



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE QUÍMICA**

**DESARROLLO FARMACÉUTICO DE UN GEL TÓPICO**  
**COMO ANESTÉSICO LOCAL**

**TESIS MANCOMUNADA**  
**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE**  
**QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

**PRESENTAN:**  
**LIZBETH COHEN SOSA**  
**ENRIQUE GUTIÉRREZ SOLÍS**



**MÉXICO, D. F.**

**2011**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

## JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE: Profesora Ernestina Hernández García  
VOCAL: Profesora María Josefa Bernad Bernad  
SECRETARIO: Profesor Raúl Lugo Villegas  
PRIMER SUPLENTE: Profesor Francisco García Olivares  
SEGUNDO SUPLENTE: Profesor Iván Alejandro Franco Morales

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

Laboratorio de Tecnología Farmacéutica  
Departamento de Farmacia  
Facultad de Química. UNAM

ASESORA DEL TEMA: \_\_\_\_\_  
M en F Ernestina Hernández García

SUSTENTANTE: \_\_\_\_\_  
Cohen Sosa Lizbeth

SUSTENTANTE: \_\_\_\_\_  
Gutiérrez Solís Enrique

## Í N D I C E

INTRODUCCIÓN.....	1
OBJETIVOS.....	2
HIPÓTESIS.....	2
CAPÍTULO I. ANTECEDENTES.....	3
o Piel	
o Lesiones	
o Terapéutica dermatológica	
o Absorción percutánea	
o Anestésicos locales	
o Geles	
o Desarrollo farmacéutico	
CAPÍTULO II. PARTE EXPERIMENTAL.....	30
o Estudio de los productos en el mercado	
o Elección del principio activo	
o Elección de la forma farmacéutica	
o Selección y justificación de excipientes	
o Caracterización del principio activo	
o Estudios de preformulación	
o Desarrollo factorial y experimentación	

- Elaboración de los geles en base al desarrollo factorial y selección de la fórmula óptima
- Análisis fisicoquímico del producto semiterminado
- Pruebas de ciclado térmico

CAPÍTULO III. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS..... 79

- Estudio de los productos en el mercado
- Elección del principio activo
- Elección de la forma farmacéutica
- Selección y justificación de excipientes
- Caracterización del principio activo
- Estudios de preformulación
- Desarrollo factorial y experimentación
- Elaboración de los geles en base al desarrollo factorial y selección de la fórmula óptima
- Análisis fisicoquímico del producto semiterminado
- Pruebas de ciclado térmico
- Propuesta del protocolo de estabilidad acelerada y a largo plazo

CAPÍTULO IV. CONCLUSIONES..... 134

ANEXO..... 135

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... 138

## **I N T R O D U C C I Ó N**

El clorhidrato de lidocaína en gel, por su acción de anestésico local puede ser empleado en el tratamiento de afecciones leves que cursan con dolor por contacto o por hipersensibilidad en la zona afectada, como es el caso de golpes, torceduras, dolores musculares, contusiones y esguinces.

El producto es un gel ligero, incoloro y transparente, con agradable aroma a mentol, que al ser aplicado sobre la piel se extiende fácilmente y no mancha las prendas. Provoca sensación de frescura sobre el área tratada. Para el alivio de las molestias podría aplicarse dos o tres veces al día, con frotación ligera sobre la parte afectada.

En el tratamiento de golpes o contusiones es común el uso de ungüentos para disminuir las molestias ocasionadas, la desventaja de éstos es que debido a sus características de consistencia y en general fuerte adherencia a la piel, provocan una sensación desagradable o pegajosa y en la mayoría de los casos dejan manchas en la ropa al contacto con los mismos.

Para realizar el proyecto, se emplea una herramienta avanzada de calidad; el diseño factorial  $2^2$  que permite considerar los aspectos críticos en la formulación del gel y realizar un número de experimentos que arrojan resultados significativos y contribuyen a la optimización de tiempo y costos durante la investigación.

El apego a la NOM-059-SSA1 durante la elaboración del gel, así como el cumplimiento de las especificaciones nacionales establecidas en la Farmacopea Mexicana de los Estados Unidos e internacionales descritas en la United States Pharmacopoeia, hacen de éste un producto competitivo en el mercado.

## **OBJETIVOS**

- » Realizar un trabajo de investigación formal para recopilar la información necesaria que permita desarrollar un producto de calidad que contribuya a enriquecer el mercado farmacéutico nacional.
- » Desarrollar una formulación para la fabricación de un gel de aplicación tópica con propiedades de anestésico local, que contenga clorhidrato de lidocaína como principio activo.
- » Establecer y aplicar el método analítico para valorar la concentración de clorhidrato de lidocaína en el producto terminado.
- » Proponer el protocolo de estabilidad para el producto final, de acuerdo a la normatividad mexicana vigente.

## **HIPÓTESIS**

- » Si los estudios de preformulación, el diseño factorial y la normatividad vigente aplicable, proveen herramientas que permiten desarrollar nuevos productos u optimizar los ya existentes, entonces el uso de los mismos llevará a obtener formulaciones farmacéuticas que reúnan las características de calidad y funcionalidad exigidas.

## **A N T E C E D E N T E S**

### **P I E L**

#### **» DEFINICIÓN.**

La piel es uno de los órganos más extensos del organismo y constituye aproximadamente entre el 15 y el 20% del peso total del cuerpo. En el adulto promedio ocupa un área superficial de 1.80 m<sup>2</sup> y pesa alrededor de 4 kg.<sup>1</sup> Su grosor varía de 0.5 a 3 mm y es más delgada en las superficies ventrales y flexoras que en las extensoras y dorsales.<sup>2</sup>

Su estructura varía según la región corporal y es fácil observar diferencias entre la piel de la cara y la de las palmas o las plantas. Sus características difieren de acuerdo a la información genética; de ella depende su color, textura y cicatrización, así como su capacidad para reaccionar a ciertos estímulos.<sup>1</sup>

Se modifica según la edad: es suave y tersa durante la niñez, se vuelve grasosa y gruesa en el adolescente y adulto y se reseca en las personas de edad avanzada.<sup>1</sup>

Muchas de las características de la piel están dadas por el grado de hidratación y por factores nutricionales, aunque hay variaciones de un individuo a otro de acuerdo a la edad y al sexo.

#### **» CARACTERÍSTICAS Y FUNCIONES DE LA PIEL.**

La piel es un órgano elástico, térmico e impermeable y debido a esto posee diversas funciones de vital importancia para la homeostasis del organismo.<sup>3</sup>



**FUNCIÓN DE BARRERA:** La piel constituye una barrera entre el entorno y los órganos internos y su función principal es protegerlos contra los traumatismos físicos, variaciones en la temperatura, radiación ultravioleta y penetración de sustancias orgánicas e inorgánicas; también actúa como barrera contra microorganismos patógenos capaces de producir enfermedades cutáneas o sistémicas.<sup>2</sup>

**FUNCIÓN TERMORREGULADORA:** La piel desempeña un importante papel en la modulación de la temperatura corporal. Cuando el organismo se calienta, las glándulas sudoríparas producen la transpiración que enfría al organismo y los vasos sanguíneos de la dermis se dilatan para disipar el calor; si disminuye la temperatura del organismo, los vasos sanguíneos de la piel se contraen para conservar el calor del cuerpo.<sup>4</sup>

**FUNCIÓN DE IMPERMEABILIZACIÓN:** La epidermis contiene una sustancia grasa única que la hace impermeable, y evita la pérdida de fluidos hacia el exterior, regulando así el equilibrio de líquidos y electrolitos en el organismo. Esta capacidad de retener agua, contribuye también a conservar su elasticidad.<sup>3</sup>

Si el contenido de agua desciende por debajo de un nivel determinado, la piel se agrieta, reduciendo su eficacia como barrera.<sup>2</sup>

**FUNCIÓN DETECTORA DE ESTÍMULOS SENSORIALES<sup>4</sup>:** La piel es un órgano sensitivo que posee un delicado sistema neurorreceptor para diversos estímulos externos como el tacto, la temperatura, el dolor, la presión y la comezón<sup>4</sup>, que relaciona al organismo con el medio ambiente.<sup>3</sup>

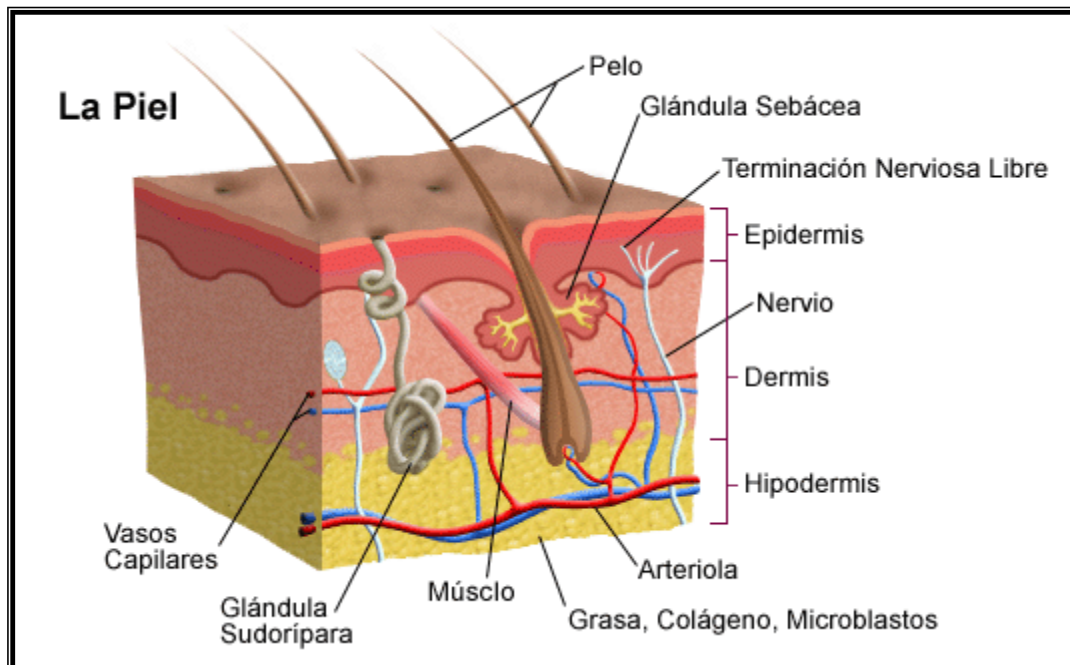
**FUNCIÓN DE SÍNTESIS Y METABOLISMO:** La piel es asiento de numerosas reacciones bioquímicas que le confieren el carácter de un órgano en permanente estado de actividad. Algunas de estas funciones incluyen el almacenamiento de compuestos químicos, la excreción de agua y sales; así como la síntesis de diversos compuestos importantes, como la vitamina D.<sup>3</sup>

» **ANATOMÍA Y FISIOLÓGÍA DE LA PIEL.**

La piel está constituida por tres capas fundamentales:

- Epidermis
- Dermis
- Tejido celular subcutáneo

Dentro de estos estratos se encuentran los anexos cutáneos, que son estructuras importantes para el funcionamiento de la piel.<sup>3</sup>



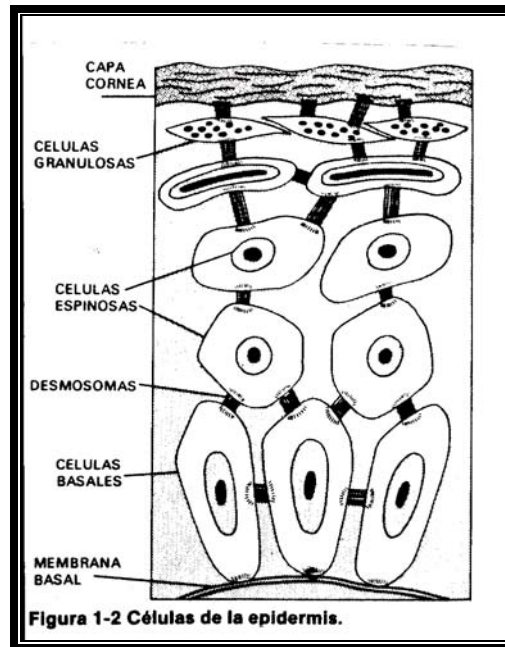
ESQUEMA 1. CORTE TRANSVERSAL DE LA PIEL QUE MUESTRA LAS PRINCIPALES CAPAS Y ANEXOS CUTÁNEOS.<sup>3,4</sup>

EPIDERMIS: Es la capa más superficial; su espesor promedio es inferior a medio milímetro, y es más gruesa en las zonas donde se ejerce mayor presión o fricción. La epidermis es un epitelio estratificado formado por células llamadas queratinocitos dispuestas en capas, que mencionadas de la más profunda a la más superficial son:<sup>3</sup>

ANEXO 1. CAPAS QUE FORMAN LA EPIDERMIS Y SUS CARACTERÍSTICAS.<sup>3</sup>

EPIDERMIS	CAPA BASAL O GERMINATIVA	Está constituida por una hilera de células firmemente unida a la membrana basal, ordenadas en forma de empalizada.
	CAPA DE MALPIGHI O ESPINOSA	Se distribuye en varias hileras entre la capa basal y la granulosa y se define como el estrato mucoso de la piel.
	CAPA GRANULOSA	Aquí se sintetiza la queratina, proteína impermeable presente en la capa superior de la epidermis.
	CAPA LÚCIDA	Solo está presente en las palmas y las plantas, también se llama estrato de pasaje, porque las células salen desde aquí achatadas y sin núcleo y es aquí donde se activa la queratinización celular
	CAPA CÓRNEA	Sus células no presentan actividad biológica y descaman continuamente. Posee la capacidad de absorber abundante agua y permitir el depósito intracelular de sustancias diversas.

La epidermis se encuentra en actividad constante y renueva sus componentes celulares continuamente. Esta renovación se inicia en la capa basal, cuyas células columnares se multiplican dando origen a las de la capa espinosa, se estratifican y migran paulatinamente hacia la superficie; posteriormente se aplanan, desarrollan granulaciones internas para convertirse en las células de la capa granulosa y finalmente pierden estas granulaciones transformándose en las células anucleadas de la capa córnea.<sup>3</sup> (Esquema 2).

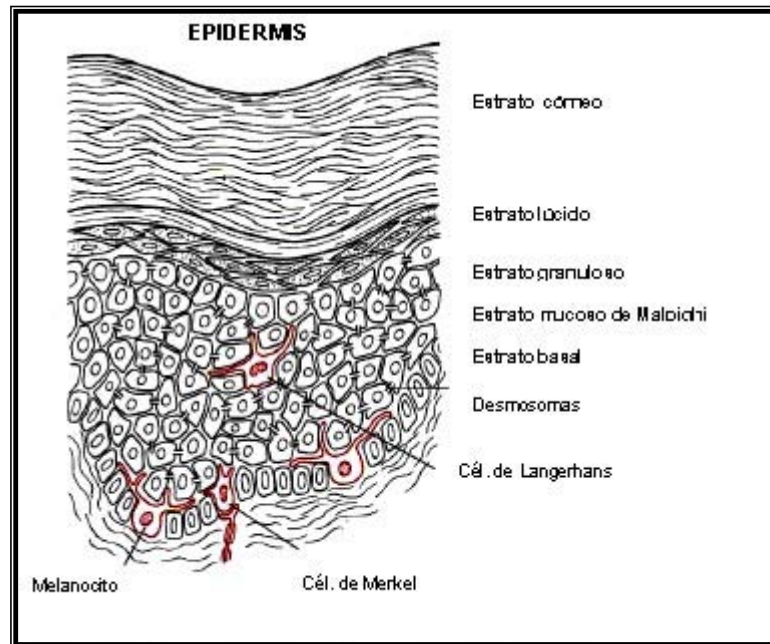


ESQUEMA 2. CAPAS DE LA EPIDERMIS.<sup>3</sup>

Además de los queratinocitos, encontramos en la epidermis otro tipo de células con diversas funciones (Esquema 3):

- Células de Langerhans: Son células dendríticas presentes en la epidermis y la dermis, básicamente son macrófagos intraepidérmicos y su papel fundamental es como células presentadoras de antígeno en las respuestas inmunológicas cutáneas.<sup>4</sup>
- Melanocitos: Células productoras de pigmento; en la piel se localizan en la capa basal, son considerados glándulas de secreción interna, encargada de la síntesis de melanina.<sup>5</sup> La melanina es el pigmento de la piel que protege a las células de la acción dañina de la radiación ultravioleta.<sup>4</sup>
- Células de Merkel: Se encuentran presentes en la capa basal de la epidermis y están implicadas en la recepción táctil.<sup>4</sup>

La epidermis tiene una función de verdadero obstáculo contra la absorción percutánea de diferentes sustancias nocivas o penetración de agentes patógenos hacia el interior y también evita la pérdida de fluidos, electrolitos, aminoácidos y otras sustancias del medio interno.<sup>3</sup>



ESQUEMA 3. CÉLULAS DE LA EPIDERMIS Y MEMBRANA BASAL.<sup>3</sup>

**MEMBRANA BASAL:** Por debajo de la capa basal, se encuentra la membrana basal que posee características de gran firmeza y está reforzada por las crestas dérmicas y las papilas dérmicas. Tiene un espesor de 100 nm y ejerce una función de anclaje en la interfase dermo-epidérmica<sup>4</sup>, lo cual produce una mayor cohesión entre la dermis y la epidermis. Es una estructura muy compleja con diferentes sustancias y antígenos.<sup>3</sup> (Esquema 3).

**DERMIS:** La dermis constituye la parte más voluminosa de la piel y aporta entre el 15% al 20% del peso total del cuerpo humano. El tejido dérmico está constituido por dos elementos principales:<sup>3</sup>

ANEXO 2. ELEMENTOS DE LA DERMIS Y SUS CARACTERÍSTICAS.<sup>3</sup>

DERMIS	TEJIDO CONECTIVO	Está compuesto por tejido colágeno, fibras de reticulina y tejido elástico.
	SUSTANCIA FUNDAMENTAL	Consta de un conjunto de carbohidratos, proteínas y materiales lipídicos y se encuentra embebida en el tejido conectivo. La función que cumple es la de servir como sostén de las fibras de tejido colágeno y elástico, fibroblastos, macrófagos y mastocitos así como mantener una considerable proporción de agua y electrolitos.

**TEJIDO CELULAR SUBCUTÁNEO O HIPODERMIS:** La grasa subcutánea es una capa conformada por lipocitos separados por tejido conectivo. Constituye un cojín amortiguante contra el trauma y una barrera térmica; contiene calorías almacenadas en las células de grasa.

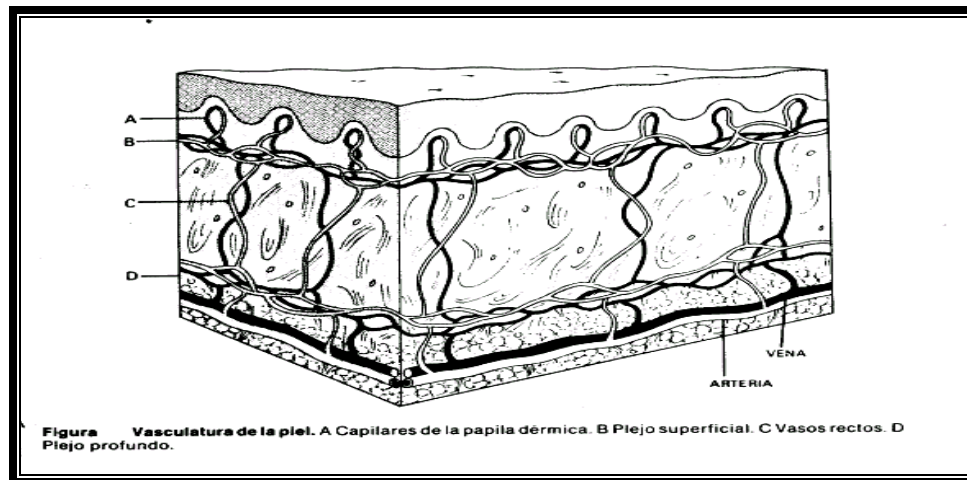
El tejido subcutáneo varía en espesor de acuerdo con las áreas anatómicas y también en los diferentes individuos y razas. Constituye una barrera para retener calor cuando el medio ambiente es frío o impide la ganancia de calor, cuando la temperatura exterior es elevada.<sup>3</sup>

**ANEXOS CUTÁNEOS:** Los anexos cutáneos son estructuras importantes con funciones necesarias y en ocasiones vitales que se encuentran incluidos en las diferentes capas de la piel.<sup>2</sup> (Esquema 1).

ANEXO 3. ANEXOS CUTÁNEOS, LOCALIZACIÓN Y FUNCIÓN. <sup>2,3</sup>

ANEXOS CUTÁNEOS	FOLÍCULO PILOSEBÁCEO	<p>A. Está consituído por un folículo piloso que posee una glándula sebácea.</p> <p>B. Están distribuídos por toda la superficie cutánea, excepto en las palmas, las plantas y el dorso de los pies, abundan en cara y cuero cabelludo.</p> <p>C. El sebo ayuda a mantener la humedad de la piel y la protege de las infecciones por hongos y bacterias.</p>
	GLÁNDULA SUDORÍPARA ECRINA	<p>A. Es uno de los anexos cutáneos más importantes y su función principal es la termorregulación. Su función se ve sometida a estímulos térmicos, mentales y gustativos.</p> <p>B. Están distribuídas en toda la superficie cutánea, salvo en los labios, conducto auditivo externo, clítoris, labios menores vulvares y glande; son más abundantes en palmas y plantas.</p>
	GLÁNDULA SUDORÍPARA APOCRINA	<p>A. En el adulto solo se presentan en las axilas, región perianal, areola mamaria y en menor cantidad en la región periumbilical y cuero cabelludo.</p> <p>B. La secreción de éstas glándulas contiene proteínas, lípidos y diversos azúcares. La acción de las bacterias sobre la secreción apocrina es responsable de la producción del olor característico del sudor.</p>
	UÑAS	<p>A. Las uñas son placas córneas, translúcidas.</p> <p>B. Localizadas en la superficie dorsal de las falanges distales.</p> <p>C. Su función es de protección y son auxiliares en la manipulación de objetos.</p>

**VASCULATURA DE LA PIEL:** La vascularización cutánea se compone de dos plexos sanguíneos; el primero está ubicado entre el tejido subcutáneo y la dermis. Esta red da origen a los vasos rectos que descienden perpendicularmente para conformar el segundo plexo vascular subcapilar (Esquema 4). Su función consiste en la regulación del flujo sanguíneo según las demandas impuestas por la temperatura o los cambios de volumen sanguíneo.<sup>3</sup> El flujo sanguíneo es extremadamente importante en la termorregulación<sup>4</sup>. La epidermis es totalmente avascular y su nutrición se verifica por simple difusión.<sup>3</sup>



ESQUEMA 4. VASCULATURA DE LA PIEL.<sup>3</sup>

**INERVACIÓN CUTÁNEA:** La piel recibe una inervación compleja formada por un sistema eferente y un sistema aferente, responsable de la sensibilidad cutánea.

Las terminaciones libres son responsables de la percepción de la temperatura, de la comezón y del dolor. Las terminaciones nerviosas encapsuladas incluyen los corpúsculos de Meissner que tienen una función táctil y se localizan en las papilas dérmicas de las manos y los pies; y los corpúsculos de Paccini que son responsables de la percepción de la presión profunda y la vibración.<sup>4</sup>

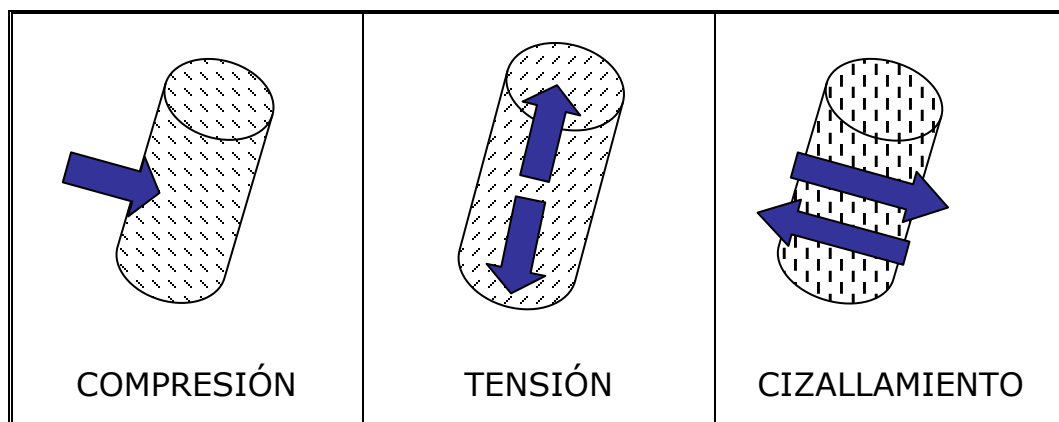


## LESIONES

Una lesión es un daño o cualquier anomalía de la estructura o de la función de cualquier parte del cuerpo, causada por una herida, una infección, un tumor, un absceso o una irregularidad química.<sup>6</sup>

Las lesiones musculoesqueléticas se clasifican en lesiones primarias extrínsecas si se derivan directamente de un traumatismo que puede originarse por contacto o por la utilización de algunos elementos que producen traumatismos instantáneos o microtraumatismos, cuya repetición continua terminará por producir una lesión crónica y en lesiones primarias intrínsecas que aparecen como resultado del propio esfuerzo del individuo.

Las lesiones secundarias se desarrollan en ocasiones a partir de una lesión dada, en especial si ésta no fue tratada inicialmente de forma adecuada o si se realizan esfuerzos excesivos antes de que la lesión sane por completo y como ejemplo están la inflamación crónica y la debilidad de articulaciones.<sup>7</sup>



ESQUEMA 5.

### FUERZAS MECÁNICAS QUE LESIONAN LOS MÚSCULOS Y TENDONES

El tejido muscular puede verse lesionado por tres tipos principales de fuerzas mecánicas: compresión, tensión y cizallamiento. (Esquema 5)

La compresión es una fuerza que aplasta los tejidos, provocando una contusión; la fuerza de tensión distiende o alarga los tejidos, lo que da lugar a un desgarre o rotura; la fuerza de cizallamiento es aquella cuya dirección es perpendicular a la organización de las fibras del tejido conectivo.

**ANEXO 4. TIPOS DE LESIONES MUSCULARES**

<b>TEJIDO</b>	<b>TIPO</b>	<b>FUERZA</b>	<b>PATOLOGÍA</b>
Músculo o Tendón	Agudo	Compresión	Contusión
		Tensión	Distensión
	Crónico	Tensión Cizallamiento	Miositis, Fascitis,
		Tensión	Tendinitis, tenosinovitis
		Compresión, tensión	Bursitis
		Compresión, tensión	Miositis oscificante, tendinitis calcificante

El dolor es un mecanismo de relación del individuo con el medio, que aparece como síntoma de una alteración patológica de su organismo y con un fin protector. El manejo del dolor en las lesiones músculo-esqueléticas debe seguir los siguientes principios: no utilizar calor en la fase inicial (siempre frío con el fin de disminuir la inflamación y el edema al provocar vasoconstricción en la región afectada), garantizar el reposo, aplicar analgésicos locales y relajantes musculares, que alivian las molestias generadas por la tensión en los músculos.

Existen diferentes formas farmacéuticas para el tratamiento del dolor muscular provocado por una lesión, la elección de la forma farmacéutica más adecuada depende de la zona afectada, la urgencia del efecto, las condiciones del paciente o de su preferencia.<sup>6</sup>

Entre las opciones que ofrece el mercado encontramos sólidos orales como tabletas, cápsulas y comprimidos; líquidos orales como suspensiones y también inyectables conteniendo algún analgésico.

Las ventajas de utilizar un producto de administración tópica incluyen que se evita la inactivación del fármaco por las enzimas digestivas y el efecto del primer paso hepático; además de ser la forma farmacéutica de elección para los pacientes que presentan dificultades para deglutir medicamentos sólidos o que rechazan la administración parenteral.

Algunas desventajas son que pueden producir irritación y en ocasiones no se puede regular la dosis.

## **TERAPÉUTICA DERMATOLÓGICA**

Una forma farmacéutica puede aplicarse sobre la piel con el fin de conseguir un efecto local o sistémico. La mayor parte de las preparaciones farmacéuticas aplicadas a la piel, tienen por objeto conseguir algún tipo de acción local; por lo cual se formulan para permitir un contacto prolongado con la superficie cutánea y conseguir algún grado de absorción percutánea para ejercer su efecto.<sup>7</sup>

El éxito de todo sistema terapéutico transdérmico depende de la capacidad de la sustancia para penetrar a través de la piel en cantidades suficientes para lograr el efecto terapéutico deseado.

En la terapéutica dermatológica local, existen dos puntos importantes a considerar; primero, la elección del principio activo, siendo una característica relevante del compuesto que requiera bajos niveles plasmáticos para lograr su efectividad terapéutica; y en segundo lugar, se debe contar con un vehículo capaz y adecuado para transportar dicho principio activo; donde la cinética de liberación sea de orden cero para obtener niveles constantes de sustancia activa en plasma.

Algunas de las sustancias activas no poseen la capacidad intrínseca de atravesar la piel de manera eficiente, por lo que ha sido necesaria la búsqueda de vías para modificar esta barrera difusional. El vehículo puede ser un excelente coadyuvante en la respuesta terapéutica, ya que al encontrarse el principio activo disuelto en él, se favorece su liberación y por lo tanto su absorción.<sup>9</sup>

## **ABSORCIÓN PERCUTÁNEA**

Como ya se ha mencionado en la sección acerca de la piel, en forma general la piel humana se presenta como un órgano estratificado con 3 capas de tejidos diferentes: la epidermis, la dermis y la capa grasa subcutánea. La epidermis, capa más externa de la piel, comprende células escamosas epiteliales estratificadas y el estrato córneo constituido por restos de estas células queratinizadas y aplanadas que se dividen activamente.

El estrato córneo es más higroscópico que otros materiales queratinosos, como las uñas y los pelos; funciona como barrera protectora química y física debido a que está formada por corneocitos, una muy baja proporción de agua, lípidos y proteínas epidérmicas, estos elementos actúan de barrera frente a la pérdida de agua por vía transcutánea, como al ingreso de agua y de los componentes hidrosolubles que ésta pudiera contener, hacia el interior de la epidermis.

La permeabilidad que caracteriza a esta capa epidérmica es muy inferior a la que presenta cualquier otra biomembrana y la convierte en una frontera semipermeable con un alto grado de selectividad, un elevado índice de resistencia y una importante capacidad aislante.; retarda la pérdida de agua desde los tejidos más profundos; minimiza la penetración de los rayos ultravioleta y limita la entrada de microorganismos, partículas antigénicas, medicamentos y sustancias tóxicas del medio exterior. Cuando se encuentra hidratado tiene afinidad por compuestos lipofílicos e hidrofílicos. Esta solubilidad bifuncional se deriva de la estructura de la queratina.

La dermis se presenta como una estructura de gel formada por una matriz de proteína fibrosa embebida en una sustancia coloidal y amorfa que contiene fibras de colágeno y elastina. En esta capa se encuentran vasos

sanguíneos, vasos linfáticos y nervios, pero sólo las fibras nerviosas se extienden hasta la región germinativa de la epidermis, con la cual interactúa facilitando su conformación. Por último, la capa subcutánea de grasa sirve como soporte para la dermis y la epidermis.

La absorción percutánea es básicamente un fenómeno de difusión pasiva del fármaco que está relacionada con la transferencia del principio activo desde la base o vehículo que lo contiene hasta los tejidos superficiales de la piel a través del estrato córneo, bajo la influencia de un gradiente de concentración y su consecuente difusión por todas las capas de la piel hasta llegar a la microcirculación. La penetración molecular a través de las diferentes regiones de la piel está limitada por la resistencia difusional que ofrecen estas capas.

El paso limitante en la absorción percutánea tiende a ser la difusión del fármaco a través del estrato córneo y esta difusión está en función de:

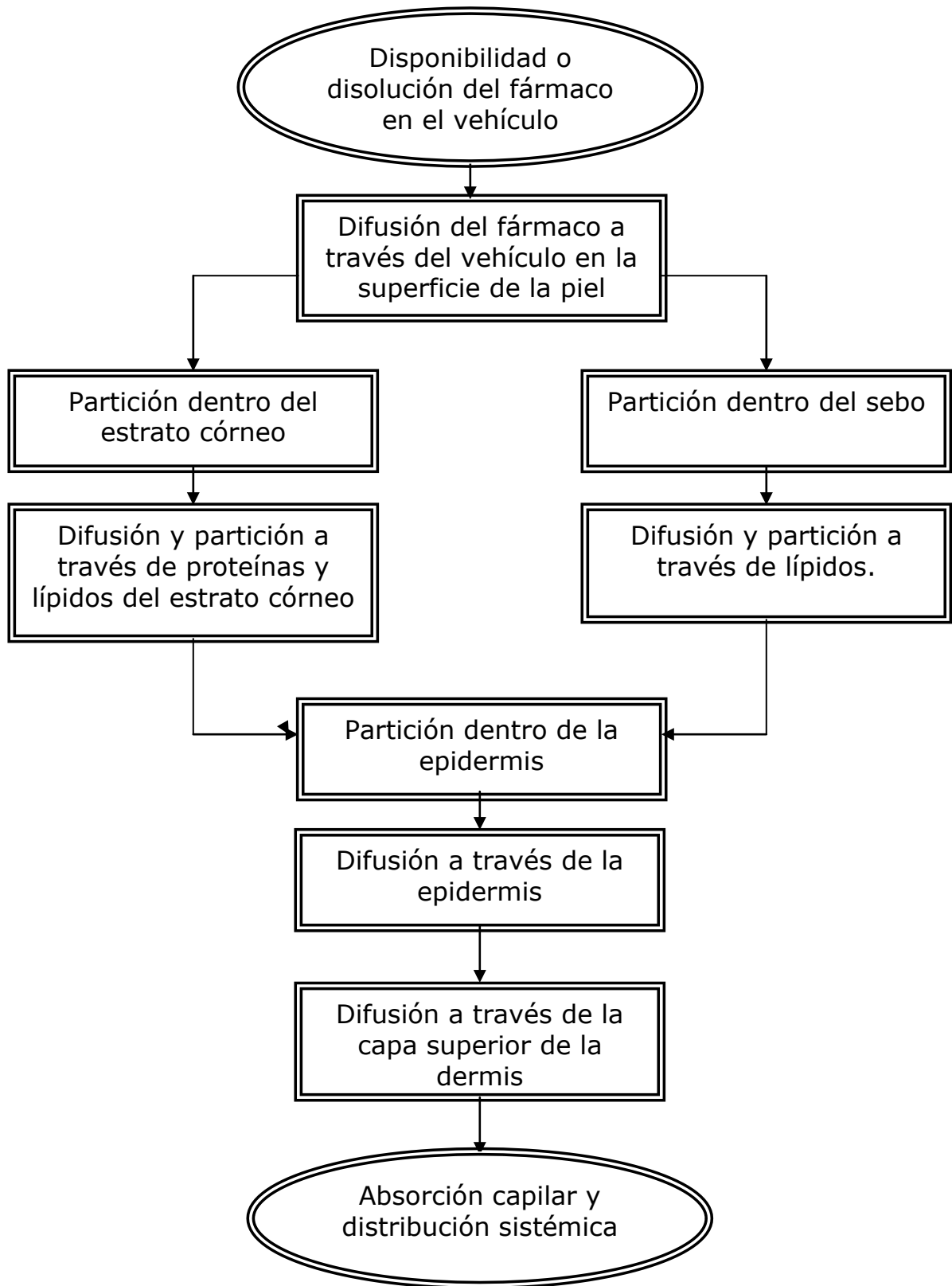
- La concentración del fármaco
- El área superficial de aplicación.
- La constante de difusión del fármaco a través del estrato córneo. Esta constante es una medida de la movilidad del fármaco a través del estrato córneo y es dependiente del tamaño molecular y de la oposición que presenta la piel. Las moléculas de tamaño grande tienen un coeficiente de difusión pequeño
- El coeficiente de partición del fármaco entre el estrato córneo y el vehículo, que se define como la relación de la solubilidad del principio activo en el estrato córneo y en el vehículo, la óptima penetración del principio activo a través de la piel se logra cuando éste es más soluble en el estrato córneo que en el vehículo.

La difusión de la sustancia activa está limitada, además, por la oposición que ofrece la microvasculatura a la liberación sistémica del principio activo. También otros factores controlan la penetración o velocidad de permeación, entre ellos está la densidad del medio de difusión o vehículo, que es inversamente proporcional al coeficiente de distribución. La estructura molecular y el orden en que se encuentra dispuesto el medio de difusión también influyen de manera significativa.

Existen dos rutas principales de absorción percutánea:

- » RUTA TRANSEPIDERMAL: Difusión directa a través del estrato córneo, que permite la absorción de fármacos de bajo peso molecular preferentemente.
- » RUTA TRANSFOLICULAR: Comprende la difusión a través de los folículos pilosos.

En el esquema 6 se muestran las dos principales rutas de absorción percutánea.



ESQUEMA 6. RUTAS DE ABSORCIÓN PERCUTÁNEA.



Los fármacos de acción local incluyen antisépticos, fungicidas, antiinflamatorios y anestésicos locales. En el anexo 5 se muestra el sitio de acción y el mecanismo de liberación de algunas formulaciones de administración tópica.

**ANEXO 5. SITIO DE ACCIÓN, MECANISMO DE LIBERACIÓN Y OBJETIVO TERAPÉUTICO DE ALGUNAS FORMULACIONES DE ADMINISTRACIÓN TÓPICA.**

<b>SITIO DE ACCIÓN</b>	<b>MECANISMO DE LIBERACIÓN</b>	<b>OBJETIVO TERAPÉUTICO</b>
Superficie	disolución / difusión	Antimicóticos, antimicrobianos
Estrato córneo	difusión / partición	Emolientes y exfoliativos
Epidermis y dermis	difusión / partición	Anestésicos, antihistamínicos y antiinflamatorios
Órganos o tejidos corporales	Difusión desde la dermis hasta el torrente sanguíneo	Anticonceptivos

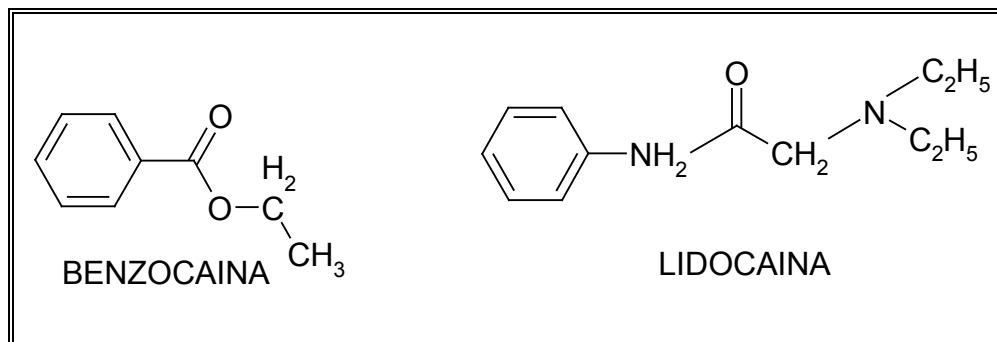
Los anestésicos locales son utilizados con éxito en el tratamiento de las lesiones músculo-esqueléticas, actuando directamente en el sitio de administración. El empleo de un analgésico local reduce la actividad espontánea en las estructuras que muestran descargas anormales provocadas por la lesión, mediante el bloqueo de los canales de sodio como es el caso del clorhidrato de lidocaína.

## ANESTÉSICOS LOCALES

La anestesia local es la pérdida de la sensibilidad en una parte del cuerpo, sin pérdida del conocimiento o trastorno del control central de las funciones vitales. Este tipo de anestesia tiene dos ventajas principales. La primera es que se evitan las perturbaciones fisiológicas propias de la anestesia general; la segunda es que se pueden modificar de manera beneficiosa las reacciones neurofisiológicas al dolor y al estrés.<sup>8</sup>

### » CARACTERÍSTICAS QUÍMICAS.

La mayor parte de los anestésicos locales cuenta con un grupo lipofílico (con frecuencia un anillo aromático) unido a una cadena intermediaria, que por lo común incluye un éster o una amida. La actividad óptima requiere un delicado equilibrio entre las fuerzas lipofílicas e hidrofílicas de estos grupos.<sup>8</sup>



ESQUEMA 7. ESTRUCTURA TIPO ÉSTER Y AMIDA  
DE LOS ANESTÉSICOS LOCALES

## » **RELACIÓN ESTRUCTURA-ACTIVIDAD DE LOS ANESTÉSICOS LOCALES**

Los anestésicos locales son bases débiles; para aplicación terapéutica por lo general se encuentran disponibles como sales por razones de solubilidad y estabilidad. En el cuerpo existen como bases sin carga o como cationes.

Las proporciones relativas de estas dos formas están determinadas por el  $pK_a$  y pH de los líquidos corporales. Puesto que el  $pK_a$  de la mayor parte de los anestésicos locales se encuentra en el intervalo de 8.0 a 9.0, la fracción más grande en los líquidos corporales a pH fisiológico será la forma cargada, o sea la catiónica.<sup>8</sup>

Cuanto más pequeña y lipófila sea la molécula, más rápida es la velocidad de interacción con los receptores de los conductos del sodio. La potencia también se relaciona de manera positiva con la liposolubilidad, siempre y cuando el fármaco mantenga cierta hidrosolubilidad, ya que se requiere de ésta para la difusión al sitio de acción.

## » **FARMACOCINÉTICA**

**ABSORCIÓN:** La aplicación de un anestésico local a un área muy vascularizada da por resultado una absorción más rápida que si se aplica en un área con riego sanguíneo deficiente como los tendones. Los anestésicos locales se absorben con rapidez después de aplicación tópica en las mucosas o la piel desnuda. Se requieren especies no protonadas de anestésicos locales para su difusión a través de las membranas celulares.

**DISTRIBUCIÓN:** Luego de una rápida fase inicial de distribución, que es probable que indique la captación en órganos con mucho riego sanguíneo como hígado, riñones y corazón, se lleva a cabo una fase de distribución más lenta con captación en los tejidos con riego moderado como son los músculos y el intestino.

**METABOLISMO Y EXCRECIÓN:** Los anestésicos locales son transformados a metabolitos más hidrosolubles en el hígado o en el plasma y a continuación son excretados en la orina. En general, el retículo endoplásmico hepático degrada a los anestésicos locales tipo amida, y las reacciones iniciales consisten en N-desalquilación e hidrólisis subsecuente.<sup>8</sup>

#### » **FARMACODINÁMICA**

Los anestésicos locales previenen o alivian el dolor al interrumpir la conducción del impulso nervioso.<sup>8</sup>

Normalmente la membrana excitativa de los axones nerviosos, mantienen un potencial de membrana de  $-90$  a  $-60$  mV. Durante la excitación, los conductos del sodio se abren y una rápida corriente de sodio hacia dentro despolariza con rapidez a la membrana hasta alcanzar el potencial de equilibrio del sodio ( $+40$  mV). Como resultado de la despolarización, se cierran o inactivan los conductos del sodio y se abren los del potasio. El flujo del potasio hacia afuera repolariza la membrana hasta alcanzar el potencial de equilibrio del potasio (cerca de  $-95$  mV); la repolarización establece a los conductos del sodio a su estado de reposo. La bomba de sodio conserva los gradientes iónicos transmembrana.<sup>8</sup>

Aunque se han propuesto diversos modelos fisicoquímicos para explicar de que manera los anestésicos locales logran bloquear la conducción, en la actualidad se acepta que el mecanismo principal de acción de estos fármacos

incluye su interacción con uno o más sitios de fijación específicos dentro del canal de sodio, evitando que el ión pase a través del canal.

Las observaciones sugieren que el sitio en el cual actúan los anestésicos locales, al menos en su forma cargada, es accesible solo desde la superficie interior de la membrana, por lo tanto los anestésicos locales aplicados de manera externa deben cruzar primero la membrana para poder ejercer una acción de bloqueo.<sup>2</sup>

Se cree que la forma catiónica es la más activa en el sitio receptor, pero la forma no cargada del fármaco es muy importante para su penetración a través de las membranas biológicas.<sup>8</sup>

Los anestésicos locales, además del bloqueo en la conducción nerviosa, pueden tener otras acciones secundarias:

- a) Sobre el sistema nervioso central pueden estimular y deprimir ciertas áreas, provocando excitación, temblores, convulsiones y depresión con parálisis respiratorias.
- b) Sobre el sistema cardiovascular pueden provocar hipotensión y colapso, por vasodilatación arteriolar prolongando el período refractario del corazón.
- c) Sobre los músculos lisos su acción es espasmolítica.
- d) Todos los anestésicos locales producen vasodilatación periférica.

El período de latencia (desde que se aplica el anestésico local hasta que se establece la acción) y la duración del efecto de cada agente anestésico están condicionados por su mayor o menor poder de difusión, permeación y afinidad por los tejidos nerviosos.<sup>2</sup>

Las cualidades que debe reunir un buen anestésico local son: latencia corta, gran potencia anestésica, poca o nula toxicidad, acción reversible total, y acción prolongada.<sup>8</sup>

## **G E L E S**

Según la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) un gel es una preparación semisólida que contiene el o los fármacos y aditivos, constituido por lo general por macromoléculas dispersas en un líquido que puede ser agua, alcohol o aceite, que forman una red que atrapa al líquido y que le restringe su movimiento, por lo tanto son preparaciones viscosas.

En los geles existen en solución grandes moléculas orgánicas en forma de cadenas flexibles enrolladas al azar. Estas moléculas, que pueden ser polímeros naturales o sintéticos, tienden a entrelazarse debido a su movimiento aleatorio. Son sistemas de una fase en un sentido macroscópico, ya que la molécula orgánica está disuelta en la fase continua, sin embargo, el comportamiento de estas grandes moléculas en solución, que produce altas viscosidades y la formación de un gel, permite que este sistema sea considerado de dos fases a un nivel microscópico, compuesto por el polímero disperso y el solvente. Es la interacción entre las unidades de la fase coloidal, orgánica o inorgánica, lo que incrementa la viscosidad, inmovilizando la fase continua líquida. Es por esta razón que los geles presentan características intermedias entre los líquidos y los sólidos.

Los geles pueden absorber líquido e hincharse (swelling). Este aumento de volumen puede interpretarse como una fase inicial de disolución. El solvente penetra a la matriz del gel y las interacciones gel-gel son reemplazadas por las interacciones gel-solvente. Otro fenómeno que los geles pueden presentar es la sinéresis, que consiste en la contracción del gel, permitiendo que el líquido intersticial sea desplazado y se ubique en la superficie del gel.<sup>9</sup>

El uso de los geles es muy extenso dentro de la industria farmacéutica, son empleados como sistemas de liberación en formas farmacéuticas orales; como formas farmacéuticas tópicas de aplicación directa sobre la piel, las membranas mucosas o los ojos. Incluso se utilizan para prolongar la liberación de fármacos administrados via intramuscular.<sup>9</sup>

Los agentes gelificantes utilizados en productos farmacéuticos deben ser seguros y no deben reaccionar con otros componentes de la formulación, los cambios de viscosidad del gel en función de la temperatura no deben ser significativos durante su tiempo de uso y almacenamiento.

Los polímeros del ácido acrílico conocidos como carbómeros, son algunos de los agentes viscosantes más ampliamente usados para la formulación de geles, entre las ventajas que presentan son:

- a) Seguros y efectivos, lo que está soportado por numerosos estudios toxicológicos.
- b) Provocan nula o baja irritación y no generan sensibilidad con el uso continuo.
- c) No tienen efecto sobre la actividad biológica del fármaco, constituyendo un buen vehículo para la liberación del mismo. Debido a su alto peso molecular no penetran la piel, ni afectan la actividad del fármaco.
- d) Poseen propiedades de espesamiento para formulaciones tópicas.
- e) Proveen excelentes propiedades bioadhesivas en preparaciones bucales, oftálmicas, nasales, etc.
- f) Presentan una consistencia agradable que permite aplicar el producto suavemente sobre la piel.
- g) Permanecen estables al congelar y derretir continuamente y soportan el proceso en autoclave.

h) Su uso está aprobado por muchas de las farmacopeas reconocidas mundialmente.

El uso de un gel con propiedades de anestésico local para el tratamiento de las lesiones músculo-esqueléticas, favorece el contacto del principio activo con la superficie del área afectada, ya que es fácilmente extensible por su consistencia fluida y se adhiere a la piel sin dejar sensación pegajosa. Por sus características no provoca que las prendas que tienen contacto con la parte lesionada se manchen. Por la vía de administración, no sufre metabolismo de primer paso y el principio activo ejerce su efecto rápidamente de manera localizada.



## **DESARROLLO FARMACÉUTICO**

El desarrollo farmacéutico es una actividad multidisciplinaria que tiene como propósito obtener medicamentos seguros y eficaces u optimizar los ya existentes; contemplando los aspectos legales, científicos, terapéuticos, tecnológicos, administrativos, de mercadotecnia, y sociales, que están involucrados. Durante este proyecto se emplean el desarrollo farmacéutico como una herramienta que nos permita obtener un producto útil y competitivo.

Las etapas que conforman el desarrollo de un medicamento son:

- a) Definir el proyecto en base a una necesidad existente en el mercado, factibilidad de tiempos y costos.
- b) Realizar la revisión bibliográfica es concentrar toda la información conocida acerca del fármaco en cuestión, forma farmacéutica y tecnología.
- c) Preformulación, se conjuga toda la información recopilada o se genera cuando el fármaco no es conocido.
- d) Formulación, se establece la fórmula cuali-cuanti, el procedimiento de manufactura así como las especificaciones y método de análisis.
- e) Optimización, con la experiencia adquirida en etapas anteriores, se mejora la formulación, mediante la modificación de componentes, condiciones, controles, etc.
- f) Estabilidad, evaluada en base a la normatividad aplicable vigente para comprobar que el producto mantiene sus características de calidad a lo largo de tiempo bajo condiciones controladas de temperatura y humedad.

- g) Escalamiento que permite comprobar que la formulación se comporta del mismo modo cuando se fabrican volúmenes más grandes, en equipos de producción de mayor capacidad.
- h) Validación para generar la evidencia documentada de que el proceso y el producto se comportan consistentemente y cumplirán con las especificaciones y atributos de calidad bajo los cuales fueron diseñados.

El proyecto se definió en base a la necesidad de ofrecer al mercado farmacéutico un gel con propiedades de anestésico local para el tratamiento de las lesiones músculo-esqueléticas que cumpla con estándares de calidad. Siguiendo de manera secuencial las etapas del desarrollo farmacéutico, se consultó la bibliografía; incluyendo la normatividad aplicable, se realizaron los estudios de preformulación y formulación.

En base al desarrollo factorial se definen las variables que deben ser modificadas si se desea mejorar u optimizar la formulación. Se realizaron pruebas indicativas de estabilidad (pruebas de ciclado térmico) y se deja planteado un protocolo de estabilidad de acuerdo a la normatividad aplicable vigente.

Queda hasta esta etapa el desarrollo farmacéutico que comprende este trabajo, a lo que seguirían las pruebas de escalamiento y finalmente la validación del proceso de manufactura.

## **P A R T E   E X P E R I M E N T A L**

### **» ESTUDIO DE LOS PRODUCTOS EN EL MERCADO**

La propuesta desarrollada en este trabajo de tesis para el mercado farmacéutico consiste en un gel de aplicación tópica con propiedades de anestésico local, que contiene clorhidrato de lidocaína como principio activo y que además provee una sensación de frescura debida al mentol.

Se realizó un estudio de los productos registrados, consultando el Diccionario de Especialidades Farmacéuticas.

### **» ELECCIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO**

- El principio activo se eligió en base a las ventajas como anestésico local que presenta sobre otros fármaco, en cuanto a su solubilidad, inicio de acción anestésica y duración del efecto.
- También se consideró la eficacia en preparaciones tópicas en función de la concentración y la tolerancia entre la población.
- Otro aspecto relevante para la elección del principio activo fue su disponibilidad en el mercado.

### **» ELECCIÓN DE LA FORMA FARMACÉUTICA**

La elección de la forma farmacéutica se hizo considerando los productos existentes en el mercado con la finalidad de proponer un producto que ofreciera ventajas al consumidor, no únicamente por su acción terapéutica, sino también, por su aspecto, sensación al tacto y olor.

» **SELECCIÓN Y JUSTIFICACIÓN DE EXCIPIENTES.**

- Agente gelificante.

NECESIDAD: Se requiere un producto que permita la obtención de un gel de viscosidad entre 30 000 y 35 000 cps, que sea estable en un rango de pH de 5.5 a 7.5, que permita la incorporación del principio activo (soluble en agua) y los excipientes, que no cause irritación sobre el área de aplicación y que pueda ser eliminado por el lavado.

- Antioxidante.

NECESIDAD: Se requiere un compuesto que evite la oxidación ya que los geles fabricados con carbopol 934P tienden a sufrir oxidación generando disminución de la viscosidad de manera gradual e irreversible.

- Conservador antimicrobiano.

NECESIDAD: Los geles son susceptibles a la degradación microbiana, incorporar un preservativo adecuado previene la contaminación y la subsecuente pérdida de las características del gel debidas al ataque microbiano.<sup>9</sup>

- Humectante.

NECESIDAD: Los humectantes son tensoactivos que favorecen el contacto del agua con la superficie de la piel, facilitando la absorción del principio activo.

- Refrescante y aromatizante.

NECESIDAD: En general los golpes o torceduras generan calor en el área lesionada, una ventaja del gel desarrollado sobre los productos existentes en el mercado, consiste en la sensación refrescante y reconfortante que ejerce al ser aplicado sobre la lesión a tratar.

- Solvente.

NECESIDAD: No todos los componentes de la formulación son solubles en agua, por lo que se requiere otro solvente miscible con agua que permita la incorporación de los excipientes.

- Agente neutralizante.

NECESIDAD: El agente gelificante debe ser neutralizado con una base adecuada que permita la formación del gel.

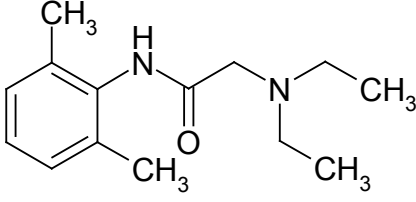
- Vehículo.

NECESIDAD: Matriz en la que se disuelven o integran los componentes de la formulación que sea compatible con el principio activo y los excipientes empleados en la fórmula

#### » **CARACTERIZACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO.**

La caracterización se describe como la determinación de los atributos que posee la materia prima y debe ajustarse a las especificaciones establecidas para garantizar la aptitud de uso. Las pruebas realizadas y los métodos generales de análisis empleados para el clorhidrato de lidocaína y cada uno de los excipientes elegidos, son los incluidos en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 7ª edición y se indican en los siguientes anexos.

ANEXO 6. METODOLOGÍA PARA LA CARACTERIZACIÓN  
DEL CLORHIDRATO DE LIDOCAÍNA.

 <p style="text-align: center;">,HCL, H<sub>2</sub>O</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O, HCl, H<sub>2</sub>O</li> <li>• MM 288.82</li> <li>• Clorhidrato de 2-(Diethylamino)-N-(2,6-dimetilfenil)acetamida monohidratada.</li> <li>• [73-78-9]</li> <li>• Contiene no menos del 99.0 por ciento y no más del 101.0 por ciento de lidocaína, calculado con referencia a la sustancia anhidra.</li> <li>• Sustancia de referencia: Lidocaína. Secar durante 24 horas, con vacío sobre gel de sílice.</li> <li>• Guardar en envase muy bien cerrado.</li> </ul>
<b>DESCRIPCIÓN</b>	Polvo cristalino blanco
<b>SOLUBILIDAD</b>	<p>Muy soluble en agua. 1g de clorhidrato de lidocaína debe disolverse en menos de 10 mL de agua.</p> <p>Muy soluble en etanol. 1g de clorhidrato de lidocaína debe disolverse en menos de 10 mL de etanol.</p> <p>Soluble en cloroformo. 10 mg de clorhidrato de lidocaína deben disolverse en un volumen de 10 a 30 mL de cloroformo.</p> <p>Casi insoluble en éter dietílico. 10 mg de clorhidrato de lidocaína deben disolverse en un volumen de 1000 L de éter dietílico.</p>

<p><b>ENSAYOS DE IDENTIDAD</b></p>	<p>A. Disolver 300 mg de la muestra en 5.0 mL a 10.0 mL de agua y llevar a un embudo de separación, agregar 4.0 mL de solución 6 N de hidróxido de amonio, extraer con 4 porciones de 15 mL de cloroformo. Combinar los extractos, evaporar con ayuda de corriente de aire caliente, secar durante 24 horas el residuo con vacío sobre gel de sílice. El precipitado cristalino así obtenido funde entre 66°C y 69°C.</p> <p>B. IR. Realizar de acuerdo al método general de análisis 0351. El espectro IR de una dispersión del residuo obtenido en la prueba anterior en bromuro de potasio, exhibe máximos solamente a las mismas longitudes de onda que las de una preparación similar de la sustancia de referencia de lidocaína.</p> <p>C. UV. Realizar de acuerdo al método general de análisis 0361. El espectro UV de una solución del residuo obtenido en la prueba 'A', en etanol exhibe máximos a 263 nm y sus coeficientes de extinción son de 3.5 a 278 nm y 2.2 a una inflexión a 270 nm aproximadamente.</p> <p>D. A 5 mL de solución al 5.0 % m/v de la muestra, agregar 5.0 mL de agua, alcalinizar con solución 2 M de hidróxido de sodio, filtrar, lavar el precipitado con agua, disolver 100 mg de éste en 1.0 mL de etanol y agregar 0.5 mL de solución al 10 % m/v de nitrato de cobalto; se forma un precipitado azul-verde.</p> <p>E. Disolver 200 mg de la muestra en 10 mL de agua y agregar 10 mL de solución al 1.0 % m/v de</p>
------------------------------------	--

	<p>2,4,6-trinitrofenol; filtrar y lavar el precipitado con agua y secar. El picrato obtenido funde a 230°C, aproximadamente.</p> <p>F. Realizar de acuerdo al método general de análisis 0511. Una solución al 5.0 % m/v de la muestra, da reacción positiva las pruebas de identidad para cloruros.</p>
<b>TEMPERATURA DE FUSIÓN</b>	De 76°C a 79°C. Efectuar el ensayo en la muestra sin secar.
<b>pH</b>	De 4.0 a 5.5. Realizar de acuerdo al método general de análisis 0701. Determinado en una solución de la muestra al 0.5 por ciento m/v.
<b>ASPECTO Y COLOR DE LA SOLUCIÓN</b>	Una solución al 10% es transparente e incolora. Realizar de acuerdo al métodos generales de análisis 0121, Método II y 0181, Método I.
<b>METALES PESADOS</b>	No aparece coloración o precipitado. Realizar de acuerdo al método general de análisis 0561. Disolver 200 mg de la muestra en 20 mL de agua, agregar 2.0 mL de solución 3 N de ácido clorhídrico, mezclar, saturar la solución con ácido sulfhídrico.
<b>SUSTANCIAS FÁCILMENTE CARBONIZABLES</b>	La solución no es más colorida que la solución de referencia BY. Realizar de acuerdo al método general de análisis 0881. Disolver 200 mg de la muestra en 5.0 mL de ácido sulfúrico y dejar reposar 5 minutos.
<b>AGUA</b>	De 5.0 a 7.0 %. Realizar de acuerdo al método general de análisis 0041.



<b>RESIDUO DE LA IGNICIÓN</b>	No más de 0.1%. Realizar de acuerdo al método general de análisis 0751.
<b>VALORACIÓN</b>	De 99.0 % a 101.0 %. Realizar de acuerdo al método general de análisis 0991. Disolver 700 mg de la muestra, en 50 mL de ácido acético glacial; agregar 10 mL de SR de acetato mercuríco y 2 gotas de SI de cristal violeta y titular inmediatamente con solución 0.1 N de ácido perclórico hasta coloración verde esmeralda que es el punto final. Efectuar una determinación en blanco y hacer la corrección necesaria. Cada mililitro de solución 0.1 N de ácido perclórico equivale a 27.08 mg de clorhidrato de lidocaína.
<b>REFERENCIAS</b>	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 7ª ed. 2000 pag. 838-839.

» **CARACTERIZACIÓN DE LA MATERIA PRIMA (EXCIPIENTES).**

ANEXO 7. METODOLOGÍA PARA LA CARACTERIZACIÓN  
DEL CARBÓMERO 934.

- El carbómero es un polímero sintético de alto peso molecular del ácido acrílico en cadena cruzada con aliléteres de sacarosa o pentaeritritol.
- Contiene no menos del 56.0 por ciento y no más del 68.0 por ciento de grupos de ácido carboxílico calculados con relación a la sustancia previamente secada durante una hora a 80°C con vacío.
- Sustancia de referencia. Carbómero homopolímero.
- Conservar en envases herméticos, protegidos de la luz.

<b>DESCRIPCIÓN</b>	Polvo blanco, ligero. Higroscópico.
<b>SOLUBILIDAD</b>	Después de neutralizar con hidróxidos alcalinos o con aminas, es soluble en agua, en alcohol y en glicerol.
<b>ENSAYOS DE IDENTIDAD</b>	<p>A. IR Positiva. MGA 0351. El espectro de IR de una dispersión de la muestra en bromuro de potasio exhibe máximos solamente a las mismas longitudes de onda que una preparación similar de la sustancia de referencia de carbómero homopolímero.</p> <p>B. Preparar una dispersión (1 en 100). A una porción de la dispersión agregar SI de azul de timol: Se produce un color anaranjado. A otra porción de la dispersión agregar SI de rojo de cresol: Se produce un color amarillo.</p> <p>C. A una dispersión (1 en 100) agregar solución 1.0 N de hidróxido de sodio hasta obtener pH 7.5: Se produce un gel viscoso.</p>
<b>VISCOSIDAD</b>	<p>De 29400 a 39400 centipoises La viscosidad de una dispersión acuosa al 0.5 por ciento previamente neutralizada es de 29400 a 39400 centipoises.</p> <p>MGA 0951. En un vaso de precipitados de 1000 mL depositar 500 mL de agua. Agregar 2.5 g de la muestra y agitar continuamente a 1000 rpm <math>\pm</math> 10 rpm con propela colocada a un lado del vaso en un ángulo de 60° cerca del fondo del mismo. Dejar reposar de 45 a 90 segundos.</p> <p>Agregar la muestra lentamente, asegurándose de romper los grumos y continuar agitando a 1000 rpm <math>\pm</math> 10 rpm durante 15 minutos.</p>

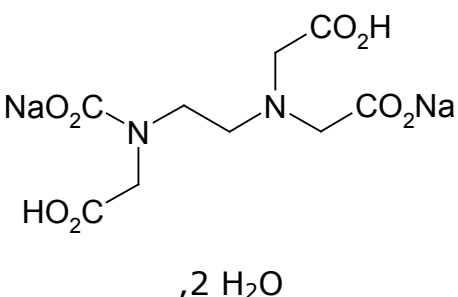
<p><b>VISCOSIDAD (continuación)</b></p>	<p>Retirar la propela y colocar el vaso que contiene la dispersión en BM a <math>25^{\circ}\text{C} \pm 0.2^{\circ}\text{C}</math> durante 30 minutos. Introducir el agitador a la profundidad necesaria para asegurarse que el aire no interfiera en la dispersión. Agitar a <math>300 \text{ rpm} \pm 10 \text{ rpm}</math>.</p> <p>Valorar potenciométricamente, empleando un sistema de electrodos de vidrio-calomel, a un pH entre 7.3 y 7.8 agregando solución (18:100) de hidróxido de sodio.</p> <p>El volumen total de la solución de hidróxido de sodio es aproximadamente 6.2 mL. Dejar reposar de 2 minutos a 3 minutos antes de la titulación final del pH.</p> <p>NOTA: Si el pH final excede de 7.8 descartar el mucílago y preparar otro empleando una cantidad más pequeña de hidróxido de sodio.</p> <p>Regresar el mucílago neutralizado a un BM a <math>25^{\circ}\text{C}</math> durante una hora. Inmediatamente determinar la viscosidad para evitar cambios ligeros de viscosidad que ocurren a los 75 minutos después de la neutralización.</p> <p>Utilizar un viscosímetro rotacional con aguja que tenga un cilindro de 1.47 cm de diámetro y 0.16 cm de altura, conectado a una flecha de 0.32 cm de diámetro, quedando a la distancia superior del cilindro al punto más bajo de la barra a 3.02 cm y la profundidad de inmersión a 4.92 cm (aguja No. 6), con la aguja rotando a 20 rpm, observar y registrar la lectura de la escala.</p> <p>Calcular la viscosidad en centipoises multiplicando dicha lectura por la constante correspondiente a la aguja utilizada a 20 rpm.</p>
---	---

<b>PÉRDIDA POR SECADO</b>	No mayor al 2 %. MGA 0671. Secar durante una hora a 80°C, con vacío.
<b>METALES PESADOS</b>	No mayor de 20 ppm. MGA 0561. Método II.
<b>RESIDUO DE LA IGNICIÓN</b>	No mayor al 0.1 %. MGA 0751.
<b>CONTENIDO DE ÁCIDO CARBOXÍLICO</b>	<p>Contiene no menos del 56.0 por ciento y no más del 68.0 por ciento de grupos de ácido carboxílico calculados con relación a la sustancia previamente secada durante una hora a 80°C con vacío.</p> <p>MGA 0991. Agregar lentamente 400 mg de la muestra, previamente seca, a 400 mL de agua contenida en un vaso de precipitados de 1000 mL. Agitar continuamente a 1000 rpm con propela, continuar la agitación durante 15 minutos hasta dispersión completa. Reducir la velocidad de agitación y titular con solución 0.25 N de hidróxido de sodio determinando el punto final potenciométricamente, utilizar un sistema de electrodos vidrio-calomel. Agitar durante un minuto después de cada adición de solución 0.25 N de hidróxido de sodio, antes de registrar el pH. Calcular el contenido de ácido carboxílico como un porcentaje de grupos ácidos carboxílicos W (-COOH) por la fórmula: <math>100 \left( \frac{45.02 \text{ VN}}{P} \right)</math>; en donde V es el volumen en mililitros de solución 0.25 N de hidróxido de sodio; N es la normalidad de la solución de hidróxido de sodio; P es el peso en miligramos de la muestra y 45.02 es el peso molecular de los grupos de ácido carboxílico.</p>

<p><b>BENCENO</b></p>	<p>No mayor al 0.01 %.</p> <p>PREPARACIÓN DEL ESTÁNDAR: Transferir 5.7 <math>\mu\text{L}</math> (5 mg) de benceno a un matraz volumétrico de 500 mL, mezclar bien y aforar a volumen con agua. Pasar 10 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 500 mL, diluir y llevar a aforo con agua. Pasar 5 mL de esta solución a un frasco vial de 10 mL, tapar bien con un tapón de hule y encasquillarlo.</p> <p>PREPARACIÓN DE LA MUESTRA: Pesar cuidadosamente 10 mg de carbómero 934P en un frasco vial de 10 mL, agregar 5 mL de agua, tapar bien con un tapón de hule y encasquillarlo.</p> <p>CONDICIONES DEL SISTEMA. Cromatógrafo de gases equipado con detector de ionización de flama, con una columna de 2 mm x 1.8 m e mpackada con fase de polietilenglicol de peso molecular promedio 1500 al 0.2 por ciento en soporte 57. La temperatura del inyector y del detector se mantiene alrededor de 200°C. Usar un gradiente de temperatura para la columna de 80°C durante 4 minutos, después elevarla a una velocidad de 5°C por minuto hasta alcanzar 150°C. El gas acarreador es nitrógeno a una velocidad de flujo de 20 mL/min.</p> <p>PROCEDIMIENTO: (Nota: En este procedimiento el uso de aparatos que automáticamente muestrean el espacio de aire de viales es preferible al uso de jeringas manuales precalentadas para la inyección de las muestras). Sumergir los viales hasta el nivel donde se encuentra el casquillo en un baño de agua a temperatura constante de 85°C durante por lo menos 30 minutos. Usando una jeringa de 2 mL</p>
-----------------------	--

<b>BENCENO (continuación)</b>	precalentado en un horno a $100^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ muestrear e inyectar rápidamente 1.0 mL de la fase gaseosa de cada vial, por separado en el cromatógrafo, medir la respuesta del pico de benceno. Calcular la cantidad en microgramos de benceno contenido en la muestra con la fórmula: $R_m/R_{ref}$ en donde, $R_m$ y $R_{ref}$ son las respuestas obtenidas de la preparación de la muestra y de referencia respectivamente.
<b>REFERENCIAS</b>	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 7ª ed. 2000 pag. 505-506

ANEXO 8. METODOLOGÍA PARA LA CARACTERIZACIÓN  
DEL EDETATO DISÓDICO.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{Na}_2\text{O}_8, 2\text{H}_2\text{O}</math></li> <li>• MM 372.25</li> <li>• Etilendiaminotetraacetato disódico dihidratado. [6381-92-6]</li> <li>• Contiene no menos del 99 por ciento y no más del 101 por ciento de edetato disódico, calculado con referencia a la sustancia seca.</li> <li>• Sustancia de referencia: edetato disódico.</li> <li>• Conservar en envases bien cerrados.</li> </ul>
<b>DESCRIPCIÓN</b>	Polvo cristalino blanco
<b>SOLUBILIDAD</b>	Soluble en agua; ligeramente soluble en etanol al 96%, casi insoluble en cloroformo y en éter dietílico.

<b>ENSAYOS DE IDENTIDAD</b>	<p>A. IR Positiva. MGA 0351. El espectro de absorción en la región infrarroja, de una dispersión de la muestra en bromuro de potasio, exhibe máximos solamente a las mismas longitudes de onda, que las de una preparación similar de la sustancia de referencia de edetato disódico.</p> <p>B. En un tubo de ensayo que contenga 5.0 mL de agua, agregar 2 gotas de SR de tiocianato de amonio, 2 gotas de SR de cloruro férrico y mezclar. A la solución resultante con color rojo subido, agregar 50 mg de la muestra del edetato disódico y mezclar. Se libera el color rojo dejando a la solución un color amarillo.</p> <p>C. MGA 0511. Da positiva la prueba a la flama para sodio.</p>
<b>pH</b>	De 4 a 6. MGA 0701. Determinar en una solución (1:20)
<b>CALCIO</b>	No se forma precipitado. A una solución (1:20) con la muestra, agregar 2 gotas de SI de rojo de metilo y neutralizar con solución 6 N de hidróxido de amonio. Agregar, gota a gota, solución 3 N de ácido clorhídrico, justo hasta que la solución sea ácida, enseguida agregar 1 mL de SR de oxalato de amonio.
<b>METALES PESADOS</b>	No mayor a 50 ppm. MGA 0561. Método II.
<b>ÁCIDO NITRILO-TRIACÉTICO</b>	No mayor al 0.1 % MGA 0241. CLAR FASE MÓVIL: A 200 mL de agua agregar 10 mL de solución (1:4) de hidróxido de tetrabutilamonio en metanol y ajustar a pH de $7.5 \pm 0.1$ con solución 1 M de ácido fosfórico. Pasar esta solución a un matraz volumétrico de 1000 mL, agregar 90 mL de metanol, diluir con agua hasta el aforo, mezclar, filtrar a través de un filtro con membrana de 0.5 $\mu\text{m}$ , de

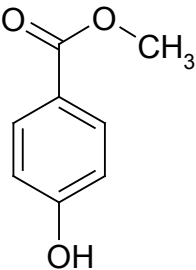
<p><b>ÁCIDO NITRILO- TRACÉTICO (continuación)</b></p>	<p>porosidad fina y finalmente degasificar.</p> <p>SOLUCIÓN DE NITRATO CÚPRICO: Preparar una solución que contenga 10 mg/mL.</p> <p>SOLUCIÓN CONCENTRADA DE REFERENCIA: A un matraz volumétrico de 10 mL pasar alrededor de 100 mg de ácido nitrilotriacético, agregar 0.5 mL de hidróxido de amonio y mezclar. Diluir con agua hasta el aforo y mezclar.</p> <p>PREPARACIÓN DE REFERENCIA: A un matraz volumétrico de 100 mL pasar 1 g de la sustancia de referencia de edetato disódico, agregar 100 µL de la solución concentrada de referencia, diluir con la solución de nitrato cúprico hasta el aforo y mezclar. Sonicar si es necesario para lograr la completa disolución.</p> <p>PREPARACIÓN DE LA MUESTRA: A un matraz volumétrico de 100 mL pasar 1 g de la muestra de edetato disódico, diluir con solución de nitrato cúprico hasta el aforo y mezclar. Sonicar si es necesario para lograr la completa disolución.</p> <p>CONDICIONES DEL EQUIPO: Detector de ultravioleta a 254 nm; columna de 4.6 mm x 15 cm conteniendo empaque L7; velocidad de flujo de 2 mL/min. Hacer 3 inyecciones de la preparación de referencia y registrar las respuestas de los picos como se indica en procedimiento; la desviación estándar relativa no es mayor del 2 por ciento y el factor de resolución entre el ácido nitrilotriacético y el edetato disódico no es menor de 4.</p> <p>PROCEDIMIENTO: Inyectar, por separado, volúmenes iguales (50 µL), de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra. Registrar los cromatogramas y medir las</p>
---	--



<p style="text-align: center;"><b>ÁCIDO NITRILO- TRACÉTICO (continuación)</b></p>	<p>respuestas de los picos mayores. Los tiempos de retención son de aproximadamente de 3.5 minutos para el ácido nitrilotriacético y de 9 minutos para el edetato disódico. La respuesta del pico del ácido nitrilotriacético de la preparación de la muestra, no excede la diferencia entre los picos del ácido nitrilotriacético, obtenidos de las respuestas de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra.</p>
<p style="text-align: center;"><b>VALORACIÓN</b></p>	<p>De 99% a 101%. MGA 0991.</p> <p>PREPARACIÓN DE LA MUESTRA: En un matraz volumétrico de 250 mL conteniendo 100 mL de agua, disolver 5 g de la muestra, agregar agua hasta el aforo y mezclar.</p> <p>PROCEDIMIENTO: En un vaso de precipitados de 400 mL colocar aproximadamente 200 mg de carbonato de calcio quelométrico patrón (<math>\text{CaCO}_3</math> - 100.09%) secado previamente durante 3 horas a 300°C y enfriado en desecador durante 2 horas, agregar 10 mL de agua y agitar girando para formar una suspensión ligera. Cubrir la boca del matraz con un vidrio de reloj y sin remover éste agregar 2 mL de solución 3 N de ácido clorhídrico.</p> <p>Con agua lavar hacia abajo la pared interior del vaso, la superficie exterior de la pipeta y del vidrio de reloj y diluir con agua hasta tener 100 mL.</p> <p>Mientras se agita la solución de preferencia con un agitador magnético, agregar 30 mL de la preparación de la muestra utilizando una bureta de 50 mL.</p> <p>Agregar 15 mL de solución 1 N de hidróxido de sodio y 0.3 g de azul de hidroxinaftol triturado y continuar la valoración con la preparación de la muestra hasta punto final azul.</p>

<b>VALORACIÓN (continuación)</b>	Calcular el peso en miligramos de edetato disódico en la porción utilizada de la muestra mediante la fórmula: 839.8 (P/V) en donde, P es el peso en miligramos del carbonato de calcio y V es el volumen en mililitros de la preparación de la muestra consumidos en la valoración.
<b>REFERENCIAS</b>	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 7ª ed. 2000 pag. 525-526

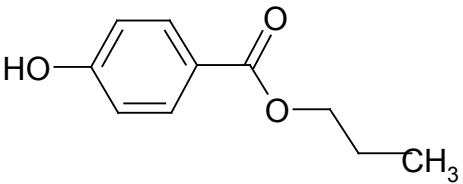
ANEXO 9. METODOLOGÍA PARA LA CARACTERIZACIÓN  
DEL P-HIDROXIBENZOATO DE METILO.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub></li> <li>• MM 152.15</li> <li>• 4-Hidroxibenzoato de metilo Metilparabeno</li> <li>• [99-76-3]</li> <li>• Contiene no menos del 99.0 por ciento y no más del 100.5 por ciento de p-hidroxibenzoato de metilo, calculado con referencia a la sustancia seca.</li> <li>• Sustancia de referencia: p-Hidroxibenzoato de metilo. Secar durante 5 horas antes de su uso, sobre gel de sílice.</li> <li>• Conservar en envases bien cerrados.</li> </ul>
<b>DESCRIPCIÓN</b>	Cristales pequeños incoloros o polvo cristalino blanco.

<b>SOLUBILIDAD</b>	Fácilmente soluble en alcohol, éter dietílico y propilenglicol; soluble en agua en ebullición; ligeramente soluble en agua, benceno y en tetracloruro de carbono.
<b>ENSAYOS DE IDENTIDAD</b>	A. IR positiva. MGA 0351. El espectro IR de una dispersión de la muestra en parafina líquida, exhibe máximos solamente a las mismas longitudes de onda que las de una preparación similar de la sustancia de referencia de p-hidroxibenzoato de metilo.
<b>TEMPERATURA DE FUSIÓN</b>	De 125°C a 128°C. MGA 0471.
<b>ACIDEZ</b>	La solución es amarilla. MGA 0001. El filtrado es neutro o ácido al papel tornasol. Calentar 750 mg de muestra en 15 mL de agua a 80°C, enfriar y filtrar. A 10 mL del filtrado agregar 0.2 mL de solución 0.1 N de hidróxido de sodio y 2 gotas SI de rojo de metilo.
<b>PÉRDIDA POR SECADO</b>	No mayor al 0.5 %. MGA 0671. Secar durante 5 horas sobre gel de sílice.
<b>RESIDUO DE LA IGNICIÓN</b>	No mayor al 0.1%. MGA 0751.
<b>VALORACIÓN</b>	De 99.0% a 100.5% MGA 0991 TITULACION RESIDUAL. Colocar 2 g de la muestra en un matraz redondo con boca esmerilada, agregar 40 mL de solución 1 N de hidróxido de sodio y calentar a reflujo durante 30 minutos. Enfriar a temperatura ambiente y enjuagar el

<b>VALORACIÓN (continuación)</b>	<p>condensador con 5 mL de agua.</p> <p>Titular el exceso de hidróxido de sodio con solución 1 N de ácido sulfúrico continuando la titulación hasta el segundo punto de inflexión, determinando el punto final potenciométricamente.</p> <p>Efectuar una determinación en blanco y hacer las correcciones necesarias.</p> <p>Cada mililitro de solución 1N de hidróxido de sodio consumido, equivale a 152.2 mg de p-hidroxibenzoato de metilo.</p>
<b>REFERENCIAS</b>	<p>Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 7ª ed. 2000 pag. 560.</p>

**ANEXO 10. METODOLOGÍA PARA LA CARACTERIZACIÓN  
DEL P-HIDROXIBENZOATO DE PROPILO.**

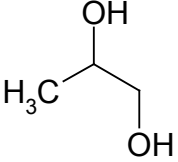
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub></li> <li>• MM 180.20</li> <li>• 4-Hidroxibenzoato de propilo Propilparabeno</li> <li>• [94-13-3]</li> <li>• Contiene no menos del 99.0 por ciento y no más del 100.5 por ciento de p-hidroxibenzoato de propilo, calculado con referencia a la sustancia seca.</li> <li>• Sustancia de referencia: p-hidroxibenzoato de propilo. Secar durante 5 horas sobre gel de sílice.</li> <li>• Conservar en envases bien cerrados.</li> </ul>
---	--

<b>DESCRIPCIÓN</b>	Cristales incoloros o polvo blanco cristalino.
<b>SOLUBILIDAD</b>	Muy soluble en metanol, alcohol, alcohol anhidro, acetona y éter dietílico; ligeramente soluble en agua en ebullición; muy ligeramente soluble en agua.
<b>ENSAYOS DE IDENTIDAD</b>	<p>A. IR positiva. MGA 0 351. El espectro IR de una dispersión en parafina líquida, con la muestra previamente seca, exhibe máximos únicamente a las mismas longitudes de onda, que las de una preparación similar de la sustancia de referencia de p-hidroxibenzoato de propilo.</p> <p>B. Disolver 500 mg de la muestra en 10 mL de SR de hidróxido de sodio y hervir durante 30 minutos dejando evaporar la solución a un volumen de 5 mL. Enfriar la mezcla y acidular cuidadosamente con ácido sulfúrico diluido; cuando esté fría, filtrar para coleccionar el precipitado, lavarlos varias veces con pequeñas porciones de agua y secar en desecador sobre gel de sílice en un desecador. El ácido p-hidroxibenzoico así obtenido funde entre 213°C y 217°C.</p>
<b>TEMPERATURA DE FUSIÓN</b>	De 96° C a 99° C. MGA 0471.
<b>SUSTANCIAS RELACIONADAS</b>	<p>No mayor al 0.5%. MGA 0241. CAPA FINA.  SOPORTE: Gel de sílice octadecilsilada con indicador fluorescente a 254 nm.  FASE MÓVIL: Ácido acético glacial-agua-metanol. (1:30:70)</p>

<p><b>SUSTANCIAS RELACIONADAS (continuación)</b></p>	<p>PREPARACIÓN DE REFERENCIA (a): Diluir 0.5 mL de la preparación de la muestra (A) hasta 100 mL con acetona.</p> <p>PREPARACIÓN DE REFERENCIA (b): Disolver 10 mg de p-hidroxibenzoato de propilo SR en acetona y diluir hasta 10 mL con el mismo disolvente.</p> <p>PREPARACIÓN DE REFERENCIA (c): Disolver 10 mg de p-hidroxibenzoato de etilo en 1 mL de la preparación de la muestra (A) y diluir hasta 10 mL con acetona.</p> <p>PREPARACIÓN DE LA MUESTRA (A): Disolver 100 mg de la muestra en acetona y diluir hasta 10 mL con el mismo disolvente.</p> <p>PREPARACIÓN DE LA MUESTRA (B): Diluir 1 mL de la preparación de la muestra (A) hasta 10 mL con acetona.</p> <p>PROCEDIMIENTO: Aplicar en carriles separados 2 µL de cada una de las preparaciones. Desarrollar el cromatograma en la fase móvil hasta que el disolvente haya avanzado 15 cm. Retirar la cromatoplaça, dejar secar al aire y examinar bajo lámpara de luz ultravioleta a 254 nm.</p> <p>Cualquier mancha que aparezca en el cromatograma de la preparación de la muestra (A), aparte de la mancha principal, no es más intensa que la mancha que aparece en el cromatograma de la preparación de referencia (a) (0.5 por ciento). La prueba solo es válida si el cromatograma de la preparación de referencia (c) muestra dos manchas claramente separadas.</p>
<p><b>ACIDEZ</b></p>	<p>MGA 0001. Calentar 750 mg de muestra en 15 mL de agua a 80°C, enfriar y filtrar. El filtrado es neutro o ácido al papel</p>

<b>ACIDEZ (continuación)</b>	tornasol. A 10 mL del filtrado agregar 0.2 mL de solución 0.1 N de hidróxido de sodio y 2 gotas SI de rojo de metilo. La solución es amarilla.
<b>PÉRDIDA POR SECADO</b>	No mayor al 0.5 % MGA 0671. Secar durante 5 horas sobre gel de sílice.
<b>RESIDUO DE LA IGNICIÓN</b>	No mayor al 0.1%. MGA 0751.
<b>VALORACIÓN</b>	De 99.0% a 100.5% MGA 0991 TITULACION RESIDUAL. Colocar 2 g de la muestra en un matraz redondo con boca esmerilada, agregar 40 mL de solución 1 N de hidróxido de sodio y calentar a reflujo durante 30 minutos. Enfriar a temperatura ambiente y enjuagar el condensador con 5 mL de agua. Titular el exceso de hidróxido de sodio con solución 1 N de ácido sulfúrico continuando la titulación hasta el segundo punto de inflexión, determinando el punto final potenciométricamente. Efectuar una determinación en blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mililitro de solución 1 N de hidróxido de sodio equivale a 180.2 mg de p-hidroxibenzoato de propilo.
<b>REFERENCIAS</b>	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 7ª ed. 2000 pag. 576-577

ANEXO 11. METODOLOGÍA PARA LA CARACTERIZACIÓN  
DEL PROPILENGLICOL.

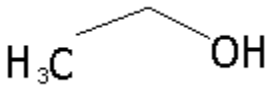
	<p><math>C_3H_8O_2</math></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MM 76.09</li> <li>• 1,2-Propanodiol Propilenglicol</li> <li>• [57-55-6]</li> <li>• Conservar en envases herméticos.</li> </ul>
<b>DESCRIPCIÓN</b>	Líquido viscoso, transparente, incoloro. Absorbe humedad al exponerse al aire húmedo.
<b>ASPECTO Y COLOR DE LA SOLUCIÓN</b>	La solución es clara e incolora. MGA 0121. Método I. MGA 0181. Método II.
<b>SOLUBILIDAD</b>	Soluble en éter dietílico; miscible con agua, acetona y cloroformo; inmisible con aceites fijos.
<b>ENSAYOS DE IDENTIDAD</b>	A. IR positiva. MGA 0351. El espectro IR de una capa delgada de la muestra sin secar, exhibe máximos solamente a las mismas longitudes de onda que una preparación similar de la sustancia de referencia de propilenglicol.
<b>DENSIDAD RELATIVA</b>	De 1.035 a 1.037. MGA 0251.
<b>ACIDEZ</b>	Se requieren no más de 0.2 mL de NaOH 0.1 N. A 50 mL de agua, agregar 1 mL de SI de fenolftaleína, enseguida agregar solución 0.1 N de hidróxido de sodio hasta que la



<b>ACIDEZ (continuación)</b>	solución permanezca rosa por 30 seg. Agregar 10 mL de la muestra y valorar con solución 0.1 N de hidróxido de sodio hasta coloración rosa que permanezca durante 30 seg.
<b>AGUA</b>	No mayor al 0.2 %. MGA 0041.
<b>RESIDUO DE LA IGNICIÓN</b>	No mayor de 3.5 mg. MGA 0751. Calentar 50 g de la muestra hasta incinerar y dejar que se quemé. Enfriar, humedecer el residuo con 0.5 mL de ácido sulfúrico e incinerar a peso constante.
<b>METALES PESADOS</b>	No mayor de 5 ppm. MGA 0561. Mezclar 4 mL de la muestra con agua hasta obtener 25 mL.
<b>CLORUROS</b>	No mayor de 70 ppm. MGA 0161. 1 mL de la muestra no contiene más cloruros que los correspondientes a 0.1 mL de solución 0.02 N de ácido clorhídrico.
<b>SULFATOS</b>	No mayor de 60 ppm. MGA 0861. Una porción de 5 mL de la muestra, contiene no más sulfatos que los correspondientes a 0.3 mL de solución 0.02 N de ácido sulfúrico.
<b>IMPUREZAS ORGÁNICAS VOLÁTILES</b>	MGA 0500, Método II.  Cloruro de metileno.                      No mayor de 500 ppm Cloroformo.                                No mayor de 50 ppm Benceno.                                      No mayor de 100 ppm Tricloroetileno                              No mayor de 100 ppm 1,4-Dioxano                                 No mayor de 100 ppm

<b>VALORACIÓN</b>	<p>No menos de 99.5% MGA 0241. GASES.</p> <p>CONDICIONES DEL EQUIPO:</p> <p>Cromatógrafo de gases equipado con detector de conductividad térmica, columna de 1 m x 4 mm empacada con 5 por ciento de G16 en soporte S5, gas acarreador: helio; temperatura del inyector: 240°C; temperatura del detector: 250°C; temperatura de la columna programada a una velocidad de 5°C por minuto: de 120°C a 200°C.</p> <p>El tiempo de retención aproximado para el propilenglicol es de 5.7 minutos y los tiempos de retención para los tres isómeros de dipropilenglicol cuando se encuentran presentes son 8.2, 9.0 y 10.2 minutos respectivamente.</p> <p>PROCEDIMIENTO: Inyectar en el cromatógrafo aproximadamente 10 µL de la muestra y registrar el cromatograma.</p> <p>Calcular el porcentaje de propilenglicol en la muestra dividiendo el área bajo el pico de la muestra entre la suma de las áreas de todos los picos y multiplicar por 100.</p>
<b>REFERENCIAS</b>	<p>Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 7ª ed. 2000 pag. 573-574</p>

ANEXO 12. METODOLOGÍA PARA LA CARACTERIZACIÓN  
DEL ALCOHOL ETÍLICO DE 96°.

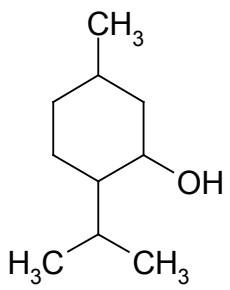
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>O</li> <li>• MM 46.07</li> <li>• Alcohol etílico, etanol.</li> <li>• [64-17-5]</li> <li>• Contiene no menos del 92.3 por ciento y no más del 93.8 por ciento m/m, que corresponden a no menos del 94.9 por ciento y no más de 96 por ciento v/v a 15.56°C.</li> <li>• Conservar en envases herméticos y alejados del fuego.</li> </ul>
<b>DESCRIPCIÓN</b>	Líquido incoloro, claro, volátil y móvil. Aún a bajas temperaturas se volatiliza rápidamente. Es flamable. Hierve cerca de 78°C.
<b>SOLUBILIDAD</b>	Miscible con agua, éter dietílico y cloroformo.
<b>ENSAYOS DE IDENTIDAD</b>	A. Se produce un intenso color azul sobre el papel filtro. El color empieza a desaparecer después de algunos minutos. Mezclar 5 gotas de la muestra en un pequeño vaso con un mL de solución acuosa 1 en 100 de permanganato de potasio y 5 gotas de solución 2 N de ácido sulfúrico, tapar el vaso inmediatamente con un papel filtro humedecido con una solución recientemente preparada por disolución de 0.1 g de nitroferricianuro de sodio y 0.25 g de piperazina en 5 mL de agua.

<b>ENSAYOS DE IDENTIDAD (continuación)</b>	B. Se desarrolla un olor a yodoformo y se forma un precipitado amarillo después de 30 minutos. A 5 mL de una solución 1 en 10 agregar un mL de solución 1 N de hidróxido de sodio, agitar y adicionar lentamente (en aproximadamente 3 minutos) 2 mL de solución 0.1 N de yodo.
<b>DENSIDAD</b>	De 0.812 a 0.814 a 15.56°C. MGA 0251.
<b>ÍNDICE DE ACIDEZ</b>	No más de 0.9 mL de NaOH 0.02 N. MGA 0001. En un matraz con tapón esmerilado depositar 50 mL de agua recientemente hervida y 50 mL de muestra; agregar algunas gotas de SI de fenolftaleína y titular con solución 0.02 N de hidróxido de sodio hasta coloración rosa que debe persistir durante 30 segundos.
<b>RESIDUO NO VOLÁTIL</b>	El peso del residuo no es mayor de 1 mg. En una cápsula, previamente puesta a peso constante, evaporar 40 mL de muestra en BM y secar durante una hora a 105°.
<b>SUSTANCIAS INSOLUBLES EN AGUA</b>	La mezcla permanece clara durante 30 minutos después de haberse enfriado a 10°C. En un volumen igual de agua diluir la misma cantidad de muestra.
<b>ALDEHÍDOS E IMPUREZAS ORGÁNICAS</b>	La coloración rosa no desaparece por completo. En una probeta con tapón esmerilado, previamente lavada con ácido clorhídrico, enjuagada con agua y finalmente con una porción de la muestra, depositar 20 mL de la muestra, enfriar el contenido a 15°C, agregar 0.1 mL de solución 0.1 N de permanganato de

<b>ALDEHÍDOS E IMPUREZAS ORGÁNICAS (continuación)</b>	potasio, anotar exactamente el tiempo de adición. Mezclar enseguida invirtiendo la probeta y dejar reposar a 15°C durante 5 minutos.
<b>ALCOHOL AMÍLICO Y SUSTANCIAS CARBONIZABLES NO VOLÁTILES</b>	No se produce coloración roja o café. En una cápsula de porcelana previamente puesta a peso constante, protegida del polvo. Dejar evaporar exactamente 25 mL de la muestra, hasta que la cápsula quede humedecida, agregar algunas gotas de ácido sulfúrico.
<b>ACETONA, ALCOHOL ISOPROPÍLICO Y ALCOHOL BUTÍLICO TERCIARIO</b>	No se forma precipitado en un tiempo menor a tres minutos. A un mL de muestra se agregan 3 mL de agua y 10 mL de SR de sulfato mercúrico, calentar la mezcla en BM.
<b>METANOL</b>	No aparece coloración violeta. En un tubo de ensayo depositar una gota de la muestra, agregar una gota de agua, una gota de ácido fosfórico diluido 1:20 y una gota de solución acuosa 1:20 de sulfito ácido de sodio, gota a gota, hasta que desaparezca la coloración del permanganato de potasio. Si persiste la coloración café, agregar una gota de ácido fosfórico diluido. A la solución incolora resultante agregar 5 mL de SR de ácido cromotrópico recién preparado, calentar en BM durante 10 minutos a 60°C. No aparece coloración violeta.

<b>CONSTITUYENTES DE ACEITES</b>	No se percibe ningún olor extraño después de que las últimas trazas de alcohol se han evaporado. Humedecer una pieza de papel absorbente con 10 mL de muestra, 5 mL de agua y 1 mL de glicerina, dejar que seque espontáneamente.
<b>REFERENCIAS</b>	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 7 <sup>a</sup> ed. 2000 pag. 482-483

ANEXO 13. METODOLOGÍA PARA LA CARACTERIZACIÓN DEL MENTOL.

	<p>C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>O</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MM 156.27</li> <li>• 5-Metil-2-(1-metiletil)ciclohexanol</li> <li>• [89-78-1]</li> <li>• Conservar en envases herméticos, de preferencia a temperatura controlada entre 15°C y 30°C.</li> </ul>
<b>DESCRIPCIÓN</b>	Cristales hexagonales, incoloros, generalmente en forma de agujas, masas fundidas o polvo cristalino.
<b>SOLUBILIDAD</b>	Muy soluble en alcohol, éter dietílico, cloroformo y hexano; fácilmente soluble en ácido acético glacial, aceite mineral, aceites fijos y volátiles; ligeramente soluble en agua.
<b>ENSAYOS DE IDENTIDAD</b>	A. Positiva. Triturar la muestra con un peso igual de alcanfor, cloral hidratado o fenol. La mezcla se licua.
<b>ROTACIÓN ÓPTICA</b>	Entre -45° y -51° para L-mentol. Determinar en una solución alcohólica que contiene 100 mg/mL de la muestra.

<b>TEMPERATURA DE FUSIÓN</b>	De 41° a 44°C. MGA 0471.
<b>SUSTANCIAS RELACIONADAS</b>	<p>No menos de 97.0% de mentol. MGA 0241. GASES. PREPARACIÓN DE LA REFERENCIA: Disolver decanol y mentol en suficiente éter dietílico para obtener una solución que contiene 0.05 mg/mL. PREPARACIÓN DE LA MUESTRA: Disolver 10 mg de la muestra en 50 mL de éter dietílico y mezclar. Diluir 25 mL de esta solución con éter dietílico a 100 mL y mezclar. CONDICIONES DEL EQUIPO: Cromatógrafo equipado con detector de ionización de flama; columna de 1.8 m x 2 mm empacada con 10 % de fase G16 sobre soporte de tierra silíceo; columna a 170°C; inyector a 260°C; detector a 240°C; helio como gas acarreador y velocidad de flujo de 50mL/min. Inyectar la preparación de referencia y registrar la respuesta de los picos como se menciona en el procedimiento. PROCEDIMIENTO: Inyectar 2 µL de la preparación de la muestra y medir la respuesta de los picos.</p>
<b>REFERENCIAS</b>	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 7ª ed. 2000, pag. 554-555

ANEXO 14. METODOLOGÍA PARA LA CARACTERIZACIÓN DEL  
AGUA PURIFICADA.

<b>DESCRIPCIÓN</b>	Líquido transparente, incoloro e inodoro.
<b>METALES PESADOS</b>	No mayor de 20 ppm. MGA 0561. Ajustar 40 mL de muestra a pH entre 3.0 y 4.0 con solución 1 N de ácido acético, usar papel pH indicador de intervalo corto y pasar a un tubo de Nessler de 50 mL. Por separado, obtener una preparación de referencia de plomo (20µg de plomo) y una preparación de referencia del control. A cada una de las tres preparaciones agregar 1.2 mL de SR de tiocetamida-glicerina recién preparada y 2 mL de solución reguladora de acetato pH 3.5, diluir con agua a 50 mL , mezclar y dejar reposar durante 5 minutos. Observar el color desarrollado de la muestra contra el de las preparaciones desde la parte superior sobre un fondo blanco. El color de la muestra no debe ser más oscuro que el de la preparación de referencia; y la intensidad del color de la preparación del control debe ser igual o mayor que el color de la preparación de referencia.
<b>CLORUROS</b>	No mayor de 0.5 ppm. Colocar 20 mL de muestra en un tubo Nessler, adicionar 5 gotas de ácido nítrico y un mL de SR de nitrato de plata, agitar suavemente. Cualquier turbidez formada en un lapso de 10 minutos no debe ser mayor que la de un control tratado de manera similar y preparado con 20 mL de agua de alta pureza que contenga 10 µg de cloruros (0.5 mg/L). La inspección de los tubos deberá hacerse desde su parte superior, empleando un fondo oscuro y permitiendo que la luz penetre lateralmente



<b>SULFATOS</b>	No se produce turbiedad. A 100 mL de muestra adicionar un mL de SR de cloruro de bario.
<b>pH</b>	De 5.0 a 7.0. MGA 0701. Adicionar 0.3 mL de solución saturada de cloruro de potasio a 100 mL de muestra, medir el pH potenciométricamente.
<b>AMONIACO</b>	No mayor de 0.3 ppm. Adicionar 2.0 mL de SR de yoduro potásico mercurio alcalino a 100 mL de la muestra. El color amarillo que se produce de inmediato, no debe ser más intenso que el producido por una solución control que contenga 30 µg de amoniaco, adicionados a 100 mL de agua de alta pureza.
<b>CALCIO</b>	No se produce turbiedad. A 100 mL de la muestra adicionar 2.0 mL de oxalato de amonio.
<b>BIÓXIDO DE CARBONO</b>	La mezcla permanece transparente. A 25 mL de muestra adicionar 25 mL de SR de hidróxido de calcio.
<b>SUSTANCIAS OXIDABLES</b>	El color rosa no desaparece por completo. A 100 mL de muestra adicionar 10 mL de solución 2 N de ácido sulfúrico y calentar hasta ebullición. Luego, adicionar 0.1 mL de solución 0.1N de permanganato de potasio y calentar a ebullición durante 10 minutos. Si se forma un precipitado, enfriarlo en baño de hielo a temperatura ambiente y filtrarlo a través de un filtro de vidrio sintetizado.
<b>SÓLIDOS TOTALES</b>	No mayor de 0.001%. Evaporar a sequedad 100 mL de la muestra en un BM y secar el residuo a 105°C durante una hora. El total del residuo no deberá ser mayor de 1 mg.

<b>NITRATOS</b>	No mayor de 0.2 ppm. Sumergir en un baño de hielo un tubo de ensayo conteniendo 5 mL de la muestra, adicionar 0.4 mL de solución al 10 por ciento m/v de cloruro de potasio, 0.1 mL de solución al 0.1 por ciento m/v de difenilamina en ácido sulfúrico y con agitación y por goteo 5 mL de ácido sulfúrico. Transferir el tubo a un baño de agua a 50°C y dejarlo reposar durante 15 minutos. Cualquier color azul intenso que se produzca en la solución no debe ser más intenso que el obtenido en una solución preparada al mismo tiempo y de la misma manera, empleando una mezcla de 4.5 mL de agua libre de nitratos y 0.5 mL de solución estándar de nitratos (diluir un volumen de solución al 0.163 por ciento de nitrato de potasio a 10 volúmenes con agua, diluir un volumen de la solución anterior a 5 volúmenes con agua.)
<b>CONDUCTIVIDAD</b>	No mayor de 1.3 $\mu$ S/cm
<b>MESÓFILOS AEROBIOS</b>	No mayor de 100 UFC/mL.MGA 0571.
<b>PATÓGENOS</b>	Ausentes. MGA 0571
<b>REFERENCIAS</b>	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 7ª ed. 2000. pag. 449-455

## **ESTUDIOS DE PREFORMULACIÓN.**

La preformulación involucra la investigación exhaustiva acerca de un fármaco para determinar o definir las propiedades físicas, químicas y farmacocinéticas consideradas importantes para formular un medicamento efectivo y seguro. El enfoque de estos estudios está determinado por el tipo de compuesto bajo investigación y la forma farmacéutica que se intenta desarrollar.<sup>10</sup>

### **» PARÁMETROS FÍSICOQUÍMICOS.<sup>11</sup>**

Los parámetros fisicoquímicos de interés incluyen:

- Apariencia, color y olor: Es importante determinar estos parámetros, ya que son una base de comparación entre diferentes lotes del principio activo, que al variar podrían generar a su vez variaciones en el producto terminado. Estos parámetros se determinaron mediante análisis visual y olfativo con respecto a la sustancia de referencia.
- La solubilidad, el coeficiente de partición; que se relaciona directamente con la capacidad del fármaco para atravesar la membrana biológica y la constante de disociación la cual es un indicador de las características de absorción del fármaco, son datos relevantes en los estudios de preformulación. Debido a que el clorhidrato de lidocaína es un fármaco conocido y ampliamente estudiado, esta información se obtuvo directamente de la referencia bibliográfica.

» **PRUEBAS DE ESTABILIDAD.**

El objetivo de realizar estudios de estabilidad y compatibilidad con excipientes es determinar aquellos factores que pueden causar alteraciones al fármaco, como son el calor, la luz, la humedad, el pH y los agentes oxidantes así como conocer la posible interacción entre el fármaco y los componentes de la formulación.

- Estabilidad en estado sólido: Colocar 100 mg de clorhidrato de lidocaína en dos viales transparentes y someterlos a las siguientes condiciones para evaluar si el principio activo es sensible a la luz y/o al calor.

**ANEXO 15. CONDICIONES DE ESTABILIDAD EN ESTADO SÓLIDO**

No. VIAL	CONDICIÓN	DEGRADACIÓN	TIEMPO
1	Luz blanca	Luz	24 horas
2	40°C	calor	24 horas

Transcurrido el tiempo de exposición, evaluar visualmente.

- Estabilidad en solución: Colocar 100 mg de clorhidrato de lidocaína en cuatro viales y adicionar 2 ml de cada una de las soluciones mostradas en la siguiente tabla para evaluar si el principio activo es susceptible a oxidación, humedad y cambios de pH.

**ANEXO 16. CONDICIONES DE ESTABILIDAD EN SOLUCIÓN**

No. VIAL	SOLUCIÓN	DEGRADACIÓN	TIEMPO
1	NaOH 6 N	Hidrólisis básica	24 horas
2	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 6 N	Hidrólisis ácida	24 horas
3	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 30%	Oxidación	24 horas
4	H <sub>2</sub> O	Humedad	24 horas

Transcurrido el tiempo de exposición, realizar la cromatografía en capa fina y comparar las muestras de cada vial contra la referencia.

- Cromatografía en capa fina.
  - Fase estacionaria: Sílica gel GF<sub>254</sub>.
  - Fase móvil: cloroformo-metanol (90:10).
  - Revelador: luz ultravioleta y yodo.
  - Referencia: 100 mg de clorhidrato de lidocaína disueltos en 2 mL de agua destilada.
  
- Estabilidad con excipientes: Colocar 100 mg de clorhidrato de lidocaína en viales y adicionar a cada uno un excipiente diferente, en proporción 1:1. Observar cada 24 horas durante 20 días.

**ANEXO 17. CONDICIONES DE ESTABILIDAD CON EXCIPIENTES**

NÚMERO DE VIAL	EXCIPIENTE	TIEMPO
1	Carbómero 934	20 días
2	Edetato disódico	20 días
3	p-Hidroxibenzoato de metilo	20 días
4	p-Hidroxibenzoato de propilo	20 días
5	Propilenglicol	20 días
6	Alcohol etílico 96°	20 días
7	Mentol	20 días

» **PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS.**

Los parámetros farmacocinéticos referentes a la absorción, distribución y eliminación del fármaco también son investigados durante los estudios de preformulación ya que esta información es de interés para conocer las características de biodisponibilidad del fármaco. Esta información se obtuvo de la referencia bibliográfica.<sup>12</sup>

## **DESARROLLO FACTORIAL Y EXPERIMENTACIÓN**

Para optimizar procesos de fabricación, condiciones de reacción y métodos de análisis entre otros, es necesario conocer que variables influyen significativamente en el sistema y como afectan.

El diseño factorial completo  $2^k$  es un diseño estadístico y describe los experimentos más adecuados para conocer simultáneamente que efecto tienen  $k$  factores sobre una respuesta y descubrir si interaccionan entre ellos. Los experimentos se complementan de tal modo que la información buscada se obtiene combinando las respuestas de todos ellos. Esto permite obtener información con el mínimo número de experimentos y con la menor incertidumbre.

### **» EFECTO DE LA CONCENTRACIÓN DEL CARBÓMERO Y DEL pH SOBRE LA VISCOSIDAD DEL GEL**

Se requiere conocer como es que la concentración de carbómero y la variación del pH pueden afectar la viscosidad del gel y cómo se pueden manejar para optimizarla.

El anexo 18 muestra los dos factores escogidos y los valores mínimo y máximo que puede tomar el dominio experimental.

ANEXO 18. FACTORES Y DOMINIO EXPERIMENTAL

<b>Factores</b>		<b>Dominio Experimental</b>	
Variable real	Variable codificada	Nivel (-)	Nivel (+)
Concentración del carbómero (%)	A	0.5	1.0
pH (unidades)	B	5.5	7.0

Por lo que respecta a la concentración del carbómero 934, para establecer los límites mínimo y máximo se considera:

- Viscosidad adecuada para un gel de aplicación tópica: De 30 000 a 35 000 cps.
- Concentración de carbómero para obtener viscosidades entre 30 000 y 35 000 cps (formulaciones de aplicación tópica): De 0.5% a 1.0%.

Se seleccionan 0.5% como nivel mínimo y 1.0% como nivel máximo.

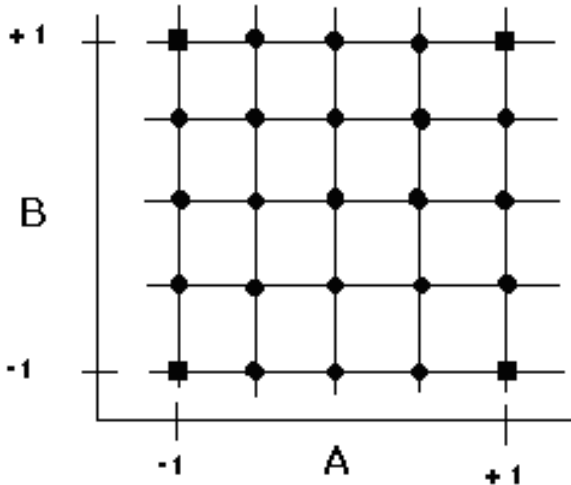
Para establecer los valores de pH de los niveles mínimo y máximo se hicieron las siguientes consideraciones:

- Rango de pH óptimo para un gel de aplicación tópica es lo más parecido al de la piel que es de 4.2 a 7.5
- Rango de pH que asegura el efecto terapéutico del clorhidrato de lidocaína: De 5.0 a 7.0.

Se selecciona como nivel mínimo 5.5 y 7.0, para no trabajar en los límites de pH que favorecen las condiciones mencionadas arriba.



El esquema 8 muestra el dominio experimental combinado para los dos factores, cada punto es un posible experimento. Los experimentos de los vértices toman los valores mínimos y máximos de cada factor y corresponden al diseño factorial  $2^2$ .



ESQUEMA 8. DOMINIO EXPERIMENTAL.

La matriz experimental se obtiene combinando los dos niveles de los dos factores y al sustituir los valores mínimos y máximos por los valores de las variables reales genera el plan experimental que indica de forma estructurada la lista de experimentos a realizar.

ANEXO 19. MATRIZ Y PLAN EXPERIMENTALES

	MATRIZ EXPERIMENTAL		PLAN EXPERIMENTAL	
	A	B	[CARBÓMERO]	pH
<b>1</b>	--	--	0.5	5.5
<b>2</b>	+	--	1.0	5.5
<b>3</b>	--	+	0.5	7.0
<b>4</b>	+	+	1.0	7.0

## ELABORACIÓN DE LOS GELES EN BASE AL DESARROLLO FACTORIAL Y SELECCIÓN DE LA FORMULACIÓN ÓPTIMA.

Se prepararon 100 g de gel para cada experimento, manteniendo fija la cantidad de los componentes, excepto el carbómero 934, de acuerdo al anexo 18 y bajo el procedimiento de manufactura detallado en la sección de elaboración de lotes . Finalmente se determinó la viscosidad por triplicado a cada gel obtenido y se hizo una evaluación sensorial.

### ANEXO 20. FORMULACIONES PARA CADA CONDICIÓN EXPERIMENTAL.

MATERIAS PRIMAS	EXPERIMENTOS			
	1	2	3	4
Clorhidrato de lidocaína	2.00 g	2.00 g	2.00 g	2.00 g
Carbómero 934	0.50 g	1.00 g	0.50 g	1.00 g
Edetato disódico	0.05 g	0.05 g	0.05 g	0.05 g
p-Hidroxibenzoato de metilo	0.20 g	0.20 g	0.20 g	0.20 g
p-Hidroxibenzoato de propilo	0.02 g	0.02 g	0.02 g	0.02 g
Propilenglicol	5.00 g	5.00 g	5.00 g	5.00 g
Alcohol etílico 96°	2.00 g	2.00 g	2.00 g	2.00 g
Mentol	0.30 g	0.30 g	0.30 g	0.30 g
Agua purificada cbp	100 g	100 g	100 g	100 g
pH final	5.5	5.5	7.0	7.0

» **PROCEDIMIENTO PARA LA ELABORACIÓN DE LOTES.**

Una vez seleccionada la formulación óptima en base a los resultados obtenidos con el desarrollo factorial, se establece la fórmula cualitativa-cuantitativa.

Los lotes se fabricaron uno a la vez, revisando cada aspecto descrito a continuación previo inicio de las actividades de pesado y manufactura.

» **PESADO DE MATERIAS PRIMAS**

- Pesar las materias primas en receptáculos adecuados (papel encerado, bolsas de plástico, vasos de precipitado)

» **ÁREA DE PESADO**

- Revisar que esté limpia e identificada con la siguiente información:
  - Gel de clorhidrato de lidocaína (2mg/g)
  - Número de lote

» **INSTRUMENTOS Y MATERIAL**

- Balanza analítica AG-245 Mettler Toledo (verificar que esté calibrada)
- Papel encerado.
- Bolsas de plástico chicas.
- Vasos de precipitado de diferentes capacidades.
- Probeta 1 L.
- Probeta 25 mL.
- Probeta 50 mL.
- Espátula.
- Etiquetas blancas.

» **IDENTIFICACIÓN DE RECEPTÁCULOS**

- Verificar que los recipientes estén limpios y secos.
- Etiquetar cada receptáculo con la fecha, nombre del producto, número de lote, nombre y cantidad de la materia prima, de acuerdo al siguiente anexo.

**ANEXO 21. PESADO DE MATERIA PRIMA**

<b>MATERIAS PRIMAS</b>	<b>RECEPTÁCULO</b>	<b>CANTIDAD</b>
Clorhidrato de lidocaína	Bolsa de plástico chica	20.00 g
Carbómero 934	Bolsa de plástico chica	5.00 g
Edetato disódico	Papel encerado	0.50 g
p-Hidroxibenzoato de metilo	Papel encerado	2.00 g
p-Hidroxibenzoato de propilo	Papel encerado	0.20 g
Propilenglicol	Vaso de precipitado de 100 mL	50.00 g
Alcohol etílico 96°	Vaso de precipitado de 50 mL	$(20.00 \text{ g} \times 0.814 \text{ g/mL}) = 16.30 \text{ mL}$
Mentol	Bolsa de plástico chica	3.00 g
Agua purificada	Vaso de precipitado de 100 mL	$(50.00 \text{ g} \times 1.0 \text{ g/mL}) = 50.00 \text{ mL}$
Agua purificada	Vaso de precipitado de 2000 mL	$(845.3 \text{ g} \times 1.0 \text{ g/mL}) = 845.30 \text{ mL}$
Hidróxido de sodio	Vaso de precipitado de 50 mL	4.00 g

» **ÁREA DE MANUFACTURA**

- Revisar que esté limpia e identificar con la siguiente información:
  - Gel de clorhidrato de lidocaína (2mg/g)
  - Número de lote.

» **EQUIPO Y MATERIAL DE MANUFACTURA Y CONTROL EN PROCESO**

- Verificar que esté calibrado
  - Viscosímetro Brockfield RVT con aguja No 7
  - Potenciómetro metrohm 605
  
- Verificar que funcione adecuadamente.
  - Agitador magnético
  
- Verificar que esté limpio y seco.
  - Barras magnéticas
  - 1 Mortero con pistilo
  - Agitadores de vidrio

» **OPERARIO**

- Verificar que porte la siguiente vestimenta limpia.
  - Bata
  - Cofia
  - Cubreboca
  - Lentes de seguridad
  - Guantes de latex

» **FÓRMULA CUALI-CUANTI**

ANEXO 22. FÓRMULA CUALI-CUANTI

<b>MATERIAS PRIMAS</b>	<b>FÓRMULA UNITARIA (100 g)</b>	<b>FÓRMULA POR LOTE (1000 g)</b>
Clorhidrato de lidocaína	2.00 g	20.00 g
Carbómero 934	0.50 g	5.00 g
Edetato disódico	0.05 g	0.50 g
p-Hidroxibenzoato de metilo	0.20 g	2.00 g
p-Hidroxibezoato de propilo	0.02 g	0.20 g
Propilenglicol	5.00 g	50.00 g
Alcohol etílico 96°	2.00 g	20.00 g
Mentol	0.30 g	3.00 g
Hidróxido de sodio	0.40 g	4.00 g
Agua purificada	89.53 g	895.30 g
<b>PESO TOTAL</b>	<b>100.00 g</b>	<b>1000.0 g</b>

» **PROCEDIMIENTO DE MANUFACTURA**

1. En el vaso de precipitados de 100 mL, que contiene 50.00 g de propilenglicol, adicionar 2.00 g de p-hidroxibenzoato de metilo y 0.20 g de p-hidroxibenzoato de propilo, mezclar hasta disolución completa. (FASE I)
2. Triturar en el mortero los 3.00 g de mentol, colocarlos en el vaso de precipitado de 50 mL que contienen los 20.00 g de alcohol etílico 96° y disolver. (FASE II)
3. Adicionar la FASE II a la FASE I, mezclar hasta homogenizar.
4. Dispersar en la mezcla del punto 3, 5.00 g de carbómero 934. (FASE III)
5. En el vaso de precipitado de 100 mL conteniendo 50.0 g de agua purificada, disolver 4.00 g de hidróxido de sodio. (FASE IV)  
NOTA: Adicionar el hidróxido al agua poco a poco y con precaución ya que la reacción de disolución provoca deprendimiento de calor.
6. En el vaso de precipitado de 2000 mL previamente identificado con nombre del producto y número de lote; que contiene 845.30 g de agua purificada, adicionar 20.00 g de clorhidrato de lidocaína. Agitar hasta disolución completa.
7. A la solución del punto 6 agregar 0.50 g de edetato disódico y agitar hasta disolver completamente. (FASE V)
8. Adicionar a la FASE V, lentamente y con agitación la FASE III y homogenizar.
9. Agregar a la mezcla obtenida en el punto 8, la FASE IV poco a poco y con agitación lo que promueve la formación del gel. Homogenizar entre cada adición.
10. Determinar el pH del gel el cual debe estar entre 6.8 y 7.0
11. Determinar la viscosidad con un viscosímetro Brookfield, utilizando aguja No. 7 a 20 rpm. El resultado obtenido debe estar entre 30 000 y 35 000 cps
12. Calcular el rendimiento.

## ANÁLISIS FÍSICO-QUÍMICO DE PRODUCTO SEMITERMINADO

Analizar cada lote fabricado con el siguiente método de producto semiterminado y comparando los resultados con las especificaciones establecidas

### ANEXO 23. MÉTODO ANALÍTICO DE PRODUCTO SEMITERMINADO

<b>DETERMINACIÓN</b>	<b>METODOLOGÍA</b>
<b>DESCRIPCIÓN</b>	Gel transparente incoloro, libre de partículas extrañas, con olor a mentol.
<b>ENSAYOS DE IDENTIDAD</b>	Colocar en un embudo de separación que contenga de 10 a 15 mL de agua, 15 g de gel equivalente a 300 mg de clorhidrato de lidocaína, mezclar para asegurar la dilución total del gel. Agregar 4 mL de hidróxido de amonio 6 N y extraer con cuatro porciones de 15 mL de cloroformo. Combinar los extractos clorofórmicos y evaporar a sequedad con ayuda de una corriente de aire tibio. Redisolver los cristales en éter de petróleo, evaporar con ayuda de aire tibio y secar el residuo al vacío sobre gel de sílice durante 24 horas. El precipitado cristalino así obtenido funde entre 66°C y 69°C.
<b>pH</b>	Entre 6.8 y 7.0
<b>VALORACIÓN</b>	Pesar con exactitud 1.0 g de gel equivalente a 20.0 mg de clorhidrato de lidocaína y transferir a un embudo de separación que contenga de 10 a 15 mL de agua,



<b>VALORACIÓN (continuación)</b>	mezclar para asegurar la dilución total del gel, agregar 1 mL de hidróxido de amonio 6 N y extraer agitando con cuatro porciones de 20 mL de cloroformo. Combinar los extractos clorofórmicos y evaporar con ayuda de una corriente de aire tibio, agregando 25.0 mL de solución valorada de ácido sulfúrico 0.01 N hasta justo antes de eliminar la última traza de cloroformo. Completar la evaporación del cloroformo y valorar el exceso de ácido con solución valorada de hidróxido de sodio 0.01N, determinando potenciométricamente el punto final. Cada mililitro de ácido sulfúrico 0.01 N equivale a 2.708 mg de clorhidrato de lidocaína
<b>REFERENCIAS</b>	USP 28 2005 p. 1131

ANEXO 24. ESPECIFICACIONES DE PRODUCTO SEMITERMINADO

<b>DETERMINACIÓN</b>	<b>ESPECIFICACIÓN</b>	<b>REFERENCIA</b>
<b>DESCRIPCIÓN</b>	Gel transparente libre de partículas extrañas, con olor a mentol.	Especificación interna
<b>ENSAYOS DE IDENTIDAD</b>	El precipitado cristalino funde entre 66°C y 69°C.	USP 28 2005 p. 1131
<b>pH</b>	Entre 6.8 y 7.0	USP 28 2005 p. 1131
<b>VALORACIÓN</b>	De 95.0 % a 105.0 %	USP 28 2005 p. 1131

## PRUEBAS DE CICLADO TÉRMICO

### » ENVASADO

Cada lote fabricado fue colocado en su envase primario para proceder a realizar las pruebas de ciclado térmico.

- Envase de polietileno de alta densidad (30 mL). Es la resina más ampliamente usado para frascos de plástico, ya que es un material económico, resistente al impacto, y proporciona una buena barrera contra la humedad. es compatible con una amplia gama de productos.
- Tapa rosca de polipropileno. Es un material más rígido que la mayoría de los termoplásticos, posee una gran capacidad de recuperación elástica, tiene una excelente compatibilidad con el medio, es un material fácil de reciclar, posee alta resistencia al impacto, tiene buena resistencia química a la humedad y al calor sin deformarse, posee gran resistencia a agentes químicos.

### » CONDICIONES DE LAS PRUEBAS DE CICLADO

Las pruebas de ciclado se realizan para retar a la fórmula en el envase primario a condiciones extremas de temperatura.

#### ANEXO 25. CONDICIONES DE LAS PRUEBAS DE CICLADO

CONDICIÓN	FRECUENCIA
5°C	Cada 24 horas durante 10 días
40°C	Cada 24 horas durante 10 días

Evaluar cada 24 horas la apariencia física y el pH conforme a las especificaciones de producto semiterminado.

» **ANÁLISIS FÍSICO-QUÍMICO**

Transcurridos los 10 días realizar el análisis fisico-químico de cada lote conforme al método analítico de producto semiterminado.

## **RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS**

### **» ESTUDIO DE LOS PRODUCTOS EN EL MERCADO**

Se realizó un estudio de los productos existentes en el mercado y no se encontró alguno que reúna las características del medicamento propuesto. Existe un gel que contiene como principio activo clorhidrato de lidocaína, pero está indicado para las molestias en las encías por erupción dental en bebés.

El mercado ofrece ungüentos de lidocaína base, que aunque provocan un efecto de anestesia local; no resultan elegantes, ni proveen la sensación de frescura al ser aplicados. El tiempo que tarda el clorhidrato de lidocaína para ejercer su efecto es corto en comparación con otros analgésicos locales al ser administrados por vía tópica, las limitantes para presentar el efecto terapéutico incluyen el grado de hidratación de la piel, que se ve favorecido por una formulación que incluya un agente humectante adecuado. También influye el área superficial sobre la que se aplica el producto y la frecuencia de aplicación.

### **» ELECCIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO**

- En comparación con la benzocaína que es otro fármaco de posible elección o con la lidocaína base, el clorhidrato de lidocaína es soluble en agua, lo que simplifica en cierto grado el proceso de manufactura.
- Su acción anestésica local es de comienzo rápido (de 1 a 3 minutos) y la duración de su efecto es más prolongada (entre 60 y 180 minutos) que la de la benzocaína (30 a 60 minutos).<sup>8</sup>

- Las preparaciones tópicas con benzocaína muestran poca eficacia y poca penetración cuando las concentraciones son por debajo del 10%, siendo la concentración del 20% la máxima recomendada y en el caso del clorhidrato de lidocaína una concentración desde el 2% es efectiva.
- El clorhidrato de lidocaína es un fármaco bien tolerado.
- Es ampliamente utilizado en diferentes formas farmacéuticas, por lo que conseguirlo en el mercado de farmoquímicos es relativamente fácil, ya que hay bastantes proveedores de esta sustancia.
  - Cedrosa
  - Retecma
  - Moléculas Finas de México
  - Productos Químicos Pholser
  - Sinbiotik
  - IVAX México
  - Astroquim
  - Chemico Especialidades Químicas
  - Merck
  - Helm
  - Química Alkano

## » ELECCIÓN DE LA FORMA FARMACÉUTICA

Después de revisar la información recabada durante el estudio de los productos ofrecidos en el mercado nacional que principalmente incluyen cremas y ungüentos, resultó factible desarrollar un gel por ser una forma farmacéutica bien aceptada por el consumidor ya que es elegante, fácil de dispersar, no pegajoso y no mancha la ropa, además como todo sistema semisólido en general, posee buena adherencia, lo que hace que permanezca sobre la superficie de aplicación el tiempo adecuado para permitir que el principio activo penetre; hasta que se elimina por lavado.

## » SELECCIÓN Y JUSTIFICACIÓN DE EXCIPIENTES

- CARBOPOL 934P.

USO: Agente gelificante.

Carbopol 934P es el nombre oficial dado a un miembro del grupo de polímeros del ácido acrílico unido mediante enlaces covalentes a un polialquenoil éter. Es ampliamente utilizado en preparaciones tópicas. Este carbómero forma geles utilizando concentraciones desde 0.5% alcanzando viscosidades entre 29 400 y 39 400. En medio acuoso, el polímero se dispersa, una vez que el aire atrapado escapa, el gel se forma por la neutralización con una base adecuada que en sistemas acuosos puede tratarse de hidróxido de sodio, amonio o potasio. El pH debe ajustarse a un valor neutral, la viscosidad del gel puede verse afectada por una neutralización insuficiente o un pH muy alto.

○ EDETATO DISÓDICO.

USO: Antioxidante.

El edetato disódico es comúnmente utilizado en formulaciones farmacéuticas como agente quelante, es decir, secuestra las trazas de metales que de otro modo servirían como catalizadores en reacciones de autooxidación del producto. La concentración usual utilizada es de 0.005 a 0.1%.<sup>2</sup>

○ METILPARABENO Y PROPILPARABENO.

USO: Conservadores antimicrobianos.

El metilparabeno en combinación con propilparabeno, son ampliamente utilizados como antimicrobianos en formulaciones farmacéuticas. Son efectivos en un rango de pH de 4 a 8 y tienen un amplio espectro de actividad antimicrobiana. También son útiles contra hongos y levaduras. Juntos se utilizan en concentraciones de 0.18% de metilparabeno y 0.02% de propilparabeno.<sup>2</sup>

○ PROPILENGLICOL.

USO: Humectante.

El propilenglicol es empleado como agente humectante, en preparaciones tópicas por su baja o nula toxicidad, aunado a esto, en concentración del 2 al 5% aumenta la actividad antimicrobiana de los parabenos. Su acción consiste en retener humedad del organismo o captar la del ambiente para proporcionarla a la epidermis.

○ MENTOL.

USO: Refrescante y aromatizante.

El mentol por su propiedad de absorber calor del medio al evaporarse, confiere al gel una sensación de frescura cuando se aplica sobre la piel, así como un aroma a menta, que también evoca sensación de frescura.

○ ALCOHOL ETÍLICO.

USO: Solvente.

El alcohol es usado para disolver el mentol. Tanto el mentol como el alcohol presentan propiedades potenciadoras de la penetración percutánea.

○ HIDRÓXIDO DE SODIO.

USO: Agente neutralizante.

Es recomendado su uso en la bibliografía técnica referente a los carbómeros y su neutralización.

○ AGUA PURIFICADA.

USO: Vehículo.

El principio activo y la mayoría de los integrantes de la formulación, son solubles en agua. El mentol se disuelve en etanol, y esta solución es miscible en agua. Es el vehículo adecuado para la dispersión del carbómero y su posterior neutralización.



» **CARACTERIZACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO.**

En los siguientes anexos se indican los resultados obtenidos del análisis fisicoquímico de la materia prima y de los excipientes, siguiendo los métodos generales de análisis descritos en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 7ª edición.

ANEXO 26. ESPECIFICACIONES Y RESULTADOS DE LA CARACTERIZACIÓN  
DEL CLORHIDRATO DE LIDOCAÍNA

<b>DETERMINACIONES</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>ESPECIFICACIONES</b>
<b>DESCRIPCIÓN</b>	Polvo cristalino blanco	Polvo cristalino blanco
<b>SOLUBILIDAD</b>	Muy soluble en agua y etanol; soluble en cloroformo; casi insoluble en éter dietílico.	Muy soluble en agua y etanol; soluble en cloroformo; casi insoluble en éter dietílico.
<b>ENSAYOS DE IDENTIDAD</b>	A, B, C, D, E, F positiva	A, B, C, D, E, F positiva
<b>TEMPERATURA DE FUSIÓN</b>	79 ° C	De 76°C a 79°C
<b>pH</b>	4.9	De 4.0 a 5.5
<b>ASPECTO Y COLOR DE LA SOLUCIÓN</b>	Una solución al 10% es transparente e incolora.	Una solución al 10% es transparente e incolora.

<b>METALES PESADOS</b>	No aparece coloración o precipitado	No aparece coloración o precipitado
<b>SUSTANCIAS FÁCILMENTE CARBONIZABLES</b>	La solución no es más colorida que la solución de referencia BY	La solución no es más colorida que la solución de referencia BY
<b>AGUA</b>	5.9 %	De 5.0 a 7.0 %
<b>RESIDUO DE LA IGNICIÓN</b>	0.0 %	No más de 0.1%
<b>VALORACIÓN</b>	100.4 %	De 99.0 % a 101.0 %
<b>NORMA:</b> FEUM 7ª ed. 2000, pag 838-839.		

» **CARACTERIZACIÓN DE LA MATERIA PRIMA (EXCIPIENTES).**

ANEXO 27. ESPECIFICACIONES Y RESULTADOS DE LA CARACTERIZACIÓN DEL CARBÓMERO 934.

<b>DETERMINACIONES</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>ESPECIFICACIONES</b>
<b>DESCRIPCIÓN</b>	Polvo blanco ligero. Higroscópico.	Polvo blanco ligero. Higroscópico.
<b>SOLUBILIDAD</b>	Después de neutralizar con hidróxidos alcalinos o con aminas, es soluble en agua, en alcohol y en glicerol.	Después de neutralizar con hidróxidos alcalinos o con aminas, es soluble en agua, en alcohol y en glicerol.
<b>IDENTIFICACIÓN</b>	A. IR Positiva B. Positiva C. Positiva	A. IR Positiva B. Positiva C. Positiva
<b>VISCOSIDAD</b>	34 000	De 29400 a 39400 centipoises

<b>PÉRDIDA POR SECADO</b>	0 %	No mayor al 2 %.
<b>RESIDUO DE LA IGNICIÓN</b>	0.1 %	No mayor al 0.1 %.
<b>METALES PESADOS</b>	Menos de 20 ppm	No mayor de 20 ppm.
<b>CONTENIDO DE ÁCIDO CARBOXÍLICO</b>	60.2 %	De 56.0 a 68.0 %
<b>BENCENO</b>	0.00 %	No mayor al 0.01 %
<b>NORMA:</b> FEUM 7 <sup>a</sup> ed. 2000, pag 505-506.		

ANEXO 28. ESPECIFICACIONES Y RESULTADOS DE LA CARACTERIZACIÓN DEL EDETATO DISÓDICO.

<b>DETERMINACIONES</b>	<b>ESPECIFICACIONES</b>	<b>REFERENCIA</b>
<b>DESCRIPCIÓN</b>	Polvo cristalino blanco	Polvo cristalino blanco
<b>SOLUBILIDAD</b>	Soluble en agua; ligeramente soluble en etanol al 96%, casi insoluble en cloroformo y en éter dietílico.	Soluble en agua; ligeramente soluble en etanol al 96%, casi insoluble en cloroformo y en éter dietílico.
<b>ENSAYOS DE IDENTIDAD</b>	A. IR Positiva B. Positiva C. Positiva	A. IR Positiva B. Positiva C. Positiva

<b>pH</b>	6	De 4 a 6.
<b>CALCIO</b>	No se forma precipitado	No se forma precipitado
<b>METALES PESADOS</b>	Menos de 50 ppm	No mayor a 50 ppm
<b>ÁCIDO NITRILOTRIACÉTICO</b>	Menos de 0.1 %	No mayor al 0.1 %
<b>VALORACIÓN</b>	101 %	De 99% a 101%
<b>NORMA:</b> FEUM 7 <sup>a</sup> ed. 2000, pag 525-526.		

ANEXO 29. ESPECIFICACIONES Y RESULTADOS DE LA CARACTERIZACIÓN DEL P-HIDROXIBENZOATO DE METILO.

<b>DETERMINACIONES</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>ESPECIFICACIONES</b>
<b>DESCRIPCIÓN</b>	Polvo cristalino blanco	Cristales pequeños incoloros o polvo cristalino blanco
<b>SOLUBILIDAD</b>	Fácilmente soluble en alcohol, éter dietílico y propilenglicol; soluble en agua en ebullición; ligeramente soluble en agua, benceno y en tetracloruro de carbono.	Fácilmente soluble en alcohol, éter dietílico y propilenglicol; soluble en agua en ebullición; ligeramente soluble en agua, benceno y en tetracloruro de carbono.

<b>IDENTIFICACIÓN</b>	A. IR Positiva	A. IR Positiva
<b>TEMPERATURA DE FUSIÓN</b>	126°C	De 125°C a 128°C
<b>ACIDEZ</b>	La solución es amarilla	La solución es amarilla
<b>PÉRDIDA POR SECADO</b>	0.0 %	No mayor al 0.5 %
<b>RESIDUO DE LA IGNICIÓN</b>	0.0 %	No mayor al 0.1%
<b>VALORACIÓN</b>	100.1 %	De 99.0% a 100.5%
<b>NORMA:</b> FEUM 7ª ed. 2000, pag 560.		

ANEXO 30. ESPECIFICACIONES Y RESULTADOS DE LA CARACTERIZACIÓN DEL P-HIDROXIBENZOATO DE PROPILO

<b>DETERMINACIONES</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>ESPECIFICACIONES</b>
<b>DESCRIPCIÓN</b>	Polvo blanco cristalino	Cristales incoloros o polvo blanco cristalino
<b>SOLUBILIDAD</b>	Muy soluble en metanol, alcohol, alcohol anhidro, acetona y éter dietílico; ligeramente soluble en agua en ebullición; muy ligeramente soluble en agua.	Muy soluble en metanol, alcohol, alcohol anhidro, acetona y éter dietílico; ligeramente soluble en agua en ebullición; muy ligeramente soluble en agua.
<b>ENSAYOS DE IDENTIDAD</b>	A. IR Positiva B. Positiva	C. IR Positiva D. Positiva
<b>TEMPERATURA DE FUSIÓN</b>	97 ° C	De 96° C a 99° C

<b>SUSTANCIAS RELACIONADAS</b>	Menos de 0.5%	No mayor al 0.5%
<b>ACIDEZ</b>	La solución es amarilla	La solución es amarilla
<b>PÉRDIDA POR SECADO</b>	0.0 %	No mayor al 0.5 %
<b>RESIDUO DE LA IGNICIÓN</b>	0.0 %	No mayor al 0.1%
<b>VALORACIÓN</b>	100.0%	De 99.0% a 100.5%
<b>NORMA:</b> FEUM 7ª ed. 2000, pag 576-577.		

ANEXO 31. ESPECIFICACIONES Y RESULTADOS DE LA CARACTERIZACIÓN DEL PROPILENGLICOL.

<b>DETERMINACIONES</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>ESPECIFICACIONES</b>
<b>DESCRIPCIÓN</b>	Líquido viscoso, transparente; incoloro. Absorbe humedad al exponerse al aire húmedo	Líquido viscoso, transparente; incoloro. Absorbe humedad al exponerse al aire húmedo
<b>ASPECTO Y COLOR DE LA SOLUCIÓN</b>	La solución es clara e incolora	La solución es clara e incolora
<b>SOLUBILIDAD</b>	Soluble en éter dietílico; miscible con agua, acetona y cloroformo; inmisible con aceites fijos.	Soluble en éter dietílico; miscible con agua, acetona y cloroformo; inmisible con aceites fijos.
<b>ENSAYOS DE IDENTIDAD</b>	A. IR Positiva	A. IR Positiva
<b>DENSIDAD RELATIVA</b>	1.037	De 1.035 a 1.037

<b>ACIDEZ</b>	0.1 mL de NaOH 0.1 N	No más de 0.2 mL de NaOH 0.1N
<b>AGUA</b>	0.0 %	No mayor al 0.2 %
<b>RESIDUO DE LA IGNICIÓN</b>	1.9 mg	No mayor de 3.5 mg.
<b>METALES PESADOS</b>	Menos de 5 ppm.	No mayor de 5 ppm.
<b>CLORUROS</b>	Menos de 70 ppm.	No mayor de 70 ppm.
<b>SULFATOS</b>	Menos de 60 ppm.	No mayor de 60 ppm.
<b>Impurezas Orgánicas Volátiles</b>		
<b>Cloruro de metileno</b>	0 ppm	No mayor de 500 ppm
<b>Cloroformo</b>	0 ppm	No mayor de 50 ppm
<b>Benceno</b>	0 ppm	No mayor de 100 ppm
<b>Tricloroetileno</b>	0 ppm	No mayor de 100 ppm
<b>1,4-Dioxano</b>	0 ppm	No mayor de 100 ppm
<b>VALORACIÓN</b>	99.8 %	No menos de 99.5 %
<b>NORMA:</b> FEUM 7ª ed. 2000, pag 573-574.		

ANEXO 32. ESPECIFICACIONES Y RESULTADOS DE LA CARACTERIZACIÓN DEL ALCOHOL ETÍLICO DE 96°.

<b>DETERMINACIONES</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>ESPECIFICACIONES</b>
<b>DESCRIPCIÓN</b>	Líquido incoloro, claro, volátil y móvil.	Líquido incoloro, claro, volátil y móvil.
<b>SOLUBILIDAD</b>	Miscible con agua, éter dietílico y cloroformo.	Miscible con agua, éter dietílico y cloroformo.
<b>ENSAYOS DE IDENTIDAD</b>	A. Positivo B. Positivo	A. Positivo B. Positivo

<b>DENSIDAD</b>	0.814 a 15.56°C	De 0.812 a 0.814 a 15.56°C
<b>ÍNDICE DE ACIDEZ</b>	0.6 mL de NaOH 0.02 N	No más de 0.9 mL de NaOH 0.02 N
<b>RESIDUO NO VOLÁTIL</b>	Menos de 1 mg	No más de 1 mg
<b>SUSTANCIAS INSOLUBLES EN AGUA</b>	La mezcla permanece clara durante 30 minutos después de haberse enfriado a 10°C	La mezcla permanece clara durante 30 minutos después de haberse enfriado a 10°C
<b>ALDEHÍDOS E IMPUREZAS ORGÁNICAS</b>	La coloración rosa no desaparece por completo	La coloración rosa no desaparece por completo
<b>ALCOHOL AMÍLICO Y SUSTANCIAS CARBONIZABLES NO VOLÁTILES</b>	No se produce coloración roja o café	No se produce coloración roja o café
<b>ACETONA Y ALCOHOL ISOPROPÍLICO</b>	Ningún color rosa producido en la muestra es más intenso que el del control	Ningún color rosa producido en la muestra es más intenso que el del control
<b>METANOL</b>	No aparece coloración violeta	No aparece coloración violeta
<b>CONSTITUYENTES DE ACEITES</b>	No se percibe ningún olor extraño después de que las últimas trazas de alcohol se han evaporado	No se percibe ningún olor extraño después de que las últimas trazas de alcohol se han evaporado
<b>NORMA:</b> FEUM 7ª ed. 2000, pag 482-483.		



ANEXO 33. ESPECIFICACIONES Y RESULTADOS DE LA CARACTERIZACIÓN  
DEL MENTOL.

DETERMINACIONES	RESULTADOS	ESPECIFICACIONES
<b>DESCRIPCIÓN</b>	Cristales hexagonales incoloros, en forma de agujas.	Cristales hexagonales, incoloros, generalmente en forma de agujas, masas fundidas o polvo cristalino.
<b>SOLUBILIDAD</b>	Muy soluble en alcohol, éter dietílico, cloroformo y hexano; fácilmente soluble en ácido acético glacial, aceite mineral, aceites fijos y volátiles; ligeramente soluble en agua.	Muy soluble en alcohol, éter dietílico, cloroformo y hexano; fácilmente soluble en ácido acético glacial, aceite mineral, aceites fijos y volátiles; ligeramente soluble en agua.
<b>ENSAYOS DE IDENTIDAD</b>	A. Positiva	A. Positiva
<b>ROTACIÓN ÓPTICA</b>	-45°	De -45° a -51°
<b>TEMPERATURA DE FUSIÓN</b>	43 ° C	De 41° a 44°C
<b>SUSTANCIAS RELACIONADAS</b>	98.3 %	No menos de 97.0% de mentol.
<b>NORMA:</b> FEUM 7 <sup>a</sup> ed. 2000, pag 554-555.		

ANEXO 34. ESPECIFICACIONES Y RESULTADOS DE LA CARACTERIZACIÓN  
DE AGUA PURIFICADA.

<b>DETERMINACIONES</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>ESPECIFICACIONES</b>
<b>DESCRIPCIÓN</b>	Líquido transparente, incoloro e inodoro.	Líquido transparente, incoloro e inodoro.
<b>METALES PESADOS</b>	Menos de 20 ppm	No más de 20 ppm
<b>CLORUROS</b>	Menos de 0.5 ppm	No más de 0.5 ppm
<b>SULFATOS</b>	No se produce turbiedad	No se produce turbiedad
<b>pH</b>	6.1	De 5.0 a 7.0
<b>AMONIACO</b>	Menos de 0.3 ppm	No más de 0.3 ppm
<b>CALCIO</b>	No se produce turbiedad	No se produce turbiedad
<b>BIÓXIDO DE CARBONO</b>	La mezcla permanece transparente	La mezcla permanece transparente
<b>SUSTANCIAS OXIDABLES</b>	El color rosa no desaparece por completo	El color rosa no desaparece por completo
<b>SÓLIDOS TOTALES</b>	0.000 %	No más de 0.001%
<b>NITRATOS</b>	Menos de 0.2 ppm	No más de 0.2 ppm
<b>CONDUCTIVIDAD</b>	0.6 $\mu$ S/cm (25°C)	No más de 1.3 $\mu$ S/cm (25°C)
<b>MESÓFILOS AEROBIOS</b>	23 UFC/ mL	Menos de 100 UFC/mL
<b>PATÓGENOS</b>	Ausentes	Ausentes
<b>NORMA:</b> FEUM 7 <sup>a</sup> ed. 2000, pag 449-455.		

Todos los componentes de la formulación analizados cumplen con las especificaciones de calidad establecidas en la FEUM 7<sup>a</sup> edición. Por lo tanto pueden ser empleados para la fabricación del medicamento.

## ESTUDIOS DE PREFORMULACIÓN

### » PARÁMETROS FISIQUÍMICOS DEL PRINCIPIO ACTIVO.

PARÁMETRO	REFERENCIA	PRINCIPIO ACTIVO
APARIENCIA	Polvo cristalino	Polvo cristalino
COLOR	Blanco	blanco
OLOR	Inodoro	Inodoro

PARÁMETRO	PRINCIPIO ACTIVO
SOLUBILIDAD	Muy soluble en agua y etanol; soluble en cloroformo.
COEFICIENTE DE PARTICIÓN	2.9
CONSTANTE DE DISOCIACIÓN (pKa)	7.9

### » PRUEBAS DE ESTABILIDAD.

- Estabilidad en estado sólido:

#### ANEXO 35. RESULTADOS DE ESTABILIDAD EN ESTADO SÓLIDO

NÚMERO DE VIAL	CONDICIÓN	DEGRADACIÓN POR	TIEMPO	RESULTADOS
1	Luz blanca	Luz	24 horas	Se observa cambio de coloración
2	40°C	Calor	24 horas	No se observan cambios

El principio activo es susceptible a la degradación por la luz, esta información es útil para la elección del envase primario, el cual debe ser opaco para proteger al activo de la acción de la luz.

- Estabilidad en solución:

**ANEXO 36. RESULTADOS DE ESTABILIDAD EN SOLUCIÓN**

<b>NÚMERO DE VIAL</b>	<b>SOLUCIÓN</b>	<b>DEGRADACIÓN POR</b>	<b>TIEMPO</b>	<b>RESULTADOS</b>
1	NaOH 6 N	Hidrólisis básica	24 horas	Se observa el cromatograma barrido
2	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 6 N	Hidrólisis ácida	24 horas	Se observa una sola mancha correspondiente al clorhidrato de lidocaína
3	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 30%	Oxidación	24 horas	Se observa una sola mancha correspondiente al clorhidrato de lidocaína
4	H <sub>2</sub> O	Humedad	24 horas	Se observa una sola mancha correspondiente al clorhidrato de lidocaína

Los cromatogramas obtenidos indican que el clorhidrato de lidocaína es susceptible a la degradación por bases fuertes como el hidróxido de sodio y no

sufre degradación al ser expuesto a ácidos fuertes, oxidantes o agua. Durante la fabricación se empleará una solución de hidróxido de sodio para neutralizar el carbómero y formar el gel, la información obtenida en la prueba de estabilidad en solución es útil para saber que no debemos basificar la matriz en la que está disuelta el clorhidrato de lidocaína.

- Estabilidad con excipientes:

**ANEXO 37. RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE ESTABILIDAD CON EXCIPIENTES.**

N o	EXCIPIENTE	DÍA																			
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
1	Carbómero 934	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
2	Edetato disódico	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
3	p-Hidroxibenzoato de metilo	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
4	p-Hidroxibenzoato de propilo	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
5	Propilenglicol	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
6	Alcohol etílico 96°	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
7	Mentol	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

✓ No se presentan cambios.      ✗ Se presentan cambios.

Ninguna mezcla binaria presenta cambios perceptibles de coloración o estado físico.

Los excipientes seleccionados pueden ser empleados en el desarrollo de la formulación, ya que no presentan incompatibilidad con el principio activo.

» **PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS.**

- **MODO Y SITIO DE ACCIÓN:** El clorhidrato de lidocaína inhibe la generación y transmisión del impulso nervioso, actuando sobre los canales de sodio de la membrana celular de las fibras nerviosas. No sufre la acción de las esterasas plasmáticas. Bajo condiciones fisiológicas el catión es liberado para formar la base libre, atraviesa los canales de sodio por difusión, posteriormente se protona y se une a los receptores en los canales abiertos de sodio, donde alcanza su efecto. El flujo de sodio se reduce en las estructuras del nervio excitable y como resultado el potencial de acción y la transmisión del estímulo son inhibidos.
- **ABSORCIÓN:** Se absorbe bien a través de las mucosas y de los sitios de depósito y su velocidad de absorción depende del sitio y vía de administración así como de la dosis aplicada. El inicio de la acción es de 3 a 5 minutos.
- **DISTRIBUCIÓN:** Rápida, el volumen de distribución es aproximadamente 1L/kg de peso corporal, se ve reducida en afecciones cardíacas.
- **UNIÓN A PROTEÍNAS:** Del 60 al 80% en función de la concentración plasmática de la  $\alpha$ -1-glicoproteína ácida.
- **BIOTRANSFORMACIÓN o METABOLISMO:** 90% hepática, los metabolitos activos son monoetilglicinaxilidida (MEGX) y glicinaxilidida (GX) y pueden contribuir a efectos terapéuticos y tóxicos.

- TIEMPO DE VIDA MEDIA: Aproximadamente 90 minutos, es dosis dependiente y es bifásica.
- CONCENTRACIÓN MÁXIMA: Se obtiene de 5 a 20 minutos después de que la dosis es administrada.
- CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA TERAPÉUTICA: DE 1.5 a 5.0  $\mu\text{g/mL}$
- DEPURACIÓN PLASMÁTICA: 950 mL/min.
- ELIMINACIÓN O EXCRECIÓN: Renal en forma de varios metabolitos, menos del 10% se excreta sin cambios. El principal metabolito es 4-hidroxi-2,6-xilidina.



## DESARROLLO FACTORIAL Y EXPERIMENTACIÓN

### » EFECTO DE LA CONCENTRACIÓN DEL CARBÓMERO Y DEL pH SOBRE LA VISCOSIDAD DEL GEL.

Los geles se prepararon siguiendo el procedimiento de manufactura descrito en la parte experimental y se les determinó la viscosidad, obteniéndose los siguientes resultados.

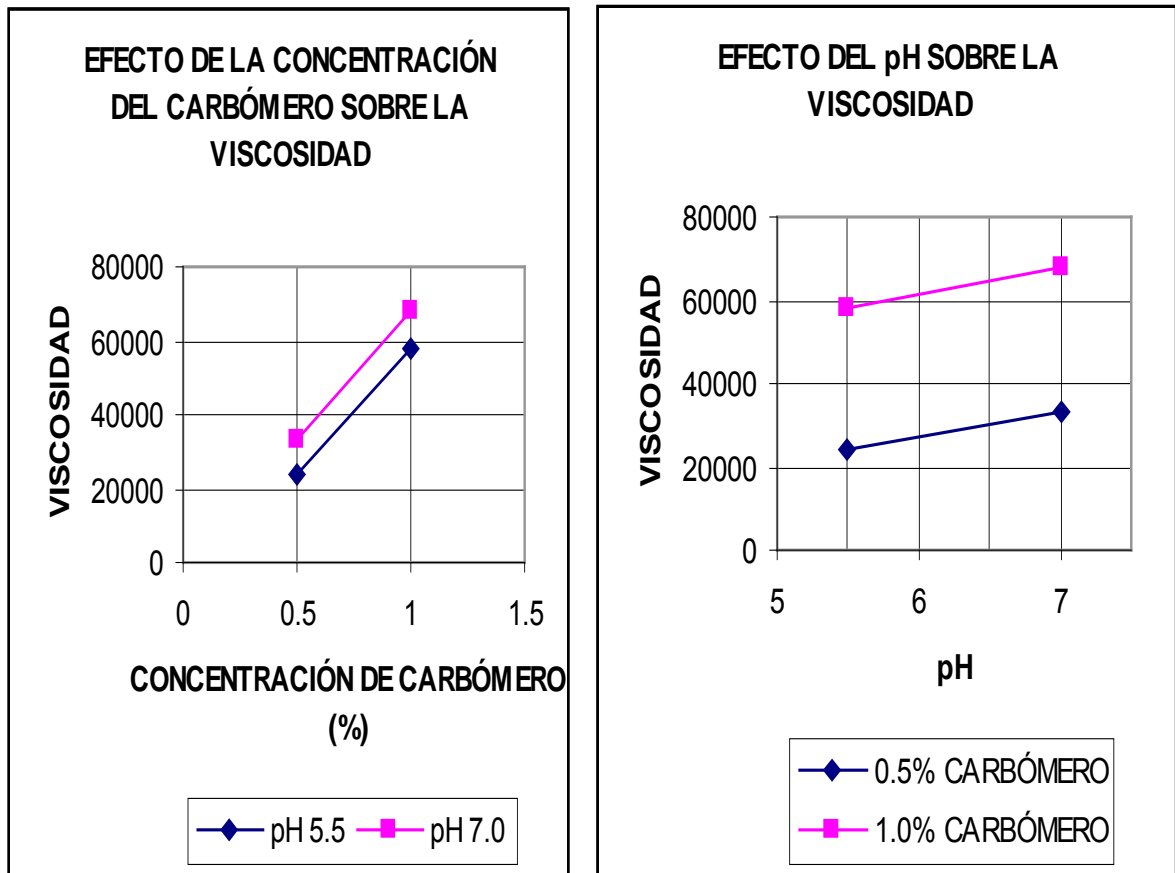
ANEXO 38. RESULTADOS DE VISCOSIDAD.

	EXPERIMENTOS				RESULTADOS EXPERIMENTALES	
	A	[CARBÓMERO]	B	pH	Y	VISCOSIDAD PROMEDIO (cps)
1	--	0.5	--	5.5	1	24000
2	+	1.0	--	5.5	a	58000
3	--	0.5	+	7.0	b	33000
4	+	1.0	+	7.0	ab	68000

El desarrollo factorial es una herramienta útil que nos permitió establecer la formulación definitiva para el producto desarrollado sin realizar un gran número de pruebas de ensayo y error y como consecuencia ahorro en el tiempo y recursos.

La formulación que cumple la especificación de viscosidad para una gel de aplicación tópica es la desarrollada en el experimento 3, con una concentración de carbómero de 0.5% y pH de 7.0.

A continuación se trazan las gráficas de interacción que tienen como finalidad mostrar el efecto que genera cambiar un factor conforme pasa de un nivel a otro del segundo factor.



ESQUEMA 9 . GRÁFICOS DE INTERACCIÓN

El paralelismo en las gráficas indica la ausencia de interacción. Esto refleja que al aumentar el pH aumenta la viscosidad del gel independientemente de cual sea la concentración del carbómero dentro el rango de trabajo establecido.

Se emplea el ANOVA para comparar los valores obtenidos y determinar el efecto de cada factor y que tan significativa es la interacción entre los factores.

- EFECTO DE LA INTERACCIÓN ENTRE LA CONCENTRACIÓN DEL CARBÓMERO Y EL pH

Existe interacción cuando el efecto de un factor depende del valor que tome el otro factor.

El efecto de interacción se calcula como sigue:

$$CC_{xpH} = ( ab - a - b + 1 ) / 2$$

$$CC_{xpH} = ( 68000 - 58000 - 33000 + 24000 ) / 2$$

$$CC_{xpH} = 500$$

El grado de interacción se observa fácilmente en la gráfica de interacción (ESQUEMA 9). En el esquema 9 derecho, una línea muestra como varía la viscosidad al modificar la concentración del carbómero al trabajar a pH 5.5. La otra línea muestra el cambio cuando se trabaja a pH 7.0. Las líneas son casi paralelas, lo cual indica que aumentar el pH tiene el mismo efecto sea cual sea la concentración del carbómero.

A partir de los resultados obtenidos calculamos:

- VALOR PROMEDIO

El valor promedio indica alrededor de qué valor están distribuidas las respuestas.

$$X = ( ab + a + b + 1 ) / 4$$

$$X = ( 24000 + 58000 + 33000 + 68000 ) / 4$$

$$X = 45750$$

- EFECTO DE LA CONCENTRACIÓN DEL CARBÓMERO (FACTOR A)

$$A = ( ab + a - b - 1 ) / 2$$

$$A = ( 68000 + 58000 - 33000 - 24000 ) / 2$$

$$A = 34500$$

Los experimentos 1 y 2 se realizaron a pH 5.5.

pH- indica qué efecto tiene la concentración de carbómero cuando se trabaja a pH 5.5

$$pH- = a - 1$$

$$pH- = 58000 - 24000$$

$$pH- = 34000$$

Los experimentos 3 y 4 permiten conocer el efecto de la concentración del carbómero cuando se trabaja a pH 7:

$$pH+ = ab - b$$

$$pH+ = 68000 - 33000$$

$$pH+ = 35000$$

Tanto pH- como pH+ indican el efecto de la concentración de carbómero, pero a dos valores de pH distintos y el resultado nos permite concluir que se trata de un efecto positivo, al aumentar la concentración del carbómero aumenta la viscosidad.

- EFECTO DEL pH (FACTOR B)

$$B = ( ab - a + b - 1 ) / 2$$

$$B = ( 68000 - 58000 + 33000 - 24000 ) / 2$$

$$B = 9500$$

Los experimentos 1 y 3 se realizaron a una concentración de carbómero igual a 0.5% y CC- indica que efecto tiene cambiar el pH cuando se trabaja a una concentración de carbómero de 0.5%

$$CC- = b - 1$$

$$CC- = 33000 - 24000$$

$$CC- = 9000$$

Los experimentos 2 y 4 se realizaron a una concentración de carbómero de 1.0%.

$$CC+ = ab - a$$

$$CC+ = 68000 - 58000$$

$$CC+ = 10000$$

Tanto CC- como CC+ indican el efecto del pH sobre la viscosidad, a dos valores de concentración de carbómero distintos, el efecto es positivo, al aumentar el pH aumenta la viscosidad.

### ANEXO 39. ANÁLISIS DE VARIANZA.

Análisis de varianza de dos factores

<i>RESUMEN</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
0.5% carbómero	2	57000	28500	40500000
1.0% carbómero	2	126000	63000	50000000
pH 5.5	2	82000	41000	578000000
pH 7.0	2	101000	50500	612500000

**ANÁLISIS DE VARIANZA**

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	1190250000	1	1190250000	4761	0.00922573	161.4
Columnas	90250000	1	90250000	361	0.03347542	161.4
Error	250000	1	250000			
Total	1280750000	3				

Como conclusión, la experimentación basada en el diseño factorial ha permitido descubrir que la viscosidad aumenta al aumentar tanto la concentración del carbómero, como el pH.

El valor de F para la concentración del carbómero (filas) es mayor que el valor crítico para F, del mismo modo para el pH (columnas) lo que nos permite conocer que existe una relación significativa entre la concentración del carbómero, el pH y la viscosidad.

Puesto que el mayor efecto lo tiene la variación en la concentración de carbómero, este factor es el primero que hay que considerar para optimizar la viscosidad del gel.

## » **ELABORACIÓN DE LOS GELES EN BASE AL DESARROLLO FACTORIAL**

Teniendo como características ideales del gel una viscosidad entre 30 000 y 35 000 cps, concluimos que la formulación que cumple con las expectativas es la número 3 en la que se prepara el gel con una concentración de carbómero de 0.5% y se ajusta a pH 7.

El desarrollo factorial nos permite seleccionar el número de experimentos que estadísticamente arrojarán los resultados más cercanos al esperado, permitiéndonos un ahorro de tiempo y recursos económicos la realización de cada experimento nos permite elegir y en dado caso optimizar la formulación que resulte más adecuada.

## **ELABORACIÓN DE LOTES**

La elaboración de los lotes, se realizó considerando los numerales aplicables de la NOM-059-SSA1-1993 Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.

## » **FÓRMULA CUALI-CUANTI**

Al inicio de la parte experimental, se seleccionaron los excipientes para la fabricación del gel, en base al conocimiento teórico de sus características y usos en la formulación de productos farmacéuticos, estableciendo una fórmula cualitativa. Concluyendo la fase de elaboración de geles en base al diseño factorial pudimos seleccionar la fórmula cuantitativa que nos permite obtener un gel adecuado para la aplicación tópica, por sus características de viscosidad, pH y apariencia.

Una vez establecida la fórmula cualitativa en base al desarrollo factorial, se propone un escalamiento, con lo que se pretende comprobar si la formulación se comporta de la misma manera al aumentar la cantidad de gel fabricado. Los resultados obtenidos muestran que el comportamiento de la formulación al fabricar 1000 g de gel, es muy similar al observado durante la fabricación del lote de 100 g. Empleando una concentración de carbómero de 0.5% y pH de 7.0, se obtiene un gel transparente, incoloro, libre de partículas y con olor a mentol, el valor de viscosidad obtenido es de 32 000 cps.

Una vez seleccionada la formulación óptima en base a los resultados obtenidos con el desarrollo factorial, se establece la fórmula cualitativa-cuantitativa.

Los lotes se fabricaron uno a la vez, revisando cada aspecto descrito a continuación previo inicio de las actividades de pesado y manufactura.

#### » **PESADO DE MATERIAS PRIMAS**

Todas las materias primas empleadas para la elaboración de los lotes son materias primas analizadas y cumplen con las especificaciones establecidas en la Farmacopea Mexicana, la verificación de la limpieza y la identificación de cada receptáculo evita que se presente contaminación de las materias y confusión o mezcla de las mismas. Los pesos reales de cada materia fueron registrados, para poder realizar en caso necesario, la conciliación. Las actividades de pesado y surtido de materia prima deben estar descritas en un procedimiento, deben ser supervisadas por una segunda persona y deben documentarse.



ANEXO 40. PESOS REALES DE LA MATERIA PRIMA SURTIDA.

<b>MATERIAS PRIMAS</b>	<b>RECEPTÁCULO</b>	<b>CANTIDAD REAL</b>
Clorhidrato de lidocaína	Bolsa de plástico chica	20.0017 g
Carbómero 934	Bolsa de plástico chica	5.0109 g
Edetato disódico	Papel encerado	0.5054 g
p-Hidroxibenzoato de metilo	Papel encerado	2.0241 g
p-Hidroxibenzoato de propilo	Papel encerado	0.2063 g
Propilenglicol	Vaso de precipitado de 100 mL	50.0775 g
Alcohol etílico 96°	Vaso de precipitado de 50 mL	16.5 mL
Mentol	Bolsa de plástico chica	3.0165 g
Agua purificada	Vaso de precipitado de 100 mL	50.00 mL
Agua purificada	Vaso de precipitado de 2000 mL	845.0 mL
Hidróxido de sodio	Vaso de precipitado de 50 mL	4.0325 g

La limpieza y revisión de la limpieza del área de pesado, es una medida para prevenir la contaminación cruzada, al igual que el uso de indumentaria limpia. El equipo de protección tiene como función proteger al producto de contaminación y al personal de la exposición a los componentes del producto.

La verificación de las calibraciones de los instrumentos de medición se realizó revisando las etiquetas colocadas en los instrumentos que indican la fecha en que se realizó la calibración y la vigencia de la misma.

» **ÁREA DE MANUFACTURA**

Se verificó que el área estuviera limpia, y que no hubiera identificaciones ni material utilizado en un proceso anterior, lo cual tiene como propósito evitar la contaminación cruzada, que se define como la presencia de entidades físicas, químicas o biológicas indeseables, procedentes de otros procesos de fabricación. El área fue identificada para la fabricación del gel con nombre del producto y número de lote.

» **EQUIPO Y MATERIAL DE MANUFACTURA**

Revisar que el equipo esté limpio y seco también contribuye a evitar la contaminación cruzada.

Se comprobó que los instrumentos para determinar la viscosidad y el pH (potenciómetro metrohm 605 y viscosímetro Brockfield RVT con aguja No 7); que son los instrumentos empleados en el monitoreo de los parámetros críticos del proceso estuviesen calibrados para asegurar la exactitud y precisión de las lecturas. El descuidar este aspecto, generaría resultados erróneos que podrían conducir al fracaso del diseño factorial planteado para el desarrollo de este trabajo.

» **OPERARIO**

Verificar que el personal porte ropa limpia y confortable y el equipo de protección, contribuye a evitar la contaminación de los productos y de las áreas de fabricación, así como riesgos a la salud.

## » PROCEDIMIENTO DE MANUFACTURA

### FASE I

Se disolvieron los parabenos en propilenglicol ya que son fácilmente solubles en él.

### FASE II

El mentol que estaba en forma de agujas se trituró en el mortero para disminuir su tamaño de partícula y en consecuencia aumentar la velocidad de disolución en el alcohol.

### FASE III

Se mezclan la fase I y II que son miscibles entre sí y en las cuales el carbómero se dispersa. El carbómero tiene una gran afinidad por el agua, cuando se introduce en medio acuoso de manera inapropiada tiende a formar aglomerados que son insolubles ya que se forma alrededor una capa de gel impermeable al agua que impide que se humecte el interior del aglomerado; el dispersar el carbómero en una fase no polar evita que ocurra lo anterior al ponerlo en contacto con la fase acuosa.

### FASE IV

El agente neutralizante que es el hidróxido de sodio, se disuelve en una porción de agua, para preparar una solución de concentración 1M o 1N.

El principio activo se disuelve en el vehículo que en este caso es el agua, en el cual es muy soluble por tratarse de una sal, en este mismo medio, se adiciona el edetato disódico que actúa como antioxidante en la formulación y no presenta incompatibilidades con el principio activo al ser adicionado directamente en el mismo medio, en la proporción en que se emplea.

Hasta esta etapa tenemos tres fases. La primera conteniendo los parabenos, el mentol y el carbómero en una mezcla de propilenglicol y alcohol, su apariencia es la de un líquido incoloro con olor a mentol y con partículas suspendidas de carbómero 934.

Una segunda fase acuosa conteniendo el clorhidrato de lidocaína y el edetato disódico. Al adicionar la fase anterior a esta fase, se logra dispersar completamente el carbómero; y se obtiene una mezcla homogénea líquida, transparente incolora con olor a mentol, a la cual se adiciona poco a poco y con agitación constante la solución de hidróxido de sodio, con lo que provocamos al basificar el medio el polímero se ionice y genere cargas negativas a lo largo de su estructura. Las fuerzas de repulsión entre cargas iguales provocan que la estructura se extienda formando el gel. Al terminar de agregar la solución de hidróxido de sodio se determina el pH final y la viscosidad, así como el rendimiento.

Se prepararon tres lotes de 1000 g cada uno identificados con los siguientes números de lote GL01, GL02 y GL03.

El pH se determina directamente con un potenciómetro calibrado.

La viscosidad se calcula en base a los promedios de las lecturas obtenidas con el viscosímetro Brookfield calibrado, utilizando aguja No. 7 a 20 rpm empleando la siguiente fórmula.

$V = L \times \text{Factor de la aguja.}$  Factor de la aguja=2000

L= promedio de lectura para cada lote.

Y finalmente se calcula el rendimiento real en base a la siguiente fórmula:  $1000 \text{ g} \text{-----} 100\%$

$X \text{ g} \text{-----} x\% \text{ rendimiento}$

#### ANEXO 41. RESULTADOS DE TRES LOTES ELABORADOS

<b>NÚMERO DE LOTE</b>	<b>pH</b>	<b>VISCOSIDAD (cps)</b>	<b>RENDIMIENTO (%)</b>
GL01	7.0	33 000	99.2
GL02	7.0	34 000	99.5
GL03	6.9	33 000	98.9

Comparando los resultados contra los límites concluimos que el proceso de fabricación permitió obtener un producto que cumple con las especificaciones de pH, viscosidad y apariencia establecidas.

Toda la información para la fabricación de los lotes, mencionada en las páginas anteriores, debe incluirse en una orden de producción que es una copia de la orden o fórmula maestra de producción a la cual se le asigna un número de lote y se utiliza para el surtido y registro de los componentes para la producción de un lote de medicamento, que debe incluir nombre del producto, forma farmacéutica y concentración, periodo de caducidad autorizado, espacio para la fecha de caducidad que corresponda, tamaño de lote, cantidad por unidad de dosificación y cantidad por lote de cada componente incluyendo clave o código y nombre.

Cada actividad incluida en esa orden debe ser supervisada por personal autorizado y documentado en el momento en que se lleve a cabo. La orden tiene como función llevar un control documentado del proceso por lo que debe estar a la vista del personal que realiza el proceso antes y durante la manufactura.

También deben registrarse en la orden los resultados de las pruebas y análisis realizados durante el proceso, así como el rendimiento final y se deben comparar contra sus límites. En base a todo lo anterior se propone a continuación el formato de orden de producción para el medicamento desarrollado.

ANEXO 42. ORDEN DE PRODUCCIÓN

<b>ORDEN DE PRODUCCIÓN</b>			
PRODUCTO: GEL DE CLORHIDRATO DE LIDOCAÍNA 2 g/100 g			
NÚMERO DE LOTE:		FECHA DE CADUCIDAD:	
TAMAÑO DE LOTE: 1000 g			
CLAVE	MATERIAS PRIMAS	FÓRMULA UNITARIA (100 g)	FÓRMULA POR LOTE (1000 g)
	Carbómero 934	0.50 g	5.00 g
	Edetato disódico	0.05 g	0.50 g
	p-Hidroxibenzoato de metilo	0.20 g	2.00 g
	p-Hidroxibezoato de propilo	0.02 g	0.20 g
	Propilenglicol	5.00 g	50.00 g
	Alcohol etílico 96°	2.00 g	20.00 g
	Mentol	0.30 g	3.00 g
	Hidróxido de sodio	0.40 g	4.00 g
	Agua purificada	89.53 g	895.30 g
	TOTAL	100.00 g	1000.00 g
ELABORADO:		REVISADO:	
		AUTORIZADO	
		RESPONSABLE SANITARIO:	
FECHA:		FECHA:	
FECHA:		FECHA:	

<b>ORDEN DE PRODUCCIÓN</b>		
PRODUCTO: GEL DE CLORHIDRATO DE LIDOCAÍNA 2 g/100 g		
NÚMERO DE LOTE:		FECHA DE CADUCIDAD:
TAMAÑO DE LOTE: 1000 g		
REALIZÓ:	ACTIVIDAD	VERIFICÓ:
	PESADO DE MATERIAS PRIMAS	
	ÁREA DE PESADO	
	Revisar que esté limpia e identificada con la siguiente información: Gel de clorhidrato de lidocaína (2mg/g) Número de lote	
	INSTRUMENTOS Y MATERIAL	
	Balanza analítica AG-245 Mettler Toledo (verificar que esté calibrada) Papel encerado. Bolsas de plástico chicas. Vasos de precipitado de diferentes capacidades. Probeta 1 L. Probeta 25 mL. Probeta 50 mL. Espátula. Etiquetas blancas.	
	IDENTIFICACIÓN DE RECEPTÁCULOS	
	Verificar que los recipientes estén limpios y secos. Etiquetar cada receptáculo con la fecha, nombre de producto, número de lote, nombre y cantidad de la materia prima	

<b>ORDEN DE PRODUCCIÓN</b>			
PRODUCTO: GEL DE CLORHIDRATO DE LIDOCAÍNA 2 g/100 g			
NÚMERO DE LOTE:		FECHA DE CADUCIDAD:	
TAMAÑO DE LOTE: 1000 g			
REALIZÓ:	ACTIVIDAD		VERIFICÓ:
	OPERARIO		
	Verificar que porte la siguiente vestimenta limpia. » Bata » Cofia » Cubreboca » Lentes de seguridad » Guantes de latex		
	PESADO DE MATERIA PRIMA		
	MATERIA PRIMA Y LOTE INTERNO	PESO REAL	
	Carbómero 934		
	Edetato disódico		
	p-Hidroxibenzoato de metilo		
	p-Hidroxibezoato de propilo		
	Propilenglicol		
	Alcohol etílico 96°		
	Mentol		
	Hidróxido de sodio		
	Agua purificada		
	TOTAL		



<b>ORDEN DE PRODUCCIÓN</b>		
PRODUCTO: GEL DE CLORHIDRATO DE LIDOCAÍNA 2 g/100 g		
NÚMERO DE LOTE:		FECHA DE CADUCIDAD:
TAMAÑO DE LOTE: 1000 g		
<b>REALIZÓ:</b>	<b>ACTIVIDAD</b>	<b>VERIFICÓ:</b>
	<b>PROCEDIMIENTO DE MANUFACTURA</b>	
	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. En el vaso de precipitado de 100 mL, que contiene 50.00 g de propilenglicol, adicionar 2.00 g de p-hidroxibenzoato de metilo y 0.20 g de p-hidroxibenzoato de propilo, mezclar hasta disolución completa. (FASE I)</li>   <li>2. Triturar en el mortero los 3.00 g de mentol, colocarlos en el vaso de precipitado de 50 mL que contienen los 20.00 g de alcohol etílico 96° y disolver. (FASE II)</li>   <li>3. Adicionar la FASE II a la FASE I, mezclar hasta homogenizar.</li>   <li>4. Dispersar en la mezcla del punto 3, 5.00 g de carbómero 934. (FASE III)</li>   <li>5. En el vaso de precipitado de 100 mL conteniendo 50.0 g de agua purificada, disolver 4.00 g de hidróxido de sodio. (FASE IV)</li> </ol> <p>NOTA: Adicionar el hidróxido al agua poco a poco y con precaución ya que la reacción provoca deprendimiento de calor.</p>	

<b>ORDEN DE PRODUCCIÓN</b>		
PRODUCTO: GEL DE CLORHIDRATO DE LIDOCAÍNA 2 g/100 g		
NÚMERO DE LOTE:		FECHA DE CADUCIDAD:
TAMAÑO DE LOTE: 1000 g		
<b>REALIZÓ:</b>	<b>ACTIVIDAD</b>	<b>VERIFICÓ:</b>
	<b>PROCEDIMIENTO DE MANUFACTURA</b>	
	<p>6. En el vaso de precipitado de 2000 mL previamente identificado con nombre del producto y número de lote; que contiene 845.30 g de agua purificada, adicionar 20.00 g de clorhidrato de lidocaína. Agitar hasta disolución completa.</p> <p>7. A la solución del punto 6 agregar 0.50 g de edetato disódico y agitar hasta disolver completamente. (FASE V)</p> <p>8. Adicionar a la FASE V, lentamente y con agitación la FASE III y homogenizar.</p> <p>9. Agregar a la mezcla obtenida en el punto 8, la FASE IV poco a poco y con agitación lo que promueve la formación del gel. Homogenizar entre cada adición.</p> <p>10. Determinar el pH del gel el cual debe estar entre 6.8 y 7.0 VALOR DE pH: _____</p>	

<b>ORDEN DE PRODUCCIÓN</b>		
PRODUCTO: GEL DE CLORHIDRATO DE LIDOCAÍNA 2 g/100 g		
NÚMERO DE LOTE:		FECHA DE CADUCIDAD:
TAMAÑO DE LOTE: 1000 g		
REALIZÓ:	ACTIVIDAD	VERIFICÓ:
	<b>PROCEDIMIENTO DE MANUFACTURA</b>	
	<p>11. Determinar la viscosidad con un viscosímetro Brookfield, utilizando aguja No. 7 a 20 rpm. El resultado obtenido debe estar entre 30 000 y 35 000 cps VALOR DE VISCOSIDAD: _____</p> <p>12. Calcular el rendimiento. PESO TOTAL: _____ KG PESO TEÓRICO: _____ KG RENDIMIENTO: _____ %</p> <p>13. Muestreo del producto para análisis fisicoquímico.</p> <p>14. Producto APROBADO/RECHAZADO por el departamento de Calidad.</p> <p>15. Revisión de la orden de producción RESPONSABLE SANITARIO: FECHA:</p>	

## **ANÁLISIS FÍSICO-QUÍMICO DE LOTES ELABORADOS**

En esta etapa proponemos realizar un análisis físico-químico para determinar si el producto cumple con las especificaciones farmacopeicas para poder ser comercializado en el país.

### **» MÉTODO ANALÍTICO DE PRODUCTO SEMITERMINADO.**

El análisis de producto semiterminado se realizó de acuerdo a la USP 28 que es una farmacopea reconocida mundialmente. Los reactivos utilizados (hidróxido de amonio 6 N, ácido sulfúrico 0.01 N, hidróxido de sodio 0.01 N) se prepararon de acuerdo al mismo compendio farmacopeico.

### **» ESPECIFICACIONES Y RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE PRODUCTO A GRANEL.**

Se llama producto a granel el producto en cualquier etapa del proceso de producción antes de ser envasado. En este caso, es el producto en la etapa final del proceso. Los resultados obtenidos para cada lote se muestran en los anexos siguientes.

#### **ANEXO 43. RESULTADOS DEL ANÁLISIS FÍSICOQUÍMICO DE PRODUCTO A GRANEL PARA EL LOTE GL01.**

<b>DETERMINACIÓN</b>	<b>RESULTADO</b>	<b>ESPECIFICACIÓN</b>
<b>DESCRIPCIÓN</b>	Gel transparente libre de partículas extrañas, con olor a mentol.	Gel transparente libre de partículas extrañas, con olor a mentol.
<b>ENSAYOS DE IDENTIDAD</b>	67°C	El precipitado cristalino funde entre 66°C y 69°C.
<b>pH</b>	7.0	Entre 6.8 y 7.0
<b>VALORACIÓN</b>	99.7%	De 95.0 % a 105.0 %

ANEXO 44. RESULTADOS DEL ANÁLISIS FÍSICOQUÍMICO DE PRODUCTO A  
GRANEL PARA EL LOTE GL02.

<b>DETERMINACIÓN</b>	<b>RESULTADO</b>	<b>ESPECIFICACIÓN</b>
<b>DESCRIPCIÓN</b>	Gel transparente libre de partículas extrañas, con olor a mentol.	Gel transparente libre de partículas extrañas, con olor a mentol.
<b>ENSAYOS DE IDENTIDAD</b>	67°C	El precipitado cristalino funde entre 66°C y 69°C.
<b>pH</b>	7.0	Entre 6.8 y 7.0
<b>VALORACIÓN</b>	99.3%	De 95.0 % a 105.0 %

ANEXO 45. RESULTADOS DEL ANÁLISIS FÍSICOQUÍMICO DE PRODUCTO A  
GRANEL PARA EL LOTE GL03.

<b>DETERMINACIÓN</b>	<b>RESULTADO</b>	<b>ESPECIFICACIÓN</b>
<b>DESCRIPCIÓN</b>	Gel transparente libre de partículas extrañas, con olor a mentol.	Gel transparente libre de partículas extrañas, con olor a mentol.
<b>ENSAYOS DE IDENTIDAD</b>	67°C	El precipitado cristalino funde entre 66°C y 69°C.
<b>pH</b>	6.9	Entre 6.8 y 7.0
<b>VALORACIÓN</b>	101.1 %	De 95.0 % a 105.0 %

Los resultados presentan variaciones, que se atribuyen a errores aleatorios durante el proceso de pesado, ya sea en el surtido de materia prima, o durante el análisis físico-químico o a los atribuidos a operarios y/o analistas. Los tres lotes fabricados cumplen con las especificaciones farmacopeicas. Hasta esta etapa del desarrollo del producto, hemos realizado el control de materias primas, control en proceso y control de producto a granel.

### **PRUEBAS DE CICLADO TÉRMICO**

Las pruebas de ciclado térmico se realizan con el fin de obtener información acerca de la estabilidad físico-química del producto en contacto con el envase primario bajo condiciones extremas de temperatura.

#### **» ENVASADO**

El envasado es la secuencia de operaciones por la cual una forma farmacéutica es colocada en el sistema contenedor-cierre que está en contacto directo con el medicamento. En este caso se empleó un frasco de polietileno de alta densidad de una capacidad de 30 mL y una tapa-rosca de polipropileno. Se eligió un envase opaco, ya que el carbómero puede ser degradado por acción de la luz provocando pérdida de la viscosidad. Esta medida es tomada como protección extra ya que con este mismo fin se incorporó un antioxidante a la formulación.

» **RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE CICLADO**

ANEXO 46. RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE CICLADO PARA EL LOTE GL01.

FRECUENCIA	CONDICIÓN	Gel transparente libre de partículas extrañas, con olor a mentol.	pH
DÍA 1	5°C	CUMPLE	7.0
	40°C	CUMPLE	7.0
DÍA 2	5°C	CUMPLE	7.0
	40°C	CUMPLE	7.0
DÍA 3	5°C	CUMPLE	7.0
	40°C	CUMPLE	7.0
DÍA 4	5°C	CUMPLE	7.0
	40°C	CUMPLE	7.0
DÍA 5	5°C	CUMPLE	7.0
	40°C	CUMPLE	7.0
DÍA 6	5°C	CUMPLE	7.0
	40°C	CUMPLE	7.0
DÍA 7	5°C	CUMPLE	7.0
	40°C	CUMPLE	7.0
DÍA 8	5°C	CUMPLE	7.0
	40°C	CUMPLE	7.0
DÍA 9	5°C	CUMPLE	7.0
	40°C	CUMPLE	7.0
DÍA 10	5°C	CUMPLE	7.0
	40°C	CUMPLE	7.0

ANEXO 47. RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE CICLADO PARA EL LOTE GL02.

FRECUENCIA	CONDICIÓN	Gel transparente libre de partículas extrañas, con olor a mentol.	pH
DÍA 1	5°C	CUMPLE	7.0
	40°C	CUMPLE	7.0
DÍA 2	5°C	CUMPLE	7.0
	40°C	CUMPLE	7.0
DÍA 3	5°C	CUMPLE	7.0
	40°C	CUMPLE	7.0
DÍA 4	5°C	CUMPLE	7.0
	40°C	CUMPLE	7.0
DÍA 5	5°C	CUMPLE	7.0
	40°C	CUMPLE	7.0
DÍA 6	5°C	CUMPLE	7.0
	40°C	CUMPLE	7.0
DÍA 7	5°C	CUMPLE	7.0
	40°C	CUMPLE	7.0
DÍA 8	5°C	CUMPLE	7.0
	40°C	CUMPLE	7.0
DÍA 9	5°C	CUMPLE	7.0
	40°C	CUMPLE	7.0
DÍA 10	5°C	CUMPLE	7.0
	40°C	CUMPLE	7.0



ANEXO 48. RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE CICLADO PARA EL LOTE GL03.

FRECUENCIA	CONDICIÓN	Gel transparente libre de partículas extrañas, con olor a mentol.	pH
DÍA 1	5°C	CUMPLE	6.9
	40°C	CUMPLE	6.9
DÍA 2	5°C	CUMPLE	6.9
	40°C	CUMPLE	6.9
DÍA 3	5°C	CUMPLE	6.9
	40°C	CUMPLE	6.9
DÍA 4	5°C	CUMPLE	6.9
	40°C	CUMPLE	6.9
DÍA 5	5°C	CUMPLE	6.9
	40°C	CUMPLE	6.9
DÍA 6	5°C	CUMPLE	6.9
	40°C	CUMPLE	6.9
DÍA 7	5°C	CUMPLE	6.9
	40°C	CUMPLE	6.9
DÍA 8	5°C	CUMPLE	6.9
	40°C	CUMPLE	6.9
DÍA 9	5°C	CUMPLE	6.9
	40°C	CUMPLE	6.9
DÍA 10	5°C	CUMPLE	6.9
	40°C	CUMPLE	6.9

Las pruebas de ciclado nos permiten concluir que en condiciones extremas de temperatura y en el envase de elección la formulación desarrollada es estable, ya que no sufre cambios de apariencia y pH.

» **ANÁLISIS FÍSICO-QUÍMICO DE PRODUCTO SEMITERMINADO**

Se llama producto semiterminado el producto que se encuentra en su envase primario y será sometido a etapas posteriores para convertirse en producto terminado. Los resultados del análisis físico-químico obtenidos después de someter los lotes a las condiciones de temperatura extremas durante las pruebas de ciclado se muestran en los anexos siguientes.

ANEXO 49. RESULTADOS DEL ANÁLISIS FÍSICOQUÍMICO DE PRUEBAS DE CICLADO PARA EL LOTE GL01.

<b>DETERMINACIÓN</b>	<b>RESULTADO</b>	<b>ESPECIFICACIÓN</b>
<b>DESCRIPCIÓN</b>	Gel transparente libre de partículas extrañas, con olor a mentol.	Gel transparente libre de partículas extrañas, con olor a mentol.
<b>ENSAYOS DE IDENTIDAD</b>	67°C	El precipitado cristalino funde entre 66°C y 69°C.
<b>pH</b>	7.0	Entre 6.8 y 7.0
<b>VALORACIÓN</b>	99.8%	De 95.0 % a 105.0 %

ANEXO 50. RESULTADOS DEL ANÁLISIS FÍSICOQUÍMICO DE PRUEBAS DE CICLADO PARA EL LOTE GL02.

<b>DETERMINACIÓN</b>	<b>RESULTADO</b>	<b>ESPECIFICACIÓN</b>
<b>DESCRIPCIÓN</b>	Gel transparente libre de partículas extrañas, con olor a mentol.	Gel transparente libre de partículas extrañas, con olor a mentol.
<b>ENSAYOS DE IDENTIDAD</b>	68°C	El precipitado cristalino funde entre 66°C y 69°C.
<b>pH</b>	7.0	Entre 6.8 y 7.0
<b>VALORACIÓN</b>	100.2%	De 95.0 % a 105.0 %

ANEXO 51. RESULTADOS DEL ANÁLISIS FÍSICOQUÍMICO DE PRUEBAS DE CICLADO PARA EL LOTE GL03.

<b>DETERMINACIÓN</b>	<b>RESULTADO</b>	<b>ESPECIFICACIÓN</b>
<b>DESCRIPCIÓN</b>	Gel transparente libre de partículas extrañas, con olor a mentol.	Gel transparente libre de partículas extrañas, con olor a mentol.
<b>ENSAYOS DE IDENTIDAD</b>	67°C	El precipitado cristalino funde entre 66°C y 69°C.
<b>pH</b>	6.9	Entre 6.8 y 7.0
<b>VALORACIÓN</b>	100.5%	De 95.0 % a 105.0 %

Las pruebas de ciclado nos permiten; hasta este punto concluir que la formulación es estable también químicamente, ya que los resultados de pH y valoración permanecen dentro de especificaciones, con ligeras variaciones.

» **PROPUESTA DEL PROTOCOLO DE ESTABILIDAD ACELERADA Y A LARGO PLAZO.**

El protocolo de estabilidad es el diseño del estudio relativo a pruebas y criterios de aceptación, características del lote, manejo de las muestras, condiciones del estudio, métodos analíticos y materiales de envase.

El protocolo del estudio debe incluir los parámetros o especificaciones de estabilidad que son susceptibles de cambiar durante el estudio y que pueden influir en su calidad, seguridad o eficacia.

La versión vigente de la norma de Estabilidad de Fármacos y Medicamentos, NOM-073-SSA1-2005, establece para un medicamento nuevo, que es el que no ha sido registrado previamente en el país, los estudios de estabilidad deben llevarse a cabo en al menos tres lotes del medicamento, fabricados con la misma fórmula cuali-cuantitativa y aplicando el método de fabricación que simule el proceso que será usado en la fabricación de los lotes de producción para comercialización. Dos de los tres lotes deben ser al menos lotes pilotos; el tercero puede ser de menor tamaño. Cuando sea posible los lotes del medicamento deben ser producidos utilizando diferentes lotes del ingrediente activo.

Los estudios deben llevarse a cabo en el mismo sistema contenedor-cierre al propuesto para su almacenamiento y distribución. El protocolo del estudio debe incluir los parámetros y especificaciones de estabilidad que son susceptibles de cambiar durante el estudio y que pueden influir en la calidad, seguridad o eficacia del medicamento. Las pruebas deben cubrir en su caso, parámetros físicos, químicos, biológicos o microbiológicos.

Se deben aplicar métodos analíticos indicativos de estabilidad validados. Las condiciones del estudio y su duración deben ser suficientes para cubrir el almacenamiento, distribución y uso del medicamento.

El estudio de estabilidad de un medicamento con forma farmacéutica de gel debe incluir las pruebas para las características mencionadas a continuación

- Apariencia (incluyendo consistencia)
- Color
- Olor
- Ensayo
- pH
- Viscosidad
- Límite microbiano

El protocolo del estudio debe contener la siguiente información:

- Nombre del fármaco o medicamento, forma farmacéutica, presentación y concentración.
- En el caso de medicamentos, fabricante y grado técnico del fármaco y aditivos.
- Tipo, tamaño y número de lotes.
- Descripción del sistema contentedor-cierre.
- Condiciones del estudio.
- Tiempos de muestreo y análisis.
- Parámetros de prueba.
- Especificaciones de estabilidad.

- Referencia de los métodos analíticos por parámetro y su validación, si procede.
- Diseño reducido de análisis cuando se justifique.
- Nombre y firma del responsable sanitario.

De este protocolo, se deriva un informe del mismo estudio, que debe contener la siguiente información.

- Nombre del fabricante del medicamento.
- Nombre del medicamento, forma farmacéutica, presentación y concentración.
- Número y tamaño de los lotes de fabricación.
- Descripción del sistema contenedor-cierre.
- Datos analíticos tabulados por condición de almacenamiento y fecha de inicio y término del estudio.
- Cromatogramas o espectrogramas representativos de los lotes montados en estabilidad al inicio y fin del estudio, si procede.
- Conclusiones.
- Propuesta del periodo de caducidad.
- Nombre y firma del responsable sanitario.

ANEXO 52. PROTOCOLO DE ESTABILIDAD

PROTOCOLO DE ESTABILIDAD

Í N D I C E

- OBJETIVO
- ALCANCE
- RESPONSABILIDADES
- AUTORIDADES
- DESARROLLO DEL PROTOCOLO
  - INTRODUCCIÓN
  - DEFINICIONES
  - FRECUENCIA
  - MATERIAL, EQUIPO E INSTRUMENTOS
  - LOCALIZACIÓN
  - DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO
  - CRITERIOS DE ACEPTACIÓN
  - OBSERVACIONES
- CONCLUSIONES
- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ELABORADO POR:

REVISADO POR:

AUTORIZADO

RESPONSABLE SANITARIO:

FECHA:

FECHA:

FECHA:

PROTOCOLO DE ESTABILIDAD

○ OBJETIVO

Proporcionar evidencia documentada de cómo la calidad del gel de lidocaína varía con el tiempo, bajo la influencia de factores ambientales como temperatura y humedad.

Establecer las condiciones de almacenamiento, periodos de reanálisis y vida útil del gel de lidocaína.

○ DESARROLLO DEL PROTOCOLO

○ FRECUENCIA

A los 0, 1, 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses de haberse fabricado el producto.

○ MATERIAL, EQUIPO E INSTRUMENTOS

Material volumétrico

Material de vidrio

Cromatógrafo de líquidos

Balanza analítica

Cámaras climáticas

ELABORADO POR:

REVISADO POR:

AUTORIZADO

RESPONSABLE SANITARIO:

FECHA:

FECHA:

FECHA:



PROTOCOLO DE ESTABILIDAD

○ DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO

- Nombre genérico:
- Nombre comercial:
- Concentración:
- Presentación comercial:
- Fabricante y grado técnico del principio activo y excipientes:

MATERIA PRIMA	FABRICANTE	GRADO TÉCNICO
Clorhidrato de lidocaína		Farmacéutico
Carbopol 934 P		Farmacéutico
Edetato disódico		Farmacéutico
Propilparabeno		Farmacéutico
Metilparabeno		Farmacéutico
Mentol		Farmacéutico
Propilenglicol		Farmacéutico
Alcohol etílico		Farmacéutico

- Número de lotes:
- Tipo de lote:
- Tamaño de lotes:
- Fecha de fabricación:

ELABORADO POR:                      REVISADO POR:                      AUTORIZADO  
RESPONSABLE SANITARIO:

FECHA:                                      FECHA:                                      FECHA:

PROTOCOLO DE ESTABILIDAD

- Número de envases por lote:
- Tiempos de muestreo:
- Características físicas del producto:
  - Apariencia
- Valoración de clorhidrato de lidocaína
  - Método analítico
- CRITERIOS DE ACEPTACIÓN
  - La valoración de clorhidrato de lidocaína no debe diferir en más de un 5.0% en relación con el análisis inicial.
  - El producto debe cumplir con las características físico-químicas especificadas en este protocolo.
- OBSERVACIONES
- CONCLUSIONES
  - De no diferir en más de 5.0% en la estabilidad acelerada se concluirá que la fecha tentativa de caducidad será de 2 años, que se confirmará con la estabilidad a largo plazo.
- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS
  - Método analítico para el análisis de producto terminado
  - NOM-073-SSA1-2005

ELABORADO POR:

REVISADO POR:

AUTORIZADO

RESPONSABLE SANITARIO:

FECHA:

FECHA:

FECHA:

## **C O N C L U S I O N E S**

El trabajo de investigación realizado nos permitió conocer la información en la cual nos apoyamos para desarrollar paso a paso un gel de clorhidrato de lidocaína con mentol, que reúne las especificaciones de calidad que garantizan su aptitud de uso y que lo hacen competitivo en el mercado nacional.

Empleando la metodología del desarrollo farmacéutico logramos la formulación cualitativa y cuantitativa; el diseño factorial como herramienta estadística permitió establecer que un incremento en el pH o en la concentración del carbómero seleccionado aumenta la viscosidad del gel.

El producto farmacéutico desarrollado al ser fabricado bajo los lineamientos que establece la normatividad vigente permite asegurar su identidad, pureza, contenido y las propiedades física y químicas que influyen en su capacidad de producir el efecto para el cual se destinó.

Se consiguió desarrollar la formulación para la fabricación de un gel de aplicación tópica con propiedades de anestésico local, que contiene clorhidrato de lidocaína como principio activo. El método de análisis propuesto permite evaluar sus atributos de calidad.

Los estudios de ciclado demuestran que el producto es estable frente a los cambios térmicos repetitivos de frío y calor.

Se propone finalmente el protocolo de estabilidad para el producto desarrollado, de acuerdo a la normatividad mexicana vigente.

**A N E X O**  
**ÍNDICE DE ESQUEMAS**

- ESQUEMA 1. Corte transversal de la piel que muestra las principales capas y anexos cutáneos.
- ESQUEMA 2. Capas de la epidermis.
- ESQUEMA 3. Células de la epidermis y membrana basal.
- ESQUEMA 4. Vasculatura de la piel.
- ESQUEMA 5. Fuerzas mecánicas que lesionan los músculos tendones.
- ESQUEMA 6. Rutas de absorción percutánea.
- ESQUEMA 7. Estructura tipo éster y amida de los anestésicos locales.
- ESQUEMA 8. Dominio experimental.
- ESQUEMA 9. Gráficos de interacción.

**ÍNDICE DE ANEXOS**

- ANEXO 1. Capas que forman la epidermis y sus características.
- ANEXO 2. Elementos de la dermis y sus características.
- ANEXO 3. Anexos cutáneos, localización y función.
- ANEXO 4. Tipos de lesiones musculares.
- ANEXO 5. Sitio de acción, mecanismo de liberación y objetivo terapéutico de algunas formulaciones de administración tópica.
- ANEXO 6. Metodología para la caracterización del clorhidrato de lidocaína.
- ANEXO 7. Metodología para la caracterización del carbómero 934.
- ANEXO 8. Metodología para la caracterización del edetato disódico.
- ANEXO 9. Metodología para la caracterización del p-hidroxibenzoato de metilo.
- ANEXO 10. Metodología para la caracterización del p-hidroxibenzoato de propilo.

- ANEXO 11. Metodología para la caracterización del propilenglicol.
- ANEXO 12. Metodología para la caracterización del alcohol etílico de 96°.
- ANEXO 13. Metodología para la caracterización del mentol.
- ANEXO 14. Metodología para la caracterización del agua purificada.
- ANEXO 15. Condiciones de estabilidad en estado sólido.
- ANEXO 16. Condiciones de estabilidad en solución.
- ANEXO 17. Condiciones de estabilidad con excipientes.
- ANEXO 18. Factores y dominio experimental.
- ANEXO 19. Matriz y plan experimentales.
- ANEXO 20. Formulaciones para cada condición experimental.
- ANEXO 21. Pesado de materia prima.
- ANEXO 22. Fórmula cuali-cuanti.
- ANEXO 23. Método analítico de producto semiterminado.
- ANEXO 24. Especificaciones de producto semiterminado.
- ANEXO 25. Condiciones de las pruebas de ciclado.
- ANEXO 26. Especificaciones y resultados de la caracterización del clorhidrato de lidocaína.
- ANEXO 27. Especificaciones y resultados de la caracterización del carbómero 934.
- ANEXO 28. Especificaciones y resultados de la caracterización del edetato disódico.
- ANEXO 29. Especificaciones y resultados de la caracterización del p-hidroxibenzoato de metilo.
- ANEXO 30. Especificaciones y resultados de la caracterización del p-hidroxibenzoato de propilo.
- ANEXO 31. Especificaciones y resultados de la caracterización del propilenglicol.
- ANEXO 32. Especificaciones y resultados de la caracterización del alcohol etílico de 96°.

- ANEXO 33. Especificaciones y resultados de la caracterización del mentol.
- ANEXO 34. Especificaciones y resultados de la caracterización de agua purificada.
- ANEXO 35. Resultados de estabilidad en estado sólido.
- ANEXO 36. Resultados de estabilidad en solución.
- ANEXO 37. Resultados de las pruebas de estabilidad con excipientes.
- ANEXO 38. Resultados de viscosidad.
- ANEXO 39. Análisis de varianza.
- ANEXO 40. Pesos reales de la materia prima surtida.
- ANEXO 41. Resultados de tres lotes elaborados.
- ANEXO 42. Orden de producción.
- ANEXO 43. Resultados del análisis fisicoquímico de producto a granel para el lote GL01.
- ANEXO 44. Resultados del análisis fisicoquímico de producto a granel para el lote GL02.
- ANEXO 45. Resultados del análisis fisicoquímico de producto a granel para el lote GL03.
- ANEXO 46. Resultados de las pruebas de ciclado para el lote GL01.
- ANEXO 47. Resultados de las pruebas de ciclado para el lote GL02.
- ANEXO 48. Resultados de las pruebas de ciclado para el lote GL03.
- ANEXO 49. Resultados del análisis fisicoquímico de pruebas de ciclado para el lote GL01.
- ANEXO 50. Resultados del análisis fisicoquímico de pruebas de ciclado para el lote GL02.
- ANEXO 51. Resultados del análisis fisicoquímico de pruebas de ciclado para el lote GL03.
- ANEXO 52. Protocolo de estabilidad.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arenas Roberto. La piel, sus principales características y funciones. ICYT. 1990.
2. Tórtora J.G, Anagnostakos P.N. Principios de Anatomía y Fisiología. México. Ed. Harla. 3ª ed. 1981.
3. Falabella R. Carlos Escobar. Dermatología. Ed. Carvajal. 4ª ed. 1990.
4. Smith T. *Enciclopedia de la salud familiar*. México. Nueva Editorial Interamericana. 1992
5. Foye W.O. *Principios de Química Farmacéutica*. Reverté. 2ª ed. 1988.
6. Laurence M. Tierney. *Diagnóstico clínico y tratamiento*. El manual moderno. 13ª ed. 1995.
7. Arnheim D. *Medicina deportiva, fisioterapia y entrenamiento atlético*. España. Mosby/Doyma Libros. 2ª ed. 1994.
8. Bertram G. Katzung. *Farmacología básica y clínica*. El manual moderno. 6ª ed. 1996.
9. Lieberman H.A., Martin M Rieger, Gilbert S. Banker. *Pharmaceutical dosage forms. Disperse systems*. Estados Unidos. Marcel Dekker Inc. 1ª ed. 1989.
10. Lachman L., Lieberman A. *The theory and practice of industrial pharmacy*. Philadelphia. Lea & Febiger. 3ª ed. 1986.
11. Rácz I. C. *Drug Formulation*. Nueva York. Ed. John Wiley and sons. 1989.
12. Rodríguez C. R. *Vademecum académico de medicamentos*. México. Mc Graw-Hill Interamericana. 3ª ed. 1999.
13. Gennaro R. A. *Remington Farmacia*. Ed. Médica Panamericana. 19ª ed. 1998.
14. Hawley. *Diccionario de Química de Productos Químicos*. Barcelona. Ed. Omega. 2ª ed. 1993.
15. Kibbe H. A. *Handbook or Pharmaceutical Excipients*. Gran Bretaña. American Pharmaceutical Association. Pharmaceutical Press. 3ª ed. 2000.

16. Martin A. *Physical Pharmacy*. Estados Unidos. Ed. Lea & Febiger. 4ª ed. 1993.
17. Moffat C. A. *Clarke's Isolation and Identification of Drugs*. Londres. The Pharmaceutical Press. 2ª ed. 1986.
18. Rosenstein S. E. *Diccionario de Especialidades Farmacéuticas*. México. Ed. Litografía magnográfica. 43ª ed. 1977.
19. Schirmer E. R. *Modern Methods of Pharmaceutical Analysis*. CRC Press. 2ª ed. 1991. Vol II.
20. Smolinske C. S. *Handbook of Food, Drug and Cosmetic Excipients*. United States. CRC Press. 1992.
21. Tsuji Kiyosh. *GLC and HPLC determination of Therapeutic Agents*. Nueva York. Ed. Marcel Dekker Inc.. E.U. 1979.
22. Wade A. Paul J. Weller. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Gran Bretaña. American Pharmaceutical Association. The Pharmaceutical Press.. 2ª ed. 1994.
23. Walpole, Ronald E.; Raymond H. Myers; Sharon L. Myers y Keying Ye. *Probabilidad y estadística para ingeniería y ciencia*. 8ª ed. Pearson Educación, México. 2007.
24. TESIS. Elaboración de un gel de ketoconazol para aplicación tópica. Arteaga Pérez C., Lucía Reza Canela. 1998.
25. *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*. 7ª ed. 2000.
26. *United States Pharmacopeia*. National Formulary. Estados Unidos. Ed. Rand McNally. 23ª ed. 1994.
27. *British Pharmacopeia*. Londres. 1993. Vol I y II.
28. *European Pharmacopeia*. 3ª ed. 1997.
29. NOM-SSA1-059-1993. Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico-farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.
30. NOM-SSA1-073-2005. Estabilidad de fármacos y medicamentos.