

Empresa Farmacéutica "8 de Marzo"

DESARROLLO DE LA FORMULACIÓN DE CEFALEXINA 250 mg GRANULADO PARA SUSPENSIÓN ORAL

Roxana Martínez Fernández¹ y María Antonia Serrate Merino²

RESUMEN

Se desarrolló la formulación de la cefalexina 250 mg como granulado para suspensión oral. Se utilizó la vía húmeda para la preparación del granulado, teniendo en cuenta los resultados de la caracterización físico-química realizada a las materias primas empleadas. Los resultados de los análisis físico-químicos y microbiológicos del producto terminado fueron satisfactorios. Se realizó un estudio de estabilidad en vida de estante durante 18 meses, con el que se pudo comprobar que la formulación obtenida es estable durante el tiempo estudiado a temperatura entre 15 y 25 °C y durante 7 d después de reconstituido y mantenido en refrigeración. El medicamento cumple con las especificaciones de calidad descritas en la USP 24.

DeCS: QUIMICA FARMACEUTICA; CONTROL DE CALIDAD; ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS; SUSENSIONES/análisis; CEFALEXINA/administración & dosificación; CEFALEXINA/análisis; TECNOLOGIA FARMACEUTICA.

La cefalexina es un antibiótico β lactámico del grupo de las cefalosporinas de primera generación que se utiliza fundamentalmente en el tratamiento de bronquitis, neumonía, cistitis, fracturas abiertas, heridas infectadas, abscesos, sinusitis, otitis y otras enfermedades.¹ Ejerce una acción bactericida al inhibir la síntesis de la pared celular bacteriana.² Por vía oral es absorbida en el 90 % de la dosis

administrada y tiene un amplio espectro de acción que comprende *Streptococos A* hemolíticos, *Neumococos*, *Gonococos*, *Klebsiella*, *E. coli* y *Estafilococos* resistentes y no resistentes a las penicilinas.³

La existencia de este fármaco en nuestras farmacias y hospitales pediátricos es de gran importancia, más aun si tenemos en cuenta que en muchas ocasiones puede

¹ Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. Especialista en Diseño y Envase.

² Master en Ciencias. Investigadora Agregada.

ser administrado en aquellos pacientes que presentan hipersensibilidad a las penicilinas.

Con este trabajo nos trazamos como objetivo desarrollar una formulación para la producción en Cuba de la cefalexina como granulado, suspensión oral en la dosis de 250 mg, de uso pediátrico, así como realizar un estudio de estabilidad para determinar el tiempo de vida útil del medicamento y la temperatura a que debe ser almacenado, antes y después de ser reconstituido.

El producto obtenido cumple con los requerimientos de calidad más actuales, y posee elevados beneficios económicos y sociales.

MÉTODOS

Se realizó la caracterización tecnológica de la materia prima, determinándose parámetros como densidad de vertido, densidad de asentamiento, tiempo de fluidez y velocidad de flujo.⁴

Se formularon diferentes variantes con la utilización de la vía húmeda para la preparación de los granulados debido a la mala fluidez y baja densidad de la materia prima, hasta que se llegó a la formulación final compuesta por el principio activo, agentes saborizantes, colorante, suspendentes y edulcorantes.

Para la preparación del granulado se realizaron las operaciones siguientes:

- Pesar todos los componentes de la formulación.
- Tamizar el edulcorante, los saborizantes y el colorante.
- Micropulverizar el principio activo y el agente suspendente.

- Mezclar y humectar los polvos resultantes.
- Secar hasta un valor de Karl Fischer $\leq 2,0\%$.
- Tamizar.

Al granulado obtenido se le realizó la caracterización físico-química y tecnológica que consistió en la determinación de la densidad de vertido, densidad de asentamiento, velocidad de flujo y distribución de tamaño de partícula, y posteriormente se llenaron los frascos a una masa de 20,0 g en la máquina dosificadora-tapadora MAR. Se utilizaron frascos ámbar con capacidad de 60 mL, un diámetro en la boca de 28 mm y tapas pilfer proof de aluminio con linner interno de polespam.

Una vez concluido el proceso de dosificación, los frascos fueron etiquetados, estuchados y se embalaron en cajas de cartón ondulado por 60 frascos.

En el estudio de estabilidad se tomaron la cantidad de frascos necesarios para el análisis trimestral del producto durante el primer año y luego semestral.

Se utilizó el método de vida de estante a temperatura controlada (15-25 °C) y a temperatura ambiente (30 ± 2 °C), y se estudió la estabilidad del producto reconstituido durante 7 d mantenido en refrigeración (2-8 °C). Se tomaron las muestras correspondientes a 3 lotes para cada temperatura.⁵

Los análisis se realizaron según la USP 24 y tanto al producto recién reconstituido como a los 7 d, se le analizó el límite microbiano según técnica descrita en la USP 22.⁶ La realización de este ensayo es de gran importancia ya que permite contar el número total de microorganismos viables aerobios, así como identificar las especies de microorganismos que fuesen aislados.

RESULTADOS

La cefalexina materia prima presenta una densidad muy baja y no fluye, por lo que decidimos utilizar la vía húmeda para la preparación de los granulados (tabla 1).

TABLA 1. Caracterización tecnológica de la cefalexina monohidrato

Ensayos realizados	Resultados
Densidad de vertido (g/cm ³)	0,27 ± 0,003
Densidad de asentamiento (g/cm ³)	0,39 ± 0,001
Tiempo de fluidez (s)	No fluye
Velocidad de flujo (g/cm ² · s)	No fluye

En la tabla 2 se muestran los resultados de la caracterización tecnológica de los granulados obtenidos para 3 lotes. La fluidez es muy buena, siendo el tiempo de fluidez pequeño y la velocidad de flujo muy superior a 7 g/cm² · s para todos los casos estudiados. Presentan un alto valor de densidad, por lo que el volumen que ocupa el granulado en el frasco facilita que se produzca una buena reconstitución del producto.

En las tablas 3 y 4 se reporta el estudio de estabilidad de 3 lotes almacenados a

temperatura ambiente y a temperatura controlada respectivamente. En el caso de los lotes almacenados a temperatura ambiente, los valores de potencia a los 18 meses se encuentran muy cercanos al límite inferior establecido para este producto, y la disminución de la valoración oscila entre el 10,4 y 14,1 %. Sin embargo, en los lotes almacenados a temperatura controlada la disminución en la valoración no excede el 9,0 %.

El resto de los parámetros de calidad estudiados, como el contenido de humedad que se determinó por el método de Karl Fischer (KF) y el pH, se mantuvieron dentro de los límites establecidos en la USP 24 (KF ≤ 2,0 %; pH 3,0-6,0) para todos los lotes en ambas condiciones de almacenamiento. El olor, color y aspecto de la suspensión se comportaron estables durante el tiempo estudiado.

En la tabla 5 aparecen los resultados de los ensayos realizados al producto reconstituido mantenido en refrigeración. El medicamento mantiene la calidad requerida para su uso durante 7 d almacenado entre 2 y 8 °C. No se observó crecimiento microbiano y la valoración tuvo disminución inferior al 5,0 %.

TABLA 2. Caracterización tecnológica de los granulados

Ensayos realizados	Lotes estudiados		
	4001	4002	4003
Densidad de vertido (g/cm ³)	0,75 ± 0,13	0,74 ± 0,21	0,78 ± 0,18
Densidad de asentamiento (g/cm ³)	0,89 ± 0,32	0,85 ± 0,17	0,91 ± 0,23
Tiempo de fluidez (s)	2,2	2,4	2,4
Velocidad de flujo (g/cm ² · s)	24,6	26,7	26,7
Tamaño de partícula (µm)			
X > 630	1,7	1,5	1,5
630 > X > 500	36,6	35,8	36,2
500 > X > 350	42,2	45,3	42,7
350 > X > 250	10,6	11,4	10,9
250 > X > 200	3,3	3,2	3,4
X > 200	5,7	2,8	2,3

TABLA 3. Estabilidad de los lotes almacenados a temperatura ambiente (30 ± 2 °C)

Lotes	Frecuencia de análisis	Descripción	KF (%)	pH	Valoración (%)	Límite microbiano
4 001	Inicial	Responde	1,7	4,7	102,00	Cumple
	3 meses	Responde	1,7	4,7	101,18	Cumple
	6 meses	Responde	1,5	4,4	-	Cumple
	9 meses	Responde	1,5	4,1	98,90	Cumple
	12 meses	Responde	1,6	4,6	93,10	Cumple
	18 meses	Responde	1,5	4,5	91,60	Cumple
4 002	Inicial	Responde	1,5	4,8	106,30	Cumple
	3 meses	Responde	1,5	4,8	102,79	Cumple
	6 meses	Responde	1,6	4,4	98,10	Cumple
	9 meses	Responde	1,4	4,1	95,30	Cumple
	12 meses	Responde	1,5	4,6	94,50	Cumple
	18 meses	Responde	1,6	4,5	92,20	Cumple
4 003	Inicial	Responde	1,6	4,8	101,60	Cumple
	3 meses	Responde	1,5	4,7	97,00	Cumple
	6 meses	Responde	1,5	4,4	-	Cumple
	9 meses	Responde	1,7	4,1	96,60	Cumple
	12 meses	Responde	1,5	4,6	94,30	Cumple
	18 meses	Responde	1,6	4,5	90,60	Cumple
Límites		Granulado amarillo Olor característico	$\leq 2,0$	3,0-6,0	90,00-120,00	$\leq 10^2$ UFC

TABLA 4. Estabilidad de los lotes almacenados a temperatura controlada (15-25 °C)

Lotes	Frecuencia de análisis	Descripción	KF (%)	pH	Valoración (%)	Límite microbiano
4004	Inicial	Responde	1,6	4,8	102,00	Cumple
	3 meses	Responde	1,7	4,7	98,70	Cumple
	6 meses	Responde	1,4	4,7	98,17	Cumple
	9 meses	Responde	1,6	4,1	97,90	Cumple
	12 meses	Responde	1,5	5,0	94,10	Cumple
	18 meses	Responde	1,5	4,5	95,45	Cumple
4005	Inicial	Responde	1,5	4,7	106,30	Cumple
	3 meses	Responde	1,4	4,7	104,35	Cumple
	6 meses	Responde	1,5	4,6	98,74	Cumple
	9 meses	Responde	1,7	3,4	101,36	Cumple
	12 meses	Responde	1,4	5,0	100,45	Cumple
	18 meses	Responde	1,5	4,5	97,40	Cumple
4006	Inicial	Responde	1,4	4,8	101,60	Cumple
	3 meses	Responde	1,3	4,8	98,70	Cumple
	6 meses	Responde	1,4	4,6	-	Cumple
	9 meses	Responde	1,6	4,2	97,50	Cumple
	12 meses	Responde	1,4	5,1	95,80	Cumple
	18 meses	Responde	1,4	4,6	94,00	Cumple
Límites		Granulado amarillo Olor característico	$\leq 2,0$	3,0-6,0	90,00-120,00	$\leq 10^2$ UFC

TABLA 5. Estabilidad del producto reconstituido

Ensayos realizados	4001	Lotes 4002	4003	Límites
Descripción	Responde	Responde	Responde	Granulado amarillo. Olor característico
KF (%)	1,7	1,5	1,6	≤2,0%
Aspecto de la suspensión	Responde	Responde	Responde	Suspensión homogénea de color amarillo
pH				
- Inicial	4,7	4,8	4,8	3,0-6,0
- A los 7 d	4,7	4,7	4,6	
Valoración (%)				
- Inicial	102,0	106,3	101,6	90,0-120,0
- A los 7 d	100,8	103,2	100,8	
Límite microbiano				
- Inicial	Cumple	Cumple	Cumple	≤ 10 ² UFC
- A los 7 d	Cumple	Cumple	Cumple	

DISCUSIÓN

Con la tecnología propuesta se obtuvo un producto con características tecnológicas que favorecen el proceso de llenado en la máquina dosificadora. Dada la distribución uniforme del tamaño de partícula y la buena fluidez de los granulados, se mantuvo un ritmo constante de dosificación y gran estabilidad en la masa de llenado.

Las características organolépticas y el contenido de humedad del producto

terminado se mantuvieron prácticamente invariables durante los 18 meses de estudio de estabilidad, por lo que se considera que el material de envase utilizado es adecuado pues protege al producto de la luz y la humedad.

En conclusión, mediante la tecnología desarrollada se obtiene un producto estable y con calidad, el cual debe ser almacenado a temperatura controlada y una vez reconstituido mantenerlo apto para el uso durante 7 d conservado en refrigeración.

SUMMARY

The formulation of cephalexin 250 mg was developed as a granulate for oral suspension. The humid way was used for the preparation of the granulate, taking into account the results of the physicochemical characterization of the raw materials used. The results of the physicochemical and microbiological analyses of the finished product were satisfactory. A shelf life stability study was conducted for 18 months that made possible to prove that the formulation obtained was stable during the studied time at temperatures between 15 and 25 °C and for 7 days after being reconstituted and kept in refrigeration. The drug meets the quality specifications described in the USP 24.

Subject headings: CHEMISTRY, PHARMACEUTICAL; QUALITY CONTROL; DRUG STABILITY; SUSPENSIONS/analysis; CEPHALEXIN/administration & dosage; CEPHALEXIN/analysis; TECHNOLOGY, PHARMACEUTICAL.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Martindale W. The extra pharmacopoeia, 29 ed. London: The Pharmaceutical Press, 1989:173-5.
2. Vademecum Internacional. Especialidades farmacéuticas y biológicas, productos y artículos de parafarmacia. 34 ed. Madrid: Ediciones Médicas Medicon, 1993:585.
3. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. 26 ed. Santafé de Bogotá: Editorial PLM, 1998:388.
4. Procedimientos Normalizativos de Operación. Empresa Farmacéutica "8 de Marzo". La Habana. 1995:3.14.001-002, 3.14.004-005.
5. United States Pharmacopoeia Convention. USP XXIV. United States Pharmacopoeia. 24 ed. Easton: Mack Printing, 2000:362.
6. United States Pharmacopoeia Convention. USP XXII. United States Pharmacopoeia. 22 ed. Easton: Mack Printing, 1990: 1479.

Recibido: 24 de octubre del 2001. Aprobado: 26 de noviembre del 2001.

Lic. *Roxana Martínez Fernández*. Empresa Farmacéutica "8 de Marzo". Ave. Monumental km 22 ½, Cotorro, Ciudad de La Habana, Cuba.