



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

FORMULACIÓN DE AMPICILINA EN POLVO PARA ADMINISTRAR
COMO SUSPENSIÓN EXTEMPORÁNEA

COLLAGO MEJIA JONATHAN JOSELITO
BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO

MACHALA
2022



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

FORMULACIÓN DE AMPICILINA EN POLVO PARA
ADMINISTRAR COMO SUSPENSIÓN EXTEMPORÁNEA

COLLAGO MEJIA JONATHAN JOSELITO
BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO

MACHALA
2022



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

EXAMEN COMPLEXIVO

FORMULACIÓN DE AMPICILINA EN POLVO PARA ADMINISTRAR COMO
SUSPENSIÓN EXTEMPORÁNEA

COLLAGO MEJIA JONATHAN JOSELITO
BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO

JARAMILLO JARAMILLO GLADYS CARMITA

MACHALA, 15 DE FEBRERO DE 2022

MACHALA
15 de febrero de 2022

Formulación de ampicilina en polvo para administrar como suspensión extemporánea

por Jonathan Joselito Collago Mejia

Fecha de entrega: 11-feb-2022 05:08p.m. (UTC-0500)

Identificador de la entrega: 1760356954

Nombre del archivo: COLLAGO_MEJIA_JONATHAN_JOSELITO_PT-041021_EC.pdf (248.41K)

Total de palabras: 3640

Total de caracteres: 20226

CLÁUSULA DE CESIÓN DE DERECHO DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL

El que suscribe, COLLAGO MEJIA JONATHAN JOSELITO, en calidad de autor del siguiente trabajo escrito titulado Formulación de ampicilina en polvo para administrar como suspensión extemporánea, otorga a la Universidad Técnica de Machala, de forma gratuita y no exclusiva, los derechos de reproducción, distribución y comunicación pública de la obra, que constituye un trabajo de autoría propia, sobre la cual tiene potestad para otorgar los derechos contenidos en esta licencia.

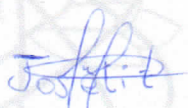
El autor declara que el contenido que se publicará es de carácter académico y se enmarca en las disposiciones definidas por la Universidad Técnica de Machala.

Se autoriza a transformar la obra, únicamente cuando sea necesario, y a realizar las adaptaciones pertinentes para permitir su preservación, distribución y publicación en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad Técnica de Machala.

El autor como garante de la autoría de la obra y en relación a la misma, declara que la universidad se encuentra libre de todo tipo de responsabilidad sobre el contenido de la obra y que asume la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera exclusiva.

Aceptando esta licencia, se cede a la Universidad Técnica de Machala el derecho exclusivo de archivar, reproducir, convertir, comunicar y/o distribuir la obra mundialmente en formato electrónico y digital a través de su Repositorio Digital Institucional, siempre y cuando no se lo haga para obtener beneficio económico.

Machala, 15 de febrero de 2022



COLLAGO MEJIA JONATHAN JOSELITO
0706057551

RESUMEN

Se realizó una investigación bibliográfica, donde se verificó que la ampicilina es insoluble, e inestable en agua, provocando reacción de hidrólisis con la rotura del anillo β -lactámico. Es por ello que se propone la formulación para elaborar un polvo para administrarlo como suspensión extemporánea, garantizando su calidad, eficacia, seguridad y estabilidad. Se realizó una revisión bibliográfica para determinar estructura y proceso de elaboración de un polvo para una suspensión extemporánea de ampicilina. Se seleccionaron los excipientes adecuados para formular correctamente. Para el proceso de elaboración necesita un micro pulverizador, tamiz de malla #20 y un mezclador planetario, que garantice obtener tamaño de partícula adecuado y mezcla homogénea. Finalmente se plantea un estudio de estabilidad y control de calidad de la suspensión preparada para evaluar la calidad, estabilidad y que conserve sus propiedades físico químicas con el fin de determinar tiempo de vida útil para su administración.

Palabras claves: Ampicilina, suspensión extemporánea, estabilidad, control de calidad.

ABSTRACT

Bibliographic research was carried out, where it was verified that ampicillin is not very stable, insoluble, and unstable in water, due to several factors, the main one being the breakage of the β -lactam ring, due to the hydrolysis that is generated. It is for this reason that it is decided to present a proposal to elaborate an extemporaneous suspension so that the active principle does not present instabilities and thus achieve the required therapeutic action. For this purpose, it is also necessary to select the appropriate excipients to formulate correctly. Therefore, a procedure of elaboration was proposed with the use of a micro pulverizer with a #20 mesh sieve, which guarantees obtaining a homogeneous mixture and adequate particle size without lumps in such a way that it preserves its quality and stability. As a final point, a stability study is proposed to evaluate the aptitude to conserve its properties under official quality specifications in an established period of time in order to determine the shelf life.

Keywords: Ampicillin, extemporaneous suspension, stability, quality control.

INTRODUCCIÓN	4
OBJETIVO GENERAL	5
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	5
2. DESARROLLO	6
2.1. MARCO TEÓRICO	6
2.1.1 Suspensiones extemporáneas	6
2.1.1.1 Componentes de las suspensiones extemporáneas	6
2.1.1.2 Preparación de un polvo para una suspensiones extemporáneas	6
2.1.1.3 Control de calidad de las suspensiones extemporáneas	7
2.1.2 Ampicilina	7
2.1.2.1 Propiedades físico químicas	8
2.1.2.2 Estabilidad de la ampicilina	8
2.1.2.3 Estabilidad de la ampicilina en suspension extemporanea	¡Error!
Marcador no definido.	
2.1.2.4 Dosis y Mecanismo de acción	9
3. RESOLUCIÓN	9
3.1 Método de Elaboración de una suspension extemporanea de ampicilina	11
3.2 Control de calidad polvo de la suspensión de ampicilina	12
CONCLUSIÓN	12
BIBLIOGRAFÍA	13

1. INTRODUCCIÓN

La penicilina es una familia muy grande que combaten a las bacterias, dentro de esta familia se encuentra la ampicilina que tiene un gran espectro bacteriano, por lo cual es más efectivo contra bacterias gram negativos, sin embargo, también lo es con bacterias gram positivas que son susceptibles a otras penicilinas (Ahmed y Ali, 2010).

Las suspensiones extemporáneas a partir de polvos se las prepara en el momento de la administración. Son una elección frecuente de las industrias farmacéuticas, para el caso de la elaboración de formas farmacéuticas a partir de principios activos insolubles e inestables en agua, así como también de los pacientes de tercera edad y niños debido a la facilidad para administrar.

La estabilidad es la capacidad que tiene un medicamento para mantener sus propiedades organolépticas, físicas, químicas y microbiológicas dentro de las especificaciones de calidad en un período de tiempo establecido. Las formas farmacéuticas líquidas pueden verse afectadas por condiciones ambientales de almacenamiento como son la humedad, oxígeno, luz y temperatura, así como también por el empaque primario y envase (Cruz y Sánchez, 2009).

Hay muchos mecanismos de degradación de fármacos, algunos sufren reacciones hidrolíticas y oxidativas. Entre los principios activos que pueden sufrir degradación por hidrólisis se encuentra la nitroglicerina, barbitúricos, tetraciclina, ampicilina, amoxicilina, fenacetina, ácido acetilsalicílico, entre otras (Cruz y Sánchez, 2009).

La selección del principio activo, la Ampicilina, para el desarrollo del presente trabajo de investigación bibliográfica se la hizo en base a una revisión bibliográfica descrita en la tabla 1, por cumplir con las indicaciones dadas en el reactivo propuesto con un: “principio activo insoluble e inestable en agua” (Astudillo, 2021). Esto permitió alcanzar el objetivo planteado “Diseñar y elaborar una forma Farmacéutica con principio activo insoluble e inestable en agua. Siendo la más factible las suspensiones extemporáneas a partir de polvos para preparar en el momento de su administración garantizando la estabilidad del principio activo en el periodo que dura su utilización.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Proponer la formulación y proceso de elaboración de un polvo de ampicilina, que sea de calidad, eficaz y eficiente para ser administrado en una suspensión extemporánea, mediante una investigación bibliográfica.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Diseñar una formulación para elaborar de un polvo para una suspensión de ampicilina segura y eficaz describiendo el principio activo y excipientes declarado por normativas oficiales y justificando su uso.
- Establecer procedimiento de elaboración de un polvo para suspensión extemporánea de ampicilina tomando en cuenta las características fisicoquímicas y estabilidad de los componentes.
- Determinar los parámetros de calidad del polvo de la suspensión
- Establecer una propuesta de estudio de estabilidad para la suspensión reconstituida.

REACTIVO

Planteamiento

Diseño de una forma farmacéutica sólida de calidad, a partir de un principio activo insoluble e inestable en presencia de agua.

Debe plantear cada uno de los procesos para su elaboración y garantizar su calidad física, química y tecnológica.

2. DESARROLLO

2.1. MARCO TEÓRICO

2.1.1 Suspensiones extemporáneas

Este tipo de suspensiones se presenta como una mezcla homogénea de polvo, el mismo que previo a la administración será reconstituido haciendo uso de un vehículo como es el agua, muy útil cuando el problema principal es la inestabilidad química del fármaco tal y como consta en sus prospectos informativos aprobados por la “Administración Nacional de Medicamentos” (ANMAT). Por lo general son prescritos en pacientes pediátricos en dosis declaradas en mg/kg por su capacidad de enmascarar características organolépticas desagradables (Bologna y Cardoso, 2015).

Para aumentar la estabilidad de un polvo para preparar una suspensión extemporánea, esta debe tener un tamaño de partícula reducido e uniforme que puede ser 10 a 15 micras (Vila, 2008).

2.1.1.1 Componentes de las suspensiones extemporáneas

Con la finalidad de obtener una forma farmacéutica eficaz, la industria farmacéutica exige que las suspensiones extemporáneas sean preparadas al instante en que comienza el tratamiento terapéutico, esto conlleva a priorizar no solamente las propiedades fisicoquímicas del P.A. sino también, de los demás excipientes que contienen una determinada formulación tales como: reguladores de pH, isotonzantes, agentes suspensor, viscosantes humectantes, antioxidantes y enmascaradores de las características organolépticas

El principio activo debe presentar una concentración y densidad adecuada en el polvo que permite homogeneizar correctamente, así mismo tener estabilidad y compatibilidad con los demás excipientes de la suspensión extemporánea. En cuanto al vehículo que se utiliza generalmente es el agua desionizada y destilada

2.1.1.2 Preparación de un polvo para una suspensión extemporánea

La forma más sencilla de preparar un polvo de una suspensión extemporánea, en primer lugar, se identifica la cantidad que se debe incorporar de principio activo en la formulación previamente pulverizada y tamizada de acuerdo al tamaño de partícula considerado. Seguido se debe adicionar los excipientes seleccionados en la formulación, para proceder a mezclar en

un mezclador tipo V, planetario, biconvexo, cúbico, etc. Agregando cada uno de los excipientes para que no generen grumos, y poder tamizar para que quede un producto final con una mezcla homogénea para que no tenga problemas al momento de prepararla para su administración

2.1.1.3 Control de calidad de las suspensiones extemporáneas

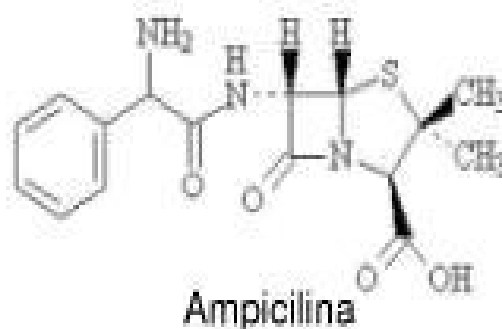
Al producto final obtenido es indispensable analizarlo usando diferentes ensayos que permitan evaluar estabilidad y seguridad de la forma farmacéutica elaborada (Bostin y colaboradores, 2018).

Los ensayos más recomendados para la suspensión preparada son: pH, sabor, olor, aspecto, el contenido del envase, se debe recalcar a la determinación del volumen de sedimentación por ser considerado como un parámetro físico importante durante la obtención de una formulación ya que permite distinguir la altura y facilidad de dispersión de la forma farmacéutica, por último se consideran los ensayos microbiológicos y la estabilidad al momento del almacenamiento de la suspensión preparada, unos de estos factores que influyen en la inestabilidad puede ser la luz, temperatura son los principales (Bostijn y colaboradores 2018).

2.1.2 Ampicilina

La ampicilina es el Ácido [2S-[2 α , 5 α , 6 β (S*)]]-6-[(aminofenilacetil) amino]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo [3.2.0]-heptano-2-carboxílico. Se la conoce como Ampicilina anhidra con una fórmula molecular de C₁₆H₁₉N₃O₄S que está graficada en la figura 1. Es bastante soluble en hidróxidos alcalinos y soluciones diluidas previamente con ácidos minerales (Serrate y colaboradores, 1997).

Figura 1. Estructura molecular de la ampicilina



La ampicilina, antibiótico β -lactámico, ampliamente conocida por su espectro antibacteriano y su acción bactericida (Serrate y colaboradores, 1997). Es conocida como una penicilina de amplio espectro, sin embargo, es menos activa contra bacterias grampositivas, pero es activa contra algunas gramnegativas, como *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae* y *Salmonella spp.*, aunque se han reportado incrementos en su resistencia (Cué y Morejon, 1998).

2.1.2.1 Propiedades físico químicas

La ampicilina se presenta como un polvo blanco o ligeramente blanco, con un punto de fusión de 208 °C y siendo poco soluble en H₂O y metanol, así como insoluble en benceno, cloroformo y tetracloruro de carbono

2.1.2.2 Estabilidad de la ampicilina

Efecto del disolvente

El solvente en que se efectúa la disolución de la ampicilina tiene una especial importancia, ya que en algunos casos puede acelerar la degradación, en otros disminuirla, también puede no tener influencia en la velocidad del proceso, en algunos casos sufren reacciones hidrolíticas dando como producto la ruptura del anillo β -lactámico (Orrego, 1989).

Efecto de la temperatura

Normalmente el método de almacenamiento con una temperatura adecuada de la ampicilina es importante, ya que puede influir en la velocidad de reacción, a mayor temperatura se vuelve inestable, sin embargo, cuando se mantiene a una temperatura de 15° a 20°c la estabilidad se mantiene (Orrego, 1989).

Efecto de la luz

La ampicilina es medicamento que sufre de fotodescomposición, lo cual genera una reacción de oxidación, en este caso la intensidad de luz es la generadora de la descomposición también otros de los factores pueden ser la longitud de onda (Orrego, 1989).

2.1.2.3 Estabilidad de la ampicilina en suspensión extemporánea

Factores que pueden afectar la estabilidad incluyen las propiedades de cada excipiente y factores del medio ambiente como luz, temperatura, aire y radiaciones. La estabilidad de la ampicilina en una suspensión, varía según la temperatura en la que se encuentra preparada.

En el caso de que esté a temperatura ambiente, solo durará 8 horas antes de que ocurra la hidrólisis, y cuando se encuentra en una nevera esta suspensión dura de 48 a 72 horas, sin embargo, no se recomienda hacer una dilución con solución glucosa debido a que esto aceleraría el proceso de hidrólisis y la estabilidad se perdería por completo

Sin embargo, hay otros factores como tamaño de partículas, pH, tipo de envase pueden influir en la estabilidad de la suspensión extemporánea de ampicilina (Cruz y Díaz, 2010).

El anillo β -lactámico se encuentra en algunos antibióticos, como lo es en el caso de ampicilina, se forma una rotura en el anillo debido a la hidrólisis que se genera y con ellos se forma la inestabilidad del principio activo (Cruz y Díaz, 2010).

2.1.2.4 Dosis y Mecanismo de acción

Según la asociación española de pediatría (2015) se determinó que 5 ml de suspensión oral de ampicilina contendrá 250 mg de ampicilina trihidratada y en la presentación vamos a suspenderlos con 100 ml vamos a tener 5000 mg o a su vez 5 g de principio activo que estarán en el polvo para formar una suspensión (Gómez y colaboradores, 2015).

La ampicilina por presentar un anillo betalactámico con tres átomos de carbono y uno de nitrógeno, actúa inhibiendo la síntesis de la pared bacteriana, evitando la síntesis del peptidoglicano bloqueando la etapa final de su producción conocida como transpeptidación, de esta manera activa la autolisina responsable de la destrucción del peptidoglicano. Actúa mejor en la fase de crecimiento celular y es más eficaz al estar 5 veces superada la concentración mínima inhibitoria (CMI), por lo que es importante acortar los intervalos entre las dosis del fármaco (Gómez y colaboradores, 2015).

3. RESOLUCIÓN

Se realizó una revisión bibliográfica para poder determinar el proceso de formulación y elaboración de un polvo para suspensión extemporánea de ampicilina, una vez ya determinó esta se procedió a la selección de los excipientes más adecuados para esta elaboración y con

ello al momento de realizar las prueba de calidad y estabilidad no encontrar ninguna anomalía (Martínez y Serrate, 2002).

Tabla 2. Formulación del polvo de una Suspension Extemporanea

Componentes	Ingredientes	Justificación	%	Cantidad/ 29,75	Cantidad/ kilo
Principio Activo	Ampicilina	Principio activo (trihidratada)	16.8%	5 g	168 g
Agente Anticompactante	Dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200)	Evita que las partes sólidas de la suspensión se compacten o sedimenten.	2.19%	0.65 g	21.9 g
Agente viscosante	Avicel RC-591	Agente suspensor o modificador de la viscosidad y por sus propiedades tixotrópicas promueve la fluidez	8.20%	2.43 g	82 g
Saborizante	saborizante fruit punch	Agente modificador del sabor, usado para enmascarar el sabor.	2.46%	0.74 g	24.6 g
Edulcorante	Azúcar Grano Fino	Agente edulcorante	68.16 %	20.28 g	681.6 g

Conservantes	Sorbato de Potasio	Agente conservante, usado para soluciones con pH ácidos. Además, agente antibacteriano y antifúngico.	2.19%	0.65 g	21.9 g
---------------------	--------------------	---	-------	--------	--------

La compañía TECNOQUÍMICAS S.A. nos indica que por cada 29,75 g de polvo para reconstruir contiene Ampicilina trihidrato equivalente a AMPICILINA BASE 5 gramos

3.1 Método de Elaboración de una suspensión extemporanea de ampicilina

1. Se realiza el cálculo para determinar el peso de cada uno de los componentes de la suspensión extemporánea para un kilogramo como se describe en la tabla 1
2. Se procede a pulverizar y tamizar el principio activo y cada uno de los excipientes por separado.
3. En el mezclador planetario se debe adicionar en primer lugar la ampicilina, con el aerosil . Mezclar por 3 minutos. Se recomienda colocar en porciones pequeñas para evitar la generación de grumos.
4. Una vez ya mezclado se procede a tamizar con tamiz #20 para lograr obtener un tamaño de partícula homogénea de 150 - 200 según lo estipula la farmacopea USP (2015).
5. Colocamos el producto tamizado en el mezclador planetario junto con el saborizante y se deja mezclar por 2 minutos y se procede a tamizar con tamiz #20
6. Se coloca el producto tamizado en el mezclador planetario junto con el agente viscosante y se mezclar por un 2 minuto y se procede a tamizar con tamiz #20
7. Colocamos el producto tamizado en el mezclador planetario junto con el conservante y se deja mezclar por un 2 minuto y se procede a tamizar con tamiz #20
8. Colocamos el producto tamizado en el mezclador planetario junto con el edulcorante y mezclar por 10 minutos para evitar que se creen grumos y se tamiza
9. El polvo es envasado en frascos ámbar para conservar su estabilidad ya que son sustancias fotosensibles.
10. Considerando que la suspensión se va a preparar en el momento de su administración, en la etiqueta se debe dar las indicaciones de cómo prepararla.

3.2 Control de calidad polvo de ampicilina

Tabla 3. Pruebas para el control de calidad de un polvo para una suspensión extemporánea de ampicilina

Pruebas	Resultados de un estudio de calidad
Caracteres organolépticos	Color: blanco sabor: agradable olor: característico
Control del peso	
Rango de tamaño de partículas (µm)	15-250
Contenido de fármaco (%)	104±0,09
Determinación de carga microbiana	hasta 10000 ufc/g
Determinación de Hongos	100 ufc/g

Fuente: (Ahmed y Ali, 2010) y (Botella y colaboradores, 2011).

3.3 Estabilidad de la suspensión ya prepara

Se propone en base a el estudio realizado por department of Pharmaceutics, haciendo un estudio de estabilidad de la suspensión extemporánea preparada durante 15 días, para lo cual se expondrá a 5 muestras de diferentes lotes, a una temperatura de 20 °C y a 60% de Humedad residual (HR), para lo cual se determinó que a esta temperatura y a esté HR es estable realizando las pruebas de porcentaje de contenido de fármaco, viscosidad, facilidad de dispensabilidad, tamaño de partícula (Jafar and Aeja, 2010).

4. CONCLUSIÓN

Al término de esta investigación bibliográfica, se logró proponer un diseño formulación y procedimiento para la elaboración de un polvo para una suspensión extemporánea de ampicilina mediante una revisión bibliográfica que permita producir un producto de calidad, eficaz y seguro, en el que no se vean afectadas sus propiedades fisicoquímicas y farmacéuticos como su estabilidad garantizando que el producto final cumple con las normativas adecuadas para suspensión extemporánea.

5. BIBLIOGRAFÍA

- Ahmed A.; Ali A. Formulation and in vitro evaluation of readyuse suspension of ampicillin trihydrate [online] 2010, vol 2, pag 27-30. International Journal of Applied Pharmaceutics. <https://innovareacademics.in/journal/ijap/Vol2Issue3/109.pdf> (11/01/2022).
- Astudillo C. Diseño de formulación y procedimiento para la elaboración de tabletas de amoxicilina [online] 2021, pág. 31. http://repositorio.utmachala.edu.ec/bitstream/48000/17334/1/E-8563_ASTUDILLO PERALTA CORINA DAYANA.pdf (11/01/2022).
- Botella J.; Márquez J.; González M.; Poveda L.; Otaolaurruchi S.; Farmacia Hospitalaria Análisis de la estabilidad de dos suspensiones orales de carbamazepina [online]; Science Direct (españa) 2010, Vol 35(issue), pag. 28-31. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1130634310001558?via%3Dihub> (19/01/2022).
- Bostijn A.; Van Renterghem J.; Dhondt W.; Vervaet C.; De Beer T. Un concepto de fabricación continua para una suspensión oral farmacéutica [online] 2018, Vol 12, pag 2. European Journal of Pharmaceutical Sciences. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0928098718303804?via%3Dihub> (20/01/2022).
- Bologna V.; Cardoso M. Preparación de medicamentos por vía oral [online] 2015, pag. 6. Revista Hospitalaria de Niños. <http://revistapediatria.com.ar/wp-content/uploads/2015/07/Revista-Niños-257-9-16.pdf> (20/01/2022).
- Cruz E.; Díaz G. Modelación molecular de antibióticos betalactámicos Molecular [online] 2010, vol 8, pag 3. Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal. <https://www.redalyc.org/pdf/1800/180014817003.pdf> (22/01/2022).
- Cruz E.; Sánchez E. Modelación molecular de cuatro penicilinas: bencilpenicilina, fenoximetilpenicilina, ampicilina y amoxicilina [online] 2009, Volumen 7, pág 1. Revista Científica de las Ciencias Médicas en Cienfuegos. http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1727-897X2009000400004&script=sci_arttext&tlng=en (10/01/2022)
- Cué M.; Morejon M. Antibacterianos de Acción Sistémica. Parte I. Antibióticos Betalactámicos [online] 1998, vol 14, pag. 4. Rev Cubana Med Gen Integr. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21251998000400008 (08/01/2022)
- Enriquez J.; Garcia K. Comparación de la viscosidad de suspensión extemporánea de Eritromicina [online]. 2009, pág. 11,12- Universidad nacional de Trujillo. [https://dspace.unitru.edu.pe/bitstream/handle/UNITRU/2765/Enriquez Gutti Jaime Raul.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://dspace.unitru.edu.pe/bitstream/handle/UNITRU/2765/Enriquez_Gutti_Jaime_Raul.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
- Jato J.; Tecnología farmacéutica: Aspectos fundamentales de los sistemas farmacéuticos y operaciones básicas [online]; edi. Síntesis: Universidad de Santiago (España), 2001, Volumen I, pág .

https://www.academia.edu/25711431/TECNOLOGIA_FARMACEUTICA_Volumen_I_Aspectos_fundamentales_de_los_sistemas_farmacéuticos_y_operaciones_básicas
(05/01/2022)

-Jato J.; TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA Volumen II; Formas Farmacéuticas [online]; edi. Síntesis: Universidad de Santiago (España), 2008, Volumen II, pág 50.
https://www.academia.edu/29110258/TECNOLOGIA_FARMACÉUTICA
(05/01/2022)

-Jafar M.; Aejaz A. Studies on ready mix suspension of ampicillin trihydrate:development, characterization and in vitro evaluation [online]. 2010, Vol. II, pag. 3. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.
<https://innovareacademics.in/journal/ijpps/Vol2Suppl2/538.pdf> (25/01/2022)

-Lorenzo M.; Serrata M.; Arango R. Desarrollo tecnológico de la suspensión oral de fenoximetilpenicilina 125 mg [online] 1997, vol 31, pag. 2. Revista Cubana de Farmacia.
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75151997000200002
(10/01/2022)

Martínez M; Serrate M, Desarrollo de la formulación de cefalexina 250 mg granulado para suspensión oral [online] 2002, vol 36, pag. 2. Revista Cubana de Farmacia.
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152002000100002&lang=es (22/01/2022)

Orrego A.; Algunos Conceptos de Estabilidad de Medicamentos y de Farmacocinética Aplicables a la Administración de Mezclas Intravenosas [online]; Universidad de Chile, 1989, vol 8, pag. 129,130. <http://www.acuedi.org/ddata/6894.pdf> (19/01/2022)

Serrate M.; Lorenzo M.; Arango R. Desarrollo tecnológico de la formulación de cápsulas de ampicilina 250 y 500 mg [online] 1997, vol 31, pag. 4. Revista Cubana de Farmacia.
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75151997000200003
(24/01/2022)

ANEXOS

Tabla 1. Investigación de Principios Activos insolubles e inestables en agua.

Fármaco	Estabilidad y Solubilidad
Ácido acetilsalicílico	Sufre reacciones de hidrólisis en medios acuosos, por la presencia de éster en su estructura química
Ácido L-ascórbico	La vitamina C es inestable por la facilidad en la que sufre reacciones hidrolíticas en disoluciones neutras o alcalinas. Por otra parte, la temperatura también puede degradarla
Penicilinas y cefalosporinas	Sufren reacciones hidrolíticas dando como producto la ruptura del anillo β -lactámico
Amoxicilina	Sufre degradación por hidrólisis en el anillo β -lactámico. Sin embargo, la temperatura y pH son otras vías de degradación
Atropina	La hidrólisis se da en la función èster y depende del pH de la solución. En un pH 3 es catalizado por iòn hidrógeno mientras que en pH 5 es catalizada por iòn hidróxido

Fuente: (Astudillo, 2021).