



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

DESARROLLO FARMACEUTICO DE UNA SOLUCION VAGINAL Y UNA SOLUCION PARA DOSIFICACION POR ASPERSION DE UN ANESTESICO LOCAL Y ANTIINFLAMATORIO

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

**QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA**

P R E S E N T A ,

**CECILIA ARCELIA UTRILLA MENDOZA**



MEXICO, D.F.



2005

EXAMENES PROFESIONALES  
FACULTAD DE QUIMICA

m350873



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 García Olivares  
Secretario: Maria Josefa Bernad Bernad  
1er. Suplente: Iván Alejandro Franco Morales  
2o. Suplente: Efrén Hernández Baltasar

Sitio donde se desarrollo el tema: Grupo Industrial FARMEX S.A de C.V.

Asesor: M en C. Maria del Socorro Alpizar Ramos

Supervisor Técnico: QFB. Maria Esther Hernández Jiménez

Sustentante: Cecilia Arcelia Utrilla Mendoza

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de UNAM a difundir en formato electrónico e impreso contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Cecilia Arcelia Utrilla Mendoza  
FECHA: 28-NOV-2005  
FIRMA: [Firma]

*A Dios quien es mi principal guía, mi mejor amigo y me proporciona la fuerza para seguir luchando cada día,*

*A mi padre Juan Israel Utrilla Clavel, Por influir positivamente en mi formación profesional, por brindarme su confianza, apoyo incondicional, cariño, comprensión y amor, gracias.*

*A mi madre Rosario Mendoza de Utrilla, que logró forjar en mí, bases de moral, conducta, independencia y seguridad, gracias.*

*A mis hermanos Juan Andrés, Benito Ariel y Argel, quienes siempre me han cuidado y han tenido una enorme paciencia, no tengo palabras para expresarles cuanto los admiro y los quiero, gracias.*

*A mis sobrinas Daisy, Rosario y Anahí que Ahora se han convertido en mi luz, mi Ilusión y mi alegría.*

*A mis maestros que por su experiencia y dedicación, lograron que asimilara los conocimientos necesarios, para emprender un nuevo camino en el terreno profesional.*

*Mi asesora: M. en C. Ma. Del Socorro Alpizar Ramos que colaboró en mi formación académica y en la realización de este trabajo, gracias.*

*A la Q.F.B Ma. Esther Hernández que me brindó la oportunidad de colaborar en la Industria farmacéutica y desarrollar mi tesis, gracias.*

*A David Villagomez por conquistar mi corazón, gracias por apoyarme en los momentos más difíciles de mi vida con tu paciencia y cariño.*

*A mis amigos de la FQ: Rebeca, Miriam, Mayra S, Rubén, Víctor, Samuel, Tonatiuh, Jonathan, Mónica, Mayra V, Alejandra, Ernesto, Andrea, Annastassia, Sandy, Verónica, Maribel y todos aquellos que por falta de espacio su nombre no esta aquí pero siempre los llevare tatuados en mi corazón, gracias por compartir mi formación universitaria.*

*A Ubaldo Hernández por ayudarme a terminar ésta tesis que durante mucho tiempo postergué y porque me presionó, para concluir una de mis metas en la vida, gracias.*

*A mis amigas Berenice, Maggi, María, Dulce, Cecilupita, Tete, Susana, Claudia, Lorena, Olga, Pamela y Haydee por compartir alegrías, lágrimas, fiestas y tantos sentimientos más en Acordada 99.*

*A las religiosas de María Inmaculada por cobijarme durante 4 años y por Inculcarme nuevamente el amor a Dios.*

*A la Facultad de Química, que fue y seguirá siendo como mi segunda casa.*

*A la Universidad Nacional Autónoma de México, gracias por permitirme egresar de la máxima casa de estudios.*

*"Lo valioso en la vida no es tener lo que se quiere, sino querer lo que se tiene"*

## ÍNDICE

---

		Pág.
I.	INTRODUCCIÓN	1
II.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	2
III.	OBJETIVOS	3
3.1	Objetivo General	3
3.2	Objetivos Particulares	3
IV.	HIPÓTESIS	4
V.	FUNDAMENTO TEÓRICO	5
5.1	Generalidades de los Fármacos Analgésicos y Antiinflamatorios no Esteroideos (AINEs)	5
5.1.1	Clasificación Química de los Analgésicos y Antiinflamatorios no Esteroideos (AINEs)	5
5.1.2	Mecanismo de Acción de la Inflamación	7
5.1.3	Mecanismo de Acción de la Analgesia	8
5.1.4	Mecanismo de Acción de los AINEs	9
5.1.5	Farmacocinética de los AINEs	10
5.1.6	Efectos Adversos e Interacciones Medicamentosas de los AINEs	10
5.1.7	Monografía del Principio Activo	12
5.2	Soluciones	15
5.2.1	Consideraciones Generales de esta Forma Farmacéutica	17
5.2.2	Solubilidad	17
5.2.3	Influencia de la Temperatura	17
5.2.4	Influencia del pH	18
5.2.5	Cosolvencia	18
5.2.6	Agentes Tensoactivos	19
5.2.7	Agentes Complejantes	20
5.2.8	Excipientes Empleados en las Soluciones	21
5.3	Desarrollo Farmacéutico	26
5.3.1	Planteamiento del Problema	28
5.3.2	Formulación de una Hipótesis	28
5.3.3	Investigación Bibliográfica	28
5.3.4	Preformulación	28
5.3.4.1	Caracterización del principio activo	29
5.3.4.2	Estabilidad del principio activo	29
5.3.4.3	Degradación del principio activo	29
5.3.4.4	Compatibilidad del principio activo-excipiente	30
5.3.5	Formulación	31
5.3.6	Optimización	33
5.3.7	Ciclado Térmico	33
5.3.8	Estabilidad	33

	5.3.9	Transferencia de Tecnología (Escalamiento a nivel piloto e industrial)	37
	5.3.10	Validación de Métodos Analíticos	39
VI.		METODOLOGÍA	40
	6.1	Material y Equipo	40
	6.2	Instrumentos	40
	6.3	Reactivos	41
	6.4	Plan de Trabajo	42
	6.5	Análisis del Principio Activo	43
	6.6	Estabilidad del Principio Activo	47
	6.7	Degradación del Principio Activo	47
	6.8	Compatibilidad del Principio Activo con Excipientes	48
	6.9	Estudios de Formulación	48
	6.10	Proceso de Fabricación de la Solución para Dosificación por Aspersión	49
	6.11	Proceso de Fabricación de la Solución Vaginal	50
	6.12	Pruebas de Ciclado Térmico	51
	6.13	Estabilidad Acelerada	51
VII.		RESULTADOS	52
	7.1	Análisis del Principio Activo	52
	7.2	Estabilidad y Degradación del Principio Activo	53
	7.3	Compatibilidad del Principio Activo con Excipientes	55
	7.4	Estudios de Formulación	59
	7.5	Optimización de las Formulaciones	68
	7.6	Pruebas de Ciclado Térmico	70
	7.7	Estabilidad Acelerada	70
VIII.		ANÁLISIS DE RESULTADOS	83
IX.		CONCLUSIONES	86
X.		BIBLIOGRAFÍA	87
XI.		ANEXOS	89



## ÍNDICE DE TABLAS

---

	Pág.
I. Clasificación Química de los AINES	6
II. Tipo de Soluciones Orales	15
III. Agentes Solubilizantes usados en Sistemas Farmacéuticos	20
IV. Grupos de Agentes Antimicrobianos	23
V. Envases de Vidrio	32
VI. Envases de Materiales de Plástico	32
VII. Condiciones de Estabilidad Acelerada para Medicamentos con Fármacos Nuevos	36
VIII. Condiciones de Estabilidad Acelerada para Medicamentos con Fármacos Conocidos	37
IX. Excipientes Utilizados para el Estudio	48
X. Resultados de Análisis para la Materia Prima del Anestésico Local, Antiséptico y Antiinflamatorio	52
XI. Estabilidad y Degradación de la Materia Prima del Anestésico Local, Antiséptico y Antiinflamatorio	53
XII. Estabilidad y Degradación de la Materia Prima del Anestésico Local, Antiséptico y Antiinflamatorio después de un mes de ser sometido a 65° C en Solución Acuosa (Sistema de Elución Benceno-Ácido Acético Glacial-Metanol 4:1:3)	54
XIII. Compatibilidad de la Materia Prima del Anestésico Local, Antiséptico y Antiinflamatorio con Agentes Antimicrobianos después de un mes de ser sometido a 65° C en Solución Acuosa (Sistema de Elución Benceno-Ácido Acético Glacial-Metanol 4:1:3)	55
XIV. Compatibilidad de la Materia Prima del Anestésico Local, Antiséptico y Antiinflamatorio con Cosolventes después de un mes de ser sometido a 65° C en Polvo (Sistema de Elución Benceno-Ácido Acético Glacial-Metanol 4:1:3)	56
XV. Compatibilidad de la Materia Prima del Anestésico Local, Antiséptico y Antiinflamatorio con Excipientes después de un mes de ser sometido a 65° C en Solución Acuosa (Sistema de Elución Benceno-Ácido Acético Glacial-Metanol 4:1:3)	56
XVI. Compatibilidad de la Materia Prima del Anestésico Local, Antiséptico y Antiinflamatorio con Excipientes después de un mes de ser sometido a 65° C en Solución Acuosa (Sistema de Elución Benceno-Ácido Acético Glacial-Metanol 4:1:3)	57
XVII. Compatibilidad de la Materia Prima del Anestésico Local, Antiséptico y Antiinflamatorio con Excipientes después de un mes de ser sometido a 65° C en Solución Acuosa (Sistema de Elución Benceno-Ácido Acético Glacial-Metanol 4:1:3)	58
XVIII. Formulaciones Propuestas para Evaluar la Concentración del Edulcorante de la Solución para Dosificación por Aspersión de la Materia Prima del Anestésico Local, Antiséptico y Antiinflamatorio	59
XIX. Formulaciones Propuestas para Evaluar la Concentración del Solvente de la Solución para Dosificación por Aspersión de la Materia Prima del Anestésico Local, Antiséptico y Antiinflamatorio	60

XX.	Formulaciones Propuestas para Evaluar la Concentración del Saborizante de la Solución para Dosificación por Aspersión de la Materia Prima del Anestésico Local, Antiséptico y Antiinflamatorio	61
XXI.	Formulaciones Propuestas para Evaluar la Concentración del Cosolvente de la Solución para Dosificación por Aspersión de la Materia Prima del Anestésico Local, Antiséptico y Antiinflamatorio	62
XXII.	Formulaciones Propuestas para Evaluar la Concentración del Colorante de la Solución para Dosificación por Aspersión de la Materia Prima del Anestésico Local, Antiséptico y Antiinflamatorio	63
XXIII.	Formulaciones Propuestas para Evaluar la Concentración del Edulcorante y el Cosolvente de la Solución para Dosificación por Aspersión de la Materia Prima del Anestésico Local, Antiséptico y Antiinflamatorio	64
XXIV.	Formulaciones Propuestas para Evaluar la Concentración del Edulcorante y el Cosolvente de la Solución para Dosificación por Aspersión de la Materia Prima del Anestésico Local, Antiséptico y Antiinflamatorio	65
XXV.	Formulaciones Propuestas para Evaluar la Concentración del Agente Antimicrobiano de la Solución Vaginal de la Materia Prima del Anestésico Local, Antiséptico y Antiinflamatorio	66
XXVI.	Formulaciones Propuestas para Evaluar la Concentración del Agente Tensoactivo y del Cosolvente de la Solución Vaginal de la Materia Prima del Anestésico Local, Antiséptico y Antiinflamatorio	66
XXVII.	Formulaciones Propuestas para Evaluar la Concentración del Agente Tensoactivo y del Cosolvente de la Solución Vaginal de la Materia Prima del Anestésico Local, Antiséptico y Antiinflamatorio	67
XXVIII.	Formulaciones Propuestas para Evaluar la Concentración del Agente Complejante de la Solución Vaginal de la Materia Prima del Anestésico Local, Antiséptico y Antiinflamatorio	68
XXIX.	Formulación Optimizada de la Solución para Dosificación por Aspersión	69
XXX.	Formulación Optimizada de la Solución Vaginal	69
XXXI.	Resultados de los Análisis de Estabilidad Acelerada del primer lote piloto de la Solución para Dosificación por Aspersión a 40° C	71
XXXII.	Resultados de los Análisis de Estabilidad Acelerada del primer lote piloto de la Solución para Dosificación por Aspersión a 30° C	72
XXXIII.	Resultados de los Análisis de Estabilidad Acelerada del segundo lote piloto de la Solución para Dosificación por Aspersión a 40° C	73
XXXIV.	Resultados de los Análisis de Estabilidad Acelerada del segundo lote piloto de la Solución para Dosificación por Aspersión a 30° C	74
XXXV.	Resultados de los Análisis de Estabilidad Acelerada del tercer lote piloto de la Solución para Dosificación por Aspersión a 40° C	75
XXXVI.	Resultados de los Análisis de Estabilidad Acelerada del tercer lote piloto de la Solución para Dosificación por Aspersión a 30° C	76
XXXVII.	Resultados de los Análisis de Estabilidad Acelerada del primer lote piloto de la Solución Vaginal a 40° C	77
XXXVIII.	Resultados de los Análisis de Estabilidad Acelerada del primer lote piloto de la Solución Vaginal a 30° C	78
XXXIX.	Resultados de los Análisis de Estabilidad Acelerada del segundo lote piloto de la Solución Vaginal a 40° C	79

XL.	Resultados de los Análisis de Estabilidad Acelerada del segundo lote piloto de la Solución Vaginal a 30° C	80
XLI.	Resultados de los Análisis de Estabilidad Acelerada del tercer lote piloto de la Solución Vaginal a 40° C	81
XLII.	Resultados de los Análisis de Estabilidad Acelerada del tercer lote piloto de la Solución Vaginal a 30° C	82

## **INTRODUCCIÓN**

Hoy en día se están investigando nuevas moléculas que tengan actividad terapéutica y que puedan llevar a la creación de formas farmacéuticas que sean seguras y eficaces. Lamentablemente al generar una molécula innovadora, los costos en pruebas y producción generan un medicamento fuera del alcance de la población. Debido a que las nuevas moléculas raramente se administran como sustancias químicas puras, en la mayoría de los casos se administran en una formulación que contiene excipientes, lo que origina una tarea nada fácil, debido a que se tienen que ver y analizar las propiedades fisicoquímicas de las moléculas, así como también la forma farmacéutica que se pretenda elaborar para poder llegar a lo que se conoce como medicamento. Estos medicamentos representan los elementos más importantes para contrarrestar los problemas de salud pública que se viven en la actualidad.

Actualmente las compañías farmacéuticas mexicanas se han enfocado en desarrollar medicamentos genéricos intercambiables para la prevención, tratamiento de las enfermedades en beneficio del sistema de salud nacional, de nuestra sociedad, con calidad reconocida, a precios accesibles para la población.

En el presente trabajo se desarrollaron dos nuevas formulaciones que presentan como principio activo un anestésico local, antiséptico y antiinflamatorio en solución; la primera es para dosificación por aspersion que será utilizada principalmente como auxiliar de las molestias inflamatorias de la boca y la faringe, mediante la acción de nebulizaciones. El segundo producto es una solución que será utilizada principalmente como ducha vaginal con efecto antiinflamatorio y antiséptico en padecimientos como vulvovaginitis y cervicovaginitis.

## II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Debido a que en nuestro país no se tiene la cultura sobre prevención de las enfermedades, uno de los problemas que enfrenta gran parte de la población son las infecciones bucofaríngeas, estas generan alteraciones en el organismo tales como inflamación, dolor, irritación, etc. Otro problema que enfrenta la población femenina, es la mala educación sexual que conlleva a no tener una adecuada limpieza de los órganos sexuales externos y que por consiguiente genera infecciones, que provocan molestia e incomodidad.

Debido a la poca infraestructura médica que tiene el país, la población no tiene acceso a las consultas especializadas como otorrinolaringología, odontología, ginecología, entre otras; así como a los medicamentos que les sean prescritos, por tal motivo la compañía **Grupo Industrial FARMEX**, interesada en proporcionar medicamentos con la más alta calidad y a un precio accesible, se dio a la tarea de desarrollar un producto que ayude a aliviar las molestias de dolor, inflamación primaria e infección mediante la acción de un anestésico local, antiinflamatorio y antiséptico; preparando una solución para dosificación por aspersion mediante la acción de nebulizaciones y una solución vaginal que será prescrita como ducha a través de irrigación.

### III. OBJETIVOS

#### 3.1 Objetivo General

Desarrollar dos formulaciones en solución que contengan un principio activo con acción antiinflamatoria, anestésico local y antiséptico en dos formas de dosificación que cumplan con todas las especificaciones de calidad, estabilidad, efectividad y seguridad.

#### 3.2 Objetivos Particulares

- ✱ Realizar una exhaustiva investigación bibliográfica.
- ✱ Determinar los factores fisicoquímicos que afecten la estabilidad del anestésico local, antiséptico y antiinflamatorio.
- ✱ Seleccionar los excipientes adecuados para cada una de las formulaciones, de acuerdo a la revisión bibliográfica y a los resultados experimentales de la etapa de preformulación.
- ✱ Determinar el procedimiento, condiciones de proceso y requerimientos necesarios de elaboración para cada una de las soluciones.
- ✱ Realizar la optimización de la fórmula final de cada una de las soluciones y someterlas a pruebas de ciclado térmico.
- ✱ Someter a estudios de estabilidad acelerada la formulación final en el material de empaque primario seleccionado para cada solución de acuerdo a la NOM-073-SSA1-1993.

#### **IV. HIPÓTESIS**

A través de la etapas de preformulación y formulación en el proceso de desarrollo de un medicamento, se adquirirán las herramientas necesarias para la obtención de dos formulaciones con el anestésico local, antiséptico y antiinflamatorio en solución, que cumplan los lineamientos farmacopeicos, así como con la fácil administración al público en general.

## V. FUNDAMENTO TEÓRICO

### 5.1 Definición y características generales de los fármacos analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)

Se les denomina fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) a aquellos de diferentes clases estructurales que comparten una actividad analgésica, antipirética y antiinflamatoria.<sup>(1,3)</sup> Estos constituyen un grupo heterogéneo que tienen la relación de ser ácidos orgánicos, estos fármacos comparten la propiedad de suprimir los signos y síntomas de la inflamación, así como también ejercen efectos antipiréticos y analgésicos, pero sus propiedades antiinflamatorias son las que los vuelven útiles para el control de trastornos en los cuales el dolor se relaciona con la intensidad de los procesos inflamatorios.<sup>(4)</sup>

#### 5.1.1 Clasificación química AINEs

Desde hace dos siglos comenzó una expansión importante en la terapéutica de fármacos con acciones analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias semejantes entre sí y que comparten el mecanismo de acción aún siendo de estructuras química muy diversas. Podemos clasificar estos fármacos de acuerdo con las estructuras químicas de los principales compuestos y usos terapéuticos en la tabla I:<sup>(2,4)</sup>



<b>TABLA I: Clasificación Química de los AINES</b>		
Clase estructural	Fármaco	Uso terapéutico
Derivados del ácido salicílico	Salicilato sódico, AAS	Analgésicos, Antiinflamatorios, Antipiréticos
	Salicilato de metilo	
	Salicilato de Mg Salicilato de colina	
	Salicilamida, Diflunisal	
	Ác. Salicil-salicílico	
Derivados del para-amino-fenol	Paracetamol (acetaminofén)	Analgésicos, Antipiréticos
	Fenacetina (acetofenetidina)	
Derivados de la fenilpirazolona	Antipirina, Aminopirina	Antiinflamatorios
	Dipirona, Fenilbutazona	
	Oxifenbutazona, Apazona	
Fenamatos o ácido N-aril-antranílicos	Ácido mefenámico, Flufenámico, Niflúmico	Antiinflamatorios
	Meclofenamato sódico, Glafenina	
Derivados del ácido fenil-propiónico	Ibuprofén, Naproxén, Fenoprofén, Fenbrufén	Antiinflamatorios tipo salicilato
	Flurbiprofén, Indoprofén Ketoprofén, Suprofén	
Derivados del ácido acético	Indometacina, Sulindac, Tolmetín sódico	Antiinflamatorios tipo salicilatos
	Diclofenac sódico	

Los estudios de estructura-actividad de los AINEs han permitido identificar características comunes de las que dependen las acciones farmacológicas de estas sustancias, como el carácter lipofílico en medio ácido y la alta proporción de fármaco unido a proteínas plasmáticas. Estas características determinan una distribución selectiva en los tejidos inflamados.<sup>(1)</sup>

### 5.1.2 Mecanismo de acción de la inflamación

La sintomatología inflamatoria implica una serie de síntomas que pueden ser provocados por numerosos estímulos como agentes infecciosos, físicos, isquemia, interacciones antígeno-anticuerpo y lesiones traumáticas. Cada tipo de estímulo provoca un patrón característico de respuesta donde el proceso de desarrollo es de forma evolutiva y puede ser atenuado por los AINEs.<sup>(3,5)</sup>

La respuesta inflamatoria suele estar acompañada en el ámbito macroscópico por signos clínicos como eritema, edema, hipersensibilidad y dolor. De esta forma se divide en tres fases: la inflamación aguda, respuesta inflamatoria e inflamación crónica, cada una de las cuales parece estar mediada por mecanismos diferentes<sup>(5)</sup>: la inflamación aguda constituye la respuesta inicial a la lesión tisular, está mediada por la liberación de autacoides (histamina, prostaglandinas, tromboxano, leucotrienos y los péptidos), suele preceder el desarrollo de la respuesta inmunitaria; se caracteriza por la vasodilatación local, aumento de la permeabilidad capilar que genera el edema, la congestión local y el dolor<sup>(3,5)</sup>.

La segunda se origina por la migración de leucocitos y fagocitos quienes se activan en respuesta a microorganismos o sustancias antigénicas extrañas, liberadas durante la respuesta inflamatoria aguda o crónica<sup>(2,5)</sup>.

La tercera implica la degeneración del tejido y fibrosis así como la liberación de mediadores que no son notables en la respuesta aguda como interleucinas, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), etc., donde por último se lleva a cabo la fase de reparación del tejido mediante la actividad de fibroblastos que segregan colágeno y mucopolisacáridos para el desarrollo del tejido fibroso y como consecuencia la reparación de los tejidos lesionados.<sup>(2,5)</sup>

Los AINEs inhiben la inflamación primaria tanto superficial como profunda, ya que actúan contra los mecanismos básicos de la inflamación, es decir, la vasodilatación, por lo que se diferencian de los antiinflamatorios esteroideos quienes intervienen en las últimas fases del proceso de inflamación incluida la fase de reparación.<sup>(2,5)</sup>

### 5.1.3 Mecanismo de acción de la analgesia

En la acción analgésica frente al dolor se debe tener en cuenta la intensidad del dolor, el tipo, la sensibilidad, la situación en que se produce y el placebo que en cualquier analgésico interviene con un componente individual diferenciador.<sup>(3)</sup>

El dolor se relaciona con la intensidad de los procesos inflamatorios, por lo que, en presencia de un estímulo doloroso se activa la liberación de prostaglandinas(PG), quienes se comportan como mediadores analgésicos, pero además aumentan la sensibilidad para otros autacoides analgésicos. Además éstos pueden inducir la formación y liberación de PG, siendo una especie de retroalimentación positiva, por lo tanto, se mantiene la respuesta dolorosa una vez iniciada.<sup>(1)</sup> En presencia de dolor leve a moderado, somáticos, o tegumentarios, no viscerales, provocado por causas musculares, vasculares y dentales, por estados pospartos, posquirúrgicos crónicos o a causa de la inflamación se controlan muy bien con los AINEs.<sup>(2)</sup> Estos inhiben la liberación local de las PG y su acción es predominantemente periférica por lo que no son efectivos en dolores viscerales, fenómenos de dependencia física o psíquica, que carecen de las acciones indeseadas de los opiáceos sobre el sistema nervioso central.<sup>(5)</sup>

#### 5.1.4 Mecanismo de acción de los AINEs

Los ácidos grasos precursores de la dieta, no están libres en las células, pero se esterifican en forma de fosfolípidos, triglicéridos o ésteres de colesterol. Una vez esterificados dan origen al ácido araquidónico mediante la fosfolipasa A<sub>2</sub>, que se activa por varios estímulos, entre ellos la distorsión mecánica de la membrana, los cambios de los flujos iónicos, etc.<sup>(1)</sup>

A partir de que se libera el ácido araquidónico es oxidado por la ciclooxigenasa 1 (COX-1), enzima que se encuentra regulada por estímulos fisiológicos para generar endoperóxidos prostaglandínicos lábiles (PGG<sub>2</sub> y PGH<sub>2</sub>), que luego se metabolizan a prostaglandinas (PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub>, PGD<sub>2</sub>), prostacclinas (PGI<sub>2</sub> o PGX) y tromboxano A<sub>2</sub>.

Una vez liberadas las PG activan la bradicina, histamina, etc., para incrementar la lesión inflamatoria mediante macrófagos y así inducir la actividad de la ciclooxigenasa 2

(COX-2).<sup>(5)</sup>

Un mecanismo  
ampliamente  
aceptado para  
muchos de los  
efectos de casi todos



los AINEs utilizados hoy en día, es su capacidad de inhibir de manera no selectiva la actividad de la ciclooxigenasa 1 (COX-1) y ciclooxigenasa 2 (COX-2).<sup>(4)</sup>

Los AINEs al inhibir a las ciclooxigenasas (COX-1,2) reducen la biosíntesis de la prostaglandinas (PG), éstas a su vez actúan localmente como mediadores o

reguladoras porque son la base de muchas acciones terapéuticas, están involucradas en los mecanismos del dolor, fiebre e inflamación. (3)

#### 5.1.5 Farmacocinética de los AINEs

Los AINEs se absorben con rapidez en el estómago y en la porción superior del intestino delgado, por la vía de administración oral. (2)

La absorción digestiva se realiza por difusión pasiva, en ella influyen mucho la ionización del compuesto que es pH-dependiente, la presencia de alimentos y la biodisponibilidad de la forma farmacéutica. Aunque la elevación del pH gástrico reduce la fracción no ionizada de estos fármacos ácidos débiles y con ello la absorción, esto puede compensarse con el aumento de la solubilidad a mayor pH, que incrementa la absorción. (2)

La mayoría se distribuyen en la mayor parte de los tejidos, los líquidos transcelulares (cefalorraquídeo, peritoneal y sinovial) mediante difusión pasiva pH-dependiente, alcanzando concentraciones efectivas, donde pueden mantenerse hasta semanas después de suspender su tratamiento. Su eliminación es en forma de metabolitos a través del riñón, (1,3) sin embargo casi todos tienen algún grado de excreción biliar y reabsorción.

#### 5.1.6 Efectos adversos e Interacciones medicamentosas de los AINEs.

Como todos los fármacos, los AINEs también presentan efectos adversos indeseables, principalmente irritación y hemorragias gastrointestinales que pueden originar úlceras gástricas en menor grado, úlceras duodenales, así como también mareo, cefalea, meningitis aséptica, exantema, prurito y tinnitus. (2)

En cambio sobre el SNC pueden originar disminución de la audición, vértigo, también alcalosis respiratoria, acidosis respiratoria y por ende depresión del centro respiratorio.<sup>(2)</sup>

Los AINEs recientemente han originado en muchos casos insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial y síndrome nefrótico, la cual se desarrolla de manera insidiosa, esta no es dependiente de la dosis ni está relacionada con la duración del uso del fármaco.<sup>(2, 5)</sup>

Por otra parte las asociaciones de AINEs entre sí y con otros fármacos pueden tener el inconveniente de facilitar la presentación de problemas de hipersensibilidad e interacciones medicamentosas; la mayoría de ellos pueden presentar sensibilidad cruzada.<sup>(5)</sup>

La aspirina bloquea la acción diurética de la espironolactona y el transporte activo de la penicilina a la sangre, puede desplazar a los barbitúricos de la albúmina plasmática y producir tolerancia a su acción. Administrada conjuntamente con indometacina, naproxén o fenoprofén, reduce las concentraciones plasmáticas de éstos. También el alcohol aumenta los efectos lesivos de la aspirina sobre la mucosa gástrica. La fenilbutazona, los derivados del ácido propiónico y los fenamatos interactúan clínicamente en los tratamientos conjuntos con anticoagulantes orales, sulfamidas, hipoglucemiantes orales, antidepresivos tricíclicos y fenitoína. Los derivados del ácido propiónico disminuyen la acción diurética de la furosemida, el efecto diurético, antihipertensivo de las triacidas,  $\beta$ -bloqueantes, captopril. La indometacina disminuye los efectos de algunos laxantes; en conjunto con la fenilbutazona aumentan la reabsorción tubular proximal del litio, aumentando sus concentraciones plasmáticas igualmente cabe señalar que la cafeína puede

aumentar la acción analgésica y antiinflamatoria de algunos fármacos del grupo de los AINES.<sup>(2,3)</sup>

#### 5.1.7 Monografía del principio activo<sup>(6)</sup>

El principio activo contiene el equivalente a no menos de 99.0% y no más de 101.0% de  $C_{19}H_{23}N_3O.HCl$ , calculado sobre la sustancia anhidra.

- ◆ Fórmula Condensada:  $C_{19}H_{23}N_3O.HCl$
- ◆ Descripción: Polvo cristalino blanco, libre de partículas y material extraño.
- ◆ Solubilidad: Muy soluble en agua, soluble en etanol 96% y cloroformo, prácticamente insoluble en éter.
- ◆ Ensayos de Identidad:

#### A. Absorción Infrarroja

El espectro de absorción infrarrojo de una dispersión de la muestra en bromuro de potasio debe exhibir máximos y mínimos a las mismas longitudes de onda que una dispersión de la Sref de  $C_{19}H_{23}N_3O.HCl$  en bromuro de potasio.

#### B. Reacción positiva a la prueba de cloruros.

- ◆ Claridad y Color de la Solución: Una solución de la muestra al 10% p/v en agua es clara y no más intensamente coloreada que la solución de referencia.
- ◆ pH: De 4.0 a 5.5. Preparar una solución de la muestra al 10% p/v en agua deionizada y determinarle el pH.
- ◆ Metales Pesados: No más de 10 ppm. 12 mL de una solución al 10% p/v de la muestra en agua cumple con la prueba límite A para metales pesados. Usar

1mL de la solución de referencia de plomo (10 ppm de plomo) para preparar referencia.

◆ Sustancias Relacionadas:

*Preparación de las soluciones en metanol*

*Solución I:* Pesar aproximadamente 25 mg de la sustancia a examinar y transferir a un matraz volumétrico de 100 mL, disolver con metanol. Esta solución tiene una concentración al 0.25%.

*Solución II:* Pesar aproximadamente 10 mg de Impureza A y transferir a un matraz volumétrico de 200 mL. En el mismo matraz pesar con exactitud aproximadamente 25 mg de Impureza B, disolver y aforar con metanol. Tomar una alícuota de 1mL y transferir a un matraz volumétrico de 100 mL, aforar con metanol. Esta solución tiene una concentración al 0.0005% de Impureza A y 0.00125% de impureza B.

*Solución III:* Pesar aproximadamente 10 mg de Impureza C y transferir a un matraz volumétrico de 100 mL, disolver y aforar con metanol. Tomar una alícuota de 5 mL y transferir a un matraz volumétrico de 100 mL, aforar con metanol. De esta solución tomar una alícuota de 5 mL y transferir a un matraz volumétrico de 100 mL, aforar con metanol. Esta solución tiene una concentración al 0.00025% de Impureza C.

*Solución IV:* Pesar aproximadamente 10 mg de la sustancia a examinar y transferir a un matraz volumétrico de 100 mL, disolver y aforar con metanol. Tomar una alícuota de 5 mL y transferir a un matraz volumétrico de 100 mL, aforar con metanol. De esta solución tomar una alícuota de 5 mL y transferir a un matraz



volumétrico de 100 mL, aforar con metanol. Esta solución tiene una concentración al 0.00025% de la sustancia a examinar.

*Solución V:* Contiene volúmenes iguales de soluciones I, II y III.

*Solución A:* Solución reguladora de fosfatos monobásico de potasio pH  $3.0 \pm 0.1$ , ajustarlo con ácido ortofosfórico.

*Fase móvil:* Solución de metanol: solución reguladora de fosfato monobásico de potasio 0.01 M pH  $3.0 \pm 0.1$  (60:40).

Procedimiento: Inyectar por separado en el cromatógrafo de líquidos volúmenes iguales de 20  $\mu$ L del estándar y de la muestra, registrar los cromatogramas y medir las respuesta del pico principal. Calcular la cantidad de  $C_{19}H_{23}N_3O.HCl$  en cada una de las muestras.

- ◆ Aminas Primarias: Disolver 50 mg de la sustancia examinada 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-dimetil amino benzaldehido en etanol al 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 una solución de ácido 2-amino benzoico en etanol (96%) de la misma manera.

- ◆ Pérdida por Secado: No más del 0.5%. Usar 1 g de muestra y secar durante 3 horas a una temperatura de 100° C.

- ◆ Cenizas Sulfatadas: No más del 0.1%, usar 1 g de materia prima.

- ◆ VALORACIÓN: Pesar aproximadamente 300 mg de la muestra y transferir a un matraz volumétrico erlenmeyer de 250 mL, disolver con 100 mL de ácido acético glacial. Adicionar 3 gotas de cristal violeta SI y titular con ácido perclórico 0.1 N. Efectuar una determinación en blanco y realizar las correcciones

necesarias. Cada mL de solución de ácido perclórico 0.1 N es equivalente a 34.59 mg de  $C_{19}H_{23}N_3O.HCl$ .

- ◆ Conservación: Conservar en envases herméticos y protegidos de la luz.

## 5.2 Soluciones

Las soluciones se pueden definir como sistemas físicamente homogéneos de dos o más sustancias activas disueltas en un vehículo adecuado.<sup>(7,8)</sup> Pueden ser sólidos en líquidos, líquidos en líquidos, líquidos en sólidos, gases en líquidos, gases en gases y sólidos en sólidos.<sup>(9)</sup> Estas son definidas como preparaciones líquidas que contienen una ó más sustancias químicas solubles. Se pueden clasificar de acuerdo a sus propiedades físicas, métodos de preparación, usos y tipo de ingredientes. <sup>(10)</sup>

Tipo	Descripción
Jarabes	Soluciones que contienen una alta concentración de sacarosa y otros azúcares
Elíxir	Soluciones edulcorantes que contienen alcohol como cosolvente
Spirit (alcohol)	Soluciones hidroalcohólicas de sustancias aromáticas ó volátiles
Agua aromática	Soluciones acuosas de sustancias aromáticas ó volátiles
Tintura (tinte)	Soluciones hidroalcohólicas preparadas de materiales vegetales ó sustancias químicas por disolución o extracción
Extracto fluido	Soluciones alcohólicas concentradas de fármacos obtenidos de origen animal o vegetal por remoción de constituyentes activos por extracción (maceración, precolación)

Las soluciones se pueden clasificar tomando en cuenta la naturaleza del disolvente en:<sup>(11)</sup>

- Acuosas
- Oleosas
- Hidroalcohólicas

Según la vía de administración pueden clasificarse en:<sup>(12)</sup>

- Orales
- Óticas
- Vaginales
- Parenterales
- Nasaes
- Rectales (Enemas)
- Locales (Dérmicas)
- Oftálmicas

Las soluciones orales son generalmente acuosas, de uno o más fármacos con o sin saborizantes, aromatizantes o agentes colorantes. Son formas farmacéuticas que se administran por vía oral, más fáciles de absorber que las formas farmacéuticas sólidas.<sup>(9)</sup>

Las soluciones de lavado representan el tipo más común de irrigantes, se utilizan para lavar la vagina con fines higiénicos, para ello la solución debe diluirse o disolverse en una cantidad apropiada de agua. Los componentes utilizados en las soluciones de lavado vaginal incluyen agentes antimicrobianos, anestésicos, tensoactivos y sustancias químicas para alterar el pH.<sup>(8)</sup>

Las soluciones en general son mezclas homogéneas, de fácil administración y absorción, permiten que los fármacos se distribuyan uniformemente en todo el organismo y presentan ventajas sobre otras formas farmacéuticas, una de ellas es la ruta de absorción que disminuye en el siguiente orden: soluciones acuosas, suspensiones acuosas, tabletas o cápsulas.<sup>(10)</sup>

Las soluciones también presentan desventajas: no pueden ser administradas a pacientes inconscientes; se requieren fármacos fácilmente solubles; sólo son factibles para principios activos potentes con un bajo índice terapéutico que no pueden ser administrados en forma de líquidos; pueden presentar degradación del fármaco y mal sabor.<sup>(10)</sup>

#### 5.2.1 Consideraciones generales de esta forma farmacéutica:

Para esta forma farmacéutica se debe considerar la concentración del fármaco, solubilidad, selección del vehículo líquido, estabilidad física y química, conservadores para la preparación, agentes amortiguadores, cosolventes, agentes edulcorantes, agentes que controlan la viscosidad, colorantes y saborizantes.<sup>(11)</sup>

#### 5.2.2 Solubilidad

La solubilidad de una sustancia en un disolvente indica la máxima concentración a la cual se disuelve el soluto en un disolvente en particular. <sup>(7,9,11)</sup> La extensión a la cual se disuelve una sustancia depende en gran parte de su naturaleza intrínseca, los solventes y los resultados de interacción entre solvente-soluto. <sup>(7,9)</sup>

La solubilidad de una sustancia se atribuye en gran parte a la polaridad del solvente, el cual se relaciona directamente con la constante dieléctrica. <sup>(10)</sup>

#### 5.2.3 Influencia de la temperatura

La temperatura tiene una fuerte influencia sobre la solubilidad, debido a que determina la solubilidad de un fármaco. <sup>(7,9,11)</sup>

#### 5.2.4 Influencia del pH

El pH es un punto crítico para mantener la solubilidad de un fármaco. En ocasiones se tiene fármacos que son ácidos o bases débiles, por consiguiente en solución su solubilidad puede ser afectada por el pH. Por lo que dichos fármacos dependen del pH del medio, para ello se pueden formar sales que sean solubles en agua, pero se deben mantener estables mediante el uso de amortiguadores.<sup>(8,10,11)</sup>

En los casos de ácidos o bases débiles, el pH requerido puede ser inaceptable en términos de consideraciones fisiológicas o debido a los efectos de pH extremos sobre la estabilidad de la formulación de adyuvantes, tales como azúcares y sabores, ó de los mismos fármacos. La solubilidad de los no electrolitos es afectada por la concentración de ión hidrógeno. En estos casos se debe hacer el uso de cosolventes, agentes de solubilidad, complejantes y modificaciones químicas de los fármacos a un derivado más soluble. <sup>(8,11)</sup>

#### 5.2.5 Cosolventes.

Algunos fármacos en ocasiones tienen una solubilidad muy pobre en agua, debido a que son moléculas no polares, para incrementar su solubilidad se adiciona un disolvente que sea miscible con el agua en el cual el fármaco es soluble. A este proceso se le conoce como cosolventes y a los disolventes utilizados en combinación para mejorar la solubilidad se les llama cosolventes. Cosolventes es la alta efectividad de incrementar la solubilidad de los fármacos.<sup>(8,10)</sup>

La solubilidad máxima para un soluto en general ocurre cuando las fuerzas intermoleculares entre solvente-solvente son mayores a las fuerzas intermoleculares entre soluto-soluto. En algunos casos las interacciones entre soluto y solvente

pueden resultar más grandes. El propósito de los sistemas de cosolventes es ayudar a la solubilidad de los solutos hidrofóbicos. (8)

Los cosolventes generalmente cumplen un doble propósito en numerosos productos farmacéuticos líquidos, no solamente favorecen la solubilidad del fármaco sino que también aumentan la solubilidad de los componentes. El ejemplo más usado en preparaciones orales fue el etanol porque tiene excelentes propiedades como solvente para muchos fármacos polares, por su sabor agradable y por ser aceptado en las formulaciones líquidas orales. Así como también el sorbitol, glicerina, y varios polímeros de propilenglicol.(10)

Una de las limitaciones de la cosolvencia es la toxicidad de los solventes miscibles en agua pero estos tienen un alto potencial para incrementar la solubilidad del fármaco. Las propiedades toxicológicas de un solvente pueden ser limitadas o eliminadas en formulaciones de fármacos que incluyen toxicidad, en órgano blanco, o irritación general.(10)

#### 5.2.6 Solubilidad con agentes tensoactivos.

Los agentes tensoactivos tienen una estructura molecular que actúan como un enlace entre el agua y las moléculas de un soluto poco soluble en agua, para formar una solución termodinámicamente estable. Producen este efecto porque uno de sus extremos es hidrofílico y el otro es lipofílico. El resultado global de esta estructura permite reducir la tensión superficial del agua, incrementando la humectación, formando aglomerados moleculares con los grupos menos polares de las moléculas. Entonces mediante la adsorción se adhieren y se hacen solubles las moléculas lipofílicas en el medio acuoso para quedar uniformemente disueltas.(10,12)

Cuando los agentes tensoactivos son adicionados a un líquido a baja concentración, estos tienden a orientarse en la interfase líquido-aire. Sin embargo en concentraciones altas, las moléculas de agentes tensoactivos en el volumen de un líquido empiezan a orientarse en forma de agregados.<sup>(12)</sup>

En la siguiente tabla se muestra los tipos de agentes de solubilidad frecuentemente usados en sistemas farmacéuticos y los tipos de fármacos para los cuales estos agentes han sido efectivos. La aceptación de estos surfactantes para uso oral deben ser determinados en forma individual.<sup>(10,13,14,15)</sup>

<b>TABLA III: Agentes Solubilizantes usados en Sistemas Farmacéuticos</b>	
Solubilizador	Solubilizado
Polioxietilen sorbitan	Acetaminofén
Esteres de Ácidos Grasos (Series de Tween)	Barbital, Cafeína, Benzocaína, Cloramfenicol, Cloroformo, Dicumarol, Dietilestilbestrol, Digitoxina, Aceites volátiles y Esenciales, Mentol, Fenobarbital, Progesterona, Ácido Salicílico, Testosterona Vitamina A, D, E y K
Polietilen-monoalquil-éter	Aceites Esenciales y volátiles, Benzocaína, Derivados del Ácido Benzoico, Yodo
Monoésteres de Sacarosa	Vitamina A, D y E
Esteres y Éteres de Lanolina	Aceites volátiles Palmitato de Vitamina A

### 5.2.7 Solubilidad con agentes complejantes.

En ocasiones se tiene componentes que tienden a precipitarse por la poca afinidad que presentan con el disolvente, como el agua, para ello se agrega otra sustancia que al interactuar con dicha molécula forme un nuevo compuesto que

resulte más soluble, a esta sustancia que interactúa se le conoce como complejante.<sup>(10,11)</sup>

Los componentes orgánicos en solución generalmente tienden a asociarse en algunos grados de extensión. Cuando los componentes son ácidos débiles o bases débiles, la solubilidad total es igual a la solubilidad inherente de la cantidad positiva de los componentes disociados y la concentración de las especies no disociadas. Cuando la formación de un complejo se lleva a cabo, la solubilidad total es igual a la solubilidad inherente de la cantidad de fármaco no complejado y la concentración de fármaco complejado en solución.<sup>(10,11)</sup>

Un complejo es una entidad formada con dos o más moléculas, tal como un fármaco y un agente solubilizador, que están unidos por fuerzas débiles; la formación de complejos ocurre con las moléculas del fármaco y el ligando. Los efectos biológicos de un complejo pueden predecirse en las bases del conocimiento de las propiedades farmacológicas de los reactivos.<sup>(8,9)</sup>

#### 5.2.8 Excipientes empleados en las soluciones.

Una formulación en solución contiene diferentes excipientes entre los que se tiene:

- Conservadores o Agentes Antimicrobianos:

Las preparaciones líquidas orales son probablemente los productos farmacéuticos no estériles más susceptibles de ser contaminados por microorganismos (bacterias, hongos y levaduras), para esto se usan los conservadores, para evitar el crecimiento microbiano dentro del proceso de manufactura, éstos deben llenar ciertos criterios para ser aceptados.<sup>(11,13)</sup>



Un conservador ideal puede ser cuantitativamente definido conociendo los 3 criterios siguientes:<sup>(10)</sup>

1. Deben ser efectivos contra un espectro extenso de microorganismos.
2. Deben ser física, química y microbiológicamente estables para toda la vida de los productos.
3. Deben ser no tóxicos, insensibles, adecuadamente solubles, compatibles con los otros componentes de la formulación, aceptados con respecto al sabor y olor a las concentraciones usadas.

Frecuentemente, una combinación de 2 ó más conservadores se necesitan para llevar a cabo un efecto antimicrobiano deseado.<sup>(11)</sup>

Los conservadores antimicrobianos son clasificados en cuatro tipos: ácidos, neutrales, mercúricos, y componentes de amonio cuaternario. Los conservadores ácidos son los usados en preparaciones orales, tales como los ésteres del ácido parahidroxibenzoico y las sales del ácido benzoico. Ambos son adecuadamente solubles en sistemas acuosos, poseen propiedades antifúngicas y antibacterianas. Las otras tres clases de conservadores se han usado en productos parenterales, oftálmicos y nasales, pero no frecuentemente en preparaciones líquidas orales.<sup>(14,15)</sup>

En la siguiente tabla se muestra una lista de algunos miembros representativos de estos grupos, así como los rangos de concentración.<sup>(13,14,15)</sup>

TABLA IV: Grupos de Agentes Antimicrobianos	
Clases	Concentración usual (%)
Ácidos	
Fenol	0.2-0.5
Clorocresol	0.05-0.1
Ácido parahidroxibenzoico de alquil éster	0.001-0.2
Ácido benzoico y sus sales	0.1-0.3
Ácido bórico y sus sales	0.05-0.2
Neutrales	
Clorbutanol	0.5
Alcohol bencílico	1.0
Alcohol $\beta$ -feniletíl	0.2-1.0
Mercúrico	
Timerosal	0.001-0.1
Acetato de fenilmercúrico y nitrato	0.002-0.005
Nitromersol	0.001-0.1
Componentes de Amonio Cuaternario	
Cloruro de Benzalconio	0.004-0.02
Cloruro de cetilpiridina	0.01-0.02

La mayor utilidad de los miembros de la serie, para estas aplicaciones, son los ésteres de ácidos benzoicos, las sales de benzoico y ácido sórbico. Ellos son adecuadamente solubles en sistemas acuosos y ha sido demostrado que posee ambas propiedades antifúngicas y antibacterianas. Frecuentemente una combinación de dos o más ésteres del ácido parahidroxibenzoico son usados para llevar a cabo los efectos antimicrobianos deseados.<sup>(9,10)</sup>

- Antioxidantes

Muchos fármacos en solución están sujetos a la degradación oxidativa. Tales reacciones son mediadas por radicales libres o moléculas de oxígeno, frecuentemente involucran la adición de oxígeno o la remoción de hidrógeno. Los fármacos que poseen un potencial oxidativo favorable son especialmente vulnerables a la degradación.<sup>(9,11)</sup>

Los agentes con un potencial oxidativo bajo tal como este tipo de fármacos son llamados antioxidantes. Estos son adicionados a las soluciones solos o en combinación con un agente quelante u otros antioxidantes que funcionan preferentemente para oxidar y consumirse gradualmente o para obstaculizar una reacción oxidativa en cadena donde estos no son consumidos.<sup>(9,10)</sup> Los antioxidantes dependen de los niveles de pH de las formulaciones.<sup>(9)</sup>

- Agente amortiguador o Buffers

Los cambios en los niveles de pH pueden ocurrir durante su almacenaje por las reacciones de degradación dentro del producto, las interacciones con los componentes del envase, o las disoluciones de gases y vapores. Para evitar estos problemas, los agentes amortiguadores son adicionados para estabilizar los niveles de pH. Un sistema adecuado de buffers debe tener una capacidad adecuada para mantener los niveles de pH del producto durante su almacenaje. Los sistemas buffers comúnmente usados son acetatos, citratos, fosfatos y glutamatos. Aunque los buffers aseguran la estabilidad del pH, los sistemas de buffers pueden afectar otras propiedades tales como la solubilidad y la cinética de reacción. Éstos pueden actuar catalizando tanto ácidos como bases causando la degradación de los fármacos. <sup>(8,12)</sup>

- Agentes acidificantes

Se utilizan cuando se requiere tener un medio ácido para la estabilidad de compuestos que lo requieran. Como ejemplos se tienen ácido cítrico y ácido ascórbico.<sup>(10)</sup>

- Agentes alcalinizantes

Se utilizan para tener un medio básico en la estabilidad de compuestos que lo requieran. Ejemplos son carbonato de sodio, soluciones de fosfatos, etc.<sup>(10)</sup>

- Agentes quelantes

Los agentes quelantes tal como los derivados del ácido etildendialminotretaacético (EDTA) son usados en formulaciones que contengan trazas de metales pesados que de otro modo puedan catalizar reacciones oxidativas.<sup>(10)</sup>

- Agentes Controladores de la Viscosidad

Algunas veces se desea incrementar la viscosidad de un líquido, para ello se usan los agentes controladores de la viscosidad tales como la polivinilpirrolidona o carboximetilcelulosa. Estos componentes dan soluciones acuosas que son estables sobre un amplio rango de pH. La metilcelulosa y la carboximetilcelulosa están disponibles en un diferente número de grados de viscosidad.<sup>(10)</sup>

- Colorantes

Aunque el uso de colorantes en productos medicinales no proporciona beneficios terapéuticos directos, los efectos fisiológicos han tenido largo reconocimiento. Los medicamentos pueden hacerse aceptables a los pacientes por la selección cuidadosa del color. Los colores en los medicamentos son frecuentemente administrados a niños y a pacientes de edad madura. Para su selección se debe considerar pH, estabilidad, oxidación, luz, actividad microbiológica y que sean compatibles con los ingredientes activos así como con los otros componentes de la formulación. Estos colorantes deben estar certificados para su utilización. <sup>(10)</sup>

- Edulcorantes

Los edulcorantes son indispensables para las formas de dosificación de líquidos orales, pues son usados para enmascarar sabores amargos y constituyen una porción mayor de los sólidos contenidos en las formas de dosificación líquidas. Los edulcorantes más usados incluyen sacarosa, sorbitol, manitol, glucosa líquida, miel de melaza, sacarina y aspartame. La sacarosa es el edulcorante más extensamente usado a través de la historia, frecuentemente usado en conjunción con sorbitol, glicerina, sacarina sódica, aspartame y otros polioles. (10)

- Saborizantes

Los saborizantes farmacéuticos están en relación ascendente en las formas de dosificación líquidas para uso oral en el que pueden enmascarar los sabores de los fármacos ya que aumentan la aceptación del producto por los pacientes, porque algunos principios activos carecen de un sabor y olor agradable. Estos son divididos dentro de dos grandes categorías: selección y evaluación. Algunas generalizaciones con respecto a la selección de sabores se realizan de forma específica para enmascarar las sensaciones. (10)

### 5.3 Desarrollo Farmacéutico

Para obtener el mejor aprovechamiento de un fármaco como medicamento se requiere de numerosas etapas para diseñar una forma farmacéutica definida dentro del conocimiento y la tecnología; a este proceso se le conoce como desarrollo farmacéutico. (17)

El desarrollo farmacéutico es muy importante dentro de una formulación, ya que se parte de fármacos conocidos, de los cuales se conocen sus propiedades físicas y químicas, principalmente su estructura química y la actividad farmacológica.<sup>(16)</sup>

Para el desarrollo de cualquier medicamento se utilizan herramientas sumamente importante como la estadística, que involucra el diseño de experimentos, éste a su vez involucra varios tipos de variables y se identifican los factores críticos que afectan el proceso de manufactura, la solución de problemas, disminuye la variabilidad, el tiempo de diseño y desarrollo, el costo de operación y se optimizan recursos.<sup>(17,18)</sup>

El desarrollo de un medicamento se fijan metas, objetivos, variables de respuesta a probar y tipos de factores involucrados en el proceso de manufactura, que contribuyen de forma directa o indirecta, por lo que se deben controlar para obtener un medicamento que tenga una excelente calidad.

Las etapas comprendidas en el desarrollo de una formulación que se muestran a continuación:<sup>(17)</sup>

- ▶ Planteamiento del problema
- ▶ Formulación de una hipótesis
- ▶ Investigación bibliográfica
- ▶ Metodología
- ▶ Preformulación
- ▶ Formulación
- ▶ Optimización
- ▶ Estabilidad
- ▶ Escalamiento
- ▶ Validación

### 5.3.1 Planteamiento del Problema

Debe estar mencionada brevemente, indicando la información de lo que se trata la investigación realizada.<sup>(16)</sup>

### 5.3.2 Formulación de una hipótesis

Consiste en fundamentar alguna explicación para dar una solución a un determinado problema.<sup>(16)</sup>

### 5.3.3 Investigación Bibliográfica

Es de suma importancia para el desarrollo de un medicamento, consiste en realizar una recopilación exhaustiva referente al principio activo, las formas farmacéuticas posibles, los procesos de manufactura, así como las propiedades farmacológicas, características fisicoquímicas, condiciones de almacenamiento, precauciones para su manipulación, etc. Incluye fuentes oficiales: Farmacopeas nacionales e internacionales, Ley General de Salud, Normas Nacionales, Guías de FDA, Code Federal Register (CFR) y fuentes no oficiales como patentes, libros, revistas, información técnica del principio activo (proporcionada por el fabricante), Pharmaceutical Technology, Chemical Abstract, así como sistemas de información de red local e internacional.<sup>(16,18)</sup>

### 5.3.4 Preformulación

La preformulación es la etapa dentro de la investigación farmacéutica consistente en reunir o generar toda aquella información, acerca del fármaco en estudio y posibles excipientes a utilizar, que facilite formular un medicamento efectivo, seguro,

procesable, con calidad deseada desde su fabricación hasta el momento de su administración.<sup>(16)</sup>

Es el primer paso lógico de una forma farmacéutica que involucra la aplicación de parámetros fisicoquímicos y biofarmacéuticos de un principio activo, con el objetivo de diseñar el mejor sistema para su administración, dando como resultado una formulación eficaz, segura, estable, procesable y con calidad deseada. Se subdivide en las siguientes etapas:<sup>(4,8,18)</sup>

#### 5.3.4.1 Caracterización del principio activo

Este proceso consiste en realizar determinaciones fisicoquímicas y determinaciones de los factores que intervienen en la disolución del fármaco. Entre las determinaciones fisicoquímicas están la descripción, solubilidad, pureza, ensayos de identidad, punto de fusión, punto de ebullición, pH, pKa, viscosidad, coeficiente de partición, entre las determinaciones de los factores que intervienen en la disolución del fármaco se encuentra la solubilidad, pKa, pH, polimorfismo, formación de complejos, entre otros.<sup>(4,9,10)</sup>

#### 5.3.4.2 Estabilidad del principio activo

Se somete estabilidad física el principio activo mediante la técnica más empleada, colocando la sustancia activa en seco a diferentes tipos de temperaturas y en presencia de luz durante al menos un mes, para obtener datos de estabilidad ante este tipo de agentes físicos.<sup>(10,19)</sup>

#### 5.3.4.3 Degradación del principio activo

Este procedimiento se realiza con la finalidad de exponer el principio activo a condiciones drásticas de oxidación, acidez y basicidad, para determinar



posteriormente sus condiciones de almacenamiento como producto terminado, así prevenir su degradación.<sup>(18,19)</sup>

#### 5.3.4.4 La compatibilidad del principio activo-excipientes

Consiste en realizar interacción entre ambas materias primas, mínimo dos muestras de cada excipiente por condición y tipos diferentes de cada excipiente, sometiéndolos a estabilidad física (luz, temperatura, humedad), con la finalidad de observar su interacción bajo condiciones acuosas, anhidras y con el material de empaque primario como producto terminado. <sup>(4,8,9,10)</sup> En este tipo de estudios se debe considerar la estructura del principio activo, la forma farmacéutica deseada y la elección adecuada de los excipientes.

La técnica más empleada es la mezcla del principio activo y el excipiente, en seco y en solución (utilizando agua desmineralizada ó algún tipo de alcohol); las proporciones dependen de la concentración final de principio activo y el tipo de excipientes a utilizar. Las proporciones de principio activo-excipiente deben ser en partes iguales o en relaciones de 1:10, 5:1 o 50:1.<sup>(18,19)</sup>

Para ello se debe realizar un diseño de experimentos que involucre los excipientes óptimos y la proporción adecuada. <sup>(4,9)</sup>

Para evaluar las interacciones entre principio activo-excipiente, se emplean diferentes tipos de métodos analíticos como visual, CCF, CLAR, entre otros. <sup>(4,9)</sup>

Al finalizar esta etapa se deben conocer las propiedades químicas del fármaco, la vía de administración, la forma farmacéutica adecuada, los excipientes y el proceso de fabricación idóneo.<sup>(4)</sup>

En la preparación de formas farmacéuticas en solución se emplean generalmente como excipientes: disolventes para solubilizar al principio activo, cosolventes para

aumentar la solubilidad de algún excipiente o bien del mismo principio activo, agentes antimicrobianos para prevenir el crecimiento microbiano, estabilizadores o agentes complejantes para prevenir la precipitación o la oxidación del principio activo, colorantes y saborizantes, para generar una agradable presentación y estética al producto.<sup>(9,10,18)</sup>

### 5.3.5 Formulación

Es la etapa en la cual se realiza la combinación del principio activo-excipiente compatible junto con el material de empaque primario; con ello se diseña la forma farmacéutica a desarrollar que sea estable mediante una serie de ensayos basados en los resultados de la etapa de preformulación.<sup>(4,8,18)</sup>

Para obtener la formulación se requiere de la elección de los excipientes adecuados para la forma farmacéutica, en la cual se involucran las concentraciones del principio activo y de los excipientes, también la evaluación de los controles en proceso para poder obtener una formulación con características deseables, así como el procedimiento de manufactura que sea repetible, consistente y compatible con el material de empaque primario. Este diseño permite: extraer apropiadamente el uso del producto, proteger al contenido de cualquier pérdida o cambio, evitar interacción física o química que pueda alterar la calidad del mismo (sobrepasando los límites descritos en la monografía individual), atóxico y proporcionar información para identificar al producto.<sup>(4,8,18,20)</sup>

El material de empaque primario conserva las características físicas, químicas, microbiológicas y terapéuticas de la formulación, desde su fabricación hasta su almacenamiento, ya que va a estar en contacto directo con el fármaco. Ya que no tiene que reaccionar con ninguno de los componentes de la formulación,

preservando la estabilidad de la misma en cualquiera de las condiciones de almacenamiento, se realizan pruebas de estabilidad y compatibilidad.<sup>(20)</sup>

Existen diversos tipos de materiales de envases pero los más comunes son el vidrio y los envases de materiales de plástico. Para ambos tipos de envases se deben llevar a cabo pruebas significativas para la caracterización y verificación, las cuales se observan en las siguientes tablas:<sup>(20)</sup>

<b>TABLA V: Envases de Vidrio</b>	
Prueba	Descripción
1. Resistencia Química del Vidrio pulverizado	TIPO I. Envases para preparaciones inyectables TIPO II. Con tratamiento en la superficie. TIPO III. Preparados farmacéuticos con vehículos no acuosos o para polvos inyectables. NP. Para productos no inyectables.
2. Contenido de Arsénico	
3. Transmisión de Luz	

<b>TABLA VI: Envases de Materiales de Plástico</b>	
Prueba	Descripción
1. Pruebas Generales	1.1 Ensayos de Identidad - Análisis Térmico - I.R
	1.2. Pruebas fisicoquímicas - Material oxidable - Residuo no volátil - Residuo de la ignición - Metales pesados
2. Envases de Cloruro de Polivinilo	
3. Envases de Polietileno de Baja Densidad	
4. Envases de Polietileno de Alta Densidad	
5. Envases para Sangre y Hemoderivados	
6. Envases para Oftálmicos	

Finalmente obtendremos una fórmula cuali-cuantitativa, el procedimiento de manufactura, los controles en proceso, las especificaciones, la validación de métodos analíticos de los excipientes, del principio activo, del producto a granel, terminado, el tipo de material de empaque primario y las posibilidades de optimizar la fórmula.

(17,19)

#### 5.3.6 Optimización

Se lleva a cabo después de haber concluido la etapa de formulación e involucra las concentraciones del principio activo, excipientes, procedimiento de manufactura, material de empaque primario y por lo tanto la formulación final.<sup>(18)</sup>

En ésta se fabrican lotes de mayor tamaño con respecto a la de formulación; se trata de mejorar el procedimiento de fabricación, que sea consistente, reproducible, de mantener estables los controles en proceso, de mejorar la compatibilidad de la fórmula con el material de empaque primario, el sabor, color, apariencia y someter las formulaciones a condiciones de ciclado térmico.<sup>(8,9,18,19)</sup>

#### 5.3.7 Ciclado Térmico

Consiste en someter varias formulaciones en el material de empaque primario procedentes de la optimización para determinar cual es más estable en condiciones de temperaturas extremas, de 5°C, 30°C y 40°C, para determinar la más estable, evidentemente este es un punto crítico en el desarrollo de la formulación.<sup>(16,19)</sup>

#### 5.3.8 Estabilidad

Se lleva a cabo con la fórmula definitiva cuali-cuantitativa, el procedimiento de manufactura idóneo y el material de empaque primario adecuado, se procede a fabricar lotes con los cuales se proporcione evidencia la calidad del producto

farmacéutico, ante la posibilidad de que se altere bajo la influencia de factores ambientales como la temperatura, humedad, luz y así establecer un tiempo de vida del producto farmacéutico y las condiciones de almacenamiento recomendadas.<sup>(19)</sup>

Un medicamento debe ser estable contenido en un envase de determinado material, durante su almacenamiento y conservar las características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas, biológicas y terapéuticas entre los límites especificados. <sup>(21,22,23,24)</sup>

Para determinar la estabilidad de un fármaco o medicamento están involucrados aspectos técnicos, reacciones de degradación y aspectos regulatorios.

Entre los aspectos técnicos se encuentran:<sup>(21,22,25)</sup>

- La apariencia física como el sabor y color
- El procedimiento de fabricación
- El efecto de excipientes
- La interacción entre componentes
- Efecto de la modificación de pH
- Efecto de la humedad, etc.

Entre las reacciones de degradación se encuentran:<sup>(21,22,25)</sup>

- Hidrólisis (ácida y alcalina)
- Oxidación
- Reacciones de reducción
- Isomerización
- Racemización
- Descarboxilación
- Polimerización, etc.

En los aspectos regulatorios se consideran:

- NOM-059-SSA1-1993. Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria química farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.

- NOM-073-SSA1-1993. Estabilidad de Medicamentos.
- Stability Testing of Drug Substances and Drug Products. FDA, USA.1998
- Stability Testing of New Drug Substances and Products. ICH Harmonised Tripartite Guideline. EU, Japan and USA.2000

Los estudios de estabilidad son de suma importancia durante las etapas de preformulación y formulación, pueden ser de estabilidad acelerada y a largo plazo.<sup>(20,22)</sup>

Para que se lleven a cabo los estudios de estabilidad se realiza un *protocolo de estabilidad*, el cual se diseña de manera que permita el almacenamiento bajo las condiciones definidas para el producto farmacéutico; el protocolo soporta el establecimiento de las condiciones a temperatura ambiente, refrigeración o congelamiento.

Un protocolo de estabilidad especifica lo siguiente:<sup>(22,23,24,25)</sup>

- ▶ Descripción del estudio
- ▶ Objetivos
- ▶ Tipo de estudio de estabilidad
- ▶ Alcance
- ▶ Responsabilidades
- ▶ Datos del producto
- ▶ Grado técnico y fabricante del fármaco y los excipientes
- ▶ Fórmula cuali-cuantitativa
- ▶ Tamaño y número de lotes
- ▶ Tipo, tamaño y fuente de los contenedores y cierres
- ▶ Condiciones de almacenamiento
- ▶ Plan de muestreo y análisis
- ▶ Parámetros de ensayo
- ▶ Métodos de prueba

- ▶ Criterios de aceptación
- ▶ Orientaciones de almacenamiento del contenedor
- ▶ Análisis estadístico y evaluaciones
- ▶ Presentación de datos
- ▶ Tiempo propuesto de reanálisis o periodo de expiración
- ▶ Bibliografía Aplicable
- ▶ Calificaciones Aplicables

Los estudios de estabilidad acelerada están diseñados para incrementar la velocidad de degradación química o biológica y el cambio físico de un medicamento, por medio de condiciones de estrés de almacenamiento. Para ello se manufacturan 3 lotes piloto a nivel escala, simulando el proceso final a ser usado en los lotes de producción, así como el sistema de cierre del contenedor que debe ser o que simula el propuesto para el almacenamiento y distribución. Las condiciones de almacenamiento para estos lotes pilotos se muestran en las siguientes tablas:<sup>(21,22)</sup>

<b>TABLA VII: Condiciones de Estabilidad Acelerada para Medicamentos con Fármacos Nuevos</b>	
Condiciones de Almacenamiento	Análisis
40°C ± 2°C con 75% de humedad relativa ± 5% para formas farmacéuticas sólidas.	Inicial, 30, 60, 90 y 180 días.
40°C ± 2°C con humedad ambiente para formas farmacéuticas líquidas y semisólidas.	Inicial, 30, 60, 90 y 180 días.
30°C ± 2°C con humedad ambiente para todas las formas farmacéuticas.	Inicial, 30, 60, 90 y 180 días.

<b>TABLA VIII: Condiciones de Estabilidad Acelerada para Medicamentos con Fármacos Conocidos</b>	
Condiciones de Almacenamiento	Análisis
40°C ± 2°C con 75% de humedad relativa ± 5% para formas farmacéuticas sólidas.	Inicial, 30, 60 y 90 días.
40°C ± 2°C con humedad ambiente para formas farmacéuticas líquidas y semisólidas.	Inicial, 30, 60 y 90 días.
30°C ± 2°C con humedad ambiente para todas las formas farmacéuticas.	Inicial, 30, 60 y 90 días.

Los estudios de estabilidad a largo plazo se realizan con 3 lotes pilotos o de producción, almacenados a una sola condición de temperatura, por un período mínimo o igual al periodo de caducidad tentativo y deben ser analizados cada 3 meses durante el primer año, cada 6 meses durante el segundo año y después anualmente.<sup>(21,22)</sup>

Finalmente, en esta etapa se obtendrá información necesaria para reafirmar datos de estabilidad física, química y microbiológica, para apoyar el período de reanálisis de un fármaco o el periodo de expiración de un producto farmacéutico, además esta información es empleada para poder obtener un registro sanitario de acuerdo a la legislación actual. <sup>(19,21,22,25,26)</sup>

### 5.3.9 Transferencia de Tecnología

Se detallan los pasos para la transferencia de tecnología de productos, desde el nivel de laboratorio hasta un lote de producción, considerando los equipos, las condiciones de operación, personal, instalaciones, etc. Implica proporcionar las técnicas de fabricación para fabricar tres lotes consecutivos con supervisión compartida. Tiene la finalidad de transferir al departamento de producción la información de productos nuevos o



productos que hayan sufrido algún cambio en su manufactura que cumplan con las especificaciones correspondientes. (23,24,27)

Para que se lleve a cabo la *transferencia de tecnología* se debe realizar un protocolo de transferencia de tecnología en el cual se describa el plan a seguir para registrar, desarrollar y concluir la transferencia de tecnología de desarrollo a producción. El protocolo debe soportar los puntos críticos (las variables o factores) en cada una de las etapas durante todo el proceso, cuya variación puede influir, tanto en el cumplimiento de especificaciones del producto, como en su comportamiento tecnológico. (23,24,27)

Un protocolo de transferencia de tecnología debe especificar lo siguiente: (22,23,24,25)

- Descripción de estudio
- Objetivos
- Alcance
- Responsabilidades
- Descripción del producto
- Descripción de la fórmula y material de empaque
- Verificación de los tres primeros lotes de fabricación
- Equipos a emplear
- Descripción de los puntos críticos del proceso
- Diagrama de flujo del proceso de fabricación
- Controles en proceso
- Especificaciones

La transferencia de tecnología está diseñada para comprobar que el método desarrollado en el laboratorio puede reproducirse a una escala de

mayor tamaño, evidenciar posibles fallas y dificultades del proceso de la fórmula.<sup>(16,20)</sup>

#### 5.3.10 Validación de Métodos Analíticos

La validación es la evidencia documentada que demuestra que a través de un proceso específico se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones y los atributos de calidad establecidos. Para ello se requiere validar los métodos analíticos de las materias primas, del producto a granel, del producto terminado y de métodos indicadores de estabilidad, entre otros.<sup>(21,22,28)</sup>

La validación de métodos analíticos es una etapa importante dentro del desarrollo de una nueva formulación y de la técnica de análisis de control de calidad de una forma farmacéutica, para la cual se debe realizar un *protocolo de validación* en el cual se describan las pruebas específicas para demostrar que un proceso genera resultados que cumplen con los criterios preestablecidos de manera consistente.<sup>(28)</sup> Éste debe especificar lo siguiente:

- Título
- Propósito u Objetivo
- Responsabilidades
- Plan de prueba. Describir los parámetros de desempeño que permitan verificar la aplicación analítica deseada.
- Criterios de aceptación para cada parámetro
- Formatos de registro de resultados

La validación es importante de acuerdo a las *Buenas Prácticas de Fabricación como de Laboratorio*, debido a que todos los métodos analíticos que empleamos deben ser validados y deben satisfacer los requisitos para las aplicaciones analíticas deseadas porque finalmente es el medidor de las características críticas de calidad del producto; si no es confiable, se corre el riesgo de afectar al paciente.<sup>(21,22,28)</sup>

## VI. METODOLOGÍA

### 6.1 Material y Equipo:

Parrilla de Agitación Magnética  
Thermolyne  
Parrilla de Agitación Fisher Stirring  
Hotplate  
Estufa lab.-Line de Vacío 3610  
Estufa de estabilidad 65°C J.M Ortiz  
Baño de Ultrasonido BRANSON 5510  
Espátulas de Acero Inoxidable  
Agitador Magnético, Spinbar  
Agitador de Vidrio, Pyrex  
Frascos Viales Transparentes, Pyrex  
Tubos de Ensaye, Pyrex  
Pipetas Graduadas, Pyrex  
Probetas Graduadas, Pyrex  
Pipeta Volumétrica, Pyrex  
Pipetas Pasteur, Pyrex  
Microjeringa Hamilton de 50 $\mu$ l

Perilla de Succión  
Bureta Graduada, Pyrex  
Matraz Erlenmeyer Graduado, Pyrex  
Crisol de Porcelana, Kirmax  
Tubos de Comparación, Pyrex  
Vasos de Precipitado, Pyrex  
Matraces Volumétricos, Pyrex  
Malla Monil  
Embudo de Filtración, Pyrex  
Cámara Cromatográfica de Elusión  
Tubos Capilares, Kirmax  
Cromatoplasmas de Sílica Gel F<sub>254</sub>,  
Merck  
Caja Petri, Pyrex  
Peroles de Acero Inoxidable  
Pinzas de Disección  
Soporte Universal

### 6.2 Instrumentos

Espectrofotómetro Ultravioleta HP  
Mod. 8453-A  
Cámara de Luz UV Chromato-VUE  
Model OC-20  
Cromatógrafo de Líquidos Waters 1,  
Automático  
Cromatógrafo de Líquidos Water 2,  
Semiautomático  
Potenciómetro Oackton 4500CCM

Termómetro de Líquido en Vidrio  
163TATM  
Agitador Lightnin 140002  
Termohigrometro Digital Taylor  
/365TATM  
Medidor de Punto de Fusión, Fisher-  
Johns  
Balanza Analítica Digital, Santorius BL-  
310, BL-3100

La validación es importante de acuerdo a las *Buenas Prácticas de Fabricación como de Laboratorio*, debido a que todos los métodos analíticos que empleamos deben ser validados y deben satisfacer los requisitos para las aplicaciones analíticas deseadas porque finalmente es el medidor de las características críticas de calidad del producto; si no es confiable, se corre el riesgo de afectar al paciente.<sup>(21,22,28)</sup>

## VI. METODOLOGÍA

### 6.1 Material y Equipo:

Parrilla de Agitación Magnética Thermolyne  
Parrilla de Agitación Fisher Stirring Hotplate  
Estufa lab.-Line de Vacío 3610  
Estufa de estabilidad 65°C J.M Ortiz  
Baño de Ultrasonido BRANSON 5510  
Espátulas de Acero Inoxidable  
Agitador Magnético, Spinbar  
Agitador de Vidrio, Pyrex  
Frascos Viales Transparentes, Pyrex  
Tubos de Ensaye, Pyrex  
Pipetas Graduadas, Pyrex  
Probetas Graduadas, Pyrex  
Pipeta Volumétrica, Pyrex  
Pipetas Pasteur, Pyrex  
Microjeringa Hamilton de 50µl

Perilla de Succión  
Bureta Graduada, Pyrex  
Matraz Erlenmeyer Graduado, Pyrex  
Crisol de Porcelana, Kirmax  
Tubos de Comparación, Pyrex  
Vasos de Precipitado, Pyrex  
Matraces Volumétricos, Pyrex  
Malla Monil  
Embudo de Filtración, Pyrex  
Cámara Cromatográfica de Elusión  
Tubos Capilares, Kirmax  
Cromatoplasmas de Sílica Gel F<sub>254</sub>, Merck  
Caja Petri, Pyrex  
Peroles de Acero Inoxidable  
Pinzas de Disección  
Soporte Universal

### 6.2 Instrumentos

Espectrofotómetro Ultravioleta HP Mod. 8453-A  
Cámara de Luz UV Chromato-VUE Model OC-20  
Cromatógrafo de Líquidos Waters 1, Automático  
Cromatógrafo de Líquidos Water 2, Semiautomático  
Potenciómetro Oackton 4500CCM

Termómetro de Líquido en Vidrio 163TATM  
Agitador Lightnin 140002  
Termohigrometro Digital Taylor /365TATM  
Medidor de Punto de Fusión, Fisher-Johns  
Balanza Analítica Digital, Santorius BL-310, BL-3100

Balanza Analítica Adam Equipment  
ADA120/L  
Refractómetro ERMA ABBE 16985  
Potenciómetro Corning 430  
Equipo de Filtración de Agua para  
HPLC Millipore Simplicity 185

Determinador de Agua Karl Fisher  
Mettler DL18  
Bomba de Vacío Millipore  
Manovacuómetro tipo Bourdon

### 6.3 Reactivos

Agua desmineralizada, RA  
Ácido Acético Glacial, RA  
Metanol, RA  
Benceno, RA  
Alcohol Etilico 96°, RA  
Cloroformo, RA  
Éter, RA  
Tolueno, RA  
Ciclohexano, RA  
Ácido Clorhídrico, RA  
Nitrato de Plomo, RA  
Ácido Perclórico, RA  
Peróxido de Hidrógeno, RA  
Hidróxido de Sodio, RA  
Fosfato Monobásico de Potasio, RA  
Fosfato Dibásico de Potasio, RA  
Fosfato Monobásico de Sodio, RA  
Fosfato Dibásico de Sodio, RA  
Cloruro de Sodio, RA  
Cloruro de Potasio, RA  
Acetato de Amonio, RA  
Hidróxido de Amonio, RA  
Sulfato de Sodio, RA  
Trióxido de Arsénico, RA  
Trietanolamina, RA  
Indicador Cristal Violeta, RA  
Metanol, grado HPLC  
Agua, grado HPLC

## 6.4 Plan de Trabajo

El plan seguido durante el desarrollo del trabajo se muestra a continuación en la figura 1.

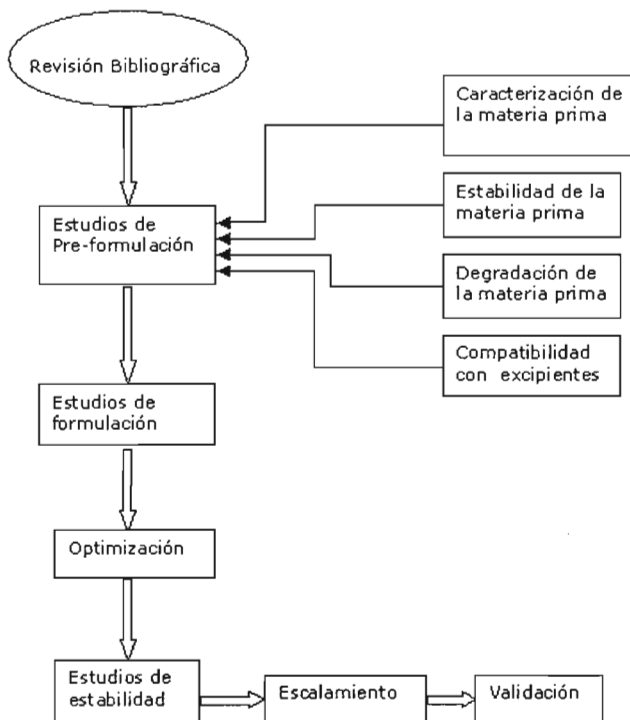


Figura 1: Plan de Trabajo para el Desarrollo de un Nuevo Producto

Este plan de trabajo sólo se desarrolló hasta los estudios de estabilidad.

## 6.5 Análisis del Principio Activo (6,29,30)

- Descripción

Realizar la prueba evaluando el color, olor, sabor y aspecto de la materia prima; comparando con la sustancia de referencia.

- Solubilidad

Realizar la prueba utilizando aproximadamente 50 mg de la materia prima dentro de un tubo de ensaye; adicionar poco a poco en porciones de 0.5 mL el disolvente, agua, etanol (96%), éter y fluido gástrico e intestinal y agitar.

- Ensayo de Identidad

- Espectroscopía IR

Pulverizar 2 mg del principio activo con 300 mg de bromuro de potasio seco, moler cuidadosamente la mezcla, extenderla uniformemente en un disco de acero inoxidable, preparar la sustancia de referencia bajo el mismo procedimiento antes mencionado para la muestra, registrar el espectro en el rango de  $4000\text{ cm}^{-1}$  y  $670\text{ cm}^{-1}$ .

- Determinación de Cloruros

Preparar una solución de la materia prima que contenga 2 mg de ión Cloruro en 2 mL de agua. Acidificar con una solución 2M de Ácido Nítrico. Adicionar 0.4 mL de solución de Nitrato de Plata; agitar, dejar reposar. Se produce un precipitado. Centrifugar. Lavar el precipitado con agua de 1 a 3 mL. Suspender el precipitado en 2 mL de agua y adicionar 1.5 mL de Amonio 10 M.

- Claridad y Color de la Solución

Preparar una solución de la materia prima en agua y una solución de referencia de opalescencia disolviendo 1 g de Sulfato de Hidracina en 100 mL de agua; dejar reposar de 4 a 6 horas. Adicionar 25 mL de la solución anterior a una solución que contenga 2.5 g de Hexamina en 25 mL de agua, mezclar y dejar reposar por 24 horas. Diluir 15 mL de esta solución con agua a un volumen de 1000 mL. La solución de la materia prima en agua es clara, no más intensamente coloreada que la solución de referencia.

- pH

Ajustar previamente el potenciómetro, seleccionar dos soluciones amortiguadoras cuyo intervalo de valores comprenda el esperado de la materia a evaluar. Preparar una solución con la materia prima al 10% p/v en agua desionizada, realizar las lecturas correspondientes.

- Metales Pesados

Preparar una solución con la materia prima al 10% p/v en agua. Adicionar 12 mL de esta solución al tubo de comparación de 50 mL.

Para la preparación de la solución estándar adicionar 1 mL de la solución estándar de plomo a un tubo de comparación y diluir con agua a 10 mL. Adicionar 2 mL de la solución con la materia prima.

Adicionar al tubo de comparación de la muestra, el estándar 2 mL de Buffer de Acetatos pH 3.5, 1.2 mL de Tioacetamida, diluir con agua a 50 mL mezclar y dejar reposar durante 2 minutos, comparar sobre una superficie blanca.



- Sustancias Relacionadas

Solución I: Pesar 25 mg de la materia prima, transferir a un matraz volumétrico de 100 mL, disolver con metanol. Esta solución tiene una concentración al 0.25%.

Solución II: Pesar 10 mg. de la impureza A, transferir a un matraz volumétrico de 200 mL. En el mismo matraz pesar 25 mg de la impureza B, disolver, aforar con metanol. Tomar una alícuota de 1 mL transferirlo a un matraz volumétrico de 100 mL, aforar con metanol. Esta solución tiene una concentración al 0.0005% de la impureza A y 0.00125% de la impureza B.

Solución III: Pesar 10 mg de impureza C, transferir a un matraz volumétrico de 100 mL, disolver, aforar con metanol. Tomar una alícuota de 5 mL y transferir a un matraz volumétrico de 100 mL, aforar con metanol. Esta solución tiene una concentración al 0.00025% de la impureza C.

Solución IV: Pesar 10 mg de la materia prima, transferir a un matraz volumétrico de 100 mL, disolver, aforar con metanol. Tomar una alícuota de 5 mL, transferir a un matraz volumétrico de 100 mL, aforar con metanol. De esta solución tomar una alícuota de 5 mL, transferir a un matraz volumétrico de 100 mL, aforar con metanol. Esta solución tiene una concentración al 0.00025% de la materia prima.

Solución V: Contiene volúmenes iguales de soluciones I, II y III.

Solución A: Preparar una solución reguladora de fosfatos monobásico de potasio 0.01M pH  $3.0 \pm 0.1$  y ajustarlo con ácido ortofosfórico.

Fase móvil: Preparar una solución de metanol - solución reguladora de fosfato monobásico de potasio 0.01M pH  $3.0 \pm 0.1$  (60:40).

Procedimiento: Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales de 20  $\mu$ L de la preparación del estándar y de la preparación de la muestra, registrar los

cromatogramas, medir la respuesta del pico principal. Calcular la cantidad de materia prima en cada una de las soluciones.

- Aminas Primarias

Preparar una solución con la materia prima disolviendo 50 mg en 10 mL de etanol al 96%, adicionar 0.1 mL de ácido clorhídrico, 2 mL de una solución al 5% p/v de 4-dimetilaminobenzaldehído en etanol al 96%.

Preparar 10 mL de la solución de referencia al 0.00005% p/v de ácido 2-aminobenzoico en etanol al 96%. Comparar sobre una superficie blanca.

- Pérdida por Secado

Secar 1 g de la materia prima durante 3 horas a una temperatura de 100°C. La pérdida no es más del 0.5% de su peso.

Residuo a la Ignición: Pesar 1 g de la materia prima en un crisol de porcelana (a peso constante), calentar hasta lograr la combustión total de la muestra, enfriar y humedecer con 1 mL de Ácido Sulfúrico concentrado, incinerar hasta no generar humo blanco, calcinar a  $800^{\circ}\text{C} \pm 25^{\circ}\text{C}$  en mufla hasta que el carbón sea consumido, enfriar en desecador, pesar y calcular el porcentaje del residuo obtenido.

- Valoración

Pesar 0.3 g de la materia prima y transferir a un matraz volumétrico de 250 mL, disolver con 100 mL de ácido acético glacial. Adicionar 3 gotas de indicador cristal violeta SI, titular con ácido perclórico 0.1N hasta el vire del indicador (de púrpura a verde). Efectuar una determinación en blanco. Cada mL de solución de ácido perclórico 0.1N es equivalente a 34.59 mg de materia prima.

- Punto de Fusión

Colocar una muestra de la materia prima en un portaobjetos, posteriormente colocarlo en el medidor de punto de fusión Fisher- Johns, observar hasta fundir y registrar el rango de temperatura obtenido.

#### 6.6 Estabilidad del Principio Activo:

En frascos viales transparentes, colocar 50 mg de materia prima, someter a temperatura ambiente, 65°C, luz, durante un mes. Evaluar los posibles cambios tanto físicos (observación visual) como químicos (CCF); comparar con una muestra de la sustancia de referencia preparada en el momento de realizar la prueba, utilizar como fase móvil Benceno-Ácido Acético Glacial- Metanol (4:1:3). Observar los cambios químicos por medio de una lámpara de luz UV. Reportar cualquier cambio observado durante el estudio.

#### 6.7 Degradación del Principio Activo:

Colocar en frascos viales transparentes, 50 mg de la materia prima, adicionar 5 mL de Hidróxido de Sodio 6N, Ácido Clorhídrico 6N, Peróxido de Hidrógeno al 35% y Agua Desmineralizada según corresponda, someter a 65° C durante un mes. Evaluar los posibles cambios tanto físicos (observación visual) como químicos (CCF), comparar con una muestra de la sustancia de referencia preparada en el momento de realizar la prueba, utilizar como fase móvil Benceno-Ácido Acético Glacial-Metanol (4:1:3). Observar los cambios químicos por medio de una lámpara de luz UV. Reportar cualquier cambio observado durante el estudio.

### 6.8 Compatibilidad con Excipientes:

Colocar en frascos viales transparentes la materia prima y cada uno de los excipientes seleccionados en una proporción 1:1, adicionar agua desmineralizada, mezclar con la materia prima, evaluar en estado sólido y en solución. Colocar a una temperatura de 65° C durante un mes. Reportar cualquier cambio observado durante el estudio. Los excipientes utilizados se muestran en la siguiente tabla:

<b>TABLA IX: Excipientes Utilizados para el Estudio</b>	
Agentes Antimicrobianos	Metilparabeno, Propilparabeno, Ácido benzoico, Imidazolidin, Urea, Benzoato de sodio, Sorbato de potasio, Alcohol bencílico
Solventes	Agua, Alcohol etílico
Cosolventes	Propilenglicol, Glicerina
Agentes Edulcorantes	Sacarina sódica, Sorbitol al 70%
Saborizantes	Menta líquida y sólida
Colorantes	Azul hidrosoluble
Agentes Complejantes	EDTA
Otros Componentes	Bicarbonato de sodio, Polisorbato 20

### 6.9 Estudios de Formulación:

De los datos obtenidos en la etapa de Preformulación, se seleccionó el agente antimicrobiano, el cosolvente, el agente complejante, solventes, y diversos componentes más; realizándose diversas pruebas con cada uno de ellos variando los niveles de acuerdo a las observaciones de cada prueba hasta obtener las 31 fórmulas propuestas para la solución para dosificación por aspersion; las 17 fórmulas propuestas para la solución vaginal. Cada una de las etapas de preformulación indicaron las modificaciones a seguir para obtener una fórmula con las características deseadas para cada una de las soluciones.

Posteriormente se procedió a evaluar el enmascaramiento de sabor para la solución para dosificación por aspersion empleando edulcorantes, así como también el sabor y el color; pero en cambio, para la solución vaginal se procedió a evaluar el agente complejante para evitar la precipitación del principio activo. Para ello se realizó un proceso de optimización de la fórmula final de ambas soluciones, para posteriormente someterlas a pruebas de ciclado térmico, que consiste en, someter la solución a temperaturas extremas de 5° C, 30° C y 40° C y después llevar a cabo estudios de estabilidad acelerada.

6.10 Procedimiento General de Fabricación de la Solución para Dosificación por Aspersion. Se describe a continuación:

- 1) Disolver el principio activo en el 50% de agua del tamaño total del lote. Agitar hasta completar la solubilización.
- 2) Adicionar el edulcorante, agitar durante 10 minutos. (Solución No.1)
- 3) Para la Solución No.2 disolver el agente antimicrobiano en el agente humectante 1; agitar hasta homogenizar.
- 4) Posteriormente incorporar el solvente y el agente humectante 2.
- 5) Adicionar a la solución No.2 poco a poco a la solución No.1 del punto 2; agitar durante 15 minutos.
- 6) Adicionar con agitación constante la solución de colorante al 0.0024% p/v.
- 7) Incorporar el saborizante con agitación continua.
- 8) Medir el pH de la solución el cual debe estar entre 5.0 y 7.0, en caso de ser necesario ajustar el pH; Si se encuentra por arriba de 7.0 ajustar con una solución de ácido clorhídrico 0.1N; si se encuentra por debajo de 5.0 ajustar con solución reguladora de fosfatos pH 6.5.

- 9) Aforar con agua desmineralizada hasta completar el tamaño del lote.
- 10) Llenar los frascos de PVC transparentes con la solución hasta un volumen de 30 mL + 5%.
- 11) Cerrar los frascos con la válvula aspersora.

#### 6.11 Procedimiento General de Fabricación de la Solución Vaginal.

Se describe a continuación:

- 1) Disolver el principio activo en el 50% de agua del tamaño total de lote. Agitar hasta completar la solubilización.
- 2) Adicionar el agente complejante; agitar durante 10 minutos.
- 3) Incorporar el agente antimicrobiano, seguido del agente humectante 1 y el agente humectante 2; agitar durante 20 minutos.
- 4) Filtrar la solución por malla monil.
- 5) Medir el pH de la solución el cual debe estar entre 5.0 y 7.0, en caso de ser necesario ajustar el pH; Si se encuentra por arriba de 7.0 ajustar con ácido clorhídrico 0.1N; si se encuentra por debajo de 5.0 ajustar con solución reguladora de fosfatos pH 6.5.
- 6) Aforar con agua desmineralizada hasta completar el tamaño del lote.
- 7) Llenar los frascos de PVC transparentes con la solución hasta un volumen de 50 mL + 5%.
- 8) Cerrar los frascos con tapa del mismo material pigmentado blanco a presión.

#### 6.12 Pruebas de Ciclado Térmico:

Las pruebas de ciclado térmico (estrés de temperatura) consisten en someter varias formulaciones del nuevo producto, acondicionándolo en el envase primario seleccionado para la venta y determinar cuál es la formulación más estable. Las formulaciones se someten a condiciones de almacenamiento de 5°C, 30°C y 40°C, que deben monitorearse mínimo durante 30 días para ver si se observa algún tipo de cambio, ya sea físico ó químico.

#### 6.13 Estabilidad Acelerada

Según la Norma Oficial Mexicana SSA NOM-073-SSA-1-1993, Estabilidad de Medicamentos; se deben fabricar 3 lotes pilotos bajo las mismas condiciones de manera individual con la fórmula optimizada, acondicionando cada una de las soluciones en el envase primario que se pretenda utilizar para su presentación en el mercado, deben considerarse aquellas características que pudieran afectar la estabilidad del mismo y someterse los 3 lotes pilotos bajo las siguientes condiciones:

✚ 40° C

✚ 30° C

El análisis de muestreo se realiza en cuatro tiempos (al inicio, 30, 60 y a los 90 días) evaluándose las siguientes determinaciones para ambas soluciones: Descripción, pH, Sustancias Relacionadas, Valoración, Límites microbianos y Hermeticidad.

## VII. RESULTADOS

### 7.1 Análisis del Principio Activo:

En la siguiente tabla se muestran los resultados de los análisis determinados para la materia prima del anestésico local, antiséptico y antiinflamatorio.

<b>TABLA X: Resultados del Análisis para la Materia Prima del Anestésico Local, Antiséptico y Antiinflamatorio.</b>		
<b>DETERMINACIÓN</b>	<b>ESPECIFICACIÓN</b>	<b>RESULTADO</b>
<b>DESCRIPCIÓN</b>	Polvo blanco cristalino	Cumple
<b>SOLUBILIDAD</b>	Muy soluble en agua, soluble en etanol (96%) y en cloroformo, prácticamente insoluble en éter.	Soluble en agua, etanol (96%) y en cloroformo, e insoluble en éter.
<b>ENSAYOS DE IDENTIDAD</b>	A: El espectro de absorción IR de la muestra concuerda con el espectro de referencia. B: Cloruros. Se produce la reacción característica de cloruros. C: Claridad y color de la solución. Clara y no más intensamente coloreada que la solución de Ref.	A: Cumple (Ver Anexo 1)  B: Reacción Positiva  C: Cumple
<b>pH</b>	Entre 4.0 y 5.5 (solución al 10% p/v)	4.36
<b>METALES PESADOS</b>	No más de 10ppm	Menor a 10ppm
<b>SUSTANCIAS RELACIONADAS</b>	Impureza A: No más de 0.2% Impureza B: No más de 0.5% Impureza C: No más de 0.1%	Impureza A: No detectada Impureza B: No detectada Impureza C: No detectada
<b>AMINAS PRIMARIAS</b>	El color amarillo no es más intenso que la solución de Ref.	El color amarillo no es más intenso que la solución de Ref.
<b>PÉRDIDA POR SECADO</b>	No más del 0.5%	0.23%
<b>RESIDUOS A LA IGNICIÓN</b>	No más del 0.1%	0.050%
<b>VALORACIÓN</b>	99.0-101.0%	99.9%



7.2 Estabilidad y Degradación del principio activo:

<b>TABLA XI: Estabilidad y Degradación de la Materia Prima del Anestésico Local, Antiséptico y Antiinflamatorio después de un mes de ser sometido a 65° C en polvo (Sistema de elución Benceno-Ácido acético-Metanol 4:1:3).</b>				
CONDICIÓN	FÍSICA	QUÍMICA	Rf	Rf ESTÁNDAR
<b>Luz / Temperatura Ambiente</b>	Polvo blanco cristalino, sin humedad.	----	0.7	0.7
<b>Temperatura de 65° C en polvo</b>	Polvo blanco cristalino, sin humedad.	----	0.7	0.7

++++= Cambio en la placa cromatográfica. ----= Sin cambio en la placa cromatográfica.

En lo que respecta a la degradación y estabilidad de la materia prima a 65° C en solución acuosa, en presencia de peróxido de hidrógeno a temperatura ambiente y HCl 6N a 65° C, las muestras al inicio no presentaron coloración pero después cambiaron considerablemente, así como en NaOH 6N a temperatura ambiente desde el inicio se observó la formación de dos fases y en NaOH 6N a 65° C la presencia de turbidez.

**TABLA XII: Estabilidad y Degradación de la Materia Prima del Anestésico Local, Antiséptico y Antiinflamatorio después de un mes de ser sometido a 65° C en Solución Acuosa (Sistema de elución Benceno-Ácido acético-Metanol 4:1:3).**

CONDICIÓN	FÍSICA	QUÍMICA	Rf	Rf ESTÁNDAR
<b>Luz/H<sub>2</sub>O/ Temperatura Ambiente</b>	Líquido transparente e incoloro.	----	0.7	0.7
<b>H<sub>2</sub>O a 65° C</b>	Líquido transparente e incoloro.	----	0.7	0.7
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 35% a Temperatura Ambiente</b>	Líquido de color amarillo pálido, transparente con aroma picante	++++	0.4	0.7
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 35% a 65° C</b>	Líquido transparente e incoloro.	++++	0.5	0.7
<b>NaOH 6N a Temperatura ambiente</b>	La materia prima se solubiliza parcialmente, se forman 2 fases.	++++	0.6	0.7
<b>NaOH 6N a 65° C</b>	Líquido turbio, la materia prima se solubiliza parcialmente.	++++	0.6	0.7
<b>HCl 6N a Temperatura ambiente</b>	Líquido transparente e incoloro.	++++	0.2	0.7
<b>HCl 6N a 65° C</b>	Líquido de color azul claro.	++++	0.3	0.7

++++= Cambio en la placa cromatográfica. ----= Sin cambio en la placa cromatográfica.

### 7.3 Compatibilidad del principio activo con excipientes:

#### Agentes Antimicrobianos:

En lo que respecta a la compatibilidad de la materia prima en presencia del agente antimicrobiano ácido benzoico, las muestras a temperatura de 65° C son solubles; a temperatura ambiente precipitan en forma de cristales; con el alcohol bencílico las muestras al inicio se tornaron de color blancas, turbias y aceitosas.

<b>TABLA XIII: Compatibilidad de la Materia Prima del Anestésico Local, Antiséptico y Antiinflamatorio con Agentes Antimicrobianos después de un mes de ser sometido a 65° C en Solución Acuosa (Sistema de elución Benceno-Ácido acético glacial-Metanol 4:1:3).</b>				
CONDICIÓN	FÍSICA	QUÍMICA	Rf	Rf ESTÁNDAR
<b>Metilparabeno</b>	Líquido transparente e incoloro.	----	0.7	0.7
<b>Propilparabeno</b>	Líquido transparente e incoloro.	----	0.7	0.7
<b>Benzoato de Sodio</b>	Líquido transparente e incoloro.	----	0.7	0.7
<b>Ácido Benzoico</b>	Líquido incoloro.	++++	0.6	0.7
<b>Sorbato de Potasio</b>	Líquido de color amarillo-café transparente.	----	0.6	0.7
<b>Imidazolidin Urea</b>	Líquido transparente e incoloro.	----	0.7	0.7
<b>Alcohol Bencílico</b>	Líquido de color blanco turbio con precipitado aceitoso de color café obscuro.	++++	0.7	0.7

++++= Cambio en la placa cromatográfica. ----= Sin cambio en la placa cromatográfica.

Cosolventes:

En la compatibilidad de la materia prima y el cosolvente no se observó ningún cambio desde el inicio.

**TABLA XIV: Compatibilidad de la Materia Prima del Anestésico Local, Antiséptico y Antiinflamatorio con Cosolventes después de un mes de ser sometidos a 65° C en polvo (Sistema de elución Benceno-Ácido acético glacial-Metanol 4:1:3).**

CONDICIÓN	FÍSICA	QUÍMICA	Rf	Rf ESTÁNDAR
<b>Propilenglicol</b>	Líquido oleoso e incoloro.	----	0.6	0.7

++++= Cambio en la placa cromatográfica ----= Sin cambio en la placa cromatográfica.

Solventes y Agentes Complejantes:

La materia prima no mostró incompatibilidad con los solventes y el agente complejante.

**TABLA XV: Compatibilidad de la Materia Prima del Anestésico Local, Antiséptico y Antiinflamatorio con excipientes después de un mes de ser sometidos a 65° C en Solución Acuosa (Sistema de elución Benceno-Ácido acético glacial-Metanol 4:1:3).**

CONDICIÓN	FÍSICA	QUÍMICA	Rf	Rf ESTÁNDAR
<b>Metanol</b>	Líquido incoloro transparente, la materia prima se solubiliza parcialmente.	----	0.7	0.7
<b>Alcohol etílico</b>	Líquido incoloro y transparente.	----	0.7	0.7
<b>EDTA</b>	Líquido incoloro y transparente.	----	0.7	0.7

++++= Cambio en la placa cromatográfica. ----= Sin cambio en la placa cromatográfica.

Agentes Edulcorantes, Sabores y Colorantes:

En la compatibilidad de la materia prima con los agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes no se observó incompatibilidad desde el inicio.

<b>TABLA XVI: Compatibilidad de la Materia Prima del Anestésico Local, Antiséptico y Antiinflamatorio con excipientes después de un mes de ser sometidos a 65° C en Solución Acuosa (Sistema de elución Benceno-Ácido acético glacial-Metanol 4:1:3).</b>				
CONDICIÓN	FÍSICA	QUÍMICA	Rf	Rf ESTÁNDAR
<b>Sacarina Sódica</b>	Líquido de color blanco con opalescencia.	----	0.7	0.7
<b>Sorbitol al 70%</b>	Líquido incoloro de consistencia espesa.	----	0.7	0.7
<b>Glicerina</b>	Líquido incoloro y transparente.	----	0.6	0.7
<b>Sabor Menta Líquida</b>	Líquido incoloro y viscoso, con olor a menta.	----	0.7	0.7
<b>Sabor Menta Sólida</b>	Líquido transparente e incoloro, con olor a menta.	----	0.7	0.7
<b>Colorante Hidrosoluble Azul</b>	Líquido de color azul marino.	----	0.7	0.7

++++= Cambio en la placa cromatográfica ----= Sin cambio en la placa cromatográfica.

Otros Componentes:

La materia prima resultó incompatible desde el inicio con el bicarbonato de sodio y en caso contrario compatible con el polisorbato 20.

<b>TABLA XVII: Compatibilidad de la Materia Prima del Anestésico Local, Antiséptico y Antiinflamatorio con excipientes después de un mes de ser sometidos a 65° C en Solución Acuosa (Sistema de elución Benceno-Ácido acético glacial-Metanol 4:1:3).</b>				
CONDICIÓN	FÍSICA	QUÍMICA	Rf	Rf ESTÁNDAR
<b>Bicarbonato de Sodio</b>	Líquido opaco, formado por 2 fases, una oleosa y una acuosa.	----	0.4	0.7
<b>Polisorbato 20</b>	Líquido de color amarillo claro.	----	0.6	0.7

++++= Cambio en la placa cromatográfica. ----= Sin cambio en la placa cromatográfica.

#### 7.4 Estudios de Formulación:

Para la solución para dosificación por aspersión primero se procedió a evaluar el rango de concentración del edulcorante, a continuación se muestran las formulaciones propuestas:

COMPONENTES	No. DE FORMULACIONES (%p/v)					
	1	2	3	4	5	6
Materia Prima	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
Glicerina	15.0	20.0	----	----	----	----
Sorbitol al 70%	----	----	15.00	20.00	35.00	50.00
Metilparabeno	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20
Alcohol Etílico 96%	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
Polisorbato 20	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50
Agua c.b.p	100mL	100m L	100m L	100mL	100mL	100mL

----Ausencia del excipiente en la formulación.

De las formulaciones anteriores la formulación No. 6 es la que resultó con mejores características.

**TABLA XIX: Formulaciones Propuestas para Evaluar la Concentración del Solvente de la Solución para Dosificación por Aspersión de la Materia Prima del Anestésico Local, Antiséptico y Antiinflamatorio.**

COMPONENTES	No. DE FORMULACIONES (%p/v)				
	8	9	10	11	12
Materia Prima	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
Sorbitol al 70%	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00
Metilparabeno	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20
Alcohol Etilico 96%	5.00	8.00	10.00	15.00	12.50
Polisorbato 20	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50
Agua c.b.p	100mL	100mL	100mL	100mL	100mL

----Ausencia del excipiente en la formulación

De las formulaciones anteriores la formulación No. 12 es la que resultó con mejores características.

Una vez evaluada la concentración del solvente se procedió a evaluar la concentración del saborizante, partiendo de la última formulación anterior. Las formulaciones propuestas se muestran a continuación:



**TABLA XX: Formulaciones Propuestas para Evaluar la Concentración del Saborizante de la Solución para Dosificación por Aspersión de la Materia Prima del Anestésico Local, Antiséptico y Antiinflamatorio.**

COMPONENTES	No. DE FORMULACIONES (%p/v)				
	13	14	15	16	17
Materia Prima	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
Sorbitol al 70%	50.0	50.00	50.00	50.00	50.00
Metilparabeno	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20
Alcohol Etilico 96%	12.50	12.50	12.50	12.50	12.50
Polisorbato 20	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50
Sabor Menta Líquido	0.10	----	0.25	0.50.	0.20
Sabor Menta Sólida	----	0.10	----	----	----
Agua c.b.p	100mL	100mL	100mL	100mL	100mL

----Ausencia del excipiente en la formulación

Después de haber sido evaluada la concentración del saborizante, resultó una solución turbia (17) con el sabor menta líquida, por lo que se procedió a evaluar la concentración del cosolvente para eliminar la turbidez de la solución. Las formulaciones propuestas se muestran enseguida:

**TABLA XXI: Formulaciones Propuestas para Evaluar la Concentración del Cosolvente de la Solución para Dosificación por Aspersión de la Materia Prima del Anestésico Local, Antiséptico y Antiinflamatorio.**

COMPONENTES	No. DE FORMULACIONES (%p/v)	
	18	19
Materia Prima	0.15	0.15
Sorbitol al 70%	50.00	50.00
Metilparabeno	0.20	0.20
Alcohol Etílico 96%	12.50	12.50
Polisorbato 20	0.50	0.50
Propilenglicol	0.20	0.40
Sabor Menta	0.20	0.20
Agua c.b.p	100mL	100mL

---Ausencia del excipiente en la formulación

Una vez ajustadas las diferentes concentraciones de cada uno de los excipientes, se procedió a ajustar el pH de la solución con una solución reguladora de fosfato pH 6.5 y a cuantificar la cantidad utilizada hasta tener un pH óptimo de la solución para dosificación por aspersión.

Por último se realizó la adición del colorante, para obtener el color deseado de la solución para dosificación por aspersión; para ello previamente se realizaron pruebas del color azul hasta obtener la mejor concentración que sería adicionada a la formulación No 19.

**TABLA XXII: Formulaciones Propuestas para Evaluar la Concentración del Colorante de la Solución para Dosificación por Aspersión de la Materia Prima del Anestésico Local, Antiséptico y Antiinflamatorio.**

COMPONENTES	No. DE FORMULACIONES (%p/v)
	20
Materia Prima	0.15
Sorbitol al 70%	50.00
Metilparabeno	0.20
Alcohol Etilico 96%	12.50
Polisorbato 20	0.50
Propilenglicol	0.20
Sabor Menta	0.20
Colorante Azul CNP-036 en solución al 0.0024%	6.0
Agua c.b.p	100mL

----Ausencia del excipiente en la formulación

Después de haber realizado las formulaciones anteriores para evaluar las concentraciones de cada uno de los excipientes, se observó que la solución, al agitarse vigorosamente, presentó una turbidez de apariencia oleosa; por lo tanto, se procedió a reformular e investigar qué problemas lo originaban, encontrando que al adicionar el edulcorante sorbitol al 70% y el cosolvente propilenglicol, éstos resultaron incompatibles en solución, por lo que a continuación se muestran las formulaciones propuestas.

**TABLA XXIII: Formulaciones Propuestas para Evaluar la Concentración del Edulcorante y el Cosolvente de la Solución para Dosificación por Aspersión de la Materia Prima del Anestésico Local, Antiséptico y Antiinflamatorio.**

COMPONENTES	No. DE FORMULACIONES (%p/v)					
	21	22	23	24	25	26
Materia Prima	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
Sorbitol al 70%	50.00	50.00	50.00	25.00	----	30.00
Sacarina Sódica	----	----	----	----	----	----
Metilparabeno	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20
Alcohol Etilico 96%	12.50	12.50	12.50	12.50	12.50	12.50
Polisorbato 20	0.50	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Propilenglicol	----	----	0.20	0.20	0.20	0.20
Sabor Menta	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20
Colorante Azul CNP-036 en solución al 0.0024%	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
Agua c.b.p	100mL	100mL	100mL	100mL	100mL	100mL

----Ausencia del excipiente en la formulación

**TABLA XXIV: Formulaciones Propuestas para Evaluar la Concentración del Edulcorante y el Cosolvente de la Solución para Dosificación por Aspersión de la Materia Prima del Anestésico Local, Antiséptico y Antiinflamatorio.**

COMPONENTES	No. DE FORMULACIONES (%p/v)				
	27	28	29	30	31
Materia Prima	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
Sorbitol al 70%	35.00	40.00	45.00	----	----
Sacarina Sódica	----	----	----	0.15	0.10
Metilparabeno	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20
Alcohol Etílico 96%	12.50	12.50	12.50	12.50	12.50
Polisorbato 20	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Propilenglicol	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20
Sabor Menta	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20
Colorante Azul CNP-036 en solución al 0.0024%	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
Agua c.b.p	100mL	100mL	100mL	100mL	100mL

----Ausencia del excipiente en la formulación

Después de reformular, se obtuvo la formulación No.31 en la cual ya no se presentó turbidez, por consiguiente, tampoco incompatibilidades con los excipientes.

Para la solución vaginal primero se procedió a evaluar la concentración del agente antimicrobiano. A continuación se muestran las formulaciones propuestas:

**TABLA XXV: Formulaciones Propuestas para Evaluar la Concentración del Agente Antimicrobiano de la Solución Vaginal de la Materia Prima del Anestésico Local, Antiséptico y Antiinflamatorio.**

COMPONENTES	No. DE FORMULACIONES (%p/v)		
	1	2	3
Materia Prima	5.00	5.00	5.00
Metilparabeno	0.18	0.18	0.20
Propilparabeno	0.10	0.10	0.10
Propilenglicol	10.0	----	5.0
Agua c.b.p	100mL	100mL	100mL

----Ausencia del excipiente en la formulación.

Con las formulaciones anteriores se observó precipitado, por lo que se procedió a buscar un agente tensoactivo y un cosolvente para estabilizar la solución vaginal.

Las formulaciones propuestas se muestran a continuación:

**TABLA XXVI: Formulaciones Propuestas para Evaluar la Concentración del Agente Tensoactivo y del Cosolvente de la Solución Vaginal de la Materia Prima del Anestésico Local, Antiséptico y Antiinflamatorio.**

COMPONENTES	No. DE FORMULACIONES (%p/v)			
	4	5	6	7
Materia Prima	5.00	5.00	5.00	5.00
Metilparabeno	0.20	0.20	0.20	0.20
Propilparabeno	0.10	0.10	0.10	0.10
Propilenglicol	5.00	5.00	5.00	10.00
Polisorbato 20	2.00	2.00	1.00	2.00
Agua c.b.p	100mL	100mL	100mL	100mL

----Ausencia del excipiente en la Formulación.

Una vez elaboradas estas, se siguió observando la precipitación de cristales; por lo tanto, se realizaron nuevamente formulaciones para evaluar a otros agentes antimicrobianos y se muestran a continuación:

**TABLA XXVII: Formulaciones Propuestas para Evaluar la Concentración del Agente Antimicrobiano de la Solución Vaginal de la Materia Prima del Anestésico Local, Antiséptico y Antiinflamatorio.**

COMPONENTES	No. DE FORMULACIONES (%p/v)					
	8	9	10	11	12	13
Materia Prima	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
Propilenglicol	15.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00
Polisorbato 20	----	----	2.00	2.00	2.00	2.00
Benzoato de Sodio	0.02	0.50	----	----	----	----
Imidazolidin Urea	----	----	0.03	5.00	----	----
Ácido Benzoico	----	----	----	----	0.10	0.20
Agua c.b.p	100mL	100mL	100mL	100mL	100mL	100mL

---Ausencia del excipiente en la formulación.

En éstas aún no se lograba estabilizar la solución vaginal, por lo que se propuso un agente complejante, junto con otros agentes antimicrobianos, para evitar la precipitación. A continuación se muestran las formulaciones:

**TABLA XXVIII: Formulaciones Propuestas para Evaluar la Concentración del Agente Complejante de la Solución Vaginal de la Materia Prima del Anestésico Local, Antiséptico y Antiinflamatorio.**

COMPONENTES	No. DE FORMULACIONES (%p/v)			
	14	15	16	17
Materia Prima	5.00	5.00	5.00	5.00
Benzoato de Sodio	0.02	0.02	----	----
Imidazolidin Urea	----	----	0.03	0.03
EDTA Disódico	0.03	0.08	0.08	0.03
Propilenglicol	10.00	10.00	10.00	10.00
Polisorbato 20	----	----	2.00	2.00
Agua c.b.p	100mL	100mL	100mL	100mL

----Ausencia del excipiente en la formulación.

Finalmente se evitó la precipitación de cristales con las 2 últimas formulaciones, ajustando el pH con la solución reguladora de fosfatos pH 6.5.

#### 7.5 Optimización:

Después de haber realizado un exhaustivo trabajo en la formulación, se obtuvo una fórmula final de cada una de las soluciones para mejorar las características de la forma farmacéutica desarrollada, así como su proceso de manufactura. Dicha formulación se muestra en la siguiente tabla:



**TABLA XXIX: Formulación Optimizada de la Solución para Dosificación por Aspersión.**

COMPONENTE	g/mL
Materia Prima	0.0015
Sacarina Sódica	0.0010
Metilparabeno	0.0020
Alcohol Etilico 96%	0.1250
Carnacel Tween 20	0.0100
Propilenglicol	0.0020
Sabor Menta Líquida	0.0020
Solución de Colorante Azul al 0.0024%	0.0600
Agua c.b.p	1mL

**TABLA XXX: Formulación Optimizada de la Solución Vaginal.**

COMPONENTE	g/mL
Materia Prima	0.0500
Imidazolidin Urea	0.0003
EDTA Disódico	0.0008
Propilenglicol	0.1000
Carnacel Tween 20	0.0200
Agua c.b.p	1mL

Estas últimas formulaciones se fabricaron para cada uno de los lotes pilotos (3 para cada formulación) de manera individual y después se sometieron a estudios de estabilidad acelerada.

#### 7.6 Ciclado Térmico:

Las últimas formulaciones obtenidas mediante la optimización fueron sometidas a pruebas de ciclado térmico para determinar si ambas resisten el choque térmico, empleando temperaturas de 5° C, 30° C y 40° C durante 30 días. Ambas soluciones se sometieron en su respectivo empaque individual (frascos de PVC) en el cual pretende salir a la venta y se evaluaron diariamente las siguientes características físicas y químicas: apariencia, pH, sabor y olor para la solución para dosificación por aspersion; apariencia y pH para la solución vaginal.

#### 7.7 Estabilidad Acelerada:

En las siguientes tablas se muestran los resultados obtenidos en la estabilidad acelerada realizados para los tres lotes pilotos de cada una de las soluciones.

**TABLA XXXI: Resultados de Análisis para los Lotes Pilotos de la Solución para Dosificación por Aspersión.**

Producto: Solución para dosificación por Aspersión	No. de Lote del P.A: 300160702	Fecha de Fabricación: 15-Diciembre-2002
Forma Farmacéutica: Solución	Proveedor del P.A: Dolder AG	Inicio del Estudio: 17-Diciembre-2002
No. de Lote: 3B121	Envase Primario: Frasco de PVC transparente	Término del Estudio: 17-Marzo-2003
Tamaño de Lote: 1.5 L	Cierre: Válvula Aspersora	Temperatura de Almacenaje: 40°C ± 5° C

DETERMINACIÓN	ESPECIFICACIÓN	INICIAL	30 DÍAS	60 DÍAS	90 DÍAS
Descripción	Solución transparente de color azul, con olor y sabor a menta y clavo, libre de partículas y material extraño.	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Sustancias Relacionadas	No más de 1.0 %	0.06 %	--	---	0.07 %
pH	Entre 5.0 y 7.0	5.68	5.74	5.98	6.03
Valoración	92.5% - 107.5% (41.6-48.4mg/30mL)	97.98 % 44.1mg/30mL	96.19 % 43.3mg/30mL	98.89 % 44.5mh/30mL	96.39% 43.4mg/30mL
Úmites Microbianos	No más de 100UFC/mL de mesófilos aerobios No más de 10UFC/mL de hongos y levaduras Ausente de E. coli Ausente de Salmonella Ausente de P. aeruginosa Ausente de S. aureus	Menos de 100UFC/mL de mesófilos aerobios No más de 10UFC/mL de hongos y levaduras Ausente de microorganismos patógenos	--	---	Menos de 100UFC/mL de mesófilos aerobios No más de 10UFC/mL de hongos y levaduras Ausente de microorganismos patógenos
Hermeticidad	0 frascos de 10	0 frascos de 10	0 frascos de 10	0 frascos de 10	0 frascos de 10

FECHA DE EMISIÓN:	20-Marzo-03	APROBADO:
-------------------	-------------	-----------

<b>TABLA XXXII: Resultados de Análisis para los Lotes Pilotos de la Solución para Dosificación por Aspersión.</b>		
Producto: Solución para dosificación por Aspersión	No. de Lote del P.A: 300160702	Fecha de Fabricación: 15-Diciembre-2002
Forma Farmacéutica: Solución	Proveedor del P.A: Dolder AG	Inido del Estudio: 17-Diciembre-2002
No. de Lote: 3B121	Envase Primario: Frasco de PVC transparente	Término del Estudio: 17-Marzo-2003
Tamaño de Lote: 1.5 L.	Cierre: Válvula Aspersora	Temperatura de Almacenaje: 30°C ± 5° C

DETERMINACIÓN	ESPECIFICACIÓN	INICIAL	30 DÍAS*	60 DÍAS*	90 DÍAS
Descripción	Solución transparente de color azul, con olor y sabor a menta y clavo, libre de partículas y material extraño.	Cumple	---	---	Cumple
Sustancias Relacionadas	No más de 1.0 %	0.06 %	---	---	---
pH	Entre 5.0 y 7.0	5.68	---	---	5.88
Valoración	92.5% - 107.5% (41.6-48.4mg/30mL)	97.98 % 44.1mg/30mL	---	---	98.87 % 44.5mg/30mL
Límites Microbianos	No más de 100UFC/mL de mesófilos aerobios No más de 10UFC/mL de hongos y levaduras Ausente de E. coli Ausente de Salmonella Ausente de P. aeruginosa Ausente de S. aureus	Menos de 100UFC/mL de mesófilos aerobios No más de 10UFC/mL de hongos y levaduras Ausente de microorganismos patógenos	---	---	100UFC/mL de mesófilos aerobios No más de 10UFC/mL de hongos y levaduras Ausente de microorganismos patógenos
Hermeticidad	0 frascos de 10	0 frascos de 10	0 frascos de 10	0 frascos de 10	0 frascos de 10

<b>FECHA DE EMISIÓN:</b>	20-Marzo-03	<b>APROBADO:</b>
--------------------------	-------------	------------------

\*No se determinaron los análisis a los 30 y 60 días como lo especifica la norma por política Interna de la empresa.

TABLA XXXIII: Resultados de Análisis para los Lotes Pilotos de la Solución para Dosificación por Aspersión.		
Producto: Solución para dosificación por Aspersión	No. de Lote del P.A: 300160702	Fecha de Fabricación: 15-Diciembre-2002
Forma Farmacéutica: Solución	Proveedor del P.A: Dolder AG	Inicio del Estudio: 17-Diciembre-2002
No. de Lote: 3B122	Envase Primario: Frasco de PVC	Término del Estudio: 17-Marzo-2003
Tamaño de Lote: 1.5 l.	Cierre: Válvula Aspersora	Temperatura de Almacenaje: 40°C ± 5° C

DETERMINACIÓN	ESPECIFICACIÓN	INICIAL	30 DÍAS	60 DÍAS	90 DÍAS
Descripción	Solución transparente de color azul, con olor y sabor a menta y clavo, libre de partículas y material extraño.	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Sustancias Relacionadas	No más de 1.0 %	0.06%	--	--	0.07%
pH	Entre 5.0 y 7.0	5.75	5.78	5.84	5.86
Valoración	92.5% - 107.5% (41.6-48.4mg/30mL)	98.55% 44.3mg/30mL	97.57% 43.9mg/30mL	96.61% 43.5mg/30mL	98.38% 44.3mg/30mL
Límites Microbianos	No más de 100UFC/mL de mesófilos aerobios No más de 10UFC/mL de hongos y levaduras Ausente de E. coli Ausente de Salmonella Ausente de P. aeruginosa Ausente de S. aureus	Menos de 100UFC/mL de mesófilos aerobios No más de 10UFC/mL de hongos y levaduras Ausente de microorganismos patógenos	—	—	Menos de 100UFC/mL de mesófilos aerobios No más de 10UFC/mL de hongos y levaduras Ausente de microorganismos patógenos
Hermeticidad	0 frascos de 10	0 frascos de 10	0 frascos de 10	0 frascos de 10	0 frascos de 10

FECHA DE EMISIÓN:	20-Marzo-03	APROBADO:
-------------------	-------------	-----------

**TABLA XXXIV: Resultados de Análisis para los Lotes Pilotos de la Solución para Dosificación por Aspersión.**

Producto: Solución para dosificación por Aspersión	No. de Lote del P.A: 300160702	Fecha de Fabricación: 15-Diciembre-2002
Forma Farmacéutica: Solución	Proveedor del P.A: Dolder AG	Inicio del Estudio: 17-Diciembre-2002
No. de Lote: 3B122	Envase Primario: Frasco de PVC	Término del Estudio: 17-Marzo-2003
Tamaño de Lote: 1.5 L	Cierre: Válvula Aspersora	Temperatura de Almacenaje: 30°C ± 5° C

DETERMINACIÓN	ESPECIFICACIÓN	INICIAL	30 DÍAS	60 DÍAS	90 DÍAS
Descripción	Solución transparente de color azul, con olor y sabor a menta y clavo, libre de partículas y material extraño.	Cumple	---	---	Cumple
Sustancias Relacionadas	No más de 1.0 %	0.06%	---	---	---
pH	Entre 5.0 y 7.0	5.75	---	---	5.80
Valoración	92.5% – 107.5% (41.6-48.4mg/30mL)	98.55% 44.3mg/30mL	---	---	99.87% 44.9mg/30mL
Límites Microbianos	No más de 100UFC/mL de mesófilos aerobios No más de 10UFC/mL de hongos y levaduras Ausente de E. coli Ausente de Salmonella Ausente de P. aeruginosa Ausente de S. aureus	Menos de 100UFC/mL de mesófilos aerobios No más de 10UFC/mL de hongos y levaduras Ausente de microorganismos patógenos	---	---	Menos de 100UFC/mL de mesófilos aerobios No más de 10UFC/mL de hongos y levaduras Ausente de microorganismos patógenos
Hermeticidad	0 frascos de 10	0 frascos de 10	0 frascos de 10	0 frascos de 10	0 frascos de 10

FECHA DE EMISIÓN:	20-Marzo-03	APROBADO:
-------------------	-------------	-----------

\*No se determinaron los análisis a los 30 y 60 días como lo especifica la norma por política interna de la empresa.

<b>TABLA XXXV: Resultados de Análisis para los Lotes Pilotos de la Solución para Dosificación por Aspersión.</b>		
Producto: Solución para dosificación por Aspersión	No. de Lote del P.A: 300160702	Fecha de Fabricación: 15-Diciembre-2002
Forma Farmacéutica: Solución	Proveedor del P.A: Dolder AG	Inicio del Estudio: 17-Diciembre-2002
No. de Lote: 3B123	Envase Primario: Frasco de PVC	Término del Estudio: 17-Marzo-2003
Tamaño de Lote: 1.5 L	Cierre: Válvula Aspersora	Temperatura de Almacenaje: 40°C ± 5° C

DETERMINACIÓN	ESPECIFICACIÓN	INICIAL	30 DÍAS	60 DÍAS	90 DÍAS
Descripción	Solución transparente de color azul, con olor y sabor a menta y clavo, libre de partículas y material extraño.	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Sustancias Relacionadas	No más de 1.0 %	0.06%	---	---	0.10%
pH	Entre 5.0 y 7.0	5.92	4.88	5.92	5.94
Valoración	92.5% – 107.5% (41.6-48.4mg/30mL)	102.64% 46.2mg/30mL	100.78% 45.4mg/30mL	102.60% 46.2mg/30mL	102.24% 46.0mg/30mL
Límites Microbianos	No más de 100UFC/mL de mesófilos aerobios No más de 10UFC/mL de hongos y levaduras Ausente de E. coli Ausente de Salmonella Ausente de P. aeruginosa Ausente de S. aureus	Menos de 100UFC/mL de mesófilos aerobios No más de 10UFC/mL de hongos y levaduras Ausente de microorganismos patógenos	---	---	Menos de 100UFC/mL de mesófilos aerobios No más de 10UFC/mL de hongos y levaduras Ausente de microorganismos patógenos
Hermeticidad	0 frascos de 10	0 frascos de 10	0 frascos de 10	0 frascos de 10	0 frascos de 10

FECHA DE EMISIÓN:	20-Marzo-03	APROBADO:
-------------------	-------------	-----------

<b>TABLA XXXVI: Resultados de Análisis para los Lotes Pilotos de la Solución para Dosificación por Aspersión.</b>		
Producto: Solución para dosificación por Aspersión	No. de Lote del P.A: 300160702	Fecha de Fabricación: 15-Diciembre-2002
Forma Farmacéutica: Solución	Proveedor del P.A: Dolder AG	Inicio del Estudio: 17-Diciembre-2002
No. de Lote: 3B123	Envase Primario: Frasco de PVC	Término del Estudio: 17-Marzo-2003
Tamaño de Lote: 1.5 L	Cierre: Válvula Aspersora	Temperatura de Almacenaje: 30°C ± 5° C

DETERMINACIÓN	ESPECIFICACIÓN	INICIAL	30 DÍAS	60 DÍAS	90 DÍAS
Descripción	Solución transparente de color azul, con olor y sabor a menta y clavo, libre de partículas y material extraño.	Cumple	---	---	Cumple
Sustancias Relacionadas	No más de 1.0 %	0.06%	---	---	0.10%
pH	Entre 5.0 y 7.0	5.92	---	---	5.94
Valoración	92.5% – 107.5% (41.6-48.4mg/30mL)	102.64% 46.2mg/30mL	---	---	103.13% 46.4mg/30mL
Límites Microbianos	No más de 100UFC/mL de mesófilos aerobios No más de 10UFC/mL de hongos y levaduras Ausente de E. coli Ausente de Salmonella Ausente de P. aeruginosa Ausente de S. aureus	Menos de 100UFC/mL de mesófilos aerobios No más de 10UFC/mL de hongos y levaduras Ausente de microorganismos patógenos	---	---	Menos de 100UFC/mL de mesófilos aerobios No más de 10UFC/mL de hongos y levaduras Ausente de microorganismos patógenos
Hermeticidad	0 frascos de 10	0 frascos de 10	0 frascos de 10	0 frascos de 10	0 frascos de 10

FECHA DE EMISIÓN:	20-Marzo-03	APROBADO:
-------------------	-------------	-----------

\*No se determinaron los análisis a los 30 y 60 días como lo especifica la norma por política interna de la empresa.



TABLA XXXVII: Resultados de Análisis para los Lotes Pilotos de la Solución Vaginal.		
Producto: Solución Vaginal	No. de Lote del P.A: 300160702	Fecha de Fabricación: 03-Marzo-2003
Forma Farmacéutica: Solución	Proveedor del P.A: Dolder AG	Inicio del Estudio: 6-Marzo-2003
No. de Lote: 3C195	Envase Primario: Frasco de PVC	Término del Estudio: 6-Junio-2003
Tamaño de Lote: 2.5 L	Cierre: Tapa del mismo material pigmentado blanco	Temperatura de Almacenaje: 40°C ± 5° C

DETERMINACIÓN	ESPECIFICACIÓN	INICIAL	30 DÍAS	60 DÍAS	90 DÍAS
Descripción	Solución transparente, incolora, inodora, libre de partículas y material extraño.	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Sustancias Relacionadas	No más de 0.2 %	0.06%	--	--	0.07%
pH	Entre 5.0 y 7.0	5.35	5.40	5.34	5.27
Valoración	92.5% - 107.5% (4.6-5.4mg/100mL)	98.74% 4.94mg/100mL	97.86% 4.89mg/100mL	99.27% 4.96mg/100mL	99.49% 4.97mg/100mL
Límites Microbianos	No más de 100UFC/mL de mesófilos aerobios No más de 10UFC/mL de hongos y levaduras Ausente de E. coli Ausente de Salmonella Ausente de P. aeruginosa Ausente de S. aureus	Menos de 100UFC/mL de mesófilos aerobios No más de 10UFC/mL de hongos y levaduras Ausente de microorganismos patógenos	--	--	Menos de 100UFC/mL de mesófilos aerobios No más de 10UFC/mL de hongos y levaduras Ausente de microorganismos patógenos
Hermeticidad	0 frascos de 10	0 frascos de 10	0 frascos de 10	0 frascos de 10	0 frascos de 10

FECHA DE EMISIÓN:	10-Junio-03	APROBADO:
-------------------	-------------	-----------

<b>TABLA XXXVIII: Resultados de Análisis para los Lotes Pilotos de la Solución Vaginal.</b>		
Producto: Solución Vaginal	No. de Lote del P.A: 300160702	Fecha de Fabricación: 03-Marzo-2003
Forma Farmacéutica: Solución	Proveedor del P.A: Dolder AG	Inicio del Estudio: 6-Marzo-2003
No. de Lote: 3C195	Envase Primario: Frasco de PVC	Término del Estudio: 6-Junio-2003
Tamaño de Lote: 2.5 L	Cierre: Tapa del mismo material pigmentado blanco	Temperatura de Almacenaje: 30°C ± 5° C

DETERMINACIÓN	ESPECIFICACIÓN	INICIAL	30 DÍAS	60 DÍAS	90 DÍAS
Descripción	Solución transparente, incolora, inodora, libre de partículas y material extraño.	Cumple	--	--	Cumple
Sustancias Relacionadas	No más de 0.2 %	0.06%	---	---	0.07%
pH	Entre 5.0 y 7.0	5.35	---	---	5.27
Valoración	92.5% – 107.5% (4.6-5.4mg/100mL)	98.74% 4.94mg/100mL	--	---	99.58% 4.98mg/100mL
Límites Microbianos	No más de 100UFC/mL de mesófilos aerobios No más de 10UFC/mL de hongos y levaduras Ausente de E. coli Ausente de Salmonella Ausente de P. aeruginosa Ausente de S. aureus	Menos de 100UFC/mL de mesófilos aerobios No más de 10UFC/mL de hongos y levaduras Ausente de microorganismos patógenos	--	--	Menos de 100UFC/mL de mesófilos aerobios No más de 10UFC/mL de hongos y levaduras Ausente de microorganismos patógenos
Hermeticidad	0 frascos de 10	0 frascos de 10	0 frascos de 10	0 frascos de 10	0 frascos de 10

FECHA DE EMISIÓN:	10-Junio-03	APROBADO:
-------------------	-------------	-----------

\*No se determinaron los análisis a los 30 y 60 días como lo especifica la norma por política Interna de la empresa.

TABLA XXXIX: Resultados de Análisis para los Lotes Pilotos de la Solución Vaginal.		
Producto: Solución Vaginal	No. de Lote del P.A: 700160702	Fecha de Fabricación: 03-Marzo-2003
Forma Farmacéutica: Solución	Proveedor del P.A: Dolder AG	Inicio del Estudio: 6-Marzo-2003
No. de Lote: 3C196	Envase Primario: Frasco de PVC	Término del Estudio: 6-Junio-2003
Tamaño de Lote: 2.5 L	Cierre: Tapa del mismo material pigmentado blanco	Temperatura de Almacenaje: 40°C ± 5° C

DETERMINACIÓN	ESPECIFICACIÓN	INICIAL	30 DÍAS	60 DÍAS	90 DÍAS
Descripción	Solución transparente, incolora, inodora, libre de partículas y material extraño.	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Sustancias Relacionadas	No más de 0.2 %	0.06%	---	---	0.09%
pH	Entre 5.0 y 7.0	5.31	5.36	5.30	5.29
Valoración	92.5% - 107.5% (4.6-5.4mg/100mL)	98.61% 4.93mg/100mL	100.23% 5.01mg/100mL	101.90% 5.10mg/100mL	102.44% 5.12mg/100mL
Límites Microbianos	No más de 100UFC/mL de mesófilos aerobios No más de 10UFC/mL de hongos y levaduras Ausente de E. coli Ausente de Salmonella Ausente de P. aeruginosa Ausente de S. aureus	Menos de 100UFC/mL de mesófilos aerobios No más de 10UFC/mL de hongos y levaduras Ausente de microorganismos patógenos	---	---	Menos de 100UFC/mL de mesófilos aerobios No más de 10UFC/mL de hongos y levaduras Ausente de microorganismos patógenos
Hermeticidad	0 frascos de 10	0 frascos de 10	0 frascos de 10	0 frascos de 10	0 frascos de 10

FECHA DE EMISIÓN:	10-Junio-03	APROBADO:
-------------------	-------------	-----------

ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

**TABLA XL: Resultados de Análisis para los Lotes Pilotos de la Solución Vaginal.**

Producto: Solución Vaginal	No. de Lote del P.A: 300160702	Fecha de Fabricación: 03-Marzo-2003
Forma Farmacéutica: Solución	Proveedor del P.A: Dolder AG	Inicio del Estudio: 6-Marzo-2003
No. de Lote: 3C196	Envase Primario: Frasco de PVC	Término del Estudio: 6-Junio-2003
Tamaño de Lote: 2.5 L	Cierre: Tapa del mismo material pigmentado blanco	Temperatura de Almacenaje: 30°C ± 5° C

DETERMINACIÓN	ESPECIFICACIÓN	INICIAL	30 DÍAS	60 DÍAS	90 DÍAS
Descripción	Solución transparente, incolora, inodora, libre de partículas y material extraño.	Cumple	---	---	Cumple
Sustancias Relacionadas	No más de 0.2 %	0.06%	---	---	0.09%
pH	Entre 5.0 y 7.0	5.31	---	---	5.29
Valoración	92.5% - 107.5% (4.6-5.4mg/100mL)	98.61% 4.93mg/100mL	--	--	101.61% 5.08mg/100mL
Límites Microbianos	No más de 100UFC/mL de mesófilos aerobios No más de 10UFC/mL de hongos y levaduras Ausente de E. coli Ausente de Salmonella Ausente de P. aeruginosa Ausente de S. aureus	Menos de 100UFC/mL de mesófilos aerobios No más de 10UFC/mL de hongos y levaduras Ausente de microorganismos patógenos	--	---	Menos de 100UFC/mL de mesófilos aerobios No más de 10UFC/mL de hongos y levaduras Ausente de microorganismos patógenos
Hermeticidad	0 frascos de 10	0 frascos de 10	0 frascos de 10	0 frascos de 10	0 frascos de 10

FECHA DE EMISIÓN:	10-Junio-03	APROBADO:
-------------------	-------------	-----------

\*No se determinaron los análisis a los 30 y 60 días como lo especifica la norma por política interna de la empresa

**TABLA XLI: Resultados de Análisis para los Lotes Pilotos de la Solución Vaginal.**

Producto: Solución Vaginal	No. de Lote del P.A: 300160702	Fecha de Fabricación: 03-Marzo-2003
Forma Farmacéutica: Solución	Proveedor del P.A: Dolder AG	Inicio del Estudio: 6-Marzo-2003
No. de Lote: 3C197	Envase Primario: Frasco de PVC	Término del Estudio: 6-Junio-2003
Tamaño de Lote: 2.5 L	Cierre: Tapa del mismo material pigmentado blanco	Temperatura de Almacenaje: 40°C ± 5° C

DETERMINACIÓN	ESPECIFICACIÓN	INICIAL	30 DÍAS	60 DÍAS	90 DÍAS
Descripción	Solución transparente, Incolora, Inodora, libre de partículas y material extraño.	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Sustancias Relacionadas	No más de 0.2 %	0.08%	---	---	0.07%
pH	Entre 5.0 y 7.0	5.33	5.38	5.29	5.25
Valoración	92.5% – 107.5% (4.6-5.4mg/100mL)	100.39% 5.02mg/100mL	102.07% 5.10mg/100mL	102.52% 5.13mg/100mL	101.66% 5.08mg/100mL
Límites Microbianos	No más de 100UFC/mL de mesófilos aerobios No más de 10UFC/mL de hongos y levaduras Ausente de E. coli Ausente de Salmonella Ausente de P. aeruginosa Ausente de S. aureus	Menos de 100UFC/mL de mesófilos aerobios No más de 10UFC/mL de hongos y levaduras Ausente de microorganismos patógenos	---	---	Menos de 100UFC/mL de mesófilos aerobios No más de 10UFC/mL de hongos y levaduras Ausente de microorganismos patógenos
Hermeticidad	0 frascos de 10	0 frascos de 10	0 frascos de 10	0 frascos de 10	0 frascos de 10

FECHA DE EMISIÓN:	10-Junio-03	APROBADO:
-------------------	-------------	-----------

**TABLA XLII: Resultados de Análisis para los Lotes Pilotos de la Solución Vaginal.**

Producto: Solución Vaginal	No. de Lote del P.A: 300160702	Fecha de Fabricación: 03-Marzo-2003
Forma Farmacéutica: Solución	Proveedor del P.A: Dolder AG	Inicio del Estudio: 6-Marzo-2003
No. de Lote: 3C197	Envase Primario: Frasco de PVC	Término del Estudio: 6-Junio-2003
Tamaño de Lote: 2.5 L	Cierre: Tapa del mismo material pigmentado blanco	Temperatura de Almacenaje: 30°C ± 5° C

DETERMINACIÓN	ESPECIFICACIÓN	INICIAL	30 DÍAS	60 DÍAS	90 DÍAS
Descripción	Solución transparente, incolora, inodora, libre de partículas y material extraño.	Cumple	---	---	Cumple
Sustancias Relacionadas	No más de 0.2 %	0.08%	---	---	0.07%
pH	Entre 5.0 y 7.0	5.33	---	---	5.31
Valoración	92.5% – 107.5% (4.6-5.4mg/100mL)	100.39% 5.02mg/100mL	---	---	102.27% 5.11mg/100mL
Límites Microbianos	No más de 100UFC/mL de mesófilos aerobios No más de 10UFC/mL de hongos y levaduras Ausente de E. coli Ausente de Salmonella Ausente de P. aeruginosa Ausente de S. aureus	Menos de 100UFC/mL de mesófilos aerobios No más de 10UFC/mL de hongos y levaduras Ausente de microorganismos patógenos	---	---	Menos de 100UFC/mL de mesófilos aerobios No más de 10UFC/mL de hongos y levaduras Ausente de microorganismos patógenos
Hermelidad	0 frascos de 10	0 frascos de 10	0 frascos de 10	0 frascos de 10	0 frascos de 10

FECHA DE EMISIÓN:	10-Junio-03	APROBADO:
-------------------	-------------	-----------

\*No se determinaron los análisis a los 30 y 60 días como lo especifica la norma por política interna de la empresa.

## **VIII. ANÁLISIS DE RESULTADOS**

El análisis del principio activo nos da la pauta para iniciar la preformulación, ya que se tiene un producto dentro de las especificaciones farmacopeicas, por lo que podemos trabajar sin problemas de impurezas.

En el estudio de estabilidad para el principio activo se observó que no presenta degradación física ni química a temperatura ambiente ni a 65° C en presencia de luz; en cambio, se degrada con mayor rapidez en condiciones de acidez, alcalinidad y oxidación. Por lo tanto los resultados obtenidos coinciden con los resultados encontrados en la literatura.

En cuanto a la compatibilidad Principio Activo-Excipiente la mayoría de los excipientes mostraron ser compatibles con el principio activo, a excepción del ácido benzoico, alcohol bencílico y bicarbonato de sodio.

De acuerdo a los resultados obtenidos en la etapa de Preformulación, se establecieron los excipientes dependiendo de su función dentro de la formulación y su compatibilidad para cada una de las soluciones.

Para la solución para dosificación por aspersion primero se procedió a evaluar la concentración del edulcorante, variando las cantidades del mismo, de donde se obtuvieron 6 formulaciones y de éstas se eligió la que presentó mejores características siendo la formulación No.6. Después se procedió a evaluar la concentración del solvente, partiendo de la formulación anterior, de las cuales la formulación No. 12 es la que resultó con una concentración del solvente más viable para la solución. Una vez evaluada la concentración del solvente se procedió a evaluar la concentración del saborizante, partiendo de la formulación anterior, de las cuales resultó la formulación No.17 pero presentó turbidez con el sabor menta

líquida, por lo que se procedió a evaluar la concentración del cosolvente para eliminar la turbidez de la solución. Una vez ajustadas las diferentes concentraciones de cada uno de los excipientes se realizó el ajuste de pH de la solución con una solución reguladora de fosfato pH 6.5 hasta tener un pH óptimo. Por último se realizó la adición del colorante para obtener el color deseado, para ello se realizaron previamente pruebas del color azul hasta obtener la mejor concentración que sería adicionada a la formulación No 19.

En las formulaciones anteriores se observó que al agitar vigorosamente la solución, se presentaba una turbidez de consistencia grasosa por lo que se procedió a reformular e investigar qué problemas lo originaban, encontrando que el edulcorante sorbitol al 70% y el cosolvente propilenglicol, son incompatibles en solución. Después de reformular se obtuvo una formulación que ya no presentó turbidez .

Para la solución vaginal, primero se procedió a evaluar la concentración del agente antimicrobiano, variando las cantidades del mismo, de donde se obtuvieron 3 formulaciones y de éstas se eligió la última formulación, pero se observó precipitado en la solución, por lo que se procedió a buscar un agente tensoactivo y un cosolvente para estabilizarla. Una vez elaboradas estas formulaciones se siguió observando la precipitación de cristales, por lo que se realizaron nuevamente formulaciones para evaluar otros agentes antimicrobianos. En éstas formulaciones aún no se lograba estabilizar la solución vaginal, debido a ello se propuso un agente complejante, junto con otros agentes antimicrobianos para evitar la precipitación. Finalmente, se obtuvieron dos formulaciones (16-17) sin precipitación de cristales, a



las cuales se les ajustó el pH con la solución reguladora de fosfatos pH 6.5 hasta tener un pH óptimo.

Una vez obtenida la formulación de la solución para dosificación por aspersión y la solución vaginal que se consideraron con las mejores características, se procedió a la fabricación de tres lotes pilotos para someterlos al estudio de estabilidad acelerada de acuerdo a la NOM-073-SSA1-1993 (Estabilidad de Medicamentos).

Los resultados obtenidos en este último estudio muestran que ambas soluciones son estables a 40° C y 30° C por más de tres meses.

## **IX. CONCLUSIONES**

- ◆ Mediante una revisión bibliográfica exhaustiva, análisis fisicoquímico y pruebas de compatibilidad del principio activo - excipiente se seleccionaron la sacarina sódica, el metilparabeno, el alcohol etílico al 96%, el polisorbato 20 y el propilenglicol para la solución para dosificación por aspersión; para la solución vaginal se utilizó la imidazolidin urea, EDTA, propilenglicol y polisorbato 20.
  
- ◆ Se fabricaron las dos formulaciones en condiciones similares (25°C y 75% H.R.) de las cuales se llegó al proceso de fabricación escalándolo a lotes pilotos para las pruebas de estabilidad acelerada.
  
- ◆ Mediante los resultados de estudios de estabilidad acelerada, para ambas soluciones, se demostró que estos productos son estables, ya que cumplen con los requisitos de la NOM-073-SSA1-1993 "Estabilidad de Medicamentos".
  
- ◆ Así podemos concluir que las dos formulaciones cumplen con los parámetros de calidad establecidos de acuerdo con la forma farmacéutica.

## X. BIBLIOGRAFÍA

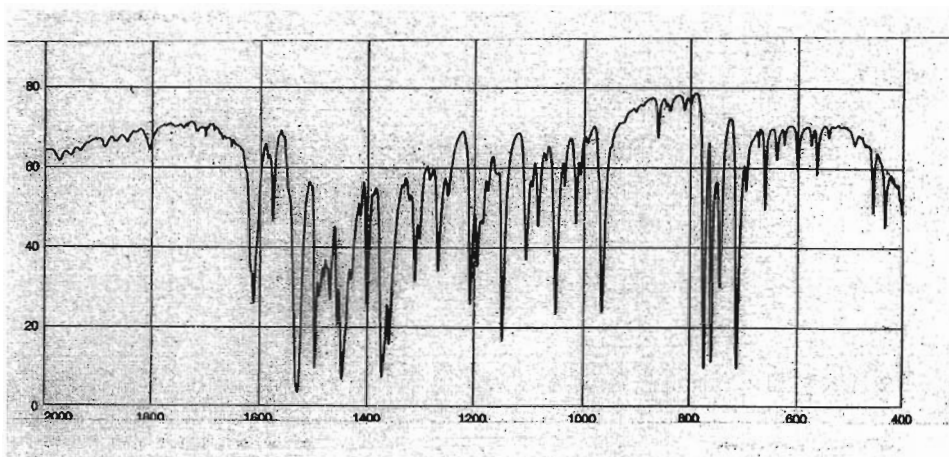
1. Clark G. Wesley., Brater D. Craig., Johnson Alice R., Goth Farmacología Médica, Editorial Mosby, 13ª Edición, 1993, pp 221, 356-372.
2. Katzung B., Farmacología Básica y Clínica, Editorial Manual Moderno, 7ª Edición, 1999, pp 669-682.
3. Velásquez J., Farmacología, Editorial Mc Graw-Hill Interamericana, 16ª Edición, 1993, pp 471-485.
4. Poole J. W., Preformulación, Manual de FMC, 1982.
5. Goodman & Gilman., Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, Editorial Mc Graw-Hill Interamericana, 9ª Edición, 1999, pp 661-669, 679-703.
6. British Pharmacopoeia, Tercera Edición, Inglaterra.2000.
7. Martín E.W., Pharmaceutical Dispensing, Marck Publishing Company, Sixt Edition, Pennsylvania.1996, Pp 171-180.
8. Genaro R.A., Remington Farmacia, Vol. I y II, Editorial Medica Panamericana, 19ª Edición, 1995, pp 2221-2241.
9. Helmut Bürger, et al., Tecnología Farmacéutica, Editorial Acribia, España.2000, Pp 100-102, 105-107, 117-121.
10. Swarbrick J., Boylan C. J., Dekker M., Kong H.B., Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Vol. 12, Inc. New York, 1997, pp 171-196, 421,426,428-429,433,457-177, 658-670, 961-985, 1674-1685.
11. Helman J., Farmacotecnia Teórica y Práctica, Cía. Editorial Continental, México. 1982, Capítulo 40,41 y 57.
12. Castellan Gilbert., Fisicoquímica, Editorial Addison Wesley Iberoamericana, Segunda Edición, USA.1987, Capítulo 18.
13. Kibbe A. H. Editor., Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association, Third Edition, 2001.
14. Hawley., "Diccionario de Química y de Productos Químicos". Ediciones Omega, México.1993.
15. The Merck Index.,Twelfth edition. Merck & CO. Inc. USA.1996.
16. Guzmán M. G., Apuntes de Desarrollo Farmacéutico, Facultad de Química, UNAM, 2000.

17. Fernando Poot Senosian., Seminario de Desarrollo Farmacéutico, Campeche. 2000.
18. Liberman A.H., Rieger M.M., Banker S.G., Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Vol. I, Editorial Marcel Dekker Inc. N.W. and Basel, 1996, pp 317-330.
19. Connors Kenneth A., Chemical Stability of Pharmaceuticals, John Wiley & Sons, Second Edition, USA. 1986, pp 135-159.
20. Hernández J. E., Apuntes de Tecnología Farmacéutica III, Facultad de Química, UNAM, 2000.
21. Secretaría de Salud, Norma Oficial Mexicana NOM 073-SSA1-1993, Estabilidad de Medicamentos.
22. Secretaría de Salud, PROYECTO de modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-1993. Estabilidad de Medicamentos. 2003
23. Secretaría de Salud, Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993. Buenas Prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.
24. Secretaría de Salud, PROYECTO de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-059-SSA1-2003, Buenas Prácticas de fabricación para establecimientos de la industria química farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.
25. Guía Tripartita de Armonización (ICH), Pruebas de Estabilidad de Nuevos Productos Farmacéuticos. 1997.
26. Stability Testing of New Drug Substances and Products. FDA, USA. 1998.
27. Villafuerte, RL, Diseño de Medicamentos, COSNET-ENCB-IPN, 1984, pp 84-150.
28. Guía de Validación de Métodos Analíticos, Colegio de Químicos Farmacéuticos Biólogos de México, A. C, 2002.
29. Clarke, E.G.C., Isolation and Identification of Drugs, The Pharmaceutical Press, London. 1974, pp 217.
30. Reynolds J. EF. Editor., Martindale, The Extra Pharmacopoeia, Royal Pharmaceutical Society, Thirty-first Edition, London. 1996, pp 994-995, 1197-1198.

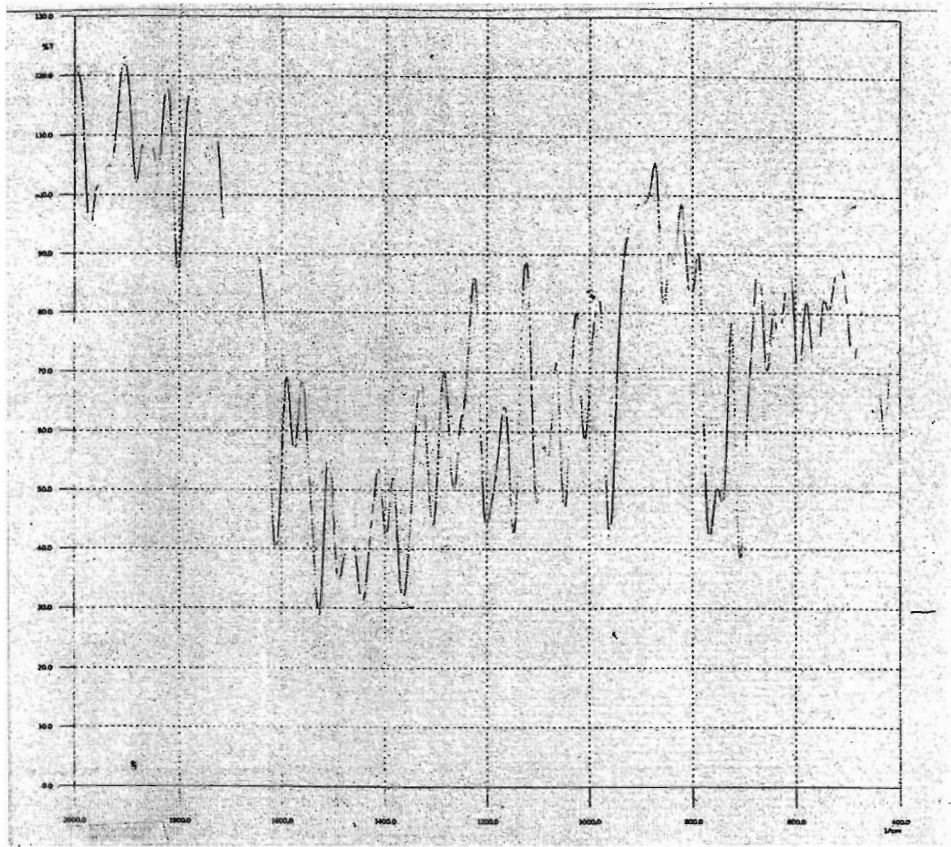
## I. ANEXOS

### ANEXO 1:

#### a) Espectro Infrarrojo del principio activo teórico



b) Espectro Infrarrojo del principio activo experimental



c) Espectro UV del principio activo experimental

