



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLAN

"FORMULACION DE MEDICAMENTOS. ESTRATEGIA PARA  
EL DESARROLLO DE UNA FORMULACION. LORATADINA  
JARABE."

## TRABAJO DE SEMINARIO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

**QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO**

P R E S E N T A :

**ARTURO BORBOLLA GARCIA**

ASESORES: D.A.R. JUAN JOSE DIAZ ESQUIVEL

Q.F.B. ENRIQUE AMADOR GONZALEZ

Q.F.B. LUIS ESTRADA FLORES



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN  
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR  
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES



U. N. A. M.  
FACULTAD DE ESTUDIOS  
SUPERIORES CUAUTITLAN



Departamento de  
Exámenes Profesionales

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN  
PRESENTE

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares  
Jefe del Departamento de Exámenes  
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 51 del Reglamento de Exámenes Profesionales de la FES-Cuautitlán, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el Trabajo de Seminario:

Formulación de Medicamentos: "Estrategia para el Desarrollo  
de una Formulación. Loratadina Jarabe".

que presenta el pasante: Arturo Borbolla García

con número de cuenta: 9002302-4 para obtener el título de :  
Químico Farmacéutico Biólogo

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXÁMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VISTO BUENO.

**ATENTAMENTE**  
**"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"**

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 19 de Junio de 2003.

MODULO	PROFESOR	FIRMA
II	Q.F.B. Enrique Amador González	
III	D.A.R. Juan José Díaz Esquivel	
IV	D.E.S.S. Rodolfo Cruz Rodríguez	

## DEDICATORIAS

A DIOS (en ti confío)

A mis padres, Judith y Jesús con amor e infinito agradecimiento por todo su apoyo (los quiero mucho).

A mis hermanos, J. Armando, Gabriel, Sergio y Enrique por todo su apoyo, sigamos juntos adelante.

A Rosa Ma. Esperón y Virginia Valencia para que cultiven en sus hijos el amor y la educación.

A mis sobrinos, Gibrán, Marlene, Dagma, Eduardo y Michel.

A mi tía Altagracia Borbolla.

A la Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, por su enseñanza y todos los valores recibidos. ¡GRACIAS!

A mis profesores LEM FARMACIA por su paciencia y dedicación.

A mis compañeros y amigos (nos vemos en el camino).

## INDICE

Prologo	1
Objetivo del trabajo	3
Antecedentes	4
Protocolo de desarrollo farmacéutico	14
Objetivos	14
Justificación del proyecto	21
Análisis y proceso a seguir en la planta	23
Justificación de la fórmula	24
Proceso de manufactura (piloto)	26
Equipo utilizado	31
Especificaciones	31
Conclusiones de la etapa (piloto)	31
Prueba de escalamiento de procesos	32
Proceso de manufactura (escalamiento)	33
Protocolo de estabilidad acelerada	38
Conclusiones	40
Bibliografía	41
Anexo	42

## PROLOGO

Los jarabes son utilizados como formas de dosificación líquidas, debido a que anteriormente solo se encontraban disponibles medicamentos en forma farmacéutica sólidas como es el caso de las tabletas y cápsulas. La prescripción de los jarabes en comparación con las formas farmacéuticas sólidas no es tan frecuente debido a que su administración va enfocada a los niños y ancianos, esto por la dificultad que representa para ellos el tragar formas farmacéuticas sólidas, por lo cual un jarabe facilita su administración.

Los jarabes son preparados comercialmente con diversos materiales, los cuales se combinan o mezclan cada uno de los componentes, estos pueden ser variados entre los que se encuentran el azúcar o algún edulcorante, saborizantes, colorantes, principio activo, agua etc.

Los tipos más frecuentes de fármacos administrados en jarabes son agentes antitusivos y antihistamínicos, lo que no implica que algunos otros fármacos no puedan ser formulados como jarabes.

Hoy en día existen algunos jarabes que sustituyen al azúcar por algún edulcorante, esto con el fin de que puedan ser consumidos principalmente por personas que padecen la enfermedad de la diabetes.

Una gran variedad de fármacos pueden ser desarrollados y formulados como jarabes, lo cual implica diversas etapas en su investigación y desarrollo. La primera etapa comprende una investigación bibliográfica mediante la cual se recabara la mayor información posible sobre la molécula del fármaco en estudio, así como de cada uno de los excipientes a proponer en la formulación.

La segunda etapa comprende un diseño de formulación así como un estudio a nivel laboratorio por medio del cual se designaran los excipientes que llevara la formulación y los porcentajes propuestos en la misma.

La tercera etapa implica el desarrollo de un método de manufactura para la formulación propuesta, la cual deberá incluir de manera detallada y paso a paso la elaboración del jarabe.

La cuarta etapa implica el estudio de estabilidad acelerada para finalmente terminar con el escalamiento de la fórmula a nivel producción.

## **OBJETIVO DEL TRABAJO**

- Mostrar de manera general y sencilla la forma de abordar el desarrollo de una formulación (**Loratadina Jarabe**), observándose las diferentes etapas que involucran al mismo, las cuales comprenden desde la búsqueda bibliográfica de las características fisicoquímicas del fármaco así como de cada uno de sus excipientes, pasando por una propuesta de protocolo para un diseño de formulación así como su método de manufactura hasta llegar a una propuesta de estudio de estabilidad.



## ANTECEDENTES

Los jarabes son concentrados, son preparaciones acuosas de azúcar u otro sustituto de azúcar con la adición o no de saborizantes y sustancias medicinales (fármaco). Cuando solo se usa agua purificada para preparar la solución de sacarosa, el preparado se conoce como *jarabe simple* o simplemente *jarabe*. Además de sacarosa se pueden agregar polioles, como glicerina o sorbitol, para retardar la cristalización de la sacarosa o aumentar la solubilidad de los componentes añadidos. Muchas veces se incluye alcohol como conservador y también como disolvente para los sabores, pero la resistencia al ataque microbiano se puede reforzar incorporando agentes antimicrobianos. Cuando el preparado acuoso contiene alguna sustancia medicinal añadida, se dice que el jarabe es *medicinal o terapéutico*. El jarabe con sabor no suele ser medicado pero contiene diversas sustancias aromáticas o de sabor agradable y tiene la finalidad de usarse como vehículo o saporífero para las prescripciones.

Los jarabes con sabor ofrecen oportunidades inusuales tales como poder usarse como vehículos en las composiciones extemporáneas y hallan fácil aceptación entre los niños y adultos. Como contienen muy poco o nada de alcohol, son vehículos de elección para muchos fármacos que prescriben los pediatras. La ausencia de alcohol hace que sean disolventes superiores para las sustancias hidrosolubles. Sin embargo, los medicamentos a base de sacarosa que se administran continuamente a los niños pueden producir un aumento en la incidencia de caries dentales y gingivitis; por consiguiente, se deben considerar otras formulaciones del fármaco, ya sea sin edulcorar o edulcoradas con sustancias no cariogénicas. El conocimiento del contenido de azúcar de los medicamentos líquidos es útil para los pacientes que deben restringir el ingreso calórico.

Los jarabes se usan desde hace mucho tiempo y antes de descubrirse el azúcar se preparaban con miel. Su empleo se generalizó ampliamente porque

enmascaran el sabor desagradable de algunos fármacos y conservan mucho tiempo sus propiedades.

En la elaboración de jarabes se debe seleccionar cuidadosamente la sacarosa y se debe usar un agua purificada que no contenga sustancias extrañas y recipientes limpios. La operación se debe hacer con el mayor cuidado posible para que los productos no se contaminen y se mantengan estables.

Es importante que la concentración de sacarosa se aproxime al punto de saturación pero sin llegar a él. En soluciones diluidas la sacarosa es un medio nutritivo excelente para mohos, levaduras y otros microorganismos, pero en concentraciones al 65% en peso o más de la solución retarda la proliferación de tales microorganismos. Por otra parte una saturación de la solución puede causar que una parte de la sacarosa cristalice al modificarse la temperatura.

Cuando en la preparación de jarabes se usa calor, casi con seguridad se producirá la inversión de una pequeña porción de la sacarosa.



Las soluciones de sacarosa rotan la luz polarizada a la derecha; a medida que avanza la hidrólisis la rotación óptica disminuye y se negativiza al completarse la reacción. Esta reacción se denomina *inversión* porque se forma azúcar invertida glucosa más fructosa. La inversión se acelera mucho por la presencia de ácidos, pues el ion hidrógeno actúa como catalizador en esta reacción hidrolítica. El azúcar invertida fermenta con mayor facilidad que la sacarosa y tiende a oscurecerse. Sin embargo sus dos azúcares reductores son útiles para retardar la oxidación de otras sustancias.

El jarabe invertido se prepara hidrolizando sacarosa con ácido clorhídrico y neutralizando la solución con carbonato de calcio o de sodio. La sacarosa de la solución al 66.7% p/p debe estar invertida por lo menos en un 95%. La monografía dice que el jarabe invertido, al mezclarlo con jarabe en proporciones adecuadas, previene la descomposición de los cristales de sacarosa en la mayoría de las condiciones de almacenamiento.

Como la fructosa que se forma durante la inversión es más dulce que la sacarosa, el jarabe resultante es más dulce que el jarabe original. La dulzura relativa de la levulosa, sacarosa y dextrosa esta en una relación 173:100:74. En consecuencia el azúcar invertida es  $1/100(173+74)1/2 = 1.23$  veces más dulce que la sacarosa. La levulosa que se forma durante la hidrólisis también es la causante del oscurecimiento del jarabe porque es sensible al calor y se oscurece con facilidad, en especial en solución. Cuando se sobrecalienta jarabe o sacarosa, se carameliza. En ocasiones conviene usar un preparado líquido que no contenga azúcar<sup>5</sup>.

### **Formulación de los jarabes**

Los jarabes son soluciones con propiedades organolépticas agradables (olor, color, sabor) claras transparentes y con una viscosidad que facilite su administración. Donde la dosis este contenida en un volumen de 2.5 a 5 ml, con un limite microbiano bajo. El cumplimiento en las especificaciones antes mencionadas no debe afectar la estabilidad del producto.

Los componentes de un jarabe medicinal deben ser el menor número posible:

- Fármaco
- Edulcorante
- Saborizante
- Conservador

En caso necesario:

- Anticristalizante
- Antioxidante
- Modificadores de viscosidad
- Cosolventes
- Amortiguadores (Buffers)
- Tensoactivos

Se debe tener cuidado en la elección de los componentes de un jarabe ya que las características de estos pueden afectar la estabilidad del fármaco o bien la funcionalidad de los componentes.

Entre los conservadores empleados existe un rango de pH en el que son efectivos, dependiendo de la naturaleza química de ellos.

Los colorantes pueden modificar negativamente la fuerza iónica y afectar la solubilidad, el saborizante requiere el uso de cosolventes para su incorporación y este puede modificar la constante dieléctrica y afectar la estabilidad del producto<sup>10</sup>.

## **Preparación**

Los jarabes se preparan de diversas maneras y la elección del método correcto depende de las características físicas y químicas de las sustancias que entran en la preparación. Los cuatro métodos que se emplean pueden resumirse así: 1) disolución con calor, 2) agitación sin calor, 3) adición de un líquido medicinal al jarabe y 4) percolación.

Disolución con calor. Este es el método usual para hacer jarabes cuando el constituyente valioso no es volátil ni se daña con el calor y se desea preparar el jarabe rápidamente. La sacarosa se suele agregar al agua purificada o a la solución acuosa y calentar hasta disolverla, luego se filtra y se agrega la suficiente agua purificada hasta obtener el peso o el volumen que se desea. Si el jarabe se hace con una infusión, una decocción o una solución acuosa que contiene materia orgánica, por lo general es correcto calentar el jarabe a temperatura de ebullición para coagular la materia albuminosa, la cual se separa después mediante colado. Si se permite que la albúmina u otras impurezas queden en el jarabe podría introducirse fermentación en agua caliente.

Los sacarómetros son muy útiles para hacer jarabes con el proceso caliente en los casos en que se conoce la densidad correcta del jarabe terminado. Se puede hacer flotar el sacarómetro mientras está en ebullición para determinar así con exactitud el grado de concentración sin tener que esperar que el jarabe se enfríe y tener que calentarlo de nuevo para concentrarlo más. Al hacer la lectura de la

densidad téngase en cuenta la variación respecto de la temperatura oficial<sup>5</sup> (la densidad en la USP se toma a 25°C<sup>2</sup>).

No es conveniente calentar demasiado los jarabes a temperatura de ebullición porque ocurre una inversión mayor o menor de la sacarosa con tendencia aumentada a la fermentación. Los jarabes no se pueden esterilizar en autoclave sin que se caramelicen un poco. Esto se reconoce por el color amarillento o pardusco que aparece por la formación del caramelo a causa de la acción del calor sobre la sacarosa.

Agitación sin calor. Este proceso se hace en los casos en que el calentamiento ocasionaría la pérdida de los constituyentes volátiles valiosos. Para preparar cantidades de hasta 2000 ml la sacarosa se debe agregar a la solución acuosa en un recipiente o contenedor de más o menos doble tamaño que el necesario para el jarabe. De este modo se puede hacer una agitación activa y disolución rápida. Es importante tapar el contenedor para evitar la contaminación y pérdida durante el proceso. Cuando no se agita el frasco debe estar acostado. Para elaborar grandes cantidades de jarabe se usan tanques revestidos de vidrio que tienen agitadores mecánicos adaptados especialmente para disolver la sacarosa.

Este método y el descrito antes se usan para preparar una amplia variedad de productos que popularmente se conocen como jarabes, por ejemplo, la mayoría de los jarabes para la tos contienen sacarosa y uno o más componentes activos, pero en la etiqueta no se consigna con precisión la composición exacta de tales productos. Además, algunos de ellos figuran en el compendio pero no se da su método de manufactura.

Adición de un líquido medicinal a un jarabe. Se recurre a este método en los casos en que se agregan extractos fluidos, tinturas u otros líquidos al jarabe para medicarlo. Los jarabes preparados de esta manera suelen formar precipitados porque a menudo los líquidos utilizados de esta manera contienen alcohol y las sustancias resinosas y oleosas disueltas por el alcohol precipitan al mezclarse con el jarabe produciendo preparados de mal aspecto. Una modificación de este proceso, que se adopta a menudo, consiste en mezclar el extracto fluido o tintura

con el agua, dejar la mezcla en reposo para que los constituyentes insolubles se separen y después disolver la sacarosa en el filtrado. Es obvio que este procedimiento no es permisible cuando los componentes que precipitan son los valiosos agentes medicinales.

Percolación. En este procedimiento se hace pasar con lentitud agua purificada o una solución acuosa a través de un lecho de sacarosa cristalina para que la disuelva y forme un jarabe. En el cuello del percolador se pone una torunda de algodón y se agrega el agua o una solución acuosa. Mediante una espita apropiada se regula el flujo para que aparezcan gotas en rápida sucesión. En caso necesario se vuelve a pasar una porción del líquido por el percolador para disolver toda la sacarosa. Por último se hace pasar por el algodón agua purificada en cantidad suficiente para obtener el volumen requerido.

Para obtener un buen éxito en este proceso hay que tomar varias precauciones: el percolador debe ser cilíndrico o semicilíndrico y cónico a medida que se aproxime al orificio inferior; 2) hay que usar un azúcar granular gruesa para que no forme una masa compacta que no dejaría pasar el líquido; 3) el algodón purificado debe introducirse con cuidado. Si se lo comprime demasiado, detiene el proceso; si se lo deja demasiado suelto, el líquido pasa rápidamente por el algodón y el filtrado será débil y turbio (por filtración imperfecta); hay que ponerlo del todo dentro del cuello del percolador porque si sobresale un extremo dentro del percolador y a través de la sacarosa, las últimas porciones del agua saldrán por el orificio inferior si haber disuelto toda la sacarosa.

### **Clarificación**

No es siempre una operación indispensable pues la industria provee un azúcar granulada muy blanca, seca, pura, que da jarabes que no necesitan la clarificación, pero ésta puede ser necesaria.

Se puede proceder principalmente por los siguientes métodos: simple filtración a través de un papel filtro; por medio de la albúmina, pasta de papel o con carbón.

La *filtración por papel* da jarabes muy limpios, pero es generalmente una operación muy lenta, durante la cual el jarabe puede sufrir alguna alteración. El comercio provee papeles especiales que aceleran la filtración.

La *clarificación por albúmina de huevo* se realiza diluyendo clara de huevo con una cierta cantidad de agua en un recipiente; se agrega el azúcar, el resto del agua y se agita lentamente mientras se lleva a ebullición. Se hace hervir hasta que el jarabe marque el grado de concentración deseado, se retira la espuma que se forma en la superficie y que encierra las materias extrañas y luego se pasa por una malla fina de nylon. También puede procederse a dispersar la albúmina con un poco de agua e incorporar la dispersión al jarabe, agitando luego. Se lleva a ebullición, se quita la albúmina coagulada con espumadera y se filtra por tela.

La clarificación por medio de la albúmina, deja en el jarabe albumosas y peptonas no coaguladas por el calor y predispone a la alteración; además la alcalinidad de la albúmina de huevo favorece la caramelización del azúcar y el jarabe se oscurece por la acción del calor.

La *clarificación por pasta de papel* no presenta estos inconvenientes, da un jarabe claro que no sufre ninguna modificación en su constitución. Se emplea el papel blanco, previamente lavado con agua hirviendo y reducido a pulpa (1g/1L de jarabe), la que se agrega luego al agua hirviendo. La mezcla se filtra entre 35 y 40°C en una bolsa de un volumen igual al tercio o más del volumen del jarabe y tomando todas las precauciones necesarias para no destruir el filtro suplementario que formarán las fibras de celulosa.

La *clarificación por carbón* es raramente usada, utilizándose para la clarificación de jarabes preparados con azúcares impuros que dan jarabes muy coloreados. El carbón se hace hervir con el azúcar y el agua, se filtra por una malla de nylon (mejor por papel y a presión reducida) filtrando de nuevo las primeras porciones, pero el jarabe se puede cargar de principios inútiles y aun desagradables. Mejor es servirse de un filtro sobre el cual se dispone de capas de carbón. Un modelo de éste sería el de Dumont, constituido por una caja en forma de pirámide truncada cubierta interiormente por una caja de acero inoxidable y provista de un robinete inferior. Por encima de éste existe un diafragma sobre el

que se coloca una tela, luego el carbón en polvo grueso, humedecido con agua y por último un diafragma superior que recubre al carbón. Un tubo de cobre comunica el fondo de la caja con la superficie, lo que permite el escape del aire.

La eliminación del carbón se efectúa con buen rendimiento mediante el empleo de filtros prensa. El carbón y otros adsorbentes, como es conocido, pueden quitar del sistema algunos principios activos y esto constituye una limitación para su uso.

Para la elaboración de jarabes sobre todo en la forma extemporánea, pueden emplearse los respectivos extractos que se producen de modo que en 100 ml se contengan los activos de 1000 ml de jarabe.

### **Alteración**

Los jarabes bien preparados, especialmente los preparados por cocción se conservan mucho tiempo.

Ya se ha dicho que los jarabes muy concentrados cristalizan y los que no tienen una concentración suficiente fermentan. En este último caso, se enturbian, la superficie se cubre de hongos, se produce espuma y gases y éstos hacen que los envases se destapen. Una temperatura un poco elevada, en verano por ejemplo, favorece esta fermentación puede ser de distinta naturaleza: alcohólica, láctica, butírica, etc.

La alteración más frecuente se produce lógicamente en la sacarosa; la más débil proporción de ácidos orgánicos o minerales, determina su inversión, que es acelerada por la luz y por su baja densidad. Esto es inevitable para la mayoría de los jarabes, siendo rápida para los jarabes ácidos.

Pero esta hidrólisis "espontánea" de la sacarosa es provocada por la invasión de esporas de hongos que se desarrollan y se reproducen en la solución de sacarosa (*Aspergillus niger*). Los principios medicinales que son las bases de los jarabes no permiten, con frecuencia ese desarrollo. Si el jarabe tiene la densidad debida resiste muy bien la alteración criptogámica.

La inversión que se produce no tendrá mucha importancia de por sí, si no fuera que la glucosa formada puede cristalizar y que nos puede dar un aspecto



indeseable al preparado, su desaparición de la solución hace disminuir la presión osmótica que aseguraba la conservación del jarabe y así facilita el desarrollo de microorganismos.

La deshidratación de los microorganismos producida por una elevada presión osmótica impide el desarrollo de los mismos.

La luz puede modificar algunos jarabes ya sea, generando cambios de color o influyendo en la velocidad de degradación de los principios que contienen.

Fundamentalmente entonces, los jarabes pueden alterarse por cristalización del azúcar, por inversión de la misma – lo que causaría cristalización de la glucosa - por desarrollo de gérmenes y por la luz.

### **Conservación**

Los jarabes no se deben fabricar en cantidades mayores que las que se usarán en pocos meses, salvo en casos en que se cuenta con recursos especiales para preservarlos. Si el preparado debe conservarse por periodos de años, es preciso elaborarlo en condiciones extremas que aseguren su estabilidad y eviten su deterioro o alteración. Ante todo el área de manufactura debe mantenerse dentro de las normas estrictas de higiene y evitando contaminaciones. Que para ello debe de proveerse de presión positiva y el aire que en él penetra debe filtrarse. Por razones obvias el acondicionamiento no puede cumplirse en el mismo local de la fabricación.

Lo mejor para preservar los jarabes es una baja temperatura. La USP indica que los jarabes no se deben exponer a un calor excesivo. Otra condición que favorece la preservación es la concentración sin saturación. La USP dice que los jarabes pueden contener conservadores para impedir el desarrollo de bacterias y mohos. Pueden agregarse conservadores como la glicerina, metilparabeno, ácido benzoico, benzoato de sodio, en particular si la concentración de sacarosa en el jarabe es baja. Las combinaciones de ésteres alquílicos del ácido *p*-hidroxibenzoico son inhibidoras eficaces de levaduras a las cuales se les atribuyó la contaminación de jarabes comerciales. Todo intento encaminado a restaurar

jarabes que se han arruinado por fermentación calentándolos y “reprocesándolos” es inaceptable.

Para evitar la cristalización de la sacarosa en los jarabes, se ha procurado reemplazarla por otros agentes que confieren al preparado las características físicas de los mismos. Así se emplean directamente el azúcar invertido, el jarabe de glucosa obtenido por hidrólisis de almidón. En estos casos los preparados también responden a la definición de jarabes<sup>5</sup>.

### **Jarabes de uso más frecuente**

Se consideran generalmente dos clases de jarabes, los aromáticos y los medicinales. Los primeros no contienen agentes terapéuticos de importancia y se emplean como vehículo. Por lo común, contienen esencias o se prepararan de extractos que le confieren sabor agradable<sup>10</sup>.

### **Evaluación de los jarabes**

#### **FÍSICAS**

- pH
- Color
- Sabor
- Aspecto
- Gravedad específica
- Viscosidad

#### **QUÍMICAS**

- Contenido del principio activo

#### **MICROBIOLOGICAS**

- Conteo bacteriano<sup>5</sup>

## **LORATADINA JARABE**

### **PROTOCOLO DE DESARROLLO FARMACÉUTICO**

Elaborado por: Q.F.B. Arturo Borbolla García

Desarrollo de Formulaciones

Autorizado por: \_\_\_\_\_.

Gerencia de Desarrollo

#### **OBJETIVOS:**

- ❑ Llevar a cabo una propuesta de protocolo para un diseño de formulación así como su método de manufactura.
- ❑ Identificar las propiedades físicas y químicas del principio activo así como de los excipientes.
- ❑ Proponer un estudio de estabilidad.

#### **INFORMACIÓN GENERAL:**

##### **NOMBRE Y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS DEL PRODUCTO**

*LORATADINA*

## **Descripción**

La loratadina es un antihistamínico indicado en el alivio de los síntomas asociados a rinitis alérgica y conjuntivitis alérgica.

La loratadina es un antihistamínico no sedante derivado de la ciproheptadina, estructuralmente relacionada con azadina. Ha mostrado potente y prolongada actividad de acción antihistamínica sobre los receptores H<sub>1</sub> y con baja afinidad por los receptores cerebrales, asociados con actividad sedante de otros antihistamínicos.

## **Acción**

La loratadina es un potente antihistamínico tricíclico con acción selectiva sobre los receptores H<sub>1</sub> periféricos.

## **Ventajas**

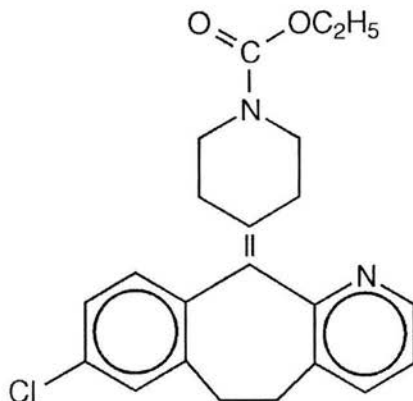
- Absorción completa después de su administración oral.
- Rápido inicio de acción que se manifiesta a los 30 minutos.
- Efectivo control de los síntomas durante 24 horas.
- Bloqueo selectivo de los receptores H<sub>1</sub> periféricos.
- Cómoda dosificación, una sola toma al día.
- Excelente tolerancia.
- Carece de interacción farmacológica con el alcohol.
- Carece de efectos carcinogénicos, mutagénicos, teratogénicos o sobre la fertilidad.
- No altera pruebas de laboratorio.

## **Indicaciones**

Alivio sintomático de rinitis alérgica, dermatitis alérgica y conjuntivitis alérgica<sup>3</sup>.

## Características químicas

### Estructura:



### Formula química condensada



### Peso molecular

382.89

### Nomenclatura

4-(8-Cloro-5,6-dihidro-11H-benzo[5,6]cicloheptal[1,2-b]piridin-11-ylideno)-1-piperidinacarboxilato de etilo.

### Forma física

Polvo de color blanco.

### Solubilidad

La loratadina no es soluble en agua, pero es muy soluble en acetona, alcohol, cloroformo y moderadamente soluble en propilenglicol<sup>4</sup>.

## **Farmacocinética y Farmacodinamia**

La Loratadina es un antagonista selectivo de los receptores H<sub>1</sub> periféricos, con acción antihistamínica prolongada y sin efecto sobre el sistema nervioso central (SNC), por lo que carece de actividad anticolinérgica y de somnolencia. La loratadina se absorbe completamente después de administrarse por vía oral y su pico de concentración máxima plasmática aparece de 1 a 2 horas. La loratadina se une a las proteínas plasmáticas en un alto porcentaje (97 al 99%), tiene una vida media de eliminación plasmática de 9 horas; sin embargo, su acción antihistamínica persiste durante 24 horas. Rápido inicio de acción, estimándose en alrededor de los primeros 30 minutos; se metaboliza extensamente en el hígado y se excreta a través de la orina (40%) y heces (41%) en un periodo máximo de 10 días.

En pacientes geriátricos, los niveles máximos de loratadina son 50% mayor que en personas jóvenes. En insuficiencia renal crónica (depuración de creatinina  $\leq 30$  ml/min), aumenta en un 75% y en un 120% el metabolito en los niveles plasmáticos pico en relación con pacientes con función renal normal. En pacientes con daño hepático, los niveles plasmáticos pico se incrementan, según la severidad del daño hepático.

## **Mecanismo de acción**

La loratadina a diferencia de otros antihistamínicos (incluidos los sedantes), posee un triple mecanismo de acción:

- a) Bloquea selectivamente a los receptores H<sub>1</sub> periféricos de la histamina.
- b) Estabiliza la membrana de los mastocitos impidiendo su degranulación y con ello la consecuente liberación de histamina y otros mediadores vasoactivos de la inflamación.

- c) Inhibe la migración de leucocitos y su adhesión al epitelio de los órganos blanco (por inhibición de las moléculas de adhesión sobre los eosinófilos y en los epitelios nasales y bronquiales)<sup>6</sup>.

### **Eficacia y seguridad**

En pruebas de actividad sobre el SNC, la loratadina al igual que terfenamida no muestran actividad depresora o actividad anticolinérgica. La loratadina no tiene actividad significativa por los receptores H<sub>2</sub> de la histamina, no bloquea la acción de la noradrenalina, y virtualmente no tiene efecto sobre la función cardiovascular o la actividad intrínseca del marcapaso cardiaco.

Los estudios de absorción y excreción indican que la loratadina fue rápidamente absorbida, ampliamente metabolizada y excretada en la orina y heces posterior a la administración oral.

### **Contraindicaciones**

Pacientes que han demostrado sensibilidad. También esta contraindicado a quienes estén bajo tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) o dentro de los 14 días después de haberse suspendido su administración, y en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, retención urinaria, hipertensión grave, enfermedad arterial coronaria severa, hipertiroidismo, hipertrofia prostática, diabetes mellitus, enfermedad hepática, renal y en tratamiento con anticoagulantes.

### **Precauciones**

No tomar con bebidas alcohólicas o con otros antihistamínicos o simpaticomiméticos adicionales.

A los pacientes con un deterioro severo en la función hepática, en pacientes con insuficiencia renal crónica (depuración de creatinina menor a 30 ml/min).

### **Precauciones en relación con efectos carcinogénicos, mutagénicos, teratogénicos y sobre la fertilidad**

No se han reportado hasta la fecha.

### **Uso durante el embarazo y la lactancia**

No se ha establecido la seguridad de su uso durante el embarazo, solamente debe administrarse si los beneficios potenciales para la madre lo justifican. Como la loratadina se excreta por la leche materna, se debe tomar la decisión de suspender la lactancia.

### **Interacciones medicamentosas y de otro género**

Se ha presentado un aumento en las concentraciones plasmáticas de loratadina después de la administración con ketoconazol, eritromicina o cimetidina, pero sin significancia clínica (incluyendo cambios electrocardiográficos).

Se debe tener precaución cuando se administra en conjunto con otros fármacos que inhiban el metabolismo hepático.

Por otra parte, la loratadina fue generalmente más potente que terfenamina, clorfeniramina, cetirizina, difenhiramina y prometazina; y menos potente que azadina.

### **Teratogenicidad y mutagenicidad**

Estudios sobre mutagenicidad indican que la loratadina no es mutagénica.

### **Indicaciones terapéuticas**

1) El alivio de los síntomas asociados con la rinitis alérgica como:

- Estornudos
- Rinorrea
- Lagrimeo



- 2) Alivio de los síntomas y signos de la urticaria crónica y otras afecciones dermatológicas alérgicas<sup>3</sup>.

### **Reacciones adversas**

Los efectos adversos reportados y asociados con el uso de loratadina se incluyen: fatiga, cefalea, somnolencia, boca seca, trastornos gastrointestinales como náuseas y gastritis, y síntomas alérgicos como erupciones cutáneas.

Después de la administración prolongada se han reportado efectos nefróticos<sup>9</sup>.

## JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO

La razón de la necesidad de llevar a cabo el presente proyecto es la de elaborar un Jarabe cuyo principio activo sea la Loratadina, la cual como ya se mencionó es un antihistamínico indicado en el alivio de los síntomas asociados con la rinitis alérgica, dermatitis alérgica y conjuntivitis alérgica. Dichas enfermedades antes mencionadas se manifiestan en forma recurrente en una gran cantidad de personas de nuestra población, especialmente en niños y pacientes mayores que es al grupo de población al que van dedicados los jarabes.

Dados los cambios de clima y la contaminación existente en varias ciudades del país, se considera que el uso de antihistamínicos es común y por tanto el tener un jarabe de Loratadina generaría utilidades para la empresa que lo lance. Dado que el mercado de antihistamínicos es muy competido, se espera superar a otros jarabes similares en base a la apariencia, color y sabor de tal manera que el público consumidor lo prefiera.

A continuación se muestra una tabla en la cual aparece el margen de ganancias representada en dólares que genera para la industria Schering Plough su jarabe de loratadina (Clarityne®) así como otras presentaciones que contienen loratadina.

2002					
	1er Trimestre	2° Trimestre	3er Trimestre	4° Trimestre	Total (año)
Clarityne	392	479	243	128	986
Clarityne D	173	198	60	7	438
<b>Total US</b>	<b>565</b>	<b>677</b>	<b>303</b>	<b>121</b>	<b>1424</b>
Clarityne	64	90	75	42	274
Clarityne D	30	25	22	28	104
<b>Total Internacional</b>	<b>94</b>	<b>115</b>	<b>99</b>	<b>70</b>	<b>378</b>

\* Datos obtenidos de la página [www.sheringploug.com](http://www.sheringploug.com)<sup>14</sup>.

El producto (LORATADINA JARABE) es un nuevo producto que se desea fabricar.

A continuación se presentan ejemplos de Protocolos que se utilizarían en el Desarrollo y Escalamiento de la formulación propuesta del Producto de referencia.

## ANÁLISIS Y PROCESO A SEGUIR EN LA PLANTA

### PROTOCOLO DE FABRICACIÓN

#### LORATADINA JARABE

Forma farmacéutica: \_\_\_\_\_

Presentación: \_\_\_\_\_

Dosis: \_\_\_\_\_

Número de lote: \_\_\_\_\_

Cantidad del lote: \_\_\_\_\_

Fecha de autorización del producto: \_\_\_\_\_

Autorizado por: \_\_\_\_\_

Fecha de inicio de fabricación: \_\_\_\_\_

Fórmula:

Ingredientes	Función	%	C/Unidad	C/Lote
Loratadina	Principio activo	0.1	0.12 g	25 g
Propilenglicol	Cosolvente	25	30 ml	6.25 l
Sorbitol al 70%	Agente viscosante	30	36 ml	7.5 l
Acesulfame de potasio	Edulcorante	0.4	0.480 g	100 g
Benzoato de sodio	Conservador	0.2	0.240 g	50 g
Menta	Saborizante	0.1	0.120 g	25 g
Ácido cítrico anhidro	Buffer	0.22	0.264 g	55 g
Hidróxido de sodio	Buffer	0.02	0.024 g	5 g
Agua Purificada			C.b.p. 120 ml	C.b.p. 25 l

## **JUSTIFICACIÓN DE LA FÓRMULA**

Los ingredientes y sus respectivas proporciones antes mencionados fueron elegidas basándose en información bibliográfica.

Como primer punto se eligió la Loratadina como principio activo debido a que según lo reportado en la literatura es un excelente antihistamínico. La concentración elegida del principio activo fue de 0.12 g/120ml partiendo de que existe ya en el mercado un producto innovador el cual contiene una dosis de 5mg/5ml para mantener un efecto terapéutico adecuado.

Debido a que la Loratadina es insoluble en agua se buscó un cosolvente en el cual se pudiera disolver esta y así mismo fuera miscible con el agua, de tal manera que al incorporar esta solución al resto del vehículo acuoso no se presentara precipitación alguna de la Loratadina, por lo cual se determinó trabajar con un 25% de Propilenglicol debido a que este es uno de los cosolventes de mayor uso y así mismo es miscible en agua. La proporción utilizada fue elegida basándose en parámetros marcados en el Handbook of Pharmaceutical Excipients.

El Sorbitol en esta formulación es utilizada para darle mayor consistencia, densidad y viscosidad a la formulación; esto porque la fórmula carece de azúcar, así como para estabilizar el principio activo. La proporción usada de un 30% se encuentra dentro de parámetros que se utilizan para este tipo de formas farmacéuticas.

Debido que la fórmula no contiene azúcar se tuvo que utilizar un poderoso edulcorante el cual sustituyera al azúcar pero que a su vez este no proporcionara una aditividad a la densidad, escogiéndose al Acesulfame de Potasio el cual muestra muy buenas características como son su buena solubilidad en agua y su poder edulcorante utilizándose para este excipiente un 4%.

Con lo que respecta al conservador se decidió utilizar benzoato de sodio debido a que poseen una buena actividad antimicrobiana tanto para gram + y gram – a un pH de 3, el cual es nuestro pH de trabajo. La proporción utilizada de 0.2% fue tomada del Handbook of Pharmaceutical Excipients<sup>8</sup>.

El Buffer es una mezcla de Ácido Cítrico Anhidro e Hidróxido de Sodio y sus respectivas proporciones fueron calculadas mediante la fórmula de Henderson Haselback a una concentración de 0.2M. Así mismo el Ácido Cítrico Anhidro contribuye a mejorar el sabor de los jarabes.

**NOTA:** Todas las características así como las proporciones antes citadas de cada uno de los excipientes utilizados en la fórmula son ampliadas en el anexo.

**PROCESO DE MANUFACTURA ( PARA LOTE PILOTO)  
EJEMPLO DEL PROCEDIMIENTO**

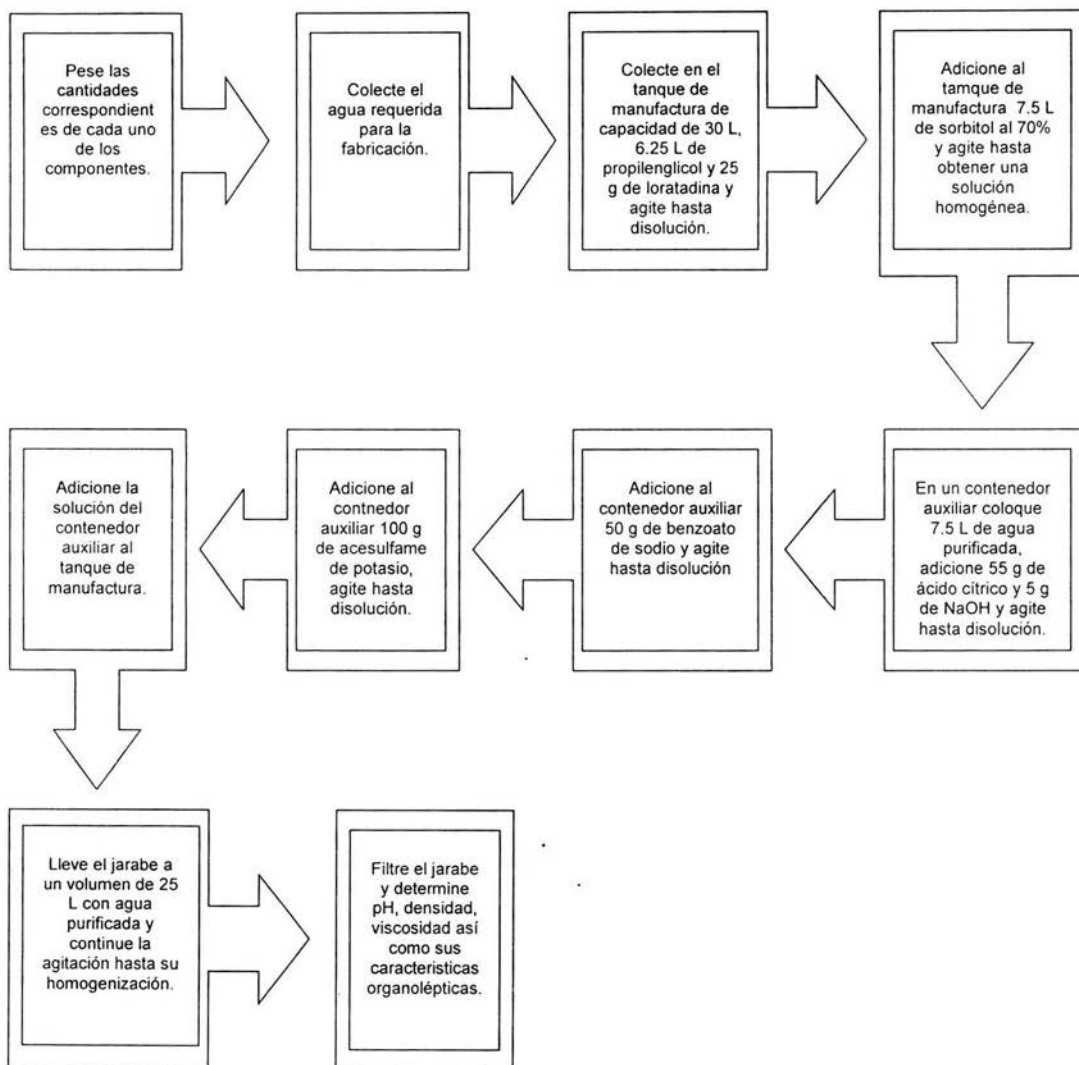
Jarabe			<b>PEO. De Manufactura</b>	
			<b>Peo : TFI – T 001</b>	<b>Pag 1 - 4</b>
Escrita por: Arturo Borbolla G.	Revisada por: Luis Estrada F.	Aprobada por: Juan José Díaz E.	<b>En vigor: Septiembre 2002</b>	
			<b>Substituye a: NUEVA</b>	
Fecha de inicio: _____			<b>Hora</b>	<b>Firma</b>
<p>1. <b>Limpieza</b></p> <p>Antes de iniciar la manufactura debe verificarse que el área, el material y el equipo de trabajo se encuentren limpios y en buen estado.</p>				
<p>2. <b>Seguridad</b></p> <p>El personal involucrado en la manufactura y el control del jarabe debe portar bata limpia, blanca, manga larga y en buen estado; cerrada (abotonada), zapatones blancos con suela antiderrapante, cofia, cubreboca, guantes. No debe portarse ningún objeto de joyería o maquillaje.</p>				
<p>3. <b>Identificación</b></p> <p>Identificar del área de trabajo e identificar cada equipo que va a utilizarse mediante el uso de etiquetas.</p>				
<p>4. <b>Procedimiento</b></p> <p><b>Dispensado de las materias primas</b></p> <p>a) Verificar el orden y limpieza del área de pesado</p> <p>b) Verificar cada uno de los recipientes que contienen a las materias primas</p> <p>c) Pesar una materia prima a la vez</p> <p>d) Verificar la pesada de cada una de las materias primas</p> <p>e) Etiquetar debidamente cada una de las pesadas</p> <p>f) Trasladar la materias primas una vez que han sido identificadas al área de trabajo asignada</p> <p>g) Verificar el orden y la limpieza del área de pesado una vez concluida la pesada.</p>				

Jarabe			PEO. De Manufactura	
			Peo : TFI – T 001	Pag 2 - 4
Escrita por: Arturo Borbolla G.	Revisada por: Luis Estrada F.	Aprobada por: Juan José Díaz E.	En vigor: <b>Septiembre 2002</b>	
			Substituye a: <b>NUEVA</b>	
			Hora	Firma
<p><b>Procedimiento de manufactura</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pese las cantidades correspondientes de cada uno de los componentes.</li> <li>2. Colecte el agua requerida para la fabricación.</li> <li>3. Colecte en el tanque de manufactura de capacidad de 30 l, <b>6.25 litros de propilenglicol</b> y adicione al recipiente <b>25g de loratadina</b>. Agite hasta disolución y obtención de una solución homogénea.</li> <li>4. Adicione al tanque de manufactura <b>7.5 litros de sorbitol al 70%</b> y agite hasta la obtención de una solución homogénea.</li> <li>5. En un contenedor auxiliar de capacidad adecuada coloque <b>7.5 litros de agua purificada</b> y adicione <b>55 g de ácido cítrico anhidro</b> y <b>5 g de hidróxido de sodio</b>, agite hasta disolución y la obtención de una solución homogénea.</li> <li>6. Adicione al contenedor auxiliar <b>50 g de benzoato de sodio</b>; agite hasta disolución y obtención de una solución homogénea.</li> <li>7. Adicione al contenedor auxiliar <b>100 g de acesulfame de potasio</b> y <b>25 g de sabor menta</b>, agite hasta disolución y la obtención de una mezcla homogénea.</li> <li>8. Adicione la solución del contenedor auxiliar al tanque de manufactura.</li> <li>9. Lleve el jarabe a un volumen de <b>25 litros</b> con <b>agua purificada</b> y continúe la agitación hasta su completa homogenización.</li> <li>10. Filtre el jarabe.</li> <li>11. Determine lo indicado en la sección 5.</li> </ol> <p><b>5. Pruebas de control de producto terminado:</b></p> <p>a) <b>Viscosidad:</b> Colocar apropiadamente un vaso de acero inoxidable de 100ml bajo un viscosímetro (Brookfield) modelo: _____, equipado con una aguja No. 3 y llenar con jarabe dicho vaso hasta el nivel adecuado. Accionar el aparato a una velocidad de 30 r.p.m.</p> <p style="text-align: center;">Lectura del aparato: (1) _____                      (2) _____                      (3) _____</p> <p>Viscosidad: (1) _____ cp                      (2) _____ cp                      (3) _____ cp                      Promedio: _____ cp</p>				



<b>Jarabe</b>			<b>PEO. De Manufactura</b>	
			<b>Peo : TFI – T 001</b>	<b>Pag 3 - 4</b>
<b>Escrita por:</b> Arturo Borbolla G.	<b>Revisada por:</b> Luis Estrada F.	<b>Aprobada por:</b> Juan José Díaz E.	<b>En vigor: Septiembre 2002</b>	
			<b>Substituye a: NUEVA</b>	
<p>b) <b>Densidad relativa:</b> Pesar en balanza analítica el picnómetro. Llenarlo cuidadosamente con agua destilada y volver a pesarlo. Vaciarlo, volver a llenarlo, esta vez con jarabe y pesarlo nuevamente. Efectuar el calculo de densidad relativa tomando en cuenta la tabla de densidad de la temperatura que se encuentra anexada en la parte final.</p> <p>Peso del picnómetro vacío: _____ g                  Peso del picnómetro lleno de agua destilada _____ g                  Temperatura del agua: _____ °C                  Peso del picnómetro lleno de jarabe: _____ g</p> <p>Donde:                  D.e. = Densidad especifica                  D.j. = Densidad del jarabe                  D.a. = Densidad aparente</p> <p style="text-align: center;"><math>D.e. = D.j./ D.A.</math></p> <p style="text-align: right;">D.e. = _____ g/ml</p> <p>c) <b>pH:</b> Utilizar el pH-metro marca: _____                  Modelo: _____</p> <p>d) <b>Color:</b> _____                  _____</p> <p>e) <b>Aspecto:</b> _____                  _____</p> <p>f) <b>Sabor:</b> _____                  _____</p> <p>g) <b>Olor:</b> _____</p> <p>h) <b>Valoración:</b> _____</p> <p>i) <b>Conteo microbiológico:</b> _____</p>			<b>Hora</b>	<b>Firma</b>

## PROCESO DE MANUFACTURA LOTE PILOTO



**TABLA I**  
**DENSIDAD DEL AGUA EN FUNCIÓN DE LA TEMPERATURA**

Temperatura (°C)	Densidad (g/ml)
0	0.99984
2	0.99994
4	0.99997
6	0.99994
8	0.99985
10	0.99970
12	0.99950
14	0.99924
16	0.99894
18	0.99860
20	0.99820
22	0.99777
24	0.99730
26	0.99678
28	0.99623
30	0.99565

7, 11, 12.

### **EQUIPO UTILIZADO:**

- Agitador Tline con propela
- Balanza electrónica Mettler Toledo
- Potenciómetro Mettler Toledo
- Recipiente Metálico Arecov de 10 L
- Recipiente Metálico Arecov de 30 L

### **ESPECIFICACIONES:**

- **Viscosidad:** 250 – 300 cp
- **Densidad:** 1.1 – 1.2 g/ml
- **pH:** 2.9 – 3.1
- **Descripción:** solución clara libre de partículas extrañas, con olor y sabor menta.
- **Valoración:** 90 – 110%
- **Conteo microbiológico:** <100 UFC/mL

### **CONCLUSIONES DE LA ETAPA:**

El proceso de manufactura para el lote piloto de Loratadina Jarabe no muestra en ninguna de sus etapas de fabricación dificultad alguna por tanto concluimos que no existe dificultad alguna para llevarlo a cabo a nivel de planta. Así mismo se menciona que la siguiente etapa es la de estabilidad, pero sin embargo de acuerdo a datos de la bibliografía no debe haber problemas debido a que tanto el principio activo (Loratadina) como cada uno de los excipientes utilizados son estables y no requieren ningún cuidado especial.

## PRUEBA DE ESCALAMIENTO DE PROCESOS

### PROTOCOLO DE FABRICACIÓN

#### LORATADINA JARABE

Forma farmacéutica: \_\_\_\_\_

Presentación: \_\_\_\_\_

Dosis: \_\_\_\_\_

Número de lote: \_\_\_\_\_

Cantidad del lote: \_\_\_\_\_

Fecha de autorización del producto: \_\_\_\_\_

Autorizado por: \_\_\_\_\_

Fecha de inicio de fabricación: \_\_\_\_\_

Fórmula:

Ingredientes	Función	%	C/Unidad	C/Lote
Loratadina	Principio activo	0.1	0.12 g	1.0 Kg
Propilenglicol	Cosolvente	25	30 ml	250 l
Sorbitol al 70%	Agente viscosante	30	36 ml	300 l
Acesulfame de potasio	Edulcorante	0.4	0.480 g	4 Kg
Benzoato de sodio	Conservador	0.2	0.240 g	2 Kg
Menta	Saborizante	0.1	0.120 g	1 Kg
Ácido cítrico anhidro	Buffer	0.22	0.264 g	2.2 Kg
Hidróxido de sodio	Buffer	0.02	0.024 g	0.2 Kg
Agua Purificada			C.b.p. 120 ml	C.b.p. 1000 l

**PROCESO DE MANUFACTURA (ESCALAMIENTO)  
EJEMPLO DEL PROCEDIMIENTO**

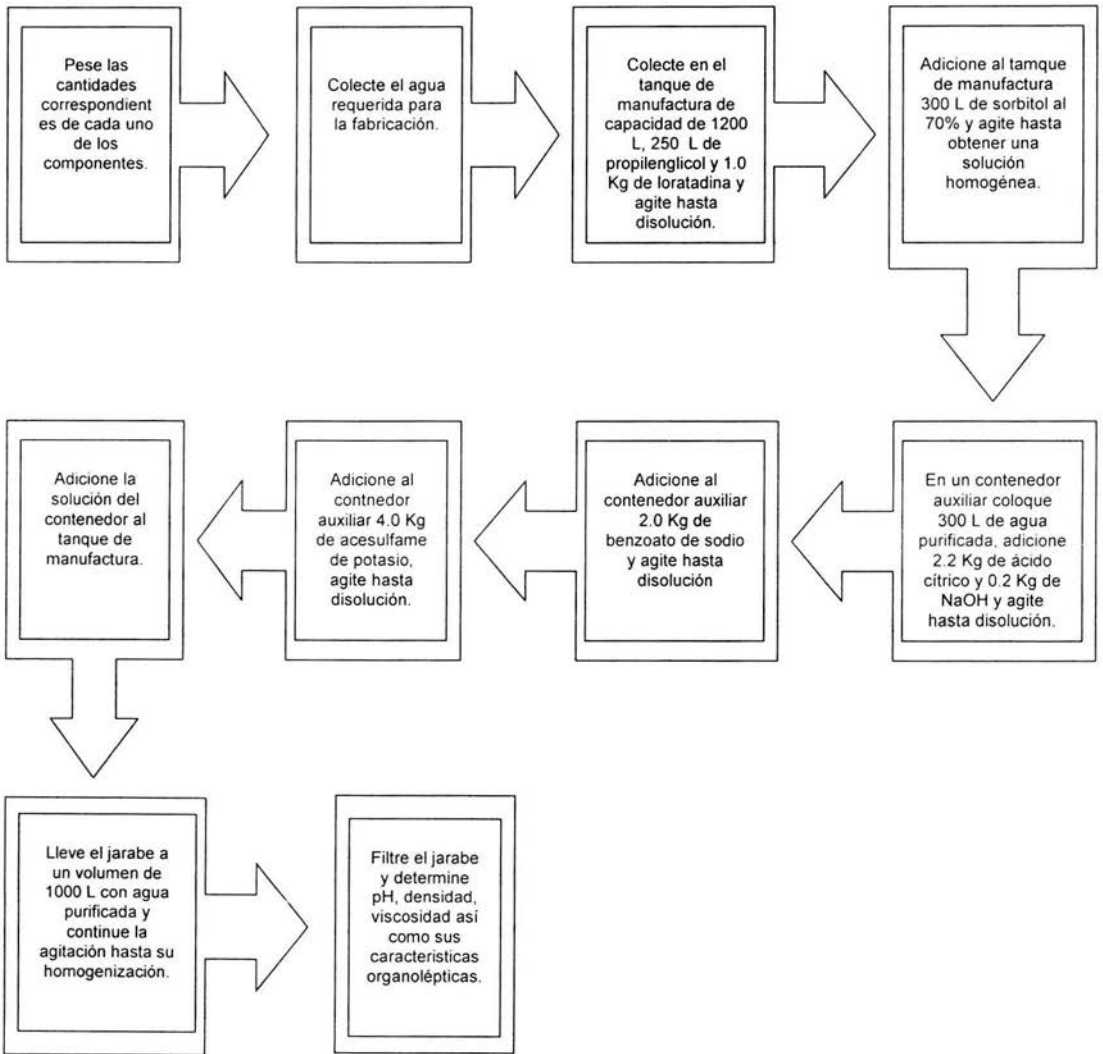
Jarabe			<b>PEO. De Manufactura</b>	
			Peo : TFI – T 001	Pag 1 - 4
Escrita por: Arturo Borbolla G.	Revisada por: Luis Estrada F.	Aprobada por: Juan José Díaz E.	<b>En vigor: Septiembre 2002</b>	
			<b>Substituye a: NUEVA</b>	
Fecha de inicio: _____			Hora	Firma
<p><b>1. Limpieza</b></p> <p>Antes de iniciar la manufactura debe verificarse que el área, el material y el equipo de trabajo se encuentren limpios y en buen estado.</p> <p><b>2. Seguridad</b></p> <p>El personal involucrado en la manufactura y el control del jarabe debe portar bata limpia, blanca, manga larga y en buen estado; cerrada (abotonada), zapatones blancos con suela antiderrapante, cofia, cubreboca, guantes. No debe portarse ningún objeto de joyería o maquillaje.</p> <p><b>3. Identificación</b></p> <p>Identificar del área de trabajo e identificar cada equipo que va a utilizarse mediante el uso de etiquetas.</p> <p><b>4. Procedimiento</b></p> <p><b>Dispensado de las materias primas</b></p> <p>a) Verificar el orden y limpieza del área de pesado</p> <p>b) Verificar cada uno de los recipientes que contienen a las materias primas</p> <p>c) Pesar una materia prima a la vez</p> <p>d) Verificar la pesada de cada una de las materias primas</p> <p>e) Etiquetar debidamente cada una de las pesadas</p> <p>f) Trasladar la materias primas una vez que han sido identificadas al área de trabajo asignada</p> <p>g) Verificar el orden y la limpieza del área de pesado una vez concluida la pesada.</p>				

Jarabe			PEO. De Manufactura	
			Peo : TFI – T 001	Pag 2 - 4
Escrita por: Arturo Borbolla G.	Revisada por: Luis Estrada F.	Aprobada por: Juan José Díaz E.	En vigor: Septiembre 2002	
			Substituye a: NUEVA	
			Hora	Firma
<p><b>Procedimiento de manufactura</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pese las cantidades correspondientes de cada uno de los componentes.</li> <li>2. Colecte el agua requerida para la fabricación.</li> <li>3. Colecte en el tanque de manufactura de capacidad de 1200 l, <b>250 litros</b> de <b>propilenglicol</b> y adicione al recipiente <b>1.0 Kg</b> de <b>loratadina</b>. Agite hasta disolución y obtención de una solución homogénea.</li> <li>4. Adicione al tanque de manufactura <b>300 litros</b> de <b>sorbitol al 70%</b> y agite hasta la obtención de una solución homogénea.</li> <li>5. En un contenedor auxiliar de capacidad adecuada coloque <b>300 litros</b> de <b>agua purificada</b> y adicione <b>2.2 Kg</b> de <b>ácido cítrico anhidro</b> y <b>0.2 Kg</b> de <b>hidróxido de sodio</b>, agite hasta disolución y la obtención de una solución homogénea.</li> <li>6. Adicione al contenedor auxiliar <b>2.0 Kg</b> de <b>benzoato de sodio</b>; agite hasta disolución y obtención de una solución homogénea.</li> <li>7. Adicione al contenedor auxiliar <b>4.0 Kg</b> de <b>acesulfame de potasio</b> y <b>1.0 Kg</b> de <b>sabor menta</b>, agite hasta disolución y la obtención de una mezcla homogénea.</li> <li>8. Adicione la solución del contenedor auxiliar al tanque de manufactura..</li> <li>9. Lleve el jarabe a un volumen de <b>1000 litros</b> con <b>agua purificada</b> y continúe la agitación hasta su completa homogenización.</li> <li>10. Filtre el jarabe.</li> <li>11. Determine lo indicado en la sección 5.</li> </ol> <p><b>12. Pruebas de control de producto terminado:</b></p> <p>a) <b>Viscosidad:</b> Colocar apropiadamente un vaso de acero inoxidable de 100ml bajo un viscosímetro (Brookfield) modelo: _____ equipado con una aguja No. 3 y llenar con jarabe dicho vaso hasta el nivel adecuado. Accionar el aparato a una velocidad de 30 r.p.m.</p> <p>Lectura del aparato: (1) _____                      (2) _____                      (3) _____</p> <p>Viscosidad: (1) _____ cp                      (2) _____ cp                      (3) _____ cp                      Promedio: _____ cp</p>				

Jarabe			PEO. De Manufactura		
			Peo : TFI – T 001	Pag 3 - 4	
Escrita por: Arturo Borbolla G.	Revisada por: Luis Estrada F.	Aprobada por: Juan José Díaz E.	<b>En vigor: Septiembre 2002</b>		
			<b>Substituye a: NUEVA</b>		
				<b>Hora</b>	<b>Firma</b>
<p>b) <b>Densidad relativa:</b> Pesar en balanza analítica el picnómetro. Llenarlo cuidadosamente con agua destilada y volver a pesarlo. Vaciarlo, volver a llenarlo, esta vez con jarabe y pesarlo nuevamente. Efectuar el calculo de densidad relativa tomando en cuenta la tabla de densidad de la temperatura que se encuentra anexada en la parte final.</p> <p>Peso del picnómetro vacío: _____ g                      Peso del picnómetro lleno de agua destilada _____ g                      Temperatura del agua: _____ °C                      Peso del picnómetro lleno de jarabe: _____ g</p> <p>Donde:                      D.e. = Densidad especifica                      D.j. = Densidad del jarabe                      D.a. = Densidad aparente</p> <p style="text-align: center;"><math>D.e. = D.j. / D.A.</math></p> <p style="text-align: right;">D.e. = _____ g/ml</p> <p>c) <b>pH:</b> Utilizar el pH-metro marca: _____                      Modelo: _____</p> <p>d) <b>Color:</b> _____                      _____</p> <p>e) <b>Aspecto:</b> _____                      _____</p> <p>f) <b>Sabor:</b> _____                      _____</p> <p>g) <b>Olor:</b> _____</p> <p>h) <b>Valoración:</b> _____</p> <p>i) <b>Conteo microbiológico:</b> _____</p>					



### PROCESO DE MANUFACTURA LOTE DE ESCALAMIENTO



**TABLA DE VARIABLES**

ETAPA DEL PROCESO	VARIABLES	CRITERIO DE ACEPTACIÓN
3	Agitación constante por un tiempo aproximado de 30 minutos.	Obtención de una solución homogénea.
4	Agitación constante por un periodo de 10 minutos.	Obtención de una solución homogénea.
5	Agitación constante por un tiempo aproximado de 15 minutos.	Obtención de una solución homogénea.
6	Agitación constante por un tiempo aproximado de 10 minutos.	Hasta alcanzar la completa disolución de los componentes.
7	Agitación constante por un periodo de 15 - 20 minutos.	Obtención de una solución homogénea.
8	Agitación constante por un periodo de 10 minutos.	Obtención de una solución homogénea.
9	Mecle y agite por un tiempo aproximado de 10 minutos.	Obtención de una solución homogénea.
10	Filtrado	Obtención de una solución clara y libre de partículas visibles.

7, 11, 12.

## PROTOCOLO DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADA

**Soluciones y suspensiones.** De acuerdo a la NOM-073-SSA1-1993 los parámetros a evaluar son la concentración del fármaco, características organolépticas, pH, límites microbianos, y cuando proceda: resuspendibilidad (en suspensiones), pérdida de peso (envase de plástico), prueba de eficacia de conservadores y/o valoración de los mismos, esterilidad, materia particulada y pruebas de irritabilidad ocular o en piel, éstas se deben llevar a cabo en análisis inicial y final. Todos los estudios deben llevarse a cabo en muestras en contacto con el tapón para determinar si existe alguna interacción, que afecte la estabilidad del producto<sup>13</sup>.

1. El estudio se llevara a cabo con tres lotes piloto de 25 L cada uno.
2. Se utilizara como material de empaque frasco y tapa de polietileno de 60 ml de capacidad debido a que las características del fármaco no requieren de un cuidado mayor, esto porque la Loratadina no es fotosensible ni tampoco tiende a oxidarse así que este material de empaque en teoría cumple con las necesidades de uso, solo seria necesario someter el jarabe a un estudio de temperatura.
3. El jarabe de Loratadina se someterá a pruebas de temperatura durante 90 días las cuales oscilaran de entre 4°C– 40°C analizándose semanalmente las siguientes características:
  - a) Características organolépticas como son:
    - Aspecto
    - Color
    - Olor
    - Sabor
  - b) pH, (rango de 2.9 – 3.1).

- c) Densidad, (rango de 1.1 – 1.2 g/ml).
- d) Límites microbianos, (< 100 UFC/ml).
- e) Valoración, (rango de 90 – 110%).
- f) Viscosidad, (rango de 250 – 300 cp).
- g) No se realizarán pruebas de contacto con el tapón debido a que este es el mismo material del frasco.

## CONCLUSIONES

- ✓ Se diseñó y elaboró una propuesta para el estudio de una formulación (loratadina jarabe).
- ✓ La loratadina propuesta como principio activo para la elaboración del jarabe cumple como un excelente agente antihistamínico según referencias bibliográficas.
- ✓ La sustancia activa posee una gran estabilidad por lo que según los datos recopilados no muestra ningún tipo de incompatibilidad con los excipientes propuestos en la formulación.
- ✓ Se seleccionó la mejor propuesta de fórmula mediante el estudio de sus propiedades físicas y químicas de cada uno de los componentes.
- ✓ Se elaboró la propuesta de un método de manufactura para loratadina jarabe, tanto a nivel de un lote piloto como para un lote a nivel producción (escalamiento).
- ✓ Se diseñó un estudio de estabilidad acelerada para loratadina jarabe.
- ✓ La planificación del trabajo y un procedimiento adecuado para llevar a cabo el desarrollo del jarabe, son de primordial importancia para obtener un buen resultado, ya que estos parámetros nos da la pauta para conseguir el objetivo deseado.
- ✓ La propuesta de fórmula final debe ser estable física, química y microbiológicamente para asegurar la eficacia y seguridad terapéutica en el público consumidor.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 7ª Edición. (Métodos Generales).
2. USP 24. 2000. (Métodos Generales).
3. Cuadro Básico de Medicamentos. PLM 2001.
4. The Merk Index, 12ª, Merck Co. Inc USA, 1996.
5. José Helman. Farmacotécnica Teórica y Práctica. 3a edición. Editorial Continental. México 1982.
6. Therapeutic Drugs. Editorial Churchill Livingstone. Gran Bretaña 1991.
7. Sidrey H Willing. Good Manufacturing Practices for Pharmaceuticals. 4a edición. Editorial Dekker. USA 1997.
8. Ainley Wade and Paul J Weller. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 2a edición. Editorial American Pharmaceutical Association. Washington 1994.
9. Martindale. The Extrapharmacopeia. The pharmaceutical press. London 1989.
10. Joseph Remington. Farmacia de Remington. 17ª edición. Editorial Médica Panamericana S.A. Buenos Aires 1992.
11. Darr Alfred. Tecnología Farmacéutica. Editorial Acribia. España 1988.
12. Roman F. Innovación y Desarrollo Farmacéutico. Editorial Asociación Farmacéutica Mexicana. México 1990.
13. Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-1993. Estabilidad de Medicamentos.
14. [www.sheringploug.com](http://www.sheringploug.com)

# **ANEXO**

## Propilenglicol

### Formula



### Peso molecular

76.09

### Funciones

Conservador antimicrobiano, desinfectante, humectante, solvente, estabilizador de vitaminas y cosolvente.

### Aplicaciones en formulaciones farmacéuticas

El propilenglicol es ampliamente utilizado como solvente o cosolvente, disuelve una gran variedad de materiales como los corticosteroides, fenoles, sulfas, barbitúricos, vitaminas A y D, la mayoría de los alcaloides y muchos anestésicos locales.

Uso	Forma farmacéutica	Concentración (%)
Humectante	Tópicas	15
Conservador	Soluciones, semisólidos	15-30
Solvente o cosolvente	Aerosoles	10-30
	Soluciones orales	10-25
	Parenterales	10-60
	Tópicas	5-80

### Descripción

Es un líquido claro, incoloro, viscoso, prácticamente inodoro y es miscible con glicerina y agua.

### Propiedades típicas

Tiene una densidad de 1.038 g/ml a 20°C.



Solubilidad: miscible con cetona, cloroformo, etanol al 95%, glicerina y agua y no es miscible con aceite mineral.

### **Estabilidad y condiciones de almacenaje**

A temperaturas bajas el propilenglicol es estable en contenedores bien cerrados, pero a temperaturas elevadas tiende a oxidarse. El propilenglicol es químicamente estable cuando se mezcla con etanol al 95%, glicerina o agua.

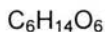
El propilenglicol es higroscópico y se debe tener en contenedores cerrados protegidos de la luz y la temperatura.

### **Incompatibilidades**

Es incompatible con agentes oxidantes como el permanganato de potasio<sup>8</sup>.

## Sorbitol

### Formula



### Peso molecular

182.17

### Funciones

Humectante, plastificante, agente edulcorante y diluyente en tabletas.

### Aplicaciones en formulaciones farmacéuticas

En preparaciones líquidas el sorbitol es utilizado como vehículo en formulaciones libres de azúcar y como agente estabilizador del fármaco.

Uso	Concentración (%)
IM Inyectables	10-25
Soluciones orales	20-35
Humectante	3-15
Suspensiones orales	70
Plastificante en tabletas	5-20

### Descripción

Es un líquido claro, incoloro, viscoso, es un líquido higroscópico y es miscible con glicerina y agua.

### Propiedades típicas

Solubilidad: prácticamente insoluble en cloroformo, soluble en etanol y agua.

### **Estabilidad y condiciones de almacenaje**

El sorbitol es higroscópico, no se oxida bajo condiciones normales de temperatura pero se descompone con el calor.

### **Incompatibilidades**

Es incompatible con agentes oxidantes y metales etc<sup>8</sup>.

## Acesulfame de potasio

### Formula



### Peso molecular

201.24

### Funciones

Agente edulcorante

### Aplicaciones en formulaciones farmacéuticas

Acesulfame de potasio es utilizado como agente edulcorante, es usado en formas farmacéuticas como en tabletas y preparaciones líquidas es un poderoso agente edulcorante, su capacidad oscila entre 180-200 veces mas que la sucrosa.

Uso	Concentración (%)
Agente edulcorante	0.4

### Descripción

Es un polvo cristalino de color blanco, inodoro.

### Propiedades típicas

Tiene una densidad (bulk) de 1.1–1.3 g/ml.

Solubilidad: es soluble en agua y en etanol al 50% (1:50).

### Estabilidad y condiciones de almacenaje

El acesulfame de potasio posee muy buena estabilidad a temperatura ambiente, en este caso su estabilidad es por varios años.

En soluciones acuosas (pH 3 – 3.5 a 20°C) no se a observado reducción en su capacidad edulcorante por un periodo aproximado de dos años, posee buena estabilidad a temperaturas elevadas, se debe mantener en contenedores bien cerrados<sup>8</sup>.

### **Incompatibilidades**

-----

## Benzoato de sodio

### Formula



### Peso molecular

144.11

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

### Funciones

Conservador antimicrobiano.

### Aplicaciones en formulaciones farmacéuticas

Es ampliamente utilizado como conservador. Son efectivos en un amplio rango de pH, son de amplio espectro en la actividad antimicrobiana.

Uso	Concentración (%)
Soluciones orales, suspensiones	0.020-0.50
Parenterales	0.50

### Descripción

Es un polvo cristalino de color blanco, inodoro.

### Propiedades típicas

Muestra una mejor actividad antimicrobiana en un rango de pH entre 2-5.

Solubilidad: soluble en etanol y agua.

### Estabilidad y condiciones de almacenaje

En soluciones acuosas en un pH de 2-5 el benzoato de sodio es muy estable.

Se debe mantener en contenedores bien cerrados.

### **Incompatibilidades**

Es incompatible con compuestos cuaternarios, sales de hierro y calcio. Su actividad como conservador se ve reducida por presencia de surfactantes noionicos<sup>8</sup>.

## Ácido cítrico anhidro

### Formula



### Peso molecular

192.12

### Funciones

Buffer, agente acidificante y para realzar el sabor.

### Aplicaciones en formulaciones farmacéuticas

El ácido cítrico anhidro es utilizado en preparaciones líquidas así como para suspensiones.

Uso	Concentración (%)
Mejora el sabor de la formulación	0.3-2.0
Agente secuestrante	0.3-2.0

### Descripción

Son cristales incoloros, translucidos o blancos, e inodoro.

### Propiedades típicas

Tiene una densidad de 1.542 g/ml y un pH de 2.2 en solución al 1%.

Solubilidad: es soluble en etanol al 95%, en agua y moderadamente soluble en éter.

### Estabilidad y condiciones de almacenaje

El ácido cítrico en soluciones acuosas diluidas puede fermentarse de forma permanente.

Se debe mantener en contenedores bien cerrados.



### **Incompatibilidades**

Es incompatible con tartrato de potasio, bicarbonatos y acetatos<sup>8</sup>.