



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

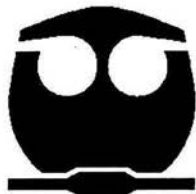
**FACULTAD DE QUÍMICA**

**DESARROLLO DE UNA SOLUCIÓN BUCAL  
CONTENIENDO COMO PRINCIPIO ACTIVO EL  
ANTIINFLAMATORIO Y ANALGÉSICO LOCAL.**

**$C_{19}H_{23}N_3O$ , HCL**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA  
P R E S E N T A  
ANA ELENA BAEZA NARVÁEZ



MÉXICO, D. F.



EXAMENES PROFESIONALES  
FACULTAD DE QUÍMICA

2004



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.

## JURADO ASIGNADO

Presidente	MARIA DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS
Vocal	FRANCISCO GARCIA OLIVARES
Secretario	MA. ESTHER HERNÁNDEZ JIMÉNEZ
1er sup.	ERNESTINA HERNÁNDEZ GARCIA
2do sup.	MARIA JOSEFA BERNAD BERNAD

EL TEMA SE DESARROLLO EN:  
PRODUCTOS MAVI – EUROMEX

Directora de tesis

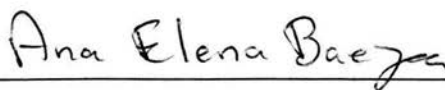
**MA. ESTHER HERNÁNDEZ JIMÉNEZ**



---

Sustentante

**ANA ELENA BAEZA NARVÁEZ**



---

A Polito:

Mi Padre.

Por su alegría, sabiduría, cordura, y animo durante toda mi vida.

A Chela:

Mi Madre.

Por su apoyo, orientación, sabiduría, y regaños.

A Grethell:

Mi Hermana.

Por su forma tan revolucionaria y rebelde de ser y pensar.

A Paris:

Por su apoyo incondicional durante todos estos años, sobre todo por su paciencia.

A los anteriores mi infinita gratitud y amor.

En memoria de mi amorcito orejon.

### Agradecimientos.

Sin ningún orden en particular, solo precisando que todos y cada uno de los que aparecen en la lista me ayudaron y apoyaron en algún momento de mi vida, y cada uno sabe cuanto significa para mi, espero.

A mis primas, Mariana, Moni, Mariela, Betty A., Betty G., Nadia, Noemí, Ely,

Leslie, Ibeth, Ceti, Ingrid, Karen, Pamela, Adriana, Itzel, Monserat, Moni R.;

A mis primos, Augusto, Marco A, Joel, Jorge, Jardiel, Carlitos, Arturo, Ernesto,

Eduardo, Agustín B., Luis, Benjamín, Alejandro, Joaquín, Agustín,

Daniel, Prieto, Luis Enrique, Javier, Omar, Ivan.

A mis tías, Aurora Méndez, Beatriz Baeza, Dolores Mingüer,

Emma Baeza, Elizabeth Anaya, Eugenia Regalado, Elena de Castillo,

Gabriela Regalado, Gloria Narváez, Guadalupe Anaya, Lucia, Elena Narváez,

Elena Regalado, Martha Regalado, Patricia Palomino, Paz de Regalado, Petra de Regalado, Pina Coronado, Rebeca Diosdado, Silvia Narváez, Teresa de Baeza.

A mis tíos, Agustín Gonzalez, A. M.,

Benjamín Grajeda, Carlos Narváez, David Narváez,

Enrique Regalado, Eric Morales, Ernesto García, Gerardo Sigala,

Gilberto Castillo, Héctor García, Javier Centeno, Javier DB, Javier Narváez, Luis Regalado,

Raimundo Baeza, Roberto Regalado, Rodolfo Narváez, Salvador Regalado, Simitrio Vega.

A Guadalupe Alvarado, Deyanira Paredes, Roberto Paredes

A Oti Martínez, Lupita Rojas, Josefa , Juan Rojas, y a todos los de San Pablo, lindo pueblo de Xochimilco.

A mis amigos, Arshell, Arturo, Damián, Fabián, Gerardo, Che – Che,

Issac, Omar, Oscar, Riger, Yafeth, Ricardo, Héctor y Edgar,

A los que extraño, Eduardo, Héctor (el güero), Héctor (el negro), Miguel Ángel.

*A los amigos de corazón revolucionario, Alejandra, Almita, Areli, Bertha, Betty, Desiree, Elisa, Gabriela, Gina, Liliana, Luz Maria, Mariana, Norma, David, Gabo, Jesualdo, Juanito, Jonathan, Mauricio, Marco, Sergio, Sandín, Victor G., Victor U.*

A los amigos de la facultad y anexas, Adriana Garrido, Aidee, Alejandra Leon, Alejandra Munguia, Angeles, Adriana Garrido, Edna, Fabiola Trejo, Guadalupe, Liliana Bustamante, Nadia Méndez, Nora Dircio, Miriam, Mirna, Sandra, Carlitos, Gustavo, Edgar, Paul, Julio, Luis, Edgar, a los compañeros de mi grupo de 1<sup>er</sup> ingreso, y a los compañeros de otras facultades.

A los de posgrado, Vero, Paco, Blanca, Diana, Sandra, a los del lab 125  
A Carmen, Lidia, Mirna, Julia, Gustavo, Omar, Liliana, Beatriz, Yanet.  
A Mis amigas del CCH Cinthia, Betty, Makamen, Yolanda, Blanca.

A los amigos de mi hermana, Angel, David, Eric, Elsa, Gibran, Adrian, Fernando, Liliana y su hermano, Barbara, Alaide, Marcela, Katia, Karina, Tania, UV, por apoyarla y ayudarla.

A los profesores de la facultad de química, Elizabeth Nieto, Regina Días, Carlos Caldera, Madrid, Maria de los Ángeles Martínez Olmedo, Georgina Duarte, Yolanda Caballero, Francisco Rojo, Gaballet, Eduardo Bonilla, Adriana Mejia, Jorge Soto, Pedro Valadez, Natividad Garcia, Gabriel Navarrete, José Manuel Morales, Juan Manuel Peguero, Liliana Aguilar, Ernestina Hernández, Adriana Brito, Lourdes Cervantes, Dolores Campos, Ofelia Espejo, Carlos Amador, Rafael Moreno, Victor Ugalde, Graciela Nava, Honoria Fuentes, Rosalinda Velázquez, Isabel Aguilar.

*A los profesores del CCH – Ote., Ismael Colmenares, por enseñarme a vivir digna, plena y libremente mi vida.*

*A Cesar por su amistad incondicional.*

A los que me faltaron una disculpa por no recordar sus nombres, pero créanme que si recuerdo sus acciones.

## ÍNDICE

Introducción.....	2
Justificación.....	5
Objetivos.....	6

### Capítulo I. FUNDAMENTO TEÓRICO

1.1 Monografía del principio activo .....	8
1.2 Inflamación y analgesia.....	11
1.3 Desarrollo farmacéutico.....	14
1.4 Soluciones bucales.....	18
1.5 Validación.....	22

### Capítulo II. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

2.1 Revisión bibliográfica.....	25
2.2 Estudios de preformulación.....	25
2.2.1 Caracterización del principio activo .....	25
2.2.1.1 Determinación del punto de fusión .....	25
2.2.1.2 Identificación. Espectrofotometría Infrarroja.....	25
2.2.1.3 Acidez. pH.....	25
2.2.1.4 Residuo a la ignición .....	25
2.2.1.5 Determinación de aminas primarias. ....	25
2.2.1.6 Valoración.....	26
2.2.2 Características macroscópicas de la molécula.....	26
2.2.2.1 Propiedades reológicas.....	26
2.2.3 Características microscópicas de la molécula.....	26

2.2.3.1	Distribución del tamaño de partícula.....	26
2.2.3.2	Morfología.....	27
2.2.4	Solubilidad.....	27
2.2.4.1	Solubilidad en disolventes polares y no polares .....	27
2.2.4.2	Solubilidad a diferentes pH's.....	28
2.2.5	Pureza .....	29
2.2.5.1	Residuo a la ignición.....	29
2.2.5.2	Características del espectro de absorción en visible, (VIS), ultravioleta (UV), e infrarrojo (IR).....	29
2.2.5.3	Análisis de pureza por cromatografía en capa fina (CCF) y/o cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) por sus siglas en ingles.....	29
2.2.6	Humedad.....	29
2.2.6.1	Pérdida por secado. ....	29
2.3	Estabilidad del principio activo.....	30
2.3.1	Metodología para las muestras en estado sólido.....	30
2.3.2	Metodología para las muestras en solución.....	30
2.4	Degradación del principio activo.....	31
2.5	Compatibilidad principio activo - excipientes.....	32
2.5.1	Muestras en estado sólido.....	32
2.5.2	Muestras en solución.....	33
2.6	Formulación.....	34
2.7	Selección del procedimiento de fabricación.....	35
2.8	Pruebas de ciclado térmico.....	39
2.9	Optimización de la fórmula y del procedimiento de fabricación.....	40





3.2.4.2 Solubilidad a diferentes pH's.....	52
3.2.5 Pureza.....	52
3.2.5.1 Residuo a la ignición.....	52-53
3.2.5.2 Características del espectro de absorción en visible, (VIS), ultravioleta (UV), e infrarrojo (IR).....	53
3.2.5.3 Análisis de pureza por cromatografía en capa fina (CCF) y/o cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) por sus siglas en ingles. ....	53
3.2.6 Humedad.....	53
3.2.6.1 Pérdida por secado.....	53
3.3 Resultados de estabilidad del principio activo.....	54
3.3.1 Muestras en estado sólido.....	54
3.3.2 Muestras en solución.....	55
3.4 Resultados de degradación del principio activo.....	56
3.5 Resultados de compatibilidad principio activo – excipientes.....	59
3.5.1 Muestras en estado sólido.....	59
3.5.2 Muestras en solución.....	59
3.6 Resultados de formulación.....	62
3.7 Resultados del procedimiento de fabricación.....	63
3.8 Resultado de las pruebas de ciclado térmico.....	66
3.9 Resultados de la optimización de la fórmula y del procedimiento de fabricación.....	67
3.10 Resultados de la elección del material de empaque.....	69
3.11 Fabricación de lotes piloto para pruebas de estabilidad acelerada.....	70

## **Capitulo IV CONCLUSIONES**

Conclusiones..... 75

**BIBLIOGRAFÍA..... 76**

## **ANEXOS**

Anexo I

Anexo II

Anexo III

Anexo IV

Anexo V

Anexo VII

## INDICE DE CUADROS

Cuadro 1	Disolventes utilizados para la prueba de solubilidad del principio activo en disolventes polares y no polares.....	27
Cuadro 2	Soluciones reguladoras de pH utilizadas para las pruebas de solubilidad del principio activo a diferentes pH's.....	28
Cuadro 3	Sustancias y claves utilizadas para la prueba de degradación del principio activo.....	31
Cuadro 4	Excipientes probados en la prueba de compatibilidad de principio activo – excipiente en estado sólido y números de viales asignados.....	33
Cuadro 5	Excipientes probados en la prueba de compatibilidad de <i>principio activo</i> – excipiente en solución y números de viales asignados.....	34
Cuadro 6	Resultados de la solubilidad del <i>principio activo</i> en diferentes disolventes.....	51
Cuadro 7	Resultados de solubilidad del <i>principio activo</i> a diferentes pH's.....	52
Cuadro 8	Resultados de la caracterización del principio activo.....	53
Cuadro 9	Características físicas observadas de las muestras en solución de las pruebas de estabilidad del <i>principio activo</i> .....	55
Cuadro 10	Resultados de Rf de la CCF obtenidos durante el periodo de muestreo de la prueba de estabilidad del <i>principio activo</i> en solución.....	56
Cuadro 11	Características físicas observadas en las muestras de degradación del <i>principio activo</i> en solución.....	57
Cuadro 12	Resultados de Rf de la CCF obtenidos durante el periodo de muestreo de la prueba de degradación del <i>principio activo</i> en solución.....	58

Cuadro 13	Resultados de las características físicas observadas durante la prueba de compatibilidad de <i>principio activo</i> – excipientes en solución.....	60
Cuadro 14	Resultados de Rf de CCF de la prueba de compatibilidad de <i>principio activo</i> – excipientes en solución.....	61
Cuadro 15	Cantidades adicionadas de c/u de los componentes utilizados para la fabricación de lotes piloto de prueba, de la solución bucal.....	63
Cuadro 16	Características físicas observadas después de la fabricación de los lotes piloto de prueba, de la solución bucal.....	64
Cuadro 17	Observaciones de las pruebas de ciclado térmico de las soluciones 1, 16, 23, 34.....	66
Cuadro 18	Resultado de pH de las soluciones No. 1, 16, 23, 34, durante el monitoreo de las pruebas de ciclado térmico.....	67
Cuadro 19	pH Solución 34.....	68
Cuadro 20	Cantidades de los componentes para la fabricación de lotes piloto de la solución bucal, para pruebas de estabilidad acelerada.....	70
Cuadro 21	Características físicas observadas del lote No. 35 de 3L, de solución bucal, fabricado para pruebas de estabilidad acelerada.....	71
Cuadro 22	Cantidades de los componentes para la fabricación de lotes piloto de la solución bucal, para pruebas de estabilidad acelerada.....	72
Cuadro 23	Características físicas de los lotes No. 36, 37, 38, de 3L c/u, de la solución bucal, fabricados para pruebas de estabilidad acelerada.....	73
Cuadro 24	Características físicas observadas de la solución bucal, como producto terminado para pruebas de estabilidad acelerada.....	73

## INDICE DE ESPECTROS, FORMULAS Y DIAGRAMAS

<b>Espectro 1</b>	Espectro de Infrarrojo del <i>principio activo</i> .....	9
<b>Espectro 2</b>	Espectro UV de clorhidrato de <i>principio activo</i> .....	9
<b>Espectro 3</b>	Identificación espectro de infrarrojo del <i>principio activo</i> .....	47
<b>Formula 1</b>	Formula estructural del <i>principio activo</i> .....	9
<b>Diagrama 1</b>	Estudio de degradación del principio activo.....	42
<b>Diagrama 2</b>	Estudio de estabilidad a principio activo.....	43
<b>Diagrama 3</b>	Estudio de compatibilidad del principio activo con cada uno de los excipientes en estado sólido.....	44
<b>Diagrama 4</b>	Estudio de compatibilidad del p.a. con cada uno de los excipientes en solución.....	45

## **RESUMEN**

En el presente trabajo se desarrollo una solución bucal que contiene un antiinflamatorio y analgésico local, siguiendo una metodología clara y específica para el desarrolló de nuevas formas farmacéuticas; tomando en consideración la maquinaria y el material disponible acorde al producto por desarrollar, para así adecuar dicha metodología a las necesidades requeridas; se logró desarrollar el proceso de preformulación, así como obtener la formulación óptima de la solución bucal, después de las pruebas de ciclado térmico, se logro optimizar la formulación para hacer de la solución bucal un producto estable.

Con todo ello se consigue obtener un enjuague bucal con todas las características necesarias para competir en el mercado mexicano de productos genéricos.

## **INTRODUCCIÓN.**

En la actualidad nuestro mundo sufre cambios a una velocidad antes impensable; por ejemplo, la explotación de recursos naturales es cada vez mayor, acarreado pobreza extrema y afectando mayoritariamente a los países menos desarrollados. Como consecuencia de esto se presenta la escasez de comida, agua, y lo más terrible (que a todo el mundo preocupa) es el incremento de las enfermedades, lo que por desgracia genera un aumento en el costo de los medicamentos.

A esto se debe en buena medida nuestra preocupación por desarrollar medicamentos que estén al alcance de todos, garantizando la calidad y efectividad de los productos.

Investigar, desarrollar y comercializar un producto farmacéutico nuevo se requiere de mucho dinero y mucho tiempo. Para darnos una idea de lo costoso que resulta la innovación de nuevos productos farmacéuticos tomaremos como ejemplo el sistema de aprobación de nuevos medicamentos en los Estados Unidos, probablemente el más riguroso del mundo. Las compañías farmacéuticas gastan en promedio \$500 millones de dólares para poner un producto a disposición de los pacientes, de acuerdo al reporte de enero de 1996 realizado por el "Boston Consulting Group".

Además transcurre un promedio de 15 años para que un fármaco experimental sea desarrollado, desde el laboratorio hasta que llega a manos del paciente, según informa el "Centro de Estudios para el Desarrollo de Drogas" de la Universidad de Tufts, con base en los fármacos aprobados desde 1994 hasta 1998. También ocurre que únicamente cinco de cada cinco mil compuestos ingresados para pruebas preclínicas llegan a someterse a pruebas en humanos y solamente uno de estos cinco obtiene la aprobación para su venta.



Como podemos observar, el descubrimiento, diseño y desarrollo de nuevos fármacos es un proceso complejo, largo, costoso, y de alto riesgo, regulado por códigos internacionales; todas las fases del desarrollo de medicamentos se realizan bajo la supervisión de las autoridades respectivas en los diversos países.

Por ello el desarrollo de nuevas formas farmacéuticas de fármacos existentes, ha sido una opción que buscan diferentes compañías farmacéuticas del mundo, principalmente en nuestro país. Al respecto América Latina ha participado regularmente en producir medicamentos del tipo de los genéricos, debido a que resulta menos costoso y más rápido, tanto para la Industria Farmacéutica como para los pacientes, al no invertir tanto dinero en investigación de nuevas moléculas se logra disminuir el costo de producción del medicamento y así ofrecerlo al paciente a un precio mucho menor que el innovador, por lo tanto este puede ser adquirido por aquellos pacientes de bajos recursos, y entonces así se logra cubrir la demanda de medicamentos que la población exige.

Partiendo del entendido que se conoce el principio activo, se puede comenzar el desarrollo de una nueva forma farmacéutica considerando alguna de las siguientes rutas: perfiles terapéuticos o de seguridad, perfiles farmacocinéticos, facilidad de administración de los medicamentos, costo de las formulaciones del fármaco, combinación de productos; así mismo, el desarrollo de productos genéricos.

Nosotros comenzamos el desarrollo de la investigación tomando en cuenta dos factores, la facilidad de administrar el medicamento, y el desarrollo de productos genéricos; así pues investigando en el mercado las diversas presentaciones farmacéuticas en las que está incluido nuestro principio activo, se encontró que la forma farmacéutica más común y comercial, es como enjuague bucal, utilizado ampliamente en pacientes que sufren

molestias, como inflamación y dolor después de acudir al dentista, o por alguna otra molestia de boca y garganta.

Entonces, se decidió desarrollar una solución bucal semejante y mejorada con respecto a la ya existente en el mercado, realizando los estudios de preformulación correspondientes, así como diversas pruebas para encontrar la formulación óptima para nuestro producto a fin de poder comercializar el medicamento.

Para desarrollar un producto es necesario realizar ciertos análisis tanto al principio activo como a la forma farmacéutica, dichos análisis están incluidos en las farmacopeas mundiales; así pues tomando como referencia la British Pharmacopeia, (BP), del año 2000, y la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) 7ª Edición, se comenzó el desarrollo farmacéutico de una solución bucal que contiene un principio activo que tiene la función de ser analgésico y antiinflamatorio, para ser utilizada por personas que sufren padecimientos inflamatorios en boca.

**JUSTIFICACIÓN.**

Debido al interés por conocer el proceso de desarrollo de nuevos productos farmacéuticos, así como el de apoyar la economía de personas de escasos recursos y de acuerdo a las necesidades de la empresa, grupo industrial FARMEX, se propone el desarrollo del proceso de una solución bucal, que contenga como principio activo un antiinflamatorio y analgésico local, con características como sabor, olor, color, eficacia y seguridad que favorezcan su aceptación; a fin de lograr ser una competencia digna en el mercado farmacéutico.

**OBJETIVOS.**

**OBJETIVO GENERAL.**

Desarrollar una solución bucal que contenga como principio activo un antiinflamatorio y analgésico local.

**OBJETIVOS PARTICULARES**

- a) Realizar una investigación documental (bibliográfica) sobre el principio activo y la forma farmacéutica que se desarrollará, así como llevar a cabo diversos estudios de preformulación según corresponda.
- b) Observar las características físicas de cada una de las formulaciones desarrolladas.
- c) Fabricar lotes de la formulación final para estudios de estabilidad acelerada.

# **Capítulo I**

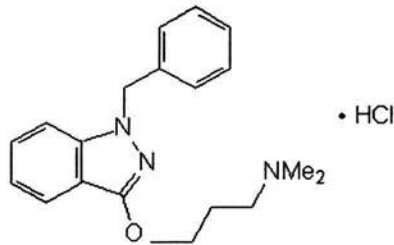
## **FUNDAMENTO TEÓRICO**

## I FUNDAMENTO TEÓRICO

### 1.1 MONOGRAFIA DEL PRINCIPIO ACTIVO.

Fórmula condensada:  $C_{19}H_{23}N_3O \cdot HCl$

Fórmula estructural:



Masa molecular:

$$MM \ C_{19}H_{23}N_3O \cdot HCl = 345.9 \text{ g / mol}$$

Nombres químicos:

- Clorhidrato de 1 – bencil -3 - [ 3 – ( dimetilamino ) propoxy ] - 1 H - indazol;
- 3 – ( 1 – bencil – indazol – 3 – iloxi ) propildimetilamino hidrocloreuro;
- 3 – ( 1 – bencil – 1 – H – indazol – 3 – iloxi ) - NN – dimetilpropilamino ;

Nombres Patentados.

Vantal Bucofaríngeo. Laboratorios Grossman, S.A.

ERNEX 300 Laboratorios Casasco S.A.I.C

TANTUM verde Laboratorio ELMOR

PROPIEDADES FÍSICOQUÍMICAS.

*Características.*- Polvo cristalino de color blanco, irritante de vías respiratorias, no presenta olor, sensación de adormecimiento al contacto con la lengua, labios y paladar.

*Punto de fusión.*- 157 - 159 ° C

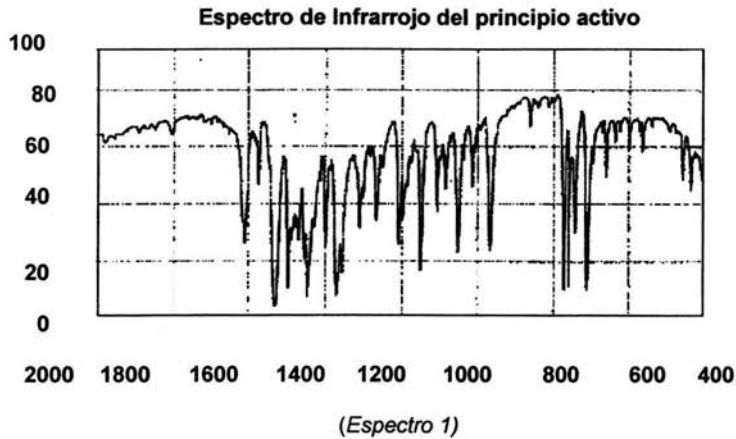
*Solubilidad.*- Muy soluble en agua;

Poco soluble en etanol ( 96 %);

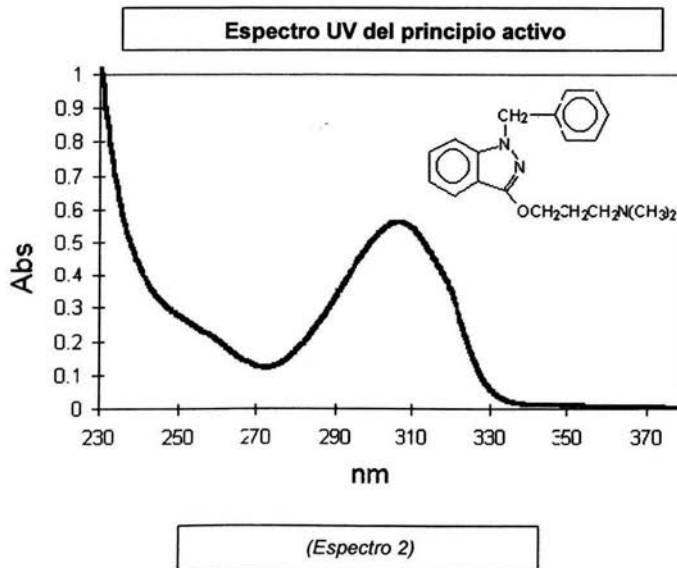
Poco soluble en cloroformo;

Prácticamente insoluble en éter.

Identificación.- Espectrofotometría Infrarroja. Se detectan señales principales en 1529, 740, 1491, 1613, 1182, 1141, ppm, (utilizando disco de KBr).



Espectrofotometría UV. En solución reguladora ácida se detecta un máximo de absorción a 307 nm.<sup>3</sup>



*pH.*- El pH de una solución al 10 % p/v se encuentra dentro del intervalo de 4.0 a 5.5.

*Metales pesados.*- 12 mL de una solución al 10 % p/v cumple con el examen A para metales pesados (10 ppm). Usar 1 mL de una solución estándar de plomo (10 ppm Pb) para preparar el estándar.<sup>1,26</sup>

*Aminas primarias.*- Disolver 50 mg de la sustancia por examinar en 10 mL de etanol (96%), y adicionar 0.1 mL de ácido clorhídrico y 2 mL de una solución al 5 % p/v de 4 – dimetilaminobenzaldehído en etanol (96%). El color amarillo obtenido no es más intenso que el obtenido por tratamiento de 10 mL de una solución al 0.00005 % p/v de ácido 2 – aminobenzóico en etanol (96%).

*Valoración.*- Disolver 0.3 g del principio activo, en 100 mL ácido acético anhidro, determinar el punto final potenciométricamente. Cada mL de una solución 0.1 M de ácido perclórico es equivalente a 34.59 mg de  $C_{19}H_{23}N_3O \cdot HCl$ .

*Usos.*- Es usada como antiinflamatorio y analgésico.

*Presentación farmacéutica en el mercado.*- Crema, enjuague bucal, spray.



## 1.2 INFLAMACIÓN Y ANALGESIA.

Para comprender el uso del principio activo como antiinflamatorio y analgésico es indispensable conocer los procesos de inflamación y analgesia.

La inflamación es la reacción del tejido conectivo vascularizado a una agresión local que conduce al cúmulo de líquido y células sanguíneas; la inflamación puede ser originada por diversos estímulos, como agentes infecciosos, isquemia, interacciones antígeno - anticuerpo, lesiones térmicas o físicas de otra índole, y por naturaleza desconocida; cada tipo de estímulo desencadena un patrón o respuesta característico. A nivel macroscópico la respuesta por lo común se acompaña de los conocidos signos clínicos como eritema, edema, y dolor (hiperalgesia) a la palpación y espontáneo. Los procesos inflamatorios involucran una serie de fenómenos fisiológicos, entre los que se pueden mencionar:

- a) Iniciación de la inflamación.- Esta etapa involucra un proceso de vasodilatación con la posterior liberación de mediadores químicos.
- b) Periodo de estado de la inflamación.- Este se caracteriza por un estado de alteración funcional, que lleva un dolor inflamatorio.
- c) Inflamación e inmunidad.- En esta etapa se observa una acción localizada y un mecanismo de fijación acompañado por inmunidad celular o humoral dependiendo de la naturaleza del proceso inflamatorio.
- d) Curación o restitución.- En este proceso el organismo entra en un período de regeneración total del tejido vascular y epitelial.

Para enfocar esta búsqueda se explicarán algunos de los procesos inflamatorios que se presentan en la boca, ya que la investigación se centra en soluciones bucales, de tipo enjuague bucal.

En la boca se presentan diversos procesos inflamatorios, se definirán algunos de los más comunes:

La *periodontitis*, esta es una inflamación aguda del aparato de sujeción del diente con la formación de sarro, presenta síntomas como bolsas gingivales supuradas y aflojamiento de los dientes.

La *gingivitis* es la inflamación de la encía, y es debida a toxinas producidas por las bacterias que se encuentran en la placa.

La *estomatitis* es la inflamación de la mucosa bucal y se origina a causa de irritación mecánica (dentadura artificial, sarro dentario) o de una enfermedad febril, con frecuencia se produce también como complicación de la *gingivitis*.<sup>5</sup>

Para evitar o disminuir los molestos síntomas de los padecimientos antes mencionados se han desarrollado medicamentos que tienen la función de controlar la inflamación así como el dolor que se produce por dicho proceso. Los antiinflamatorios se encuentran clasificados dentro de los siguientes grupos.

I. Antiinflamatorios no esteroides.

- i. Derivados del ácido salicílico,
- ii. Derivados del para – aminofenol,
- iii. Derivados del indol y ácidos andenacéticos,
- iv. Ácidos heteroarilacéticos,
- v. Ácidos antranílicos (fenamatos),
- vi. Ácidos enólicos,
- vii. Alcanonas.

II. Antiinflamatorios esteroides.

Ejemplos: Morfina, fentanilo, meperidina, oximorfona, butorfanol, pentazocina

Dentro de los antiinflamatorios no esteroides se encuentran los derivados del indol y dentro de este grupo se clasifica el principio activo que se investiga, este inhibe fuertemente la respuesta dolorosa producida por tejidos inflamados debido a que, en general, los antiinflamatorios no esteroides inhiben la producción prostaglandínica.

Casi siempre los antiinflamatorios no esteroides, son clasificados como analgésicos leves, pero esta clasificación no es del todo precisa.

En la evaluación de la eficacia analgésica, el tipo de dolor y también su intensidad son importantes. El desencadenamiento de dolor por inflamación, tiene particular importancia pues dichos agentes liberan prostaglandinas y tal vez otros mediadores que estimulan la hiperalgesia.

Dosis grandes de las prostaglandinas E<sub>2</sub> o F<sub>2α</sub>, que en el pasado se aplicaron a mujeres mediante inyección intramuscular o subcutánea para inducir el aborto, causaron dolor local intenso. Las prostaglandinas también ocasionan cefalagia y dolor vascular al ser introducidas en goteo intravenoso. Las prostaglandinas tienen la habilidad de sensibilizar a los receptores del dolor a estímulos mecánicos y químicos. En términos generales los antiinflamatorios no esteroides no modifican la hiperalgesia ni el dolor causado por acción directa de las prostaglandinas, lo cual es congruente con la idea de que los efectos analgésicos de tales fármacos provienen de inhibición de la síntesis de prostaglandinas.

El principio activo es efectivo en la reducción de la inflamación y también del dolor en afecciones de la garganta y de la mucosa bucal.

Los enjuagues bucales pueden utilizarse a partir de los 12 años de edad, y a partir de los 6 años el nebulizador.

El principio activo en enjuague bucal está indicado en el tratamiento sintomático de cualquier proceso inflamatorio de la mucosa oral, como: amigdalitis, laringitis, faringitis, estomatitis, gingivitis, enfermedad periodontal, postamigdalectomía, extracciones dentales. El efecto antiinflamatorio del principio activo en solución, se debe a su capacidad de estabilizar (proteger) la membrana celular. Por otro lado, las elevadas concentraciones locales que alcanza dicha presentación, le confiere además acción analgésica, anestésica y antiséptica.<sup>5</sup>

### **1.3 DESARROLLO FARMACÉUTICO.**

Para comprender el desarrollo de medicamentos es necesario definir el grupo de procedimientos que están involucrados en la investigación de nuevos fármacos así como en diversos productos genéricos.

Se define como desarrollo farmacéutico al conjunto de actividades que se realizan dentro del conocimiento de la ciencia, la tecnología y la ética farmacéutica, destinados a obtener el máximo aprovechamiento de un medicamento. Así pues dentro del desarrollo farmacéutico se manejarán fármacos, excipientes, tecnología y formas farmacéuticas o sistemas terapéuticos conocidos para alcanzar la innovación mediante la selección, modificación y combinación de lo ya conocido con el objetivo de mejorarlo en términos de calidad, disponibilidad, costo, aceptación, eficacia, seguridad o estabilidad.

Las etapas a seguir para el desarrollo farmacéutico son las siguientes:

- a) **Revisión bibliográfica.**
- b) **Estudios de preformulación.**
- c) **Formulación.**
- d) **Selección del procedimiento de fabricación.**
- e) **Optimización de la fórmula y del procedimiento de fabricación**
- f) **Selección del material de empaque.**
- g) **Pruebas de estabilidad acelerada.**
- h) **Fórmula definitiva.**
- i) **Procedimientos de fabricación.**
- j) **Escalamiento.**
- k) **Validación.**

**a) Revisión bibliográfica.**

Consiste en realizar una investigación exhaustiva sobre el principio activo, para conocer las propiedades y características de la molécula, al posible producto y proceso, a los métodos de evaluación y el objetivo terapéutico, para así poder obtener un resultado satisfactorio. En esta parte también se investigan productos farmacéuticos que existan en el mercado, conociendo así las formas farmacéuticas y excipientes utilizados en ellas.

**b) Estudios de preformulación**

Los estudios de preformulación tienen como objetivo el llevar a cabo de manera oportuna y flexible una serie de experimentos científicos con el fin de entender las propiedades físicas, químicas y organolépticas de la nueva molécula. La información recopilada durante los estudios de preformulación es útil para obtener una formulación estable que presente una buena biodisponibilidad, asegurando así que el producto en desarrollo cumple con requerimientos de calidad, efectividad, seguridad y estabilidad. Las características por analizar en los estudios de preformulación son:

- i. Caracterización del principio activo.- Determinación del punto de fusión, identificación (espectrofotometría infrarroja), acidez (pH), residuo a la ignición, determinación de aminas primarias, valoración.
- ii. Características macroscópicas de la molécula.- Apariencia, color, olor, propiedades reológicas
- iii. Características microscópicas.- Tamaño de partícula, morfología.
- iv. Solubilidad.- Determinar en que disolvente es soluble el *principio activo*.
- v. Pureza.- Incluye las pruebas de residuo a la ignición, pérdida por secado, contenido de metales pesados, características del espectro de absorción en visible (VIS), ultravioleta (UV), e infrarrojo (IR), análisis de pureza por cromatografía en capa fina (CCF) y/o cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC), por sus siglas en ingles.
- vi. Humedad.- La presencia de agua es de gran relevancia durante el desarrollo de un nuevo producto, pues proporciona información sobre fabricación, acondicionamiento y

almacenamiento de la forma farmacéutica, excipientes a utilizar para la elaboración del medicamento. Esta prueba se puede realizar por método de Karl – Fisher o pérdida por secado.

- vii. Estabilidad y Degradación del principio activo.- El objetivo de los estudios de estabilidad, es proveer evidencia documentada de cómo las características fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas del *pa*, varían con el tiempo bajo la influencia de factores ambientales tales como: temperatura, humedad y luz; y establecer las condiciones de almacenamiento adecuadas y el período de caducidad.
- viii. Compatibilidad principio activo - excipiente.- Esta prueba se realiza con la finalidad de observar posibles interacciones físicas y químicas entre el *principio activo* y cada uno de los excipientes, en condiciones variables de temperatura, humedad y luz.

#### **c) Formulación.**

Es la búsqueda para seleccionar los excipientes adecuados, así como la proporción de cada uno de ellos para la fórmula final del medicamento.

Esta etapa incluye las diferentes combinaciones entre el *principio activo* y los excipientes que integrarán el medicamento que se desea desarrollar; así como pruebas de ciclado térmico, monitoreo de pH, y el obtener la formulación óptima para su posterior fabricación.

#### **d) Selección del procedimiento de fabricación.**

En esta etapa se realiza una descripción puntual para el proceso de fabricación de los lotes, basando el procedimiento de fabricación en las posibilidades tecnológicas con que se cuentan dentro de la empresa, así como también en las características de la formulación.

#### **e) Optimización de la fórmula.**

Esta etapa consiste en mejorar el procedimiento de fabricación y/o el material, equipo y variables de operación utilizados para la fabricación; así como también mejorar características de la forma farmacéutica como color, olor, entre otros, para obtener así una óptima formulación.

**f) Selección del material de empaque.**

En este paso se elige el material de empaque primario para contener a la forma farmacéutica desarrollada, esta elección se basa en los resultados de las pruebas de ciclado térmico, así como en la etapa de preformulación.

**g) Pruebas de estabilidad acelerada.**

Una vez seleccionada la formulación óptima se fabrican tres lotes llamados "lotes piloto" para someterlos a estabilidad acelerada, estos son estudios diseñados para incrementar la degradación química y/o biológica o el cambio físico de un medicamento, por medio del empleo de condiciones exageradas de almacenamiento.

**h) Fórmula definitiva.**

Una vez concluida la etapa de estabilidad acelerada se elabora un informe definitivo el cual contiene la fórmula cuantitativa y cualitativa del producto desarrollado.

**i) Procedimientos de fabricación.**

Posteriormente se elaboran los procedimientos de fabricación definitivos para el producto desarrollado; este documento contiene las instrucciones necesarias para llevar a cabo, de manera reproducible, una operación. Este procedimiento se tiene que revisar, corregir y aprobar por las personas capacitadas para este fin.

**j) Escalamiento.**

Cuando el producto farmacéutico ha sido aprobado, se fabricarán lotes piloto con el objetivo de comprobar que el procedimiento de fabricación elaborado puede reproducirse a una mayor escala; encontrar fallas y dificultades del procedimiento de manufactura y de la formulación propuesta; adaptar la formulación para su producción a gran escala y caracterizar el proceso para determinar los límites de tolerancia, dentro de los que se conserva la calidad del producto.

**k) Validación.**

La validación es la evidencia documentada de que un procedimiento cumple con el propósito para el que fue diseñado. Este tema será descrito detalladamente en la sección 1.5.

#### 1.4 SOLUCIONES BUCALES.

El estudio de soluciones bucales, es esencial para el desarrollo farmacéutico. Además de considerar la conveniencia terapéutica del *principio activo*; el desarrollo farmacéutico considera varios factores con respecto a los aspectos químicos y físicos del producto, por ejemplo si el principio activo es soluble en un solvente aceptable; si es químicamente estable en la solución y por cuanto tiempo; si dos o más solutos son químicamente y físicamente compatibles en la solución; el cómo afectarán al producto los cambios de temperatura, pH en solución; de cómo el producto en solución se debe preservar, proteger o dar sabor; y cómo debe el producto en solución ser empaquetado y almacenado.

Muchas soluciones orales no se producen comercialmente porque son inestables o tienen una vida de anaquel corta o se utilizan en una población de pacientes tan pequeña que son improductivas para producirse comercialmente. Entonces es preciso definir lo que es una solución. Una solución es un sistema termodinámicamente estable, homogéneo, integrado por dos o más componentes, uno de los cuáles se disuelve totalmente en el otro. El componente que constituye una mayor proporción de la solución es el disolvente, y el componente que esta en menor proporción es el soluto el cual se dispersa a través del disolvente en partículas de tamaño molecular o iónico. Desde el punto de vista de la tecnología farmacéutica las soluciones son preparaciones líquidas que contienen medicamentos disueltos en agua o en fluidos formados principalmente por agua; las soluciones deben ser translúcidas, siempre que no contengan medicamentos disueltos en estado coloidal. Las soluciones espesas de hidroximetilcelulosa o de otras sustancias gelificantes se denominan mucílagos. En su definición más amplia, una solución es una mezcla homogénea de sólidos, líquidos y/o de gases.

Los solutos farmacéuticos pueden incluir otro tipo de componentes además del fármaco, como son agentes saborizantes, colorantes, conservadores y estabilizantes o soluciones reguladoras de pH (buffer). El agua es el solvente más común para las soluciones farmacéuticas, pero el etanol, la glicerina, el glicol del propileno, el alcohol isopropílico y otros líquidos también se pueden utilizar



dependiendo de los requisitos del producto. Para ser un disolvente apropiado, el líquido debe disolver totalmente el *principio activo*, y otros ingredientes sólidos en la concentración deseada, debe ser no tóxico y seguro para la ingestión o el uso tópico, además de estéticamente aceptable al paciente en términos de aspecto, aroma, textura, y/o gusto.

Las soluciones se pueden clasificar en función de la solubilidad, por lo que cabe mencionar que la solubilidad de un fármaco es la expresión de la cantidad de la misma que se pueda mantener en solución en un disolvente dado a una temperatura y presión dadas. Se expresa generalmente como el número de los mililitros del disolvente requeridos para disolver un gramo de fármaco. Entender la solubilidad de un fármaco es crítico en la formulación de soluciones.

En ocasiones las soluciones se clasifican en función del tamaño molecular del soluto.

Las soluciones micromoleculares o verdaderas con una distribución de dispersión iónica o molecular, en las que las partículas son menores de 1nm.

Las soluciones macromoleculares o coloidales (lisosoles), con una distribución de partículas de un orden de magnitud comprendido entre 1 y 100 nm, estas presentan solutos en verdadera solución, pero el tamaño de las partículas de soluto es tan grande, que no pueden ser esterilizadas por filtración. Las soluciones son también muy viscosas, y se pueden utilizar como agente viscosante para otras formas de dosificación dispersas. Entre las soluciones macromoleculares más comunes se incluyen las que contienen acacia, metilcelulosa y otros derivados de la celulosa, y las que contienen proteínas tales como albúmina.

Las soluciones acuosas son las más frecuentes de entre las soluciones orales. Los fármacos se disuelven en agua junto con cualquier conservador o sal necesarias para regular el pH.

Al preparar soluciones farmacéuticas debe usarse siempre agua destilada o purificada. Los siguientes son ejemplos de soluciones farmacéuticas acuosas:

Jarabes. Son soluciones concentradas, viscosas, azucaradas y acuosas que contienen menos de 10 % de alcohol, por ejemplo jarabe United States Pharmacopeia (USP), jarabe de cereza silvestre USP.

**Aguas aromáticas.** Son soluciones saturadas de aceites volátiles en agua y que se utilizan para proporcionar un sabor o aroma agradable, por ejemplo, el agua de hierbabuena USP.

**Mucilagos.** Son soluciones macromoleculares gruesas, viscosas producidas por la dispersión de gomas vegetales en agua. Se utilizan comúnmente como agentes de suspensión o espesamiento, por ejemplo, el mucílago de acacia o el de tragacanto.

**Ácidos acuosos.** Son soluciones acuosas diluidas de ácidos, generalmente < 10 %, por ejemplo, HCl diluido USP.

Las soluciones tienen una amplia variedad de aplicaciones en la industria farmacéutica para uso terapéutico, como vehículos para los productos orales, parenterales, tópicos, óticos, oftálmicos y nasales.

También se utilizan como excipientes, reguladoras de pH, conservadores y como agentes de suspensión para una variedad de formas de dosificación líquidas. Las soluciones concentradas en inventario sirven a menudo como componentes de productos preparados extemporáneamente. Las soluciones de prueba también desempeñan un papel importante en el análisis de productos farmacéuticos de todo tipo.

Para conocer un poco más acerca de la composición de las soluciones a continuación se describirán cada uno de los excipientes que forman las soluciones bucales.

Las *soluciones reguladoras de pH* se adicionan para controlar los cambios de pH que pueden ocurrir durante el almacenamiento de los medicamentos y de esta forma prevenir las reacciones de degradación del fármaco, interacción con los componentes del envase primario y absorción o emisión de vapores; la selección del sistema amortiguador de pH depende de la estabilidad del *principio activo* y del pH requerido en la administración del producto.

Los *agentes antibacterianos* deben ser adicionados a preparaciones indicadas como dosis múltiples, son frecuentemente utilizados en presentaciones de mono – dosis cuando en medicamento no es esterilizado en su etapa final de fabricación. En el caso de presentaciones multi – dosis el agente antibacteriano es requerido como un bacteriostático para inhibir algunos microorganismos que accidentalmente se introducen en el contenedor al tomar la dosis.

Los *saborizantes* y *edulcorantes* se utilizan para mejorar y en algunos casos enmascarar el sabor de la formulación y así comercializar un medicamento que sea ampliamente aceptado en el mercado.

Los *colorantes* se utilizan para darle cierta relación con el sabor y uso del medicamento, entonces si una persona compra un enjuague bucal de color rosa inmediatamente lo relaciona con sabores como fresa, frambuesa o cereza.

Los *tensoactivos* le confieren a la formulación cierta estabilidad, pues dependiendo del tensoactivo que se utilice este tendrá la función de mantener disueltos algunos componentes de la solución.

Los *cosolventes* son adicionados con la finalidad de ayudar a disolver ciertos componentes que no son solubles en el solvente que se utiliza para desarrollar la formulación de la solución.

## **1.5 VALIDACIÓN.**

Algunas de las razones para validar un proceso son: el proporcionar evidencia documental de que un proceso se está comportando consistentemente; realizar una revisión sistemática del proceso, instalaciones y sistemas; cumplir con un requerimiento sanitario y asegurar la calidad de los medicamentos.

La Secretaría de Salud, define validación como el método científico que proporciona la evidencia documental para demostrar la confiabilidad, reproducibilidad y efectividad de cualquier proceso (el proceso se encuentra bajo control).

La Food and Drug Administration (FDA), define que el proceso de validación es el establecimiento de evidencia documental la cual provee de un alto grado de aseguramiento que un proceso produce productos en forma consistente de acuerdo a especificaciones de calidad.

La validación toma en cuenta características del producto, la capacidad del diseño de su equipo y su limitación, la capacidad de todo el proceso y sus limitaciones, incluyendo consideraciones ambientales, especificaciones del producto, límites o criterios para los distintos parámetros del producto, los sistemas de aseguramiento de la calidad necesarios para monitorear el desempeño.

La validación incluye:

- a) Un protocolo formal que considere el motivo de la validación.- El protocolo de validación es un documento de un plan prospectivo experimental, que cuando es llevado a cabo, es orientado a producir evidencia documentada de que un proceso o sistema ha sido validado. Los elementos que incluye un protocolo de validación son:
  - i. Objetivo,
  - ii. Frecuencia y condiciones de revalidación,
  - iii. Antecedentes,
  - iv. Prerrequisitos,
  - v. Procedimiento de fabricación,
  - vi. Control de operaciones de operación críticas,
  - vii. Descripción de pruebas selectivas de insumos, producto en proceso y terminado y de sus especificaciones o valores esperados,

- viii. Indicación de métodos de muestreo inspección y análisis en cada etapa,
  - ix. Gráficas de control para proceso,
  - x. Responsables y aprobaciones.
- b) Los procedimientos necesarios en el desempeño de la validación.
  - c) Los aspectos claves a ser evaluados y el criterio para determinar aceptabilidad.
  - d) La metodología para interpretar resultados, derivar conclusiones y proporcionar recomendaciones.

Así pues los beneficios de la validación de un proceso son el aseguramiento de la calidad del producto, la reducción de costos, horas máquina y horas hombre, la optimización de procesos, el aumento de productividad, la reducción de rechazos, la disminución de fallas, la satisfacción de los requisitos establecidos oficialmente, así como el mantenimiento preventivo adecuado, el incremento de la competitividad y personal identificado con los procesos.

La validación de un método analítico debe cumplir con las características de linealidad, exactitud, precisión, reproducibilidad y/o repetibilidad y especificidad.

## **Capítulo II**

# **PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL**

## II PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL.

### 2.1 REVISION BIBLIOGRAFICA

#### Principio activo.

Como se puede observar en la monografía del *principio activo* del capítulo I, la molécula es muy soluble en agua, por lo que será más fácil desarrollar la forma farmacéutica de solución, y entonces así poder fabricar el enjuague bucal del fármaco del tipo genérico para que sea utilizado como antiinflamatorio y analgésico.

### 2.2 ESTUDIOS DE PREFORMULACIÓN.

#### 2.2.1 Caracterización del principio activo.

**2.2.1.1 Determinación del punto de fusión.-** Determinar el punto de fusión del fármaco, por el método recomendado en la monografía del *principio activo*. Ver Anexo I

**2.2.1.2 Identificación. Espectrofotometría Infrarroja.** Identificar el principio activo, por la técnica de la pastilla de bromuro de potasio. Seguir el procedimiento de la monografía respectiva, o de la empresa, o de la FEUM 7ª Edición MGA 0351, Espectrometría infrarroja, p.p. 263 -266, según sea el caso. Ver Anexo I.

**2.2.1.3 Acidez. pH.-** Determinar el pH del principio activo, siguiendo el procedimiento de la monografía respectiva, de la empresa o el indicado en la FEUM 7ª Edición, MGA 0701, pH, p.p.332 – 334 Ver Anexo I; recordando que se debe preparar una solución al 10 % p/v, en agua, y que el rango de pH deberá estar dentro del intervalo de 4.0 a 5.5. Realizar la determinación por triplicado.

**2.2.1.4 Residuo a la ignición.-** Realizar la determinación de residuo a la ignición de acuerdo a la monografía respectiva o en la FEUM 7ª Edición. Ver anexo IV.

**2.2.1.5 Determinación de aminas primarias.-** Se realizarán pruebas para la determinación de aminas primarias en el principio activo, según la monografía del producto Ver anexo I.

**2.2.1.6 Valoración.-** Disolver 0.3 g del *principio activo* en 100 mL de ácido acético anhidro, realizar una determinación potenciométrica. Cada mL de 0.1 M de ácido perclórico es equivalente a 34.59 mg de  $C_{19}H_{23}N_3O \cdot HCl$ . Ver Anexo I.

### **2.2.2 Características macroscópicas de la molécula.<sup>17</sup>**

Tomar una muestra del *principio activo* con la punta de la espátula, observarla detenidamente y describir la apariencia, y el color del *principio activo*.

#### **2.2.2.1 Propiedades reológicas**

Para las propiedades reológicas, se medirán los parámetros siguientes:

- a) Determinación de la densidad aparente (*da*).<sup>a</sup>
- b) Determinación de la densidad compactada (*dc*).<sup>b</sup>
- c) Determinación del índice de Carr (% de compresibilidad [%C]).<sup>c</sup>
- d) Determinación del índice de Hausner (*IH*).<sup>d</sup>
- e) Velocidad de flujo (*Vf*).<sup>e</sup>
- f) Ángulo de reposo. ( $\theta$ ).<sup>f</sup>

### **2.2.3 Características microscópicas de la molécula.**

#### **2.2.3.1 Distribución del tamaño de partícula.**

Seguir el procedimiento descrito en el Anexo III.

---

<sup>a</sup> Para el procedimiento de *da* consultar AnexoII

<sup>b</sup> Para el procedimiento de *dc* consultar AnexoII

<sup>c</sup> Para el procedimiento de %C consultar AnexoII

<sup>d</sup> Para el procedimiento de *IH* consultar AnexoII

<sup>e</sup> Para el procedimiento de *Vf* consultar AnexoII

<sup>f</sup> Para el procedimiento de ángulo de reposo ver AnexoII



### 2.2.3.2 Morfología.

- ⇒ Tomar una pequeña muestra del *principio activo* con la punta de la espátula.
- ⇒ Colocar la muestra sobre un porta objetos perfectamente limpio y seco.
- ⇒ Observar al microscopio.
- ⇒ Describir la morfología de la muestra.

### 2.2.4 Solubilidad.

#### 2.2.4.1 Solubilidad del principio activo en disolventes polares y no polares.

- ⇒ Pesar 20 mg de *principio activo* por cada uno de los disolventes que se presentan en el cuadro 1.
- ⇒ Colocar la muestra en un tubo de ensayo.
- ⇒ Agregar 20 mL de disolvente al tubo de ensayo que contiene la muestra.
- ⇒ Agitar el tubo de ensayo vigorosamente durante 30 segundos.
- ⇒ Observar y anotar la solubilidad del *principio activo* frente a los diversos disolventes.

Disolventes utilizados para la prueba de solubilidad del principio activo en disolventes polares y no polares.	
<i>Disolvente</i>	
Agua (H <sub>2</sub> O)	
Metanol (CH <sub>3</sub> OH)	
Etanol (CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH)	
Ácido acético glacial (CH <sub>3</sub> COOH)	
Cloroformo (CHCl <sub>3</sub> )	
Benceno (C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> )	

(Cuadro 1)

**2.2.4.2 Solubilidad a del principio activo a diferentes pH's:**

- ⇒ Preparar las soluciones reguladoras de pH<sup>9</sup> que se presentan en el cuadro 2.
- ⇒ Pesar 0.15 g de fármaco por c/u de las soluciones reguladoras de pH.
- ⇒ Disolver la muestra en 100 mL del medio regulador.
- ⇒ Medir el pH de la solución resultante.
- ⇒ Conservar las soluciones preparadas en condiciones de humedad y temperatura constantes, (20 % y 25 °C ± 5 °C respectivamente), durante un mes.
- ⇒ Medir el pH y realizar análisis por cromatografía en capa fina de las soluciones preparadas, semanalmente. Anotar los resultados obtenidos.

Soluciones reguladoras de pH utilizadas para las pruebas de solubilidad del principio activo a diferentes pH's.
<i>Soluciones reguladoras de pH</i>
Jugo intestinal sin enzimas pH = 7.5
Solución reguladora de fosfatos pH = 6.5
Solución reguladora de fosfatos pH = 4.0
Solución reguladora de cloruros pH = 2.0
Fluido gástrico pH = 1.2

(Cuadro 2)

<sup>9</sup>Ver Anexo IV para la preparación de las soluciones reguladoras de pH.

### **2.2.5 Pureza.**

Para determinar la pureza del *principio activo* se realizarán las pruebas siguientes:

**2.2.5.1 *Residuo de la ignición.*** De acuerdo a lo especificado en la MGA, según la FEUM 7ª Edición. Ver Anexo V.

**2.2.5.2 *Características del espectro de absorción en visible (VIS), ultravioleta (UV), e infrarrojo (IR).*** De acuerdo a lo especificado en la monografía respectiva, o en las MGA respectivas para cada caso, según la FEUM 7ª Edición.

**2.2.5.3 *Análisis de pureza por cromatografía en capa fina (CCF) y/o cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) por sus siglas en inglés.*** De acuerdo a lo especificado en la monografía respectiva las MGA respectivas para cada caso, según la FEUM 7ª Edición.

### **2.2.6 Humedad**

**2.2.6.1 *Pérdida por secado.*** De acuerdo a lo especificado en la MGA respectiva según la FEUM 7ª Edición. Ver Anexo V.

## **2.3 ESTABILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO.**

### **2.3.1 Metodología para las muestras en estado sólido.**

- 1) Pesar 50 mg de principio activo por duplicado y colocarlos en frascos viales transparentes (previamente identificados con números del 1e al 2e), con tapas de plástico para evitar que la muestra se contamine o se pierda.
- 2) Exponer el vial 1e a *luz solar y a una temperatura de entre 25 °C a 30 °C* durante un mes.
- 3) Exponer el 2e vial a una *temperatura aproximada de 65 °C y en ausencia de luz* durante un mes.
- 4) Tomar una muestra de cada uno de los viales por semana para evaluar las muestras por el método de cromatografía en capa fina (CCF)<sup>h</sup>.
- 5) Observar y anotar las características físicas de cada uno de los viales.

### **2.3.2 Metodología para las muestras en solución.**

- 1) Pesar 50 mg de principio activo por duplicado y colocarlos en frascos viales transparentes (previamente identificados con números del 3e al 4e), con tapas de plástico para evitar que la muestra se contamine o se pierda.
- 2) Agregar 5 mL de agua desmineralizada a cada uno de los viales para tener así las muestras en solución.
- 3) Exponer el vial 3e a *luz solar y a una temperatura de entre 25 °C a 30 °C* un mes.
- 4) Exponer el vial 4e a una *temperatura aproximada de 65 °C y en ausencia de luz* durante un mes.
- 5) Tomar una muestra de cada uno de los viales semanalmente para evaluar las muestras por el método de cromatografía en capa fina.
- 6) Observar y anotar las características físicas de cada uno de los viales. (Ver diagrama 1)

---

<sup>h</sup> Para método de CCF ver Anexo VI

## 2.4 DEGRADACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO.

- 1) Pesar ocho muestras con 50 mg de principio activo y colocarlas respectivamente en frascos viales transparentes (previamente identificados con números del 1 al 8), con tapas de plástico para evitar que la muestra se contamine o se pierda, posteriormente adicionar 1 mL de las sustancias citadas a continuación respectivamente:

<i>Sustancias y claves utilizadas para la prueba de degradación del principio activo.</i>				
<i>Vial #</i>	<i>Sustancia</i>		<i>Vial #</i>	<i>Sustancia</i>
Vial 1	Agua (H <sub>2</sub> O)		Vial 5	Agua (H <sub>2</sub> O)
Vial 2	HCl 2 N		Vial 6	HCl 2 N
Vial 3	NaOH 2 N		Vial 7	NaOH 2 N
Vial 4	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> al 30 %		Vial 8	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> al 30 %

(Cuadro 3)

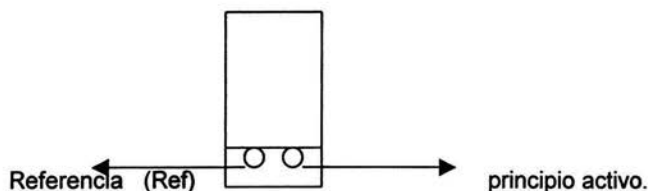
- 2) Adicionar 5 mL de agua desmineralizada de los viales 5 al 8 para así tener muestras en solución.
- 3) Exponer los viales a una *temperatura aproximada de 65 °C y en ausencia de luz excepto* las muestras que contienen H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 30 %, durante un mes.
- 4) Monitorear semanalmente cada uno de los viales observando cambios físicos notables y por el método de CCF, observar posible degradación del p.a.
- 5) Haciendo una modificación al método de CCF se tomara una muestra de cada uno de los viales con un capilar, previa adaptación, y se realizarán tres aplicaciones de la muestra en el mismo punto de aplicación sobre la placa de sílica.

(Ver diagrama 2)

## 2.5 COMPATIBILIDAD PRINCIPIO ACTIVO – EXCIPIENTES

### 2.5.1 Muestras en estado sólido

- 1) Pesar 50 mg de *principio activo* por cada uno de los excipientes a probar, colocarlos en frascos viales transparentes (previamente identificados por numeración consecutiva y la letra c, por ejemplo: 1c), con tapas de plástico para evitar que la muestra se contamine o se pierda.
- 2) Pesar aproximadamente 50 mg de *c/u* de los excipientes a probar y agregarlos al frasco vial correspondiente. Ver cuadro 4.
- 3) Exponer los viales a una temperatura aproximada de 65 °C y en ausencia de luz durante un mes.
- 4) Tomar una muestra de cada uno de los viales semanalmente para evaluar las muestras por el método de CCF, y anotar cambios físicos notables.



(Ver diagrama 3)

*Excipientes probados en la prueba de compatibilidad de principio activo – excipiente en estado sólido y números de viales asignados.*

Edulcorantes	No. vial	Saborizantes	No. vial	Antibacterianos	No. vial	Cosolventes	No. vial	Colorantes	No. vial
Edul 1	1c	Sab 1	6c	Antib 1	10c	Cos 1	14c	Color 1	16c
Edul 2	2c	Sab 2	7c	Antib 2	11c	Cos 2	15c	Color 2	17c
Edul 3	3c	Sab 3	8c	Antib 3	12c			Tensoactivos	
Edul 4	4c	Sab 4	9c	Antib 4	13c			Tens 1	18c
Edul 5	5c							Tens 2	19c

(Cuadro 4)

### 2.5.2 Muestras en solución.

- 1) Pesar 50 mg de principio activo por cada uno de los excipientes a probar y colocarlos en frascos viales transparentes (previamente identificados por numeración consecutiva y la letra s, por ejemplo: 1s), con tapas de plástico para evitar que la muestra se contamine o se pierda.
- 2) Pesar aproximadamente 50 mg de c/u de los excipientes a probar y agregarlos al frasco vial correspondiente. Ver cuadro 5.
- 3) Agregar 5 mL de agua desmineralizada a cada vial para tener así la muestra en solución.
- 4) Exponer los viales a una temperatura aproximada de 65 °C y en ausencia de luz durante un mes.
- 5) Tomar una muestra de cada uno de los viales semanalmente para evaluar las muestras por el método de CCF, y anotar cambios físicos notables.

*Excipientes probados en la prueba de compatibilidad de principio activo – excipiente en solución  
y números de viales asignados.*

<b>Edulcorantes</b>	<b>No. vial</b>	<b>Saborizantes</b>	<b>No. vial</b>	<b>Antibacterianos</b>	<b>No. vial</b>	<b>Cosolventes</b>	<b>No. vial</b>	<b>Colorantes</b>	<b>No. Vial</b>
Edul 1	1s	Sab 1	6s	Antib 1	10s	Cos 1	14c	Color 1	16c
Edul 2	2s	Sab 2	7s	Antib 2	11s	Cos 2	15c	Color 2	17c
Edul 3	3s	Sab 3	8s	Antib 3	12s			<b>Tensoactivos</b>	
Edul 4	4s	Sab 4	9s	Antib 4	13s			Tens 1	18c
Edul 5	5s							Tens 2	19c

(Cuadro 5)

(Ver diagrama 4)

## 2.6 FORMULACION.

Esta etapa se basa en los resultados obtenidos de las pruebas de solubilidad, estabilidad, degradación del fármaco, así como en las pruebas de compatibilidad *principio activo* – excipientes; por lo que de acuerdo a dichos resultados se propondrán los componentes así como las cantidades necesarias para el desarrollo del producto.



## **2.7 SELECCION DEL PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN.**

Después de realizar las pruebas de preformulación, se procederá a fabricar la solución bucal con el fármaco, manteniendo siempre constante la cantidad de *principio activo* que es de 0.15 g por cada 100 mL de solución, variando las cantidades de edulcorantes (Edu), saborizantes (Sab), cosolventes (Cos), tensoactivos (Ten), colorantes (color), así como la cantidad de antibacterianos (Antib), seleccionados de acuerdo a la bibliografía y a los resultados de las pruebas de compatibilidad *principio activo* – excipiente.

Se debe tomar en cuenta que para la fabricación de la solución bucal, se tendrá como referencia el enjuague bucal Vantal<sup>®</sup>, que es la presentación en el mercado de la formulación en desarrollo, para así comparar y mejorar el producto a desarrollar.

El procedimiento de fabricación que se presenta a continuación se seguirá siempre que se quiera probar un componente de la formulación, así como para fabricar lotes piloto para pruebas de estabilidad acelerada.

**Procedimiento de fabricación de lotes piloto para pruebas de cantidad y tipo de excipientes a utilizar, así como pruebas de estabilidad acelerada, para la solución bucal.**

- 1) Utilizar lentes de protección, guantes, cubrebocas, y bata limpia para la fabricación de los lotes.
- 2) Emitir la orden de producción y el procedimiento de fabricación de lotes piloto.
- 3) Verificar y firmar la orden de producción y el procedimiento de fabricación de lotes piloto.
- 4) Limpiar el área de trabajo en donde se fabricará la solución bucal.
- 5) Lavar y/o limpiar el material y equipo que se utilizará para la fabricación de la solución bucal.
- 6) Llenar las etiquetas<sup>i</sup> necesarias para el pesado de las materias primas.
- 7) Pesar cada uno de los componentes de la formulación en una balanza analítica calibrada.
- 8) Verificar los pesos de cada uno de los componentes de la formulación.
- 9) Disolver el *principio activo* en 50 mL o 500 mL de agua destilada, según sea el caso, utilizando el material adecuado.
- 10) Verificar el orden de adición de los componentes de la formulación.
- 11) Adicionar a la solución del punto (9) los gramos indicados de Edul.
- 12) Verificar el orden de adición de los componentes de la formulación.
- 13) Homogeneizar la mezcla hasta completa disolución de los componentes.
- 14) En otro contenedor agregar la cantidad indicada de Cos y de Antib y mezclar hasta lograr la integración de los componentes.
- 15) Verificar el orden de adición de los componentes de la formulación.

---

<sup>i</sup> Para el formato de las etiquetas ver Esquemas 1 y 2.

- 16) A la mezcla del paso (14) adicionar la cantidad indicada del siguiente Antib seleccionado, y seguir agitando hasta completa disolución del componente agregado.
- 17) Verificar el orden de adición de los componentes de la formulación.
- 18) Adicionar a la mezcla del punto (16), con agitación continua la cantidad indicada de Sab.
- 19) Adicionar a la solución del punto (18) con agitación continua la cantidad indicada del siguiente Cos, hasta lograr la homogeneización de la mezcla.
- 20) Adicionar a la mezcla del punto (19) con agitación continua y moderada la cantidad indicada de Ten.
- 21) Verificar el orden de adición de los componentes de la formulación.
- 22) Adicionar la mezcla del punto (20) a la solución que contiene el *principio activo*, punto (11), con agitación continua hasta homogeneizar la solución.
- 23) Verificar el orden de adición de los componentes de la formulación.
- 24) Adicionar el color a la mezcla final punto (20), y agitar hasta homogeneizar la solución.
- 25) Medir el pH<sup>j</sup> de la solución final.
- 26) Agregar la cantidad indicada de solución buffer y agitar para homogeneizar la solución.
- 27) Verificar el orden de adición de los componentes de la formulación.
- 28) Filtrar la solución resultante.
- 29) Medir el volumen de la solución con el material adecuado.
- 30) Verificar el volumen final de la solución.
- 31) Recibir el filtrado en el material de empaque adecuado.
- 32) Etiquetar el producto como se indica a continuación:

---

<sup>j</sup> El procedimiento para la medición de pH se describirá en el Anexo VII

*Etiqueta para pruebas de preformulación.*

Nombre del <i>principio activo</i>	No de lote
Forma farmacéutica	
Tamaño del lote	
Fecha de fabricación	
Nombre de quien elaboro	

Esquema 1

*Etiqueta para pruebas de estabilidad acelerada.*

Nombre del <i>principio activo</i>	No de lote
Forma farmacéutica	
Tamaño del lote	
Indicar condición de la prueba	
Fecha de fabricación	
Nombre de quien elaboro	
Nombre de la empresa	

Esquema 2

30) Probar la solución elaborada y compararla con la solución innovadora para evaluar las características como olor, color y sabor de la solución final.

31) Someter a pruebas de ciclado térmico<sup>k</sup> la solución elaborada, o a pruebas de estabilidad acelerada según corresponda.

**Nota:** En el procedimiento de fabricación anterior se contemplan todos los componentes que integran la solución bucal, hasta el final de su fabricación, de no tener el excipiente para la fabricación de un lote se salta dicho paso y se continúa en el paso que indique la adición del o los componentes que se tengan que probar.

<sup>k</sup> Las pruebas de ciclado térmico se describirán con detalle en el apartado 2.8

**2.8 Pruebas de ciclado térmico.**

Una vez fabricados los lotes piloto que sean necesarios para encontrar la formulación óptima, estos se someterán a pruebas de ciclado térmico siguiendo los pasos que a continuación se describen:

- i. Colocar los lotes piloto fabricados perfectamente identificados, en contenedores adecuados para poder transportarlos de un lugar a otro sin que sufra daño alguno en el envase primario.

***Etiqueta de los contenedores para las pruebas de ciclado térmico.***

Nombre del <i>principio activo</i>
Forma farmacéutica
Nombre de la prueba
Condiciones de temperatura
Fecha en que se comenzó el ciclado térmico.
Nombre del responsable

Esquema 3

- ii. Someterlos a una temperatura aproximada de  $60\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 24 h. (*Inicio de ciclado térmico*)
- iii. Sacar los lotes de esta condición de temperatura y anotar cambios físicos visibles en las soluciones preparadas.
- iv. Inmediatamente después someter los lotes a una temperatura de aproximadamente  $-3\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 24 h. (*Termino de ciclado térmico*)

- v. Sacar los lotes de esta condición de temperatura y anotar cambios físicos visibles en las soluciones preparadas. Es importante observar si las muestras presentan precipitado.
- vi. Someter los lotes al ciclado térmico durante un mes, recordando que cada 24 horas se deberán cambiar los lotes de condición de temperatura.
- vii. Cada tres ciclos realizar análisis de CCF a c/u de las soluciones fabricadas, para observar si el *principio activo*, presenta degradación, en comparación con un estándar.
- viii. Terminados tres ciclos medir el pH de c/u de los lotes piloto fabricados.

## **2.9 OPTIMIZACION DE LA FÓRMULA Y DEL PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN.**

En este punto se tomarán, en cuenta los resultados obtenidos después de seguir el procedimiento de fabricación para el desarrollo del producto, y con ello evaluar cuales fueron las etapas críticas de éste, así como modificar en ciertos puntos el orden de adición de los componentes y también el aumentar o disminuir el tiempo de mezclado; en general poder realizar cualquier tipo de modificación al procedimiento de fabricación para lograr una mejora del mismo. También se tomaran en cuenta los resultado obtenidos de las pruebas de ciclado térmico, pues con base en ellas podremos conocer de una manera rápida cual de los excipientes será inestable en condiciones de temperatura y humedad determinados, y con ello poder sustituir dicho componente por otro que sea más estable en esas condiciones, también podremos conocer si el producto desarrollado es estable, de no ser así podremos mejorar la formulación en esta etapa para asegurar la eficacia y seguridad del producto desarrollado.

**2.10 ELECCIÓN DEL MATERIAL DE EMPAQUE.**

Serán utilizados los materiales de empaque recomendados por la empresa.

**2.11 PRUEBAS DE ESTABILIDAD ACELERADA.**

El procedimiento para la fabricación de los lotes piloto para estabilidad acelerada será el mismo que se presentó anteriormente, pero con algunas recomendaciones que se harán después de realizar todas las pruebas antes mencionadas. Además, el tamaño del lote será de 3000 mL es decir, 3 L., y serán fabricados tres lotes para someterlos a dichas pruebas.

Otra especificación es que serán acondicionados en el material de empaque que se utilizará para la comercialización del producto.

**2.12 PLANTEAMIENTO DEL MÉTODO ANALÍTICO.**

El método analítico que se propone para la validación de la solución bucal, es el indicado en la monografía como producto terminado que se debe de realizar por el método de cromatografía de líquidos de alta resolución, HPLC.

Diagrama (1)

Estudio de estabilidad a principio activo

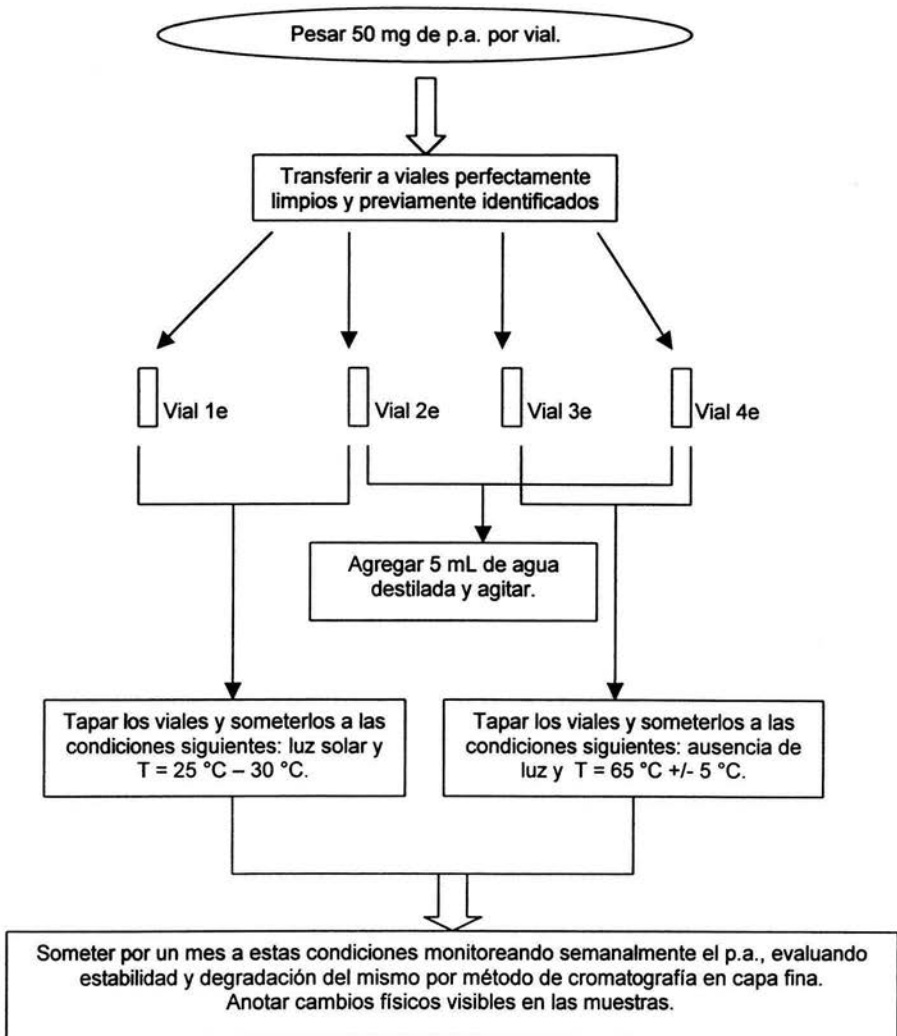




Diagrama (2)

Estudio de degradación del principio activo.

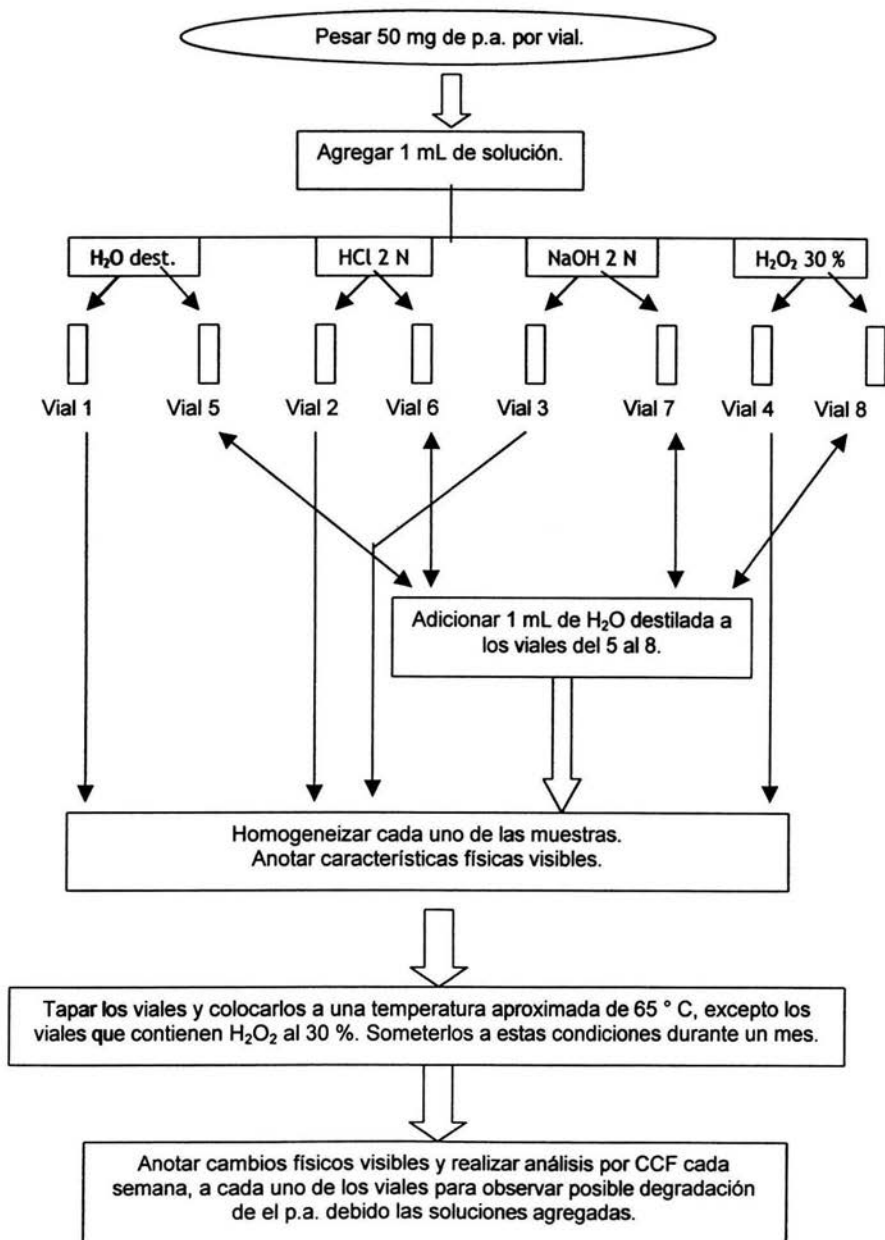


Diagrama (3)

Estudio de compatibilidad del principio activo. con cada uno de los excipientes en estado sólido.

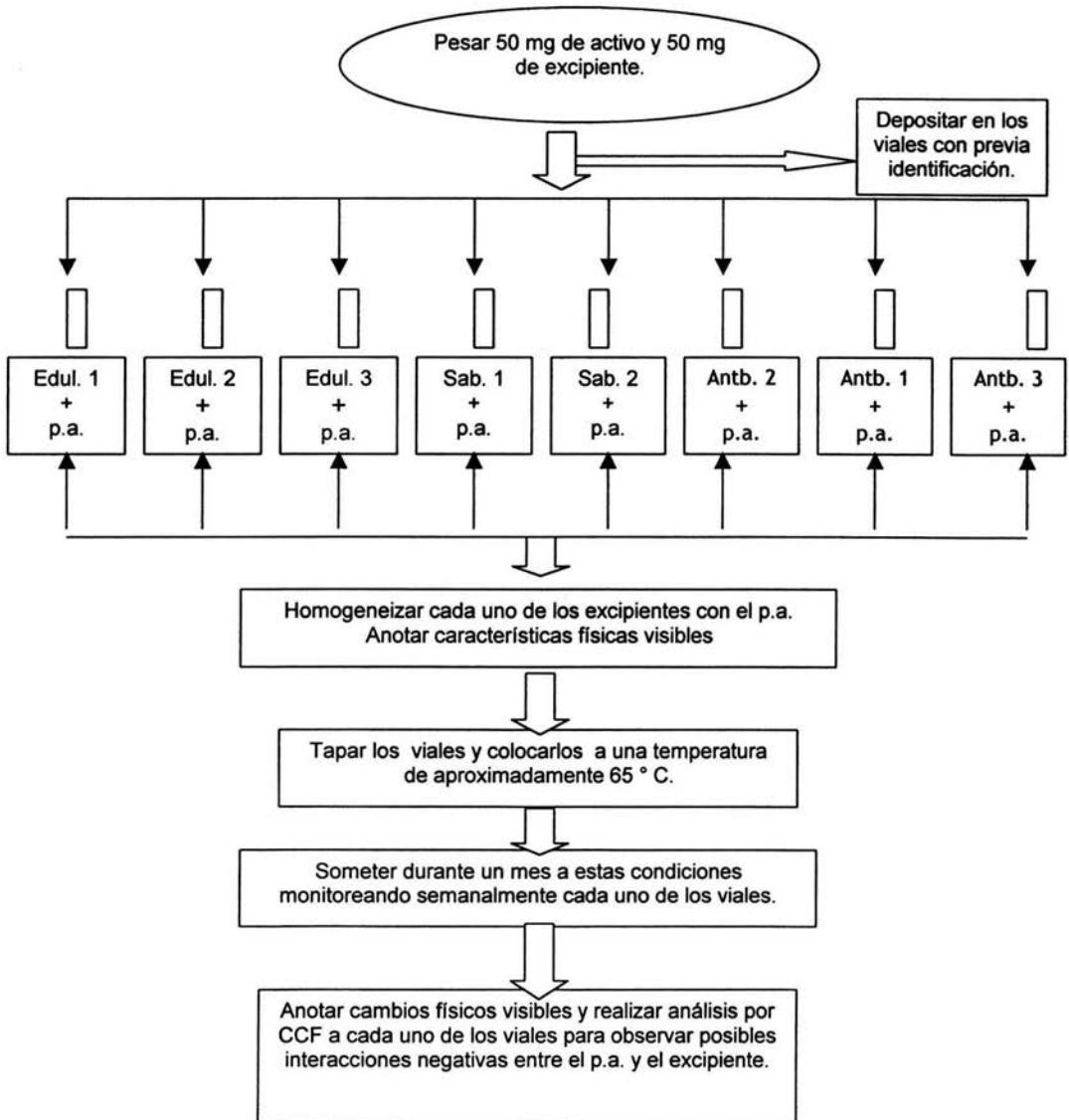
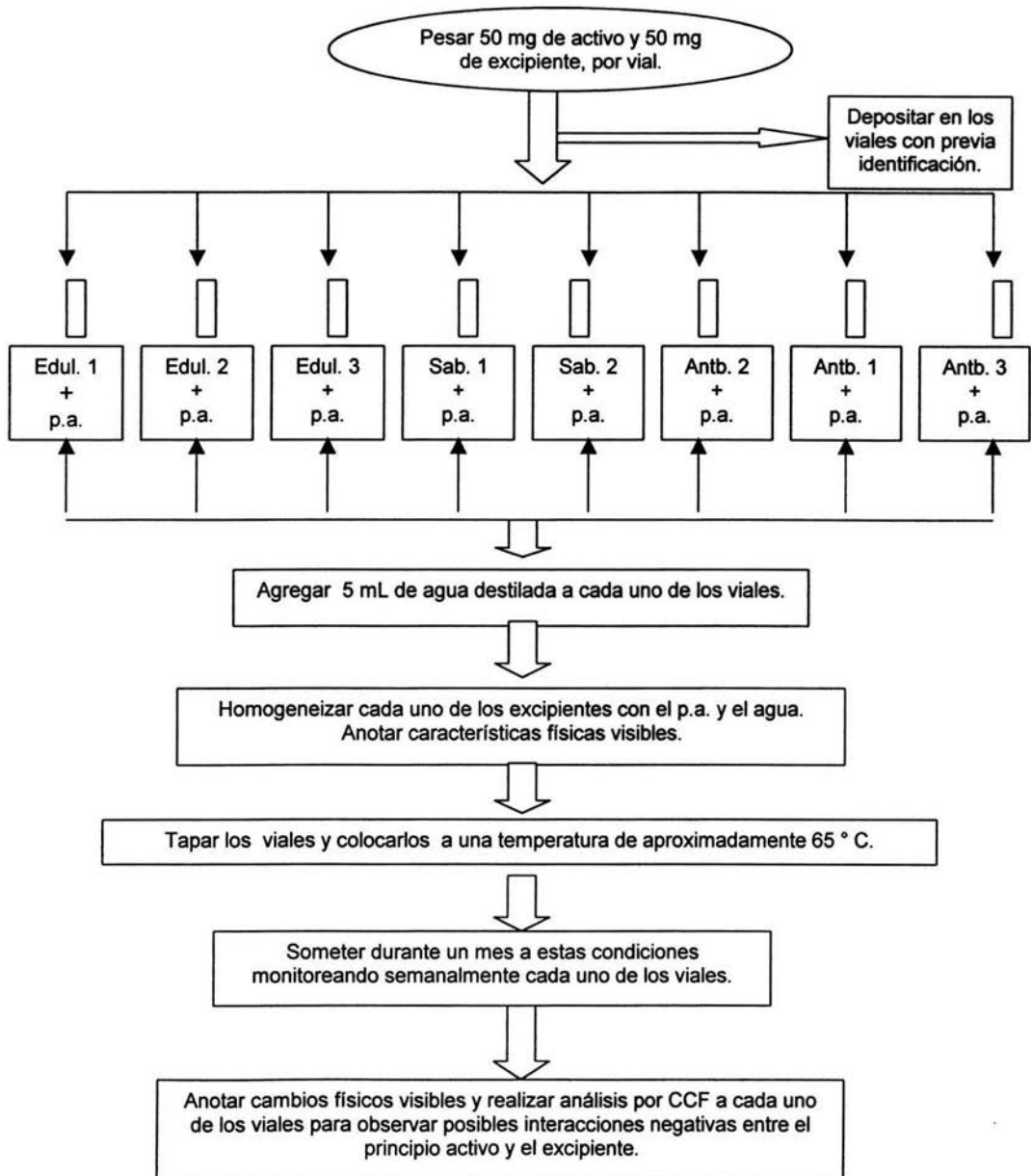


Diagrama (4)

Estudio de compatibilidad del principio activo con cada uno de los excipientes en solución.



## **Capítulo III**

# **RESULTADOS Y ANALISIS DE RESULTADOS**

### III RESULTADOS Y ANALISIS DE RESULTADOS.

#### 3.1 REVISION BLIBLIOGRAFICA

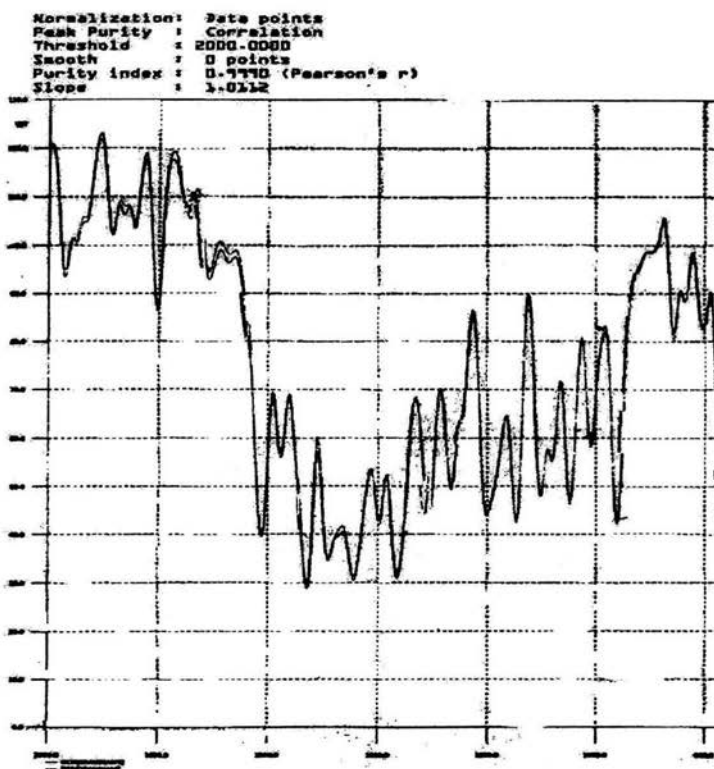
Gracias a una revisión bibliográfica profunda se pudo considerar que el agua era el disolvente más adecuado para la formulación a desarrollar.

#### 3.2 RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS DE PREFORMULACIÓN.

##### 3.2.1 Caracterización del principio activo.

3.2.1.1 *Determinación del punto de fusión (p.f.).*- El promedio de los resultados de la determinación del punto de fusión se presentan en el cuadro 8.

##### 3.2.1.2 *Identificación. Espectrofotometría Infrarroja.*



(Espectro 3)

Este espectro muestra las principales señales del *principio activo*, comparándolas con la bibliografía, obtenemos un patrón de señales muy semejante por lo que podemos decir que el *principio activo* es puro.

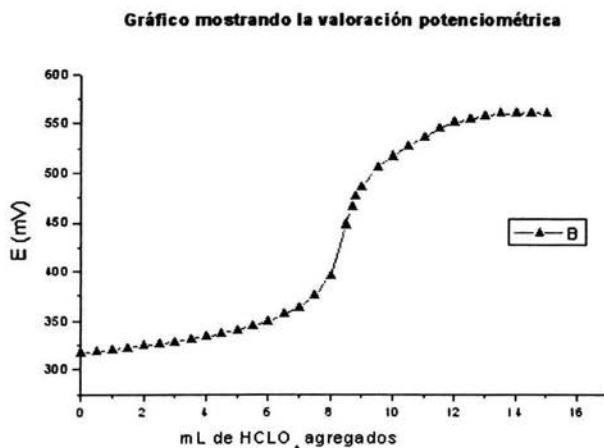
**3.2.1.3 Acidez. pH.-** El promedio de los resultados de pH obtenidos del principio activo se presentan en el cuadro 8.

**3.2.1.4 Residuo a la ignición.-** Los resultados se presentan en el cuadro 8.

**3.2.1.5 Determinación de aminas primarias.-** Los resultados se presentan en el cuadro 8.

El color de la solución de la muestra preparada que contiene el *principio activo* no es más intenso que el obtenido con la referencia, esto indica que el contenido de aminas primarias en la muestra entra dentro de los límites establecidos por la monografía del *principio activo*.

**3.2.1.6 Valoración.-** Los resultados de la valoración del principio activo se presentan en el cuadro 8.



(Gráfico 1)

**3.2.2 Características macroscópicas de la molécula.**

**3.2.2.1 Propiedades reológicas**

- a) Determinación de la densidad aparente ( $d_a$ ).

Resultado:

$$d_a = 0.35 \text{ g / mL}$$

- b) Determinación de la densidad compactada ( $d_c$ ).

Resultado:

$$d_c = 0.57 \text{ g / mL}$$

- c) Determinación del índice de Carr (% de compresibilidad [%C]).

Resultado:

$$\%C = 39.0$$

Por lo tanto como obtuvimos un %C de 39.0, podemos decir que el flujo y la compresibilidad son muy pobres.

- d) Determinación del índice de Hausner ( $I_H$ ).

Resultado:

$$I_H = 1.62$$

De acuerdo a los resultados obtenidos podemos decir que el *principio activo*, tiene un flujo muy pobre.

e) Velocidad de flujo ( $V_f$ ).

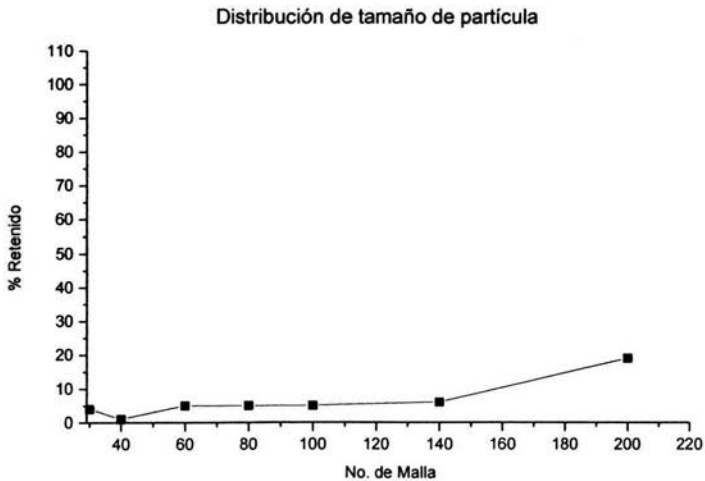
Debido a que el polvo es muy cohesivo y por lo tanto no fluye, no se pudo realizar esta determinación.

f) Ángulo de reposo. ( $\theta$ )

Debido a que no fue posible determinar la velocidad de flujo por que el polvo presenta una alta cohesividad, no se pudo realizar esta prueba.

**3.2.3 Características microscópicas de la molécula.**

**3.2.3.1 Distribución del tamaño de partícula.**



(Gráfico 2)

**3.2.3.2 Morfología.**

Poivo cristalino blanco, sin olor característico.



3.2.4 Solubilidad.

3.2.4.1 Solubilidad del principio activo en disolventes polares y no polares.

Resultados de la solubilidad del principio activo en diferentes disolventes	
Disolvente	Solubilidad
Agua (H <sub>2</sub> O)	Muy soluble
Metanol (CH <sub>3</sub> OH)	Soluble
Etanol (CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH)	Soluble
Ácido acético glacial (CH <sub>3</sub> COOH)	Poco soluble
Cloroformo (CCl <sub>3</sub> )	Muy poco soluble
Benceno (C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> )	Insoluble

(Cuadro 6)

Como se muestra en el cuadro 6 el *principio activo* es muy soluble en agua, así que, se tiene una gran ventaja pues el agua es el disolvente más utilizado en preparaciones farmacéuticas del tipo soluciones, además de no ser tóxico y no tener un costo elevado en comparación con los otros disolventes.

3.2.4.2 Solubilidad del principio activo a diferentes pH's:

Resultados de solubilidad del principio activo a diferentes pH's:	
Solución reguladora de pH	Solubilidad
Jugo intestinal sin enzimas pH = 7.5	Soluble
Solución reguladora de fosfatos pH = 6.5	Soluble
Solución reguladora de fosfatos pH = 4.0	Soluble
Solución reguladora de cloruros pH = 2.0	Soluble
Fluido gástrico pH = 1.2	Soluble

(Cuadro 7)

Como se observa en la cuadro 7 el *principio activo* es soluble en las soluciones reguladoras de pH citadas anteriormente; después de realizar las pruebas de CCF se observa que el *principio activo* no se degrada en dichos medios reguladores, así pues, podemos tomar en cuenta alguna de estas soluciones reguladoras para ajustar el pH de la solución en desarrollo.

3.2.5 Pureza. Los resultados de *residuo a la ignición y contenido de metales pesados* se presentan en el cuadro 8.

3.2.1 Humedad. Los resultados de *pérdida por secado* se presentan en el cuadro 8.

Resultados de la caracterización del principio activo		
DETERMINACIÓN	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
<i>Descripción</i>	Polvo cristalino de color blanco, irritante de vías respiratorias, no presenta olor, sensación de (adormecimiento) al contacto con la lengua, labios y paladar.	Cumple
<i>Punto de fusión (p.f.)</i>	157 °C – 159 °C	157 °C – 158 °C
<i>Ensayos de identidad</i>	El espectro de absorción I.R. de la muestra concuerda con el espectro de referencia.	Cumple
<i>Acidez</i>	pH de 4.0 a 5.5	4.6
<i>Residuo a la ignición.</i>	No más de 0.1 %	0.05 %
<i>Metales pesados</i>	Menor a 10 ppm	Cumple
<i>Pérdida por secado</i>	No más de 0.5 %	0.23 %
<i>Determinación de aminas primarias</i>	El color de la solución de la muestra preparada conteniendo el <i>principio activo</i> no es más intenso que el obtenido con la referencia,	Cumple
<i>Valoración</i>	99.0 – 101.0 %	99.8 %
<i>Solubilidad</i>	Muy soluble en agua Soluble en etanol (96%) y en cloroformo. Prácticamente insoluble en éter.	Cumple

(Cuadro 8)

### **3.3 RESULTADOS DE ESTABILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO**

#### **3.3.1 Muestras en estado sólido.**

Se observa que el *principio activo* no presentó cambios físicos visibles en condiciones extremas de temperatura y en presencia o ausencia de luz, pues sigue conservando la apariencia que lo caracteriza, además de monitorear si el *principio activo* se degrada o no con el paso del tiempo, expuesto a las condiciones antes mencionadas.

Realizando pruebas de CCF se le dio seguimiento y se observa que el *principio activo* no se degrada, pues comparando el  $R_f$  que presentan las diferentes muestras, con el  $R_f$  que presenta la referencia del *principio activo* que es de 7.4, resulta ser semejante.

Al momento de revelar la placa se observan las manchas a la misma distancia y del mismo tamaño, además presentan la misma definición.

3.3.2 Muestras en solución.

Características físicas observadas de las muestras en solución de las pruebas de estabilidad del <i>principio activo</i> .		
Fecha del muestreo	Luz solar y a una temperatura de entre 25 °C a 30 °C	En ausencia de luz y a una temperatura aproximada de 65 °C
Inicio	Polvo cristalino de color blanco, se disuelve totalmente en agua. Mezcla homogénea translúcida.	Polvo cristalino de color blanco, se disuelve totalmente en agua. Mezcla homogénea translúcida.
1 <sup>er</sup> muestreo Una semana	La muestra no presenta cambios. Mezcla homogénea translúcida.	La muestra no presenta cambios. Mezcla homogénea translúcida
2 <sup>o</sup> muestreo Dos semanas	La muestra no presenta cambios. Mezcla homogénea translúcida.	Mezcla homogénea translúcida.
3 <sup>er</sup> muestreo Tres semanas	La muestra no presenta cambios. Mezcla homogénea translúcida.	Mezcla homogénea translúcida.
4 <sup>o</sup> muestreo Cuatro semanas	La muestra solo presenta una ligera disminución de volumen. Mezcla homogénea translúcida.	Mezcla homogénea translúcida

(Cuadro 9)

Podemos observar que el *principio activo* no presenta cambios físicos visibles con las muestras en solución, pues conserva la apariencia que lo caracteriza. Al realizar las pruebas de CCF como se observa en el cuadro 10, el *principio activo*, no se degrada, pues comparando el R<sub>f</sub> que presentan las diferentes muestras, con el R<sub>f</sub> que presenta la referencia del principio activo que es de 7.4, resulta ser semejante; cuando se revela la placa se observan las manchas a la misma distancia y del mismo tamaño y también presentan la misma definición.

Resultados de Rf de la CCF obtenidos durante el periodo de muestreo de la prueba de estabilidad del <i>principio activo</i> (en solución).		
Muestreo	Luz solar y a una temperatura de entre 25 °C a 30 °C	En ausencia de luz y a una temperatura aproximada de 65 °C
Inicio	7.4	7.4
Una semana	7.4	7.4
Dos semanas	7.4	7.4
Tres semanas	7.4	7.4
Cuatro semanas	7.4	7.4

(Cuadro 10)

Después de observar y analizar los resultados obtenidos, podemos decir que el *principio activo*, es estable tanto en solución como en estado sólido.

### 3.4 RESULTADOS DE DEGRADACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO.

#### Muestras en estado sólido

Las muestras tienen un ligero cambio en la coloración con respecto a la mezcla inicial, por ello es necesario realizar las pruebas de CCF para determinar si el *principio activo* se degrada o no se degrada.

Se puede confirmar que el *principio activo* se degrada en presencia de **HCl 2 N**, y de **NaOH 2 N**, después de un periodo de tiempo determinado así que debemos tomar en cuenta estos resultados para el desarrollo de la formulación, pues en medios muy ácidos o básicos el *fármaco* tiende a degradarse.

Muestras en solución.

Características físicas observadas en las muestras de degradación del principio activo en solución.				
Fecha	Agua (H <sub>2</sub> O) (hidrólisis)	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> al 30 % (oxidación)	HCl 2 N (medio ácido)	NaOH 2 N (medio básico)
Inicio	Se disuelve totalmente, la muestra es incolora.	Se disuelve totalmente, la muestra es incolora.	Se disuelve totalmente, la muestra es incolora.	Se disuelve totalmente, la muestra es incolora.
1 <sup>er</sup> muestreo Una semana	La mezcla no presenta cambios físicos visibles.	La mezcla no presenta cambios físicos visibles.	La mezcla no presenta cambios físicos visibles.	La mezcla no presenta cambios físicos visibles.
2 <sup>o</sup> muestreo Dos semanas	Cambio de coloración de incoloro a un tono amarillento.	Cambio de coloración de incoloro a un tono amarillento.	Cambio de coloración de incoloro a un tono azulado.	Se observa una división de fases (gotitas en la superficie de la mezcla)
3 <sup>er</sup> muestreo Tres semanas	La mezcla presenta un color amarillento similar al del muestreo pasado	Se observa un color amarillo más intenso.	La coloración se torna azul más intenso.	La mezcla se observa turbia y presenta una coloración amarillenta.
4 <sup>o</sup> muestreo Cuatro semanas	La mezcla no presenta cambios, mantiene el color amarillento del muestreo pasado	La mezcla no presenta cambios, mantiene la coloración amarilla que se observó en el muestreo anterior.	La mezcla mantiene la coloración azul intenso.	La mezcla no presenta cambios, pues se sigue observando turbidez y la coloración amarillenta que se observó en el muestreo anterior.

(Cuadro 11)

Como podemos observar en el cuadro 11 las muestras tienen un ligero cambio en la coloración con respecto a la mezcla inicial, igual que en los resultado obtenidos en las muestras en estado sólido por ello es necesario realizar las pruebas de CCF para determinar si realmente el *principio activo* presenta degradación.

Resultados de Rf de la CCF obtenidos durante el periodo de muestreo de la prueba de degradación del <i>principio activo</i> en solución.				
Muestreo	Agua (H <sub>2</sub> O) (hidrólisis)	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> al 30 % (oxidación)	HCl 2 N (medio ácido)	NaOH 2 N (medio básico)
Inicio	7.4	7.4	7.2	7.3
Una semana	7.4	7.4	6.7	7.0
Dos semanas	7.4	7.4	5.7	6.8
Tres semanas	7.4	7.4	5.3	6.7
Cuatro semanas	7.4	7.4	5.0	6.3

(Cuadro 12)

Como se observa en los resultados de CCF el *principio activo* se degrada nuevamente en presencia de HCl 2 N, y de NaOH 2 N, después de un periodo de tiempo determinado.

Así que observamos que tanto en solución como en estado sólido en medios muy ácidos o básicos el *principio activo* puede degradarse.



### **3.5 RESULTADOS DE COMPATIBILIDAD PRINCIPIO ACTIVO – EXCIPIENTES**

#### **3.5.1 Muestras en estado sólido**

Al agregar el *principio activo* a los excipientes en estado sólido, se forman mezclas poco homogéneas. Después de un mes de monitoreo, no hay cambios físicos significativos en las mezclas. Analizando los resultados de CCF el *principio activo* se degrada en presencia de cada uno de los excipientes siguientes, por lo que no serán considerados en la formulación.

#### **3.5.2 Muestras solución.**

Al entrar en contacto el *principio activo* con los excipientes en solución, se forma mezclas poco homogéneas.

Así pues, después de poco más de un mes de monitoreo, los resultados son los siguientes:

Resultados de las características físicas observadas durante la prueba de compatibilidad de <i>principio activo</i> – excipientes en solución.					
Excipientes	Cambios físicos				
	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4	Semana 5
<b>Edul 1</b>	No se presentan cambios en la mezcla.				
<b>Edul 2</b>	No se presentan cambios en la mezcla.				
<b>Edul 3</b>	No se presentan cambios en la mezcla.				
<b>Edul 4</b>	<b>Turbidez en la mezcla.</b>				
<b>Edul 5</b>	No se presentan cambios en la mezcla.				
<b>Sab 1</b>	Presenta una coloración amarilla.				
<b>Sab 2</b>	Presenta una coloración amarilla.				
<b>Sab 3</b>	<b>División de fases, oleosa color amarillo, acuosa translúcida.</b>				
<b>Sab 4</b>	<b>División de fases, oleosa color amarillo, acuosa translúcida</b>				
<b>Antib 1</b>	No se presentan cambios en la mezcla.				
<b>Antib 2</b>	No se presentan cambios en la mezcla.				
<b>Antib 3</b>	No se presentan cambios en la mezcla.		Precipitado de cristales.		
<b>Antib 4</b>	Precipitado de cristales.				
<b>Cos 1</b>	No se presentan cambios en la mezcla.				
<b>Cos 2</b>	No se presentan cambios en la mezcla.		La mezcla presenta turbidez.		
<b>Color 1</b>	<b>Precipitado de color verde claro.</b>				
<b>Color 2</b>	<b>Precipitado de color blanco.</b>				
<b>Tens 1</b>	No se presentan cambios en la mezcla.		La mezcla presenta turbidez		
<b>Tens 2</b>	No se presentan cambios en la mezcla.		La mezcla presenta turbidez.		Cambio de coloración.

(Cuadro 13)

Como se observa en el cuadro 13 no hay cambios físicos significativos, después de exponer el *principio activo* – excipientes en condiciones específicas, durante un tiempo determinado.

**Capítulo III. Resultados y análisis de resultados.**

A continuación se presentan los resultados de las CCF, durante el periodo de monitoreo de las diferentes muestras:

Resultados de Rf de CCF de la prueba de compatibilidad de <i>principio activo</i> – excipientes en solución.					
	Rf				
<b>Excipientes</b>	<b>Semana 1</b>	<b>Semana 2</b>	<b>Semana 3</b>	<b>Semana 4</b>	<b>Semana 5</b>
<b>Edul 1</b>	0.70	0.70	0.70	0.70	0.70
<b>Edul 2</b>	0.70	0.57	0.57	0.57	0.57
<b>Edul 3</b>	0.69	0.54	0.54	0.54	0.54
<b>Edul 4</b>	0.74	0.74	0.74	0.74	0.74
<b>Edul 5</b>	0.72	0.72	0.72	0.72	0.72
<b>Sab 1</b>	0.74	0.74	0.74	0.74	0.74
<b>Sab 2</b>	0.71	0.67	0.67	0.67	0.67
<b>Sab 3</b>	0.74	0.74	0.74	0.74	0.74
<b>Sab 4</b>	0.74	0.74	0.74	0.74	0.74
<b>Antib 1</b>	0.74	0.74	0.74	0.74	0.74
<b>Antib 2</b>	0.74	0.74	0.74	0.74	0.74
<b>Antib 3</b>	0.74	0.74	0.74	0.74	0.74
<b>Antib 4</b>	0.74	0.74	0.74	0.74	0.74
<b>Cos 1</b>	0.74	0.74	0.74	0.74	0.74
<b>Cos 2</b>	0.74	0.74	0.74	0.74	0.74
<b>Color 1</b>	0.70	0.68	0.68	0.68	0.68
<b>Color 2</b>	0.74	0.74	0.74	0.74	0.74
<b>Tens 1</b>	0.74	0.74	0.74	0.74	0.74
<b>Tens 2</b>	0.72	0.61	0.61	0.61	0.61

(Cuadro 14)

Como se observa en el cuadro 14 el *principio activo* se degrada en presencia de los excipientes siguientes, Edul 2, Edul 3, Sab 2, Color 1, Tens 2, igual que en los resultados de las muestras en estado sólido, por lo que conviene no tomar en cuenta para la formulación a ninguno de los excipientes antes mencionados.

### 3.6 RESULTADOS DE FORMULACIÓN.

Así pues tomando en cuenta los resultados anteriores, de compatibilidad de *pa* - excipientes, tanto en estado sólido como en solución, se decide incluir en la formulación los excipientes siguientes:

Excipientes a utilizar en la formulación.	
Edul 3	
Sab 1	
Sab 3	
Sab 4	
Cos 1	
Cos 2	
Antib 3	
Antib 4	
Color 2	
Tens 1	

(Esquema 4)

Entonces partiendo de estos excipientes se realizarán las pruebas necesarias para llegar a una formulación de solución bucal óptima, que cumpla con los requisitos necesarios para su consumo y venta al público.

**3.7 RESULTADOS DEL PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN.**

Después de realizar las pruebas de preformulación, se fabricará la solución bucal, manteniendo siempre constante la cantidad *principio activo* que es de 0.15 g por cada 100 mL de solución.

En los lotes piloto de prueba con numeración consecutiva del No. 1 al No. 34 se probaron las cantidades de los distintos excipientes que deberán agregarse a la formulación.

Cantidades adicionadas de c/u de los componentes utilizados para la fabricación de lotes piloto de prueba, de la solución bucal.				
	Lotes piloto de prueba No. (g o mL agregados)			
	1	16	23	34
Componente				
<i>Pa</i>	0.15 g	0.15 g	0.15 g	0.15 g
Cos 1	2 mL	10 mL	10.00 g	10.00 g
Edu 3	0.20 g	0.50 g	0.20 g	0.20 g
Antib 3	0.20 g	0.20 g	0.20 g	0.20 g
Antib 4	0.01g	0.01g	0.01g	0.01g
Cos 2	5.00 g	5.00 g	5.00 g	5.00 g
Sab 1	--	--	0.15 g	0.08 g
Sab 4	--	0.02 g	0.10 g	0.05 g
Color 1	--	--	1.44 x 10 <sup>-8</sup> g	1.44 x 10 <sup>-8</sup> g
Agua cbp	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL

(Cuadro 15)

### Capítulo III. Resultados y análisis de resultados.

Sé monitoreó el pH de cada una de las soluciones fabricadas durante aproximadamente 2 meses.

Se realizaron pruebas de CCF para observar la estabilidad del *principio activo* en cada una de las diversas formulaciones

Los resultados de pH, así como, las pruebas de CCF se presentan en el apartado 3.5.

Características físicas observadas después de la fabricación de los lotes piloto de prueba, de la solución bucal.	
Lote piloto prueba No.	Características físicas observadas (color, olor, sabor)
1	Incoloro, translucido, no presenta olor, sabor poco dulce, sensación de adormecimiento en lengua y paladar.
16	Incoloro, translucido, olor y sabor alcohólico fuerte, sabor muy dulce, y fuerte sabor a menta, sensación de adormecimiento en lengua y paladar.
23	Color azul claro, translucido, olor y sabor alcohólico fuerte, sabor dulce, sabor a menta, sensación de adormecimiento en lengua y paladar.
34	Color azul claro, translucido, olor y sabor alcohólico fuerte, sabor dulce, sabor a menta y clavo parecido al producto innovador, sensación de adormecimiento en lengua y paladar.

(Cuadro 16)

Se debe tomar en cuenta que debemos comparar el sabor de la solución bucal que se desarrolla, con el del enjuague que se encuentra en el mercado, es decir debemos comparar sabores, olores y colores de la solución en desarrollo para que sea muy semejante a la innovadora.

Debemos tomar en cuenta los resultados de las pruebas de ciclado térmico, así como los resultados del monitoreo de pH y CCF, para que conjuntamente con los resultados obtenidos en las tablas anteriores escoger la formulación más adecuada para poder pasar al siguiente paso del desarrollo de la solución bucal.

Entonces una vez tomados en cuenta todos los resultados se decide escalar la formulación de la solución No 34, para fabricar tres lotes más, llamados lotes piloto para pruebas de estabilidad acelerada y así conocer si la formulación sufre algún cambio significativo cuando es sometida por grandes periodos de tiempo a determinadas condiciones de temperatura, humedad, entre otros factores.

**3.8 RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE CICLADO TÉRMICO.**

<b>OBSERVACIONES DE LAS PRUEBAS DE CICLADO TÉRMICO DE LAS SOLUCIONES 1, 16, 23, 34.</b>				
	<b>No. de la solución preparada.</b>			
<b>Ciclados</b>	<b>1</b>	<b>16</b>	<b>23</b>	<b>34</b>
<b>1° al 3°</b>	Sin cambios, en coloración, olor y sabor.	Sin cambios, en coloración, olor y sabor.	Sin cambios, en coloración, olor y sabor.	Sin cambios, en coloración, olor y sabor.
<b>4° al 6°</b>	No presenta cambios.	No presenta cambios.	No presenta cambios.	No presenta cambios.
<b>7° al 9°</b>	No presenta cambios.	No presenta cambios.	Precipitado de color blanco.	Precipitado de color blanco.
<b>10° al 12°</b>	No presenta cambios.	No presenta cambios.	El precipitado incrementa.	No presenta cambios.

(Cuadro 17)



**Resultados del monitoreo de pH:**

Resultado de pH de las soluciones No. 1, 16, 23, 34, durante el monitoreo de las pruebas de ciclado térmico				
Solución No.	1	16	23	34
Muestreo No.				
1	4.96	4.95	5.21	5.11
2	5.07	4.86	4.88	4.95
3	5.12	4.79	4.75	4.79
4	4.89	4.70	4.15	4.70
5	4.79	4.69	5.62	5.60
6	4.70	4.63	5.62	5.60
7	4.65	4.57	5.62	5.60
8	4.15	4.10	5.62	5.60

(Cuadro 18)

Como se puede observar en los resultados anteriores, el pH sufre una marcada variación de un resultado a otro de la misma solución, así como entre solución y solución; esto indica que debemos utilizar un regulador de pH para que este se mantenga constante y no se vea afectada la formulación.

**3.9 RESULTADOS DE OPTIMIZACIÓN DE LA FÓRMULA Y DEL PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN.**

En cuanto a la formulación 34 se le dio un especial tratamiento, pues a esta última formulación se le adicionó una solución reguladora de pH, y como se ve en los resultados el pH permanece constante durante todos los periodos de muestreo, posteriores. Así pues confirmamos que era necesario adicionar una solución reguladora de pH para estabilizar el pH de las soluciones fabricadas.

En los resultados de CCF el Rf de cada una de las muestras probadas no varía significativamente por lo que podemos decir que la formulación no presenta degradación durante este período de muestreo. Una vez contemplado el resultado de tres períodos de muestreo podemos comenzar a elaborar las ordenes de fabricación correspondientes para la fabricación de los lotes piloto para estabilidad acelerada.

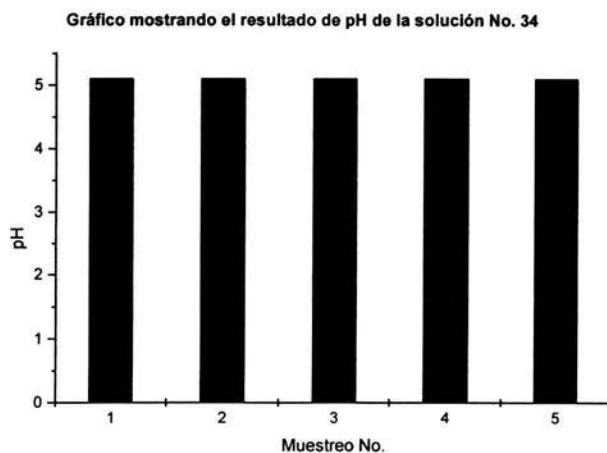
También se comenzará a seleccionar el material y equipo adecuado para la fabricación de dichos lotes, así como las etiquetas para el pesado de materias primas y lo más importante pedir a almacén materia prima, para usarla exclusivamente en la fabricación de los lotes piloto para estabilidad acelerada.

Entonces una vez teniendo toda la documentación necesaria, se procederá a fabricar tres lotes para someterlos a pruebas de estabilidad acelerada.

A continuación se muestran los resultados individuales de pH de las soluciones 34, durante las pruebas de ciclado térmico.

pH Solución 34	
Muestra o No.	pH
1	5.11
2	5.11
3	5.11
4	5.11
5	5.11

(Cuadro 19)



(Gráfico 4)

### **3.10 RESULTADOS ELECCIÓN DEL MATERIAL DE EMPAQUE**

El material de empaque seleccionado fueron botes de PDA, transparentes, de 350 mL, con tapa de rosca de plástico color blanco.



**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**

### 3.11 FABRICACIÓN DE LOTES PILOTO PARA PRUEBAS DE ESTABILIDAD ACELERADA.

Para la fabricación de los lotes piloto se seguirá el mismo procedimiento de fabricación que se describió en las páginas 36 y 37. Se deberán fabricar de manera semejante los tres lotes piloto para dichas pruebas; así pues las cantidades de excipientes agregadas para la preparación de cada lote de 3000 mL o 3 L será la siguiente:

Cantidades de los componentes para la fabricación de lotes piloto de la solución bucal, para pruebas de estabilidad acelerada.	
Componente	Cantidad adicionada.
<i>principio activo</i>	4.50 g
Cos 1	300.00 g
Edul 3	3.00 g
Antib 3	6.00 g
Antib 4	0.30 g
Cos 2	150.00 g
Sab 1	2.40 g
Sab 4	1.50 g
Color 1	$4.00 \times 10^{-5}$ g
Agua cbp	3000 mL

(Cuadro 20)

Debido a problemas técnicos y de material se fabricará un lote por día, así pues se fabricó un primer lote piloto para pruebas de estabilidad acelerada, el cual presenta las siguientes características:

Características físicas observadas del lote No. 35 de 3L, de solución bucal, fabricado para pruebas de estabilidad acelerada.
<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Volumen total de 2983 mL</li><li>✓ Solución azul clara translúcida.</li><li>✓ Olor característico, a menta y clavo.</li><li>✓ No presenta partículas visibles, en fondos claro y oscuro.</li><li>✓ pH de 5.5</li></ul>

**(Cuadro 21)**

Después de acondicionar la solución en los envases primarios, de pp transparentes, que individualmente contienen 360 mL de la solución bucal fabricada, por que se acondicionaron 8 envases.

Al comenzar a fabricar el siguiente lote piloto No.36, se observo que el lote piloto No 35 tuvo un problema de precipitación de alguno de los excipientes utilizados, por lo que se detuvo la fabricación de los siguientes lotes piloto para pruebas de estabilidad acelerada.

Realizando algunas pruebas, se determinó que el precipitado correspondía a uno de los saborizantes utilizados el Sab 1, por lo que se decidió sustituirlo por un análogo el Sab 3; además de agregar un tensoactivo para darle mayor estabilidad a la solución bucal fabricada, así como agregar una solución buffer para mantener constante el pH de la solución.

Entonces la formulación mejorada para la solución bucal queda:

Cantidades de los componentes para la fabricación de lotes piloto de la solución bucal, para pruebas de estabilidad acelerada.	
Componente	Cantidad adicionada.
<i>principio activo</i>	4.50 g
Cos 1	300.00 g
Edul 3	3.00 g
Antib 3	6.00 g
Antib 4	0.30 g
Cos 2	150.00 g
Sab 3	2.40 g
Sab 4	1.80 g
Tens 1	12.00 g
Buffer <sup>1</sup>	25.00 – 30.00 mL
Color 1	$4.00 \times 10^{-5}$ g
Agua cbp	3000 mL

(Cuadro 22)

Superado el problema de precipitación se comienza la fabricación de los tres lotes piloto para pruebas de estabilidad acelerada, los lotes fabricados presentan las siguientes características:

<sup>1</sup> Se agrega en ese rango pues se requiere un pH de 5.5.

Características físicas de los lotes No. 36, 37, 38, de 3L c/u, de solución bucal, fabricados para pruebas de estabilidad acelerada.		
Lote piloto No. 36	Lote piloto No. 37	Lote piloto No.38
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Volumen total de 2990 mL</li> <li>✓ Solución azul claro translúcida.</li> <li>✓ Olor característico, a menta y clavo.</li> <li>✓ No presenta partículas visibles, en fondos claro y oscuro.</li> <li>✓ pH de 5.5</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Volumen total de 2970 mL</li> <li>✓ Solución azul claro translúcida.</li> <li>✓ Olor característico, a menta y clavo.</li> <li>✓ No presenta partículas visibles, en fondos claro y oscuro.</li> <li>✓ pH de 5.5</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Volumen total de 2975 mL</li> <li>✓ Solución azul claro translúcida.</li> <li>✓ Olor característico, a menta y clavo.</li> <li>✓ No presenta partículas visibles, en fondos claro y oscuro.</li> <li>✓ pH de 5.5</li> </ul>

(Cuadro 23)

Acondicionando inmediatamente después de su fabricación, cada uno de los lotes, así como identificándolos, para ser enviados a estabilidad acelerada.

En total fueron enviados 24 frascos de solución bucal, los cuales tienen las siguientes características como producto terminado:

Características físicas observadas de la solución bucal, como producto terminado para pruebas de estabilidad acelerada.
<ul style="list-style-type: none"> <li>☞ Volumen de 360 mL por frasco.</li> <li>☞ Solución azul claro, translúcida.</li> <li>☞ Olor característico, a menta y clavo.</li> <li>☞ No presenta partículas visibles.</li> <li>☞ pH de 5.5</li> </ul>

(Cuadro 24)

## **Capítulo IV**

# **CONCLUSIONES**



La investigación documental (bibliográfica) realizada desde, la caracterización del principio activo, arrojó un conjunto de resultados que nos permiten concluir que el *principio activo* cumple con lo especificado en la monografía respectiva, por lo que también podemos decir que el *principio activo* es puro, y además será eficaz y efectivo en la formulación desarrollada, ya que contiene el porcentaje establecido de fármaco. En términos más coloquiales producirá los efectos de analgesia y antiinflamación, mencionados en diversos documentos bibliográficos, cabe señalar que estos efectos se alcanzarán con la dosis indicada.

Las diferentes pruebas reológicas nos permitieron conocer el comportamiento del fármaco en distintas formas farmacéuticas.

En cuanto a los estudios de estabilidad a los que fue sometido el *principio activo* podemos concluir que este es muy estable tanto en estado sólido como en solución por lo que garantizaremos que el *principio activo* será estable en la forma farmacéutica desarrollada.

Las pruebas de degradación del *principio activo*, arrojan resultados un tanto alarmantes pues se observa que tanto en NaOH 2N como en HCL 2N, el *principio activo* se degrada; en tanto que el *principio activo* expuesto en H<sub>2</sub>O, así como en H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30%, no se degrada, tomando como parámetro de referencia los resultados de la diversas CCF realizadas en dicha prueba.

Con todo afirmamos que el *principio activo* es fácilmente degradado en condiciones de alta basicidad, así como en medios muy ácidos. También sucede que en medios prácticamente neutros, no se degrada al igual que en medios similares al que le es proporcionado por el peróxido de hidrogeno.

Tomando en cuenta los resultados de estabilidad y degradación del principio activo, se demuestra que la formulación propuesta mantendrá su estabilidad y no se degradará, ya que el disolvente utilizado para desarrollar dicha forma farmacéutica, es agua.

Evaluando los resultados de compatibilidad *principio activo* excipientes podemos concluir que este mantendrá su estabilidad y no será degradado por la interacción de los componentes seleccionados para el desarrollo de la solución bucal.

Una vez evaluados los porcentajes de cada una de las combinaciones de excipientes que se podrían agregar a la formulación, se propone adicionar las cantidades mostradas en el cuadro 8, pagina 53, para así obtener una solución bucal de *principio activo* mucho mejor a la innovadora, con un nueva característica, la cual provee un sabor más agradable al contacto con la boca sin modificar las propiedades de antiinflamatorio y analgésico que le proporciona el *fármaco*.

Con todo lo anterior podemos concluir que se logro desarrollar una solución bucal, que tiene propiedades de analgésico local y antiinflamatorio, además de ser semejante al producto innovador, pues cumple con los rangos de color, olor, sabor, pH, establecidos en la monografía *principio activo* como producto terminado.

Además se busca en un futuro comercializarlo como producto genérico esto será decisión de la empresa, y se debe de tomar en cuenta también que será en beneficio de la economía de miles de pacientes que no tienen la posibilidad de adquirir productos de marca registrada pues suelen ser muy caros, entonces el desarrollo e investigación de productos del tipo genéricos contribuye a no afectar más la economía de la población en general.

## BIBLIOGRAFIA.

1. British Pharmacopeia 2000
2. Silva Honorio; *Investigación Clínica y Educación Médica: Papel de la Industria Farmacéutica.*
3. Douglas E Moore and Jian Wang, " Electron Transfer Mechanisms In Photosensitization By The Anti-Inflammatory Drug Benzylamine", Department of Pharmacy, The University of Sydney, Sydney Australia, 2000
4. Viesca Muriel Ricardo, "Desarrollo farmacéutico de grageas con acetaminofen y clorhidrato de benzidamina", Tesis Licenciatura (Químico Farmacéutico Biólogo) UNAM, Facultad de Química, 1985.
5. Arenas Noriega Eduardo, "Desarrollo de un enjuague bucal con extracto de encino utilizado para la estabilización de fibras periodontales", Tesis Licenciatura (Químico Farmacéutico Biólogo)-UNAM, Facultad de Química, 1999.
6. Ogarrío Martínez Lilia, "Diseño de una forma farmacéutica oral de melatonina", Tesis Licenciatura (Químico Farmacéutico Biólogo)-UNAM, Facultad de Química, 2000.
7. Román D. Fernando, *Innovación y desarrollo farmacéutico*, Asoc. Farm. Mex.
8. *Norma oficial Mexicana NOM – 073 – SSA1 – 1993, Estabilidad de medicamentos.*
9. Ira N. Levine, *Fisicoquímica*, Tercera Edición, McGraw-Hill.
10. Laidler J. Keith, Meiser H. John, *Fisicoquímica*, Compañía Editorial Continental S.A. de C.V., 1997.
11. Frausto Campos Casimiro, "Diseño de una formulación de sulfato de gentamicina en solución inyectable", Tesis Licenciatura (Químico Farmacéutico Biólogo)-UNAM, Facultad de Química, 2002.

12. Rodríguez Peña Nancy, Desarrollo de una formulación para tabletas de melatonina por compresión directa, Tesis Licenciatura (Químico Farmacéutico Biólogo)-UNAM, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, 1996.
13. Samuel H. Maron, Carl F. Prutton, Fundamentos de Fisicoquímica, Noriega Editores, Editorial Limusa, Decimasexta reimpresión, 1987.
14. Norma Oficial Mexicana NOM -059 – SSA1- 1993, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.
15. G. Palazzo, et al, "Síntesis and Pharmacological Properties of 1 – Substituted 3 – Dimethylaminoalkoxy – 1H – indazoles, Journal of Medicinal Chemistry", Vol 9, 1996, **38 – 41**.
16. Weifeng Li, Xiaoli Su, et. al., "Determination of Benzylamine Hydrochloride in Serum and Urine by Using a Benzylamine Ion – Selective Piezoelectric Sensor", Analytical Sciences, October 1998, vol. 14, 955 – 960.
17. Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis Of Therapeutics / Joel G. Hardman, Alfred Goodman Gilman, Lee E. Limbird, McGraw-Hill, c1996.
18. Katzung, Bertran G. Ed., Farmacología básica y clínica, Manual Moderno, 1986.
19. Litter Manuel, Farmacología experimental y clínica, El ateneo, 1975.
20. Voet Donald, Biochemistry, 1998.
21. McMurry John, Pumice organic, International Thomson, c2001.
22. Morrison Robert Thornton, Química orgánica, Fondo Educativo Interamericano, c1985.
23. Fessenden Joan S., Química orgánica, Grupo editorial iberoamerica, c1982.
24. Farmacopea De Los Estados Unidos Mexicanos, (FEUM), 7ª Edición 2000.

# **ANEXOS**

***Determinación del punto de fusión.***

- Precalentar el aparato Karl – Fisher antes de colocar la muestra y mantener la velocidad de calentamiento según se requiera.
- Tomar con la punta de espátula una pequeña muestra del *pa* y colocarla en un cubre objetos.
- Tapar la muestra con otro cubre objetos.
- Colocar la muestra en el aparato Karl – Fisher.
- Observar a que temperatura comienza y termina de fundirse el *pa*.
- Realizar esta determinación por triplicado y comparar el resultado con lo registrado en la monografía del *pa*.

***Determinación de aminas primarias.***

Disolver 50 mg del *pa* en 10 mL de etanol (96%), adicionar 0.1 mL de ácido clorhídrico y 2 mL de una solución al 5 % p/v de 4 – dimetilaminobenzaldehído, en etanol (96%). El color amarillo obtenido no es mas intenso que el obtenido tratando 10 mL de una solución al 0.00005 % p/v de ácido 2- aminobenzóico en etanol (96%), de la misma manera.

**Características macroscópicas de la molécula.**a) Determinación de la densidad aparente (**da**).

- ⇒ Pesarse una probeta de 50 mL, perfectamente limpia seca y calibrada, en una balanza granataria, y registrar el peso (P1).
- ⇒ Vaciar la materia prima o granulado hasta el nivel de 20 mL, registrar el volumen exacto, (V).
- ⇒ Pesarse la materia prima con la probeta, en la balanza granataria y registrar el peso (P2).
- ⇒ No desechar el contenido de la probeta, guardarlo para otras determinaciones.
- ⇒ Calcular **da** de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$da = \frac{P2 - P1}{V}$$

Fórmula 1

b) Determinación de la densidad compactada (**dc**).

- ⇒ Tapar la probeta que se utilizó para la determinación de la **da** con papel aluminio u otro papel al que no se adhiera la materia prima.
- ⇒ Sostener la probeta que contiene la materia prima, a una distancia de 3 cm de la superficie de la mesa con una base amortiguadora, y dejar caer 25, 50, 75, 100, 125 y hasta 250 veces la probeta, determinando el volumen cada 25 veces, hasta que permanezca constante.
- ⇒ Registrar los datos en la hoja de vaciado.
- ⇒ Calcular la **dc** de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$dc = \frac{P2 - P1}{Vcte}$$

Fórmula 2

## c) Determinación del índice de Carr (% de compresibilidad [%C]).

⇒ Tomar los valores de  $da$  y  $dc$  y calcular el % C de acuerdo a la siguiente fórmula.

$$\%C = \frac{dc - da}{dc} \times 100$$

Fórmula 3

⇒ Comparar el valor obtenido con el siguiente criterio:

% C	Flujo y compresibilidad
1 – 10	Excelente
11 – 15	Bueno
16 – 20	Regular
21 – 25	Aceptable
26 – 31	Pobre
32 – 37	Muy pobre

(Tabla 1)

## d) Determinación del índice de Hausner (IH).

⇒ Tomar los valores de  $da$  y  $dc$  y calcular el IH de acuerdo a la siguiente fórmula.

$$IH = dc/da$$

Fórmula 4



⇒ Clasificar de acuerdo a los siguientes valores la sustancia evaluada:

<i>IH</i>	Característica de flujo
1.0 – 1.11	Excelente
1.12 – 1.18	Bueno
1.19 – 1.25	Regular
1.26 – 1.34	Aceptable
1.35 – 1.45	Pobre
1.46 – 1.59	Muy pobre

(Tabla 2)

e) Velocidad de flujo (*Vf*).

- ⇒ Colocar el tubo de vidrio adecuado para esta prueba, en un soporte universal sostenido con una pinza para bureta, el tubo debe estar a una distancia de 7 cm de altura aproximadamente de la base.
- ⇒ Colocar como base una caja petri invertida y centrada bajo el tubo.
- ⇒ Colocar un trozo de tela de fibra, tapando la salida del embudo de vidrio adecuado para esta prueba.
- ⇒ Transferir 20 gramos de polvo o granulado dentro del embudo.
- ⇒ Retirar la tela y simultáneamente con el cronómetro tomar el tiempo de flujo de polvo en segundos (*t*)
- ⇒ Detener el cronómetro cuando todo el polvo haya pasado a través del tubo.
- ⇒ Determinar la *Vf* de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$Vf = \frac{g}{t}$$

Fórmula 5

⇒ Realizar la prueba al menos tres veces.

NOTA: Cuando el polvo es muy cohesivo y no fluye no tiene sentido realizar esta prueba.

f) **Ángulo de reposo.** ( $\theta$ ).

⇒ Medir la altura del montón de polvo que quedó de la determinación anterior en centímetros [cm] (h).

⇒ Medir el radio en cm de la circunferencia ocupada por el polvo.

⇒ Calcular el ángulo de reposo de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$\theta = \tan^{-1} \frac{h}{r}$$

**Fórmula 6**

**Características microscópicas de la molécula.**

***Distribución del tamaño de partícula.***

- ⇒ Pesar los tamices y el plato en una balanza granataria, registrar los pesos iniciales (*P<sub>i</sub>*).
- ⇒ Armar el equipo Ro-Tap en el orden siguiente: plato, mallas, 200, 150, 100, 80, 60, 40,20.
- ⇒ Pesar 20 gramos de la muestra de interés y colocarlos sobre la malla 20.
- ⇒ Colocar la tapa sobre la pila de mallas, asegurarla con los tornillos correspondientes y accionar el interruptor para sacudir por 15 minutos.
- ⇒ Separar y pesar individualmente los tamices (*P<sub>f</sub>*) para determinar la cantidad de polvo retenido sobre los tamices por diferencia de peso.
- ⇒ Registrar los resultados en la tabla correspondiente.

PREPARACIÓN DE SOLUCIONES REGULADORAS DE pH.

*Jugo gástrico intestinal sin enzima pH 7.5*

- Pesar 6.8 g de Fosfato monobásico de potasio y disolverlo en 250 mL de H<sub>2</sub>O destilada.
- Adicionar 190 mL de NaOH 0.2 N a la solución anterior y mezclar.
- Posteriormente adicionar 400 mL de H<sub>2</sub>O destilada y mezclar.
- Ajustar pH  $\approx 7.5 \pm 0.1$  con NaOH 0.2 N.
- Llevar al aforo con agua destilada hasta 1000 mL.

*Solución reguladora de fosfatos pH = 6.5*

- Pesar 1.76 g de fosfato dibásico de sodio.
- Pesar 2.43 g de fosfato monobásico de potasio en agua.
- Mezclar las sustancias anteriores y disolverlas en 200 mL de agua destilada.
- Llevar al aforo hasta 1000 mL con agua destilada.
- Medir el pH de la solución.

*Solución reguladora de fosfatos pH = 4.0*

- Pesar 5.04 g de fosfato dibásico de sodio.
- Pesar 3.01 g de fosfato monobásico de potasio en agua.
- Mezclar las sustancias anteriores y disolverlas en 500 mL de H<sub>2</sub>O destilada.
- Llevar a un volumen 1000 mL con agua destilada y mezclar.
- Medir y de ser necesario ajustar el pH a 4.0 con ácido acético glacial.

*Solución reguladora de cloruros pH = 2.0*

- Pesar 6.57 g de KCl y disolverlos en 200 mL de H<sub>2</sub>O destilada.
- Agregar a la mezcla anterior 119 mL de solución 0.1 M de HCl y mezclar.
- Llevar al aforo con agua destilada hasta 1000 mL.

*Fluido gástrico pH = 1.2*

- Pesar y disolver 2 g de NaCl en 500 mL.
- Adicionar a la solución anterior 7 mL de HCl conc. y mezclar.
- Aforar a 1000 mL con agua destilada.
- Medir y ajustar el pH  $\approx$  1.2 con HCl conc.

**Pureza.**

*Residuo de la ignición.* Pesar exactamente de 1 a 2 gramos de muestra del producto en prueba, transferir a un crisol previamente llevado a peso constante en la mufla. Con mechero de gas calentar el crisol, a principio suavemente y luego cada vez con mayor intensidad, hasta lograr la combustión total de la muestra, esta operación debe efectuarse en campana para gases. Enfriar y humedecer el residuo con 1 mL de ácido sulfúrico concentrado.

Calentar suavemente hasta lograr el desprendimiento de vapores blancos, y luego con más intensidad, cuidando que no haya proyecciones del material al exterior del crisol; una vez que cese el desprendimiento de vapores blancos, calentar 5 minutos más. Trasladar el crisol a la mufla y calentar a  $800\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 25\text{ }^{\circ}\text{C}$ , calentar hasta que el carbón sea consumido.

Enfriar en un desecador, pesar y calcular el porcentaje de residuo. Si la cantidad de residuo así obtenido, excede del límite especificado en la monografía respectiva, volver a humedecer el residuo con 1 mL de ácido sulfúrico concentrado, calentar con precaución e incinerar a  $800\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 25\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Repetir esta operación hasta peso constante (esto es que la diferencia entre dos pesadas sucesivas no exceda de 0.5 mg).

Calcular el porcentaje del residuo por medio de la **fórmula 7** siguiente:

$$\%R = (Pr/Pi) \times 100$$

En donde :%R es el porcentaje del residuo de la ignición, Pr es el peso del residuo, y Pi es el peso de la muestra inicial.

*Contenido de metales pesados. Metodo I*

Preparación de referencia. En un tubo Nessler de 50 mL, tomar una alícuota de 2 mL de solución estándar de plomo ( $20\text{ }\mu\text{g}$ ), diluir con agua a 25 mL. Ajustar con ácido acético 1 N o hidróxido de amonio 6 N a un pH entre 3.0 y 4.0 empleando papel indicador de pH de rango estrecho como indicador externo, diluir con agua a 40 mL y mezclar.

Preparación de la muestra. En un tubo Nessler de 50 mL, colocar 25 mL de la solución preparada para la prueba según se indica en la monografía, o bien empleando el volumen de ácido designado, cuando este se especifica en la monografía individual, disolver y diluir con agua a 25 mL la cantidad en gramos, de la sustancia a probar calculada con la fórmula 8:

$$2.0 / (1000L)$$

en donde L, e el límite de metales pesados, en porcentaje. Ajustar con ácido acético 1 N o hidróxido de amonio 6 N a un pH 3.0 y 4.0 empleando papel indicador de pH de rango estrecho como indicador externo, diluir con agua a 40 mL y mezclar.

Preparación del control. En un tercer tubo Nessler de 50 mL de una solución preparada según se indica para la preparación de la muestra y agregar 2 mL de solución estándar de plomo. Ajustar con ácido acético 1 N o hidróxido de amonio 6 N a pH entre 3.0 y 4.0 empleando papel indicador de pH de rango estrecho como indicador externo, diluir con agua a 40 mL y mezclar.

Procedimiento. A cada uno de los tres tubos que contienen la preparación de referencia, preparación de la muestra y la preparación del control, agregar 10 mL de SR de sulfuro de hidrógeno; mezclar, dejar reposar 5 minutos y hacer la comparación observando los tubos de arriba hacia abajo sobre un fondo blanco. El color de la muestra es igual o menos oscuro que el de la solución de referencia de plomo y la intensidad de la preparación control es igual o mayor que el color de la preparación de referencia. Cuando el color de la preparación control es más clara que el color de la preparación de referencia de plomo, usar el método II en lugar del método I para la determinación de metales pesados en la sustancia que se va a analizar.

*Características del espectro de absorción en visible (VIS), ultravioleta (UV), e infrarrojo (IR).*

De acuerdo a lo especificado en las MGA respectivas para cada caso, según la FEUM 7ª Edición.

*Análisis de pureza por cromatografía en capa fina (CCF) y/o cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC). De acuerdo a lo especificado en las MGA respectivas para cada caso, según la FEUM 7ª Edición.*

**Humedad**

*Pérdida por secado. De acuerdo a lo especificado en la MGA respectiva según la FEUM 7ª Edición.*



**Cromatografía en Capa Delgada o Fina, (CCF).**

Se llama cromatografía a una técnica que permite separar o fraccionar, los componentes de una mezcla de sustancias biológicas. El término deriva de chrôma, color, ya que los primeros ensayos del método tuvieron por objeto separar compuestos que eran naturalmente coloreados. La técnica de CCF es una forma de cromatografía de adsorción que consta de los siguientes componentes: fase estacionaria, o fija, fase móvil, y soluto. Para entender un poco más la CCF se definirán cada uno de los componentes:

**FASE FIJA O ESTACIONARIA:** Es un medio que funciona como soporte y sobre este se efectúa el desplazamiento de los componentes de la mezcla. Actúa por adsorción.

**ADSORCION.-** Atracción por medio de la adherencia (enlace, unión).

**ABSORCION.-** Atraer o retener un cuerpo líquido o gas.

La fase estacionaria en la cromatografía en papel, corresponde al papel filtro. En la cromatografía en capa fina corresponde a la capa de silicagel u otros colocada en placas de vidrio.

Los adsorbentes más utilizados en la Cromatografía de Capa Fina son:

Silica gel (se utiliza en el 80% de las separaciones), Óxido de Aluminio ó Alúmina (ácida, neutra ó básica), Tierra Silíceo ó Kieselguhr, Celulosa (Nativa o micro-cristalina), Poliamidas.

**FASE MÓVIL (SOLVENTE):** Es un solvente que se usa para permitir el desplazamiento de los solutos sobre la fase estacionaria, para permitir la separación. Se puede usar distintos solventes puros (agua destilada, alcohol, acetona, benceno, butanol, etc.) o bien se puede usar mezclas de dos o más solventes (por ejemplo: agua-alcohol, benceno-tolueno, agua-acetona, etc.), que se eligen de manera tal que uno de ellos se adsorba más a la fase estacionaria que el otro; así, a medida que el solvente avance a lo largo de la fase estacionaria -los líquidos suben espontáneamente por capilaridad-, aquellos componentes de la muestra que sean más solubles en el

líquido que queda adsorbido serán retenidos, y los que tengan mayor afinidad por el que no se adsorbe serán arrastrados por este.

SOLUTO: Es la mezcla de sustancias sólidas que se pretende separar. El soluto puede ser una mezcla de aminoácidos, resultado de la hidrólisis de una proteína. La extracción de los pigmentos de un vegetal etc. (a la fase estacionaria también se le conoce como adsorbente).

El adsorbente sólido (fase estacionaria), generalmente se encuentra distribuido uniformemente sobre una superficie plana, generalmente vidrio. Este adsorbente presenta cierta capilaridad dada por las partículas finamente divididas, que permite que la fase móvil pase entre las partículas del adsorbente. La muestra aplicada en la capa es adsorbida en la superficie del material por la acción de fuerzas electrostáticas (fuerzas de Van der Waals, puentes de Hidrógeno, efectos inductivos, etc). Luego, cuando la capa es expuesta a un flujo por acción capilar, se inicia una competencia de enlaces entre los sitios activos del adsorbente y la sustancia con el solvente.

La separación ocurre cuando uno de los componentes de la mezcla es retenido en mayor grado por la fase estacionaria que los otros componentes. La fase estacionaria puede modificarse de acuerdo a las necesidades de separación aunque el factor de más importante para que esta se lleve en forma adecuada es la fase móvil elegida. El movimiento de cada sustancia en un determinado sistema es característico y puede ser un dato valioso en la identificación de ella. Esta característica se conoce con el nombre de Rf (relación al frente) y representa la distancia recorrida por el compuesto, en relación a la distancia recorrida por la fase móvil, por lo que sus valores siempre oscilarán entre 0 y 1.

$$R_f = \frac{\text{Dis tan cia - recorrida - por - un compuesto - desde - el - origen}}{\text{Dis tan cia - recorrida - por - el frente - de - la - fase - movil}}$$

No todas las sustancias pueden observarse, por lo que en muchas ocasiones es necesario observar la placa de cromatografía después de someterla a procesos de "revelado" dependiendo estos de las características químicas del compuesto por analizar.

**Revelado.**- La localización de las manchas de interés se hace por visualización directa bajo una lámpara de luz ultravioleta o bien, si la muestra (mancha) no es coloreada se requiere de métodos que nos permitan visualizar el (los) componente(s) presentes. También se conoce este procedimiento como Revelado, así como, cuando la monografía lo recomiende, se emplea el reactivo de revelado indicado en ésta, el cual se aplica por atomización o en forma de vapores.

**Fase móvil utilizada.**

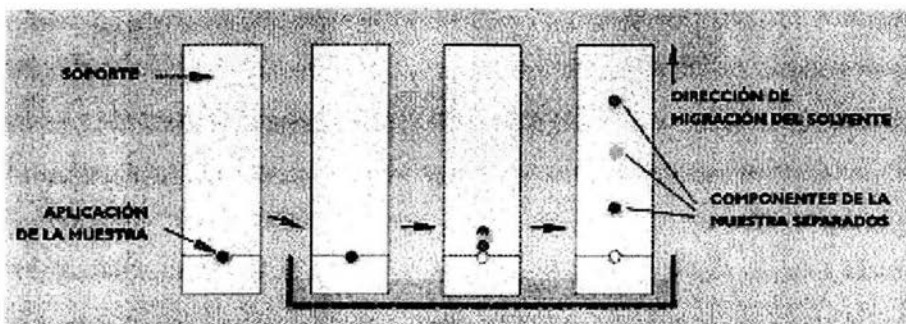
Para la preparación de la fase móvil para el revelado de las placas utilizadas para el principio activo se utilizó la siguiente mezcla de disolventes:

**Benceno : Ácido acético glacial : Metanol**

En una proporción: **4 : 1 : 3**

Este sistema de elución fue utilizado para todas las placas que se utilizaron a lo largo del desarrollo de la solución bucal.

Para el revelado de las placas solo se utilizó la lámpara de luz UV.



**pH.**

La escala de pH es una serie de números que expresan el grado de acidez (o alcalinidad) de una solución, en comparación con la cantidad total de ácido o base de algún material previamente determinado, por medio de una titulación acidimétrica (o alcalinimétrica).

Esta prueba se basa en la determinación de la actividad de iones hidrógeno, empleando un instrumento potenciométrico, con sensibilidad para reproducir valores de pH de 0.05 unidades usando un electrodo indicador al ión hidrógeno como electrodo de vidrio y un electrodo de referencia apropiado, tal como el de cloruro de plata – plata. El electrodo debe detectar el potencial en milivolts y en unidades de pH a través del par de electrodos. El pH se define convencionalmente como el logaritmo negativo de la actividad del ión hidrógeno. Para las mediciones del pH, se utiliza ampliamente el electrodo de vidrio, porque da una respuesta inmediata a los cambios rápidos de las concentraciones de iones hidrógeno aún en soluciones poco reguladas. Como el mecanismo de este electrodo no implica un cambio de electrones, resulta ser el único electrodo sensible a los iones hidrógeno, al cual no perturban los agentes de oxidación o reducción. Los valores de pH de las soluciones o suspensiones que son sólo parcialmente acuosas y que pueden considerarse solamente como "valores aparentes de pH"

Pueden medirse con un electrodo adecuado y normalizado adecuadamente al medidor de pH: Como los valores de pH dependen de la temperatura, las mediciones se deben efectuar a determinadas temperaturas constantes. Las soluciones empleadas para determinar el pH se deben preparar con agua exenta de dióxido de carbono.

**PROCEDIMIENTO.** Efectuar las determinaciones a  $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$  a menos que se indique otra cosa en la monografía correspondiente. Ajustar el aparato de acuerdo al manual de calibración del lugar en donde se este trabajando, a continuación, lavar los electrodos y recipientes varias veces con agua destilada, dejando que los electrodos escurran el agua, y secar el recipiente con material absorbente. Ajustar la temperatura con el control, ala que tiene la solución de prueba. Enjuagar los electrodos y el recipiente con la solución de prueba. Posteriormente, llenar el recipiente con esta solución y efectuar las determinaciones de pH. Repetir el procedimiento con una segunda muestra. La diferencia no deberá ser mayor a 0.05.

**RESULTADOS.** Los valores de pH determinados, mediante este procedimiento, se deben reportar hasta 0.01 unidades. Las determinaciones (por duplicado) que presenten variaciones dentro de 0.02 unidades de pH, son aceptables para promedio, con un nivel de 95 por ciento de confiabilidad.