



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

DESARROLLO DE LA FORMULA DE UNA  
SOLUCION PARA USO OTICO

1577472

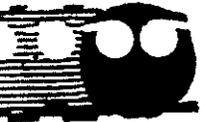
**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

**QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO**

**P R E S E N T A :**

**ALFREDO OROZCO RUIZ**



MEXICO, D. F.

2001



EXAMENES PROFESIONALES  
FACULTAD DE QUIMICA



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**Jurado asignado:**

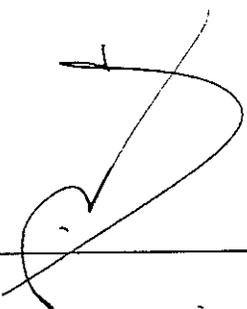
Presidente: Prof. Pérez Ruelas Joaquín  
Vocal: Prof. Guzmán Martínez Gabriel René  
Secretario: Prof. Alpizar Ramos María del Socorro  
1er. Suplente: Prof. Aguilar Contreras Liliana  
2do. Suplente: Prof. Hernández García Ernestina

**Lugar donde se desarrollo el tema**

Laboratorio Senosiain S.A. de C.V.

Asesor del tema

I.Q. Joaquín Pérez Ruelas



---

Supervisor Técnico

Q.F. Luis Fernando Poot L.



---

Sustentante

Alfredo Orozco Ruiz



---

Esta tesis se desarrolló en el Laboratorio Senosiain S.A de C.V. bajo la dirección del Q.F. L. Fernando Poot López y del Q.F.B. Gustavo Barranco Hernández, en e Departamento de Desarrollo de Formulaciones.

**Gracias, señor, por la sonrisa amable y la  
mano amiga, por el amor y todo  
lo hermoso y dulce.**

**Gracias por la soledad, por el trabajo, por las  
dificultades y lágrimas, por todo lo que me  
acercó a ti más íntimamente.**

**Por la vida ... Gracias Señor.**

## DEDICATORIAS

*Esta tesis está dedicada:*

*A mi Papá por darme todo lo mejor de él: consejos, sabiduría, apoyo; y por enseñarme a mirar el lado luminoso de las cosas y hacer que el optimismo se realice, sin perder el enfoque de la realidad.*

*A mi mamá por su amor, dedicación y paciencia en cada una de las etapas de mi vida, y por motivarme a seguir siempre adelante.*

*A mi hermano Fili por el especial cariño que le tengo, por todo los grandes momentos que compartimos juntos en las buenas y en las malas, nunca los olvidaré. Gran parte de este logro es gracias a ti.*

*A Zaide, mi gran compañera, por su amor, por su paciencia y por compartir su vida a mi lado. La paz interna que me brinda ayuda a impulsar mis proyectos y éste es uno de ellos. Gracias*

*A mi hijo Oscar por brindarme el privilegio de ser su padre, y por enseñarme a olvidar y perdonar.*

*A mis hermanos Eduardo y Ulises, porque espero que logren alcanzar sus metas cuando se lo propongan y que la amistad entre nosotros nunca se apague.*

*A mi tío Alejandro por brindarme su confianza, apoyo, cariño y por su empeño para concluir con éste proyecto. Gracias por hacerme sentir como un hijo.*

*A mi tía Manuela por sus atenciones y cuidados que desde pequeño me ha brindado, muestra de su amistad y amor, y porque sé que soy su sobrino preferido.*

*A mis primos Janet, Alejandro y Paty, por haber permitido entrar en sus vidas y compartir con ellos una etapa muy hermosa de mi vida.*

*A mis tíos Rosa y Porfirio, a mis primos Luis, Yarin y aimee, por su valioso apoyo.*

*A mis tíos Bernarda y Javier, a mis primos Armando y Karina, por su ayuda y atenciones.*

*A la memoria de papá Leo y mamá Leonarda, que en donde se encuentren los recordaré siempre por todo lo que bueno que dejaron en mi y por el gran respeto y admiración que les tengo.*

*A mis abuelitos Gabriel y Lourdes, porque los quiero y respeto*

*A mis tíos Nato y Elsa por el gran cariño que les tengo y por ser tan atentos. Así como a mis primos Mari, Nato, Lalo y Noemi.*

*A mis tíos Gabriel e Isabel y mis primos. Por que los aprecio mucho y espero que algún día logre conocerlos mejor*

*A mis tías Brígida, Carmela y Eloisa. Gracias por todo lo que hicieron por mi.*

*A mis amigos Leonel, Alejandro, Cesar, Luis, Gustavo y Alejandra cuya amistad incondicional ha sido en mi vida, motivo de grandes momentos e inolvidables recuerdos.*

*A mis amigos de la adolescencia Nol y J. Antonio por aquellos buenos tiempos*

*A la sra. María Martínez por su sincera amistad y sus atinados consejos.*

*A los padrinos Rocío y José por su ayuda y buenos consejos.*

*A Lupita por ser tan pequeña y por lo grande que ha echo por mis papás*

*Y a todos aquellos que de alguna u otra forma han puesto su confianza en mi y me han motivado a seguir adelante.*

## AGRADECIMIENTOS

*A la Universidad Nacional Autónoma de México y principalmente a la Facultad de Química, por proporcionarme los medios necesarios para lograr ser un profesionalista y por la valiosa educación que me dio durante mi estancia en ella.*

*Al Laboratorio Senosian y principalmente al Departamento de desarrollo, por darme la oportunidad de iniciarme como profesionalista.*

*Al Q.F. L. Fernando Poot L. por sus valiosas aportaciones y el apoyo dedicado para la realización de éste trabajo.*

*Al Q.F.B . Gustavo Barranco Hernández por compartir sus conocimientos y experiencias para desarrollar este proyecto.*

*Al I.Q. Joaquín Pérez Ruelas por sus comentarios, profesionalismo y por brindarme la oportunidad de realizar ésta tesis.*

*A la M en C Socorro Alpizar por ser una gran persona y muy brillante en su vida profesional.*

*A Genaro, Eduardo, Antonio, Juan Carlos, Esther y Jazmín, por compartir buenos momentos y por todo el Apoyo que me brindaron durante mi estancia en el Laboratorio Senosiain.*

## INDICE

Página

I.- INTRODUCCIÓN.....	2
II.- ANTECEDENTES.....	5
- ANATOMIA DEL OIDO	
1) OIDO EXTERNO.....	6
2) OIDO MEDIO.....	8
3) OIDO INTERNO.....	10
- SOLUCIONES.....	12
- PREPARACIONES ÓTICAS	
1) DEFINICION.....	12
2) USOS.....	13
3) PRINCIPIOS ACTIVOS UTILIZADOS.....	13
4) VEHÍCULOS PARA SOLUCIONES ÓTICAS.....	14
5) CONTROL DE CALIDAD.....	15
III.-OBJETIVOS.. .....	16
IV.- DESARROLLO EXPERIMENTAL.....	18
1) RESUMEN.....	19
2) MATERIAS PRIMAS.....	20
3) MATERIALES Y EQUIPOS.....	21
4) METODOS.....	22
> INVESTIGACIÓN BIBLIOGRÁFICA DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS .....	22
> DETERMINACION DE LA SOLUBILIDAD DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS,EN DIFERENTES SOLVENTES.....	25
> DETERMINACION DE LA SOLUBILIDAD DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS A DIFERENTES CONDICIONES DE pH.....	27
> DETERMINACION DE LA ESTABILIDAD DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS A DIFERENTES CONDICIONES DE pH.....	28
> DETERMINACION DE LA COMPATIBILIDAD DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS EN SOLUCIÓN.....	29
> PROCESO DE FABRICACION (PNO).....	31
> ESTUDIO DE ESTABILIDAD.....	33
V.- RESULTADOS.....	35
VI.- ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.....	47
VII.- CONCLUSIONES.....	53
VIII.-BIBLIOGRAFIA.....	56

# I.-INTRODUCCION

## I.-INTRODUCCION:

Los medicamentos se definen como toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica. características físicas, químicas y biológicas.(13)

La gran diversidad de formas farmacéuticas que se encuentran hoy en el mercado es el reflejo del trabajo que se han esforzado en realizar las compañías farmacéuticas para ofrecer a los pacientes mejores opciones de administración, adecuada dosificación, conservación y biodisponibilidad. Por mencionar solo algunos ejemplos de formas farmacéuticas : Cápsulas, Colirios, Comprimidos o tabletas, cremas, elixires, espumas, grageas, granulados, jaleas, jarabes, linimentos y lociones.(10,13)

La cantidad de preparaciones óticas que se comercializan actualmente son un porcentaje muy bajo (menos del 1 %). con respecto a las demás formas farmacéuticas. sin embargo, su permanencia en el mercado se debe a su importancia en el tratamiento de infecciones del oído.(15,18)

Las preparaciones para uso ótico contienen uno o más principios activos disueltos o suspendidos en un vehículo adecuado para aplicarse en el oído; Los excipientes adicionados deben ser seguros en las cantidades administradas y no deben interferir con la eficacia terapéutica. Estas preparaciones generalmente están formuladas con un antibacteriano, un anestésico y un antiinflamatorio.(2,5,6,10)

El presente trabajo se enfoca al diseño de la fórmula de una solución ótica; por lo que en la primera parte se proporcionan algunos conceptos teóricos básicos sobre el tema: definición de la forma farmacéutica, anatomía del oído y factores importantes a considerar en la formulación. En la parte experimental se describe la metodología encaminada a desarrollar una formulación que cumplan con las especificaciones farmacopeicas, utilizando excipientes y sustancias activas previamente analizados y aprobados por el laboratorio de control de calidad donde se desarrolló la tesis. la fórmula que resultó factible se sometió a estudios de estabilidad acelerada en el envase primario propuesto, finalmente se presentan los resultados obtenidos en la parte experimental, los análisis de resultados y las conclusiones correspondientes.

## **II.-ANTECEDENTES**

## II.-ANTECEDENTES:

Dentro de los padecimientos que afectan al oído, se encuentran las infecciosas, denominadas otitis, que dependiendo de la zona afectada se clasifican en otitis externa o media. La otitis externa por lo general es causada por bacterias gram-negativas, que crecen por exceso de agua, se relaciona con eritema y edema de la piel a menudo con exudado purulento. La otitis media se presenta generalmente en los niños y se relaciona con inflamación del oído medio, acumulación de líquido en dicha zona y una secreción a través de una perforación del tímpano. Existen diferentes tratamientos para combatir estas enfermedades y una de ellas es la aplicación de gotas óticas. (3,4,6,17,18)

## ANATOMIA DEL OIDO(16,8)

Oído, órgano responsable de la audición y el equilibrio. Se divide en tres zonas: externa, media e interna. La mayor parte del oído interno está rodeada por el hueso temporal (Ver figuras I y II).

El oído externo es la parte del aparato auditivo que se encuentra en posición continua al tímpano o membrana timpánica que cierra el canal auricular y separa al oído externo del medio. Comprende la oreja o canal auricular o auditivo (lóbulo externo del oído) y el conducto auditivo externo, que mide tres centímetros de longitud (Ver figura III).

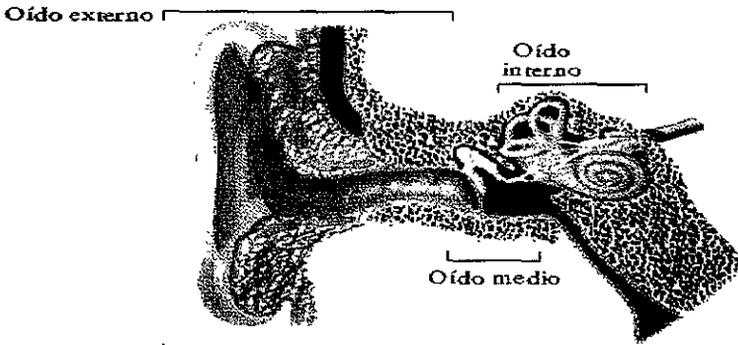


FIGURA I.- ZONAS DEL OÍDO

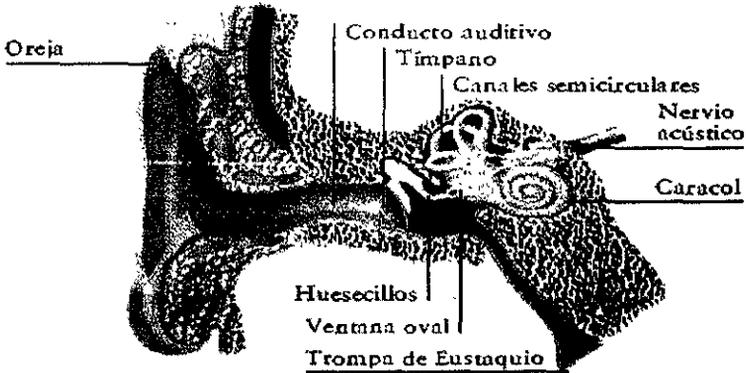


FIGURA II.- PARTES DEL OÍDO

El epitelio que recubre internamente al canal auricular está adherido al cartilago y al hueso, en el tercio exterior del canal, incluye numerosos folículos pilosos con glándulas sebáceas y glándulas ceruminosas, que están ausentes en los dos tercios restantes.

El producto de secreción de estas glándulas es lo que comúnmente se denomina cerumen. El producto de secreción de las glándulas cerosas está compuesto de mucoproteínas, lípidos, ácidos grasos y electrolitos; y el de las sebáceas, que excretan continuamente bajo el control endocrino, tiene ácidos grasos libres, ácidos grasos esterificados con colesterol, vitamina E y escualeno. Los ácidos grasos libres hacen que el agua se disperse formando una emulsión con un pH ligeramente ácido.

El oído medio es una pequeña cavidad situada dentro del hueso y revestida de epitelio, se encuentra en la cavidad timpánica llamada caja del tímpano, cuya cara externa está formada por la membrana timpánica, o tímpano, que lo separa del oído externo. Incluye el mecanismo responsable de la conducción de las ondas sonoras hacia el oído interno. Es un conducto estrecho, o fisura, que se extiende unos quince milímetros en un recorrido vertical y otros quince en recorrido horizontal. El oído medio está en comunicación directa con la nariz y la garganta a través de la trompa de Eustaquio, que permite la entrada y la salida de aire del oído medio para equilibrar las diferencias de presión entre éste y el exterior. Hay una

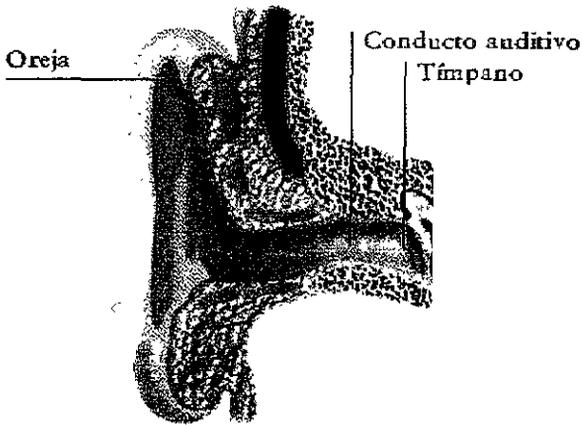


FIGURA III.- OÍDO EXTERNO

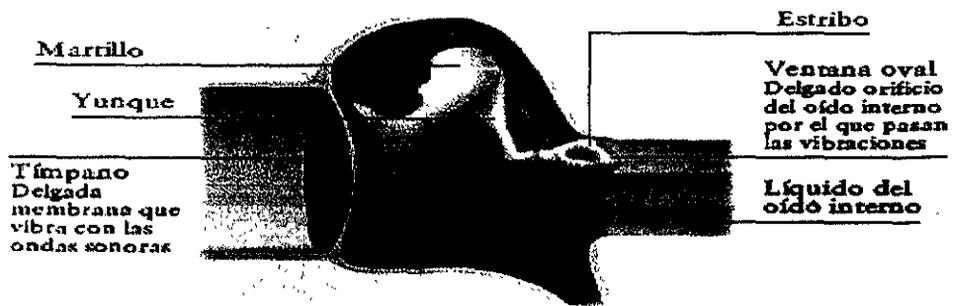


FIGURA IV.- OÍDO MEDIO

cadena formada por tres huesos pequeños y móviles (huesecillos) que atraviesa el oído medio. Estos tres huesos reciben los nombres de martillo, yunque y estribo. Los tres conectan acústicamente el tímpano con el oído interno, que contiene un líquido ( Ver figura IV ).

El epitelio del mismo esta formado por células cúbicas simples sin membrana basal ni cilios. La lámina propia es una capa conectiva firmemente adherida al hueso.

El caso de infección el epitelio puede volverse ciliado o plano estratificado.

La inflamación del oído medio se produce simultáneamente con la inflamación de la cavidad nasal. Vía la trompa de eustaquio.

El oído interno (Ver figura V), o laberinto, se encuentra en el interior del hueso temporal que contiene los órganos auditivos y del equilibrio, que están inervados por los filamentos del nervio auditivo. Está separado del oído medio por la *fenestra ovalis*, o ventana oval. El oído interno consiste en una serie de canales membranosos alojados en una parte densa del hueso temporal, y está dividido en: cóclea (en griego, 'caracol óseo'), vestíbulo y tres canales semicirculares. Estos tres canales se comunican entre sí y contienen un fluido gelatinoso denominado endolinfa.

CARACOL DESEENROLLADO

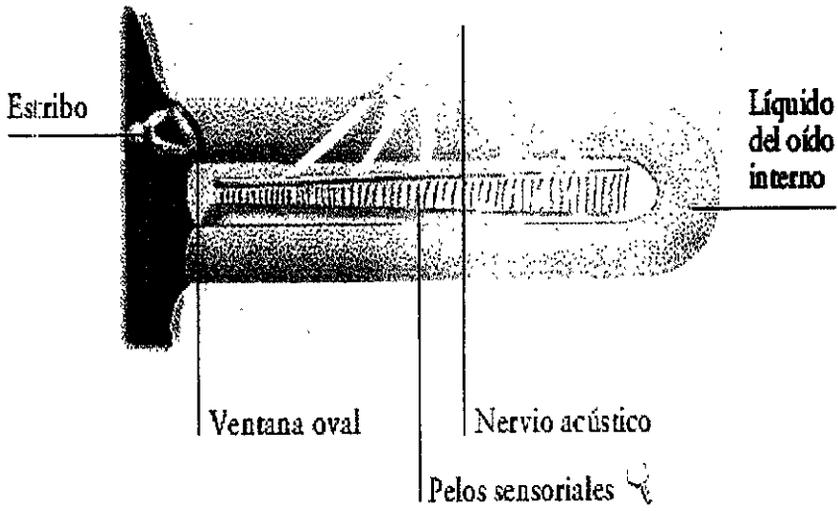


FIGURA V.- OÍDO INTERNO

## **SOLUCIONES:**

Una solución es una mezcla química y físicamente homogénea entre dos o más sustancias, éstas pueden ser líquidas, sólidas o gaseosas, es decir pueden haber soluciones: sólidos en líquidos, líquidos en líquidos, gases en líquidos, gases en gases y de sólidos en sólidos.(1,5,7,9,10)

## **PREPARACIONES ÓTICAS**

### **1)DEFINICIÓN:**

Son formas farmacéuticas, para administración tópica en el oído, que contienen uno o más principios activos en un vehículo adecuado y que generalmente pueden ser administrados en forma líquida como: soluciones, suspensiones o emulsiones y en forma semisólida como unguento.(2,5,6,8)

Desde el punto de vista farmacéutico una solución es un preparado líquido, transparente y homogéneo, obtenido por disolución de él o los principios activos y aditivos en un solvente, y que se utiliza para el uso externo o interno, En el caso de fórmulas inyectables y oftálmicas deben ser soluciones estériles.(10)

## 2)USOS:

Las preparaciones para uso ótico son utilizadas para procesos infecciosos e inflamatorios del oído externo y medio.(3,5,8,17,18)

El oído externo es la parte más expuesta a las infecciones, debido a que se dan condiciones óptimas para el desarrollo de microorganismos.(3,4,17)

Las infecciones del oído medio generalmente provienen de una infección previa del aparato respiratorio y se presenta generalmente en niños.(3,4,17)

## 3)PRINCIPIOS ACTIVOS UTILIZADOS.

Los tipos principales de principios activos que se incluyen en una solución ótica son:

- 1 .- Antibacterianos
- 2 .-Anestésicos locales
- 3 .-Antiinflamatorios

#### 4)VEHÍCULOS UTILIZADOS PARA SOLUCIONES ÓTICAS.

Para la selección de los aditivos o vehículos, se debe considerar la anatomía y fisiología del oído, así como el padecimiento a tratar, Además, la forma farmacéutica.

Los vehículos presentes en una solución ótica deben ser inocuos en las cantidades administradas, no tóxicos y no interferir con la eficacia terapéutica del medicamento.(2)

##### a) SOLVENTES

El solvente utilizado debe ser anhidro y tener la capacidad de absorber agua para eliminar la humedad de los tejidos circundantes y así reducir la tumefacción, además debe poseer un cierto grado de viscosidad con el fin de prolongar lo suficiente el contacto del medicamento con la zona afectada. (5,6)

##### b) CONSERVADORES

Para eliminar la posibilidad de contaminación microbiana, en las preparaciones óticas se incluyen conservadores como por ejemplo: Clorobutanol, y combinación de parabenos.

c) pH

El pH es un factor importante en una preparación ótica, debido a que, como se mencionó anteriormente , las secreciones del oído son ligeramente ácidas y el medicamento no debe afectar esta condición, ya que de lo contrario se puede promover la proliferación de microorganismos.<sup>2,5,8</sup> Por otro lado, se debe tener en cuenta la estabilidad de las sustancias activas, es decir, debe existir un equilibrio entre estabilidad y eficacia

5) CONTROL DE CALIDAD

Las especificaciones mínimas de calidad que debe cumplir una preparación ótica son:(2)

- a) Aspecto
- b) pH
- c) Humedad
- d) Volumen de llenado
- e) Contenido de principios activos
- f) Hermeticidad

## **III.- OBJETIVOS**

### **III.-OBJETIVOS:**

- a) Desarrollar un medicamento para uso óptico que contenga los principios activos propuestos por el departamento de Formulaciones (Antibiótico, Anestésico, Antiinflamatorio).
- b) Obtener una formulación física y químicamente estable, que cumpla con las especificaciones de calidad que menciona la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.
- c) Proponer el Procedimiento Normalizado de Operación para la fabricación de la solución óptica.
- d) Someter la formulación propuesta a un estudios de estabilidad acelerada.<sup>(12)</sup>

## **IV.- DESARROLLO EXPERIMENTAL**

## **IV.- DESARROLLO EXPERIMENTAL**

### **1) RESUMEN**

Se realizó una investigación bibliográfica de los principios activos propuestos para conocer sus características fisicoquímicas, biológicas, farmacológicas, etc. Posteriormente se realizaron estudios que permitieron caracterizar en forma experimental y de manera específica los excipientes y los fármacos propuestos, los cuales estuvieron basados en variables como el pH y la temperatura, lo que permitió determinar la solubilidad, estabilidad y compatibilidad de los fármacos y aditivos. Lo anterior dio pauta para proponer formulaciones mismas que fueron sometidas a estudios de estabilidad física, a diferentes temperaturas y pH, con el fin de encontrar la formulación físicamente más estable. Posteriormente se propuso el Procedimiento Normalizado de Operación para la fabricación, y finalmente, se manufacturaron tres lotes, los cuales fueron sometidos a un estudio de estabilidad acelerada para verificar la estabilidad química y física de la fórmula propuesta.<sup>(13)</sup>

## 2) MATERIAS PRIMAS

- a) Ofloxacina (Antibiótico)
- b) Sal de hidrocortisona (Antiinflamatorio).
- c) Clorhidrato de lidocaína (Anestésico)
- d) Solvente I
- e) Solvente II
- f) Solvente III
- g) Conservadores
- h) Ajustador de pH ácido (Ácido clorhídrico conc.).
- i) Ajustador de pH alcalino (Solución de hidróxido de sodio al 50 %)

Nota: en el desarrollo de la tesis a los principios activos solo se les nombrará como antibiótico, antiinflamatorio y anestésico.

### 3) MATERIALES Y EQUIPOS.

- a) Agitador de propela Lighting, Modelo: G3UO5R.
- b) Balanza analítica Mettler AT400.
- c) Potenciometro Beckman  $\Phi$  72.
- d) Balanza Granataria Ohaus.
- e) Estufa Lab Line Instrument, Modelo: L-C Incubator calibrada.
- f) Estufa Lab Line Instrument, Modelo: Ambi-Hi-Lo-Chamber calibrada.
- g) Espátula con mango de madera y de Cromo/Niquel.
- h) Barras magnéticas de varios tamaños.
- i) Parrilla de calentamiento con agitación magnética.
- j) Vasos de precipitados de vidrio de 4, 2 y 1 litro.
- k) Vasos de precipitados de vidrio de 500, 250, 100 y 50 ml.
- l) Termómetro de mercurio -20 a 150 °C calibrado.
- m) Frascos transparentes y de color ámbar de 30 ml

#### 4) METODOS

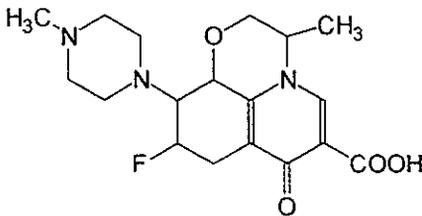
##### > INVESTIGACION BIBLIOGRÁFICA DE PRINCIPIOS ACTIVOS((12,12,14)

Existe ya en la literatura, información sobre los principios activos a utilizar en la fórmula, que es muy importante conocer antes realizar cualquier experimento, por lo que en esta parte se realizará una investigación bibliográfica de cada uno de ellos.

##### 1. Antibiótico

**Fórmula:**  $C_{18}H_{20}FN_3O_4$

**Estructura:**



**Peso molecular:** 361.37

**Descripción:** es un polvo cristalino de color blanco a amarillo pálido, Punto de fusión 250 -257°, soluble en agua a pH entre 2 y 5, fácilmente soluble en soluciones acuosas con pH = 7, ligeramente en soluciones con pH arriba de 9. Combinación estable con muchos iones metálicos.

**Indicación terapéutica:** tratamiento de otitis media supurativa y otitis externa causada por microorganismos susceptibles.

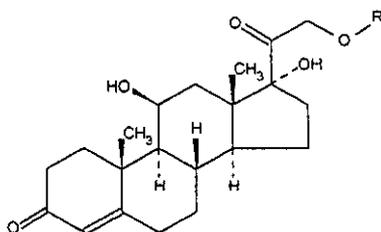
**Farmacocinética y farmacodinamia en humanos:** es una fluoroquinolona con actividad antimicrobiana de amplio espectro contra la mayoría de las bacterias aerobias, grampositivas y gramnegativas, micobacterias, micoplasmas, clamidias y algunas especies anaerobias.

La ofloxacin a diferencia de otras fluoroquinolonas tiene un perfil farmacocinético superior, con una absorción mucho más rápida y concentraciones en suero varias veces mayor, alcanzando altas concentraciones en la mayoría de los tejidos y fluidos corporales.

La ofloxacin ejerce su efecto bactericida inhibiendo la ADN girasa bacteriana, enzima esencial que es un catalizador crítico en los procesos de transcripción, duplicación y reparación del ADN bacteriano.

## 2. Antiinflamatorio.

### Estructura:



**Descripción:** Polvo amorfo higroscópico, punto de fusión: 169 – 171°C, soluble en agua ( 500 mg/ml), metanol, etanol, escasamente soluble en cloroformo, fácilmente soluble en acetona.

**Indicación terapéutica:** tratamiento de otitis media y externa por su efecto antiinflamatorio por vía tópica.

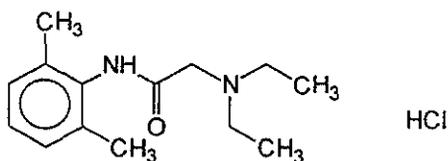
**Farmacocinética y farmacodinamia en humanos:** tiene acción local antiinflamatoria y no requiere transformación metabólica para ser activo, por ello es muy efectivo en aplicaciones tópicas. Su mecanismo de acción se debe a la inhibición de edema, la deposición de fibrina, la dilatación capilar, la migración de leucocitos al área inflamada, la actividad fagocítica, la proliferación de fibroblastos, la deposición de colágeno, estabiliza la membrana lisosomal y disminuye la síntesis de prostaglandinas y tromboxano.

Tiene un efecto de inmunosupresión previniendo la reacciones inmunológicas mediadas por células, con ello se obtiene una reacción antialérgica.

Se absorbe por todas las vías incluyendo la piel, su vida media biológica es de 100 minutos y se une en un 90 % a las proteínas plasmáticas, se metaboliza en el hígado y se excreta por la orina.

3.-Anestésico.

**Estructura:**



**Descripción:** Polvo cristalino blanco, inodoro, punto de fusión  $77 - 78^{\circ}$ ; muy soluble en agua, fácilmente soluble en alcohol, soluble en cloroformo, casi insoluble en éter.

**Indicación terapéutica:** anestésico local del oído en otitis media y externa.

**Farmacocinética y farmacodinamia en humanos:** la lidocaína al igual que otros anestésicos locales, provoca un bloqueo reversible de la propagación del impulso a lo largo de las fibras nerviosas, impidiendo el movimiento al interior de los iones de sodio a través de la membrana del nervio. Los anestésicos locales de tipo amida se consideran que actúan dentro de los canales de sodio de la membrana del nervio.

La absorción a través de la piel intacta es pobre, pero se logra absorber a través de la piel dañada.

#### ➤ DETERMINACIÓN DE LA SOLUBILIDAD DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS EN DIFERENTES SOLVENTE.

La solubilidad de una solución es un factor que está ligado a la estabilidad en una formulación, ya que es posible que una sustancia sea soluble en un determinado solvente, pero dicha solubilidad también depende de parámetros como: polaridad, temperatura, pH, y fuerza iónica, que la pueden afectar de manera significativa, por lo que se consideró necesario evaluar esta variable que juega un papel muy importante en una solución.

PROCEDIMIENTO:

A) Pesar la cantidad de principio activo requerido para obtener la concentración final que se requiere para el medicamento más un 15% de exceso.

B) Tratar de disolver por separado cada principio activo en los diferentes solventes, como se muestra en la tabla siguiente:

	S	O	L	V	E	N	T	E	S
	I			II			III		
Antibiótico (0.3%)	E1			E2			E3		
Antiinflamatorio (0.25 %)	E4			E5			E6		
Anestésico (1.0 %)	E7			E8			E9		

TABLA 1.- Determinación de la solubilidad de los principios activos en los solventes propuestos

C) Someter las soluciones que se generen a un estudio de estabilidad física que consiste en realizar un proceso de ciclado: en refrigeración (2.0-8.0°C) y a 40° C cambiando cada 24 horas por treinta días, las cuales se estarán monitoreando diario por cinco días y posteriormente cada cinco días.

D) Se debe evaluar cualquier cambio físico aparente como: turbiedad, precipitado y/o alteración de color.

➤ DETERMINACIÓN DE LA SOLUBILIDAD DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS  
EN DIFERENTES SOLVENTES A DIFERENTES CONDICIONES DE pH.

Como se mencionó en el estudio anterior, el pH y la temperatura juegan un papel muy importante en la solubilidad de una sustancia, por lo que en el presente estudio se analizará el comportamiento de cada principio activo a diferentes pH, con el fin de encontrar la condición óptima de pH para solubilizar cada componente de la fórmula.

**Procedimiento:**

- A) Pesar la cantidad de principio activo requerido para obtener la concentración final que se requiere para el medicamento más un 15% de exceso.
- B) Realizar la cantidad de experimentos que se mencionan en la siguiente matriz, para cada principio activo.

	PH				
	2	3	4	5	6
SOLVENTE I	E1	E4	E7	E10	E13
SOLVENTE II	E2	E5	E8	E11	E14
SOLVENTE III	E3	E6	E9	E12	E15

TABLA 2 .- Determinación de la solubilidad de los principios activos a diferentes condiciones de pH.

- C) Con agitación de própela constante, en cada experimento, ajustar al pH indicado, al solvente, con ácido clorhídrico o hidróxido de sodio al 50%, tratar de solubilizar los principios activos a temperatura ambiente en caso de que esto no sea posible aplicar calentamiento y anotar los datos de temperatura y tiempo de agitación, finalmente ajustar nuevamente el pH .
- D) Envasar las soluciones resultantes de cada experimento en 3 frascos ámbar y 3 frascos transparentes.

➤ DETERMINACIÓN DE LA ESTABILIDAD DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS EN DIFERENTES SOLVENTES A DIFERENTES CONDICIONES DE pH.

La estabilidad de una solución depende también del pH de la misma, por lo que se consideró necesario incluir este experimento, para definir de manera más acertada el comportamiento de los principios activos a diferentes condiciones de pH y de esta forma elegir el rango de trabajo más adecuado para la fórmula.

**Procedimiento:**

- A) Tomar dos frascos ámbar y dos transparentes de cada experimento, del estudio anterior y someterlos a prueba de ciclado, que consiste en cambiar las muestras de temperatura cada día de 4 ° a 40° por quince días
- B) Los frascos que restan de cada experimento servirán como testigos.
- C) Anotar todos los cambios que se observen en las muestras.

➤ DETERMINACIÓN DE LA COMPATIBILIDAD DE LOS PRINCIPIOS  
ACTIVOS EN SOLUCION.

Los datos generados en los experimentos anteriores, permiten que se conozca más acerca de cada principio activo, así como, elegir el(os) solvente(s) más adecuado(s) y el rango de pH al cual, los principios activos son estables, pero también es necesario que se determine el comportamiento entre ellos, por lo que el objetivo de este ensayo, es predecir posibles interacciones entre los componentes de la fórmula.

**Procedimiento:**

A) Pesar cada principio activo y excipiente para obtener la concentración descrita en la fórmula más 15 % de exceso, tantas veces como lo indica la siguiente tabla de trabajo en los experimentos.

B) La fórmula que se propone debe contener los siguientes componentes

- Antibiótico
- Anestésico
- Antiinflamatorio
- Conservador
- Solvente(s)
- Ácido clorhídrico/Hidróxido de sodio

Por lo anterior y con la ayuda de la fórmula de un diseño factorial  $2^k - 1$ , se determinó que las combinaciones entre los siguientes componentes son  $2^4 - 1 = 15$ .

Cada combinación se denomina experimento.

EXPERIMENTO →	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
COMPONENTE ↓															
Antibiótico (0.3%)	X				X	X	X				X	X	X		X
Anestésico (1.0 %)		X			X			X	X		X	X		X	X
Antiinflamatorio(0.25 %)			X			X		X		X	X		X	X	X
Conservadores (0.2 %)				X			X		X	X		X	X	X	X

TABLA 3.- Determinación de la compatibilidad de los principios activos en solución.

C) Utilizar como disolvente, en cada experimento, el o los solventes seleccionado(s) y ajustar el pH dentro de los límites preestablecidos. Utilizando solución de hidróxido de sodio al 50 % o ácido clorhídrico concentrado.

E) Preparar 200 ml de cada experimento y distribuir en 15 frascos transparentes y 15 frascos ámbar.

F) Someter los frascos por triplicado a las siguientes condiciones:

- Temperatura ambiente con luz solar (frascos transparentes)
- Temperatura ambiente (frascos ámbar)
- Refrigeración (2 – 8° C)
- 30° C
- 40 °C

G) Se debe evaluar cualquier cambio físico aparente como: turbiedad, precipitado y/o alteración de color, siguiendo el siguiente calendario:

Condición	Tiempo (semanas)						
	0	1	2	3	4	5	6
T. Ambiente	X						X
TA Luz solar		X	X	X	X	X	X
Refrigeración		X	X	X	X	X	X
30°		X	X	X	X	X	X
40°		X	X	X	X	X	X

TABLA 4.- Calendario de evaluación física del estudio de compatibilidad.

#### ➤ PROCESO DE FABRICACION (PNO).

Con la metodología aplicada hasta ahora será posible conocer la forma mas adecuada de disolver los componentes de la formulación, por lo que toca a esta parte solo se aplicara lo ya aprendido y pensando en que se debe proponer un proceso de fabricación, que nos permita optimizar recursos como son: tiempo, energía y al mismo tiempo nos proporcione un producto con la calidad deseada, ya que en una solución farmacéutica el orden de adición puede afectar al producto final. Para llevar a cabo este experimento se propone la adición de los componentes en diferente orden tratando de solubilizar a cada uno en la concentración que se especifique.

Para esto se seguirá la siguiente matriz de trabajo

EXPERIMENTO →	I	II	III	IV	V
COMPONENTE ↓	ORDEN DE ADICIÓN				
Antibiótico (0.3 %)	1	2	3	4	2
Anestésico (1.0 %)	2	3	4	1	1
Antiinflamatorio (0.25%)	3	4	1	2	3
Conservadores (0.2 %)	4	1	2	3	4

TABLA 5.- Propuestas para el proceso de fabricación (PNO)

- 1.- ETAPA 1.- Se trataran de disolver los componentes a temperatura ambiente y ajustando al final el pH.
- 2.- ETAPA 2.- Esta se aplicara solo sí en al aplicar la ETAPA 1, no se lograron disolver alguno de los componentes completamente, considerando como herramienta el pH, para lograr solubilizar a los componentes.
- 3.-ETAPA 3.- Se utilizará temperatura para tratar de lograr solubilizar a los componentes que no puedan lograrlo en las etapas anteriores.
- 4.- ETAPA 4.- Se hará una combinación de las ultimas dos etapas, se ajustara el pH y se aplicará temperatura para lograr disolver el o los componentes.

5.- En todas las etapas la solución que resulte, se ajustará el pH dentro de los límites que se establecieron.

Se someterán a una prueba de ciclado 40 – 4°C, en el envase ámbar y transparente, para determinar posibles problemas de estabilidad física .

6.- Se debe evaluar cualquier cambio físico aparente como: turbidez, precipitado y/o alteración de color cambiando las muestras de condición (4° - 40°C), cada 24 horas por treinta días, las cuales se estarán monitoreando diario por cinco días y posteriormente cada cinco días, hasta un mes. “

NOTA: El proceso de fabricación es para un litro de la fórmula.

#### ➤ ESTUDIO DE ESTABILIDAD.(13)

El objetivo de los estudios de estabilidad es proveer evidencia documentada de cómo las características físicas, químicas, microbiológicas y biológicas del medicamento varían con el tiempo bajo la influencia de factores ambientales tales como: temperatura, humedad y luz, establecer las condiciones de almacenamiento adecuadas y el periodo de caducidad.

A continuación se presenta la forma en que se realizó el estudio de estabilidad acelerada para tres lotes de la fórmula propuesta.

Procedimiento:

Procedimiento:

1.- A partir del proceso de fabricación propuesto en el experimento anterior realizar la fabricación de tres lotes y envasar en el envase primario correspondiente.

2.- En éste estudio los parámetros a evaluar son: concentración de los fármacos, aspecto físico y pH.

3.- Se someterán a las siguientes condiciones y se analizarán en los tiempos mencionados.

CONDICION	TIEMPO DE ANALISIS
40 °C +- 2° humedad ambiente	30,60 y 90 días
30 °C +- 2° humedad ambiente	Inicial y 90 días
Temperatura ambiente	Inicial y 90 días

Tabla 6.- Estudio de estabilidad acelerada.

# V.- RESULTADOS

## V.-RESULTADOS:

### ➤ DETERMINACIÓN DE LA SOLUBILIDAD DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS EN DIFERENTES SOLVENTES.

	S O L	V E N	T E S
	I	II	III
ANTIBIOTICO (0.3%)	-	+(50°)	+(60°)
ANTIINFLAMATORIO (0.25 %)	-	+++	+++
ANESTESICO (1.0 %)	+++	+++	+++

TABLA 7.- Resultados de la solubilidad de los principios activos en diferentes solventes.

(-) No fue posible disolverlo

(+) Se disolvió con ayuda de calentamiento

(++) Se disolvió con mayor tiempo de agitación

(+++) Se disolvió en menos de tres minutos con agitación

Nota : En todos los casos se utilizó una velocidad de agitación de propela constante ( 350 rpm)

## ESTABILIDAD:

Durante el tiempo que duró el estudio, las soluciones de prueba, no mostraron ningún cambio físico.

➤ DETERMINACIÓN DE LA SOLUBILIDAD DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS  
EN DIFERENTES SOLVENTES A DIFERENTES CONDICIONES DE pH.

**ANTIBIÓTICO 0.3%**

	PH				
	2	3	4	5	6
SOLVENTE I	-	-	-	-	-
SOLVENTE II	+++	+++	++(10min)	+(45 °)	+(50 °)
SOLVENTE III	++(5 min)	++(10 min)	+(40 °)	+(55°)	+(75 °)

TABLA 8.- Resultados de la determinación de la solubilidad del antibiótico a diferentes condiciones de pH.

OBSERVACION: En todos los casos se utilizó ácido clorhídrico para ajustar el pH.

**ANESTÉSICO 1.0 %**

	PH				
	2	3	4	5	6
SOLVENTE I	+++	+++	+++	+++	+++
SOLVENTE II	+++	+++	+++	+++	+++
SOLVENTE III	+++	+++	+++	+++	+++

TABLA 9.- Resultados de la determinación de la solubilidad del anestésico a diferentes condiciones de pH.

Observación: En todos los casos fue necesario utilizar solución de hidróxido de sodio al 50%

### ANTIINFLAMATORIO 0.25 %

	PH				
	2	3	4	5	6
SOLVENTE I	-	-	-	-	-
SOLVENTE II	+(50 °)	+(50 °)	++(15 min)	+++	+++
SOLVENTE III	++(5 min)	++(4 min)	+++	+++	+++

TABLA 10.- Resultados de la determinación de la solubilidad del antiinflamatorio a diferentes condiciones de pH.

Observación : se utilizó ácido clorhídrico concentrado en algunos casos y en otros solución de hidróxido de sodio al 50 %.

### SIMBOLOGÍA:

(-) No fue posible disolverlo

(+) Se disolvió con ayuda de calentamiento

(++) Se disolvió solo con mayor tiempo de agitación

(+++) Se disolvió en menos de tres minutos con agitación

Nota : En todos los casos se utilizó una velocidad de agitación con propela constante

➤ DETERMINACIÓN DE LA ESTABILIDAD DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS  
EN DIFERENTES SOLVENTES A DIFERENTES CONDICIONES DE pH.

De este estudio (TABLA 2) se observó que la solución del antiinflamatorio presenta un ligero oscurecimiento a partir de  $\text{pH} = 2.0$  ésta coloración disminuye hasta desaparecer por arriba de  $\text{pH} = 4.0$ , este fenómeno se presentó a partir del quinto día de iniciar el experimento y fue incrementando con el tiempo, dentro de este rango de  $\text{pH} (2.0-4.0)$

Los demás principios activos no presentaron ningún cambio de aspecto físico durante el estudio.

} DETERMINACIÓN DE LA COMPATIBILIDAD DE LOS PRINCIPIOS  
ACTIVOS EN SOLUCIÓN.

De los experimentos anteriores se determinó que el solvente II y III son los más adecuados para utilizarlos en la fórmula, por lo que se propuso una combinación entre ellos debido a algunas consideraciones que se mencionarán en el análisis de resultados. Fue necesario seleccionar los solventes en esta etapa, para así poder continuar con el presente estudio y al mismo tiempo disminuir la cantidad de experimentos.

El rango de pH, que se propone, por los resultados obtenidos en el estudio anterior, es de 4.0 a 5.5

Finalmente los resultados del estudio de compatibilidad (TABLA 3), muestran que no existe incompatibilidad aparente, entre los componentes de la fórmula propuesta, que es la siguiente:

- Antibiótico..... 0.30 %
- Anestésico .....1.00 %
- Antiinflamatorio.....0.25 %
- Conservadores.....0.20 %
- Solvente III ..... 40.00 %
- Solvente II cbp..... 100.00 %
- Ácido Clorhídrico concentrado/Solución de Hidróxido de Sodio al 50 %

Para ajustar a pH : 4.0 – 5.5

➤ PROCESO DE FABRICACIÓN (PNO)

A continuación se presentan las observaciones obtenidas de los experimentos propuestos para determinar el orden de adición.

EXPERIMENTO (VER TABLA 5)	OBSERVACIONES
I	Para lograr disolver al antibiótico fue necesario aplicar la ETAPA 2 (modificando el pH), debido a que en los experimentos antes realizados se facilitó la disolución al adicionar primero ácido clorhídrico hasta $pH \leq 2.0$ . La disolución de los demás componente no presentó mayor problema, al final se ajusto el pH 4.0-5.5 con una solución de hidróxido de sodio al 50 %.
II	En éste experimento la incorporación del conservador no fue difícil, pero al igual que la prueba anterior fue necesario disminuir el pH, para lograr disolver al antibiótico.
III	Al adicionar en primer lugar el antiinflamatorio y posteriormente el conservador, al solvente se aplicó primero la ETAPA 1 (solo con agitación) y posteriormente la ETAPA 2 (modificando el pH), para lograr disolver el antibiótico; el anestésico se disolvió fácilmente.
IV	La solubilidad del anestésico en el solvente III permitió que este paso se llevara a cabo con gran facilidad, después, la disolución de los demás componentes no fue ningún problema, inclusive con el antibiótico.
V	A diferencia del estudio anterior, en éste, se necesitó un mayor tiempo de agitación para lograr disolver el antiinflamatorio.

En todos los casos anteriores se utilizó el solvente II para disolver a todos los componentes y posteriormente se adicionó el solvente III, se realizó el ajuste de pH, la solución que se obtuvo en todos los casos fue transparente, con una tonalidad de color verde debida al antibiótico y libre de partículas extrañas.

No se observaron cambios aparentes durante la prueba de ciclado ya mencionada, a la que se sometieron las soluciones, producto de los experimentos realizados.

Por las observaciones realizadas en los experimentos y los resultados de la prueba de ciclado se determina que el proceso de fabricación que se propone es el siguiente:

- 1.- Pesar la cantidad indicada para cada principio activo y conservadores
- 2.- Colocar en un recipiente adecuado el 50 % (Volumen/volumen) del solvente II, de la cantidad que se va a fabricar.
- 3.- Adicionar el anestésico, con agitación de propela constante hasta completa disolución.
- 4.- Agregar con agitación constante el antibiótico, hasta lograr disolver.
- 5.- Adicionar con agitación constante el antiinflamatorio, hasta completa disolución.
- 6.- Adicionar con agitación constante el conservador y continuar con la agitación para disolver.
- 7.- Adicionar el solvente III.

8.- Adicionar posteriormente, hasta cerca del aforo, el solvente II. Agitar por cinco minutos.

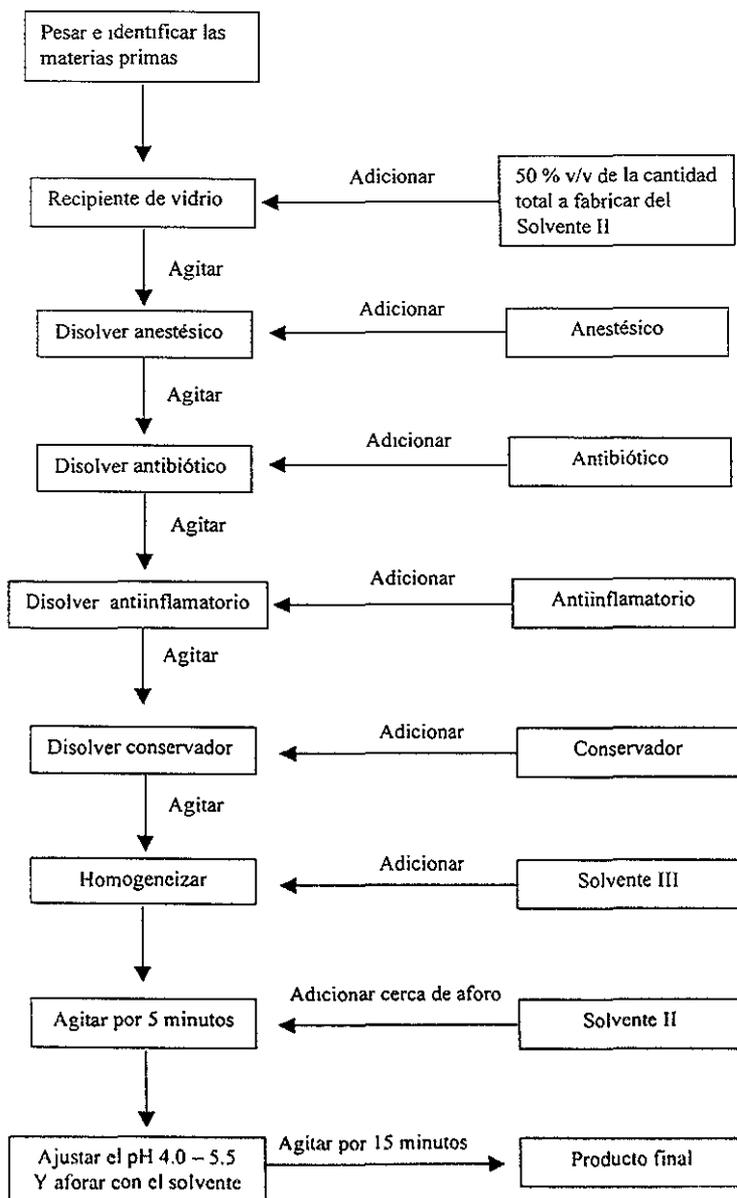
9.-Ajustar el pH con ácido clorhídrico concentrado o con solución de hidróxido de sodio al 50 %.

10.- Aforar con el solvente II

11.-Agitar durante 15 minutos más.

12.-Solicitar muestreo al laboratorio de control de calidad para su análisis.

# DIAGRAMA DE FLUJO DEL PROCESO DE FABRICACION:



➤ ESTUDIO DE ESTABILIDAD.

A continuación se presentan los resultados obtenidos del estudio de estabilidad acelerada.

TIEMPO (meses)	CONDICIÓN	DESCRIPCION	PH	Antibiótico	Anestésico	Antiinflamatorio
		Líquido viscoso, tono verde claro, homogéneo, libre de partículas extrañas	4.0-5.5	90-110 %	90-110 %	90-110 %
0	TA	CUMPLE	4.9	102%	101 %	103%
1	30 °C	CUMPLE	5.0	101 %	100 %	103 %
	40 °C	CUMPLE	5.1	100 %	100%	103 %
2	40 °C	CUMPLE	5.2	100 %	99 %	102%
3	TA	CUMPLE	5.0	102 %	101 %	102 %
	30 °C	CUMPLE	5.1	101 %	101%	102 %
	40 °C	CUMPLE	5.3	100 %	100 %	101 %

TABLA 11.-Resultados de estabilidad acelerada del lote : 1308971

TIEMPO (meses)	CONDICIÓN	DESCRIPCION	PH	Antibiótico	Anestésico	Antiinflamatorio.
		Líquido viscoso, i tono verde claro, homogéneo, libre de partículas extrañas	4.0-5.5	90-110 %	90-110 %	90-110 %
0	TA	CUMPLE	5.2	103%	102 %	101%
1	30 °C	CUMPLE	5.1	102 %	102 %	102%
	40 °C	CUMPLE	5.2	101 %	101%	102 %
2	40 °C	CUMPLE	5.0	102 %	100 %	101%
3	TA	CUMPLE	5.1	102 %	102 %	100%
	30 °C	CUMPLE	5.0	101 %	101%	101%
	40 °C	CUMPLE	5.1	100 %	100%	100%

TABLA 12.- Resultados de estabilidad acelerada del lote: 1408971

TIEMPO (meses)	CONDICIÓN	DESCRIPCION	PH	Antibiótico	Anestésico	Antiinflamatorio.
		Líquido viscoso, tono verde claro, homogéneo, libre de partículas extrañas	4.0-5.5	90-110 %	90-110 %	90-110 %
0	TA	CUMPLE	4.8	100%	101 %	99 %
1	30 °C	CUMPLE	4.9	101 %	100 %	100%
	40 °C	CUMPLE	5.0	101 %	99 %	99 %
2	40 °C	CUMPLE	5.1	100 %	100 %	100%
3	TA	CUMPLE	4.9	99 %	100 %	100%
	30 °C	CUMPLE	5.0	101 %	100%	101 %
	40 °C	CUMPLE	5.0	100 %	99 %	98 %

TABLA 13.- Resultados de estabilidad acelerada del Lote: 1508971

## VI.- ANÁLISIS DE RESULTADOS

## **VI.- ANÁLISIS DE RESULTADOS:**

- DETERMINACIÓN DE LA SOLUBILIDAD DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS EN DIFERENTES SOLVENTES.

La tabla de resultados de este estudio nos permite determinar de manera rápida, que el antibiótico necesita de calentamiento para solubilizarse en los solventes II y III pero definitivamente no tiene afinidad con el solvente I, por otro lado el antiinflamatorio, solo es insoluble en el solvente I, y finalmente el anestésico en forma de clorhidrato, no tiene problemas de solubilidad con los tres solventes. El estudio de estabilidad que se realizó indica que una vez que los principios activos se encuentran en solución son físicamente estables.

- DETERMINACIÓN DE LA SOLUBILIDAD DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS EN DIFERENTES SOLVENTES A DIFERENTES CONDICIONES DE pH.

### **ANTIBIÓTICO**

En este estudio los resultados indican que para el antibiótico, la solubilidad en los solvente II y III, aumenta cuando disminuye el pH de la solución, y que no es soluble en el solvente I, por otro lado, las observaciones realizadas permiten determinar que el antibiótico posee propiedades alcalinas, ya que en todos los casos se utilizó ácido clorhídrico concentrado para ajustar el pH.

## **ANESTÉSICO :**

La solubilidad del anestésico es positiva en los solventes I,II y III, lo cual favorece la utilización de cualquiera de los solventes propuestos y las observaciones realizadas determinan que tiene propiedades ácidas debido a que empleo el clorhidrato de este compuesto y por eso fue necesario ajustar el pH con solución de hidróxido de sodio al 50 %.

## **ANTIINFLAMATORIO**

Los resultados indican que la solubilidad disminuye a  $\text{pH} < 4.0$ , pero es posible aún disolverlo con la ayuda de agitación y/o calentamiento, solo en los solventes II y III

### **➤ DETERMINACIÓN DE LA ESTABILIDAD DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS EN DIFERENTES SOLVENTES A DIFERENTES CONDICIONES DE pH.**

El oscurecimiento que se observó en la solución del antiinflamatorio permite determinar que no es conveniente que este activo se mantenga a pH menores de 4.0, para los demás principios activos no existe ningún problema de estabilidad en el rango de pH que se trabajó ( 2.0 – 6.0).

Todos los resultados anteriores son determinantes para seleccionar los solventes a utilizar en la fórmula, debido a que en todos los casos, de una forma u

otra, es posible solubilizar a todos los principios activos, en los solventes II y III, por lo que se determina incluir en la formula a ambos por las siguientes razones:

- a) La consistencia que se logra con la combinación de los dos solventes es la que se requiere para lograr que el medicamento se encuentre mayor tiempo en el oído.
- b) El antibiótico es más soluble en el solvente II y el antiinflamatorio en el solvente III, Lo cual nos brinda más posibilidades de lograr éxito al proponer un proceso de fabricación.

#### ➤ DETERMINACIÓN DE LA COMPATIBILIDAD DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS EN SOLUCIÓN.

Las observaciones realizadas en estos experimentos determinan que los componentes son físicamente compatibles, lo cual elimina la posibilidad de que se formen entre ellos, subproductos que afecten la calidad física del medicamento.

## ➤ PROCESO DE FABRICACIÓN

Los experimentos anteriores facilitaron la realización de esta parte, debido a que se tenían algunas observaciones importantes como las siguientes:

- a) El antibiótico se disuelve más fácilmente en un medio ácido.
- b) El antibiótico es una sustancia alcalina.
- c) El anestésico es soluble a pH entre 2.0 y 6.0
- d) Al anestésico en solución tiene propiedades ácidas debido a que una vez disuelto disminuye el pH de la solución.
- e) El antiinflamatorio es inestable a pH menor a 4.0, y sabiendo que el pH de una solución óptica debe estar entre 2.0 y 5.5, se define que los límites de pH para esta fórmula debe ser: 4.0 – 5.5

Lo anterior permite determinar que solubilizando en primer lugar al anestésico, lo cual se logra fácilmente en cualquier solvente, se obtiene un pH ácido, lo que proporciona el medio adecuado para solubilizar al antibiótico, que con sus características alcalinas confiere a la solución un pH cercano al neutro, esto da como resultado que se pueda adicionar con toda confianza el antiinflamatorio sin el riesgo de que se degrade o sufra algún cambio durante el proceso de fabricación.

Los cinco procesos propuestos y los resultados obtenidos en cada uno de ellos confirman y dan soporte a lo que se menciona en el párrafo anterior, por lo que

finalmente se determina que este proceso (IV) es el más conveniente para esta formulación.

➤ ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADA.

Finalmente con este estudio se logra confirmar que los componentes de la fórmula no sufren ningún cambio, tanto físico como químico en el vehículo propuesto y que al medicamento tentativamente se le asignará un periodo de caducidad de 24 meses. Lo cual se confirmará con el estudio de estabilidad a temperatura ambiente. (13)

## VII.- CONCLUSIONES

## VII.-CONCLUSIONES:

Por medio de los experimentos realizados fue posible determinar la solubilidad, compatibilidad y estabilidad de los componentes de la fórmula, lo cual permitió llevar a cabo el desarrollo del medicamento para uso óptico con los principios activos propuestos por el departamento de formulaciones.

Los experimentos mencionados anteriormente, también proporcionaron información muy valiosa para establecer un procedimiento normalizado de operación para la fabricación de medicamento adecuado, ya que con el orden de adición de los componentes se logra una fácil incorporación de éstos, debido a que se aprovechan las propiedades ácido/base y solubilidad de cada uno de ellos. Todo esto se traduce en un mejor aprovechamiento de los recursos humanos y materiales de la empresa debido a que al trabajar a temperatura ambiente ya no se requiere de energía para calentar.

Al realizar el estudio de estabilidad acelerada, se determinó que la fórmula del medicamento desarrollado es química y físicamente estable. Ya que cumplió con las especificaciones de contenido de principios activos, apariencia y pH; al término del estudio.

Con respecto a la viscosidad de este medicamento, al combinar los dos solventes se logró obtener una de las características requeridas para el uso y aplicación de este tipo de forma farmacéutica.

## VIII.- BIBLIOGRAFIA

## VIII-BIBLIOGRAFIA:

1. Lachman L. Lieberman H.A. "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy" Third Edition. Editorial: Lea & Febiger, Philadelphia, USA(1986), 457-477
2. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, Septima Edición, Tomo II, Secretaria De Salud, México 2000, 1029,1030,1479,1480.
3. Dr. Alvin N. Eden, Dr. Philip Fireman, Dr Sylvan E. Stool. "Otitis Media Aguda más Común y resistente", Atención Médica, Edición Mexicana de la traducción al español, 1996
4. "Otitis Media Aguda y Secretora: Diagnóstico y Tratamiento", Práctica Pediátrica, Volumen 4, Número 9, 30-40.(1995)
5. Gennaro A. R., "Remington Farmacia", 17ª Edición, Editorial Panamericana, Tomo 1 y 2, Argentina (1992), 297-340, 2001-2040
6. Howard C.A., "Introduction To Pharmaceutical Dosage Forms" 4ª Edition, Editorial Lea & Febiger, Philadelphia(1985), 337,338.
7. Roman F.D., "Innovación y Desarrollo Farmacéutico" Asociación Farmacéutica Mexicana, A.C. México (1990).
8. Helman Dr J. "Farmacotécnica Teórica y Práctica" Tomo VII, Editorial Continental S.A. de C.V. México (1984 ), 2002 – 2003.
9. Banker Gilbert, Rhodes C., "Modern Pharmaceutics" Volumen 72, Third Edition, Editorial Marcel Dekker Inc, Newyork (1996) 458,459.
10. Suplemento para Farmacias, Droguerías, Boticas y Almacenes de Depósito y Distribución de Medicamentos, 2ª Edición, Secretaria de Salud, México 2000.
11. Reynols E.F. "Martindale The Extra Pharmacopoeia" Thirty-First Edition, Royal London, Pharmaceutical Society, London (1996) 129 – 297, 1017 – 1058, 1317 – 1340.
- 77
12. The Merk Index An Encyclopedia Of Chemicals, Drugs And Biologicals, 12ª Edition, Published by Merk Rescarch Laboratories Whitehouse Merk & Co. Inc. Nueva York. USA, (1996).
13. Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-1993, Estabilidad de Medicamentos.

14. Arthur H. Kibbe, Handbook Of Pharmaceutical Excipients Third Edition, Apha America Pharmaceutical Association, Washington, London.
15. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas "PLM", Edción 46, ediciones PLM, S.A. de C.V. 131 – 184.
16. Henry Gray, "Anatomy of the Human Body", Thirtieth Edition, Lea & Febiger, Philadelphia, USA (1985), 1313- 1338.
17. Lawrence M. Tierney JR, "Diagnóstico Clínico y Tratamiento", Trigésima Edición, Editorial Moderno S.A. de C.V. México D.F. (1995), pp 189-200.
- 18.77Michael C.F. Tong, John K.S. " A Doble-Blind Comparative Study Of Ofloxacin Otic Drops Versus Neomycin B-Hydrocortisone Otic Drops In The Medical Treatment of Chronic suppurative Otitis Media". The Journal of Laryngology And Otology, April 1996, Vol. 110, 309-314