

37



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Zey

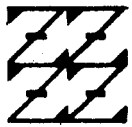
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES "ZARAGOZA"

REFORMULACION, OPTIMIZACION DEL PROCESO DE FABRICACION Y VALIDACION DEL METODO ANALITICO PARA LA CUANTIFICACION DE SULFATO FERROSO EN UNA SOLUCION ORAL

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE: QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO PRESENTA: DAVID HORTIALES RENDON

UNAM FES ZARAGOZA



LO USANDO EN SU DERECHA REFLEXION

MEXICO, D. F.

1995

FALLA DE ORIGEN



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 está 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

AL SEÑOR DADOR DE LA VIDA.

A MIS PADRES:

EFRAÍN Y RUTH

POR TODO EL APOYO QUE HE RECIBIDO A LO LARGO DEL TIEMPO,  
POR SU ESFUERZO, COMPRENSIÓN Y ALIENTO, PERO SOBRE TODO  
POR SER COMO SON.

A MIS HERMANOS POR SU ANIMO Y AYUDA.

**AL ING. MANUEL VAZQUEZ Y FAMILIA POR LA CONFIANZA  
OFRECIDA.**

**A Q.F.B. RAMÓN SOTO V. Y Q.F.B. ESTHER HERNANDEZ LA  
DIRECCIÓN DE ESTE TRABAJO.**

**A SARITH ARZATE POR SU APOYO INCONDICIONADO, CON TODO MI  
AMOR.**

**JURADO ASIGNADO:**

**PRESIDENTE:** Q.F.B. RAMÓN SOTO VAZQUEZ  
**VOCAL:** Q.F.B. CENAR ESCAMILLA FLORES  
**SECRETARIO:** Q.F.B. IDALIA L. FLORES GOMEZ  
**SUPLENTE:** Q.F.B. IRMA ALEJANDRE RAZO  
**SUPLENTE:** Q.F.B. ESPERANZA CASTAÑEDA JIMENEZ

**TRABAJO REALIZADO EN:**

**CORPORACIÓN FARMACÉUTICA S.A.  
GRUPO INDUSTRIAL FARMEZ.  
DEPARTAMENTO ASISTENCIA TÉCNICA  
PUENTE DE XOCO No 35 COL. GENERAL AMAYA  
DELEGACIÓN BENITO JUAREZ. MÉXICO D.F**

**ASESOR: Q.F.B. RAMÓN SOTO VAZQUEZ.**

## ÍNDICE.

	pag.
<b>1. Introducción.</b>	<b>1</b>
<b>2. Fundamentación del Tema.</b>	<b>3</b>
<b>2.1 Antecedentes Generales.</b>	<b>3</b>
<b>2.2 Monografía.</b>	<b>4</b>
<b>2.2.1 Descripción.</b>	<b>4</b>
<b>2.2.2 Solubilidad.</b>	<b>4</b>
<b>2.2.3 Estabilidad.</b>	<b>4</b>
<b>2.3.4 Preparaciones Farmacéuticas.</b>	<b>4</b>
<b>2.3 Formulaciones Soluciones Orales.</b>	<b>5</b>
<b>2.3.1 Definición Solución.</b>	<b>5</b>
<b>2.3.2 Componentes.</b>	<b>5</b>
<b>2.4 Etapas en el Desarrollo de Medicamentos.</b>	<b>6</b>
<b>2.4.1 Preformulación.</b>	<b>6</b>
<b>2.4.2 Formulación.</b>	<b>7</b>
<b>2.4.3 Escalamiento y Caracterización del Proceso.</b>	<b>9</b>
<b>2.4.4 Reformulación.</b>	<b>10</b>
<b>2.5 Optimización de Procesos.</b>	<b>11</b>

2.5.1 Generalidades.	11
2.5.2. Parámetros de Optimización.	11
2.6 Validación de Métodos Analíticos.	12
2.6.1 Generalidades.	12
2.6.2 Definiciones.	
2.6.2.1 Linealidad del Sistema.	12
2.6.2.2 Precisión del Sistema.	12
2.6.2.3 Linealidad del Método.	13
2.6.2.4 Exactitud del Método.	13
2.6.2.5 Precisión del Método.	13
2.6.2.6 Especificidad	14
2.6.2.7 Estabilidad de la Muestra	14
3. Planteamiento del Problema.	15
4. Objetivos.	16
4.1 Objetivo General	16
4.2 Objetivos Especificos	16
5. Hipótesis.	17
6. Metodología.	18

<b>6.1.1 Material para Laboratorio.</b>	<b>19</b>
<b>6.1.2 Reactivos y Soluciones.</b>	<b>19</b>
<b>6.1.3 Equipo.</b>	<b>20</b>
<b>6.2 Pruebas Compatibilidad Fármaco - Excipiente. Formulación Inicial.</b>	<b>20</b>
<b>6.3 Pruebas Compatibilidad Fármaco - Excipiente. Nuevos Excipientes.</b>	<b>21</b>
<b>6.4 Fabricación Lotes Piloto, con las variables del proceso inicial</b>	<b>22</b>
<b>6.5 Pruebas de Enmascaramiento de Sabor.</b>	<b>23</b>
<b>6.6 Fabricación Lotes Piloto Modificando Variables. Temperatura y Orden de Incorporación</b>	<b>23</b>
<b>6.7 Pruebas de Ciclado Térmico.</b>	<b>24</b>
<b>6.8 Validación del Método Analítico.</b>	
<b>6.8.1 Método a Validar.</b>	<b>25</b>
<b>6.8.2 Linealidad del Sistema.</b>	<b>25</b>
<b>6.8.3 Precisión del Sistema.</b>	<b>26</b>
<b>6.8.4 Linealidad del Método.</b>	<b>26</b>
<b>6.8.5 Exactitud del Método.</b>	<b>26</b>
<b>6.8.6 Especificidad del Método.</b>	<b>26</b>
<b>6.8.7 Precisión del Método.</b>	<b>27</b>



<b>6.8.8 Estabilidad de la Muestra</b>	<b>27</b>
<b>7. Resultados.</b>	<b>28</b>
<b>8. Discusión de los Resultados.</b>	<b>49</b>
<b>9. Conclusiones.</b>	<b>56</b>
<b>10. Bibliografía.</b>	<b>57</b>

## 1. INTRODUCCIÓN.

El enfoque tradicional sobre la calidad de los productos se ha visto modificado substancialmente durante las últimas dos décadas . Hasta no hace mucho tiempo las empresas establecían el nivel de calidad " adecuado " para los productos , como aquel que pudiera satisfacerse con los recursos propios de cada compañía.

En la actualidad se conoce que la calidad debe medirse desde la perspectiva del consumidor. De esta forma , podemos definir a la calidad de todo producto como el grado en que los atributos se ajustan al propósito que persigue , y afirmar que la mejor calidad es aquella que con más economía brinda satisfacción al consumidor.

La calidad se construye y su mejora debe ser continua; además , cuando la calidad está bien asegurada, los costos de calidad se convierten simplemente en : el desembolso que se efectúa por hacer las cosas de manera correcta.

Sin duda los fabricantes de medicamentos han tratado por muchos años de asegurar que los productos que preparan tengan la calidad deseada de una manera reproducible.

A la fecha, los conceptos de " control de calidad " , " validación " y la normatividad internacional sobre " practicas adecuadas de manufactura " son sin lugar a duda herramientas que han permitido conocer mejor los productos y los factores que afectan su calidad, de tal manera que, cuando se aplican adecuadamente, conduce a lograr lo que es el objetivo principal de todo fabricante de medicamentos : asegurar que cada unidad de dosificación elaborada cumpla con las características de calidad diseñadas. Dicho de otra manera, estos conceptos nos permiten construir la calidad, en lugar de sólo tratar de controlarla.

La elegancia de un producto farmacéutico , en términos de sus propiedades organolépticas , es lo que lo hace ser digno de confianza, por lo que en la presentación debe comunicarse la seriedad y la ética del trabajo efectuado.

Considerando lo anterior en el presente trabajo se reformuló una solución oral de sulfato ferroso dado que poseía poca elegancia y su estabilidad era muy estrecha, además que el método analítico empleado no era específico para el fármaco y había una gran interferencia de los excipientes.

La metodología analítica también fue revisada tomando en cuenta su diseño en la formulación de tal forma que es específico y se validó este método.

Y como resultado de la reformulación, el proceso de fabricación fue modificado al ser identificadas las variables, el proceso se optimizó para reducir los tiempos de fabricación y aumentar la estabilidad del producto que es muy fácilmente oxidable.

## 2. FUNDAMENTACION DEL TEMA.

### 2.1 Antecedentes Generales.

El hierro es un constituyente esencial del cuerpo humano necesario para la formación de hemoglobina y para los procesos de oxidación de los tejidos.

El cuerpo contiene aproximadamente 4 g de hierro de los cuales el 65 a 70 % esta presente en la hemoglobina, el restante es almacenado en el sistema retículo endotelial.

Sólo se encuentra del 5 al 10% del hierro ingerido en los alimentos y es absorbido, aproximadamente de 15 a 20 mg . Algunas fuentes ricas en hierro son las carnes, pescados, legumbres y algunos vegetales; sin embargo algunos productos con un alto contenido de hierro tal como el huevo, contienen fosfatos y fitatos, los cuales inhiben la absorción por la formación de un complejo inabsorbible.

La absorción puede ser disminuida por antiácidos, tetraciclinas y por algunos extractos vegetales, pero puede ser incrementada en presencia de ácido ascórbico o succínico.

Los compuestos complejos de hierro ( no iónicos ) no responden a los ensayos comunes para iones ferrosos o férricos debido a que el hierro es parte de un radical complejo. La estabilidad de estos complejos difiere ampliamente. Algunos son convertidos en ion hierro por acción de ácidos diluidos mientras que otros resisten la acción por ácidos y álcalis fuertes.

Los compuestos complejos de hierro que se encuentran naturalmente en los tejidos animales y vegetales ( denominados hierro dietético ) son en general muy estables, mientras que los compuestos complejos de hierro producidos artificialmente se descomponen con facilidad. Sin embargo, no existe una división neta entre ambos tipos de compuestos ni evidencias en cuanto a su acción terapéutica. ( 1, 2 )

Debido a esta situación, surge la necesidad evidente de mejorar y simplificar la tecnología que se ha utilizado hasta el momento, en relación al empleo en forma oral.

El uso de líquidos orales se ha justificado en base a la administración en individuos que tienen dificultad de tragar una forma sólida, tal como una tableta o una cápsula; Un argumento más aceptado puede ser el uso de un líquido homogéneo ( sistema en el cual el fármaco o fármacos se encuentran en solución ).

Un fármaco en solución es inmediatamente disponible para su absorción y en la mayoría de los casos , es más rápida y se absorbe más eficientemente que la misma cantidad de fármaco administrada en una tableta o cápsula.

La formulación de soluciones presenta algunos problemas técnicos para la industria farmacéutica, algunos fármacos son inestables, esta propiedad es potenciada cuando se encuentra en solución, y es entonces cuando se requiere de técnicas especiales para mantener estable el fármaco en la preparación. ( 3 )

## 2.2 Monografía.

SULFATO FERROSO. P.M. 151.91  $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$

### 2.2.1. Descripción:

Cristales o gránulos verdes, inodoros, monocíclicos, forma tetrahidrato a  $56.6^\circ\text{C}$  y monohidrato a  $65^\circ\text{C}$ . Densidad : 1.897

La solución 1/10 es ácida, tiene un pH aproximado 3.7

### 2.2.2. Solubilidad:

1 g. se disuelve en 1.5 ml de agua y 0.5 ml de agua caliente, insoluble en alcohol. Insoluble en la mayoría de los solventes orgánicos.

### 2.2.3. Estabilidad:

La sal ferrosa es oxidada por exposición al aire, por sales de mercurio, en soluciones alcalinas y por agentes oxidantes.

Los ácidos inorgánicos favorecen generalmente la oxidación ; sensible a la luz, así como alcohol, ácido cítrico, glicerina, azúcar, y citratos solubles. Un oscurecimiento en el color de la sal ferrosa es evidencia de la oxidación. La sal ferrosa es precipitada por álcalis, como hidróxido ferroso el cual es fácilmente oxidado a hidróxido férrico.

Presenta incompatibilidad con las sales de plata y oro, acetato de plomo, yoduro de potasio, tártaro de sodio y potasio e infusiones vegetales astringentes.

#### 2.2.4. Preparaciones Farmacéuticas.

Jarabes, Tabletas, Cápsulas, Tabletas de Liberación Controlada, Solución Oral. ( 1,4,5,6,7 )

### 2.3. Formulación de Soluciones Orales.

#### 2.3.1. Definición.

Mezcla homogénea transparente que contiene disueltos el o los principios activos y aditivos.

Las soluciones son preparaciones líquidas que contienen una o más sustancias químicas solubles disueltas en agua. Ellas no se destinan por administración, por infusión o inyección. El soluto es usualmente no volátil.

Las soluciones son usadas para efectos terapéuticos del soluto, uno u otro internamente o externamente. ( 4,7 )

#### 2.3.2. Componentes.

Una solución oral contiene para mejorar apariencia, sabor y estabilidad excipientes tales como:

1) Edulcorantes. Constituyen la mayor parte de los sólidos disueltos en la formulación y cuyo objetivo es la protección del sabor que proporciona el fármaco, los edulcorantes más comunes son los carbohidratos tales como la sacarosa, dextrosa, sorbitol, glicerina, fructosa, o bien los llamados ciclamatos y los de origen sintético como la sacarina y aspartame.

2) Viscosantes. Llamados así porque favorecen o incrementan la viscosidad de la solución proporcionándole cuerpo al preparado, esto puede ser incrementando la concentración de azúcares, o por la incorporación de controladores de viscosidad tales como derivados de celulosa o polivinilpirrolidona.

3) Saborizantes. Estos pueden ser divididos en 4 sabores básicos que son: salados, dulces, amargos y ácidos, los cuales imparten el sabor al preparado enmascarando el sabor del fármaco; estos se utilizan solos o en combinación para favorecer su acción.

4) Conservadores. Estos excipientes pueden ser divididos en dos categorías: Conservadores y antioxidantes. La actividad de los conservadores es de proteger al preparado farmacéutico de una acción microbiana, y los antioxidantes disminuir la posibilidad de una reacción química. Ejemplos de los primeros son: fenol y sus derivados, parabenos y sus sales, ácido cítrico y sus sales, ácido sorbico y sus sales, ácido gálico, clorobutal, derivados mercurícos y sales del ácido benzoico.

Los antioxidantes más usados son: ácido cítrico, ácido ascórbico, bisulfito de sodio, tiourea, y son atribuidas propiedades antioxidantes a algunos carbohidratos con propiedades reductoras tales como dextrosa y fructosa.

5) Agentes Secuestrantes. El uso de estos excipientes está relacionado con la estabilidad del fármaco en solución frente a los iones metálicos provocando una oxidación del fármaco.

La acción de los agentes secuestrantes está basada fundamentalmente en la quelación de estos iones, para disminuir su potencial oxidativo, los compuestos más representativos son las sales del ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) y en algunos casos las sales de ácido acético. ( 6,8,9,10,11,19 )

## 2.4. Etapas en el Desarrollo de Medicamentos.

### 2.4.1. Preformulación.

Son los estudios encaminados a caracterizar física y químicamente al fármaco en cuestión, sin desechar la caracterización biológica, en base a ello se infiere sobre la forma de dosificación requerida.

Uno de los objetivos del conocimiento farmacéutico más importante para conseguir calidad durante el desarrollo de un medicamento es el entendimiento de las propiedades físico-químicas, farmacocinéticas, y farmacodinámicas del ingrediente activo. Los estudios de preformulación son esenciales para este entendimiento ya que, cuando se realizan en forma adecuada, colaboran para determinar el derivado o forma del fármaco y/o la forma farmacéutica que debe ser seleccionada y que permite anticipar problemas de la formulación e identificar caminos lógicos para el desarrollo de la tecnología del medicamento.

Los datos de solubilidad del fármaco, por ejemplo, permiten la selección de la sal más adecuada a ser utilizada; estudios de estabilidad en solución indicarán la factibilidad de formular un producto inyectable u otra forma líquida y pueden permitir identificar métodos de estabilización; propiedades organolépticas serán la guía en la selección de la forma farmacéutica y en su formulación; el científico a cargo de la preformulación puede asociar las propiedades físico-químicas de cada análogo candidato dentro de un grupo terapéutico y, cuando sea el caso, puede asistir en la síntesis de moléculas óptimas o en los preparados a utilizarse en las pruebas de exploración farmacológicas. De esta manera, la información generada en esta etapa es invaluable para la toma de decisiones que hagan eficientes a todas las áreas de investigación y desarrollo del medicamento

La adecuada búsqueda bibliográfica, la teoría y la predicción pueden y deben ser aplicados con el fin de disminuir la experimentación necesaria o para incrementar en las áreas de cuidado potencial con referencia a la sustancia candidata a ser formulada, antes de confirmar la idea en el laboratorio. ( 13,14 )

#### 2.4.2. Formulación.

Son los estudios que involucran el diseño de una forma farmacéutica definida, basada esta etapa en las pruebas de compatibilidad fármaco-excipientes, y la adaptación de un proceso de producción, además de pruebas con el envase primario.

En lo que se refiere específicamente a la selección de la forma farmacéutica y presentación definitiva del producto que queremos conseguir, nos basaremos en los resultados de preformulación preliminares, en el análisis de la capacidad



tecnológica de la empresa y en la definición terapéutica y mercadotecnia del medicamento. La información conseguida nos permitirá elegir, con conocimiento de causa, entre un ungüento, un gel o una crema para administración tópica, entre una tableta recubierta o no, o una cápsula, entre una solución y una suspensión pero también la posible concentración del fármaco, especialmente en el caso de productos de dosificación unitaria; además, entre una presentación farmacéutica y otra puede haber especificaciones que requieran de una tecnología analítica posiblemente no disponible en la empresa o de difícil acceso.

La selección de la tecnología a emplear en la fabricación futura del producto esta íntimamente relacionada con la forma farmacéutica y por lo tanto no debe basarse sólo en las necesidades de mercadeo, sino además en la identificación de los recursos operativos disponibles.

Al seleccionar los distintos excipientes, sus niveles y etapas en el proceso de manera racional, se ha obtenido un sistema satisfactorio desde el punto de vista cualitativo, el problema es ahora conocer qué tan cerca de la formulación óptima se encuentra el estudio y con la utilización adecuada de técnicas de diseño experimental y optimización permitira conocer con mayor detalle el sistema en desarrollo y obtener, en algunos casos medicamentos que tendrán características también satisfactorias, desde el punto de vista cuantitativo.

Durante esta etapa, generalmente se fabrican lotes de regular tamaño, en los que varían los niveles de los excipientes dentro de rangos estrechos, con el fin de mejorar especificaciones cuantificables del producto y obtener un mayor conocimiento del valor de los factores que afectan su calidad. El diseño y análisis de los experimentos por medio de técnicas estadísticas o matemáticas facilita en gran medida, la obtención de dicho objetivo.

Si bien la experimentación inicial sirve, además de otras muchas cosas, para seleccionar el menor número posible de excipientes, la optimización se puede emplear para conseguir su concentración mínima efectiva; de esta manera se puede no sólo optimizar algunas características de calidad, sino también el costo del producto. (2,13,14 )

### 2.4.3. Escalamiento y Caracterización del Proceso.

Es el desarrollo de una metodología para la producción de un medicamento a su escala industrial, basado en la producción a nivel piloto.

Una vez optimizadas las concentraciones de los excipientes esenciales de la fórmula, se procede a elaborar lotes piloto. Los objetivos básicos de los estudios piloto son:

1) Comprobar que el método desarrollado en el laboratorio puede reproducirse a una escala de mayor tamaño.

2) Descubrir operaciones que por diferentes razones sean implicadas en la planta de fabricación.

3) Simular, evidenciar y neutralizar posibles fallas y dificultades del proceso o de la fórmula.

4) Adaptar la formulación para su producción futura a gran escala.

5) Caracterizar y 'retar' al proceso para determinar los límites de tolerancia, dentro de los que se conserva la calidad del producto y dentro de los que se optimiza a fin de establecer los límites.

Por cuestiones de costos, disponibilidad o facilidad, casi en todos los casos el laboratorio de desarrollo debe realizar experimentos con cantidades muy pequeñas, en relación con el nivel de producción. Si bien un buen formulador ha tenido en cuenta el factor industrial en todo momento, es necesario comprobar la realidad por medio de la adecuada escalación que represente por lo menos el 10% del volumen que se fabricará en el lote típico de la planta.

Estos objetivos se complican cuando deben desarrollarse procesos para compañías internacionales con múltiples subsidiarias y equipo de fabricación distinto a cada una. Aquí se vuelve más evidente la necesidad de reproducir y extremar los efectos de cada variable crítica del proceso incluyendo las relativas al medio ambiente que pueda alterar las características de calidad del producto.

Son diversas las condiciones de operación de equipos y las características del producto en proceso que pueden modificar las propiedades del medicamento; por ejemplo un determinado rango de pH en una solución aglutinante puede desencadenar mecanismos que descompongan al ingrediente activo; ciertas presiones de compactación pueden modificar las características de disolución de un fármaco en tabletas; determinados niveles de agitación y temperatura pueden definir la sensibilidad o la ruptura de una emulsión o la viscosidad de un producto líquido.

El hecho de no evaluar cada una de las etapas del método de manufactura con sentido crítico acarreará al formulador serias dificultades para establecer las condiciones óptimas de operación y las especificaciones en proceso más adecuadas para controlar y asegurar la calidad del producto, durante su manufactura a gran escala.

Al concluir los estudios piloto, se debe ser capaces de elaborar cartas de límites de tolerancia para cada una de las etapas esenciales del proceso. Dichas cartas contienen "límites de alerta" , fuera de los cuales la calidad del producto puede afectarse, así como recomendaciones sobre límites más estrechos que permitan mantener bajo control las condiciones de operación en la fabricación a escala industrial, y debe incorporarse dentro del procedimiento oficial de manufactura.

Es necesario considerar en esta etapa que los costos de desarrollo del producto aumentan en forma exponencial, tan pronto como se empiezan a efectuar lotes de escalación, por lo que deben determinarse con prudencia y exactitud, y aceptarse por la gerencia antes de incurrir en ellos. ( 3,7,13,15 )

#### 2.4.4. Reformulación.

Esta etapa involucra retomar los estudios anteriores de preformulación y formulación para mejorar las formas farmacéuticas ya existentes y que sean producidas a nivel industrial, esto puede ser originado por un cambio de proveedor de alguna materia prima, a la innovación del laboratorio, disminución de costos, o bien para mejorar la calidad y estabilidad del producto. ( 10, 12, 17 )

## **2.5 Optimización de Procesos.**

### **2..5.1 Generalidades.**

Con el fin de aumentar la capacidad de producción disminuyendo costos y operaciones en el proceso de fabricación, se ha investigado sobre el mejoramiento del proceso basado en la ingeniería de cada operación unitaria.

Al realizar la optimización del proceso por lo general son fabricados lotes de tamaño regular, en cada uno se varían los diferentes controles, estos con la finalidad de mejorar determinadas especificaciones cuantificables del producto e inferir en los parámetros que afectan la calidad del producto.

Al no evaluar cada una de las etapas del método de fabricación, con el sentido crítico, acarrea al formulador serios problemas para establecer las condiciones óptimas de operación y las especificaciones del proceso más adecuadas para controlar y asegurar la calidad del producto. ( 13 )

### **2.5.2 Parámetros en la Optimización.**

Algunos parámetros involucrados en la optimización del proceso de fabricación son:

1) Orden de adición o incorporación sobre el preparado; Este parámetro determina la secuencia cronológica de actividades encaminadas a dar cuerpo o bien estabilidad en el producto; la selección errónea de esta incorporación puede acarrear problemas los cuales repercuten sobre el producto final y que no se deben a efectos en la formulación pero que pueden ser confundidos con estos últimos.

2) Temperatura: Este parámetro asociado a la energía de activación es considerado como un factor crítico debido a que puede ser un elemento catalítico para la degradación del producto de tal forma que el manejo debe ser muy bien establecido y controlado para nuevamente disminuir los riesgos en el producto final y que no son causados por errores en el diseño en la formulación. ( 7.15. )

## **2.6 Validación de Métodos Analíticos.**

### **2.6.1 Generalidades.**

La validación de métodos analíticos es parte fundamental del desarrollo analítico de una formulación y la técnica de análisis en control de calidad de una forma farmacéutica, ya que es durante esta secuencia de pruebas de análisis, en donde el analista confirma si el estudio, el cual está siendo evaluado sistemáticamente, cumple con los propósitos para los cuales fue diseñado en el sistema y método.

La validación de un método analítico se define como: el proceso por el cual queda establecido por estudios de laboratorio, que la capacidad del método satisface los requisitos para las aplicaciones analíticas deseadas. ( 17 )

La validación generalmente incluye una evaluación de la precisión, linealidad, exactitud y especificidad, proporcionando una medida del comportamiento del método.

### **2.6.2 Definiciones.**

#### **2.6.2.1 Linealidad del Sistema.**

Es la variación de la respuesta del sistema de medición con respecto a la concentración del analito, esta se realiza para asegurar la proporcionalidad directa sobre el intervalo de trabajo preestablecido. ( 17 - 19 )

#### **2.6.2.2 Precisión del Sistema.**

Esta definida como el grado de concordancia entre los resultados de las pruebas individuales. Este parámetro considera sólo la contribución al error atribuible al sistema de operación o medición. Generalmente se expresa como la desviación estándar relativa, DER, o coeficiente de variación, CV. ( 17 - 19 )

### **2.6.2.3 Linealidad del Método.**

Es la variación de la cantidad de fármaco recuperada en el análisis como una función de la cantidad de fármaco adicionado a la muestra. El objetivo es conocer el intervalo de concentraciones en el cual la respuesta es lineal. Esto se determina para asegurar la proporcionalidad directa sobre el intervalo de trabajo preestablecido. Se caracteriza por su estudio de recobros de placebos cargados a diferentes niveles de concentración por arriba y por abajo del 100 % incluyendo éste.

La linealidad usualmente se expresa en términos de la varianza en torno a una recta de regresión lineal calculada de acuerdo a una relación matemática establecida. ( 17 - 19 )

### **2.6.2.4 Exactitud del Método.**

Es la medida de cómo los resultados de un método analítico se acercan al valor real para una muestra. Este parámetro se examina por comparación de la cantidad recuperada con respecto a la adicionada al placebo. Esto demuestra que el método analítico es confiable cuando se efectúan varias determinaciones por un mismo analista en las mismas condiciones de operación. Se determina empleando los resultados del nivel al 100% de la linealidad del método. ( 17 - 19 )

### **2.6.2.5 Precisión del Método.**

Es el grado de concordancia entre medidas individuales en un proceso. Se mide de la siguiente forma:

1.- Repetibilidad: Precisión del método analítico expresado como concordancia obtenida entre determinaciones independientes realizadas por un analista, usando los mismos aparatos. Con fines prácticos, el estudio ésta evaluado por el CV de la prueba de exactitud al 100 % así como por la linealidad del método.

**2.- Reproducibilidad: Precisión de un método analítico expresado como la concordancia entre determinaciones independientes realizadas por diferentes analistas en diferentes días. ( 17 - 19 )**

**2.6.2.6 Especificidad.**

Es la habilidad de un método analítico para obtener una respuesta debida únicamente a la sustancia de interés y no a otros componentes de la muestra.  
(17-19)

**2.6.2.7 Estabilidad de la muestra.**

Es la propiedad de una muestra preparada para su cuantificación, de conservar su integridad físico química y la concentración de la sustancia de interés despues de almacenarse durante un tiempo determinado bajo condiciones específicas.  
(17-19)

### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

En la preparación de fórmulas con fármacos lábiles, surgen gran número de problemas a causa de reacciones químicas, entre las sustancias que se adicionan como: estabilizadores, conservadores, o cualquier tipo de excipiente, para mejorar la presentación del preparado y su cualidades farmacéuticas. Sin embargo una vez conocidas tales reacciones pueden hallarse sustitutos apropiados para solucionar los problemas que se presentan.

De esta forma uno de los objetivos de la industria farmacéutica es de asegurar la calidad de sus productos mediante la reformulación de sus preparados pudiendo incluir la optimización de sus procesos empleados en la fabricación de los mismos y la validación de los métodos analíticos.

Sin embargo, en ocasiones, por diversas presiones de tiempo y de producción no se actualizan las formulaciones existente y no se optimiza el proceso lo cual trae como consecuencia que el producto no posea las propiedades para las cuales ha sido diseñado y no cumpla con los requisitos establecidos por la Secretaría de Salud en sus características físicas y químicas; de donde surge la urgente necesidad de formular los producto, mejorando la calidad y aumentando la estabilidad de estos mismo.

Estas consideraciones son muy importantes en la actualidad en la moderna industria farmacéutica, ya que no solo se busca la mayor productividad, sino que también una mejor calidad de los productos que se elaboran; En este aspecto debe evaluarse muchas veces en términos de procedimientos de fabricación ya existentes para determinado medicamento dado que en algunos casos se involucran etapas frecuentes no necesarias o criticas pudiéndose reemplazarse, eliminarse o bien controlándose lo cual aumenta la calidad de la forma farmacéutica, teniéndose así una mayor aceptación por parte del consumidor.

En este trabajo se reformula una solución oral de Sulfato Ferroso, para mejorar su apariencia y su estabilidad, se optimiza el proceso de fabricación y se valida el método analítico de cuantificación através de una valoración redox.



#### **4. OBJETIVOS.**

**4.1 Objetivo General : Desarrollar una formulación estable de un antianémico en una solución oral.**

**4.2 Objetivos Específicos :**

**4.2.1 Reformular una solución de sulfato ferroso , para mejorar la calidad y estabilidad del producto.**

**4.2.2 Optimizar el proceso de fabricación, estableciendo las variables de control y posibles cambios en el proceso por alteraciones en las variables.**

**4.2.3 Validar el método analítico de cuantificación.  
( valoración redox empleando un indicador ).**

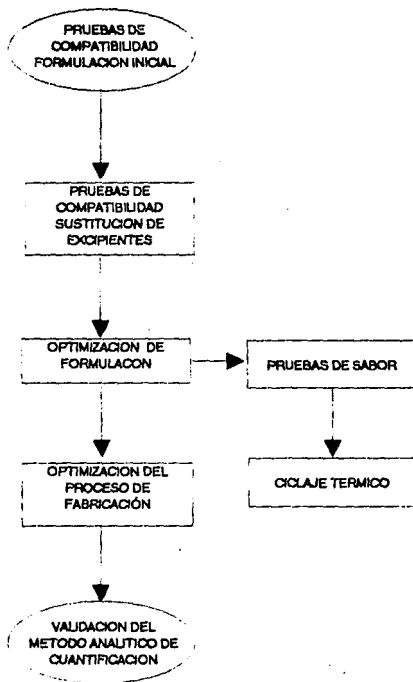
**4.2.4. Someter la nueva formulación a estudios de ciclaje térmico en dos tipos de envases: vidrio ámbar y polietileno alta densidad.**

## **5 HIPÓTESIS**

**Desarrollando las pruebas de compatibilidad fármaco - excipiente, diseñando las matrices experimentales para calcular las concentraciones óptimas de excipiente en la formulación y controlando las variables de operación: temperatura, orden de incorporación de los excipientes, se minimizarán los riesgos en el proceso obteniéndose un mayor rendimiento, mejor calidad y mayor estabilidad del producto.**

## 6. METODOLOGÍA.

Fig. 1 Diagrama de flujo de etapas en la Metodología.



### 6.1.1 MATERIAL PARA LABORATORIO.

- Bureta 55 ml. Pyrex
- Bureta 25 ml. Pyrex
- Pipeta volumétrica 5 ml. Pyrex
- Pipeta graduada 1 ml. Pyrex
- Soporte universal.
- Pinzas para bureta.
- Agitador magnetico Spinbar
- Matraces Erlenmeyer 250 ml. Pyrex
- Vaso de precipitados 100 ml. Pyrex
- Matraz aforado 100 ml. Pyrex
- Piseta.
- Espatula.
- Frascos de vidrio ambar 20 ml. Vitromex
- Frascos polietileno alta densidad 20 ml. Tecnocomercial
- Goteros para frascos 20 ml. Tecnocomercial
- Tubos de ensaye 10/150. Pyrex
- Gradilla para tubos de ensayo.

### 6.1.2 REACTIVOS Y SOLUCIONES.

- Sulfato Ferroso Heptahidratado. GF. Química Fina
- Sulfato Ferroso Heptahidratado GR. JT Baker
- Sulfato Férrico Amoniacal Dodecahidratado. Merck
- Ácido Sulfúrico. JT Baaker
- Orthofenanolina. Sigma
- Ácido Ascórbico. Roussel
- Ácido Cítrico. JT Baker
- Ácido Hipofosforico sol 50 % Merck
- Azúcar Refinada. Arancia
- Color Caramelo. H. Kohnstam
- Dextrosa. Arancia
- Nipagin. USP Helm.
- Nipazol. USP Helm.
- Sabor Cajeta. F&F
- Sabor Limón. Tastemaker
- Sabor Menta. Tastemaker
- Sacarina Sódica. Química Internacional

### 6.1.3 EQUIPO.

- Estufa de Estabilidad a 60° C. Thelco Mod. M08-194
- Estufa de Estabilidad a 45° C. Thelco Mod. M08-193
- Parrilla de Agitación Magnética. Thermolyne SPA1025B
- Balanza Granataria. Ohaus 2610
- Balanza Analítica. Sartorius Mod.2464Pt132862
- Potenciómetro. Conductronic PH 20
- Caframo con Propela Marina.

### 6.2 Pruebas compatibilidad fármaco excipiente en solución de fórmula inicial.

El principio activo (sulfato ferroso) fue sometido a las siguientes proporciones con cada uno de los excipientes a 60° C. (condiciones extr:mas) en frascos de polietileno alta densidad y vidrio ámbar , de acuerdo la siguiente tabla.

FÁRMACO/EXCIPIENTE	PROPORCIÓN
FeSO <sub>4</sub> / Ac. Ascorbico.	1:3
FeSO <sub>4</sub> / Azúcar Refinada.	3:1
FeSO <sub>4</sub> / Color Caramelo.	3:1
FeSO <sub>4</sub> / Nipagin.	3:1
FeSO <sub>4</sub> / Nipasol.	3:1
FeSO <sub>4</sub> / Sabor Cajeta.	3:1
FeSO <sub>4</sub> / Sacarina Sódica.	3:1

Tabla No. 1 Pruebas de Compatibilidad Fármaco / Excipiente formulación inicial.

Los periodos de ciclaje fueron de 15 días, 24 horas a 60° C. seguidos de 24 hrs. a temperatura ambiente (t.a) el análisis del principio activo fue al tiempo: 1,7,15 días. El método de análisis fue la apariencia de la solución, transparencia, y la identificación de sales férricas (producto degradación).

### 6.3 Pruebas de compatibilidad farmaco-excipientes en solución con nuevos excipientes .

El principio activo (sulfato ferroso) fue sometido a las siguientes proporciones con cada uno de los siguientes excipientes en solución a 60° C. (condiciones extremas), en frascos de polietileno alta densidad y vidrio ámbar según cada categoría de acuerdo a la siguiente tabla:

Fármaco / Excipiente	Proporción	Actividad
Sulfato Ferroso /Dextrosa	1:3	Edulcorante / estabilizante.
Sulfato Ferroso / Ácido Cítrico	1:1	Antioxidante.
Sulfato Ferroso / Sabor Menta	1:1	Saborizante.
Sulfato Ferroso / Sabor Limón	1:1	Saborizante.
Sulfato Ferroso / Sabor Lima - Limón	1:1	Saborizante.
Sulfato Ferroso / Ácido Hipofosforoso sol. 50 %	3:1	Agente Reductor.
Sulfato Ferroso / E.D.T.A. sol. 10 %	2:1	Secuestrante.
Sulfato Ferroso / Sorbato de Potasio.	1:1	Conservador.
Sulfato Ferroso / Ácido Sorbico.	1:1	Conservador.
Sulfato Ferroso / Bisulfito de Sodio.	1:1	Antioxidante.

Tabla No. 2 Proporciones y actividad para pruebas de compatibilidad.

Los periodos en los ciclajes fueron de 15 días, 24 hrs 60° C., 24 hrs t.a. El análisis del principio activo se realizo 1,7,15 días, El criterio de análisis fue la apariencia de la solución, transparencia e identidad de sales férricas. (Producto Degradación). ( 21 )

#### 6.4 Fabricación lotes piloto, con las variable del proceso de producción inicial.

Fuerón fabricados lotes piloto con los excipientes que no presentarán incompatibilidad en las pruebas anteriores con el proceso de fabricación empleado; sustituyéndose los excipientes únicamente, manteniéndose las condiciones de operación original, la siguiente tabla muestra las formulaciones de los lotes fabricados expresados en porcentaje.

#### FORMULACIONES PILOTO.

EXCIPIENTES	F1%	F2%	F3%	F4%	F5%	F6%	F7%	F8%	F9%	F10%	F11%
Sulfato Ferroso	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5
Azúcar Refinada	40.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Destrosa Anhidra	-	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0
Acido Ascorbico	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	-	-	-	-
Acido Citrico	-	-	-	-	-	-	-	-	0.21	0.5	0.21
Bisulfito Sódico	-	-	-	-	-	-	-	0.2	-	-	-
Sacarina Sódica	-	-	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
Metilparabeno	0.1	0.1	0.1	0.1	-	-	-	-	-	-	-
Propilparabeno	0.013	0.013	0.013	0.013	-	-	-	-	-	-	-
Acido Sórbico	-	-	-	-	-	0.1	-	-	-	-	-
Sorbato de Potasio	-	-	-	-	0.1	-	-	-	-	-	-
Acido Hipofosforoso	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.2
E.D.T.A.	0.06	0.06	0.06	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabla No 3 Formulaciones Piloto Fabricadas bajo el proceso en línea.

## 6.5 Pruebas de Enmascaramiento de Sabor.

La formulación más estable físico químicamente fue sometido a pruebas de sabor , para enmascarar el fuerte sabor a hierro y fueron ensayados tres saborizantes en las siguientes porcentajes y donde la formulación seleccionada fue F11.

SABOR	%	CLAVE
Menta	0.01	F11M1
	0.05	F11M2
	0.10	F11M3
Lima - Limón	0.01	F11A1
	0.05	F11A2
	0.10	F11A3
Limón	0.01	F11L1
	0.05	F11L2
	0.10	F11L3

Tabla No. 4 Pruebas de enmascaramiento del sabor de una solución oral de sulfato ferroso en una población de 20 sujetos.

Se sometieron las muestras a probar en una población de 20 sujetos adultos, determinando el porcentaje de aceptación, nuevamente fueron sometidas a 60° C por 72 hrs., se analizaron las propiedades organolépticas, y fue seleccionada la formulación con mejores resultados.

## 6.6 Fabricación de lotes piloto modificando variables : Temperatura y Orden de Incorporación.

Paralelo a la fabricación de los lotes con modificaciones en los excipientes fueron identificadas las variables de operación; disminuyendo riesgos y etapas inútiles.

La temperatura de operación fue elevada y mantenida en 70° C durante todo el proceso de fabricación, para favorecer la solubilidad.



**El orden de incorporación de los excipientes, para darle un mayor estabilidad al producto, fue modificado de la siguiente forma;**

1. Calentamiento del agua a 70°C
2. Disolución del edulcorante / estabilizante : dextrosa.
3. Disolución del antioxidante y agente reductor.
4. Disolución del principio activo.
5. Filtración.
6. Enfriamiento de solución a t.a.
7. Disolución del saborizante.
8. Verificación y/o ajuste de pH.
9. Aforar al volumen final.

La formulación con este procedimiento de fabricación fue observado a 48 hrs. a t.a, analizando sus propiedades organolépticas y su valoración por el método oficial. (4,21)

Fue seleccionada la formulación que cumplió con los requisitos en sus propiedades físicas , químicas y microbiológicas destinadas para su uso.

Esta selección fue basada también en el proceso de fabricación, en el numero de etapas requeridas y sus condiciones de operación.

#### **6.7 Pruebas de ciclado térmico.**

La formulación con las mejores propiedades físicas, químicas y biológicas fue sometida a ciclajes térmicos por un periodo de 15 días, 24 hrs. a 45° C seguidos de 24 hrs. a t.a en frascos de polietileno de alta densidad , baja densidad y vidrio ámbar; con tapón gotero graduado; y fueron analizadas sus propiedades organolépticas, pH y valoración.

## **6.8 Validación del método analítico.**

### **6.8.1 Método a Validar.**

Transferir a un matraz Erlenmeyer 75 ml de agua y 25 ml de ácido sulfúrico 2N, una alícuota equivalente a 625 mg de Sulfato Ferroso Heptahidratado de la solución oral (5 ml), adicionar 1 ml de solución indicadora de orto-fenantrolina ferrosa, e inmediatamente titular con solución 0.1N de Sulfato Cérico.

Elaborar un blanco de la determinación, y ajustar si es necesario alguna corrección.

Cada ml de solución 0.1 N de Sulfato Cérico es equivalente a 27.80 mg de Sulfato Ferroso Heptahidratado.

### **6.8.2 Linealidad del Sistema.**

La linealidad se determinó construyendo una curva de calibración de una misma solución patrón y utilizando 5 diluciones, haciendo el análisis por triplicado de cada dilución.

Se preparó una solución de Sulfato Ferroso Heptahidratado conteniendo 125 mg / ml, se pesó con exactitud 31.25 g del activo y se aforó hasta la marca en un matraz volumétrico ámbar de 250 ml.

De esta solución se tomaron alícuotas de 2.5, 4.0, 5.0, 6.0, y 7.5 ml con una bureta de 25 ml, en un matraz erlenmeyer conteniendo 75 ml de agua y 25 ml de ácido sulfúrico 2 N, se adicionó 1 ml de solución indicadora de orto-fenantrolina y se valoró rápidamente con una solución de sulfato cérico 0.1 N.

### **6.8.3 Precisión del Sistema.**

El análisis se realizó tomando el parámetro por sextuplicado de la misma solución estándar correspondiente al 100 % de la concentración óptima (625 mg).

Con la solución empleada para linealidad del sistema ( 125 mg/ml Sulfato Ferroso Heptahidratado) se tomó una alícuota de 5ml en un matraz erlenmeyer conteniendo 75 ml de agua y 25 ml de ácido sulfúrico 2N, se adicionó 1 ml de solución indicadora de orto-fenantrolina y se valoró con solución de sulfato cérico 0.1 N.

#### 6.8.4 Linealidad del Método.

Se determinó con 6 placebos a los cuales se les adicionó diferentes concentraciones de Sulfato Ferroso las cuales son: 375.0 , 500.0 , 562.5 , 625.0 , y 750.0 mg ; el análisis de cada concentración se realizó por sextuplicado.

Se preparó 250 ml de Placebo de la solución oral, se adicionó 5 ml de placebo y la cantidades de sulfato ferroso de acuerdo a cada nivel ( 60 % , 80 % , 90 % , 100 % , 120 % y que en forma respectiva son las concentraciones adicionadas); a un matraz erlenmeyer conteniendo 75 ml de agua , 25 ml de ácido sulfúrico 2N, se adicionó 1 ml de solución indicadora de orto-fenantrolina.

#### 6.8.5 Exactitud del Método.

Se determinó con 6 placebos cargados con el 100 % del principio activo de manera independiente por el mismo analista y con las mismas condiciones de operación.

Se tomaron los valores del 100 % de la linealidad del método.

#### 6.8.6 Especificidad del Método.

La especificidad se evaluó determinando la respuesta de un placebo de la formulación, en estudio, conteniendo todos los excipientes, excepto el fármaco y se realizó el análisis por sextuplicado.

Se preparó un placebo de la solución de sulfato ferroso, de esta solución se tomaron 5 mL y se colocaron en un matraz erlenmeyer conteniendo 75 mL de agua y 25 mL de ácido sulfúrico 2N, se adicionó 1 mL de solución indicadora de orto-fenantrolina y se valoró rápidamente con una solución de sulfato cérico 0.1 N.

#### **6.8.7 Precisión del Método.**

##### **- Reproducibilidad -**

Se tomó un lote del producto terminado y fue analizado por 2 analistas en 2 días diferentes. El resultado fue expresado en % recuperado.

Se tomó una alícuota de la solución oral de 5 ml y se depositó en un matraz erlenmeyer conteniendo 75 ml de agua y 25 ml de ácido sulfúrico 2 N; se adicionó 1 ml de solución indicadora de orto-fenantrolina y se valoró inmediatamente con solución de sulfato cérico 0.1 N.

#### **6.8.8 Estabilidad de la Muestra.**

Se determinó la estabilidad de la muestra de análisis de sulfato ferroso, solución oral por valoración redox, reanalizando las muestras almacenadas a t. a / 4 hrs, t. a /24 hrs y refrigeración / 24 hrs, utilizando una solución de referencia recientemente preparada, las determinaciones se efectuaron por un mismo analista.

## 7. RESULTADOS.

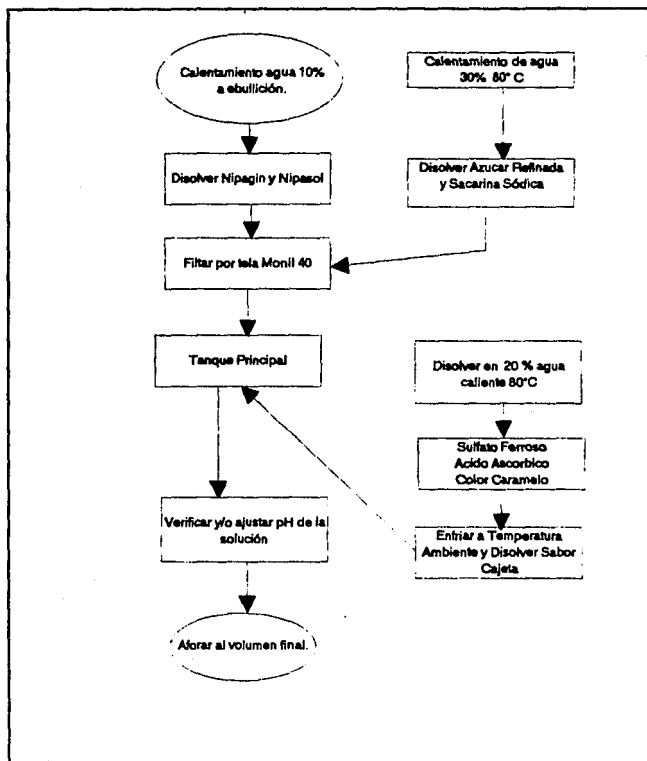
A continuación se presentan los resultados de cada diseño de experiencias realizadas para obtener una formulación de sulfato ferroso en una solución oral estable física, química y microbiológicamente.

### Formulación en Línea de Producción.

	por mL	%	CATEGORÍA
Sulfato Ferroso	125 mg	12.50	Principio Activo
Ácido Ascórbico	10.67 mg	1.067	Antioxidante
Azúcar Refinada	400.0 mg	40.00	Edulcorante
Color Caramelo	0.003 ml	0.003	Colorante
Nipagin	1.0 mg	0.10	Conservador
Nipazol	0.130 mg	0.013	Conservador
Sabor Cajeta	0.010 ml	0.001	Saborizante
Sacarina Sódica	2.0 mg	0.20	Edulcorante
Agua Purificada cbp	1.00 ml	100.00	Vehículo

Tabla No. 5 La formulación inicial que se encuentra en línea de fabricación y en estudio.

**FIG. 2 DIAGRAMA DE FLUJO DEL PROCESO DE FABRICACIÓN Sulfato Ferroso Solución Oral.**



**Pruebas de Compatibilidad Fármaco / Excipiente en Solución.**

EXCIPIENTE	Proporción	VIDRIO AMBAR			POLIETILENO		
		1 Día	7 Días	15 Días	1 Día	7 Días	15 Días
Acido Ascorbico	3:1	A	A	A	A	A	B
Azucar Refinada	1:3	A	A	B	A	B	B
Color Caramelo	3:1	C	D	E	C	D	E
Nipagin	3:1	A	E	D	A	D	E
Nipasol	3:1	A	D	E	A	D	E
Sabor Cajeta	3:1	C	D	E	C	D	E
Sacarina Sódica	3:1	B	C	D	B	C	D
Agua Destilada	1:3	D	E	E	D	E	E

Tabla No. 6 Resultados de las pruebas de compatibilidad fármaco / excipiente en solución de Sulfato Ferroso en dos diferentes materiales de envase.

- Claves: A - Solución Verde Esmeralda , Libre de partículas visibles  
 B - Solución Verde - Amarillo , Libre de partículas visibles  
 C - Solución Amarillo - Limón , Libre de partículas visibles.  
 D - Solución Amarillo - Limón con ligera precipitación.  
 E - Solución Amarillo Fuerte con precipitado café.

Pruebas de Compatibilidad Fármaco / Excipiente en solución con nuevos excipientes.

	Proporción	VIDRIO ÁMBAR			POLIETILENO		
		1 Día	7 Días	15 Días	1 Día	7 Días	15 Días
Dextrosa	1 : 3	A	A	B	A	A	B
Ac. Cítrico	1 : 1	A	A	A	A	A	A
Sabor Menta	1 : 1	C	D	E	C	D	E
Sabor Limón	1 : 1	C	D	E	C	D	E
Sabor Lima - Limón	1 : 1	C	D	E	C	D	E
Ácido Hipofosforoso	3 : 1	A	A	A	A	A	A
EDTA	2 : 1	B	C	D	C	C	D
Sorbato Potasio	1 : 1	B	D	E	B	D	E
Ácido Sorbico	1 : 1	B	D	E	B	D	E
Bisulfito de Sodio	1 : 1	A	A	A	A	A	A
Agua	1 : 3	D	E	E	D	E	E

Tabla No. 7 Resultados de las pruebas de compatibilidad fármaco / excipiente en solución con nuevos excipientes.

- Claves : A - Solución Verde Esmeralda , Libre de Partículas Visibles.  
 B - Solución Verde - Amarillo , Libre de Partículas Visibles.  
 C - Solución Amarillo - Limón , Libre de Partículas Visibles.  
 D - Solución Amarillo - Limón con ligera Precipitación.  
 E - Solución Amarillo Fuerte con Precipitado Café.



**Propiedades de Evaluación en la Fabricación de Lotes Piloto.  
SULFATO FERROSO SOLUCIÓN ORAL.**

**FORMULA**

	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10	F11
Color	A	VL	VL	VL	VL	AL	VL	VL	VL	VL	V
Transparencia	T	T	T	T	T	O	T	T	T	T	T
Ident. Férrico	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-
Sabor Fuerte Fierro	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-

Tabla No. 8 Propiedades de evaluación de los lotes de fabricación piloto.

Claves: COLOR. A - Amarillo.  
 VL - Verde - Limón.  
 AL - Amarillo - Limón.  
 V - Verde Esmeralda.

TRANSPARENCIA. T - Transparente.  
 O - Opalescente.

IDENTIDAD FÉRRICO Y SABOR: (+) Positivo.

(-) Negativo.

**Pruebas de Selección de Sabor.**

	<b>Fracción</b>	<b>Porcentaje Aceptación</b>
<b>F11M1</b>	0/20	0 %
<b>F11M2</b>	5/20	25 %
<b>F11M3</b>	15/20	75 %
<b>F11A1</b>	0/20	0 %
<b>F11A2</b>	0/20	0 %
<b>F11A3</b>	5/20	25 %
<b>F11L1</b>	0/20	0 %
<b>F11L2</b>	5/20	25 %
<b>F11L3</b>	7/20	35 %

**Tabla No. 9** Porcentajes de aceptación para selección del sabor de Sulfato Ferroso Solución Oral.

**ESPECIFICACIONES ORGANOLEPTICAS:**

**Solución verde transparente con olor y sabor a menta  
Libre de partículas visibles en suspensión.**

**PRUEBAS DE CICLAJE TÉRMICO.  
ENVASE VIDRIO ÁMBAR.**

PRUEBA	ANÁLISIS INICIAL	ANÁLISIS FINAL
Apariencia	Solución transparente	solución transparente
Color	Verde Limón	Verde Limón
Sabor	Menta	Menta
pH	1.86	1.87
Valoración	101.63	101.85

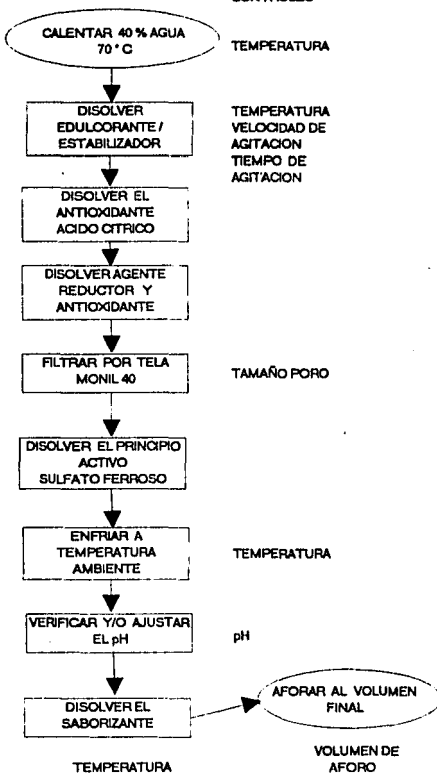
Tabla No.10 Evaluación de la solución oral después del ciclado térmico por un periodo de 15 días en envase de vidrio ámbar.

**PRUEBAS DE CICLAJE TÉRMICO.  
ENVASE POLIETILENO BLANCO.**

PRUEBA	ANÁLISIS INICIAL	ANÁLISIS FINAL
Apariencia	Solución Transparente	Solución Transparente
Color	Verde Limón	Verde Limón
Sabor	Menta	Menta
pH	1.86	1.81
Valoración	101.63	101.41

Tabla No. 11 Evaluación de la solución oral después del ciclado térmico por un periodo de 15 días en envase de polietileno alta densidad blanco.

**FIG. 3 DIAGRAMA DE FLUJO DEL PROCESO DE FABRICACIÓN MODIFICADO SULFATO FERROSO SOLUCIÓN ORAL**



### LINEALIDAD DEL SISTEMA

NIVEL %	CONCENTRACIÓN mg	VOLUMEN TITULANTE	MEDIA VOL. TITUL.
50	312.5	11.6	11.6
		11.6	
		11.6	
80	500.0	18.4	18.53
		18.6	
		18.6	
100	625.0	23.1	23.16
		23.2	
		23.2	
120	750.0	27.8	27.8
		27.8	
		27.8	
150	937.5	34.8	34.8
		34.8	
		34.8	

Tabla No. 12 Linealidad del Sistema de Valoración Volumétrica de Sulfato Ferroso Solución Oral

$$m = 0.0371126 \quad b = 0.0154022 \quad r = 0.999979938 \quad r^2 = 0.999459877$$

$$m_r = 1.0005 \quad b_r = -0.0005$$

Criterio de aceptación:  $b=0$  ,  $r > 0.99$  ,  $r^2 > 0.98$  ,  $m_r = 1.00$  ,  $b_r < 0.0$

Los criterios de aceptación se determinaron evaluando por el método de mínimos cuadrados los resultados obtenidos ( regresión lineal ) de la forma:

$$Y = m x + b$$

donde :  $m$  = Valor de pendiente.

$b$  = Valor del intercepto.

$x$  = Concentración del analito.

$y$  = Respuesta del sistema.

Para ponderizar los resultados se realizó los cálculos con base en las unidades del eje de las ordenadas, teniéndose así:

$$m_r = m / y$$

$m_r$  = Pendiente relativa

$$b_r = b . x / y$$

$b_r$  = Intercepto relativo.

## ANALISIS DE VARIANZA DE LA LINEALIDAD DEL SISTEMA.

	Determinación 1	Determinación 2	Determinación 3	
	11.6	11.6	11.6	
	18.4	18.6	18.6	
	23.1	23.2	23.2	
	27.8	27.8	27.8	
	34.8	34.8	34.8	
tamaño de muestras $n_i$	5	5	5	N= 15
sumas $x_{.j}$	115.7	116.0	116.0	$x_{..} = 347.7$
medias $x_{.j}$	23.14	23.2	23.2	$x_{..} = 23.18$

Tabla No. 13 Datos de la linealidad del sistema de valoración volumetrica de sulfato ferroso solución oral. para tratamiento de analisis de varianza.

### Planteamiento de Hipotesis:

$H_0$  = Que haya diferencia significativa en la s determinaciones.

$H_1$  = Que no haya diferencia significativa en las determinaciones.

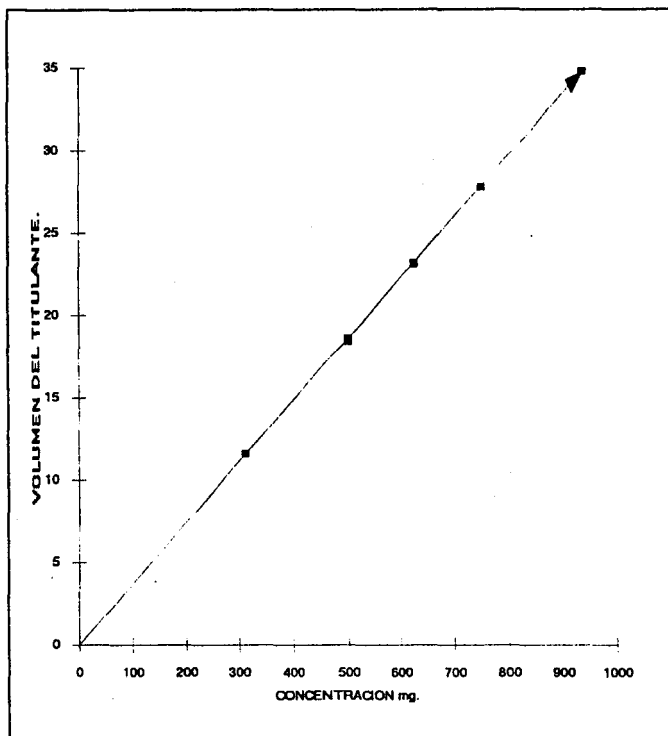
Los calculos se resumen en la tabla No 14 para el analisis de varianza de la linealidad del sistema de valoración de sulfato ferroso en un solución oral.

Fuente de variación	grados de libertad	suma de cuadrados	varianza ó cuadrados medios	F calculada	F teorica
tratamiento determinaciones	3 - 1 = 2	0.012	0.006	$0.7686 \times 10^{-6}$	6.93
error	15 - 3 = 12	936.20	78.016		
total	15 - 1 = 14	936.204	-		

Tabla No 14 Resultados del analisis de varianza de la linealidad del sistema.

**Decisión:** Como F calculada es menor que F teorica se rechaza  $H_0$ , por lo que concluimos que las determinaciones en la linealidad del sistema no son significativamente diferentes al 1 % de significancia.

## LINEALIDAD DEL SISTEMA.



Gráfica No. 1 Linealidad del sistema de valoración volumétrica de sulfato ferroso solución oral.



### PRECISIÓN DEL SISTEMA.

		VOLUMEN DEL TITULANTE					
NIVEL	CONCENTRACIÓN	Y <sub>1</sub>	Y <sub>2</sub>	Y <sub>3</sub>	Y <sub>4</sub>	Y <sub>5</sub>	Y <sub>6</sub>
100 %	625.0 mg	23.1	23.2	23.2	23.2	23.1	23.2

Tabla No. 15 Precisión del sistema de valoración volumétrica de sulfato ferroso solución oral

Y = Respuesta del Sistema ( volumen del titulante )

Media Y = 23.166667

Coef. Variación = 0.35244 %

CRITERIO DE ACEPTACIÓN: CV < 1.5 %

### LINEALIDAD DEL MÉTODO.

NIVEL %	mg ADICIONADOS	mg RECUPERADOS	% RECUPERADOS	MEDIA	DESV. ESTÁNDAR	COEF. VARIACIÓN
60	375.0	379.0	101.1	379.0	0.0	0.0
		379.0	101.1			
		379.0	101.1			
		379.0	101.1			
		379.0	101.1			
		379.0	101.1			
80	500.0	503.82	100.8	502.99	1.11690	0.2324
		500.82	100.2			
		502.82	100.6			
		502.82	100.6			
		503.82	100.8			
		503.82	100.8			
90	562.5	563.09	100.1	561.74	1.4843	0.2642
		560.38	99.6			
		560.38	99.6			
		563.09	100.1			
		560.38	99.6			
		563.09	100.1			
100	625.0	622.65	99.6	624.90	2.0356	0.3257
		625.35	100.1			
		622.65	99.6			
		628.06	100.5			
		625.35	100.1			
		625.35	100.1			
120	750.0	747.18	99.6	750.40	4.2285	0.5698
		755.30	100.7			
		749.88	100.0			
		749.88	100.0			
		755.30	100.7			
		744.88	99.3			

Tabla No. 16 Linealidad del Método de Valoración Volumétrica de Sulfato Ferroso en una Solución Oral.

**Parámetros de la Linealidad del Método.**

$$b = 1.4393 \quad m = 0.9993 \quad r = 0.99997 \quad r^2 = 0.99995$$

$$b_r = 0.0031 \quad m_r = 0.9969$$

$$DE = 0.577 \quad CV = 0.5698$$

**CRITERIOS DE ACEPTACIÓN:**  $b = 0$      $m = 1$      $r > 0.99$      $r^2 > 0.98$

Se estableció comprobando que la gráfica obtenida de mg adicionados vs mg recuperados tenga un comportamiento de la forma :

$$Y = m x + b$$

donde :  $m$  = Valor de la pendiente.

$b$  = Valor del intercepto.

$y$  = mg recuperados del analito.

$x$  = mg adicionados del analito.

## ANALISIS DE VARIANZA DE LA LINEALIDAD DEL METODO.

	Tratamiento 1	Tratamiento 2	Tratamiento 3	Tratamiento 4	Tratamiento 5	Tratamiento 6	
	379	379	379	379	379	379	
	503 82	500 82	502 82	502 82	503 82	503 82	
	563 09	560 38	560 38	563 09	560 38	563 09	
	622 65	625 35	622 65	628 06	625 35	625 35	
	747 18	755 30	749 88	749 88	755 30	744 88	
numero de muestra	5	5	5	5	5	5	30
$\bar{x}_j$	2815.74	2820.85	2814.73	2823.85	2823.85	2816.14	1691416
medias $\bar{x}_j$	563.148	564.17	562.946	564.57	564.77	563.228	563.805

Tabla No. 17 Datos de linealidad del método de valoración de sulfato ferroso solución oral para tratamiento de análisis de varianza.

Planteamiento de Hipotesis:

Ho = Que haya diferencia significativa entre las determinaciones

Hi = Que no haya diferencia significativa entre las determinaciones.

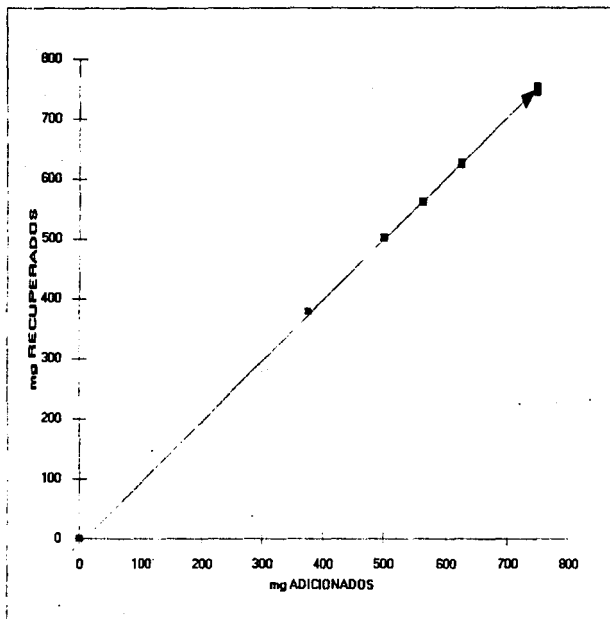
Los calculos se resumen en la tabla No. 18 para la linealidad del método de valoración de sulfato ferroso en una solución oral

Fuente de Variación	Grados de libertad	Suma de Cuadrados	Varianza ó cuadrados medios	F calculada	F teorica
Tratamiento determinaciones	6 - 1 = 5	15.763	3.1526	0.2579 x 10 <sup>-3</sup>	3.90
error	30 - 6 = 24	293265.9036	12219.41265		
total	30 - 1 = 29	293281.667	-		

Tabla No. 18 Resultados del analisis de varianza de la linealidad del método.

Decisión : Como F calculada es menor que la F teorica se rechaza Ho, por lo que concluimos que las determinaciones en la linealidad del método no son significativamente diferentes al 1.0% de significación.

## LINEALIDAD DEL METODO



Gráfica No. 2 Linealidad del método para la valoración volumétrica de sulfato ferroso en una solución oral

### EXACTITUD Y REPETIBILIDAD AL 100 %

NIVEL	mg ADICIONADOS	mg RECUPERADOS	% RECUPERADO	MEDIA	DESV ESTÁNDAR	COEF. VARIACION
100	625.0	622.65	99.6240	624.9017 99.9843%	2.0356	0.3257
		625.35	100.0560			
		622.65	99.6240			
		628.06	100.4896			
		625.35	100.1560			
		625.35	100.1560			

Tabla No. 19 Exactitud y Repetibilidad al 100 % de la Valoración Volumétrica de Sulfato Ferroso Solución Oral.

**CRITERIO DE ACEPTACIÓN :** Promedio de Recobro Teorico : 98 - 102 %  
CV < 2 % (17-19)

Promedio de Recobro Experimental: 99.984 %

### ESPECIFICIDAD

mL placebo	Volumen titulante	media	desviación estándar	coeficiente de variación
5.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	0.0			
	0.0			
	0.0			
	0.0			
	0.0			

Tabla No.20 Especificidad del método de valoración de sulfato ferroso solución oral.

**PRECISIÓN ( REPRODUCIBILIDAD )**

DIA	ANALISTA 1	ANALISTA 2
1	100.96	101.41
	100.96	100.46
	100.52	100.46
2	100.96	101.46
	100.52	100.52
	101.41	100.46

Tabla No. 21 Precisión del Método para valoración volumétrica de sulfato ferroso solución oral.

DE = 0.328664    Media = 100.9625    CV = 0.325531

CRITERIO DE ACEPTACIÓN : CV < 3 %

TABLA ANDEVA.

FUENTE DE VARIACIÓN	GRADOS DE LIBERTAD	SUMA DE CUADRADOS	MEDIA DE CUADRADOS Mc	F <sub>calc</sub>	F <sub>0,05</sub>
Analista a	g <sub>la</sub> = 1	8 x 10 <sup>-6</sup>	8 x 10 <sup>-6</sup>	1,2119 x 10 <sup>-4</sup>	38,5
Día d	g <sub>ld</sub> = 2	0.132017	0.0660085	0.499964	6.06
Error e	g <sub>le</sub> = 8	1.0562	0.1320250	--	--

Tabla No. 22 Análisis de varianza para precisión (reproducibilidad) del método de valoración volumétrica de sulfato ferroso solución oral.

Variación Interanalista = ± 0.104881  
 Variación Interdía para Analista = ± 0.148342  
 Repetibilidad = ± 0.363352  
 Coeficiente de Variación Total = 0.325530  
 Desviación Estandar Total = 0.328664

Calculados de la siguiente forma:

$$\begin{aligned} \text{Variación Interanalista} &= \pm [Mca - Mcd / rd]^{1/2} \\ \text{Variación Interdía para Analista} &= \pm [Mcd - Mce / r] \\ \text{Repetibilidad} &= \pm (Mce)^{1/2} \end{aligned}$$

donde : Mca = Media de cuadrados del analista.

Mcd = Media de cuadrados del día.

Mce = Media de cuadrados del error.

r = Numero de repeticiones.

d = Numero de días.



### ESTABILIDAD DE LA MUESTRA

<b>INICIAL</b>	<b>24 hrs / t.a</b>	<b>24 hrs / Ref.</b>	<b>8 hrs / t.a</b>	
101.94	101.31	101.31	101.941	
101.57	101.82	101.941	101.20	
101.20	101.20	101.20	101.945	
101.57	101.44	101.503	101.694	media
0.1369	0.1094	0.1506	0.1830	varianza

Tabla No. 23 Estabilidad de la muestra analítica de la valoración de sulfato ferroso en una solución oral.

CONDICION	INTERVALO CONFIANZA I.C	FACTOR I	CRITERIO ACEPTACIÓN I.C	CRITERIO ACEPTACIÓN FACTOR I.
24 hrs / T:A	-0.7991 a 0.5391	99.873	I.C incluya al cero	98 - 102%
24 hrs / Ref.	-0.7898 a 0.6558	99.91		
8 hrs / T:A	-0.6385 a 0.8865	101.12		

Tabla No. 24 Resultados del tratamiento para estimar la estabilidad de la muestra analítica de la valoración de sulfato ferroso solución oral.

## 8. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.

En este trabajo fue caracterizado el principio activo, y la forma farmacéutica que se ensayo, así como la formulación que se tenía inicialmente, justificandose el uso y proporción de los excipientes en el producto. Así tenemos que las pruebas de compatibilidad fármaco - excipiente en la formulación inicial fueron realizadas porque no existían estudios anteriores al desarrollo del medicamento y no había bases sólidas en que soportar todos los problemas de fabricación y estabilidad ; la formulación inicial poseía una vida de anaquel muy estrecha y su apariencia no era del todo agradable a la vista, además de que a priori se presumía de la existencia injustificada de excipientes y la interferencia en el método de análisis de los excipientes en la cuantificación.

Las proporciones planteadas en las pruebas de compatibilidad son una estimación de las proporciones en la formulación inicial ( ver tabla no 1 ). y que en la tabla no. 6 se muestran los resultados vertidos de estas pruebas dentro de las cuales destaca lo siguiente ; El ácido ascórbico en esta proporción previene la oxidación del activo ( principal ruta de degradación ) aunque no lo suficiente, al igual es identificada la doble función del azúcar como un edulcorante y su acción, al disminuir también la oxidación considerablemente, de tal forma que potenciando la acción del antioxidante con el edulcorante / estabilizador.

La función del color caramelo es enmascarar la presencia del tono fuertemente café del producto de degradación ( ion férrico ) ; los parabenos su incompatibilidad es ligeramente visible debido a que largo plazo son decolorados por el ion ferroso / férrico e identificable cuando se compara contra la muestra en solución como referencia.

El sabor cajeta logra enmascarar el sabor del fierro por su naturaleza ácido dulce aunque esto no presenta una seria ganancia en su función y no es identificable su incompatibilidad.

La sacarina sódica no presentó un problema de incompatibilidad y potencia la acción edulcorante del azúcar al destacar más el sabor del activo en la formulación y por ultimo en el agua destilada fueron extraídas dos líneas de información que a saber son: como referencia y el comportamiento del activo en solución.

### Pruebas de compatibilidad fármaco / excipiente con nuevos excipientes.

En la búsqueda de justificar la acción de cada excipiente en la formulación inicial dado que su acción no era del todo definida o correcta es por lo que se diseña esta etapa y de estas se infiere que:

a) La dextrosa aunque endulza menos, previene más la oxidación que el azúcar a la misma proporción. Esto debido a que la dextrosa es considerada como un azúcar reductor, por el grupo carbonilo libre que posee en su estructura, que al compararla con el azúcar convencional favorece más la estabilidad del producto, generando un potencial reductor en solución, aunque débilmente, previene la oxidación pudiendo ser potenciado por la acción de un antioxidante, o bien un agente reductor, como es el caso del ácido hipofosforoso, que su investigación surge del hecho que es un fuerte agente reductor a bajas concentraciones disminuyendo más la probabilidad que se degrade el fármaco, así entonces cuando el activo sufra una degradación de ion ferroso a férrico en solución, este agente reducirá la forma oxidada a su forma natural.

b) El fármaco al ensayarse con ácido cítrico como antioxidante, previene más la oxidación que ácido ascórbico en ambos envases de vidrio y polietileno.

c) En las pruebas con bisulfito de sodio destaca la función del antioxidante, que más tarde en el diseño de formulaciones revelo no ser el más adecuado.

d) El sorbato de potasio y el ácido sórbico no revelaron incompatibilidad física en ninguno de los envases en la búsqueda de sustituir a los parabenos.

e) Algunas fuentes describen al EDTA como una forma de prevenir la oxidación, de aquí su ensayo, no revelo incompatibilidad, además de no ser muy marcada su acción antioxidante, en este estudio. pero más adelante en el diseño de formulaciones reveló más información al no continuar ensayandose.

f) En ninguno de los saborizantes fueron identificadas incompatibilidad física y hasta este momento las pruebas de selección de sabor completarían esta información.

De acuerdo a los resultados de la etapa del diseño de formulaciones el analisis de los resultados sera de acuerdo a cada formulación.

Así tenemos que en la formulación 1 ( F1 ) las propiedades de evaluación revelan que no satisface los requisitos mínimos indispensables sobre todo por la identificación del producto de degradación ( ion férrico ) y color.

En F2 al sustituirse el azúcar por dextrosa esta propiedad es mejorada y también el color lo cual es un indicativo de la estabilidad en solución porque el ion férrico presente como hidroxido, sulfato y oxido es fuertemente amarillo aunque esto se puede mejorar considerablemente, sobre todo el sabor fuerte a fierro.

En F3 esta propiedad del sabor fue mejorada empleando la proporción de sacarina de la formulación inicial, pero aun la identificación de férrico es marcada por lo que en la siguiente formulación F4 el diseño fue encaminado a identificar la acción del EDTA y al no encontrarse diferencia significativa se eliminó, ya entonces en F5 el color amarillo y la identificación de férrico parecían indicar este resultado a los parabenos por los estudios anteriores, por lo que en F6 fueron sustituidos por otro conservador, sorbato de potasio y ácido sorbico, presentan los dos un problema de opalescencia, debido a que ambos conservadores se precipitaban gradualmente, este hecho fue atribuido al pKa de ambas especies, ya que se encuentra por abajo del pH de la solución, dicho de otra forma prevalece la forma ácida del par la cual es poco soluble en el medio.

Se realizo un análisis bibliográfico sobre la posible probabilidad de una contaminación microbiana, se decidió eliminar el conservador microbiano de la formulación por las siguientes consideraciones :

1.- Cualquier microorganismo necesita de una presión osmótica óptima lo cual en la formulación posee un 40 % de edulcorante / estabilizador de carbohidrato simple lo cual solo las especies sacarofilicas podrian subsistir, siendo fieles candidatos las levaduras, hongos y solo un numero limitado de bacterias.

2.- El pH de la formulación es bastante ácido 1.8 - 3.2 lo cual disminuye aún más la probabilidad de un ataque microbiano. sólo por las especies acidúricas y/o acidofilas. disminuyendo a ser solamente candidatos los hongos y las levaduras,

**3.- Generalmente los microorganismos necesitan condiciones muy controladas o estrechas de concentraciones iónicas de metales pesados para su crecimiento, de tal forma que el fármaco es una sal de hierro representando el 12.5 % de hierro en solución, siendo muy alta para el desarrollo de alguna especie microbiana contaminante, reduciendo al mínimo la posibilidad de una contaminación que más adelante, en una cuenta microbiana es certificado, concluyéndose así que no necesita de un conservador.**

Así en F7 no se adicionó el conservador microbiano, manteniendo su estabilidad microbiana, aunque el color característico del producto de degradación es marcado, esto se debe a que el antioxidante usado en esta formulación era el ácido ascórbico y este color se debe a que no es el mejor antioxidante pues no alcanza a retardar o evitar completamente la oxidación.

Para F8 el antioxidante fue sustituido por bisulfito de sodio, mejorando considerablemente la apariencia comparada con el ácido ascórbico, pero el bisulfito de sodio potencia más el sabor a hierro, además de un fuerte sabor amargo a la concentración empleada. Por lo anterior se ensayó como antioxidante el ácido cítrico en F9 basado en la proporción que reporta la USP XX, para un jábabe de sulfato ferroso, que al ensayarse se mejoró la apariencia, además del sabor, concluyendo entonces que el ácido cítrico es el mejor antioxidante para esta formulación.

En la búsqueda de mejorar aún más el color de la solución, se ensayó en F10 con el ácido cítrico aumentando la concentración al doble de lo reportado (0.1 M) lo cual no mejoró la apariencia, ya que esta concentración es la eficiente y fue la probada en F9.

Hasta esta etapa la propiedad por mejorar, es el color, resultado de una ligera oxidación, de tal forma que se incluye a un agente reductor, como el ácido hipofosforoso, en la concentración descrita en la Extrafarmacopea (0.2 %), cuya función es disminuir el potencial de oxidación, además de desplazar el equilibrio a la forma natural ( ion ferroso ) cuando a sido oxidado a ion ferrico, con este último experimento se presenta a F11 como la mejor formulación físico químicamente y microbiológicamente más estable, para continuar con la siguiente etapa de selección de sabor.

### **Pruebas de Enmascaramiento de Sabor.**

Dichas pruebas están basadas en el diseño de cuadrado latino, donde son ensayados niveles vs factores , que en este caso los niveles fueron representados por los sabores y los factores los porcentajes en la formulación, se registro la fracción calculada como % de aceptación y fue seleccionada la que mayor aceptación en la población obtuvo, siendo así la que más enmascaró el sabor del activo, resultando la formulación F11M3.

### **Optimización del Proceso de Fabricación.**

El procedimiento inicial de fabricación involucra varias etapas inútiles y algunas condiciones no óptimas de operación y que al evaluar estas etapas fueron evaluadas las siguientes :

Se realizaba en dos porciones una conteniendo los conservadores, y edulcorantes al parecer por características de solubilidad , y en la otra porción disuelto en este orden ; Sulfato ferroso, ácido ascórbico. color caramelo, observándose que de acuerdo a las propiedades del activo era lo primero que era disuelto en la segunda fase y este rápidamente tiende a degradarse con el contacto con el agua, si no cuenta con un antioxidante en solución primeramente disuelto y esta etapa era una de las fuentes principales de inestabilidad físico química durante el proceso, sumado a que el tiempo de agitación del activo es más prolongado, por todas las adiciones futuras, el primer periodo para disolver el ácido ascórbico y color caramelo y el segundo con el resto de la formulación.

Es por ello que identificada esta situación se propuso el actual método de fabricación, donde toda la solución es preparada en un solo tanque con una misma temperatura , y la adición de los excipientes considerando su solubilidad y función concluyendo que: lo primero en disolverse es la sacarina , luego dextrosa que por su porcentaje y solubilidad requiere de mayor tiempo de agitación, seguido del antioxidante y agente reductor, hasta esta etapa en el proceso , la adición del principio activo estará protegida por el estabilizante, antioxidante y reductor lo cual disminuye considerablemente que el principio activo tenga hasta aquí un potencial en solución reductor, y disminuyendo el tiempo de agitación pudiendo también disminuir la oxidación.

La adición del saborizante a temperatura ambiente, es debido a que este es una esencia volátil, y hay una pérdida por la alta temperatura por evaporación, que no sería la concentración suficiente para enmascarar el sabor del activo.

En la última etapa el ajuste y/o verificación del pH de la formulación, porque incluidos todos los excipientes, no hay más factores que afecten esta variable, aunque en ninguna de las formulaciones fabricadas se tuvo que ajustar el pH, sino solo verificarlo para después aforar al volumen final, a temperatura ambiente, para que no haya variación por efecto de la temperatura sobre el volumen final.

#### Validación del Método Analítico.

El propósito de validar este método radica en ser más rápido en su determinación que su análogo el potenciométrico, siendo el método a emplearse en el laboratorio de control de calidad como método de rutina, aunque el método es farmacopeico, con la anterior formulación no era específico.

Se trata de un método muy sencillo y muy rápido buscando tener resultados precisos en la determinación de sulfato ferroso en el producto terminado.

Cuando se evalúa al sistema es considerada la respuesta directa del método que en este caso es el volumen del titulante.

Para la linealidad del sistema las diluciones o niveles ensayadas marcan que el método es lineal en todo el intervalo ensayado 50 - 150 % ya que el coeficiente de correlación es mayor a 0.99 y el coeficiente de determinación es mayor a 0.98 y que al ponderizar los datos para ajustar a una recta del tipo  $y = mx + b$  tenemos que  $m \sim 1.0$  y  $b \sim 0.0$  lo cual son datos suficientes para asegurar que el sistema es lineal, y que no existe diferencia significativa entre las determinaciones de acuerdo al análisis de varianza practicado, porque  $F_{calculada}$  es menor que la  $F_{teórica}$  y es rechazada  $H_0$ , que indicaba diferencia significativa en las determinaciones.

De igual forma en la precisión del sistema el coeficiente de variación es menor a 1.5 % que es el criterio de aceptación para este tipo de método y determinación.

Al evaluar la linealidad del método se evaluó la formulación total y su relación con los demás excipientes sobre la determinación expresado como cantidad recuperada y que el método se ajusta a una recta del tipo  $y = mx + b$  y que además  $m=1.0$  y  $b=0.0$  en todo el intervalo de concentraciones ensayados 0 - 120 % y que el coeficiente de variación es menor a 1.5 % cumpliendo con los requisitos para considerarse lineal el método.

De acuerdo al análisis de varianza aplicado a la linealidad del método no existe diferencia significativa entre las determinaciones, ya que la  $F_{calculada}$  es menor que la  $F_{teórica}$ , aceptándose  $H_0$ , indicando que no existe diferencia significativa en las determinaciones.

En la exactitud y repetibilidad al 100% expresa la correlación en el nivel que se evaluaría en control de calidad, resultando que el coeficiente de variación es menor a 2 % y que el promedio de recobro esta en el intervalo de 98 - 102 % suficiente para afirmar que el método es exacto y repetible.

El método analítico es específico porque en ninguna de las determinaciones, existe respuesta alguna debida al placebo.

La precisión del método fue evaluada con dos analista del laboratorio de control de calidad en dos diferentes días que al determinar el coeficiente de variación es menor a 3.0 % , lo cual nos llevó a formular un análisis de varianza con estos resultados para establecer las fuentes de variación en el método como información para asegurar que el método analítico es preciso y reproducible.

Como  $F_a < F_{gla, gld, 0.05}$  El Método analítico es reproducible por los analistas.

$F_d < F_{gld, gle, 0.05}$  El Método analítico es reproducible en distintos días por un mismo analista.

La muestra analítica es estable en las condiciones estudiadas : 8 hrs / t.a, 24 hrs / t.a , 24 hrs / Refrigeración, ya que el intervalo de confianza incluye al cero en todas las condiciones y el valor de la media para el factor I se encuentra entre 98 - 102 % para todas las condiciones.



## 9. CONCLUSIONES.

1. Se formulo una solución oral de sulfato ferroso, mejorando su apariencia, siendo más elegante y mejorando su sabor,, además de aumentar su estabilidad.

2. El proceso de fabricación para la solución oral, fue modificado en el orden de incorporación de los excipientes, y fue modificada la temperatura de operación.

2.1 La mejor formulación es aquella que se fabrica en amplios márgenes de operación en el proceso y que cada etapa es caracterizada y verificada, asegurando que cada operación representa una ganancia en alguna propiedad del producto final.

3. La tecnica validada para la cuantificación volumetrica de sulfato ferroso en una solución oral es lineal, exacta, precisa, específica y reproducible en el intervalo de concentraciones ensayadas destinado al análisis del granel y producto terminado en control de calidad.

3.1 En la linealidad del sistema y método no existe diferencia significativa en las determinaciones, y la muestra analítica es estable en condiciones ambientales y de refrigeración por 24 hrs.

3.2 La interferencia de los excipientes en el método de analisis de un medicamento, evaluado en la especificidad del método, puede ser el resultado de un mal diseño en la formulación, aunque no es una regla.

4. La formulación final al someterse a los ciclajes termicos, mantiene sus propiedades físicas químicas y microbiológicas en ambos materiales de envase usados ( vidrio ambar y polietileno alta densidad pigmentado blanco )

## 10. BIBLIOGRAFÍA.

1. Martindale.  
The Extrapharmacopoeia.  
28<sup>th</sup> Edition. The Pharmaceutical Press.  
London 1982. 877 - 879
2. Louis Goodman and Alfred Gilman.  
The Pharmaceutical Basis of the Therapeutics.  
43<sup>th</sup> Edition. The Macmillan Company. New York.  
1965. pp 1394 - 1407
3. Remington.  
Farmacia.  
17<sup>a</sup> Edición. Editorial Médica Panamericana.  
Buenos Aires Argentina. 1987. ( 1149 1152 )
4. USA. XX. NF. XV.  
The United States Pharmacopeial Convention Inc.  
1979. pag. 321 - 322.
5. The Merck Index.  
Eleventh Edition.  
Merck & Co. Inc. USA 1989
6. Physicians Desk Reference.  
46<sup>th</sup> Edition . Medical Economics Data.  
1992.
7. Kumar V. , Sander N. , Potdar A.  
Critical Factors in Developing Pharmaceutical Formulations. - An Overview,  
Part I - Pharmaceutical Technology. April 1992. ( 86 - 92 )

8. Handbook of Pharmaceutical Excipients.  
American Pharmaceutical Association.  
1986
9. Clarke P:A:  
A Stable Syrup of Ferrous Sulfate.  
Journal of American Pharmaceutical Association.  
11, 1, 1941. ( 4 - 6 )
10. Uprety M. C.  
Stability of Ascorbic Acid in the Presence of Ferrous and Ferric Ions.  
Journal Pharmaceutical Science.  
51, 1962. ( 1128 )
11. Bornstein M. , Lach J. I. & Munden B. J.  
Iron - Adjuvant Interactions Observed with Difuse Reflectanse Spectroscopy.  
Journal Pharmaceutical Science.  
57, 1968. ( 1653 - 1657 )
12. Lachman L. , Deluca P. , and Akers M.J.  
"Kinetic Principles and Stability Testing " in Theory and Practices of Industrial  
Pharmacy. Lachman L. , Lieberman H.A. and Kanig J.L.  
Eds ( Lea & Febiger Philadelphia , 3<sup>d</sup> ed. , 1986 ) pp 760 - 803.
13. Roman D. Fernando.  
Innovación y Desarrollo Farmacéutico.  
Asociación Farmacéutica Mexicana A.C.  
1990. México. ( 272 - 289 )
14. Fiese E.F. and Kagen T.A.  
" Preformulation " in Theory and Practice of Industrial Pharmacy, Lachman L.  
Lieberman H.A. , and Kanig J.L. Eds ( Lea & Febiger , Philadelphia ,  
3<sup>d</sup> ed. ,( 1986 ) pp 171 - 196 .

15. Kumar V. , Sander. , Potdar A.  
Critical Factors in DEveloping Pharmaceutical Formulations - An Overview ,  
Part II - Pharmaceutical Technology. April 1992. ( 171 - 176 )
  
16. Loftus T.B. & Nash R.A.  
Pharmaceutical Process Validation.  
Marcel Dekker Inc. New York and Basel.  
1984. ( 251 - 266 )
  
17. Validación de Métodos Analíticos.  
Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biológicos.  
México.
  
18. Validation of Analytical Procedures.  
Draft Consensus Text.  
Intherpharm Press, Inc.  
June. 1993
  
19. Material de Apoyo al Curso: Validación de Métodos Analíticos  
Alejandro Alcantara.  
' LUAL ' México.  
Marzo, 1993
  
20. Marques de Cantú M.J.  
Probabilidad y Estadística para Ciencias Químico Biológicas.  
Universidad Nacional Autónoma de México.  
1988, México, 361 - 378
  
21. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.  
5ª Edición. S.S..  
México. 1988. ( 1222 - 1223 )

**22. J. Denyer and R. Baird.**

**Guide to Microbiological Control in Pharmaceuticals.**

**Ed. Elus Horwood.**

**1990, England. Chapter 10 - 12**

**23. Connors Kenneth A.**

**Chemical Stability of Pharmaceutical a Handbook for Pharmacist.**

**New York : Wiley 1986.**