



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

PREFORMULACIÓN Y FORMULACIÓN PARA UNA SOLUCIÓN
PEDIÁTRICA DE CLORHIDRATO DE FENILEFRINA Y
PARACETAMOL

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A:

CLAUDIA MARIANA SALDIVAR ALVARADO

DIRECTOR DE TESIS: Q.F.B. TERESA BENÍTEZ ESCAMILLA

ASESOR DE TESIS: Q.F.B. MARÍA DE LOURDES CERVANTES MARTÍNEZ





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.



AGRADECIMIENTOS

El siguiente trabajo se lo dedico a mi familia, a mis padres y a mis hermanas, pues ellos han sido mi soporte en cada momento y me dan la fuerza para seguir adelante, en especial a mi padre que con su gran ejemplo de vida y superación me ha enseñado a cumplir mis metas y a tratar de ser cada día un mejor ser humano. Gracias a ellos por sus grandes consejos, apoyo y comprensión.

Quiero agradecer a una persona muy especial que ha estado conmigo dándome su apoyo incondicional en estos últimos años, a quien ha estado en los buenos y malos momentos, quien me ha brindado su ayuda en esta etapa profesional y que se que estará conmigo mucho tiempo más. Gracias a ti Luis Ángel por estar a mi lado.

A mis compañeros y amigos de los que aprendí infinidad de conocimientos y con los que compartí sueños, días de arduo trabajo y maravillosos momentos en las aulas de nuestra querida universidad. Gracias por este ultimo año que me dejo gratos recuerdos con los que aprendí a valorar la verdadera amistad.

Agradezco a mi directora de tesis Teresa Benítez y a mi asesora Lourdes Cervantes por el apoyo para desarrollar este trabajo y sus consejos para mejorarlo. Además de agradecerles todo el tiempo de dedicación para que este escrito fuera terminado. De igual manera agradezco a las sinodales Cirenia Sandoval, Leticia Huerta y Rocio Galicia, que a su vez han sido mis profesoras a lo largo de mi preparación profesional.

*Finalmente agradezco a la **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**, porque me ha dado la oportunidad que muchas personas desean, ser parte de la máxima casa de estudios, de sus aulas, de su alma, de su historia. ¡¡¡GRACIAS!!!*



ÍNDICE

PÁGINA

INTRODUCCIÓN	1
I FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA	3
1.1 ANTECEDENTES	3
1.1.1 Resfriado y gripe	3
1.1.2. Tratamiento farmacológico	5
1.1.2.1 Analgésicos y antipiréticos	5
1.1.2.2. Descongestivos nasales	5
1.2 GENERALIDADES DEL PARACETAMOL	6
1.2.1. Estabilidad	8
1.2.2. Acción farmacológica	8
1.2.3. Farmacocinética y metabolismo	8
1.2.4. Dosis terapéutica	9
1.2.5. Contraindicaciones y precauciones	9
1.2.6. Efectos secundarios	9
1.3 GENERALIDADES DEL CLORHIDRATO DE FENILEFRINA	10
1.3.1. Estabilidad	10
1.3.2. Acción farmacológica	11
1.3.3. Farmacocinética y metabolismo	11
1.3.4. Dosis terapéutica	12
1.3.5. Contraindicaciones y precauciones	13
1.3.6. Efectos secundarios	13
1.4 DESARROLLO FARMACÉUTICO	14
1.4.1. Etapas en el desarrollo farmacéutico	14
1.4.1.1. Revisión bibliográfica	15
1.4.1.2. Preformulación	15
1.4.1.2.1 Etapas a evaluar en la preformulación	15
1.4.1.3. Formulación	19
1.5 FORMA FARMACÉUTICA SOLUCIÓN ORAL	22
1.5.1. Definición	22
1.5.2. Ventajas y desventajas de la forma farmacéutica	22
1.5.3. Componentes de la forma farmacéutica	23
1.5.4. Método de manufactura	24
1.5.4.1. Diagrama general de fabricación	26
1.5.4.2. Aspectos a considerar durante la fabricación	26
1.5.4.3 Controles de calidad para la forma farmacéutica	27



II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	29
III. OBJETIVOS	30
3.1. Objetivo general	30
3.2. Objetivos particulares	30
IV. HIPÓTESIS	31
V. METODOLOGÍA Y MATERIAL	32
5.1 Equipo e instrumentos	33
5.2 Material	33
5.3 Método	37
5.3.1. Caracterización	37
5.3.2. Preformulación	41
5.3.3. Formulación	46
5.3.4. Ciclaje	47
VI. RESULTADOS	48
6.1. Preformulación	48
6.1.1 Caracterización de principios activos	48
6.1.2. Estabilidad en estado sólido	51
6.1.3. Estabilidad en solución	53
6.1.4. Estabilidad a diferentes pH's	53
6.1.5. Compatibilidad fármaco-excipientes	54
6.2. Formulación	56
6.3. Ciclaje	59
VII. ANÁLISIS DE RESULTADOS	60
VIII. CONCLUSIONES	64
IX. SUGERENCIAS	65



X. ANEXOS	66
10.1. Espectros IR y UV de los principios activos estudiados	66
10.2. Orden de Fabricación	69
XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	72



INTRODUCCIÓN

En la actualidad el resfriado común es una de las enfermedades más frecuentes y cada año hay más consultas con el médico y ausencias a la escuela ó al trabajo que ninguna otra enfermedad. Los resfriados que pueden ser causados por más de 200 virus diferentes, son debido a la inflamación que provocan esos virus en las membranas que recubren la nariz y la garganta. Los síntomas más comunes y que cada individuo puede experimentar de una forma diferente son los siguientes: goteo y congestión de la nariz, estornudos, ojos llorosos, fiebre baja, dolor de garganta, huesos y músculos doloridos, dolor de cabeza, cansancio leve, y escalofríos.

De toda la población los niños son los que tienen mayor riesgo de contraer un resfriado, debido a que su sistema inmunológico está todavía inmaduro, el promedio de contraer la enfermedad entre los niños es de 6 a 10 resfriados al año. En general, este tipo de pacientes pueden tener dificultad para deglutir los comprimidos ó cápsulas y solo se ha considerado como una pequeña fracción de la población, pero un estudio reciente demostró que la dificultad para deglutir los comprimidos también afecta a la población en general. En este estudio el 48% de los pacientes informaron de las dificultades de la deglución.

Por lo anterior, las formas farmacéuticas líquidas de dosificación oral ofrecen enormes ventajas, entre las cuales destacan: ser más biodisponibles que las tabletas ó cápsulas, su facilidad en la administración, así como su facilidad de deglución; característica importante que facilita su administración en dicha población.

Por esta razón, el objetivo de este trabajo es realizar un estudio de preformulación y formulación para obtener como resultado una formulación farmacéutica líquida de calidad que contenga Paracetamol y Clorhidrato de Fenilefrina para el tratamiento del resfriado común. El primero es un agente analgésico-antipirético y tiene un débil efecto antiinflamatorio. Mientras que el segundo es un vasoconstrictor que se utiliza por vía oral en combinación con otros fármacos en el tratamiento de la gripe y resfriados.



La metodología del trabajo consistió en realizar estudios de preformulación y formulación para una solución oral pediátrica de paracetamol y clorhidrato de fenilefrina con la finalidad de obtener una forma farmacéutica con características de calidad bajo las condiciones de experimentación empleadas. Dentro de los estudios de preformulación se realizó: la caracterización fisicoquímica del principio activo (ensayos de identidad, valoración, punto de fusión, entre otros.), estabilidad del principio activo en sólido, en solución y la compatibilidad fármaco-excipientes.

Dentro de los estudios de formulación, se establecieron los tipos y concentraciones de los excipientes, obteniendo una formulación tentativa que fue sometida a un estudio de ciclaje, en donde se evaluó las características de la solución propuesta física, química y microbiológicamente, teniendo como resultado que no presentó cambio de apariencia y no se observó cristalización de algún componente. Los resultados de las pruebas de control de calidad para la formulación final, se encontraron dentro de las especificaciones requeridas para su uso.



I. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA

1.1 ANTECEDENTES

1.1.1 Resfriado y gripe

La aparición de estas dos enfermedades es motivo de consultas frecuentes, aunque ambas tienen una sintomatología similar no deben de ser confundidas. Mientras en el resfriado los síntomas son benignos y suelen desaparecer por si solos al cabo de unos días, la gripe, es potencialmente grave ya que puede presentar complicaciones.^{1, 2}

El resfriado ó catarro común es una infección viral aguda del tracto respiratorio que a menudo cursa con inflamación de las vías aéreas altas (nariz, laringe, tráquea y bronquios) y no produce fiebre. El cuadro se inicia con la aparición de estornudos, rinorrea fluida, acuosa y abundante, picor de garganta, congestión nasal y malestar general. En un par de días las secreciones nasales se espesan y puede aumentar la producción de tos. El periodo de incubación es de uno a tres días, en ausencia de complicaciones, los síntomas desaparecen de 4 a 10 días.

La gripe es una infección viral que aparece bruscamente con un cuadro de fiebre (entre 38 a 40 °C), cefalea intensa que puede cursar con fotofobia, tos seca, dolor al deglutir, cansancio y malestar general. Las complicaciones más habituales son la bronquitis y la neumonía, que en determinados grupos de riesgo, pueden tener un pronóstico grave y llevar incluso a la muerte.^{1, 2, 3.}

**Tabla 1. Sintomatología del resfriado común y la gripe³**

SINTOMAS	RESFRIADO COMÚN	GRIPE
El inicio es	Paulatino	Súbito
Fiebre	Temperatura normal o muy baja	Temperatura entre 38 y 40 °C acompañada de escalofríos.
Mialgias	A veces pero muy moderadas	Dolor muscular intenso en piernas y espalda.
Cefalea	Muy poco común	Aguda e intensa, ocasionalmente asociada a fotofobia
Rinitis, rinorrea	Transparente, fluida los primeros días, para volverse mucosas a los días 2 o 3	A veces
Tos	Muy frecuente, al principio puede ser seca y luego evolucionar a productiva.	Seca y puede llegar a ser intensa
Debilidad y fatiga	Moderada	Muy pronunciadas, especialmente al inicio y a menudo persistente (hasta dos semanas)
Otros síntomas	Estornudos, dolor de garganta, irritación ocular	Se producen estornudos, dolor de garganta e irritación ocular con menos frecuencia
Duración	8 a 10 días	3 a 7 días
Complicaciones	Sinusitis, otitis. Sobre infecciones bacterianas de las vías respiratorias	Bronquitis, neumonía.

Rosas M. (2008)

Las infecciones de las vías respiratorias causadas por virus suponen un 50% del total de las infecciones agudas. El carácter estacional en la incidencia del resfriado común revela tres picos anuales: principios de otoño, mitad de invierno y primavera.^{1, 2}

En cuanto a la distribución por grupos de población, los niños son la población más afectada, con una media que supone el doble de las infecciones presentadas en los adultos. La inmadurez del sistema inmunitario y el fácil contagio por contacto físico (guarderías, escuelas, entre otras.) propician la aparición de numerosos casos. ^{1,2}



1.1.2 Tratamiento farmacológico

No existe un tratamiento etiológico, y los fármacos que se utilizan tienen la finalidad de controlar los síntomas o molestias del cuadro. La elección de un determinado tratamiento dependerá de cada caso, considerando la variabilidad de los síntomas del proceso en cada paciente y la existencia de otros factores (enfermedades, edad, entre otros.) concomitantes.³

1.1.2.1 Analgésicos y antipiréticos

Se emplean para aliviar la fiebre, el dolor de garganta, cabeza y otras localizaciones, así como el malestar general. Los más utilizados son el ácido acetilsalicílico, paracetamol e ibuprofeno. El fármaco de elección es el paracetamol, ya que presenta menos incidencia de reacciones adversas (trastornos gastrointestinales, hemorragias digestivas, entre otros).³

1.1.2.2 Descongestivos nasales

Estos fármacos se emplean para aliviar la congestión nasal, uno de los síntomas del catarro, ya que provocan una constricción de los vasos sanguíneos que irrigan la mucosa nasal. El tratamiento sintomático de la congestión nasal se centra en mejorar la permeabilidad de las fosas nasales, y para ello se emplean medicamentos vasoconstrictores, ya sean tópicos o sistémicos.³

Los descongestivos nasales sistémicos ofrecen la ventaja de una mayor duración de acción, de provocar una menor irritación local y de no producir una congestión de rebote al suspender el tratamiento por abuso de éste, frente a los productos tópicos. Sin embargo, producen una vasoconstricción menos intensa y los efectos secundarios generales son más importantes. Se utilizan mayoritariamente las aminas simpaticomiméticas como la fenilefrina, la fenilpropanolamina y la pseudoefedrina.

En el caso de la pseudoefedrina en agosto del 2007 la Secretaría de Salud (SSA) obligó a las compañías farmacéuticas a retirar este agente farmacológico de los antigripales a la venta sin receta médica, ya que este puede ser usado como precursor químico y puede ser transformado con facilidad en metanfetaminas.^{4,5}



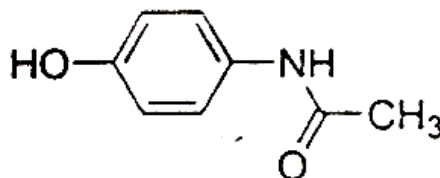
Por lo anterior se optó por sustituirla con fenilefrina, la cual es un simpaticomimético con efecto principal en los receptores adrenérgicos y no tiene un efecto estimulante significativo sobre el sistema nervioso central.

1.2 GENERALIDADES DEL PARACETAMOL

Nombre genérico y químico

Paracetamol o Acetaminofen (4- Hidroxiacetanilida, N-acetil-p-aminofenol)

Fórmula desarrollada, condensada y peso molecular



$C_8H_9NO_2$

151.16 g/mol

Descripción: Polvo blanco cristalino con sabor amargo.

Propiedades fisicoquímicas

Solubilidad: Fácilmente soluble en alcohol y metanol; soluble en acetona, agua caliente, y en solución de hidróxido de sodio 1 N; poco soluble en cloroformo.

Soluble en agua en 14 mg/mL, incrementa a 50 mg/mL en el punto de ebullición del agua, y soluble de 100 a 142 mg/mL en etanol.^{6, 7}

Temperatura de fusión: Entre 168 ° C y 172 ° C.

pH: Entre 5.1 y 6.5. En solución oral tiene un pH entre 3.8 y 6, la suspensión oral tiene un pH entre 4.0 y 6.9. La solución saturada de paracetamol tiene un pH de 6.

pKa: 9.51

Log p: Coeficiente de reparto octanol/agua como log Pow: 0.49

Reacciones de degradación:

La mayor ruta de degradación es contribuida a que el paracetamol es inestable en hidrólisis, teniendo como resultado la reacción de formación de p-aminofenol y ácido acético que se muestra en la figura siguiente.⁷

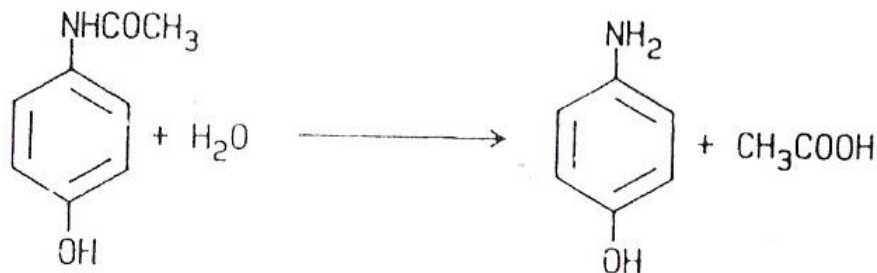


Figura 1. Reacción de hidrólisis del paracetamol

Polimorfos

Dos polimorfos cristalinos han sido reportados, sin embargo se ha publicado que un tercer polimorfo podría existir. La estructura cristalina de los dos polimorfos conocidos son la monocíclica y la ortorrómbica. La forma monocíclica es el polimorfo estable termodinámicamente y es el paracetamol usado comercialmente. Un problema particular con esta forma monocíclica es que posee poca capacidad para compactarse.⁸

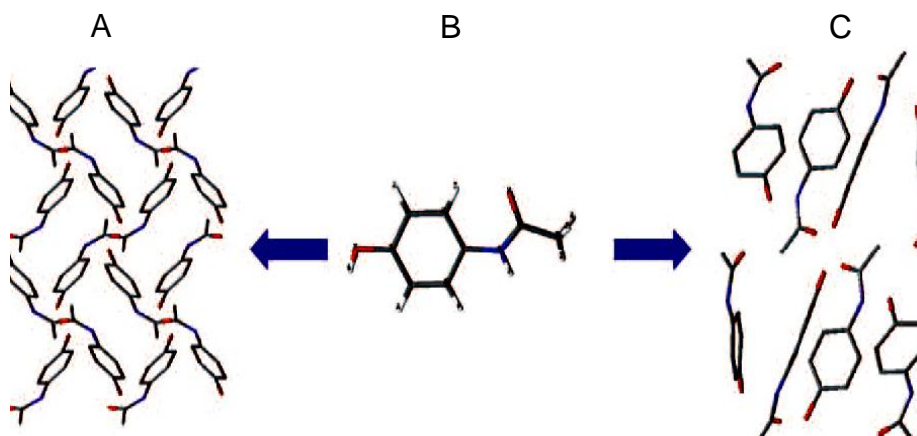


Figura 2. Formas polimórficas del paracetamol.



La molécula de paracetamol (B) puede cristalizar con dos empaquetamientos moleculares diferentes, generando dos polimorfos (A y C) con propiedades fisicoquímicas diversas. En la representación de los polimorfos del paracetamol (A y C) se ha prescindido de los átomos de hidrógeno por simplicidad.⁹

1.2.1 Estabilidad

El paracetamol en formas de dosificación oral debe ser almacenado en contenedores cerrados. También es muy estable en solución acuosa ya que exhibe la máxima estabilidad a pH 5 a 7 con una vida media a pH 6 de casi 22 años.^{6,7}

1.2.2 Acción farmacológica

El paracetamol produce analgesia y antipirexis adecuadas, pero no tiene actividad antiinflamatoria comprobada. Reduce la temperatura corporal elevada por acción directa en los centros de regulación de calor en el hipotálamo. Es eficaz contra la cefalea, por que inhibe la síntesis de prostaglandinas en el sistema nervioso central y para el alivio sintomático de resfriados y gripe los pacientes sensibles al ácido acetilsalicílico pueden sustituirlo por paracetamol, debido a que este último no causa irritación gastrointestinal ni ulceración en dosis terapéuticas.^{10, 11,12}

1.2.3 Farmacocinética y metabolismo

El paracetamol se absorbe con rapidez y casi por completo en el tracto gastrointestinal. La concentración plasmática alcanza un máximo en 30 a 60 minutos y la vida media es de alrededor de dos horas después de la dosis terapéutica. La unión a proteínas plasmáticas es variable. La eliminación se produce por biotransformación hepática a través de la conjugación con ácido glucurónico (60%), con ácido sulfúrico (35%) o cisteína (3%). Los niños tienen menor capacidad que los adultos para glucuronizar la droga.^{13,14}



1.2.4 Dosis terapéutica

Administración oral o rectal:

- Adultos y niños mayores de 12 años: 325-650 mg/kg por vía oral ó rectal cada 4-6 horas. Alternativamente, 1.0 mg/kg, 2-4 veces al día. No se debe sobrepasar la dosis de 1 g de golpe o más de 4 g al día.
- Niños menores de 12 años: 10-15 mg/kg por vía oral o rectal cada 4-6 horas. No administrar más de cinco dosis en 24 horas.
- Neonatos: 10-15 mg/kg por vía oral cada 6-8 horas.¹⁵

1.2.5 Contraindicaciones y precauciones.

Los pacientes alcohólicos, con hepatitis vírica u otras hepatopatías tienen un riesgo mayor de una hepatotoxicidad por el paracetamol debido a que la conjugación del fármaco puede ser reducida. Por lo tanto, en los pacientes con enfermedad hepática estable, se recomienda la administración de las dosis mínimas durante un máximo de 5 días.^{15,16}

1.2.6 Efectos secundarios.

El paracetamol es hepatotóxico aunque en la mayor parte de las ocasiones esta toxicidad es el resultado de una sobredosis o de dosis excesivas administradas crónicamente. La hepatotoxicidad inducida por el paracetamol se manifiesta como necrosis hepática, ictericia, hemorragias, y encéfalopatía. Después de una sobredosis, las lesiones hepáticas se manifiestan a los 2 o 3 días. Las reacciones de hipersensibilidad pueden manifestarse por urticaria, eritema y fiebre.^{15, 16}

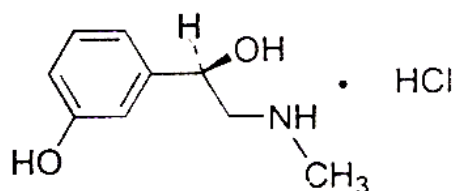


1.3 GENERALIDADES DEL CLORHIDRATO DE FENILEFRINA

Nombre genérico y químico

Clorhidrato de Fenilefrina (Clorhidrato de (R)-1-(3-hidroxifenil)-2-metilaminoetanol)

Formula desarrollada, condensada y peso molecular



$C_9H_{13}NO_2 \cdot HCl$

203.67g/mol

Descripción: Polvo o cristales blancos o casi blancos, sin olor con un sabor amargo.

Propiedades Fisicoquímicas.

Solubilidad: Totalmente soluble en agua, con una solubilidad acuosa de 500 mg/mL, también es soluble en etanol con una solubilidad de 250 mg/mL. Casi insoluble en éter dietílico.⁶

Temperatura de fusión: Entre 140 ° C y 145 ° C

pH: Entre 4.5 y 5.5.

pKa: 9.0 - 10.3

1.3.1 Estabilidad

Los productos de clorhidrato de fenilefrina, en general, deben estar envasados en recipientes resistentes a la luz. El clorhidrato de fenilefrina es sujeto a la oxidación y es inestable en solución acuosa, a la descomposición de compuestos de color, la decoloración es acelerada por altas temperaturas. Las soluciones que contienen una decoloración marrón o precipitado no deben utilizarse.



Sin embargo, la oxidación y la pérdida de actividad se producen en ausencia de decoloración visible de las soluciones de clorhidrato de fenilefrina. El contacto con los iones férricos de los contenedores de vidrio ámbar también acelera la decoloración del clorhidrato de fenilefrina en solución.^{6.17}

El fármaco es más estable a pH ácido, a pH 2 no se produjo pérdida de 2,5 mg/mL en una solución almacenada a 97 ° C durante 10 días. Sin embargo, los valores de pH alcalino, especialmente por encima de pH 9, incrementan la descomposición.^{6.18}

1.3.2 Acción farmacológica

La fenilefrina es una amina simpaticomimética (clase de fármacos cuyas propiedades mimetizan las de la hormona adrenalina) que se utiliza por vía intranasal para combatir la congestión nasal y, por vía oral en combinación con otros fármacos en el tratamiento de la gripe y resfriados. Aplicada tópicamente sobre los ojos, produce midriasis, siendo utilizada con fines de diagnóstico en el examen del fondo del ojo. ¹⁴

1.3.3 Farmacocinética y metabolismo

La fenilefrina es un potente vasoconstrictor que posee efectos simpaticomiméticos tanto directos como indirectos. El efecto dominante es el de agonista α -adrenérgico. A las dosis terapéuticas, este fármaco no tiene actividad sobre los receptores β -adrenérgicos cardíacos, aunque estos receptores pueden ser activados si se administran grandes dosis.

La fenilefrina no estimula los receptores β -adrenérgicos de los bronquios ó de los vasos sanguíneos periféricos (receptores β_2). Los efectos α -adrenérgicos resultan de la inhibición del AMP-cíclico a través de una inhibición de la adenilato-ciclase, mientras que los efectos β -adrenérgicos son el resultado de la activación de esta enzima.

Los efectos indirectos se deben a la liberación de norepinefrina de sus depósitos en las terminaciones nerviosas.



Después de su administración intranasal, la fenilefrina estimula los receptores α -adrenérgicos de la mucosa nasal causando una vasoconstricción local que reduce el edema nasal y descongestiona la mucosa. La administración crónica de fenilefrina puede ocasionar taquifilaxia, con la correspondiente reducción de eficacia.

En los ojos, la fenilefrina estimula los receptores α -adrenérgicos de los músculos dilatadores de la pupila y de las arteriolas de la conjuntiva ocasionando una profunda midriasis y vasoconstricción.

Por vía oral, la fenilefrina se absorbe de forma irregular siendo, además rápidamente metabolizada. Después de su administración intravenosa se produce un efecto opresor casi instantáneamente que dura unos 20 minutos.

Después de la administración intramuscular, el efecto presor aparece a los 10-15 minutos y persiste entre 30 minutos y 1 hora. La inhalación de fenilefrina (en combinación con isoprenalina) ocasiona efectos pulmonares en pocos minutos, manteniéndose durante 3 horas.

La duración del efecto descongestivo después de la administración intranasal oscila entre 30 minutos y 4 horas. La fenilefrina es metabolizada en el hígado y en el intestino por la monoamino oxidasa. Se desconocen cuáles son los metabolitos y como se eliminan. ^{14, 15}

1.3.4 Dosis terapéutica

Administración Oral

Dosis Pediátricas:

Niños de 6 a 12 años: 5 mg/kg cada 4 horas

Niños de 2 a 6 años: 2.5 mg/kg cada 4 horas



1.3.5 Contraindicaciones y precauciones

La fenilefrina, en particular cuando se administra por vía intravenosa, está totalmente contraindicada en pacientes con enfermedades cardíacas tales como enfermedad coronaria, cardiomiopatía y arritmias cardíacas, debido a sus efectos cardiovasculares (aumento de la demanda de oxígeno, potencial arritmógeno, vasoconstricción). También está absolutamente contraindicada durante el parto ya que puede ocasionar anoxia fetal y bradicardia al aumentar la contractilidad del útero y disminuir el flujo de de sangre. ¹⁵

La fenilefrina está relativamente contraindicada en los pacientes con enfermedades cerebrovasculares tales como arteriosclerosis cerebral o síndrome orgánico cerebral debido a sus efectos adrenérgicos sobre el sistema nervioso central y a la posibilidad de inducir una hemorragia. También está contraindicada en pacientes hipertensos y en los que tienen hipertiroidismo y son, por lo tanto, más sensibles a los efectos de las catecolaminas. ¹⁵

1.3.6 Efectos secundarios

La administración parenteral puede ocasionar efectos secundarios a nivel cardíaco, que también pueden presentarse en casos en los que se aplican dosis repetidas por vía tópica. La fenilefrina es un potente vasoconstrictor, produciendo un aumento de la presión arterial después de su administración parenteral, aumento que va acompañada de bradicardia refleja. Otros efectos adversos que se presentan después de la administración parenteral de la fenilefrina son excitabilidad, mareos, angina, palidez y, con menor frecuencia, arritmias. ¹⁵

La administración intranasal de fenilefrina puede ocasionar una reacción local, caracterizada por una sensación de quemazón, picazón y sequedad. El abuso de descongestivos nasales a base de fenilefrina puede ocasionar un efecto de rebote con edema nasal y rinitis. ¹⁵



1.4 DESARROLLO FARMACÉUTICO

El desarrollo farmacéutico puede entenderse como el conjunto de actividades relacionadas entre sí y necesarias para la obtención de una forma farmacéutica estable física y químicamente.

Es el establecimiento de evidencia documentada, la que proporciona un alto grado de seguridad de que a partir de un proceso específico, se obtendrá un producto que cumpla con especificaciones predeterminadas y atributos de calidad. La documentación es la evidencia mediante la cual podemos comprobar cómo los experimentos, datos y resultados analíticos soportan la fórmula maestra, las especificaciones del producto terminado y el proceso de manufactura.

También los farmacéuticos llevan a cabo la caracterización fisicoquímica del principio activo, la estabilidad del principio activo en estado sólido y en solución, así como los estudios de compatibilidad fármaco-excipiente. Esto con la finalidad de desarrollar un sistema físico-químico-microbiológico, con una vida útil que dure el máximo tiempo posible. También intentan diversas formulaciones y procesos de la forma farmacéutica seleccionada, hasta llegar a la fabricación a nivel piloto, la descripción del proceso y la evaluación de la estabilidad del producto farmacéutico. ^{19,20}

1.4.1 Etapas en el desarrollo farmacéutico

Las etapas a seguir para desarrollar una forma farmacéutica son:

- Revisión bibliográfica
- Preformulación
- Formulación
- Optimización
- Estabilidad
- Escalamiento ²¹



1.4.1.1 Revisión bibliográfica

Antes de comenzar cualquier trabajo experimental, se debe realizar una revisión exhaustiva de la literatura referente al ingrediente activo, forma farmacéutica, el objetivo terapéutico, la población a la que va a ir dirigido el producto, el proceso de fabricación y métodos de evaluación de la forma farmacéutica final. ²¹

1.4.1.2 Preformulación

Definición

La preformulación es una fase del proceso de investigación y desarrollo en la que el científico caracteriza un nuevo fármaco a través de la determinación de sus propiedades fisicoquímicas en estado sólido, y de las propiedades en solución. Aunque ahora relativamente antigua, la definición de preformulación propuesta por Akers (1976) es particularmente apropiada:

“Las pruebas de preformulación abarcan todos los estudios sobre la composición de un fármaco y así producir la información útil para la subsecuente formulación de la forma de dosificación biofarmacéuticamente estable”.

Los estudios de preformulación pueden resultar muy útiles para predecir posibles problemas de formulación, por ejemplo con la solubilidad, pH, pureza de los ingredientes activos, entre otros. Nos permiten identificar los métodos más apropiados en la tecnología de las formas farmacéuticas sólidas y líquidas. Colaboran para determinar el derivado o forma del fármaco y/o la forma farmacéutica que debe ser seleccionada. ^{21,23}

1.4.1.2.1 Etapas a evaluar en la preformulación

La preformulación comprende:

- Caracterización del principio activo
- Estabilidad del principio activo
- Compatibilidad fármaco–excipiente



Caracterización del principio activo

Esta se lleva a cabo por medio de estudios donde se evalúa el aspecto, color, olor, pH, solubilidad, punto de fusión, estabilidad en solución y sólido, identidad, pureza, entre otros, para determinar la calidad de nuestro principio activo con el que se llevará a cabo la formulación. ²⁴

En la tabla 2 podemos observar un programa para realizar los estudios de preformulación y cumplir con las etapas de éste. ²⁵

Tabla 2. Estudios de preformulación enfocados a la caracterización de fármacos.

PRUEBA	OBJETIVO
1. Fundamentales	Identidad
Descripción	Identidad/ Pureza
Espectroscopia UV / Visible, IR	Pureza
Valoración	Pureza
Humedad	Identidad/Pureza
CCF	
Solubilidad	Pureza
Acuosa	Efectos de pH
pKa	Control de solubilidad, formación de sales
Sales	Solubilidad, Higroscopicidad y Estabilidad
Solventes	Vehículos / Extracción
Disolución	Biofarmacia
Punto de fusión	Polimorfismo, Hidratos y Solvatos
Estabilidad en estado sólido y solución	Temperatura, Hidrólisis, pH, Oxidación, Iones metálicos y Fotólisis
2. Derivadas	Formulación
Propiedades organolépticas	Tamaño de partícula y Morfología
Tamaño de partícula	Formulación de tabletas y cápsulas
Densidad	Formulación de tabletas y cápsulas
Propiedades de flujo	Ayuda a elección de excipiente
Propiedades de compresión	Selección de excipientes
Compatibilidad con excipientes	

Caballero S. (2008)



Fundamentales

Descripción

Es de suma importancia consignar el aspecto general, el color y el olor del compuesto. Estas características proporcionan una base para la comparación de lotes futuros.²¹

Espectroscopia IR / UV

En espectro de absorción infrarroja de una sustancia comparada con el correspondiente espectro de absorción IR de la sustancia de referencia, proporciona una evidencia de identidad. En el caso de un espectro ultravioleta no presenta un alto grado de especificidad, sin embargo permite la comparación entre la sustancia muestra y la sustancia de referencia.

Valoración

Se realiza por medio de técnicas analíticas y nos sirven para conocer el grado de pureza de una sustancia o fármaco.²²

Humedad

Muchos compuestos son sensibles a la presencia de vapor de agua ó humedad. Las propiedades que afecta la humedad son: estructura del cristal, flujo de polvo, compactación, estabilidad química, porcentaje de disolución. ²⁵

Cromatografía en capa fina (CCF)

Es una técnica de separación en la cual una fase estacionaria consiste de un apropiado material el cual se extiende en una capa delgada y uniforme sobre un soporte de vidrio, metal ó plástico. La separación es llevada a cabo por migración a través de la capa delgada de solutos en un solvente o mezcla de solventes adecuado (fase móvil). Permite la identificación de sustancias.²⁵



Solubilidad

La solubilidad en los fármacos candidatos es un factor crítico y determinante, ya que si el fármaco es soluble en agua se disolverá y tendrá una buena adsorción, mientras que los compuestos con baja solubilidad en agua podrían tener un bajo porcentaje de disolución y una limitada adsorción.²³

Punto de fusión

Es una prueba que permite comparar una sustancia ó fármaco con la sustancia de referencia, para evaluar la identidad.^{22, 23}

Estabilidad en estado sólido y solución

Ambos estudios de estabilidad permiten seleccionar las condiciones óptimas para la estabilidad del fármaco. La estabilidad en estado sólido se realiza a condiciones de luz, humedad y temperatura. Los estudios de estabilidad en solución se realizan frente a bases, ácidos, reacciones de oxidación y reducción.²⁴

Estabilidad del principio activo

Se debe investigar la estabilidad intrínseca del fármaco, pues es posible recomendar métodos de formulación e indicar los tipos de excipiente, los aditivos protectores específicos y el envasado más adecuado para proteger la integridad del fármaco y el producto.²⁴

Un fármaco puede degradarse por cuatro procesos fundamentales:

- Hidrólisis
- Oxidación
- Fotólisis
- Catálisis por oligoelementos metales

La hidrólisis y la oxidación son los mecanismos más frecuentes y, en general, la luz y los iones metálicos catalizan un proceso oxidativo posterior.²⁴



Compatibilidad fármaco – excipiente

El éxito en la formulación de un preparado farmacéutico estable y eficaz, depende de una cuidadosa selección de los excipientes que se le añadirán para facilitar la administración, conseguir una liberación, buena biodisponibilidad y proteger al fármaco de la degradación.

Se puede recurrir a la cromatografía en capa fina ó a la calorimetría diferencial de barrido para investigar y predecir las interacciones fisicoquímicas entre los componentes de un preparado y por consiguiente, se puede utilizar este método para determinar los excipientes apropiados y compatibles químicamente.

Las características que deben tener los excipientes a utilizar en alguna formulación son:

- Deberán ser sustancias químicamente definidas
- Deberán tener disponibilidad a nivel comercial
- Deberán tener calidad alta y conocida
- Su costo deberá ser reducido
- Deberán presentar aceptabilidad legal y sanitaria ²³

1.4.1.3 Formulación

Debido a que los fármacos rara vez se administran como entidades químicas puras, se entiende como formulación al proceso en el que el fármaco es mezclado con excipientes y sujeto a varios procesos para dar una forma de dosificación práctica.^{21, 23}

La etapa de formulación se basa en los resultados de los estudios de preformulación los cuales colaboran para:

- Seleccionar la forma farmacéutica y presentación definitiva del producto más conveniente.



- Anticipar problemas en la formulación, tales como, incompatibilidades entre fármacos, fármaco-excipientes o entre excipientes.
- Formular con los excipientes, variando los niveles de concentración dentro de rangos estrechos para conseguir su concentración mínima efectiva.
- Fabricar el producto bajo procedimientos adecuados de manufactura y controlarlos siempre conforme a las características y especificaciones establecidas.
- Caracterizar al proceso para establecer las condiciones óptimas de operación.

El principal objetivo durante el desarrollo de la formulación es obtener un producto con características de calidad, tales como:

- Eficacia terapéutica y seguridad.

Debe lograrse un sistema de administración y liberación de fármaco: confiable, predecible y conveniente, específico para cada fármaco y su objetivo terapéutico.

- Estabilidad.

Debe ser química y físicamente estable, con una vida útil que dure el máximo tiempo posible.

- Aceptación (elegancia y conveniencia).

Debe ser un sistema de administración conveniente, sencilla y acorde con el padecimiento, edad y gustos del paciente.

- Economía.

Debe ser un producto a base de materiales económicos y una tecnología: simple, eficiente, reproducible, que de rendimientos máximos y emplee la capacidad existente.



Optimización

En esta etapa el farmacéutico, ya deberá haber establecido las concentraciones de todos los excipientes utilizados en la fórmula final. Además tendrá que estandarizar las condiciones del proceso tales como: velocidad de agitación ó mezclado, tiempo de agitación y temperatura óptima del proceso. Con la finalidad de que pueda buscar la mejor manera de realizar el proceso, permitiendo su reproducción sencilla, eficiente y en el menor tiempo posible, ya que con esto reducirá costos en la producción. ²⁵

Escalamiento

Una vez demostrada la estabilidad física y química de la forma farmacéutica en estudio, el siguiente reto para el farmacéutico formulador es el desarrollar dicha forma farmacéutica a gran escala, con las especificaciones de calidad que le permitan obtener productos con las mismas características de los productos obtenidos anteriormente (a nivel piloto).

Ciclaje

Estos estudios se realizan colocando al producto farmacéutico bajo condiciones de estrés. Generalmente la muestras son expuestas a temperaturas extremas o humedad. También pueden ser expuestas a luz intensa, iones metálicos, entre otros. El propósito de estos estudios es proveer información acerca de las posibles rutas de degradación y que factores físico-químicos conducen a degradación.²¹



1.5 FORMA FARMACÉUTICA SOLUCIÓN ORAL

1.5.1 Definición

Solución: Preparado líquido, claro y homogéneo, obtenido por disolución del ó de los fármacos y excipientes en agua u otro disolvente, y que se utiliza externa ó internamente. Las soluciones inyectables, oftálmicas, y óticas deben ser estériles y libres de partículas.

Vías de administración: oral, parenteral, oftálmica, tópica, rectal y ótica.

Consideraciones de uso: inyectable, para diálisis peritoneal, para enema.^{26, 27}

1.5.2 Ventajas y desventajas de la forma farmacéutica

En la siguiente tabla se puede observar las ventajas y desventajas que puede llegar a presentar una forma farmacéutica líquida. ^{27, 28, 29, 30,31}

Tabla 3. Ventajas y desventajas de formas de dosificación líquidas

VENTAJAS	DESVENTAJAS
Los líquidos son más fáciles de deglutir	Los líquidos ocupan un gran volumen, por lo tanto son incómodos de almacenar o transportar
Más aceptables para uso pediátrico y geriátrico	Si el envase se rompe se pierde toda la solución
El fármaco en solución esta inmediatamente disponible para su absorción	La estabilidad de los componentes puede ser menor en solución
Una solución es un sistema homogéneo; el fármaco se encontrará uniformemente distribuido	Propician un medio adecuado para el crecimiento de microorganismos
Se reduce irritación de la mucosa gástrica	El sabor desagradable de algún fármaco puede ser más pronunciado
	Hay problemas de dosificación, ya que se puede variar el volumen de administración.

Marriott J. (2006)



1.5.3 Componentes de la forma farmacéutica

En la siguiente tabla se encuentra un listado de los excipientes utilizados en formulaciones farmacéuticas líquidas, y algunos ejemplos de estos. ³²⁻⁴³

Tabla 4. Excipientes de las formas farmacéuticas líquidas en soluciones orales.

COMPONENTE	USOS	EJEMPLOS
Cosolventes	Para mejorar la solubilidad de los fármacos	Etanol Glicerina Propilenglicol Polietilenglicol
Conservadores	Sustancia que inhibe o retarda del crecimiento microbiano	Ácido benzoico Alcohol etílico Metilparabeno Propilparabeno
Antioxidantes	Para principios activos susceptibles a la degradación química por oxidación	Ácido ascórbico Ácido cítrico Metabisulfito de sodio Edetato disódico
Soluciones amortiguadoras	Se puede mejorar la absorción, estabilidad química y solubilidad modificando el pH.	Ácido clorhídrico Amortiguador de citratos Amortiguador de fosfatos Bicarbonato de sodio Hidróxido de sodio
Colorantes	Sustancia que se añade al medicamento, solo con el propósito de dar color y mejor apariencia.	Anaranjado No. 5 Óxido de hierro Rojo No. 6 Verde No. 5
Edulcorantes	Para mejorar el sabor, enmascarar el sabor amargo, y/o el aumento de la viscosidad.	Dextrosa monosacárida Fructosa monosacárida Aspartame Sacarina Sacarosa
Saborizantes	Para una mayor aceptación del preparado por parte del paciente.	Sabor miel Sabor naranja Sabor limón

Castellanos (2004), Crowel (2002), Shailest (2002).



1.5.4 Método de manufactura

Históricamente, una gama de soluciones se han desarrollado para cumplir con una amplia variedad de funciones farmacéuticas. Por lo tanto, es común encontrar soluciones clasificadas según su uso (por ejemplo, orales, tópica, oftálmica, nasal o parenteral), por la naturaleza de su formulación (por ejemplo, simples o complejas), ó por la categorización de un nombre tradicional que se refiere al sistema utilizado, disolventes y/o su función (por ejemplo, bebidas alcohólicas, las tinturas, aguas aromáticas, jarabes y elixires). ²⁷

Aunque las características precisas de los diferentes tipos de solución pueden variar, los principios esenciales que rigen su preparación siguen siendo similares. Las dos características fundamentales que deben considerarse cuando se está formulando soluciones son la solubilidad y estabilidad.

Solubilidad

Es una medida de la cantidad de masa de un compuesto que puede disolverse por unidad de volumen de agua o disolvente. ¹⁹

Cosolvencia

La solubilidad de un electrolito débil o de un compuesto no polar en agua puede mejorarse si se altera la polaridad del disolvente. Para ello, se puede añadir otro disolvente miscible en agua en el que sea soluble el compuesto. ¹⁹

Los vehículos que se usan combinados para aumentar la solubilidad de un fármaco se denominan codisolventes y a menudo la solubilidad de este sistema mixto es mayor de lo que se puede predecir a partir de la solubilidad del material en cada disolvente por separado. ^{19, 34}

Los siguientes puntos relacionados a la solubilidad del fármaco son elementos de la formulación que se deben tomar en cuenta:



- El fármaco (s) se disuelva en el solvente ó sistema de disolventes adecuado.
- Cantidad de fármaco que se debe disolver
- Tiempo que tomará la disolución
- El pH de los disolventes necesarios para la disolución

Al preparar una solución, el sólido (s) tendrá que pasar por una fase de disolución. Durante la composición, vale la pena recordar que la tasa de disolución generalmente aumentan con: ¹⁹

- Menor tamaño de partículas
- Agitación eficaz
- Baja viscosidad
- Aumento de temperatura

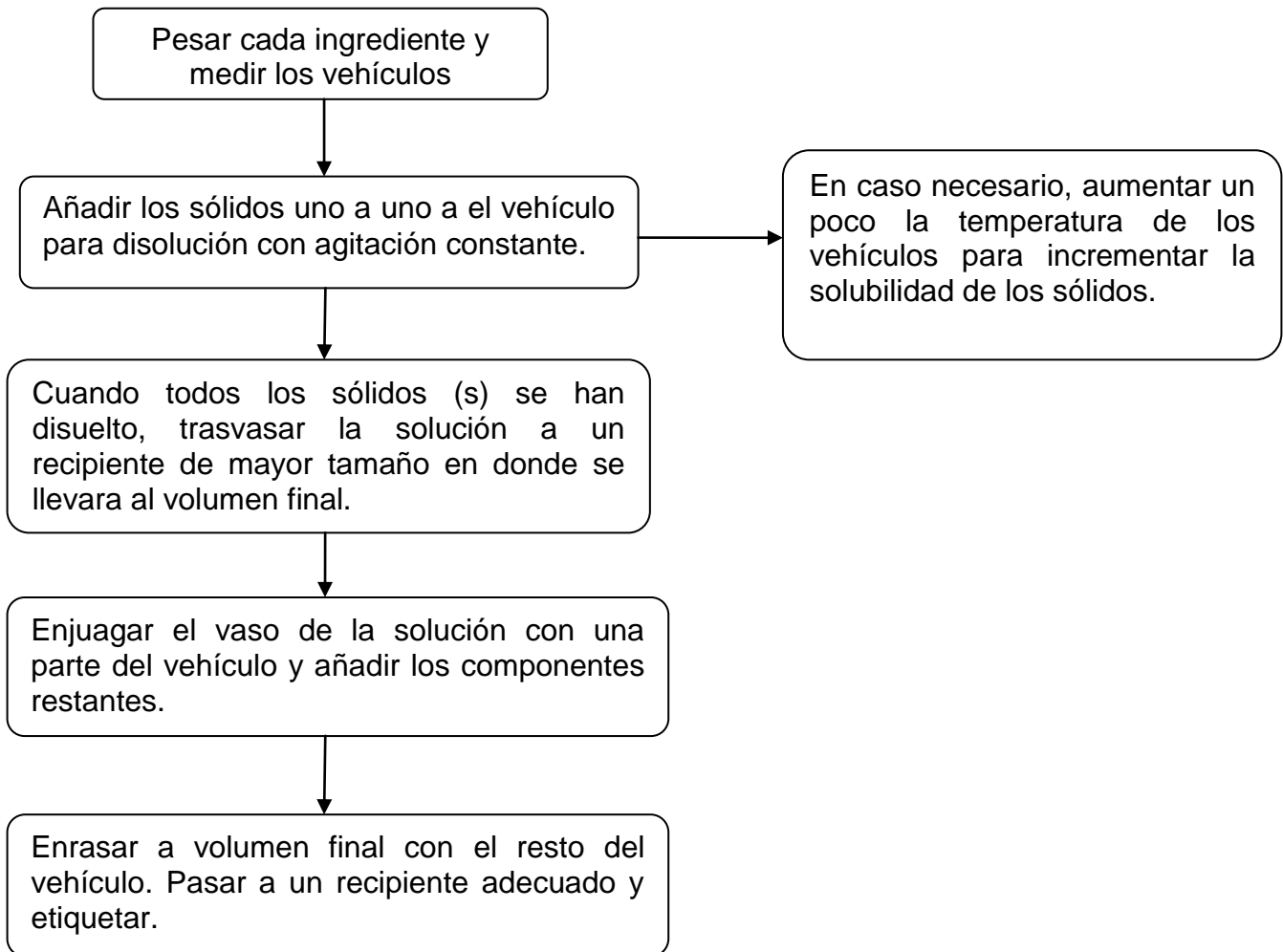
Estabilidad

Además de la solubilidad del fármaco otras consideraciones relativas a la estabilidad física de la formulación; tendrán que ser consideradas (por ejemplo, variación de temperatura, fotosensibilidad, entre otros.) así como la estabilidad microbiológica y la necesidad de un conservador.



1.5.4.1 Diagrama general de fabricación

El siguiente método general se utiliza en la preparación de una solución:



Marriot J. (2006)

1.5.4.2 Aspectos a considerar durante la fabricación.

- La disolución tendrá lugar normalmente en un recipiente que no tenga una forma cónica, por dos razones: ²⁸

En primer lugar, debido a la forma cónica, cualquier sólido añadido tiende a formar una "torta" en la parte inferior y obstaculizar cualquier intento para remover los sólidos.



En segundo lugar, la acción de la varilla de agitación puede rayar el interior del recipiente (en el caso de material de vidrio), y alterar permanentemente el volumen interno del recipiente de medición.

- Durante la fase de disolución, las soluciones deben ser agitadas suavemente y de manera uniforme evitando que el aire quede atrapado, y puede dar lugar a la formación de espuma en la solución. Si están disponibles, dispositivos automáticos de agitación pueden ser útiles asistiendo la producción.
- Los componentes líquidos de alta viscosidad, deben añadirse a los de menor viscosidad.
- Las sales se disuelven completamente en una pequeña cantidad de agua antes de la adición de otros elementos
- En soluciones complejas, los componentes orgánicos deben disolverse en solventes alcohólicos y los componentes solubles en agua disolverse en solventes acuosos.
- Las soluciones acuosas, deben añadirse a las disoluciones alcohólicas, poco a poco con agitación para mantener la concentración de alcohol lo más alto posible, a la inversa puede haber separación de los componentes.

1.5.4.3. Controles de calidad para la forma farmacéutica

La evaluación de la formulación propuesta, será a través de las pruebas que se indican en la Norma Oficial Mexicana 073. Estabilidad de fármacos y medicamentos, para una solución oral, los parámetros son los siguientes:

Apariencia

Se basa en la comparación visual de la claridad u opalescencia de la muestra en solución contra patrones de referencia bajo condiciones establecidas.²⁶



Color de la solución

Se basa en la comparación visual del color de la muestra en solución contra patrones de referencia en un rango colorido específico bajo condiciones establecidas. ²⁶

Viscosidad

Es la medición de la resistencia que ofrece un fluido, cuando se le aplica una fuerza interna que lo induce al movimiento, bajo condiciones establecidas. ²⁶

Densidad

Esta prueba se basa en la relación que existe, entre el peso de un volumen de una sustancia y el peso del mismo volumen de agua a una temperatura dada. ²⁶

pH

Se basa en la determinación de la actividad de iones hidrogeno, empleando un instrumento potenciométrico. ²⁶

Limites microbianos

Conjunto de pruebas cuyo objetivo es evaluar la calidad sanitaria de productos farmacéuticos, mediante el recuento de microorganismos mesofilos aerobios, hongos filamentosos y levaduras. ²⁶



II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El desarrollo y formulación de medicamentos ha ido en aumento, no sólo en los laboratorios internacionales; actualmente los laboratorios nacionales se han dado a la tarea de desarrollar productos que sean más competitivos en el mercado y que tengan la misma calidad, que el producto innovador (líder) pero que sean más económicos y con ello más accesibles a la población de escasos recursos. Por esta razón se hace necesario el desarrollo de formas farmacéuticas genéricas.

En el mercado existen formulaciones farmacéuticas en su mayoría para adultos y es por eso la importancia de desarrollar formulaciones pediátricas, ya que esto contribuye a incrementar los medicamentos con una dosis adecuada de principio activo para este tipo de población. Además existen excipientes que no son muy adecuados para pediatría y pueden ocasionar malestares. Por otra parte las formas farmacéuticas líquidas son más aceptadas por los niños debido a que facilitan la deglución.^{35, 36,37}

En el caso del Paracetamol y el Clorhidrato de Fenilefrina existen en el mercado formas farmacéuticas que incluyen ambos principios activos. Algunas formas farmacéuticas en solución para uso pediátrico son por ejemplo Coldaid, Fluviatol NF y Bregamin, pero estas formulaciones incluyen en su composición el Maleato de Clorfenamina el cual es un antihistámico, que produce sueño, náuseas, mareos, entre otros.

También hay que mencionar que hasta hace unos años la mayoría de los antigripales de venta libre tenían dentro de su formulación pseudoefedrina, la cual ha sido utilizada como precursor en la obtención de metanfetaminas. Por lo tanto se optó por sustituirla con fenilefrina, pues es un simpaticomimético con efecto principal en los receptores adrenérgicos y no tiene un efecto estimulante significativo sobre el sistema nervioso central a las dosis habituales.^{4, 5}

Por todo lo anterior es que se realizó un estudio de preformulación y formulación para una solución de Paracetamol y Clorhidrato de Fenilefrina en uso pediátrico que cumpla con las características de calidad establecidas.



III. OBJETIVOS

3.1 Objetivo general

Realizar un estudio de preformulación, formulación y ciclaje para obtener una propuesta de una solución oral pediátrica de Paracetamol y Clorhidrato de Fenilefrina que cumpla con las características físicas, químicas y microbiológicas requeridas para su uso.

3.2 Objetivos particulares

- Realizar los estudios de preformulación para cada principio activo.
- Determinar todas las condiciones en las que son estables los fármacos.
- Evaluar la compatibilidad de los fármacos con excipientes para una solución oral.
- Proponer formulaciones tentativas.
- Determinar condiciones de proceso para la fabricación de la solución.
- Obtener la formulación final.
- Realizar el estudio de ciclaje.

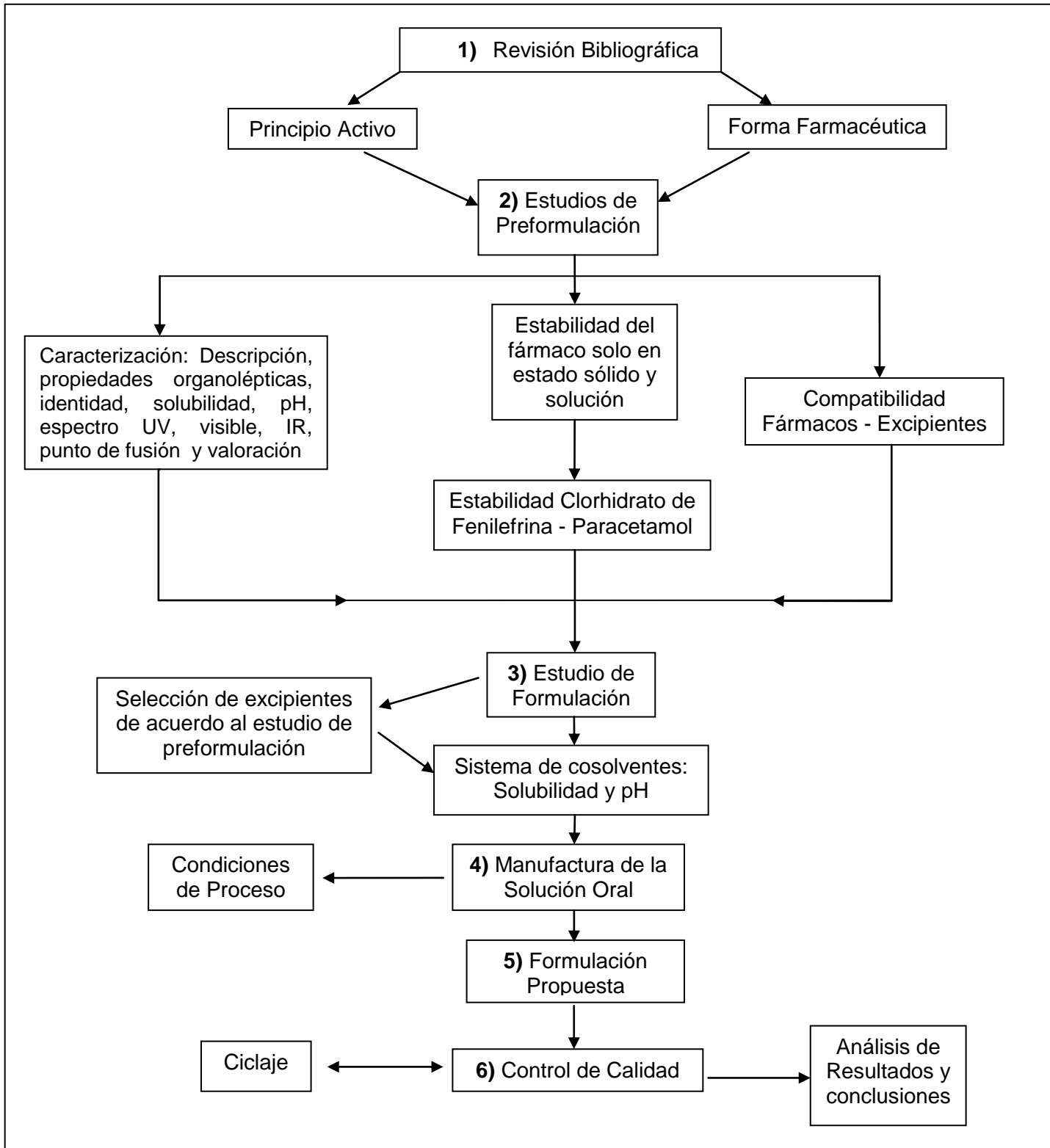


IV. HIPÓTESIS

A través de los estudios de preformulación y formulación para el Paracetamol y Clorhidrato de Fenilefrina, se establecerán parámetros importantes como son la solubilidad, pH, temperatura, compatibilidad, entre otros, para cada uno de los principios activos; será factible desarrollar un método de fabricación para la solución oral y se obtendrá una formulación final que cumpla con las características físicas, químicas y microbiológicas para su uso.



V. METODOLÓGIA Y MATERIAL





MATERIAL Y EQUIPO EMPLEADO EN EL DESARROLLO

5.1 Equipo e instrumentos

Equipos

- Estufas de Estabilidad 40 ° C y 60 ° C Marca CAISA INC
- Estufa Marca RIOSSA
- Cámara de luz blanca
- Cámara con lámpara de luz ultravioleta Marca CAMAG UV-BETRACHTER
- Caframo Marca WIARTON STIRRER TYPE Modelo RZR1
- Refrigerador Marca KELVINATOR
- Placa de agitación magnética Marca CORNING

Instrumentos

- Fishers-Johns Melting Point Apparatus Scientific Company FC3381/06 con Termómetro
- Viscosímetro Brookfield Programmable Modelo DV-II+VISCOMETER
- Espectrofotómetro UV/VIS SPECTROMETER LAMBDA 2 Marca PERKIN ELMER
- Potenciómetro Marca EQUIPACK COLE-PARMER
- Balanza Analítica Marca OHAUS ANALYTICAL STANDARD
- Balanza Semianalítica Marca METTLER PC 2000

5.2 Material

- Soporte universal
- Espátulas
- Pinzas para bureta
- Vasos de acero inoxidable de 1 y 2 litros
- Gradilla
- Mechero Fisher
- Mechero Bunsen
- Tela de asbesto
- Tripie para olla
- Olla Express (autoclave)



- Pipetas graduadas de 1, 2, 5 y 10 mL Marca PYREX
- Vasos de precipitado de 50, 100, 250 mL Marca KIMAX y PYREX
- Portaobjetos Marca CORNING
- Cámara de elución
- Probetas graduadas de 25, 100, 250, 500 y 1000 mL Marcas PYREX y KIMAX
- Agitador de vidrio
- Matraces aforados de 10, 100, 250, 500, 1000 y 2000 mL Marcas PYREX y KIMAX
- Celdas de cuarzo para espectrofotómetro de 1cm
- Frascos color ámbar con tapón de plástico de 125 mL
- Bureta de 10 mL Marca PYREX
- Pesafiltros de forma baja Marca PYREX
- Termómetros de -10 a 110° C y de -10 a 150° C
- Tubos capilares
- Tubos de ensaye de 13x100 y de 18x150 Marca PYREX y KIMAX
- Pipetas Pasteur
- Cajas petri Marca PYREX y KIMAX
- Matraces Erlenmeyer de 100, 500 y 1000 mL Marca PYREX y KIMAX
- Algodón
- Papel filtro
- Papel glasinne
- Papel parafilm
- Desecador
- Papel aluminio
- Papel estroza
- Barra magnética
- Baño María
- Papel higiénico
- Perillas
- Bulbos
- Mangueras de hule



Reactivos sólidos (Todos los reactivos son grado analítico)

- Hidróxido de sodio. MERCK
- Silica gel 60 GF₂₅₄ con indicador (para cromatografía en capa fina). MERCK
- Zinc granulado. MERCK
- Silica gel (como agente desecante). BAKER
- Cloruro de sodio (comestible). Marca LA FINA
- Bisulfito de sodio. MERCK
- Fosfato de sodio monobásico monohidratado. MERCK
- Fosfato de sodio dibásico anhidro. MERCK
- Metabisulfito de sodio. MERCK

Reactivos líquidos (Todos los reactivos son grado analítico)

- Ácido clorhídrico. BAKER
- Peróxido de hidrógeno. BAKER
- Agua destilada (planta farmacéutica)
- Cloruro de metileno (diclorometano). MERCK
- Alcohol metílico. MERCK
- Acetato de etilo. BAKER
- Cloroformo. MERCK
- Éter etílico. BAKER
- Alcohol etílico absoluto anhidro. MERCK
- Alcohol 96° . Marca PROTEC
- Acetona. BAKER

Materias primas (Todas las materias primas son grado farmacéutico)

- Paracetamol principio activo
- Clorhidrato de Fenilefrina principio activo
- Glicerina
- Propilenglicol
- Polietilenglicol 6000
- Nipagin sódico



- Ácido ascórbico
- Ácido cítrico
- Ácido benzoico
- Sacarina sódica
- Aspartame
- Fructuosa
- Nipazol simple
- Sacarosa refinada (comestible)
- Sabor naranja
- Sabor cereza
- Sabor frambuesa
- Sabor tuti-fruti

Soluciones preparadas

- Solución Amortiguadora pH 4, 5, 6 y 7
- Solución de Hidróxido de Sodio 0.1 M
- Solución de Ácido Clorhídrico 0.05N
- Solución de Cloruro Férrico (Amarillo primario)
- Solución de Cloruro de Cobalto (Rojo primario)
- Solución de Sulfato Cúprico (Azul primario)
- Solución valorada de Tiosulfato de Sodio 0.1N
- Solución valorada de Bromo 0.1N



5.3 Método

Revisión bibliográfica

Realizar una revisión completa de las propiedades de ambos principios activos, su actividad farmacológica y forma farmacéutica. También se hace una revisión sobre la fundamentación teórica para realizar los estudios de preformulación y formulación.

5.3.1 Caracterización

La caracterización de ambos principios activos se realiza considerando las pruebas que marca la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, novena edición, 2008. Las pruebas son las siguientes:

- Descripción
- Solubilidad en solventes puros y en sistemas de cosolventes
- Ensayo de identidad IR, UV.
- Temperatura de fusión
- Residuo de la ignición
- pH
- Valoración
- Aspecto de la solución
- Perdida por secado ²⁶

Descripción

Llevar a cabo el análisis organoléptico del Paracetamol y del Clorhidrato de Fenilefrina, describiendo sus características físicas como apariencia, olor y color. ²⁶

Ensayos de identidad. Espectrofotometría por infrarrojo

Las muestras sólidas se preparan mezclando una cierta cantidad de muestra con una sal altamente purificada (por lo general bromuro de potasio). Esta mezcla se tritura y se prensa con el fin de formar una pastilla por la que pasará la luz. ²⁶



La pastilla necesita ser prensada a altas presiones para asegurar que sea translúcida, pero esto no puede lograrse sin un equipo adecuado (por ejemplo, una prensa hidráulica). Al igual que el cloruro de sodio, el bromuro de potasio no absorbe la radiación infrarroja, por lo que las únicas líneas espectrales provenían del analito.

Cromatografía en capa fina

Usar silica gel 60 GF₂₅₄ (silica gel con indicador que absorbe a 254 nm) para la preparación de la placa (fase estacionaria). Como sistema eluyente para el Paracetamol, Cloroformo-Metanol (9:1) y para el Clorhidrato de Fenilefrina el sistema eluyente (fase móvil) es Metanol-Acetato de Etilo-Hidróxido de Amonio (5:8.5:2.5).

Tomar una porción de la solución de referencia (Sref) de Paracetamol y una de la muestra a analizar, disolver cada una en tubos de ensaye conteniendo 3 mL de metanol, aplicar en una placa cromatografía preparada previamente, eluir la placa en la cámara de elución correspondiente hasta que la fase móvil avance 6.5 cm aproximadamente con respecto al punto de aplicación. Retirar la cromatoplaque de la cámara y se deja evaporar el disolvente, finalmente observar bajo la lámpara de luz ultravioleta (254nm) y se reporta el valor de Rf. Se determina el parámetro de Rf mediante la siguiente fórmula:

$$R_f = \frac{\text{Distancia recorrida desde el origen por la muestra}}{\text{Distancia recorrida desde el origen por el disolvente}}$$

Realizar el mismo procedimiento para la muestra de Clorhidrato de Fenilefrina, utilizando una cámara de elución con la fase móvil correspondiente.

Residuo de la ignición

Pesar exactamente 1 gramo de Paracetamol (mismo procedimiento para el Clorhidrato de Fenilefrina) transferir a un crisol previamente llevado a peso constante en la mufla. Con mechero de gas calentar el crisol, al principio suavemente y luego cada vez con mayor intensidad, hasta la total combustión de la muestra, esta operación se efectúa en campana para gases. Enfriar y después añadir 1 mL de ácido sulfúrico concentrado.



Calentar suavemente hasta lograr el desprendimiento de vapores blancos y luego con más intensidad, cuidando que no haya proyecciones del material al exterior del crisol; una vez que cese el desprendimiento de vapores blancos, calentar 5 minutos más. ²⁶

Trasladar el crisol a la mufla y calcinar a $800\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 25\text{ }^{\circ}\text{C}$, hasta que el carbón sea consumido. Enfriar en un desecador, pesar y calcular el porcentaje del residuo de la ignición por medio de la fórmula siguiente:

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

Donde:

% R: Es el porcentaje del residuo de la ignición

Pr: Es el peso del residuo

Pi: Es el peso de la muestra inicial

Pérdida por secado

Efectuar la prueba con 2 g de paracetamol materia prima, (mismo procedimiento para el Clorhidrato de Fenilefrina). En un pesafiltros previamente desecado durante 30 minutos a 105°C , se coloca la muestra, tapar y pesar; se agita suavemente distribuyendo el contenido tan uniformemente cómo sea posible hasta un espesor aproximado de 5 mm ó 10 mm. El pesafiltros con la muestra de paracetamol, se coloca en la estufa u horno de desecación a la temperatura antes mencionada, se quita el tapón y la muestra se deseca durante 3 horas. Al abrir el horno ó estufa de desecación se tapa inmediatamente el pesafiltros y se transfiere a un desecador hasta que adquiera la temperatura ambiente, antes de ser pesado. ²

Calcular la pérdida por secado con la diferencia de pesos, con la fórmula siguiente:

$$Pi - Pf = Ps$$

En donde:

Pi: es el peso inicial de la muestra en gramos

Pf: es el peso final de la muestra en gramos

Ps: es el peso perdido durante el secado



Para calcular la pérdida por secado en porcentaje, utilizar la fórmula siguiente:

$$\% P_s = (P_s / P_i) 100$$

En donde:

% Ps: Es el porcentaje de pérdida por secado

Ps: Es el peso perdido durante el secado en gramos

Pi: Es el peso inicial de la muestra en gramos

Valoración

Paracetamol

Pesar 30 mg de la muestra y disolver con 1 mL de metanol en un matraz volumétrico de 50 mL, llevar al aforo con agua. Transferir 2 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 100 mL y aforar con agua.

El estándar es una solución que contenga 12 µg/mL de la sustancia de referencia de Paracetamol, preparada de manera similar a la muestra. Determinar la absorbancia de ambos a 244 nm, utilizando agua como blanco. ²⁶

Calcular el porcentaje del principio activo con la siguiente fórmula:

$$\%P = \frac{Ab_m \times W_m \times FD_m \times P_{STD} \times 100}{Ab_{STD} \times W_{STD} \times FD_{STD}}$$

En donde:

Ab_m: Absorbancia de la muestra

Ab_{STD}: Absorbancia del estándar

W_m: Peso de la muestra

W_{STD}: Peso del estándar

FD_m: Factor de dilución de la muestra

FD_{STD}: Factor de dilución del estándar

P_{STD} = Pureza del estándar (en fracción decimal)



Clorhidrato de fenilefrina

Pesar 50 mg de la muestra y colocarla en un matraz de yodo, disolver con 10 mL de agua. Enseguida añadir 25 mL de solución valorada de bromo 0.1 N y 2.5 mL de ácido clorhídrico, tapar inmediatamente. Agitar la mezcla y dejar en reposo 15 minutos.

Adicionar 5 mL de solución de yoduro de potasio (1:10) y dejar reposar durante 5 minutos. Agitar cuidadosamente, remover el tapón y lavar con una pequeña porción de agua. Valorar el yodo liberado con solución valorada de tiosulfato de sodio 0.1 N. Agregar 1.5 mL de solución indicadora de almidón cuando el punto final se aproxime. Cada mL de solución valorada de bromo 0.1 N consumido, es equivalente a 3.395 mg de clorhidrato de fenilefrina. ²⁶

Calcular el porcentaje del principio activo con la siguiente fórmula:

$$\% \text{ CF} = \frac{(V_B - V_M) (FN) \times 3.395 \times 100}{W_M}$$

En donde:

V_B = Volumen Blanco

V_M = Volumen Muestra

FN = Factor de Normalidad

W_M = Peso Muestra en mg

3.395 = meq de clorhidrato de fenilefrina

5.3.2 Preformulación

Solubilidad

Efectuar la prueba de solubilidad según la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos novena edición tomando en cuenta la temperatura de 25° C, considerando una parte de soluto como un gramo de paracetamol o clorhidrato de fenilefrina y una parte de solvente como un mililitro de agua ó de cualquier disolvente utilizado. ²⁶



Se utilizan los siguientes disolventes:

- Metanol
- Alcohol etílico absoluto
- Agua destilada
- Acetona

Estudio de sistemas de cosolventes

En caso de no se encontrar un solvente adecuado para uno de los fármacos, se realizan mezclas de solventes a diferentes concentraciones para mejorar la solubilidad del principio activo. 44-47

Los solventes a utilizar para el estudio serán:

- Propilenglicol
- Glicerina
- Sorbitol
- Polietilenglicol 6000
- Etanol
- Agua

Punto de fusión

Colocar sobre un cubreobjetos una pequeña cantidad de paracetamol estándar y cubrirlo. En otro cubreobjetos se coloca una mínima cantidad del paracetamol muestra y también se cubre. Por separado los cubreobjetos se ajustan al Fisher-Johns y se determina el punto de fusión de cada muestra. El procedimiento es el mismo para el clorhidrato de fenilefrina. 26

**Estabilidad del principio activo en estado sólido**

Se efectúa colocando 50 mg de muestra en frascos de vidrio transparente previamente identificados a diferentes condiciones.

Tabla 5. Estabilidad del paracetamol y clorhidrato de fenilefrina en estado sólido

CONDICIÓN	TIEMPO
60 °C	Periodo 8 semanas,
40°C / 75% HR	Seguir el proceso cada 2
LUZ BLANCA	semanas.*

*Seguir la reacción por cromatografía en capa fina.

Medios de elución:

Cloroformo-Metanol (9:1) como sistema eluyente para el paracetamol y metanol-acetato de etilo-hidróxido de amonio (5:8.5:2.5) como sistema eluyente para el clorhidrato de fenilefrina. Observar las cromatoplasmas bajo la lámpara de luz ultravioleta y reportar R_f, el cuál es comparado con el R_f de una sustancia de referencia.

Estabilidad del principio activo a diferentes pH's

Pesar 50 mg de principio activo y adicionar a tubos de ensaye que contengan 3 mL de solución amortiguadora de pH 4 a 7 y tratar como se indica en la siguiente tabla.

Tabla 6. Estabilidad del paracetamol y clorhidrato de fenilefrina en pH

CONDICIÓN	TIEMPO
Buffer pH 4	Someter a 80 °C en baño maría por 3 horas. Seguir el proceso cada 30 minutos.*
Buffer pH 5	
Buffer pH 6	
Buffer pH 7	

*Seguir la reacción por cromatografía en capa fina.



Estabilidad del principio activo en solución

Pesar por duplicado para cada reacción 100 mg del principio activo y colocarlos en tubos de ensaye, se realiza el tratamiento adicionando en cada tubo los siguientes reactivos conforme a la tabla No. 7.

Tabla 7. Estabilidad del paracetamol y clorhidrato de fenilefrina en solución

REACCIÓN	REACTIVO	TRATAMIENTO
Hidrólisis ácida	Adicionar 5 mL de ácido clorhídrico al 10 %	
Hidrólisis básica	Adicionar 5 mL de hidróxido de sodio al 10 %	Calentar a 80 °C en un baño maría por un periodo de 4 horas.*
Oxidación	Adicionar 5 mL de Peróxido de hidrógeno al 10 %	
Reducción	Adicionar 5 mL de ácido clorhídrico al 10 % más 10 mg de zinc granular.	

*Seguir la reacción por cromatografía en capa fina.

Compatibilidad fármaco-excipiente

Realizar el análisis mediante una relación 1:1 fármaco-excipiente; colocando el paracetamol con los excipientes seleccionados en recipientes de vidrio con capacidad de 10 mL los cuales son sometidos a las condiciones que indica la tabla número 8. De la misma manera se realiza para el clorhidrato de fenilefrina.



Tabla 8. Lista de excipientes para compatibilidad.

FUNCIÓN	EXCIPIENTE	CONDICIÓN	TIEMPO
Cosolvente	Etanol		
	Glicerina		
	Propilenglicol		
	Polietilenglicol 6000		
Antioxidante	Ácido Ascórbico		
	Metabisulfito		
	Ácido cítrico		
Conservador	Nipagin sódico	40°C con 75% de humedad relativa. ^{48,49}	Seguir proceso cada 15 días por un periodo de 6 semanas.
	Ácido benzoico		
	Nipazol simple		
Edulcorante	Sacarina sódica		
	Aspartame		
	Sacarosa		
	Fructuosa		
Saborizante	Cereza		
	Naranja		
	Frambuesa		
	Tuti-fruti		

*Seguir la reacción por cromatografía en capa fina.

Descartar del estudio aquellos excipientes que muestren algún tipo de degradación física o química.



5.3.3 Formulación

Seleccionar los excipientes que resulten ser compatibles con el paracetamol y clorhidrato de fenilefrina, y se realizan varias pruebas preliminares a la formulación con la finalidad de establecer el tipo, concentración y la forma de adición de los excipientes necesarios para obtener una formulación tentativa de la solución oral.

Después de obtener la formulación tentativa se realiza el escalamiento a nivel laboratorio para evaluar que el método de fabricación sera reproducible a mayor escala. Finalmente elaborar un lote piloto (un litro) de la formulación en la planta de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza y llevar a cabo el análisis de producto terminado.

Control de calidad en la formulación propuesta

La evaluación de la formulación propuesta, será a través de las pruebas que se indican en la Norma Oficial Mexicana 073 para una solución oral, los parámetros son los siguientes:

Tabla 9. Pruebas de control de calidad

PRUEBA	FEUM 9ª EDICIÓN
APARIENCIA	MGA 0121
COLOR DE LA SOLUCIÓN	MGA 0181
VISCOSIDAD	MGA 0951
DENSIDAD	MGA 0251
pH	MGA 0701
LÍMITES MICROBIANOS	MGA 0571
VALORACIÓN	Método Desarrollado Internamente

Valoración Paracetamol

Transferir 5mL de la solución en un matraz de 100mL, diluir con HCl 0.5 N. Transferir 5 mL de esta solución a un segundo matraz de 100mL diluir a volumen y mezclar. Finalmente transferir 3mL de esta solución a un matraz volumétrico de 100mL y diluir a volumen con HCl 0.5 N. Determinar la absorbancia a 244nm ajustando el espectrofotómetro con HCl 0.05 N como blanco.



Valoración clorhidrato de fenilefrina

Transferir a un matraz volumétrico de 50mL un volumen de solución oral de 3mL, y diluir a volumen con agua destilada. Transferir 10mL de esta solución en un embudo de separación y realizar cuatro extracciones con 50mL de acetato de etilo durante 1 minuto. Desechar la fase orgánica y conservar la fase acuosa determinando la absorbancia de la solución a la longitud de onda de máxima absorbancia de 273nm, utilizando agua destilada como blanco.

5.3.4 Ciclaje

Finalmente la solución oral se acondiciona en cuatro frascos de vidrio ámbar y tapa de baquelita con capacidad para 250 mL, y se somete a un estudio de ciclaje con la finalidad de evaluar las características físico-química de la formulación propuesta, utilizando las condiciones siguientes:

Tabla 10. Condiciones para ciclaje

CONDICIÓN	TRATAMIENTO	TIEMPO
20°C 40°C 2-8°C	Cada 48 horas cambiar la muestra de condición de tal manera que pase por las tres a evaluar.	Periodo de 15 días.

Realizar el análisis inicial, a la primera semana de estudio y análisis final, y verificar que no existan cambios significativos en las propiedades de la solución.



VI. RESULTADOS

6.1 Preformulación

6.1.1 Caracterización de principios activos

- 1) Se realizó una recopilación de toda la información necesaria de los principios activos: Paracetamol y Clorhidrato de Fenilefrina, características, actividad farmacológica y forma farmacéutica.
- 2) En la tabla 11 se presentan los resultados de la caracterización de los principios activos.

Tabla 11. Resultados de caracterización para el paracetamol

PRUEBA	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
Descripción	Polvo blanco cristalino	Polvo blanco cristalino
Solubilidad	Fácilmente soluble en alcohol y metanol; Soluble en acetona; en agua caliente y en solución de hidróxido de sodio 1 N; Poco soluble en cloroformo	Fácilmente soluble en Etanol Fácilmente soluble en Metanol Soluble en Acetona Poco Soluble en Agua a 60°C
Ensayo de Identidad IR	El espectro IR de la muestra previamente seca en bromuro de potasio, corresponde con el obtenido con una preparación similar de la sustancia de referencia de Paracetamol.	Corresponde a sustancia de referencia. Ver figura 3 y 4 en anexos.
Ensayo de Identidad UV	El espectro UV de una Solución de muestra (1:200 000) preparada en una mezcla de solución de ácido clorhídrico 0.1 N: metanol (1:100) corresponden con el obtenido con una preparación similar de la sustancia de referencia de Paracetamol.	Corresponde a sustancia de referencia. Ver figura 5 y 6 en anexos.
Temperatura de Fusión	Entre 168 y 172 °C	170 °C
Residuo de la Ignición	No más del 0.1 %	0.01 %
pH	Entre 5.1 y 6.5	6.0
Valoración	No menos del 98.0% y no más del 101.0% de Paracetamol con referencia a la sustancia seca.	100.3% en Base Seca



Tabla 12. Resultados de caracterización para el clorhidrato de fenilefrina

PRUEBA	ESPECIFICACIÓN	RESULTADOS
Descripción	Cristales blancos o casi blancos	Cristales blancos o casi blancos
Solubilidad	Fácilmente soluble en agua y en alcohol; Casi insoluble en éter dietílico.	Fácilmente soluble en Etanol Fácilmente soluble en Agua
Ensayo de Identidad IR	El espectro IR de una dispersión de la muestra en bromuro de potasio corresponde con el obtenido de una preparación similar de la sustancia de referencia de Clorhidrato de Fenilefrina	Corresponde a sustancia de referencia. Ver figura 7 y 8 en anexos.
Aspecto de la solución	La solución es clara	La solución es clara
Temperatura de Fusión	Entre 140 y 145 °C	141.7 °C
pH	Entre 4.5 y 5.5	5.96
Perdida por Secado	No más del 1.0 %	0.02 %
Residuo de la Ignición	No más de 0.2 %	0.1 %
Valoración	No menos del 97.5% y no más del 102.5% con referencia a la sustancia seca.	100.5 % en Base Seca

**Tabla 13. Resultados del estudio de cosolventes**

Se realizaron varias mezclas de cosolventes con los solventes de la siguiente tabla, variando el porcentaje de estos. La mayoría de estas mezclas presentaron cristalización en un período de 24-48 horas. La mezcla de cosolventes utilizada en la formulación propuesta es la número 8.

MEZCLA	SOLVENTES	RESULTADO
1	50% Propilenglicol Agua cbp 100%	Formación de cristales
2	De 10% - al 25% Propilenglicol 5% Etanol Agua cbp 100%	Formación de cristales
3	De 10% - al 20% Glicerina 5% Etanol Agua cbp 100%	Formación de cristales
4	De 20% - al 30% Sorbitol 5% Etanol Agua cbp 100%	Formación de cristales
5	50% Glicerina Agua cbp 100%	Formación de cristales
6	50% Sorbitol Agua cbp 100%	Formación de cristales
7	De 10% - al 25% Propilenglicol 5% Etanol 10% - 25% Polietilenglicol 6000 Agua cbp 100%	Formación de cristales
8	25% Propilenglicol 5% Etanol 25% Polietilenglicol 6000 Agua cbp 100%	Se solubilizaron ambos principios activos y no hubo formación de cristales.



6.1.2 Estabilidad en estado sólido

Los resultados del estudio de estabilidad en estado sólido se pueden observar en las siguientes tablas.

Tabla 14. Resultados de estabilidad en estado sólido para el paracetamol

ESTABILIDAD PARACETAMOL					
CONDICIÓN	SEMANA			RF PROMEDIO	
	2	4	8	REFERENCIA	MUESTRA
LUZ BLANCA	SC	SC	SC	0.25	0.26
60°C	SC	SC	SC	0.22	0.22
40°C / 75% HR	SC	SC	SC	0.22	0.21

SC= Sin cambio físico-químico.

Tabla 15. Resultados de estabilidad en estado sólido para el clorhidrato de fenilefrina

ESTABILIDAD CLORHIDRATO DE FENILEFRINA					
CONDICIÓN	SEMANA			RF PROMEDIO	
	2	4	8	REFERENCIA	MUESTRA
LUZ BLANCA	SC	SC	SC	0.39	0.38
60°C	SC	SC	SC	0.45	0.45
40°C / 75% HR	SC	SC	SC	0.40	0.40

SC= Sin cambio físico-químico.



Tabla 16. Resultados de estabilidad en estado sólido para el paracetamol - clorhidrato de fenilefrina (mezcla)

ESTABILIDAD PARACETAMOL					
CONDICIÓN	SEMANA			REFERENCIA	MUESTRA
	2	4	8		
LUZ BLANCA	SC	SC	SC	0.77	0.76
60°C	SC	SC	SC	0.76	0.77
40°C / 75% HR	SC	SC	SC	0.75	0.75

SC= Sin cambio físico-químico.

ESTABILIDAD CLORHIDRATO DE FENILEFRINA					
CONDICIÓN	SEMANA			REFERENCIA	MUESTRA
	2	4	8		
LUZ BLANCA	SC	SC	SC	0.42	0.42
60°C	SC	SC	SC	0.38	0.37
40°C / 75% HR	SC	SC	SC	0.37	0.38

SC= Sin cambio físico-químico.



6.1.3 Estabilidad en solución

Los resultados del estudio de estabilidad en solución se observan en las siguientes tablas.

Tabla 17. Estudio de estabilidad en solución del paracetamol

REACCIÓN	RF		RESULTADO
	REFERENCIA	MUESTRA	
Hidrólisis ácida	0.24	0.18	Con degradación
Hidrólisis básica	0.27	0.20	Con degradación
Reducción	0.44	0.44	Sin degradación
Oxidación	0.46	0.46	Sin degradación

Tabla 18. Estudio de estabilidad en solución del clorhidrato de fenilefrina

REACCIÓN	RF FINAL		RESULTADOS
	REFERENCIA	MUESTRA	
Hidrólisis ácida	0.52	0.54	Sin degradación
Hidrólisis básica	0.57	0.56	Sin degradación
Reducción	0.55	0.55	Sin degradación
Oxidación	0.58	0.42	Con degradación

6.1.4 Estabilidad a diferentes pH's

Tabla 19. Estudio de estabilidad a diferentes pH's para el paracetamol.

pH	RF		RESULTADO
	REFERENCIA	MUESTRA	
4	0.26	0.26	Sin degradación
5	0.22	0.25	Sin degradación
6	0.24	0.24	Sin degradación
7	0.23	0.37	Con degradación



Tabla 20. Estudio de estabilidad a diferentes pH's para el clorhidrato de fenilefrina.

pH	RF		RESULTADO
	REFERENCIA	MUESTRA	
4	0.26	0.27	Sin degradación
5	0.21	0.20	Sin degradación
6	0.40	0.40	Sin degradación
7	0.33	0.48	Con degradación

6.1.5 Resultados de compatibilidad

Tabla 21. Resultados de compatibilidad paracetamol-excipientes

FUNCIÓN	MEZCLA PARACETAMOL-EXCIPIENTE	CONDICIÓN 40 °C - 75% HR		RESULTADOS
		RF REFERENCIA	RF MUESTRA	
Cosolvente	Etanol	0.30	0.29	COMPATIBLE
	Glicerina	0.21	0.20	COMPATIBLE
	Propilenglicol	0.35	0.36	COMPATIBLE
	Polietilenglicol 6000	0.21	0.21	COMPATIBLE
Antioxidante	Ácido Ascórbico	0.37	0.38	COMPATIBLE
	Metabisulfito	0.33	0.30	COMPATIBLE
	Ácido cítrico	0.33	0.31	COMPATIBLE
Conservador	Nipagin sódico	0.45	0.46	COMPATIBLE
	Ácido benzoico	0.20	0.20	COMPATIBLE
	Nipazol simple	0.21	0.20	COMPATIBLE
Edulcorante	Sacarina sódica,	0.36	0.35	COMPATIBLE
	Aspartame,	0.40	0.41	COMPATIBLE
	Sacarosa	0.36	0.36	COMPATIBLE
	Fructuosa	0.47	0.49	COMPATIBLE
Saborizante	Sabor Cereza,	0.32	0.31	COMPATIBLE
	Naranja,	0.35	0.36	COMPATIBLE
	Frambuesa	0.29	0.29	COMPATIBLE
	Tuti-fruti	0.34	0.35	COMPATIBLE



Tabla 22. Resultados de compatibilidad clorhidrato fenilefrina – excipientes

FUNCIÓN	MEZCLA FENILEFRINA-EXCIPIENTE	CONDICIÓN 40 °C - 75% HR		RESULTADO
		RF REFERENCIA	RF MUESTRA	
Cosolvente	Etanol	0.27	0.29	COMPATIBLE
	Glicerina	0.31	0.29	COMPATIBLE
	Propilenglicol	0.37	0.36	COMPATIBLE
	Polietilenglicol 6000	0.31	0.33	COMPATIBLE
Antioxidante	Ácido Ascórbico	0.32	0.30	COMPATIBLE
	Metabisulfito	0.33	0.33	COMPATIBLE
	Ácido cítrico	0.36	0.34	COMPATIBLE
Conservador	Nipagin sódico	0.29	0.29	COMPATIBLE
	Ácido benzoico	0.35	0.37	COMPATIBLE
	Nipazol simple	0.28	0.30	COMPATIBLE
Edulcorante	Sacarina sódica	0.44	0.46	COMPATIBLE
	Aspartame	0.32	0.28	NO COMPATIBLE*
	Sacarosa	0.24	0.24	COMPATIBLE
	Fructuosa	0.48	0.46	COMPATIBLE
Saborizante	Sabor Cereza	0.32	0.33	COMPATIBLE
	Naranja	0.37	0.35	COMPATIBLE
	Frambuesa	0.31	0.33	COMPATIBLE
	Tuti-fruti	0.34	0.32	COMPATIBLE

* Presento cambio de coloración.



6.2 Formulación

Tabla 23. Formulaciones propuestas para la solución oral pediátrica

MATERIA PRIMA	Fórmulas (%)*											
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L
PARACETAMOL	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
CLORHIDRATO FENILEFRINA	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
PROPILENGLICOL	25	25	25	25	25	25	10	10	25	15	25	25
ETANOL	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
PEG 6000	10	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
ÁCIDO ASCORBICO	0.01	0.5	0.5	-	0.5	0.5	0.5	-	0.5	0.5	-	-
METABISULFITO DE SODIO	-	-	-	0.5	-	-	-	0.1	-	-	0.1	0.05
NIPAGIN SODICO	0.015	0.1	-	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
NIPAZOL SIMPLE	-	0.015	-	0.015	0.015	0.015	0.015	0.015	0.015	0.015	0.015	0.015
ÁCIDO BENZOICO	-	-	0.05	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SACARINA	0.02	0.04	0.04	0.04	0.05	-	0.05	0.05	-	-	-	-
FRUCTUOSA	-	-	-	-	-	-	-	-	15	15	15	15
SACAROSA	-	-	-	-	-	15	-	-	-	-	-	-
VEHÍCULO AGUA c.b.p	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL

*La cantidad de los excipientes se presentan en %



La formulación final seleccionada para la elaboración de la solución oral pediátrica de paracetamol y clorhidrato de fenilefrina es la siguiente:

Tabla 24. Formulación final.

NOMBRE	CANTIDAD	PORCENTAJE (%)
Paracetamol	10 g	10.0
Clorhidrato de Fenilefrina	0.2 g	0.2
Propilenglicol	25 mL	25.0
Etanol	5 mL	5.0
Polietilenglicol 6000	25 mL	25.0
Metabisulfito	0.05 g	0.05
Fructuosa	15 g	15.0
Nipagin Sódico	0.1 g	0.10
Nipazol Simple	0.015 g	0.015
Sabor naranja	0.03 g	0.03
Agua c.b.p.	100 mL	100

- Al obtener la formulación final seleccionada se realizó un escalamiento a 100 mL en el laboratorio, ya que todas las pruebas de formulación se realizaron a un volumen de 50 mL. Finalmente al no mostrar cambios en las características fisicoquímicas, se llevó a cabo el escalamiento a un litro en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.
- Se elaboró un método de manufactura para la solución oral, con el cual se estableció la orden de fabricación. Ver el apartado de anexos.



Tabla 25. Control de calidad inicial de la formulación seleccionada.

PRUEBA	ESPECIFICACIÓN	INICIAL
APARIENCIA	Líquido homogéneo sin partículas extrañas	Líquido homogéneo sin partículas extrañas
CLARIDAD DE LA SOLUCIÓN	Incolora, aspecto igual o no más intenso que la solución de referencia B9.	Incolora, aspecto igual o no más intenso que la solución de referencia B9.
pH	Sin especificación	6.6
DENSIDAD (g/mL)	Sin especificación	1.05
VISCOSIDAD Aguja # 1 / 12 rpm (Centipoise)	Sin especificación	210
VALORACIÓN (%)	90.0 -110.0 %	Paracetamol 98.7% CV= 1.73% Fenilefrina 100.2% CV= 1.11%
LÍMITES MICROBIANOS	No más de 100 UFC/mL de mesofilos aerobios No más de 10 UFC/mL de hongos y levaduras.	No se observó ninguna unidad formadora de colonias



6.3 Ciclaje

Tabla 26. Resultados del estudio de ciclaje de la formulación seleccionada

PRUEBA	ESPECIFICACIÓN	INICIAL	1ER SEM. CICLAJE	2DA. SEM. CICLAJE
APARIENCIA	Líquido homogéneo sin partículas extrañas	Líquido homogéneo sin partículas extrañas	Líquido homogéneo sin partículas extrañas	Líquido homogéneo sin partículas extrañas
CLARIDAD DE LA SOLUCIÓN	Incolora, aspecto igual o no más intenso que la solución de referencia B9	Incolora, aspecto igual o no más intenso que la solución de referencia B9	Incolora, aspecto igual o no más intenso que la solución de referencia B9	Incolora, aspecto igual o no más intenso que la solución de referencia B9
pH	Sin especificación	6.6	6.7	6.7
DENSIDAD (g/mL)	Sin especificación	1.05	1.05	1.05
VISCOSIDAD Aguja # 1 12 rpm (Centipoise)	Sin especificación	210	210	164
VALORACIÓN (%)	90.0 -110.0 %	Paracetamol 98.7% CV= 1.73%	Paracetamol 100.5% CV= 0.73%	Paracetamol 99.4% CV= 0.48%
		Fenilefrina 100.2% CV= 1.11%	NR*	Fenilefrina 102.7% CV= 0.50%
LIMITES MICROBIANOS	No más de 100 UFC/mL de mesofilos aerobios No más de 10 UFC/mL de hongos y levaduras.	No se observó ninguna unidad formadora de colonias	NR*	No se observó ninguna unidad formadora de colonias

*No realizado



VII. ANALISIS DE RESULTADOS

Dada la importancia de conocer las propiedades fisicoquímicas de los principios activos se procedió en primera instancia a realizar la caracterización considerando las pruebas de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM), además de pruebas de solubilidad con cosolventes, obteniendo como resultado que el paracetamol cumple con las características de descripción, solubilidad, ensayo de identidad (ver anexo 10.1), temperatura de fusión, residuo de ignición y pH. En la valoración para el Paracetamol se obtuvo un 100.34% como pureza. (ver tabla 11).

Para el clorhidrato de fenilefrina se cumple con las pruebas de descripción, solubilidad, ensayo de identidad (ver anexo 10.1), aspecto de la solución, temperatura de fusión, pérdida por secado, residuo de la ignición, en la valoración se obtuvo un 100.51% y las pruebas se encuentran dentro del rango especificado por la FEUM (ver tabla 12). Con excepción del pH el cual está por arriba del rango especificado.

En los resultados del estudio de estabilidad en estado sólido para el paracetamol como con el clorhidrato de fenilefrina a condiciones de 60 °C, 40°C con 75% de humedad relativa y luz blanca, no se observó degradación alguna de los fármacos por lo cual se consideran estables a ambas materias primas. En el caso de las mezclas de los principios activos en estado sólido a las mismas condiciones tampoco se observó cambio físico – químico en las muestras de estabilidad.

Se realizó la prueba de solubilidad para el paracetamol obteniendo que el fármaco no es muy soluble en agua. Por lo tanto se realizaron algunas mezclas de cosolventes; Jackson (2006) hace referencia a una mezcla de propilenglicol y etanol; Jouyban (2006) a mezclas de agua – etanol, agua – propilenglicol, etanol – propilenglicol y agua - etanol – propilenglicol. Mientras que Bolaños (1999) realiza mezclas de agua – alcohol – sorbitol.



Todas las mezclas se realizaron en diferentes porcentajes de concentración; de las cuales la mayoría de estas mezclas mostraron que el paracetamol al inicio se solubilizaba, pero al dejar la mezcla en reposo de 24 a 48 horas presentaban cristalización por lo tanto las mezclas eran descartadas. Después Coronado (1999) encontró el uso del polietilenglicol 200 (PEG) para mejorar la solubilidad del principio activo, así que se utilizó el PEG 6000 que era el que se tenía disponible y con los resultados de los solventes anteriores se obtuvo una mezcla de cosolventes en la que no se observó cristalización del fármaco y se optó por su uso, dicha mezcla es la siguiente: 25% de propilenglicol, 25% de PEG 6000 y 5% de etanol que es la cantidad máxima de alcohol incluida en formas farmacéuticas para productos usados en niños de 6-12 años de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud.²⁰

Los resultados del estudio de estabilidad en solución del paracetamol demuestran como lo indica Connors (1986), que este sufre reacciones degradativas por hidrólisis ácida o básica, y en el caso de reducción y oxidación no sufre ningún cambio. Para el clorhidrato de fenilefrina la cromatografía en capa fina permitió observar dos manchas en la muestra que fue sujeta a la reacción de oxidación, demostrando que este fármaco es susceptible de sufrir descomposición por oxidación.

Con respecto a los estudios de estabilidad de los fármacos a diferentes pH's, se observó que el paracetamol y el clorhidrato de fenilefrina presenta una estabilidad entre pH 5-6.

De los estudios de compatibilidad fármaco – excipiente se obtuvo que todos fueron compatibles a excepción del aspartame ya que con el clorhidrato de fenilefrina se observó un cambio de tono amarillento por lo cual se descarto dicho excipiente de las formulaciones.

A partir de los excipientes compatibles se realizaron 11 formulaciones diferentes de las cuales, formulaciones que incluían al ácido ascórbico o al ácido cítrico, sufrían al poco tiempo de elaboración un cambio de color ligeramente amarillento, así que se utilizó el metabisulfito de sodio en una concentración mínima de 0.05% como antioxidante para evitar el problema de oxidación del clorhidrato de fenilefrina.



Ya que el paracetamol tiene un sabor amargo, la sacarosa y la sacarina sódica no enmascararon el sabor amargo como se esperaba, pero al utilizar fructuosa, que es adecuada para utilizarse en formulaciones alcohólicas, está enmascaró mucho mejor el sabor amargo ya que era menos perceptible al probar la formulación, además de la fructuosa se utilizó saborizante naranja en concentración de 0.03% para mejorar el sabor.

Como conservadores se utilizó nipagin sódico y nipazol simple en concentraciones de 0.1% y 0.015% respectivamente, ya que los parabenos son efectivos en un amplio rango de pH y tienen un espectro amplio de actividad microbiológica.

Al terminar la manufactura de la solución oral y evaluar el pH en que se encontraba se obtuvo que tenía un pH de 6.6 a 6.7, y tomando en cuenta que el rango de pH obtenido en el estudio de estabilidad es de 5 a 6, el resultado del pH de la formulación final está por arriba del establecido, pero aun así las características fisicoquímicas no cambiaron, por lo tanto no hubo una modificación de éste.

Con la formulación final se realizó un escalamiento de 100 mL a 1000 mL en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza, utilizando material de acero inoxidable para la manufactura y así realizar los controles de calidad de una solución oral. De este estudio de calidad se obtuvo que la formulación es un líquido homogéneo sin partículas extrañas, incoloro, con un pH de 6.6 y una densidad de 1.051g/mL.

Con respecto a la valoración la solución oral tuvo 98.7% de paracetamol y 100.02% de clorhidrato de fenilefrina en cual es un rango aceptable tomando como referencia que una solución oral de paracetamol contiene no menos de 90.0% y no más de 110.0% de la cantidad declarada del principio activo, esto según la USP 30. En el estudio de límites microbianos no se observó unidades formadoras de colonias.



Finalmente se sometió a un estudio de ciclaje realizando el control de calidad de las muestras para poder evaluar las características físico – químicas de la solución. Los resultados de este ciclaje se pueden revisar en la tabla número 23, en la cual se observa un ligero cambio en la viscosidad, pues esta fue mayor en la segunda semana de ciclaje, en tanto a los demás resultados de las pruebas realizadas no hubo un cambio significativo con respecto a los resultados iniciales del estudio.



VIII. CONCLUSIONES

- Las pruebas de caracterización realizadas para el paracetamol y clorhidrato de fenilefrina (con excepción de la prueba de pH para esta última) cumplieron con las especificaciones de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, novena edición.
- Se obtuvo una mezcla de cosolventes con 25% de propilenglicol, 5% de etanol, 25% de polietilenglicol 6000 y agua, en la cual el paracetamol fue más soluble y no se observó problemas de cristalización.
- Se llevó a cabo el estudio de compatibilidad con excipientes, seleccionando los más adecuados para el estudio de formulación y descartando únicamente al aspartame por incompatibilidad.
- Se realizaron las pruebas de formulación obteniendo una formulación tentativa para la solución oral con características físicas, químicas y microbiológicas de calidad.
- Se hizo el escalamiento de la formulación seleccionada de un lote de 100 mL a 1000mL, logrando establecer la orden de manufactura.
- Finalmente la formulación fue sometida a un estudio de ciclaje, obteniendo como resultado que ésta no presentó cambios en sus características físico – químicas con respecto a las iniciales.



IX. SUGERENCIAS

1. Someter la formulación final a un estudio de estabilidad acelerada de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-1993, Estabilidad de Fármacos y Medicamentos.
2. Evaluar diferentes materiales de empaque para el acondicionamiento.
3. Evaluar la cantidad de alcohol en la formulación por el método general de análisis 0081. Alcohol etílico por destilación, para verificar el porcentaje de este en la formulación y que este dentro del rango establecido.



X. ANEXOS

10.1. Espectros IR y UV de los principios activos estudiados

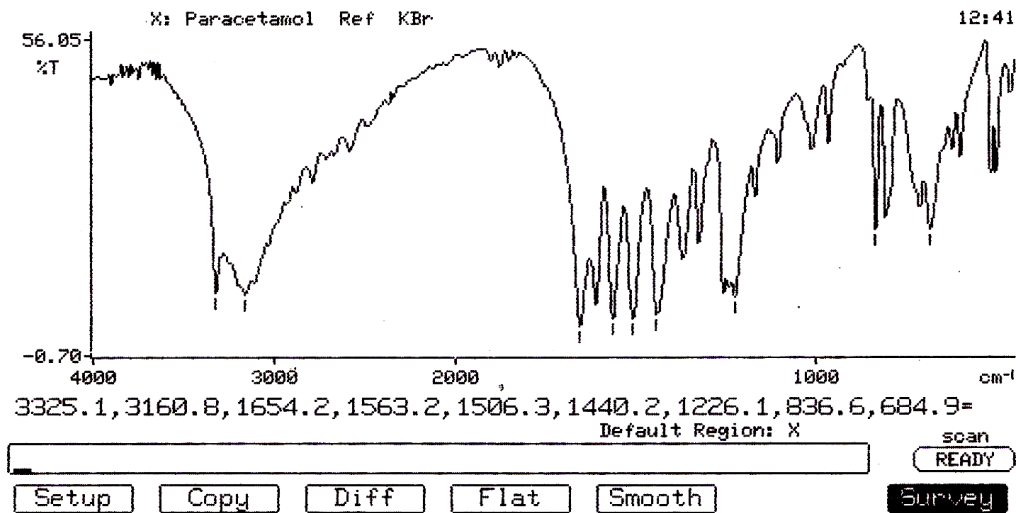


Figura 3. Espectro IR del paracetamol de referencia en pastilla de KBr

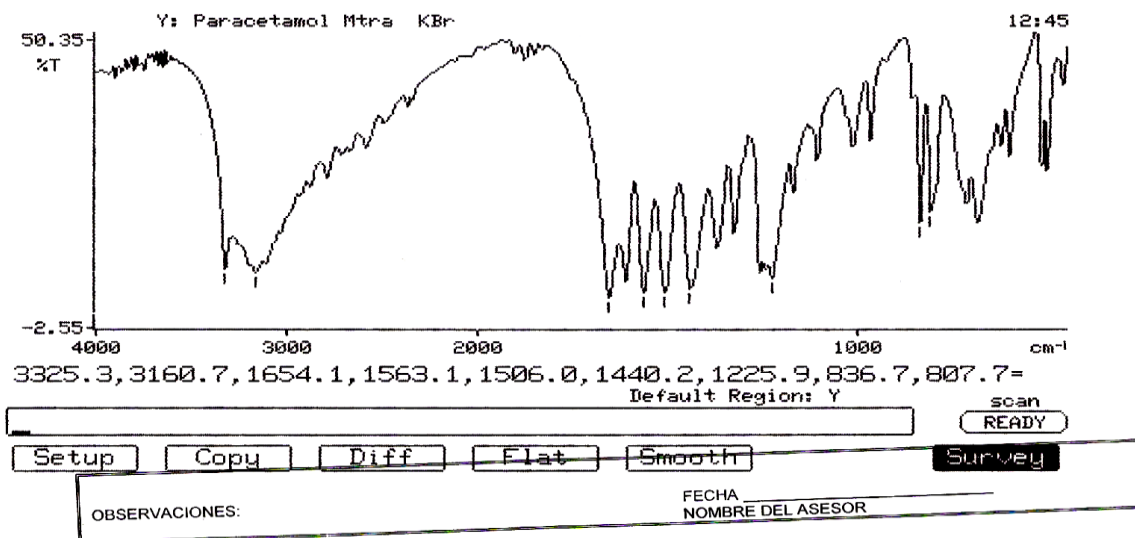


Figura 4. Espectro IR del paracetamol de muestra en pastilla de KBr

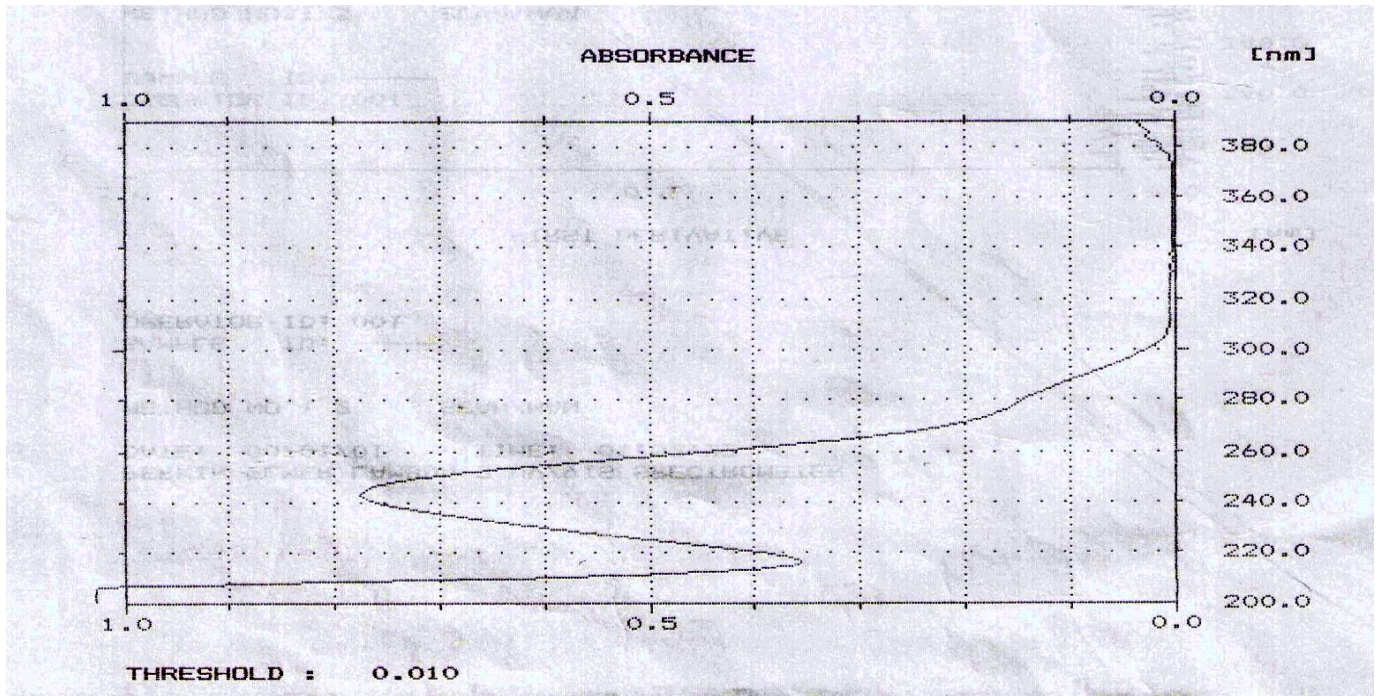


Figura 5. Espectro UV del paracetamol de referencia

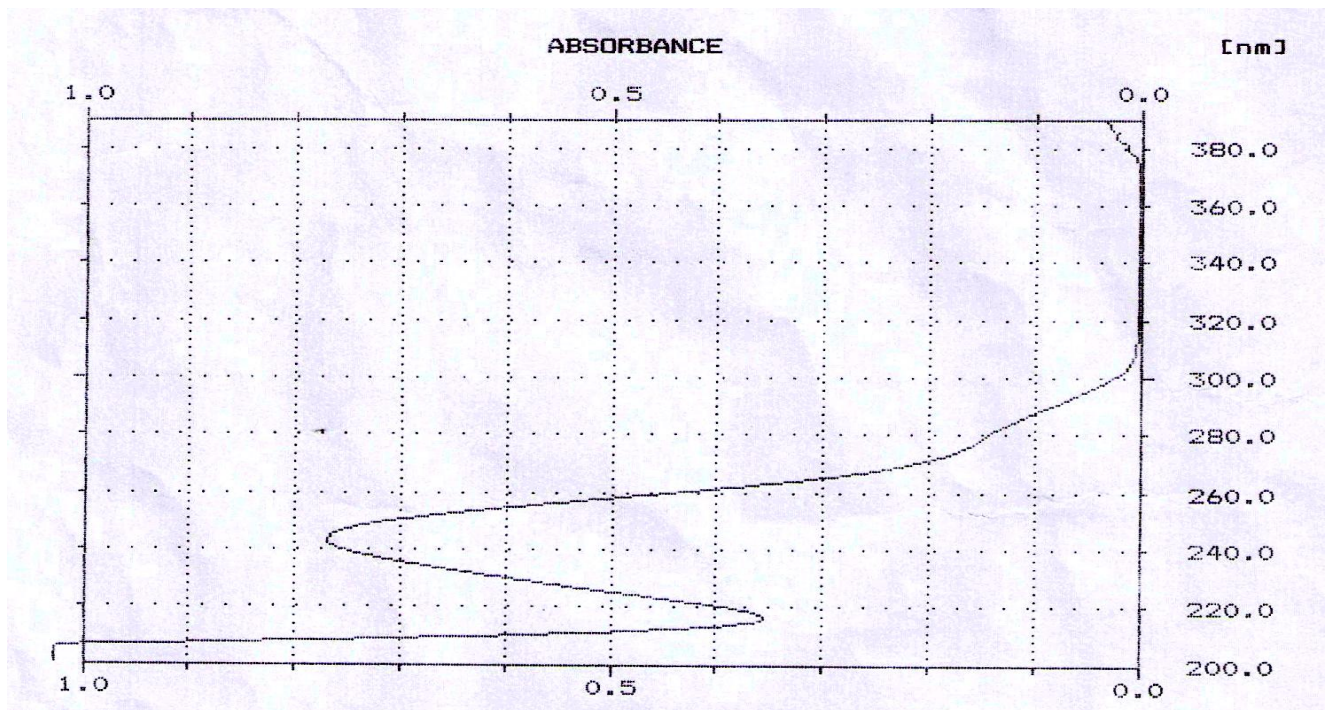


Figura 6. Espectro UV del paracetamol de muestra

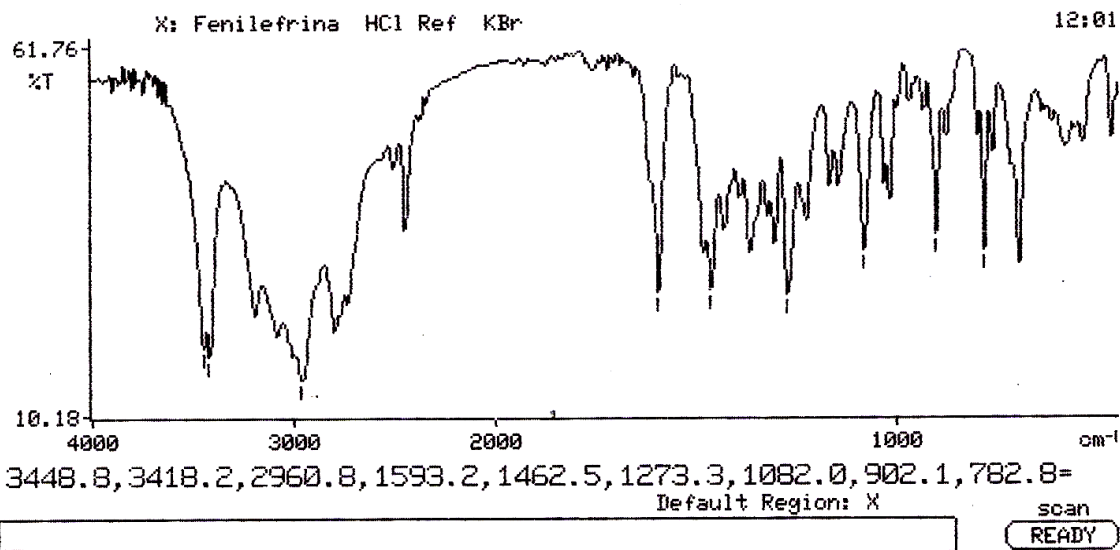


Figura 7. Espectro IR del clorhidrato de fenilefrina de referencia en pastilla de KBr

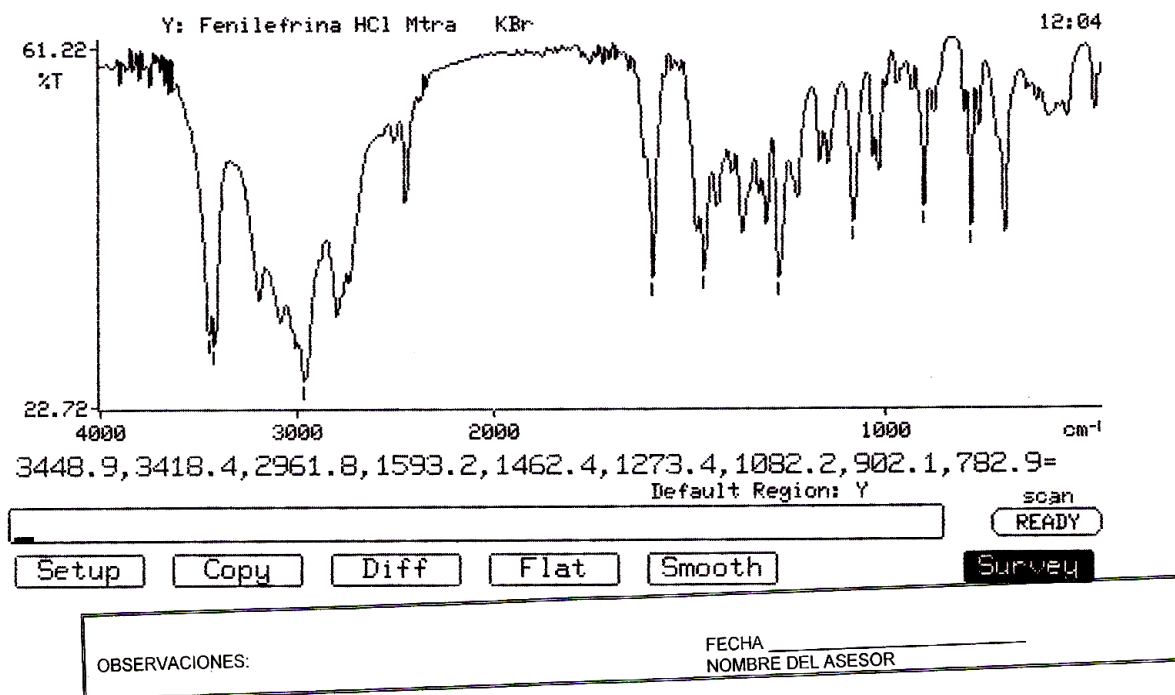


Figura 8. Espectro IR del clorhidrato de fenilefrina de muestra en pastilla de KBr



10.2. Orden de fabricación

ESPECIFICACIONES DEL PRODUCTO

FÓRMULA UNITARIA

FÓRMULA:

Cada 100 mL contiene:

Paracetamol	10.0g
Clorhidrato de Fenilefrina	0.2g
Propilenglicol	25.0mL
Etanol	5.0mL
Polietilenglicol 6000	25.0mL
Metabisulfito	0.05g
Fructosa	15.0g
Nipagin Sódico	0.10g
Nipazol Simple	0.015g
Sabor Naranja	0.03g
Agua purificada c.b.p.	100.0mL

Todas las materias primas deben ser grado farmacéutico.

TAMAÑO DE LOTE.

El tamaño del lote para uso de docencia es de 1000mL.



ORDEN DE FABRICACIÓN

EQUIPO

- Agitador mecánico marca caframo
- Propela marina
- Vasos de acero inoxidable de 250,1000 y 2000mL.
- Parrilla de calentamiento
- Termómetro -10 a 110°C
- Embudo de filtración

PRECAUCIONES DE OPERACIÓN

Controlar la temperatura y la velocidad de agitación empleada durante el proceso de fabricación.

PROCEDIMIENTO DE MANUFACTURA

- A. Colocar en un vaso de acero inoxidable de 2 litros, _____ de polietilenglicol 6000, adicionar _____ de agua purificada y agitar hasta completa disolución. Añadir _____ de etanol y _____ de propilenglicol, agitar y homogenizar. Calentar la mezcla a 75°C +/- 2 °C.
- B. Añadir _____ de Paracetamol a la mezcla A en pequeñas porciones, agitar y disolver en su totalidad. Adicionar _____ de Clorhidrato de Fenilefrina lentamente hasta completa disolución.
- C. En un vaso de acero inoxidable de 125mL de capacidad, colocar _____ de propilenglicol, añadir _____ de nipagin sódico y _____ de nipazol simple, disolver y añadir a la mezcla A.



- D. En un segundo vaso de acero inoxidable de 250mL, colocar _____de agua y añadir _____ de fructuosa, disolver completamente con ayuda de un caframo. Filtrar la fructuosa y añadir a la mezcla A.
- E. En un tercer vaso de acero inoxidable de 125mL de capacidad, colocar _____ de agua, _____ de metabisulfito de sodio y disolver. Adicionar _____ de saborizante naranja, agitar y adicionar a la mezcla A.
- F. Finalmente dejar enfriar la solución y llevar a volumen final con agua.
- G. Pasar el producto obtenido a un frasco de color ámbar e identificar el frasco con el nombre del producto. Así mismo colocar la etiqueta de uso no autorizado.



ABREVIATURAS

α - Alfa	mL – Mililitros
β - Beta	mm - Milímetros
°C - Grado celsius	N - Normalidad
cbp - cuanto baste para	nm - Nanómetro
CCF - Cromatografía en Capa Fina	NOM - Norma Oficial Mexicana
cm - Centímetros	PEG - Polietilenglicol
COX - Ciclooxygenasas	Rf - Ratio of front (proporción del frente)
g - Gramos	rpm - revoluciones por minuto
HCl - Ácido clorhídrico	SSA - Secretaria de Salud
HR - Humedad relativa	Sref - Solución de referencia
IR - Infrarrojo	UV - Ultravioleta
Kg - Kilogramos	μg - Microgramos
mg - Miligramos	UFC - Unidad Formadora de Colonia
MGA - Método General de Análisis	



XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. J. de la Flor Bru. Resfriado común. Pediatric Integral 2005; IX (3):195-202.
2. Simasek M. Treatment of the Common Cold. American Family Physician. Vol 75, number 4. February 15,2007. Págs. 515-520.
3. Rosas M. Gripe y resfriado. Clínica y tratamiento. OFFARM. Vol. 27., Núm. 2. Febrero 2008.
4. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. Política de Control de Efedrina y Pseudoefedrina en México. Noviembre 2008.
5. Sistema Federal Sanitario. COFEPRIS. Hacia una política farmacéutica integral para México. 2005.
6. Trissel L. Trissel's. Stability of Composed Formulations. Third Edition. American Pharmacists Association. Washington, D.C. 2005. Págs. 1-2, 339-340
7. Connors K. A. Chemical Stability of Pharmaceuticals a Handbook for Pharmacists. Second edition. Ed. John Wiley and Sons. USA 1986.
8. Thompson C. The effects of additives on the growth and morphology of paracetamol (acetaminophen) crystals. 2004
9. Martin A., Molina E. Polimorfismo farmacéutico. Repercusiones industriales y farmacocinéticas. OFFARM. Vol. 25. Núm. 8. 2006.
10. Barba C., Martínez D., Pérez P. Comparación del Efecto Antipirético del Ibuprofeno, Metamizol, Nimesulide y Paracetamol en Niños. Revista Mexicana de Pediatría. Vol.75. Núm. 1. Ene-Feb. 2008. Págs. 9-13.



11. Jiménez F., Castillo R., Gordillo L. Estudio Comparativo de Algunas Muestras de Acetaminofen del Mercado Nacional. Parte II. Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas. Núm. 19. 1991. Págs. 49-57.
12. Jiménez F., Castillo R., Gordillo L. Estudio Comparativo de Algunas Muestras de Acetaminofen del Mercado Nacional. Parte I. Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas. Núm. 18. 1990. Págs. 60-68
13. Mahadevan S.B.K., Mckiernan P.J., Davies P., Kelly D., Paracetamol Induced Hepatotoxicity. Archives of Disease in Childhood. Ed. The Journal of the Royal College of Paediatrics and Childhealth. BMJ journals. 17 March 2006 Pags.598-603.
14. Goodman G. The Pharmacological Basis of Therapeutics. Editorial Mc Graw Hill. USA 2006: 254, 693-695.
15. PLM. Diccionario de especialidades farmacéuticas. Edición 51. Editorial Thompson. México 2005: Págs. 675,951-952,1534.
16. Sean C. Sweetman. Martindale. The complete drug reference. Thirty- fourth editions. (PhP) pharmaceutical Press. USA 2005. Pág. 76-80 y 1126-1127.
17. Hitner H., Neagle B. Introducción a la farmacología. 5ª Edición. Editorial Mc Gran Hill. México 2005. Pág. 220-222.
18. Schering-Plough Corporation. Understanding Phenylephrine Metabolism, Pharmacokinetics, Bioavailability and Activity. November 19, 2007.
19. Aulton M. Farmacia. La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. Segunda Edición. Editorial Elsevier. Madrid España 2004. Págs. 310-322.
20. World Health Organization. Development of Paediatric Medicines: Pharmaceutical Development. Points to consider, February 2008.



21. Gibson M. Pharmaceutical Preformulation and Formulation. A Practical Guide from Candidate Drug Selection to Commercial Dosage Form. Editorial Informa healthcare. USA. 2007.
22. Lachman L., Lieberman H. The theory and practice of industrial pharmacy. 3^{ra} ed. Philadelphia. Editorial Lea and Febiger 1986: 1-3
23. Wells J. Pharmaceutical Preformulation the physicochemical properties of drug substances. New York: Editorial Ellis Horwood, 1993: 13-16
24. Banker G. S., Rhodes C. T. Modern Pharmaceutical drug and the pharmaceutical sciences. 2^o Ed. New York: Editorial Marcel Dekker Inc: 1990: 239-241
25. Caballero S. Preformulación y formulación de tabletas de pentoxifilina de liberación prolongada por medio de una matriz polimérica. Tesis realizada en FES Zaragoza 2008: 5
26. Secretaria de Salud Pública. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 9^a Ed., México: Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 2008.
27. Genaro R. Farmacia Remington. 20^a edición. Tomo 1. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires, Argentina. 2003. Págs. 837-845.
28. Marriott J., Wilson K., Langley C., Belcher D. Pharmaceutical Compounding and Dispensing. Ed. Pharmaceutical Press. Great Britain. 2006. Págs. 97-100
29. Allen L., Popovich N., Ansel H. Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Eighth Edition. Lippincott Williams e Wilkins. USA. 2005. Págs. 337-360.
30. Durgin J., Hanan Z. Pharmacy practice for technicians, 2^o Ed. EUA: Editorial Delmar Publisher, 1999: 230-231



31. Loyd V. Allen Jr. The art, Science and technology of pharmaceutical compounding. Second edition. PhD. American Pharmaceutical Association. USA 2002.
32. Rowe R., Sheskey P. Handbook of pharmaceutical Excipients. Editorial Pharmaceutical Press. Fifth Edition. 2006
33. Castellanos Z. Martínez A. Atienza F. Excipientes incluidos en especialidades farmacéuticas líquidas utilizadas en pediatría. Revista de la O.F.I.L. Vol. 14. Núm. 3. 2004. Págs. 55-62.
34. Joseph T. Rubino and Samuel H. Cosolvency and Cosolvent Polarity. Pharmaceutical Research. Ed. Plenum publishing. Vol. 4, No. 3 1987. Pags 220-230.
35. Nunn T., Williams J. Formulation of Medicines for Children. British Journal of Clinical Pharmacology. Vol. 59. Núm. 6. Ed. Blackwell Publishing Ltd. 2005. Págs. 674-676.
36. Strickley R., Iwata Q., Wu S. Pediatric Drugs-A Review of Commercially Available. Oral Formulations. Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol.97, Num 5. May 2008. Ed. Wiley InterScience. Págs. 1731-1774.
37. Gómez M. Formulación Pediátrica. Revista Novafar. Núm. 7. Cuarto trimestre 2008. Pags 12-16.
38. Akers M. Excipient-Drug Interactions in Parenteral Formulations. Journal of Pharmaceutical Sciences. Vol. 91.No.11. November 2002. Pags 2883-2300
39. Shailest K., Venkatesh N. Dosage Forms: Non –Parenteral. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. 2002. Pags. 749-761
40. Crowel P., Martini L. Excipients for Pharmaceutical Dosage Forms. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. 2002. Pag. 1151-1163



41. Fiocchi A., Riva E. Ethanol in Medicines and other Products Intended for Children: Commentary on a Medical Paradox. Nutrition Research, Vol. 19, No 3, 1999. Ed. Elsevier Sciences Inc. Pag. 373-379.
42. Steinberg M., Kinoshita F. Excipients Safety Testing. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. 2002. Pag. 1143-1150.
43. Food and Drug Administration. OTC Cough/Cold Drug Products 21 C.F.R. Part 341
44. Coronado Y., Fonseca J., Luengas P. Solubilidad de Acetaminofen en Sistemas Solventes Agua-Alcohol-Poliol. Revista Colombiana de Ciencias Quimico-Farmacéuticas. Núm. 18. Año 1999. Págs. 59-63.
45. Bolaños C., Alonso E., Luengas P., Barbosa H. Solubilidad del Acetaminofen en los Sistemas Agua-Alcohol USP-Jarabe USP y Agua-Alcohol USP-Sorbitol USP. Revista Colombiana de Ciencias Quimico-Farmacéuticas. Núm. 28. Año 1999. Págs. 71-75.
- 46.44. Jouyban A., Chan H., Chew N., Solubility Prediction of Paracetamol in Binary and Ternary Solvent Mixtures Using Jouyban –Acree Model. Chemical Pharmaceutical Bull. Vol. 54. Num 4. Pharmaceutical Society of Japan 2006.
47. Jackson A., Jimenez and Fleming Martinez. Temperature Dependence of the solubility of Acetaminophen in Propylene Glycol + Ethanol Mixtures. Journal of Solution Chemistry. Vol. 53, No. 3 March 2006. Pags 335-352
48. Secretaria de salud. Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de fármacos y medicamentos.
49. ICH. Q1A (R2) Guideline. Stability testing of new drug, substances and products. February 2003.