



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

DESARROLLO DE UNA FORMULACION DE UNA SOLUCION  
ORAL ANTIHISTAMINICA DE SABOR AGRADABLE PARA  
NIÑOS

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

**QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA**

P R E S E N T A :

**ANA LITZ RIOS SANTOME**



MEXICO, D. F.



2005

EXAMENES PROFESIONALES  
FAC. DE QUIMICA

m. 345065



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

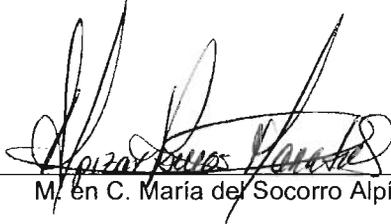
**JURADO ASIGNADO:**

PRESIDENTE	M. en C. María del Socorro Alpizar Ramos
VOCAL	Q.F.B. Francisco García Olivares
SECRETARIO	M. en C. Raúl Lugo Villegas
1er. Sup.	Q.F.B. Iván Alejandro Franco Morales
2do. Sup.	Q.F.B. Casimiro Frausto Campo

**SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:**

- Laboratorio de Tecnología Farmacéutica Edificio A, Departamento de Farmacia, Facultad de Química, UNAM

**ASESOR**



---

M. en C. María del Socorro Alpizar Ramos

**SUSTENTANTE**



---

Ana Litz Ríos Santomé

## **DEDICATORIAS**

*Esta tesis la dedico de manera muy especial a dos personas que han dedicado parte muy importante de sus vidas, con el propósito de que su única hija obtuviera las oportunidades que en determinado momento y por circunstancias especiales de la vida ellos no tuvieron: A MIS QUERIDOS PADRES:*

*Sra. Elizabeth Santomé Zárate y*

*Sr. Jesús Ríos Maldonado*

*Marce, Chuy, gracias por todo: por darme la vida, por ir de la mano conmigo en todo momento, brindarme su confianza, apoyo, comprensión y la libertad de dejar que tomara mis decisiones, equivocadas en ocasiones, y que gracias a sus enseñanzas he podido enmendar el camino y seguir adelante, pero sobre todas las cosas gracias por prodigarme su amor incondicional e infinito.*

*Todas las palabras del mundo no serían suficientes para decirles lo orgullosa que me siento de tenerlos como padres, espero que ustedes puedan sentir lo mismo por mí, ya que si bien no soy la mejor hija que existe sobre la faz de esta tierra ustedes si son los mejores padres del mundo. LOS AMO, POR SIEMPRE.*

Porque los amigos son los hermanos que el corazón adopta

*Verónica*

*PPG, gracias querida amiga  
por compartir los buenos y no tan  
buenos momentos, los cafés (involuntarios),  
los abuelos, las bolas, y demás trapitos,  
piedras y hoyos que la vida nos ha puesto en  
el camino, y lo más importante:  
gracias por confiar mí.*

*Jenny, Laguna, Lucero y Mónica  
Adoradas brujas, gracias por todos y cada  
uno de los momentos que hemos vivido juntas,  
por darme la oportunidad de estar  
a su lado y permitirme ser parte  
de sus vidas.*

*Alex*

*Por ayudarme a ver la vida de  
manera positiva, así como las cosas buenas  
que esta tiene y que en muchas  
ocasiones no aprecio, y sobre todo  
por ser un buen amigo.*

*MIL GRACIAS por hacer que cada momento que hemos compartido  
juntos haya sido feliz y divertido.*

*A mi asesora, Profra. Socorro Alpizar Ramos  
Por el tiempo, paciencia y dedicación brindados.*

*A la UNAM, por haberme brindado la oportunidad de  
ser un miembro de su comunidad, así como a  
la Facultad de Química por cada enseñanza aprendida  
en sus aulas y fuera de ella.*

*A todos mis amigos y compañeros, que si bien no menciono, saben  
lo que uno tiene que pasar para llegar a este momento; quién ya  
lo logró muchas felicidades, y quienes aún están en el proceso,  
ánimo, no claudiquen.*

*"En lo más crudo del invierno descubrí al fin, que existe en mí un invencible verano"*

Albert Camus

# ÍNDICE

## Página

• CAPÍTULO 1	
Introducción .....	4
• CAPÍTULO 2	
Objetivos .....	8
• CAPÍTULO 3	
Fundamento Teórico	
3.1 Generalidades de antihistamínicos	
3.1.1. Histamina .....	10
3.1.2. Antagonistas receptores de la histamina .....	11
3.2 Generalidades de soluciones	
3.2.1. Definición y clasificación .....	12
3.2.2. Consideraciones de la formulación .....	15
3.2.3. Características del producto .....	18
3.3 Sabor	
3.3.1. Preparación de un producto de calidad .....	20
3.3.2. Sabor y gusto .....	21
3.3.3. Gusto .....	22
3.3.4. Estabilidad .....	25
3.3.5. Edulcorantes .....	26
3.3.6. Saborizantes .....	27
3.3.7. Colorantes .....	29
3.4 Desarrollo Farmacéutico	
3.4.1. Definición .....	32
3.4.2. Revisión bibliográfica .....	33
3.4.3. Preformulación .....	33
3.4.4. Optimización de la fórmula .....	34
3.4.5. Escalación y caracterización del proceso .....	35
3.5 Estabilidad	
3.5.1. Esquema para determinar estabilidad acelerada .....	38

3.5.2. Factores que influyen en la estabilidad de un fármaco .....	41
3.6 Información del principio activo	
3.6.1. Propiedades fisicoquímicas .....	42
3.6.2. Monografía del principio activo .....	44
• CAPÍTULO 4	
Desarrollo experimental	
4.1. Revisión bibliográfica .....	49
4.2. Planteamiento del problema .....	49
4.3. Estudio de degradación del fármaco .....	50
4.3.1. Identificación de la fase móvil .....	50
4.3.2. Identificación del principio activo .....	53
4.3.3. Resultados de identificación del principio activo .....	54
4.3.4. Degradación del principio activo .....	54
4.3.5. Resultados de degradación de principio activo .....	56
4.4. Compatibilidad del principio activo con los excipientes .....	57
4.4.1. Resultados de compatibilidad del principio activo y los excipientes .....	58
4.5. Preformulación	
4.5.1. Formulación base .....	59
4.5.2. Preformulación 2 .....	62
4.5.3. Preformulación 3 .....	63
4.5.4. Formulación final .....	65
4.6. Estabilidad	
4.6.1. Metodología .....	67
4.6.2. Resultados .....	70
• CAPÍTULO 5	
Análisis de resultados .....	73
• CAPÍTULO 6	
Conclusiones .....	76
• CAPÍTULO 7	
Bibliografía .....	78

# **CAPÍTULO 1**

## **INTRODUCCIÓN**

## 1.0INTRODUCCIÓN

Es poco frecuente que los fármacos se administren como sustancias químicas puras; casi siempre se utilizan en forma de preparados farmacéuticos o medicamentos que varían desde soluciones relativamente sencillas a sistemas de liberación complejos obtenidos mediante el uso de aditivos o excipientes adecuados.

El objetivo principal del diseño de las preparaciones es lograr una respuesta terapéutica previsible a un fármaco que forma parte de una formulación y que pueda fabricarse a gran escala con una calidad reproducible.

Las soluciones orales son una de las formas farmacéuticas que con mayor frecuencia se encuentran disponibles en el mercado.

Entre las ventajas que esta forma farmacéutica presenta se encuentran:

- Los líquidos son más fáciles de deglutir que los sólidos y, por lo tanto, resultan particularmente aceptables para el uso en pediatría y en geriatría.
- La dosis se puede ajustar
- Permite enmascarar sabores y olores desagradables.
- Si un fármaco se encuentra en solución es más fácil que sea absorbido.
- Una solución es un sistema homogéneo y, por tanto, el fármaco se encontrará uniformemente distribuido por todo el preparado.
- Algunos fármacos pueden irritar y dañar la mucosa gástrica. La irritación se reduce con la administración de una solución del fármaco debido a la dilución inmediata en el contenido gástrico.

Una solución contiene uno o más fármacos disueltos en un solvente o mezcla de solventes.

En una solución oral se encuentran presentes además del fármaco o principio activo, algunos excipientes como lo son: agentes saborizantes, colorantes, edulcorantes, conservadores antimicrobianos, agentes que proveen viscosidad, cosolventes, tensoactivos, reguladores de pH, entre otros.

Entre los factores que hay que considerar en el diseño de una formulación de una solución se encuentran; la concentración del fármaco, el disolvente empleado, pH, densidad, excipientes y de forma especial la estabilidad del fármaco. Los excipientes son muy importantes en el diseño de la formulación ya que estos no solo deben ser compatibles con el fármaco o principio activo sino también deben ser compatibles entre ellos, para que no haya problemas de interacción los cuales repercutan en la estabilidad del fármaco.

Por otro lado los antihistamínicos  $H_1$  (primera generación) bloquean de forma competitiva y reversible los receptores  $H_1$  de la histamina. Como resultado de este bloqueo se produce disminución de la permeabilidad capilar, del prurito y relajación de la musculatura del tracto respiratorio y gastrointestinal. Esta acción es meramente paliativa, ya que únicamente bloquean la respuesta fisiológica de la histamina liberada tras producirse la reacción antígeno-anticuerpo.

Las indicaciones clínicas para el uso de estos fármacos son considerablemente

variables. La mayoría de estos agentes son eficaces para el tratamiento de la rinitis perenne, la rinitis alérgica estacional, la rinitis vasomotora, la conjuntivitis alérgica, la urticaria, reacciones alérgicas y como tratamiento coadyuvante de la terapéutica convencional en las reacciones anafiláticas.

En esta tesis se presenta el desarrollo de una solución oral de un antihistaminico; para su formulación se considerará la estabilidad del fármaco empleado, además de seleccionar el sabor que favorezca la aceptación de este producto en el mercado infantil.

## **CAPÍTULO 2**

### **OBJETIVOS**

## 2.0 OBJETIVOS

### OBJETIVO GENERAL

- Desarrollar la formulación de una solución oral de  $C_{20}H_{23}ClN_2O_4$  al 0.05% con un sabor aceptable para pacientes infantiles.

### OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Desarrollar una solución oral de  $C_{20}H_{23}ClN_2O_4$
- Describir la metodología para la fabricación de la solución.

## **CAPÍTULO 3**

### **FUNDAMENTO TEÓRICO**

### 3.0 FUNDAMENTO TEÓRICO

#### 3.1.GENERALIDADES DE ANTIHISTAMÍNICOS<sup>(7,9)</sup>

##### 3.1.1. Histamina

La histamina es una amina primaria derivada del imidazol. Es una sustancia endógena fisiológicamente activa derivada de la descarboxilación del aminoácido histidina que se encuentra ampliamente distribuida en las mucosas del tracto gastrointestinal y respiratorio, así como en la piel. La mayor fuente de histamina en el cuerpo humano son los mastocitos tisulares, lo que da origen a su nombre actual que deriva de la palabra griega histos = tejido. Esta se almacena en forma inactiva dentro de los gránulos basófilos de los mastocitos tisulares y leucocitos circulantes. En respuesta a ciertos estímulos, tales como un daño epitelial producido por venenos o toxinas, estas células liberan histamina, que inmediatamente produce la dilatación de los vasos sanguíneos, es decir, una reacción inflamatoria.

La histamina se fija a receptores  $H_1$  y  $H_2$  para la histamina de diversos sitios del cuerpo e induce la activación de estos receptores.

La acción de la histamina en las células depende de cierto grado de la función de la célula tanto como de la relación entre sus receptores  $H_1$  y  $H_2$ . Los efectos cardiovasculares de la histamina comprenden la dilatación directa e indirecta de la microcirculación (relacionada con los receptores  $H_1$  y  $H_2$ ) y el aumento de la permeabilidad vascular (quizá relacionada con los receptores  $H_1$ ); por tanto la

inyección subcutánea de histamina induce una triple respuesta caracteriza por un eritema local, un halo rojo brillante y la formación de una roncha. La histamina también se une a receptores específicos de la nariz, los ojos, el tracto respiratorio y la piel, y la activación de estos receptores genera signos y síntomas alérgicos característicos. La activación de los receptores  $H_1$  (antagonistas  $H_1$ ) bloquea estos efectos de la histamina.

### **3.1.2. Antagonistas de los receptores de la histamina**

Tradicionalmente el término antihistamínico se utilizó para describir agentes farmacológicos que actúan como antagonistas de los receptores  $H_1$ . La activación de los receptores  $H_2$  estimula la secreción ácida gástrica; las drogas que antagonizan los receptores  $H_2$  se conocen con el nombre de antagonistas de los receptores  $H_2$ .

Otra definición indica que los antihistamínicos son fármacos que se usan para contrarrestar o bloquear los efectos causados en el organismo por la liberación de histamina.

Estos fármacos inducen un cierto grado de sedación y ejercen actividad anticolinérgica. Las únicas que poseen propiedades antieméticas son las etanolaminas y las fenotiazinas. Por lo tanto las diferencias clínicas y farmacológicas se relacionan en mayor medida con variaciones de los efectos adversos y acciones antagonistas no histamínicas, como los efectos atropínicos, las acciones sobre el sistema nervioso central (SNC) (depresión, estimulación, antiemesis, antitemblores y cinetosis) y las propiedades anestésicas locales.

Todos los agentes antihistamínicos disponibles en la actualidad (antagonistas de los

receptores  $H_1$ ) por acción competitiva antagonizan los efectos de la histamina en los sitios receptores; estas drogas no bloquean la liberación de la histamina y en consecuencia sólo logran un alivio paliativo de los síntomas alérgicos. Después de su administración oral, los efectos se manifiestan en el curso de una hora y persisten durante 4 a 6 horas. Estos agentes se metabolizan en mayor medida en el hígado y se excretan en la orina en la forma de metabolitos no identificados.

### **3.2. GENERALIDADES DE SOLUCIONES<sup>(1,7)</sup>**

#### **3.2.1. Definición y clasificación**

Una solución es una mezcla homogénea preparada mediante la disolución de un sólido, un líquido o un gas en otro líquido y representa un grupo de preparaciones en las que las moléculas del soluto o sustancia disuelta están dispersas entre las del solvente.

Tomando en cuenta la naturaleza del disolvente en las soluciones líquidas se pueden clasificar en:

- Acuosas
- Oleosas
- Hidroalcohólicas

Tomando en cuenta la vía de administración, pueden clasificarse en:

- Orales
- Tópicas (dérmicas)
- Oftálmicas
- Nasales
- Óticas
- Rectales (enemas)
- Vaginales
- Parenterales

El principal componente en la mayoría de las soluciones orales es el agua. Este es un líquido insípido y carece de propiedades irritantes y de toda actividad farmacológica, lo cual lo convierte en el disolvente ideal para tal finalidad.

Las principales impurezas presentes en el agua son: Calcio, Hierro, Magnesio, Manganeso, Silicio y Sodio. Las cationes generalmente se combinan con los aniones bicarbonato, sulfato o cloruro. Los procedimientos de intercambio iónico suelen eliminar la mayor parte de las impurezas de agua de manera eficiente.

Aunque los comprimidos y cápsulas se usan más que los preparados líquidos cuando se requiere la administración oral, estos últimos son una de las formas farmacéuticas más apropiadas para un paciente:

- Un líquido es más fácil de deglutir que un sólido y por lo tanto resulta aceptable para el uso en pediatría y geriatría.
- Un fármaco debe encontrarse en solución antes de que se pueda absorber. Si

se administra en forma de solución, el fármaco está inmediatamente disponible para su absorción, por lo que la respuesta terapéutica es más rápida que si se emplea una forma oral sólida.

- Una solución es un sistema homogéneo y, por lo tanto, el fármaco se encontrará uniformemente distribuido por toda la forma farmacéutica.
- Existen fármacos que pueden ocasionar irritación y daño en la mucosa gástrica, en particular si se localizan en una sola zona, como suele ocurrir después de la ingestión de una forma farmacéutica oral. La irritación se reduce con la administración de una solución del fármaco debido a la dilución inmediata en el contenido gástrico.

Sin embargo también se asocian varios problemas con la fabricación, transporte, estabilidad y administración de las soluciones.

- Los líquidos ocupan un gran volumen y, por ello son muy incómodos de transportar y almacenar. Además todo el producto se pierde de forma inmediata e irrecuperable si se rompe el envase.
- La estabilidad de los componentes en una solución acuosa es peor que cuando se formula como comprimido o cápsula, en particular si son sensibles a la hidrólisis. El periodo de validez de una forma farmacéutica líquida es a menudo mucho menor que el del correspondiente preparado en forma sólida. No sólo es importante considerar la estabilidad del fármaco sino también la de los excipientes como son conservadores, saborizantes, y colorantes.
- Las soluciones proporcionan un medio adecuado para el crecimiento de

microorganismos y pueden requerir la adición de un conservador.

- El sabor de un fármaco que habitualmente es desagradable, es siempre más pronunciado cuando se encuentra en solución que cuando se encuentra en forma sólida. Sin embargo, es fácil añadir edulcorantes y saborizantes que hagan el producto más agradable al paladar.

La preparación final del producto debe de satisfacer lo requerimientos de calidad farmacéutica en cuanto al sabor apariencia y viscosidad.

### 3.2.2. Consideraciones de la formulación

Es importante conocer las características que debe de poseer un fármaco en solución, primero se encuentran la solubilidad y la estabilidad y en segundo las características organolépticas.

- **Solubilidad.** La solubilidad de una sustancia es la cantidad que se disuelve para formar una solución saturada. La solubilidad va a depender de la naturaleza y de la intensidad de las fuerzas presentes en el soluto, el solvente y las interacciones resultantes soluto-disolvente. La solubilidad de una sustancia químicamente pura a una temperatura y presión dada son constantes; sin embargo la velocidad de disolución que es la velocidad a la cual se disuelve dependerá del tamaño de partícula de la sustancia y de la agitación.
- **pH.** Existen un gran número de fármacos que son ácidos o bases débiles, y es por ello que su solubilidad en el agua puede verse influida por el pH del sistema. La

solubilidad de una base débil puede aumentar si se reduce el pH de la solución, mientras que la solubilidad de un ácido débil mejora cuando aumenta el pH. Algunos compuestos aceptarán o donarán más de un ión hidrógeno por molécula y tendrán más de un valor de pKa y su perfil de solubilidad será más complejo.

Por otra parte, si se disminuye el pH de una solución de un fármaco débilmente ácido o de una sal de dicho fármaco, aumenta la proporción de moléculas de ácido no ionizado en la solución, ocasionando con ello la formación de un precipitado debido a que la forma no ionizada es menos soluble que la ionizada; por el contrario, en el caso de las soluciones de fármacos débilmente alcalinos o de sus sales, el aumento del pH favorece la precipitación. Esa precipitación es un ejemplo de un tipo de incompatibilidad química que puede observarse en la formulación de las formas farmacéuticas líquidas.

Esta relación entre el pH y la solubilidad de los solutos ionizados tiene una gran importancia en relación con la ionización de los fármacos débilmente ácidos y alcalinos a su paso por el tubo digestivo, en donde se ven expuestos a un pH que puede variar entre 1 y 8. Esto influirá en el grado de ionización de las moléculas del fármaco, lo que a la vez influye en su solubilidad y su capacidad para ser absorbidas.

- **Cosolvencia.** Los electrólitos y moléculas no polares frecuentemente presentan una solubilidad muy baja en agua. La solubilidad usualmente puede ser incrementada por adición de un solvente miscible en agua en el cual el fármaco presente buena solubilidad. A este proceso se le llama cosolvencia y los solventes que son usados en combinación para incrementar la solubilidad del soluto se les

llama cosolventes. Entre los más empleados se encuentran el etanol, sorbitol, glicerina, propilenglicol y muchos miembros de los polímeros del polietilenglicol.

- **Solubilización por tensoactivos.** Se le conoce también como solubilización micelar y consiste en adicionar tensoactivos para solubilizar un compuesto poco soluble en agua y formar una solución coloidal transparente y termodinámicamente estable. El agente tensoactivo se selecciona por su eficiencia y tomando en cuenta el efecto de este sobre el producto, ya que se ha observado que pueden modificar la absorción intestinal del principio activo o disminuir la potencia de los conservadores presentes en la formulación.
- **Formación de complejos.** Estos son compuesto orgánicos en solución que generalmente se asocian con otro para aumentar la solubilidad. Cuando ocurre la formación del complejo, la solubilidad total es igual a la solubilidad del compuesto libre más la solubilidad del complejo en solución.
- **Hidrotropía.** Consiste en aprovechar el efecto de la adición de una segunda sustancia (agente hidrotrópico) que se encuentra en mayor concentración. Una solución hidrotrópica no presenta características coloidales.

En la práctica el uso de la formación de complejos y la hidrotropía se encuentra limitado debido a que se necesitan de grandes concentraciones y porque muchos de estos agentes presentan actividad fisiológica.

- **Modificación química del fármaco.** Como último recurso, cuando se tiene un compuesto poco soluble en agua, se puede modificar la solubilidad químicamente, introduciendo un grupo polar en la molécula del fármaco para que aumente la solubilidad.

Al ser esto una modificación química en la estructura del fármaco, es necesario evaluar el efecto terapéutico, con el propósito de asegurar que es el equivalente al del compuesto original, para ello se debe efectuar una evaluación clínica y estudios de toxicidad.

### 3.2.3. Características del producto

- **Conservación.** Las soluciones orales son muy susceptibles a la contaminación y durante su fabricación el ambiente no es totalmente estéril, por lo cual se deben emplear conservadores para evitar la contaminación microbiana.
- **Aspectos organolépticos del producto** Es importante considerar la presentación final del producto ya que de ello dependerá la aceptación del cliente, entre las características a considerar se encuentran el olor, el sabor y la apariencia de la forma farmacéutica.
- **Método de manufactura.** El método de fabricación de una solución es sencillo; las soluciones se obtienen adicionando el o los solutos al disolvente con agitación constante hasta la total homogenización. Cuando estas soluciones son más concentradas o el soluto se disuelve más lentamente, se emplea el calor. Los excipientes deben ser disueltos antes de mezclarse con el resto del lote, con el propósito de asegurar la disolución total del principio activo.
- **Estabilidad en solución.** Un principio activo en solución presenta una estabilidad más baja que en un sistema sólido o en suspensión. Una solución oral debe de mantener la viscosidad, el color, la claridad, el sabor y el olor a lo largo de su tiempo de almacenamiento.

En general los fármacos se descomponen a causa de los efectos del calor, el oxígeno, la luz y la humedad.

Para valorar la estabilidad de una forma farmacéutica suele someterse esta a condiciones extremas de temperatura, humedad e intensidad luminosa. Estas condiciones aceleran el deterioro del producto, permitiendo obtener resultados en poco tiempo sobre el comportamiento de este, lo cual permite eliminar preparados defectuosos en las fases iniciales de estudio y reducir además el tiempo necesario para comercializar un producto.

### 3.3.SABOR<sup>(1,2)</sup>

El sabor, color y dulzura son parámetros muy importantes para la aceptación del paciente cuando se le esta administrando un medicamento por via oral. Muchos fármacos tienen sabores desagradables lo cual dificulta la tarea anterior. No se puede adicionar un sabor a una forma farmacéutica y esperar que esta adquiera un buen sabor. Es necesario tomar en cuenta algunos aspectos como lo son la estructura química del principio activo, la presentación farmacéutica y hacia que tipo de pacientes esta dirigido.

#### 3.3.1. Preparación de un producto de calidad

Cuando un farmacéutico desea convertir un principio activo en una preparación farmacéutica de calidad en relación al sabor y color, debe tener en cuenta lo siguiente:

- Seleccionar el sabor más apropiado, y éste no necesariamente deberá ser un sabor tradicional (por ejemplo:sabor cereza)
- Reemplazar o ajustar el vehículo si este no resulta adecuado.
- Seleccionar conservadores apropiados.
- Usar agentes edulcorantes en cantidades adecuadas.
- Complementar un saborizante con la adición de un colorante, por ejemplo si el sabor es chocolate se recomienda emplear el color café.
- Emplear ácidos como tartárico, cítrico, maleico para potenciar el sabor de algunos saborizantes de frutas.

### 3.3.2. Sabor y gusto

El sabor puede definirse como la suma de aquellas características de cualquier material introducido en la boca y percibido por los sentidos de gusto y olfato, así como las sensaciones químicas térmicas o dolorosas (táctil superficial) bucales tal como son recibidas e interpretadas por el cerebro, o más sencillamente como la combinación de gusto y olfato evocadas por una sustancia en la boca.

El sabor, está conformado por los siguientes componentes:

- El gusto, que corresponde a la sensación percibida por las papilas gustativas, localizadas principalmente en la lengua y el paladar, básicamente podemos percibir cuatro gustos: dulce, ácido, salado y amargo.
- El aroma, generado por miles de componentes volátiles detectado por células especializadas ubicadas en el epitelio de la cavidad nasal (sentido del olfato), existe un gran número de aromas diferentes y sus clasificaciones hasta el momento son parciales.

El sabor es una experiencia muy compleja y es una combinación de gusto, olor, tacto, vista y en algunos casos sonido. En general las personas son más sensibles a los olores que a los sabores; en este aspecto las mujeres tienen una mayor capacidad sensitiva a los olores con respecto a los hombres. Algunas enfermedades pueden ocasionar que disminuya la capacidad olfativa como suele suceder con el resfriado.

La selección del sabor depende de varios factores, pero sobre todo del sabor de la sustancia farmacológica. Algunos sabores enmascaran con mayor eficacia que otros a los distintos elementos del gusto: por ejemplo, el sabor de los cítricos se usa a menudo para combatir el sabor ácido o amargo.

La edad de los pacientes a los que ésta destinado el medicamento es un factor a considerar, ya que los niños prefieren los sabores dulces y también es importante el vínculo psicológico entre sabor y color.

### **3.3.3. Gusto**

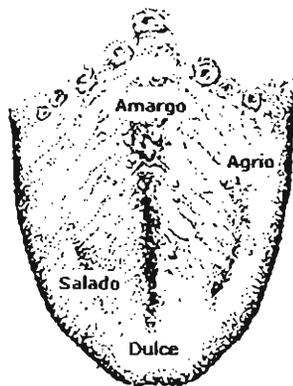
La lengua es el principal órgano del gusto. En toda su superficie existen pequeñas proyecciones llamadas papilas, que le confieren rugosidad. Pueden identificarse cuatro tipos diferentes de papilas: filiformes, foliáceas, fungiformes y circunvaladas o caliciformes. Los órganos del gusto son los botones gustativos, que sólo se identifican en las papilas foliáceas, fungiformes y circunvaladas. Los botones gustativos se localizan justo por debajo del epitelio de superficie y se comunican con la superficie a través de una pequeña apertura denominada poro. Cada botón gustativo consiste en un grupo de células gustativas y células de sostén. A lo largo de la cavidad oral y del paladar se encuentran diseminados algunos botones gustativos.

En primer lugar, para que la lengua sea sensible a algún objeto es necesario que éste se encuentre húmedo. Si no lo está, entonces se humedecerá con ayuda de la saliva que secreta la misma lengua. Esta es otra función que tiene la saliva.

El objeto ya húmedo se deposita en la lengua y sus moléculas entran en contacto con los extremos de las fibras de los botones gustativos. De manera análoga a lo que ocurre en el olfato, se lleva a cabo una reacción química que provoca que se desencadene una respuesta de la célula que nos da la sensación del gusto del objeto en cuestión.

Además del efecto químico producido en los botones gustativos, la sensación del gusto queda determinada por otras propiedades del objeto que producen sensaciones táctiles. Estas propiedades son tanto físicas como químicas. Las primeras de dichas propiedades son el tamaño de la partícula, su textura, su consistencia y su temperatura. Las segundas, las propiedades químicas, producen las sensaciones de frialdad de la menta, lo picoso del chile, etcétera.

La lengua humana no es sensible de manera uniforme a lo largo de su superficie. La parte media no es sensible al gusto como lo son otras partes. La punta de la lengua es sensible principalmente a lo dulce. A los lados y en la parte anterior de la lengua se encuentra la sensibilidad a lo salado. La lengua es principalmente sensible a los sabores agrios a los lados. Finalmente, la parte posterior central de la lengua es sensible principalmente a los sabores amargos.



**Regiones de la lengua con sus máximas sensibilidades.**

En la práctica los receptores gustativos se dividen en cuatro categorías llamadas

sensaciones primarias del gusto: salado, dulce, amargo y ácido.

El sabor ácido: Lo causan los ácidos; la intensidad de la sensación gustativa es proporcional al logaritmo de la concentración de iones hidrogeno. Esto es, mientras más acidifique la sustancia, mayor será la sensación.

El sabor salado: Se percibe con las sales ionizadas. La calidad del gusto varía de una sal a otra ya que éstas causan un espectro de sensaciones de lo salado.

El sabor dulce: No es causado por algún tipo específico de sustancia química. Una lista de sustancias químicas que pueden causar este sabor incluye: azúcares, alcoholes, aldehídos, cetonas, amidas, ésteres, aminoácidos y otros. Casi todas estas sustancias son orgánicas, y hay que hacer notar que cambios ligeros en la estructura química, como la adición de un radical, puede cambiar percepción de la sustancia de dulce a amarga.

El sabor amargo: Como en el caso del sabor dulce no es causado por alguna sustancia química específica, pero algunas que pudieran dar el sabor amargo son orgánicas. Dos clases particulares de sustancias son especiales para causar la sensación de este sabor: sustancia orgánicas de cadena larga con nitrógeno y alcaloides. Los alcaloides incluyen algunos fármacos utilizados en farmacia como quinina, estricnina y nicotina.

De acuerdo a lo ya citado, para un fármaco, la estructura química puede ser un indicativo del posible sabor y olor de éste.

Las sales inorgánicas en solución dan como resultado aniones y/o cationes los cuales pueden dar un sabor salado a la solución. Muchos fármacos son compuestos

orgánicos de elevado peso molecular; estos compuestos tienen un sabor amargo y son mucho más difíciles de enmascarar. La presencia de insaturaciones, dobles enlaces, resulta en un gusto, acre y penetrante. Compuestos como azúcares, sorbitol, glicerina y otros polihidroxilados tienen un sabor dulce.

Los conservadores también poseen características de sabor y olor. El alcohol tiene un sabor amargo. El metilparabeno tiene un aroma floral. Propilparabeno y butilparabeno producen una sensación de entumecimiento en la boca; es por ello que la concentración de estas sustancias debe ser en la mínima cantidad posible el momento de desarrollar una formulación.

#### **3.3.4. Estabilidad**

No todos los fármacos son estables en presencia de agentes saborizantes. Hay que tener presente que los saborizantes son mezclas de muchas sustancias químicas; por ejemplo el sabor natural de cereza contiene más de 70 componentes y el sabor artificial de cereza tiene aproximadamente 20 componentes. Dado que cada componente es una sustancia química es muy probable que altere la estabilidad de un fármaco en la formulación.

La mayoría de las monografías de productos oficiales contienen instrucciones específicas de almacenamiento. Los métodos apropiados de almacenamiento son esenciales para evitar el deterioro que en muchas circunstancias causa la pérdida del olor y del sabor. En condiciones adversas ocurren cambios indeseables producto de alguno de los siguientes factores: actividad enzimática, oxidación, cambios en el

contenido de humedad, actividad de microorganismos y efectos de calor y luz.

### 3.3.5. Edulcorantes

Existen un gran número de agentes que son utilizados como endulzantes en el desarrollo de una formulación; estos incluyen a la sacarosa, dextrosa, jarabe de maíz, sorbitol, manitol y otros azúcares. Muchos azúcares son usados en concentraciones relativamente altas lo cual incrementa la viscosidad de una solución y en consecuencia el tiempo de disolución de un fármaco también se incrementa. Es por ello que se recomienda disolver el o los principios activos y otros excipientes en un vehículo acuoso y posteriormente adicionar el azúcar.

La sacarosa tiene la ventaja de ser incolora, muy soluble en agua, estable en un intervalo de pH de 4-8 y al aumentar la viscosidad de los preparados líquidos les proporciona una textura agradable al paladar. Además enmascara sabores de fármacos salados o amargos y tiene un efecto balsámico sobre las mucosas de la garganta. Por tal motivo, y a pesar de sus propiedades cariogénicas es útil como vehículo en preparados antitusígenos.

Los alcoholes polihídricos como el sorbitol, manitol y en menor grado el glicerol, también poseen un poder edulcorante y se pueden incluir en preparados para uso en diabéticos cuando no se desea usar sacarosa. Otros edulcorantes a granel menos utilizados son el maltitol, lactitol, isomaltosa, fructosa y xilitol. La melaza, la miel y el regaliz son poco utilizados hoy en día, su uso se reduce a preparados de uso extemporáneo.

Los edulcorantes artificiales se pueden usar junto a azúcares y alcoholes para mejorar

el grado de edulcoración, o por sí solos en formulaciones destinadas a pacientes que deseen restringir su ingestión de azúcar. También se denominan edulcorantes intensivos porque, para el mismo peso son cientos e incluso miles de veces más dulces que la sacarosa y, por tanto, raramente es necesario su uso en concentraciones mayores del 0.2%. Son pocos los edulcorantes artificiales permitidos para su uso oral; los más empleados son las sales sódicas o cálcicas de sacarina. Ambas muestran una solubilidad en agua mayor y son física y químicamente estables en un amplio margen de pH.

Menos empleado es el aspartame, que está compuesto por ácido L-aspartico y L-fenilalanina. El aspartame es aproximadamente 200 veces más dulce que la sacarosa y aunque es ampliamente usado presenta la desventaja de ser muy sensible a la temperatura y a los cambios de pH, además de presentar tendencia a conferir un gusto amargo o metálico, motivo por el cual se deben de incluir azúcares en la formulación para enmascarar este efecto.

El aspartame es muy estable en un pH de 3.4 y 5.0 en temperaturas de refrigeración. Pero si es empleado en productos que requieren calentamiento (jarabes) la probabilidad de que sea degradado es muy alta.

### **3.3.6.Saborizantes**

El simple uso de agentes edulcorantes puede no ser suficiente para hacer que un producto que contiene un fármaco con un sabor particularmente desagradable sea agradable al paladar.

En muchos casos se puede incluir un saborizante, lo que resulta muy útil en las formulaciones pediátricas. La inclusión de sabores tiene la ventaja añadida de permitir la fácil identificación de los productos líquidos.

Los saborizantes pueden proceder de fuentes naturales y sintéticas. Los productos naturales son zumos de frutas, aceites aromáticos, como hierbabuena y limón, hierbas y especias y las fracciones destiladas de estos productos. Se comercializan como extractos concentrados, soluciones alcohólicas o acuosas, jarabes o licores.

La elección de un sabor adecuado puede hacerse únicamente sobre la base de una evaluación subjetiva, y como las preferencias de los consumidores son tan variables, no es una tarea que resulte particularmente fácil. Algunos sabores son particularmente útiles para enmascarar una o más de las sensaciones básicas del sabor, ya sea salado, amargo, dulce y ácido (por ejemplo si el sabor de un producto es amargo, se emplean saborizantes de anís, chocolate, menta, cerezas; o si el sabor es ácido se emplen saborizantes de limón, lima, naranja, uva). Estos sabores se detectan en los receptores sensoriales que se encuentran distribuidos en varias zonas de la lengua, mientras que los sabores más sutiles se detectan en los receptores olfativos.

El hecho de que las preferencias personales por los sabores varíen con la edad también pueden ayudar a la persona que desarrolla la formulación. En general, los niños prefieren los sabores y olores a frutas, mientras que los adultos eligen a los sabores ácidos. Otros materiales adecuados para enmascarar estos sabores desagradables son el mentol y aceite de hierbabuena. Además de tener sus sabores y olores particulares, también actúan como agentes desensibilizantes al ejercer un

efecto analgésico débil sobre los receptores sensoriales del gusto. En la actualidad, cada vez se usan más los agentes potenciadores del sabor, como el ácido cítrico para los jugos de cítricos y la glicina o el glutamato monosódico para uso general.

### **3.3.7. Colorantes**

Los colorantes se usan para homogenizar o mejorar un color ya existente, enmascarar un cambio de color o como complemento de un sabor. Aunque proceden tanto de fuentes naturales como de síntesis química, la mayor parte de los usados hoy en día son sintéticos. Los colorantes pueden ser solubles en agua o en los lípidos o insolubles en ambos.

La mayoría de los colorantes son sustancias químicas relativamente inestables debido a sus estructuras no saturadas. Pueden atenuarse con la luz, metales, calor, microorganismos, agentes oxidantes y reductores.

Según la Food, Drug and Cosmetics Act de EUA existen colorantes permitidos los cuales pueden emplearse en alimentos, medicamentos y cosméticos.

Los colorantes certificados por este organismo se clasifican en tres grupos: los colorantes FD&C que pueden usarse legalmente en la elaboración de alimentos, medicamentos y cosméticos. Los colorantes D&C que pueden emplearse en medicamentos y cosméticos, y los D&C externos los que pueden emplearse sólo en medicamentos y cosméticos de uso externo.

Las preparaciones que pueden ser coloreadas incluyen la mayoría de los líquidos, polvos, ungüentos y emulsiones farmacéuticos. La cantidad de colorante presente en

un preparado farmacéutico debe de ser lo suficientemente alta como para otorgar el color que se desea y lo suficientemente baja para evitar las reacciones tóxicas.

La concentración de colorante en las preparaciones líquidas y en las soluciones se encuentra en el orden de 0.0005% (1 en 200 000) a 0.001% (1 en 100 000), dependiendo de la intensidad del color que se desea y el espesor de la columna que se ve en el recipiente. Con algunos colorantes, se obtienen colores que resultan apreciables en concentraciones bajas como 0.0001%. La forma más conveniente de emplear colorantes es en forma de soluciones concentradas.

Como sucede con los saborizantes, existe una amplia variedad de colorantes naturales y sintéticos. Los primeros pueden clasificarse como carotenoides, clorofila, antocianinas y un grupo variado que incluye riboflavinas y caramelo. Aunque tienden a ser más aceptados, pueden presentar los problemas habituales de los productos naturales como lo son variaciones en su disponibilidad y composición química, situaciones que pueden provocar problemas durante la formulación.

Los colorantes sintéticos tienden a dar colores brillantes y, en general son más estables que los materiales naturales. Los que son adecuados para el uso farmacéutico suelen ser sales sódicas y ácidos sulfónicos y por tanto, pueden ser incompatibles con los fármacos catiónicos. Dado que las concentraciones de estas sustancias son muy bajas no se hace evidente el precipitado. Los iones polivalentes como el Calcio, el Magnesio y el Aluminio también pueden formar compuestos insolubles con los colorantes. Los ácidos pueden producir la forma ácida insoluble del colorantes.

Se debe de comprobar que los colorantes usados no se afecten negativamente por el pH o por radiación UV o por la inclusión de agentes oxidantes o reductores surfactantes.

### 3.4.DESARROLLO FARMACÉUTICO<sup>(8)</sup>

#### 3.4.1. Definición

Se define al desarrollo farmacéutico como el conjunto de pasos y procedimientos empleados con el propósito de fabricar una forma farmacéutica de calidad uniforme, la cual mantenga sus características físicas y químicas durante el tiempo que esta permanezca en el mercado, y que así mismo sea biodisponible y segura.

La metodología propuesta para desarrollar un medicamento consiste en los siguientes pasos:

1. Revisión bibliográfica
2. Preformulación
3. Optimización de la fórmula
4. Escalación y caracterización del proceso

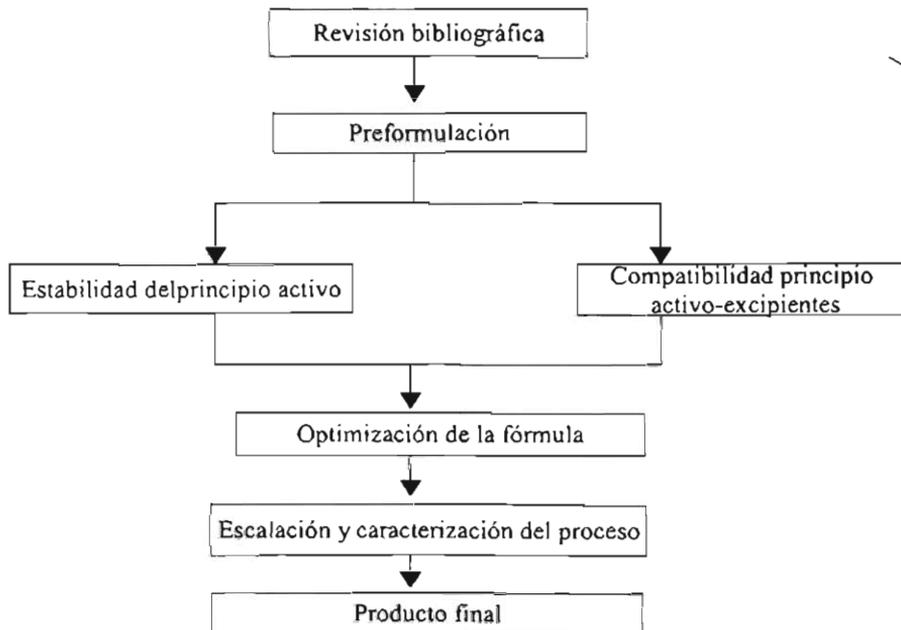


Diagrama 1. Diagrama de pasos para el desarrollo de un producto

Después del desarrollo de un medicamento, este es sometido a pruebas de estabilidad acelerada con el objeto de demostrar que el producto mantiene las características físicas, química, fisicoquímicas, biológicas y microbiológicas en los límites especificados.

#### **3.4.2. Revisión bibliográfica**

Antes de comenzar cualquier trabajo de investigación en el laboratorio se debe de realizar una búsqueda bibliográfica exhaustiva referente el principio activo, el posible producto, el proceso de fabricación, métodos de evaluación, objetivo terapéutico y mercado a conseguir. El propósito de analizar lo que otros han realizado con anterioridad y el tratar de ahondar más en el tema permite ahorrarse tiempo y recursos en el laboratorio.

#### **3.4.3. Preformulación**

La preformulación es la etapa del desarrollo en donde se caracterizan las propiedades físicas y químicas del fármaco con el propósito de desarrollar formas farmacéuticas estables, seguras y eficaces.

En esta etapa el trabajo se centra inicialmente en la solubilidad y estabilidad del principio activo, también se evalúan parámetros como el pH, compatibilidad de los excipientes con el principio activo, dado que existe la posibilidad de que los excipientes seleccionados alteren la estabilidad del fármaco y repercuta en la

actividad terapéutica de este. Estos estudios se diseñan con el fin de determinar una lista de excipiente que pueden emplearse de manera segura en las formas farmacéuticas finales.

Es importante efectuar un ensayo indicador de estabilidad. En este punto es necesario conocer con exactitud la cantidad de fármaco degradado. El objetivo consiste en identificar aquellos excipientes que no influyan efecto sobre la estabilidad del principio activo. Las muestras del principio activo generalmente son expuestas a distintas condiciones de luz, calor y humedad en presencia y ausencia de oxígeno. Toda esta información es de gran importancia dado que los fármacos suelen ser inestables en solución y lo que se pretende es estabilizar la molécula del principio activo en la forma farmacéutica. El principio activo se coloca en recipientes sellados y se almacenan a temperaturas elevadas las cuales pueden variar. La sensibilidad de la luz se mide por exposición de la superficie del compuesto a la luz. Las muestras se monitorean periódicamente para detectar los posibles cambios que pudieran ocurrir en las propiedades físicas y químicas del principio activo.

#### **3.4.4. Optimización de la fórmula**

Una vez que se han seleccionado los excipientes a emplear en la etapa de preformulación, se empiezan a fabricar los lotes de prueba. El objeto de la optimización de la fórmula es la de obtener una fórmula en la cual se ocupen el menor número de excipientes y conseguir una concentración mínima para poder minimizar el costo del producto sin que con ello se alteren sus características de calidad

### 3.4.5. Escalación y caracterización del proceso

Ya que se ha optimizado la fórmula, se procede a la fabricación del medicamento, mediante la aplicación de un proceso que sea representativo y simule el que será empleado en la producción a gran escala para la comercialización del producto. Esto se lleva a cabo principalmente para:

- Comprobar que el proceso de manufactura propuesto puede reproducirse a una mayor escala.
- Detectar operaciones que por diferentes razones no sean aplicables en la planta de fabricación.
- Conocer las probables fallas y dificultades del proceso o de la formulación con el propósito de corregirlas.
- Reducir los costos de producción sin que se vea alterada la calidad del producto final.

El laboratorio debe de comprobar con evidencia documentada que el producto desarrollado puede ser reproducido a mayor escala y que este cumple con las normas establecidas; estos lotes son sometidos a pruebas de estabilidad acelerada con el objetivo de determinar la vida útil del medicamento y las condiciones de almacenamiento.

### 3.5 ESTABILIDAD<sup>(1)</sup>

Se puede definir a la estabilidad de un medicamento como la capacidad que este presenta para conservar sus especificaciones físicas, químicas, microbiológicas, terapéuticas y toxicológicas.

El objetivo de los estudios de estabilidad es proporcionar evidencia documentada de como las características físicas, químicas, microbiológicas y biológicas del medicamento, varían con el tiempo bajo la influencia de diversos factores externos como lo son la temperatura, la luz y la humedad, y con ello establecer las condiciones de almacenamiento más apropiadas y la fecha de caducidad.

La evaluación de la estabilidad de un producto farmacéutico se divide en los siguientes aspectos:

1. *Estudios químicos*: Un producto farmacéutico debe de poseer seguridad química, los componentes que forman parte de la preparación deben de permanecer sin cambio químico.
2. *Estudios físicos*: El producto farmacéutico debe de presentar y mantener la mejor presentación posible, sin importar el tiempo que haya permanecido en el anaquel. Si llegan a ocurrir modificaciones de las propiedades físicas como lo son el color, el olor y la apariencia el consumidor no aceptará un producto con este tipo de alteraciones.
3. *Estudios biofarmacéuticos*: Con estos estudios se asegura que el medicamento tiene actividad terapéutica.

4. *Estudios microbiológicos:* La ausencia o la resistencia a la contaminación de microorganismos debe de permanecer sin cambios, durante todo el período de vida del medicamento; la eficacia de los conservadores debe de cambiar dentro de los límite especificados.

La estabilidad de medicamentos además de incluir la durabilidad del principio activo y de los excipientes, debe de incluir también la del producto final, ya que este tiene que ser capaz de soportar las condiciones a las cuales puede estar expuesto durante su almacenamiento, transporte y manejo como lo es el calor, frío, humedad, luz, vibración durante el transporte, uso.

Es muy importante que al final de todo el desarrollo se obtengan formas seguras de evaluar objetivamente la estabilidad de un producto, entre estas se debe de incluir el personal, el equipo y procedimientos.

Los parámetros a evaluar en una solución oral de acuerdo a la NOM073-SSA1-1993

Estabilidad de medicamentos son los siguientes:

- Característica organolépticas (color, olor, sabor)
- pH
- Concentración del fármacos
- Límites microbianos

### 3.5.1. Esquema para determinar la estabilidad acelerada

Los estudios de estabilidad acelerada son aquellos estudios diseñados para incrementar la velocidad de degradación química y/o biológica o el cambio físico de un medicamento, por medio del empleo de condiciones exageradas de almacenamiento. Estas condiciones aceleran el deterioro de la forma farmacéutica y por consiguiente reducen el tiempo necesario para las pruebas, de tal forma que se pueden obtener más datos en menor tiempo, lo cual permite eliminar los preparados defectuosos en las fases iniciales del estudio y reducir el tiempo necesario para comercializar un producto de calidad.

Las pruebas de estabilidad acelerada tienen los siguientes objetivos:

- La detección inmediata de deterioro en diferentes preparados iniciales del mismo producto. Esto permite seleccionar el mejor preparado entre una serie de opciones posibles.
- La predicción del período de caducidad, que es el tiempo que un producto se mantiene en buenas condiciones al conservarlo en las condiciones normales previsibles o forzadas.
- La posibilidad de disponer de un medio muy rápido para controlar la calidad, que garantice que no se han producido cambios imprevistos en el producto.

Para poder iniciar los estudios de estabilidad es necesario conocer la pureza, dado que la descomposición de un fármaco puede ser catalizada debido a impurezas y por eso es necesario conocer el método de preparación del fármaco.

Los protocolos de las pruebas de estabilidad acelerada requieren un diseño muy cuidadoso, que debe establecer claramente los siguientes parámetros:

1. La temperatura y la humedad de conservación.
2. El tiempo de conservación antes del análisis de las muestras.
3. El número de lotes que se van a analizar.
4. El número de repeticiones de cada lote.
5. Los detalles del ensayo.

La NOM073-SSA1-1993 establece las condiciones que debe cumplir estos estudios de estabilidad acelerada, los cuales se efectúan con tres lotes piloto o de producción con la formulación y material de envase sometidos a registro de acuerdo a:

- Medicamentos con fármacos nuevos:

Tiempo: 180 días.

<i>Condiciones de almacenamiento</i>	<i>Análisis</i>
40°C + 2°C con 75% de humedad relativa + 5% para formas farmacéuticas sólidas	30, 60, 90 y 180 días
40°C + 2°C a humedad ambiente para formas farmacéuticas líquidas y semisólidas.	30, 60, 90 y 180 días
30°C + 2°C a humedad ambiente para todas las formas farmacéuticas.	Inicial, 90 y 180 días

- Medicamentos con fármacos conocidos

Tiempo: 90 días

<i>Condiciones de almacenamiento</i>	<i>Análisis</i>
40°C + 2°C con 75% de humedad relativa + 5% para formas farmacéuticas sólidas	30, 60 y 90 días
40°C + 2°C a humedad ambiente para formas farmacéuticas líquidas y semisólidas.	30, 60 y 90 días
30°C + 2°C a humedad ambiente para todas las formas farmacéuticas.	Inicial y 90 días

Aunque todos los productos farmacéuticos tiene que cumplir unas normas reguladoras gubernamentales, no existen condiciones de conservación estandarizadas internacionales. Incluso, las condiciones de conservación durante las pruebas de estabilidad pueden variar de una compañía farmacéutica a otra o dentro de la misma compañía en el caso de productos distintos.

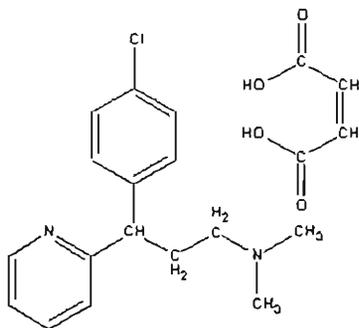
### 3.5.2. Factores que influyen en la estabilidad de un fármaco

Entre los factores que influyen de manera considerable en el deterioro de los medicamentos se encuentran:

- *Temperatura:* Un incremento en la temperatura por lo general suele aumentar la velocidad de una reacción y en este caso ocasionar la degradación del medicamento.
- *pH:* La velocidad de la degradación de un fármaco esta estrechamente relaciona al pH.
- *Luz:* En ocasiones la formación de nuevos compuestos o radicales libres que actúan favoreciendo la descomposición es debida a alteraciones fotoquímicas.
- *Humedad:* La humedad afecta de manera considerable a compuestos cuya presentación es sólida como lo son los comprimidos y cápsulas.
- *Oxígeno:* Una muy importante reacción de degradación es la descomposición oxidativa, la cual se relaciona con el oxígeno atmosférico.

3.6 INFORMACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO<sup>(7, 11, 12, 14, 15)</sup>

## 3.6.1 Propiedades fisicoquímicas

• **Fórmula estructural**• **Fórmula condensada**• **Descripción**

El  $C_{20}H_{23}ClN_2O_4$  es un polvo blanco, cristalino e inodoro.

• **Solubilidad**

1g de  $C_{20}H_{23}ClN_2O_4$  es soluble en

4mL de agua

10mL de alcohol

10mL de cloroformo

Ligeramente soluble en éter o benceno

• **pKa**

El  $C_{20}H_{23}ClN_2O_4$  tiene un pKa de 9.2

- **Punto de fusión**

Funde en el rango comprendido entre 132°C-135°C

- **Estabilidad e incompatibilidades**

Los productos que contengan  $C_{20}H_{23}ClN_2O_4$  deben mantenerse en recipientes sellados y a condiciones controladas de temperatura (esta no debe exceder los 40°C). Las formas líquidas deben de protegerse de la luz para prevenir la decoloración de la solución.

El  $C_{20}H_{23}ClN_2O_4$  se reporta incompatible con: Cloruro de Calcio, Sulfato de Kanamicina, Bitartrato de Norepinefrina, Pentobarbital sódico y Iodipamida 52%. La compatibilidad depende de diversos factores como lo son el pH, la concentración y la temperatura.

### 3.6.2. Monografía del principio activo<sup>(13)</sup>

#### Propiedades farmacológicas

El  $C_{20}H_{23}ClN_2O_4$  es un antihistamínico perteneciente al grupo de las alquilaminas. Casi todos sus efectos farmacológicos se atribuyen a la acción bloqueadora competitiva sobre los receptores de la histamina, con selectividad por el receptor histaminérgico ( $H_1$ ). Antagoniza la mayor parte de los efectos característicos de la histamina mediados por  $H_1$ , sin modificar los efectos mediados por el receptor  $H_2$ . Sus efectos farmacológicos son aparentes en 20 a 30 minutos, son máximos en 6 horas y persisten por 6 u 8 horas. También tiene propiedades sedantes que se relacionan con su capacidad de bloquear los receptores  $H_1$  a nivel de sistema nervioso central. Se absorbe bien a través de la mucosa gastrointestinal, se une en 70% a las proteínas plasmáticas y se distribuye ampliamente en el organismo, incluyendo el sistema nervioso central. Se biotransforma a nivel hepático, se hidroxila y se conjuga con glucoronato y se excreta por la orina. Su tiempo de vida media es de 14 a 25 horas.

#### Indicaciones y uso

Esta indicado en el tratamiento sintomático de la rinitis alérgica, rinitis vasomotora, conjuntivitis alérgicas a medicamentos o alimentos, picaduras de insectos, dermatitis atópica, dermatitis por contacto. Conjuntamente con otras medidas, en el manejo de las reacciones alérgicas graves.

### **Contraindicaciones y precauciones**

Contraindicada en casos de hipersensibilidad a  $C_{20}H_{23}ClN_2O_4$ , estado asmático, hipertensión arterial, retención urinaria, hipertrofia prostática, glaucoma y durante el embarazo. Aumenta los efectos sedantes de diversos depresores del sistema nervioso central como alcohol, barbitúricos, benzodiazepinas, neurolépticos y opioides. También interactúa con los inhibidores de la monoaminooxidasa y anticolinérgicos, por lo que debe evitarse su uso simultáneo. Puede existir interferencia con las pruebas cutáneas que utilizan alérgenos. En caso de irritación gástrica puede tomarse con alimentos, agua o leche. Puede inhibir la lactancia por sus efectos antimuscarínicos.

### **Reacciones adversas**

Frecuentes: somnolencia, sedación, mareo, incoordinación motora, anorexia, náuseas, vómito, diarrea, estreñimiento.

Poco frecuentes: visión borrosa, confusión, excitación, nerviosismo, delirio, resequead de boca, hipotensión, taquicardia, erupción cutánea.

Raras: leucopenia, agranulocitosis

### **Toxicología**

En casos de sobredosificación accidental pueden presentarse síntomas como depresión del sistema nervioso central (sedación, apnea, trastornos del estado de

conciencia, colapso cardiovascular) o estimulación (alucinaciones, insomnio, temblores convulsiones) e incluso causar la muerte. Otras manifestaciones pueden ser: mareos, tinnitus, ataxia, visión borrosa e hipotensión. Los síntomas de estimulación aparecen con mayor frecuencia en niños. Como tratamiento debe inducirse el vómito aunque este haya ocurrido espontáneamente. Si no ha ocurrido el vómito podrá realizarse lavado gástrico con solución salina isotónica. No deben emplearse estimulantes (analépticos). Las convulsiones podrán controlarse mediante la administración de barbitúricos de corta duración (diazepam o paraldehído). En casos de apnea se debe administrar soporte ventilatorio.

### **Vía de administración y dosis**

#### Adultos

*Oral:* 4mg cada 4 a 6 horas de conformidad con las necesidades; o bien 8 a 12mg cada 8 a 12 horas(formulación de liberación prolongada), según las necesidades.

*Intramuscular, intravenosa o subcutánea:* Individualizar la dosis según se requiera y con la respuesta del paciente. En general 10 a 20mg en dosis única.

#### Niños

*Oral:* De seis a 12 años, 2mg dos a tres veces al día; no se debe exceder de 12mg al día.

## **CAPÍTULO 4**

### **DESARROLLO EXPERIMENTAL**

## 4.0 DESARROLLO EXPERIMENTAL

### PLAN DE TRABAJO

1. Revisión bibliográfica

Generalidades de antihistamínicos

Generalidades de soluciones

Sabor

Planteamiento del problema

2. Estudios de preformulación

Identificación del principio activo

Ruta de síntesis

Degradación del principio activo

Compatibilidad principio activo excipientes

3. Estudios de formulación

Proceso de manufactura

Fabricación de lotes de prueba

4. Formulación óptima

5. Fabricación de lotes de prueba para estudios de estabilidad.

#### 4.1. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Antes de iniciar un trabajo de investigación en el laboratorio es necesario realizar una búsqueda bibliográfica referente al principio activo, el producto, el proceso de fabricación, métodos de evaluación, objetivo terapéutico y mercado a conseguir, con el propósito de analizar lo que ya se ha realizado con anterioridad y con este conocimiento previo se puedan ahorrar tiempo y recursos en el laboratorio.

#### 4.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Por lo general la población infantil suele ser tratada con preparaciones orales. Esto involucra productos sólidos o líquidos, así como medicamentos de liberación inmediata o sostenida. En los niños, es mucho más fácil administrar un líquido, esta presentación tiende a ser absorbida con mayor rapidez y es más fácil de ajustar si se requiere de dosis no convencionales. Además una tableta resulta difícil de administrar por el tamaño lo cual resulta difícil de deglutir.

En estos casos es muy importante tomar en cuenta el sabor del medicamento, dado que un niño no ingerirá algo que perciba como desagradable. En la actualidad es posible dar un mejor sabor y olor a un medicamento sin que por ello se vean alteradas sus propiedades terapéuticas.

El  $C_{20}H_{23}ClN_2O_4$ , es un antihistamínico empleado para el tratamiento de padecimientos como rinitis alérgica, rinitis vasomotora, conjuntivitis alérgicas a medicamentos o alimentos, picaduras de insectos, dermatitis atópica, dermatitis por contacto. Este tipo

de padecimientos se presenta con frecuencia en niños, es por ello que se plantea el desarrollo de un medicamento que ayude en el tratamiento de los padecimientos anteriormente citados y enfocado a la población infantil; tomando en cuenta las características del principio activo como lo es su inestabilidad en medios ácidos y el sabor amargo que lo caracteriza, con el propósito de obtener un medicamento estable, de características organolépticas aceptables y de calidad.

#### **4.3 ESTUDIO DE DEGRADACIÓN DEL FÁRMACO<sup>(2,3)</sup>**

Con el objetivo de determinar el mecanismo de degradación del fármaco, para lo cual se emplea la técnica de cromatografía en capa fina, es preciso que primero se establezca la fase móvil que nos permitirá identificar al principio activo y posteriormente permita efectuar los estudios de degradación.

##### **4.3.1. Identificación de la fase móvil**

Para determinar cual es la fase móvil apropiada para la identificación del principio activo por el método de cromatografía en capa fina, se emplearon las siguientes fases.

##### Fase uno

Fase estacionaria silica gel 60F<sub>254</sub>

*Fase móvil*

Cloroformo metanol en diferentes proporciones(40:60, 60:40,80:20,90:10)

#### *Revelador*

Cámara de vapores de yodo.

#### *Solución standar*

Pesar 25 miligramos del estandar en matraz volumétrico de 50mL, aforar con cloroformo, tomar una alícuota de 1mL de esta solución y transferir a un matraz volumétrico de 50mL aforar con cloroformo, posteriormente tomar 5mL de esta solución y transferir a un matraz volumétrico de 10mL, aforar con cloroformo. La concentración de esta última solución es de 5mcg/mL.

Se prepara la solución de prueba en las mismas condiciones para obtener una concentración igual a la de la solución estandar.

#### *Procedimiento*

Aplicar cada una de las soluciones descritas sobre la línea de partida de dos placas cromatográficas, eluir hasta tres cuartas partes con la fase móvil mencionada anteriormente (cuatro fases empleadas), sacar las placas de la cámara, dejar evaporar la fase móvil y revelar en cámara de yodo.

La identificación es satisfactoria si la mancha principal de la solución de prueba tiene un comportamiento análogo a la de la solución de referencia.

#### *Resultados*

Los resultados obtenidos no fueron satisfactorios, ya que no se apreciaron manchas en ninguno de los casos, es decir se empleó la fase móvil de cloroformo-metanol en diferentes proporciones y no se apreció manchas tanto en la solución estándar como en las soluciones de prueba.

### Fase dos

Fase estacionaria sílica gel 60F<sub>254</sub>

### *Fase móvil*

Acetato de etilo : Metanol : Agua : Solución concentrada de amonio (85:10:3:1)

### *Revelador*

Cámara de vapores de yodo.

### *Solución standar*

Pesar 25 miligramos del estandar en matraz volumétrico de 50mL, aforar con cloroformo, tomar 1mL de esta solución y transferir a un matraz volumétrico de 50mL aforar con cloroformo, posteriormente tomar 5mL de esta solución y transferir a un matraz volumétrico de 10mL, aforar con cloroformo. La concentración de esta última solución es de 5mcg/mL.

Se prepara la solución de prueba en las mismas condiciones para obtener una concentración igual a la de la solución estandar.

### *Procedimiento*

Aplicar cada una de las soluciones descritas sobre la línea de partida de dos placas cromatográficas, eluir hasta tres cuartas partes con la fase móvil mencionada anteriormente (cuatro fases empleadas), sacar las placas de la cámara y revelar en cámara de yodo.

La identificación es satisfactoria si la mancha principal de la solución de prueba tiene un comportamiento análogo al del estándar de referencia.

### Resultados

Los resultados obtenidos con el empleo de esta fase móvil fueron

satisfactorios, dado que se apreció la presencia de una mancha en el carril en donde se depositó la solución estándar, así como en el carril con la solución de prueba presentando en este caso un comportamiento análogo al de la solución estándar.

#### 4.3.2 Identificación del principio activo

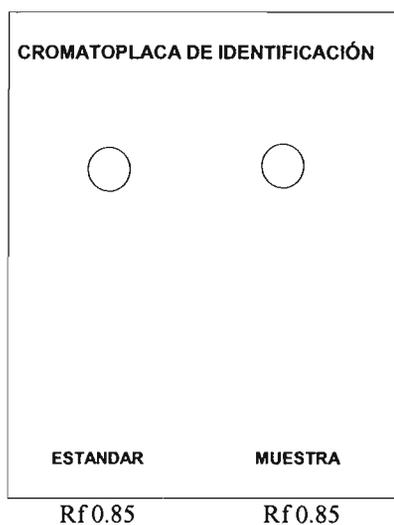
*Solución de la muestra:* Pesar aproximadamente y con exactitud 25mg del antihistamínico, adicionar 1mL de metanol.

*Solución de referencia:* Pesar aproximadamente y con exactitud 25mg de la sustancia de referencia, adicionar 1mL de metanol.

*Sistema de elución:* : Acetato de etilo : Metanol : Agua : Solución concentrada de amonio (85:10:3:1)

*Procedimiento:* Aplicar la solución de muestra y la solución de referencia en una placa cromatográfica, eluir hasta tres cuartas partes y posteriormente revelar en cámara de yodo.

### 4.3.3. Resultados de identificación del principio activo



*Criterio:* La mancha principal mostrada por la solución de la muestra y de la solución de referencia deberán tener el mismo valor de Rf y la misma intensidad.

### 4.3.4. Degradación del principio activo

Para obtener los productos de degradación, se sometieron muestras de principio activo a las siguientes condiciones.

#### MÉTODO

Colocar en frascos transparentes de vidrio 50mg de principio activo, adicionar a cada frasco 10mL de las soluciones: descritas en la siguiente tabla:

<i>CONDICIONES</i>	<i>CONCENTRACIÓN</i>	<i>TIEMPO</i>
HIDRÓXIDO DE SODIO (C/E)	5 N	24 horas
HIDRÓXIDO DE SODIO (S/E)		
ÁCIDO CLORHÍDRICO (C/E)	6 N	24 horas
ÁCIDO CLORHÍDRICO (S/E)		
PERÓXIDO DE HIDRÓGENO (C/E)	30 %	24 horas
PERÓXIDO DE HIDRÓGENO (S/E)		

TABLA 1

C/E Con exposición a la luz

S/E Sin exposición a la luz

Una vez transcurridas las 24 horas se toma una muestra del estudio (de cada condición) y se procede a analizar por cromatografía en capa fina.

Para ello se toman las muestras de cada una de las soluciones descritas en el cuadro anterior y se aplican sobre la línea de partida de una placa cromatográfica, eluir hasta tres cuartas partes con la fase móvil, sacar las placas y revelar con yodo. De manera paralela en la misma placa se aplica una cantidad de solución estándar de concentración similar a la de la muestra. Examinar las manchas obtenidas.

Obtener y reportar cualquier cambio físico presente en las muestras.

Fase estacionaria: Sílica gel 60F<sub>254</sub>

Fase móvil: Acetato de etilo : Metanol : Agua : Solución concentrada de amonio (85:10:3:1)

Fase reveladora: Cámara de yodo.

#### 4.3.5. Resultados de degradación del principio activo

Resultados a las 24 horas

ESTANDAR	NaOH 5N	HCl 6N	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
	 		 

Muestras expuestas a la luz

Punto de aplicación

ESTANDAR	NaOH 5N	HCl 6N	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
	 		 

Muestras sin exposición a la luz

Punto de aplicación

De los resultados anteriores se aprecia que existe una hidrólisis del fármaco en presencia de NaOH y una oxidación en presencia de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; para la solución contenida en HCl lo que se aprecia es que la mancha no corresponde en tamaño con la de la solución estándar. Hay que mencionar que las preparaciones en HCl presentaron un cambio en la coloración.

#### 4.4. COMPATIBILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO CON EXCIPIENTES

La selección de los excipientes se realizó mediante la previa investigación bibliográfica de las propiedades químicas y físicas de estos, así como las interacciones que pudieran existir entre ellos y con el principio activo.

Para la realización de este estudio se pesaron cantidades iguales de  $C_{20}H_{23}ClN_2O_4$  y de cada uno de los excipientes (50mg) y ambos se guardaron en frascos sellados. Los excipientes empleados fueron:

Propilenglicol

Benzoato de sodio

Acido cítrico

Sorbitol

Polietilenglicol

Después de 24 horas se evaluaron los siguientes aspectos:

- Cambios físicos  
Color del polvo (principio activo)

- Cambios químicos

Se empleó la técnica de cromatografía en capa fina para la separación del principio activo. Se usaron las siguientes fases:

Fase estacionaria: Sílica gel 60F<sub>254</sub>

Fase móvil: Acetato de etilo : Metanol : Agua : Solución concentrada de amonio  
(85:10:3:1)

Fase reveladora: Cámara de yodo.

#### 4.4.1. Resultados de compatibilidad de principio activo y excipientes

Al colocarse el principio activo con los excipientes no mostró incompatibilidad con estos. No se apreció cambios en el polvo y los resultados de la cromatografía en capa fina fueron los siguientes:

ESTANDAR P.A.	PPG + PA	BENZOATO DE SODIO + PA	ACIDO CITRICO + PA	SORBITOL + PA	PEG + PA
○	○	○	○	○	○

Punto de aplicación

P.A. PRINCIPIO ACTIVO

De los resultados obtenidos se aprecia que no existe interacción del principio activo con los excipientes, ya que las manchas corresponden con las de la solución estandar de  $C_{20}H_{23}ClN_2O_4$ .

## 4.5. PREFORMULACIÓN

### 4.5.1. Formulación base

La cantidad de excipientes necesaria para la elaboración de la solución oral de  $C_{20}H_{23}ClN_2O_4$ , se determinó de acuerdo a lo reportado en la bibliografía sobre las cantidades apropiadas de cada uno de los excipientes en la fabricación de una forma farmacéutica líquida.

	POR CADA 100mL
$C_{20}H_{23}ClN_2O_4$	0.05g
PEG 400	5g
Benzoato de sodio	0.3g
PPG	17g
D-Glucitol	20g
Ácido cítrico	2g
Agua	cbp 100mL

### Material

- 1 matraz aforado de 100mL
- 1 pizeta
- 1 espátula
- 2 naves
- 2 vasos de precipitados de 50mL

- 1 probeta de 100mL
- 1 parrilla con agitador magnético

### Reactivos

- $C_{16}H_{19}ClN_2.C_4H_4O_4$
- D-Glucitol
- PEG 400
- PPG
- Ac. Cítrico

### Procedimiento

1. En un matraz aforado de 100mL depositar 40mL de agua purificada. Mantener en agitación.
2. Adicionar 20g de D-Glucitol y mantener la agitación de la solución, hasta que el sorbitol se encuentre completamente disuelto.
3. Sin dejar de agitar adicionar 5g de polietilenglicol (PEG), y dejar que este se integre en su totalidad a la solución.
4. Adicionar 17g de propilenglicol (PPG). Mantener la agitación.
5. En este punto se mide el pH de la solución. El pH obtenido es de 6.8. Para ajustar el pH se adiciona ácido cítrico(2mg ). Agitar hasta la disolución total de los componentes. Se vuelve a medir el pH de la solución siendo este de 6.6.
6. Incorporar el principio activo ( $C_{20}H_{23}ClN_2O_4$ ). Todo esto ocurre sin dejar de agitar la solución.

7. Determinar nuevamente la lectura de pH. Este es ahora de 6.5
8. Una vez obtenido este pH se procede a envasar la solución de la siguiente manera.

En un frasco de vidrio oscuro 50mL

En frasco de vidrio transparente 20mL

En frasco de plástico (polietileno de alta densidad sin pigmentar) 30mL

Efectuar lectura de pH a las 24 horas, 48 horas y así de manera sucesiva hasta el día 21.

9. Registrar los cambios en el pH

Los resultados obtenidos de la lectura de pH para esta solución son:

pH inicial 6.5

	<i><b>PH 1 día</b></i>	<i><b>2 días</b></i>	<i><b>4 días</b></i>	<i><b>7 días</b></i>	<i><b>8 días</b></i>	<i><b>18 días</b></i>	<i><b>21 días</b></i>
Frasco oscuro de vidrio	5.6	5.52	5.74	5.49	5	4.9	4.9
Frasco de plástico	5,56	5,3	5,17	4,9	4,4	4.4	4.4
Frasco de vidrio	5,89	5,7	5,4	5,31	4,8	4,7	4.4

En la tabla se aprecia que conforme transcurren los días el pH de la solución va disminuyendo, llegando a registrarse valores de 4.4. Este valor de pH no es favorable para la estabilidad de la solución dado que la literatura recomienda un pH de 6 aprox. que es el rango en el cual el principio activo se mantiene estable.

En cuanto al aspecto de la solución se aprecia que esta no se vio afectada durante el transcurso de los días, en todos los casos se mantiene como una solución incolora que no presenta turbidez u opalescencia. Por este motivo se plantea la preparación de una nueva solución, en la cual se va a emplear una solución reguladora de citrofosfato pH 6.5 y con ella se hará el ajuste necesario del pH de la solución de  $C_{20}H_{23}ClN_2O_4$ .

Esta solución será manejada como preformulación 2.

La solución reguladora de citrofosfato se prepara de la siguiente manera:

Se mezclan 29mL de solución 0.1M de ácido cítrico con solución 0.2M de fosfato dibásico de sodio para obtener 100mL.

#### 4.5.2. Preformulación 2

El material y el procedimiento empleados son los ya citados en la formulación base, el cambio es en el paso 5; en este punto para ajustar el pH se emplea la solución reguladora de citrofosfato en lugar del ácido cítrico.

El pH final de la solución es de 6.22 y al igual que en el caso anterior se hace un seguimiento del pH. Los resultados para esta solución son:

pH inicial: 6.22

	<i>pH 1 día</i>	<i>2 días</i>	<i>4 días</i>	<i>5 días</i>	<i>16 días</i>	<i>19 días</i>
Frasco Oscuro	6,28	6.3	6.32	5.7	5.65	5.6
Frasco Claro	6.31	6.33	6.22	5.8	5.7	5.7
Frasco Plástico	6.33	6.35	6.29	5.75	5.7	5,7

De esta tabla se aprecia que al igual que en la formulación base, el pH de la solución va disminuyendo durante el transcurso de los días, aunque en este caso el menor dato registrado es de 5.6

No se aprecian cambios en el aspecto de la solución, esta se mantiene incolora y no presenta turbidez ni opalescencia.

A partir de estas dos soluciones bases elaboradas, se decide fabricar una tercera, en la cual se mantiene el empleo de la solución reguladora, pero ahora el benzoato de sodio es sustituido por otros agentes antimicrobianos (metilparabeno y propilparabeno) , como conservadores.

Estas sustancias son empleadas en concentraciones de 0.18% y 0.02% respectivamente, dado que no son solubles en agua estas se disuelven previamente en propilenglicol y posteriormente se incorporan a la solución base.

Sobre el procedimiento y diagrama de flujo ya propuestos anteriormente se elabora la preformulación tres.

#### **4.5.3. Preformulación 3**

El material y el método empleado es el mismo, pero en esta solución se sustituye uno de los componentes de la formulación, el benzoato de sodio, y en su lugar se emplean otros agentes antimicrobianos.

Al igual que en las preformulaciones anteriores se lleva un registro del pH de la solución durante el transcurso de los días. Los resultados obtenidos son los siguientes:

pH inicial: 6.17

	<i>pH 1 día</i>	<i>4 días</i>	<i>5 días</i>	<i>15 días</i>	<i>18 días</i>
Frasco Oscuro	6.44	6.3	5.95	5.8	5.8
Frasco Claro	6.41	6.33	5.9	5.8	5.8
Frasco. Plástico	6.37	6.36	6	5.8	5.8

De esta nueva tabla se aprecia que la tendencia del pH es ir disminuyendo conforme transcurren los días, aunque también es apreciable que la disminución de este tiende a ser constante hacia los últimos días.

En la apariencia de la solución no se registran cambios, la solución permanece igual.

De los resultados anteriormente obtenidos se decide por emplear la tercera formulación para la elaboración de un volumen mayor de solución de  $C_{20}H_{23}ClN_2O_4$  0.05%, y posteriormente dividir en volúmenes pequeños para la adición de sabor, con el propósito de hacer más agradable la presentación.

Los sabores que son empleados en esta ocasión son: Fresa, Chicle, Uva, Naranja, Durazno y Mandarina.

Estas soluciones son envasadas en frasco oscuro, dado que es lo que se recomienda para este tipo de solución, posteriormente también se efectúa un registro del pH de estas soluciones.

El procedimiento queda igual como el empleado para la elaboración de la solución tres, al final es cuando existe la variación al adicionar el sabor de la solución.

#### 4.5.4. Formulación final

La solución final es la siguiente manera:

	POR CADA 100mL
$C_{20}H_{23}ClN_2O_4$	0.05g
PEG 400	5g
PPG	17g
D-Glucitol	20g
Agente antimicrobiano	0.20g
Ácido cítrico	0.002g
Fosfato dibásico de potasio	0.01g
Agua	cbp

#### Procedimiento

1. En un matraz aforado de 100 mL depositar un volumen aproximado de 40mL de agua purificada. Mantener en agitación.

Adicionar el D-Glucitol y mantener la agitación de la solución, hasta que el mismo se encuentre completamente disuelto.

2. Sin dejar de agitar adicionar el polietilenglicol (PEG), y dejar que este se integre en su totalidad a la solución.

3. Adicionar el propilenglicol (PPG), en el cual previamente se han disuelto el conservador antimicrobiano. Mantener la agitación.

4. En este punto se mide el pH de la solución. Para ajustar el pH se adiciona ácido cítrico y fosfato dibásico de potasio (2 y 10mg respectivamente). Agitar hasta la disolución total de los componentes.
5. Incorporar el principio activo ( $C_{20}H_{23}ClN_2O_4$ ). Todo esto ocurre sin dejar de agitar la solución.
6. Una vez disuelto el principio activo, se adiciona el saborizante, mezclar y aforar. Posteriormente se procede a envasar la solución.

## 4.6 ESTABILIDAD PREELIMINAR

Para las pruebas de estabilidad se elaboraron 6 lotes con la formulación anteriormente citada, a cada lote se le adicionó un saborizante. Los saborizantes empleados fueron: naranja, durazno, uva, chicle, fresa, mandarina.

Las soluciones obtenidas se distribuyeron en frascos de plástico (polietileno de alta densidad sin pigmentar) y se almacenaron a diferentes condiciones de temperatura (4°C, 40°C y temperatura ambiente) durante 1 mes, al término de este tiempo se realizaron los estudios de valoración del principio activo, así mismo se registraron si hubo cambios en el pH y el aspecto físico de las soluciones.

### 4.6.1. Metodología

Los parámetros a evaluar son pH y cantidad de fármaco en la solución.

El pH se determina a cada una de las soluciones al tiempo inicial y una vez transcurrido un mes después de someterse a tres condiciones diferentes de temperatura. Los valores de pH se tomaron directamente de la muestra sin preparar, no se realizan diluciones. El equipo empleado es un potenciómetro Sargent- Welch Modelo LSX.

Así mismo se cuantifica la cantidad de fármaco en una solución oral al 0.05%, tanto al tiempo inicial como a un mes después de someterse a tres condiciones de

temperatura diferentes. El estudio se efectua bajo las siguientes condiciones de preparación de muestra y de trabajo.

#### *Preparación de soluciones*

- *Solución buffer de fosfatos a pH 6.0*

Se pesan 2.7g de fosfato monobásico de potasio, los cuales se transfieren a un matraz volumétrico de 2L, llevando a un volumen aproximado de 1900mL con agua, se ajusta el pH a 6.0 con NaOH, una vez hecho el ajuste se lleva a volumen con agua. La solución se filtra y se desgasifica.

- *Mezcla de la fase móvil*

Una alícuota de 500mL de solución buffer de pH6.0 se mezclan con 500mL de acetonitrilo.

- *Fase móvil*

Se filtra acetonitrilo HPLC y se desgasifica, se permite que el equipo haga la mezcla de solventes, siendo buffer de fosfato pH 6.0:Acetonitrilo (90:10)

#### *Preparación de la curva patrón*

Se pesan 0.0250g de estándar de  $C_{20}H_{23}ClN_2O_4$ , transfiriendo cuantitativamente a un matraz volumétrico de 25mL, se disuelve y se lleva al aforo con mezcla de fase móvil, de esta solución se toman alícuotas de 500, 1000 y 1500 $\mu$ L, se transfieren a matraces volumétricos de 10mL, se disuelve y se lleva al aforo con la mezcla de la fase móvil, para obtener estándares de concentraciones finales de 50, 100 y 150 $\mu$ g/mL respectivamente.

Para el análisis inicial las concentraciones de los estándares fue de 8, 10 y 12

mcg/mL, decidiendo cambiar el análisis de 1 mes para observar una señal más grande.

#### *Preparación de las muestras*

Para el tiempo cero o inicial se tomaron 2mL de muestra y se mezclaron, se llevaron al aforo de 100mL con la mezcla de la fase móvil.

Para el análisis de las muestras a tiempo de 1 mes se tomaron 2mL de muestra y se mezclaron y llevaron al aforo con 10mL de la mezcla de la fase móvil.

El análisis del contenido de maleato de clorfeniramina se llevó a cabo bajo las siguientes condiciones cromatográficas.

Columna:  $\mu$ Bondapack pheny, de 3.9 x 150mm, WATO56680

Volumen de inyección: 50 $\mu$ L

Longitud de onda: 210nm

Presión aproximada: 1 bar

Fase móvil: Buffer de fosfatos pH 6.0: acetonitrilo (90:10)

#### *Muestras*

Se prepararon 2 litros de solución oral de  $C_{20}H_{23}ClN_2O_4$  al 0.05% mediante la metodología propuesta anteriormente; Esta solución se fraccionó en 6 volúmenes iguales y a cada volumen se adicionó un sabor diferente (fresa, uva, naranja, mandarina, chicle y durazno); posteriormente se sometieron a diferentes condiciones de temperatura durante 30 días. Al final de este tiempo se evaluó el contenido de principio activo y pH.

#### 4.6.2.Resultados

Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

##### *Muestra a tiempo inicial*

<i>Muestra</i>	<i>pH</i>	<i>Valoración %</i>
Muestra a tiempo inicial	6,4	103.59

##### *Resultados a un mes*

Solución oral de  $C_{20}H_{23}ClN_2O_4$  0.05% **sabor naranja**

<i>Análisis</i>	<i>Condición</i>	<i>pH</i>	<i>Valoración</i>
30 días	40°C	6,41	101,29%
30 días	4°C	6,41	99,15%
30 días	Temperatura ambiente	6,43	104.70%

Solución oral de  $C_{20}H_{23}ClN_2O_4$  0.05% **sabor uva**

<i>Análisis</i>	<i>Condición</i>	<i>pH</i>	<i>Valoración</i>
30 días	40°C	6,18	102,49%
30 días	4°C	6,12	100,20%
30 días	Temperatura ambiente	6,1	102,63%

Solución oral de  $C_{20}H_{23}ClN_2O_4$  0.05% **sabor durazno**

<i>Análisis</i>	<i>Condición</i>	<i>pH</i>	<i>Valoración</i>
30 días	40°C	6,36	101,80%
30 días	4°C	6,43	97,49%
30 días	Temperatura ambiente	6,41	102,47%

Solución oral de  $C_{20}H_{23}ClN_2O_4$  0.05% **sabor Chicle**

<i>Análisis</i>	<i>Condición</i>	<i>pH</i>	<i>Valoración</i>
30 días	40°C	5,19	98,91%
30 días	4°C	6,02	96,45%
30 días	Temperatura ambiente	6,24	97,99%

Solución oral de  $C_{20}H_{23}ClN_2O_4$  0.05% **sabor Fresa**

<i>Análisis</i>	<i>Condición</i>	<i>pH</i>	<i>Valoración</i>
30 días	40°C	6,28	100,74%
30 días	4°C	6,01	98,33%
30 días	Temperatura ambiente	6,25	97.02

Solución oral de  $C_{20}H_{23}ClN_2O_4$  0.05% **sabor Mandarina**

<i>Análisis</i>	<i>Condición</i>	<i>pH</i>	<i>Valoración</i>
30 días	40°C	6,42	102,61%
30 días	4°C	6,23	99,62%
30 días	Temperatura ambiente	6,46	101.35%

## **CAPÍTULO 5**

# **ANÁLISIS DE RESULTADOS**

## 5.0. ANÁLISIS DE RESULTADOS

De los resultados obtenidos del contenido de fármaco en las soluciones se observa que este se mantiene en un intervalo de 96%-103%, lo cual se considera que es satisfactorio; el pH se observa que se mantuvo en un rango de 6.0-6.5 a excepción de la solución sabor chicle sometida a 40°C en el cual el pH fue de 5.19.

De los datos bibliográficos se sabe que el fármaco en estudio se mantiene estable en un rango de pH de 6.0-6.5, y prácticamente todas las soluciones se mantuvieron en ese rango a excepción de la solución ya citada.

No se observaron cambios en el aspecto de los lotes evaluados.

Al ser evaluados el sabor y el olor se apreció que no hubo cambios significativos en estos parámetros.

El sabor más aceptable de los empleados en este trabajo fue chicle y en orden decreciente: fresa, mandarina, uva, naranja y durazno.

A partir de esto se puede decir que la formulación propuesta para la fabricación de solución oral de  $C_{20}H_{23}ClN_2O_4$  0.05% cumple con las especificaciones preestablecidas, dado que los parámetros a ser evaluados pH y cantidad de fármaco se mantienen dentro de los límites establecidos.

Con los resultados obtenidos se sugiere efectuar los estudios de análisis sensorial en la población infantil para determinar cual el es sabor más aceptable en este sector.

También es necesario que se evalúe la estabilidad de la formulación siguiendo la NOM-073-SSA1-1993 Estabilidad de Medicamentos. Publicado en el Diario Oficial de la Federación con fecha 08 de Marzo de 1996.

# **CAPÍTULO 6**

## **CONCLUSIONES**

## 6.0 CONCLUSIONES

- Se cumplió con el objetivo de desarrollar una formulación de una solución oral de  $C_{20}H_{23}ClN_2O_4$  de sabor naranja, fresa, uva, chicle, mandarina y durazno.
- El sabor más aceptable de los empleados en este trabajo fueron: chicle, fresa, mandarina, uva, naranja y durazno (en ese orden)
- Los resultados de la evaluación preliminar de estabilidad realizadas a la solución oral de  $C_{20}H_{23}ClN_2O_4$ , indican que esta se mantiene estable en el intervalo de tiempo establecido.

## **CAPÍTULO 7**

## **BIBLIOGRAFÍA**

## 7.0 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aulton Michael E. Farmacología. La Ciencia del Diseño de las Formas Farmacéuticas. 2da. Edición. Elsevier. Madrid 2004
2. Allen Lloyd. The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding. American Pharmaceutical Association. USA 1997
3. Clark . Isolation and Identification of Drugs in Pharmaceuticals, Body Fluids and Postmortem Material. Vol VI. The Pharmaceutical Press. GB 1978
4. Florey Klaus. Analytical Profiles of Drug Substances. Vol. VII. Academic Press 1978
5. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Fourth Edition. Pharmaceutical Press and The American Pharmaceutical Association. 2003
6. Pocock G. - Richards C. Fisiología Humana. Masson. España 2003
7. Remington. Farmacología. 20a. Edición. Vol I y II Editorial Médica Panamericana España 2003.
8. Roman Fernando. Innovación y Desarrollo Farmacéutico. 1ra. Edición. Asociación Farmacéutica Mexicana. México 1990
9. Swarbrick J. and Boylan James. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Second Edition. Marcel Dekker USA 2002
10. Tortora G. And Reynolds Sandra. Principios de Anatomía y Fisiología. Hartcourt España 1999
11. The Dictionary of Substances and Their Effects Vol. 2. The Royal society of Chemistry. England 1993

12. The Merck Index. Thirteenth Edition. Merck & Co Inc. 2001

13. Vademecum Académico de Medicamentos. Tercera Edición. Mc Graw Hill  
1999.

Normas Oficiales Mexicanas:

14. NOM-073-SSA1-1993 Estabilidad de Medicamentos. Publicado en el Diario  
Oficial de la Federación con fecha 08 de marzo de 1996

Otras fuentes:

15. [http://ntp\\_serve-niehs.nih.gov/index.cfm](http://ntp_serve-niehs.nih.gov/index.cfm)

16. [www.elephantcare.org/drugs/chrophe.htm](http://www.elephantcare.org/drugs/chrophe.htm)