BENEMÉRITA

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

DEPARTAMENTO DE FARMACIA

TESIS DE LICENCIATURA

FORMULACIÓN DE UNA SOLUCIÓN ORAL DE METOCLOPRAMIDA PARA SU COMERCIALIZACIÓN EVALUANDO CUALITATIVAMENTE LAS PRUEBAS DE COMPATIBILIDAD FÁRMACO-EXCIPIENTE

TESIS DE LICENCIATURA

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO FARMACOBIÓLOGO

PRESENTA

pQFB: MARCO ANTONIO FLORES JUAREZ

ASESOR: MC. MARCO ANTONIO GONZALEZ CORONEL

ASESOR TECNICO: QFB. LAURA PATRICIA ÁBREGO GARCÍA

Puebla, Pue. Febrero 2015

BUAP

C.P. JOSÉ JUAN MORALES RODRÍGUEZ
DIRECCION DE ADMINISTRACION ESCOLAR
P R E S E N T E

En relacion al oficio de fecha 5 de Enero de 2015, signado por el Coordinador del Departamento de Farmacia de la Facultad de Ciencias Quimicas, me permito comunicar a Ud. el nombre de los Catedráticos que integran el Jurado de Examen Profesional de la Carrera de QUIMICO FARMACOBIOLOGO que sustentará:

FLORES JUAREZ MARCO ANTONIO

J U R A D O

MC. MARIA DEL SOCORRO RAMIREZ GUTIERREZ
MC. IRMA ROSALIA CONTRERAS MORA
QFB. HUGO LOPEZ AVILA

Examen que se realizará el dia 6 de Febrero de 2015, a las 11:00 horas en Salón de Usos Múltiples.

Esperando una respuesta favorable al presente, le reitero mi atenta y distinguida consideracion

A t e n t a m e n t e

"Pensar bien para vivir mejor"

H. Puebla de Z. a 5 de Enero de dos mil quince

M.C. JOSE DE GPE. QUIROZ CROPEZA
D I R E C T O R

C.c.p. Archivo

Facultad de Ciencias Químicas
Av. San Claudio y 18 Sur,
Edificio 105-H, Col. San Manuel,
Ciudad Universitaria,
Puebla, Pue. C.P. 72540
01 (222) 229 55 00 Ext. 7390 y 01 (222) 244 31 06

ÍNDICE

MARCO TEÓRICO ---------- 1
ANTECEDENTES ---------- 1
PREFORMULACIÓN ---------- 1
OBJETIVO DE LA PREFORMULACIÓN ---------- 2
PARAMETROS FISICOQUÍMICOS ---------- 2
PRUEBAS DE COMPATIBILIDAD ---------- 2
MEDICAMENTO ---------- 3
CALIDAD ---------- 4
FORMA FARMACÉUTICA ---------- 4
FÁRMACO ---------- 4
MATERIA PRIMA ---------- 4
ADITIVO ---------- 4
MATERIALES ---------- 4
SOLUCIONES FARMACÉUTICAS ---------- 5
SOLUCIONES ORALES ---------- 5
ESTABILIDAD ---------- 5
CONSIDERACIONES EN LA FORMULACIÓN DE SOLUCIONES ORALES ---- 6
CROMATOGRAFÍA ---------- 6
MATERIALES DE PLÁSTICO PARA ENVASES ---------- 7
JUSTIFICACIÓN ---------- 9
OBJETIVO GENERAL ---------- 10
OBJETIVOS PARTICULARES ---------- 10
METODOLOGÍA ---------- 11
REALIZACIÓN DE PRUEBAS ---------- 11
PREFORMULACIÓN ---------- 11
FORMULACIÓN ---------- 11
RESULTADOS - ---------- 13
PERFIL DE PRODUCTO ---------- 13
CARACTERÍSTICAS DE MATERIAS PRIMAS ---------- 14
CLORHIDRATO DE METOCLOPRAMIDA ---------- 15
ÁCIDO ASCÓRBICO (VITAMINA C) ---------- 17
ACIDO BENZOICO ---------- 18
ACIDO CÍTRICO ---------- 19
ALCOHOL ---------- 21

ASCORBATO DE SODIO ---------- 22
BENZOATO DE SODIO ---------- 23
METABISULFITO DE SODIO ---------- 24
CITRATO DE SODIO ---------- 25
EDETATO DISÓDICO ---------- 26
GLICERINA ---------- 27
METILPARABENO ---------- 28
POLIETILENGLICOL 400 ---------- 29
POLIOXYL 35 ---------- 30
POVIDONA ---------- 32
PROPILENGLICOL ---------- 33
PROPILPARABENO ---------- 34
SACARINA SÓDICA ---------- 36
SACAROSA ---------- 37
SORBITOL SOLUCIÓN ---------- 38
POLISORBATO 80 ---------- 39
VAINILLA ---------- 40
ENVASE CLORURO DE POLIVINILO ÁMBAR ---------- 41
ENVASE POLIETILENO DE ALTA DENSIDAD ---------- 42
MATERIAS PRIMAS EN LA FORMULACIÓN ---------- 43
COMPORTAMIENTO DE LOS COMPONENTES EN EL SISTEMA CROMATOGRÁFICO ---------- 46
COMPATIBILIDAD ACTIVO-EXCIPIENTE ---------- 47
CROMATOGRAMAS EN CONDICIÓN 1, 2 Y 3 ---------- 48
COMPATIBILIDAD EXCIPIENTE-EXCIPIENTE ---------- 52
CROMATOGRAMAS EN CONDICIÓN 1 ---------- 55
CROMATOGRAMAS EN CONDICIÓN 2 ---------- 58
CROMATOGRAMAS EN CONDICIÓN 3 ---------- 61
EVALUACIÓN ---------- 65
PREFORMULACIÓN ---------- 66
SOLUCIONES DE PRUEBA ---------- 66
SOLUCIÓN DE PRUEBA 1 ---------- 66
SOLUCIÓN DE PRUEBA 2 ---------- 68
SOLUCIÓN DE PRUEBA 3 ---------- 70
EVALUACIÓN ---------- 72
SOLUCIÓN FINAL DE PRUEBA ---------- 73

EVALUACIÓN ---------- 75
PRUEBAS DE ESTABILIDAD DE LA SOLUCIÓN FINAL DE PRUEBA--------- 76
PRUEBAS DE COMPATIBILIDAD SOLUCIÓN-ENVASE PRIMARIO ------- 76
PRUEBA DE CICLADO ---------- 77
EVALUACIÓN ---------- 78
CONCLUSIONES ---------- 79
BIBLIOGRAFÍA---------- 80

MARCO TEÓRICO

ANTECEDENTES:

Antes del siglo XX y principios del mismo, la formulación y preparación de medicamentos se hacía por un solo farmacéutico o con el maestro farmacéutico. A partir del siglo XX, la elaboración de los medicamentos corre a cargo de la moderna industria farmacéutica, si bien siguen siendo farmacéuticos los que coordinan e investigan la formulación y preparación de medicamentos en las grandes empresas farmacéuticas. Es decir, si antes todo farmacéutico era galénico, actualmente ya no es así. Hoy en día, la farmacia es un área de las ciencias de la salud, que estudia la procedencia, naturaleza, propiedades y técnicas de preparación de medicamentos para su correcto aprovechamiento terapéutico así como el efecto de los medicamentos sobre el organismo (es decir tiene triple efecto, químico-biológico-clínico) [11]

La historia de la farmacia como ciencia independiente es relativamente joven. Los orígenes de la historiografía farmacéutica se remontan al primer tercio del siglo XIX que es cuando aparecen las primeras historiografías que si bien no toca todos los aspectos de la historia farmacéutica son el punto de partida para el definitivo arranque de esta ciencia. La Farmacia se ha desarrollado a partir de varias ciencias como la Química Orgánica, la Bioquímica, la Fisiología, la Botánica, la Biología Celular y la Biología Molecular. En sus orígenes la práctica médica y la farmacéutica estaban fusionadas. Luego se separaron y divergieron. Actualmente son complementarias, no se entiende una Medicina sin Farmacia y no tiene sentido una Farmacia sin Medicina. [11]

PREFORMULACIÓN:

La preformulación es una etapa del desarrollo de medicamentos en la cual el farmacéutico caracteriza las propiedades fisicoquímicas de la droga en estudio y que se consideran importantes en la formulación de una forma posológica estable, eficaz e inocua. [13]

Históricamente, preformulación se desarrolló en la década de 1950 y principios de 1960 como resultado de un cambio en el énfasis para el desarrollo industrial de productos farmacéuticos. Hasta mediados de la década de 1950, el énfasis en el desarrollo de productos en general era desarrollar formas de dosificación elegantes, y superar ampliamente consideraciones organolépticas. Las consideraciones acerca de si un colorante utilizado en la preparación podría interferir con la estabilidad o con biodisponibilidad del medicamento no eran conocidas todavía. De hecho, farmacocinética y biofarmacia estaban en sus inicios, y aunque la estabilidad era una consideración seria, la metodología más analítica no fue capaz de detectar las descomposiciones producidas por las interacciones. [2]

Fue, de hecho, la mejora en los métodos de análisis que estimularon los primeros programas que podrían llevar el nombre "preformulación". Métodos indicadores de estabilidad revelan inestabilidades no conocidas anteriormente, por lo tanto la formulación y reformulación de un producto fue necesaria. Cuando existe el problema

de tratar de resolver un componente de incompatibilidad en un producto de diez componentes, uno podría utilizar muchas horas de mano de obra. En el desarrollo de nuevos productos, por lo tanto, sería lógico comprobar ante cuáles componentes de la fórmula existen incompatibilidades del fármaco (probándolo contra excipientes afines a la forma farmacéutica). De esta manera el desastre se podría prevenir con antelación. (2)

Otro motivo para el nacimiento de preformulación fueron los programas de síntesis orgánica iniciados en muchas empresas en los años 1950 y 1960. Proyecciones mostrarían compuestos farmacológicos prometedores, y los farmacéuticos se enfrentaron a la tarea de formulación rápida. Por lo tanto, necesitaban una proyección rápida (por ejemplo, un programa de preformulación) para que pudieran formular inteligentemente. Este último adverbio implica que parte de la fisicoquímica del compuesto farmacológico tenía que ser conocido, y esto requería la determinación de las propiedades fisicoquímicas, un hecho que es también parte de preformulación. (2)

OBJETIVO DE LA PREFORMULACIÓN:

Los objetivos de la preformulación, por lo tanto, son:

(a) Establecer los parámetros fisicoquímicos necesarios de una nueva sustancia activa (2 y 3)

(b) determinar su perfil de velocidad cinética (2)

(c) establecer sus características físicas (2)

(d) establecer su compatibilidad con excipientes (2 y 3)

PARAMETROS FISICOQUÍMICOS:

Estudios fisicoquímicos se asocian generalmente con gran exactitud y precisión y, para una nueva sustancia activa, se incluyen (a) pK (si la sustancia de fármaco está en ácido o base), (b) solubilidad, (c) punto de fusión y el polimorfismo, (d) presión de vapor (entalpía de vaporización), (e) características de la superficie (superficie, área, forma de las partículas, volumen de poro), y (f) higroscopicidad. A diferencia de los estudios fisicoquímicas habituales, una gran cantidad de información no está por lo general disponible para los primeros estudios de preformulación: de hecho, a la vez que se inicia esta función, poca información valiosa se suministra, por lo tanto, el formulador a menudo se conformará con buenas estimaciones, en lugar de intentar generar resultados más exactos y confiables. (2)

Las propiedades fisicoquímicas y biológicas relacionadas con la seguridad, el rendimiento y fabricación del medicamento deben ser identificadas y discutidas. Esto incluye las implicaciones fisiológicas de la sustancia activa y los atributos de formulación. La discusión debe cotejar todos los datos pertinentes sobre su estabilidad. (2)

PRUEBAS DE COMPATIBILIDAD:

Una de las primeras tareas para el científico de preformulación es conocer la forma farmacéutica a desarrollar para tener una orientación hacia cuáles excipientes van a

ser utilizados y así conocer con cuáles son compatibles los principios activos, o en su defecto con cuáles existe interacción negativa por parte del principio activo o la interacción entre los mismos excipientes. [2]

Con frecuencia, una amplia presentación de la estabilidad se realiza en la primera pequeña muestra utilizada para preformulación inicial, lo que se refiere con frecuencia como "estudios de descomposición forzadas". En este estudio, el fármaco está expuesto a la degradación ácida, la degradación básica, la degradación acuosa, la degradación del fármaco en polvo, y la degradación de la luz. [2]

En la capacidad de solución acuosa, en general, se llevan a cabo estudios mediante la colocación de la droga en una solución del aditivo. Esto puede ser (y por lo general es) un metal pesado (con o sin agentes quelantes presentes) o un antioxidante (en oxígeno o atmósfera de nitrógeno). Normalmente se utilizan cristales claros y viales de color ámbar y, en muchos casos, se incluye una condición en autoclave. Esto hará responder a preguntas sobre la susceptibilidad a la oxidación, a la exposición de la luz, y exposición a los metales pesados. Estas son preguntas importantes en lo que se refiere a las compatibilidades en inyectables. [2]

Para las preparaciones de uso oral, el conocimiento de la forma de dosificación deseada es importante, pero la compatibilidad con etanol, glicerina, sacarosa, jarabe de maíz, conservantes, y tampones se lleva a cabo habitualmente. Por lo tanto, en la selección de los excipientes que se consideran compatibles con la sustancia activa, se acostumbra a utilizar como criterios de que después de la exposición acelerada de una mezcla fármaco-excipiente y al someter las soluciones resultantes a un método cromatográfico TLC no hay nuevas manchas que se hayan desarrollado, y la intensidad de las manchas del fármaco que ha sido almacenado en condiciones similares de exposición acelerada son las mismas que en el excipiente aceptable. Este tipo de programa es utilizado por muchas empresas con buenos resultados (es decir, las fórmulas desarrolladas en base a los resultados del programa de compatibilidad es estable). [2]

La compatibilidad del medicamento con los diluyentes de reconstitución (por ejemplo, la precipitación, la estabilidad) debe dirigirse a proporcionar información útil y adecuada para el etiquetado. Esta información debe incluir el uso en la vida útil recomendada, la temperatura recomendada de almacenamiento y en los posibles extremos de condiciones. Que tenga que ser dirigida del mismo modo, mezcla o dilución de los productos antes de la administración (por ejemplo, producto que se añade a grandes recipientes de infusión de volumen).

MEDICAMENTO:

Es aquel preparado o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga un efecto terapéutico preventivo o rehabilitatorio que se presente en forma farmacéutica y que se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas. [7]

CALIDAD: Se define como calidad al cumplimiento de especificaciones establecidas para garantizar la aptitud de uso. [7]

FORMA FARMACÉUTICA:

Es la disposición física individualizada a la que se adaptan los fármacos y aditivos o excipientes para constituir un medicamento con el fin de facilitar su dosificación/administración asegurando la disponibilidad del activo en el sitio de acción, es decir, la presentación que tiene el medicamento para ser utilizado. La importancia de la forma farmacéutica reside en que determina la eficacia del medicamento, ya sea liberando el principio activo de manera rápida o lenta, o en el lugar de mayor eficiencia (en el sitio de acción), evitando daños al paciente por interacción química, solubilizando sustancias insolubles o poco solubles mejorando sabores y/o aspecto. La Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos describe las siguientes formas farmacéuticas como las más comunes [7]:

Aerosol	Cápsula	Colirio
Crema	Elíxir	Espuma
Gel	Goma	Granulado
Implante	Jalea	Jarabe
Laminilla	Linimento	Loción
Oblea	Óvulo	Parche
Pasta	Pastilla	Polvo
Solución	Supositorio	Suspensión
Tableta o comprimido	Ungüento	

FÁRMACO:

Toda substancia natural, sintética o biotecnológica que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presente en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento. [7]

MATERIA PRIMA:

Substancia de cualquier origen que se use para la elaboración de medicamentos o fármacos naturales o sintéticos; [7]

ADITIVO:

Toda substancia que se incluya en la formulación de los medicamentos y que actúe como vehículo, conservador o modificador de alguna de sus características para favorecer su eficacia, estabilidad, apariencia o aceptabilidad. [7]

MATERIALES:

Los insumos necesarios para el envase y empaque de los medicamentos. [7]

SOLUCIONES FARMACÉUTICAS:

Son productos que se preparan para diferentes vías de administración: uso oral, introducción en cavidades corporales o aplicación externa. Estos se preparan disolviendo el o los principios activos en un disolvente acuoso o no acuoso, suspendiendo el principio activo (si es insoluble en disolventes farmacéutica o terapéuticamente aceptables) en un medio apropiado o incorporando el principio activo en una de las fases de un sistema de aceite y agua. [1]

SOLUCIONES ORALES:

Una solución oral es una mezcla homogénea preparada disolviendo un sólido, un líquido o un gas en otro líquido y representa un grupo de preparados en los cuales las moléculas del soluto o sustancia disuelta están dispersas entre las del disolvente. [1]

Las soluciones orales son preparados líquidos, destinados para la administración oral, que contienen uno o varios principios activos, con o sin aromatizantes, endulzantes o colorantes disueltos en agua o en mezclas de agua y cosolventes. Las soluciones orales pueden formularse para la administración oral directa al paciente o pueden dispensarse en una forma más concentrada que debe diluirse antes de la administración. Es importante reconocer que la dilución con agua de las soluciones orales que contienen cosolventes como alcohol podría conducir a la precipitación de algunos componentes. Los preparados dispensados como sólidos solubles o mezclas solubles de sólidos con la intención de disolverlos en un solvente y administrarlos oralmente se denominan " solución oral". [1]

El uso de soluciones farmacéuticas orales se justifica en: la base de no presentar dificultad para deglutir como las formas sólidas; la distribución del principio activo en la presentación ya que el estar disueltos en un medio líquido desarrolla una rápida disponibilidad de absorción, por lo que en algunos casos es más rápida y eficiente comparando contra una forma farmacéutica sólida (cápsula o tableta) considerando la misma cantidad de principio activo administrado; una buena aceptación por el público consumidor; ofrece una menor irritación gástrica que las formas farmacéuticas sólidas. [1]

Una menor estabilidad química o microbiológica, características organolépticas más perceptibles, mayor posibilidad de interacciones, ocupación de volumen considerable, difícil de manipular para el paciente, inconsciencia del paciente son algunas de las desventajas de las soluciones orales. [1]

ESTABILIDAD:

Es la capacidad de un fármaco o un medicamento de permanecer dentro de las especificaciones de calidad establecidas en el envase que lo contiene durante su periodo de vida útil, demostrando por medio de pruebas que el producto mantiene sus características fisicoquímicas, biológicas, inmunogénicas/antigénicas y microbiológicas para así asegurar la identidad y pureza. [12]

CONSIDERACIONES EN LA FORMULACIÓN DE SOLUCIONES ORALES:

Las formulaciones líquidas ofrecen muchas ventajas, desde facilidad en la dosificación hasta la facilidad en la administración, y una gran variedad de posibilidades de sistemas de suministro de fármacos innovadores. Una de las características más deseables de formulaciones líquidas, en particular las formas de solución, es la relativa menor importancia de consideraciones de biodisponibilidad, esto debido a que las moléculas de fármaco ya están en la fase dispersa, por lo que elimina muchas limitantes de la velocidad en la absorción de fármacos. Sin embargo, todas las ventajas de las formas de dosificación líquidas son equilibradas por los muchos problemas en su formulación. Estos incluyen los problemas de estabilidad, las necesidades de enmascaramiento del sabor, separaciones de fase, y así sucesivamente, por lo cual todos requieren técnicas de formulación altamente especializadas. En la formulación de soluciones hay que considerar los siguientes puntos que nos pueden ayudar a elaborar fórmulas más estables: [10]

1. Solubilidad
2. Modificación química del activo
3. Preservación
4. Agentes endulzantes
5. Saborizantes
6. Viscosidad
7. Apariencia
8. Estabilidad química
9. Estabilidad física
10. Materias primas
11. Equipos de fabricación
12. Instrucciones de fabricación
13. Embalaje
14. Tamaño y forma de partículas

Como se ha comentado en la parte de preformulación, la estabilidad de los productos y cada uno de sus componentes se tiene que determinar por las propiedades fisicoquímicas que poseen, y para determinarlas existe una gran variedad de técnicas de análisis que al paso del tiempo se vuelven más eficientes y precisas. Dentro de esta gran variedad de técnicas existen métodos espectro métricos, electro analíticos y cromatográficos.

CROMATOGRAFÍA:

Cromatografía se define como un procedimiento mediante el cual los solutos son separados por un proceso de migración diferencial dinámica en un sistema que consiste en dos o más fases, una de las cuales se mueve continuamente en una dirección dada y en los que las sustancias individuales presentan diferentes movilidades en razón de las diferencias en adsorción, partición, la solubilidad, el vapor de presión, tamaño molecular, o la densidad de carga iónica. Las sustancias individuales por lo tanto se pueden identificar o determinar por procedimientos analíticos [4]

La técnica general de cromatografía requiere que un soluto se someta a la distribución entre dos fases, una de ellas fija (fase estacionaria), la otra (fase móvil) en movimiento. Es la fase móvil que transfiere el soluto a través del medio hasta que finalmente emerge separada de otros solutos que eluyeron más temprano o más tarde. Generalmente, el soluto se transporta a través del medio de separación por medio de una corriente que fluye de un líquido o un disolvente gaseoso conocido como el eluyente. [4]

El sistema cromatográfico puede actuar a través de adsorción sobre la fase estacionaria (adsorbentes tales como alúmina activada y gel de sílice) o también actúa mediante partición ya que el soluto puede tener afinidad al solvente o solventes empleados como fase móvil y a la fase estacionaria. La partición es el mecanismo predominante de la separación de la cromatografía de gases, cromatografía en papel, en las formas de cromatografía en columna y cromatografía en capa fina designada como la separación líquido-líquido. [4]

En la práctica, las separaciones son con frecuencia el resultado de una combinación de adsorción y los efectos de partición. Otros principios de separación que intervienen en el proceso incluyen intercambio iónico, la formación de ion-par, exclusión de tamaño, de interacción hidrofóbica, y el reconocimiento quiral. Los tipos de cromatografía útiles en el análisis cualitativo y cuantitativo que se emplean son la columna, gas, papel, capa fina, (incluyendo la cromatografía de capa fina de alto rendimiento), y la cromatografía líquida a presión (comúnmente llamada cromatografía líquida de alto rendimiento). Papel y cromatografía en capa fina son normalmente más útiles para los propósitos de identificación, debido a su conveniencia y simplicidad. La cromatografía en columna ofrece una selección más amplia de fases estacionarias y es útil para la separación de compuestos individuales, en cantidad, a partir de mezclas. [4]

MATERIALES DE PLÁSTICO PARA ENVASES:

Plástico es un material que contiene como componente principal una o más sustancias orgánicas poliméricas de gran peso molecular, es sólido en su estado terminado y en alguna etapa de su fabricación o procesamiento en artículos terminados se lo puede moldear mediante colada. La sustancia orgánica de gran peso molecular se llama polímero. El uso de plásticos en la industria de la asistencia de la salud ha aumentado con gran celeridad en los últimos años. Este crecimiento fenomenal se debe en particular a la gran flexibilidad para elegir que ofrecen las propiedades de los plásticos. Dos ventajas de consideración en la elección de envases de plástico para el acondicionamiento de productos farmacéuticos son la resistencia a los golpes y su bajo peso [13]

La rápida adopción de los plásticos para usos médicos ha planteado muchas cuestiones relacionadas con su inocuidad y la conveniencia de su aplicación. Como la conformación química de las fórmulas de los plásticos puede ser muy compleja, antes de usar un dispositivo o envase de plástico se deben realizar ensayos minuciosos. Factores que pueden afectar al envase de plástico y/o al producto son las condiciones de almacenamiento, pH, temperatura y/o tiempo, tratamiento de la superficie del

plástico, configuración del recipiente, tipo de polímero empleado, método de preparación del envase, transmisión de la luz y medios de montaje o esterilización. [13]

En la actualidad existen más de 100 tipos de polímeros que se podrían clasificar en dos subcategorías, los termoplásticos y los termofraguados. La familia de los termoplásticos consiste en plásticos que normalmente son rígidos a las temperaturas comunes pero se les puede volver a fundir y a procesar. La familia de los termofraguados consiste en plásticos que, al ser calentados, se tornan no fundibles o insolubles y, por lo tanto, no se pueden volver a fundir. [13]

Los termoplásticos pueden ser modificados para acentuar sus propiedades mediante la adición de aditivos especiales los cuales pueden ser:

- Lubricantes, que facilitan el procesado del plástico durante el moldeado o la extrusión.
- Estabilizadores, que retardan o previenen la degradación del polímero.
- Plastificantes, que ofrecen blandura y flexibilidad al recipiente.
- Antioxidantes, que retardan la oxidación.
- Agentes antiestáticos, que inhiben la acumulación de cargas estáticas en la superficie del plástico.
- Agentes deslizantes, que disminuyen el coeficiente de fricción del material.
- Colores y pigmentos, que ofrecen el color de los recipientes. [13]

Por lo tanto en la preparación de envases de plástico se usan diversos aditivos y es muy posible y probable que durante su uso se pueda extraer un aditivo. En consecuencia, es fundamental hacer una evaluación de la inocuidad y estabilidad del producto final y su envase. Las evaluaciones deben hacerse con el producto en diversas condiciones cronológicas y de almacenamiento. [13]

JUSTIFICACIÓN:

La investigación en el desarrollo de fórmulas de medicamentos debe enfocarse principalmente a obtener un producto farmacéutico que mantenga sus propiedades fisicoquímicas, que se logre el efecto que se desea y que no haga daño al consumidor.

Al desarrollar la fórmula, la fabricación de productos farmacéuticos proporciona al público consumidor opciones en costo y/o medio de administración que satisfagan y contribuyan eficazmente a la atenuación de síntomas o eliminación de la causa raíz de una enfermedad.

Desarrollar la fórmula de la solución oral de metoclopramida es introducir al mercado farmacéutico un producto innovador de línea que proporcionará al fabricante un posicionamiento de marca ante el público consumidor.

OBJETIVO GENERAL

Desarrollar una fórmula para fabricar una solución oral de Clorhidrato de metoclopramida de manera consistente para su posterior evaluación en identidad y pureza.

OBJETIVOS PARTICULARES

- Investigar las propiedades fisicoquímicas de materias primas aprobadas de códigos activos en el inventario del almacén de la empresa que se utilizarán en la elaboración de la fórmula de fabricación de la solución de clorhidrato de metoclopramida.
- Realizar pruebas de compatibilidad principio activo–excipientes y excipientes–excipientes.
- Determinar cualitativamente por medio de cromatografía de capa fina la posible interacción como resultado de realizar las pruebas de compatibilidad.
- Establecer la fórmula para la fabricación de la solución de clorhidrato de metoclopramida seleccionando las materias primas a partir de las pruebas de compatibilidad y revisando las que se encuentran como disponibles en los inventarios de la empresa.
- Establecer el proceso de fabricación de la solución de clorhidrato de metoclopramida.

METODOLOGÍA

REALIZACIÓN DE PRUEBAS

PREFORMULACIÓN:

- Se buscará bibliográficamente las características fisicoquímicas de las materias primas descritas anteriormente. Se seleccionan estas materias primas por ser con las que se cuentan de línea en los inventarios del almacén de la empresa.

- Se realizarán pruebas de compatibilidad principio activo-excipientes, con el fin de prever alguna interacción no deseada entre los componentes de la formulación que se elaborará.

- Se realizarán pruebas de compatibilidad principio activo-material de empaque primario con el fin de prever alguna interacción no deseada.

- Se realizarán pruebas de compatibilidad excipiente-excipiente con el fin de prever alguna interacción no deseada entre los componentes de la formulación que se elaborará.

- Las pruebas de compatibilidad se someten a condiciones de temperatura y luz siguiendo el procedimiento interno de la empresa

- Si se presenta alguna incompatibilidad entre las materias primas seleccionadas y el principio activo, se contactará con proveedores para considerar la compra de un nuevo material.

- Las pruebas de compatibilidad se valorarán por aspecto visual de las soluciones y posteriormente por cromatografía de capa fina.

- Reportar los resultados obtenidos en formato de procedimiento [14]

FORMULACIÓN:

- Una vez seleccionadas las materias primas atendiendo a las pruebas de compatibilidad y sabor de cada una de ellas, se establece una fórmula de inicio considerando las concentraciones de referencia marcadas en la bibliografía, la cual se preparará de acuerdo a un procedimiento que se establezca por sus características fisicoquímicas.

- Al preparar la solución de prueba se evaluará su aspecto y sabor, y de ésta solución se parte para las modificaciones en sabor y apariencia.

- Al llegar a la solución deseada en sabor y apariencia, se realizarán:
    - Pruebas de ciclado (según procedimiento interno de la empresa) el cual consiste en colocar una porción de la solución oral a temperatura de

refrigerador (entre 5 y 10° C) alternando con 40° C cada 24 horas durante 15 días.

- Prueba de exposición a la luz.
- Las soluciones sometidas a ciclado y exposición de la luz se aplicarán en una prueba de cromatografía de capa fina.

❖ Reportar los resultados obtenidos en formato de procedimiento [14]

RESULTADOS

Perfil del producto:

a) La solución farmacéutica a formular debe contener una concentración de principio activo de 1 mg/ml, con apariencia de solución líquida transparente e incolora, con sabor y olor agradable, con pH ácido para favorecer la estabilidad del activo, sin ningún tipo de viscosante.
b) En primera etapa se indicó la realización de 3 soluciones farmacéuticas de prueba con las características mencionadas en a), de 1000 ml cada una con diferentes materias primas y sus concentraciones.
c) Se indicó que el principio activo se disuelve en un cosolvente, los conservadores y saborizantes se disuelven en alcohol.
d) Se indicó que las pruebas de compatibilidad se debían de realizar de acuerdo a las concentraciones de las materias primas teóricas establecidas para las soluciones farmacéuticas de prueba.
e) Se indicó que por políticas de confidencialidad de la empresa, en el reporte del proyecto no se incluirían concentraciones de las materias primas que se consideraron en la formulación.

Características de materias primas:

En el comienzo de las actividades del proyecto, se empezó por generar un reporte general de materias primas del sistema de administración del almacén, con códigos vigentes y que tienen movimiento en el almacén general de materia prima. Este listado generado se depuró por revisión de registros sanitarios de soluciones orales que se comercializan por la empresa generando un nuevo listado de las materias primas que aplican (se descartaron todos los principios activos con excepción del clorhidrato de metoclopramida) fig. 1:

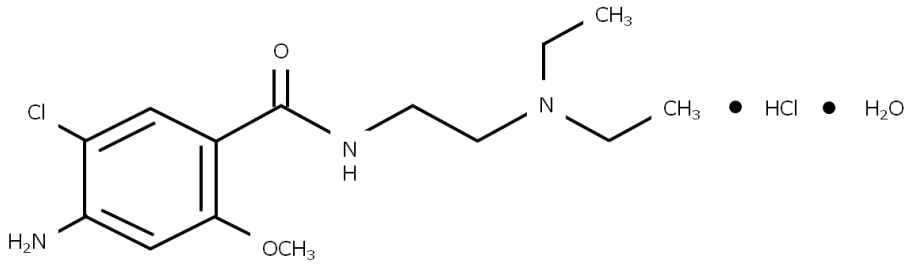
Figura 1: Tabla depurada de materias primas con código vigente que son utilizadas en fabricación de soluciones orales

MATERIA PRIMA	CATEGORIA
ACIDO ASCORBICO (VITAMINA C)	Antioxidante y/o activo
ACIDO BENZOICO	Conservador
ACIDO CITRICO	Agente tampón
AGUA PURIFICADA	Solvente
ALCOHOL ETILICO	Solvente
ASCORBATO DE SODIO	Antioxidante, agente terapéutico
AZUCAR (SACAROSA)	Endulzante
BENZOATO DE SODIO	Conservador
BISULFITO DE SODIO	Agente antioxidante
CITRATO DE SODIO	Agente tampón
COLOR CARAMELO	Colorante
COLOR ROJO No. 6	Colorante
EDTA SODICO	Agente quelante
GLICEROL	Solvente
METILPARABENO (NIPAGIN)	Conservador
POLIETILENGLICOL 400	Solvente
POLIOXYL 35 (materia prima de prueba, no de línea)	Agente emulsificante (cosolvente)
POLIVINILPIRROLIDONA PVP K17	Agente viscosante
PROPILENGLICOL	Solvente
PROPILPARABENO (NIPAZOL)	Conservador
SABOR CEREZA PR-52665	Saborizante
SABOR GROSELLA PR-41343	Saborizante
SABOR MANZANA PR-41344	Saborizante
SABOR NARANJA PR-78293	Saborizante
SABOR OPORTO	Saborizante
SABOR PLATANO PR-41346	Saborizante
SABOR PROSWEET PR-75568	Saborizante
SACARINA SODICA	Edulcorante
SORBITOL 70%	Edulcorante
TWEEN 80 (POLISORBATO 80)	Agente emulsificante (cosolvente)
VAINILLA	Saborizante

Ya identificadas las materias primas potencialmente utilizables para la elaboración de soluciones orales, se investigó bibliográficamente las características de cada una de ellas, tales como la concentración ideal de uso de cada materia prima para la preparación de soluciones orales, especificaciones farmacopeicas incluyendo categoría funcional, concentraciones de uso, solubilidad, propiedades fisicoquímicas, estabilidad compatibilidades:

CLORHIDRATO DE METOCLOPRAMIDA [4]:

Polvo cristalino blanco o casi blanco inodoro o casi inodoro



$C_{14}H_{22}ClN_3O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$

Peso molecular 354.27

Mono hidrato de benzamida, 4-amino-5-cloro-N-[2-(dietilamino) etil]-2-metoxi-monohidroclorhidrato

Monohidrato de 4-amino-5-cloro-N-[2-(dietilamino) etil]-o-anisamida monohidroclorhidrato

Propiedades fisicoquímicas:

- Identificación:

  Absorción infrarroja; espectro de la muestra corresponde a sustancia de referencia

  Producción de coloración amarillo-naranja con p-dimetilaminobenzaldehido y ác. Clorhídrico 1 N

  El valor del Rf corresponde con estándar de referencia

- Contenido de agua: entre 4.5 y 6.0 %

- Residuo de ignición: no más del 0.1 %

- Pureza cromatográfica: no más de 1 % de sustancias secundarias

- Solventes residuales: (Método I)

Impureza orgánica volátil	Límite (ug/g)

Benceno máximo 2 ppm	2 ppm
Tetracloruro de carbono máximo	4 ppm
1,2-dicloroetano máximo	5 ppm
1,1-dicloroetano máximo	8 ppm
1,1,1-tricloroetano máximo	10 ppm

- Ensayo: 98.0 – 101.0 % calculado en base seca [4]

La metoclopramida es un antiemético y agente pro cinético. De sus propiedades gastroenterocinéticas, antieméticas centrales y periféricas y analgésicas centrales, (metoclopramida) puede ser de utilidad terapéutica y/o profiláctica en las siguientes enfermedades [9]:

- Afecciones gastrointestinales: Reflujo gastroesofágico, gastroenteritis infecciosa, úlcera gástrica, estenosis pilórica, pseudo obstrucciones intestinales crónicas primitivas [9].
- Gastroparesias yatrogénicas: Para contrarrestar los efectos del uso de anticolinérgicos, opiáceos, dopaminérgicos [9].
- Secuelas quirúrgicas: Vagotomía con piloroplastia, vagotomía fúndica, gastrectomías parciales [9].
- Afecciones psíquicas y neuromusculares: Anorexia mental, amiloidosis, colagenopatías, esclerodermia, distrofias musculares (colon espástico), diversos síndromes neuropsiquiátricos [9].
- Afecciones metabólicas y endocrinas: Diabetes, hipotiroidismo, insuficiencia renal [9].
- En vómito agudo o crónico, de etiología: Gastroenterológica, infecciosa, metabólica, endocrina, neurológica, yatrogénica, psicógena, anatómica, respiratoria [9].
- De utilidad profiláctica en las náuseas y/o vómito por: Quimioterapia, radioterapia, perianestesia, mareo de traslación, etc. [9].
- De utilidad analgésica por acción central (solo o en interacción): Como auxiliar en cefaleas de origen vascular (migraña) [9].
- De utilidad en la inducción de la lactancia. Auxiliar cuando se requiere inducir la lactancia [9].

La metoclopramida bloquea los receptores dopaminérgicos, especialmente los del tipo D en el área de excitación de los quimiorreceptores, por consiguiente inhibe los efectos agonistas de la dopamina [8].

Los productos fabricados únicamente con clorhidrato de metoclopramida son [9]:

1. Carnotprim comprimidos, solución oral y solución inyectable
2. Dirpasid tabletas
3. Primier comprimidos de liberación prolongada

4. Primperan solución inyectable y tabletas

Los productos fabricados con clorhidrato de metoclopramida combinado con otros activos son [9]:

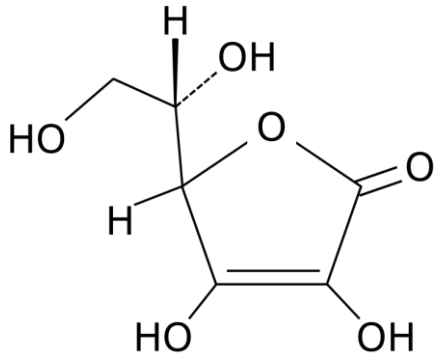
1. Antigram polvo
2. Clodaset solución inyectable y tabletas
3. Espavén MD cápsulas
4. Espraden suspensión y tabletas
5. Pramigel comprimidos y suspensión

ÁCIDO ASCÓRBICO (VITAMINA C) [5]:

Categoría: Antioxidante, agente terapéutico

Concentración: 0.01 - 0.1 %

Solubilidad: Escasamente soluble en alcohol, Libremente soluble en agua, insoluble en éter, cloroformo y benceno.



$C_6H_8O_6$

Peso molecular 176.13

C-97; ácido cvitámico; 2,3-didehydro-1-threo-hexono-1,4-lactone; E300; 3-oxo-L-gulofuranolactona, forma enólica; Vitamina C.

Ácido ascórbico se produce como polvo blanco a amarillo claro, no higroscópico, cristalino, sin olor o cristales incoloros con un sabor ácido fuerte. Se oscurece gradualmente de color cuando se expone a la luz.

Especificaciones:

Identificación IR	Corresponde con referencia
Identificación por reacción	Una solución (1 en 50) reduce tartrato cúprico alcalinas lentamente a temperatura ambiente pero más fácilmente al calentar
Rotación específica Solución al 10 % (w/v)	+ 20.5° a +21.5°
Residuo de ignición	<= 0.1%
Metales pesados	<= 10 ppm

Solventes residuales	Benceno máximo 2 ppm Tetracloruro de carbono máximo 4 ppm 1,2-dicloroetano máximo 5 ppm 1,1-dicloroetano máximo 8 ppm 1,1,1-tricloroetano máximo 10 ppm
Ensayo	No menos de 99.0 % y no más de 100.5 % de ácido ascórbico

Estabilidad: En forma de polvo, el ácido ascórbico es relativamente estable en el aire. En la ausencia de oxígeno y otros agentes oxidantes también es termoestable. El ácido ascórbico es inestable en solución, especialmente una solución alcalina, de someterse fácilmente la oxidación en la exposición al aire. El proceso de oxidación se acelera por la luz y el calor y es catalizada por trazas de cobre y hierro. Soluciones de ácido ascórbico exhiben una estabilidad máxima a aproximadamente pH 5,4. Las soluciones pueden ser esterilizadas por filtración.

Incompatibilidades: Incompatible con álcalis, iones de metales pesados, especialmente el cobre y el hierro, materiales oxidantes, methenamina, clorhidrato de fenilefrina, maleato de pirilamina, salicilamida, nitrito de sodio, salicilato de sodio, salicilato de teobromina y picotamida. Además, el ácido ascórbico se ha encontrado que interfiere con ciertos ensayos colorimétricos mediante la reducción de la intensidad del color producido.

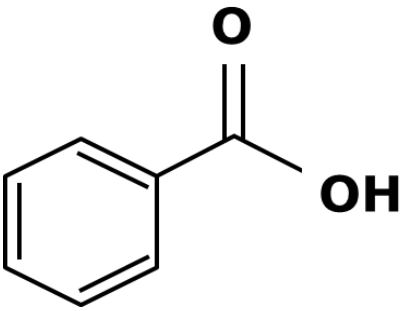
El material a granel se debe almacenar en un recipiente no metálico bien cerrado, protegido de la luz, en un lugar fresco y seco

ÁCIDO BENZOICO [5]**:**

Categoría: Conservante antimicrobiano.

Concentración: 0.01 - 0.1 %

Solubilidad: Soluble 1 en 300 de agua, 1 en 1.8 etanol, 1 en 2.7 de alcohol a 15° C, 1 en 3 de éter, 1 en 4.5 de cloroformo, 1 en 2.3 de acetona, 1 en 9.4 de benceno.



$C_7H_6O_2$

Peso molecular 122.12

Ácido bencenocarboxílico; carboxibenceno; ácido dracílico; E210; ácido fenilcarboxílico; ácido fenilfórmico.

Acido benzoico se produce como cristales, agujas, escamas blancas, con ligero olor a benzaldehído o benzoina

Especificaciones:

Identificación por reacción	Producción de precipitado soluble en éter
Intervalo de solidificación	Entre 121° y 123°
Agua	No más de 0.7 %
Substancias fácilmente carbonizables	No más que comparación Q
Residuo de ignición	No más de 0.05 %
Metales pesados	No más de 10 ppm
Solventes residuales	Benceno máximo 2 ppm Tetracloruro de carbono máximo 4 ppm 1,2-dicloroetano máximo 5 ppm 1,1-dicloroetano máximo 8 ppm 1,1,1-tricloroetano máximo 10 ppm
Ensayo	No menos de 99.5 % y no más de 100.5 % calculado en base seca.

Estabilidad: Las soluciones acuosas de ácido benzoico pueden esterilizarse por tratamiento en autoclave o por filtración. Una solución acuosa al 0,1% de ácido benzoico Se ha informado que ser estable durante al menos 8 semanas cuando se almacena en botellas de cloruro de polivinilo, a temperatura ambiente. Cuando se añade a una suspensión de ácido benzoico se disocia con el anión benzoato de adsorción sobre las partículas de fármaco suspendido. Esta adsorción altera la carga en la superficie de las partículas que pueden a su vez afectar a la estabilidad física de las suspensiones.

Incompatibilidad: Sufre reacciones típicas de un ácido orgánico, e. g., con álcalis o metales pesados. Actividad conservante puede ser reducida por la interacción con caolín

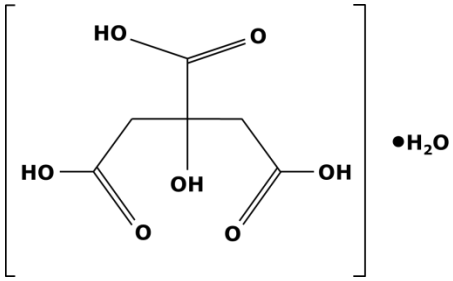
El material a granel se debe almacenar en un recipiente bien cerrado en un lugar fresco y seco.

ÁCIDO CÍTRICO [5]**:**

Categoría: Agente acidificante, agente tampón, antioxidante, agente quelante, enmascarante de sabor.

Concentración: 0.1 - 2.0 %

Solubilidad: Soluble en metanol y agua 1 en 1, escasamente soluble en éter.



$C_6H_8O_7$ H_2O

Peso molecular 210.14

Acido 2-hidroxipropano-1, 2,3-tricarboxilico monohidratado

El ácido cítrico puede presentarse como cristales translúcidos o polvo cristalino blanco, eflorescente, incoloro y con un fuerte sabor ácido

Especificaciones:

Claridad de la solución	Menor a comparación A
Color de la solución	Menor a comparación A, B, C.
Identidad IR	Corresponde a referencia
Endotoxinas bacterianas	No aplica
Esterilidad	No aplica
Agua	No más del 10 %
Residuo de ignición	No más de 0.1 %
Substancias rápidamente carbonizables	No más que comparación K
Sulfatos	No más que comparación de 0.015%
Metales pesados	No más de 0.001 %
Acido oxálico	No más de 0.036 %
Solventes residuales	Benceno máximo 2 ppm
	Tetracloruro de carbono máximo 4 ppm
	1,2-dicloroetano máximo 5 ppm
	1,1-dicloroetano máximo 8 ppm
	1,1,1-tricloroetano máximo 10 ppm
Ensayo	No menos de 99.5 % y no más de 100.5 % de ácido cítrico calculado en base seca.

Estabilidad: Ácido cítrico monohidrato pierde agua de cristalización en el aire seco o cuando se calienta a aproximadamente 40 º C. Se disuelve gradual y ligeramente en la humedad del aire. Soluciones acuosas diluidas de ácido cítrico pueden fermentar en pie.

Incompatibilidad: El ácido cítrico es incompatible con tartrato de potasio, carbonatos y bicarbonatos alcalinos y alcalinotérreos, acetatos, y sulfuros. Incompatibilidades también incluyen agentes oxidantes, bases, agentes reductores y nitratos. Es potencialmente explosiva en combinación con metales nitratos. En el almacenamiento, sucrosa puede cristalizar a partir de jarabes con la presencia de ácido cítrico.

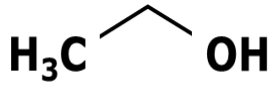
El monohidrato granel o material anhidro deben guardarse en recipientes herméticos en un lugar fresco y seco.

ALCOHOL [5]**:**

Categoría: Solvente, preservativo antimicrobiano, desinfectante, penetrante de la piel, solvente.

Concentración: Variable

Solubilidad: Miscible en metanol, propilenglicol, glicerina, agua, éter, cloroformo, acetona, benceno.



C_2H_6O

Peso molecular 46.07

Alcohol etílico, hidróxido de etilo, metil carbinol

El alcohol es un líquido transparente, incoloro, móvil y volátil, con un ligero olor característico y sabor ardiente.

Especificaciones:

Claridad de la solución	Menor a comparación A
Color de la solución	Menor a comparación
Identidad gravedad específica	Entre 0.812 y 0.816 a 15.56° C Entre 92.3% y 93.8% en peso.
Identidad IR	Corresponde con referencia
Acidez o alcalinidad	Menor a 30 ppm expresada como ácido acético
Absorción UV	A 240 nm máximo 0.40 Entre 250 y 260 nm máximo 0.30 Entre 270 y 340 nm máximo 0.10
Impurezas volátiles	No más de 300 ppm
Residuo no volátil	No más de 2.5 mg

Estabilidad: Las soluciones acuosas de etanol pueden ser esterilizados en autoclave o por filtración.

Incompatibilidad: En condiciones ácidas, soluciones de etanol pueden reaccionar violentamente con materiales oxidantes. Las mezclas con álcali pueden oscurecerse debido a una reacción con cantidades residuales de aldehído. Sales o de acacia orgánica pueden ser precipitados a partir de soluciones acuosas o dispersiones. Soluciones de etanol también son incompatibles con los envases de aluminio y pueden interactuar con algunos medicamentos.

Se deben almacenar en recipientes herméticamente cerrados, en un lugar fresco.

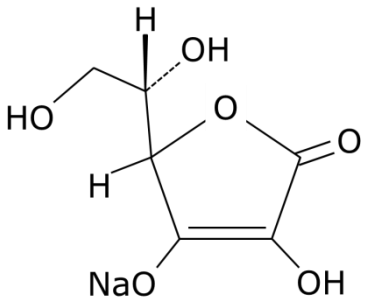
Se utiliza como preservativo antimicrobiano, desinfectante, penetrante de la piel, solvente (5).

ASCORBATO DE SODIO [5]**:**

Categoría: Antioxidante, agente terapéutico.

Concentración: 0.25 - 1.0 %

Solubilidad: Libremente soluble en agua, ligeramente soluble en alcohol, insoluble en éter y cloroformo.



$C_6H_7NaO_6$

Peso molecular 198.11

Sal mono sódica de ácido ascórbico; E301; enolato de 3-oxo-L-gulofuranolactona sódico; vitamina C sódica.

El ascorbato de sodio se produce como polvo cristalino de color blanco o ligeramente amarillo, prácticamente inodoro, de sabor salino agradable.

Especificaciones:

Identidad IR	Corresponde con referencia
Identidad por reacción	Positiva
Identidad de sodio	Positiva
Rotación específica	Entre +103° y +108°
pH	Entre 7.0 y 8.0
Pérdida por secado	No más de 0.25 %
Metales pesados	Máximo 0.002 %
Solventes residuales	Benceno máximo 2 ppm
	Tetracloruro de carbono máximo 4 ppm
	1,2-dicloroetano máximo 5 ppm
	1,1-dicloroetano máximo 8 ppm
	1,1,1-tricloroetano máximo 10 ppm
Ensayo	No menos de 99.0 % y no más de 101.0 % de ascorbato de sodio en base seca.

Estabilidad: El ascorbato de sodio es relativamente estable en el aire, a pesar de que se oscurece gradualmente cuando se expone a la luz. Las soluciones acuosas son inestables y sujetas a una rápida oxidación en aire a pH> 6,0.

Incompatibilidad: Incompatible con agentes oxidantes, iones de metales pesados, especialmente el cobre y el hierro, metenamina, nitrito de sodio, salicilato de sodio, y salicilato teobromina. La solución acuosa llega a ser incompatible con filtros de acero inoxidable.

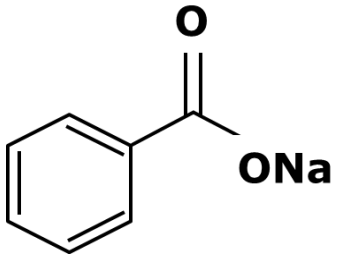
El material a granel se debe almacenar en un recipiente no metálico bien cerrado, protegido de la luz, en un lugar fresco y seco.

BENZOATO DE SODIO [5]**:**

Categoría: Conservador

Concentración: 0.02 - 0.5 %

Solubilidad: soluble en agua 1 en 1.8 y 1 en 1.4 a 100° C, Soluble en alcohol 1 en 75.



$C_7H_5NaO_2$

Peso molecular 144.11

Benzoato de soda, sal sódica del ácido benzoico.

Polvo granular o cristalino blanco, ligeramente higroscópico. Es inodoro, o con ligero olor a benzoína y un desagradable sabor dulce-salino.

Especificaciones:

Identidad para sodio	Cumple
Identidad para benzoato	Cumple
Alcalinidad	No más de 0.20 ml de ác, sulfúrico 0.10 N
Agua	No más de 1.5 %
Metales pesados	No más de 0.001 %
Solventes residuales	Benceno máximo 2 ppm
	Tetracloruro de carbono máximo 4 ppm
	1,2-dicloroetano máximo 5 ppm
	1,1-dicloroetano máximo 8 ppm
	1,1,1-tricloroetano máximo 10 ppm
Ensayo	No menos de 99.0 % y no más de 100.5 % de benzoato de sodio en base seca

Estabilidad: Las soluciones acuosas pueden ser esterilizadas en autoclave o por filtración.

Incompatibilidad: Incompatible con compuestos cuaternarios, gelatina, sales férricas, sales de calcio y sales de metales pesados, incluyendo plata, plomo y mercurio. La actividad preservativa puede ser reducida por la interacción con caolín o tensioactivos no iónicos

El material a granel se debe almacenar en un recipiente bien cerrado, en un lugar fresco y seco.

METABISULFITO DE SODIO [5]**:**

Categoría: Agente antioxidante

Concentración: 0.01 - 1.0%

Solubilidad: Soluble en agua 1 en 1.9 y 1 en 1.2 a 100° C, libremente soluble en glicerina y ligeramente soluble en alcohol

$Na_2S_2O_5$

Peso molecular 190.11

Bisulfito disódico, pirosulfito disódico, ácido disulfuroso, sal disódica, sulfito ácido de sodio, pirosulfito sódico.

El metabisulfito de sodio se presenta como cristales prismáticos incoloros o como polvo cristalino de blanco a cremoso con olor a dióxido de sulfuro y con sabor salino ácido.

Identidad para sodio	Positiva
Identidad para sulfito	Positiva
Cloruro	No más de 500 ppm (FEUM)
Hierro	No más de 0.002 %
Solventes residuales	Benceno máximo 2 ppm
	Tetracloruro de carbono máximo 4 ppm
	1,2-dicloroetano máximo 5 ppm
	1,1-dicloroetano máximo 8 ppm
	1,1,1-tricloroetano máximo 10 ppm
Ensayo	No menos de 65.0 % y no más de 67.4 % de SO_2

Estabilidad: Estable en condiciones normales

Incompatibilidad: El contacto con oxidantes fuertes (por ej. cloro, peróxidos, cromatos, ácido nítrico, perclorato, oxígeno concentrado, permanganatos) puede generar calor, fuego, explosiones y/o vapores tóxicos. El contacto con ácidos fuertes (por ej. sulfúrico, fosfórico, nítrico, clorhídrico, crómico, sulfónico) puede generar calor, salpicaduras o ebullición, y vapores tóxicos. El SO2 puede reaccionar con los vapores de las aminas neutralizantes y puede producir una nube visible de partículas de sal de amina.

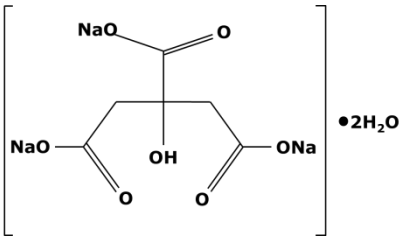
Preservar en recipientes bien herméticos, y evitar la exposición a un calor excesivo.

CITRATO DE SODIO [5]**:**

Categoría: Se utiliza como agente alcalinizante, agente tampón, agente secuestrante.

Concentración: 0.3 - 2.0 %

Solubilidad: soluble en agua 1 en 1.5 a 25° C y 1 en 0.6 a 100° C., prácticamente insoluble en alcohol.



$C_6H_5Na_3O_7$ $2H_2O$

Peso molecular 294.10

Sal trisódica del ácido cítrico, citrato de sodio terciario, citrato trisódico.

El citrato de sodio se presenta como cristales monoclínicos incoloros e insaboros, o como polvo cristalino blanco con sabor salino.

Especificaciones:

Identidad para sodio	Positiva
Identidad para citrato	Positiva
Alcalinidad	Máximo 0.20 ml de ácido sulfúrico 0.10 N
Agua	Entre 10.0 y 13.0 %
Tartrato	Sin formación de precipitado
Metales pesados	No más de 0.001 %
Solventes residuales	Benceno máximo 2 ppm
	Tetracloruro de carbono máximo 4 ppm
	1,2-dicloroetano máximo 5 ppm
	1,1-dicloroetano máximo 8 ppm
	1,1,1-tricloroetano máximo 10 ppm
Ensayo	No menos de 99.0 % y no más de 100.5 % en base seca

Estabilidad: Dihidrato de citrato de sodio es un material estable. Las soluciones acuosas se pueden esterilizar en autoclave. En el almacenamiento, las soluciones acuosas pueden causar la separación de pequeñas partículas sólidas de envases de vidrio.

Incompatibilidad: Las soluciones acuosas son ligeramente alcalinas y van a reaccionar con sustancias ácidas. Sales de alcaloides se pueden precipitar de sus soluciones acuosas o hidro-alcohol. Las sales de calcio y estroncio provocan la precipitación de los citratos correspondientes. Otras incompatibilidades incluyen bases, agentes reductores y agentes oxidantes.

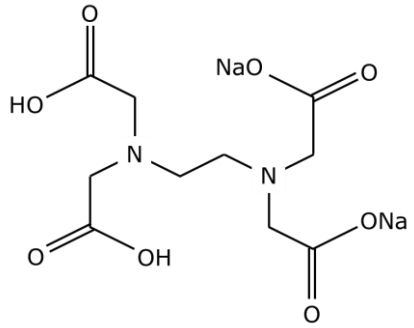
El material a granel se debe almacenar en un recipiente hermético en un lugar fresco y seco.

EDETATO DISÓDICO [5]**:**

Categoría: Agente quelante

Concentración: 0.005 - 0.1 %

Solubilidad: Soluble en agua 1 en 11, ligeramente soluble en alcohol, prácticamente insoluble en éter y cloroformo.



$C_{10}H_{14}N_2Na_2O_8$

Peso molecular 336.2

Etilendiamintetraacetao disódico; edatamil disódico; sal disódica del ácido edético.

Se produce como polvo cristalino blanco, sin olor con un ligero sabor ácido.

Especificaciones:

Identidad IR	Corresponde con referencia
Identidad con reacción	Positiva
Identidad para sodio	Positiva
pH	Entre 4.6 y 6.0
Pérdida por secado	Entre 8.7 % y 11.4 %
Calcio	Sin formación de precipitado
Metales pesados	No más de 0.005 %
Ácido nitrilotriacético	No más de 0.1 %
Solventes residuales	Benceno máximo 2 ppm
	Tetracloruro de carbono máximo 4 ppm
	1,2-dicloroetano máximo 5 ppm
	1,1-dicloroetano máximo 8 ppm
	1,1,1-tricloroetano máximo 10 ppm
Ensayo	No menos de 99.0 % y no más de 101.0 % en base seca

Estabilidad: La sal de edetato es más estable que el ácido edético. Sin embargo, edetato disódico dihidrato pierde agua de cristalización cuando se calienta a 120 ° C. Las soluciones acuosas de edetato disódico se pueden esterilizar en autoclave, y se deben almacenar en un contenedor libre de álcali. Edetato disódico es higroscópico y es inestable cuando se expone a la humedad.

Incompatibilidad: Edetato disódico se comporta como un ácido débil, desplaza dióxido de carbono a partir de carbonatos y reacciona con metales para formar

hidrógeno. Es compatible con agentes oxidantes fuertes, bases fuertes, iones metálicos, y aleaciones metálicas.

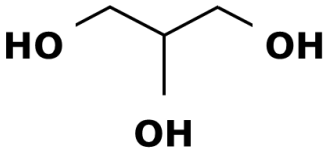
Debe ser almacenado en un recipiente bien cerrado en un lugar fresco y seco.

GLICERINA [5]**:**

Categoría: Preservativo antimicrobiano, emoliente, humectante, plastificante, solvente, agente endulzante, agente tonificante.

Concentración: Mayor al 30 %

Solubilidad: soluble en agua, alcohol y metanol, ligeramente soluble en acetona, prácticamente insoluble en benceno y cloroformo.



$C_3H_8O_3$

Peso molecular 92.09

Trihidroxipropano glicerol, 1, 2,3-propanetriol, pricerina, kemstrene, glicol G-100

Líquido viscoso higroscópico claro incoloro. Tiene un sabor dulce, inodoro

Especificaciones:

Identidad IR	Corresponde a referencia
Peso específico	No menos de 1.249
Residuo de ignición	No más de 0.01 %
Agua	No más de 5.0 %
Cloruro	No más de 0.001 %
Sulfato	No más de 0.002 %
Metales pesados	No más de 5 ppm
Compuestos clorados	No más de 0.003 %
Ácidos grasos y ésteres	No más de 1 ml 0.5 N de NaOH
Dietilenglicol y compuestos relacionados	No más de 0.1 % de cualquier impureza individual. No más de 1 % del total de impurezas.
Solventes residuales	Benceno máximo 2 ppm Tetracloruro de carbono máximo 4 ppm 1,2-dicloroetano máximo 5 ppm 1,1-dicloroetano máximo 8 ppm 1,1,1-tricloroetano máximo 10 ppm
Ensayo	No menos del 99.0 % y no más del 101.0 % de glicerina calculado en base anhidra

Estabilidad: Glicerina es higroscópica. Glicerina pura no es propensa a la oxidación por la atmósfera en condiciones de almacenamiento normales, pero se descompone al calentarla, produciendo acroleína. Las mezclas de glicerina con

agua, etanol y propilenglicol son químicamente estables. La glicerina puede cristalizar si se almacenan a bajas temperaturas, los cristales no se funden hasta 20 ° C.

Incompatibilidad: La glicerina puede explotar si se mezcla con agentes oxidantes fuertes, tales como trióxido de cromo, clorato de potasio, o permanganato de potasio. En solución diluida, la reacción procede a una velocidad más lenta con varios productos de oxidación que se forman. La decoloración negra de la glicerina se produce en presencia de la luz, en contacto con el óxido de zinc o nitrato básico de bismuto. Un contaminante de hierro en la glicerina es responsable del oscurecimiento en el color de las mezclas que contienen fenoles, salicilatos, y taninos. La glicerina forma un complejo de ácido bórico (ácido glyceroboric), que es un ácido más fuerte que el ácido bórico.

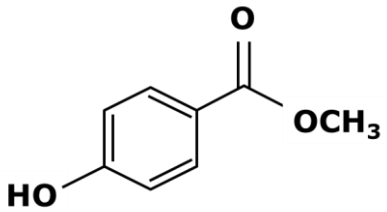
La glicerina se debe almacenar en un recipiente hermético, en un lugar fresco y seco.

METILPARABENO (NIPAGÍN) [5]**:**

Categoría: Conservador antimicrobiano

Concentración: 0.015 - 0.2

Solubilidad: soluble en agua 1 en 400 a 25° C y 1 en 50 a 50° C, en alcohol 1 en 3, en propilenglicol 1 en 5, en glicerina 1 en 60, en éter 1 en 10.



$C_8H_8O_3$

Peso molecular 152.15

Acido benzoico del 4-hydroxy-, metil ester; Metil p-hidroxibenzoato

Polvo cristalino blanco o cristales incoloros.

Especificaciones:

Identidad IR	Corresponde con referencia
Identidad punto de fusión	Entre 125° y 128° C
Acidez	No más de 0.1 ml de NaOH 0.10 N
Residuo de ignición	No más de 0.1 %
Substancias relacionadas	No más de 0.5 %
Solventes residuales	Benceno máximo 2 ppm
	Tetracloruro de carbono máximo 4 ppm
	1,2-dicloroetano máximo 5 ppm
	1,1-dicloroetano máximo 8 ppm
	1,1,1-tricloroetano máximo 10 ppm

Ensayo	No menos de 98.0 % y no más de 102 % de metilparabeno

Estabilidad: Las soluciones acuosas de metilparabeno, a pH 3-6, se pueden esterilizar en autoclave a 120 ° C durante 20 minutos, sin presentar descomposición. Las soluciones acuosas a pH 3-6 son estables (menos de 10% de descomposición) hasta aproximadamente 4 años a la temperatura ambiente, mientras que las soluciones acuosas a pH 8 o por encima están sujetos a hidrólisis rápida (10% o más después de aproximadamente 60 días de almacenamiento a temperatura ambiente).

Incompatibilidad: La actividad antimicrobiana de metilparabeno y otros parabenos se reduce considerablemente en la presencia de tensioactivos no iónicos, tales como polisorbato 80, como resultado de la formación de micelas. Sin embargo con propilenglicol (al 10%) se ha demostrado la potencialización de la actividad antimicrobiana de los parabenos en presencia de tensioactivos no iónicos y evita la interacción entre metilparabeno y polisorbato 80. Se han reportado incompatibilidades con otras sustancias tales como bentonita, trisilicato de magnesio, talco, goma de tragacanto, alginato de sodio, aceites esenciales, sorbitol, y atropina.

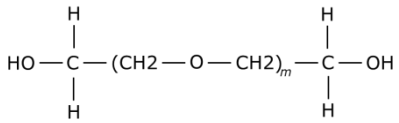
Metilparabeno se debe almacenar en un recipiente bien cerrado en un lugar fresco y seco.

POLIETILENGLICOL 400 [5]**:**

Categoría: base para pomada, plastificante, disolvente, base de supositorio, lubricante para comprimido y cápsula.

Concentración: mayor a 30 %

Solubilidad: Miscible con agua, soluble en cloroformo y acetona, insoluble en éter.



m=número medio de grupos oxietileno

$C_8H_8O_3$

Peso molecular nominal promedio 400

Acido benzoico del 4-hydroxy-, metil ester; Metil p-hidroxibenzoato

Líquido viscoso claro, incoloro o ligeramente amarillento

Especificaciones:

Viscosidad	6.8 – 8.0 centistokes
pH	Entre 4.5 y 7.5
Residuo de ignición	No más de 0.1 %

Metales pesados	No más de 5 ppm
Óxido de etileno libre	No más de 10 mcg/g
1,4-dioxano	No más de 10 mcg/g
Etilenglicol y dietilenglicol	No más de 0.25 %
Solventes residuales	Benceno máximo 2 ppm
	Tetracloruro de carbono máximo 4 ppm
	1,2-dicloroetano máximo 5 ppm
	1,1-dicloroetano máximo 8 ppm
	1,1,1-tricloroetano máximo 10 ppm

Estabilidad: Glicoles de polietileno son químicamente estables en el aire y en solución , a pesar de los grados con un peso molecular inferior a 2000 son higroscópicos . Polietilenglicoles inhiben el crecimiento microbiano, y no se convierten en rancio. Glicoles de polietileno y soluciones acuosas de glicoles de polietileno se pueden esterilizar en autoclave, filtración, o irradiación gamma. Esterilización de los grados sólidos por calor seco a 150 ° C durante 1 hora puede inducir la oxidación, oscurecimiento, y la formación de productos de degradación ácida. Idealmente, la esterilización debe llevarse a cabo en una atmósfera inerte. La oxidación de glicoles de polietileno también puede ser inhibida por la inclusión de un antioxidante adecuado. Si se utilizan tanques calentados para mantener glicoles de polietileno normalmente sólidos en un estado fundido, se debe tener cuidado para evitar la contaminación con hierro, lo que puede conducir a la decoloración. La temperatura debe mantenerse al mínimo necesario para asegurar la fluidez; la oxidación puede ocurrir si glicoles de polietileno están expuestos durante largos períodos a temperaturas superiores a 50 ° C. Sin embargo, el almacenamiento en atmósfera de nitrógeno reduce la posibilidad de oxidación.

Incompatibilidad: La reactividad química de glicoles de polietileno se limita principalmente a los dos grupos hidroxilo terminales, que puedan ser o bien esterificados o eterificados. Sin embargo, todos los grados pueden exhibir cierta actividad oxidante debido a la presencia de impurezas de peróxido y productos secundarios formados por auto oxidación. Grados de polietileno glicoles líquidos o sólidos pueden ser incompatibles con algunos colorantes. La actividad antibacteriana de algunos antibióticos se reduce en bases de glicoles de polietileno, en particular la de la penicilina y la bacitracina. La eficacia de conservación de los parabenos también puede verse afectada debido a la unión con glicoles de polietileno.

Se debe almacenar en recipientes bien cerrados en un lugar fresco y seco. Contenedores de acero inoxidable, aluminio, vidrio o acero revestido se prefieren para el almacenamiento de calidades líquidas

POLIOXYL 35 [5]**:**

Categoría: Plastificante, surfactante no iónico en formulaciones farmacéuticas orales, tópicas y parenterales. Emulsificante y agente solubilizante.

Concentración: 0.25 %

Solubilidad: Miscible con alcohol deshidratado, con ácido acético glacial, con cloroformo, y con éter

Cremofor, glicerol polietilenglicol ricinoleato, aceite de castor polioxietileno 35

Líquido viscoso transparente amarillento pálido o casi incoloro. Tiene un olor débil, está libre de olores extraños o rancios; y tiene un característico sabor suave.

Especificaciones:

Identidad IR	Corresponde con la referencia
Identidad por reacción con ácido acético	Positiva
Identidad por reacción con bromo	Positiva
Peso específico	Entre 10.5 y 1.06
Viscosidad	Entre 650 y 850 centipoises a 25° C
Índice de acidez	No más de 2.0
Índice de hidroxilo	Entre 65 y 80
Índice de yodo	Entre 25 y 35
Índice de saponificación	Entre 60 y 75
Agua	No más de 3.0 %
Residuo de ignición	No más de 0.3 %
Metales pesados	No más de 0.001 %
Solventes residuales	Benceno máximo 2 ppm
	Tetracloruro de carbono máximo 4 ppm
	1,2-dicloroetano máximo 5 ppm
	1,1-dicloroetano máximo 8 ppm
	1,1,1-tricloroetano máximo 10 ppm

Estabilidad: Polioxil 35 aceite de ricino (Cremophor EL) forma soluciones estables en muchos disolventes orgánicos tales como cloroformo, etanol, y propan - 2 - ol; también forma soluciones claras, estables, acuosas. Polioxil 35 aceite de ricino es miscible con otros derivados de aceite de ricino de polioxietileno y con calentamiento con ácidos grasos , alcoholes grasos, y algunos aceites animales y vegetales . Soluciones de polioxil 40 aceite de ricino hidrogenado en alcoholes acuosos son también estables. En el calentamiento de una solución acuosa la solubilidad de polioxil 35 aceite de ricino se reduce y la solución se vuelve turbia. Las soluciones acuosas de aceite de ricino hidrogenado polioxil calentadas durante períodos prolongados pueden separar en fases sólida y líquida en el enfriamiento. Sin embargo, el producto puede ser restaurado a su forma original mediante homogeneización. Solución acuosa de polioxil 35 aceite de ricino son estables en presencia de bajas concentraciones de electrolitos tales como ácidos o sales, con

la excepción de cloruro de mercurio. Solución acuosa de polioxil 35 aceite de ricino se puede esterilizar en autoclave durante 20 minutos a 121 ° C. En este proceso un producto puede adquirir un color más profundo, aunque esto no tiene ninguna importancia para la estabilidad del producto. Las soluciones acuosas de aceite de ricino hidrogenado polioxil pueden ser igualmente esterilizadas en autoclave a 121 ° C, pero esto puede causar una ligera disminución en el valor de pH. Aunque el método de fabricación utilizado para los derivados de aceite de ricino de polioxietileno se asegura de que son casi sin contaminación microbiana, puede ocurrir en el almacenamiento.

Incompatibilidad: En soluciones fuertemente ácidas o alcalinas los componentes de ésteres de polioxietileno aceite de ricino hidrogenado son susceptibles de saponificar. En solución acuosa, polioxil 35 aceite de ricino es estable frente a la mayoría de los electrolitos en las concentraciones empleadas normalmente. Sin embargo, es incompatible con cloruro de mercurio, ya que produce precipitación.

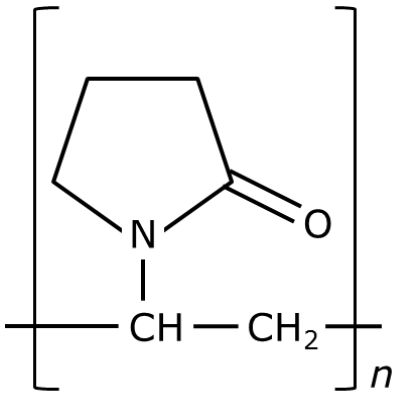
Derivados de aceite de ricino se deben almacenar en envase hermético, en un lugar protegido de la luz, fresco y seco.

POVIDONA [5]**:**

Categoría: desintegrante, coadyuvante de la disolución, agente de suspensión, aglutinante de tableta

Concentración: Por arriba del 5 %

Solubilidad: Libremente soluble en agua, alcohol, metanol y cloroformo; prácticamente insoluble en éter.



$(C_6H_9NO)_n$

Peso molecular 2500-3 000 000

Kolidon, Plasdone, poly(1-(2-oxo-1-pirrolidinil)etilen); polividona; polivinilpirrolidona; PVP; polímero de 1-vinil-2-pirrolidinona

Se presenta como polvo higroscópico fino, color blanco a blanco cremoso, sin olor o casi sin olor.

Especificaciones:

Identidad por reacción con dicromato de potasio	Positiva
Identidad por reacción con ácido clorhídrico	Positiva
Identidad por reacción con solución de iodo	Positiva
pH	Entre 3.0 y 7.0
Agua	No más de 5 %
Residuo de ignición	No más de 0.1 %
Plomo	No más de 10 ppm
Aldehído	No más de 0.5 %
Hidrazina	No más de 1 ppm
Vinilpirrolidona	No más de 0.001 %
Valor K	
Contenido de nitrógeno	No menos de 11.5 % y no más de 12.8 %
Solventes residuales	Benceno máximo 2 ppm
	Tetracloruro de carbono máximo 4 ppm
	1,2-dicloroetano máximo 5 ppm
	1,1-dicloroetano máximo 8 ppm
	1,1,1-tricloroetano máximo 10 ppm

Estabilidad: Povidona oscurece en cierta medida por calentamiento a 150 ° C, por una reducción en solución acuosa. Es estable a un ciclo corto a exposición al calor, alrededor de 110-130 ° C; la esterilización con vapor de una solución acuosa no altera sus propiedades. Las soluciones acuosas son susceptibles al crecimiento de moho y en consecuencia, requieren la adición de conservantes adecuados.

Incompatibilidad: La povidona es compatible en solución con una amplia gama de sales inorgánicas, resinas naturales y sintéticas, y otros productos químicos. Se forman compuestos moleculares en solución con sulfatiazol, salicilato de sodio, ácido salicílico, fenobarbital, tanino, y otros compuestos. La eficacia de algunos conservantes, por ejemplo, timerosal, pueden verse afectados negativamente por la formación de complejos con povidona.

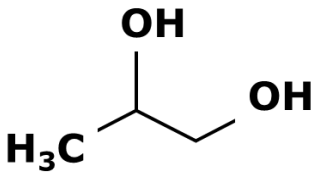
Povidona se puede almacenar bajo condiciones ordinarias, sin resultados de descomposición o degradación. Sin embargo, ya que el polvo es higroscópico, se debe almacenar en un recipiente hermético en un lugar fresco y seco.

PROPILENGLICOL [5]:

Categoría: Se utiliza como preservativo antimicrobiano, desinfectante, humectante, plastificante, estabilizador de vitaminas, cosolvente.

Concentración: 10 - 25 %

Solubilidad: miscible en agua, alcohol, glicerina, cloroformo, acetona; soluble en éter 1 en 6



$C_3H_8O_2$

Peso molecular 76.1

1,2-Dihidroxipropano, 2-hidroxipropanol, metil etilen glicol, metil glicol, propano-1,2-diol

Líquido claro incoloro, viscoso, prácticamente inodoro con sabor ligeramente dulce acre, parecido a la glicerina

Especificaciones:

Peso específico	Entre 1.035 y 1.037
Acidez	No más de 0.2 ml de NaOH 0.10 N
Agua	No más de 0.2 %
Resido de ignición	No más de 3.5 mg
Cloruro	No más de 0.007 %
Sulfato	No más de 0.006 %
Metales pesados	No más de 5 ppm
Solventes residuales	Benceno máximo 2 ppm
	Tetracloruro de carbono máximo 4 ppm
	1,2-dicloroetano máximo 5 ppm
	1,1-dicloroetano máximo 8 ppm
	1,1,1-tricloroetano máximo 10 ppm
Ensayo	No menos de 99.5 % de propilenglicol

Estabilidad: A temperaturas frías, propilenglicol es estable en recipiente bien cerrado, pero a altas temperaturas y expuesto al medio ambiente, tiende a oxidarse, dando lugar a productos tales como propionaldehído, ácido láctico, ácido pirúvico, y ácido acético. El propilenglicol es químicamente estable cuando se mezcla con etanol (95%), glicerina, o agua; soluciones acuosas se pueden esterilizar en autoclave.

El propilenglicol es incompatible con reactivos oxidantes tales como permanganato de potasio.

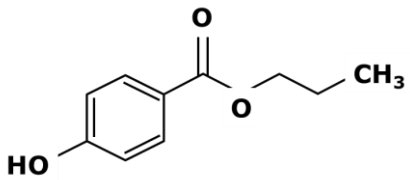
El propilenglicol es higroscópico y debe almacenarse en un recipiente bien cerrado, protegido de la luz en un lugar fresco y seco.

PROPILPARABENO (NIPASOL) [5]**:**

Categoría: Conservador

Concentración: 0.01 - 0.02 %

Solubilidad: soluble en agua 1 en 2500, 1 en 4350 a 15° C, 1 en 225 a 80° C, en alcohol 1 en 1.1, en propilenglicol 1 en 3.9, en glicerina 1 en 250, libremente soluble en éter y acetona.



$C_{10}H_{12}O_3$

Peso molecular 180.20

Acido del propilester 4-hidroxibenzoico, Nipasol, Propagin, p-hidroxibenzoato de propilo, propil parasept

Polvo blanco, cristalino, inodoro, e insípido

Identidad IR	Corresponde con referencia
Punto de fusión	Entre 96° y 99°
Color de la solución	No más coloreada que comparación
Acidez	No más de 0.1 mL de NaOH 0.10 N
Residuo de ignición	No más de 0.1 %
Substancias relacionadas	No más de 0.5 %
Solventes residuales	Benceno máximo 2 ppm
	Tetracloruro de carbono máximo 4 ppm
	1,2-dicloroetano máximo 5 ppm
	1,1-dicloroetano máximo 8 ppm
	1,1,1-tricloroetano máximo 10 ppm
Ensayo	No menos de 98.0 % y no más de 102.0 de propilparabeno.

Estabilidad: Soluciones acuosas de propilparabeno a pH 3-6 pueden ser esterilizados en autoclave, sin generar descomposición. Soluciones acuosas a un pH de 3-6 son estables (menos de 10% de descomposición) hasta aproximadamente 4 años a la temperatura ambiente, mientras que las soluciones a pH 8 o por encima están sujetos a hidrólisis rápida (10% o más de descomposición después de aproximadamente 60 días a temperatura ambiente).

La actividad antimicrobiana de propilparabeno se reduce considerablemente en presencia de agentes tensioactivos no iónicos como consecuencia de formación de micelas. La absorción de propilparabeno por los plásticos ha sido reportada, la cantidad absorbida depende del tipo de plástico y el vehículo. También se ha reportado la absorción con silicato de magnesio-aluminio, trisilicato de magnesio, óxido de hierro amarillo, azul ultramarino, reduciendo de este modo la eficacia del conservante. Propilparabeno es decolorado en presencia de hierro y está sujeto a hidrólisis por bases débiles y ácidos fuertes.

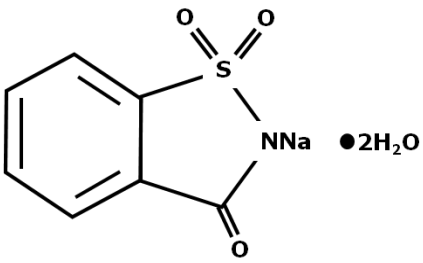
Propilparabeno se debe almacenar en un recipiente bien cerrado en un lugar fresco y seco.

SACARINA SÓDICA [5]**:**

Categoría: La sacarina de sodio es un fuerte agente endulzante usado en bebidas, alimentos y formulaciones farmacéuticas

Concentración: 0.075 - 0.6 %

Solubilidad: soluble en agua 1 en 1.2, en alcohol 1 en 50, en propilenglicol 1 en 3.5



$C_7H_4NNaO_3S\ {}_2H_2O$

Peso molecular 241.19

Sal 1,2-Bencisotiazolin-3-uno 1,1-dioxido de sodio; O-benzosulfamida de sodio; Sacarina soluble

La sacarina de sodio es un polvo cristalino blanco, sin olor o ligeramente aromático, eflorescente

Especificaciones:

Identidad sodio	Positiva
Identidad punto de fusión	Entre 226° y 230°
Alcalinidad	Neutral al litmus e incoloro para la fenolftaleína
Toluenosulfonamidas	No más de 0.0025 %
Metales pesados	No más de 0.001 %
Solventes residuales	Benceno máximo 2 ppm
	Tetracloruro de carbono máximo 4 ppm
	1,2-dicloroetano máximo 5 ppm
	1,1-dicloroetano máximo 8 ppm
	1,1,1-tricloroetano máximo 10 ppm
Ensayo	No menos de 98.0 % y no más de 101.0 % de sacarina de sodio en base seca

Estabilidad: Sacarina de sodio es estable en el rango normal de condiciones empleadas en formulaciones. Sólo cuando se expone a una alta temperatura (125 ° C) a pH bajo (pH 2) durante más de 1 hora se produce una descomposición significativa. El grado de 84% es la forma más estable de la sacarina de sodio ya que la forma 76% se seca adicionalmente bajo condiciones ambientales.

Incompatibilidad: Mantener alejado de agentes oxidantes y de materiales fuertemente alcalinos o ácidos, a fin de evitar reacciones exotérmicas.

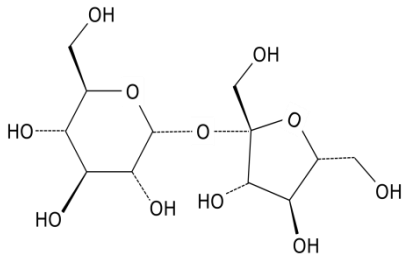
La sacarina de sodio debe ser almacenada en un recipiente bien cerrado en un lugar fresco y seco.

SACAROSA [5]**:**

Categoría: Endulzante

Concentración: 67%

Solubilidad: Soluble en agua 1 en 0.5 a temperatura ambiente y o.2 a 100° C, soluble en alcohol 1 en 70, prácticamente insoluble.



$C_{12}H_{22}O_{11}$

Peso molecular 342.30

Remolacha azucarera; caña de azúcar; alfa-D-fructofuranoside; azúcar refinada; sacarosa; azúcar.

Se produce en forma de cristales incoloros, forma de masas cristalinas o bloques, o como un polvo cristalino blanco; es inodoro y tiene un sabor dulce.

Especificaciones:

Rotación específica	No menos de +65.9°
Residuo de ignición	No más de 0.05 %
Cloruro	No más de 0.0035 %
Sulfato	No más de 0.006 %
Calcio	Cumple claridad
Metales pesados	No más de 5 ppm
Azúcar invertida	No más de 112 mg óxido cuproso
Solventes residuales	Benceno máximo 2 ppm
	Tetracloruro de carbono máximo 4 ppm
	1,2-dicloroetano máximo 5 ppm
	1,1-dicloroetano máximo 8 ppm
	1,1,1-tricloroetano máximo 10 ppm

Solventes residuales

Estabilidad: La sacarosa tiene buena estabilidad a temperatura ambiente y a una humedad relativamente moderada. La sacarosa carameliza cuando se calienta a temperaturas superiores a 160 ° C. Soluciones diluidas de sacarosa son responsables de la fermentación por microorganismos, pero soluciones a concentraciones más altas se resisten a descomposiciones, por ejemplo, por encima del 60% w/w. Las soluciones acuosas pueden ser esterilizadas en autoclave o por filtración. Cuando se utiliza sacarosa como base para productos medicados, el proceso de cocción, a temperaturas crecientes desde 110 hasta 145 º C, provoca cierta inversión para formar dextrosa y fructosa (azúcar invertido). La fructosa imparte pegajosidad a productos de confitería. La inversión se acelera en particular a temperaturas superiores a 130 ° C y por la presencia de ácidos.

Incompatibilidad: Sacarosa en polvo puede estar contaminada con trazas de metales pesados, que pueden conducir a la incompatibilidad con ingredientes activos, por ejemplo, el ácido ascórbico. La sacarosa también puede estar contaminada con sulfito del proceso de refinación. Con alto contenido de sulfito, cambios de color pueden ocurrir en comprimidos recubiertos de azúcar; para ciertos colores utilizados en recubrimiento con azúcar el límite máximo para el contenido de sulfito, calculado como azufre, es de 1 ppm. En la presencia de ácidos concentrados o diluido, la sacarosa se hidroliza o invierte a dextrosa y fructosa (azúcar invertido). La sacarosa puede atacar contenedores de aluminio.

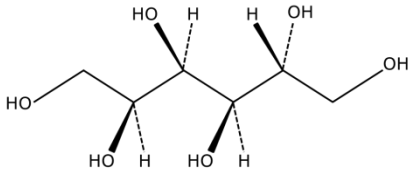
El material a granel se debe almacenar en un recipiente bien cerrado en un lugar fresco y seco.

SORBITOL SOLUCIÓN [5]**:**

Categoría: Edulcorante

Concentración: 25 al 90 %

Solubilidad: miscible con agua, alcohol, propilenglicol, glicerina; soluble en acetato de etilo



$C_6H_{14}O_6$

Peso molecular 182.17

C*Pharmasorbidex; E420; 1,2,3,4,5,6-hexanoexol; Liponic 70-NC; Liponic 76-NC; Meritol; Neosorb; sobato; D-sorbitol; Sorbitol instant; Sorbogem.

Jarabe líquido transparente incoloro, sin olor y con suave sabor dulce

Identidad por flama	Positiva
Identidad por CLAR	Corresponde con referencia
pH	Entre 5.0 y 7.5
Agua	Entre 28.5 y 31.5
Residuo de ignición	No más de 0.1 % calculado en base seca
Azúcares reductores	No más de 0.3 %
Níquel	No más de 1 mcg/g
Solventes residuales	Benceno máximo 2 ppm
	Tetracloruro de carbono máximo 4 ppm
	1,2-dicloroetano máximo 5 ppm
	1,1-dicloroetano máximo 8 ppm
	1,1,1-tricloroetano máximo 10 ppm
Ensayo	No menos de 64 % de D-sorbitol

Estabilidad: El sorbitol es relativamente inerte químicamente y es compatible con la mayoría de los excipientes. Es estable en el aire, en ausencia de catalizadores y en frío, ácidos diluidos y álcalis. El sorbitol no se oscurece o se descompone a temperaturas elevadas o en presencia de aminas. Es no inflamable, no corrosivo y no volátil. Aunque el sorbitol es resistente a la fermentación por muchos microorganismos, un conservante debe añadirse a soluciones de sorbitol. Las soluciones pueden ser almacenadas en vidrio, plástico, aluminio, y los recipientes de acero inoxidable. Las soluciones para inyección se pueden esterilizar en autoclave.

Incompatibilidad: El sorbitol puede formar quelatos solubles en agua con muchos iones divalentes y trivalentes de metales en condiciones fuertemente ácidas y alcalinas. La adición de glicoles de polietileno líquidos a solución de sorbitol, con agitación vigorosa, produce un gel soluble en agua ceroso con un punto de 35-40 ° C. Las soluciones de sorbitol de fusión también reaccionan con el óxido de hierro a decolorarse

El material a granel es higroscópico y debe almacenarse en un recipiente hermético en un lugar fresco y seco.

POLISORBATO 80 [5]**:**

Categoría: Agente emulsificante (cosolvente)

Concentración: 1 - 15 %

Solubilidad: muy soluble en agua, soluble en alcohol y acetato de etilo.

$C_{64}H_{124}O_{26}$

Peso molecular 1310

Cremofor PS80; Durfax 80; Eumulgin SMO; Tween 80; polioxietileno 20 oleato.

Líquido aceitoso amarillo, con olor característico y cálido sabor algo amargo, la intensidad del color de los productos puede variar de lote en lote y de fabricante a fabricante

Especificaciones:

Identidad por reacción con HCl 3 N	Positiva
Identidad por reacción con bromo	Positiva
Identidad por reacción con agua	Positiva

Peso específico	Entre 1.06 y 1.09
Viscosidad	Entre 300 y 500 centistokes a 25° C
Índice de acidez	No más de 2.2
Índice de hidroxilo	Entre 65 y 80
Índice de saponificación	Entre 45 y 55
Agua	No más de 3.0 %
Residuo de ignición	No más de 0.25 %
Metales pesados	No más de 0.001 %
Solventes residuales	Benceno máximo 2 ppm
	Tetracloruro de carbono máximo 4 ppm
	1,2-dicloroetano máximo 5 ppm
	1,1-dicloroetano máximo 8 ppm
	1,1,1-tricloroetano máximo 10 ppm

Estabilidad: Polisorbatos son estables a los electrolitos, ácidos y bases débiles; saponificación gradual se produce con ácidos y bases fuertes. Los ésteres de ácido oleico son sensibles a la oxidación. Los polisorbatos son higroscópicos y se deben examinar para contenido de agua antes de su uso y se secan si es necesario. Además, en común con otros agentes tensioactivos de polioxietileno, un almacenamiento prolongado puede conducir a la formación de peróxidos.

Incompatibilidad: La decoloración y / o precipitación se producen con diferentes sustancias, especialmente fenoles, taninos, alquitranes, y materiales alquitranados. La actividad antimicrobiana de los conservantes de parabeno se reduce en presencia de los polisorbatos.

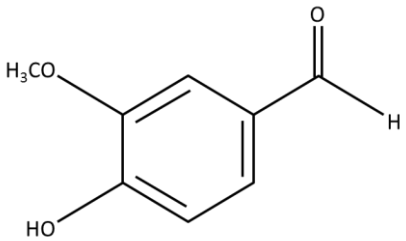
Polisorbatos se deben almacenar en un recipiente bien cerrado, protegido de la luz, en lugar fresco y seco.

VAINILLA [7]**:**

Categoría: saborizante

Concentración: 0.1 a 0.2 %

Solubilidad: Ligeramente soluble en agua, soluble en alcohol y glicerina.



$C_8H_{18}O_3$

Peso molecular 152.15

Benzaldehído 4-hidroxi-3-metoxi-vanillin

Cristales finos blancos a ligeramente amarillos, por lo general en forma de aguja, que tiene un olor y el sabor sugestivo a vainilla.

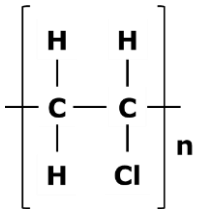
Especificaciones:

Identidad IR	Corresponde con referencia
Identidad UV	Corresponde con referencia
Punto de fusión	Entre 81° y 83°
Pérdida por secado	No más de 1.0 %
Residuo de ignición	No más de 0.05 %
Solventes residuales	Benceno máximo 2 ppm
	Tetracloruro de carbono máximo 4 ppm
	1,2-dicloroetano máximo 5 ppm
	1,1-dicloroetano máximo 8 ppm
	1,1,1-tricloroetano máximo 10 ppm
Ensayo	No menos de 97.0 % y no más de 103.0 % de vainilla en base seca

Guardar en recipientes bien cerrados protegidos de la luz

ENVASE DE CLORURO DE POLIVINILO AMBAR (PVC) CON TAPA:

Categoría: Empaque primario



$CH_2 = CHCl$

Características físicas: Recipiente de plástico rígido color ámbar (casi rojo) de paredes exteriores e interiores lisas, con tapa de cierre a presión.

Volumen: 115 mL

Dimensiones: Diámetro del cuerpo 47.3 mm

Diámetro interno de la boca del frasco 18.1 mm

Altura total del frasco 112.7 mm

Especificaciones:

Identidad IR	Corresponde con referencia
Análisis térmico	No más de 6°C para copolímeros
	No más de 12°C para homopolímeros
Transmisión de la luz	No más de 10 %
Permeación de vapor de agua	No más de 15 mg por día por L

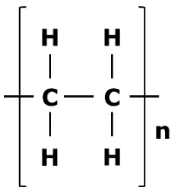
Metales pesados	No más de 1 ppm
Residuo no volátil	No más de 15 mg
Capacidad amortiguadora	No más de 10 mL de HCl o NaOH 0.01 N

El PVC rígido, resiste a humos y líquidos corrosivos; soluciones básicas y ácidas; soluciones salinas y otros solventes y productos químicos. Es estable e inerte

Tiene buena estabilidad dimensional. Es termoplástico y termosellable. Sólo arde en presencia de fuego; tiene buena resistencia a los efectos del medio ambiente, principalmente al ozono, es resistente a la corrosión.

ENVASE DE POLIETILENO DE ALTA DENSIDAD (HDPE) CON TAPA:

Categoría: Empaque primario



$CH_2 = CHCl$

Características físicas: Recipiente de plástico rígido color blanco de paredes exteriores e interiores lisas, con tapa de cierre a presión.

Volumen: 115 mL

Dimensiones: Diámetro del cuerpo 47.3 mm

Diámetro interno de la boca del frasco 18.1 mm

Altura total del frasco 112.7 mm

Especificaciones:

Identidad IR	Corresponde con referencia
Análisis térmico	No más de 6°C
Transmisión de la luz	No más de 10 %
Permeación de vapor de agua	No más de 12 mg en agua
	No más de 75 mg en alcohol
Metales pesados	No más de 1 ppm
Residuo no volátil	No más de 15 mg
Capacidad amortiguadora	No más de 10 mL de HCl o NaOH 0.01 N

El material ofrece resistencia térmica y química con buena resistencia al impacto, es ligero

Materias primas en la formulación:

Una vez conocidas las características fisicoquímicas y concentraciones teóricas de las materias primas, se establecieron las materias primas que se considerarían en la formulación de las 3 soluciones farmacéuticas de prueba (fig. 2):

Figura 2: Tabla de materias primas con concentraciones recomendadas por bibliografía, indicando su utilización en las soluciones de prueba

MATERIA PRIMA	CATEGORIA	CONCENTRACION RECOMENDADA	SOLUCIONES DE PRUEBA (100 mL de solución)			
			A	B	C	Solvente
CLORHIDRATO DE METOCLOPRAMIDA	Activo	Max. 0.5 mg / Kg peso en 24 horas	1	2	3	Glicerina Propilenglicol
ACIDO ASCORBICO (VITAMINA C)	Antioxidante y/o activo	0.01 - 0.1 %	.	.	.	
ACIDO BENZOICO	Conservador	0.01 - 0.1 %	1	.	3	Alcohol
ACIDO CITRICO	Agente tampón	0.1 - 2.0 %	1	2	3	Agua
AGUA PURIFICADA	Solvente	N/P	1	2	3	
ALCOHOL ETILICO	Solvente	Variable	1	2	3	
ASCORBATO DE SODIO	Antioxidante, agente terapéutico	0.25 - 1.0 %	.	.	.	
AZUCAR (SACAROSA)	Endulzante	67%	.	.	.	
BENZOATO DE SODIO	Conservador	0.02 - 0.5 %	.	.	.	Alcohol
BISULFITO DE SODIO	Agente antioxidante	0.01 - 1.0% w/v	1	2	3	Agua
CITRATO DE SODIO	Agente tampón	0.3 - 2.0 %	1	2	3	Agua
COLOR CARAMELO	Colorante	No específica	.	.	.	
COLOR ROJO No. 6	Colorante	Máx. 5 mg / día	.	.	.	
EDTA SODICO	Agente quelante	0.005 - 0.1 %	.	.	.	
GLICEROL	Solvente	Mayor al 30 %	1	.	.	
METILPARABENO (NIPAGIN)	Conservador	0.015 - 0.2	.	2	.	Alcohol
POLIETILENGLICOL 400	Solvente	Mayor a 30 %	.	.	.	
POLIVINILPIRROLIDONA PVP K17	Agente viscosante	Mayor a 5 %	.	.	.	
PROPILENGLICOL	Solvente	10 - 25 %	.	2	3	
PROPILPARABENO (NIPAZOL)	Conservador	0.01 - 0.02	.	2	.	Alcohol
SABOR CEREZA PR-52665	Saborizante	0.1 - 0.2 %	.	.	.	
SABOR GROSELLA PR-41343	Saborizante	0.1 - 0.2 %	.	.	.	
SABOR MANZANA PR-41344	Saborizante	0.1 - 0.2 %	.	.	.	
SABOR NARANJA PR-78293	Saborizante	0.1 - 0.2 %	.	2	.	Alcohol
SABOR OPORTO	Saborizante	0.1 - 0.2 %	.	.	.	
SABOR PLATANO PR-41346	Saborizante	0.1 - 0.2 %	1	.	3	Alcohol
SABOR PROSWEET PR-75568	Saborizante	0.1 - 0.2 %	.	.	.	
SACARINA SODICA	Edulcorante	0.075 - 0.6 %	1	2	3	Agua
SORBITOL 70%	Edulcorante	25 - 90 %	.	.	.	
TWEEN 80 (POLISORBATO 80)	Agente emulsificante (cosolvente)	1 - 15 %	.	.	.	
VAINILLA	Saborizante	0.1 - 0.2 %	.	.	.	

Para conocer la posible interacción entre el activo y los excipientes, antes de preparar las 3 soluciones farmacéuticas de prueba se realizaron:

- Comportamiento de los componentes de la formulación en el sistema cromatográfico
- Pruebas de compatibilidad activo-excipiente (fig. 3)
- Pruebas de compatibilidad excipiente-excipiente (fig. 12), por lo que se consideraron los disolventes de cada materia prima indicados en la fig. 2 a las concentraciones establecidas.

- Figura 3: Tabla de materia prima-solvente para preparación de soluciones iniciales indicando características iniciales en pruebas de compatibilidad activo-excipiente.

PREPARACION DE SOLUCIONES INICIALES PARA COMPATIBILIDAD ACTIVO-EXCIPIENTE				
		Materia prima	**Solvente**	**Características de la solución**
Propuesta 1	1	Clorhidrato de metoclopramida	Propilenglicol	Solución clara e incolora, con sabor amargo sin olor
	2	Sacarina de sodio	Agua	Solución clara e incolora sin olor
	3	Acido benzoico	Etanol	Solución clara e incolora con olor a etanol
	4	Metabisulfito de sodio (disulfito de sodio)	Agua	Solución clara e incolora con olor picante
	6	Citrato de sodio	Agua	Solución clara e incolora sin olor
	7	Acido cítrico (monohydrato)	Agua	Solución clara e incolora sin olor
	8	Sabor Banana	Etanol	Solución clara e incolora con olor y sabor a plátano
Propuesta 2	1	Clorhidrato de metoclopramida	Propilenglicol	Preparada en propuesta 1
	2	Sacarina de sodio	Agua	Preparada en propuesta 1
	4	Metabisulfito de sodio (disulfito de sodio)	Agua	Preparada en propuesta 1
	5	Citrato de sodio	Agua	Preparada en propuesta 1
	6	Acido cítrico (monohydrato)	Agua	Preparada en propuesta 1
	7	Metil parabeno	Etanol	Solución clara e incolora con olor a etanol
	8	Propil parabeno	Etanol	Solución clara e incolora con olor a etanol
	9	Sabor naranja	Etanol	Solución clara e incolora con olor y sabor anaranja
Propuesta 3	1	Clorhidrato de metoclopramida	Glicerina	Solución clara e incolora, con sabor amargo sin olor
	2	Sacarina de sodio	Agua	Preparada en propuesta 1
	3	Acido benzoico	Etanol	Preparada en propuesta 1
	4	Metabisulfito de sodio (disulfito de sodio)	Agua	Preparada en propuesta 1
	6	Citrato de sodio	Agua	Preparada en propuesta 1
	7	Acido cítrico (monohydrato)	Agua	Preparada en propuesta 1
	8	Sabor Banana	Etanol	Preparada en propuesta 1

La preparación de las soluciones fue:

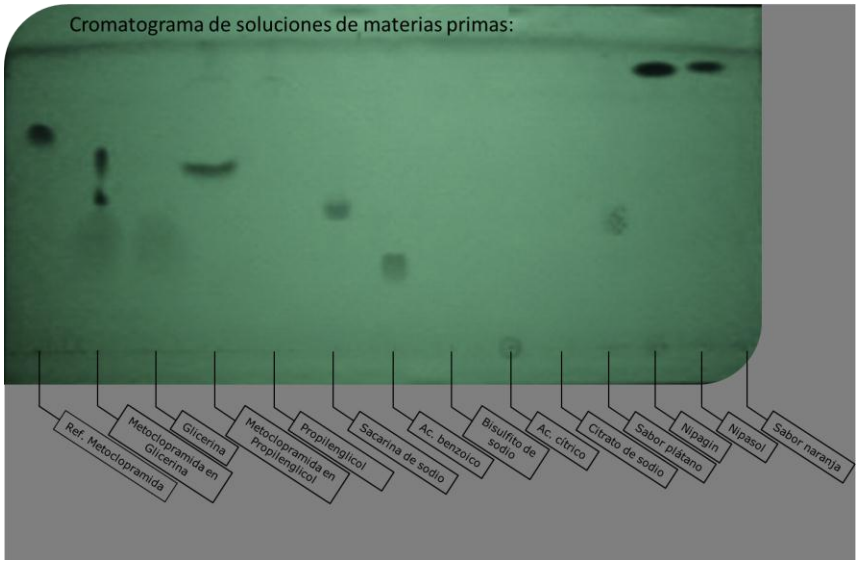
a) 1 solución de estándar secundario conteniendo una concentración de 1 mg/mL en agua purificada.
b) 2 soluciones de clorhidrato de metoclopramida con 2 solventes diferentes, una con propilenglicol y la otra con glicerina llevando a volumen con agua purificada.
c) Las soluciones de los excipientes se prepararon cada una por separado disolviéndolos en el solvente indicado en la fig. 2 y llevando a volumen con agua purificada.
d) Las soluciones se prepararon con la concentración más alta indicada por la bibliografía.
e) Se prepararon soluciones de los cosolventes con agua.

f) De cada solución individual se aplicaron 10 µL por separado en una placa cromatográfica (método de USP 35) [(4)]. con el fin de conocer su comportamiento en el sistema.
g) El sistema cromatográfico método USP 35 [(4)] para determinación de impurezas cromatográficas de clorhidrato de metoclopramida consiste en una cámara y tapa con capacidad para placas cromatográficas de 20 cm, una fase móvil preparada por mezcla de cloroformo, metanol, tolueno e hidróxido de amonio en proporciones (140:60:20:1) respectivamente, y una fase estacionaria consistente en una placa de sílica gel tipo 60F254 de 20 * 20 cm. Desplazamiento de la fase móvil de aproximadamente 8 cm.

Comportamiento de los componentes en el sistema cromatográfico:

El comportamiento de las soluciones individuales en el sistema cromatográfico se llevó a cabo por aplicación por separado de 10 µL de cada solución individual generada en la placa cromatográfica con flujo de aire caliente, se sometió al sistema cromatográfico. Se dejó correr la fase móvil y se retiró la placa de la cámara, se dejó secar a temperatura ambiente y se observó a la lámpara UV/VIS. (fig. 4)

Figura 4: Cromatograma de soluciones individuales de materias primas



El cromatograma nos indica el desplazamiento que experimenta cada materia prima disuelta en su solvente en el sistema cromatográfico.

Compatibilidad Activo-Excipiente:

De cada solución individual preparada, se mezclaron en proporción 1:1 sometiéndolas a las condiciones de 5°C – 10°C, 30°C y 60° C durante 15 días [14] fig. 5.

Figura 5: Combinación de la solución del principio activo con soluciones de materias primas para prueba de compatibilidad activo-excipiente

COMBINACIONES PARA COMPATIBILIDAD ACTIVO-EXCIPIENTE			
Materia prima	**Solvente**	**Materia prima**	**Solvente**
Clorhidrato de metoclopramida	Propilenglicol	Clorhidrato de metoclopramida	Glicerina
Sacarina de sodio	Agua	Sacarina de sodio	Agua
Acido benzoico	Alcohol	Acido benzoico	Alcohol
Metabisulfito de sodio (disulfito de sodio)	Agua	Metabisulfito de sodio (disulfito de	Agua
Citrato de sodio	Agua	Citrato de sodio	Agua
Acido cítrico (monohydrato)	Agua	Acido cítrico (monohydrato)	Agua
Sabor Banana	Alcohol	Sabor Banana	Alcohol
Metil parabeno	Alcohol	Metil parabeno	Alcohol
Propil parabeno	Alcohol	Propil parabeno	Alcohol
Sabor naranja	Alcohol	Sabor naranja	Alcohol

Se generaron 18 combinaciones diferentes de las soluciones del activo con las soluciones de las materias primas. De cada una de las 18 soluciones se vertieron aproximadamente 10 ml en contenedores de vidrio con capacidad para 25 ml, se taparon y se sometieron a condiciones de 5-10°C, 30°C y 60°C para la existencia de alguna descomposición ya sea visual o por cromatografía.

De cada solución por separado de cada condición de temperatura sometida, se aplicaron 10 µL en placas cromatográficas las cuales se sometieron al sistema cromatográfico, se retiraron las placas de la cámara, se dejaron secar y se observaron con lámpara UV/VIS. Los cromatogramas resultantes se visualizan en las figuras 8, 9, 10, 11, 12, 13

Cromatogramas de activo disuelto en glicerina mezclado con las materias primas de la formulación de prueba

Figura 6: Cromatograma de Metoclopramida disuelta en glicerina en condición de 5-10°C mezclada con cada una de las soluciones que se muestran al pie de la figura:

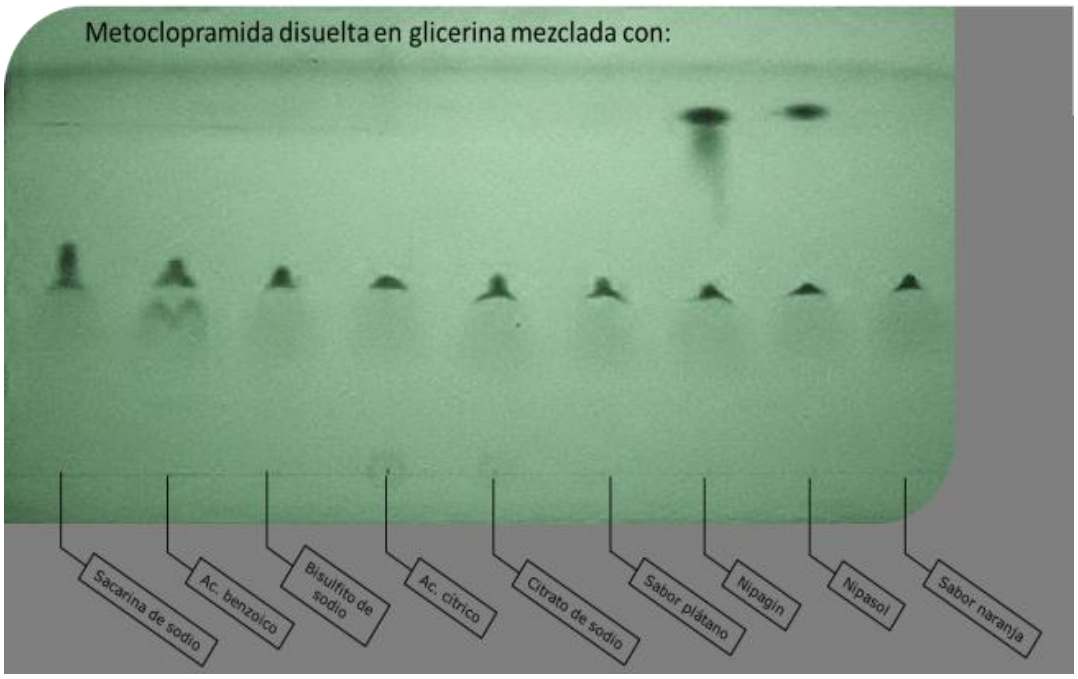


Figura 7: Cromatograma de Metoclopramida disuelta en glicerina en condición de 30°C mezclada con cada una de las soluciones que se muestran al pie de la figura:

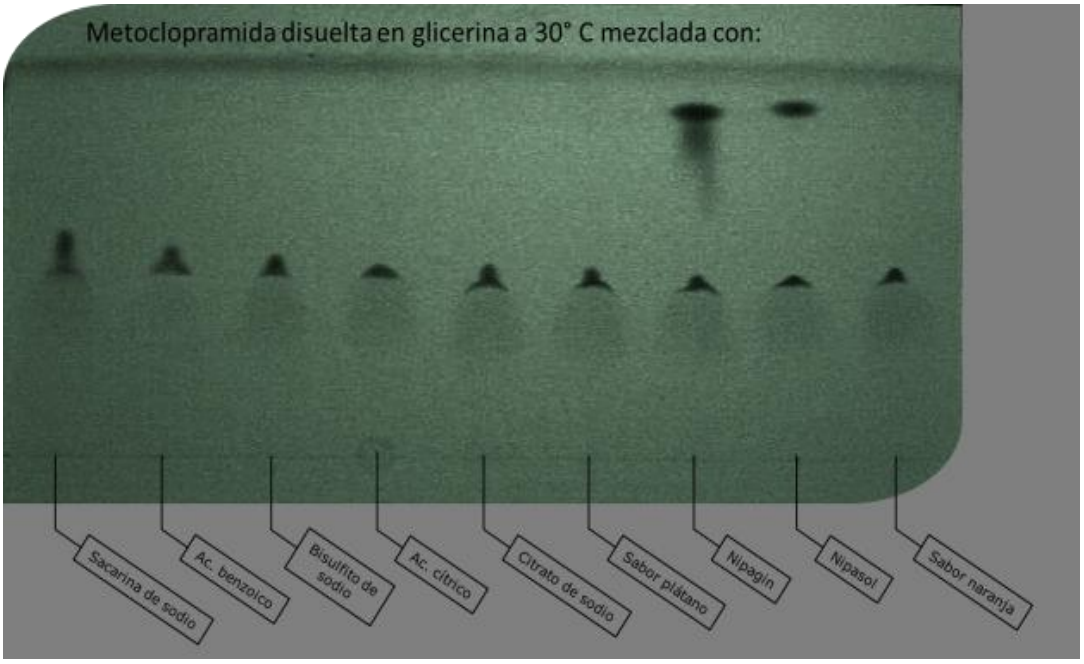
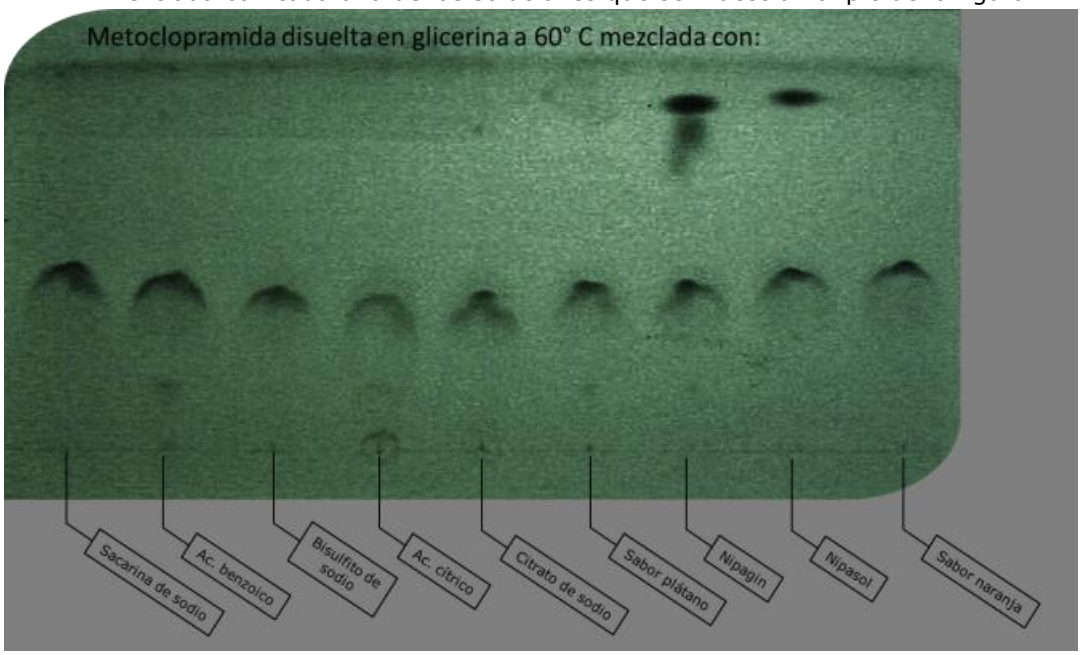


Figura 8: Cromatograma de Metoclopramida disuelta en glicerina en condición de 60°C mezclada con cada una de las soluciones que se muestran al pie de la figura:



En las figuras 6, 7 y 8 se observa el comportamiento del activo al ser sometido a 5-10°C, 30°C, 60°C y mezclado con las materias primas que inicialmente se incluyeron en la formulación. No se observa una mancha distinta en las 3 condiciones sometidas.

Cromatogramas de activo disuelto en propilenglicol mezclado con las materias primas de la formulación de prueba

Figura 9: Cromatograma de Metoclopramida disuelta en propilenglicol en condición de 5-10°C mezclada con cada una de las soluciones que se muestran al pie de la figura:

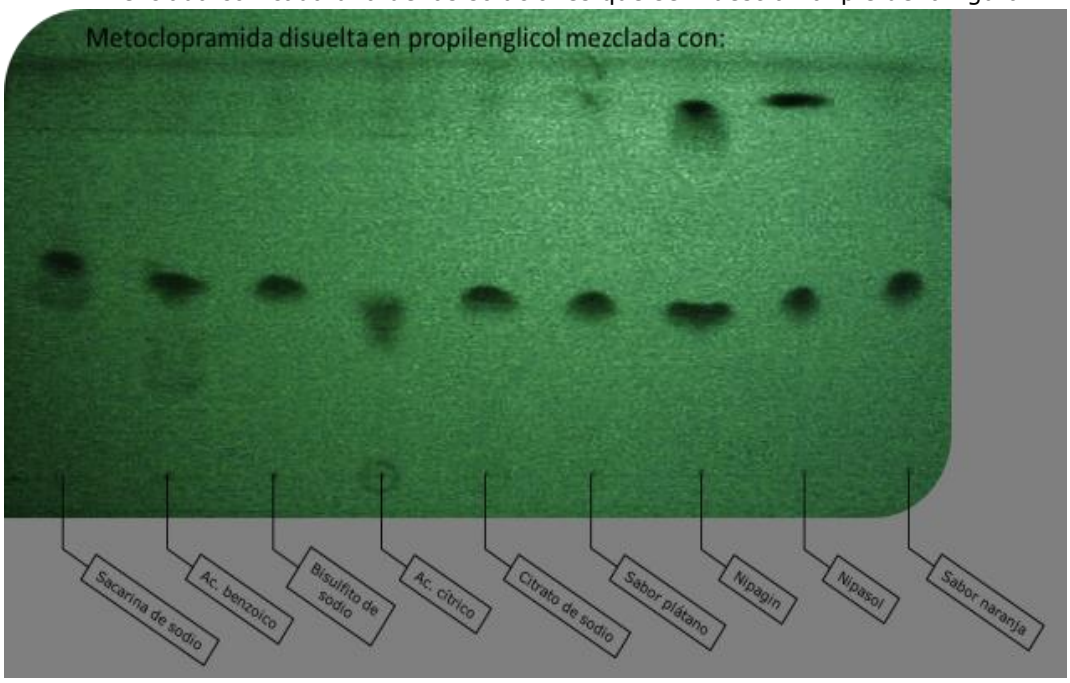


Figura 10: Cromatograma de Metoclopramida disuelta en propilenglicol en condición de 30°C mezclada con cada una de las soluciones que se muestran al pie de la figura:

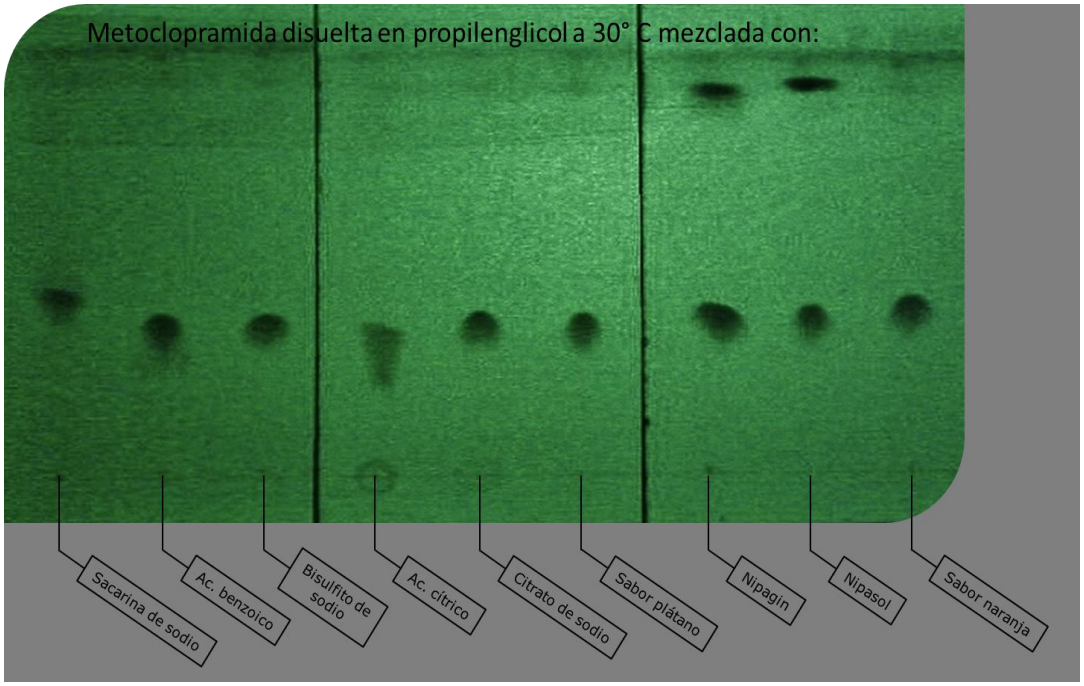
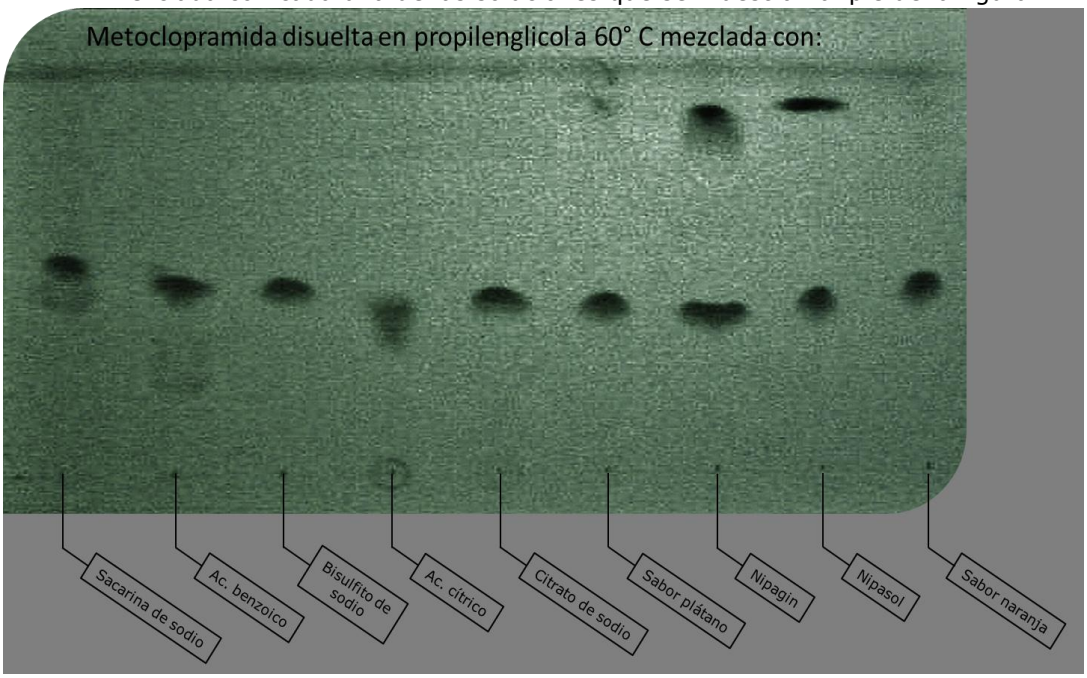


Figura 11: Cromatograma de Metoclopramida disuelta en propilenglicol en condición de 60°C mezclada con cada una de las soluciones que se muestran al pie de la figura:



En las figuras 9, 10 y 11 se observa el comportamiento del activo al ser sometido a 5-10°C, 30°C, 60°C y mezclado con las materias primas que inicialmente se incluyeron en la formulación. No se observa una mancha distinta en las 3 condiciones sometidas.

Figura 12: Tabla de resultados para compatibilidad fármaco-excipiente:

Compatibilidad fármaco-excipiente				
	Pruebas de estabilidad	**Control**	**Efecto de la temperatura**	
	Mezclado con:	5° - 8° C	30°C	60°C
Clorhidrato de metoclopramida	Glicerina	S/C	S/C	S/C
	Propilenglicol	S/C	S/C	S/C
	Sacarina de sodio	S/C	S/C	S/C
	Acido benzoico	S/C	S/C	S/C
	Bisulfito de sodio	S/C	S/C	S/C
	Citrato de sodio	S/C	S/C	S/C
	Ácido cítrico (monohydrato)	S/C	S/C	S/C
	Sabor Banana	S/C	S/C	S/C
	Metil parabeno	S/C	S/C	S/C
	Propil parabeno	S/C	S/C	S/C
	Sabor naranja	S/C	S/C	S/C

Compatibilidad Excipiente-Excipiente:

En la fig. 12 se indican las combinaciones que se dan entre las materias primas que se consideraron para la formulación de las 3 soluciones de prueba.

La preparación de la soluciones que se sometieron a las pruebas de compatibilidad excipiente-excipiente se dio disolviendo la materia prima con el solvente indicado en la tabla de la fig. 12, la concentración final de las soluciones se consideró en base a la concentración máxima indicada en la bibliografía. De cada solución preparada por separado, se mezclaron en proporción 1:1 de acuerdo con la tabla de la fig. 12 y la solución mezcla resultante se adicionó a 3 contenedores los cuales se sometieron a condiciones de 5°C – 10°C, 30°C y 60° C durante 15 días.

Figura 12: Tabla indicativa de las características iniciales de soluciones resultantes por las combinaciones de materias primas.

PRUEBAS DE ESTABILIDAD					
	Materia prima	**Solvente**	**Materia prima**	**Solvente**	**Características iniciales**
Compatibilidad excipiente-excipiente	Sacarina de sodio	Agua	Acido benzoico	Alcohol	Solución clara e incolora con olor a alcohol
	Sacarina de sodio	Agua	Bisulfito de sodio	Agua	Solución clara e incolora con olor picante
	Sacarina de sodio	Agua	Citrato de sodio	Agua	Solución clara e incolora
	Sacarina de sodio	Agua	Acido cítrico (monohydrato)	Agua	Solución clara e incolora
	Sacarina de sodio	Agua	Sabor Banana	Alcohol	Solución clara e incolora con olor a alcohol y plátano
	Sacarina de sodio	Agua	Metil parabeno	Alcohol	Solución clara e incolora con olor a alcohol
	Sacarina de sodio	Agua	Propil parabeno	Alcohol	Solución clara e incolora con olor a alcohol
	Sacarina de sodio	Agua	Sabor naranja	Alcohol	Solución clara e incolora con olor a naranja y alcohol
	Acido benzoico	Alcohol	Bisulfito de sodio	Agua	Solución clara e incolora con olor picante y alcohol
	Acido benzoico	Alcohol	Citrato de sodio	Agua	Solución clara e incolora con olor a alcohol
	Acido benzoico	Alcohol	Acido cítrico (monohydrato)	Agua	Solución clara e incolora con olor a alcohol
	Acido benzoico	Alcohol	Sabor Banana	Alcohol	Solución clara e incolora con olor a alcohol y plátano
	Acido benzoico	Alcohol	Metil parabeno	Alcohol	Solución clara e incolora con olor a alcohol
	Acido benzoico	Alcohol	Propil parabeno	Alcohol	Solución clara e incolora con olor a alcohol
	Acido benzoico	Alcohol	Sabor naranja	Alcohol	Solución clara e incolora con olor a alcohol y naranja
	Bisulfito de sodio	Agua	Citrato de sodio	Agua	Solución clara e incolora con olor picante
	Bisulfito de sodio	Agua	Acido cítrico (monohydrato)	Agua	Solución clara e incolora con olor picante
	Bisulfito de sodio	Agua	Sabor Banana	Alcohol	Solución clara e incolora con olor picante, alcohol y plátano
	Bisulfito de sodio	Agua	Metil parabeno	Alcohol	Solución clara e incolora con olor a alcohol
	Bisulfito de sodio	Agua	Propil parabeno	Alcohol	Solución clara e incolora con olor a alcohol
	Bisulfito de sodio	Agua	Sabor naranja	Alcohol	Solución clara e incolora con olor picante, alcohol y naranja

PRUEBAS DE ESTABILIDAD (continuación)					
	Materia prima	**Solvente**	**Materia prima**	**Solvente**	**Características iniciales**
	Citrato de sodio	Agua	Acido cítrico (monohydrato)	Agua	Solución clara e incolora
	Citrato de sodio	Agua	Sabor Banana	Alcohol	Solución clara e incolora con olor a alcohol y plátano
	Citrato de sodio	Agua	Metil parabeno	Alcohol	Solución clara e incolora con olor a alcohol
	Citrato de sodio	Agua	Propil parabeno	Alcohol	Solución clara e incolora con olor a alcohol
	Citrato de sodio	Agua	Sabor naranja	Alcohol	Solución clara e incolora con olor a alcohol y naranja
	Acido cítrico (monohydrato)	Agua	Sabor Banana	Alcohol	Solución clara e incolora con olor a alcohol y plátano
	Acido cítrico (monohydrato)	Agua	Metil parabeno	Alcohol	Solución clara e incolora con olor a alcohol
	Acido cítrico (monohydrato)	Agua	Propil parabeno	Alcohol	Solución clara e incolora con olor a alcohol
	Acido cítrico (monohydrato)	Agua	Sabor naranja	Alcohol	Solución clara e incolora con olor a alcohol y naranja
	Sabor Banana	Alcohol	Metil parabeno	Alcohol	Solución clara e incolora con olor a alcohol y plátano
	Sabor Banana	Alcohol	Propil parabeno	Alcohol	Solución clara e incolora con olor a alcohol y plátano
	Sabor Banana	Alcohol	Sabor naranja	Alcohol	Solución clara e incolora con olor a alcohol y naranja
	Metil parabeno	Alcohol	Propil parabeno	Alcohol	Solución clara e incolora con olor a alcohol
	Metil parabeno	Alcohol	Sabor naranja	Alcohol	Solución clara e incolora con olor a alcohol y naranja
	Propil parabeno	Alcohol	Sabor naranja	Alcohol	Solución clara e incolora con olor a alcohol y naranja

Al término del tiempo de prueba las soluciones se mantuvieron sin cambio con respecto a sus características físicas iniciales después de haber sido sometidas a las diferentes condiciones.

Figura 13: Tabla de resultados de las soluciones sometidas a pruebas de compatibilidad excipiente-excipiente

Compatibilidad excipiente-excipiente				
	Pruebas de estabilidad	**Control**	**Efecto de la temperatura**	
	Mezclado con:	5° - 8° C	30°C	60°C
Glicerina	Sacarina de sodio	S/C	S/C	S/C
	Acido benzoico	S/C	S/C	S/C
	Bisulfito de sodio	S/C	S/C	S/C
	Citrato de sodio	S/C	S/C	S/C
	Ácido cítrico (monohydrato)	S/C	S/C	S/C
	Sabor Banana	S/C	S/C	S/C
	Metil parabeno	S/C	S/C	S/C
	Propil parabeno	S/C	S/C	S/C
	Sabor naranja	S/C	S/C	S/C
Propilenglicol	Sacarina de sodio	S/C	S/C	S/C
	Acido benzoico	S/C	S/C	S/C
	Bisulfito de sodio	S/C	S/C	S/C
	Citrato de sodio	S/C	S/C	S/C
	Ácido cítrico (monohydrato)	S/C	S/C	S/C
	Sabor Banana	S/C	S/C	S/C
	Metil parabeno	S/C	S/C	S/C
	Propil parabeno	S/C	S/C	S/C
	Sabor naranja	S/C	S/C	S/C

Compatibilidad excipiente-excipiente (continuación)				
	Pruebas de estabilidad	**Control**	**Efecto de la temperatura**	
	Mezclado con:	5° - 8° C	30°C	60°C
Sacarina de sodio	Acido benzoico	S/C	S/C	S/C
	Bisulfito de sodio	S/C	S/C	S/C
	Citrato de sodio	S/C	S/C	S/C
	Ácido cítrico (monohydrato)	S/C	S/C	S/C
	Sabor Banana	S/C	S/C	S/C
	Metil parabeno	S/C	S/C	S/C
	Propil parabeno	S/C	S/C	S/C
	Sabor naranja	S/C	S/C	S/C
Acido benzoico	Bisulfito de sodio	S/C	S/C	S/C
	Citrato de sodio	S/C	S/C	S/C
	Ácido cítrico (monohydrato)	S/C	S/C	S/C
	Sabor Banana	S/C	S/C	S/C
	Metil parabeno	S/C	S/C	S/C
	Propil parabeno	S/C	S/C	S/C
	Sabor naranja	S/C	S/C	S/C
Bisulfito de sodio	Citrato de sodio	S/C	S/C	S/C
	Ácido cítrico (monohydrato)	S/C	S/C	S/C
	Sabor Banana	S/C	S/C	S/C
	Metil parabeno	S/C	S/C	S/C
	Propil parabeno	S/C	S/C	S/C
	Sabor naranja	S/C	S/C	S/C
Citrato de sodio	Ácido cítrico (monohydrato)	S/C	S/C	S/C
	Sabor Banana	S/C	S/C	S/C
	Metil parabeno	S/C	S/C	S/C
	Propil parabeno	S/C	S/C	S/C
	Sabor naranja	S/C	S/C	S/C
Ácido cítrico (monohydrato)	Sabor Banana	S/C	S/C	S/C
	Metil parabeno	S/C	S/C	S/C
	Propil parabeno	S/C	S/C	S/C
	Sabor naranja	S/C	S/C	S/C
Sabor banana	Metil parabeno	S/C	S/C	S/C
	Propil parabeno	S/C	S/C	S/C
	Sabor naranja	S/C	S/C	S/C
Metil parabeno	Propil parabeno	S/C	S/C	S/C
	Sabor naranja	S/C	S/C	S/C
Propil parabeno	Sabor naranja	S/C	S/C	S/C

Para la prueba cromatográfica, las soluciones sometidas a diferentes condiciones se aplicaron 10 µL por separado en placas cromatográficas las cuales se sometieron al sistema cromatográfico [4].

Figura 14: Cromatograma de la solución de glicerina mezclada 1:1 con las soluciones indicadas en la figura sometidas a condición de 5-10°C (Condición 1).

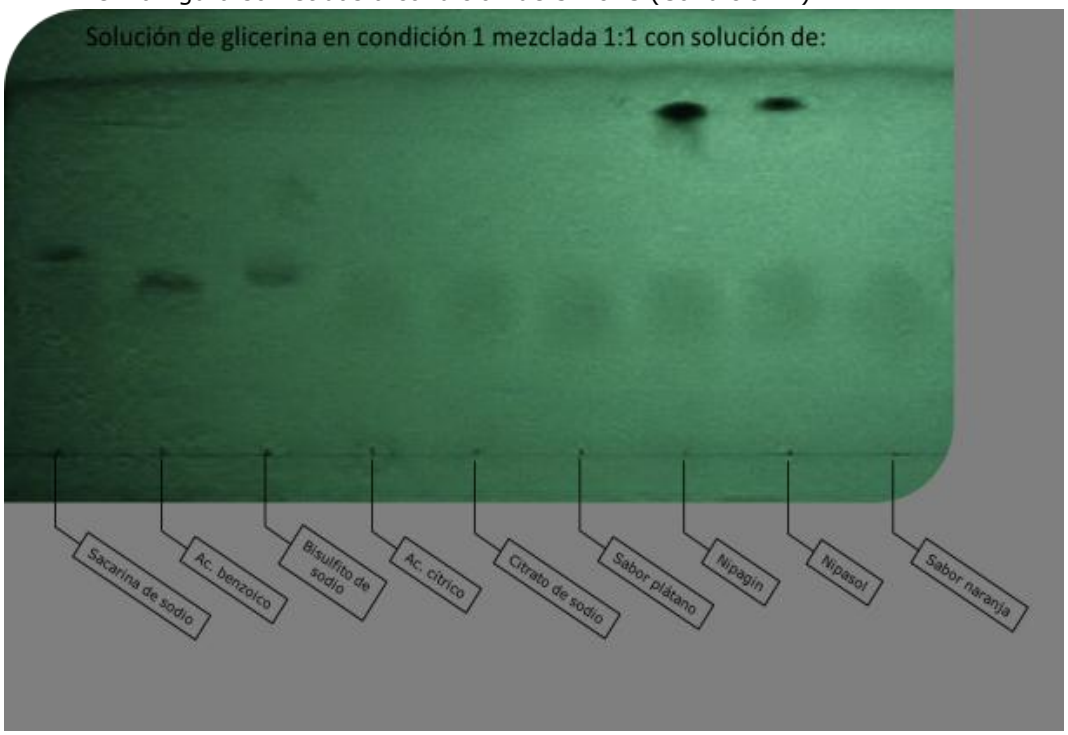


Figura 15: Cromatograma de la solución de sacarina sódica mezclada 1:1 con las soluciones indicadas en la figura sometidas a condición de 5-10°C (Condición 1).

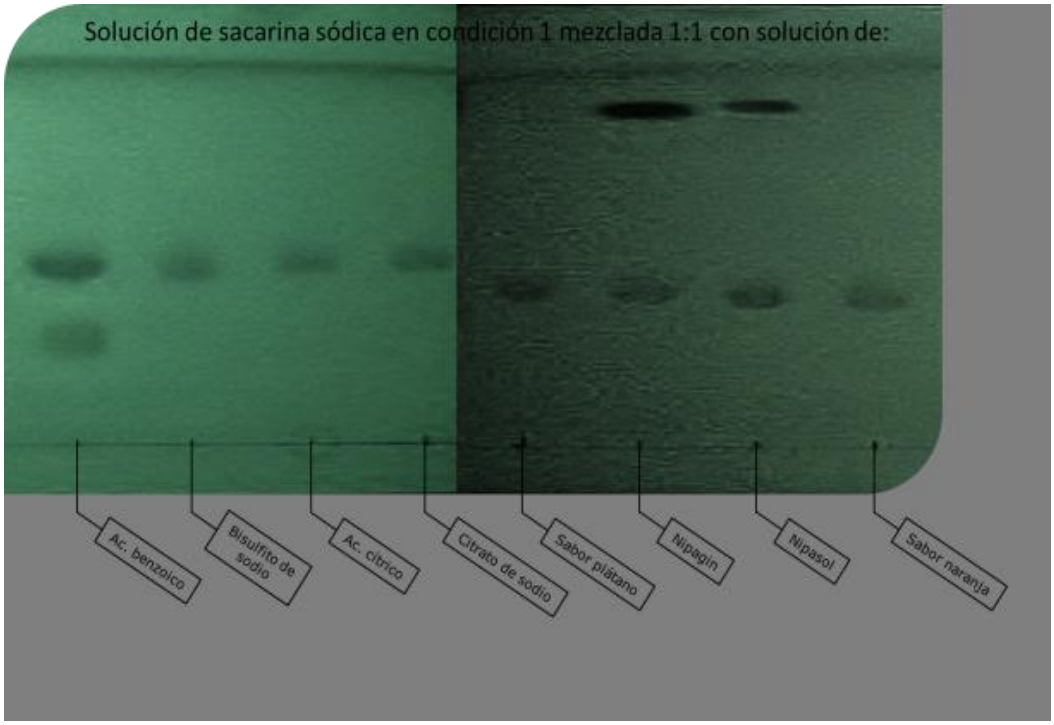


Figura 16: Cromatograma de la solución de ácido benzoico mezclada 1:1 con las soluciones indicadas en la figura sometidas a condición de 5-10°C (Condición 1).

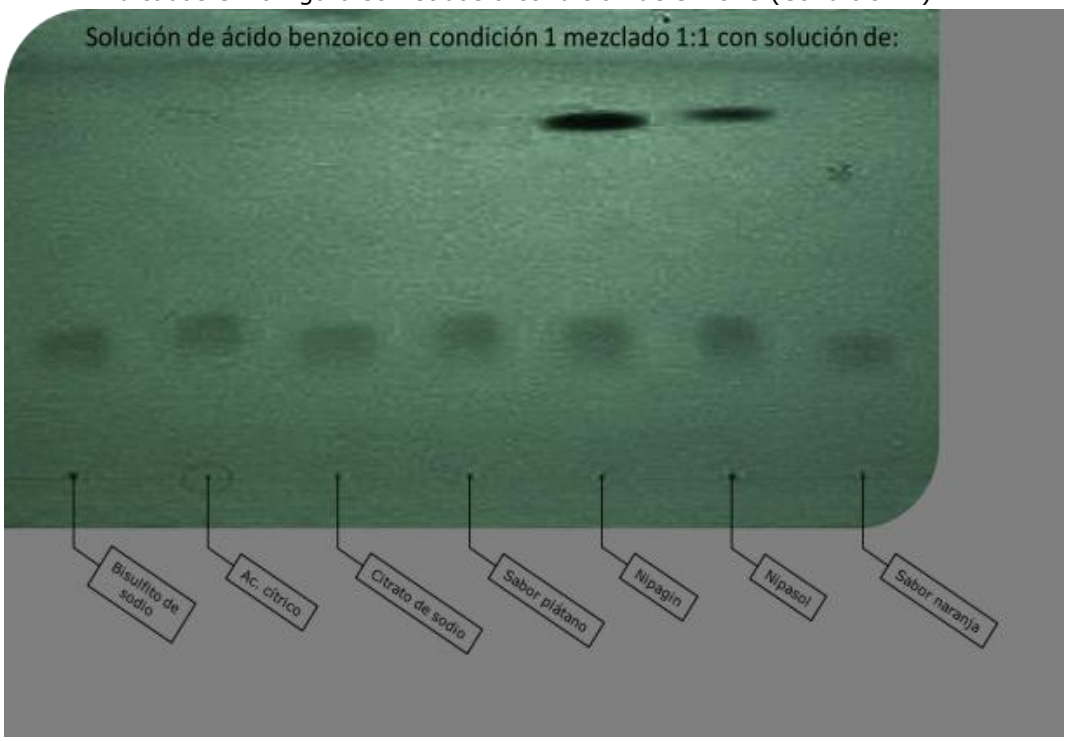


Figura 17: Cromatograma de la solución de bisulfito de sodio mezclada 1:1 con las soluciones indicadas en la figura sometidas a condición de 5-10°C (Condición 1).

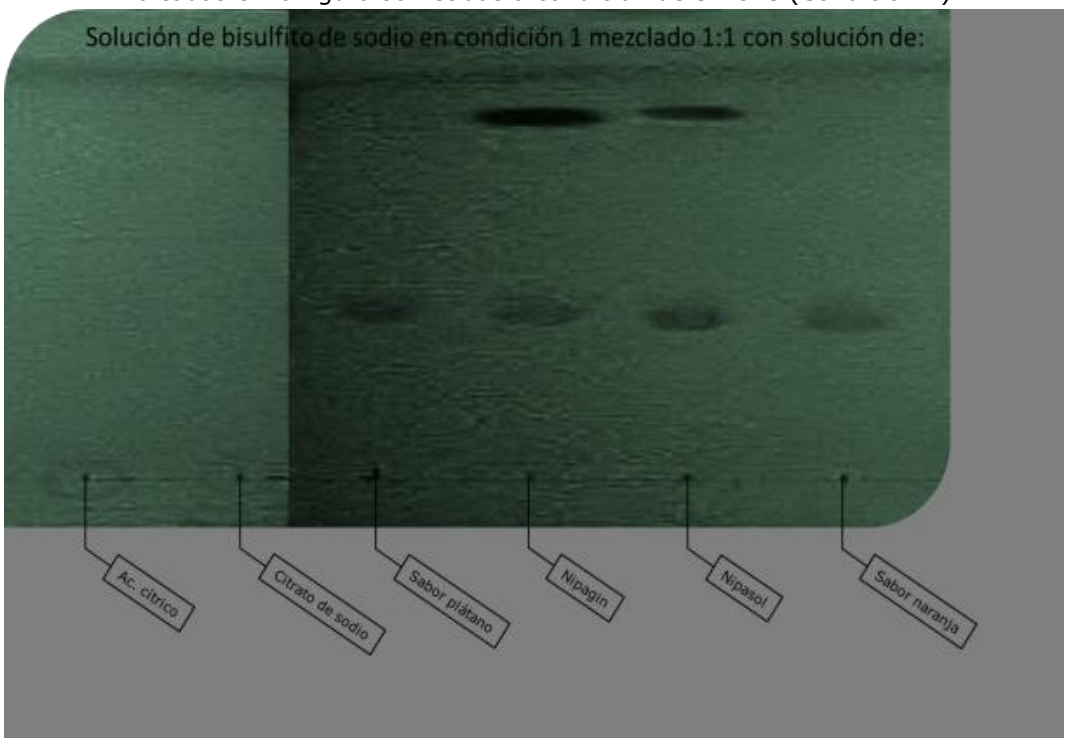


Figura 18: Cromatograma de la solución de ácido cítrico mezclada 1:1 con las soluciones indicadas en la figura sometidas a condición de 5-10°C (Condición 1).

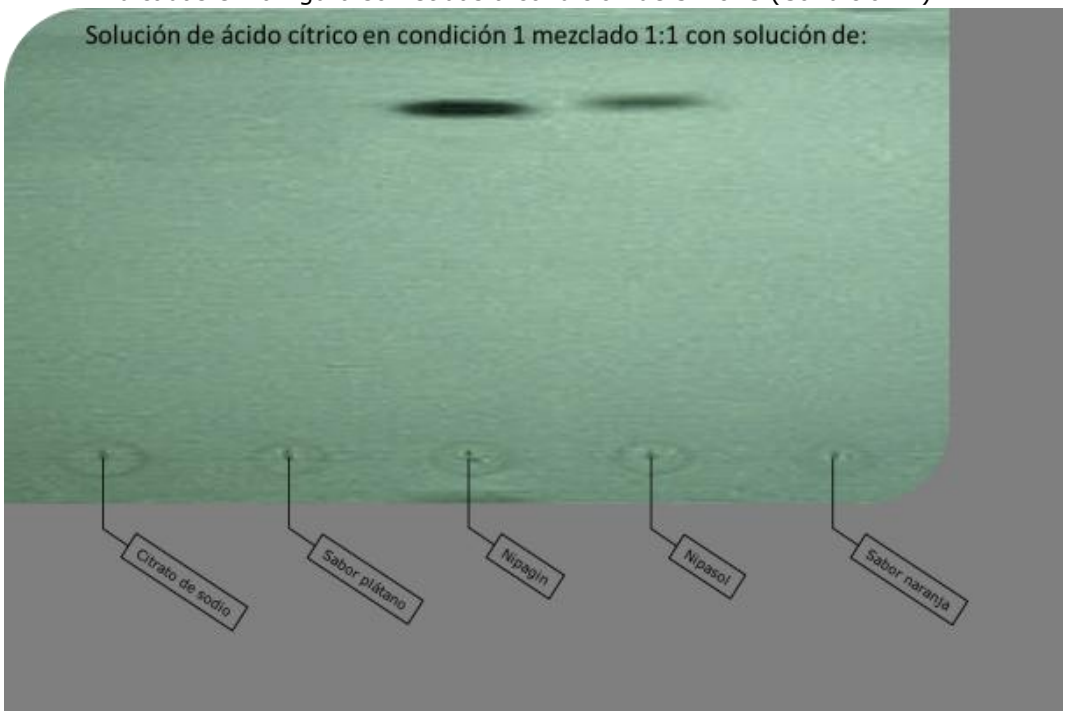


Figura 19: Cromatograma de la solución de citrato de sodio, sabor plátano, nipagin, nipasol mezcladas 1:1 con las soluciones indicadas en la figura sometidas a condición de 5-10°C (Condición 1).

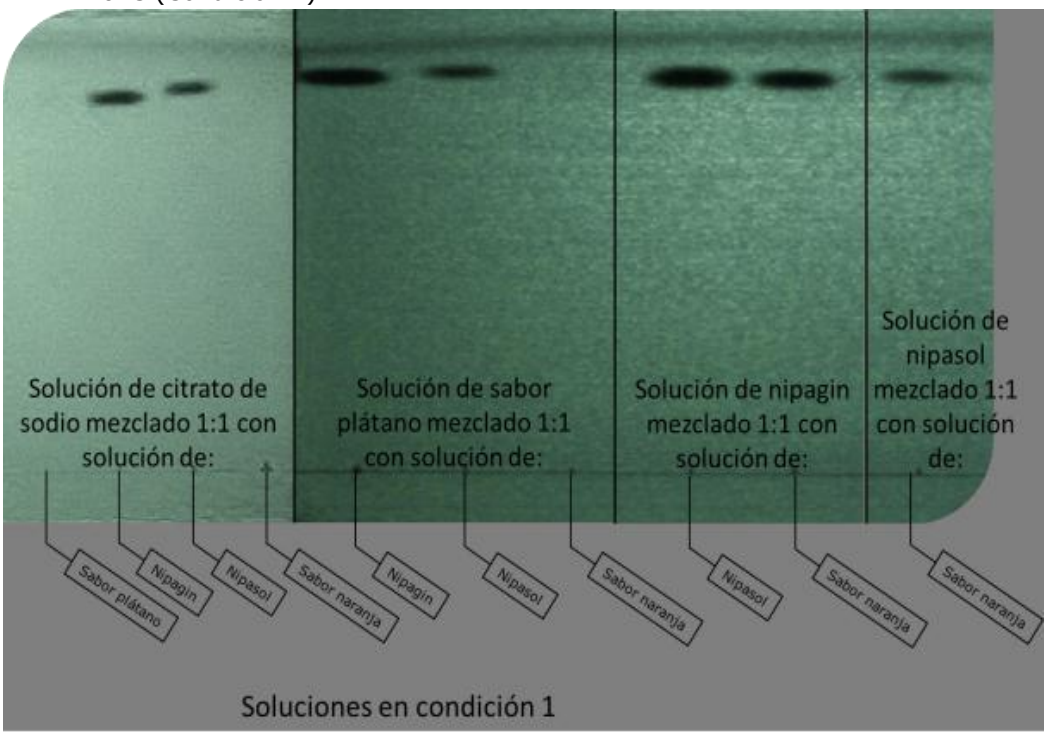


Figura 20: Cromatograma de la solución de glicerina mezclada 1:1 con las soluciones indicadas en la figura sometidas a condición de 30°C (Condición 2).

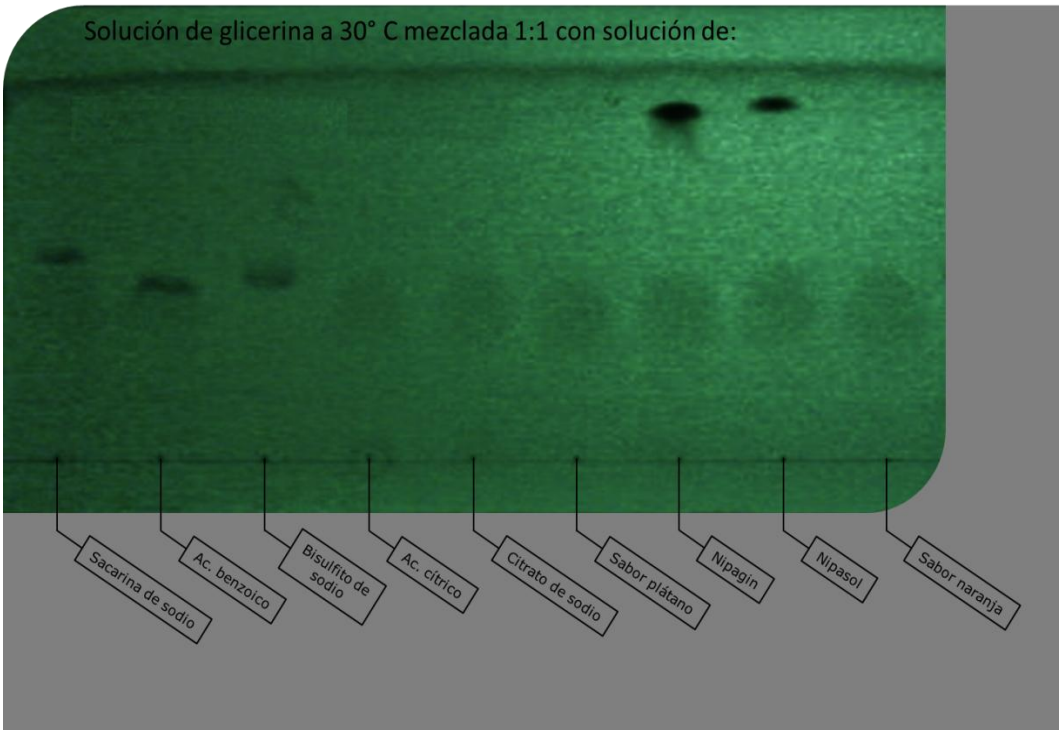


Figura 21: Cromatograma de la solución de sacarina sódica mezclada 1:1 con las soluciones indicadas en la figura sometidas a condición de 30°C (Condición 2).

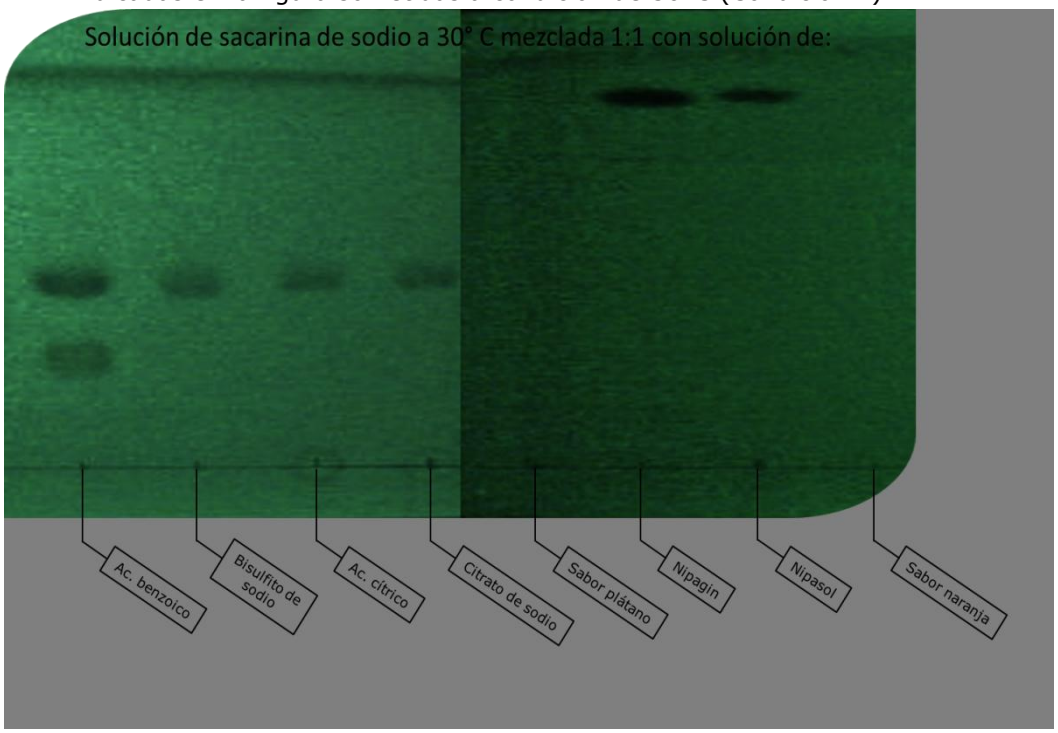


Figura 22: Cromatograma de la solución de ácido benzoico mezclada 1:1 con las soluciones indicadas en la figura sometidas a condición de 30°C (Condición 2).

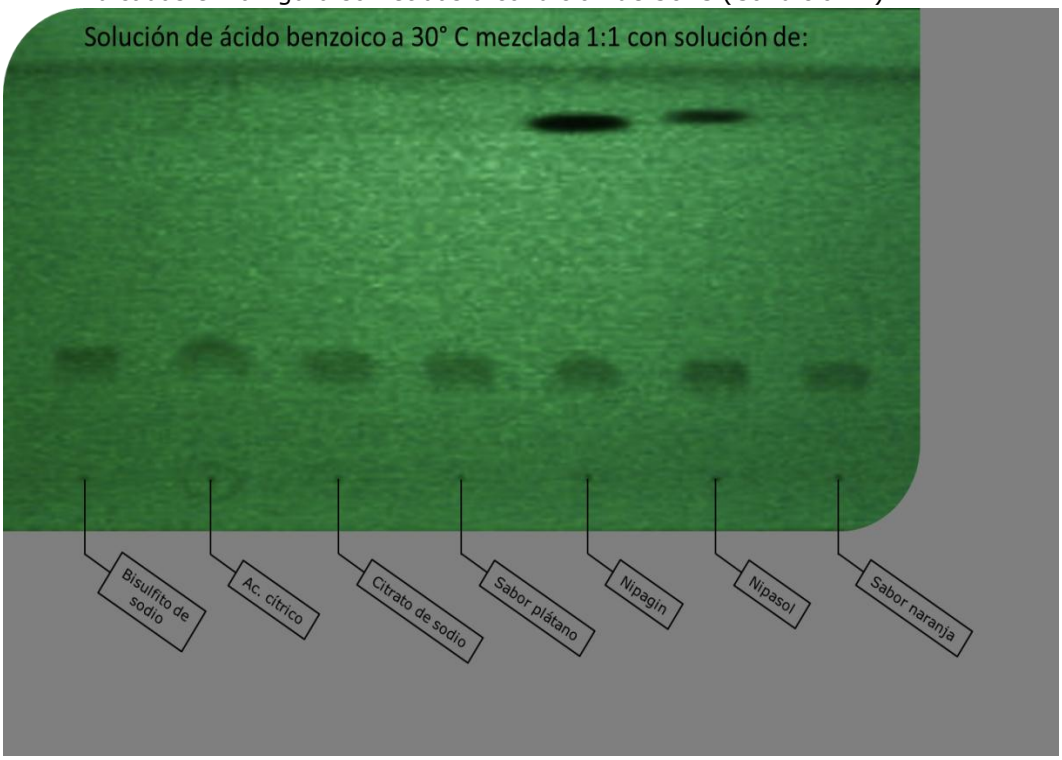


Figura 23: Cromatograma de la solución de bisulfito de sodio mezclada 1:1 con las soluciones indicadas en la figura sometidas a condición de 30°C (Condición 2).

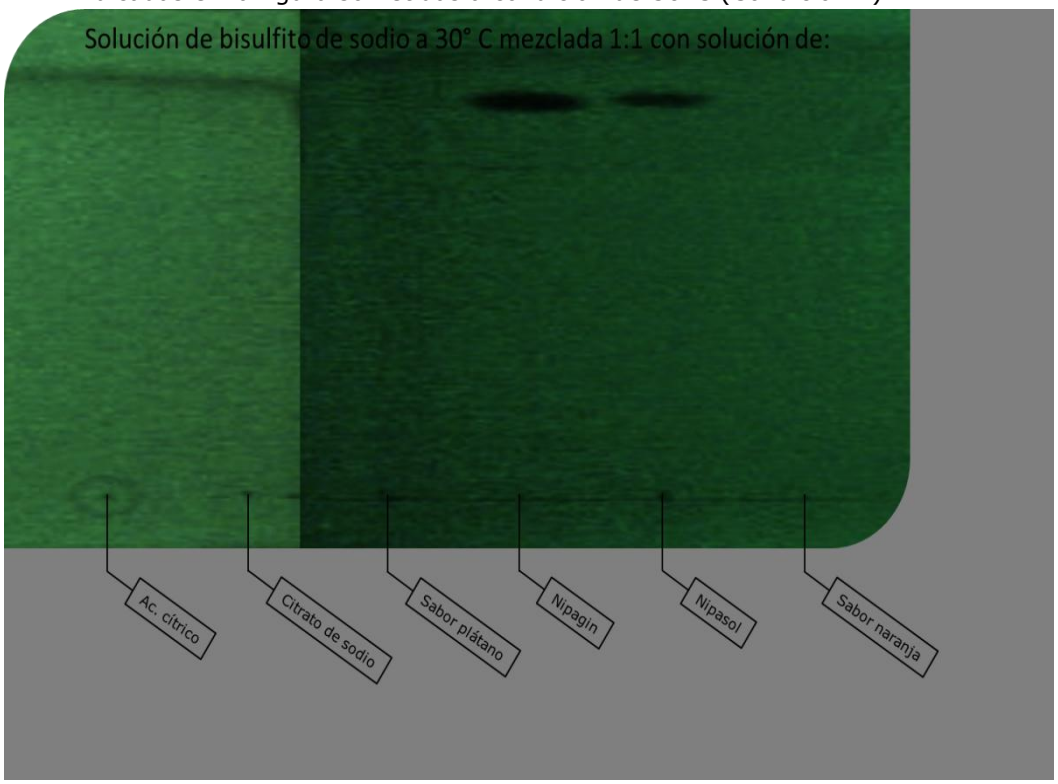


Figura 24: Cromatograma de la solución de ácido cítrico mezclada 1:1 con las soluciones indicadas en la figura sometidas a condición de 30°C (Condición 2).

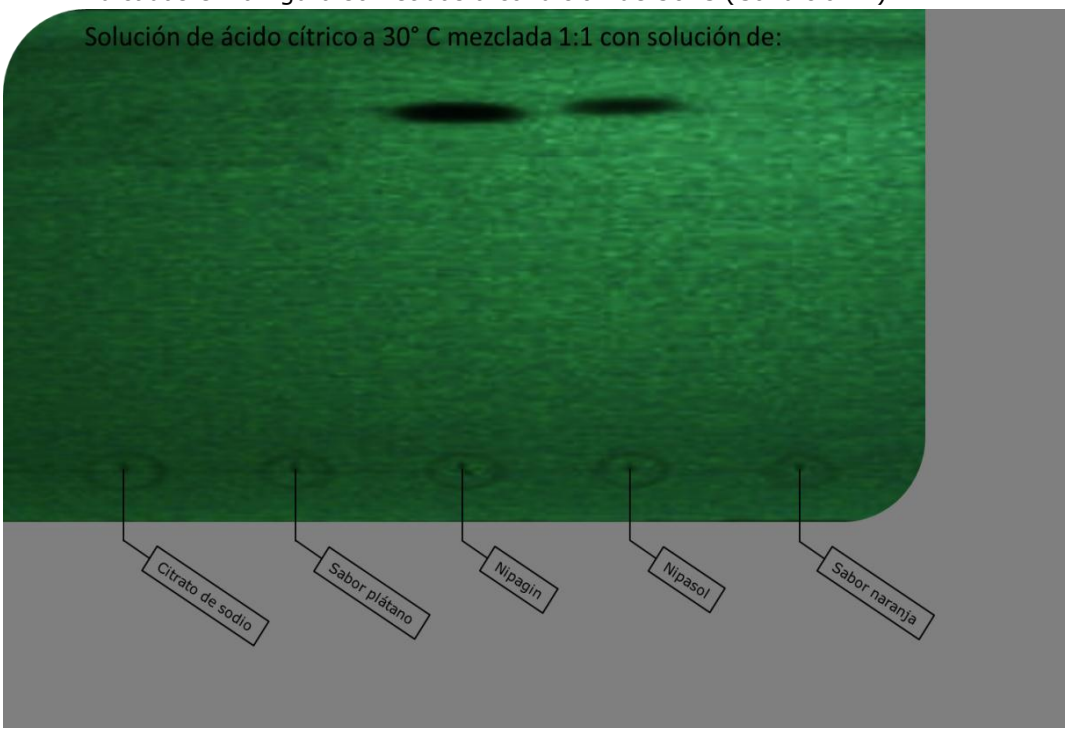


Figura 25: Cromatograma de la solución de citrato de sodio, sabor plátano, nipagín, nipasol mezcladas 1:1 con las soluciones indicadas en la figura sometidas a condición de 30°C (Condición 2).

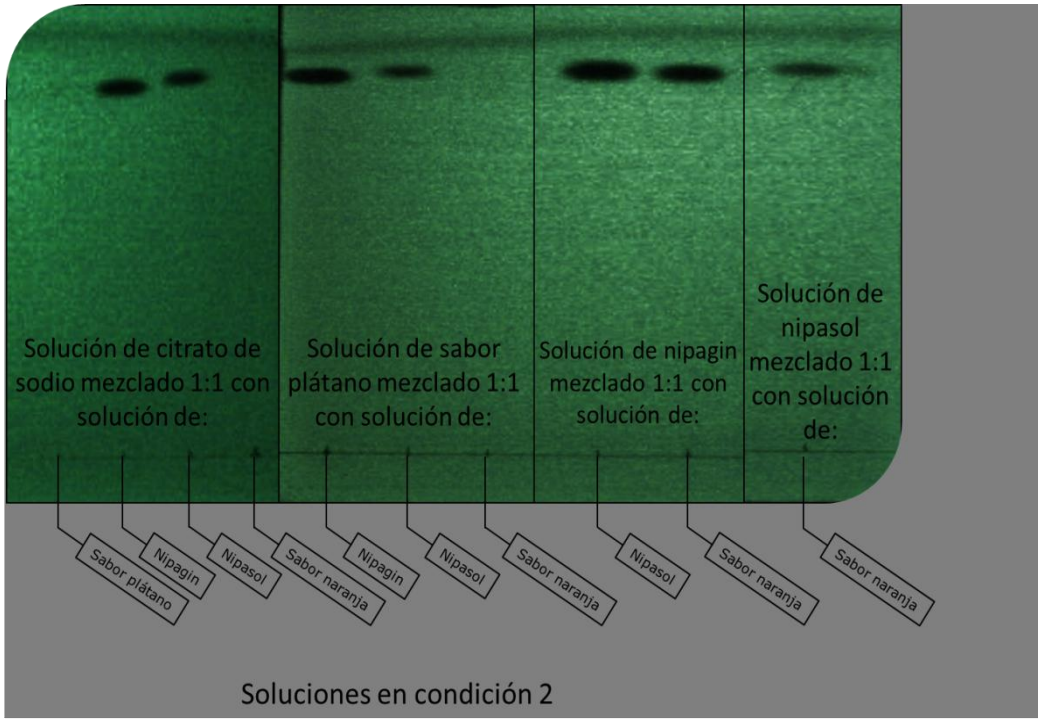


Figura 26: Cromatograma de la solución de glicerina mezclada 1:1 con las soluciones indicadas en la figura sometidas a condición de 60°C (Condición 3).

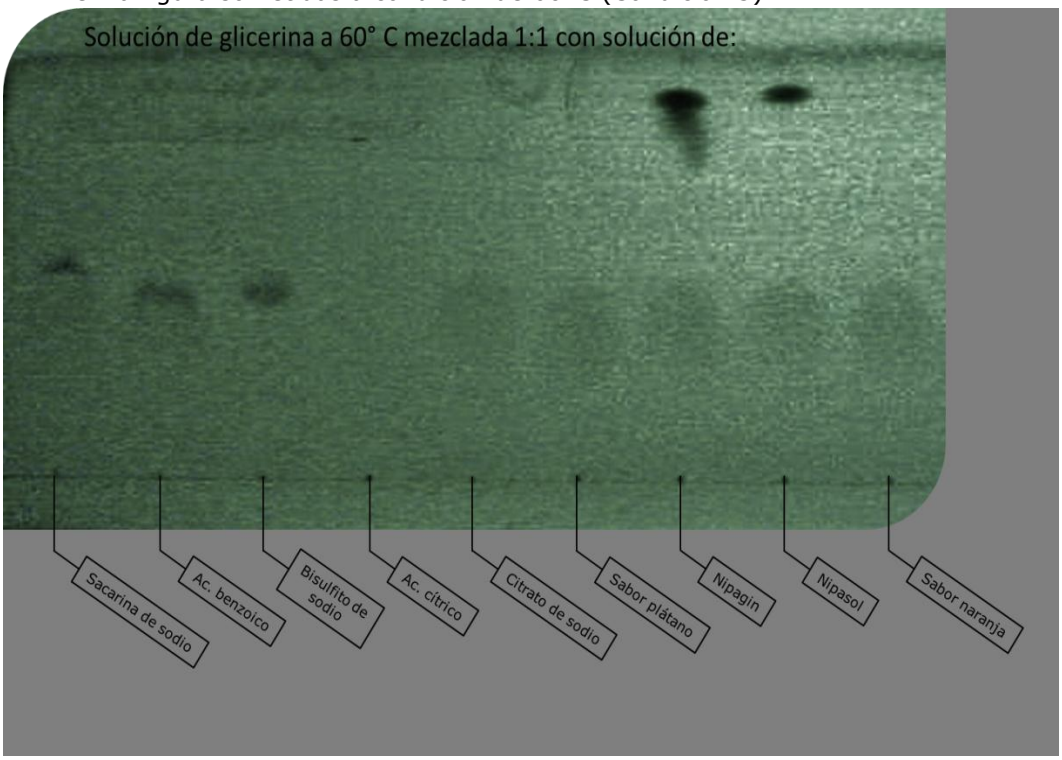


Figura 27: Cromatograma de la solución de sacarina sódica mezclada 1:1 con las soluciones indicadas en la figura sometidas a condición de 60°C (Condición 3).

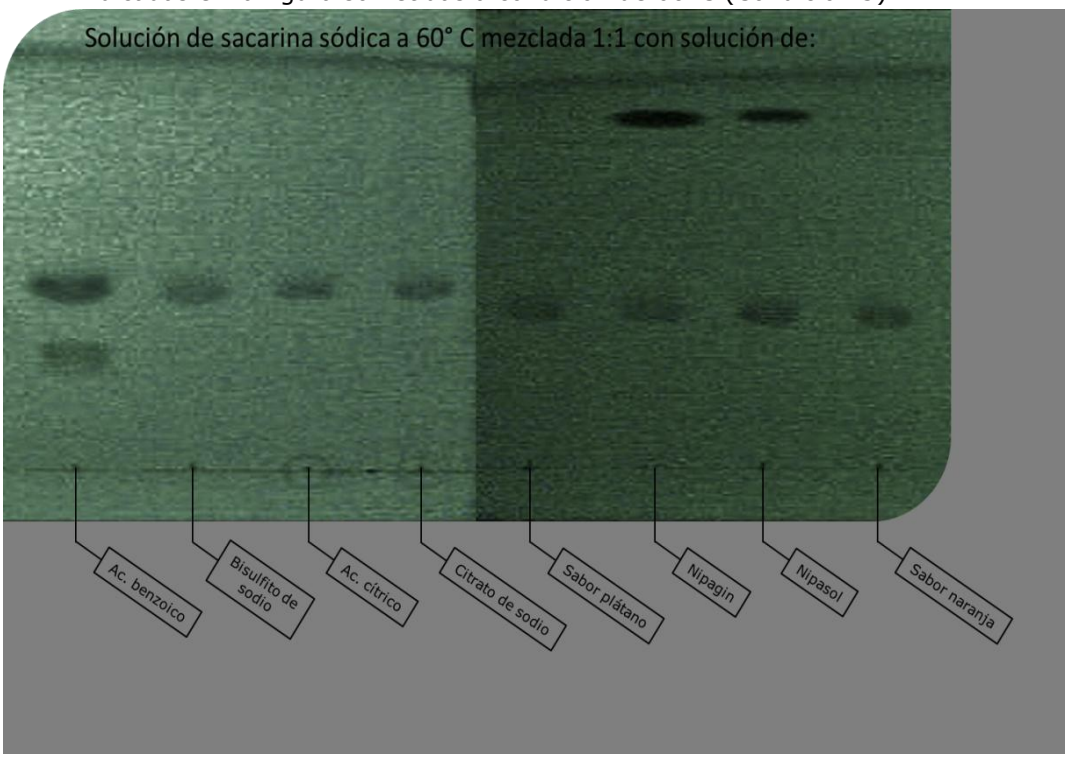


Figura 28: Cromatograma de la solución de ácido benzoico mezclada 1:1 con las soluciones indicadas en la figura sometidas a condición de 60°C (Condición 3).

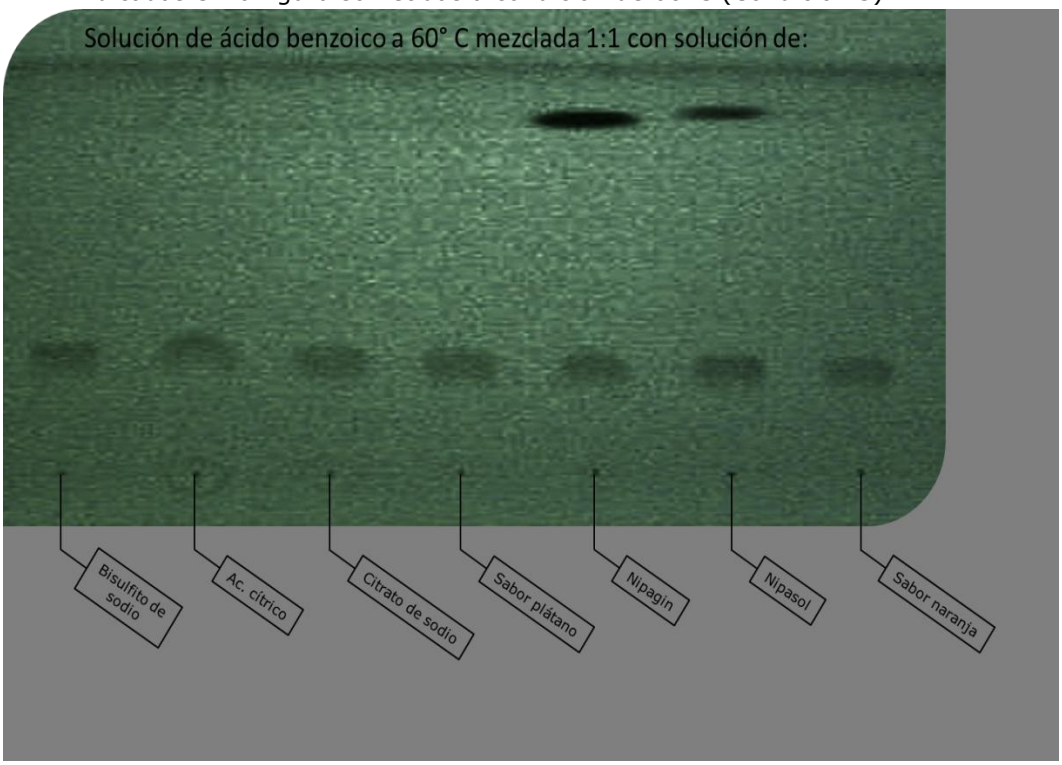


Figura 29: Cromatograma de la solución de bisulfito de sodio mezclada 1:1 con las soluciones indicadas en la figura sometidas a condición de 60°C (Condición 3).

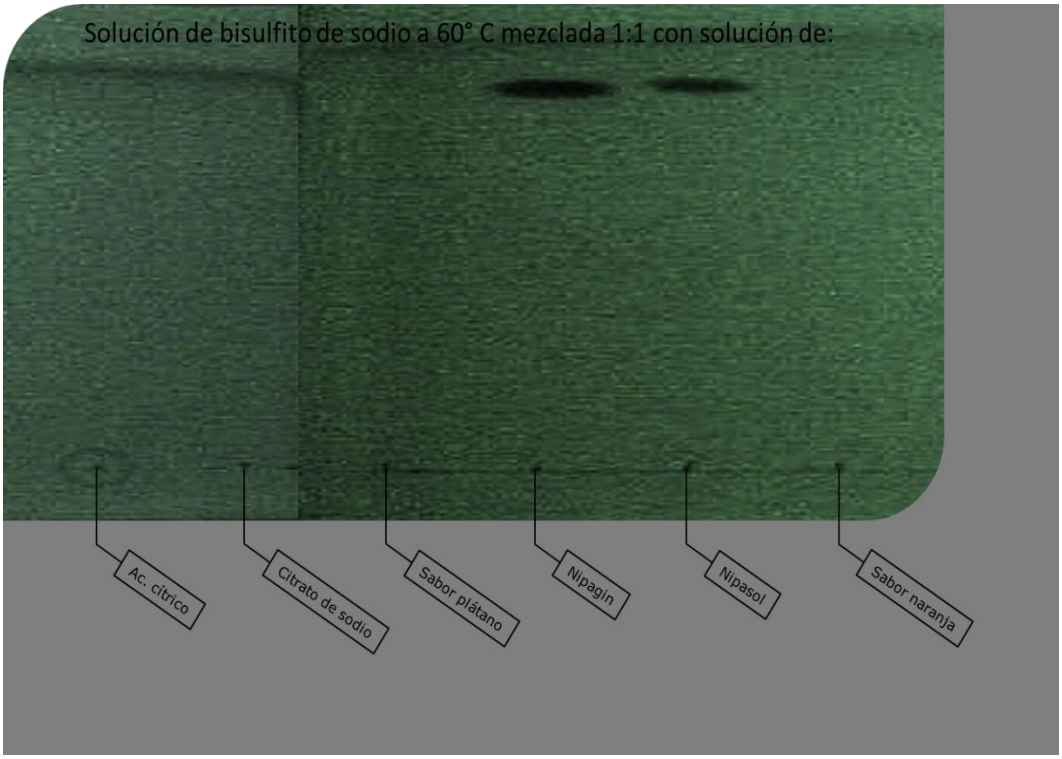


Figura 30: Cromatograma de la solución de ácido cítrico mezclada 1:1 con las soluciones indicadas en la figura sometidas a condición de 60°C (Condición 3).

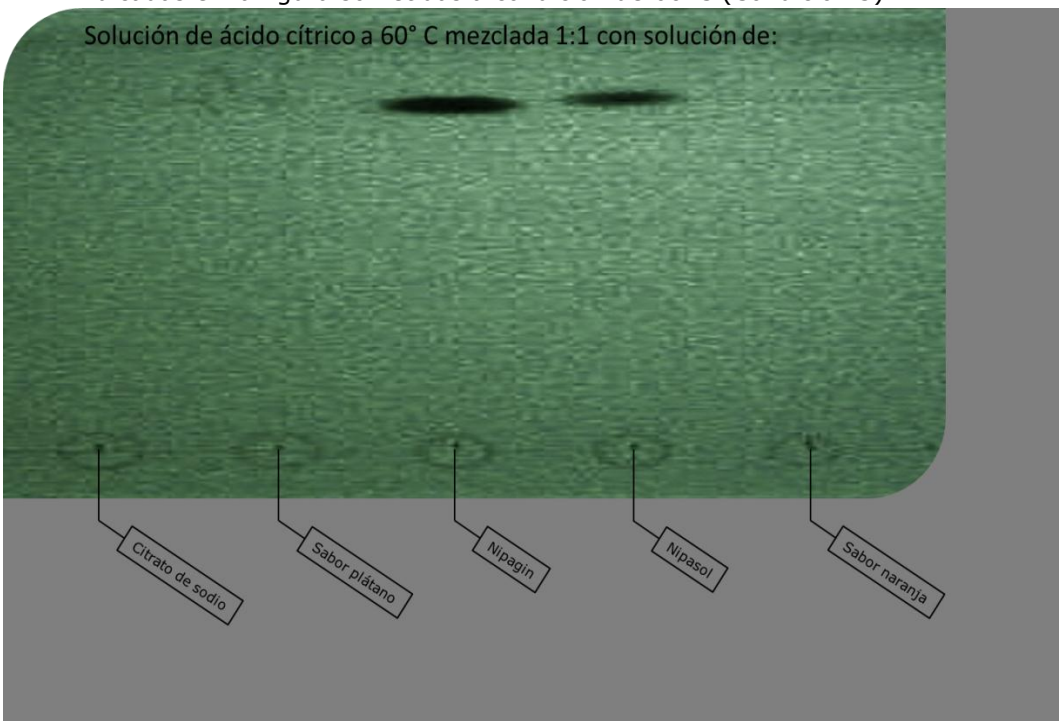


Figura 31: Cromatograma de la solución de citrato de sodio, sabor plátano, nipagín, nipasol mezcladas 1:1 con las soluciones indicadas en la figura sometidas a condición de 60°C (Condición 3).

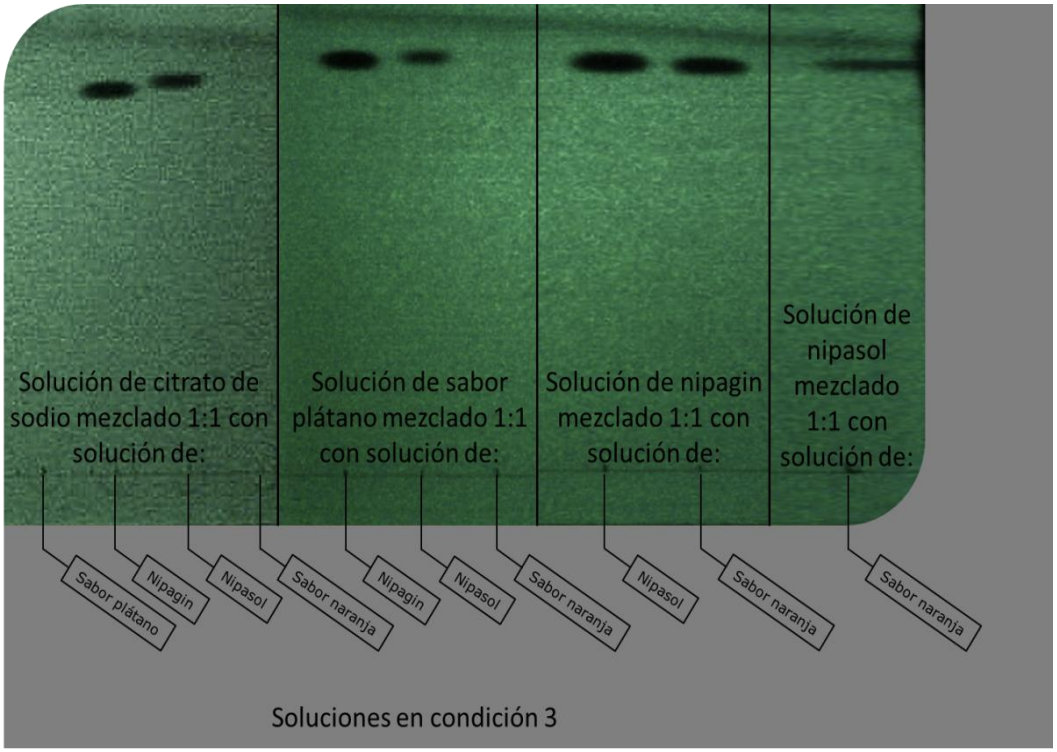


Figura 32: Cromatograma de la solución de propilenglicol mezclada 1:1 con las soluciones indicadas en la figura sometidas a condición de 5-10°C (Condición 1).

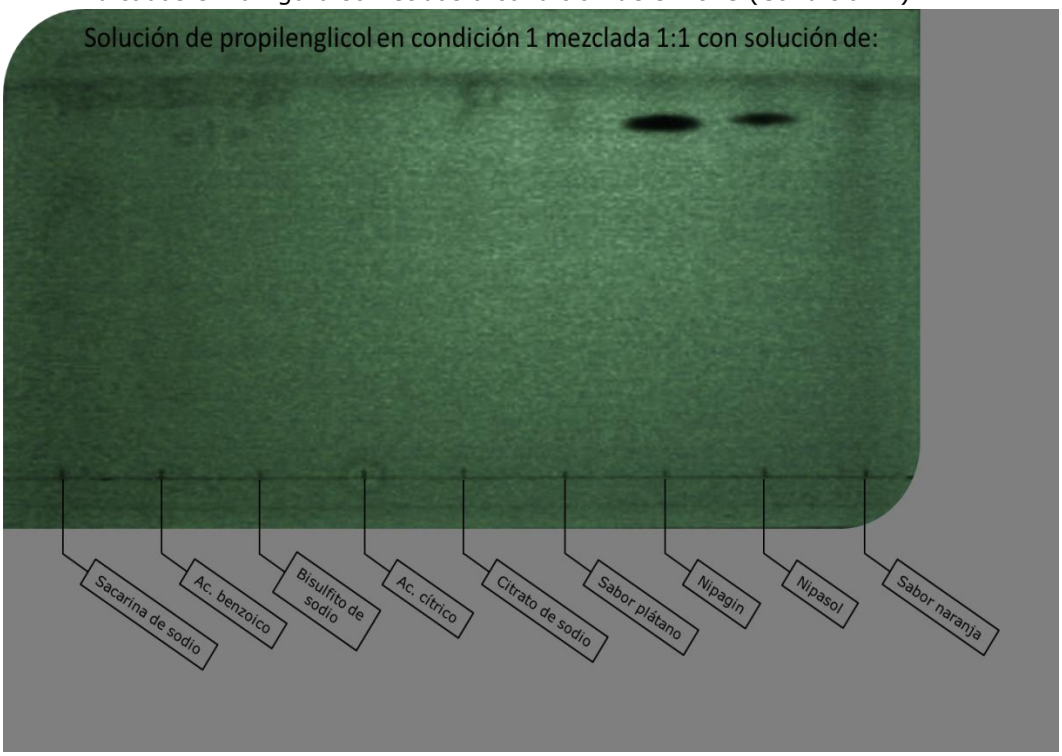


Figura 33: Cromatograma de la solución de propilenglicol mezclada 1:1 con las soluciones indicadas en la figura sometidas a condición de 30°C (Condición 2).

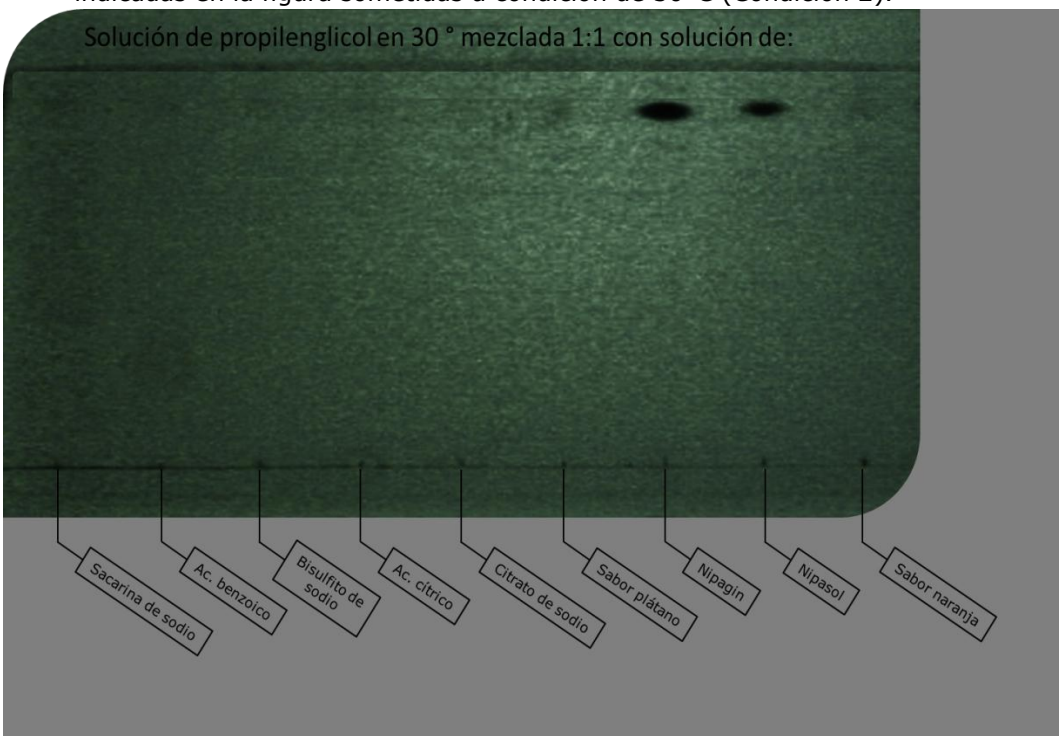
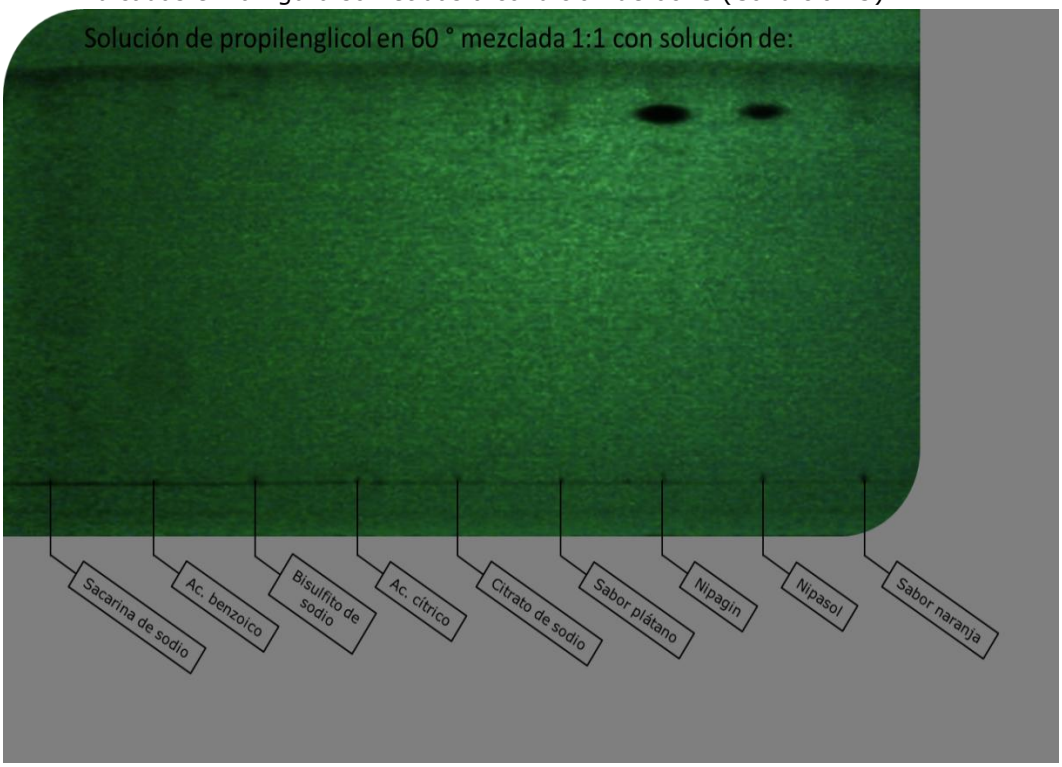


Figura 34: Cromatograma de la solución de propilenglicol mezclada 1:1 con las soluciones indicadas en la figura sometidas a condición de 60°C (Condición 3).



Interpretando los cromatogramas desarrollados, se puede observar que no hay aparición de otra mancha en los cromatogramas de las condiciones 2 y 3 con respecto al cromatograma de la Condición 1, por lo cual para esta etapa del proyecto, las mezclas de las soluciones no presentan alteración detectable en sus componentes a este nivel de detección. La estabilidad de las soluciones sometidas es sostenida con respecto a las iniciales.

EVALUACIÓN

Por los resultados obtenidos en las pruebas cromatográficas se concluyó lo siguiente:

a) Las soluciones preparadas para la prueba de compatibilidad activo-excipiente se mantuvieron estables aun cuando se sometieron a condiciones de temperatura.
b) Las soluciones preparadas para la prueba de compatibilidad excipiente-excipiente no presentaron algún tipo de alteración que fuera detectable en los cromatogramas
c) Se aprobó seguir con el proyecto.

PREFORMULACIÓN

Preparación de soluciones farmacéuticas de prueba:

Por la evaluación de la etapa de preformulación, se aprobó elaborar las soluciones de prueba. Cada solución de prueba se preparó estableciendo un procedimiento y revisando cada solución generada durante cada paso del proceso con el fin de detectar algún inconveniente durante el mismo. A continuación se establece la secuencia de pasos que se siguieron en la preparación de cada solución.

Figura 35: Materias primas y sus solventes a utilizar para la elaboración de solución farmacéutica de prueba 1, incluyendo material y equipos utilizados.

		Materia prima	Solvente
Propuesta 1	1	Clorhidrato de metoclopramida	Propilenglicol
	2	Sacarina de sodio	Agua
	3	Acido benzoico	Etanol
	4	Metabisulfito de sodio (disulfito de sodio)	Agua
	6	Citrato de sodio	Agua
	7	Acido cítrico (monohydrato)	Agua
	8	Sabor Banana	Etanol

Material y equipos

- Parrilla de agitación
- Jarra de plástico de 2.0 lt
- Probetas 50 ml, 100 ml, 250 ml
- Barras magnéticas para agitación
- Vasos de precipitados de 50 ml, 250 ml y 1000 ml de plástico
- Pipetas graduadas de 1 ml, 5 ml, 10 ml.
- Potenciómetro

Procedimiento de elaboración, solución farmacéutica de prueba 1:

1- La jarra con capacidad de 2.0 lt. se utilizó como recipiente principal que estuvo con agitación continua durante el proceso. Se adicionaron 200 ml de agua purificada.

2- En un vaso de 500 ml se transfirió el propilenglicol y se mantuvo en agitación constante. Se agregó 1.0 g de clorhidrato de metoclopramida y se dejó agitando hasta su solubilización completa. La solución obtenida fue clara e incolora, ligeramente viscosa a la vista, sin olor. La solución completa se transfirió al recipiente principal. Se enjuagó el vaso con una pequeña cantidad de agua purificada. Al revisar la apariencia de la solución en el recipiente principal no se observó cambio alguno.

3- En un recipiente de 50 ml se disolvió la cantidad indicada de metabisulfito de sodio en 25 ml de agua purificada. La solución obtenida fue clara e incolora, con olor picante, la cual se transfirió al recipiente principal. Al revisar la apariencia de la solución en el recipiente principal no se observó cambio alguno.

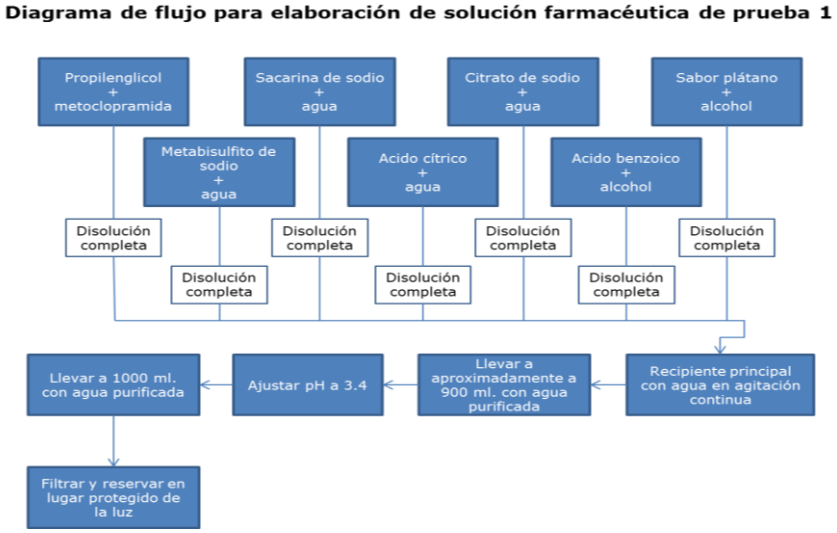
4- En un vaso de 250 ml se adicionaron 100 mL de agua purificada y la cantidad de sacarina sódica indicada, se agitó hasta disolución completa. La solución obtenida fue clara, incolora y sin olor, la cual se transfirió al recipiente principal y el vaso se enjuagó con agua destilada. Al revisar la apariencia de la solución en el recipiente principal no se observó cambio alguno.

5- En un recipiente de 50 ml, se adicionaron 25 mL de agua purificada y en ella se disolvió la cantidad de ácido cítrico indicada con agitación continua. La solución

obtenida fue clara, incolora y sin olor, la cual se transfirió al recipiente principal. Al revisar la apariencia de la solución en el recipiente principal no se observó cambio en la apariencia.

6- En un recipiente de 50 ml se disolvió la cantidad indicada de citrato de sodio en 25 ml de agua, la solución obtenida fue clara, incolora y sin olor, la cual se transfirió al recipiente principal. Al revisar la apariencia de la solución en el recipiente principal no se observó cambio alguno.
7- En un recipiente de 50 mL se disolvió el ácido benzoico en la tercera parte del volumen indicado de alcohol y la solución obtenida se transfirió al recipiente principal de manera lenta, la cual fue clara e incolora con olor a alcohol. Se enjuagó con un pequeño volumen de alcohol. Al revisar la apariencia de la solución en el recipiente principal no se observó cambio alguno.
8- En un recipiente de 50 ml se disolvió el sabor plátano (banana) en una tercera parte del volumen indicado de alcohol, la solución obtenida que fue clara e incolora con olor a alcohol y plátano, se transfirió al recipiente principal y se enjuagó con una pequeña porción de alcohol. Al revisar la apariencia de la solución en el recipiente principal no se observó cambio alguno. El alcohol utilizado para los enjuagues de los recipientes no excedió de la tercera parte del volumen indicado de alcohol en la fórmula.
9- Se adicionó agua purificada al recipiente principal hasta completar aproximadamente 900 ml de volumen.
10- Se determinó el pH de la solución obtenida resultando de 3.95 y se ajustó con solución de ácido cítrico al 10 % hasta un pH de 3.49.
11- Se completó el volumen de la solución en el recipiente principal a 1000 mL y se retiró la agitación.
12- La solución se filtró por papel filtro y se transfirió a un frasco de vidrio de 1 lt., se tapó y se dejó en un espacio protegido de la luz con una temperatura no más de 30° C. La solución de la propuesta 1 fue clara, incolora, con olor picante a plátano, sin partículas visibles, con sabor amargo y a plátano

Figura 36: Diagrama de flujo para la elaboración de solución farmacéutica de prueba 1



Solución farmacéutica de prueba 2:

Figura 37: Materias primas y sus solventes a utilizar para la elaboración de solución farmacéutica de prueba 2, incluyendo material y equipos utilizados.

		Materia prima	Solvente
Propuesta 2	1	Clorhidrato de metoclopramida	Propilenglicol
	2	Sacarina de sodio	Agua
	4	Metabisulfito de sodio (disulfito de sodio)	Agua
	5	Citrato de sodio	Agua
	6	Acido cítrico (monohydrato)	Agua
	7	Metil parabeno	Etanol
	8	Propil parabeno	Etanol
	9	Sabor naranja	Etanol

Material y equipos

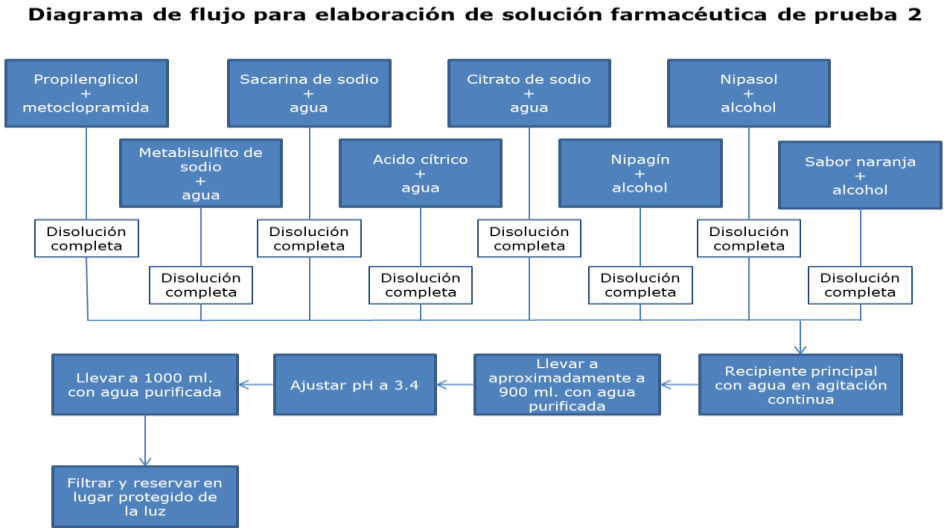
Parrilla de agitación
Jarra de plástico de 2.0 lt
Probetas 50 ml, 100 ml, 250 ml
Barras magnéticas para agitación
Vasos de precipitados de 50 ml, 250 ml y 1000 ml de plástico
Pipetas graduadas de 1 ml, 5 ml, 10 ml.
Potenciómetro

Procedimiento de elaboración, solución farmacéutica de prueba 2:

1- La jarra con capacidad de 2.0 lt. se utilizó como recipiente principal que estuvo con agitación continua durante el proceso. Se adicionaron 200 ml de agua purificada.
2- En un vaso de 500 ml se transfirió el propilenglicol y se mantuvo en agitación constante. Se agregó 1.0 g de clorhidrato de metoclopramida y se dejó agitando hasta su solubilización completa. La solución obtenida fue clara e incolora, ligeramente viscosa a la vista, sin olor. La solución completa se transfirió al recipiente principal. Se enjuagó el vaso con una pequeña cantidad de agua purificada. Al revisar la apariencia de la solución en el recipiente principal no se observó cambio alguno.
3- En un recipiente de 50 ml se disolvió la cantidad indicada de metabisulfito de sodio en 25 ml de agua purificada. La solución obtenida fue clara e incolora, con olor picante, la cual se transfirió al recipiente principal. Al revisar la apariencia de la solución en el recipiente principal no se observó cambio alguno.
4- En un vaso de 250 ml se adicionaron 100 mL de agua purificada y la cantidad de sacarina sódica indicada, se agitó hasta disolución completa. La solución obtenida fue clara, incolora y sin olor, la cual se transfirió al recipiente principal y el vaso se enjuagó con agua destilada. Al revisar la apariencia de la solución en el recipiente principal no se observó cambio alguno.
5- En un recipiente de 50 ml, se adicionaron 25 mL de agua purificada y en ella se disolvió la cantidad de ácido cítrico indicada con agitación continua. La solución obtenida fue clara, incolora y sin olor, la cual se transfirió al recipiente principal. Al revisar la apariencia de la solución en el recipiente principal no se observó cambio en la apariencia.
6- En un recipiente de 50 ml se disolvió la cantidad indicada de citrato de sodio en 25 ml de agua, la solución obtenida fue clara, incolora y sin olor, la cual se transfirió al recipiente principal. Al revisar la apariencia de la solución en el recipiente principal no se observó cambio alguno.

7- En un recipiente de 50 mL se disolvió el metil parabeno en la cuarta parte del volumen indicado de alcohol y la solución obtenida se transfirió al recipiente principal de manera lenta, la cual fue clara e incolora con olor a alcohol. Se enjuagó con un pequeño volumen de alcohol. Al revisar la apariencia de la solución en el recipiente principal se observó una muy ligera turbidez.
8- En un recipiente de 50 mL se disolvió el propil parabeno en la cuarta parte del volumen indicado de alcohol y la solución obtenida se transfirió al recipiente principal de manera lenta, la cual fue clara e incolora con olor a alcohol. Se enjuagó con un pequeño volumen de alcohol. Al revisar la apariencia de la solución en el recipiente principal no se observó cambio alguno con respecto al punto anterior.
9- En un recipiente de 50 ml se disolvió el sabor naranja en una cuarta parte del volumen indicado de alcohol, la solución obtenida que fue clara e incolora con olor a alcohol y naranja, se transfirió al recipiente principal y se enjuagó con una pequeña porción de alcohol. Al revisar la apariencia de la solución en el recipiente principal no se observó cambio alguno con respecto al punto 7. El alcohol utilizado para los enjuagues de los recipientes no excedió de la cuarta parte del volumen indicado de alcohol en la fórmula.
10- Se adicionó agua purificada al recipiente principal hasta completar aproximadamente 900 ml de volumen.
11- Se determinó el pH de la solución obtenida resultando de 3.41, por lo que no fue necesario el ajuste del pH.
12- Se completó el volumen de la solución en el recipiente principal a 1000 mL y se retiró la agitación.
13- La solución se filtró por papel filtro y se transfirió a un frasco de vidrio de 1 lt., se tapó y se dejó en un espacio protegido de la luz con una temperatura no más de 30° C. La solución de la propuesta 2 fue ligeramente turbia, incolora, con olor picante a naranja, sin partículas visibles, con un fuerte sabor amargo y a naranja.

Figura 38: Diagrama de flujo para la elaboración de solución farmacéutica de prueba 2



Solución farmacéutica de prueba 3:

Figura 39: Materias primas y sus solventes a utilizar para la elaboración de solución farmacéutica de prueba 2, incluyendo material y equipos utilizados.

		Materia prima	Solvente
Propuesta 3	1	Clorhidrato de metoclopramida	Glicerina
	2	Sacarina de sodio	Agua
	3	Acido benzoico	Etanol
	4	Metabisulfito de sodio (disulfito de sodio)	Agua
	6	Citrato de sodio	Agua
	7	Acido cítrico (monohydrato)	Agua
	8	Sabor Banana	Etanol

Material y equipos

Parrilla de agitación
Jarra de plástico de 2.0 lt
Probetas 50 ml, 100 ml, 250 ml
Barras magnéticas para agitación
Vasos de precipitados de 50 ml, 250 ml y 1000 ml de plástico
Pipetas graduadas de 1 ml, 5 ml, 10 ml.
Potenciómetro

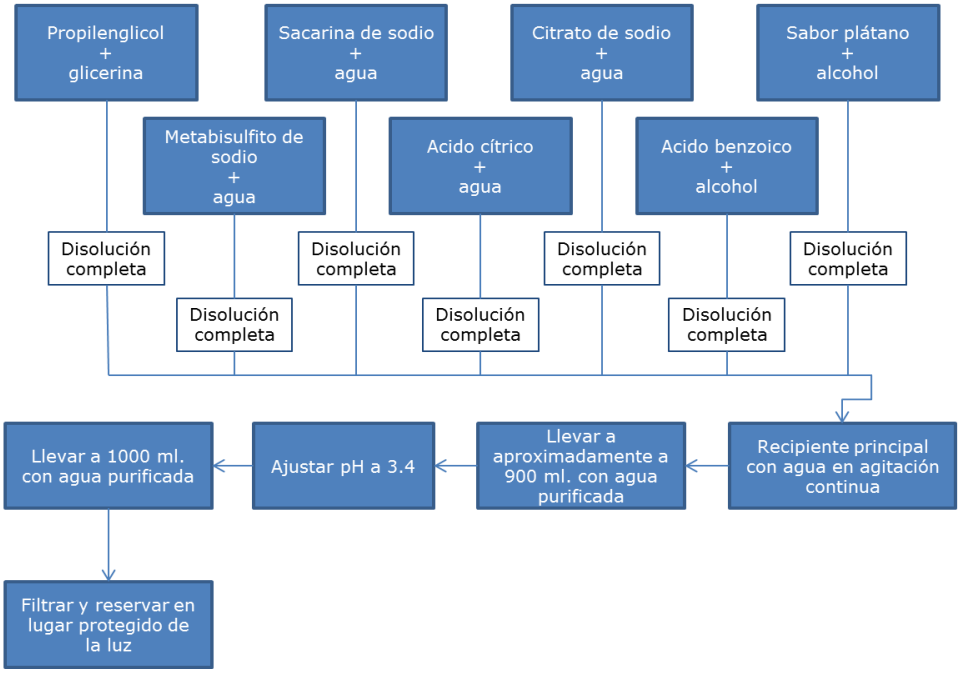
Procedimiento de elaboración, solución farmacéutica de prueba 3:

1- La jarra con capacidad de 2.0 lt. se utilizó como recipiente principal que estuvo con agitación continua durante el proceso. Se adicionaron 200 ml de agua purificada.
2- En un vaso de 500 ml se transfirió la glicerina y se mantuvo en agitación constante. Se agregó 1.0 g de clorhidrato de metoclopramida y se dejó agitando hasta su solubilización completa. La solución obtenida fue clara e incolora, viscosa a la vista, sin olor. La solución completa se transfirió al recipiente principal. Se enjuagó el vaso con una pequeña cantidad de agua purificada. Al revisar la apariencia de la solución en el recipiente principal no se observó cambio alguno.
3- En un recipiente de 50 ml se disolvió la cantidad indicada de metabisulfito de sodio en 25 ml de agua purificada. La solución obtenida fue clara e incolora, con olor picante, la cual se transfirió al recipiente principal. Al revisar la apariencia de la solución en el recipiente principal no se observó cambio alguno.
4- En un vaso de 250 ml se adicionaron 100 mL de agua purificada y la cantidad de sacarina sódica indicada, se agitó hasta disolución completa. La solución obtenida fue clara, incolora y sin olor, la cual se transfirió al recipiente principal y el vaso se enjuagó con agua destilada. Al revisar la apariencia de la solución en el recipiente principal no se observó cambio alguno.
5- En un recipiente de 50 ml, se adicionaron 25 mL de agua purificada y en ella se disolvió la cantidad de ácido cítrico indicada con agitación continua. La solución obtenida fue clara, incolora y sin olor, la cual se transfirió al recipiente principal. Al revisar la apariencia de la solución en el recipiente principal no se observó cambio en la apariencia.
6- En un recipiente de 50 ml se disolvió la cantidad indicada de citrato de sodio en 25 ml de agua, la solución obtenida fue clara, incolora y sin olor, la cual se transfirió al recipiente principal. Al revisar la apariencia de la solución en el recipiente principal no se observó cambio alguno.

7- En un recipiente de 50 mL se disolvió el ácido benzoico en la tercera parte del volumen indicado de alcohol y la solución obtenida se transfirió al recipiente principal de manera lenta, la cual fue clara e incolora con olor a alcohol. Se enjuagó con un pequeño volumen de alcohol. Al revisar la apariencia de la solución en el recipiente principal no se observó cambio en la apariencia.
8- En un recipiente de 50 ml se disolvió el sabor plátano (banana) en una tercera parte del volumen indicado de alcohol, la solución obtenida que fue clara e incolora con olor a alcohol y plátano, se transfirió al recipiente principal y se enjuagó con una pequeña porción de alcohol. Al revisar la apariencia de la solución en el recipiente principal no se observó cambio alguno. El alcohol utilizado para los enjuagues de los recipientes no excedió de la tercera parte del volumen indicado de alcohol en la fórmula.
9- Se adicionó agua purificada al recipiente principal hasta completar aproximadamente 900 ml de volumen.
10- Se determinó el pH de la solución obtenida resultando de 3.73 y se ajustó a 3.45 con solución de ácido cítrico al 10 %.
11- Se completó el volumen de la solución en el recipiente principal a 1000 mL y se retiró la agitación.
12- La solución se filtró por papel filtro y se transfirió a un frasco de vidrio de 1 lt., se tapó y se dejó en un espacio protegido de la luz con una temperatura no más de 30° C. La solución de la propuesta 3 fue clara, incolora, con olor picante a plátano, sin partículas visibles, con un ligero sabor amargo y a plátano.

Figura 40: Diagrama de flujo para la elaboración de solución farmacéutica de prueba 3

Diagrama de flujo para elaboración de solución farmacéutica de prueba 3



Las soluciones elaboradas se revisaron físicamente para determinar sus características físicas. En la fig. 41 se resumen las características encontradas:

Figura 41: Características físicas de soluciones de prueba.

	INICIAL			
	Claridad	**Color**	**Olor**	**Sabor**
Propuesta 1	Clara	Incolora	Picante a plátano	Amargo a plátano
Propuesta 2	Ligeramente turbia	Incolora	Picante a naranja	Muy amargo a naranja
Propuesta 3	Clara	Incolora	Picante a plátano	Ligero amargo a plátano

EVALUACIÓN:

Por las características encontradas en las 3 soluciones farmacéuticas de prueba elaboradas, se decidió continuar con la propuesta 3 por su ligero sabor amargo. Para mejorar las características de la solución se propusieron 4 cambios que no interfieren con las pruebas de compatibilidad realizadas anteriormente:

a) Por las características de las soluciones preparadas individualmente durante los procesos de elaboración, se detectó que el olor picante de la solución final fue producido por la cantidad de metabisulfito de sodio en la formulación, por lo cual se decidió reducir la cantidad al valor mínimo del rango de concentración de la materia prima.
b) Se aumentó la cantidad del sabor plátano a la cantidad máxima del rango de concentración.
c) Se aumentó en 10 % la cantidad de sacarina de sodio con respecto a la cantidad propuesta.
d) Para evitar realizar ajuste de pH durante el proceso de fabricación de la solución farmacéutica, se ajustó la cantidad de ácido cítrico necesario para obtener un pH cercano a 3.4. (entre 3.3 y 3.6)

Solución farmacéutica final de prueba:

Figura 42: Materias primas y sus solventes a utilizar para la elaboración de solución farmacéutica de prueba 3 modificada, incluyendo material y equipos utilizados.

		Materia prima	Solvente
Propuesta 3 modificada	1	Clorhidrato de metoclopramida	Glicerina
	2	Sacarina de sodio	Agua
	3	Acido benzoico	Etanol
	4	Metabisulfito de sodio (disulfito de sodio)	Agua
	6	Citrato de sodio	Agua
	7	Acido cítrico (monohydrato)	Agua
	8	Sabor Banana	Etanol

Material y equipos

Parrilla de agitación
Jarra de plástico de 2.0 lt
Probetas 50 ml, 100 ml, 250 ml
Barras magnéticas para agitación
Vasos de precipitados de 50 ml, 250 ml y 1000 ml de plástico
Pipetas graduadas de 1 ml, 5 ml, 10 ml.
Potenciómetro

Procedimiento de elaboración, solución farmacéutica de prueba 3 modificad:

1- La jarra con capacidad de 2.0 lt. se utilizó como recipiente principal que estuvo con agitación continua durante el proceso. Se adicionaron 200 ml de agua purificada.
2- En un vaso de 500 ml se transfirió la glicerina y se mantuvo en agitación constante. Se agregó 1.0 g de clorhidrato de metoclopramida y se dejó agitando hasta su solubilización completa. La solución obtenida fue clara e incolora, viscosa a la vista, sin olor. La solución completa se transfirió al recipiente principal. Se enjuagó el vaso con una pequeña cantidad de agua purificada. Al revisar la apariencia de la solución en el recipiente principal no se observó cambio alguno.
3- En un recipiente de 50 ml se disolvió la cantidad modificada de metabisulfito de sodio en 25 ml de agua purificada. La solución obtenida fue clara e incolora, con olor picante, la cual se transfirió al recipiente principal. Al revisar la apariencia de la solución en el recipiente principal no se observó cambio alguno.
4- En un vaso de 250 ml se adicionaron 100 mL de agua purificada y la cantidad modificada de sacarina sódica indicada, se agitó hasta disolución completa. La solución obtenida fue clara, incolora y sin olor, la cual se transfirió al recipiente principal y el vaso se enjuagó con agua destilada. Al revisar la apariencia de la solución en el recipiente principal no se observó cambio alguno.
5- En un recipiente de 50 ml, se adicionaron 25 mL de agua purificada y en ella se disolvió la cantidad de ácido cítrico modificada con agitación continua. La solución obtenida fue clara, incolora y sin olor, la cual se transfirió al recipiente principal. Al revisar la apariencia de la solución en el recipiente principal no se observó cambio en la apariencia.
6- En un recipiente de 50 ml se disolvió la cantidad indicada de citrato de sodio en 25 ml de agua, la solución obtenida fue clara, incolora y sin olor, la cual se transfirió al recipiente principal. Al revisar la apariencia de la solución en el recipiente principal no se observó cambio alguno.

7- En un recipiente de 50 mL se disolvió el ácido benzoico en la tercera parte del volumen indicado de alcohol y la solución obtenida se transfirió al recipiente principal de manera lenta, la cual fue clara e incolora con olor a alcohol. Se enjuagó con un pequeño volumen de alcohol. Al revisar la apariencia de la solución en el recipiente principal no se observó cambio en la apariencia.
8- En un recipiente de 50 ml se disolvió la cantidad modificada del sabor plátano (banana) en una tercera parte del volumen indicado de alcohol, la solución obtenida que fue clara e incolora con olor a alcohol y plátano, se transfirió al recipiente principal y se enjuagó con una pequeña porción de alcohol. Al revisar la apariencia de la solución en el recipiente principal no se observó cambio alguno. El alcohol utilizado para los enjuagues de los recipientes no excedió de la tercera parte del volumen indicado de alcohol en la fórmula.
9- Se adicionó agua purificada al recipiente principal hasta completar aproximadamente 900 ml de volumen.
10- Se determinó el pH de la solución obtenida resultando de 3.42.
11- Se completó el volumen de la solución en el recipiente principal a 1000 mL y se retiró la agitación.
12- La solución se filtró por papel filtro y se transfirió a un frasco de vidrio de 1 lt., se tapó y se dejó en un espacio protegido de la luz con una temperatura no más de 30° C. La solución farmacéutica de la propuesta 3 modificada fue clara, incolora, con muy ligero olor picante a plátano, sin partículas visibles, con un ligero sabor amargo y a plátano.

Figura 43: Diagrama de flujo para la elaboración de solución farmacéutica de prueba 3 modificada

Diagrama de flujo para elaboración de solución farmacéutica de prueba 3 modificada

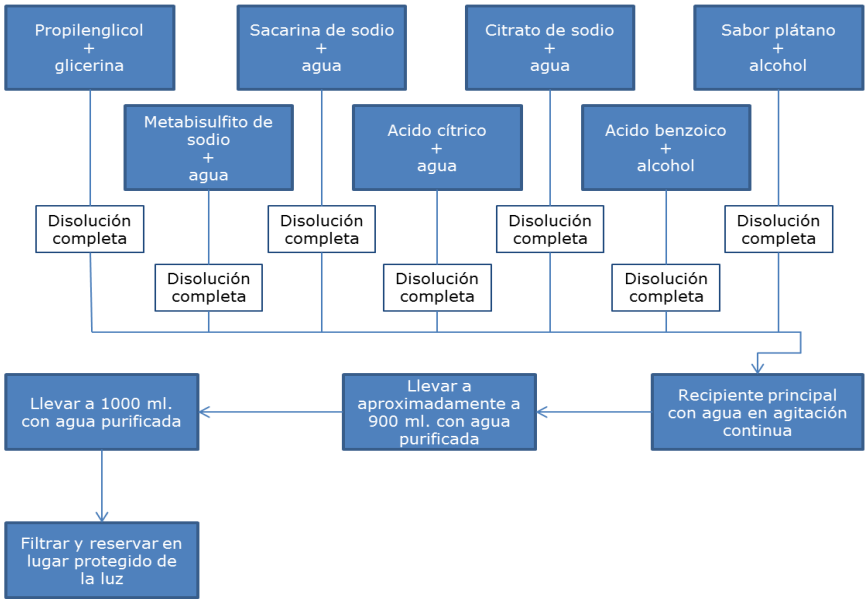


Figura 44: Resumen de características físicas de las 4 soluciones de prueba elaboradas.

	INICIAL			
	Claridad	**Color**	**Olor**	**Sabor**
Propuesta 1	Clara	Incolora	Picante a plátano	Amargo a plátano
Propuesta 2	Ligeramente turbia	Incolora	Picante a naranja	Muy amargo a naranja
Propuesta 3	Clara	Incolora	Picante a plátano	Ligeramente amargo a plátano
Propuesta 3 modificada	Clara	Incolora	Ligeramente picante a plátano	Ligeramente amargo a plátano

EVALUACIÓN:

La solución 3 modificada obtiene características físicas muy cercanas a las indicadas en el proyecto, y al no haber presentado alteración de la solución durante el procedimiento de elaboración, se aprueba para continuar con el proyecto. La solución farmacéutica de prueba 3 modificada se sometió a pruebas de estabilidad (compatibilidad con envase primario y pruebas de ciclado).

Pruebas de estabilidad de la solución farmacéutica

La solución resultante se sometió:

a) A pruebas de compatibilidad con envase primario: Se transfirieron 100 ml de solución farmacéutica a frascos de polipropileno de alta densidad blanco y de cloruro de polivinilo ámbar con capacidad de 110 mL. Los frascos se sometieron a condiciones indicadas en la fig. 45 durante un periodo de tiempo de 15 días.

Figura 45: Tabla de aplicación de diferentes condiciones para la solución farmacéutica de prueba 3 modificada para reto con frasco blanco y frasco ámbar.

	Volumen transferido	**Sombra Temp. ambiente**	**Luz solar**	**5° - 10° C**	**30° C**	**60° C**
Frasco blanco	100 mL	X	X	X	X	X
Frasco ámbar	100 mL	X	X	X	X	X

Al transcurrir el periodo de tiempo de 15 días, se observaron las características de las soluciones farmacéuticas contra una recién preparada, no encontrándose variación visual entre ellas.

Para la prueba cromatográfica se aplicaron 10 µl de solución recién preparada y 10 µl de la solución sometida en cada una de las condiciones expresadas en la figura 46 en una placa cromatográfica y se sometió al sistema cromatográfico [(4)].

Figura 46: Cromatograma de la solución farmacéutica de prueba 3 modificada sometida a prueba de compatibilidad con frasco de polipropileno blanco en condiciones indicadas en la figura.

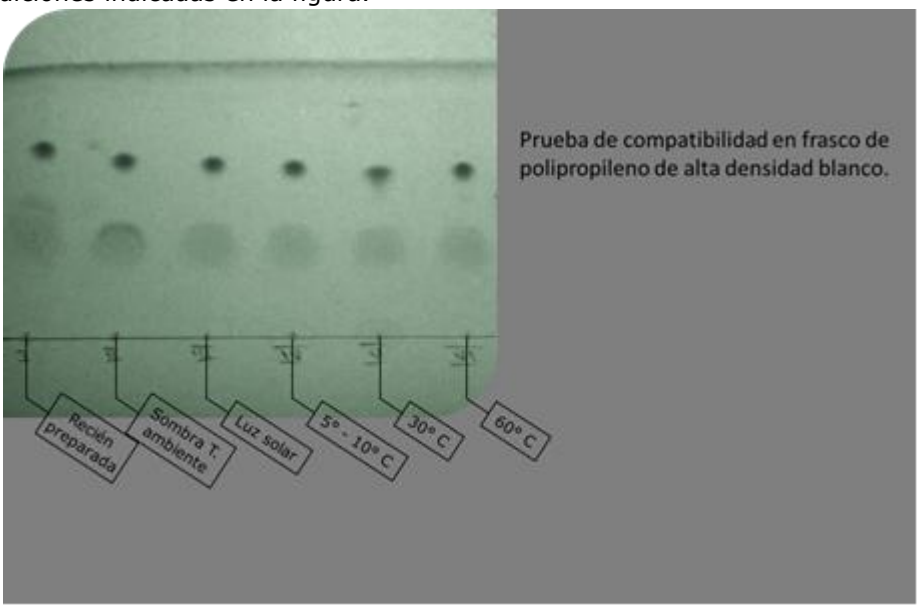
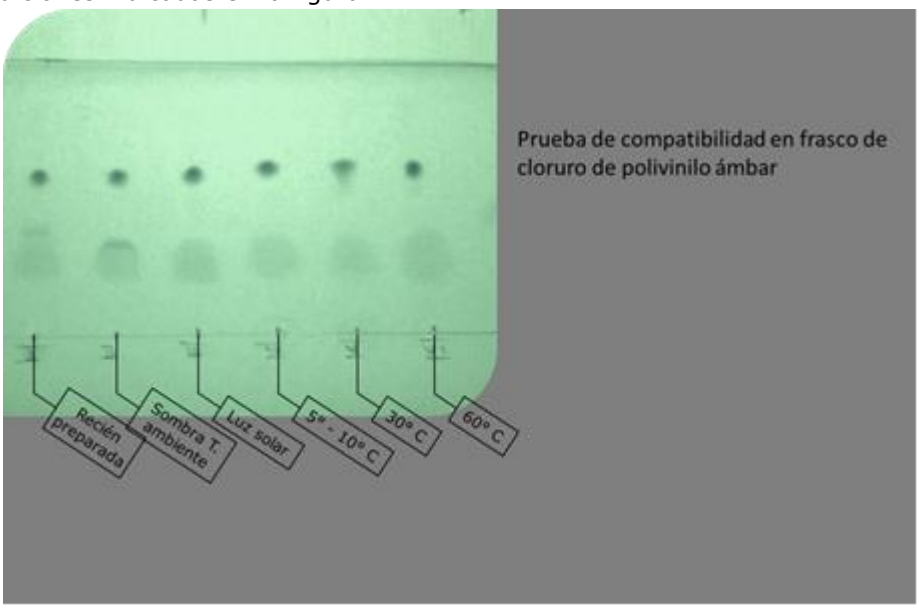


Figura 47: Cromatograma de la solución farmacéutica de prueba 3 modificada sometida aprueba de compatibilidad con frasco de cloruro de polivinilo ámbar en condiciones indicadas en la figura.



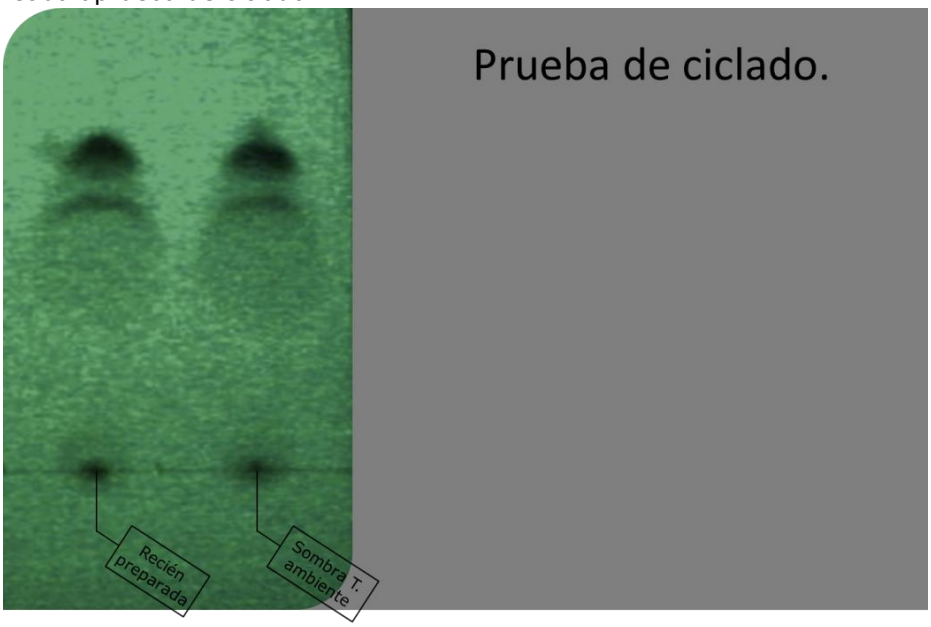
b) A prueba de ciclado: se transfirió una porción de la solución farmacéutica a reservorio de vidrio con tapa el cual se sometió a alternar diariamente temperaturas de 5°C-10°C a 40°C por un periodo de tiempo de 15 días. Al término del periodo de tiempo se revisaron las características de la solución, obteniéndose lo descrito en la fig. 48:

Figura 48: Tabla de características físicas de la solución farmacéutica de prueba 3 modificada sometida a prueba de ciclado

	Inicial	**Ciclado**
Aspecto	Clara sin partículas visibles	Clara sin partículas visibles
Color	Incolora	Incolora
Olor	Muy ligeramente picante a plátano	Muy ligeramente picante a plátano
Sabor	Ligeramente amargo a plátano	Ligeramente amargo a plátano

Para la prueba cromatográfica se aplicaron 10 µl de solución recién preparada y 10 µl de la solución sometida a la prueba de ciclado en una placa cromatográfica y se sometió al sistema cromatográfico [(4)].

Figura 49: Cromatograma de la solución farmacéutica de prueba 3 modificada sometida aprueba de ciclado.



EVALUACIÓN:

El análisis cromatográfico de la solución farmacéutica de prueba 3 modificada sometida a pruebas de compatibilidad con empaque primario y pruebas de ciclado, no reveló alteración alguna en los componentes de la solución, lo que significa que la solución se mantuvo estable durante el reto.

CONCLUSIONES:

f) Las pruebas de compatibilidad para las soluciones individuales de las materias primas, no se detectó alteración alguna entre los cromatogramas de la Condición 1 iniciales contra los cromatogramas finales de Condiciones 2 y 3.

g) En el desarrollo de la formulación, las soluciones farmacéuticas propuestas se prepararon sin ninguna alteración visual, ya que las cantidades de las materias primas se solubilizaron completamente sin necesidad de cambiar condiciones de temperatura o agregar algún tipo de modificador a la fórmula.

h) Los cambios realizados a la propuesta que se eligió como idónea para continuar con el proyecto, favorecieron las características finales de la solución farmacéutica.

i) La interacción entre el empaque primario y la solución farmacéutica elaborada no impactó, lo cual se demostró con las cromatografías compatibilidad solución-empaque primario.

j) La prueba de ciclado no alteró las características (estabilidad) de la solución farmacéutica como se demostró con las cromatografías.

k) Al hacer un análisis de los resultados obtenidos en la realización del proyecto, la solución farmacéutica elaborada se aprobó al alcanzar los objetivos descritos en el protocolo del mismo

BIBLIOGRAFIA:

1. Lachman L. y Lieberman H. A. y Kanig J. L. (1986) *The theory and practice of industrial pharmacy*, Third edition. Philadelphia: Lea & Febiger
   Chapter 15, P 457

2. Banker G. S. y Rhodes C. T. *Drugs and the pharmaceutical sciences (vol 72) Modern Pharmaceutics,* Third edition revised and expanded. Marcel Dekker Inc.
   Chapter 7, P 213

3. Pharmaceutical Development (august 2009) *ICH Harmonised Tripartite Guideline*
   Q8 (R2), P 3

4. USP 35 NF 30
   P 3893
   P 3583
   <621> General Chapters Thin Layer Chromatography

5. Kibbe A. H. (2000) *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (Third edition) United Kingdom American Pharmaceutical Association and Pharmaceutical Association
   P. 7, 38, 220,340, 442, 450, 471.

6. Merck Research Laboratories (2006) *The Index Merck* Fourteenth Edition
   P 6223

7. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, Décima Edición
   P 100, 101, 1930.

8. Revista Latinoamericana de Hipertensión (2010) *Influencia de dopamina y metoclopramida en variables metabólicas y hemodinámicas de pacientes diabéticos. Volumen 5 No. 3*
   Introducción, P 3

9. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas, PLM en línea
   http://www.facmed.unam.mx/bmnd/dirijo.php?bib_vv=6
   Metoclopramida

10. Niazi S. K. (2004) *Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations Liquid Products. CRC Press*
Volume 3, Chapter 5, P 51

11. Wikipedia *Artículo Ciencias Farmacéuticas*
http://es.wikipedia.org/wiki/Ciencias_farmac%C3%A9uticas

12. Diario Oficial de la Federación (10 jun 2011) *Ley General de Salud*
http://www.normateca.gob.mx/Archivos/50_D_2779_19-08-2011.pdf
P 67

13. Gennaro A. R. (Octubre 1991) *Remington 2 Farmacia (*17ª edición 4ª reimpresión). Editorial Médica Panamericana
Chapter 76, 81, P 1907

14. A. Ávila, Mar 2013, PNO-DE-35 3ª REVISIÓN