.6 Disolución en 0.1 N HCl (Ver punto 3.1.5.2)

3.1.2.7 Disolución en buffer pH 6.8 (Ver punto 3.1.5.3)

3.1.2.8 Ensayo (HPLC) (Ver punto 3.1.5)

3.1.3 Equipo y material de laboratorio

3.1.3.1 Material de vidrio: 14 balones volumétricos de 50 mL, 2 balones volumétricos de 100 mL, 1 pipeta volumétrica de 25 mL, 3 pipetas volumétricas de 10 mL.

3.1.3.2 Equipos e instrumentos:

- Balanza analítica de precisión. Marca: Mettler Toledo. Modelo: PB503-S
- HPLC. Marca: DIONEX. Modelo: ULTIMATE 3000
- Potenciómetro/conductímetro. Marca: Mettler Toledo. Modelo: MPC 227
- Disolutor. Marca: Hanson Research. Modelo: SR8 Plus 73-100-110
- Ultrasonido. Marca: BRANSON. Modelo: 3510 MTH.

3.1.4 Reactivos

3.1.4.1 Agua purificada

3.1.4.2 Metanol (reactivo para HPLC)

3.1.4.3 Buffer: pesar 9.12 g de fosfato monobásico de potasio en 1000 mL de agua (0.067M).

3.1.4.4 Buffer fosfato dibásico de potasio (6.8 g K_2HPO_4 en 1000 mL) ajustar el pH a 6.8 ± 0.05 con hidróxido de sodio.

3.1.5 Control químico

3.1.5.1 Dosificación de Claritromicina

- **Condiciones del equipo de HPLC**

- ❖ **Fase móvil:**

- ✓ Metanol: Buffer (65 : 35) pH 6.0 ± 0.05
- ✓ Filtrar por membrana de poro $0.45 \mu m$ y desgasificar.

❖ **Fase estacionaria:**

- ✓ Columna: Simetry C18 3.5 µm 4.6 x 150 mm
- ✓ Detector: UV
- ✓ Longitud de onda: 210 nm
- ✓ Flujo: 1.0 mL/min
- ✓ T° de inyección: 50°C
- ✓ Tiempos de retención: 3.15 minutos
- ✓ Volumen de inyección: 20 µL

▪ **Preparación de las muestras:**

- ❖ **Estándar:** Pesar exactamente 25 mg de Claritromicina estándar en un balón de 100 mL, adicionar 50 mL de metanol; ultrasonar hasta que desaparezcan los grumos, agregar 50 mL de Buffer pH 6.8, aforar y homogeneizar con metanol.
- ❖ **Muestra:** Pesar exactamente 134.53 mg de Claritromicina entérica (recubierta) en un balón aforado de 100 mL (equivalente a 50 mg de Claritromicina base), agregar 60 mL de Buffer pH 6.8 y ultrasonar por 45 minutos hasta que los gránulos desaparezcan, enfriar y aforar con el buffer. Centrifugar y tomar 5 mL del sobrenadante y llevar a un balón de 10 mL, aforar con metanol e inyectar.
- ❖ **Operación:** Una vez alcanzadas las condiciones antes citadas en el equipo de HPLC, realizar 6 inyecciones del estándar, 2 inyecciones de la muestra. El coeficiente de variación de los 6 estándares no debe ser mayor a 2.0% (USP 33 NF 28, 2010; pp. 2086).

▪ **Cálculos:**

$$\% \text{ de Claritromicina} = \frac{Am \times Wst \times Pst}{Ast_x \times Wm}$$

❖ **Simbología:**

- ✓ Am = Área o altura de la muestra
- ✓ Wst = Peso del estándar
- ✓ Pst = Porcentaje de pureza del estándar

- ✓ Ast_x = Área o altura promedio de los 6 estándares
- ✓ Wm = Peso de la muestra

3.1.5.2 Disolución etapa ácida

- **Condiciones del equipo de disolución**
 - ❖ Medio: Ácido clorhídrico 0.1N
 - ❖ Aparato: II (modelo paletas)
 - ❖ Velocidad: 50 r.p.m.
 - ❖ Temperatura: $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$
 - ❖ Tiempo: 60 minutos
 - ❖ Volumen: 900 mL

- **Preparación de las muestras y operación**
 - ❖ **Estándar:** Pesar exactamente 28 mg de Claritromicina estándar en un balón aforado de 100 mL, aforar y disolver con el medio de disolución. Tomar 5 mL y llevar a un balón de 50 mL, disolver en el medio de disolución. Homogeneizar e inyectar en el HPLC bajo las condiciones de la dosificación de la Claritromicina.

 - ❖ **Muestra:** Cuando se alcance las condiciones en el equipo de disolución, colocar 672.64 mg de Claritromicina entérica equivalente a 250 mg de Claritromicina base en cada uno de los 6 vasos de disolución, colocar luego los 900 mL del medio, medido exactamente y a una temperatura de 37°C sobre cada una de las muestras cuidando que no se pegue en las paredes de los vasos ni en las paletas. Una vez alcanzado el tiempo especificado tomar 10 mL de la disolución, filtrar por membrana $0.45 \mu\text{m}$ e inyectar en el HPLC, bajo las condiciones de la dosificación de la Claritromicina.

- **Cálculos:**

$$\% \text{ de Claritromicina} = \frac{Am \times Wst \times Pst \times 9 \times W_{\text{Claritromicina}}}{Ast_x \times Wm \times 2500}$$

Nota: El cálculo está realizado para el teórico de disolución que es 10 %.

❖ **Simbología:**

- ✓ $A_m =$ Área o altura de la muestra
- ✓ $W_s t =$ Peso del estándar
- ✓ $P_{st} =$ Porcentaje de pureza del estándar
- ✓ $9; 2500 =$ Factores de cálculo
- ✓ $A_{st_x} =$ Área o altura promedio de los 6 estándares
- ✓ $W_m =$ Peso de la muestra
- ✓ $W_{claritromina} =$ Peso de Claritromicina recubierta (250 mg de Claritromicina Base)

3.1.5.3 Disolución etapa buffer

▪ **Condiciones del equipo de disolución:**

- ❖ Medio: Buffer pH = 6.80 ± 0.05
- ❖ Aparato: II (modelo paletas)
- ❖ Velocidad: 50 r.p.m.
- ❖ Temperatura: $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$
- ❖ Tiempo: 60 minutos
- ❖ Volumen: 900 mL

▪ **Preparación de las muestras y operación**

- ❖ **Estándar:** Pesar exactamente 28 mg de Claritromicina estándar en un balón aforado de 100 mL, aforar y disolver con el medio de disolución, filtrar por membrana $0.45 \mu\text{m}$ e inyectar en el HPLC bajo las condiciones de la dosificación de la Claritromicina.
- ❖ **Muestra:** Cuando se alcance las condiciones en el equipo de disolución, colocar 672.64mg de Claritromicina entérica equivalente a 250 mg de Claritromicina base en cada uno de los 6 vasos de disolución, colocar luego los 900 mL del medio, medido exactamente y a una temperatura de 37°C sobre cada una de las muestras cuidando que no se pegue en las paredes de los vasos ni en las paletas. Una vez alcanzado el tiempo especificado tomar 10 mL, filtrar por membrana $0.45 \mu\text{m}$ e inyectar en el HPLC, bajo las condiciones de la dosificación de la Claritromicina.

▪ **Cálculos:**

$$\% \text{ de Claritromicina} = \frac{\text{Abs.M} \times \text{Wst} \times \text{Pst} \times 9 \times \text{WClaritromicina}}{\text{Abs.st}_x \times \text{Wm} \times 2500}$$

❖ **Simbología:**

- ✓ Abs.M = Absorbancia de la muestra
- ✓ Wst = Peso del estándar
- ✓ Pst = Porcentaje de pureza del estándar
- ✓ $9; 2500$ = Factores de cálculo
- ✓ Abs.st_x = Absorbancia del estándar
- ✓ Wm = Peso de la muestra
- ✓ Wclaritromina = Peso de Claritromicina recubierta (250 mg de Claritromicina Base)

3.2 FORMULACIÓN

Para la presente investigación se usaron los siguientes constituyentes básicos: el principio activo (Claritromicina con recubrimiento entérico), el agente suspensor o modificador de la viscosidad cuya función es dar viscosidad y evitar la sedimentación de las partículas sólidas; para este estudio se ensayó con tres agentes viscosantes: Avicel CL-611, Avicel RC-591 y Goma Xantán; el agente anticompactante: dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200); el agente regulador de pH: ácido cítrico anhidro, el agente conservante: benzoato de sodio (usado en pH ácidos; antibacteriano y antifúngico); el agente modificador del sabor, cuya concentración y sabor se escogió a través de un análisis sensorial; mostrado más adelante y el azúcar pulverizada que cumple la función de edulcorante.

Se probó con varias formulaciones que contuvieron el principio activo Claritromicina recubierta y los excipientes nombrados en el párrafo anterior; la diferencia entre ellas, es que cada una contenía un agente viscosante diferente, es decir un viscosante para cada formulación, y además cada agente viscosante fue probado a diferentes concentraciones (todas las pruebas fueron realizadas por triplicado); por lo tanto, se empezó con una concentración mínima de cada uno de los agentes viscosantes dentro

de las formulaciones y a través de las pruebas que se detallan en el punto 3.2.1 se midió si la suspensión reconstituida necesitaba mayor o menor cantidad de agente viscosante, tomando en cuenta las especificaciones detalladas para suspensiones orales (USP 33 NF 28, 2010).

Además, para realizar las formulaciones se utilizó el agua purificada, que es el vehículo principal para reconstituir la suspensión extemporánea. El agua no es parte de la fórmula, ya que la forma farmacéutica es una mezcla seca de polvos (sólida), por lo que el paciente es el encargado de reconstituir con el vehículo acuoso la suspensión extemporánea en el momento que va a iniciar con el tratamiento.

En este proyecto se reconstituye la suspensión oral con agua purificada, con la finalidad de obtener los resultados de las pruebas que deben realizarse en la suspensión reconstituida, como se muestra más adelante.

3.2.1 Ensayos para determinar el agente viscosante

3.2.1.1 Equipo y material de laboratorio

- **Material de vidrio:** 9 probetas de 100 mL, 9 vasos de precipitación de 200 mL.
- **Instrumentos:**
 - ❖ Viscosímetro Brookfield. Marca: Instrumental Parsec. Modelo: LVF.

3.2.1.2 Volumen de sedimentación: método de probeta (Morales et al, 2007).

- **Descripción de método:** Observar la altura del sedimento en función del tiempo. En este caso el estudio se llevó a cabo durante 14 días. Se utilizó la relación $F=H_u/H_o$ como valor adecuado para cuantificar la floculación (F). Siendo H_u la altura aparente de los sólidos después de sedimentar y H_o la altura total de la suspensión antes de sedimentar.
- **Cálculos:**

$$F = \frac{H_u}{H_o}$$

❖ **Simbología:**

- ✓ $F =$ Floculación
- ✓ $H_o =$ Altura total (centímetros)
- ✓ $H_u =$ Altura aparente de los sólidos después de sedimentar (centímetros)

3.2.1.3 Medición de viscosidad: se someten las muestras a un barrido de esfuerzos a intervalos regulares, observando cómo varía la viscosidad (η) y el esfuerzo (σ) frente a la velocidad de deformación (dy/dt) (Morales et al, 2007).

- **Descripción de método:** Se utiliza el viscosímetro Brookfield, al mismo que se le coloca el Spindle # 2, un huso que se ubica dentro de la suspensión reconstituida y mide la resistencia al movimiento.

- **Cálculos:**

$$K = v\rho t$$

❖ **Simbología:**

- ✓ $K =$ Constante
- ✓ $v =$ Viscosidad
- ✓ $\rho =$ Densidad
- ✓ $t =$ Tiempo

3.2.2 Diseño experimental

El diseño utilizado es el diseño completamente al azar (DCA) que permite tomar en cuenta dos fuentes de variabilidad: los tratamientos y el error aleatorio.

Para desarrollar el diseño experimental en esta investigación, se realizaron tres formulaciones diferentes de suspensiones extemporáneas de Claritromicina, en las cuales se utilizaron tres agentes viscosantes: Goma Xantán, Avicel CL-611 y Avicel RC-591. Las suspensiones se realizaron con concentraciones diferentes de cada viscosante para llegar a cumplir con parámetros especificados.

Se realizó además un análisis sensorial para determinar el agente saborizante que entraría en la formulación y la concentración del mismo dentro de la fórmula.

Para determinar el agente viscosante adecuado con respecto a resuspendibilidad y volumen de sedimentación, se realizó el análisis de varianza (ANOVA) que es la técnica central en el análisis de datos experimentales. Se tomó en cuenta que si la H_0 es rechazada en el ANOVA, se debe probar la igualdad de todos los posibles pares de medias con hipótesis; esto con ayuda del método LSD (diferencia mínima significativa).

Hipótesis:

H_0 : Efecto viscosante Goma Xantán = efecto viscosante Avicel CL-611 = efecto viscosante Avicel RC-591

H_A : Efecto viscosante Goma Xantán \neq efecto viscosante Avicel CL-611 \neq efecto viscosante Avicel RC-591

Para determinar la concentración del agente saborizante se realizaron pruebas orientadas al consumidor, en donde participaron 50 panelistas. En primera instancia, se realizó una prueba de aceptabilidad, para escoger de entre 8 saborizantes el preferido, y luego con la participación de 20 panelistas, se realizó una prueba hedónica para determinar la concentración del saborizante más aceptado por los consumidores, esto se determinó mediante la prueba de comparación múltiple de DUNCAN.

Los 8 sabores escogidos para este estudio fueron: piña, vainilla, fruit punch, mandarina, naranja, frambuesa, toffee, tutty frutty.

Hipótesis:

H_0 : Sabor 1 piña = Sabor 2 vainilla = Sabor 3 fruit punch = Sabor 4 mandarina = Sabor 5 naranja = Sabor 6 frambuesa = Sabor 7 toffee = Sabor 8 tutty frutty

H_A : Sabor 1 piña \neq Sabor 2 vainilla \neq Sabor 3 fruit punch \neq Sabor 4 mandarina \neq Sabor 5 naranja \neq Sabor 6 frambuesa \neq Sabor 7 toffee \neq Sabor 8 tutty frutty

Hipótesis:

H_0 : Concentración 1 del sabor preferido = Concentración 2 del sabor preferido = Concentración 3 del sabor preferido

H_A : Concentración 1 del sabor preferido \neq Concentración 2 del sabor preferido \neq Concentración 3 del sabor preferido

3.2.3 Variables

3.2.3.1 Variables independientes

- Viscosantes:
 - ❖ Goma Xantán
 - ❖ Avicel CL611
 - ❖ Avicel RC591

- Saborizantes:
 - ❖ Piña
 - ❖ Vainilla
 - ❖ Fruit punch
 - ❖ Mandarina
 - ❖ Naranja
 - ❖ Frambuesa
 - ❖ Toffee
 - ❖ Tutty Frutty

3.2.3.2 Variables dependientes

- Viscosidad
- Volumen de sedimentación
- Sabor
- Olor

3.3 MÉTODO ANALÍTICO

3.3.1 Control físico y químico (valoración e identificación del principio activo)

3.3.1.1 Equipo y material de laboratorio:

- *Material de vidrio*: 1 balones volumétricos de 50 mL, 5 balones volumétricos de 100 mL, 1 probeta de 1000 mL, 2 pipetas volumétricas de 5mL, 3 pipetas volumétricas de 10 mL, 2 probetas de 100mL.

- Balanza analítica de precisión. Marca: Mettler Toledo. Modelo: PB503-S.
- HPLC. Termo Separation Products. Marca: DIONEX. Modelo: ULTIMATE 3000.
- Potenciómetro/conductímetro. Marca: Mettler Toledo. Modelo: MPC 227.
- Ultrasonido. Marca: BRANSON. Modelo: 3510 MTH.
- Centrífuga compacta II. Marca: Becton Dickinson. Modelo: 420225.

3.3.1.2 Reactivos:

- Agua purificada
- Metanol (Reactivo para HPLC)
- Buffer 0.067 M: Pesar 9.12 g de fosfato monobásico de potasio en 1000 mL de agua (0.067 M)
- Buffer pH = 3.0 ± 0.1 : Pesar 1.4 gr de fosfato monobásico de potasio y llevar a 100 mL con agua purificada ajustar la solución con ácido fosfórico al 25% o hidróxido de potasio al 40%.
- Buffer fosfato dibásico de potasio: Pesar 6.8 g de K_2HPO_4 en 1000 mL de agua purificada, ajustar a pH= 6.8 ± 0.5

3.3.1.3 Control físico:

- **Aspecto físico del polvo para reconstituir:** Observar detenidamente el polvo de 3 frascos dispersos sobre una superficie blanca y anotar sus características.
- **Peso promedio:** Pesar el polvo de 10 frascos individuales. Calcular el valor promedio y coeficiente de variación.
- **Humedad:** Pesar exactamente 3 g de polvo para reconstituir y medir la humedad mediante el determinador de humedad por halógeno marca Mettler Toledo.
- **Volumen:** Reconstituir 5 envases con 30 mL de agua purificada, agitar y trasvasar a una probeta. Leer su volumen y anotar.

- **Aspecto físico de la suspensión reconstituida:** Observar detenidamente la suspensión reconstituida y anotar sus características físicas y organolépticas.
- **pH:** A la suspensión reconstituida medir el pH con pH metro Mettler Toledo y anotar el valor.
- **Viscosidad de la suspensión:** A la suspensión reconstituida medir la viscosidad mediante el viscosímetro de Brookfield a temperatura de 20 °C, Spindler # 2 y velocidad de 6 y 12 r.p.m. Anotar la lectura y el valor de viscosidad promedio.
- **Densidad de la suspensión:** Medir la densidad de la suspensión reconstituida en un balón de 50 mL calibrado, a una temperatura de 20 °C. (NOTA: Observar que la suspensión reconstituida no contenga ninguna burbuja).

3.3.1.4 Control químico:

- **Identificación**

Por método de HPLC comprobar que los tiempos de retención de las muestras y de los estándares sean semejantes.

- **Dosificación de Claritromicina (polvo para reconstituir)**

- ❖ **Condiciones en el equipo de HPLC**

- ✓ **Fase móvil:**

- Metanol:Buffer 0.067 M (65:35) = pH 6.00 ± 0.05
- Filtrar por membrana de poro 0.45 µm y degasificar

- ✓ **Fase estacionaria:**

- Columna: Simetry C18 3.5 µm 4.6 x 150 mm
- Detector: UV

- Longitud de onda: 210 nm
- Flujo: 1.0 mL/min
- Temperatura de inyección: 50 °C
- Tiempo de retención Claritromicina: 3.15 min
- Volumen de inyección: 20 µL

❖ Preparación de las muestras

- ✓ **Estándar:** Pulverizar exactamente 129 mg de Claritromicina base estándar de referencia con un mortero, colocar en un balón aforado de 100 mL; adicionar 50 mL de buffer pH 6.8 y ultrasonar por 20 minutos hasta completa disolución. Aforar con buffer pH 6.8 y homogeneizar. Centrifugar y tomar 5 mL de la solución y llevar a un balón de 10 mL y aforar con metanol. Filtrar por membrana 0.45 µm e inyectar.
- ✓ **Muestra:** Pulverizar exactamente 3.0909 g de polvo para reconstituir la suspensión oral con un mortero y colocar en un balón aforado de 500 mL (equivalente a 250 mg de Claritromicina), aforar con el buffer pH 6.8 y ultrasonar por 30 minutos. Enfriar y centrifugar por un tiempo de 3 minutos a 3500 r.p.m, tomar 5 mL del sobrenadante y llevar a un balón de 10.0 mL, diluir y aforar con metanol. Filtrar por membrana 0.45 µm e inyectar.
- ✓ **Operación:** Una vez alcanzadas las condiciones antes citadas en el equipo de HPLC, realizar 6 inyecciones del estándar, 2 inyecciones de la muestra. El coeficiente de variación de los 6 estándares no debe ser mayor a 2.0 % (USP 33 NF 28, 2010; pp. 2086).

❖ Cálculos:

$$\text{mg de Claritromicina / frasco.} = \frac{\text{Amt} \times \text{Wst} \times \text{Pst} \times \text{W}_x}{\text{Ast}_x \times \text{Wmt} \times 20}$$

✓ Simbología:

- *Amt*= Área o altura de la muestra.

- W_{st} = Peso del estándar.
- P_{st} = Porcentaje de pureza del estándar
- $W_{\bar{x}}$ = Peso promedio de los comprimidos
- $A_{st\bar{x}}$ = Área o altura promedio de los 6 estándares.
- W_{mt} = Peso de la muestra.
- 20= Factor de dilución

▪ **Dosificación de Claritromicina (suspensión reconstituida)**

❖ **Preparación de las muestras:**

- ✓ **Estándar:** Pesar 25 mg de Claritromicina base estándar de referencia en un balón aforado de 100 mL; diluir con 50 mL de metanol, ultrasonar hasta que todo se disuelva y aforar con buffer pH 6.8. Filtrar por membrana 0.45 μ m e inyectar.
- ✓ **Muestra:** Pesar exactamente el contenido de 5.0 mL un frasco reconstituido un balón aforado de 500 mL (equivalente a 250 mg de Claritromicina), aforar con el buffer pH 6.8 y ultrasonar por 90 minutos, hasta que los gránulos desaparezcan, enfriar. Centrifugar por un tiempo de 10 minutos a 3500 r.p.m, tomar 5 mL del sobrenadante y llevar a un balón de 10.0 mL, diluir y aforar con metanol. Filtrar por membrana 0.45 μ m e inyectar.
- ✓ **Operación:** Una vez alcanzadas las condiciones antes citadas en el equipo de HPLC, realizar 6 inyecciones del estándar y 2 inyecciones de la muestra. El coeficiente de variación de los 6 estándares no debe ser mayor a 2.0 % (USP 33 NF 28, 2010).

❖ **Cálculos:**

$$mg \text{ de Claritromicina por } / 5mL. = \frac{Amt \times W_{st} \times P_{st} \times d}{A_{st\bar{x}} \times W_{mt} \times 4}$$

✓ **Simbología:**

- A_{mt} = Área o altura de la muestra.

- A_{st} = Área o altura promedio de los 6 estándares.
- W_{st} = Peso del estándar
- P_{st} = porcentaje de pureza del estándar
- d = densidad
- W_{mt} = Peso de la muestra
- 4 = Factor de dilución

▪ Dosificación de sodio benzoato

❖ Condiciones en el equipo de HPLC

✓ Fase móvil:

- Acetonitrilo:Buffer pH = 3.0 ± 0.1 (40:60)
- Filtrar por membrana de poro $0.45 \mu\text{m}$ y desgasificar.

✓ Fase estacionaria:

- Columna: Simetry C18 – $3.5 \mu\text{m}$, $4.6 \times 150 \text{ mm}$
- Detector: UV
- Longitud de onda: 254 nm
- Flujo: 1.4 mL/min
- T° de inyección: Ambiente
- Tiempo de retención Sodio Benzoato: 1.6 min
- Volumen de inyección: $20 \mu\text{L}$

❖ Preparación de las muestras

- ✓ **Estándar:** Pesar exactamente 21 mg de sodio benzoato estándar en un balón de 200 mL , aforar y diluir con agua y ultrasonar por 5 minutos hasta que se disuelvan todos los gránulos. Tomar 2 mL y llevar a un balón aforado de 10 mL y aforar con acetonitrilo: agua purificada (3:7). Homogeneizar y filtrar por membrana de poro $0.45 \mu\text{m}$ e inyectar en HPLC.

- ✓ **Muestra:** Pesar exactamente 3.0909 g de polvo para reconstituir una mezcla de por lo menos 5 frascos en un balón aforado de 50 mL, diluir y aforar con agua y ultrasonar por 20 minutos. Centrifugar por 5 minutos a 3500 r.p.m.; tomar 2 mL del sobrenadante claro y llevar a un balón aforado de 10 mL, diluir y aforar con acetonitrilo: agua (3:7). Homogeneizar, filtrar por membrana de poro 0.45 µm e inyectar en HPLC.
- ✓ **Operación:** Una vez alcanzadas las condiciones antes citadas en el equipo de HPLC, realizar 6 inyecciones del estándar, 2 inyecciones de la muestra. El coeficiente de variación de los 6 estándares no debe ser mayor a 2.0% (USP 33 NF 28, 2010; pp. 2086).

❖ **Cálculos:**

$$mg \text{ de Benzoato de Sodio} / \text{Frasco} = \frac{Amt \times Wst \times Pst \times W_x}{Ast_x \times Wmt \times 50}$$

✓ **Simbología:**

- *Amt*= Área o altura de la muestra
- *Wst*= Peso del estándar
- *Pst*= Porcentaje de pureza del estándar
- *W_x*= Promedio de pesos del polvo
- 50= Factor de cálculo
- *Ast_x*= Área o altura promedio de los 6 estándares.
- *Wmt*= Peso de la muestra

3.3.2 Control microbiológico

Para el análisis microbiológico se requiere de la elaboración de medios de cultivo. De acuerdo a las especificaciones de la USP 33 NF 28, en suspensiones orales se realiza el análisis de los siguientes microorganismos: bacterias aerobias mesófilas, hongos, mohos y levaduras, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Salmonella sp.*

3.3.2.1 Equipos e instrumentos:

- Estufa
- Autoclave
- Cocineta
- Balanza
- Cámara de flujo laminar
- Baño maría
- Incubadora
- Contador de colonias

3.3.2.2 Medios de cultivo:

- Agar de Soya – Trypticaseína (TSA)
- Agar Sabouraud Dextrosa (SAB)
- Caldo Lactosado
- Tripticasa Soya Broth (TSB)

3.3.2.3 Medios de cultivo selectivos:

- Agar MacConkey (MK)
- Sulfito de Bismuto
- Agar Vogel–Johnson (VJ)
- Agar Cetrimida

3.3.2.4 Método

Basado en el método de la Monografía 61 de la USP 33 NF 28.

3.3.2.5 Metodología:

- **Preparación de la muestra de suspensión**
 - ❖ Preparar los medios de cultivo de acuerdo a las especificaciones del fabricante.
 - ❖ Esterilizar los medios de cultivo en autoclave.
 - ❖ Dejar enfriar los medios de cultivo hasta 45 °C.
- **Contaje de Microorganismos aeróbicos totales**
 - ❖ Tomar 1 mL de la muestra preparada y sembrar por vertido en el medio TSA en cajas Petri.

- ❖ Incubar durante 48 horas, a $35\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2$.

- **Contaje de hongos, mohos y levaduras**

- ❖ Tomar 1 mL de la muestra preparada y sembrar por vertido en el medio Sabouraud Dextrosa (SAB) en cajas Petri.
- ❖ Incubar durante 48 horas, a $35\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2$.

- **Identificación de *Escherichia coli* y *Salmonella sp.***

- ❖ Tomar 1 mL de la muestra preparada y sembrar en el caldo lactosado.
- ❖ Incubar durante 48 horas, a $35\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2$.

- **Identificación de *Staphylococcus aureus* y *Pseudomona aeruginosa***

- ❖ Tomar 1 mL de la muestra preparada y sembrar en Tripticasa Soya Broth (TSB).
- ❖ Incubar durante 48 horas, a $35\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2$.

NOTA: Para todas las muestras, preparar además un blanco de cada uno de los medios de cultivo, es decir el medio/caldo sin muestra.

En caso de que los caldos: lactosado y soya tripticasa presenten turbidez, es decir que haya presencia de alguna de las cuatro bacterias, realizar las pruebas de identificación siguientes:

- **Identificación de *Escherichia coli***

- ❖ Tomar un inóculo de la muestra preparada y sembrar por estría en el medio Agar Mc Conkey.
- ❖ Incubar durante 24 horas.
- ❖ Si hay presencia de crecimiento, realizar las pruebas bioquímicas confirmatorias.

- **Identificación de *Salmonella sp.***
 - ❖ Tomar un inóculo de la muestra preparada y sembrar por estría en el medio Caldo tetracionato.
 - ❖ Incubar por 24 horas.
 - ❖ Si hay presencia de crecimiento, comparar la morfología con la descripción detallada.
 - ❖ Si la morfología es similar, realizar la tinción de Gram, si son bacilos Gram negativos, aislar y sembrar en agar verde brillante y comparar nuevamente la morfología.

- **Identificación de *Staphylococcus aureus***
 - ❖ Tomar un inóculo de la muestra preparada y sembrar por estría en agar Vogel Jonson.
 - ❖ Incubar durante 24 horas.
 - ❖ Si presenta crecimiento realizar las pruebas bioquímicas confirmatorias.

- **Identificación de *Pseudomona aeruginosa***
 - ❖ Tomar un inóculo de la muestra preparada y sembrar por estría en el medio agar Cetrimida.
 - ❖ Incubar durante 24 horas.
 - ❖ Si presenta crecimiento, realizar las pruebas bioquímicas confirmatorias.

3.4 VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO (POLVO PARA RECONSTITUIR LA SUSPENSIÓN ORAL)

3.4.1 Procedimiento para realizar la validación:

Para realizar la validación del método analítico, se necesitan de dos analistas, cada uno debe realizar los ensayos en dos días consecutivos, y cada prueba debe realizarla por triplicado; es decir que se necesita de 4 días para obtener los resultados.

3.4.1.1 Condiciones en el equipo de HPLC

- **Fase móvil:**

- ❖ Metanol:Buffer 0.067 M* (65:35) = pH 6.00 ± 0.05

- ❖ Filtrar por membrana de poro 0.45 µm y desgasificar

- *Buffer 0.067 M: Pesar 9.12 g de fosfato monobásico de potasio en 1000 mL de agua (0.067 M).

- **Fase estacionaria:**

- ❖ Columna: Simetry C18 3.5 µm 4.6 x 150 mm

- ❖ Detector: UV

- ❖ Longitud de onda: 210 nm

- ❖ Flujo: 1.0 mL/min

- ❖ Temperatura de inyección: 50 °C

- ❖ Tiempo de retención Claritromicina: 3.15 min

- ❖ Volumen de inyección: 20 µL

3.4.1.2 Preparación de las muestras

Preparación de buffer fosfato dibásico de potasio: Pesar 6.8 g de K₂HPO₄ en 1000 ml de H₂O, ajustar a pH= 6.8 ± 0.5.

- **Estándar:** Pulverizar exactamente 129 mg de Claritromicina base estándar de referencia con un mortero, colocar en un balón aforado de 100 mL; adicionar 50 mL de buffer pH 6.8 y ultrasonar por 20 minutos hasta completa disolución. Aforar con buffer pH 6.8 y homogeneizar. Centrifugar y tomar 5 mL de la solución y llevar a un balón de 10 mL y aforar con metanol. Filtrar por membrana 0.45 µm e inyectar en el equipo HPLC.
- **Concentración de la muestra al 70%:** Pulverizar exactamente 2.1636 g de polvo para reconstituir la suspensión oral con un mortero, colocar en un balón aforado de 500 mL, aforar con el buffer pH 6.8 y ultrasonar por 30 minutos. Enfriar y centrifugar por un tiempo de 3 minutos a 3500 r.p.m,

tomar 5 mL del sobrenadante y llevar a un balón de 10.0 mL, diluir y aforar con metanol. Filtrar por membrana 0.45 µm e inyectar en el equipo HPLC.

- **Concentración de la muestra al 80%:** Pulverizar exactamente 2.4727 g de polvo para reconstituir la suspensión oral con un mortero, y realizar los pasos consiguientes como se indica en la preparación de la concentración de la muestra al 70%.
- **Concentración de la muestra al 100%:** Pulverizar exactamente 3.0909 g de polvo para reconstituir la suspensión oral con un mortero, y realizar los pasos consiguientes como se indica en la preparación de la concentración de la muestra al 70%.
- **Concentración de la muestra al 120%:** Pulverizar exactamente 3.7091 g de polvo para reconstituir la suspensión oral con un mortero, y realizar los pasos consiguientes como se indica en la preparación de la concentración de la muestra al 70%.
- **Concentración de la muestra al 130%:** Pulverizar exactamente 4.0182 g de polvo para reconstituir la suspensión oral con un mortero, y realizar los pasos consiguientes como se indica en la preparación de la concentración de la muestra al 70%.
- **Operación:** Una vez alcanzadas las condiciones antes citadas en el equipo de HPLC, realizar 6 inyecciones del estándar, 2 inyecciones de cada concentración de las muestras. El coeficiente de variación de los 6 estándares no debe ser mayor a 2.0 % (USP 33 NF 28, 2010).

▪ **Cálculos:**

$$70\% \text{ Claritromicina} / 5 \text{ mL} = \frac{A_m \times \text{Conc st} \times 70}{A_{st} \times \text{Conc m}}$$

❖ **Simbología:**

- ✓ A_m = Área o altura de la muestra.
- ✓ Conc St = Concentración del estándar.

- ✓ *Conc. M* = *Concentración de la muestra.*
- ✓ *70* = *Factor de cálculo para 70%*
- ✓ *A st_x* = *Área o altura promedio de los 6 estándares.*

3.5 PROCESO DE MANUFACTURA

En base al Informe 32 de la Organización Mundial de la Salud, Ginebra; Anexo 1, Buenas Prácticas de Manufactura para la fabricación de productos farmacéuticos; se llevaron a cabo todos los procedimientos realizados en laboratorio para el desarrollo del polvo para reconstituir la suspensión oral de Claritromicina. (Ver proceso en el punto 3.5.2).

3.5.1 Justificación de la fórmula de composición

La justificación de las materias primas permite conocer el papel que cumple cada excipiente y API dentro de la fórmula, esto se realiza mediante revisión bibliográfica en el estudio de preformulación. Ver Resultados (punto 4.5.1).

3.5.2 Protocolo de fabricación – proceso

Luego de obtener la fórmula y de validar el método analítico; en el procedimiento de manufactura se procedió con la elaboración de tres lotes piloto, cada lote comprendido por 50 frascos, y cada frasco con un peso en polvo de 30.909 g; para esta finalidad se prosiguió con el siguiente procedimiento:

3.5.2.1 Utilizar los implementos de seguridad: uniforme (chaqueta, pantalón, cofia, botas o zapatos); mascarilla full face, protectores auditivos y guantes de látex.

3.5.2.2 Verificar la limpieza de la cabina y del equipo: balanza electrónica. Marca: TOR-REY Modelo: EQM-400/800.

3.5.2.3 Pesar la materia prima en la balanza (por lote), en las cantidades detalladas a continuación:

Claritromicina recubierta	336.30 g
Azúcar pulverizada	1137.90 g
Avicel CL-611	38.75 g
Aerosil 200	12.5 g
Saborizante en polvo Fruit Punch	12.5 g
Benzoato de sodio	2.5 g
Ácido cítrico anhidro	5.0 g

3.5.2.4 Mezclar homogéneamente durante 30 minutos la materia prima pesada, se utilizó el mezclador en V. Marca: LAWES. Modelo: MK 100 FCV 522.

3.5.2.5 Tomar la muestra para control de calidad, para realizar el análisis químico.

3.5.2.6 Envasar el producto, 30.909 g por frasco, con ayuda de dosificador de polvos para frascos. Marca: Roberth Bosh.

3.5.2.7 Dar el empaque secundario, colocando las etiquetas de identificación en los frascos y colocando los mismos en cajas de cartulina.

3.5.3 Población y muestra

En este tipo de investigaciones, se trabaja con lotes piloto pequeños, por lo tanto se estudió a toda la población involucrada, es decir los lotes completos que fueron elaborados de la suspensión extemporánea de Claritromicina.

3.5.4 Procedimiento para recolección de datos de la investigación

La recolección de datos se realizó a partir de la toma de muestras aleatorias, de las cuales se obtuvieron los resultados con ayuda de los instrumentos de medición usados para cada variable.

Para la elección del viscosante, se analizaron los datos extraídos de las pruebas en laboratorio realizadas al producto reconstituido. Y para la concentración del saborizante más aceptado, se utilizó la ayuda de panelistas voluntarios de una edad promedio y buen estado de salud.

3.6 FORMA DE RECONSTITUIR LA SUSPENSIÓN EXTEMPORÁNEA

Mediante revisión bibliográfica se investigó el envase que más se adecúe a este tipo de forma farmacéutica, a su principio activo y excipientes.

Existen múltiples formas para reconstituir suspensiones extemporáneas, de ellas se determinó mediante ensayos en laboratorio la forma más adecuada para una dosificación exacta del medicamento.

Hipótesis:

H_0 : método 1 = método 2 = método 3 = método 4 = método 5

H_1 : método 1 \neq método 2 \neq método 3 \neq método 4 \neq método 5

Método 1: Frasco con polvo y con ranura en el mismo frasco.

Método 2: Frasco con polvo y vaso ranurado.

Método 3: Frasco con polvo y jeringa dosificadora.

Método 4: Dos frascos, el uno con polvo y el otro con diluyente.

Método 5: Frasco con polvo y cuchara dosificadora

Se usaron los 5 métodos anteriores de reconstitución y mediante una encuesta a 20 personas, se determinó la forma más idónea para la reconstitución y forma de dosificación de la suspensión oral, se pidió a la persona encuestada que midiese el volumen de agua para reconstituir la suspensión extemporánea con cada uno de los métodos diferentes.

3.7 ENSAYO DE ESTABILIDAD ACELERADA

De acuerdo a las guías internacionales ICH, se sometió a estabilidad acelerada los tres lotes piloto identificados apropiadamente, con condiciones de almacenamiento, 1) a temperatura y humedad relativa del ambiente de la ciudad de Quito, 2) a una temperatura de $30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ y humedad relativa de $70\% \pm 5\%$ y 3) a una temperatura de $40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ y humedad relativa de $75\% \pm 5\%$. En este caso se incrementó la

temperatura en 45 °C ya que la estabilidad se realizó durante 3 meses. Se determinó el tiempo de vida útil; con análisis de muestras del producto tomadas en el día de la elaboración, al primer mes, al segundo y al tercer mes.

Se evaluó: aspecto físico, degradación, pH, humedad, densidad, viscosidad, peso medio; estas pruebas se realizaron tanto al polvo para reconstituir la suspensión como a la suspensión reconstituida; para esta última el estudio de estabilidad se realizó en un período de 14 días, un análisis al primer día y otro al décimo cuarto día, al igual que el análisis microbiológico de estabilidad.

3.7.1 Equipos e instrumentos:

3.7.1.1 Estufa calibrada a temperatura ambiente

3.7.1.2 Estufa calibrada a 30 °C

3.7.1.3 Estufa calibrada a 45 °C

3.7.1.4 Tres desecadores de vidrio herméticos

3.7.1.5 Tres higrómetros

3.7.2 Método

Basado en el método N° 1150 “ESTABILIDAD FARMACÉUTICA” de la Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP 33 NF 28, 2010).

3.7.3 Metodología

3.7.3.1 Colocar dentro de cada estufa un desecador conteniendo el mismo una solución saturada de cloruro de sodio, colocar el higrómetro en la base.

3.7.3.2 Dejar estabilizar la temperatura y humedad relativa en el desecador.

3.7.3.3 Introducir el producto en cada desecador y tapar el mismo de tal manera que el sellado sea hermético.

3.7.3.4 Realizar el control de calidad de producto a los 30, 60 y 90 días.

3.7.3.5 Revisar periódicamente la temperatura y humedad.

3.8 TRÁMITE DE REGISTRO SANITARIO

Las entidades reguladoras de registros sanitarios son: el Código General de la FDA, informes técnicos de la OMS, Guías del Grupo Internacional de Armonización (ICH) y otros que la autoridad sanitaria Instituto Nacional de Higiene y Medicina Tropical Dr. Leopoldo Izquieta Pérez crea convenientes.

Una vez cumplidos todos los requisitos técnicos, legales y establecidos; el registro sanitario es concedido en el término máximo de 15 días, este documento legal tiene una vigencia de 5 años.

Para la inscripción de los medicamentos genéricos que constan en el cuadro nacional básico de medicamentos como es el caso de Claritromicina su costo es de \$430.64 (Ver página web del CONASA: www.conasa.gov.ec)

3.8.1 De acuerdo a la página web del INH: www.inh.gov.ec, para la solicitud de trámite de registro sanitario se necesita presentar lo siguiente:

- 3.8.1.1 Formulario de solicitud
- 3.8.1.2 Carpetas a presentar
- 3.8.1.3 Cantidad de muestras para obtención del Registro Sanitario
- 3.8.1.4 Listado de Registro de Medicamentos

3.8.2 Para productos nacionales se necesita:

- 3.8.2.1 Permiso de Funcionamiento vigente (*copia auténtica*)
- 3.8.2.2 Constitución de la Compañía (*copia notariada y legalizada*)
- 3.8.2.3 Certificado de BPM vigente (*copia auténtica*)
- 3.8.2.4 Nombramiento vigente del Representante Legal registrado en el registro mercantil (*copia notariada*)
- 3.8.2.5 RUC de la Compañía (*copia*)
- 3.8.2.6 Título profesional del Farmacéutico Responsable (*copia notariada*)
- 3.8.2.7 Cédula de identidad o ciudadanía del Farmacéutico Responsable (*copia*)
- 3.8.2.8 Cédula del Gerente General (*copia*)

3.8.3 Las carpetas mencionadas en el punto 3.8.1.2 que deben presentarse para la inscripción del medicamento son las siguientes:

3.8.3.1 Carpeta Departamento Técnico

3.8.3.2 Carpeta Departamento Químico

3.8.3.3 Carpeta Departamento Microbiológico

3.8.3.4 Carpeta Departamento Farmacología

3.8.3.5 Carpeta Departamento Legal

4. RESULTADOS Y ANÁLISIS

4.1 PREFORMULACIÓN

De la revisión bibliográfica y ensayos en laboratorio para los estudios de preformulación se ha obtenido lo siguiente:

4.1.1 Monografía clínica farmacológica

4.1.1.1 Propiedades químicas de Claritromicina:

La Claritromicina contiene un anillo de lactona multilátero, al cual están unidos uno o más desoxiazúcares. En la posición 6 tiene metilado un grupo glucohidroxilo, lo que la diferencia de la eritromicina; es por esta modificación estructural que mejora la estabilidad en medio ácido y la penetración tisular y amplía el espectro de acción.

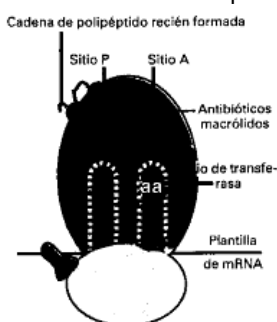
4.1.1.2 Actividad antibacteriana:

La Claritromicina es potente contra cepas de estreptococos y estafilococos sensibles a la eritromicina, pero tiene sólo pequeña actividad contra *H. influenzae* y *N. gonorrhoeae*. La Claritromicina posee acción satisfactoria contra *M. catarrhalis*, especies de *Chlamydia*, *L. pneumophila*, *B. burgdorferi*, y *M. pneumoniae*.

4.1.1.3 Mecanismo de acción:

Claritromicina es un compuesto bacteriostático que inhibe la síntesis de proteínas al ligarse en forma reversible a subunidades ribosómicas 50 S de microorganismos sensibles. Ver Figura 1.

Figura 1. Inhibición de la síntesis de proteínas bacterianas por el antibiótico macrólido Claritromicina



4.1.1.4 Absorción:

La Claritromicina oral se absorbe rápidamente de tubo digestivo, pero su biodisponibilidad disminuye de 50 a 55% por el metabolismo rápido de “primer paso”. Una a dos horas después de administrar el fármaco, se alcanzan cifras máximas “en equilibrio” en plasma son de 2 a 3 ug/mL después de dos horas de recibir un régimen de 500 mg cada 12 horas.

4.1.1.5 Distribución:

Después de la absorción, la Claritromicina pasa por un metabolismo rápido de primer paso hasta que se produce su metabolito activo, 14-hidroxiClaritromicina. Ambos medicamentos se distribuyen de manera amplia en todo el cuerpo y alcanzan concentraciones intracelulares altas. La unión de proteínas a la Claritromicina varía de 40 a 70% y depende de la concentración.

4.1.1.6 Eliminación:

La Claritromicina es eliminada por mecanismos renales y extrarrenales. Es metabolizada en el hígado hasta generar varios metabolitos y el más importante es el 14-hidroxi, por la cantidad generada y su acción biológica notable. La intensidad del metabolismo al parecer es saturable y quizás explique la farmacocinética no lineal con dosis mayores. Las vías metabólicas primarias son la de N-desmetilación oxidativa y la hidroxilación estereoespecífica en la posición 14. In vivo, se observa formación de los *R*- y *S*- epímeros y el *R*-epímero aparece en mayor cantidad y posee mayor actividad biológica. La vida media de la Claritromicina y de la 14-hidroxiclaritromicina es de tres a siete horas, y de cinco a nueve horas, respectivamente, aunque después de la dosis de mayor tamaño se observa la prolongación de este parámetro. La cantidad de Claritromicina intacta que se excreta por la orina varía de 20 a 40% según las dosis administradas y la presentación (tableta en comparación con suspensión oral). En la orina, se excreta 10 a 15% adicionales de la dosis en la forma de 14-hidroxiclaritromicina. La farmacocinética de la Claritromicina se altera en individuos con disfunción hepática o renal, pero no se necesita ajustar las dosis salvo que la persona tenga grave disfunción renal (depuración de creatinina menos de 30 mL/min).

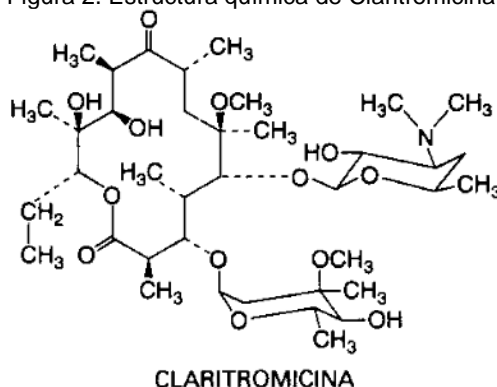
4.1.1.7 Aplicaciones terapéuticas:

La Claritromicina (gránulos para suspensión), por lo común se administra en la forma de un régimen de dos dosis diarias; 250 mg dos veces al día, en niños mayores de 12 años de edad y adultos con infección leve o moderada. Dosis mayores están indicadas, 500 mg dos veces al día, en infecciones más graves como neumonía o cuando el cuadro es causado por microorganismos más resistentes como *H. influenzae*. En estudios clínicos, niños menores de 12 años de edad han recibido 7.5 mg/kg de peso dos veces al día. Los regímenes terapéuticos contra la infección por *Mycobacterium avium-intracellulare* en adultos con SIDA pueden incluir dosis todavía mayores (p. ej., 1 g dos veces al día). Han sido variables los regímenes para tratar úlceras pépticas por infección por *H. pylori* y han incluido tres dosis diarias.

Además Claritromicina presenta poca solubilidad en agua, tiene aspecto cristalino blanco a amarillento, en sus presentaciones orales posee una cubierta entérica para protegerla de la acción de los ácidos a nivel del estómago y además para recubrir el sabor amargo que este principio activo presenta.

El nombre químico de Claritromicina es: (3R,4S,5S,6R,7R,9R,11R,12R,13S,14R)-6-[(2S,3R,4S,6R)-4-dimetilamino-3-hidroxi-6-methyloxan-2-il]oxi-14-etil-12,13-dihidroxi-4-[(2R,4R,5S,6S)-5-hidroxi-4-metoxi-4,6-dimethyloxan-2-il]oxi-7metoxi-3,5,7,9,11,13-hexametil-1-oxacyclotetradecane-2,10-diona y su fórmula química es: $C_{38}H_{69}NO_{13}$ (Ver Figura 2), con un peso molecular de 747.953 g/mol (USP 33 NF 28).

Figura 2. Estructura química de Claritromicina



4.1.2 Certificados de análisis físico-químicos y microbiológicos de API y excipientes:

En la Tabla 1 se presentan los resultados obtenidos en los análisis físicos y químicos a los que se sometió el API (Claritromicina recubierta), correspondiente al estudio de preformulación y análisis de la materia prima antes de iniciar con el proceso de formulación.

Tabla 1. Certificado de Análisis físico y químico del API: Claritromicina recubierta

PARÁMETRO	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
ASPECTO FÍSICO	Gránulos grandes de consistencia dura libre de material extraño	Cumple
DECANTACIÓN DE GRÁNULOS	Formación de un líquido no viscoso con gránulos decantados en el fondo del frasco. La parte líquida es transparente	Cumple
IDENTIFICACIÓN (HPLC)	Corresponde al estándar de referencia	Cumple
TAMAÑO DE PARTÍCULA	Más que el 90% entre mallas 30 –80 mesh	Cumple
pH	3.5 – 6.0	4.9
PÉRDIDA POR SECADO	No más que 5.0 %	4.7 %
RESIDUOS DE IGNICIÓN	No más que 0.5 %	0.09 %
METALES PESADOS	No más que 20 ppm	Menos de 20 ppm
DISOLUCIÓN EN 0.1N HCl	No más que 10.0% de Claritromicina en 60 minutos	No detectada
DISOLUCIÓN EN BUFFER pH 6.8	No menor que el 80% en 60 minutos	93 %
ENSAYO (HPLC)	42% \pm 10% o 378 a 462 μ g/mg 90% - 115%	39% o 390 μ g/mg
Conclusión: Aprobado, se encuentra conforme con especificaciones de la USP 33 NF 28.		

Fuente: Autora

Los resultados del análisis físico y químico del API Claritromicina recubierta indican que dicha materia prima se encuentra aprobada y que cumple con las especificaciones indicadas en la Farmacopea de los Estados Unidos USP 33 NF 28 y en el Certificado de análisis del proveedor de la materia prima (Ver Anexos); por lo que la misma puede ser utilizada en estudios de formulación.

Tanto en la realización de los controles físicos como químicos, la materia prima se encuentra dentro de especificaciones, por lo tanto el proceso puede continuar con el paso siguiente: formulación.

Además del análisis que se realizó al API, se evaluó también los excipientes que intervienen en la fórmula de la suspensión extemporánea, para determinar si cumplen con los parámetros especificados. Ver Tablas 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

Tabla 2. Certificado de Análisis físico y químico del agente viscosante Avicel CL-611 (Celulosa microcristalina)

PARÁMETRO	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
DESCRIPCIÓN	Polvo grueso o fino, de color blanco o casi blanco, inodoro e insípido, se hincha en agua produciendo una dispersión o un gel blanco y opaco cuando se dispersa.	Cumple
SOLUBILIDAD	Insoluble en disolventes orgánicos y ácidos diluidos.	Cumple
IDENTIFICACIÓN A	Dispersión blanca que no sedimenta con reposo	Cumple
IDENTIFICACIÓN C	No se produce una coloración azul ni púrpura	Cumple
PÉRDIDA POR SECADO	Menor a 6%, 105°C	6.08%
PH (SOLUCIÓN 2.6%)	6.0 - 8.0	6.01
TAMAÑO DE PARTÍCULA	Malla N° 60: Menor 0.1%	0.0%
(% RETENIDO)	Malla N°325: Menor 50%	49.21%
MICROBIOLÓGICO	Según especificaciones	Cumple
Conclusión: Aprobado, se encuentra conforme con especificaciones del Handbook of Pharmaceutical Excipients 2006.		

Fuente: Autora

Tabla 3. Certificado de Análisis microbiológico del agente viscosante Avicel CL-611 (Celulosa microcristalina)

ENSAYO	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
Bacterias mesófilas aerobias / g	Máximo 100 ufc / g	Menor a 10 ufc / g
Hongos, mohos y levaduras / g	Máximo 100 ufc / g	30 ufc / g
Escherichia coli	Ausencia	Cumple
Staphylococcus aureus	Ausencia	Cumple
Pseudomona aeruginosa	Ausencia	Cumple
Salmonella spp	Ausencia	Cumple
Conclusión: Aprobado, se encuentra conforme con especificaciones del Handbook of Pharmaceutical Excipients 2006.		

Fuente: Autora

Tabla 4. Certificado de Análisis físico y químico del Ácido Cítrico Anhidro

PARÁMETRO	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
DESCRIPCIÓN	Cristales blancos, inodoros, sabor fuertemente ácido, libre de impurezas visibles.	Cumple
SOLUBILIDAD	Soluble en agua, libremente soluble en alcohol, muy poco soluble en éter.	Cumple
IDENTIFICACIÓN	Responde al test para citratos	Cumple
AGUA (KF)	No más 1.0%	0.05%
SULFATOS	No se enturbia	Cumple
LÍMITE DE OXALATO	No se enturbia	Cumple
VALORACIÓN	99.5% - 100.5% B.S.	99.89%
Conclusión: Aprobado, se encuentra conforme con especificaciones del Handbook of Pharmaceutical Excipients 2006.		

Fuente: Autora

Tabla 5. Certificado de Análisis físico y químico del Aerosil 200 (Dióxido de silicio coloidal)

PARÁMETRO	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
DESCRIPCIÓN	Polvo fino, traslúcido, blanco, irritante, volátil, libre de impurezas visibles.	Cumple
SOLUBILIDAD	Soluble en solución caliente de NaOH, NH ₄ OH diluido; insoluble en agua y ácidos, excepto en flurohídrico.	Cumple
PÉRDIDA DE SECADO	Menor a 2.5% ; 105°C	1.66%
pH (DISPERSIÓN 1:25)	3.5 - 5.5	4.20
Conclusión: Aprobado, se encuentra conforme con especificaciones del Handbook of Pharmaceutical Excipients 2006.		

Fuente: Autora

Tabla 6. Certificado de Análisis físico y químico del Benzoato de Sodio

PARÁMETRO	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
DESCRIPCIÓN	Polvo y/o gránulos de color blanco, untuoso, inodoro granuloso.	Cumple
SOLUBILIDAD	Sodio amarillo a la llama Responde al test de Benzoato	Cumple Cumple
ALCALINIDAD	Máximo 0.2 mL de H ₂ SO ₄ 0.1 N	0.10 mL
AGUA (KF)	Máximo 1.5%	0.83%
METALES PESADOS	Menor a 0.001%	Cumple
ENSAYO	99.0% - 100.5% B.S.	99.58%
Conclusión: Aprobado, se encuentra conforme con especificaciones del Handbook of Pharmaceutical Excipients 2006.		

Fuente: Autora

Tabla 7. Certificado de Análisis físico y químico del saborizante Fruit Punch

PARÁMETRO	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
ASPECTO	Polvo fino de color ligeramente amarillento	Cumple
SOLUBILIDAD	Completamente soluble en agua	Cumple
OLOR Y SABOR	Frutal característico	Cumple
DENSIDAD APARENTE	0.35 - 0.45 g/mL	0.35 g/mL
MICROBIOLÓGICO	Según especificaciones	Cumple
Conclusión: Aprobado, se encuentra conforme con especificaciones de Monografía Descriptiva del Producto.		

Fuente: Autora

Tabla 8. Certificado de Análisis microbiológico del saborizante Fruit Punch

ENSAYO	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
Bacterias mesófilas aerobias / g	Máximo 100 ufc / g	Menor a 10 ufc / g
Hongos, mohos y levaduras / g	Máximo 100 ufc / g	30 ufc / g
Escherichia coli	Ausencia	Cumple
Staphylococcus aureus	Ausencia	Cumple
Pseudomona aeruginosa	Ausencia	Cumple
Salmonella spp	Ausencia	Cumple
Conclusión: Aprobado, se encuentra conforme con especificaciones de Monografía Descriptiva del Producto.		

Fuente: Autora

Tabla 9. Certificado de Análisis físico y químico de azúcar pulverizada

PARÁMETRO	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
DESCRIPCIÓN	Polvo color blanco, sabor dulce, sin impurezas visibles.	Cumple
SOLUBILIDAD	Soluble en agua, poco soluble en alcohol, prácticamente insoluble en alcohol hidratado	Cumple
CLORUROS	Turbidez de la muestra menor a 0.1 mL HCl 0.02 N	Cumple
SULFATOS	Turbidez de la muestra menor a 0.3 mL H ₂ SO ₄ 0.02 N	Cumple
CALCIO	1 g/10 mL Solución clara por 1 minuto	Cumple
MICROBIOLÓGICO	Según especificaciones	Cumple
Conclusión: Aprobado, se encuentra conforme con especificaciones del Handbook of Pharmaceutical Excipients 2006.		

Fuente: Autora

Tabla 10. Certificado de Análisis microbiológico de azúcar pulverizada

ENSAYO	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
Bacterias mesófilas aerobias / g	Máximo 100 ufc / g	Menor a 10 ufc / g
Hongos, mohos y levaduras / g	Máximo 100 ufc / g	30 ufc / g
Escherichia coli	Ausencia	Cumple
Staphylococcus aureus	Ausencia	Cumple
Pseudomona aeruginosa	Ausencia	Cumple
Salmonella spp	Ausencia	Cumple
Conclusión: Aprobado, se encuentra conforme con especificaciones del Handbook of Pharmaceutical Excipients 2006.		

Fuente: Autora

Los resultados en los estudios de preformulación son el inicio para el desarrollo de fórmulas estables, por lo tanto a continuación se indica el reporte final que indica la metodología llevada a cabo para la caracterización del principio activo y excipientes, mostrado en la Tabla 11:

Tabla 11. Reporte de Preformulación

REPORTE DE PREFORMULACIÓN	
Nombre de la compañía: No aplica	Nombre del departamento: I & D
Fecha: diciembre/2010	Página: 1 de 1
Documento Nº: 1	Revisado por: Q.F. Alex Rentería
Supervisado por: Dr. Giovanni López.	Responsabilidad: Diana Romero D.
Propósito: Crear una fuente de datos fácilmente asequible, que permita la correcta determinación cuali y cuantitativa de principio activo y excipientes.	
Alcance: Disponer de una referencia de apoyo para el desarrollo de una forma farmacéutica: suspensión extemporánea o polvo para reconstituir una suspensión oral.	
Metodología:	
1. Caracterización de principio activo: <ol style="list-style-type: none"> a) Procedimiento analítico: Cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC). b) Caracterización crítica de propiedades físico-químicas: <ul style="list-style-type: none"> - Descripción y solubilidad. - Identificación: monografía de Claritromicina para suspensión oral de la USP 	

33NF28 (pp. 2086)

- Pérdida por secado: USP 33 NF 28<731> Pérdida por secado (pp. 315)
- Pureza Cromatográfica: Claritromicina para suspensión oral de la USP 33 NF28 (pp. 2086)

2. Caracterización de excipientes:

- a) Celulosa microcristalina. Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2006. (pp. 132 – 135)
- b) Ácido cítrico anhidro. Certificado de análisis de proveedor. (Anexos)
- c) Dióxido de silicio coloidal. Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2006. (pp. 188 -191)
- d) Benzoato de sodio. Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2006. (pp. 662 – 664)
- e) Saborizante en polvo Fruit Punch. Certificado de análisis de proveedor. (Anexos)
- f) Azúcar pulverizada. Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2006. (pp. 750 – 751)

3. Envase:

Observación de: material, dimensiones, peso, capacidad, hermeticidad y resistencia al impacto.

4. Estabilidad

Acelerada

Duración: 3 meses.

Condiciones: 30 °C \pm 2 °C y 70% HR \pm 5%

45 °C \pm 2 °C y 75% HR \pm 5%

Aprobación

Desarrollo del producto: Polvo para reconstituir suspensión oral de Claritromicina

Investigación analítica: Método analítico por cromatografía de líquidos de alta resolución.

Fuente: Autora

4.2 FORMULACIÓN

Se analizaron las formulaciones desarrolladas en el laboratorio, cada una de ellas contiene uno de los 3 agentes viscosantes que fueron probados (Avicel CL-611, Goma Xantán y Avicel RC-591); los mismos que además fueron usados en concentraciones diferentes.

En los gráficos siguientes se muestran los 3 agentes viscosantes en diferentes concentraciones, se indica desde la concentración más baja utilizada hasta la concentración máxima del agente viscosante, con la finalidad de determinar la concentración idónea.

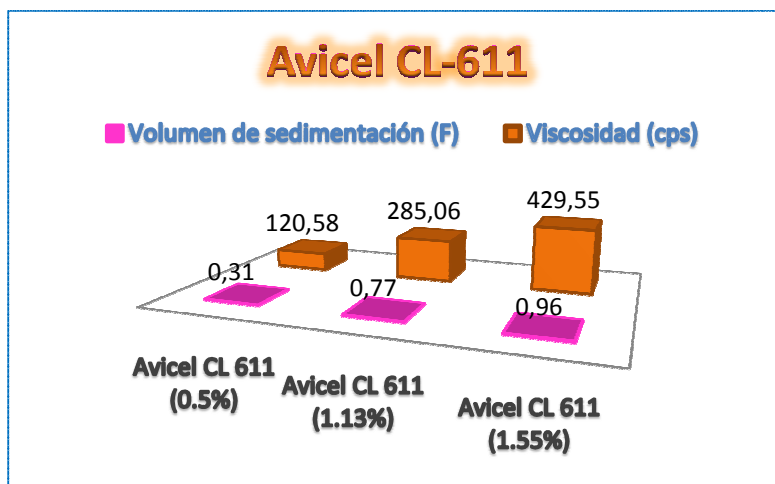
4.2.1 Análisis del agente viscosante

4.2.1.1 Viscosante: Avicel CL-611

- **Valores promedio de viscosidad y floculación a diferentes concentraciones de agente viscosante.**

En la Figura 3 se indica las formulaciones de suspensión extemporánea de Claritromicina, cada una presenta una concentración diferente de agente viscosante Avicel CL-611 y se muestra los resultados de viscosidad y volumen de sedimentación desde la concentración más baja a la más alta.

Figura 3. Valores promedio de viscosidad y floculación a diferentes concentraciones de Avicel CL-611



Fuente: Autora

- **Análisis de varianza (ANOVA) para el diseño completamente al azar: Pruebas de viscosidad.**

En la Tabla 12 se indica las medias de las 3 concentraciones de Avicel CL-611 (valores de viscosidad), estas medias son diferentes entre sí, lo que significa que se rechaza la hipótesis nula ya que sí existe efecto de las concentraciones del agente viscosante, y además el estadístico de prueba es mayor al estadístico crítico ($F_0 > F_{crit}$). La variabilidad debida a las muestras predomina sobre la variabilidad debida al error por lo que se concluye que el agente viscosante tiene efecto, o dicho de otra manera, las medias de las 3 concentraciones son diferentes.

Tabla 12. Análisis de varianza (ANOVA) para el DCA: Pruebas de viscosidad con Avicel CL-611

Anova: Single Factor

SUMMARY

Groups	Count	Sum	Average	Variance
Avicel CL 611 (0.5%)	7	844.0356	120.5765	96.19175
Avicel CL 611 (1.13%)	7	1995.41	285.0586	94.18775
Avicel CL 611 (1.55%)	7	3006.877	429.5538	95.94125

ANOVA

Source of Variation	SS	df	MS	F	P-value	F crit
Between Groups	334600.5	2	167300.2	1752.932	2.37E-21	3.554557
Within Groups	1717.925	18	95.44025			
Total	336318.4	20				

Fuente: Autora

- **Análisis de varianza (ANOVA) para el diseño completamente al azar: Pruebas de floculación.**

En la Tabla 13 se indica las medias de las 3 concentraciones de Avicel CL-611 (valores de floculación), estas medias son diferentes entre sí, lo que significa que se rechaza la hipótesis nula ya que sí existe efecto de las concentraciones del agente viscosante, y además el estadístico de prueba es mayor al estadístico crítico ($F_0 > F_{crit}$). La variabilidad debida a las muestras predomina sobre la variabilidad debida al error por lo que se concluye que el agente viscosante tiene efecto, o dicho de otra manera, las medias de las 3 concentraciones son diferentes.

Tabla 13. Análisis de varianza (ANOVA) para el DCA: Pruebas de floculación con Avicel CL-611

Anova: Single Factor

SUMMARY

Groups	Count	Sum	Average	Variance
Avicel CL 611 (0.5%)	7	2.13967	0.305667	0.000135
Avicel CL 611 (1.13%)	7	5.373613	0.767659	0.000117
Avicel CL 611 (1.55%)	7	6.73434	0.962049	0.000186

ANOVA

Source of Variation	SS	df	MS	F	P-value	F crit
Between Groups	1.591474	2	0.795737	5445.803	9.06E-26	3.554557
Within Groups	0.00263	18	0.000146			
Total	1.594104	20				

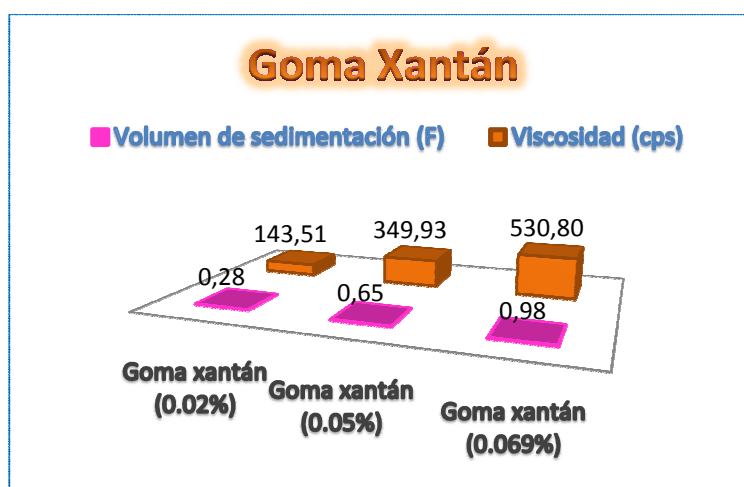
Fuente: Autora

4.2.1.2 Viscosante: Goma Xantán

- **Valores promedio de viscosidad y floculación a diferentes concentraciones del viscosante.**

En la Figura 4 se indica las formulaciones de suspensión extemporánea de Claritromicina, cada una presenta una concentración diferente de agente viscosante Goma Xantán y se muestra los resultados de viscosidad y floculación desde la concentración más baja a la más alta (de izquierda a derecha).

Figura 4. Valores promedio de viscosidad y floculación a diferentes concentraciones de Goma Xantán



Fuente: Autora

- **Análisis de varianza (ANOVA) para el diseño completamente al azar: Pruebas de viscosidad.**

En la Tabla 14 se indica las medias de las 3 concentraciones de Goma Xantán (valores de viscosidad), estas medias son diferentes entre sí, lo que significa que se rechaza la hipótesis nula ya que sí existe efecto de las concentraciones del agente viscosante, y además el estadístico de prueba es mayor al estadístico crítico ($F_0 > F_{crit}$). La variabilidad debida a las muestras predomina sobre la variabilidad debida al error por lo que se concluye que el agente viscosante tiene efecto, o dicho de otra manera, las medias de las 3 concentraciones son diferentes.

Tabla 14. Análisis de varianza (ANOVA) para el DCA: Pruebas de viscosidad con Goma Xantán

Anova: Single Factor

SUMMARY

<i>Groups</i>	<i>Count</i>	<i>Sum</i>	<i>Average</i>	<i>Variance</i>
Goma Xantán (0.02%)	7	1004.586	143.5123	89.17777
Goma Xantán (0.05%)	7	2449.538	349.934	96.19175
Goma Xantán (0.069%)	7	3715.592	530.7988	96.19175

ANOVA

<i>Source of Variation</i>	<i>SS</i>	<i>df</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>P-value</i>	<i>F crit</i>
Between Groups	525730	2	262865	2800.794	3.55E-23	3.554557
Within Groups	1689.368	18	93.85376			
Total	527419.4	20				

Fuente: Autora

- **Análisis de varianza (ANOVA) para el diseño completamente al azar: Pruebas de floculación.**

En la Tabla 15 se indica las medias de las 3 concentraciones de Goma Xantán (valores de floculación), estas medias son diferentes entre sí, lo que significa que se rechaza la hipótesis nula ya que sí existe efecto de las concentraciones del agente viscosante, y además el estadístico de prueba es mayor al estadístico crítico ($F_0 > F_{crit}$). La variabilidad debida a las muestras predomina sobre la variabilidad debida al error por lo que se concluye que el agente viscosante tiene efecto, o dicho de otra manera, las medias de las 3 concentraciones son diferentes.

Tabla 15. Análisis de varianza (ANOVA) para el DCA: Pruebas de floculación con Goma Xantán

Anova: Single Factor

SUMMARY

Groups	Count	Sum	Average	Variance
Goma Xantan (0.02%)	7	1.956622	0.279517	0.000121
Goma Xantan (0.05%)	7	4.58218	0.654597	0.001809
Goma Xantan (0.069%)	7	6.846179	0.978026	0.000112

ANOVA

Source of Variation	SS	df	MS	F	P-value	F crit
Between Groups	1.71081	2	0.855405	1256.93	4.64E-20	3.554557
Within Groups	0.01225	18	0.000681			
Total	1.72306	20				

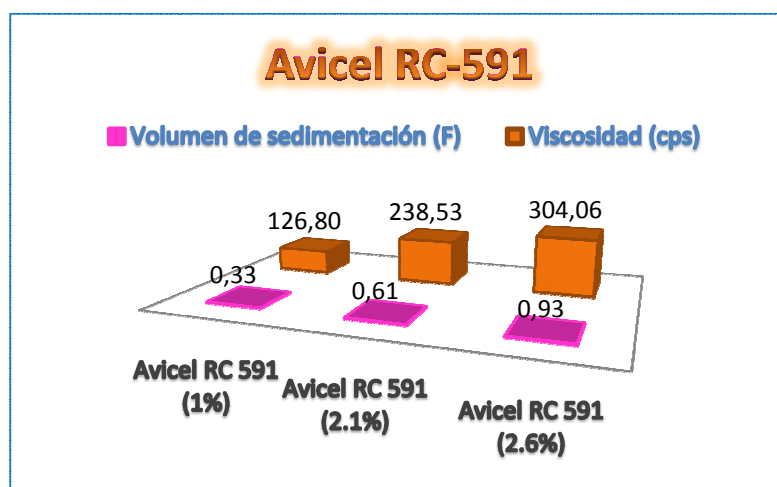
Fuente: Autora

4.2.1.3 Viscosante: Avicel RC-591

- Valores promedio de viscosidad y floculación a diferentes concentraciones del viscosante.

En la Figura 5 se indica las formulaciones de suspensión extemporánea de Claritromicina, cada una presenta una concentración diferente de agente viscosante Avicel RC-591 y se muestra los resultados de viscosidad y floculación desde la concentración más baja a la más alta (de izquierda a derecha).

Figura 5. Valores promedio de viscosidad y floculación a diferentes concentraciones de Avicel RC-591



Fuente: Autora

- **Análisis de varianza (ANOVA) para el diseño completamente al azar: Pruebas de viscosidad.**

En la Tabla 16 se indica las medias de las 3 concentraciones de Avicel RC-591 (valores de viscosidad), estas medias son diferentes entre sí, lo que significa que se rechaza la hipótesis nula ya que sí existe efecto de las concentraciones del agente viscosante, y además el estadístico de prueba es mayor al estadístico crítico ($F_0 > F_{crit}$). La variabilidad debida a las muestras predomina sobre la variabilidad debida al error por lo que se concluye que el agente viscosante tiene efecto, o dicho de otra manera, las medias de las 3 concentraciones son diferentes.

Tabla 16. Análisis de varianza (ANOVA) para el DCA: Pruebas de viscosidad con Avicel RC-591

Anova: Single Factor

SUMMARY

<i>Groups</i>	<i>Count</i>	<i>Sum</i>	<i>Average</i>	<i>Variance</i>
Avicel RC 591 (1%)	7	887.6135	126.8019	92.43426
Avicel RC 591 (2.1%)	7	1669.723	238.5318	91.18176
Avicel RC 591 (2.6%)	7	2128.438	304.0625	96.19175

ANOVA

<i>Source of Variation</i>	<i>SS</i>	<i>df</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>P-value</i>	<i>F crit</i>
Between Groups	112464.7	2	56232.34	602.9033	3.22E-17	3.554557
Within Groups	1678.847	18	93.26926			
Total	114143.5	20				

Fuente: Autora

- **Análisis de varianza (ANOVA) para el diseño completamente al azar: Pruebas de floculación.**

En la Tabla 17 se indica las medias de las 3 concentraciones de Avicel RC-591 (valores de floculación), estas medias son diferentes entre sí, lo que significa que se rechaza la hipótesis nula ya que sí existe efecto de las concentraciones del agente viscosante, y además el estadístico de prueba es mayor al estadístico crítico ($F_0 > F_{crit}$). La variabilidad debida a las muestras predomina sobre la variabilidad debida al error por lo que se concluye que el agente viscosante tiene efecto, o dicho de otra manera, las medias de las 3 concentraciones son diferentes.

Tabla 17. Análisis de varianza (ANOVA) para el DCA: Pruebas de floculación con Avicel RC-591

Anova: Single Factor

SUMMARY

<i>Groups</i>	<i>Count</i>	<i>Sum</i>	<i>Average</i>	<i>Variance</i>
Avicel RC 591 (1%)	7	2.329761	0.332823	0.00023
Avicel RC 591 (2.1%)	7	4.256423	0.60806	0.004354
Avicel RC 591 (2.6%)	7	6.512378	0.93034	0.000113

ANOVA

<i>Source of Variation</i>	<i>SS</i>	<i>df</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>P-value</i>	<i>F crit</i>
Between Groups	1.252173	2	0.626087	399.8712	1.21E-15	3.554557
Within Groups	0.028183	18	0.001566			
Total	1.280356	20				

Fuente: Autora

En los análisis de varianza (ANOVA) se indica que hay diferencia significativa entre las distintas concentraciones de cada uno de los agentes viscosantes usados dentro de las formulaciones de suspensión oral de Claritromicina; por lo que existe efecto de las diferentes concentraciones de los agentes viscosantes, además se pudo observar que al aumentar la concentración del agente viscosante se incrementaron los valores de viscosidad y floculación en cada una de las muestras.

Según especificación para suspensiones orales, los valores de viscosidad deben ser mayores a 200 cPs y el valor de floculación debe ser lo más próximo a 1, la floculación es el cociente entre la altura aparente de los sólidos después de sedimentar y la altura total de la suspensión.

Por lo tanto, las concentraciones más altas mostradas en las Figuras: 3, 4 y 5 de cada uno de los agentes viscosantes es decir, Avicel CL-611 (1.55%), Goma Xantán (0.069%) o Avicel RC-591 (2.6%); pueden incluirse cualquiera de los 3 dentro de la fórmula final, ya que cumplen con especificaciones para suspensiones orales. Al mismo tiempo, se midieron otros parámetros para determinar el agente viscosante idóneo. Ver más adelante.

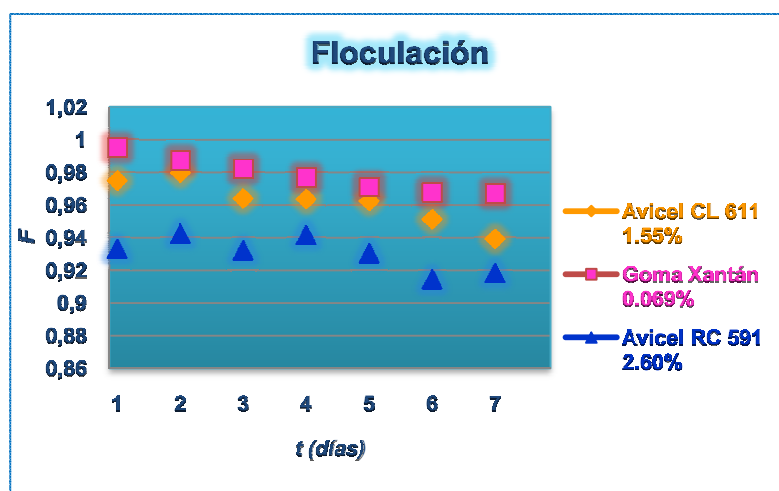
4.2.2 Análisis entre tratamientos cuya floculación es la más próxima a 1

Se realizó un análisis de la floculación entre los 3 agentes viscosantes y las 3 concentraciones que fueron escogidas en el punto 4.2.1: Avicel CL-611 (1.55%), Goma Xantán (0.069%) o Avicel RC-591 (2.6%).

4.2.2.1 Valores de floculación entre los tratamientos

En la Figura 6 se muestra los valores de floculación más próximos a 1 de cada uno de los agentes viscosantes: Avicel CL-611 (1.55%), Goma Xantán (0.069%) o Avicel RC-591 (2.6%); usados para el diseño y desarrollo de la suspensión extemporánea de Claritromicina.

Figura 6. Valores de floculación entre los tratamientos



Fuente: Autora

Como se puede apreciar en la Figura 6, los valores de floculación con el agente viscosante Goma Xantán son los más próximos a 1, lo que significa que existe muy poco o nada de sedimento en la base del envase, esto es ideal ya que la parte sólida se encuentra completamente suspendida. Sin embargo, los valores de floculación de los otros dos tratamientos: Avicel CL-611 y Avicel RC-591 también se encuentran muy cercanos a 1, lo que quiere decir que los elementos sólidos que conforman la suspensión se encuentran igualmente suspendidos, sin existir la formación del caking (sedimento).

4.2.2.2 Análisis de varianza (ANOVA) para el diseño completamente al azar: Floculación entre los tratamientos

En la Tabla 18 se indica las medias de los resultados de floculación de los 3 agentes viscosantes: Avicel CL-611 (1.55%), Goma Xantán (0.069%) o Avicel RC-591 (2.6%), estas medias son diferentes entre sí, lo que significa que se rechaza la hipótesis nula ya que sí existe efecto de los agentes viscosantes, y además el estadístico de prueba es mayor al estadístico crítico ($F_0 > F_{crit}$). La variabilidad debida a las muestras predomina sobre la variabilidad debida al error por lo que se concluye que cada agente viscosante tiene efecto, o dicho de otra manera, las medias de los resultados de floculación de los 3 agentes viscosantes son diferentes.

Tabla 18. Análisis de varianza (ANOVA) para el DCA: Floculación entre los tratamientos

Anova: Single Factor

SUMMARY

Groups	Count	Sum	Average	Variance
Avicel CL 611	7	6.73434	0.962049	0.000186
Goma Xantán	7	6.846179	0.978026	0.000112
Avicel RC 591	7	6.512378	0.93034	0.000113

ANOVA

Source of Variation	SS	df	MS	F	P-value	F crit
Between Groups	0.008248	2	0.004124	30.13358	1.8E-06	3.554557
Within Groups	0.002463	18	0.000137			
Total	0.010711	20				

Fuente: Autora

4.2.2.3 Método LSD (Diferencia mínima significativa)

$$H_0: \mu_A = \mu_B \quad \text{vs.} \quad H_A: \mu_A \neq \mu_B$$

$$H_0: \mu_A = \mu_C \quad \text{vs.} \quad H_A: \mu_A \neq \mu_C$$

$$H_0: \mu_B = \mu_C \quad \text{vs.} \quad H_A: \mu_B \neq \mu_C$$

Pares de medias= $k(k-1)/2$

$$k = 3$$

Pares de medias= 3

Grados de libertad del error= 18

Cuadro medio del error= 0.000137

Significancia predefinida= $\alpha = 0.05$

Ver en tabla de distribución t Student con 18 grados de libertad

$$t_{0.025, 18} = 2.100922$$

n= 7

$$LSD = t_{\alpha/2, N-k} \sqrt{2CM_E / n}$$

$$LSD = 2.100922 \sqrt{\frac{2 \times 0.000137}{7}}$$

$$LSD = 2.100922 \times 0.00628$$

$$LSD = 0.013$$

En la Tabla 19 se indica la aplicación de la prueba de diferencia mínima significativa para conocer si existe o no diferencia significativa entre los tratamientos analizados.

Tabla 19. Aplicación de la prueba LSD a pruebas de floculación

Diferencia poblacional	Diferencia muestral en valor absoluto	Decisión
$\mu_A - \mu_B$	0.016 < 0.013	Significativa
$\mu_A - \mu_C$	0.032 > 0.013	Significativa
$\mu_B - \mu_C$	0.048 > 0.013	Significativa

Fuente: Autora

Como se puede observar en la Tabla 19, tanto la fórmula con Avicel CL-611, la de Goma Xantán y la de Avicel RC-591 presentan diferencia significativa entre cada una de ellas, es decir que cualquiera de los tres agentes viscosantes son factibles para introducirse dentro de la formulación de suspensión oral de Claritromicina, de acuerdo

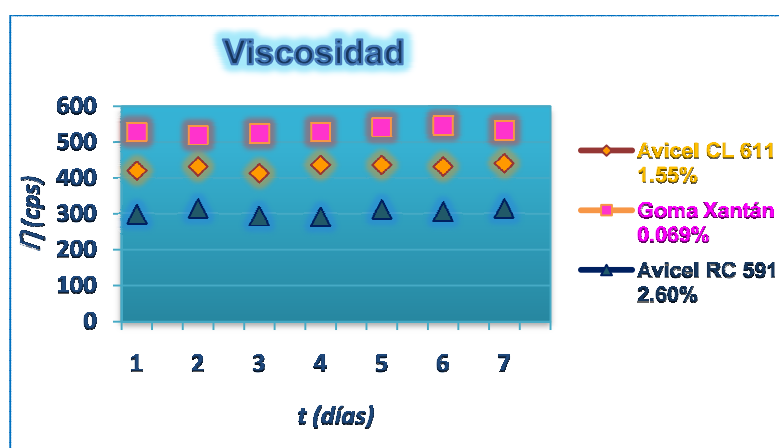
a la floculación que ha arrojado cada muestra, en donde todos los casos se aproximó a 1.

4.2.3 Análisis de la viscosidad entre los tratamientos cuya floculación se aproxima a 1

4.2.3.1 Valores de viscosidad entre los tratamientos

En la Figura 7 se muestra los valores de viscosidad mayores a 200 cP de cada uno de los agentes viscosantes usados para el diseño y desarrollo de la suspensión extemporánea de Claritromicina: Avicel CL-611 (1.55%), Goma Xantán (0.069%) o Avicel RC-591 (2.6%).

Figura 7. Valores de viscosidad entre los tratamientos



Fuente: Autora

Como se puede apreciar en la Figura 7, los valores de viscosidad más altos pertenecen al agente viscosante Goma Xantán cuyo valor promedio es mayor a 500 cPs, luego continúa Avicel CL-611 con un valor promedio mayor a 400 cPs; y por último Avicel RC-591 cuya viscosidad promedio es mayor a 300 cPs; los tres tratamientos cumplen con especificación la misma indica que la viscosidad debe ser no menor a 200 cPs; lo que nos permite que cualquiera de los 3 tratamientos pueda ser introducido dentro de la formulación.

4.2.3.2 Análisis de varianza (ANOVA) para el diseño completamente al azar: Viscosidad entre los tratamientos

En la Tabla 20 se indica las medias de los resultados de viscosidad de los 3 agentes viscosantes: Avicel CL-611 (1.55%), Goma Xantán (0.069%) o Avicel RC-591 (2.6%), estas medias son diferentes entre sí, lo que significa que se rechaza la hipótesis nula ya que sí existe efecto de los agentes viscosantes, y además el estadístico de prueba es mayor al estadístico crítico ($F_0 > F_{crit}$). La variabilidad debida a las muestras predomina sobre la variabilidad debida al error por lo que se concluye que cada agente viscosante tiene efecto, o dicho de otra manera, las medias de los resultados de viscosidad de los 3 agentes viscosantes son diferentes.

Tabla 20. Análisis de varianza (ANOVA) para el DCA: Viscosidad entre los tratamientos

Anova: Single Factor

SUMMARY

Groups	Count	Sum	Average	Variance
Avicel CL 611	7	3006.877	429.5538	95.94125
Goma Xantán	7	3715.592	530.7988	96.19175
Avicel RC 591	7	2128.438	304.0625	96.19175

ANOVA

Source of Variation	SS	df	MS	F	P-value	F crit
Between Groups	180618.5	2	90309.27	939.662	6.22557E-19	3.554557
Within Groups	1729.948	18	96.10825			
Total	182348.5	20				

Fuente: Autora

4.2.3.3 Método LSD (Diferencia mínima significativa)

$$H_0: \mu_A = \mu_B \quad \text{vs.} \quad H_A: \mu_A \neq \mu_B$$

$$H_0: \mu_A = \mu_C \quad \text{vs.} \quad H_A: \mu_A \neq \mu_C$$

$$H_0: \mu_B = \mu_C \quad \text{vs.} \quad H_A: \mu_B \neq \mu_C$$

$$\text{Pares de medias} = k(k-1)/2$$

$$k = 3$$

Pares de medias= 3

Grados de libertad del error= 18

Cuadro medio del error= 96.10825

Significancia predefinida= $\alpha = 0.05$

Ver en tabla de distribución t Student con 18 grados de libertad

$$t_{0.025, 18} = 2.100922$$

n= 7

$$LSD = t_{\alpha/2, N-k} \sqrt{2CM_E / n}$$

$$LSD = 2.100922 \sqrt{\frac{2 \times 96.10825}{7}}$$

$$LSD = 2.100922 \times 5.24018$$

$$LSD = 11.009$$

En la Tabla 21 se indica la aplicación de la prueba de diferencia mínima significativa para conocer si existe o no diferencia significativa entre los tratamientos analizados.

Tabla 21. Aplicación de la prueba LSD a pruebas de viscosidad

Diferencia poblacional	Diferencia muestral en valor absoluto	Decisión
$\mu_A - \mu_B$	101.245 < 11.009	Significativa
$\mu_A - \mu_C$	125.491 > 11.009	Significativa
$\mu_B - \mu_C$	226.736 > 11.009	Significativa

Fuente: Autora

Como se puede observar en la Tabla 21, tanto la fórmula con Avicel CL-611, la de Goma Xantán y la de Avicel RC-591 presentan diferencia significativa entre cada una de ellas, es decir que cualquiera de los tres agentes viscosantes son factibles para introducirse dentro de la formulación de suspensión oral de Claritromicina, de acuerdo a la viscosidad que ha arrojado cada muestra, en donde todos los casos presentaron un valor mayor a 200 cPs.

Para obtener una suspensión de calidad, el sistema se debe reconstruir antes de que ocurra la sedimentación. La velocidad a la cual la estructura se recupera es clave; esto es función del tipo de agente tixotrópico y su concentración en el vehículo acuoso. La viscosidad debe reducirse mediante agitación en el tiempo y el valor de viscosidad debe recuperarse cuando la suspensión se deje en reposo; y debido a que a la estructura le toma tiempo recuperarse, esto permite verterla.

Sin embargo, la fórmula que contiene Avicel RC-591, a pesar de que su viscosidad promedio es de 304 cPs mayor a la de especificación y su floculación promedio de 0.93, no podría usarse como agente suspensor dentro de la formulación de suspensión oral de Claritromicina, ya que según los ensayos realizados en laboratorio, la suspensión es fluida y tarda mucho tiempo en recuperar su viscosidad, por lo que existe formación de sedimento en la base del envase; lo cual traería problemas en el momento de la dosificación ya que el contenido de principio activo puede no encontrarse uniforme en toda la suspensión.

Con el agente viscosante Goma Xantán sucede diferente, su viscosidad promedio es de 531 cPs, cumple con la especificación (>200 cP) y floculación promedio 0.98, sin embargo según los ensayos en laboratorio hay formación de flóculos en diferentes partes de la suspensión, por lo tanto la dosificación no es la misma en todas las porciones de la suspensión, además para llegar a tener la floculación aproximada a 1, se aumentó la concentración del agente viscosante y por lo tanto también aumentó la viscosidad, por lo que la suspensión se tornó demasiado viscosa, volviéndose así inadecuado incluir este viscosante dentro de la suspensión oral, ya que la suspensión no fluye fácilmente cuando la misma es vertida.

Por otro lado, la fórmula realizada con el Avicel CL-611 también cumple con especificaciones de viscosidad, cuyo promedio fue de 430 cPs y con floculación: promedio 0.96. Además, en los ensayos realizados en laboratorio, la suspensión fluye cuando es agitada manualmente, luego de que cesa la agitación la estructura empieza a reformarse, claro está que la recuperación no es inmediata, por lo tanto permite que se pueda verter para su uso. La concentración a la que se encuentra el agente suspensor dentro de la fórmula es estratégica porque cumple con un sistema tixotrópico ideal para suspensiones farmacéuticas. Adicionalmente, no se presentó formación de flóculos dentro de la suspensión, es decir que la dosificación es la misma

en cualquier punto de la suspensión, los gránulos del principio activo permanecen suspendidos, por lo que necesita de ligera agitación para que fluya, por lo que al momento de dosificar el contenido uniforme de la suspensión permitirá que el paciente ingiera la concentración indicada del medicamento.

Por lo tanto, la fórmula electa para la elaboración de la suspensión extemporánea de Claritromicina es la que contiene el agente viscosante: Avicel CL-611, debido a que posee propiedades del sistema tixotrópico, el preferente de entre los sistemas reológicos que deben cumplir las suspensiones orales.

En cuanto al pH no fue necesario realizar un ajuste final, ya que la formulación empleada en la última etapa se encontraba dentro de las especificaciones (USP 33 NF 28). El agente preservante que se adicionó a la fórmula cumplió su función, ya que no existió problemas de contaminación, por lo que la forma farmacéutica se mantuvo libre de microorganismos.

4.2.4 Análisis del agente saborizante

4.2.4.1 Aceptabilidad de sabor preferido

En la Tabla 22 se presenta el inicio del análisis sensorial, lo que significa escoger el sabor que se incluiría dentro de la formulación, para esto se realizó una encuesta (Ver en Anexos: Formato de la encuesta de aceptabilidad del sabor preferido) a 50 personas las mismas que escogieron de entre 8 saborizantes, el sabor preferido; debían asignar desde el número 1 hasta el 8, empezando desde el número 1 al sabor que más le agrada, el número 2 al menos agradable, etc.; hasta llegar al número 8 para el sabor mucho menos agradable.

Tabla 22. Aceptabilidad del sabor preferido

No. Panelistas (n)	SUMA DE VALORES							
	Sabor: Frambuesa	Sabor: Mandarina	Sabor: Naranja	Sabor: Fruit Punch	Sabor: Toffee	Sabor: Tutty Frutty	Sabor: Piña	Sabor: Vainilla
50	236	221	179	164	276	200	275	249

ANÁLISIS DE DATOS

Diferencia Críticas Absolutas de la Suma de Rangos para las comparaciones de todos los tratamientos a un nivel de significancia del 5 %

Diferencia entre muestras:

276 - 275 =	1 < 75	NO SIGNIFICATIVA
276 - 249 =	27 < 75	NO SIGNIFICATIVA
276 - 236 =	40 < 75	NO SIGNIFICATIVA
276 - 221 =	55 < 75	NO SIGNIFICATIVA
276 - 200 =	76 > 75	SIGNIFICATIVA
276 - 179 =	97 > 75	SIGNIFICATIVA
276 - 164 =	112 > 75	SIGNIFICATIVA
275 - 249 =	26 < 75	NO SIGNIFICATIVA
275 - 236 =	39 < 75	NO SIGNIFICATIVA
275 - 221 =	54 < 75	NO SIGNIFICATIVA
275 - 200 =	75 < 75	NO SIGNIFICATIVA
275 - 179 =	96 > 75	SIGNIFICATIVA
275 - 164 =	111 > 75	SIGNIFICATIVA
249 - 236 =	13 < 75	NO SIGNIFICATIVA
249 - 221 =	28 < 75	NO SIGNIFICATIVA
249 - 200 =	49 < 75	NO SIGNIFICATIVA
249 - 179 =	70 < 75	NO SIGNIFICATIVA
249 - 164 =	85 > 75	SIGNIFICATIVA
236 - 221 =	15 < 75	NO SIGNIFICATIVA
236 - 200 =	36 < 75	NO SIGNIFICATIVA
236 - 179 =	57 < 75	NO SIGNIFICATIVA
236 - 164 =	72 < 75	NO SIGNIFICATIVA
221 - 200 =	21 < 75	NO SIGNIFICATIVA
221 - 179 =	42 < 75	NO SIGNIFICATIVA
221 - 164 =	57 < 75	NO SIGNIFICATIVA
200 - 179 =	21 < 75	NO SIGNIFICATIVA
200 - 164 =	36 < 75	NO SIGNIFICATIVA
179 - 164 =	15 < 75	NO SIGNIFICATIVA

Fuente: Autora

La Tabla 22 indica la sumatoria de las respuestas de las 50 encuestas, obteniendo el total de puntos para cada saborizante. En el análisis de datos, se muestra las comparaciones de todos los saborizantes a un nivel de significancia del 5%, en la tabla se nos indica la diferencia entre cada una de las muestras, denotando si la diferencia es o no significativa. Tanto los sabores de fruit punch, naranja o tutty frutty pueden ser usados dentro de la formulación ya que muestran una diferencia significativa con el resto de sabores, en este caso se escogió el sabor fruit punch debido a que es el sabor con mayor aceptación por parte de los panelistas.

4.2.5 Análisis de la concentración del sabor

4.2.5.1 Análisis de varianza (ANOVA) con dos factores

En la Tabla 23 se presentan los resultados de las respuestas que dieron 20 panelistas con respecto a la selección de la concentración del sabor. El código 111, pertenece a la concentración 0.5% del sabor escogido fruit punch; el código 222, pertenece a la concentración 1.5% y el código 333 a la del 1%.

Tabla 23. Análisis de varianza (ANOVA) con dos factores: Concentración del sabor

Anova: Two-Factor Without Replication

<i>SUMMARY</i>	<i>Count</i>	<i>Sum</i>	<i>Average</i>	<i>Variance</i>
Row 1: Panelist 1	3	19	6.333333	9.333333
Row 2: Panelist 2	3	16	5.333333	9.333333
Row 3: Panelist 3	3	17	5.666667	17.333333
Row 4: Panelist 4	3	16	5.333333	2.333333
Row 5: Panelist 5	3	12	4	9
Row 6: Panelist 6	3	15	5	7
Row 7: Panelist 7	3	18	6	9
Row 8: Panelist 8	3	11	3.666667	9.333333
Row 9: Panelist 9	3	14	4.666667	10.333333
Row 10: Panelist 10	3	17	5.666667	6.333333
Row 11: Panelist 11	3	14	4.666667	6.333333
Row 12: Panelist 12	3	15	5	13
Row 13: Panelist 13	3	15	5	7
Row 14: Panelist 14	3	18	6	9
Row 15: Panelist 15	3	14	4.666667	4.333333
Row 16: Panelist 16	3	10	3.333333	6.333333
Row 17: Panelist 17	3	16	5.333333	5.333333
Row 18: Panelist 18	3	16	5.333333	8.333333
Row 19: Panelist 19	3	15	5	7
Row 20: Panelist 20	3	16	5.333333	9.333333
Column 1: Code 111	20	44	2.2	1.010526
Column 2: Code 222	20	153	7.65	0.765789
Column 3: Code 333	20	107	5.35	1.607895

ANOVA						
<i>Source of Variation</i>	<i>SS</i>	<i>df</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>P-value</i>	<i>F crit</i>
Rows	33.06667	19	1.740351	2.117396	0.024193	1.86733195
Columns	299.4333	2	149.7167	182.1526	3.38E-20	3.24481836
Error	31.23333	38	0.82193			
Total	363.7333	59				

Fuente: Autora

La Tabla 23 nos indica que las medias de cada una de las concentraciones de saborizante son diferentes entre sí, al igual que las medias de las respuestas de los panelistas frente a las diferentes concentraciones del saborizante; por lo que se rechaza la hipótesis nula, además el estadístico de prueba es mayor al estadístico crítico ($F_0 > F_{crit}$). La variabilidad debida a las muestras predomina sobre la variabilidad debida al error por lo que se concluye que las medias de las concentraciones del saborizante son diferentes entre sí.

4.2.5.2 Método de DUNCAN

Prueba de comparación múltiple: Amplitud múltiple de DUNCAN

Orden por magnitud:

Variedades de formulación: 222, 333, 111

Medias tratamientos: 7.65 , 5.35 , 2.2

$$\text{Amplitud} = Q \sqrt{\frac{CME}{t}}$$

$$\sqrt{\frac{0.82}{20}}$$

0.203

Q Tabla de DUNCAN

Cálculo de amplitud:

Amplitud = Q(0.203)

Amplitud para 3 medias = 3.02(0.203) = 0.61

Amplitud para 2 medias = 2.87(0.203) = 0.58

1) 7.65 - 2.2 = 5.45 > 0.61

2) 7.65 - 5.35 = 2.3 > 0.58

3) 5.35 - 2.2 = 3.15 > 0.58

En la Tabla 24 se presenta el resultado de la elección de la concentración del saborizante fruit punch, luego de analizar las respuestas que los 20 panelistas expusieron en las encuestas:

Tabla 24. Aceptabilidad del sabor preferido: Método de DUNCAN

Código de la muestra	Valor de la respuesta	Valor de la respuesta (# entero)	Significado
111	2.2	2	Me gusta mucho
222	7.65	8	Me disgusta mucho
333	5.35	5	No me gusta ni me disgusta

Fuente: Autora

Como se observa en la Tabla 24.; la muestra 111 presenta mayor aceptación por parte de los panelistas, la concentración de esta muestra dentro de la fórmula es de 0.5% de concentración de saborizante fruit punch, por lo que esta concentración es la que se utiliza en la elaboración de la fórmula de la suspensión extemporánea de Claritromicina.

4.3 MÉTODO ANALÍTICO

Los resultados de la aplicación del método analítico en el producto terminado se muestran a continuación:

4.3.1 Control físico-químico del producto suspensión oral de Claritromicina

4.3.1.1 Suspensión reconstituida

En la Tabla 25 se muestra el análisis físico-químico realizado en cada uno de los tres lotes de suspensión reconstituida de Claritromicina, en el primer día de su elaboración.

Tabla 25. Control Físico-Químico de la suspensión reconstituida en el día 1

DÍA 1				
PARÁMETRO	ESPECIFICACIÓN	RESULTADOS DÍA 1		
		LOTE: 011125	LOTE: 021125	LOTE: 031125
ASPECTO FÍSICO	Suspensión oral reconstituida con gránulos con cubierta entérica visibles, de color blanco a ligeramente amarillento, sabor a fruit punch, de aspecto uniforme	Cumple	Cumple	Cumple
VOLUMEN	50.0 mL - 52.0 mL	51 mL	51 mL	50.5 mL
pH	4.0 - 5.4	4.8	4.7	4.7
DENSIDAD	1.450 - 1.500 g/mL	1.46 g/mL	1.46 g/mL	1.46 g/mL
VISCOSIDAD	Mayor a 200 cP	432 cP	431 cP	430.5 cP
CLARITROMICINA	225.0 - 287.5 mg / 5 mL (90.0 % - 115.0 %)	257 mg / 5 mL	255 mg / 5 mL	256 mg / 5 mL
BENZOATO DE SODIO	45.0 - 55.0 mg / frasco (90.0 % - 110.0 %)	53 mg / frasco	52 mg / frasco	52 mg / frasco

Fuente: Autora

4.3.1.2 Polvo para reconstituir la suspensión oral

En la Tabla 26 se muestra el análisis físico-químico realizado en cada uno de los tres lotes piloto del polvo para reconstituir la suspensión oral de Claritromicina, en el primer día de su elaboración, por lo que se considera como el mes 0 de su elaboración.

Tabla 26. Control Físico-Químico del polvo para reconstituir la suspensión oral en el mes 0

MES 0				
PARÁMETRO:	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS MES 0		
		LOTE: 011125	LOTE: 021125	LOTE: 031125
ASPECTO FÍSICO DEL POLVO:	Polvo para reconstituir una suspensión oral de color blanco a ligeramente amarillento, sabor a frutas tropicales (fruit punch), de aspecto uniforme, libre de impurezas visibles	Cumple	Cumple	Cumple
ASPECTO FÍSICO DE SUSPENSIÓN RECONSTITUIDA:	Suspensión oral reconstituida con gránulos con cubierta entérica visibles, de color blanco a ligeramente amarillento, sabor a frutas tropicales (fruit punch), de aspecto uniforme	Cumple	Cumple	Cumple
pH:	4.0 - 5.4	4.0	4.0	4.0
DENSIDAD:	1.450 - 1.500 g/mL	1.49 g/mL	1.48 g/mL	1.49 g/mL
VISCOSIDAD:	Mayor a 200 cP	435 cP	434 cP	434 cP
HUMEDAD:	Máximo 2.0 %	1.75%	1.75%	1.76%
PESO MEDIO:	30.909 g \pm 5%	32.084 g	32.214 g	32.179 g
DOSIFICACIÓN CLARITROMICINA:	225.0 - 287.5 mg / 3.0909 g de Polvo (90.0 % - 115.0 %)	257.8 mg / 3.0909 g de polvo	255.5 mg / 3.0909 g de polvo	254.8 mg / 3.0909 g de polvo
BENZOATO DE SODIO:	45.0 - 55.0 mg / frasco (90.0 % - 110.0 %)	52.9 mg / frasco	51.9 mg / frasco	52.7 mg / frasco

Fuente: Autora

4.3.2 Control microbiológico

4.3.2.1 Suspensión reconstituida

En la Tabla 27 se muestra el análisis microbiológico realizado en cada uno de los tres lotes de suspensión reconstituida de Claritromicina, en el primer día de su elaboración.

Tabla 27. Control Microbiológico de la suspensión reconstituida en el día 1

CONDICIONES: AMBIENTE QUITO				
ENSAYOS	ESPECIFICACIONES	DIA 1		
		LOTE: 011125	LOTE: 021125	LOTE: 031125
Bacterias aerobias mesófilas/g	Máximo 1000 ufc/g	<10 ufc/g	<10 ufc/g	<10 ufc/g
Hongos, mohos y levaduras/g	Máximo 100 ufc/g	<10 ufc/g	<10 ufc/g	<10 ufc/g
<i>Escherichia coli</i> /g	Ausencia	Cumple	Cumple	Cumple
<i>Staphylococcus aureus</i> /g	Ausencia	Cumple	Cumple	Cumple
<i>Pseudomona aeruginosa</i> /g	Ausencia	Cumple	Cumple	Cumple
<i>Salmonella sp</i> /g	Ausencia	Cumple	Cumple	Cumple

Fuente: Autora

4.3.2.2 Polvo para reconstituir la suspensión oral

En la Tabla 28 se muestra el análisis microbiológico realizado en cada uno de los tres lotes piloto del polvo para reconstituir la suspensión oral de Claritromicina, en el primer día de su elaboración, por lo que se considera como el mes 0 de su elaboración.

Tabla 28. Control Microbiológico del polvo para reconstituir la suspensión oral en el mes 0

ENSAYOS	ESPECIFICACIONES	MES 0		
		LOTE: 011125	LOTE: 021125	LOTE: 031125
Bacterias aerobias mesófilas/g	Máximo 1000 ufc/g	<10 ufc/g	<10 ufc/g	<10 ufc/g
Hongos, mohos y levaduras/g	Máximo 100 ufc/g	<10 ufc/g	<10 ufc/g	<10 ufc/g
<i>Escherichia coli</i> /g	Ausencia	Cumple	Cumple	Cumple
<i>Staphylococcus aureus</i> /g	Ausencia	Cumple	Cumple	Cumple
<i>Pseudomona aeruginosa</i> /g	Ausencia	Cumple	Cumple	Cumple
<i>Salmonella sp</i> /g	Ausencia	Cumple	Cumple	Cumple

Fuente: Autora

4.4 VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO

4.4.1 Linealidad del sistema

La linealidad evalúa la relación que existe entre la concentración del analito y la respuesta del equipo en que se hace la cuantificación de dicho analito. Esta relación tiene una proporcionalidad directa.

Ver Tabla 29, esta indica el número total de muestras analizadas a las concentraciones (X) establecidas en el método y muestra las respuestas (Y) leídas por el cromatógrafo.

Tabla 29. Linealidad del Sistema

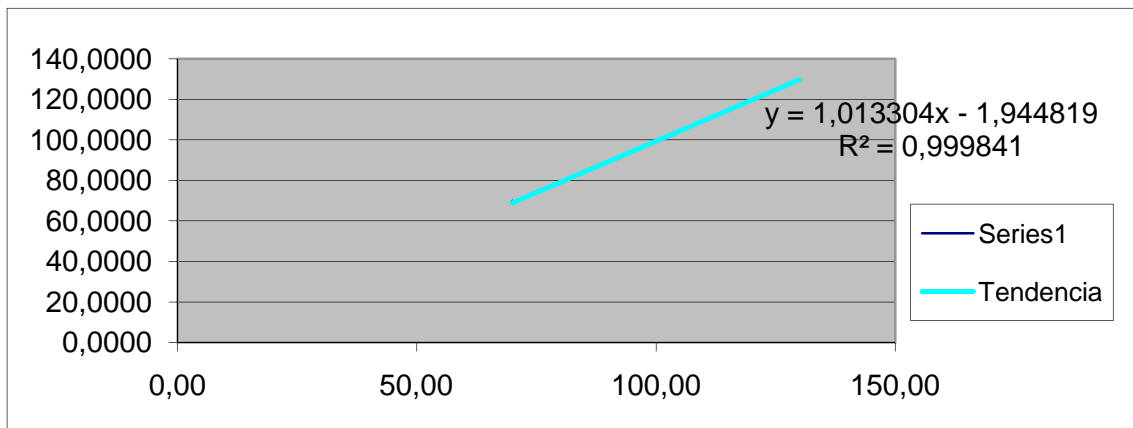
N	X	Y	X ²	Y ²	XY	∑Y _i	(∑Y _i) ²
N° DE MUESTRAS	Concentración teórica	RESPUESTA					
1	70.00	69.8305	4900.00	4876.30	4888.135		
2	70.00	68.7594	4900.00	4727.86	4813.158		
3	70.00	68.7450	4900.00	4725.88	4812.150	207.3349	42987.761
4	80.00	79.1852	6400.00	6270.30	6334.816		
5	80.00	79.1513	6400.00	6264.93	6332.104		
6	80.00	79.0683	6400.00	6251.80	6325.464	237.4048	56361.039
7	100.00	99.0228	10000.00	9805.51	9902.280		
8	100.00	99.0883	10000.00	9818.49	9908.830		
9	100.00	99.0556	10000.00	9812.01	9905.560	297.1667	88308.048
10	120.00	119.7396	14400.00	14337.57	14368.752		
11	120.00	119.8864	14400.00	14372.75	14386.368		
12	120.00	119.8130	14400.00	14355.15	14377.560	359.4390	129196.39
13	130.00	129.7351	16900.00	16831.20	16865.563		
14	130.00	129.7567	16900.00	16836.80	16868.371		
15	130.00	129.9459	16900.00	16885.94	16892.967	389.4377	151661.72
SUMATORIA	1500.00	1490.7831	157800.00	156172.48	156982.078	1490.7831	468514.96

Fuente: Autora

En la Figura 8, se muestra la ecuación de la recta de regresión, el eje de las X representa la concentración de la muestra y el eje de las Y representa las absorbancias a las que leyó el equipo (HPLC).

De acuerdo al manual de usuario GALENO, 2001 el intercepto debe ser cercano a 0, la concentración del analito es directamente proporcional a la absorbancia, por lo tanto, a mayor concentración del analito mayor es la absorbancia detectada en el equipo.

Figura 8. Ecuación de la recta de regresión (Linealidad del Sistema)



Fuente: Autora

Intercepto:	$a =$	-1.9448
Pendiente:	$b =$	1.0133
Coefficiente de correlación:	$r =$	0.9999
Coefficiente de correlación al cuadrado:	$(R^2)x =$	0.9998

4.4.1.1 Test de hipótesis para la pendiente

Este test nos permite verificar que el valor de la pendiente no es cero, es decir que a medida que aumentan las concentraciones, la respuesta del equipo también aumenta.

Cálculo de la varianza de la desviación alrededor de la regresión o error de regresión:

$$S^2_{XY} = \frac{\sum Y^2 - a\sum Y - b\sum XY}{n-1} = 0.1295$$

Desviación de la pendiente:

$$S_b = \frac{\sqrt{S^2_{XY}}}{\sqrt{\sum X^2 - (\sum X)^2/n}} = 0.0041$$

Hipótesis:

$$H_0) \quad \beta=0$$

$$H_A) \quad \beta \neq 0$$

Cálculo t Student:

$$ts = \frac{b-\beta}{S_b}$$

$$ts = 247.1463$$

$$tt = 2.1315$$

ts > tt CUMPLE

El valor de la tabla t Student tabla tabulada (tt) para una probabilidad de área bilateral de error $p= 0.05$ y $n-1$ grados de libertad es menor que el valor de de t experimental (ts); por lo tanto, NO se aprueba la hipótesis nula, es decir que la pendiente es significativamente diferente a 0.

4.4.1.2 Test de hipótesis para el intercepto

Este test nos permite verificar que el intercepto no sea significativamente diferente de cero.

Desviación del intercepto:

$$Sa = \sqrt{(S_b)^2 \times (\sum X^2/n)} = 0.4205$$

Hipótesis:

$$H_0) \quad \alpha=0$$

$$H_A) \quad \alpha \neq 0$$

Cálculo t Student:

$$ts = \frac{a - \alpha}{S_a}$$

$$ts = -4.6250$$

$$tt = 2.1315$$

ts < tt CUMPLE

El valor de la tabla de t Student o tabla tabulada (tt) para una probabilidad de área bilateral de error $p=0.05$ y $n-1$ grados de libertad es mayor que t experimental (ts); por lo tanto, se aprueba la hipótesis nula es decir el intercepto no es significativamente diferente a 0.

4.4.1.3 Test de hipótesis para el coeficiente de correlación

Este test nos permite evaluar estadísticamente si hay o no correlación entre la concentración de la muestra y la respuesta del instrumento analítico (HPLC).

Hipótesis:

H₀) No hay correlación entre XY

H_A) Hay correlación entre XY

Cálculo t Student:

$$ts = \frac{rx \sqrt{n-1}}{\sqrt{1-r^2}}$$

$$ts = 296.2274$$

$$tt = 2.1315$$

ts > tt CUMPLE

El valor de la tabla de t Student o tabla tabulada (tt) para una probabilidad de área bilateral de error $p=0.05$ y $n-1$ grados de libertad es menor que t experimental (ts); por lo tanto, NO se aprueba la hipótesis nula, es decir que, hay correlación entre XY.

4.4.1.4 Análisis de varianza para la regresión lineal

Este análisis es uno de los más robustos desde el punto de vista estadístico para evaluar la linealidad, determinando si la falta de ajuste de los datos

originales a una recta es representativa y si la regresión es estadísticamente representativa.

$$S_{xx} = \sum X^2 - \frac{(\sum X)^2}{n} = 7800.0000$$

$$S_{xy} = \sum XY - \frac{(\sum X)(\sum Y)}{n} = 7903.768$$

Suma de los cuadrados de la regresión:

$$S_{Cr} = \frac{(S_{xy})^2}{S_{xx}} = 8008.9165$$

Suma de los cuadrados del error puro:

$$S_{Cep} = \sum Y^2 - \frac{(\sum Y|1)^2 + (\sum Y|2)^2 + (\sum Y|3)^2}{m_j} = 0.8223$$

Suma de los cuadrados entre concentraciones:

$$S_{Cec} = \frac{\sum (\sum Y|j)^2}{m_j} - \frac{(\sum Y)^2}{n} = 8009.4$$

Suma de los cuadrados para el desvío de linealidad:

$$S_{CI} = S_{Cec} - S_{Cr} = 0.4549$$

Número de concentración:

$$k = 5$$

▪ **Tabla de ANOVA**

En la Tabla 30 se muestra el análisis estadístico ANOVA para evaluar la linealidad del sistema, es decir determinar si la regresión es estadísticamente representativa y además determinar también si la falta de ajuste de los datos originales es representativa.

Tabla 30. Linealidad del Sistema: ANOVA

FUENTE DE VARIACIÓN	GRADOS DE LIBERTAD		SUMA DE CUADRADOS		CUADRADO MEDIO		Fs		Ft
	fv	gl	Sc		Cm				
REGRESIÓN	1	1	Scr	8008.917	Scr/gl	8008.9165	CMR/CMEP	97396.52803	4.84
LINEALIDAD	k-2	3	Scl	0.4549	Scl/gl	0.151633333	CML/CMEP	1.844	3.59
ERROR PURO	n-k	10	Scep	0.82230	Scep/gl	0.08223			

Fuente: Autora

CMR= Cuadrado medio de la regresión

CML= Cuadrado medio de la linealidad

CMEP= Cuadrado medio del error puro

Fs= Valor f calculado, f observado o f experimental

Ft= Valor f tabulado

❖ **Respuesta ANOVA para REGRESIÓN:**

Fs es mayor a Ft de la tabla de Snedecor para 1 grado de libertad para el numerador y (n-k) grados de libertad para el denominador para una probabilidad de error de $p = 0.05$; por lo tanto, la regresión es estadísticamente representativa, el ANOVA para la regresión CUMPLE.

❖ **Respuesta ANOVA para LINEALIDAD:**

Fs es menor a Ft de la tabla de Snedecor para (k-2) grados de libertad para el numerador y (n-k) grados de libertad para el denominador para una probabilidad de error de $p=0.05$; por lo tanto, la falta de ajuste no es representativa, el ANOVA para la linealidad CUMPLE.

4.4.2 LINEALIDAD DEL MÉTODO

Para la linealidad del método se siguen exactamente las mismas ecuaciones que en la linealidad del sistema, sólo que en este caso el analito no es la sustancia pura sino que dicha sustancia está dentro de la formulación final, en el software es posible completar los datos de esta matriz automáticamente, tomando parte de los datos suministrados en el parámetro de precisión.

Ver Tabla 31, esta indica el número total de muestras analizadas a las concentraciones (X) establecidas en el método y muestra las respuestas (Y) leídas por el cromatógrafo.

Tabla 31. Linealidad del Método

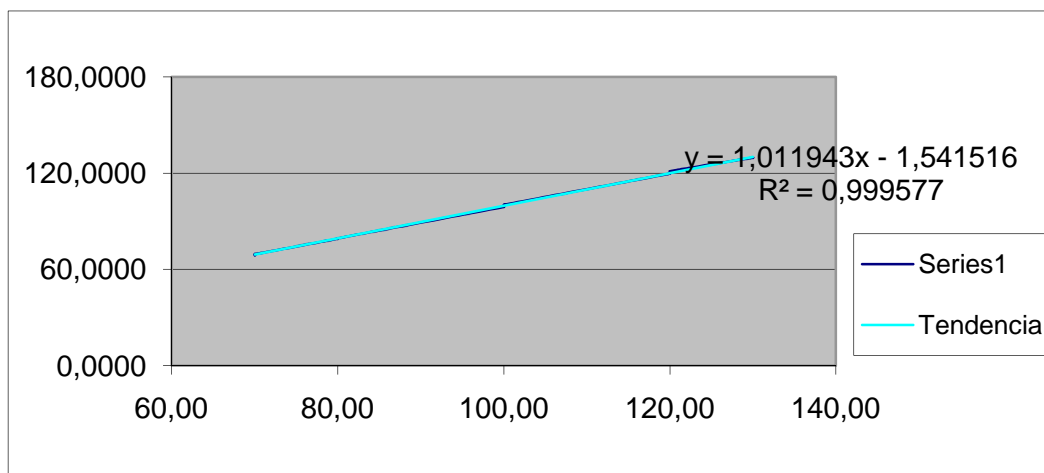
N	X	Y	X ²	Y ²	XY	ΣY!	(ΣY!) ²
N° DE MUESTRAS	Concentración teórica	RESPUESTA					
1	70.00	69.8305	4900.00	4876.2987	4888.1350		
2	70.00	68.7594	4900.00	4727.8551	4813.1580		
3	70.00	68.7450	4900.00	4725.8750	4812.1500		
4	70.00	69.4828	4900.00	4827.8595	4863.7960		
5	70.00	69.5133	4900.00	4832.0989	4865.9310		
6	70.00	69.4980	4900.00	4829.9720	4864.8600	415.8290	172913.7572
7	80.00	79.1852	6400.00	6270.2959	6334.8160		
8	80.00	79.1513	6400.00	6264.9283	6332.1040		
9	80.00	79.0683	6400.00	6251.7961	6325.4640		
10	80.00	79.4691	6400.00	6315.3379	6357.5280		
11	80.00	79.4333	6400.00	6309.6491	6354.6640		
12	80.00	79.4512	6400.00	6312.4932	6356.0960	475.7584	226346.0552
13	100.00	99.0228	10000.00	9805.5149	9902.2800		
14	100.00	99.0883	10000.00	9818.4912	9908.8300		
15	100.00	99.0556	10000.00	9812.0119	9905.5600		
16	100.00	100.3659	10000.00	10073.3139	10036.5900		
17	100.00	100.4352	10000.00	10087.2294	10043.5200		
18	100.00	100.4005	10000.00	10080.2604	10040.0500	598.3683	358044.6224
19	120.00	119.7396	14400.00	14337.5718	14368.7520		
20	120.00	119.8864	14400.00	14372.7489	14386.3680		
21	120.00	119.8130	14400.00	14355.1550	14377.5600		
22	120.00	120.1914	14400.00	14445.9726	14422.9680		
23	120.00	120.3465	14400.00	14483.2801	14441.5800		
24	120.00	121.2689	14400.00	14706.1461	14552.2680	721.2458	520195.504
25	130.00	129.7351	16900.00	16831.1962	16865.5630		
26	130.00	129.7567	16900.00	16836.8012	16868.3710		
27	130.00	129.9459	16900.00	16885.9369	16892.9670		
28	130.00	129.6365	16900.00	16805.6221	16852.7450		
29	130.00	129.6593	16900.00	16811.5341	16855.7090		
30	130.00	129.6474	16900.00	16808.4483	16854.1620	778.3809	605876.8255
SUMATORIA	3000.0	2989.5824	315600.00	313901.6946	314744.5450	2989.5824	1883376.764

Fuente: Autora

En la Figura 9, se muestra la ecuación de la recta de regresión, el eje de las X representa la concentración de la muestra y el eje de las Y representa las absorbancias a las que leyó el equipo (HPLC).

De acuerdo al manual de usuario GALENO, 2001 el intercepto debe ser cercano a 0, la concentración del analito es directamente proporcional a la absorbancia, por lo tanto, a mayor concentración del analito mayor es la absorbancia detectada en el equipo.

Figura 9. Ecuación de la recta de regresión (Linealidad del Método)



Fuente: Autora

Intercepto:	a =	-1.5415
Pendiente:	b =	1.0119
Coefficiente de correlación:	r =	0.9998
Coefficiente de correlación al cuadrado:	$(R^2)_x$ =	0.9996

4.4.2.1 Test de hipótesis para la pendiente

Este test nos permite verificar que el valor de la pendiente no es cero, es decir que a medida que aumentan las concentraciones, la respuesta del equipo también aumenta.

Cálculo de la varianza de la desviación alrededor de la regresión o error de regresión:

$$S^2_{XY} = \frac{\sum Y^2 - a\sum Y - b\sum XY}{n-1} = 0.6942$$

Desviación de la pendiente:

$$S_b = \frac{\sqrt{S^2XY}}{\sqrt{\sum X^2 - (\sum X)^2/n}} = 0.0067$$

Hipótesis:

$$H_0) \quad \beta=0$$

$$H_A) \quad \beta \neq 0$$

Cálculo t Student:

$$t_s = \frac{b - \beta}{S_b}$$

$$t_s = 151.0299$$

$$t_t = 2.0452$$

$t_s > t_t$ CUMPLE

El valor de la tabla t Student o tabla tabulada (t_t) para una probabilidad de área bilateral de error $p=0.05$ y $n-1$ grados de libertad es menor que el valor de t experimental (t_s); por lo tanto, NO se aprueba la hipótesis nula, es decir que la pendiente es significativamente diferente a 0.

4.4.2.2 Test de hipótesis para el intercepto

Este test nos permite verificar que el intercepto no sea significativamente diferente de cero.

Desviación del intercepto:

$$S_a = \sqrt{(S_b)^2 \times (\sum X^2/n)} = 0.6872$$

Hipótesis:

$$H_0) \quad \alpha=0$$

$$H_A) \quad \alpha \neq 0$$

Cálculo t Student:

$$ts = \frac{a - 0}{S_a}$$

$$ts = -2.2432$$

$$tt = 2.0452$$

ts < tt CUMPLE

El valor de la tabla t Student o tabla tabulada (tt) para una probabilidad de área bilateral de error $p=0.05$ y $n-1$ grados de libertad es mayor que t experimental (ts); por lo tanto, se aprueba la hipótesis nula es decir el intercepto no es significativamente diferente a 0.

4.4.2.3 Test de hipótesis para el coeficiente de correlación

Este test nos permite evaluar estadísticamente si hay o no correlación entre la concentración de la muestra y la respuesta del instrumento analítico (HPLC).

Hipótesis:

H₀) No hay correlación entre XY

H_A) Hay correlación entre XY

Cálculo t Student:

$$ts = \frac{r \times \sqrt{n-1}}{\sqrt{1-r^2}}$$

$$ts = 269.0967$$

$$tt = 2.0452$$

ts > tt CUMPLE

El valor de la tabla t Student o tabla tabulada (tt) para una probabilidad de área bilateral de error $p=0.05$ y $n-1$ grados de libertad es menor que t experimental (ts); por lo tanto, NO se aprueba la hipótesis nula, es decir que, hay correlación entre XY.

4.4.2.4 Análisis de varianza para la regresión lineal

Este análisis es uno de los más robustos desde el punto de vista estadístico para evaluar la linealidad, determinando si la falta de ajuste de los datos originales a una recta es representativa y si la regresión es estadísticamente representativa.

$$S_{xx} = \sum X^2 - \frac{(\sum X)^2}{n} = 15600.0000$$

$$S_{xy} = \sum XY - \frac{(\sum X)(\sum Y)}{n} = 15786.3050$$

Suma de los cuadrados de la regresión:

$$S_{Cr} = \frac{(S_{xy})^2}{S_{xx}} = 15974.835$$

Suma de los cuadrados del error puro:

$$S_{Cep} = \sum Y^2 - \frac{(\sum Y|1)^2 + (\sum Y|2)^2 + (\sum Y|3)^2}{m_j} = 5.5672$$

Suma de los cuadrados entre concentraciones:

$$S_{Cec} = \sum \frac{(\sum Y|j)^2}{m_j} - \frac{(\sum Y)^2}{n} = -140972.034$$

Suma de los cuadrados para el desvío de linealidad:

$$S_{Ci} = S_{Cec} - S_{Cr} = -156946.869$$

Número de concentración:

$$k = 5$$

- **Tabla de ANOVA**

En la Tabla 32 se muestra el análisis estadístico ANOVA para evaluar la linealidad del método, es decir determinar si la regresión es

estadísticamente representativa y además determinar también si la falta de ajuste de los datos originales es representativa.

Tabla 32. Linealidad del Método: ANOVA

FUENTE DE VARIACIÓN	GRADOS DE LIBERTAD		SUMA DE CUADRADOS		CUADRADO MEDIO		Fs		Ft
	fv	gl	Sc		Cm				
REGRESIÓN	1	1	Scr	15974.835	Scr/gl	15974.835	CMR/CMEP	71732.53256	4.24
LINEALIDAD	k-2	3	ScI	-156946.8688	ScI/gl	-52315.62293	CML/CMEP	-234915.235	2.99
ERROR PURO	n-k	25	Scep	5.5672	Scep/gl	0.2227			

Fuente: Autora

CMR= Cuadrado medio de la regresión

CML= Cuadrado medio de la linealidad

CMEP= Cuadrado medio del error puro

Fs= Valor f calculado, f observado o f experimental

Ft= Valor f tabulado

❖ **Respuesta ANOVA para REGRESIÓN:**

Fs es mayor a Ft de la tabla de Snedecor para 1 grado de libertad para el numerador y (n-k) grados de libertad para el denominador para una probabilidad de error de $p = 0.05$; por lo tanto, la regresión es estadísticamente representativa, el ANOVA para la regresión CUMPLE.

❖ **Respuesta ANOVA para LINEALIDAD:**

Fs es menor a Ft de la tabla de Snedecor para (k-2) grados de libertad para el numerador y (n-k) grados de libertad para el denominador para una probabilidad de error de $p=0.05$; por lo tanto, la falta de ajuste no es representativa, el ANOVA para la linealidad CUMPLE.

4.4.3 Precisión del sistema

La precisión de la técnica de análisis mide que tan dispersos están los datos obtenidos alrededor de un valor medio o central por medio de una evaluación de

la concordancia entre ensayos individuales cuando el método se aplica repetidas veces a muestras separadas. Esto con el fin de evaluar la variabilidad de las respuestas obtenidas.

Se utilizó el coeficiente de varianza (cv), para evaluar este parámetro, la fórmula utilizada es:

$$cv = \frac{\sigma^{-1}}{\bar{x}} \cdot 100$$

Donde \bar{x} es el promedio y σ^{-1} es la desviación estándar.

En la precisión del sistema se cuantifica una misma muestra mínimo por sextuplicado, cada cuantificación se va leyendo en el instrumento de análisis (HPLC) consecutiva e inmediatamente una valoración después de la otra. Estas medidas debe hacerlas un solo analista.

En la Tabla 33 se muestra los datos para precisión del sistema trabajando 6 réplicas con 5 concentraciones diferentes, además para la precisión del sistema el coeficiente de varianza debe ser inferior al 2%, GALEANO, 2001.

Tabla 33. Precisión del Sistema

N N° MUESTRAS	X		PROMEDIO POR CONCENTRACIÓN	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	% COEFICIENTE DE VARIANZA	CONCLUSIÓN
	CONCENTRACIÓN TEÓRICA	RESPUESTA EQUIPO				
1	70	69.8305				
2	70	68.7594				
3	70	68.7450				
4	70	69.4828				
5	70	69.5133				
6	70	69.4980	69.3048	0.4471	0.6451	CUMPLE
7	80	79.1852				
8	80	79.1513				
9	80	79.0683				
10	80	79.4691				
11	80	79.4333				
12	80	79.4512	79.2931	0.1777	0.2241	CUMPLE
13	100	99.0228				
14	100	99.0883				
15	100	99.0556				
16	100	100.3659				
17	100	100.4352				
18	100	100.4005	99.7281	0.7373	0.7393	CUMPLE
19	120	119.7396				

20	120	119.8864				
21	120	119.8130				
22	120	120.1914				
23	120	120.3465				
24	120	121.2689	120.2076	0.5699	0.4741	CUMPLE
25	130	129.7351				
26	130	129.7567				
27	130	129.9459				
28	130	129.6365				
29	130	129.6593				
30	130	129.6474	129.7302	0.1165	0.0898	CUMPLE

Límites: % CV menor a 2%

Fuente: Autora

4.4.4 Precisión del método

La precisión del método comprende 2 parámetros: reproducibilidad y repetibilidad.

En ambos casos se utilizó el coeficiente de varianza (cv), para evaluar los dos parámetros, la fórmula utilizada es:

$$cv = \frac{\sigma}{\bar{x}} \cdot 100$$

Donde \bar{x} es el promedio y σ es la desviación estándar.

4.4.4.1 Reproducibilidad

La reproducibilidad evalúa la precisión del método de análisis cuando más de un analista hace el mismo análisis de diferentes muestras obtenidas de un mismo lote en diferentes períodos de tiempo.

En la Tabla 34 se muestra la determinación del coeficiente de varianza de los 30 análisis efectuados por 2 analistas durante 2 días diferentes.

Tabla 34. Precisión del Método: Reproducibilidad

CONCENTRACIÓN TEÓRICA	1 PERIODO ANALISTA A	2 PERIODO ANALISTA A	1 PERIODO ANALISTA B	2 PERIODO ANALISTA B	PROMEDIO TOTAL POR CONCENTRACIÓN	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	% COEFICIENTE DE VARIANZA	CONCLUSIÓN
70	69.8305	69.1263	70.0642	70.4026				
70	68.7594	67.2546	69.8906	69.7564				
70	68.7450	68.2500	69.9012	68.5465	69.21	0.9238	1.3348	CUMPLE
80	79.1852	78.2145	79.6243	79.2541				
80	79.1513	79.0136	80.3927	80.6456				
80	79.0683	78.2569	80.1148	80.2568	79.43	0.7932	0.9986165	CUMPLE
100	99.0228	98.9865	99.9196	101.2062				
100	99.0883	97.2685	99.1867	101.1814				
100	99.0556	98.2546	99.5721	101.4619	99.52	1.2524	1.2585	CUMPLE
120	119.7396	117.2658	118.8063	120.5349				
120	119.8864	119.2564	118.5705	120.3413				
120	119.8130	118.2365	118.6549	120.6162	119.31	1.0271	0.8608	CUMPLE
130	129.7351	128.2369	127.0138	129.6512				
130	129.7567	126.2650	128.7209	129.5887				
130	129.9459	128.7562	128.6635	129.8163	128.85	1.1839	0.9188	CUMPLE

Fuente: Autora

4.4.4.2 Repetibilidad

La repetibilidad evalúa la precisión del método de análisis cuando un solo analista hace el mismo análisis de diferentes muestras obtenidas de un mismo lote en un período de tiempo corto.

En la Tabla 35 se muestra la determinación del coeficiente de varianza de cada triplicado que cada analista ha hecho por cada concentración en cada uno de los dos períodos diferentes de tiempo.

Tabla 35. Precisión del Método: Repetibilidad

CONCENTRACIÓN TEÓRICA	ANALISTA	PERIODO	PROMEDIO	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	% COEFICIENTE DE VARIANZA	CONCLUSIÓN
70	A	1	69.112	0.6226	0.9009	CUMPLE
70	A	2	68.210	0.9365	1.3729	CUMPLE
70	B	1	69.952	0.0973	0.1391	CUMPLE
70	B	2	69.569	0.9422	1.3544	CUMPLE
80	A	1	79.135	0.0601	0.0760	CUMPLE
80	A	2	78.495	0.4496	0.5728	CUMPLE
80	B	1	80.044	0.3891	0.4861	CUMPLE
80	B	2	80.052	0.7180	0.8969	CUMPLE
100	A	1	99.056	0.0328	0.0331	CUMPLE
100	A	2	98.170	0.8621	0.8782	CUMPLE
100	B	1	99.559	0.3666	0.3682	CUMPLE
100	B	2	101.283	0.1553	0.1533	CUMPLE

120	A	1	119.813	0.0734	0.0613	CUMPLE
120	A	2	118.253	0.9954	0.8418	CUMPLE
120	B	1	118.677	0.1195	0.1007	CUMPLE
120	B	2	120.497	0.1412	0.1172	CUMPLE
130	A	1	129.813	0.1160	0.0893	CUMPLE
130	A	2	127.753	1.3143	1.0288	CUMPLE
130	B	1	128.133	0.9694	0.7566	CUMPLE
130	B	2	129.685	0.1176	0.0907	CUMPLE

Fuente: Autora

4.4.5 Exactitud

La exactitud del método analítico se define como el grado de concordancia entre la media de los resultados obtenidos en el ensayo y el valor verdadero o el valor aceptado como correcto para la cantidad medida. Se conoce también como error sistemático o sesgo.

En la Tabla 36 se muestra la determinación del porcentaje de recuperación para cada concentración. Los límites son entre el 97% y 103% del principio activo en el medicamento (GALENO, 2001). Además para hallar si la exactitud es aceptable se aplica la prueba de t Student.

Tabla 36. Exactitud

N° MUESTRAS	X CONCENTRACIÓN TEÓRICA	Y CONCENTRACIÓN ENCONTRADA	% RECUPERACIÓN	R	
				PROMEDIO DE RECUPERACION POR CONCENTRACIÓN	CONCLUSIÓN
1	70	70.06	100.0917		CUMPLE
2	70	69.89	99.8437		CUMPLE
3	70	69.90	99.8589		CUMPLE
4	70	70.40	100.5751		CUMPLE
5	70	69.76	99.6520		CUMPLE
6	70	68.55	97.9236	99.6575	CUMPLE
7	80	79.62	99.5304		CUMPLE
8	80	80.39	100.4909		CUMPLE
9	80	80.11	100.1435		CUMPLE
10	80	79.25	99.0676		CUMPLE
11	80	80.65	100.8070		CUMPLE
12	80	80.26	100.3210	100.0601	CUMPLE
13	100	99.92	99.9196		CUMPLE
14	100	99.19	99.1867		CUMPLE
15	100	99.57	99.5721		CUMPLE
16	100	101.21	101.2062		CUMPLE
17	100	101.18	101.1814		CUMPLE
18	100	101.46	101.4619	100.4213	CUMPLE
19	120	118.81	99.0053		CUMPLE

20	120	118.57	98.8088		CUMPLE
21	120	118.65	98.8791		CUMPLE
22	120	120.53	100.4458		CUMPLE
23	120	120.34	100.2844	99.6561	CUMPLE
24	120	120.62	100.5135		CUMPLE
25	130	127.01	97.7029		CUMPLE
26	130	128.72	99.0161		CUMPLE
27	130	128.66	98.9719		CUMPLE
28	130	129.65	99.7317		CUMPLE
29	130	129.59	99.6836		CUMPLE
30	130	129.82	99.8587	99.1608	CUMPLE
PROMEDIO RECUPERACIÓN (R)			99.7912		
DESVIACIÓN ESTÁNDAR			0.8935		
% COEFICIENTE DE VARIANZA			0.8954		

Fuente: Autora

R: Recuperación media: 99.7912

S: Desviación estándar: 0.8935

CV: Coeficiente de variación (%): 0.8954

N: Número de datos: 15

Cálculo t Student:

$$ts = \frac{100 - R}{CV} \sqrt{n}$$

$$ts = 0.903$$

$$tt = 2.1315$$

El valor de la tabla t Student (tt) para una probabilidad (área bilateral) de error de $p = 0.05$ y n-1 grados de libertad es mayor que t experimental (ts); por lo tanto, no existe diferencia significativa entre la recuperación media y 100 confirmando la buena exactitud del método.

4.5 PROCESO DE MANUFACTURA

4.5.1 Justificación de la fórmula de composición

En la Tabla 37 se detalla los ingredientes que contiene la fórmula del polvo para reconstituir la suspensión oral de Claritromicina y la justificación de cada uno de los ingredientes.

Tabla 37. Justificación de los ingredientes de la formulación del polvo para reconstituir la suspensión oral de Claritromicina

INGREDIENTES	JUSTIFICACIÓN
Claritromicina con recubrimiento entérico	Principio activo, agente principal, que posee la acción terapéutica
Sacarosa (Azúcar pulverizada)	Agente edulcorante
Celulosa microcristalina (Avicel CL-611)	Agente suspensor o modificador de la viscosidad, da la viscosidad a la suspensión y por sus propiedades tixotrópicas promueve la fluidez de la suspensión con la agitación y evita la sedimentación de partículas sólidas.
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200)	Agente anticompactante, evita que las partes sólidas de la suspensión reconstituida se compacten o sedimenten.
Saborizante fruit punch	Agente modificador del sabor, usado para enmascarar el sabor.
Benzoato de sodio	Agente conservante, usado para soluciones con pH ácidos. Además agente antibacteriano y antifúngico.
Acido cítrico anhidro	Agente regulador de pH

Fuente: Autora

4.6 FORMA DE RECONSTITUIR LA SUSPENSIÓN EXTEMPORÁNEA

En la Tabla 38 se presenta las respuestas de las encuestas que se realizó a un total de 20 personas (Ver en Anexos: Formato de la encuesta de Elección de la forma de reconstituir una suspensión extemporánea); las mismas que escogieron de entre 5 formas de reconstituir, la de su preferencia; debían asignar desde el número 1 hasta el 5, empezando desde el número 1 a la forma de reconstituir más aceptada, el número 2 a la menos aceptable, etc.; hasta llegar al número 5 para la forma menos aceptable.

Tabla 38. Forma de reconstituir la suspensión oral

No. Panelistas (n)	SUMA DE VALORES				
	Frasco con línea marcada	Frasco y vaso ranurados	Frasco y jeringa dosificadora	Dos frascos	Frasco y cuchara
20	74	62	22	72	70

ANALISIS DE DATOS

Diferencia Críticas Absolutas de la Suma de Rangos para las comparaciones de todos los tratamientos a un nivel de significancia del 5 %.

Diferencia entre muestras:

74 - 72 =	2 < 28	NO SIGNIFICATIVA
74 - 70 =	4 < 28	NO SIGNIFICATIVA
74 - 62 =	12 < 28	NO SIGNIFICATIVA
74 - 22 =	52 >28	SIGNIFICATIVA
72 - 70 =	2 < 28	NO SIGNIFICATIVA
72 - 62 =	10 < 28	NO SIGNIFICATIVA
72 - 22 =	50 >28	SIGNIFICATIVA
70 - 62 =	8 < 28	NO SIGNIFICATIVA
70 - 22 =	48 >28	SIGNIFICATIVA
62 - 22 =	40 >28	SIGNIFICATIVA

Fuente: Autora

La Tabla 38 indica la sumatoria de las respuestas de las 20 encuestas, obteniendo el total de puntos para cada forma de reconstitución de la suspensión oral. En el análisis de datos, se muestra las comparaciones de todas las formas de reconstitución, a un nivel de significancia del 5%, en la tabla se nos indica la diferencia entre cada una de las muestras, denotando si la diferencia es o no significativa. La forma para reconstituir la suspensión extemporánea más aceptada o más bien la única aceptada por los encuestados es la que contiene el frasco con la jeringa dosificadora, ya que denota una diferencia significativa con el resto de formas de reconstitución.

Para esta investigación se usó el frasco de polietileno de alta densidad (P.E.A.D) de 60 mL. De entre las 5 maneras planteadas en este proyecto para reconstituir la suspensión oral, las personas encuestadas escogieron el frasco con jeringa dosificadora, por su facilidad al momento de reconstituir la suspensión, ya que la jeringa provee de las medidas para una fácil resuspensión; exactitud en la dosificación, además puede ajustarse a la cantidad requerida para cada dosificación y además ofrece factibilidad en la toma, porque el paciente no tiene que buscar recipiente para recolectar el agua y colocar en el frasco sino que lo puede hacer directamente con la jeringa, además debido a sus características físicas la jeringa permite que su punta roma pueda tener contacto directo con la boca sin causar daño o lastimar la boca y/o encías del paciente.

4.7 ENSAYO DE ESTABILIDAD ACELERADA

4.7.1 Estabilidad físico-química

4.7.1.1 Suspensión reconstituida

- **Ambiente Quito**

En la Tabla 39 se muestra el análisis físico-químico realizado en cada uno de los tres lotes de la suspensión reconstituida de Claritromicina, en el día 14 luego de su elaboración y sometidos a temperatura ambiente.

Tabla 39. Estabilidad Físico-Química de la suspensión reconstituida (Ambiente Quito) en el día 14

CONDICIONES: AMBIENTE QUITO				
PARAMETRO	ESPECIFICACION	RESULTADOS DIA 14		
		LOTE: 011125	LOTE: 021125	LOTE: 031125
ASPECTO FISICO	Suspensión oral reconstituida con gránulos con cubierta entérica visibles, de color blanco a ligeramente amarillento, sabor a fruit punch, de aspecto uniforme	Cumple	Cumple	Cumple
VOLUMEN	50.0 mL - 52.0 mL	51 mL	51 mL	50.5 mL
pH	4.0 - 5.4	4.8	4.7	4.7
DENSIDAD	1.450 - 1.500 g/mL	1.46 g/mL	1.46 g/mL	1.46 g/mL
VISCOSIDAD	Mayor a 200 cPs	432 cPs	431 cPs	430.5 cPs
CLARITROMICINA	225.0 - 287.5 mg / 5 mL (90.0 % - 115.0 %)	255 mg / 5 mL	254 mg / 5 mL	255 mg / 5 mL
BENZOATO DE SODIO	45.0 - 55.0 mg / frasco (90.0 % - 110.0 %)	52 mg / frasco	51 mg / frasco	51 mg / frasco

Fuente: Autora

- **Temperatura: 30 °C ± 2 °C y Humedad Relativa: 70% ± 5%**

En la Tabla 40 se muestra el análisis físico-químico realizado en cada uno de los tres lotes de la suspensión reconstituida de Claritromicina, en el día 14 luego de su elaboración y sometidos a una temperatura de 30 °C ± 2 °C y a una humedad relativa de 70% ± 5%.

Tabla 40. Estabilidad Físico-Química de la suspensión reconstituida (Temperatura: 30 °C ± 2 °C y Humedad Relativa: 70% ± 5%) en el día 14

TEMPERATURA: 30°C ± 2°C Y HUMEDAD RELATIVA: 70% ± 5%				
PARAMETRO	ESPECIFICACION	RESULTADOS DIA 14		
		LOTE: 011125	LOTE: 021125	LOTE: 031125
ASPECTO FISICO	Suspensión oral reconstituida con gránulos con cubierta entérica visibles, de color blanco a ligeramente amarillento, sabor a fruit punch, de aspecto uniforme	Cumple	Cumple	Cumple
VOLUMEN	50.0 mL - 52.0 mL	51 mL	50.5 mL	50.5 mL
pH	4.0 - 5.4	5.1	5	4.9
DENSIDAD	1.450 - 1.500 g/mL	1.48 g/mL	1.49 g/mL	1.49 g/mL
VISCOSIDAD	Mayor a 200 cPs	412 cPs	421 cPs	418 cPs
CLARITROMICINA	225.0 - 287.5 mg / 5 mL (90.0 % - 115.0 %)	254 mg / 5 mL	253 mg / 5 mL	254 mg / 5 mL
BENZOATO DE SODIO	45.0 - 55.0 mg / frasco (90.0 % - 110.0 %)	51 mg / frasco	50 mg / frasco	51 mg / frasco

Fuente: Autora

▪ **Temperatura: 45 °C ± 2 °C y Humedad Relativa: 75% ± 5%**

En la Tabla 41 se muestra el análisis físico-químico realizado en cada uno de los tres lotes de la suspensión reconstituida de Claritromicina, en el día 14 luego de su elaboración y sometidos a una temperatura de 45°C ± 2 °C y a una humedad relativa de 75% ± 5%.

Tabla 41. Estabilidad Físico-Química de la suspensión reconstituida (Temperatura: 45 °C ± 2 °C y Humedad Relativa: 75% ± 5%) en el día 14

TEMPERATURA: 45°C ± 2°C Y HUMEDAD RELATIVA: 75% ± 5%				
PARAMETRO	ESPECIFICACION	RESULTADOS DIA 14		
		LOTE: 011125	LOTE: 021125	LOTE: 031125
ASPECTO FISICO	Suspensión oral reconstituida con gránulos con cubierta entérica visibles, de color blanco a ligeramente amarillento, sabor a fruit punch, de aspecto uniforme	Cumple	Cumple	Cumple
VOLUMEN	50.0 mL - 52.0 mL	50.5 mL	50 mL	50.5 mL
pH	4.0 - 5.4	5.3	5.1	5.2
DENSIDAD	1.450 - 1.500 g/mL	1.49 g/mL	1.49 g/mL	1.50 g/mL
VISCOSIDAD	Mayor a 200 cPs	404 cPs	415 cPs	409 cPs
CLARITROMICINA	225.0 - 287.5 mg / 5 mL (90.0 % - 115.0 %)	252 mg / 5 mL	251 mg / 5 mL	252 mg / 5 mL
BENZOATO DE SODIO	45.0 - 55.0 mg / frasco (90.0 % - 110.0 %)	50 mg / frasco	49 mg / frasco	50 mg / frasco

Fuente: Autora

4.7.1.2 Polvo para reconstituir la suspensión oral

▪ **Ambiente Quito**

❖ **Mes 1**

En la Tabla 42 se muestra el análisis físico-químico realizado en cada uno de los tres lotes del polvo para reconstituir la suspensión oral de Claritromicina, al primer mes de su elaboración y sometidos a una temperatura y humedad relativa del ambiente de la ciudad de Quito.

Tabla 42. Estabilidad Físico-Química del polvo para reconstituir la suspensión oral (Ambiente Quito – Mes 1)

CONDICIONES: AMBIENTE QUITO				
PARAMETRO:	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS MES 1		
		LOTE: 011125	LOTE: 021125	LOTE: 031125
ASPECTO FÍSICO DEL POLVO:	Polvo para reconstituir una suspensión oral de color blanco a ligeramente amarillento, sabor a frutas tropicales (fruit punch), de aspecto uniforme, libre de impurezas visibles	Cumple	Cumple	Cumple
ASPECTO FÍSICO DE SUSPENSIÓN RECONSTITUIDA:	Suspensión oral reconstituida con gránulos con cubierta entérica visibles, de color blanco a ligeramente amarillento, sabor a frutas tropicales (fruit punch), de aspecto uniforme	Cumple	Cumple	Cumple
pH:	4.0 - 5.4	4.1	4.2	4.0
DENSIDAD:	1.450 - 1.500 g/mL	1.49 g/mL	1.48 g/mL	1.49 g/mL
VISCOSIDAD:	Mayor a 200 cPs	435 cPs	433 cPs	433 cPs
HUMEDAD:	Máximo 2.0 %	1.76%	1.77%	1.79%
PESO MEDIO:	30.909 g ± 5%	31.951 g	32.076 g	31.979 g
DOSIFICACIÓN CLARITROMICINA:	225.0 - 287.5 mg / 3.0909 g de Polvo (90.0 % - 115.0 %)	256.1 mg / 3.0909 de polvo	252.9 mg / 3.0909 de polvo	254.6 mg / 3.0909 de polvo
BENZOATO DE SODIO:	45.0 - 55.0 mg / frasco (90.0 % - 110.0 %)	51.7 mg / frasco	51.5 mg / frasco	51.5 mg / frasco

Fuente: Autora

❖ **Mes 2**

En la Tabla 43 se muestra el análisis físico-químico realizado en cada uno de los tres lotes del polvo para reconstituir la suspensión oral de Claritromicina, al segundo mes de su elaboración y sometidos a una temperatura y humedad relativa del ambiente de la ciudad de Quito.

Tabla 43. Estabilidad Físico-Química del polvo para reconstituir la suspensión oral (Ambiente Quito – Mes 2)

CONDICIONES: AMBIENTE QUITO				
PARAMETRO:	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS MES 2		
		LOTE: 011125	LOTE: 021125	LOTE: 031125
ASPECTO FÍSICO DEL POLVO:	Polvo para reconstituir una suspensión oral de color blanco a ligeramente amarillento, sabor a frutas tropicales (fruit punch), de aspecto uniforme, libre de impurezas visibles	Cumple	Cumple	Cumple
ASPECTO FÍSICO DE SUSPENSIÓN RECONSTITUIDA:	Suspensión oral reconstituida con gránulos con cubierta entérica visibles, de color blanco a ligeramente amarillento, sabor a frutas tropicales (fruit punch), de aspecto uniforme	Cumple	Cumple	Cumple
pH:	4.0 - 5.4	4.1	4.3	4.1
DENSIDAD:	1.450 - 1.500 g/mL	1.49 g/mL	1.48 g/mL	1.49 g/mL
VISCOSIDAD:	Mayor a 200 cPs	434 cPs	431 cPs	430 cPs
HUMEDAD:	Máximo 2.0 %	1.77%	1.77%	1.80%
PESO MEDIO:	30.909 g \pm 5%	31.684 g	32.021 g	30.779 g
DOSIFICACIÓN CLARITROMICINA:	225.0 - 287.5 mg / 3.0909 g de Polvo (90.0 % - 115.0 %)	256.4 mg / 3.0909 de polvo	253.9 mg / 3.0909 de polvo	256.4 mg / 3.0909 de polvo
BENZOATO DE SODIO:	45.0 - 55.0 mg / frasco (90.0 % - 110.0 %)	51.8 mg / frasco	51.6 mg / frasco	52.1 mg / frasco

Fuente: Autora

❖ Mes 3

En la Tabla 44 se muestra el análisis físico-químico realizado en cada uno de los tres lotes del polvo para reconstituir la suspensión oral de Claritromicina, al tercer mes de su elaboración y sometidos a una temperatura y humedad relativa del ambiente de la ciudad de Quito.

Tabla 44. Estabilidad Físico-Química del polvo para reconstituir la suspensión oral (Ambiente Quito – Mes 3)

CONDICIONES: AMBIENTE QUITO				
PARAMETRO:	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS MES 3		
		LOTE: 011125	LOTE: 021125	LOTE: 031125
ASPECTO FÍSICO DEL POLVO:	Polvo para reconstituir una suspensión oral de color blanco a ligeramente amarillento, sabor a frutas tropicales (fruit punch), de aspecto uniforme, libre de impurezas visibles	Cumple	Cumple	Cumple
ASPECTO FÍSICO DE SUSPENSIÓN RECONSTITUIDA:	Suspensión oral reconstituida con gránulos con cubierta entérica visibles, de color blanco a ligeramente amarillento, sabor a frutas tropicales (fruit punch), de aspecto uniforme	Cumple	Cumple	Cumple
pH:	4.0 - 5.4	4.2	4.3	4.2
DENSIDAD:	1.450 - 1.500 g/mL	1.48 g/mL	1.47 g/mL	1.49 g/mL
VISCOSIDAD:	Mayor a 200 cPs	431 cPs	429 cPs	428 cPs
HUMEDAD:	Máximo 2.0 %	1.79%	1.78%	1.82%
PESO MEDIO:	30.909 g \pm 5%	31.040 g	31.812 g	30.397 g
DOSIFICACIÓN CLARITROMICINA:	225.0 - 287.5 mg / 3.0909 g de Polvo (90.0 % - 115.0 %)	255.7 mg / 3.0909 de polvo	253.2 mg / 3.0909 de polvo	256.2 mg / 3.0909 de polvo
BENZOATO DE SODIO:	45.0 - 55.0 mg / frasco (90.0 % - 110.0 %)	51.3 mg / frasco	51.4 mg / frasco	51.9 mg / frasco

Fuente: Autora

- **Temperatura: 30 °C ± 2 °C y Humedad Relativa: 70% ± 5%**

❖ Mes 1

En la Tabla 45 se muestra el análisis físico-químico realizado en cada uno de los tres lotes del polvo para reconstituir la suspensión oral de Claritromicina, al primer mes de su elaboración y sometidos a una temperatura de 30°C ± 2 °C y a una humedad relativa de 70% ± 5%.

Tabla 45. Estabilidad Físico-Química del polvo para reconstituir la suspensión oral (Temperatura: 30 °C ± 2 °C y Humedad Relativa: 70% ± 5% – Mes 1)

TEMPERATURA: 30°C ± 2°C Y HUMEDAD RELATIVA: 70% ± 5%				
PARAMETRO:	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS MES 1		
		LOTE: 011125	LOTE: 021125	LOTE: 031125
ASPECTO FÍSICO DEL POLVO:	Polvo para reconstituir una suspensión oral de color blanco a ligeramente amarillento, sabor a frutas tropicales (fruit punch), de aspecto uniforme, libre de impurezas visibles	Cumple	Cumple	Cumple
ASPECTO FÍSICO DE SUSPENSIÓN RECONSTITUIDA:	Suspensión oral reconstituida con gránulos con cubierta entérica visibles, de color blanco a ligeramente amarillento, sabor a frutas tropicales (fruit punch), de aspecto uniforme	Cumple	Cumple	Cumple
pH:	4.0 - 5.4	4.3	4.3	4.1
DENSIDAD:	1.450 - 1.500 g/mL	1.48 g/mL	1.48 g/mL	1.49 g/mL
VISCOSIDAD:	Mayor a 200 cPs	432 cPs	429 cPs	427 cPs
HUMEDAD:	Máximo 2.0 %	1.78%	1.80%	1.81%
PESO MEDIO:	30.909 g ± 5%	31.451 g	30.013 g	31.115 g
DOSIFICACIÓN CLARITROMICINA:	225.0 - 287.5 mg / 3.0909 g de Polvo (90.0 % - 115.0 %)	255.3 mg / 3.0909 de polvo	253.0 mg / 3.0909 de polvo	254.6 mg / 3.0909 de polvo
BENZOATO DE SODIO:	45.0 - 55.0 mg / frasco (90.0 % - 110.0 %)	51.2 mg / frasco	51.1 mg / frasco	51.6 mg / frasco

Fuente: Autora

❖ Mes 2

En la Tabla 46 se muestra el análisis físico-químico realizado en cada uno de los tres lotes del polvo para reconstituir la suspensión oral de Claritromicina, al segundo mes de su elaboración y sometidos a una temperatura de 30°C ± 2 °C y a una humedad relativa de 70% ± 5%.

Tabla 46. Estabilidad Físico-Química del polvo para reconstituir la suspensión oral
(Temperatura: 30 °C ± 2 °C y Humedad Relativa: 70% ± 5% – Mes 2)

TEMPERATURA: 30°C ± 2°C Y HUMEDAD RELATIVA: 70% ± 5%				
PARAMETRO:	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS MES 2		
		LOTE: 011125	LOTE: 021125	LOTE: 031125
ASPECTO FÍSICO DEL POLVO:	Polvo para reconstituir una suspensión oral de color blanco a ligeramente amarillento, sabor a frutas tropicales (fruit punch), de aspecto uniforme, libre de impurezas visibles	Cumple	Cumple	Cumple
ASPECTO FÍSICO DE SUSPENSIÓN RECONSTITUIDA:	Suspensión oral reconstituida con gránulos con cubierta entérica visibles, de color blanco a ligeramente amarillento, sabor a frutas tropicales (fruit punch), de aspecto uniforme	Cumple	Cumple	Cumple
pH:	4.0 - 5.4	4.4	4.5	4.2
DENSIDAD:	1.450 - 1.500 g/mL	1.48 g/mL	1.48 g/mL	1.48 g/mL
VISCOSIDAD:	Mayor a 200 cPs	430 cPs	426 cPs	425 cPs
HUMEDAD:	Máximo 2.0 %	1.80%	1.81%	1.83%
PESO MEDIO:	30.909 g ± 5%	31.210 g	29.921 g	30.898 g
DOSIFICACIÓN CLARITROMICINA:	225.0 - 287.5 mg / 3.0909 g de Polvo (90.0 % - 115.0 %)	255.6 mg / 3.0909 de polvo	253.7 mg / 3.0909 de polvo	253.9 mg / 3.0909 de polvo
BENZOATO DE SODIO:	45.0 - 55.0 mg / frasco (90.0 % - 110.0 %)	51.1 mg / frasco	51.0 mg / frasco	51.4 mg / frasco

Fuente: Autora

❖ Mes 3

En la Tabla 47 se muestra el análisis físico-químico realizado en cada uno de los tres lotes del polvo para reconstituir la suspensión oral de Claritromicina, al tercer mes de su elaboración y sometidos a una temperatura de 30 °C ± 2 °C y a una humedad relativa de 70% ± 5%.

Tabla 47. Estabilidad Físico-Química del polvo para reconstituir la suspensión oral
(Temperatura: 30 °C ± 2 °C y Humedad Relativa: 70% ± 5% – Mes 3)

TEMPERATURA: 30°C ± 2°C Y HUMEDAD RELATIVA: 70% ± 5%				
PARAMETRO:	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS MES 3		
		LOTE: 011125	LOTE: 021125	LOTE: 031125
ASPECTO FÍSICO DEL POLVO:	Polvo para reconstituir una suspensión oral de color blanco a ligeramente amarillento, sabor a frutas tropicales (fruit punch), de aspecto uniforme, libre de impurezas visibles	Cumple	Cumple	Cumple
ASPECTO FÍSICO DE SUSPENSIÓN RECONSTITUIDA:	Suspensión oral reconstituida con gránulos con cubierta entérica visibles, de color blanco a ligeramente amarillento, sabor a frutas tropicales (fruit punch), de aspecto uniforme	Cumple	Cumple	Cumple
pH:	4.0 - 5.4	4.6	4.6	4.4
DENSIDAD:	1.450 - 1.500 g/mL	1.48 g/mL	1.48 g/mL	1.47 g/mL
VISCOSIDAD:	Mayor a 200 cPs	427 cPs	424 cPs	424 cPs
HUMEDAD:	Máximo 2.0 %	1.82%	1.82%	1.84%
PESO MEDIO:	30.909 g ± 5%	31.040 g	29.482 g	30.497 g
DOSIFICACIÓN CLARITROMICINA:	225.0 - 287.5 mg / 3.0909 g de Polvo (90.0 % - 115.0 %)	254.5 mg / 3.0909 de polvo	252.8 mg / 3.0909 de polvo	252.4 mg / 3.0909 de polvo
BENZOATO DE SODIO:	45.0 - 55.0 mg / frasco (90.0 % - 110.0 %)	50.9 mg / frasco	50.8 mg / frasco	51.2 mg / frasco

Fuente: Autora

- **Temperatura: 45 °C ± 2 °C y Humedad Relativa: 75% ± 5%**

❖ Mes 1

En la Tabla 48 se muestra el análisis físico-químico realizado en cada uno de los tres lotes del polvo para reconstituir la suspensión oral de Claritromicina, al primer mes de su elaboración y sometidos a una temperatura de 45 °C ± 2 °C y a una humedad relativa de 75% ± 5%.

Tabla 48. Estabilidad Físico-Química del polvo para reconstituir la suspensión oral (Temperatura: 45 °C ± 2 °C y Humedad Relativa: 75% ± 5%– Mes 1)

TEMPERATURA: 45°C ± 2°C Y HUMEDAD RELATIVA: 75% ± 5%				
PARAMETRO:	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS MES 1		
		LOTE: 011125	LOTE: 021125	LOTE: 031125
ASPECTO FÍSICO DEL POLVO:	Polvo para reconstituir una suspensión oral de color blanco a ligeramente amarillento, sabor a frutas tropicales (fruit punch), de aspecto uniforme, libre de impurezas visibles	Cumple	Cumple	Cumple
ASPECTO FÍSICO DE SUSPENSIÓN RECONSTITUIDA:	Suspensión oral reconstituida con gránulos con cubierta entérica visibles, de color blanco a ligeramente amarillento, sabor a frutas tropicales (fruit punch), de aspecto uniforme	Cumple	Cumple	Cumple
pH:	4.0 - 5.4	4.4	4.3	4.2
DENSIDAD:	1.450 - 1.500 g/mL	1.47 g/mL	1.47 g/mL	1.46 g/mL
VISCOSIDAD:	Mayor a 200 cPs	429 cPs	428 cPs	425 cPs
HUMEDAD:	Máximo 2.0 %	1.80%	1.80%	1.82%
PESO MEDIO:	30.909 g ± 5%	31.151 g	29.995 g	30.759 g
DOSIFICACIÓN CLARITROMICINA:	225.0 - 287.5 mg / 3.0909 g de Polvo (90.0 % - 115.0 %)	254.1 mg / 3.0909 de polvo	252.5 mg / 3.0909 de polvo	252.3 mg / 3.0909 de polvo
BENZOATO DE SODIO:	45.0 - 55.0 mg / frasco (90.0 % - 110.0 %)	50.8 mg / frasco	50.7 mg / frasco	51.0 mg / frasco

Fuente: Autora

❖ Mes 2

En la Tabla 49 se muestra el análisis físico-químico realizado en cada uno de los tres lotes del polvo para reconstituir la suspensión oral de Claritromicina, al segundo mes de su elaboración y sometidos a una temperatura de 45 °C ± 2 °C y a una humedad relativa de 75% ± 5%.

Tabla 49. Estabilidad Físico-Química del polvo para reconstituir la suspensión oral
(Temperatura: 45 °C ± 2 °C y Humedad Relativa: 75% ± 5%– Mes 2)

TEMPERATURA: 45°C ± 2°C Y HUMEDAD RELATIVA: 75% ± 5%				
PARAMETRO:	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS MES 2		
		LOTE: 011125	LOTE: 021125	LOTE: 031125
ASPECTO FÍSICO DEL POLVO:	Polvo para reconstituir una suspensión oral de color blanco a ligeramente amarillento, sabor a frutas tropicales (fruit punch), de aspecto uniforme, libre de impurezas visibles	Cumple	Cumple	Cumple
ASPECTO FÍSICO DE SUSPENSIÓN RECONSTITUIDA:	Suspensión oral reconstituida con gránulos con cubierta entérica visibles, de color blanco a ligeramente amarillento, sabor a frutas tropicales (fruit punch), de aspecto uniforme	Cumple	Cumple	Cumple
pH:	4.0 - 5.4	4.5	4.6	4.3
DENSIDAD:	1.450 - 1.500 g/mL	1.46 g/mL	1.46 g/mL	1.46 g/mL
VISCOSIDAD:	Mayor a 200 cPs	425 cPs	424 cPs	421 cPs
HUMEDAD:	Máximo 2.0 %	1.81%	1.81%	1.82%
PESO MEDIO:	30.909 g ± 5%	30.951 g	29.851 g	30.567 g
DOSIFICACIÓN CLARITROMICINA:	225.0 - 287.5 mg / 3.0909 g de Polvo (90.0 % - 115.0 %)	254.1 mg / 3.0909 de polvo	252.7 mg / 3.0909 de polvo	250.8 mg / 3.0909 de polvo
BENZOATO DE SODIO:	45.0 - 55.0 mg / frasco (90.0 % - 110.0 %)	50.6 mg / frasco	50.6 mg / frasco	50.8 mg / frasco

Fuente: Autora

❖ Mes 3

En la Tabla 50 se muestra el análisis físico-químico realizado en cada uno de los tres lotes del polvo para reconstituir la suspensión oral de Claritromicina, al tercer mes de su elaboración y sometidos a una temperatura de 45 °C ± 2 °C y a una humedad relativa de 75% ± 5%.

Tabla 50. Estabilidad Físico-Química del polvo para reconstituir la suspensión oral
(Temperatura: 45 °C ± 2 °C y Humedad Relativa: 75% ± 5%– Mes 3)

TEMPERATURA: 45°C ± 2°C Y HUMEDAD RELATIVA: 75% ± 5%				
PARAMETRO:	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS MES 3		
		LOTE: 011125	LOTE: 021125	LOTE: 031125
ASPECTO FÍSICO DEL POLVO:	Polvo para reconstituir una suspensión oral de color blanco a ligeramente amarillento, sabor a frutas tropicales (fruit punch), de aspecto uniforme, libre de impurezas visibles	Cumple	Cumple	Cumple
ASPECTO FÍSICO DE SUSPENSIÓN RECONSTITUIDA:	Suspensión oral reconstituida con gránulos con cubierta entérica visibles, de color blanco a ligeramente amarillento, sabor a frutas tropicales (fruit punch), de aspecto uniforme	Cumple	Cumple	Cumple
pH:	4.0 - 5.4	4.4	4.3	4.2
DENSIDAD:	1.450 - 1.500 g/mL	1.46 g/mL	1.46 g/mL	1.46 g/mL
VISCOSIDAD:	Mayor a 200 cPs	420 cPs	420 cPs	418 cPs
HUMEDAD:	Máximo 2.0 %	1.82%	1.83%	1.83%
PESO MEDIO:	30.909 g ± 5%	30.708 g	29.655 g	30.385 g
DOSIFICACIÓN CLARITROMICINA:	225.0 - 287.5 mg / 3.0909 g de Polvo (90.0 % - 115.0 %)	252.2 mg / 3.0909 de polvo	251.3 mg / 3.0909 de polvo	247.8 mg / 3.0909 de polvo
BENZOATO DE SODIO:	45.0 - 55.0 mg / frasco (90.0 % - 110.0 %)	50.3 mg / frasco	50.4 mg / frasco	50.5 mg / frasco

Fuente: Autora

4.7.2 Método de Arrhenius

En estabilidad existen 4 tipos de órdenes de reacción: Orden de reacción 0, Orden de reacción 1, Orden de reacción 2 y Pseudoorden de reacción.

Debido a que el número de datos para estabilidad acelerada involucra un mínimo de 4 datos y un máximo de 7 datos (reglamentado por el ICH), se debe determinar el tiempo de vida útil más estricto a una concentración más baja utilizado en la USP, que generalmente es 90 %; para lo cual a partir de unos mismos datos de concentraciones de tiempo 0, 1, 2 y 3 meses se calcula el tiempo de vida útil estimado por regresión lineal o logarítmico que involucra el tipo de cinética química y establecimiento de ordenes de reacción.

Tomando en consideración que para el número de datos que normatiza el ICH no se puede obtener un orden de reacción significativo con respecto a un valor numérico; se considera utilizar un orden de reacción limitante y se concluye que el ORDEN 0 es el que menor tiempo de vida útil se puede obtener; razón por la cual el orden cero es el tipo de orden de reacción más estricto y es el que se utilizó en este proyecto para determinar el tiempo de vida útil del medicamento.

4.7.2.1 Lote N°1 (011125)

En la Tabla 51 se muestra las absorbancias arrojadas por el equipo HPLC de las muestras del lote 011125, sometidas a estabilidad en las condiciones (temperatura y humedad) establecidas.

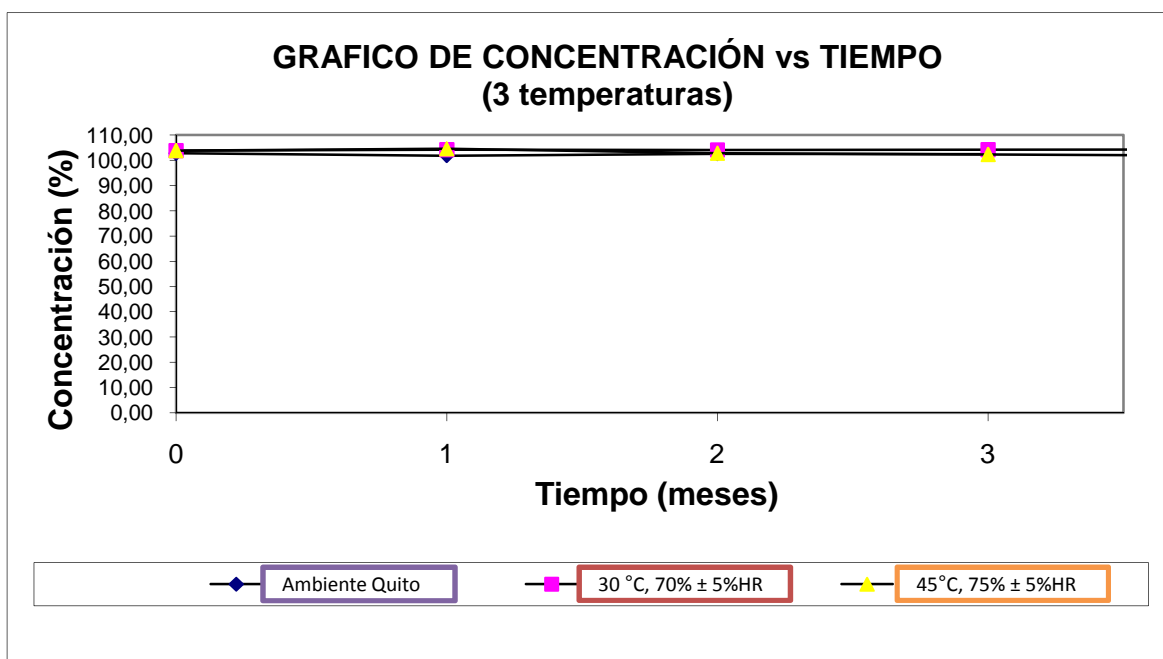
Tabla 51. Análisis químico del Lote N°1 sometido a e estabilidad

TIEMPO (meses)	TEMPERATURA (°C)		
	AMB. QUITO	30	45
	18		
0	103.12	103.12	103.12
1	102.44	102.12	101.64
2	102.56	102.24	101.63
3	102.28	101.80	100.88

Fuente: Autora

Se grafica la concentración (%) del analito vs. Tiempo (meses) en que se sometió el medicamento a estabilidad, como se muestra en la Figura 10.

Figura 10. Concentración vs. Tiempo (Lote N°1)



Fuente: Autora

A continuación se obtiene las pendientes de las rectas de las diferentes temperaturas obtenidas en las cinéticas de reacción, con la función: Estimación lineal (Microsoft EXCEL) se señala en Y las concentraciones y en X el tiempo; las respuestas se muestran en la Tabla 52:

Tabla 52. Orden de cinética química del Lote N°1 so metido a estabilidad

CÁLCULO DE ORDEN DE REACCIÓN

ORDEN 0 : $C = C_0 + kot$

	TEMPERATURA (°C)		
	18	30	45
Pendientes de las rectas	-0.24	-0.384	-0.673333333

Fuente: Autora

Debe aplicarse la ecuación de Arrhenius y calcularse $\ln A$ = pendiente de la recta.

ECUACIÓN DE ARRHENIUS: $\ln K = \ln A + (-E_a/R) \cdot 1/T$

Se ajusta con cada temperatura la ecuación de la recta $Y = ax + b$, en donde:

$$\begin{aligned} y &= \ln k & b &= \ln A \\ a &= -E_a/R & x &= 1/T \end{aligned}$$

En la Tabla 53 se muestra el ajuste de las temperaturas de grados Kelvin a Grados Celcius.

Tabla 53. Ajuste de temperaturas del Lote N°1 sometido a estabilidad

TEMPERATURA (°C) =	18	30	45
1/T	0.00343643	0.00330033	0.00314465

Fuente: Autora

A las pendientes obtenidas en la cinética de reacción (Tabla 52), se les denomina K, se cambian los valores de las pendientes con valores absolutos y se obtienen logaritmos naturales de los valores absolutos, como se muestra en la Tabla 54:

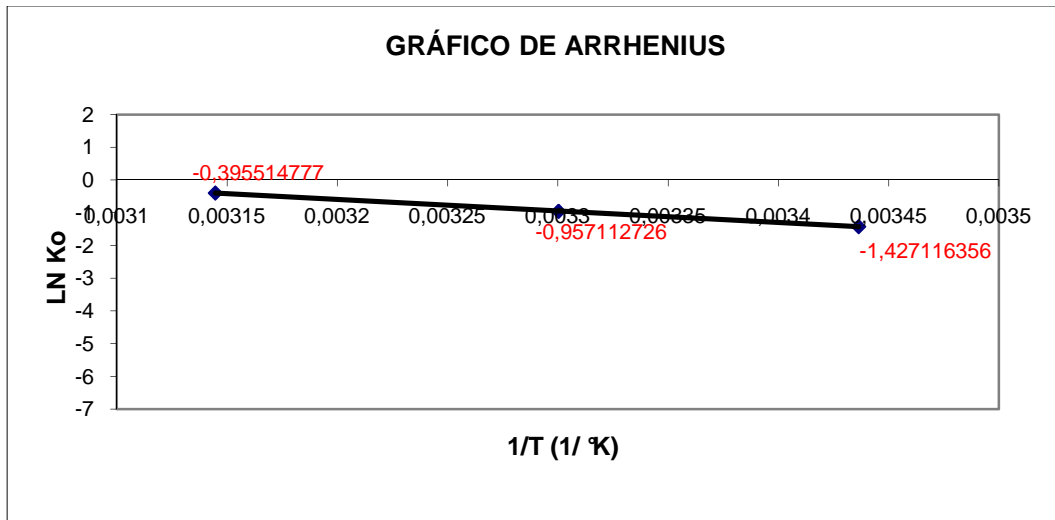
Tabla 54. Pendientes, valores absolutos y logaritmos naturales (Lote N° 1 sometido a estabilidad)

Pendientes K	-0.24	-0.384	-0.673333333
Valor absoluto	0.24	0.384	0.673333333
Log natural	-1.42711636	-3.25969782	-0.39551478

Fuente: Autora

Se grafica $\ln K$ (logaritmo natural de las pendientes) vs. $1/T$ ($1/T$ Temperaturas); ver Figura 11.

Figura 11. Gráfico de Arrhenius (Lote N°1)



Fuente: Autora

Se obtiene **a** y **b**:

Pendiente a ($-Ea/R$) = **-3537.35468**

Intersección al eje y b ($\ln A$) = **10.7247696**

Se obtuvo **a** gracias al resultado de la función ESTIMACIÓN LINEAL (Microsoft Excel) de los logaritmos naturales (mostrados en la Tabla 54) y los 1/T (mostrados en la Tabla 53).

Se obtuvo **b** gracias al resultado de la función INTERCEPTAR (Microsoft Excel) los logaritmos naturales (mostrados en la Tabla 54) y los 1/T (mostrados en la Tabla 53).

Se sustituye en la ecuación de Arrhenius ($LN K = LN A + (-Ea/R).1/T$) a obtener k para cada temperatura, como se muestra en la Tabla 55. Se determinó LN K con los valores a y b.

Tabla 55. LN K y K (anti ln) del Lote N° 1 sometido a estabilidad

TEMPERATURA (°)	18	30	45
LN K =	-1.431088377	-0.94966826	-0.39898722
K (anti ln)=	0.239048606	0.38686934	0.67099927

Fuente: Autora

Por último se obtiene la vida útil como T90% a la temperatura de 30 °C, que es la de ZONA 4.

$$T90\% = (100 - 90) / K$$

$$T90\% = 10 / 0.38686934$$

$$T90\% = 25.85 \text{ MESES}$$

$$T90\% = 2.15 \text{ AÑOS (VALIDEZ APROBADA)}$$

4.7.2.2 Lote N°2 (021125)

El procedimiento es exactamente el mismo como el que se desarrolló en el punto 4.7.2.1, solo que este caso los datos son diferentes ya que corresponden al segundo lote piloto; en este punto se presentarán solamente las tablas y figuras y para cualquier duda ver el punto 4.7.2.1 Lote N°1 (011125).

Tabla 56. Método de Arrhenius (Lote N°2)

TIEMPO (meses)	TEMPERATURA (°C)		
	AMB. QUITO 18	30	45
0	102.20	102.20	102.20
1	101.16	101.20	101.00
2	101.59	101.48	101.08
3	101.28	101.12	100.52

CALCULO DE ORDEN DE REACCION

$$\text{ORDEN } 0: C = Co + kot$$

VALORES DE ko

TEMPERATURA (°C)		
18	30	45
-0.23333333	-0.296	-0.496

APLICACIÓN DE LA ECUACION DE ARRHENIUS

$$\text{LN } K = \text{LN } A + (-Ea/R) \cdot 1/T$$

TEMP. (°C)	18	30	45
1/T (°K)	0.00343643	0.00330033	0.00314465
LN(ABS(ko))	-1.45528723	-1.21739582	-0.70117935
LN A =	7.44589247		
(-Ea/R) =	-2602.01117		

LN K (30°C)=	-1.14160314
K (30°C)=	0.31930672

RESULTADOS:

ESPECIFICACION DOSIS USP:

90 % a 110 %

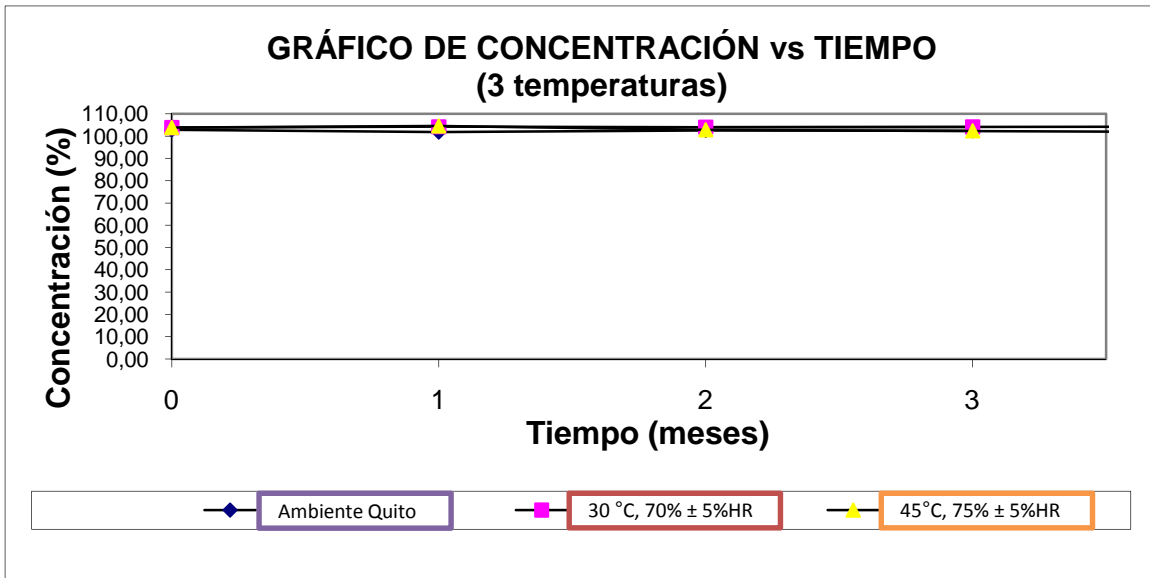
$t_{90\%} = (100 - 90)/K(30^{\circ}\text{C})$

t 90 % , (30 °C) , ORDEN 0 = 31.32 meses
2.61 AÑOS

VALIDEZ APROBADA: 24 MESES = 2 AÑOS

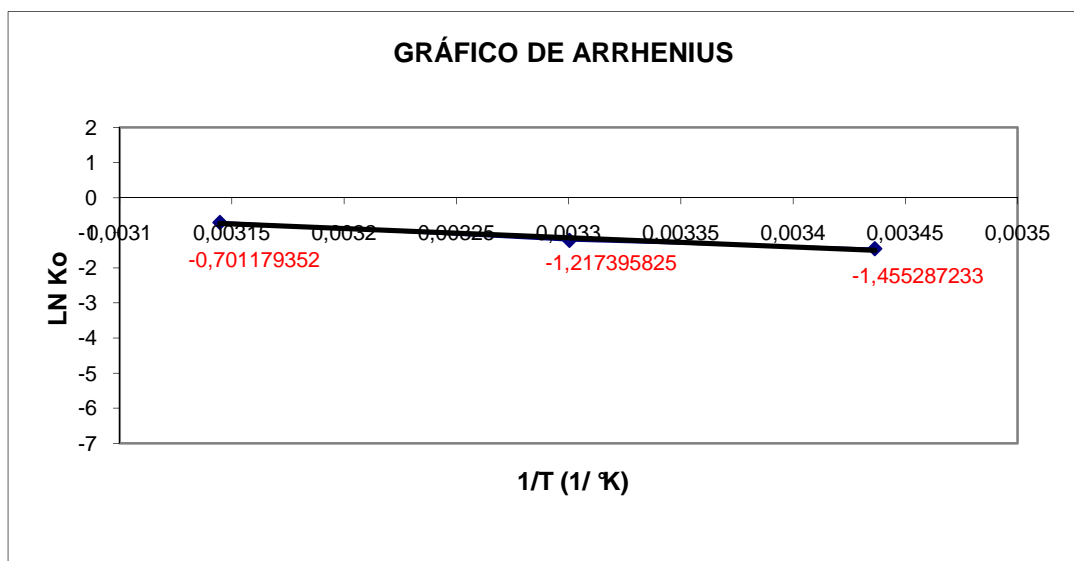
Fuente: Autora

Figura 12. Concentración vs. Tiempo (Lote N2)



Fuente: Autora

Figura 13. Gráfico de Arrhenius (Lote N2)



Fuente: Autora

4.7.2.3 Lote N°3 (031125)

El procedimiento es exactamente el mismo como el que se desarrolló en el punto 4.7.2.1, solo que este caso los datos son diferentes ya que corresponden al tercer lote piloto; en este punto se presentarán solamente las tablas y figuras y para cualquier duda ver el punto 4.7.2.1 Lote N°1 (011125).

Tabla 57. Método de Arrhenius (Lote N°3)

TIEMPO (meses)	TEMPERATURA (°C)		
	AMB. QUITO	30	45
	18		
0	101.90	101.90	101.90
1	101.84	101.84	100.88
2	102.29	101.27	100.05
3	102.48	100.96	99.12

CALCULO DE ORDEN DE REACCION

ORDEN 0 : $C = C_0 + k_0 t$

VALORES DE k_0		
TEMPERATURA (°C)		
18	30	45
0.21866667	-0.33866667	-0.91733333

APLICACIÓN DE LA ECUACION DE ARRHENIUS

$\ln K = \ln A + (-E_a/R) \cdot 1/T$

TEMP. (°C)	18	30	45
1/T (K)	0.00343643	0.00330033	0.003144654
LN(ABS(k_0))	-1.52020678	-1.08273894	-0.086284369
LN A =	15.4077679		
(- E_a/R) =	-4949.95478		

LN K (30°C)=	-0.9287165
K (30°C)=	0.39506044

RESULTADOS:

ESPECIFICACION DOSIS USP:

90 % a 110 %

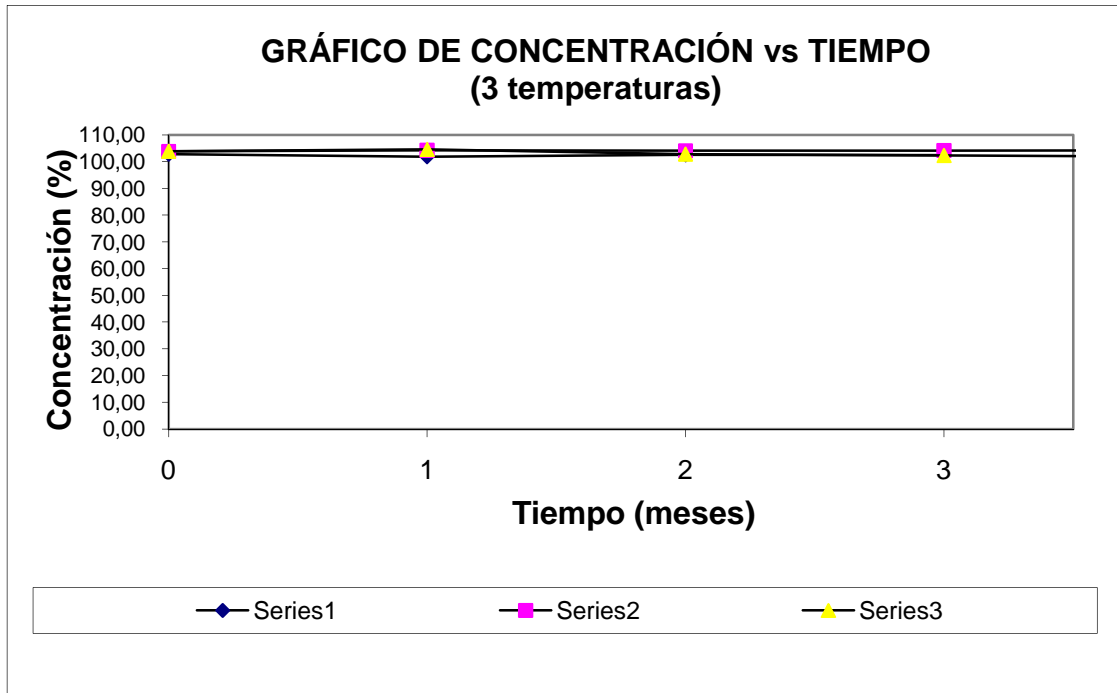
$t_{90\%} = (100 - 90)/K(30^\circ\text{C})$

t	90 % , (30 °C) , ORDEN 0 =	25.31 meses
		2.11 AÑOS

VALIDEZ APROBADA: 24 MESES = 2 AÑOS

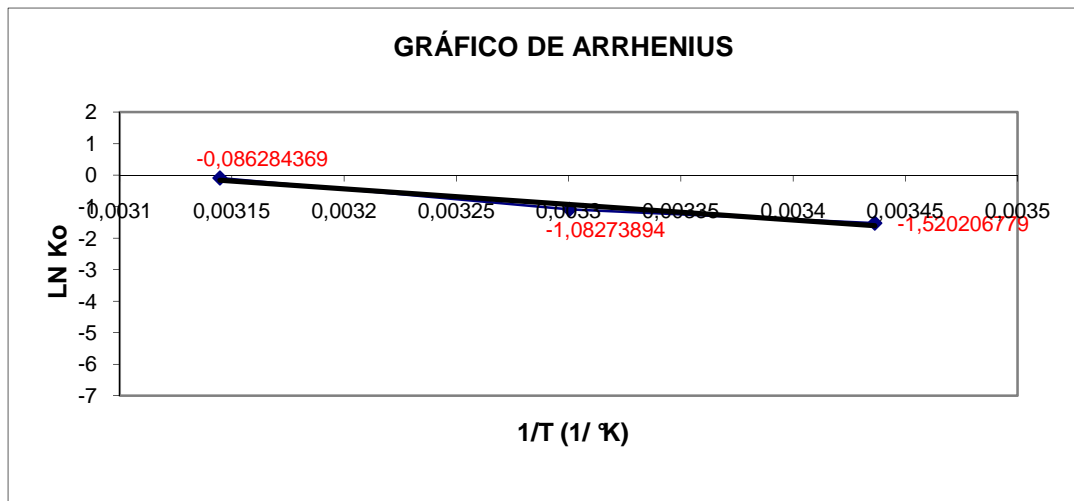
Fuente: Autora

Figura 14. Concentración vs. Tiempo (Lote N°3)



Fuente: Autora

Figura 15. Gráfico de Arrhenius (Lote N°3)



Fuente: Autora

De acuerdo a los resultados de cada uno de los tres lotes del medicamento Claritromicina polvo para reconstituir suspensión oral, que fueron sometidos a estabilidad se muestra que el producto farmacéutico cumple con el tiempo de vida útil

mínimo de los medicamentos, el mismo que corresponde a 2 años, es decir que no existió degradación del principio activo a las temperaturas y humedades sometidas en el estudio de estabilidad y la concentración del principio activo se mantuvo dentro de las especificaciones que se encuentran en la USP 33 NF 28.

4.7.3 Estabilidad microbiológica

4.7.3.1 Suspensión reconstituida

- **Ambiente Quito**

En la Tabla 58 se muestra el análisis microbiológico realizado en cada uno de los tres lotes de suspensión reconstituida de Claritromicina, en el día 14 luego de su elaboración, en las condiciones ambientales (temperatura y humedad) de la ciudad de Quito.

Tabla 58. Estabilidad Microbiológica de la suspensión reconstituida (Ambiente Quito – día 14)

CONDICIONES: AMBIENTE QUITO				
ENSAYOS	ESPECIFICACIONES	DIA 14		
		LOTE: 011125	LOTE: 021125	LOTE: 031125
Bacterias aerobias mesófilas/g	Máximo 1000 ufc/g	<10 ufc/g	<10 ufc/g	<10 ufc/g
Hongos, mohos y levaduras/g	Máximo 100 ufc/g	<10 ufc/g	<10 ufc/g	<10 ufc/g
<i>Escherichia coli</i> /g	Ausencia	Cumple	Cumple	Cumple
<i>Staphylococcus aureus</i> /g	Ausencia	Cumple	Cumple	Cumple
<i>Pseudomona aeruginosa</i> /g	Ausencia	Cumple	Cumple	Cumple
<i>Salmonella sp</i> /g	Ausencia	Cumple	Cumple	Cumple

Fuente: Autora

- **Temperatura: 30 °C ± 2 °C y Humedad Relativa: 70% ± 5%**

En la Tabla 59 se muestra el análisis microbiológico realizado en cada uno de los tres lotes de suspensión reconstituida de Claritromicina, en el día 14 luego de su elaboración, en las siguientes condiciones ambientales: Temperatura: 30 °C ± 2 °C y Humedad Relativa: 70% ± 5%.

Tabla 59. Estabilidad Microbiológica de la suspensión reconstituida (Temperatura: 30 °C ± 2 °C y Humedad Relativa: 70% ± 5% - día 14)

TEMPERATURA: 30°C ± 2°C Y HUMEDAD RELATIVA: 70% ± 5%				
ENSAYOS	ESPECIFICACIONES	DIA 14		
		LOTE: 011125	LOTE: 021125	LOTE: 031125
Bacterias aerobias mesófilas/g	Máximo 1000 ufc/g	<10 ufc/g	<10 ufc/g	<10 ufc/g
Hongos, mohos y levaduras/g	Máximo 100 ufc/g	<10 ufc/g	<10 ufc/g	<10 ufc/g
<i>Escherichia coli</i> /g	Ausencia	Cumple	Cumple	Cumple
<i>Staphylococcus aureus</i> /g	Ausencia	Cumple	Cumple	Cumple
<i>Pseudomona aeruginosa</i> /g	Ausencia	Cumple	Cumple	Cumple
<i>Salmonella sp</i> /g	Ausencia	Cumple	Cumple	Cumple

Fuente: Autora

▪ **Temperatura: 45 °C ± 2 °C y Humedad Relativa: 75% ± 5%**

En la Tabla 60 se muestra el análisis microbiológico realizado en cada uno de los tres lotes de suspensión reconstituida de Claritromicina, en el día 14 luego de su elaboración, en las siguientes condiciones ambientales: Temperatura: 45 °C ± 2 °C y Humedad Relativa: 75% ± 5%

Tabla 60. Estabilidad Microbiológica de la suspensión reconstituida (Temperatura: 45 °C ± 2 °C y Humedad Relativa: 75% ± 5% - día 14)

TEMPERATURA: 45°C ± 2°C Y HUMEDAD RELATIVA: 75% ± 5%				
ENSAYOS	ESPECIFICACIONES	DIA 14		
		LOTE: 011125	LOTE: 021125	LOTE: 031125
Bacterias aerobias mesófilas/g	Máximo 1000 ufc/g	<10 ufc/g	<10 ufc/g	<10 ufc/g
Hongos, mohos y levaduras/g	Máximo 100 ufc/g	<10 ufc/g	<10 ufc/g	<10 ufc/g
<i>Escherichia coli</i> /g	Ausencia	Cumple	Cumple	Cumple
<i>Staphylococcus aureus</i> /g	Ausencia	Cumple	Cumple	Cumple
<i>Pseudomona aeruginosa</i> /g	Ausencia	Cumple	Cumple	Cumple
<i>Salmonella sp</i> /g	Ausencia	Cumple	Cumple	Cumple

Fuente: Autora

4.7.3.2 Polvo para reconstituir la suspensión oral

▪ **Ambiente Quito**

❖ **Mes 1**

En la Tabla 61 se muestra el análisis microbiológico realizado en cada uno de los tres lotes piloto del polvo para reconstituir la suspensión oral de Claritromicina, en el primer mes de su elaboración; en las condiciones ambientales (temperatura y humedad) de la ciudad de Quito.

Tabla 61. Estabilidad Microbiológica del polvo para reconstituir la suspensión oral (Ambiente Quito – Mes 1)

CONDICIONES: AMBIENTE QUITO				
ENSAYOS	ESPECIFICACIONES	MES 1		
		LOTE: 011125	LOTE: 021125	LOTE: 031125
Bacterias aerobias mesófilas/g	Máximo 1000 ufc/g	<10 ufc/g	<10 ufc/g	<10 ufc/g
Hongos, mohos y levaduras/g	Máximo 100 ufc/g	<10 ufc/g	<10 ufc/g	<10 ufc/g
<i>Escherichia coli</i> /g	Ausencia	Cumple	Cumple	Cumple
<i>Staphylococcus aureus</i> /g	Ausencia	Cumple	Cumple	Cumple
<i>Pseudomona aeruginosa</i> /g	Ausencia	Cumple	Cumple	Cumple
<i>Salmonella sp</i> /g	Ausencia	Cumple	Cumple	Cumple

Fuente: Autora

❖ **Mes 2**

En la Tabla 62 se muestra el análisis microbiológico realizado en cada uno de los tres lotes piloto del polvo para reconstituir la suspensión oral de Claritromicina, en el segundo mes de su elaboración; en las condiciones ambientales (temperatura y humedad) de la ciudad de Quito.

Tabla 62. Estabilidad Microbiológica del polvo para reconstituir la suspensión oral (Ambiente Quito – Mes 2)

CONDICIONES: AMBIENTE QUITO				
ENSAYOS	ESPECIFICACIONES	MES 2		
		LOTE: 011125	LOTE: 021125	LOTE: 031125
Bacterias aerobias mesófilas/g	Máximo 1000 ufc/g	<10 ufc/g	<10 ufc/g	<10 ufc/g
Hongos, mohos y levaduras/g	Máximo 100 ufc/g	<10 ufc/g	<10 ufc/g	<10 ufc/g
<i>Escherichia coli</i> /g	Ausencia	Cumple	Cumple	Cumple
<i>Staphylococcus aureus</i> /g	Ausencia	Cumple	Cumple	Cumple
<i>Pseudomona aeruginosa</i> /g	Ausencia	Cumple	Cumple	Cumple
<i>Salmonella sp</i> /g	Ausencia	Cumple	Cumple	Cumple

Fuente: Autora

❖ **Mes 3**

En la Tabla 63 se muestra el análisis microbiológico realizado en cada uno de los tres lotes piloto del polvo para reconstituir la suspensión oral de Claritromicina, en el tercer mes de su elaboración; en las condiciones ambientales (temperatura y humedad) de la ciudad de Quito.

Tabla 63. Estabilidad Microbiológica del polvo para reconstituir la suspensión oral (Ambiente Quito – Mes 3)

CONDICIONES: AMBIENTE QUITO				
ENSAYOS	ESPECIFICACIONES	MES 3		
		LOTE: 011125	LOTE: 021125	LOTE: 031125
Bacterias aerobias mesófilas/g	Máximo 1000 ufc/g	<10 ufc/g	<10 ufc/g	<10 ufc/g
Hongos, mohos y levaduras/g	Máximo 100 ufc/g	<10 ufc/g	<10 ufc/g	<10 ufc/g
<i>Escherichia coli</i> /g	Ausencia	Cumple	Cumple	Cumple
<i>Staphylococcus aureus</i> /g	Ausencia	Cumple	Cumple	Cumple
<i>Pseudomona aeruginosa</i> /g	Ausencia	Cumple	Cumple	Cumple
<i>Salmonella sp</i> /g	Ausencia	Cumple	Cumple	Cumple

Fuente: Autora

▪ **Temperatura: 30 °C ± 2 °C y Humedad Relativa: 70% ± 5%**

❖ **Mes 1**

En la Tabla 64 se muestra el análisis microbiológico realizado en cada uno de los tres lotes piloto del polvo para reconstituir la suspensión oral de Claritromicina, en el primer mes de su elaboración; sometidos a las siguientes condiciones ambientales: Temperatura: 30 °C ± 2 °C y Humedad Relativa: 70% ± 5%.

Tabla 64. Estabilidad Microbiológica del polvo para reconstituir la suspensión oral (Temperatura: 30 °C ± 2 °C y Humedad Relativa: 70% ± 5%– Mes 1)

TEMPERATURA: 30°C ± 2°C Y HUMEDAD RELATIVA: 70% ± 5%				
ENSAYOS	ESPECIFICACIONES	MES 1		
		LOTE: 011125	LOTE: 021125	LOTE: 031125
Bacterias aerobias mesófilas/g	Máximo 1000 ufc/g	<10 ufc/g	<10 ufc/g	<10 ufc/g
Hongos, mohos y levaduras/g	Máximo 100 ufc/g	<10 ufc/g	<10 ufc/g	<10 ufc/g
<i>Escherichia coli</i> /g	Ausencia	Cumple	Cumple	Cumple
<i>Staphylococcus aureus</i> /g	Ausencia	Cumple	Cumple	Cumple
<i>Pseudomona aeruginosa</i> /g	Ausencia	Cumple	Cumple	Cumple
<i>Salmonella sp</i> /g	Ausencia	Cumple	Cumple	Cumple

Fuente: Autora

❖ **Mes 2**

En la Tabla 65 se muestra el análisis microbiológico realizado en cada uno de los tres lotes piloto del polvo para reconstituir la suspensión oral de Claritromicina, en el segundo mes de su elaboración; sometidos a las siguientes condiciones ambientales: Temperatura: 30 °C ± 2 °C y Humedad Relativa: 70% ± 5%.

Tabla 65. Estabilidad Microbiológica del polvo para reconstituir la suspensión oral (Temperatura: 30 °C ± 2 °C y Humedad Relativa: 70% ± 5%– Mes 2)

TEMPERATURA: 30°C ± 2°C Y HUMEDAD RELATIVA: 70% ± 5%				
ENSAYOS	ESPECIFICACIONES	MES 2		
		LOTE: 011125	LOTE: 021125	LOTE: 031125
Bacterias aerobias mesófilas/g	Máximo 1000 ufc/g	<10 ufc/g	<10 ufc/g	<10 ufc/g
Hongos, mohos y levaduras/g	Máximo 100 ufc/g	<10 ufc/g	<10 ufc/g	<10 ufc/g
<i>Escherichia coli</i> /g	Ausencia	Cumple	Cumple	Cumple
<i>Staphylococcus aureus</i> /g	Ausencia	Cumple	Cumple	Cumple
<i>Pseudomona aeruginosa</i> /g	Ausencia	Cumple	Cumple	Cumple
<i>Salmonella sp</i> /g	Ausencia	Cumple	Cumple	Cumple

Fuente: Autora

❖ **Mes 3**

En la Tabla 66 se muestra el análisis microbiológico realizado en cada uno de los tres lotes piloto del polvo para reconstituir la suspensión oral de Claritromicina, en el tercer mes de su elaboración; sometidos a las siguientes condiciones ambientales: Temperatura: 30 °C ± 2 °C y Humedad Relativa: 70% ± 5%.

Tabla 66. Estabilidad Microbiológica del polvo para reconstituir la suspensión oral (Temperatura: 30 °C ± 2 °C y Humedad Relativa: 70% ± 5%– Mes 3)

TEMPERATURA: 30°C ± 2°C Y HUMEDAD RELATIVA: 70% ± 5%				
ENSAYOS	ESPECIFICACIONES	MES 3		
		LOTE: 011125	LOTE: 021125	LOTE: 031125
Bacterias aerobias mesófilas/g	Máximo 1000 ufc/g	<10 ufc/g	<10 ufc/g	<10 ufc/g
Hongos, mohos y levaduras/g	Máximo 100 ufc/g	<10 ufc/g	<10 ufc/g	<10 ufc/g
<i>Escherichia coli</i> /g	Ausencia	Cumple	Cumple	Cumple
<i>Staphylococcus aureus</i> /g	Ausencia	Cumple	Cumple	Cumple
<i>Pseudomona aeruginosa</i> /g	Ausencia	Cumple	Cumple	Cumple
<i>Salmonella sp</i> /g	Ausencia	Cumple	Cumple	Cumple

Fuente: Autora

- **Temperatura: 45 °C ± 2 °C y Humedad Relativa: 75% ± 5%**

❖ **Mes 1**

En la Tabla 67 se muestra el análisis microbiológico realizado en cada uno de los tres lotes piloto del polvo para reconstituir la suspensión oral de Claritromicina, en el primer mes de su elaboración; sometidos a las siguientes condiciones ambientales: Temperatura: 45°C ± 2 °C y Humedad Relativa: 75% ± 5%.

Tabla 67. Estabilidad Microbiológica del polvo para reconstituir la suspensión oral (Temperatura: 45 °C ± 2 °C y Humedad Relativa: 75% ± 5%– Mes 1)

TEMPERATURA: 45°C ± 2°C Y HUMEDAD RELATIVA: 75% ± 5%				
ENSAYOS	ESPECIFICACIONES	MES 1		
		LOTE: 011125	LOTE: 021125	LOTE: 031125
Bacterias aerobias mesófilas/g	Máximo 1000 ufc/g	<10 ufc/g	<10 ufc/g	<10 ufc/g
Hongos, mohos y levaduras/g	Máximo 100 ufc/g	<10 ufc/g	<10 ufc/g	<10 ufc/g
<i>Escherichia coli</i> /g	Ausencia	Cumple	Cumple	Cumple
<i>Staphylococcus aureus</i> /g	Ausencia	Cumple	Cumple	Cumple
<i>Pseudomona aeruginosa</i> /g	Ausencia	Cumple	Cumple	Cumple
<i>Salmonella sp</i> /g	Ausencia	Cumple	Cumple	Cumple

Fuente: Autora

❖ **Mes 2**

En la Tabla 68 se muestra el análisis microbiológico realizado en cada uno de los tres lotes piloto del polvo para reconstituir la suspensión oral de Claritromicina, en el segundo mes de su elaboración; sometidos a las siguientes condiciones ambientales: Temperatura: 45°C ± 2 °C y Humedad Relativa: 75% ± 5%.

Tabla 68. Estabilidad Microbiológica del polvo para reconstituir la suspensión oral (Temperatura: 45 °C ± 2 °C y Humedad Relativa: 75% ± 5%– Mes 2)

TEMPERATURA: 45°C ± 2°C Y HUMEDAD RELATIVA: 75% ± 5%				
ENSAYOS	ESPECIFICACIONES	MES 2		
		LOTE: 011125	LOTE: 021125	LOTE: 031125
Bacterias aerobias mesófilas/g	Máximo 1000 ufc/g	<10 ufc/g	<10 ufc/g	<10 ufc/g
Hongos, mohos y levaduras/g	Máximo 100 ufc/g	<10 ufc/g	<10 ufc/g	<10 ufc/g
<i>Escherichia coli</i> /g	Ausencia	Cumple	Cumple	Cumple
<i>Staphylococcus aureus</i> /g	Ausencia	Cumple	Cumple	Cumple
<i>Pseudomona aeruginosa</i> /g	Ausencia	Cumple	Cumple	Cumple
<i>Salmonella sp</i> /g	Ausencia	Cumple	Cumple	Cumple

Fuente: Autora

❖ Mes 3

En la Tabla 69 se muestra el análisis microbiológico realizado en cada uno de los tres lotes piloto del polvo para reconstituir la suspensión oral de Claritromicina, en el tercer mes de su elaboración; sometidos a las siguientes condiciones ambientales: Temperatura: 45°C ± 2 °C y Humedad Relativa: 75% ± 5%.

Tabla 69. Estabilidad Microbiológica del polvo para reconstituir la suspensión oral (Temperatura: 45 °C ± 2 °C y Humedad Relativa: 75% ± 5%– Mes 3)

TEMPERATURA: 45°C ± 2°C Y HUMEDAD RELATIVA: 75% ± 5%				
ENSAYOS	ESPECIFICACIONES	MES 3		
		LOTE: 011125	LOTE: 021125	LOTE: 031125
Bacterias aerobias mesófilas/g	Máximo 1000 ufc/g	<10 ufc/g	<10 ufc/g	<10 ufc/g
Hongos, mohos y levaduras/g	Máximo 100 ufc/g	<10 ufc/g	<10 ufc/g	<10 ufc/g
<i>Escherichia coli</i> /g	Ausencia	Cumple	Cumple	Cumple
<i>Staphylococcus aureus</i> /g	Ausencia	Cumple	Cumple	Cumple
<i>Pseudomona aeruginosa</i> /g	Ausencia	Cumple	Cumple	Cumple
<i>Salmonella sp</i> /g	Ausencia	Cumple	Cumple	Cumple

Fuente: Autora

Según los resultados mostrados de la estabilidad microbiológica a la que fue sometida el producto, de acuerdo a los parámetros establecidos en la USP 33 NF 28, el medicamento cumple con especificaciones, ya que no hubo crecimiento de bacterias: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomona aeruginosa* ni *Salmonella sp.*; y hubo un crecimiento menor a 10 unidades formadoras de colonias de bacterias aerobias mesófilas, así como de hongos, mohos y levaduras.

4.8 TRÁMITE DE REGISTRO SANITARIO

4.8.1 Formulario de solicitud (Ver Anexo 8.4)

4.8.2 Carpetas a presentar:

4.8.2.1 Carpeta Departamento Técnico

Presentar documentos originales de:

- Solicitud (Ver Anexo 8.4)
- Interpretación del Código de lote (Ver Anexo 8.5)
- Fichas de Estabilidad Química y Microbiológica (Ver puntos 4.7.1 y 4.7.3)
- Certificado de Análisis de Control de Calidad del lote en trámite (Ver Anexo 8.7)
- Certificado de Análisis del Estándar con declaración de la pureza y fecha de expiración. Cantidad enviada 0,5 g (2 frascos) (Ver Anexo 8.1)
- Metodología Analítica Química y Microbiológica (Ver puntos 3.3.1 y 3.3.2)
- Especificaciones del Producto Terminado (Ver punto 4.3.1 y 4.3.2)
- Especificaciones de las Materias Primas (Ver puntos 4.1.1 y 4.1.2)
- Especificaciones del Material de Envase y Empaque (Ver Anexo 8.10)
- Descripción del Procedimiento de Manufactura (Ver punto 3.5.2)
- Justificación de la Fórmula de Composición (Ver punto 4.5.1)
- Formato provisional de Etiquetas Externa, Interna e Inserto (Ver Anexo 8.6)
- Muestras en envase original (*12 frascos*).

4.8.2.2 Carpeta Departamento Químico

Presentar copias de:

- Solicitud
- Interpretación del Código de lote
- Ficha de Estabilidad Físico-Química
- Certificado de Análisis Químico de Control de Calidad del lote en trámite.
- Certificado de Análisis del Estándar.
- Metodología Analítica Química.
- Especificaciones del Producto Terminado.
- Especificaciones de las Materias Primas.
- Especificaciones del Material de Envase.
- Descripción del Procedimiento de Manufactura.
- Formato Provisional de Etiqueta Externa, Interna e Inserto.

Nota: Los requerimientos de esta carpeta se encuentran justificados en la carpeta N° 1 (Departamento Técnico)

4.8.2.3 Carpeta Departamento Microbiológico

Presentar copias de:

- Solicitud
- Interpretación del Código de lote
- Ficha Microbiológica de Estabilidad
- Certificado de Análisis Microbiológico de Control de Calidad del lote en trámite.
- Certificado de Análisis del Estándar.
- Metodología Analítica Microbiológica del Producto Terminado.
- Especificaciones Microbiológicas y Límites de Tolerancia. (Ver punto 4.3.2)
- Formato Provisional de Etiquetas Externa, Interna e Inserto.

Nota: Los requerimientos de esta carpeta se encuentran justificados en la carpeta N° 1 (Departamento Técnico)

4.8.2.4 Carpeta Departamento Farmacología

Presentar copias de:

- Solicitud
- Justificación de la Fórmula de Composición.
- Monografía Clínica Farmacológica. (Ver punto 4.1.1)
- Formato Provisional de Etiquetas Externa, Interna e Inserto

Nota: Los requerimientos de esta carpeta se encuentran justificados en la carpeta N° 1 (Departamento Técnico)

4.8.2.5 Carpeta Departamento Legal

Presentar copias de:

- Solicitud
- Copia del ingreso de los documentos legales
- Fórmula de Composición. (Ver Anexo 8.9)
- Formato provisional de etiquetas: externa, interna e inserto (copia).

Nota: Los requerimientos de esta carpeta se encuentran justificados en la carpeta N° 1 (Departamento Técnico)

4.8.3 Cantidad de muestras para obtención del Registro Sanitario

(12 frascos)

4.8.4 Listado de Registro de Medicamentos

Polvo para reconstituir suspensión oral de Claritromicina

250 mg/5mL

Suspensión reconstituida: 50 mL

5. CONCLUSIONES

- 5.1 La práctica prolongada en la Industria Farmacéutica proporciona una amplia gama de experiencias y conocimientos del trabajo realizado por el Bioquímico Farmacéutico en los distintos departamentos en los cuales puede desempeñarse, ya que es un profesional idóneo con una sólida formación.
- 5.2 Este tipo de actividad permitió conocer en la práctica cada una de las etapas para desarrollar un medicamento y el estricto control al que es sometido, antes y después de su salida al mercado, además del rol que este profesional desempeña en la Industria.
- 5.3 Con este trabajo se consiguió integrar conocimientos además de aplicarlos a la resolución de problemas que se presentan a cada momento en este tipo de empresas.
- 5.4 Se estableció que una de las etapas previas a la elaboración de una formulación, es el estudio de los excipientes y principios activos así como también su compatibilidad entre ellos; esta denominada preformulación se hace muy importante antes de iniciar con el proceso de formulación, ya que en esta etapa es en donde se conocen tanto propiedades físicas, químicas, así como el comportamiento entre las materias primas.
- 5.5 Se determinó que el mejor agente viscosante usado en este tipo de suspensiones es el Avicel CL-611, una celulosa microcristalina que se caracteriza por sus propiedades tixotrópicas, capaz de lograr que la suspensión reconstituida luego de agitación pueda fluir y ser vertida para su uso, además gracias a la concentración a la que se encuentra el Avicel CL-611 recupera a tiempo su viscosidad aparente evitando la formación de sedimento o la formación de flóculos; claro está que no recupera inmediatamente su estructura viscosa, ya que de ser así no permitiría el vertido de la suspensión.
- 5.6 Se desarrolló una formulación en donde se probó con 3 agentes viscosantes diferentes: Avicel CL-611, Goma Xantán y Avicel RC-591, además se experimentó con varias concentraciones de los mismos y mediante pruebas en

laboratorio se determinó que el agente viscosante Avicel CL-611; cumplió con los parámetros de viscosidad (> 200 cPs), de concentración homogénea del principio activo en el medio acuoso, de factibilidad en el momento de la toma del producto garantizando que la concentración del principio activo es la misma en toda la suspensión reconstituida; de la ausencia de flóculos en la suspensión reconstituida, de lograr que el producto fluyera y pudiese ser vertido luego de agitación y de no recuperar rápidamente su estructura viscosa facilitando tiempo para ser vertido, cumpliendo con propiedades tixotrópicas, ideal para una formulación de suspensión oral, por lo que el paciente siempre ingerirá la concentración indicada del medicamento; es decir que mediante estos parámetros que se han medido, para la suspensión oral, la fórmula es adecuada para ser producida.

- 5.7 Se escogió el sabor preferido por los panelistas, fruit punch (frutas tropicales) y su concentración (0.5%), esto se realizó a través de un análisis sensorial, con la finalidad de que el producto sea agradable al momento de ingerirlo.
- 5.8 Se escogió el frasco P.E.A.D (polietileno de alta densidad) con jeringa dosificadora graduada para reconstituir la suspensión debido a que es la forma más segura y exacta en el momento de la dosificación, la misma además fue escogida por las personas encuestadas de entre 5 formas para reconstituir: 1) frasco con ranura, 2) frasco y vaso ranurado, 3) dos frascos (uno con el producto y otro con el agua para reconstituir), 4) frasco con cuchara y 5) frasco y jeringa dosificadora graduada. El frasco con ranura, no brinda confiabilidad en el momento de reconstituir la suspensión ya que la etiqueta que lleva la marca del lugar donde debe llegar la suspensión reconstituida; por cualquier razón, no siempre coincidirá en el mismo sitio en el que debería encontrarse adherida en el frasco y habría una reconstitución inadecuada. La presentación del frasco con vaso ranurado, tampoco es factible ya que el vaso no proporciona la facilidad para medir diferentes volúmenes. La presentación de los dos frascos, no ofrece exactitud en las dosificaciones ya que no contiene un dosificador y además encarecería el costo del producto ya que se aumenta un envase más, que sería el que contenga el agua, que por otra parte debería acompañarse de excipientes para asegurar la estabilidad del agua en dicho envase. La presentación del

frasco con cuchara tampoco es factible porque la cuchara resulta una forma inadecuada para reconstituir la suspensión.

- 5.9 Se realizó la validación del método analítico en el polvo para reconstituir la suspensión oral de Claritromicina; el método analítico es usado para realizar el análisis químico del producto terminado, lo que quiere decir que al encontrarse validado, éste es fiable y reproducible, capaz de lograr los resultados esperados de forma constante.
- 5.10 Se determinó que el estudio de estabilidad, en donde el producto terminado fue sometido a condiciones extremas de temperatura y humedad según ICH, proporciona la seguridad de que la forma farmacéutica polvo para reconstituir la suspensión oral de Claritromicina es estable en el tiempo, sin variar sus propiedades físicas ni químicas; cumpliendo según resultados con un tiempo de vida útil de 2 años.
- 5.11 El proyecto contiene todos los requisitos necesarios de un dossier para realizar el trámite para la obtención del registro sanitario, además de que cumple con todos los parámetros según la Farmacopea de los Estados Unidos (USP 33 NF 28). En este proyecto se encuentran los requerimientos que el INH exige, para legalizar la comercialización del producto.

6. RECOMENDACIONES

- 6.1 Para realizar el diseño y desarrollo de un producto farmacéutico, empezar por un estudio de preformulación, con la finalidad de conocer las propiedades que poseen las materias primas con las que se va a trabajar; luego realizar la formulación con ayuda bibliográfica y ensayos en laboratorio, determinar las concentraciones adecuadas de las materias primas en la fórmula, desarrollar el método analítico para el producto terminado, para esto basarse en Farmacopeas oficiales, validar el método para otorgar la seguridad de que los resultados son confiables, reproducibles y trazables, tener en cuenta que el envase es muy importante ya que es la barrera del producto con el medio externo y someter a estabilidad el producto terminado para determinar el tiempo de vida útil del mismo.
- 6.2 Tomar en cuenta que producir lotes en cantidades pequeñas, no es lo mismo que producir lotes de producciones grandes, es por esto que la formulación debe ser consistente, de tal manera que no exista variabilidad en el momento de cambiar el tamaño de un lote de producción.
- 6.3 Contar con proveedores calificados para evitar problemas a futuro con el producto, por ser las materias primas de mala calidad.
- 6.4 Realizar la validación del método analítico del producto terminado, con el fin de asegurar que el mismo es reproducible y trazable.
- 6.5 Para determinar el sabor y la concentración adecuada dentro de una formulación cuya forma farmacéutica sea líquida, realizar pruebas hedónicas, análisis sensoriales; con el fin de que sean las personas a las cuales va dirigido el producto, las que escojan el sabor que más agrada y sea, por lo tanto el más aceptado en el mercado.
- 6.6 Usar agentes viscosantes que cumplan con propiedades tixotrópicas, ya que éstas son la mejor opción para ser usadas en suspensiones orales.

- 6.7 Se recomienda que los proyectos que se realicen a futuro contengan todos los requisitos que justifiquen cada ítem que consta en el trámite de Registro Sanitario, con el fin de que el producto pueda ser comercializado.

7. BIBLIOGRAFÍA

- FDA Guideline on General Principles of Process Validation, May 1987.
- IMS (International Marketing Services) Software Etika Performans V3.0- (Ecuador).
- MINISTERIO DE SALUD. *Guía Clínica Infección Respiratoria Aguda Baja de Manejo Ambulatorio en menores de 5 años*. 1st Ed. 2005.
- Revista Zeitschrift für Chemotherapie. Steinplatz 1.D-10623 Berlin. Profesores H. Lode y R. Stahlmann, editor y coeditor. <http://www.zct-berlin.de/>.
- United States Pharmacopeial Convention. 2010. USP 33 The United States Pharmacopeia NF 28 The National Formulary. Volumen 1. Washington D.C.
- WHO expert committee on specifications for pharmaceutical preparations, 34th report. Good Manufacturing Practices: Guidelines on Validation of Manufacturing Processes (Annex 6). Geneva: World Health Organization, 1996.
- Fauli I Trillo C, Aroztegui M, Azemar N, Barbe C, Bel E, Bustamante P, 1993. Tratado de Farmacia Galénica, primera edición Luzán 5, S.A. de Ediciones. Madrid, pp. 405-422.
- Gaete L, Schatloff O, Bello M, Serrano C, Ceballos V, Anziano F, Solís J, Venegas P, Saavedra I, 2003. Bioequivalencia entre dos formulaciones de Claritromicina en suspensión pediátrica existentes en el mercado chileno. RevChillInfect 20 (3): 178-183.
- GALENO, 2001. Manual del Usuario GALENO. Tecn&ca Especialistas en Buenas Prácticas. Colombia.
- González J, Lim N, Barreto J, Rodríguez M, Pino P. Macrólidos. ACTA MEDICA, Cuba 1998;8(1):71-4.
- Goodman L y Gilman A. LAS BASES FARMACOLÓGICAS DE LA TERAPÉUTICA,

novena edición, Volumen 1. McGraw-Hill Internacional, México, pp. 1205.

- Gutiérrez H, De la Vara R, 2008. Análisis y diseño de experimentos, segunda edición. McGraw-Hill Interamericana editores, S.A. de C.V. México, Cap. 1, 2 y 3.
- Rowe R, Sheskey P and Owen S. Handbook of Pharmaceutical Excipients, quinta edición. Constitution Avenue, NW, Washington, DC 20037-2985, USA, 2006.
- Lieberman H, Rieger M, Banker G, 1996. Pharmaceutical Dosage Form: Disperse Systems, segunda edición. Madison Avenue, New York, pp. 243-258.
- Morales M, López G y Ruiz M, 2007. Estudio de estabilidad de suspensiones farmacéuticas de liberación modificada de clorhidrato de morfina. Dpto. de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Granada. Ars Pharm; 48 (2): 157-173.
- Parikh, 2005. Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology. Taylor & Francis Group. Research Triangle Park, North Carolina, U.S.A. Segunda edición.
- Soriano M, Sánchez C, Álvarez J y Holgado M, 2000. Acondicionamiento de medicamentos: funciones y tipos de envasado. Dpto. de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla. Industria Farmacéutica pp. 95-101.
- Yoshioka S y Stella V, 2002. Stability of Drugs and Dosage Forms. National Institute of Health Sciences and The University of Kansas. Kluwer Academic Publishers New York, Boston, Dordrecht, London, Moscow.
- Referencias disponibles en internet:

Burmester J, 2009. Cliente de la industria farmacéutica. Disponible en Web: <http://bitacorafarmacutica.wordpress.com/2009/07/17/%C2%BFquien-es-el-cliente-de-la-industria-farmacutica>

Castillo R, 2005. Administración de medicamentos en niños. Disponible en Web:

<http://www.scribd.com/doc/174804/ADMINISTRACION-DE-MEDICAMENTOS-EN-NINOS>.

Céspedes A y Portal P, 2001. Actualidad y perspectivas de la farmacología de drogas antibacterianas. Disponible en Web: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0138-65571998000200003&script=sci_arttext&lng=es

Marcel G, 2000. La Industria Farmacéutica y su Regulación. Disponible en Web: http://descargas.cervantesvirtual.com/servlet/SirveObras/09254061966870928610046/008587_5.pdf.

Caballero J, 2007. Actualización en farmacología clínica: Macrólidos. Disponible en Web: http://www.mflapaz.com/Revista_6/revista_6_pdf/11%20macrolidos.pdf.

8. ANEXOS

8.1 CERTIFICADOS DE ANÁLISIS DE LA MATERIA PRIMA

8.1.1 Certificado de Análisis de Claritromicina estándar



西安利君制药有限责任公司

XI'AN LIJUN PHARMACEUTICAL CO., LTD.

Address: No. 151 Hancheng Road, Xi'an, Shaanxi Province, 710077, China.

检 验 报 告
CERTIFICATE OF ANALYSIS

Analytic No.	11C-20110112	Report date	2011-1-12	
Product	CLARITHROMYCIN	Packing	25 Kg / drum	
Batch No.	110108	Quantity	150 Kg	
Mfg date	2011-1-11	Expiry date	2016-1	
Test Items	Quality requirement	Test results	Conclusion	
Characteristics	White, crystalline powder	White, crystalline powder	Conforms	
Solubility	Practically insoluble in water, soluble in acetone and in methylene chloride, slightly soluble in methanol	Complies	Conforms	
Identification	Meets the requirements	Meets the requirements	Conforms	
Specific rotation	-89° ~ -95°	-93°	Conforms	
Crystallinity	Meets the requirements	Meets the requirements	Conforms	
pH	7.5 - 10.0	8.6	Conforms	
Water	≤2.0%	0.27%	Conforms	
Residue on ignition	≤0.3 %	0.05%	Conforms	
Heavy metals	≤0.002%	< 0.002%	Conforms	
Residual solvents	Ethanol	≤0.5 %	< 0.5%	Conforms
Assay (on the anhydrous basis)	960 - 1040ug/mg	980ug/mg	Conforms	
Bulk density	/	0.50g/ml	/	
Tapped density	/	0.67g/ml	/	
Conclusion	The above product conforms to USP28.			

Chief of Q.C. Dept. 魏琦 Re-checker 苏格平 Analyst 闫莹

THE BATCH HAS BEEN MANUFACTURED IN FULL COMPLIANCE WITH GMP NUMBER SHAAN K0368 ISSUE DATE DECEMBER 04, 2009 VALIDITY DATE DECEMBER 03, 2014 AND "BATCH PRODUCTION RECORD CHECKED AND APPROVED. NO DEVIATION. NO REWORKING AND REPROCESSING"

8.1.2 CoA de Gránulos de Claritromicina



IND-SWIFT LABORATORIES LIMITED

Works : Vill. Bhagwanpur, Barwala Road, Near Dera Bassi, Distt. S.A.S. Nagar (Mohali), Punjab (India)



CERTIFICATE OF ANALYSIS

Analytical Report No.:	FP-L-100989
Product : Clarithromycin Granules 42% (Suspension Grade)	Ref. SP No. : ANS/FP/011
Lot No. : 0240910017	Lot Size : 200.50 Kg
Mfg. Date : July 2010	Date of Analysis : 23/07/2010
Retest Date : June 2014	Sampled by : Hemant

S.No.	Parameters	Limits	Results
1.	Description	White to off white, tasteless, free flowing granules	Off white, tasteless, free flowing granules
2.	Identification HPLC	Retention time of clarithromycin peak in test preparation should correspond with that of the clarithromycin peak in standard preparation	Retention time of clarithromycin peak in test preparation corresponds with that of the clarithromycin peak in standard preparation
3.	Particle size	More than 90% to be in between 30-80 mesh	93%
4.	pH (0.7% suspension in water : Methanol :: 19:1 after stirring for 30 min.)	3.5 to 6.0	4.9
5.	Loss on drying (at 60°C for 3 hours under vacuum)	Not more than 5.0% w/w	4.7% w/w
6.	Residue on ignition	Not more than 0.5% w/w	0.09% w/w
7.	Heavy metals	Not more than 20 ppm	Less than 20 ppm
8.	Dissolution in 0.1 N HCl	Not more than 10% of Clarithromycin is released in 60 min.	Not detected
9.	Dissolution in phosphate buffer pH 6.8 (HPLC)	Not less than 80% of Clarithromycin is released in 60 min.	93%
10.	Assay (HPLC) (on dried basis)	42.0% w/w \pm 10% or 378 to 462 μ g/mg	39.0% w/w or 390 μ g/mg
11.	Assay (HPLC) (on as such basis)	40.0% w/w \pm 10% or 360 to 440 μ g/mg	37.2% w/w or 372 μ g/mg

Remarks: 1. The above results comply as per Inhouse & Customer's specifications.

2. Sales Order No.: 5511

Date Reported: 31/07/2010

Prepared by
(Quality Control) *Roye*
31/07/10

R.K.
31/07/10

Aswini
31/07/10
Approved by
(Quality Control)


8.1.3 CoA de Avicel CL-611

CONTROL DE CALIDAD

Materias Primas:

Análisis No. 5797

Materia Prima: AVICEL CL-611 (CELULOSA MICROCRISTALINA Y CARBOXIMETILCELULOSA SÓDICA)		
Código: 01.2.413	Cantidad: 80 Kg	Fecha Elaboración: 2006-03-10
Proveedor: FMC	No. Tambores: 1	Fecha Expiración: 2009-03-09
Lote de Proveedor: EN06816342	Ingreso: 3082	
RESULTADOS DEL ANÁLISIS		
Descripción: Polvo grueso o fino, de color blanco o casi blanco, inodoro e insípido, se hincha en agua produciendo una dispersión o un gel blanco y opaco cuando se dispersa.		
Solubilidad: Insoluble en disolventes orgánicos y ácidos diluidos.		
ANÁLISIS	VALORES ENCONTRADOS	VALORES ESTÁNDARES
IDENTIFICACIÓN A	Cumple	Dispersión blanca que no sedimenta con reposo
IDENTIFICACIÓN C	Cumple	No se produce una coloración azul ni púrpura
PÉRDIDA POR SECADO	6.08%	Menor a 6 %, 105°C
pH (SOLUCIÓN 2.6%)	6.01	6.0 - 8.0
TAMAÑO DE PARTÍCULA	0.0%	Malla No. 60: Menor 0.1%
(% Retenido)	53.79%	Malla No. 325: Menor 50%
MICROBIOLÓGICO	Cumple	Según Especificaciones
Análisis según U.S.P.XXIX		
Disposición: APROBADO		Observaciones:
Fecha: 2009 - 12 - 25		



 REALIZADO POR



 REVISADO POR

2009-12-25

8.1.4 CoA de Ácido Cítrico Anhidro



JEBSEN & JESSEN *FB 826*

Jebesen & Jessen (GmbH & Co.) KG · P.O. Box 111313 · 20413 Hamburg

Hanseatic Trade Center · Kehrvieler 11 · 20457 Hamburg
 Telefon: 040/30 14 01 · Telefax: 040/32 70 91
 E-Mail: jj@jebesen-jessen.de · www.jebesen-jessen.de
 Deutsche Bank AG, Hamburg, BLZ 200 700 00, acc.-no. 040 1208
 IBAN: DE 57200700000040120800 · Swift-Code: DEUTDEHH
 USt.-IdNr.: DE 118 900 187 · ILN Nr. 40 15363 000006

Hamburgo, 17.12.2010

C E R T I F I C A D O D E A N A L I S I S

SU PEDIDO : GJJ 2503.01.11
 NUESTRO PEDIDO : 547160
 FACTURA NO. : 1408930
 25 tm Acido Citrico Anhidro Malla 30-100

Product	: Citric Acid Anhydrous BP98USP24
Batch No.	: 201101AF10
Manufacturing Date	: 12,2010
Expiry Date	: 12,2012
Description	: pass the test
Solubility	: pass the test
Identification	: pass the test
Clarity and Colour of Solution	: pass the test
Heavy metal	: 5 ppm max.
Oxalate	: 100 ppm max.
Sulphate	: 50 ppm max.
Readily Carbonizable Substances	: pass the test
Residues on ignition	: 0.02 %
Water	: 0.10 %
Content	: 99.90 %
Aluminium	: 0.2 ppm max.
Bacterial endotoxins	: 0.5 I.U./mg max.
Organic Volatilization Impurity	: pass the test
Arsenic	: 0.5 ppm max.

- Analysis as received from our supplier -

JEBSEN & JESSEN (GmbH & Co.) KG

O. abo

8.1.5 CoA de Aerosil 200

Certificate of Analysis

according to EN 10 204-3.1



Certificate No.: 2198491

RESIQUIM S.A.
 CALLE DR. HONORATO VAZQUEZ
 SOLAR 13 MZ 9 KM 9 1/2
 RUC. NO.: 0990854092001
 EC GUAYAQUIL - ECUADOR
 Ecuador

Destination:

RESIQUIM S.A.
 CALLE DR. HONORATO VAZQUEZ
 SOLAR 13 MZ 9 KM 9 1/2
 RUC. NO.: 0990854092001
 EC. GUAYAQUIL - ECUADOR
 Ecuador

Material:

Evonik Degussa Antwerpen NV
 Tijsmanstunnel West
 2040 Antwerpen

AEROSIL® 200

Material No.: 23.8014.0000.09
Material No., Bulk: 23.8014.0000.00
Spec. No.: 1220/1
Valid from: 07/10/1998
Spec. title: Standard
Customer No.: 612890
Order No.: 32036424/1
Delivery Note No.: 44414229/1
Date of Delivery: 06/09/2010
Shipment: Ocean precar.truck
Quantity: 1980 KG
Customer Order No.: 181/10
Control/Lot No.: 3750072920

Product specification

Test Methods/Properties	Units	Specification Limits	Actual Values
663/0100 Specific surface area (BET)	m ² /g	200 (175 - 225)	207
663/0200 pH		3,7 - 4,7	4,2
663/0200 in 4% dispersion			
663/0300 Moisture	%	<= 1,5	0,2
663/0300 2 hours at 105°C			
663/0501 SiO ₂ -content (1)	%	>= 99,8	100,0
663/ (1) based on ignited material			

Production: 06/08/2010

Expiry Date: 06/08/2012

06/08/2010

R. Baeckelmans
 Quality Responsible FK

This document is computer printed and therefore without signature.

The data given above reflect the results of our internal quality tests. We do not hereby make any express or implied warranty, whether of quality or of fitness for any specific purpose. All warranty claims are subject to the terms of contract and to our "General terms of sale and delivery". All values refer to the material when leaving the plant.

8.1.6 CoA de Benzoato de Sodio

#13 181

DSM Special Products B.V. **ORIGINAL**

Page 1 / 2

Residuum S.A.
 RUC: 0990854092001
 Direction: Lollizaciones Inmaconsa
 Calle Doctor Honorato Vasquez
 Solar 13 Manzana 9
 GUAYAQUIL
 ECUADOR

Certificate of Conformity

Print Date: 22.10.2009
 Your Purchase Order: GDS 2207.09.09
 Production in Week of: 12.10.2009
 Delivery: 2198586
 Expiry Date: 11.10.2012
 Batch: 0942

PUROX S Grains - pure grade sodium benzoate

CAS Nr: [532-32-1]
 EINECS Nr: 208-534-8

Quantity: 13.750 KG

Characteristic	Spec. Range	Unit	Value
Product specification			
Assay (on dried product) (1)	99.9 min	%(m/m)	>99.9
Loss on drying	1.0 max	%(m/m)	<1.0
Color (of a 10% (m/m) solution in water)	10 max	APHA	<5
Acidity	0.40 max	mg NaOH/g	<0.40
Alkalinity	0.37 max	mg HCl/g	<0.37
Phenol	2 max	mg/kg	<2
Insoluble matter	to pass test		passes test
Taste and odor	no off-taste or odor		passes test
Heavy metals			passes test
Iron	<10	mg/kg	<10
Mercury	<1	mg/kg	<1
Sulphate	<0.1	mg/kg	<0.1
Chloride	<50	mg/kg	<50
Halogenated compounds	<25	mg/kg	<25
Total chlorine	<50	mg/kg	<50
Turbidity (of a 10% (m/m) solution in water)	<75	mg/kg	<75
Optical density	<0.5	NTU	<0.5
Oxidizable substances	<0.10	ml 0.02 mol KMnO4/g	<0.10
Organic volatile impurities	to pass test		passes test
Polycyclic acids	to pass test		passes test
Sodium phthalate	<0.005	%(m/m)	<0.005

Purox S grains, pure grade sodium benzoate contains <1 mg/kg: Ag, As, Bi, Cd, Co, Cr, Cu, Mn, Ni, Pb, Sb, Sn, Zn.

All tests are performed according to DSM Methods of Analysis (latest edition).
 D Assay = 100% Total organic impurities

This material meets the latest requirements of FCC, USP/NF, EP, BP, JP, E21

BEA Chemicals registration number: 05-2114478613-42-0000
 Country of Origin of goods: The Netherlands

Address: Communication:

8.1.7 CoA de Saborizante Fruit Punch



EXTRACTOS ANDINOS C.A.
QUITO-ECUADOR

SPECIFICATION SHEET
DOCUMENT TECHNIQUE
BOLETIN TECNICO

BOX: 17, 19, 007 Fax: 593-2-673401 P.B.X.: 2675365 - 2673301
E-mail: ventas.sierra@extractosandinos.com

SEÑORES

QUITO

CERTIFICADO DE ANÁLISIS

PRODUCTO: FRUIT POUNÇH S.D. SG-3003
LOTE: 12754
FECHA: 25-06-10

FECHA ELABORACIÓN: 06-2010
FECHA CADUCIDAD: 06-2011

APARIENCIA: POLVO FINO DE COLOR CREMA
OLOR Y SABOR: FRUTAL CARACTERISTICO
SOLUBILIDAD: COMPLETAMENTE SOLUBLE EN AGUA
DENSIDAD APARENTE: 0.38g/ml
VOLATILES: 2.73% '

Ing. Nancy Montesdeoca P.
JEFE DE CONTROL DE CALIDAD



8.1.8 CoA de Azúcar pulverizada

Levapan del Ecuador S.A.

RPCC-002-09 CERTIFICADO DE CALIDAD

FECHA: 2010-12-24

PRODUCTO: AZUCAR MICROPULVERIZADA 12.5Kg TIPO 1

LOTE: 039

FECHA DE FABRICACION: 2010 - 12

FECHA DE VENCIMIENTO: 2011 - 12

ENSAYOS	RESULTADOS	ESPECIFICACIONES
Físico – Químicos		
Humedad	0,06	máximo 0,50
Granulometría	98,3	90,0 - 100,0 % Retención en (Tamiz N° 200 = 75 um)
Bacteriológicos		
Aerobios Mesófilos por g.	< 10 ufc/g	0 – 60 ufc/g
Coliformes Totales por g.	< 10 ufc/g	0 – 20 ufc/g
E. Coli por g.	Negativo ufc/g	Negativo
Hongos por g.	< 10 upm/g	0 – 60 upm/g

Atentamente,

Dra. Nelly Narváez E
JEFE DE CONTROL DE CALIDAD

8.2 FOTOS DE EQUIPOS E INSTRUMENTOS UTILIZADOS:

8.2.1 Balanza analítica de precisión. Marca: Mettler Toledo. Modelo: PB503-S



8.2.2 HPLC. Marca: DIONEX. Modelo: ULTIMATE 3000



8.2.3 Pontenciómetro/conductímetro. Marca: Mettler Toledo. Modelo: MPC 227



8.2.4 Disolutor. Marca: Hanson Research. Modelo: SR8 Plus 73-100-110



8.2.5 Viscosímetro Brookfield. Marca: Instrumental Parsec. Modelo: LVF.



8.2.6 Ultrasonido. Marca: BRANSON. Modelo: 3510 MTH.



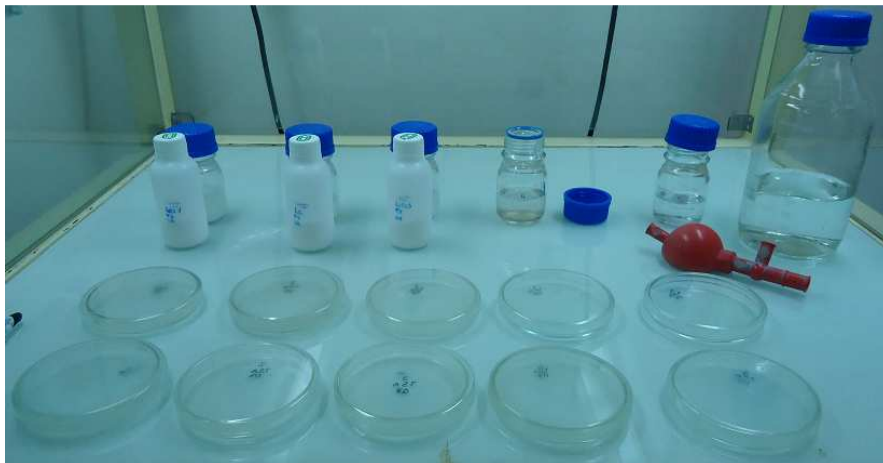
8.2.7 Balanza electrónica. Marca: TOR-REY Modelo: EQM-400/800.



8.2.8 Mezclador en V. Marca: LAWES. Modelo: MK 100 FCV 522.



8.2.9 Estufa (Análisis microbiológico)



8.3 LOTES DE PRODUCCIÓN

8.3.1 Lote 1: 011125

8.3.2 Lote 2: 021125

8.3.3 Lote 3: 031125



8.4 SOLICITUD DE TRÁMITE DE REGISTRO SANITARIO

SOLICITUD DE TRÁMITE DE REGISTRO SANITARIO

PARA MEDICAMENTOS DE FABRICACIÓN NACIONAL

Quito, 04 de Mayo del 2011

Señor:

**DIRECTOR NACIONAL DEL INSTITUTO NACIONAL DE HIGIENE Y MEDICINA
TROPICAL Dr. LEOPOLDO IZQUIETA PÉREZ**

Presente.-

De conformidad con el artículo 137 de la Ley Orgánica de Salud y del Reglamento Sustitutivo de Registro Sanitario para medicamentos en general vigente, solicito a

Usted la INSCRIPCIÓN/REINSCRIPCIÓN en el Registro Sanitario del siguiente producto:

1. **NOMBRE DEL PRODUCTO:** Claritromicina 250 mg/ 5 mL Polvo para Reconstituir Suspensión Oral
2. **NOMBRE GENÉRICO O DCI DEL O DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS:**
Claritromicina
3. **NOMBRE QUÍMICO DEL PRINCIPIO ACTIVO SEGÚN CAS / NÚMERO DE REGISTRO SEGÚN CAS:**
6-(4-dimetilamino-3-hidroxi- 6-metil-tetrahidropiran-2-il) oxi-14-etil-12,13-dihidroxi-4-(5-hidroxi-4-metoxi-4,6- dimetil-tetrahidropiran-2-il) oxi-7-metoxi-3,5,7,9,11, 13-hexametil-1- oxaciclotetradecano-2,10-diona. CAS #[81103-11-9]
4. **TIPO DE PRODUCTO:** GENÉRICO (X) DE MARCA ()
5. **CONCENTRACIÓN DEL O DE LOS PRINCIPIOS ACTIVO:**
Claritromicina→250 mg/ 5 mL
6. **LOTE:** 011125, 021125, 031125
7. **FECHA DE ELABORACIÓN:** 01/2011
8. **FECHA DE EXPIRACIÓN:** 01/2013
9. **PERÍODO DE VIDA ÚTIL PROPUESTO (en meses):** 24 Meses
10. **FORMA FARMACÉUTICA:** Polvo para reconstituir Suspensión Oral
11. **DESCRIPCIÓN DE LA FORMA FARMACÉUTICA:** Polvo para reconstituir una suspensión oral de color blanco a ligeramente amarillento, sabor a frutas tropicales (fruit punch), de aspecto uniforme, libre de impurezas visibles.
Suspensión oral reconstituida con gránulos con cubierta entérica visibles, de color blanco a ligeramente amarillento, sabor a frutas tropicales, de aspecto uniforme.

12. FÓRMULA CUALI- CUANTITATIVA DEL PRODUCTO:

Cada 100 g de polvo para reconstituir suspensión oral contiene:

Principio activo:	
Claritromicina recubierta	21.76 g
equivalente a Claritromicina	8.08 g
Excipientes:	
Sacarosa (Azúcar pulverizada)	73.63 g
Celulosa microcristalina (Avicel CL-611)	2.51 g
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200)	0.81 g
Saborizante en polvo fruit punch	0.81 g
Benzoato de sodio	0.16 g
Ácido cítrico	0.32 g

La materia prima Claritromicina recubierta tiene una potencia de 39%, por lo que se ajusta el peso de la misma.

13. FORMAS DE PRESENTACIÓN:**Presentación Comercial:**

Caja x frasco x 30.909 g de polvo para reconstituir 50 mL de suspensión oral + jeringa dosificadora.

14. DESCRIPCIÓN DEL ENVASE:

ENVASE EXTERNO / SECUNDARIO: Caja de cartulina

ENVASE INTERNO INMEDIATO / PRIMARIO: Frasco P.E.A.D (polietileno de alta densidad), de color blanco con tapa de polipropileno de color blanco y liner de color azul + jeringa dosificadora, graduada hasta 5 mL.

15. CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO O CONSERVACIÓN: Conservar a temperatura no mayor de 30°C y protegida de la humedad.

16. VÍAS DE ADMINISTRACIÓN: Oral

17. CLASIFICACIÓN DEL PRODUCTO:

Polifármaco () Bifármaco () Monofármaco (x)

INDIQUE SI PERTENECE O NO AL CUADRO NACIONAL DE MEDICAMENTOS BÁSICOS:

Pertenece: Si () No ()

ES DE USO CONTROLADO: SI () NO ()

ES OFICIAL () ES NO OFICIAL ()

Si es oficial señale el Texto en el que se encuentra:

Farmacopea de E. U. A.:........Francesa:.....Internacional:.....Otra:.....

18. FORMA DE VENTA: Venta Libre:.....Venta bajo Receta Médica:

19. DATOS DEL O LOS FABRICANTES:

LABORATORIO FABRICANTE (PRINCIPAL):

Nombre: No aplica

Ciudad: Quito

País: Ecuador

LABORATORIO BAJO LICENCIA DEL CUAL SE FABRICA EL PRODUCTO:

Nombre: No aplica

Ciudad: Quito

País: Ecuador

LABORATORIO TITULAR DEL PRODUCTO:

Nombre: No aplica

Ciudad: Quito

País: Ecuador

20. DATOS DEL SOLICITANTE DEL REGISTRO SANITARIO:

SOLICITANTE DE REGISTRO SANITARIO:

Nombre: No aplica

Dirección domiciliaria:

Ciudad: Quito País: Ecuador

Teléfono: R.U.C.:

Permiso de funcionamiento: No aplica

Adjuntamos los documentos especificados en el Reglamento Sustitutivo de Registro Sanitario de Medicamentos en general vigente:

Atentamente,

Representante Legal

**Químico Farmacéutico/
Bioquímico Farmacéutico Responsable.**

Nº de Registro Profesional (MSP)

Nota: se adjunta 12 muestras en envase original

Solicitud (original) en papel membretado de la empresa solicitante en carpeta Nº 1, 2, 3, 4 y 5 (con firma original)

8.5 INTERPRETACIÓN DEL CÓDIGO DE LOTE

POLVO PARA RECONTITUIR SUSPENSIÓN ORAL DE CLARITROMICINA

LOTE: 011125

01	→	SEMANA DE ELABORACIÓN DEL PRODUCTO
11	→	AÑO DE ELABORACIÓN DEL PRODUCTO
25	→	CODIGO PROPIO DEL PRODUCTO

NOTA: En caso de que tenga que elaborarse 2 o más lotes del mismo producto dentro de una misma semana continuar el código de lote con el número que corresponda a la semana siguiente.

TÉCNICO RESPONSABLE

8.6 FORMATO PROVISIONAL DE ETIQUETAS EXTERNA, INTERNA

Formato provisional de etiquetas	
Requisito	Producto venta bajo receta médica
Nombre genérico	Claritromicina
Concentración del principio activo	Claritromicina 250 mg / 5 mL
Forma Farmacéutica	Polvo para reconstituir suspensión oral
Contenido neto del envase	3.909 g
Fórmula cuali-cuantitativa	Cada 100 g de polvo para reconstituir suspensión oral contiene: Claritromicina.....8.08 g Excipientes c.s.p.....100.00 g
Vía de administración	Oral
Número de código de lote	Espacio para imprimir
Nombre del laboratorio fabricante, ciudad y país	No aplica
Temperatura de almacenamiento	Conservar a temperatura no mayor de 30°C
Fecha de elaboración y expiración	Espacio para imprimir
Número de Registro Sanitario	No aplica
Condiciones de Venta	Producto de Venta Bajo Receta Médica
Nombre del farmacéutico responsable	Diana Romero
Frases Obligatorias 1	Manténgase fuera del alcance de los niños
Frases Obligatorias 2	“Producto de uso delicado , adminístrese por prescripción y bajo vigilancia médica”
Frases Obligatorias 3	“Agitar antes de usar”
Indicaciones, modo de empleo y posología	No aplica

8.7 CERTIFICADO DE ANÁLISIS DE CONTROL DE CALIDAD

Departamento de Control de Calidad:

Certifica:

Que el polvo para reconstituir suspensión oral de Claritromicina de los lotes: 011125, 021125 y 031125 cumple con las especificaciones mencionadas en la Farmacopea de los Estados Unidos USP 33 NF 28. Verificar en las tablas mostradas a continuación:

Análisis Físico-Químico de:

Polvo para reconstituir suspensión oral de Claritromicina:

CONTROL DE CALIDAD				
PARAMETRO:	ESPECIFICACIONES	LOTE: 011125	LOTE: 021125	LOTE: 031125
ASPECTO FÍSICO DEL POLVO:	Polvo para reconstituir una suspensión oral de color blanco a ligeramente amarillento, sabor a frutas tropicales (fruit punch), de aspecto uniforme, libre de impurezas visibles	Cumple	Cumple	Cumple
ASPECTO FÍSICO DE SUSPENSIÓN RECONSTITUIDA:	Suspensión oral reconstituida con gránulos con cubierta entérica visibles, de color blanco a ligeramente amarillento, sabor a frutas tropicales (fruit punch), de aspecto uniforme	Cumple	Cumple	Cumple
pH:	4.0 - 5.4	4.1	4.2	4.0
DENSIDAD:	1.450 - 1.500 g/mL	1.46 g/mL	1.47 g/mL	1.45 g/mL
VISCOSIDAD:	Mayor a 200 cPs	430 cPs	440 cPs	424 cPs
HUMEDAD:	Máximo 2.0 %	1.65%	1.70%	1.64%
PESO MEDIO:	30.909 g \pm 5%	31.104 g	31.304 g	31.195 g
DOSIFICACIÓN CLARITROMICINA:	225.0 - 287.5 mg / 3.0909 g de Polvo (90.0 % - 115.0 %)	255.4 mg / 3.0909 de polvo	254.1 mg / 3.0909 de polvo	255.4 mg / 3.0909 de polvo
BENZOATO DE SODIO:	45.0 - 55.0 mg / frasco (90.0 % - 110.0 %)	53.7 mg / frasco	52.4 mg / frasco	51.2 mg / frasco

Suspensión reconstituida de Claritromicina:

CONTROL DE CALIDAD				
PARAMETRO	ESPECIFICACION	LOTE: 011125	LOTE: 021125	LOTE: 031125
ASPECTO FISICO	Suspensión oral reconstituida con gránulos con cubierta entérica visibles, de color blanco a ligeramente amarillento, sabor a fruit punch, de aspecto uniforme	Cumple	Cumple	Cumple
VOLUMEN	50.0 mL - 52.0 mL	50.5 mL	51 mL	51 mL
pH	4.0 - 5.4	4.4	4.2	4.3
DENSIDAD	1.450 - 1.500 g/mL	1.48g/mL	1.47 g/mL	1.46 g/mL
VISCOSIDAD	Mayor a 200 cPs	429 cPs	437 cPs	426 cPs
CLARITROMICINA	225.0 - 287.5 mg / 5 mL (90.0 % - 115.0 %)	255 mg / 5 mL	254 mg / 5 mL	255 mg / 5 mL
BENZOATO DE SODIO	45.0 - 55.0 mg / frasco (90.0 % - 110.0 %)	53.2 mg / frasco	52.1 mg / frasco	52 mg / frasco

Análisis Microbiológico de:

Polvo para reconstituir suspensión oral de Claritromicina:

CONTROL DE CALIDAD				
ENSAYOS	ESPECIFICACIONES	LOTE: 011125	LOTE: 021125	LOTE: 031125
Bacterias aerobias mesófilas/g	Máximo 1000 ufc/g	<10 ufc/g	<10 ufc/g	<10 ufc/g
Hongos, mohos y levaduras/g	Máximo 100 ufc/g	<10 ufc/g	<10 ufc/g	<10 ufc/g
<i>Escherichia coli</i> /g	Ausencia	Cumple	Cumple	Cumple
<i>Staphylococcus aureus</i> /g	Ausencia	Cumple	Cumple	Cumple
<i>Pseudomona aeruginosa</i> /g	Ausencia	Cumple	Cumple	Cumple
<i>Salmonella sp</i> /g	Ausencia	Cumple	Cumple	Cumple

Suspensión reconstituida de Claritromicina:

CONTROL DE CALIDAD				
ENSAYOS	ESPECIFICACIONES	LOTE: 011125	LOTE: 021125	LOTE: 031125
Bacterias aerobias mesófilas/g	Máximo 1000 ufc/g	<10 ufc/g	<10 ufc/g	<10 ufc/g
Hongos, mohos y levaduras/g	Máximo 100 ufc/g	<10 ufc/g	<10 ufc/g	<10 ufc/g
<i>Escherichia coli</i> /g	Ausencia	Cumple	Cumple	Cumple
<i>Staphylococcus aureus</i> /g	Ausencia	Cumple	Cumple	Cumple
<i>Pseudomona aeruginosa</i> /g	Ausencia	Cumple	Cumple	Cumple
<i>Salmonella sp</i> /g	Ausencia	Cumple	Cumple	Cumple

JEFE DE CONTROL DE CALIDAD

8.8 FÓRMULA DE COMPOSICIÓN:

Cada 100 g de polvo para reconstituir suspensión oral contiene:

Principio activo:	
Claritromicina recubierta	21.76 g
equivalente a Claritromicina	8.08 g
Excipientes:	
Sacarosa (Azúcar pulverizada)	73.63 g
Celulosa microcristalina (Avicel CL-611)	2.51 g
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200)	0.81 g
Saborizante en polvo fruit punch	0.81 g
Benzoato de sodio	0.16 g
Ácido cítrico	0.32 g

La materia prima Claritromicina recubierta tiene una potencia de 39%, por lo que se ajusta el peso de la misma.

8.9 FORMATOS DE ENCUESTAS

8.9.1 Formato de la Encuesta de aceptabilidad del sabor preferido

Nombre: _____

Fecha: _____

A los sabores presentados a continuación, asigne el valor de 1 al más aceptable, 2 a la muestra que le sigue en aceptabilidad, 3 a la que le sigue y así sucesivamente... hasta 8 al menos aceptable

Frambuesa	Mandarina	Naranja	Fruit Punch	Toffee	Tutty Frutty	Piña	Vainilla

8.9.2 Formato de la Encuesta de Elección de la concentración del sabor preferido

NOMBRE: _____

FECHA: _____

Pruebe cada muestra. Indique el grado en que le gusta o le desagrada, haciendo una marca en el espacio correspondiente.

Nota: inicie con la muestra de izquierda a derecha. Debe asignar una marca a cada muestra.

Codigo: 111		Código: 222		Código: 333	
	Me gusta muchísimo		Me gusta muchísimo		Me gusta muchísimo
	Me gusta mucho		Me gusta mucho		Me gusta mucho
	Me gusta moderadamente		Me gusta moderadamente		Me gusta moderadamente
	Me gusta poco		Me gusta poco		Me gusta poco
	No me gusta ni me disgusta		No me gusta ni me disgusta		No me gusta ni me disgusta
	Me disgusta poco		Me disgusta poco		Me disgusta poco
	Me disgusta moderadamente		Me disgusta moderadamente		Me disgusta moderadamente
	Me disgusta mucho		Me disgusta mucho		Me disgusta mucho
	Me disgusta muchísimo		Me disgusta muchísimo		Me disgusta muchísimo
Comentario:		Comentario:		Comentario:	

Asignación de valores para realizar el análisis de resultados en la elección de la concentración del sabor:

- Me gusta muchísimo: 1
 Me gusta mucho: 2
 Me gusta moderadamente: 3
 Me gusta poco: 4
 No me gusta ni me disgusta: 5
 Me disgusta poco: 6
 Me disgusta moderadamente: 7
 Me disgusta mucho: 8
 Me disgusta muchísimo: 9

8.9.3 Formato de la Encuesta de Elección de la forma de reconstituir una suspensión extemporánea

Nombre: _____

Fecha: _____

Realizar la reconstitución con 30 mL de agua (medir el agua con cada uno de los 5 elementos que tiene en frente) y reconstituir las suspensiones extemporáneas contenidas en cada uno de los siguientes frascos, asigne el valor de 1 a la forma más aceptable para reconstituir la suspensión, 2 a la forma que le sigue en aceptabilidad, 3 a la que le sigue y así sucesivamente... hasta 5 al menos aceptable

Frasco con línea marcada	Frasco y vaso ranurados	Frasco y jeringa dosificadora	Dos frascos	Frasco y cuchara

8.10 ESPECIFICACIONES DEL ENVASE

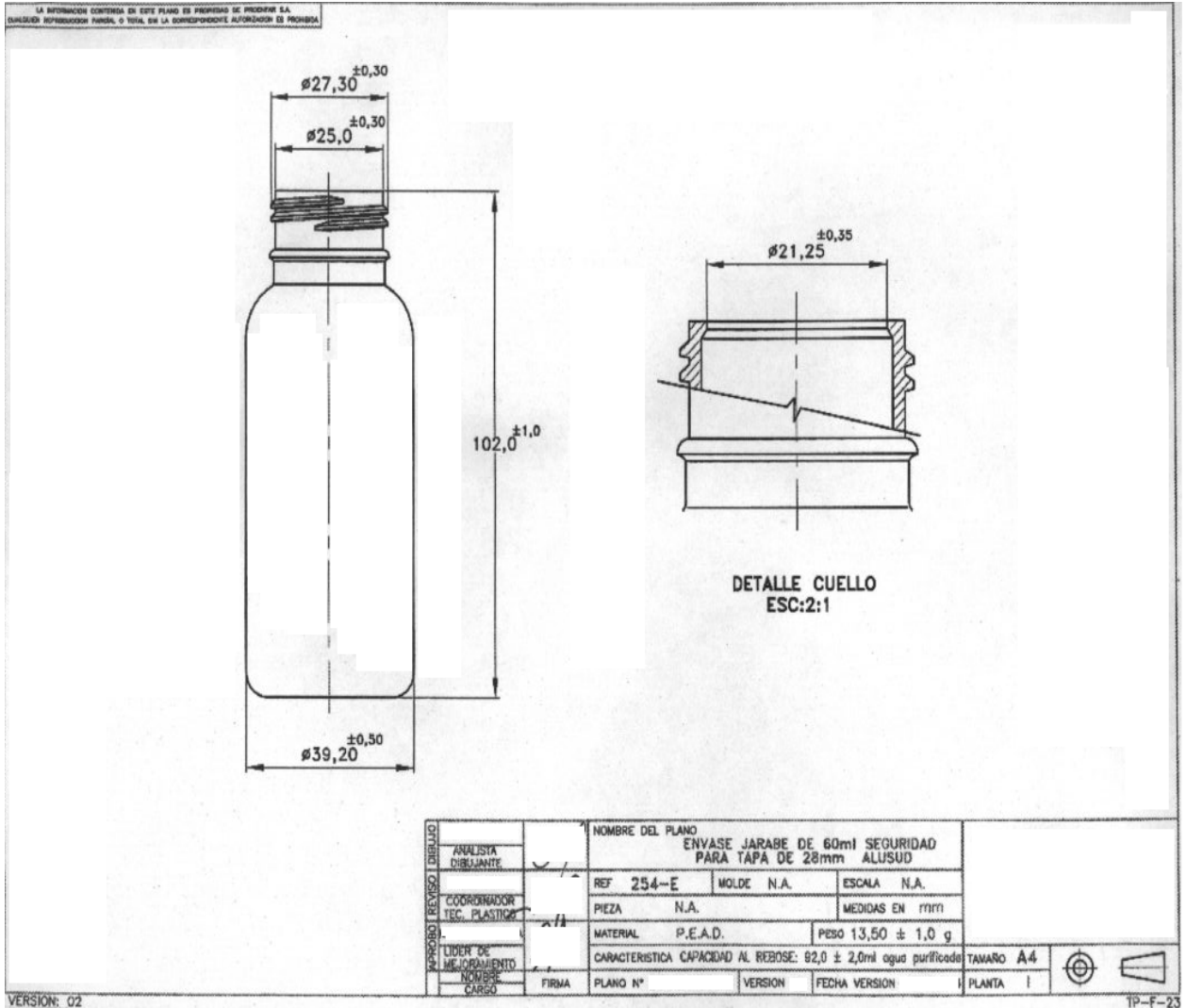
8.10.1 Especificaciones para frascos P.E.A.D. de 60 mL.

PARÁMETROS	ESPECIFICACIONES
Material	Polietileno de alta densidad
Características Dimensionales:	
Altura	102.00 ± 1.00 mm
Diámetro del Cuerpo	39.20 ± 1.00 mm
Diámetro Interior Boca	21.25 ± 0.35 mm
Diámetro Exterior Rosca	27.30 ± 0.30 mm
Diámetro Exterior de la Boca	25.00 ± 0.30 mm
Capacidad de Rebose	92.0 mL ± 2.0 mL
Peso	13.5 g ± 1.00 g
Aspecto	Ausencia de burbujas, trizaduras y/o fisuras
Funcionalidad de ensamble	La tapa no debe girar de su tope, no debe quedar inclinada afectando su aspecto, ni entrar forzada, y no debe presentar sonido durante la operación de roscado.
Hermeticidad al vacío por inmersión	1.30 min. vacío 15 in*Hg
Color	Blanco
Identificación	Corresponde al producto
Descripción del envase	Frasco de polietileno de alta densidad (P.E.A.D.) de 60 mL de color natural uniforme, sin rayaduras, liso en sus paredes.
Retención de anillo de seguridad tapas en el envase	Cumple con características funcionales
Empaque	Correcto (Protege totalmente al producto)

8.10.2 Ficha técnica de frasco P.E.A.D. de 60 mL

FICHA TÉCNICA DE PRODUCTO Envase Jarabe de 60 ml . Seguridad para tapa de 28mm. Alusud Ref: 254-E		Fecha de Emisión	Fecha Versión
		Página 1 de 1	Versión
GENERALIDADES:			
MATERIAL: Polietileno de Alta Densidad COLOR: Según carta de color y estándares aprobados			
CARACTERÍSTICAS DIMENSIONALES:			
Ver plano adjunto No. 254E-34-C (5-feb-04)			
CARACTERÍSTICAS FUNCIONALES:			
PROPIEDAD	ESPECIFICACIÓN		
1. Capacidad para envases	Debe cumplir con la capacidad al rebose incluida en el plano correspondiente.		
2. Funcionalidad de ensamble	La tapa no debe girarse de su tope, ni quedar inclinada afectando notoriamente su aspecto ni entrar forzada, ni presentar sonido durante la operación de roscado.		
3. Hermeticidad al vacío por inmersión	El agua con tensoactivo o azul de metileno no debe penetrar en el envase después de haber estado como mínimo 10 mm por debajo del agua por espacio de 90 +/- 10% s a un vacío de 15 in Hg .		
UNIDAD DE EMPAQUE			
PARÁMETRO	ESPECIFICACIÓN		
CORRUGADO	Cartón		
BOLSA	Polietileno		
UNIDADES POR CAJA	400 *		
* Sujeto a cambios por proceso de normalización			
REVISADO POR:		APROBADO POR:	
JEFE DE CALIDAD FECHA:		LIDER DE GARANTÍA DE CALIDAD FECHA:	
VER-02		GC-F-11	

8.10.3 Plano de envase frasco P.E.A.D. de 60 mL más tapa



9. GLOSARIO

- **API:** Active Pharmaceutical Ingredient
- **Avicel CL-611 y Avicel RC-591:** Agentes viscosantes compuestos por celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica
- **BPM:** Buenas Prácticas de Manufactura
- **CoA:** Certificado de Análisis
- **cP o cPs:** centipoises (unidad de medida de viscosidad)
- **CV:** Coeficiente de variación
- **FDA:** Food and Drug Administration (Administración de Drogas y Alimentos)
- **HPLC:** High-Pressure Liquid Chromatography (Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento)
- **ICH:** International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. (Conferencia Internacional de Armonización de requerimientos técnicos para registro de fármacos para uso humano).
- **IMS:** International Marketing Services (Servicios Internacionales de Marketing)
- **INH:** Instituto Nacional de Higiene y Medicina Tropical “Dr. Leopoldo Izquieta Pérez”
- **IRA:** Infecciones Respiratorias Agudas
- **ISO:** Organización Internacional de Normalización
- **LSD:** Diferencia Mínima Significativa (método utilizado para análisis estadístico)
- **MK:** Agar MacConkey
- **OMS:** Organización Mundial de la Salud
- **P.E.A.D.:** PoliEtileno de Alta Densidad
- **r.p.m.:** revoluciones por minuto
- **SAB:** Agar Sabouraud Dextrosa
- **SIDA:** Síndrome de Inmuno Deficiencia Adquirida
- **TSA:** Agar de Soya – Trypticaseína
- **TSB:** Trypticase Soya Broth
- **USP 33 NF 28:** United States Pharmacopeia 33 National Formulary 28 (Farmacopea de los Estados Unidos 33 Formulario Nacional 28)
- **UV:** Ultra Violeta
- **VJ:** Agar Vogel-Johnson