



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
ZARAGOZA

“Formulación y estudio de estabilidad acelerada de un jarabe de clorhidrato de oxibutinina para la obtención de un registro ante Secretaría de Salud.”

T E S I S  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO  
P R E S E N T A  
Mónica Camacho Pérez.

ASESOR: Q.F.B. Idalia Leticia Flores Gómez.



MÉXICO, D.F.

2004.



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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



FACULTAD DE ESTUDIOS  
SUPERIORES "ZARAGOZA"

JEFATURA DE LA CARRERA DE QUÍMICO  
FARMACÉUTICO BIÓLOGO

ASUNTO: ASIGNACIÓN DE SINODALES

ESTIMADOS MAESTROS:

La Dirección de la Facultad de Estudios Superiores "Zaragoza", ha nombrado a ustedes como Sinodales del Examen Profesional del (la) señor (ita):

CAMACHO PÉREZ MÓNICA

para obtener el Título de Químico Farmacéutico Biólogo.

Les agradeceré se sirvan revisar el trabajo escrito intitulado: **Formulación y estudio de estabilidad acelerada de un jarabe de clorhidrato de oxibutinina para la obtención de un registro ante Secretaría de Salud.**

Y asistir en la fecha que después se les hará saber al Examen de Recepción Profesional.

PRESIDENTE	Q.F.B. FELIPE A. PÉREZ VEGA
VOCAL	Q.F.B. IDALIA L. FLORES GÓMEZ
SECRETARIO	Q.F.B. MAURO ARRIETA SÁNCHEZ
SUPLENTE	I.B.Q. VÍCTOR A. CORVERA PILLADO
SUPLENTE	Q.F.B. MA. MARTHA UGALDE HERNÁNDEZ

ATENTAMENTE.  
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"  
México, D.F. a 18 de Junio de 2003.

Q.F.B. ROBERTO CRUZ GONZÁLEZ MELÉNDEZ  
JEFE DE LA CARRERA

## **AGRADECIMIENTOS:**

### **Gracias Dios:**

Por lo que me has permitido vivir durante todos estos años, por concederme cada día la oportunidad de despertar, de estrenar el tiempo y de elegir la manera de usarlo, porque sin tomar en cuenta si lo aprovechaba o lo desperdiciaba tu me lo has seguido regalando.

Gracias Dios, por todos los momentos hermosos por todo aquello que me ha permitido experimentar y compartir la felicidad, por los desgarrones y tropiezos que me han hecho descubrirte muy cercano a mi en la presencia de la gente que pones a mi lado.

Gracias por mi familia y mis amigos porque en ellos descubro tu presencia, tu amor, tu guía y tu manera de enseñarme a compartir lo que soy, a salir de mí misma y convivir con los demás, a ti Dios con todo mi amor y agradecimiento te dedicó este trabajo.

### **A mi mami:**

Gracias mami por haberme dado la vida, por cuidarme y estar siempre conmigo por darme lo mejor de ti y enseñarme que todo en la vida se logra con esfuerzo, te quiero mucho mucho.

### **A mi abuelito Luis:**

A ti que aunque no se donde estas, estoy segura que eres feliz por verme realizar un sueño más en mi vida, Dios sabe que me hubiera gustado compartir físicamente contigo este momento, pero desde donde te encuentres este trabajo te lo dedico a ti con todo mi amor y recuerdo.

**A Tania y Mary:**

Por ser mis mejores amigas por ayudarme, soportarme, escucharme y aconsejarme siempre, porque sin ustedes mi paso por la universidad no hubiera tenido el toque maravilloso de la amistad.

**A Tere:**

Se que tenemos relativamente poco de conocernos pero en ti he descubierto una gran amiga y un enorme ser humano, gracias porque en estos últimos meses has sido la persona más interesada en mi trabajo, porque siempre has estado ahí lista para escuchar y entender cualquier situación, tu presencia y ánimos han sido una gran motivación para la conclusión de este trabajo.

**A la profesora Idalia:**

Gracias porque su ayuda durante la realización de este trabajo ha sido invaluable, pero sobre todo quiero agradecer a la amiga que siempre estuvo a mi lado dispuesta a compartir su experiencia profesional y su gran amistad.

**A la UNAM:**

Por brindarme la enorme dicha de conocer lo que es sentirse universitaria, por dejarme caminar entre sus pasillos y aprender de toda la gente, por darme la oportunidad del conocimiento y enseñarme que todo lo que se desea se puede alcanzar solo si hay esfuerzo y lucha constante por obtener lo que se desea.

# I N D I C E

INTRODUCCIÓN	1
1. MARCO TEÓRICO	2
1.1 INVESTIGACIÓN BIBLIOGRÁFICA	2
1.2 DESARROLLO FARMACÉUTICO	2
1.2.1 PREFORMULACIÓN	2
1.2.2 EXCIPIENTES	3
1.3 FORMULACIÓN	4
1.4 ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS	4
1.4.1 ESTABILIDAD	4
1.4.2 PARÁMETROS A CONSIDERAR EN UN ESTUDIO DE ESTABILIDAD	5
1.4.2.1 pH	5
1.4.2.2 LUZ	5
1.4.2.3 HUMEDAD	6
1.4.2.4 TEMPERATURA	6
1.4.3 TIPOS DE DEGRADACIÓN QUÍMICA DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS EN LOS MEDICAMENTOS	6
1.4.3.1 SOLVÓLISIS	7
1.4.3.2 OXIDACIÓN	7
1.4.3.3 FOTÓLISIS	7
1.4.3.4 DESHIDRATACIÓN	8
1.4.3.5 RACEMIZACIÓN	8
1.4.3.6 INCOMPATIBILIDADES	8
1.4.3.7 POLIMORFISMO	8
1.4.3.8 VAPORIZACIÓN	9
1.4.3.9 ENVEJECIMIENTO	9
1.4.3.10 ABSORCIÓN	9
1.4.3.11 DEGRADACIÓN BIOLÓGICA	9
1.4.4 TIPOS DE ESTABILIDAD	10
1.4.4.1 ESTABILIDAD A LARGO PLAZO	10
1.4.4.2 ESTABILIDAD DE ANAQUEL	10
1.4.4.3 ESTUDIOS DE ESTABILIDAD ACELERADA	11
1.4.5 PRUEBAS A REALIZAR EN UN JARABE PARA UN ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADA	12

1.5	PREPARACIONES LÍQUIDAS ORALES	13
	1.5.1 DEFINICIÓN	13
	1.5.2 JARABES	15
1.6	MÉTODOS DE FABRICACIÓN	16
	1.6.1 DISOLUCIÓN CON CALOR	16
	1.6.2 AGITACIÓN SIN CALOR	16
	1.6.3 ADICIÓN DE UN LÍQUIDO MEDICINAL A UN JARABE	17
	1.6.4 PERCOLACIÓN	17
1.7	COMPONENTES DE UN JARABE	17
	1.7.1 PRINCIPIO ACTIVO O BASE MEDICAMENTOSA	18
	1.7.2 COADYUVANTE	18
	1.7.3 VEHÍCULO	18
	1.7.4 MODIFICADORES DE LA SOLUBILIDAD	19
	1.7.5 EFECTO DEL pH	19
	1.7.6 SABORIZANTES Y AROMATIZANTES	20
	1.7.7 COLORANTES	20
	1.7.8 CONSERVADORES	20
	1.7.9 ANTIOXIDANTES	21
1.8	OXIBUTININA CLORHIDRATO	21
	1.8.1 PROPIEDADES FÍSICOQUÍMICAS	21
	1.8.2 FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA	22
	1.8.3 INDICADORES TERAPÉUTICOS	22
1.9	REGISTRO SANITARIO	23
	1.9.1 TIPOS DE AUTORIZACIÓN SANITARIA	24
	1.9.1.1 LICENCIA SANITARIA	24
	1.9.1.2 PERMISO SANITARIO	24
	1.9.1.3 REGISTRO SANITARIO	25
2.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	27
3.	OBJETIVOS	28
4.	HIPÓTESIS	29
5.	METODOLOGÍA	30
6.	RESULTADOS	46
7.	ANÁLISIS DE RESULTADOS	80

8.	CONCLUSIONES	83
9.	SUGERENCIAS	85
10.	BIBLIOGRAFÍA	86
11.	ANEXOS	89



## INDICE DE CUADROS

CUADRO 1. Estabilidad de anaquel	10.
CUADRO 2. Medicamentos con fármacos nuevos.	11.
CUADRO 3. Medicamentos con fármacos conocidos.	12.
CUADRO 4. Clasificación de soluciones orales.	14.
CUADRO 5. Especificaciones del principio activo según la farmacopea de Los Estados Unidos.	34.
CUADRO 6. Listado de excipientes utilizados en la prueba de formulación.	36.
CUADRO 7. Concentraciones empleadas en la prueba de linealidad del--- sistema.	39.
CUADRO 8. Concentraciones empleadas en la prueba de linealidad del--- método.	40.
CUADRO 9. Concentraciones empleadas en la prueba de limite de de--- tección y cuantificación.	42.
CUADRO10. Cédula de estabilidad.	45.
CUADRO11. Resultados del análisis del principio activo.	46.
CUADRO12. Degradación del principio activo a 60°C.	47.
CUADRO13. Estabilidad del principio activo.	47.
CUADRO14. Interacción del principio activo con agentes edulcorantes.	48.
CUADRO15. Interacción del principio activo con conservadores.	49.
CUADRO16. Interacción del principio activo con coosolventes.	50.
CUADRO17. Interacción del principio activo y saborizantes.	50.
CUADRO18. Interacción del principio activo y colorantes.	51.
CUADRO19. Selección de la concentración del saborizante a utilizar.	52.
CUADRO20. Selección de la concentración del colorante a utilizar.	53.
CUADRO21. Selección de la concentración del agente edulcorante.	53.
CUADRO22. Formulaciones propuestas.	54.
CUADRO23. Resultados de la formula uno a 60°C.	55.
CUADRO24. Resultados de la formula uno a temperatura ambiente.	56.
CUADRO25. Resultados de la formula uno con luz blanca.	56.
CUADRO26. Resultados de la formula dos a 60°C.	56.
CUADRO27. Resultados de la formula dos a temperatura ambiente.	57.
CUADRO28. Resultados de la formula dos con luz blanca.	57.

<b>CUADRO29.</b> Especificidad del método.	58.
<b>CUADRO30.</b> Curva de calibración para la linealidad del sistema.	59.
<b>CUADRO31.</b> Resultados de precisión del sistema.	59.
<b>CUADRO32.</b> Curva de calibración para la linealidad del método.	60.
<b>CUADRO33.</b> Resultados de exactitud del método.	61.
<b>CUADRO34.</b> Resultados de reproducibilidad del método.	62.
<b>CUADRO35.</b> Resultados de estabilidad de la muestra.	63.
<b>CUADRO36.</b> Resultados de limite de detección y cuantificación.	63.
<b>CUADRO37.</b> Resultados evaluados en la validación del método.	64.
<b>CUADRO38.</b> Cédula de estabilidad acelerada lote P-OXI-J-01 a 40°C.	65.
<b>CUADRO39.</b> Cédula de estabilidad acelerada lote P-OXI-J-02 a 40°C.	66.
<b>CUADRO40.</b> Cédula de estabilidad acelerada lote P-OXI-J-03 a 40°C.	67.
<b>CUADRO41.</b> Cédula de estabilidad acelerada lote P-OXI-J-01 a 30°C.	68.
<b>CUADRO42.</b> Cédula de estabilidad acelerada lote P-OXI-J-02 a 30°C.	68.
<b>CUADRO43.</b> Cédula de estabilidad acelerada lote P-OXI-J-03 a 30°C.	68.
<b>CUADRO44.</b> Cédula de estabilidad acelerada lote P-OXI-J-01 a temperatura ambiente.	71.
<b>CUADRO45.</b> Cédula de estabilidad acelerada lote P-OXI-J-02 a temperatura ambiente.	72.
<b>CUADRO46.</b> Cédula de estabilidad acelerada lote P-OXI-J-03 a temperatura ambiente.	73.
<b>CUADRO47.</b> Cédula de estabilidad acelerada lote P-OXI-J-01 con luz blanca.	74.
<b>CUADRO48.</b> Cédula de estabilidad acelerada lote P-OXI-J-02 con luz blanca.	75.
<b>CUADRO49.</b> Cédula de estabilidad acelerada lote P-OXI-J-03 con luz blanca.	76.
<b>CUADRO50.</b> Resultados de pH para los tres lotes sometidos a estudio de--- estabilidad.	77.
<b>CUADRO51.</b> Resultados de la valoración del activo en los tres lotes so----- Metidos a estudio de estabilidad.	78.
<b>CUADRO52.</b> Resultados promedio de la valoración del principio activo----- de los tres lotes piloto sometidos a estabilidad.	78.
<b>CUADRO53.</b> Limites microbianos de los tres lotes piloto sometidos a----- estudio de estabilidad a temperatura ambiente.	79.

## INTRODUCCIÓN

El objetivo principal que toda industria farmacéutica debe perseguir es la cura o en su defecto la obtención de una mejor calidad de vida para todas aquellas personas que padezcan de alguna enfermedad, sin embargo los elevados costos de los medicamentos impide que este objetivo se lleve a cabo, los medicamentos líderes tienen precios elevados lo que provoca que las personas de bajos recursos que en países como el nuestro es la mayoría de la población no tengan acceso a ellos.

Por esa razón en muchos laboratorios se trabaja en el desarrollo de formas farmacéuticas que garanticen la adquisición de un producto genérico a un precio más accesible.

El fármaco Clorhidrato de Oxibutinina es un principio activo que se usa como agente antiespasmódico con acción directa sobre el tracto urinario eficaz en pacientes de vejiga neurogénica (disuria), el medicamento que contiene este principio activo se encuentra dentro de la lista de medicamentos con más demanda dentro del mercado farmacéutico su principal desventaja es que actualmente un solo laboratorio lo fabrica y su costo es elevado.

Por ello el objetivo principal de este trabajo consistirá en desarrollar una formulación con Clorhidrato de Oxibutinina que permita la obtención de un medicamento genérico a bajo costo que cumpla con los requerimientos químico-farmacéuticos establecidos para la forma farmacéutica seleccionada (jarabe).

# 1. MARCO TEÓRICO.

## 1.1 INVESTIGACIÓN BIBLIOGRÁFICA.

**A**ntes de comenzar cualquier trabajo en el laboratorio debe de realizarse una revisión exhaustiva de la literatura referente al ingrediente activo, al posible producto, proceso, a los métodos de evaluación y al tipo mercado al que será dirigida la nueva forma farmacéutica. Analizar lo que otros han realizado antes puede ahorrar un gran número de transtornos y evitar pérdidas de tiempo y recursos valiosos.

**L**a literatura esta plagada de información útil, la búsqueda de bibliografía se realiza con el fin de disminuir la experimentación necesaria o para incrementar las áreas de cuidado potencial, con referencia a la sustancia candidata a ser formulada, antes de confirmar la idea en el laboratorio. (1)

**P**ara ello, se dedica un considerable tiempo, dependiendo de la profundidad de la investigación, a revisar la literatura existente, registrando notas, comentarios y recopilando la información pertinente para apoyar y fundamentar la investigación. (2)

## 1.2 DESARROLLO FARMACÉUTICO.

### 1.2.1 PREFORMULACIÓN

**E**l trabajo de preformulación suele iniciarse una vez que un compuesto ha exhibido suficiente actividad como para ensayos adicionales en humanos. (3)

**U**no de los objetivos del conocimiento farmacéutico más importantes para conseguir la calidad durante el desarrollo de un medicamento es el entendimiento profundo de las propiedades fisicoquímicas, farmacocinética y farmacodinámicas del ingrediente activo, características que se consideran importantes en la formulación de una forma posológica estable, eficaz e inocua.

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. (1,4)

Las metas principales que persigue un estudio de preformulación se pueden resumir en los siguientes puntos:

- Establecer parámetros físico-químicos de una nueva droga o sustancia activa.
- Determinar el tipo de perfil cinético de la nueva molécula.
- Establecer características físicas.
- Establecer compatibilidades con excipientes.

En un estudio de preformulación se evalúan parámetros como tamaño y forma de los cristales, perfil pH-solubilidad, perfil pH-estabilidad, polimorfismo, efecto de partición, permeabilidad de la droga y comportamiento de la disolución. En esta evaluación se consideran las posibles interacciones con diversos componentes inertes destinados a usar en la forma posológica final. (3)

### 1.2.2 EXCIPIENTES.

Los excipientes farmacéuticos solubilizan, suspenden, imparten viscosidad, diluyen, emulsifican, estabilizan, conservan, colorean, saborizan, endulzan y acondicionan una gran variedad de agentes medicinales, dentro de formas farmacéuticas y sistemas de liberación eficientes, seguros y elegantes. La selección general que de ellos haga el formulador debe ser también cuidadosa, de tal forma que considere para cada ingrediente su utilizadad específica y la cantidad requerida para obtenerla, así como su empleo en diversas funciones, de manera que se reduzca la cantidad total y el número requerido. (1)

El uso de técnicas cualitativas en estudios de incompatibilidad fármaco/excipiente son empleadas debido a que en ellas solo se desea detectar una posible degradación de la sustancia de interés con el excipiente en estudio. Las técnicas espectrofotométricas, térmicas y cromatográficas (CCF) son de uso común en cualquier industria o laboratorio de investigación. (1)

### 1.3 FORMULACIÓN

Para la selección de la forma farmacéutica y la presentación definitiva del producto que queremos conseguir, nos basamos en los estudios de preformulación preliminares. La información conseguida nos permitirá elegir, con conocimiento de causa, entre un unguento, un gel o una crema para administración tópica, entre una tableta recubierta o no, o una cápsula, entre una solución o una suspensión, pero también la posible concentración del fármaco, especialmente en el caso de productos de dosificación unitaria. (1)

### 1.4 ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS.

#### 1.4.1 ESTABILIDAD.

La estabilidad de un producto farmacéutico es la capacidad de una formulación particular en un contenedor determinado de conservar sus especificaciones físicas, químicas, microbiológicas, terapéuticas y toxicológicas. (1)

La finalidad principal de todo programa destinado a asegurar la calidad es idear y poner en práctica sistemas y procedimientos que provean una gran probabilidad de que cada dosis o envase de un producto farmacéutico tenga características y propiedades homogéneas (dentro de límites razonablemente aceptables) para asegurar la eficacia clínica e inocuidad de la formulación.

La seguridad de que el producto envasado conservará su estabilidad en un lapso de almacenamiento que se le anticipa, debe provenir de una acumulación de datos valederos sobre la droga en su envase comercial.

A la estabilidad de una droga también se le puede definir como el tiempo transcurrido desde la fabricación y envasado de la formulación hasta que su actividad química o biológica no desciende por debajo de un nivel de potencia determinado de antemano y sus características físicas no se han modificado de manera nociva. Aunque existen excepciones, por lo general se reconoce que el nivel de potencia aceptable mínimo es de 90% de la potencia rotulada. (4)

Los objetivos de la realización de un estudio de estabilidad son:

- Obtener resultados que se utilizarán para determinar la condiciones apropiadas de almacenamiento y fechas de vencimiento.
- Indicar las características de la metodología analítica aplicada a un estudio de estabilidad.
- Calcular la fecha de caducidad de un medicamento basado en un estudio de estabilidad.
- Que los productos lanzados al mercado se mantengan en óptimas condiciones durante su vida útil. (5)
- Asegurar que el producto no presentará reacciones de degradación que traerán como consecuencia el peligro de formación de sustancias tóxicas. (6)

#### 1.4.2 PARÁMETROS A CONSIDERAR EN UN ESTUDIO DE ESTABILIDAD.

Entre estos parámetros se encuentra el pH, luz, humedad y temperatura principalmente.

##### 1.4.2.1 pH.

Ocupa un lugar muy importante en los estudios de estabilidad ya que muchos fármacos sólo son estables dentro de un margen estrecho de pH, debiendo ser estudiada la relación pH estabilidad para cada sistema medicinal, usando soluciones amortiguadoras adecuadas que permitan conservarla.

##### 1.4.2.2 LUZ.

Es otro parámetro que debe ser considerado ya que la energía luminosa es capaz de proporcionar la activación necesaria para que se produzca una reacción química, siendo numerosos los casos de medicamentos cuya estabilidad va a depender del efecto de la luz.

#### 1.4.2.3 HUMEDAD.

La influencia de está parámetro en la estabilidad de medicamentos, ocupa un lugar muy importante, ya que un gran número de alteraciones en los fármacos ocurre por hidrólisis.

#### 1.4.2.4 TEMPERATURA.

El grupo más grande de casos de inestabilidad de medicamentos se debe al efecto de la temperatura, ya que hoy en día la mayoría de los medicamentos son preparados y empacados en un determinado laboratorio, y de ahí enviados a lugares con muy diversos climas, que si no han sido consideradas las diferentes temperaturas que en ellos se registran, los medicamentos estarán expuestos a inestabilidad, por lo cual es conveniente considerar loas temperaturas de las diferentes regiones. (7)

#### 1.4.3 TIPOS DE DEGRADACIÓN QUÍMICA DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS EN LOS MEDICAMENTOS.

Los medicamentos están constituidos de moléculas orgánicas por lo que los mecanismos de degradación son similares a los de todos los compuestos orgánicos, pero con la diferencia de que las reacciones se presentan en concentraciones muy diluidas.

La descomposición de un medicamento se da más por reacciones con agentes inertes del ambiente, como el agua, el oxígeno o la luz, que por la acción de otros agentes activos. Por lo regular las condiciones de reacción son las ambientales, además de que la duración de éstas se da en términos de meses o años.

Los tipos de degradación más importantes de los productos farmacéuticos se mencionan a continuación:



#### 1.4.3.1 SOLVÓLISIS.

Tipo de degradación que involucra la descomposición de principio activo por una reacción con el solvente presente. En muchos casos el solvente es agua, pero pueden estar presentes co-solventes como el alcohol etílico o el propilenglicol. Estos solventes actúan como agentes nucleofílicos atacando centros electropositivos en la molécula del fármaco.

#### 1.4.3.2 OXIDACIÓN.

Las reacciones de oxidación son algunas de las vías importantes para producir inestabilidad en los fármacos. Generalmente el oxígeno atmosférico es el responsable de estas reacciones conocidas como autooxidación. Los mecanismos de reacción son generalmente complejos, involucran reacciones de iniciación, propagación, descomposición y terminación de radicales libres.

Los productos de oxidación están electrónicamente más conjugados, por lo que los cambios en las apariencias, como el color, olor y sabor son un indicio de la degradación de medicamentos.

#### 1.4.3.3 FOTÓLISIS.

La luz normal del sol o la iluminación de interiores puede ser responsable de la degradación de algunas moléculas de fármacos. Estas reacciones se asocian comúnmente a las de oxidación, ya que la luz se considera el iniciador.

#### 1.4.3.4 DESHIDRATACIÓN.

La eliminación de una molécula de agua de la estructura molecular, incluye agua de cristalización que puede afectar las velocidades de absorción de las formas dosificadas.

#### 1.4.3.5 RACEMIZACIÓN.

Los cambios en la actividad óptica de una droga pueden resultar en un decremento de su actividad biológica. Los mecanismos de reacción involucran, aparentemente, un ion carbonilo intermedio que se estabiliza electrónicamente por el grupo sustituyente adjunto.

#### 1.4.3.6 INCOMPATIBILIDADES.

Las interacciones químicas se dan frecuentemente entre dos o más componente de los medicamentos en la misma forma dosificada o entre los ingredientes activos y un coadyuvante farmacéutico. Muchas de estas incompatibilidades entre compuestos tienen relación con el grupo funcional amino.

#### 1.4.3.7 POLIMORFISMO.

A las diferentes formas cristalizadas de un mismo compuesto se les llama polimorfos. Se preparan por cristalización del fármaco a partir del uso de solventes y condiciones diferentes.

Cada polimorfo puede tener diferencias importantes en cuanto a sus parámetros fisicoquímicos, como la solubilidad y el punto de fusión. La conversión de un polimorfo en otro, en una forma dosificada, puede ocasionar cambios drásticos en el medicamento.

#### 1.4.3.8 VAPORIZACIÓN.

**A**lgunos fármacos y sus coadyuvantes farmacéuticos poseen suficiente presión de vapor a temperatura ambiente como para volatilizar a través de los constituyentes de su envase.

#### 1.4.3.9 ENVEJECIMIENTO.

**E**ste es un proceso en que los cambios por desintegración o disolución de las formas dosificadas alteran las propiedades fisicoquímicas de los ingredientes inertes o el principio activo. Estos cambios son función de la edad del medicamento, trayendo consigo cambios en la biodisponibilidad.

#### 1.4.3.10 ADSORCIÓN.

**L**as interacciones fármaco-plástico pueden presentar serios problemas cuando las soluciones intravenosas se guardan en bolsas o viales de cloruro de polivinilo (PVC).

#### 1.4.3.11 DEGRADACIÓN BIOLÓGICA.

**M**uchos medicamentos especialmente los jarabes y los sueros glucosados, pueden sufrir degradaciones por fermentación. En el caso de los jarabes, el ataque lo causan principalmente hongos, y en el caso de los sueros las levaduras. (8)

#### 1.4.4 TIPOS DE ESTABILIDAD. (7)

Existen tres tipos de estabilidad:

##### 1.4.4.1 ESTABILIDAD A LARGO PLAZO (TIEMPO REAL).

Se deben llevar a cabo en tres lotes piloto o tres lotes de producción almacenados a  $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  a las condiciones particulares especificadas, por un periodo mínimo igual al periodo de caducidad tentativo con el fin de confirmarlo. Analizar cada tres meses durante el primer año, cada seis meses durante el segundo año y después anualmente. En este tipo de estudio se evalúan características físicas, químicas, fisicoquímicas, biológicas y microbiológicas.

##### 1.4.4.2 ESTABILIDAD DE ANAQUEL.

Son estudios diseñados para verificar la estabilidad del medicamento a partir de lotes de producción almacenados en las condiciones normales o particulares establecidas. El número de lotes que se deben analizar anualmente es el siguiente:

CUADRO No. 1 ESTABILIDAD DE ANAQUEL.

NÚMERO DE LOTES FABRICADOS POR AÑO	NÚMERO DE LOTES ANALIZADOS POR AÑO
1 a 20	1
Más de 20	2

#### 1.4.4.3 ESTUDIOS DE ESTABILIDAD ACELERADA.

Estos estudios están diseñados para incrementar la velocidad de degradación química y/o biológica o el cambio físico de un medicamento por medio del empleo de condiciones exageradas de almacenamiento. Los estudios de estabilidad acelerada se realizan principalmente para la obtención de un registro en el caso de un medicamento nuevo o por modificaciones a condiciones de registro. Se deben llevar a cabo en tres lotes piloto o de producción con la formulación y material de empaque sometidos a registro, de acuerdo al siguiente cuadro:

CUADRO No.2 MEDICAMENTOS CON FARMACOS NUEVOS

Tiempo: 180 días. (9)

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:	ANÁLISIS:
40°C± 2°C con 75% de humedad relativa ±5 por ciento para formas farmacéuticas sólidas.	30, 60, 90 y 180 días.
40°C± 2°C a humedad ambiente para formas farmacéuticas líquidas y semisólidas.	30, 60, 90 y 180 días.
30°C± 2°C a humedad ambiente para todas las formas farmacéuticas.	Inicial, 90 y 180 días.

CUADRO NO. 3 MEDICAMENTOS CON FÁRMACOS CONOCIDOS

Tiempo: 90 días (9)

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:	ANÁLISIS:
40°C± 2°C con 75% de humedad relativa ±5 por ciento para formas farmacéuticas sólidas.	30, 90 y 90 días.
40°C± 2°C a humedad ambiente para formas farmacéuticas líquidas y semisólidas.	30, 60 y 90 días.
30°C± 2°C a humedad ambiente para todas las formas farmacéuticas.	Inicial y 90 días.

**1.4.5 PRUEBAS A REALIZAR EN UN ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACCELERADA DE UN JARABE.**

Las siguientes características deben examinarse en un periodo de muestreo para el caso de formas farmacéuticas líquidas (jarabes).

- Contenido de principio activo.
- Apariencia (precipitación turbidez).
- pH.

- Color.
- Olor.
- Densidad.
- Viscosidad.
- Claridad de las soluciones.
- Cuenta microbiana a temperatura ambiente.
- Prueba de eficacia de conservadores a temperatura ambiente.

Algunas muestra deberán guardarse boca abajo para poder determinar si el contacto del fármaco con el sistema de cierre afecta la integridad física del sistema. (7,4,5)

## 1.5 PREPARACIONES LÍQUIDAS ORALES.

### 1.5.1 DEFINICION

Las preparaciones líquidas orales se dividen en formulaciones acuosas o no acuosas incluyendo soluciones, suspensiones y emulsiones. Las soluciones orales son mezclas homogéneas de uno o más solutos disueltos en un disolvente adecuado o mezcla de disolventes mutuamente miscibles. (10)

En términos farmacéuticos las soluciones se definen como preparaciones líquidas que contienen una o más sustancias químicas solubles en agua o en uno o más disolventes. Las soluciones son clasificadas de acuerdo a sus propiedades físicas. (4, 11)

CUADRO No. 4 CLASIFICACIÓN DE LAS SOLUCIONES ORALES (4,11)

TIPO	DESCRIPCIÓN
JARABE	Soluciones que contienen altas concentraciones de sacarosa u otros azúcares.
ELIXIR	Soluciones endulzadas que contienen alcohol como coosolvente.
ESENCIAS	Soluciones hidroalcohólicas de sustancias aromáticas o volátiles.
AGUA AROMÁTICA	Soluciones acuosas de sustancias aromáticas o volátiles.
SOLUCIONES	Preparado líquido, transparente y homogéneo, obtenido por disolución de él o los principios activos y aditivos en agua.
TINTURAS	Soluciones hidroalcohólicas preparadas por materiales vegetales o químicas por extracción o disolución.
EXTRACTOS FLUIDOS	Soluciones concentradas alcohólicas de fármacos animales o vegetales obtenidas removiendo los constituyentes activos por extracción.



### 1.5.2 JARABES.

**S**e define como jarabe a una forma farmacéutica líquida de consistencia viscosa, constituida por una solución concentrada de azúcar en agua destilada o en diversos líquidos, comúnmente los jarabes son preparados que contienen entre 45 y 85% p/v de azúcar. (12)

**C**uando sólo se usa agua purificada para preparar la solución de sacarosa, el preparado se conoce como jarabe simple o jarabe, cuando el preparado acuoso contiene alguna sustancia medicinal, se dice que es un jarabe medicado.

**L**os jarabes, por ser de una constitución muy variada, además de su sabor dulce, presentan características poco comunes. El olor, color y sabor dependen de la sustancia medicinal adicionada. Las propiedades físicas son más generales son translúcidos salvo en casos excepcionales, la densidad (1.2-1.4g/ml) y viscosidad (100cp), son constantes físicas susceptibles de ser tomadas en cuenta en los análisis, químicamente responden a la naturaleza de los principios activos incorporados y lógicamente son muy variables. (10)

**L**os jarabes son formas farmacéuticas que ofrecen varias ventajas ya que favorecen la velocidad de absorción en comparación con las formas farmacéuticas sólidas (la velocidad de absorción decrece en el siguiente orden, solución acuosa>suspensión acuosa>tabletas o cápsulas), tienen fácil aceptación entre niños y adultos, como contienen muy poco o nada de alcohol, son vehículos de elección para muchas drogas que prescriben los pediatras, además los jarabes poseen grandes propiedades para enmascarar las drogas amargas y saladas, retardan la proliferación de hongos y bacterias por su elevado contenido de azúcar. Sin embargo hay que mencionar que los jarabes cuando son administrados continuamente producirán un aumento de la incidencia de caries dentales y gingivitis, no pueden administrarse a personas que padezcan de diabetes, por otro lado dado a su alto contenido de azúcar es común que se formen cristales al modificarse la temperatura. (4)

## 1.6 MÉTODOS DE FABRICACIÓN.

Los jarabes se preparan de diversas maneras y la elección del método correcto depende de las características físicas y químicas de las sustancias que entran en la preparación. Los cuatro métodos que se emplean pueden resumirse así:

- Disolución con calor.
- Agitación sin calor.
- Adición de un líquido medicinal al jarabe.
- Percolación.

### 1.6.1 DISOLUCIÓN CON CALOR.

Este es el método usual para hacer jarabes cuando el constituyente valioso no es volátil ni se daña con el calor y se desea preparar rápidamente. La sacarosa se suele agregar al agua purificada o a la solución acuosa y calentar hasta disolverla, se cuele y se agrega suficiente agua purificada para obtener el peso o el volumen que se desea. No es conveniente calentar demasiado los jarabes a temperatura de ebullición porque ocurre una inversión mayor o menor de la sacarosa con tendencia aumentada a la fermentación. Esto se reconoce por el color amarillento o pardo que aparece por formación del caramelo a causa de la acción del calor por la sacarosa.

### 1.6.2 AGITACIÓN SIN CALOR.

Este proceso se hace en los casos en que el calentamiento ocasione la pérdida de constituyentes volátiles valiosos. La sacarosa se suele agregar al agua purificada o a la solución acuosa hasta disolución total.

### 1.6.3 ADICIÓN DE UN LÍQUIDO MEDICINAL A UN JARABE.

Se recurre a este método en los casos en que se agregan extractos fluidos, tinturas u otros líquidos al jarabe para medicarlo. Los jarabes preparados de esta manera suelen formar precipitados porque a menudo los líquidos utilizados contienen alcohol y las sustancias resinosas y oleosas disueltas por el alcohol precipitan al mezclarse con el jarabe produciendo preparados de mal aspecto.

### 1.6.4 PERCOLACIÓN.

En este procedimiento se hace pasar con lentitud agua purificada a una solución acuosa a través de un lecho de sacarosa cristalina para que la disuelva y forme un jarabe. En el cuello del percolador se pone una torunda de algodón y se agrega el agua o la solución acuosa. Mediante una válvula apropiada se regula el flujo para que aparezcan gotas en rápida sucesión. En caso necesario se vuelve a pasar una porción del líquido por el percolador para disolver toda la sacarosa. Por último, se hace pasar por el algodón agua purificada en cantidad suficiente para obtener el volumen requerido. (4,5)

### 1.7 COMPONENTES DE UN JARABE.

En las formas farmacéuticas líquidas se pueden señalar los siguientes componentes:

- Principio activo o base medicamentosa.
- Coadyuvante.
- Vehículo.
- Intermedio de la solubilidad.
- Modificadores de pH.
- Correctivos del sabor.
- Correctivos del olor.

- Correctivos del color.
- Conservadores antimicrobianos.
- Antioxidantes. (12)

### 1.7.1 PRINCIPIO ACTIVO O BASE MEDICAMENTOSA.

La base medicamentosa es el fármaco activo principal cuya acción terapéutica define al medicamento como un antibiótico, antitusígeno, antiespasmódico, antialérgico, etc. La primera propiedad a considerar es la solubilidad del principio activo y los recursos disponibles para proceder a su correcta solubilización.

### 1.7.2 COADYUVANTE.

El coadyuvante es el fármaco asociado a la base medicamentosa con la finalidad de ampliar la actividad terapéutica del medicamento, ya sea modificando la acción de aquella o agregando otra complementaria, así existen pociones antibióticas, antitérmicas, expectorantes, antialérgicas, expectorantes, antiasmáticas, etc.

### 1.7.3 VEHÍCULO.

El vehículo más empleado en las formas farmacéuticas líquidas es el agua destilada admitiendo algunas farmacopeas el uso de agua desionizada. La capacidad disolvente del agua tiene su explicación en el pequeño tamaño de su molécula, polaridad, alta constante dieléctrica y capacidad para formar puentes de hidrógeno. Este conjunto de propiedades y la perfecta tolerancia por el organismo, hacen del agua el disolvente de elección para muchas drogas, sales minerales, ácidos orgánicos e inorgánicos, azúcares, gomas, proteínas, etc.

Muchas drogas no presentan buena solubilidad en agua a la concentración con que deben integrarse a la fórmula. Esta circunstancia obliga a recurrir a alguno de estos recursos:

- Empleo de una combinación de solventes en la cual la droga resulta más soluble.
- Empleo de intermedios de solubilidad.
- Empleo de tensoactivos para obtener dispersión micelar.
- Empleo de un derivado más soluble e igualmente activo del fármaco.

Otros ejemplos de vehículos comúnmente empleados en la industria farmacéutica son el alcohol, glicerina, propilenglicol, sorbitol, etc.

#### 1.7.4 MODIFICADORES DE LA SOLUBILIDAD.

Ciertas moléculas orgánicas pueden ser solubilizadas aprovechando el efecto producido al agregar otra sustancia que al interactuar con ella forma un nuevo compuesto que resulta más soluble que el primitivo. Este procedimiento se llama complejamiento, y en él, la segunda sustancia o complejantes se encuentra en pequeña proporción con respecto a la sustancia principal. La hidrotropia es otro método utilizado para modificar la solubilidad y consiste en aprovechar el efecto de una segunda sustancia (agente hidrotropico) pero en este caso la proporción de esta es grande respecto de la principal. El agente hidrotropico y el soluto modifican las características frente al solvente.

#### 1.7.5 EFECTO DEL pH.

Los problemas de solubilización que presentan algunas drogas orgánicas son características ácidas o básicas pueden resolverse adecuando el pH de la solución, si es necesario se debe utilizar un sistema regulador. La regulación del pH implica siempre modificar la concentración de la droga disociada en la solución, y esto debe tenerse en cuenta para predecir la posible precipitación de la droga no disociada por un cambio de pH.

### 1.7.6 SABORIZANTES Y AROMATIZANTES.

Los saborizantes y aromatizantes ayudan a dar una mejor presentación a la forma farmacéutica además de enmascarar sabores y olores no agradables producidos por el principio activo o por los excipientes que constituyen el preparado final.

### 1.7.7 COLORANTES.

La coloración de un medicamento permite la identificación del mismo y contribuye a definir su aceptación o rechazo por los pacientes. El agregado de una sustancia colorante permite además uniformar el color total del preparado

La lista de sustancias colorantes es larga más son pocas las que reúnen las condiciones aceptables para su empleo. En términos generales se exige que además de la inocuidad e inercia fisiológica, los colorante reúnan estas características:

- Estable a los cambio de pH, calor, oxígeno, a la luz y a los agentes reductores.
- Alto poder colorante para reducir su empleo a una cantidad mínima.
- Compatible con los otros componentes de la fórmula, para lo cual debe presentar una composición química bien definida y constante y para el caso de las formas farmacéuticas líquidas una perfecta solubilidad en el vehículo utilizado.

### 1.7.8 CONSERVADORES.

El medio acuoso de las formas líquidas favorece en general el desarrollo microbiano que al avanzar suficientemente, llega a inutilizar la preparación o a tornarla peligrosa para el paciente que la ingiera. El pH y la presencia de hidratos de carbono son factores que también entran en el juego para determinar la situación más favorable a la contaminación y proliferación microbiana.

Cuando se ha decidido la adición de una sustancia antimicrobiana previamente se ha de establecer que la misma en la concentración que figura dentro de la formulación, mantendrá al medicamento libre de nuevos gérmenes mientras el envase no sea abierto. Un agente antimicrobiano debe tener las siguientes características:

- No debe presentar incompatibilidad química ni física con los demás componentes de la fórmula y ser fisiológicamente inactivos.
- Ser estable en el medio y mantener su acción durante todo el periodo en el medicamento que se emplea.
- Ser inodoros e insípidos, y no provocar alteraciones en las características organolépticas del medicamento.
- No presentar toxicidad, tampoco provocar irritación ni sensibilización. (2)

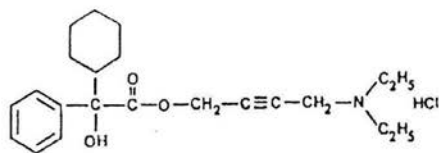
### 1.7.9 ANTIOXIDANTES.

Un antioxidante es toda sustancia capaz de inhibir la oxidación se puede agregar para esta finalidad a productos farmacéuticos expuestos a deterioro por agentes oxidativos, como la ranciedad en los aceites. (4)

## 1.8 OXIBUTININA CLORHIDRATO

### 1.8.1 PROPIEDADES FISICOQUIMICAS

La Oxibutinina es una amina terciaria sintética cuya fórmula condensada es  $C_{22}H_{31}NO_3 \cdot HCl$ , su nombre químico es 4-Dietilamino-2-butilnilfenilciclohexilglicolato clorhidrato. Con peso molecular de 393.97g. Su fórmula desarrollada se muestra a continuación: (13)



El clorhidrato de Oxibutinina es un polvo blanco e inoloro soluble en alcohol, metanol y cloroformo, poco soluble en agua e insoluble en éter, funde a una temperatura de 124-129°C. (13,14,15,16,17)

La Oxibutinina es un agente actividad antiespasmódica directa sobre el músculo liso inhibiendo la acción muscarínica de la acetilcolina en los puntos colinérgicos posganglionicos aumentando la capacidad de la vejiga y retrasando el número de impulsos motores que llegan al músculo. Exhibe solamente una quinta parte de la actividad anticolinérgica de la atropina sobre el músculo detrusor del conejo, pero 4 a 10 veces más actividad antiespasmódica. (13,14,15,16,17,18)

### 1.8.2 FARMACOCINÉTICA Y FARMOCODINÁMIA.

El Clorhidrato de Oxibutinina es rápidamente absorbido en el aparato gastrointestinal, con concentraciones pico dentro de la primera hora, la actividad antiespasmódica se presenta dentro de 0.5 a 1 hora y el pico máximo se observa a la 3-6 horas y una duración de 6-10 horas. En ratas la Oxibutinina ha sido detectada en el cerebro, pulmones, riñones e hígado y se excreta principalmente en la orina. Estudios sobre animales empleando Oxibutinina radiomarcada indican que el fármaco experimenta una circulación enterohepática y es excretada en orina y heces. (18,19)

La dosis oral recomendada en adultos es de 5mg dos o tres veces por día sin exceder de 20mg al día. (20)

### 1.8.3 INDICACIONES TERAPEÚTICAS.

Esta indicado para el alivio de los síntomas de inestabilidad vesical en pacientes con vejiga neurogénica o reflejo vesical neurogénico (urgencia, frecuencia, sensación o incontinencia urinaria y disuria). Este fármaco relaja el músculo liso de la vejiga, en pacientes con condiciones caracterizadas por contracciones involuntarias de la vejiga, estudios cistométricos han demostrado que el Clorhidrato de Oxibutinina, aumenta la capacidad urinaria de la vejiga, disminuye la frecuencia de las contracciones involuntarias del músculo desutor y retarda el deseo de micción. (19)



## 1.9 REGISTRO SANITARIO

La Secretaría de Salud es el organismo que en nuestro país regula la venta y adquisición de un medicamento su legislación establece algunos requisitos con los que debe contar una forma farmacéutica antes de su venta al público, estos parámetros se mencionan a continuación:

- Establecer programas para determinar la estabilidad de los medicamentos.
- Los estudios de programas de estabilidad bien planeados y ejecutados en un número suficiente de lotes y perfectamente documentados, deben establecer fechas de caducidad y condiciones de almacenamiento.
- Los estudios acelerados de estabilidad se deben combinar con la estabilidad básica de los componentes de la formulación así como el sistema de cierre envase, esto apoyará las estimaciones realizadas.
- Con algunas excepciones todos los productos farmacéuticos deberán indicar una fecha de expiración en la etiqueta del contenedor primario y del secundario.

En la actualidad existe un acuerdo total entre compañías farmacéuticas y agencias gubernamentales, en el sentido de que la evaluación de la estabilidad de un medicamento es un medio necesario válido para asegurar que las formas farmacéuticas mantendrán su integridad durante la vida de anaquel asignada. El establecimiento de la vida de anaquel, con la seguridad de que un producto va a permanecer estable durante ese tiempo, parte de la acumulación de resultados experimentales y análisis adecuados del producto en su material de envase primario, bajo diversas condiciones preestablecidas, tanto normales como extremas de temperatura, luz y humedad ambiental. (1)

Cuando una compañía farmacéutica conjunta todos estos resultados los envía a la Secretaría de Salud mediante su representante legal para iniciar los trámites de obtención de registro sanitario, de acuerdo a la ley general de salud los medicamentos y otros insumos para la salud, los estupefacientes, sustancias psicotrópicas y productos que los contengan así como plaguicidas, fertilizantes y sustancias tóxicas, para su venta o suministro deberán contar con autorización sanitaria, en términos de esta ley y demás disposiciones aplicables. (21)

### 1.9.1 TIPOS DE AUTORIZACIÓN SANITARIA.

La autorización sanitaria es el acto administrativo mediante el cual la autoridad sanitaria competente permite a una persona pública o privada la realización de actividades relacionadas con la salud humana, en los casos y con los requisitos y modalidades que determina esta ley y demás disposiciones generales aplicables. La autorización sanitaria tiene el carácter de licencias, permisos, registros o tarjetas de control sanitario.

#### 1.9.1.1 LICENCIA SANITARIA.

Requiere de Licencia sanitaria todo establecimiento que se dedique al proceso de medicamentos, plaguicidas, fertilizantes, fuentes de radiación y sustancias tóxicas o peligrosas para la salud, cuando cambien de ubicación, requerirán de nueva licencia sanitaria, los establecimientos obligados a tener licencia deberán exhibirla en un lugar visible.

#### 1.9.1.2 PERMISO SANITARIO.

Requieren permiso sanitario:

- Los responsables de establecimientos en donde se realice alguna actividad u operaciones en proceso de insumos para la salud.
- Los responsables de la operación de fuentes de radiación de uso médico.
- La posesión, comercio, importación, distribución, transporte y utilización de fuentes de radiación y materiales radiactivos de uso médico así como disposición y eliminación de desechos.
- Libros de control de estupefacientes o sustancias psicotrópicas.
- Internación de cadáveres de seres humanos en el territorio nacional, y su traslado de una entidad federativa a otra o al extranjero.
- La internación en el territorio nacional o salida de órganos y tejidos de seres humanos, incluyendo sangre y hemoderivados.

- La importación y exportación de productos y materias primas de estupefacientes, sustancias psicotrópicas y productos o derivados que las contengan.
- Las modificaciones a la instalaciones de establecimientos que manejen sustancias tóxicas de alto riesgo para la salud.

### 1.9.1.3 REGISTRO SANITARIO O TARJETAS DE CONTROL SANITARIO.

Requieren de registro sanitario los medicamentos, estupefacientes, sustancias psicotrópicas y productos que los contengan, los equipos médicos, prótesis, órtesis, ayudas funcionales, agentes de diagnóstico, insumos de uso odontológico, materiales quirúrgicos de curación y productos higiénicos, así como plaguicidas, fertilizantes y sustancias tóxicas y las materias primas que intervengan en su elaboración.

Los registros sanitarios serán otorgados por la Secretaría de Salud o por los gobiernos de las entidades federativas, en el ámbito de sus respectivas competencias en términos de la Ley General de Salud, las autorizaciones sanitarias se entregan por tiempo indeterminado, con las excepciones que establezca la ley, en caso de incumplimiento de las normas técnicas las autorizaciones se cancelarán. (21)

Las autoridades sanitarias competentes expedirán las autorizaciones respectivas cuando el solicitante hubiere satisfecho los requisitos de estabilidad del medicamento y cubierto todo lo establecido por las normas aplicables.

Para obtener el registro sanitario de un medicamento alopático se deberá presentar exclusivamente:

#### 1.- Información técnica y científica que demuestre:

- La identidad y pureza de sus componentes de la forma farmacéutica de acuerdo con lo que establece la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos y sus suplementos.
- La estabilidad del producto terminado conforme a las normas correspondientes.
- La eficacia terapéutica y seguridad de acuerdo con la información científica que corresponda.

2.- La información para prescribir en sus versiones amplia y reducida.

3.- El proyecto de etiqueta.

**C**uando en la farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos y sus suplementos no exista la información pertinente, podrá utilizarse la información de farmacopeas de otros países cuyos procedimientos de análisis se realicen conforme a especificaciones y recomendaciones de organismos especializados u otras fuentes de información científica internacional. (22)

## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La creciente competencia en la Industria Farmacéutica obliga a los laboratorios nacionales a incrementar el número de medicamentos que se encuentran en su cartera de venta y así poder brindar formas farmacéuticas que tengan la misma calidad que el producto innovador (líder) pero que sean más económicos y con ello más accesibles a la población de bajos recursos.

Es por ello la necesidad del laboratorio Degort's Chemical de incorporar a su lista de medicamentos un nuevo producto con actividad antiespasmódica cuya forma farmacéutica sea líquida (jarabe) proporcionando una nueva opción de compra con un producto de calidad pero más económico que el medicamento innovador.

Demostrar que la nueva fórmula posee la estabilidad requerida evaluando su comportamiento mediante un estudio de estabilidad acelerada permitirá establecer su periodo de caducidad durante el cual el medicamento conservará las características adecuadas para su consumo.

### 3. OBJETIVOS

#### OBJETIVO GENERAL:

◆ **D**iseñar una formulación para un Jarabe de Clorhidrato de Oxibutinina que satisfaga las normas de calidad correspondientes y a partir de los resultados obtener su registro ante Secretaria de Salud.

#### OBJETIVOS PARTICULARES:

◆ **E**valuar la caracterización del principio activo.

◆ **E**stablecer la compatibilidad de los excipientes y material de empaque con el principio activo para obtener una formulación la cual será sometida a un estudio de estabilidad acelerada.

◆ **I**mplementar y validar un método analítico de espectrofotometría UV-VISIBLE que será empleado como indicativo de estabilidad y se utilizara como método de rutina para la liberación de lotes por el departamento de control de calidad.

◆ **D**eterminar el periodo de caducidad de la formulación de Clorhidrato de Oxibutinina mediante el sometimiento de tres lotes de producto a condiciones extremas de temperatura (30°C y 40°C), luz blanca y temperatura ambiente.

#### 4. HIPÓTESIS

**M**ediante un estudio de preformulación, formulación y estabilidad acelerada se obtendrá una formulación de un Jarabe de Clorhidrato de Oxibutinina que cumpla con las características físicas, químicas y biológicas requeridas, además será posible establecer un periodo de caducidad para esta forma farmacéutica.

## 5. METODOLOGIA.

### MATERIAL (EQUIPOS).

- Cámara climática (40°C). Marca Blue M. Modelo POM7570C.
- Cámara climática (30°C). Marca Riossa. Modelo EC-33.
- Cámara climática (60°C). Marca Riossa. Modelo EC-33.
- Estufa. Marca Vaccum Ovens.
- Lámpara de luz ultravioleta. Marca Mineralight 115 volts 60HZ. Modelo UVG-II
- Parrilla de agitación y calentamiento. Marca. Ohaus
- Mufla. Marca Felisa.
- Vortex. Marca Sybron Thermolyne.
- Sonicador. Marca Cavitator Ultrasonic. Modelo ME-21.
- Cámara equipada con lámpara de luz blanca.

### MATERIAL (INSTRUMENTOS)

- Balanza analítica. Marca Mettler. Modelo AM100.
- Balanza granataria de un platino. Marca Ohaus.
- Cronómetro. Marca Scientifica Quartz. Modelo 810019.
- Potenciómetro. Marca Hanna Instruments. Modelo 301.
- Espectrofotómetro UV/VIS. Marca Beckman Coulter. Modelo DU-640.
- Cromatógrafo de líquidos. Marca Agilent Technologies. Modelo 1100.
- Fisher Johns. Marca Mazal Electrotermar.

### MATERIAL (LABORATORIO)

- Frascos PAD blancos securitainer corona 24 tapa PAD 24/729.
- Microjeringa de 100 microlitros. Marca Hamilton.
- Cámara de elución.
- Pesafiltros.
- Crisoles de porcelana.
- Tripie.
- Triángulo de porcelana.
- Vasos de precipitado de 50, 100 y 250ml. Marca Pyrex.



## METODOLOGÍA.

---

- Pipetas graduadas de 1, 2, 4, 5 y 10ml. Marca Pyrex.
- Pipetas volumétricas de 5, 10 y 25ml. Marca Pyrex.
- Matraces volumétricos de 10, 25, 50 y 100ml. Marca Pyrex.
- Embudos de separación de 125ml. Marca Pyrex.
- Embudos de tallo corto. Marca Pyrex.
- Espátula de acero inoxidable.
- Placas de sílica gel 60F254 20x20cm. Marca Merck.
- Soporte universal.
- Bureta graduada de 50ml. Marca Pyrex.
- Matraces erlenmeyer de 125 y 250ml. Marca Pyrex.
- Barras de agitación.
- Soporte para embudos de separación.

## MATERIAL (REACTIVOS)

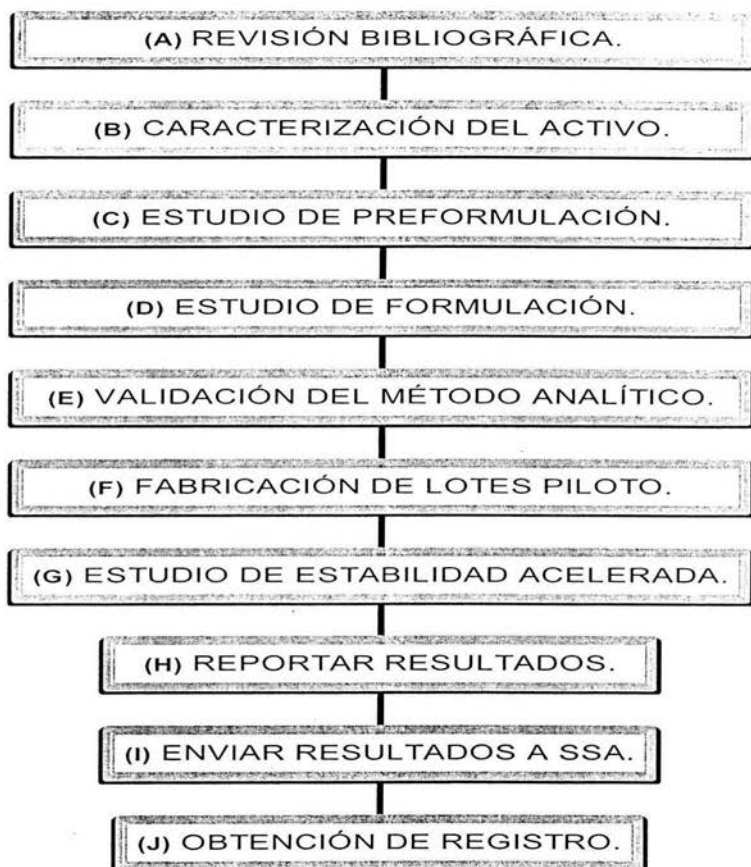
- Cloroformo.
- Metanol.
- Yodo.
- Agua destilada.
- Púrpura de bromocresol.
- Fosfato dibásico de sodio.
- Acido cítrico.
- Hidróxido de sodio.
- Agua HPLC.
- Trietilamina.
- Metanol absoluto.
- Acido fosfórico.
- Acetonitrilo.
- Acetona.
- Alcohol (etanol).
- Acido nítrico.
- Nitrato de plata.
- Eosina Y.
- Acido acético glacial.
- Acetato mercúrico.
- Cristal violeta.
- Acido perclórico.

## MATERIAL (MATERIAS PRIMAS)

- Azúcar refinada.
- Metilparabeno (Nipagin).
- Propilparabeno (Nipasol).
- Acido benzoico.
- Benzoato de sodio.
- Propilenglicol.
- Glicerina.
- Sorbitol.
- Alcohol etílico.
- Sabor limón
- Sabor menta.
- Sabor titufruti.
- Sabor frambuesa.
- Color verde No. 5.
- Color verde No. 6.
- Color rojo No. 6.
- Ácido cítrico.

## PROCEDIMIENTO.

### DIAGRAMA DE FLUJO



**(A) REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.**

Se realizó una recopilación de los datos necesarios para el desarrollo de la formulación, se investigó todo lo referente al principio activo, a la forma farmacéutica deseada (jarabe), métodos de cuantificación para el principio activo así como su actividad farmacológica.

**(B) CARACTERIZACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO.**

La caracterización del principio activo se realizó siguiendo las pruebas que indica la Farmacopea de los Estados Unidos 24ed NF19.

CUADRO No. 5 ESPECIFICACIONES DEL PRINCIPIO ACTIVO SEGÚN LA FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS.

<b>PRUEBAS</b>	<b>ESPECIFICACIONES</b>
<b>DESCRIPCIÓN</b>	Polvo de color blanco.
<b>SOLUBILIDAD</b>	Muy soluble en alcohol y agua, soluble en cloroformo y metanol.
<b>PUNTO DE FUSIÓN</b>	124-129°C
<b>PÉRDIDA POR SECADO</b>	No más del 3.0%
<b>RESIDUOS DE IGNICIÓN</b>	No más del 0.1%
<b>METALES PESADOS</b>	No más del 0.002%
<b>PUREZA CROMATOGRÁFICA</b>	No más del 3.0%
<b>CONTENIDO DE CLORO</b>	8-10%
<b>VALORACIÓN</b>	No menos del 97% y no más del 101%

## **(C) ESTUDIO DE PREFORMULACIÓN.**

El estudio de preformulación se dividió en tres puntos:

- Degradación del principio activo.
- Estabilidad del principio activo.
- Compatibilidad principio activo/excipientes.

### **DEGRADACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO.**

En frascos PAD blancos colocar 100mg del principio activo, adicionar 2ml de NaOH, HCl 2N y agua respectivamente. Colocarlos en una estufa a 60°C durante un mes. La evaluación de la degradación del principio activo se realiza visualmente por cromatografía en capa fina cada semana, comparando la muestra con un estándar de principio activo preparada el día de la prueba, como fase estacionaria se usa silica gel 60 F254 Marca Merck, cloroformo, metanol y agua (36:30:1), las placas se revelan con vapores de yodo o por inspección visual en lámpara UV.

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

Preparar una mezcla de 100mg del principio activo en 100ml de agua desionizada, 5ml de la solución se colocan en frascos PAD blancos y se someten a temperatura ambiente, luz blanca y 60°C durante un mes. La evaluación de la degradación del principio activo se realiza visualmente por cromatografía en capa fina cada semana, comparando la muestra con un estándar de principio activo preparada el día de la prueba, como fase estacionaria se usa silica gel 60 F254 Marca Merck, cloroformo, metanol y agua (36:30:1), las placas se revelan con vapores de yodo o por inspección visual en lámpara UV.

**COMPATIBILIDAD PRINCIPIO ACTIVO/EXCIPIENTE.**

Colocar en frascos PAD blancos, el principio activo con el excipiente en prueba en una proporción 1:1, para las pruebas en polvo (seco) y para las pruebas en solución agregar 2ml de agua desionizada. Someter los frascos a temperatura de 60°C durante un mes analizado la degradación de las muestras cada semana por cromatografía en capa fina comparando las muestras con un estándar del principio activo preparado el día de la prueba, como fase estacionaria usar sílica gel 60 F254 Marca Merck, cloroformo, metanol y agua (36:30:1), la placas se revelan con vapores de yodo o por observación visual con lámpara de UV. Los excipientes a utilizar se muestran en el siguiente cuadro:

CUADRO No. 6 LISTADO DE EXCIPIENTES UTILIZADOS EN LA PRUEBA DE PREFORMULACIÓN.

<b>COMPONENTE</b>	<b>EXCIPIENTES UTILIZADOS</b>
EDULCORANTE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AZÚCAR REFINADA</li> </ul>
CONSERVADORAS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• METILPARABENO (NIPAGIN)</li> <li>• PROPILPARABENO (NIPASOL)</li> <li>• ACIDO BENZOICO.</li> <li>• BENZOATO DE SODIO.</li> </ul>
COOSOLVENTE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PROPILENGLICOL.</li> <li>• GLICERINA.</li> <li>• SORBITOL.</li> <li>• ALCOHOL (ETANOL).</li> </ul>
SABORIZANTES	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SABOR LIMÓN.</li> <li>• SABOR MENTA.</li> <li>• SABOR TUTIFRUTI.</li> <li>• SABOR FRAMBUESA.</li> </ul>
COLORANTES	<ul style="list-style-type: none"> <li>• COLOR VERDE No. 5</li> <li>• COLOR VERDE No. 6</li> <li>• COLOR ROJO No. 6</li> </ul>

## (D) ESTUDIO DE FORMULACIÓN.

De acuerdo a los datos que se obtienen del estudio de preformulación se prepararon dos formulas tentativas, seleccionando los excipientes que resultaron compatibles con el principio activo. Los excipientes se utilizan dentro del rango de especificaciones recomendado por la bibliografía para un jarabe, la concentración que se maneja para el principio activo es de 1mg/ml.

La fórmula final se somete a estabilidad en una estufa de 60°C y a temperatura ambiente durante un mes, examinar cada semana el color, olor sabor y variación de pH. La evaluación de la degradación del principio activo se realiza visualmente por cromatografía en capa fina, como fase estacionaria se utiliza sílica gel 60 F254 Marca Merck, cloroformo, metanol y agua (36:30:1) como fase móvil, las placas se revelan con vapores de yodo o por observación visual con una lámpara de UV.

## (E) VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO.

El método analítico empleado en la cuantificación del principio activo se realizó siguiendo la técnica descrita en la Farmacopea de los Estados Unidos 24ed NF19 y se describe a continuación:

**PREPARACIÓN DE LA SOLUCION DE REFERENCIA:** Pesar 20mg de Clorhidrato de Oxibutinina estándar, colocar en un matraz volumétrico de 100ml, disolver y aforar con agua. (C=0.2mg/ml)

**SOLUCIÓN DE LA MUESTRA:** Tomar con pipeta volumétrica 10ml del jarabe, colocar en un matraz volumétrico de 50ml, diluir y aforar con agua. (C=0.2mg/ml)

**PROCEDIMIENTO:** Colocar 5ml de la muestra, 5ml del estándar y 5ml de agua (blanco) en embudos de separación que contengan 20ml de buffer pH 4 y 25ml de cloroformo, agitar y dejar reposar por 10 minutos. En otro embudo que contenga 1ml de púrpura de bromocresol y 2ml de buffer pH 5.6 adicionar la fase clorofórmica y agitar, filtrar los extractos cloroformicos a través de una torunda de algodón humedecida con cloroformo, recolectar los extractos cloroformicos en matraces volumétricos de 100ml repetir la extracción con 25ml de cloroformo diluir y aforar con cloroformo.

Determinar la absorbancia de estas soluciones a 403nm en un rango de 300 a 500nm, usando la solución del blanco preparado para ajustar el equipo. (VER ANEXO UNO)

**CALCULOS:**

$$\text{mg/100ml} = \frac{(\text{Ws} \times \text{P}) (\text{Am} \times 50)}{\text{As} \times \text{Vm}}$$

**DONDE:**

- Ws = Peso de la referencia en mg.
- P = Pureza de la referencia.
- Am = Absorbancia de la solución muestra.
- As = Absorbancia de la solución de referencia.
- Vm = Volumen inicial tomado de la muestra.



Una vez implementado el método de análisis se realizó la validación evaluando los siguientes parámetros:

- Especificidad.
- Linealidad del sistema.
- Precisión del sistema.
- Linealidad del método.
- Exactitud del método.
- Reproducibilidad del método.
- Estabilidad de la muestra.
- Límite de detección y cuantificación.

#### LINEALIDAD DEL SISTEMA

Construir una curva de calibración en los siguientes niveles, 60, 80, 100, 120 y 140%, a partir de una sola solución patrón, cada concentración se analizó por triplicado.

Pesar 40 mg de Clorhidrato de Oxibutinina sustancia de referencia, transferirla a un matraz de 100 ml diluir y aforar con agua, tomar las siguientes alicuotas y llevar a 10 ml en un matraz volumétrico con agua.

CUADRO No. 7 CONCENTRACIONES EMPLEADAS EN LA PRUEBA DE LINEALIDAD DEL SISTEMA.

% niveles analizados	Volumen alicuota en ml.	Concentración en mcg/ml.	No. de replicas.
60	3	120	3
80	4	160	3
100	5	200	3
120	6	240	3
140	7	280	3

**PRECISIÓN.**

**A** partir de la linealidad del sistema se tomo los resultados obtenidos al 100%.

**LINEALIDAD DEL MÉTODO.**

**C**onstruir una curva de calibración de cantidad adicionada contra cantidad recuperada a las siguientes concentraciones 60, 80, 100, 120 y 140% adicionando la cantidad correspondiente de principio activo a un placebo.

**D**e manera independiente se prepararon placebos cargados y se realizaron por triplicado los recobros correspondientes a cada concentración.

CUADRO No.8      CONCENTRACIONES EMPLEADAS EN LA PRUEBA DE LINEALIDAD DEL MÉTODO.

<b>% niveles analizados</b>	<b>mg adicionados</b>	<b>Concentración en mcg/ml.</b>	<b>No. de replicas.</b>
60	60.1	6	3
80	80.1	8	3
100	100.0	10	3
120	120.3	12	3
140	140.1	14	3

## **EXACTITUD**

Se prepararon 10 placebos cargados al 100% de principio activo y se analizaron por un solo analista en un solo día.

## **REPRODUCIBILIDAD DEL METODO.**

Se llevo a cabo de una misma muestra de placebo cargado al 100% de principio activo, tres recuperaciones de manera independiente, por dos analista en dos días diferentes.

## **ESTABILIDAD DE LA MUESTRA.**

Se determino la estabilidad de la muestra analítica analizando dos placebos cargados al 100%, las soluciones restantes se guardaron a 24 y 72 horas bajo refrigeración y temperatura ambiente, al cabo del tiempo de almacenamiento las muestras se volvieron a leer, comparándolas contra un estándar recientemente preparado, las determinaciones se hicieron por un solo analista.

## **LIMITE DE DETECCIÓN Y CUANTIFICACIÓN.**

Se prepararon dos placebos cargados al 100% de Clorhidrato de Oxibutinina jarabe, se procedió a realizar el análisis de las muestras tomando alicuotas hasta llegar a la concentración de 80 mcg/ml, después se procedió a leer las muestras al espectrofotómetro para establecer la cantidad mínima detectable por el método (los resultados obtenidos se utilizaron en ambas pruebas).

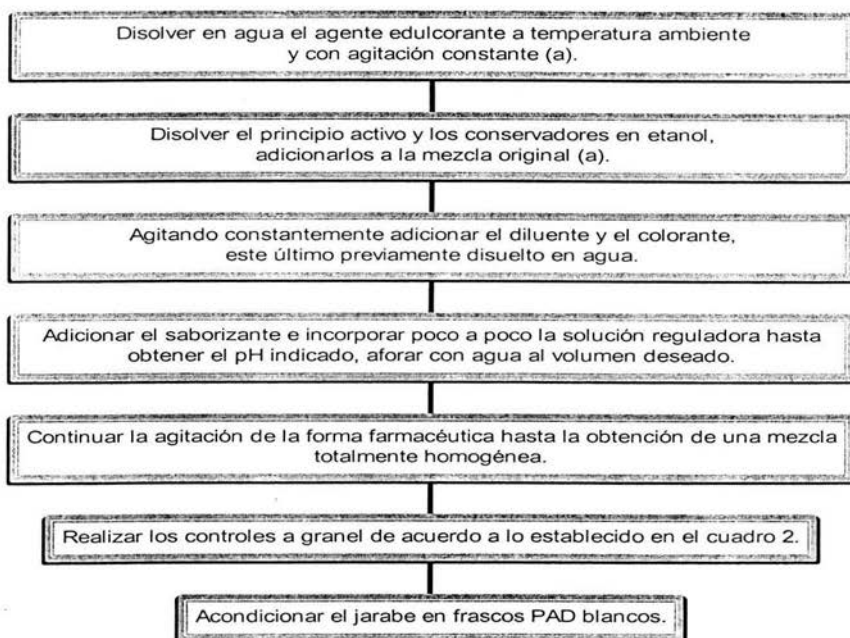
CUADRO No. 9 CONCENTRACIONES EMPLEADAS EN LA PRUEBA DE LIMITE DE DETECCIÓN Y CUANTIFICACIÓN.

<b>MUESTRAS</b>	<b>CANTIDAD ADICIONADA mcg/ml</b>	<b>% TEORICO ANALIZADO</b>
1	200	100
2	160	80
3	120	60
4	80	40
5	40	20

## (F) FABRICACIÓN DE LOTES PILOTO.

El método general de fabricación se describe a continuación: (VER ANEXO DOS)

### **MÉTODO DE FABRICACIÓN**



## (G) ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADA.

Se fabricaron y acondicionaron tres lotes piloto de Clorhidrato de Oxibutinina Jarabe, se les codificó de la siguiente forma:

- P-OXI-J-01
- P-OXI-J-02
- P-OXI-J-03

Estos lotes se sometieron a pruebas de estabilidad acelerada durante tres meses a temperatura ambiente, 30°C, 40°C y luz blanca, en cada muestreo se analizaron los siguientes parámetros:

- 1.- Presentación.
- 2.- Descripción.
- 3.- Contenido promedio
- 4.- Variación de volumen.
- 5.- pH.
- 6.- Ensayos de identidad.
- 7.- Valoración.
- 8.- Límites microbianos.
- 9.- Identidad patógenos.

Las pruebas de estabilidad acelerada se realizaron de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM 073-SSA1-1993.

CUADRO No 10 CEDULA DE ESTABILIDAD

TIEMPO DE MUESTRE O (días)	CONDICIONES			
	TEMP. AMBIENTE	30°C ± 2°C	40°C ± 2°C	LUZ BLANCA
0 INICIAL	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 y 9		1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7	
30			1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7	
60			1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7	
90	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 y 9	1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7	1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7	1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7

## 6. RESULTADOS.

(A) Se realizó una recopilación de todos los datos concernientes al principio activo (Clorhidrato de Oxibutinina) y a la forma farmacéutica deseada así como métodos de cuantificación y actividad farmacológica, se investigó desde el año 1990 al año 2001.

(B) A continuación se muestra el cuadro No.11 en el cual se observan los resultados obtenidos en la caracterización (análisis) del principio activo.

CUADRO No. 11 RESULTADOS DEL ANÁLISIS DEL PRINCIPIO ACTIVO (MATERIA PRIMA).

PRUEBAS	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
DESCRIPCIÓN	Polvo de color blanco.	Polvo de color blanco
SOLUBILIDAD	Muy soluble en alcohol y agua, soluble en cloroformo y metanol.	Muy soluble en alcohol y agua, soluble en cloroformo y metanol.
PUNTO DE FUSIÓN	124-129°C	125°C
PÉRDIDA POR SECADO	No más del 3.0%	1.0%
RESIDUOS DE IGNICIÓN	No más del 0.1%	No más de 0.1%
METALES PESADOS	No más del 0.002%	No más del 0.002%
PUREZA CROMATOGRÁFICA	No más del 3.0%	1%
CONTENIDO DE CLORO	8-10%	3%
VALORACIÓN	No menos del 97% y no mas del 101.0%	100.92%

(C) Los resultados obtenidos en el estudio de preformulación se muestran en los cuadros 12, 13, 14, 15, 16, 17 y 18.



RESULTADOS.

CUADRO No. 12 DEGRADACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO EN FRASCOS PAD BLANCOS SECURITAINER CORONA 24 Y TAPA PAD 24/729 DESPUÉS DE UN MES DE ANÁLISIS A 60°C.

SEMANAS DE MUESTREO				
CONDICIÓN	1	2	3	4
PA/NaOH/2N 60°C	°	°	°	*
PA/HCl/2N 60°C	°	°	°	*
PA/H2O/60°C	°	°	°	°

( ° = SIN CAMBIO FÍSICO Y QUÍMICO, \* = CON CAMBIO DE COLOR DE TRANSPARENTE A UN TONO AMARILLO CLARO, PA = PRINCIPIO ACTIVO. )

CUADRO No. 13 ESTABILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO EN FRASCOS PAD BLANCOS SECURITAINER CORONA 24 Y TAPA PAD 24/729 DESPUÉS DE UN MES DE ANÁLISIS.

SEMANAS DE MUESTREO				
CONDICION	1	2	3	4
PA/TA	°	°	°	°
PA/LB/TA	°	°	°	°
PA/60°C	°	°	°	°

( ° = SIN CAMBIO FÍSICO Y QUÍMICO, PA = PRINCIPIO ACTIVO, TA = TEMPERATURA AMBIENTE, LB = LUZ BLANCA. )

**A** continuación se muestran los resultados obtenidos en los estudios de compatibilidad del principio activo con cada uno de los excipientes utilizados.

RESULTADOS.

---

◆ COMPATIBILIDAD PRINCIPIO ACTIVO/AGENTE EDULCORANTE.

CUADRO No.14 INTERACCIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO CON EL AGENTE EDULCORANTE EN FRASCOS PAD BLANCOS SECURITAINER CORONA 24 Y TAPA PAD 24/729 EN SOLUCIÓN Y POLVO DESPUÉS DE UN MES DE ANÁLISIS A 60°C.

MEZCLA	DEGRADACION EN SEMANAS			
PA/EDULCORANTE	1	2	3	4
PA/AZÚCAR/SOLUCIÓN	°	°	°	°
PA/AZÚCAR/POLVO	°	°	°	°

(° = SIN CAMBIO FÍSICO Y QUÍMICO, PA = PRINCIPIO ACTIVO.

RESULTADOS.

◆ COMPATIBILIDAD PRINCIPIO ACTIVO/CONSERVADORES.

CUADRO NO. 15 INTERACCIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO CON CONSERVADORES EN FRASCOS PAD BLANCOS SECURITAINER CORONA 24 Y TAPA PAD 24/729 EN SOLUCIÓN Y POLVO DESPUÉS DE UN MES DE ANÁLISIS A 60°C.

MEZCLA	DEGRADACIÓN EN SEMANAS			
	1	2	3	4
PA/METILPARABENO/SOLUCIÓN	°	°	°	°
PA/METILPARABENO/POLVO	°	°	°	°
PA/PROPILPARABENO/SOLUCIÓN	°	°	°	°
PA/PEROPILPARABENO/POLVO	°	°	°	°
PA/AC. BENZOICO/SOLUCIÓN	°	°	*	*
PA/AC. BENZOICO/POLVO	°	°	°	°
PA/BENZOATO DE SODIO/SOLUCIÓN	°	*	*	*
PA/BENZOATO DE SODIO/POLVO	°	*	*	*

( ° = SIN CAMBIO FÍSICO Y QUÍMICO, \* = CON CAMBIO QUÍMICO, PA = PRINCIPIO ACTIVO. )

RESULTADOS.

◆ COMPATIBILIDAD PRINCIPIO ACTIVO/COOSOLVENTES.

CUADRO No. 16 INTERACCIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO Y COOSOLVENTES EN FRASCOS PAD BLANCOS SECURITAINER CORONA 24 Y TAPA PAD 24/729 EN SOLUCIÓN DESPUÉS DE UN MES DE ANÁLISIS A 60°C.

MEZCLAS	DEGRADACIÓN EN SEMANAS			
PA/COOSOLVENTES	1	2	3	4
PA/GLICERINA	o	o	o	o
PA/PROPILENGLICOL	o	o	o	*
PA/SORBITOL	o	*	*	*
PA/ALCOHOL	o	o	o	o

( o = SIN CAMBIO FÍSICO Y QUÍMICO, \* = CON CAMBIO QUÍMICO, PA = PRINCIPIO ACTIVO. )

◆ COMPATIBILIDAD PRINCIPIO ACTIVO/SABORIZANTES.

CUADRO No. 17 INTERACCIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO CON SABORIZANTES EN FRASCOS PAD BLANCOS SECURITAINER CORONA 24 Y TAPA PAD 24/729 EN SOLUCIÓN DESPUÉS DE UN MES DE ANÁLISIS A 60°C.

MEZCLA	DEGRADACIÓN EN SEMANAS			
PA/SABORIZANTES	1	2	3	4
PA/MENTA	*	*	*	*
PA/LIMÓN	o	o	o	o
PA/TUTIFRUTI	o	o	o	o
PA/FRAMBUESA	o	o	o	o

( o = SIN CAMBIO FÍSICO Y QUÍMICO, \* = CON CAMBIO QUÍMICO, PA = PRINCIPIO ACTIVO. )

RESULTADOS.

---

◆ COMPATIBILIDAD PRINCIPIO ACTIVO/COLORANTES.

CUADRO No. 18 INTERACCIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO Y COLORANTES EN FRASCOS PAD BLANCOS SECURITAINER CORONA 24 Y TAPA PAD 24/729 EN SOLUCIÓN Y POLVO DESPÚES DE UN MES DE ANÁLISIS A 60°C

MEZCLA	DEGRADACIÓN EN SEMANAS			
	1	2	3	4
PA/COLORANTES PA/COLOR VERDE No. 5/SOLUCIÓN	°	°	°	°
PA/COLOR VERDE No. 5/POLVO	°	°	°	°
PA/COLOR VEDE No.6/SOLUCIÓN	°	°	°	°
PA/COLOR VERDE No. 6/POLVO	°	°	°	°
PA/ROJO No.6/SOLUCIÓN	°	°	°	°
PA/ROJO No.6/ POLVO	°	°	°	°

( ° = SIN CAMBIO FÍSICO Y QUÍMICO, PA = PRINCIPIO ACTIVO. )

(D) En el estudio de formulación se realizaron pruebas sensoriales para la selección del color y sabor, estas pruebas se llevaron a cabo con los saborizantes y colorantes que resultaron compatibles con el principio activo según las pruebas de preformulación.

CUADRO No. 19 SELECCIÓN DE LA CONCENTRACIÓN Y SABORIZANTE A UTILIZAR EN LA FORMA FARMACEÚTICA.

CONCENTRACIÓN DEL SABORIZANTE				
SABORIZANTE	0.05%	0.10%	0.15%	0.20%
LIMÓN	😊	😊	😊	😊
TUTIFRUTI	😊	😐	😊	😐
FRAMBUESA	😊	😊	😐	😐

( 😊 = MUY AGRADABLE, 😊 = POCO AGRADABLE, 😐 = DESAGRADABLE. )

RESULTADOS.

---

CUADRO No. 20 SELECCIÓN DE LA CONCENTRACIÓN Y COLORANTE A UTILIZAR EN LA FORMA FARMACÉUTICA.

CONCENTRACIÓN DEL COLORANTE				
COLORANTE	0.10%	0.20%	0.30%	0.40%
VERDE No. 5	☺	☺	☺	☺
VERDE No. 6	☺	☺	☹	☹
ROJO No. 6	☺	☺	☹	☹

( ☺ = APARIENCIA MUY AGRADABLE, ☺ = APARIENCIA POCO AGRADABLE, ☹ = APARIENCIA DESAGRADABLE. )

CUADRO No. 21 SELECCIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DEL AGENTE EDULCORANTE A UTILIZAR EN LA FORMA FARMACÉUTICA DE ACUERDO AL SABOR.

CONCENTRACIÓN					
EDULCORANTE	40%	50%	60%	70%	80%
AZÚCAR	☺	☺	☹	☹	☹

( ☺ = SABOR MUY AGRADABLE, ☹ = SABOR DESAGRADABLE. )

Por medio de los resultados del estudio de preformulación obtuvimos dos formulas tentativas las cuales se sometieron a un estudio de estabilidad.

RESULTADOS.

---

En el cuadro siguiente se muestran las formulas propuestas para el estudio de estabilidad.

CUADRO No. 22 FORMULACIONES PROPUESTAS PARA EL JARABE DE CLOHIDRATO DE OXIBUTININA.

<b>FORMULACIONES PROPUESTAS</b>		
<b>EXCIPIENTES</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
CLORHIDRATO DE OXIBUTININA	100mg	100mg
<b>EDULCORANTE:</b> AZÚCAR	40mg	40mg
<b>CONSERVADORES:</b> METILPARABENO PROPILPARABENO	180mg 20mg	180mg 20mg
<b>COOSOLVENTES:</b> GLICERINA PROPILENGLICOL ALCOHOL	25ml - 5ml	- 25ml 5ml
<b>SABORIZANTE: LIMÓN</b>	0.15ml	0.15ml
<b>COLORANTE: VERDE</b> No. 5	0.40mg	0.40mg
<b>MODIFICADOR DE pH:</b> ACIDO CITRICO	38mg	38mg
<b>AGUA: cbp</b>	cbp	cbp

Los resultados obtenidos de las formulaciones sometidas a estabilidad se muestran en los cuadros 23, 24, 25, 26, 27 y 28.



CUADRO No. 23 RESULTADOS DE LA FORMULACIÓN NÚMERO UNO SOMETIDA A ESTUDIO DE ESTABILIDAD DESPUÉS DE UN MES A 60°C.

SEMANAS DE MUESTREO				
PRUEBAS	1	2	3	4
<b>DESCRIPCIÓN:</b> Líquido ligeramente viscoso de olor y sabor limón, transparente, libre de partículas extrañas, de color verde.	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
<b>pH:</b> 3-4	3.22	3.10	3.11	3.13
<b>C.C.F:</b> El RF de la muestra de referencia debe corresponder al RF de la muestra problema.	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE

CUADRO No. 24 RESULTADOS DE LA FORMULACIÓN NÚMERO UNO SOMETIDA A ESTUDIO DE ESTABILIDAD DESPUÉS DE UN MES A TEMPERATURA AMBIENTE.

SEMANAS DE MUESTREO				
PRUEBAS	1	2	3	4
<b>DESCRIPCIÓN:</b> Líquido ligeramente viscoso de olor y sabor limón, transparente, libre de partículas extrañas, de color verde.	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
<b>pH:</b> 3-4	3.50	3.48	3.42	3.35
<b>LIMITES MICROBIANOS:</b> Mesofilos aerobios, no más de 100col/ml. Hongos y levaduras, no más de 10col/ml.	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
<b>C.C.F:</b> El RF de la muestra de referencia debe corresponder al RF de la muestra problema.	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE

CUADRO No. 25 RESULTADOS DE LA FORMULACIÓN NÚMERO UNO SOMETIDA A ESTUDIO DE ESTABILIDAD DESPUÉS DE UN MES A LUZ BLANCA Y TEMPERATURA AMBIENTE.

SEMANAS DE MUESTREO				
PRUEBAS	1	2	3	4
DESCRIPCIÓN: Líquido ligeramente viscoso de olor y sabor limón, transparente, libre de partículas extrañas, de color verde.	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
pH: 3-4	3.45	3.42	3.39	3.38
C.C.F: El RF de la muestra de referencia debe corresponder al RF de la muestra problema.	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE

CUADRO No. 26 RESULTADOS DE LA FORMULACIÓN NÚMERO DOS SOMETIDA A ESTUDIO DE ESTABILIDAD DESPUÉS DE UN MES A 60°C.

SEMANAS DE MUESTREO				
PRUEBAS	1	2	3	4
DESCRIPCIÓN: Líquido ligeramente viscoso de olor y sabor limón, transparente, libre de partículas extrañas, de color verde.	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
pH: 3-4	3.73	3.70	3.69	3.70
C.C.F: El RF de la muestra de referencia debe corresponder al RF de la muestra problema.	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE

RESULTADOS.

---

CUADRO No. 27 RESULTADOS DE LA FORMULACIÓN NÚMERO DOS SOMETIDA A ESTUDIO DE ESTABILIDAD DESPUÉS DE UN MES A TEMPERATURA AMBIENTE.

SEMANAS DE MUESTREO				
PRUEBAS	1	2	3	4
DESCRIPCIÓN: Líquido ligeramente viscoso de olor y sabor limón, transparente, libre de partículas extrañas, de color verde.	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
pH: 3-4	3.45	3.42	3.40	3.42
C.C.F: El RF de la muestra de referencia debe corresponder al RF de la muestra problema.	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE

CUADRO No. 28 RESULTADOS DE LA FORMULACIÓN NÚMERO DOS SOMETIDA A ESTUDIO DE ESTABILIDAD DESPUÉS DE UN MES A LUZ BLANCA Y TEMPERATURA AMBIENTE.

SEMANAS DE MUESTREO				
PRUEBAS	1	2	3	4
DESCRIPCIÓN: Líquido ligeramente viscoso de olor y sabor limón, transparente, libre de partículas extrañas, de color verde.	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
pH: 3-4	3.73	3.70	3.69	3.70
C.C.F: El RF de la muestra de referencia debe corresponder al RF de la muestra problema.	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE

## RESULTADOS

---

(E) Los resultados de la validación del método se muestran a continuación:

Las absorbancias de los seis placebos preparados para verificar la especificidad del método se escriben en el siguiente cuadro.

CUADRO No. 29 ESPECIFICIDAD DEL MÉTODO.

PLACEBO	OXIBUTININA EN %
1	0.03262
2	0.03098
3	0.02994
4	0.04101
5	0.03690
6	0.03191
X	0.03389

Absorbancia del estándar = 0.45272

Los resultados obtenidos en la linealidad y precisión de sistema para la validación se muestran en los cuadros 30 y 31.

**RESULTADOS.****CUADRO No. 30 CURVA DE CALIBRACIÓN PARA LA LINEALIDAD DEL SISTEMA.**

<b>mcg/ml Adicionados</b>	<b>%</b>	<b>Absorbancia</b>			<b>Media</b>
120	60	0.26836	0.26781	0.26901	0.26839
160	80	0.36028	0.35915	0.35689	0.35877
200	100	0.42023	0.41751	0.41493	0.41755
240	120	0.53417	0.53147	0.52996	0.53186
280	140	0.65781	0.65445	0.65669	0.65631

**CUADRO No. 31 RESULTADOS DE PRECISIÓN DEL SISTEMA.**

<b>Muestra</b>	<b>%</b>	<b>µg/ml</b>	<b>Absorbancia</b>
1	99.43959	198.87917	0.41521
2	98.29242	196.58484	0.41042
3	99.66710	199.33421	0.41616
4	99.01808	198.03616	0.41345
5	98.71153	197.42306	0.41217
6	98.31876	196.63752	0.41053

RESULTADOS.

---

CUADRO No.32 RESULTADOS DE LA CURVA DE CALIBRACIÓN PARA LA LINEALIDAD DEL MÉTODO.

mg Adicionados	mg Recuperados	Media	% Recuperado	% Relativo
60.1	60.6115	60.53783	60.51064	100.88326
60.1	60.5213		60.42059	100.53342
60.1	60.4807		60.38006	100.46599
80.1	80.9987	80.90843	80.89757	100.99571
80.1	80.8154		80.71450	100.76716
80.1	80.9112		80.81018	100.88661
100.0	100.0166	100.65766	100.0166	99.5850
100.0	100.9973		100.9973	99.9865
100.0	100.9591		100.9591	99.7955
120.3	120.3252	120.50743	120.62601	100.27094
120.3	120.5593		120.86069	100.46607
120.3	120.6378		120.93939	100.53149
140.1	140.9612	140.87010	141.06188	100.68656
140.1	140.8755		140.97612	100.62535
140.1	140.7736		140.87415	100.55256

Los resultados obtenidos en la prueba de exactitud del método se realizaron por un mismo analista en un solo día, el análisis se efectuó con diez placebos cargados al 100%.

CUADRO No. 33 RESULTADOS DE EXACTITUD DEL MÉTODO.

Muestra	mg Adicionados	mg Recuperados	Absorbancia	% Recobro
1	100.5	100.7845	0.40514	99.73904
2	100.8	100.0462	0.41116	101.22107
3	100.8	100.1466	0.41347	101.78975
4	100.4	100.5011	0.40862	100.59576
5	100.0	99.1100	0.40965	100.84933
6	100.2	100.3637	0.40546	100.81782
7	100.3	99.6450	0.41193	101.41063
8	100.0	100.1916	0.40150	101.30477
9	100.2	100.5630	0.40704	100.20679
10	100.0	99.2220	0.41220	101.47710

ABSORBANCIA DEL ESTANDAR: 0.40620

CUADRO No.34 RESULTADOS DE REPRODUCIBILIDAD DEL MÉTODO.

<b>A N A L I S T A - 1</b>	<b>A N A L I S T A - 2</b>
----------------------------	----------------------------

	Mta.	% Adicionado	% Recobro		Mta.	% Adicionado	% Recobro
D I A	1	100	101.9867	7	100	100.1000	
	2	100	103.4693	8	100	100.9000	
	3	100	102.4679	9	100	99.8900	
D I A	4	100	100.0000	10	100	100.8585	
	5	100	103.0500	11	100	100.0000	
	6	100	103.9900	12	100	100.4566	



**RESULTADOS.****CUADRO No.35 RESULTADOS DE ESTABILIDAD DE LA MUESTRA.****CONDICIÓN/TIEMPO**

Muestra	% Inicial	% Temperatura Ambiente (24 hrs)	% Temperatura Ambiente (72 hrs)	% Refrigeración (24 hrs)	% Refrigeración (72 hrs)
1	101.9866	107.7665	107.5540	89.7366	91.0648
2	100.4695	107.7370	107.1220	81.8861	88.0430

**CUADRO No. 36 RESULTADOS DE LIMITE DE DETECCIÓN Y CUANTIFICACIÓN.****LIMITE DE CUANTIFICACION**

mtra.	mcg/ml	Area	% Teórico	% Analizado	% Relativo
1.1	200	0.47918	100	100.2112	100.21120
1.2	200	0.47547	100	99.4353	99.43530
2.1	160	0.39095	80	81.7596	102.19950
2.2	160	0.38519	80	80.5550	100.69375
1.1	120	0.31340	60	65.5415	109.23590
1.2	120	0.31133	60	65.1086	108.51440
2.1	80	0.20407	40	42.6772	106.69322
2.2	80	0.20031	40	41.8909	104.30587
1.1	40	0.13256	20	27.7223	138.61175
1.2	40	0.12998	20	27.1828	135.91400

Absorbancia del estándar: 0.47817

CUADRO No. 37 RESULTADOS DE LOS PARÁMETROS EVALUADOS EN LA VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO.

PARAMETROS	LIMITES	RESULTADOS
<b>Linealidad del Sistema</b>		
- Pendiente (m)	Aprox. 1.0	0.0024
- Ordenada al origen (b)	Aprox. 0	-0.0279
- Coeficiente de correlación (r)	> 0.99	0.9916
- Coeficiente de determinación (r <sup>2</sup> )	> 0.98	0.9833
- Coeficiente de variación (CV)	< 1.5	0.0024
<b>Precisión del Sistema</b>		
- Coeficiente de variación (CV)	< 1.5%	1.3367%
<b>Especificidad</b>		
- Interferencia de placebos.	NO INTERFIERE	NO INTERFIERE
<b>Linealidad del Método</b>		
- Pendiente (m)	Aprox.1.0	0.9367
- Ordenada al origen (b)	Aprox. 0	1.2532
- Coeficiente de correlación (r)	> 0.99	0.9995
- Coeficiente de determinación (r <sup>2</sup> )	> 0.98	0.9992
- Porcentaje relativo de recobro	Aprox. 100%	100.7802
- Coeficiente de variación (CV)	≤ 2.0	2.1145
- Intervalo de confianza (IC)	100 + 102%	99.60001-101.9603
<b>Exactitud del Método</b>		
- Por ciento de recobro	Aprox.100.0%	101.2364
- Coeficiente de variación (CV)	≤ 2.0%	0.5031
- Intervalo de confianza (IC)	100% + 2.0	100.8717-101.6012%
<b>Reproducibilidad</b>		
- Coeficiente de variación (CV)	≤ 3.0	1.4716
<b>Estabilidad de la muestra analítica</b>		
Estabilidad de la muestra 24 hrs.	ES ESTABLE (±3%)	INESTABLE

(F) La formulación seleccionada para el estudio de estabilidad acelerada fue la número uno, se fabricaron tres lotes piloto.

**RESULTADOS.**

**(G)** Los resultados de los lotes sometidos a estudio de estabilidad acelerada se muestran a continuación:

**CUADRO No. 38 CÉDULA DE ESTABILIDAD ACELERADA PARA CLORHIDRATO DE OXIBUTININA JARABE LOTE P-OXI-J-01 A 40°C.**

ESPECIFICACIONES	TIEMPO DE MUESTREO			
	T-0 Inicial	T-1 30días	T-2 60Días	T-3 90 Días
1.- PRESENTACION: Caja con frasco etiquetado conteniendo 60 ml.	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
2.- DESCRIPCION: Líquido ligeramente viscoso de olor y sabor limón, transparente, libre de partículas extrañas, de color verde azulado.	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
3.- CONTENIDO MEDIO: 60 ml/Fco.	61.3 ml/fco.	61.6 ml/fco.	60.9 ml/fco.	61.8 ml/fco.
4.- VARIACION DE VOLUMEN: De 60 a 62 ml/fco. (100-103%).	61-62 ml/fco. (101.6-103.3%)	60-62 ml/fco. (100.0-103.0%)	60-61 ml/fco. (100.0-101.6%)	60-62 ml/fco. (100.0-103.0%)
5.- pH: De 3 a 4	3.23	3.21	3.03	3.00
6.- ENSAYO DE IDENTIDAD: a) CCF	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
7.- VALORACION: Clorhidrato de oxibutinina: De 90 a 110 mg/100 ml (90-110%).	99.58 mg/100 ml (99.58%)	99.52 mg/100 ml (99.52%)	100.64 mg/100 ml (100.64%)	103.90 mg/100 ml (103.90%)
8.- LIMITES MICROBIANOS: Mesofilos aerobios: No más de 100 col/ml. Hongos y levaduras: No más de 10 col/ml.	-10 col/ml -10 col/ml	N/P N/P	N/P N/P	N/P N/P
9.- IDENTIFICACION DE PATOGENOS: a) Escherichia coli. b) Salmonella sp.	Ausente Ausente	N/P N/P	N/P N/P	N/P N/P

N/P = NO PROCEDE

RESULTADOS.

CUADRO No. 39 CÉDULA DE ESTABILIDAD ACELERADA PARA CLORHIDRATO DE OXIBUTININA JARABE LOTE P-OXI-J-02 A 40°C.

ESPECIFICACIONES	TIEMPO DE MUESTREO			
	T-0 Inicial	T-1 30días	T-2 60Días	T-3 90 Días
1.- PRESENTACION: Caja con frasco etiquetado conteniendo 60 ml.	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
2.- DESCRIPCION: Liquido ligeramente viscoso de olor y sabor limón, transparente, libre de partículas extrañas, de color verde azulado.	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
3.- CONTENIDO MEDIO: 60 ml/Fco.	61.3 ml/fco.	61.0 ml/fco.	60.8 ml/fco.	61.5 ml/fco.
4.- VARIACION DE VOLUMEN: De 60 a 62 ml/fco. (100-103%).	61-62 ml/fco. (101.6-103.0%)	60-62 ml/fco. (100.0-103.0%)	60-62 ml/fco. (100.0-103.0%)	60-62 ml/fco. (100.0-103.0%)
5.- pH: De 3 a 4	3.22	3.27	3.05	3.01
6.- ENSAYO DE IDENTIDAD: a) CCF	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
7.- VALORACION: Clorhidrato de oxibutinina: De 90 a 110 mg/100 ml (90-110%).	99.04 mg/100 ml (97.04%)	99.69 mg/100 ml (99.69%)	100.48 mg/100 ml (100.48%)	102.52 mg/100 ml (102.52%)
8.- LIMITES MICROBIANOS: Mesofilos aerobios: No más de 100 col/ml. Hongos y levaduras: No más de 10 col/ml.	-10 col/ml -10 col/ml	N/P N/P	N/P N/P	N/P N/P
9.- IDENTIFICACION DE PATOGENOS: a) Escherichia coli. b) Salmonella sp.	Ausente Ausente	N/P N/P	N/P N/P	N/P N/P

N/P = NO PROCEDE

RESULTADOS.

CUADRO No. 40 CÉDULA DE ESTABILIDAD ACELERADA PARA CLORHIDRATO DE OXIBUTININA JARABE LOTE P-OXI-J-03 A 40°C.

ESPECIFICACIONES	TIEMPO DE MUESTREO			
	T-0 Inicial	T-1 30días	T-2 60Días	T-3 90 Días
1.- PRESENTACION: Caja con frasco etiquetado conteniendo 60 ml.	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
2.- DESCRIPCION: Líquido ligeramente viscoso de olor y sabor limón, transparente, libre de partículas extrañas, de color verde azulado.	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
3.- CONTENIDO MEDIO: 60 ml/Fco.	61.3 ml/fco.	61.8 ml/fco.	61.1 ml/fco.	61.7 ml/fco.
4.- VARIACION DE VOLUMEN: De 60 a 62 ml/fco. (100-103%).	61-62 ml/fco. (101.6-103.3%)	61-62 ml/fco. (101.6-103.0%)	61-62 ml/fco. (101.6-103.0%)	60-62ml/fco. (100.0-103.0%)
5.- pH: De 3 a 4	3.22	3.30	3.10	3.01
6.- ENSAYO DE IDENTIDAD: a) CCF	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
7.- VALORACION: Clorhidrato de oxibutinina: De 90 a 110 mg/100 ml (90-110%).	99.34 mg/100 ml (99.34 %)	99.60 mg/100 ml (99.60%)	100.78 mg/100 ml (100.78%)	103.52mg/100 ml (103.52%)
8.- LIMITES MICROBIANOS: Mesofílos aerobios: No más de 100 col/ml. Hongos y levaduras: No más de 10 col/ml.	-10 col/ml -10 col/ml	N/P N/P	N/P N/P	N/P N/P
9.- IDENTIFICACION DE PATOGENOS: a) Escherichia coli. b) Salmonella sp.	Ausente Ausente	N/P N/P	N/P N/P	N/P N/P

N/P = NO PROCEDE

RESULTADOS.

CUADRO No. 41 CÉDULA DE ESTABILIDAD ACELERADA PARA CLORHIDRATO DE OXIBUTININA JARABE LOTE P-OXI-J-01 A 30°C.

ESPECIFICACIONES	TIEMPO DE MUESTREO	
	T-0 Inicial	T-3 90 Días
1.- PRESENTACION: Caja con frasco etiquetado conteniendo 60 ml.	CUMPLE	CUMPLE
2.- DESCRIPCION: Líquido ligeramente viscoso de olor y sabor limón, transparente, libre de partículas extrañas, de color verde azulado.	CUMPLE	CUMPLE
3.- CONTENIDO MEDIO: 60 ml/Fco.	61.3 ml/fco.	62 ml/fco.
4.- VARIACION DE VOLUMEN: De 60 a 62 ml/fco. (100-103%).	61-62 ml/fco. (101.6-103.3%)	62-62 ml/fco. (103.0-103.0%)
5.- pH: De 3 a 4	3.23	3.50
6.- ENSAYO DE IDENTIDAD: a) CCF	CUMPLE	CUMPLE
7.- VALORACION: Clorhidrato de oxibutinina: De 90 a 110 mg/100 ml (90-110%).	99.58 mg/100 ml (99.58%)	103.0 mg/100 ml. (103.0%)
8.- LIMITES MICROBIANOS: Mesofilos aerobios: No más de 100 col/ml. Hongos y levaduras: No más de 10 col/ml.	-10 col/ml -10 col/ml	N/P N/P
9.- IDENTIFICACION DE PATOGENOS: a) Escherichia coli. b) Salmonella sp.	Ausente Ausente	N/P N/P

N/P = NO PROCEDE

RESULTADOS

CUADRO No. 42 CÉDULA DE ESTABILIDAD ACELERADA PARA CLORHIDRATO DE OXIBUTININA JARABE LOTE P-OXI-J-02 A 30°C.

ESPECIFICACIONES	TIEMPO DE MUESTREO	
	T-0 Inicial	T-3 90 Días
1.- PRESENTACION: Caja con frasco etiquetado conteniendo 60 ml.	CUMPLE	CUMPLE
2.- DESCRIPCION: Liquido ligeramente viscoso de olor y sabor limón, transparente, libre de particulas extrañas, de color verde azulado.	CUMPLE	CUMPLE
3.- CONTENIDO MEDIO: 60 ml/Fco.	61.3 ml/fco.	61.5 ml/fco.
4.- VARIACION DE VOLUMEN: De 60 a 62 ml/fco. (100-103%).	61-62 ml/fco. (101.6-103.0%)	60-62 ml/fco. (100.0-103.0%)
5.- pH: De 3 a 4	3.22	3.51
6.- ENSAYO DE IDENTIDAD: a) CCF	CUMPLE	CUMPLE
7.- VALORACION: Clorhidrato de oxibutinina: De 90 a 110 mg/100 ml (90-110%).	99.04 mg/100 ml (99.04%)	102.42 mg/100 ml. (102.42%)
8.- LIMITES MICROBIANOS: Mesofilos aerobios: No más de 100 col/ml. Hongos y levaduras: No más de 10 col/ml.	-10 col/ml -10 col/ml	N/P N/P
9.- IDENTIFICACION DE PATOGENOS: a) Escherichia coli. b) Salmonella sp.	Ausente Ausente	N/P N/P

N/P = NO PROCEDE

RESULTADOS.

CUADRO No. 43 CÉDULA DE ESTABILIDAD ACELERADA PARA CLORHIDRATO DE OXIBUTININA JARABE LOTE P-OXI-J-03 A 30°C.

ESPECIFICACIONES	TIEMPO DE MUESTREO	
	T-0 Inicial	T-3 90 Dias
1.- PRESENTACION: Caja con frasco etiquetado conteniendo 60 ml.	CUMPLE	CUMPLE
2.- DESCRIPCION: Líquido ligeramente viscoso de olor y sabor limón, transparente, libre de partículas extrañas, de color verde azulado.	CUMPLE	CUMPLE
3.- CONTENIDO MEDIO: 60 ml/fco.	61.3 ml/fco.	61.9 ml/fco.
4.- VARIACION DE VOLUMEN: De 60 a 62 ml/fco. (100-103%).	61-62 ml/fco. (101.6-103.3%)	61-62 ml/fco. (101.6-103.0%)
5.- pH: De 3 a 4	3.22	3.50
6.- ENSAYO DE IDENTIDAD: a) CCF	CUMPLE	CUMPLE
7.- VALORACION: Clorhidrato de oxibutinina: De 90 a 110 mg/100 ml (90-110%).	99.34 mg/100 ml (99.34%)	102.87 mg/100 ml. (102.87%)
8.- LIMITES MICROBIANOS: Mesofilos aerobios: No más de 100 col/ml. Hongos y levaduras: No más de 10 col/ml.	-10 col/ml -10 col/ml	N/P N/P
9.- IDENTIFICACION DE PATOGENOS: a) Escherichia coli. b) Salmonella sp.	Ausente Ausente	N/P N/P

N/P = NO PROCEDE



RESULTADOS.

CUADRO No. 44 CÉDULA DE ESTABILIDAD ACELERADA PARA CLORHIDRATO DE OXIBUTININA JARABE LOTE P-OXI-J-01 A TEMPERATURA AMBIENTE.

ESPECIFICACIONES	TIEMPO DE MUESTREO	
	T-0 Inicial	T-3 90 Días
1.- PRESENTACION: Caja con frasco etiquetado conteniendo 60 ml.	CUMPLE	CUMPLE
2.- DESCRIPCION: Líquido ligeramente viscoso de olor y sabor limón, transparente, libre de partículas extrañas, de color verde azulado.	CUMPLE	CUMPLE
3.- CONTENIDO MEDIO: 60 ml/Fco.	61.3 ml/fco.	61.7 ml/fco.
4.- VARIACION DE VOLUMEN: De 60 a 62 ml/fco. (100-103%).	61-62 ml/fco. ( 101.6-103.3%)	61-62 ml/fco. (101.6-103.0%)
5.- pH: De 3 a 4	3.23	3.48
6.- ENSAYO DE IDENTIDAD: a) CCF	CUMPLE	CUMPLE
7.- VALORACION: Clorhidrato de oxibutinina: De 90 a 110 mg/100 ml (90-110%).	99.58 mg/100 ml (99.58%)	100.48 mg/100 ml. (100.48%)
8.- LIMITES MICROBIANOS: Mesofilos aerobios: No más de 100 col/ml. Hongos y levaduras: No más de 10 col/ml.	-10 col/ml -10 col/ml	-10 col/ml -10 col/ml
9.- IDENTIFICACION DE PATOGENOS: a) Escherichia coli. b) Salmonella sp.	Ausente Ausente	Ausente Ausente

N/P = NO PROCEDE

**RESULTADOS.**

**CUADRO No. 45. CÉDULA DE ESTABILIDAD ACELERADA PARA CLORHIDRATO DE OXIBUTININA JARABE LOTE P-OXI-J-02 A TEMPERATURA AMBIENTE.**

ESPECIFICACIONES	TIEMPO DE MUESTREO	
	T-0 Inicial	T-3 90 Días
1.- PRESENTACION: Caja con frasco etiquetado conteniendo 60 ml.	CUMPLE	CUMPLE
2.- DESCRIPCION: Líquido ligeramente viscoso de olor y sabor limón, transparente, libre de partículas extrañas, de color verde azulado.	CUMPLE	CUMPLE
3.- CONTENIDO MEDIO: 60 ml/Fco.	61.3 ml/fco.	62 ml/fco.
4.- VARIACION DE VOLUMEN: De 60 a 62 ml/fco. (100-103%).	61-62 ml/fco. ( 101.6-103.0%)	62-62 ml/fco. ( 103.0-103.0%)
5.- pH: De 3 a 4	3.22	3.48
6.- ENSAYO DE IDENTIDAD: a) CCF	CUMPLE	CUMPLE
7.- VALORACION: Clorhidrato de oxibutinina: De 90 a 110 mg/100 ml (90-110%).	99.04 mg/100 ml ( 99.04%)	99.92 mg/100 ml. ( 99.92%)
8.- LIMITES MICROBIANOS: Mesofilos aerobios: No más de 100 col/ml. Hongos y levaduras: No más de 10 col/ml.	-10 col/ml -10 col/ml	-10 col/ml -10 col/ml
9.- IDENTIFICACION DE PATOGENOS: a) Escherichia coli. b) Salmonella sp.	Ausente Ausente	Ausente Ausente

N/P = NO PROCEDE

RESULTADOS.

CUADRO No. 46 CÉDULA DE ESTABILIDAD ACELERADA PARA CLORHIDRATO DE OXIBUTININA JARABE LOTE P-OXI-J-03 A TEMPERATURA AMBIENTE.

ESPECIFICACIONES	TIEMPO DE MUESTREO	
	T-0 Inicial	T-3 90 Dias
1.- PRESENTACION: Caja con frasco etiquetado conteniendo 60 ml.	CUMPLE	CUMPLE
2.- DESCRIPCION: Líquido ligeramente viscoso de olor y sabor limón, transparente, libre de partículas extrañas, de color verde azulado.	CUMPLE	CUMPLE
3.- CONTENIDO MEDIO: 60 ml/Fco.	61.3 ml/fco.	61.9 ml/fco.
4.- VARIACION DE VOLUMEN: De 60 a 62 ml/fco. (100-103%).	61-62 ml/fco. ( 101.6-103.3%)	61-62 ml/fco. ( 101.6-103.0%)
5.- pH: De 3 a 4	3.22	3.48
6.- ENSAYO DE IDENTIDAD: a) CCF	CUMPLE	CUMPLE
7.- VALORACION: Clorhidrato de oxibutinina: De 90 a 110 mg/100 ml (90-110%).	99.34 mg/100 ml (99.34%)	99.90 mg/100 ml. (99.90%)
8.- LIMITES MICROBIANOS: Mesofilos aerobios: No más de 100 col/ml. Hongos y levaduras: No más de 10 col/ml.	-10 col/ml -10 col/ml	-10 col/ml -10 col/ml
9.- IDENTIFICACION DE PATOGENOS: a) Escherichia coli. b) Salmonella sp.	Ausente Ausente	Ausente Ausente

N/P = NO PROCEDE

RESULTADOS.

CUADRO No. 47 CÉDULA DE ESTABILIDAD ACELERADA PARA CLORHIDRATO DE OXIBUTININA JARABE LOTE P-OXI-J-01 CON LUZ BLANCA.

ESPECIFICACIONES	TIEMPO DE MUESTREO	
	T-0 Inicial	T-3 90 Días
1.- <b>PRESENTACION:</b> Caja con frasco etiquetado conteniendo 60 ml.	CUMPLE	CUMPLE
2.- <b>DESCRIPCION:</b> Liquido ligeramente viscoso de olor y sabor limón, transparente, libre de particulas extrañas, de color verde azulado.	CUMPLE	CUMPLE
3.- <b>CONTENIDO MEDIO:</b> 60 ml/fco.	61.3 ml/fco.	61.9 ml/fco.
4.- <b>VARIACION DE VOLUMEN:</b> De 60 a 62 ml/fco. (100-103%).	61-62 ml/fco. ( 101.6-103.0%)	61-62 ml/fco. (101.6-103.0%)
5.- <b>pH:</b> De 3 a 4	3.23	3.58
6.- <b>ENSAYO DE IDENTIDAD:</b> a) CCF	CUMPLE	CUMPLE
7.- <b>VALORACION:</b> Clorhidrato de oxibutinina: De 90 a 110 mg/100 ml (90-110%).	99.58 mg/100 ml (99.58%)	98.14 mg/100 ml. (98.14%)
8.- <b>LIMITES MICROBIANOS:</b> Mesofilos aerobios: No más de 100 col/ml. Hongos y levaduras: No más de 10 col/ml.	-10 col/ml -10 col/ml	N/P N/P
9.- <b>IDENTIFICACION DE PATOGENOS:</b> a) Escherichia coli. b) Salmonella sp.	Ausente Ausente	N/P N/P

N/P = NO PROCEDE

**RESULTADOS.****CUADRO No. 48 CÉDULA DE ESTABILIDAD ACELERADA PARA CLORHIDRATO DE OXIBUTININA JARABE LOTE P-OXI-J-02 CON LUZ BLANCA.**

ESPECIFICACIONES	TIEMPO DE MUESTREO	
	T-0 Inicial	T-3 90 Días
1.- <b>PRESENTACION:</b> Caja con frasco etiquetado conteniendo 60 ml.	CUMPLE	CUMPLE
2.- <b>DESCRIPCION:</b> Líquido ligeramente viscoso de olor y sabor limón, transparente, libre de partículas extrañas, de color verde azulado.	CUMPLE	CUMPLE
3.- <b>CONTENIDO MEDIO:</b> 60 ml/Fco.	61.3 ml/fco.	61.8 ml/fco.
4.- <b>VARIACION DE VOLUMEN:</b> De 60 a 62 ml/fco. (100-103%).	61-62 ml/fco. ( 101.6-103.0%)	60-62 ml/fco. ( 100.0-103.0%)
5.- <b>pH:</b> De 3 a 4	3.22	3.58
6.- <b>ENSAYO DE IDENTIDAD:</b> a) CCF	CUMPLE	CUMPLE
7.- <b>VALORACION:</b> Clorhidrato de oxibutinina: De 90 a 110 mg/100 ml (90-110%).	99.04 mg/100 ml (99.04%)	98.10 mg/100 ml. (98.10%)
8.- <b>LIMITES MICROBIANOS:</b> Mesofilos aerobios: No más de 100 col/ml. Hongos y levaduras: No más de 10 col/ml.	-10 col/ml -10 col/ml	N/P N/P
9.- <b>IDENTIFICACION DE PATOGENOS:</b> a) Escherichia coli. b) Salmonella sp.	Ausente Ausente	N/P N/P

N/P = NO PROCEDE

RESULTADOS.

CUADRO No. 49 CÉDULA DE ESTABILIDAD ACELERADA PARA CLORHIDRATO DE OXIBUTININA JARABE LOTE P-OXI-J-03 CON LUZ BLANCA.

ESPECIFICACIONES	TIEMPO DE MUESTREO	
	T-0 Inicial	T-3 90 Días
1.- <b>PRESENTACION:</b> Caja con frasco etiquetado conteniendo 60 ml.	CUMPLE	CUMPLE
2.- <b>DESCRIPCION:</b> Líquido ligeramente viscoso de olor y sabor limón, transparente, libre de partículas extrañas, de color verde azulado.	CUMPLE	CUMPLE
3.- <b>CONTENIDO MEDIO:</b> 60 ml/Fco.	61.3 ml/fco.	61.8 ml/fco.
4.- <b>VARIACION DE VOLUMEN:</b> De 60 a 62 ml/fco. (100-103%).	61-62 ml/fco. (101.6-103.3%)	60-62 ml/fco. (100.0-103.0%)
5.- <b>pH:</b> De 3 a 4	3.27	3.57
6.- <b>ENSAYO DE IDENTIDAD:</b> a) CCF	CUMPLE	CUMPLE
7.- <b>VALORACION:</b> Clorhidrato de oxibutinina: De 90 a 110 mg/100 ml (90-110%).	99.34 mg/100 ml (99.34%)	97.12 mg/100 ml. (97.12%)
8.- <b>LIMITES MICROBIANOS:</b> Mesofilos aerobios: No más de 100 col/ml. Hongos y levaduras: No más de 10 col/ml.	-10 col/ml -10 col/ml	N/P N/P
9.- <b>IDENTIFICACION DE PATOGENOS:</b> a) Escherichia coli. b) Salmonella sp.	Ausente Ausente	N/P N/P

N/P = NO PROCEDE

**RESULTADOS.****CUADRO No. 50 RESULTADOS DE VALORES DE pH PARA LOS TRES LOTES DE CLORHIDRATO DE OXIBUTININA JARABE SOMETIDOS A ESTABILIDAD ACCELERADA.**

TIEMPO DE MUESTREO (días)	LOTE	CONDICIONES			
		30°C ± 2°C	40°C ± 2°C	LUZ BLANCA	TEMP. AMBIENTE
30	P-OXI-J-01		3.21		
	P-OXI-J-02		3.27		
	P-OXI-J-03		3.30		
60	P-OXI-J-01		3.02		
	P-OXI-J-02		3.05		
	P-OXI-J-03		3.10		
90	P-OXI-J-01	3.50	3.00	3.58	3.48
	P-OXI-J-02	3.51	3.01	3.58	3.48
	P-OXI-J-03	3.50	3.01	3.57	3.48

**Valores Iniciales**

LOTE	pH
P-OXI-J-01	3.23
P-OXI-J-02	3.22
P-OXI-J-03	3.22

RESULTADOS.

CUADRO No. 51 RESULTADOS DE LA VALORACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO PARA LOS TRES LOTES DE CLORHIDRATO DE OXIBUTININA JARABE SOMETIDOS A ESTABILIDAD ACELERADA.

TIEMPO DE MUESTREO	No. de LOTE	INICIAL %	CONDICIONES			
			30°C	40°C	LUZ BLANCA	TEMP. AMBIENTE
1 MES	P-OXI-J-01	99.58		99.52		
	P-OXI-J-02	99.04		99.69		
	P-OXI-J-03	99.34		99.60		
2 MES	P-OXI-J-01	99.58		100.64		
	P-OXI-J-02	99.04		100.48		
	P-OXI-J-03	99.34		100.78		
3 MES	P-OXI-J-01	99.58	103.00	103.90	98.14	100.48
	P-OXI-J-02	99.04	102.42	102.52	98.10	99.92
	P-OXI-J-03	99.34	102.87	103.52	97.12	99.90

CUADRO No. 52 RESULTADOS PROMEDIO DE LA VALORACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO PARA LOS TRES LOTES DE CLORHIDRATO DE OXIBUTININA JARABE SOMETIDOS A ESTABILIDAD ACELERADA.

TIEMPO DE MUESTREO	CONDICION			
	30°C	40°C	LUZ BLANCA	TEMP. AMBIENTE
1 MES		$\bar{X} = 99.60\% \text{ CV} = 0.08\%$		
2 MES		$\bar{X} = 100.63\% \text{ C.V.} = 0.14\%$		
3 MES	$\bar{X} = 102.76\% \text{ C.V.} = 0.29\%$	$\bar{X} = 103.31\% \text{ CV} = 0.68\%$	$\bar{X} = 97.78\% \text{ CV} = 0.59\%$	$\bar{X} = 100.10\% \text{ CV} = 0.32\%$



RESULTADOS.

---

Esta prueba se aplicó únicamente a temperatura ambiente a tiempo 0 (inicial) y a los 90 días (t-3).

CUADRO No. 53 LIMITES MICROBIANOS DE LOS TRES LOTES DE CLORHIDRATO DE OXIBUTININA JARABE SOMETIDOS A ESTABILIDAD ACELERADA A TEMPERATURA AMBIENTE.

NUMERO DE LOTE	CONDICIONES T.A.					
	INICIAL			90 DIAS		
	MESOFILICOS AEROBIOS UFC/ml	HONGOS Y LEVADURAS UFC/ml	MICROORG. OBJETABLES	MESOFILICOS AEROBIOS UFC/ml	HONGOS Y LEVADURAS UFC/ml	MICROORG. OBJETABLES
P-OXI-J-01	-10UFC/ml	-10UFC/ml	AUSENTE	-10UFC/ml	-10UFC/ml	AUSENTE
P-OXI-J-02	-10UFC/ml	-10UFC/ml	AUSENTE	-10UFC/ml	-10UFC/ml	AUSENTE
P-OXI-J-03	-10UFC/ml	-10UFC/ml	AUSENTE	-10UFC/ml	-10UFC/ml	AUSENTE

(H,IJ) Los datos presentados en esta sección de resultados fueron enviados a la SSA de acuerdo al formato número SSA-03-004-A para iniciar los tramites correspondientes a la obtención de registro. (VER ANEXOS TRES Y CUATRO)

## 7. ANÁLISIS DE RESULTADOS.

Durante el análisis del Clorhidrato de Oxibutinina como materia prima se demostró que el activo cumplía con las especificaciones establecidas en la farmacopea, por medio de pruebas tales como descripción, solubilidad, punto de fusión, pureza cromatográfica y valoración se confirmó la identidad del principio activo por lo que se consideró una materia prima segura para la fabricación de lotes piloto (**ver cuadro 11**).

Por otro lado en las pruebas de estabilidad y degradación del principio activo, se observó que el Clorhidrato de Oxibutinina presenta un ligero cambio en el color de la solución, de color blanco transparente a un tono amarillo ligero, sin embargo al realizar una evaluación cualitativa por cromatografía en capa fina no se observaron manchas que pudieran corresponder a impurezas, además los RFS de la sustancia de referencia y las muestras problema fueron similares, en medio acuoso el principio activo es totalmente estable a 60°C.

Los estudios de preformulación nos demostraron (**cuadro 14**) que el agente edulcorante no presenta degradación en polvo ni en solución, por otro lado, los conservadores evaluados (**cuadro 15**) demuestran que el principio activo es compatible con el metilparabeno y propilparabeno en polvo y solución, sin embargo el ácido benzoico solo es estable en polvo, en solución este conservador presentó manchas degradativas observadas por medio de cromatografía en capa fina por lo cual se eliminó como posible conservador a utilizar en la obtención de la fórmula final, el benzoato de sodio también presentó cambio químico tanto en polvo como en solución por lo que también se descartó su uso para estudios posteriores.

Los coosolventes utilizados son compatibles con el principio activo a excepción del sorbitol el cual demostró degradación desde la segunda semana del estudio (**cuadro 16**).

Por otro lado tres de los saborizantes estudiados (**cuadro 17**) resultaron compatibles con el principio activo (limón, titufruti y frambuesa), el sabor menta demostró cambio químico desde la primera semana de iniciado el estudio, en cuanto a los colorantes (**cuadro 18**) se probaron tres, en este caso todos resultaron compatibles con el principio activo tanto en polvo como en solución.

En el **cuadro 19** se muestran algunas pruebas sensoriales que se realizaron para la selección del sabor, en esta se usaron los tres saborizantes que resultaron compatibles con el principio activo según las pruebas de formulación se emplearon cuatro concentraciones de acuerdo a las recomendaciones especificadas por el proveedor determinando de esta forma cual de los excipientes daría un sabor más agradable, los resultados obtenidos nos demostraron que el saborizante más recomendable a utilizar era el sabor limón ya que este otorga a la forma farmacéutica un sabor agradable dentro de un rango amplio de concentración, el sabor frambuesa y titufruti presentan un sabor poco desagradable, pruebas similares para la selección del agente edulcorante y colorante se observan en los **cuadros 20 y 21**.

Para la obtención de las formulaciones finales y de acuerdo a las pruebas realizadas en los estudios de formulación se seleccionaron las mezclas (principio activo-excipiente) que fueran compatibles con el Clorhidrato de Oxibutinina provando las concentraciones recomendadas en la literatura, también se tomo en cuenta las pruebas sensoriales reportadas, de esta forma se obtuvieron dos formulas tentativas cuya única diferencia es el empleo de un distinto coosolvente (**cuadro 23**), ambas formulas se sometieron a un estudio de estabilidad durante un mes a 60°C, luz blanca y temperatura ambiente evaluando semanalmente por cromatografía en capa fina la degradación del activo, como se puede observar en los **cuadros 23,24,25,26,27 y 28**, ambas fórmulas son estables, sin embargo se seleccionó la fórmula número uno para iniciar el estudio de estabilidad acelerada debido a que la glicerina es el coosolvente de uso más común el laboratorio en el que se realizó el desarrollo farmacéutico además que es una materia prima más económica que el propilenglicol utilizado en la fórmula número dos.

Los parámetros de control que se utilizaron para evaluar la estabilidad de los lotes piloto fueron establecidos con base en la farmacopea de los Estados Unidos, los resultados del estudio de estabilidad acelerada demuestran que la fórmula es estable en frasco PAD blancos securitainer con tapa PAD ya que no hay variación significativa en los parámetros examinados (ver cuadro 51,52,53y 54).

El cuadro 15 muestra los resultados obtenidos en la valoración del principio activo, en ellos observamos que a temperaturas altas (30 y 40°C) el Clorhidrato de Oxibutinina después de tres meses de estudio aumenta su concentración y a temperatura ambiente se mantiene constante la concentración con respecto a la valoración inicial, este incremento en la concentración del principio activo se atribuye a una posible evaporación del agua dentro de la forma farmacéutica, sin embargo sería necesario realizar estudios que confirmen este comportamiento, bajo luz blanca el principio activo disminuye su concentración por lo que se recomienda que el producto se acondicione en un material de empaque que proteja al activo de forma adecuada.

Por otro lado y de acuerdo a los resultados obtenidos en la validación del método analítico, podemos decir que la técnica de análisis es lineal, precisa, exacta y reproducible y que se puede utilizar como una técnica de laboratorio para la liberación de lotes comerciales sin embargo la muestra no resultó ser estable a refrigeración ni a temperatura ambiente (ver cuadro 29-37).

## 8. CONCLUSIONES.

En base a los resultados obtenidos durante el estudio experimental se concluye lo siguiente:

- **E**l principio activo (Clorhidrato de Oxibutinina) empleado en la fabricación de los lote piloto, se encontró dentro de las especificaciones mencionadas en la Farmacopea de los Estados Unidos, USP 24 NF19, por lo que se aprobó para su empleo.
- **E**l principio activo resultó de acuerdo al estudio de preformulación ser estable a la luz blanca, temperatura ambiente y 60°C en polvo, además de no presentar degradación en medio ácido, básico ni en medio acuoso a 60°C.
- **S**e encontraron los excipientes adecuados y compatibles con el principio activo.
- **S**e obtuvieron dos fórmulas tentativas, las cuales se almacenaron durante un mes a 60°C, temperatura ambiente y luz blanca.
- **L**as fórmulas propuestas conservaron sus características físicas y químicas satisfactoriamente.
- **S**e seleccionó la fórmula número uno para iniciar el estudio de estabilidad acelerada debido a que el coosolvente utilizado en ella es de uso más frecuente en el laboratorio además de que es más económico.
- **L**os resultados del estudio de estabilidad acelerada demostraron que los lotes del jarabe de Clorhidrato de Oxibutinina fabricados se encuentran dentro de las especificaciones indicadas en la farmacopea de los Estados Unidos por lo que se considero estable física, química y microbiológicamente, asignándole 24 meses como periodo de caducidad.

## CONCLUSIONES.

---

- **L**a validación del método analítico demuestra que es específico, lineal exacto y preciso, por lo que puede emplearse como análisis de rutina en la liberación de lotes por el departamento de control de calidad.
- **L**a fórmula sometida a estabilidad no presenta interacción con el material de empaque empleado.
- **S**e obtuvo el registro No. 010M2003 otorgado por SSA para la comercialización de este producto con el nombre comercial de INPRAX F.F jarabe. (**VER ANEXO CUATRO**)

## 9. SUGERENCIAS.

- **S**ometer el producto a estabilidad a largo plazo para poder confirmar y extender el periodo de caducidad otorgado por SSA.
- **E**valuar otras técnicas de análisis para cuantificar el Clorhidrato de Oxibutinina debido a que la técnica empleada y validada en este estudio es cara peligrosa y el tiempo de análisis es largo.
- **E**valuar la estabilidad del producto a temperaturas menores a loa 15°C, así se tendrá una visión más amplia de la estabilidad del activo a temperaturas menores a la ambiental.
- **E**valuar otros materiales de empaque (vidrio).

## 10. BIBLIOGRAFÍAS.

### REFERENCIAS CITADAS.

- 1.- Roman F. "Innovación y desarrollo farmacéutico", Asociación Mexicana, México, 1999, pp. 35,38,83-87.
- 2.- Orozco J.T. "Metodología documental para investigaciones en ciencias de la salud", Ciencia y cultura, México, 1983, pp. 18,19.
- 3.- Poole JW. "Preformulación", Manual de FMC, 1982.
- 4.- Remington. "Farmacia", 17ed, Medica Panamericana, México, 1990, pp. 1735.
- 5.- Macek T. "Remington's Pharmaceutical Science", 15ed, 1999, pp. 2004-2006.
- 6.- Carstesen D. "Drug Stability Principles and Practices" Revised and expanded, 2ed, USA. 2002, pp.1785-1896.
- 7.- Secretaria de Salud. "Conclusiones de las mesas redondas sobre requisitos mínimos para las pruebas de estabilidad de medicamentos". Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, pp. 26-28.
- 8.- Curso "Estabilidad de medicamentos", Ponente: Alejandro Alcantara. 1999.
- 9.- Secretaria de Salud. " Norma Oficial Mexicana NOM 073-SSA1-1993", Estabilidad de medicamentos, pp. 59-66.
- 10.- Swarbrick J. "Enciclopedia of pharmaceutical technology", Marcel Decker Inc. USA, 1994, pp. 41.
- 11.- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 6ed, México, Secretaria de Salud, 1985, pp. 16-18.
- 12.- Helman J. "Farmacotecnia", 2ed, Continental, México, 1982, pp. 2419,2420,2223,1808-1820.



## BIBLIOGRAFIA.

---

- 13.- Goodman and Gilman's. "The pharmacological basis of therapeutics", McGraw-Hill, USA, 1999, pp. 1265-1273.
- 14.- Liburukia H. "Incontinencia urinaria, Información Farmacoterapéutica de la Comarca", 1999, 7(7): pp 36-8.
- 15.- The Index Merck, 12ed, Merck Co. Inc. USA, 1996, pp. 6907.
- 16.- Martindale. "The Extrapharmacopeia", The pharmaceuticals press, 29ed, London, 1989, p.p 540.
- 17.- Farmacopea de los Estados Unidos (USP), 24ed, NF19, 2002, pp 1232-1333.
- 18.- Información técnica. "Productos Klonal Laboratorios", Oxyurin (Oxibutinina).
- 19.- Diccionario de Especialidades Farmacéuticas" (PLM), 49ed, 2002, pp. 1412-1415.
- 20.- USP. "Material Safety Data Sheet", Oxybutynin Chloride, 2002.
- 21.- Ley General de Salud, Sista, México, 1992, pp. 47-48.
- 22.- Ley General de Salud, "Códigos y leyes", Porrúa, México, 2000, pp. 180-187.
- 23.- Hadbook of Pharmaceutical Excipients. American Pharmaceutical Association, 2ed, Great Britain, 1999, pp. 7,8,9,220-222,340-344,450-453.
- 24.- Marvin M. "An Extended Release Formulation of Oxybutynin Chloride for Treatment of Overactive Urinary Bladder", Clinical Therapeutics, 1999, 21(4): 634-42.
- 25.- Paul E. Luner. "Preformulation Studies on the s-Isomer of Oxybutynin Hydrochloride, on improved Chemical Entity", Drug Development and Industrial Pharmacy, 2001, 24(4): 321-29.
- 26.- Akira Kamada, "Stability of p-Hidroxybenzoic Acid Esters in a Acidic Medium". Chemical Pharmaceutical Bulletin, 1973, 21(9): 2073-76.

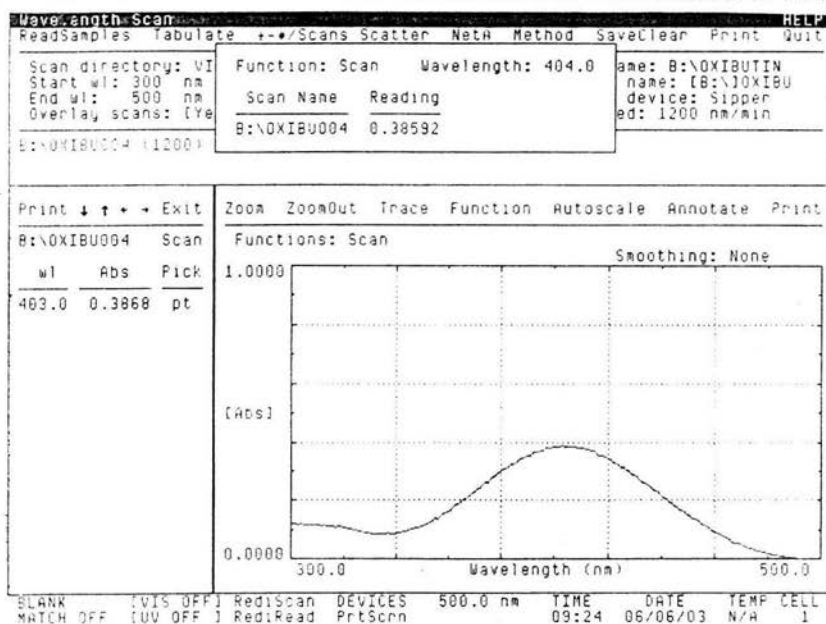
## BIBLIOGRAFIA

---

- 27.- Secretaria de Salud. "Conclusiones de las mesas redondas sobre requisitos minimos para las pruebas de estabilidad para materias primas", Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, pp. 26-28.
- 28.- Valadez M, Olvera G. "Estabilidad de Medicamentos", Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, 1969, pp. 19-27.
- 29.- Kennon LI. " Use of models in determining chemical phramaceutical stability " Jpharma Sci., 53, 815, 1965.

## 11. ANEXOS.

### "UNO" ESPECTRO DEL PRINCIPIO ACTIVO CLORHIDRATO DE OXIBUTININA.



# "DOS" ORDEN DE FABRICACIÓN.

DEGORT'S CHEMICAL, S.A. DE C.V.

**ORDEN DE SURTIDO DE MATERIA PRIMA.**

PESO      mg		P R O D U C T O				O.P. <input style="width:50px;" type="text"/>	
CANTIDAD EN KILOGRAMOS		F.F. TABLETAS				LOTE: <input style="width:50px;" type="text"/>	
CANTIDAD TABLETAS							

CLAVE	FORME TAB.	L.	FORME LOTE SID.	U.	DESCRIPCION M.P.	Nº ANALISIS	AJUSTE	TOTAL EMPLEADO	PENADO POR:	VERIFICADO POR:

AUTORIZO SURTIDO: \_\_\_\_\_

DESVIACIONES: \_\_\_\_\_ OBSERVACIONES: \_\_\_\_\_

ELABORO COOR. GRAL.  Q.F.B.M. VALENZUELA	REVISOR C. DE C.  Q.F.B. R. G. RAMOS G.	REVISOR PRODUCCION  IQ. JL. DIAZ R.	AUTORIZO RESP. SANIT.  Q.F.B. L. ARREOLA V.	VIGENCIA A PARTIR DE:  2001
--	---	---	---	-----------------------------------

# "TRES" FORMATO PARA SOLICITUD DE REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS.



SECRETARÍA DE SALUD  
SUBSECRETARÍA DE REGULACIÓN Y FOMENTO SANITARIO  
DIRECCIÓN GENERAL DE INSUMOS PARA LA SALUD

ANTES DE LLENAR ESTE FORMATO LEA CUIDADOSAMENTE EL INSTRUCTIVO ADJUNTO

**SSA-03-004-A SOLICITUD DE REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS**

LENEN EN UN ÚNICO MODELO, LEJEROS Y MANUSCRITO

**1.- DATOS DEL PROPIETARIO O RAZÓN SOCIAL**

NOMBRE COMERCIAL		
CALLE		
CÓDIGO POSTAL		
MUNICIPIO		
ESTADO		
CÓDIGO NACIONAL		
CÓDIGO FEDERAL		
TELÉFONOS Y FAX		
CORREO ELECTRÓNICO		

NOMBRE DEL PRODUCTO	
PRESENTACIÓN	
CÓDIGO NACIONAL	
CÓDIGO FEDERAL	

**1.1.- NOMBRE DEL REPRESENTANTE LEGAL**

NOMBRE COMPLETO	
DENOMINACIÓN SOCIAL	
NOMBRE JEFE DE	
FARMACIA/CLÍNICA	

**1.2.- MARQUE LA OPCIÓN DEL MEDICAMENTO A REGISTRAR**

ALOPÁTICO	<input type="checkbox"/>	BOMBIEDICAMENTOS	<input type="checkbox"/>	MONOFARMACOS	<input type="checkbox"/>	VACUNAS	<input type="checkbox"/>
ALIMENTACION ENTERA	<input type="checkbox"/>	HOMEOPATICO	<input type="checkbox"/>	POLIFARMACOS	<input type="checkbox"/>	DIAGNOSTICOS	<input type="checkbox"/>
ALIMENTACION ORAL	<input type="checkbox"/>	HERBOLARIO	<input type="checkbox"/>			DIAGNOSTICOS (INSTRUMENTOS)	<input type="checkbox"/>
VACUNAS	<input type="checkbox"/>	VITAMINICO	<input type="checkbox"/>				
HEMOCERNADOS	<input type="checkbox"/>						

FIRMA DEL PROPIETARIO O DEL SU REPRESENTANTE LEGAL

NOMBRE Y FIRMA DEL REPRESENTANTE SANITARIO DEL ESTABLECIMIENTO

PARA CUALQUIER ACLARACION, DUDA O COMENTARIO CON RESPECTO A ESTE FORMATO, DEBE LLAMAR AL SISTEMA DE ATENCION TELEFONICA A LA CIUDADANA (SACTEL) A LOS TELÉFONOS 3480 2000 EN EL D.F. Y ÁREA METROPOLITANA DEL INTERIOR DE LA REPUBLICA EN LICENCIADO PARA EL REGISTRO AL BIODIVERSIDAD O DE LOS ESTADOS UNIDOS Y CAMADA AL 18883342372 O AL TELÉFONO 3334700 DE LA SUBSECRETARÍA DE REGULACIÓN Y FOMENTO SANITARIO EN LA CIUDAD DE MÉXICO, DISTRITO FEDERAL.



2. FORMATO SE PRESENTA EN ORIGINAL EN CASO QUE EL INTERESADO RESUELA COMO DEBERÁ ANEXARLA PARA EL ALUCE CORRESPONDIENTE

SSA-03-004-A

2.- COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA DEL MEDICAMENTO

2.1.- FORMULA

(FARMACOS ACTIVOS)

	NOMBRES GENERICOS *	CANTIDAD, SI O POTENCIA ** DE LAS PRESENTACIONES
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		
11		
12		
13		
14		
15		
16		
17		
18		
19		
20		
	ADITIVOS ***	
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		
11		
12		
13		
14		
15		
16		
17		
18		
19		
20		

\* UTILICE LA DENOMINACION COMUN INTERNACIONAL (DCCI) EN ESPAÑOL, APROBADA POR LA OMS PUBLICADA EN LAS LISTAS OFICIALES. EN EL CASO DE NO EXISTIR ESTA DENOMINACION SIRVASE ANOTAR EL NOMBRE QUIMICO CONDENSADO. EN ESTE CASO LA OMS DETERMINARA POSTERIORMENTE LA DENOMINACION DEFINITIVA.

\*\* EN LAS COLUMNAS DE CANTIDAD UTILICE EL SISTEMA INTERNACIONAL DE UNIDADES (SI). SE TRATA DE UNIDADES BIOLÓGICAS, ESPECIFIQUE ESTAS.

\*\*\* NO UTILICE MARCAS COMERCIALES PARA IDENTIFICAR A LOS ADITIVOS. USE NOMBRES QUÍMICOS COMUNES.



<b>3.- ENVASE PRIMARIO</b>		
MATERIAL Y ESPECIFICACIONES		
CAPACIDAD		
<b>4.- ENVASE SECUNDARIO</b>		
MATERIAL		
CAPACIDAD		
<b>5.- IDENTIFICACION DE LA (S) PRESENTACION (ES) DEL MEDICAMENTO</b>		
PRODUCTO PARA		
SECTOR SALUD <input type="checkbox"/>	VENTA - EXPORTACION <input type="checkbox"/>	3.- CLAVE DEL CNMS <input style="width: 50px;" type="text"/>
VENTA EN EL PAIS <input type="checkbox"/>	EXCLUSIVA EXPORTACION <input type="checkbox"/>	<input style="width: 50px;" type="text"/>
<b>6.- INDICACIONES TERAPEUTICAS.</b>		
1.-		
2.-		
3.-		
4.-		
5.-		



7.- CONTRAINDICACIONES

8.- EFECTOS

8.- REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

8.- USO EN EL EMBARAZO Y LACTANCIA

8.2.- NOMBRE Y DOMICILIO DEL FABRICANTE EN CASO DE SER IMPORTADO O DE MAQUILA NACIONAL.

9.- TOXICIDAD AGUDA Y CRONICA (ANTIDOTOS EN SU CASO);

10.- INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y/O ALIMENTARIAS

11.- LEYENDAS DE ADVERTENCIA Y PRECAUCIONES

ESTE DATO PODRA FIGURAR POR SEPARADO EN UN INSTRUCTIVO QUE SE ANEXE A ESTA SOLICITUD

EN LOS ESPACIOS VACIANTES ADIEMBRE UN ANEXO HACIENDO REFERENCIA AL NUMERO DE REGISTRO CORRESPONDIENTE

## 12.- DOCUMENTOS ANEXOS

Los documentos no deberán presentar alteraciones, raspaduras o enmendaduras.

1. Presentar solicitud en el formato oficial debidamente requerido, anejando los siguientes documentos según sea el caso
2. Para todos los medicamentos
  - 2.1 Copia de la licencia sanitaria vigente
  - 2.2 Copia del aviso o, en su caso, de la autorización de responsable sanitario
3. Para medicamentos alopatícos, vacunas y hemoderivados
  - 3.1 La información técnica y científica que demuestre la identidad y pureza de sus componentes
    - 3.1.1 Para las materias primas
      - 3.1.1.1 Monografía de la materia prima y sus referencias bibliográficas
      - 3.1.1.2 Métodos de Control, su validación y referencias bibliográficas
      - 3.1.1.3 Certificados de análisis realizados en el laboratorio, espectros o cromatogramas obtenidos
    - 3.1.2 Del producto terminado
      - 3.1.2.1 Monografía y sus referencias bibliográficas
      - 3.1.2.2 Métodos de Control, su validación y referencias bibliográficas
      - 3.1.2.3 Certificados de análisis realizados en el laboratorio, espectros o cromatogramas obtenidos
      - 3.1.2.4 Copia de las ordenes de producción de los lotes utilizados para las pruebas de estabilidad
    - 3.1.3 De los materiales de envase
      - 3.1.3.1 Descripción y capacidad de los materiales de envase primario y secundario
      - 3.1.3.2 Pruebas de atoxicidad del envase primario en caso de ser de plástico
    - 3.1.4 Prueba de hermeticidad del producto terminado en el envase primario, resultados y referencia bibliográfica
    - 3.1.5 La información técnica y científica que demuestre la estabilidad del producto terminado conforme a las Normas Oficiales Mexicanas correspondientes o las normas del país de origen
    - 3.1.6 La eficacia terapéutica y seguridad de acuerdo con la información científica publicada en revistas de prestigio y referencias bibliográficas
    - 3.1.7 La información para prescribir en sus versiones amplia y reducida
    - 3.1.8 El proyecto de etiqueta para envases primario y/o secundario conforme a la Norma Oficial Mexicana correspondiente
  - 3.2 Para medicamentos alopatícos, vacunas y hemoderivados de fabricación extranjera, además de lo anterior
    - 3.2.1 Original del certificado de libre venta expedido por la autoridad sanitaria del país de origen
    - 3.2.2 Original del Certificado de que la empresa cuenta con el permiso para fabricar medicamentos, expedido por la autoridad correspondiente del país de origen
    - 3.2.3 Original del Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación expedido por la autoridad correspondiente del país de origen
    - 3.2.4 Original de la Carta de Representación, autenticada por el procedimiento legal que exista en el país de origen, en español o en otro idioma, con su respectiva traducción al español realizada por perito traductor, cuando el laboratorio que lo fabrica en el extranjero no sea filial o casa matriz del laboratorio solicitante del registro sanitario
4. Para fórmulas para alimentación enteral especializada
  - 4.1 Descripción del producto
  - 4.2 Fórmula cuantitativa
  - 4.3 Proyecto de etiqueta con leyendas precautorias y condiciones de manejo, conservación y almacenamiento
  - 4.4 Instructivo de uso, en su caso
  - 4.5 Pruebas de estabilidad
  - 4.6 Original del certificado de análisis de materias primas y producto terminado, sus métodos de control y referencias bibliográficas
  - 4.7 Especificaciones de producto terminado
  - 4.8 Original del certificado de libre venta emitido por la autoridad sanitaria u organismo competente del país de origen, si el producto es de importación
  - 4.9 Original de la carta de representación del producto, en su caso, autenticada por el procedimiento legal que exista en el país de origen, en español o en otro idioma, con su respectiva traducción al español realizada por perito traductor
5. Para Biomedicamentos
  - 5.1 Monografía del biotérmico, composición y fórmula
  - 5.2 Origen e historia del banco celular maestro, el gen, la construcción del sistema de expresión vector-hospedero para la proteína de interés y la caracterización relevante del genotipo y fenotipo
  - 5.3 Resumen del proceso de fabricación: capa o línea celular, fermentación, separación y purificación
  - 5.4 Métodos analíticos: físicos, químicos y biológicos
  - 5.5 La validación del proveedor de acuerdo con buenas prácticas de fabricación, que el producto cumple con las especificaciones predefinidas.
  - 5.6 Monografía del medicamento: forma farmacéutica, especificaciones cualitativas y cuantitativas
  - 5.7 Proceso de fabricación: formulación, llenado y acondicionamiento
  - 5.8 Proyectos, en su caso, de etiqueta y del instructivo correspondiente, así como las especificaciones de los envases primario y secundario
  - 5.9 Estudios in-vitro o clínicos que señale la Secretaría.
6. Para medicamentos herbóleos de fabricación nacional
  - 6.1 La información técnica y científica que demuestre la identidad y pureza de sus componentes de acuerdo con lo que establezcan las Farmacopeas especiales, o en su defecto, las fuentes de información científica internacional
    - 6.1.1 Certificado de análisis de las materias primas, justificando la presencia de aditivos, en su caso
    - 6.1.2 Certificado de análisis del producto terminado
    - 6.1.3 Descripción del envase primario y secundario
    - 6.1.4 Método de identificación del principio o principios activos
  - 6.2 La información técnica y científica que demuestre la estabilidad del producto terminado
  - 6.3 Identificación taxonómica de las plantas utilizadas
  - 6.4 Indicaciones terapéuticas.

Concepto	Deberá señalar
Localidad	Localidad en donde radica el propietario o razón social
Entidad Federativa	Entidad Federativa en donde radica el propietario o razón social
11.- Nombre del Representante Legal	El nombre completo del representante legal
Denominación Comercial	El nombre comercial del producto a registrar
Nombre Genérico	El nombre genérico del producto a registrar
Forma Farmacéutica	La presentación del producto y la vía de administración
12.- Medicamento a registrar	Indicar con una "X" el tipo de medicamento que desea registrar
Firma del propietario o de su representante legal	Sin abreviaturas, la firma autógrafa del propietario de la compañía o de su representante legal, mismo que deberá presentar en poder notarial que lo acredite como tal y mostrar la identificación oficial con fotografía
Nombre y Firma del Responsable Sanitario del Establecimiento	Sin abreviaturas, el nombre y la firma autógrafa del responsable sanitario del establecimiento
Licencia Sanitaria N°	El número de autorización señalado por esta Dirección General a la agencia sanitaria con que opera el establecimiento
Responsable Sanitario N°	El número que se otorga a la autorización, o en su caso, el año de inscripción sanitaria correspondiente
<b>2.- COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA DEL MEDICAMENTO</b>	
<b>A.- Formas (Formas Activas)</b>	
	Los nombres genéricos y además con cantidad o potencia de las presentaciones.
<b>B.- Materiales Primarios usados en la elaboración del producto y su referencia bibliográfica de su monografía</b>	
	Nombre comercial o químico de cada uno de los materiales primarios que intervienen en la elaboración del producto y anotar la referencia bibliográfica
<b>3.- ENVASE PRIMARIO</b>	
	El material con que está hecho el envase, así como sus especificaciones y capacidad
<b>4.- ENVASE SECUNDARIO</b>	
	El material con que está hecho y su capacidad
<b>5.- IDENTIFICACIÓN DE LA PRESENTACIÓN DEL MEDICAMENTO</b>	
	Marcar con una "X" el tipo de presentación del medicamento
<b>6.- INDICACIONES TERAPÉUTICAS</b>	
	La acción del producto en orden decreciente en importancia
<b>7.- CONTRAINDICACIONES</b>	
	En orden de importancia las contraindicaciones del medicamento
<b>8.- REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS</b>	
<b>Dosis</b>	
	Indicar la dosis, presión de medicamento
<b>Uso en el embarazo y lactancia</b>	
	Las reacciones que pueden ocasionar ciertos componentes de la fórmula en su caso, mencionar las medidas para combatirlas
<b>Uso en el embarazo y lactancia</b>	
	Indicar si debe o no usarse en el embarazo y la lactancia
<b>Nombre y domicilio del fabricante en caso de ser importado o de maquila nacional</b>	
	El nombre y domicilio completos y sin abreviaturas del fabricante e indicar si se trata de maquila nacional o si es importado
<b>9.- TOXICIDAD AGUDA Y CRÓNICA (ANTIDOTOS EN SU CASO)</b>	
	La dosis que puede ocasionar toxicidad y cuáles son los síntomas, así como mencionar qué hacer en caso de intoxicación
<b>10.- INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y/O ALIMENTARIAS</b>	
	Si la mezcla con otro medicamento, alimento o bebida puede ocasionar toxicidad y qué hacer en su caso, dar indicaciones de su uso
<b>11.- LEYENDAS DE ADVERTENCIA Y PRECAUCIONES</b>	
	Describir claramente las leyendas de advertencia y precauciones del medicamento
<b>CONSIDERACIONES GENERALES</b>	
ESTE FORMATO ES DE LIBRE REPRODUCCIÓN EN HOJA BLANCA TAMAÑO CARTA Y EN PAPEL BOND	
ULTIMA FECHA DE AUTORIZACIÓN DEL FORMATO POR PARTE DE LA SUBSECRETARÍA DE REGULACIÓN Y FOMENTO SANITARIO: 06-IV-1999	
ULTIMA FECHA DE AUTORIZACIÓN DEL FORMATO POR PARTE DE LA UNIDAD DE DESREGULACIÓN ECONOMICA: 06-IV-1999	

65	Proyectos de etiqueta.
66	Instructivo para su uso.
67	Descripción del proceso de fabricación del medicamento por registrar.
68	Información para prescribir en sus versiones amplia y reducida.
69	Para medicamentos herbales de fabricación extranjera, además de lo anterior:
69.1	Original del certificado de libre venta expedido por la autoridad competente del país de origen.
69.2	Original del certificado de análisis emitido por el fabricante del medicamento, en papel membretado y avalado por los responsables sanitarios de las empresas extranjera y nacional.
69.3	Original de la Carta de Representación del fabricante autenticada por el procedimiento legal que exista en el país de origen, en español o en otro idioma con su respectiva traducción al español por perito traductor, cuando el laboratorio que lo fabrica en el extranjero no sea filial o casa matriz del laboratorio solicitante del registro sanitario.
7	Para medicamentos homeopáticos de fabricación nacional:
7.1	La información técnica y científica que demuestre:
7.1.1	La identidad y pureza de sus componentes de acuerdo a lo que establece la Farmacopea Homeopática de los Estados Unidos Mexicanos y sus suplementos, o en su defecto, las Farmacopeas Homeopáticas de otros países o fuentes de información científica internacional.
7.1.2	La estabilidad del producto terminado conforme a la Norma Oficial Mexicana correspondiente.
7.2	Indicaciones terapéuticas.
7.3	Proyectos de etiqueta.
7.4	Patogenia de principios activos.
7.5	Instructivo para su uso, en su caso.
7.6	Descripción del proceso de fabricación del medicamento.
7.7	Texto de la versión amplia y reducida de la información para prescribir en el caso de los medicamentos a lo que se refieren las fracciones I a IV del artículo 226 de la Ley General de Salud.
7.8	Para medicamentos homeopáticos de fabricación extranjera además de lo anterior:
7.8.1	Original del certificado de libre venta expedido por la autoridad competente del país de origen.
7.8.2	Original del certificado de análisis emitido por el fabricante del medicamento, en papel membretado y avalado por los responsables sanitarios de las empresas extranjera y nacional.
7.8.3	Original de la Carta de Representación del fabricante autenticada por el procedimiento legal que exista en el país de origen, en español o en otro idioma, con su respectiva traducción al español por perito traductor, cuando el laboratorio que lo fabrica en el extranjero no sea filial o casa matriz del laboratorio solicitante del registro sanitario.
8	Para medicamentos vitamínicos de fabricación nacional:
8.1	Monografía del producto terminado con métodos de control cualitativo y cuantitativo de todos los componentes.
8.2	Condiciones de manejo, conservación y almacenamiento.
8.3	Descripción del envase primario y secundario y pruebas de toxicidad.
8.4	Proyectos de etiqueta con leyendas precautorias.
8.5	Instructivo de uso, en su caso.
8.6	Pruebas de estabilidad, de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana.
8.7	Original del certificado de análisis de materia prima y producto terminado, que contenga las especificaciones farmacológicas y microbiológicas.
8.8	Información para prescribir en sus versiones amplia y reducida.
8.9	Para medicamentos vitamínicos de fabricación extranjera, además de lo anterior:
8.9.1	Original del certificado de libre venta o equivalente si el producto es de importación, emitido por la autoridad sanitaria u organismo competente del país de origen.
8.9.2	Original de la carta de representación del proveedor.

#### INSTRUCTIVO DE LLENADO

SSA-03-004-A

SOLICITUD DE REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS



Concepto

Deberá incluir:

#### I.- DATOS DEL PROPIETARIO O RAZÓN SOCIAL

-	Nombre o Razón Social	Nombre completo en abreviaturas bajo el que se encuentra registrado el solicitante ante la Secretaría de Hacienda y Crédito Público.
-	R.F.C.:	El registro federal de contribuyentes bajo el cual está registrado el establecimiento ante la Secretaría de Hacienda y Crédito Público.
-	Domicilio, Calle N° y Letra	Nombre completo en abreviaturas del domicilio del propietario o razón social del establecimiento.
-	Colonia:	Nombre completo en abreviaturas de la colonia en donde se ubica el propietario o razón social.
-	Código Postal:	Número completo del Código Postal que corresponde.
-	Teléfono(s) y fax:	Número(s) telefónico(s) y fax en donde se localiza al propietario (Opcional).
-	Delegación Política o Municipio	Número completo en abreviaturas de la Delegación Política o Municipio en donde se ubica el propietario o razón social.

# "CUATRO" REGISTRO OTORGADO POR SSA PARA EL PRODUCTO INPRAX JARABE.

SECRETARIA DE SALUD		SE OTORGA EL REGISTRO No. 010M2003 SSA México, D.F. a <b>06 FEB. 2003</b>	
 SECRETARIA DE SALUD		DIRECCION GENERAL DE MEDICAMENTOS TECNOLOGIAS PARA LA SALUD DIRECCION DE EVALUACION DE MEDICAMENTOS DEPARTAMENTO DE EVALUACION DE MEDICAMENTOS NUM. DE OFICINA: 91-A01 111199-5 EXPEDIENTE: 460-231519 Monterrey No. 23, Col. Roma, México, D.F. C.P. 06700 México, D.F.	
DE GORT'S CHEMICAL, S.A. DE C.V. Alhambra N°310 Col. Portales Deleg. Benito Juárez C. P. 03300, México, D.F.			
Infracción en los Artículos 30, fracción XXII, 194 último párrafo, 204, 221 fracciones I y II, 222, 224, 268, 371, 376 (B), 378 de la Ley General de Salud y los artículos 152, 157, 165, 167 del 169 al 178 y del 72 al 80 del Reglamento de Insultos para la Salud, se otorga el registro de Insulto.			
CON EL No. 010M2003 SSA	CLAVE IPP: ACAR 111199/R2003		
AL PRODUCTO DENOMINADO	INPRAX		
ELABORADO POR	(I.F. JARABE)		
SUN DOMICILIO EN	USTEDES		
	EL ARRIBA CITADO		
El medicamento según el Artículo 226 Fracción IV de la Ley General de Salud, su importación, exportación, fabricación, venta o suministro al público serán de acuerdo a las condiciones en que ha sido aprobado. Antes de iniciar los trabajos autorizados con las modificaciones que deberán efectuar, quedarán en cumplimiento de las disposiciones de esta Secretaría de Salud, de acuerdo con lo establecido. El uso final de su producto será conforme a las disposiciones regulatorias vigentes.			
ATENTAMENTE SUFRAGIO EFECTIVO. NO REELECCION EL DIRECTOR DE EVALUACION DE MEDICAMENTOS			
 DR. ALBERTO CARLO FRATI MUNARI Cabe el Secretario en el artículo 30, último párrafo, del Decreto de Creación de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios			
ANEXOS-15			
111199-A/02		ACFM*GOS 22/01/2003	

AL COPIAR ESTE REGISTRO, OFERTAS DE VENTA O SUMINISTRO AL PUBLICO SERAN DE ACUERDO A LAS CONDICIONES EN QUE HA SIDO APROBADO. ANTES DE INICIAR LOS TRABAJOS AUTORIZADOS CON LAS MODIFICACIONES QUE DEBERAN EFECTUAR, QUEDARAN EN CUMPLIMIENTO DE LAS DISPOSICIONES DE ESTA SECRETARIA DE SALUD, DE ACUERDO CON LO ESTABLECIDO. EL USO FINAL DE SU PRODUCTO SERA CONFORME A LAS DISPOSICIONES REGULATORIAS VIGENTES.

83

## **"CINCO" DETERMINACION DEL PERIODO TENTATIVO DE CADUCIDAD**

- **P**ara el cálculo del período tentativo de caducidad se consideraron las valoraciones de **30°C y 40°C**.
- **N**o se calculó por la ecuación de Arrhenius, ya que para aplicar ésta, es condición necesaria que haya por lo menos un 10% de degradación en la valoración, condición que no se cumplió en este caso, ya que la disminución fue menor, por lo cual se utiliza el método de Kennon.

**Si consideramos:**

- **U**n orden de reacción cero.
- **U**na energía de activación de 18000 cal/mol.
- **U**na período tentativo de caducidad de 36 meses.
- **E**ntonces se procede a calcular la cantidad teórica en porcentaje al cabo de 36 meses.

**P**rimero se procede a calcular el por ciento de degradación a 25, 30 y 40°C a los 36 meses.



### FORMULAS:

$$K = \frac{C_0 - C}{t} \quad (1)$$

$$K = A e^{-E_a/RT} \quad (2)$$

$$C = C_0 - Kt \quad (3)$$

### DONDE:

- K = Constante de velocidad de reacción  
C<sub>0</sub> = Concentración inicial  
C = Concentración final.  
A = Factor estadístico de frecuencia de colisiones entre moléculas  
R = Constante de los gases  
T = Temperatura  
t = Tiempo  
ℓ = ln  
E<sub>a</sub> = Energía de activación

Valor de  $e^{-E_a/RT}$  a las diferentes temperaturas

$$25^\circ\text{C} = 5.639441055 \times 10^{-14}$$

$$30^\circ\text{C} = 9.329589368 \times 10^{-14}$$

$$40^\circ\text{C} = 2.433104998 \times 10^{-13}$$

Valor de A a 25°C

$$K = \frac{C_0 - C}{t} = \frac{100 - 90}{36} = \frac{10}{36} = 0.2777$$

$$K = A e^{-E_a/RT}; \quad A = \frac{K}{e^{-E_a/RT}}$$

$$A = \frac{0.27778}{5.639441055 \times 10^{-14}} = 4.925665457 \times 10^{12}$$

## CALCULO DE LA CONSTANTE DE DEGRADACION

$$K = Ae^{-E_a/RT}; \quad K = (A \text{ 25}^\circ\text{C}) (e^{-E_a/RT} \text{ 30}^\circ\text{C})$$

PARA 30°C.

$$K = 4.925665457 \times 10^{12} (9.329589368 \times 10^{-14}) \\ = \mathbf{0.45954436}$$

## CALCULO DE LA CONCENTRACION EN %

$$C = C_0 - Kt$$

$$C = 100 - (0.45954436 \times 1) = 99.540$$

$$C = 100 - (0.45954436 \times 2) = 99.080$$

$$C = 100 - (0.45954436 \times 3) = 98.621$$

PARA 40°C.

$$K = 4.925665457 \times 10^{12} (2.433104998 \times 10^{-13}) \\ = \mathbf{1.198466124}$$

## CALCULO DE LA CONCENTRACION EN %

$$C = 100 - (1.198466124 \times 1) = 98.801$$

$$C = 100 - (1.198466124 \times 2) = 97.603$$

$$C = 100 - (1.198466124 \times 3) = 96.404$$

En la tabla siguiente se muestran las valoraciones mínimas necesarias para un período tentativo de caducidad de 36 meses, así como las valoraciones experimentales obtenidas en el presente estudio.

VALORES EXPERIMENTALES (%)

TEMPERATURA (0°C)	TIEMPO (meses)	VALORES TEORICOS (%)	VALORES EXPERIMENTALES
30	1	99.58	102.76
	2	99.04	
	3	99.34	
40	1	99.58	99.60
	2	99.04	100.63
	3	99.34	103.31