

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA



**FORMULACION MAGISTRAL DE JARABE DE BENZOATO DE SODIO PARA
EL TRATAMIENTO DE LA HIPERAMONEMIA INFANTIL**

**TRABAJO DE GRADUACION PRESENTADO POR
STEFANI ROXANA ROSALES GONZALEZ**

**PARA OPTAR AL GRADO DE
LICENCIADA EN QUIMICA Y FARMACIA**

AGOSTO 2019

SAN SALVADOR, EL SALVADOR, CENTRO AMERICA

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

RECTOR

MAESTRO ROGER ARMANDO ARIAS ALVARADO

SECRETARIO GENERAL

MAESTRO CRISTOBAL HERNAN RIOS BENITEZ

FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA

DECANO

LIC. SALVADOR CASTILLO AREVALO

SECRETARIO

MAE. ROBERTO EDUARDO GARCIA ERAZO

DIRECCION DE PROCESOS DE GRADUACION

DIRECTORA GENERAL

MSc. Cecilia Haydeé Gallardo de Velásquez

TRIBUNAL CALIFICADOR

**ASESORA DE AREA EN: CONTROL DE CALIDAD DE PRODUCTOS
FARMACEUTICOS Y COSMETICOS.**

MSc. Rocío Ruano de Sandoval

Lic. Mercedes Rossana Brito Mendoza (QEPD)

DOCENTE ASESORA:

Licda. Reina Maribel Galdámez

AGRADECIMIENTOS

Agradecer a Dios por darme sabiduría e inteligencia para llevar a cabo cada etapa del presente trabajo de graduación.

A mi docente asesora, Licda. Reina Maribel Galdámez por brindarme los lineamientos necesarios para la realización del presente trabajo, por su compromiso y apoyo.

De manera muy especial agradecer a M.Sc. Enrique Posada Granados por el valioso aporte de sus conocimientos y experiencias en el área de desarrollo farmacéutico, las cuales fueron de gran ayuda en la realización del presente trabajo. Por sus palabras de apoyo, paciencia y orientación durante todo el proceso.

Al Tribunal Calificador y Directora de Procesos de Graduación por su orientación y consejos que enriquecieron cada etapa de este trabajo de graduación.

A los docentes y laboratorista y personas en servicio social de la cátedra de Farmacoquímica y Farmacotecnia de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador, por poner a disposición las instalaciones del Laboratorio de Farmacoquímica y Farmacotecnia para el desarrollo de la presente investigación.

DEDICATORIA

Este triunfo se lo dedico a mis padres José Rosales y Merly de Rosales por su incansable esfuerzo y sacrificio, por su apoyo, amor incondicional durante todo el proceso y sus consejos para poder finalizar esta etapa de mi vida.

A mis hermanas y sobrinos por siempre estar para mí y ser de gran apoyo durante todo el proceso y darme las palabras justas de apoyo cuando las necesité.

A mi familia, quienes son la base de mi esfuerzo, mi ejemplo a seguir. Por compartir alegrías y tristezas y estar siempre a mi lado especialmente durante los malos momentos. Por darme siempre las palabras de aliento necesarias para continuar esta travesía.

Stefani Rosales.

INDICE GENERAL

RESUMEN	
CAPITULO I	
1.0 INTRODUCCION	xxv
CAPITULO II	
2.0 OBJETIVOS	
2.1 Objetivo General	
2.2 Objetivos Especificos	
CAPITULO III	
3.0 MARCO TEORICO	30
3.1 Hiperamonemia Infantil	30
3.1.1 Desordenes hereditarios del ciclo de la urea.	31
3.1.2 Hiperamonemias secundarias a otros desordenes metabólicos hereditarios.	33
3.1.3 Hiperamonemia no hereditarias.	33
3.1.4 Manifestaciones clínicas de la hiperamonemia en niños.	33
3.1.5 Ciclo metabólico del amonio.	34
3.2 Diagnóstico.	36
3.3 Tratamiento de la hiperamonemia.	37
3.4 Medicamento Huérfano.	38
3.5 Forma Farmacéutica.	40
3.5.1 Conceptos básicos para la formulación magistral de solución líquida oral- Jarabe Medicamentoso.	40
3.5.2 Soluciones líquidas orales – Jarabe Medicamentoso.	43

3.5.2.1 Ventajas y desventajas de las soluciones como presentación oral.	43
3.6 Generalidades del Desarrollo Farmacéutico.	45
3.6.1 Etapas del desarrollo farmacéutico.	46
3.7 Diseño de las Formas Farmacéuticas.	46
3.7.1 Vía de administración oral.	47
3.8 Preformulación.	49
3.8.1 Solubilidad.	50
3.8.1.1 Factores que influyen en la solubilidad.	51
3.8.1.2 Solubilidad del disolvente.	52
3.8.1.3 Solubilidad intrínseca.	53
3.8.2 Disolución.	53
3.8.3 Compatibilidad con los excipientes.	54
3.9 Diseño y fabricación de las Formas Farmacéuticas.	54
3.9.1 Preparaciones Magistrales.	54
3.9.2 Criterios de formulación de una Solución Oral.	55
3.9.3 Componentes que se incluyen en la Formulación de Soluciones Orales.	56
3.9.4 Excipientes utilizados en formulaciones de uso oral como los jarabes.	59
3.9.4.1 Correctores organolépticos.	61
3.9.4.2 Otros excipientes utilizados en la formulación de soluciones orales.	64
3.10 Farmacocinética y Dosis Terapéutica en pediatría.	65
3.10.1 Farmacocinética en la población pediátrica.	65
3.10.2 Dosis en pediatría.	66
3.11 Evaluación del preparado farmacéutico para la verificación de la calidad.	67
3.11.1 Controles en proceso en granel.	67

3.11.2	Envase y Sistema de cierre.	72
3.11.3	Etiquetado.	72
3.12	Transferencia de Documentación.	73
3.12.1	Documentos y registros de preparación.	73
CAPITULO IV		
4.0	DISEÑO METODOLOGICO.	75
4.1	Tipo de estudio.	75
4.2	Investigación Bibliográfica.	76
4.3	Investigación de Campo.	76
4.4	Parte Experimental.	76
4.4.1	Perfil del Producto.	76
4.4.2	Determinación de la dosis de Benzoato de Sodio.	77
4.4.3	Preformulación.	79
4.4.4	Determinación de las Propiedades Fisicoquímicas del principio activo de la formulación.	79
4.4.4.1	Determinación de descripción del polvo (Apariencia).	79
4.4.4.2	Determinación de la solubilidad de la sustancia en términos descriptivos (cantidad de disolvente).	80
4.4.4.3	Determinación de la solubilidad (cantidad de soluto) según Constante Dieléctrica.	82
4.4.4.4	Determinación del perfil de solubilidad de la sustancia vs pH del solvente.	83
4.4.4.5	Efecto del parámetro de proceso “Temperatura” en la velocidad de disolución.	83
4.4.5	Formulación.	84
4.4.5.1	Disponibilidad de Recursos.	84

4.4.6 Metodología para la formulación del Jarabe Medicamentoso.	85
4.4.7 Ensayos de Formulación.	85
4.4.8 Propiedades de desempeño fisicoquímicas de la formulación.	86
4.4.9 Selección de la fórmula ideal.	91
4.4.10 Estandarización en peso.	91
4.4.11 Proceso de manufactura.	92
4.4.12 Escalamiento.	93
4.4.13 Empaque Primario.	94
4.4.14 Etiquetado.	94
4.4.15 Documentación de Transferencia.	95
4.4.15.1 Fórmula cuali-cuantitativa.	96
4.4.15.2 Listado de materiales y equipos.	97
4.4.15.3 Lista maestra de materias primas.	97
4.4.15.4 Proceso de manufactura.	97

CAPITULO V

5.0 RESULTADOS Y DISCUSION DE RESULTADOS.	99
5.1 Perfil del Producto.	99
5.1.1 Determinación del Perfil del producto.	99
5.1.2 Determinación de la dosis de Benzoato de Sodio	102
5.2 Preformulación.	108
5.2.1 Preformulación. Etapa de Investigación Bibliográfica.	109
5.2.2 Preformulación. Etapa Experimental.	118
5.2.2.1 Determinación de propiedades fisicoquímicas del principio activo de la formulación.	118
5.2.2.2 Apariencia	118

5.2.2.3	Determinación de la solubilidad de la sustancia en términos descriptivos (cantidad de disolvente).	121
5.2.2.4	Determinación de la solubilidad según constante dieléctrica (cantidad de soluto).	124
5.2.2.5	Determinación del perfil de solubilidad de la sustancia vs pH del disolvente.	127
5.2.2.6	Efecto del parámetro de proceso “Temperatura” en la velocidad de disolución.	133
5.3	Formulación.	135
5.3.1	Disponibilidad de recursos.	135
5.3.2	Metodología para la formulación del Jarabe Medicamentoso.	136
5.3.3	Ensayos de formulación.	136
5.3.3.1	Ensayos 01, 02 y 03.	138
5.3.3.2	Ensayos 04 y 05.	145
5.3.3.3	Ensayos 06 y 07	151
5.3.3.4	Ensayo 08	153
5.3.3.5	Ensayo 09	155
5.3.3.6	Ensayo 10	159
5.4	Selección de la fórmula ideal.	160
5.5	Estandarización de la fórmula en peso.	164
5.5.1	Proceso de estandarización de la fórmula seleccionada.	166
5.6	Escalamiento del Proceso de Fabricación.	170
5.7	Controles en proceso.	175
5.7.1	Evaluación de Atributos de Calidad del Jarabe de Benzoato de Sodio.	175
5.8	Empaque Primario.	177

5.9 Etiquetado.	178
5.10 Documentación de Transferencia.	178
5.10.1 Fórmula Cualitativa	179
5.10.2 Lista de materiales y equipos	180
5.10.3 Lista maestra de materias primas	181
5.10.4 Proceso de manufactura	182
CAPITULO VI	
6.0 CONCLUSIONES.	187
CAPITULO VII	
7.0 RECOMENDACIONES.	190
BIBLIOGRAFIA	
ANEXOS	

INDICE DE CUADROS

Cuadro N°	Pág. N°
1. Signos y síntomas ocasionados por la hiperamonemia.	35
2. Propiedades fisicoquímicas de soluciones líquidas orales.	51
3. Sabores enmascaradores adecuados según distintos sabores.	63

INDICE DE FIGURAS

Figura N°		Pág. N°
1.	Ciclo metabólico del amonio o ciclo de la urea.	37
2.	Estructura química del benzoato de sodio.	58
3.	Clasificación de los tipos de fluidos.	72
4.	Apariencia macroscópica del benzoato de sodio.	121
5.	Apariencia microscópica del benzoato de sodio.	123
6.	Resultados experimentales de la solubilidad del benzoato de sodio en diferentes disolventes.	124
7.	Solubilidad del benzoato de sodio en diferentes disolventes.	125
8.	Solubilidad de benzoato de sodio según constante dieléctrica (ϵ).	128
9.	Solubilidad del benzoato de sodio según constante dieléctrica de diferentes mezclas de disolventes.	129
10.	Estimación de la curva de solubilidad de benzoato de sodio a diferentes pH a partir de programa computarizado.	130
11.	Resultados del perfil de solubilidad del benzoato de sodio vs pH del disolvente para 100 mg de benzoato de sodio.	131
12.	Perfil de solubilidad del benzoato de sodio vs pH del disolvente utilizando 100 mg de benzoato de sodio.	132
13.	Resultados del perfil de solubilidad del benzoato de sodio vs pH del disolvente para 1 g de benzoato de sodio.	134
14.	Perfil de solubilidad del benzoato de sodio vs pH del disolvente utilizando 1 g de benzoato de sodio.	134

15.	Influencia de la temperatura en la velocidad de disolución del benzoato de sodio en agua.	136
16.	Esquema de evaluación de las esencias para las fórmulas 01 y 03.	144
17.	Gráfica polar o radial. Evaluación organoléptica de la fórmula 01.	145
18.	Evaluación organoléptica de la fórmula 01 y 03 con las diferentes esencias frutales y refrescantes.	146
19.	Esquema de evaluación de las esencias para las fórmulas 04 y 05.	150
20.	Gráfica polar o radial. Evaluación organoléptica de la fórmula 04.	151
21.	Evaluación organoléptica de la fórmula 04 y 05 con las diferentes esencias frutales y refrescantes.	153
22.	Esquema de adición de agente clarificante.	158
23.	Proceso de estandarización de la fórmula seleccionada F-10.	171
24.	Determinación de densidad en jarabe de benzoato de sodio a escala piloto.	178
25.	Medición del pH en jarabe de benzoato de sodio a escala piloto.	179
26.	Viscosidad del jarabe de benzoato de sodio, tomada con viscosímetro Brookfiel DV-I prime, spindle S62.	179

INDICE DE TABLAS

Tabla N°		Pág. N°
1.	Volumen de adición de disolventes.	82
2.	Tabla de solubilidades en términos descriptivos.	83
3.	Formulación general de jarabe medicamentoso.	86
4.	Perfil del producto: jarabe de benzoato de sodio.	103
5.	Peso promedio de niños y niñas según edad	105
6.	Cálculos para la determinación de dosis de benzoato de sodio según peso y edad de niños entre 2 y 10 años.	105
7.	Volumen de jarabe a ser administrado según edad y peso de cada niño y niña si el jarabe se encuentra a un porcentaje del 40% (m/v).	107
8.	Cálculos para determinación de dosis de benzoato de sodio en niños de 2 a 10 años, dosis de 250mg/kg/día.	108
9.	Volumen a administrar de jarabe de benzoato de sodio de la concentración del jarabe es 15% (m/v) según edad y peso del paciente.	109
10.	Posología de administración habitual del jarabe de benzoato de sodio para el grupo etario comprendido entre los 2 y 10 años.	110
11.	Propiedades fisicoquímicas del benzoato de sodio.	112
12.	Propiedades fisicoquímicas de la sacarina sódica.	113
13.	Propiedades fisicoquímicas del polisorbato.	114
14.	Propiedades fisicoquímicas de la goma xantán.	115
15.	Propiedades fisicoquímicas de la esencia de menta.	116
16.	Propiedades fisicoquímicas de la esencia de eucalipto.	116
17.	Propiedades fisicoquímicas de la esencia de anís.	117
18.	Propiedades fisicoquímicas de la esencia de naranja.	117

19.	Propiedades fisicoquímicas de la esencia de fresa.	118
20.	Propiedades fisicoquímicas de la esencia de cereza.	118
21.	Propiedades físico-químicas de la esencia de uva.	118
22.	Propiedades fisicoquímicas de color verde hidrosoluble.	119
23.	Propiedades fisicoquímicas del agua purificada.	119
24.	Resultados obtenidos de cantidad de disolvente necesario para solubilizar 0.1 g de benzoato de sodio.	124
25.	Resultados obtenidos de la determinación de la solubilidad según constante dieléctrica.	127
26.	Grado de incorporación del benzoato de sodio de acuerdo al pH del disolvente, para 100 mg de benzoato de sodio.	131
27.	Grado de incorporación del benzoato de sodio de acuerdo al pH del disolvente, para 1 g de benzoato de sodio.	133
28.	Efecto de la temperatura en la velocidad de disolución.	136
29.	Listado de materias primas y proveedor.	138
30.	Fórmula F01-PA40SS02: jarabe de benzoato de sodio 40% (m/v).	141
31.	Características organolépticas y fisicoquímicas de la fórmula 01.	142
32.	Fórmula F02-PA40SS04: jarabe de benzoato de sodio 40% (m/v).	142
33.	Fórmula F03-PA40SS06: jarabe de benzoato de sodio 40% (m/v).	143
34.	Características organolépticas y fisicoquímicas de la fórmula 03.	143
35.	Listado de esencias utilizadas durante los ensayos de las formulaciones.	144
36.	Fórmula F04-PA15SS02: jarabe de benzoato de sodio 15% (m/v).	148

37.	Características organolépticas y fisicoquímicas de la fórmula 04.	148
38.	Fórmula F05-PA15SS06: jarabe de benzoato de sodio 15% (m/v).	149
39.	Características organolépticas y fisicoquímicas de la fórmula 05.	149
40.	Fórmula F06-PA15SS02GX05: jarabe de benzoato de sodio 15% (m/v).	154
41.	Características organolépticas y fisicoquímicas de la fórmula 06.	154
42.	Fórmula F07-PA15SS06GX05: jarabe de benzoato de sodio 15% (m/v).	155
43.	Características organolépticas y fisicoquímicas de la fórmula 07.	155
44.	Fórmula F08-PA15SS02GX02: jarabe de benzoato de sodio 15% (m/v).	156
45.	Características organolépticas y fisicoquímicas de la fórmula 08.	157
46.	Fórmula F09-PA15SS04PS15: jarabe de benzoato de sodio 15% (m/v). Estimación para 100mL a partir de 20mL.	159
47.	Fórmula F09-PA15SS04PS15: jarabe de benzoato de sodio 15% (m/v).	160
48.	Características organolépticas y fisicoquímicas de la fórmula 09.	160
49.	Fórmula F10-PA15SS04CC15: jarabe de benzoato de sodio 15% (m/v).	161
50.	Características organolépticas y fisicoquímicas de la fórmula F10.	162
51.	Formulación. Tabla resumen de formulaciones ensayadas.	164

52.	Estandarización de la fórmula seleccionada F10. Jarabe de benzoato de sodio 15% (m/v).	170
53.	Evaluación de las características organolépticas y fisicoquímicas de la fórmula estandarizada.	171
54.	Material y equipo utilizado a escala pequeña y su equivalencia a escala piloto.	172
55.	Proceso de fabricación de jarabe a escala pequeña y su equivalencia a escala piloto.	173
56.	Comparación de formulaciones a escala pequeña y escala piloto.	176
57.	Características organolépticas y fisicoquímicas del jarabe de benzoato de sodio a escala piloto.	177
58.	Fórmula cuali-cuantitativa para el jarabe de benzoato de sodio.	182
59.	Lista de materiales y equipos utilizados para la fabricación del jarabe de benzoato de sodio a escala piloto.	183
60.	Lista maestra de materias primas para el jarabe de benzoato de sodio.	184

INDICE DE ANEXOS

ANEXO N°.

1. Listado de materiales y equipos. Documentación de transferencia.
2. Gráficos de evaluación nutricional de la Organización Mundial de la Salud (OMS) o por sus siglas en inglés World Health Organization (WHO) del año 2012.
3. Certificados de análisis de materias primas utilizadas para la fabricación del jarabe de benzoato de sodio.
4. Envase de almacenamiento para Jarabe de Benzoato de Sodio
.
5. Diseño de etiqueta de identificación.

ABREVIATURAS.

ADME: Absorción, Distribución, Metabolismo, Excreción.

ARG: Arginasa

ATP: Adenosina Tri-Fosfato

ASL: Liasa de Ácido Arginosuccínico

ASS: Arginosuccinato Sintetasa

BUN: Balance de Nitrógeno Uréico

CE: Comisión Europea

cm³: centímetro cúbico

COMP: Comité de Medicamentos Huérfanos

CPS: Carbamoil Fosfosintetasa

C.S.P: Cantidad suficiente para

DC: Dihidrochalcona

Diana del producto: Designación establecida para el “Perfil del Producto” en el Lineamiento Armonizado Tripartito (ICH)

EMA: Agencia de Medicamentos Europea

EIM: Errores Innatos del Metabolismo

E950: Acesulfame potásico

E951: Aspartame

E952: Ciclamato sódico

E954: Sacarina sódica o cálcica

E957: Traumatina

E959: Neohesperidina DC

g: gramos

HA: Hiperamonemia

ICH: International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use ó por su traducción al español

Conferencia Internacional de Armonización de Requerimientos Técnicos para el Registro de productos farmacéuticos de uso humano.

I+D: Investigación y Desarrollo

Kg: kilogramos

L: litros

MH: Medicamento Huérfano

mg: miligramos

mmol: milimol

mL: mililitro

m/v: masa por volumen

mPa*s: milipascal por segundo

N: Normal

NH₄: amonio

nm: nanómetro

OTC: Ornitina Transcarbamilasa

QTTP: Quality Target Product Profile (Perfil de calidad del producto diana)

Q8 (R2): Designación para el Anexo de Desarrollo Farmacéutico de la ICH. (ICH-Q8 (R2)).

RTCA: Reglamento Técnico Centroamericano

UE: Unión Europea

°C: Grados Celsius

RESUMEN

La investigación de desarrolló con el objetivo de formular magistralmente un jarabe de Benzoato de Sodio para el tratamiento de la Hiperamonemia infantil. Al no encontrar formas farmacéuticas de Benzoato de Sodio para tratar la hiperamonemia, se hizo necesaria la formulación de un jarabe para ser administrado a niños entre 2 y 10 años de edad.

La formulación del jarabe de Benzoato de Sodio inició con el diseño del Perfil del Producto, el cual forma la base de la calidad por diseño. Se tomaron en cuenta la forma farmacéutica y las consideraciones del Lineamiento Armonizado Tripartito - Desarrollo Farmacéutico ICH - Q8 (R2). Se determinó además, la dosis de Benzoato de Sodio, haciendo uso de las tablas de evaluación nutricional de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

En la preformulación, se realizó la investigación bibliográfica de las propiedades fisicoquímicas del Benzoato de Sodio y su evaluación de forma experimental.

Las formulaciones se realizaron mediante un diseño semi-matricial en el cual se abordaron los atributos sabor, viscosidad, traslucidez y color. Para lograr el sabor, fue necesario el uso de esencias. Se seleccionó la fórmula que cumpliera con el Perfil del Producto y se estandarizó dicha fórmula para el escalamiento. Luego se realizó la documentación de transferencia.

La parte experimental se realizó en el Laboratorio de Farmacoquímica y Farmacotecnia de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador, en el período comprendido desde Septiembre de 2018 hasta julio de 2019. Con el desarrollo farmacéutico se formuló un jarabe de benzoato de sodio, solventando con ello la necesidad de una forma farmacéutica adecuada y de sabor agradable. Se recomienda realizar un estudio de la estabilidad del jarabe, para determinar su vida útil, desarrollar y validar una metodología que permita cuantificar las impurezas y la calidad microbiológica del jarabe.

CAPITULO I
INTRODUCCION

1.0 INTRODUCCION

Los denominados Errores Innatos del Metabolismo (EIM), presentan como característica común la deficiencia de enzimas y transportadores involucrados en el ciclo de la urea, concentraciones de amonio elevados en sangre y un cuadro clínico similar. Entre los EIM, se encuentra la Hiperamonemia, en la cual, los niveles de amonio en sangre están por encima de los 100 mol/L. La elevación aguda de amonio constituye una grave urgencia pediátrica que si no se trata apropiadamente causa alta mortalidad, esta enfermedad afecta a un muy pequeño porcentaje de la población, especialmente niños.

En El Salvador, a pesar de tener baja incidencia, se registran casos de hiperamonemia, para su tratamiento se administra benzoato de sodio.

Lastimosamente en el país, las empresas farmacéuticas no se hacen partícipes en la formulación y comercialización de medicamentos huérfanos, denominados así por afectar a un muy pequeño porcentaje de la población, por lo que no se cuenta con medicamentos de benzoato de sodio para tratar este padecimiento a nivel nacional.

La carencia de un medicamento para el tratamiento de la hiperamonemia infantil hace necesaria la formulación de una forma farmacéutica ideal para niños. Es por ello que la presente investigación se realizó con el objetivo de formular magistralmente un jarabe de benzoato de sodio para el tratamiento de la hiperamonemia infantil; para lograrlo se llevaron a cabo una serie de etapas que se incluyen en el desarrollo farmacéutico, en primer lugar, el diseño del perfil del producto, en él se definieron los atributos o características que idealmente tendría el producto final, tomando en cuenta las características propias de la forma farmacéutica. El perfil del producto se basa en los lineamientos de la ICH Harmonised Tripartite Guideline- Pharmaceutical Development Q8 (R2) o

Lineamiento Armonizado Tripartito-Desarrollo Farmacéutico Q8 (R2), el cual proporciona los elementos que se incluyen dentro del perfil del producto.

Para poder formular el jarabe se tomó en cuenta un previo estudio de las propiedades fisicoquímicas del benzoato de sodio, el cual se desempeña como principio activo dentro de la formulación, para ello se realizaron una serie de experimentos de preformulación en los que se evaluaron las propiedades fisicoquímicas del benzoato de sodio de forma experimental, posterior a ello, se realizaron ensayos de formulación del jarabe a fin de seleccionar una formulación que cumpliera con los atributos establecidos previamente en el “perfil del producto”, los ensayos se realizaron a pequeña escala, siguiendo una diseño semi-matricial en el que se abordaron las características sabor, viscosidad, traslucidez y color, y para cada fórmula se evaluaron los parámetros de desempeño y físicos y así calificar cuál de ellas se aproximaba más al “perfil del producto”. Una vez seleccionada la fórmula se realizó el escalamiento a fin de obtener un lote piloto.

El proceso de desarrollo farmacéutico del jarabe de Benzoato de Sodio inició en septiembre de 2018 y culminó en julio de 2019, en las instalaciones del Laboratorio de Farmacoquímica y Farmacotecnia del departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador.

Con el desarrollo farmacéutico se logró formular un jarabe de benzoato de sodio que cumplió con las especificaciones establecidas en el perfil del producto, solventando con ello la necesidad de una forma farmacéutica adecuada y de sabor agradable. Se recomienda realizar un estudio posterior de estabilidad del jarabe, para determinar la vida útil del preparado, desarrollar y validar una metodología que permita cuantificar las impurezas y la calidad microbiológica del jarabe.

CAPITULO II
OBJETIVOS

2.0 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL

Formular magistralmente un jarabe de benzoato de sodio para el tratamiento de la hiperamonemia infantil.

2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 2.2.1 Diseñar el “Perfil del Producto” con los atributos propios de la forma farmacéutica Jarabe.
- 2.2.2 Establecer documental y experimentalmente las propiedades fisicoquímicas de la preformulación de un jarabe, utilizando el Benzoato de Sodio como principio activo.
- 2.2.3 Realizar ensayos de formulación de Jarabe de Benzoato de Sodio como principio activo, a fin de seleccionar una formulación que cumpla con los atributos del “Perfil del Producto”.
- 2.2.4 Elaborar la documentación de transferencia de Jarabe de Benzoato de Sodio.

CAPITULO III
MARCO TEORICO

3.0 MARCO TEORICO

3.1 HIPERAMONEMIA INFANTIL

Síndrome de hiperamonemia congénita es un nombre genérico, que se engloba en una serie de errores congénitos del metabolismo o los denominados Errores Innatos del Metabolismo (EIM) que presentan como característica común concentraciones de amonio elevados en sangre y un cuadro clínico similar. Fue descrito por primera vez en 1962 por Russel y colaboradores. ⁽⁷⁾

Los EIM son producidos por una mutación genética que origina cambios estructurales o funcionales en proteínas codificadas por el gen implicado. Dicha mutación puede causar un déficit enzimático que conlleve acumulación del sustrato, producción de metabolitos anormales y reducción del producto. Otras veces, la proteína implicada se encarga del transporte transmembrana y se da un déficit de la sustancia que debería ser transportada. Por último, el cambio estructural de la proteína puede conllevar un aumento de la actividad enzimática y un exceso de producto.

Las mutaciones pueden surgir de novo o ser heredadas de los padres, en cuyo caso la herencia puede ser de cualquier tipo: autosómica dominante, autosómica recesiva, ligada al sexo y mitocondrial.

Aunque de forma individual son enfermedades raras, en conjunto, los EIM son frecuentes (aproximadamente 1/500 de los recién nacidos vivos). ⁽¹⁴⁾

La hiperamonemia es la acumulación de amonio (NH_4) en la sangre, debido a un desequilibrio entre su producción y su eliminación. El amonio es una fuente importante de nitrógeno para la síntesis de aminoácidos y es necesario para el

normal balance ácido-base. Cuando las concentraciones de amonio son elevadas se convierte en un compuesto tóxico. ^(3,5)

La concentración sanguínea normal de amonio oscila entre 50 y 80 mol/L. Se presenta hiperamonemia cuando el amonio está por arriba de 100 mol/L. Con cifras cercanas a 200 mol/L ya aparecen alteraciones neurológicas, y con cifras de más de 500 mol/L puede sobrevenir coma y terminar en muerte cerebral. Su toxicidad se limita casi exclusivamente al sistema nervioso central; el exceso de amonio causa trastornos importantes en el cerebro, entre los que destacan el daño en la barrera hematoencefálica, el aumento de aminoácidos aromáticos neutros (falsos neurotransmisores), la disminución del consumo de glucosa cerebral, el flujo elevado de serotonina, la alteración de la función lisosomal, el daño oxidativo y el edema cerebral.

Debido a esto, la elevación aguda de amonio constituye una grave urgencia pediátrica que, si no se trata apropiadamente, causa alta mortalidad. Por otro lado, la elevación crónica de amonio conduce a daño cerebral irreversible. ⁽³⁾

3.1.1 Desordenes hereditarios del ciclo de la urea. ^(13,18)

Las enzimas limitantes del ciclo de la urea son:

1. Carbamoil fosfato sintetasa (CPS)
2. Ornitina tranascarbamilasa (OTC)
3. Argininosuccinato sintetasa (ASS)
4. Liasa de ácido argininosuccínico (ASL)
5. Arginasa (ARG)

El déficit de cada una de estas enzimas limitantes provoca un desorden hereditario en el ciclo de la urea, a continuación de detalla cómo ocurre cada uno de los desórdenes. ⁽¹²⁾

Carbamoil fosfato sintetasa I (CPS I) es la primera enzima del ciclo de la urea, la cual forma carbamoil fosfato, a partir del amonio y iones bicarbonato con energía proveniente de dos moléculas de ATP. Esta reacción es esencialmente irreversible y es el paso limitante del ciclo de la urea. Esta enzima usa iones magnesio como cofactor y es dependiente de N-acetilglutamato como activador alostérico. Está localizada en la mitocondria del hígado y puede constituir tanto como el 25% de la proteína de este organelo. El déficit de esta enzima es conocido como *Hiperamonemia congénita tipo I*.

La ornitina transcarbamilasa (OTC) es la segunda enzima del ciclo, transfiriendo el grupo carbamoil fosfato a la ornitina, produciendo citrulina. Esta reacción tiene lugar en la mitocondria, por lo que la ornitina, que se produce en el citosol, debe entrar a la mitocondria a través de un sistema de transporte específico. Igualmente, dado que el ciclo de la urea ocurre en el citosol, la citrulina debe ser exportada de la mitocondria. El déficit de esta enzima es conocido como *Hiperamonemia congénita tipo II*.

El segundo átomo de nitrógeno de la urea se introduce a la tercera reacción del ciclo cuando un grupo uréico de la citrulina se condensa con el grupo amino del aspartato por acción de la argininosuccinato sintetasa (AS), el déficit de esta enzima se denomina *Citrulinemia*.

La vía metabólica prosigue con la enzima *arginosuccinato liasa (AL)*, cuya acción lleva a la producción de fumarato y arginina. El déficit de esta enzima recibe el nombre de *acidemia arginosuccinica*. El último paso del ciclo de la urea conduce a la ruptura de la arginina en urea y ornitina por acción de la enzima arginasa, conociéndose este déficit como *argininemia*.

3.1.2 Hiperamonemias secundarias a otros desordenes metabólicos hereditarios. ⁽¹²⁾

- Acidemias orgánicas
- Alteraciones del metabolismo de los aminoácidos ramificados
- Defectos del metabolismo de la cobalamina
- Deficiencias de la biotinidasa y holocarboxilasa sintetasa
- Deficiencia de piruvato carboxilasa
- Deficiencia de piruvato deshidrogenasa
- Aciduria piroglutámica
- Deficiencia de la beta-oxidación de los ácidos grasos.

3.1.3 Hiperamonemia no hereditarias.

- Síndrome de Reye (daño cerebral súbito y problemas con la actividad hepática)
- Administración de agentes químicos como: valproato, hipoglicina y ácido 4-pantenóico
- Suministro de arginina insuficiente (malnutrición)
- Derivaciones hepáticas (malformaciones, cirrosis)
- Insuficiencia hepática (infección, intoxicación)

3.1.4 Manifestaciones clínicas de la hiperamonemia en niños.

En el caso de los EIM, la edad de aparición y la severidad de la hiperamonemia dependen del efecto enzimático subyacente. En general, los casos más graves y de inicio más temprano se relacionan con actividades muy bajas o prácticamente nulas. (Ver Cuadro N° 1). ⁽³⁾

Cuando la hiperamonemia se debe a un defecto enzimático del ciclo de la urea, el balance de nitrógeno uréico (BUN) suele estar bajo y los pacientes

desarrollan alcalosis respiratoria. Si la hiperamonemia se debe a acidemias orgánicas o a trastornos mitocondriales o de la oxidación de ácidos grasos, se produce acidosis metabólica con cetonas elevadas.

Cuadro N° 1. Signos y síntomas ocasionados por la hiperamonemia.

Hiperamonemia leve 100-200 mol/L	Hiperamonemia moderada 200-400 mol/L	Hiperamonemia severa >400 mol/L
Rechazo al alimento	Rechazo al alimento	Rechazo al alimento
Vómito	Vómito	Vómito
Somnolencia	Somnolencia	Somnolencia
Obnubilación	Obnubilación	Obnubilación
Mareo	Mareo	Mareo
Irritabilidad	Irritabilidad	Irritabilidad
Reacción lenta al estímulo (verbal)	Reacción al estímulo físico	Convulsiones
	Confusión mental	Letargia
		Apnea
		Reacción solo al dolor
		Coma

3.1.5 Ciclo metabólico del amonio.

El amonio se produce en diversos tejidos del cuerpo, como el músculo estriado, los riñones y el cerebro; sin embargo, la mayor parte proviene de la degradación de los aminoácidos y otras sustancias nitrogenadas en el tubo digestivo. Es producto del metabolismo de las proteínas y sintetizado en el túbulo renal proximal a partir de la glutamina, pasa al torrente sanguíneo para ser degradado en el hígado a través del ciclo de la urea, se filtra en los riñones y se excreta por la orina. La correcta biosíntesis de urea es necesaria, la deficiencia de una de las enzimas de la ureagénesis o el fallo de transporte de sus metabolitos, implica la síntesis inadecuada de urea y la acumulación de amonio en todas las células del organismo. ^(3,5)

El ciclo de la urea es el principal mecanismo de detoxificación del amonio; se lleva a cabo en el hígado y da lugar a la formación de urea, compuesto neutro que se transporta desde la sangre hacia los riñones para su excreción en la orina. ⁽³⁾

A nivel renal el amonio se sintetiza en el túbulo proximal a partir de la glutamina y posteriormente se concentra en el intersticio medular de donde es liberado a la circulación sistémica o es utilizado para facilitar la excreción de protones. La síntesis renal es un proceso dinámico dependiente del pH y del aporte de nitrógeno, el cual se incrementa de manera significativa en la hemorragia de tubo digestivo, crisis convulsivas y ejercicio intenso. ⁽⁶⁾

El ciclo de la urea se inicia en el interior de las mitocondrias de los hepatocitos y tiene las siguientes rutas metabólicas:

1. El primer grupo amino que ingresa al ciclo proviene del amoníaco libre intramitocondrial. El amoníaco sintetizado en las mitocondrias se utiliza junto con el bicarbonato (producto de la respiración celular), para producir carbamoil-fosfato. Reacción dependiente del ATP y catalizada por la carbamoil-fosfato-sintetasa I.
2. El carbamoil-fosfato cede su grupo carbamilo a la ornitina, para formar citrulina y liberar fósforo. Reacción catalizada por la ornitina transcarbamilasa. La citrulina se libera al citoplasma.
3. El segundo grupo amino procedente del aspartato (producido en la mitocondria por transaminación y posteriormente exportado al citosol) se condensa con la citrulina para formar argininosuccinato. Reacción catalizada por la argininosuccinato sintetasa citoplasmática. Enzima que requiere ATP y produce como intermediario de la reacción citrulil-AMP.
4. El argininosuccinato se hidroliza por la argininosuccinato liasa, para formar arginina libre y fumarato.

5. El fumarato ingresa en el ciclo de Krebs y la arginina libre se hidroliza en el citoplasma por la arginasa citoplasmática para formar urea y ornitina.
6. La ornitina puede ser transportada a la mitocondria para iniciar otra vuelta del ciclo de la urea.

El ciclo de la urea reúne dos grupos amino y un bicarbonato para formar una molécula de urea. (Ver Figura N° 1)

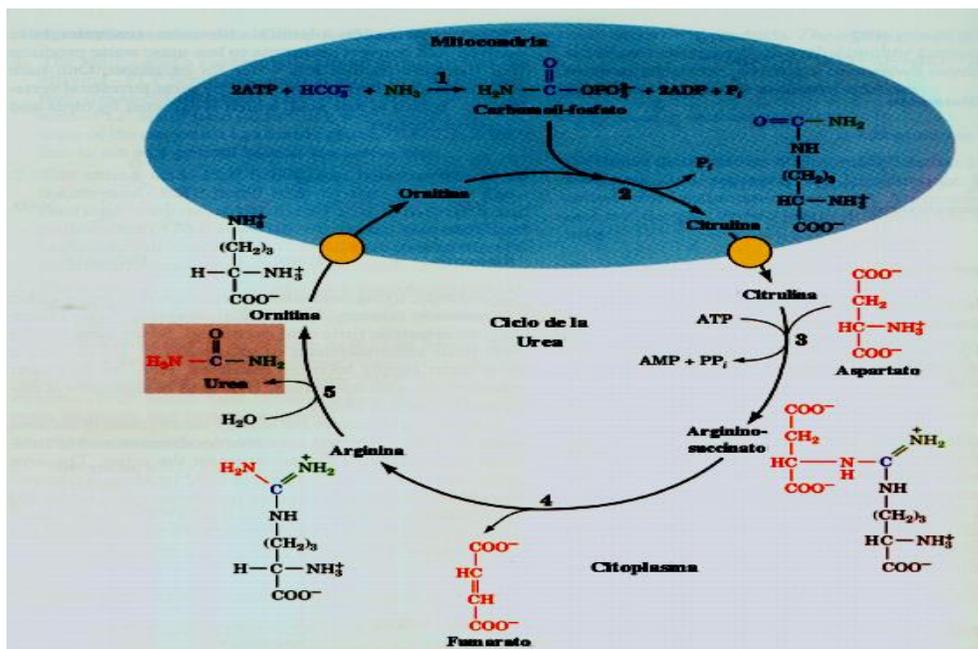


Figura N° 1. Ciclo metabólico del amonio o ciclo de la urea.

3.2 Diagnóstico. ⁽⁶⁾

La evolución inicial de los pacientes en quienes se sospecha hiperamonemia consiste en la determinación sérica de amonio. Una vez confirmado que existe

hiperamonemia, deberán realizarse estudios para determinar su etiología, entre los que se encuentran:

1. Pruebas de funcionamiento hepático
2. Pruebas de coagulación
3. Ultrasonido hepático
4. Tomografía axial computada de abdomen

Si con estos estudios no fuese suficiente para determinar la etiología, deberán sospecharse errores innatos del metabolismo y para ello deberán realizarse las siguientes determinaciones en suero y orina:

1. Citrulina
2. Glutamina
3. Ácido arginosuccínico

3.3 Tratamiento de la hiperamonemia. ⁽³⁾

El tratamiento crónico para mantener los niveles normales de amonio, consiste en el establecimiento de un régimen nutricional donde la ingesta de proteínas naturales de valor biológico será entre 0.7 y 1.5 g/kg/día (leche humana, fórmulas infantiles, etc.). En las variantes más graves puede ser difícil conseguir un buen control metabólico y una nutrición satisfactoria únicamente con la restricción de las proteínas, por lo que se recurre a la administración farmacológica de Benzoato de Sodio o Fenilbutirato sódico.

BENZOATO DE SODIO

Mecanismo de acción: provee una vía alterna de excreción renal del amonio. El benzoato de sodio es una sal que se conjuga con la glicina y forma hipurato que se excreta por la orina, capturando un mol de nitrógeno por cada mol de benzoato administrado.

Administración: la dosis habitual es de 250 a 300 mg/kg/día; en situaciones agudas puede darse hasta 500 mg/kg/día. Se dosifica de preferencia cada seis horas, incluso hasta cada cuatro horas, en pacientes graves, o bien puede administrarse en infusión continua.

Para la vía oral hay que administrarlo en una dilución 1:10 (1 gramo de polvo en 10 mililitros de agua). Por su alto contenido de sodio (160mg en 10g de polvo de benzoato), el paciente debe recibir un aporte abundante de líquidos, y de ser necesario, se debe monitorizar el sodio sérico.

Contraindicaciones: hipertensión arterial grave o no controlada, estados hiperosmolares, falla cardíaca o renal.

Efectos adversos: vómito, hipernatremia y acidosis metabólica entre otras. La excreción de hipurato aumenta la pérdida urinaria de potasio lo que puede causar hipokalemia. Se debe usar con precaución en neonatos ya que desplaza la bilirrubina de la albúmina y en pacientes con síndrome de Reye, acidemia propiónica y acidemia metilmalónica. La administración crónica puede producir gastritis. Los niveles tóxicos son >2 mmol/L.

Interacciones: el haloperidol, el ácido valpróico y los corticosteroides pueden incrementar al amonio sérico y disminuyen la eficacia del benzoato. El probenecid disminuye su excreción renal. Se precipita al mezclarse con soluciones ácidas.

3.4 Medicamento Huérfano.

Las definiciones oficiales de medicamento huérfano (MH) se relacionan exclusivamente con las enfermedades raras. El adjetivo “raras” hace referencia a que afectan a un porcentaje muy pequeño de la población, es decir, pocos pacientes.

En definiciones no oficiales aparecen como “Drogas Huérfanas” y “Medicamentos Huérfanos”, respectivamente, aquellos principios activos o medicamentos de elevado interés terapéutico (que puedan satisfacer necesidades de salud), con nulo o muy escaso interés comercial por parte de los laboratorios productores, por lo que no son comercializados.⁽⁸⁾

Las enfermedades raras, son definidas por el Comité de Medicamentos Huérfanos (COMP) de la Agencia de Medicamentos Europea (EMA), como enfermedades potencialmente mortales o crónicas (enfermedades de larga duración que tiene una repercusión en la vida diaria). Afectan a no más de 5 de cada 10,000 personas en la Unión Europea (UE); el 80% de las enfermedades raras se caracterizan por mecanismos degenerativos o proliferativos. La causa más común suele ser genética. ⁽¹⁾

En síntesis, ante la necesidad de un medicamento para atender el problema de salud de un paciente, se pueden dar las siguientes circunstancias por las cuales el mismo no esté disponible:

- a) Porque no se conoce un principio activo efectivo y por ende no se ha desarrollado un medicamento.
- b) El principio activo se conoce, pero las actividades de Investigación y Desarrollo (I+D) del medicamento aún se encuentran en proceso o no se han iniciado.
- c) El medicamento ha sido desarrollado, pero no es producido ni comercializado localmente, no está aprobado para la indicación en la cual se necesita/ utiliza en la práctica clínica o no existe en la forma farmacéutica o en la dosificación adecuada para el paciente. ⁽⁸⁾

Generalmente los medicamentos huérfanos siguen la misma ruta reguladora para su desarrollo que cualquier otro medicamento. El COMP, de la EMA, es el responsable de adoptar la designación del medicamento huérfano, que

posteriormente confirma la Comisión Europea (CE), antes de conceder la autorización de comercialización.

Una solicitud de designación de medicamento huérfano (que es gratuita) se puede presentar en cualquier fase del desarrollo del medicamento. No obstante, la solicitud de designación de medicamento huérfano se debe realizar antes de presentar una solicitud de autorización de comercialización a la EMA. ⁽¹⁾

Para poder presentar una solicitud de designación de medicamento huérfano, un medicamento debe cumplir los requisitos siguientes:

- El uso previsto debe ser el tratamiento, la prevención o el diagnóstico de una enfermedad potencialmente mortal o debilitante de forma crónica.
- La prevalencia de la enfermedad no debe ser superior a 5 de cada 10,000 personas o debe ser improbable que la comercialización del medicamento genere suficientes ingresos para justificar la inversión necesaria para el desarrollo.
- No existe ningún método satisfactorio de diagnóstico, prevención o tratamiento de la enfermedad o, en caso de existir un método, el medicamento supondrá un beneficio considerable para los pacientes afectados. ⁽⁸⁾

3.5 Forma Farmacéutica.

3.5.1 Conceptos básicos para la formulación magistral de solución

líquida oral- Jarabe Medicamentoso. ⁽¹¹⁾

- **Excipiente:** Toda sustancia que acompaña al principio activo en una preparación farmacéutica, para garantizar que ésta presente las propiedades físicas y biofarmacéuticas requeridas por su diseño.

- La Real Farmacopea Española define el término excipiente como cualquier componente, distinto al principio o principios activos, presentes en un medicamento o utilizados para su fabricación. La función del excipiente es servir como soporte (vehículo o base) o como componente del soporte del principio o principios activos contribuyendo así a propiedades como estabilidad, perfil biofarmacéutico, aspecto y aceptación por el paciente, y para facilitar su fabricación. En general en una especialidad farmacéutica se utiliza más de un excipiente.

- **Forma farmacéutica:** La disposición a la que se adaptan los principios activos y excipientes para constituir un medicamento.

- **Farmacía galénica:** Hace referencia al conjunto de conocimientos necesarios para la formulación, control y elaboración de una forma farmacéutica que garantice la seguridad y eficacia terapéutica para la que fue concebida.

- **Fórmula magistral:** Se denomina fórmula magistral al medicamento individualizado destinado a un paciente en concreto, preparado por un farmacéutico, o bajo su dirección, para complementar expresamente una prescripción facultativa detallada de los principios activos que incluye, según las normas de correcta elaboración y control de calidad establecidas al efecto, dispensado en oficina de farmacia o servicio farmacéutico y con la debida información al usuario.

- **Medicamento huérfano:** Un medicamento huérfano es un medicamento desarrollado específicamente para el tratamiento de una enfermedad rara (“enfermedad huérfana”).

- **Preparado oficial:** Se denomina preparado oficial aquel medicamento elaborado según las normas de correcta elaboración y control de calidad establecidas al efecto y garantizado por un farmacéutico o bajo su dirección, dispensado en oficina de farmacia o servicio farmacéutico, enumerado y descrito por el Formulario Nacional, destinado a su entrega directa a los enfermos a los que abastece dicha farmacia o servicio farmacéutico.

- **Preparaciones magistrales:** Las preparaciones magistrales involucran la preparación, mezclado, ensamblaje, envasado y etiquetado de un fármaco o dispositivo de acuerdo con la prescripción de una orden médica por parte de un profesional matriculado, basado en la relación que existe entre el profesional que solicita la receta, el paciente, el farmacéutico y el preparador en el curso de una práctica profesional. ⁽¹³⁾

- **Principio activo:** Se define como tal cualquier sustancia o mezcla de sustancias destinadas a ser utilizadas en la fabricación de medicamentos y que tienen por finalidad proporcionar actividad farmacológica u otro efecto directo en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento o prevención de enfermedades o para afectar a la estructura y función del cuerpo. ⁽¹⁰⁾

- La Real Farmacopea Española define el principio activo como cualquier componente de un medicamento destinado a proporcionar una actividad farmacológica u otro efecto directo en la diagnóstico, tratamiento o prevención de enfermedades, o a actuar sobre la estructura o función de un organismo humano o animal por medios farmacológicos. Un medicamento puede tener más de un principio activo. Términos equivalentes: ingrediente activo, sustancia farmacéutica, sustancia medicinal.

3.5.2 Soluciones líquidas orales – Jarabe Medicamentoso.

Las preparaciones líquidas para uso oral son soluciones, emulsiones o suspensiones que contienen uno o más principios activos en un vehículo apropiado y que están destinadas a ser ingeridas sin diluir o previa dilución. ⁽¹¹⁾

A su vez las soluciones orales se pueden dividir, según criterios biofarmacéuticos, en:

1. Soluciones orales para ingestión.

- a) Soluciones de ingestión oral
- b) Jarabes
- c) Elíxires

2. Soluciones orales de uso tópico en la cavidad bucal.

Se definen a los jarabes como soluciones concentradas de azúcares, como sacarosa, en agua o en otro líquido acuoso. Si se utiliza agua purificada solamente para preparar la solución de sacarosa, la preparación se conoce con los nombres *de jarabe* o *jarabe simple*.

Los jarabes pueden agruparse en *medicamentosos* y *no medicamentosos*, esto es que se sirvan de vehículos de soluciones o suspensiones extemporáneas, bases de preparación de jarabes medicamentosos o bien correctores organolépticos de otros preparados.

3.5.2.1 Ventajas y desventajas de las soluciones como presentación oral.

Ventajas:

- Los líquidos son más fáciles de tragar que los sólidos, y, por tanto, resultan particularmente aceptables para el uso en pediatría y geriatría.

- Un fármaco debe encontrarse habitualmente en solución antes que se pueda absorber. Si se administra en forma de solución el fármaco está inmediatamente disponible para su absorción, por lo que la respuesta terapéutica es más rápida que si se usa una forma posológica oral sólida, que primero debe disgregarse para permitir que el fármaco se disuelva en el líquido gastrointestinal antes de que pueda comenzar la absorción. Aunque el fármaco debiera precipitar en la solución en las condiciones ácidas del estómago, se encontrará en un estado dividido que permite su absorción rápida.
- Una solución es un sistema homogéneo y, por tanto, el fármaco se encontrará uniformemente distribuido por todo el preparado.
- Aunque algunos fármacos o excipientes empleados en su formulación poseen sabores y olores desagradables, el galénico dispone de recursos suficientes en la mayoría de los casos para enmascararlos y lograr que la forma farmacéutica final posea unas adecuadas propiedades organolépticas. Estas propiedades, junto con su facilidad de deglución, hacen que sean unas preparaciones bien aceptadas por la mayoría de los pacientes.
- Fácil ajuste de la dosificación, ya que al tratarse de formas líquidas homogéneas es muy sencillo adecuar la dosis al peso, edad o estado del paciente. Por ello son ampliamente utilizadas en pediatría. ⁽¹⁰⁾

Desventajas:

- Los líquidos ocupan un gran volumen y, por tanto, son incómodos de transportar y almacenar. Además, todo el producto se pierde de forma inmediata e irre recuperable si se rompe el envase.
- El período de validez de una forma posológica líquida es, a menudo, mucho menor que el del correspondiente preparado en forma sólida. No solo es

importante la estabilidad del fármaco, sino también la de los demás excipientes, como aromatizantes, conservantes y colorantes.

- Las soluciones proporcionan también un medio adecuado para el crecimiento de microorganismos y, por tanto, pueden requerir la incorporación de un conservante.
- La mayoría de los preparados líquidos está diseñado de forma que la dosis habitual del fármaco se encuentre en 5 mL de producto, o en un múltiplo de 5. La posología exacta depende de la capacidad que tenga el paciente para usar una cucharilla de 5 mL o un cuentagotas volumétrico.

3.6 Generalidades del Desarrollo Farmacéutico.

El desarrollo farmacéutico es la búsqueda intencionada de conocimientos o de soluciones a problemas que enfrentan las sociedades humanas; de manera específica, se refiere al cuerpo de conocimientos que tiene como propósito el descubrimiento y la producción de medicamentos, insumo esencial para la preservación de la salud, y el desarrollo científico.

Dentro del desarrollo farmacéutico se debe tomar en cuenta aspectos como el perfil del producto, el cual genera las especificaciones que se deben tomar en cuenta a la hora de desarrollar un producto farmacéutico, además de ser un producto eficaz y seguro para el paciente a quien se le administra.

Gracias al desarrollo farmacéutico, continuamente se incorporan diversos productos de la investigación al arsenal terapéutico disponible, curando y aumentando tanto la calidad como la esperanza de vida de millones de personas alrededor del mundo. Los medicamentos huérfanos representan una problemática que el profesional puede resolver a través de sus conocimientos en el área, dando lugar a que el medicamento huérfano tenga una forma farmacéutica adecuada para los pacientes a quienes se les administre.

3.6.1 Etapas del desarrollo farmacéutico.

- Revisión bibliográfica
- Preformulación
- Formulación
- Escalamiento
- Transferencia de tecnología

3.7 Diseño de las Formas Farmacéuticas.

Es raro que los fármacos se administren como sustancias químicas puras; por el contrario, casi siempre se utilizan en forma de preparados farmacéuticos o medicamentos que varían desde soluciones relativamente sencillas a sistemas de liberación complejos conseguidos mediante el uso de los aditivos o excipientes adecuados. Los excipientes desempeñan funciones farmacéuticas variadas y especializadas. Son los aditivos de los preparados farmacéuticos los que, entre otras cosas, solubilizan, suspenden, espesan, conservan, emulsionan y modifican las disoluciones, mejoran la capacidad de compresión o añaden sabor a los fármacos con el fin de obtener distintos preparados o presentaciones. ⁽⁴⁾

El objetivo principal del diseño de las preparaciones es lograr una respuesta terapéutica previsible a un fármaco que forma parte de una formulación y que pueda fabricarse con una calidad reproducible, ya sea a pequeña o a gran escala.

Las formas farmacéuticas pueden diseñarse para ser administradas por vías alternativas, como objeto de conseguir una respuesta terapéutica máxima. Los preparados pueden administrarse por vía oral, en inyección, por inhalación o a través de la piel.

3.7.1 Vía de administración oral. ⁽⁴⁾

La vía oral es la más utilizada para administrar fármacos. Las formas farmacéuticas orales suelen emplearse con el objetivo de lograr efectos sistémicos gracias a la absorción del fármaco a través de los distintos epitelios y mucosas del aparato digestivo. En comparación con otras vías, la oral es la más sencilla, la más cómoda y segura. No obstante, también tiene inconvenientes, tales como el comienzo relativamente lento de la acción, la posibilidad de una absorción irregular y la destrucción de determinados medicamentos por las enzimas y secreciones del aparato digestivo.

Antes que una sustancia farmacológica pueda formularse en una preparación determinada es necesario tomar en consideración muchos factores, que pueden agruparse en tres categorías:

1. Consideraciones biofarmacéuticas, como son los factores que influyen en la absorción del fármaco a través de las distintas vías de administración.
2. Factores relacionados con el fármaco, tales como sus propiedades físicas y químicas.
3. Consideraciones terapéuticas, como son la indicación clínica a tratar y los factores relacionados con el paciente.

1. Aspectos biofarmacéuticos del diseño de las formas farmacéuticas.

Puede considerarse que la biofarmacia es el estudio de la relación entre las ciencias física, química y biológica aplicadas a los fármacos, las formas farmacéuticas y la acción de las sustancias farmacológicas.

Una sustancia farmacológica debe encontrarse en forma de solución para que pueda absorberse a través de las membranas o epitelios de la piel, el aparato digestivo o los pulmones.

En general, los fármacos se absorben por dos vías, mediante difusión pasiva o mediante mecanismos de transporte especializados. En la difusión pasiva, que es la que se cree controla la absorción de la mayoría de los fármacos, el proceso se lleva a cabo gracias al gradiente de concentración elevada a otras de concentración más baja. Se han propuesto varios mecanismos de transporte especializados, entre los que se encuentran, el transporte activo y el facilitado. La solubilidad en los lípidos y el grado de ionización del fármaco en el lugar de la absorción influyen en su velocidad.

Una vez absorbido, el fármaco puede ejercer su efecto terapéutico a nivel local o en el lugar de acción distante del de administración. En este último caso, el fármaco ha de ser transportado en los líquidos orgánicos.

2. Factores relacionados con el fármaco.

Cada tipo de forma farmacéutica requiere un estudio cuidadoso de las propiedades físicas y químicas de las sustancias farmacológicas con el fin de lograr que el producto sea estable y eficaz. Estas propiedades, pueden tener un efecto muy importante sobre la disponibilidad fisiológica y la estabilidad física y química del mismo.

Por tanto, para el diseño y procesamiento de las formas farmacéuticas y para el rendimiento del producto final es importante la valoración cuidadosa de estas propiedades y el conocimiento de los efectos que ejercen las condiciones extremas sobre estos parámetros. Es por ello que se debe abordar el estudio de tales propiedades físicas y químicas, como preformulación.

3. Consideraciones terapéuticas en el diseño de las formas farmacéuticas. ⁽⁴⁾

La naturaleza de la indicación clínica o la enfermedad que se pretende tratar con el fármaco son factores importantes a la hora de seleccionar la forma farmacéutica a preparar. Han de tenerse en cuenta factores como la necesidad de un tratamiento local o sistémico, la duración necesaria de la acción y si el fármaco se utilizara en situaciones de urgencia.

También la edad del paciente es importante para decidir el tipo de forma farmacéutica que debe administrarse. En general, en los lactantes conviene recurrir a las presentaciones líquidas. Los niños pueden tener problemas para deglutir las presentaciones sólidas, por lo que muchos preparados orales se presentan en forma de jarabe o mezclas de sabor agradable, los jarabes por su fácil deglución y sabor agradable representan una de las mejores formas farmacéuticas para la administración a pacientes pediátricos.

3.8 Preformulación. ⁽¹¹⁾

La preformulación implica el estudio de las características fisicoquímicas y biofarmacéuticas, de tal forma que un estudio de preformulación debe considerar estos diversos aspectos. ⁽¹¹⁾

El objetivo de la preformulación es aportar toda la información necesaria para facilitar el desarrollo de nuevos medicamentos y preparados farmacéuticos eficaces y seguros.

Para obtener esta información se evalúan algunas propiedades de las materias primas utilizadas para el desarrollo del medicamento. (Ver Cuadro N° 2)

Cuadro N° 2. Propiedades fisicoquímicas de soluciones líquidas orales.

Propiedades Fisicoquímicas de las soluciones orales.
Solubilidad (Insolubilidad) -Cantidad: Soluto-solvente -Polaridad: Soluto- solvente -pKa-pH - Disolución
Compatibilidad con excipientes

3.8.1 Solubilidad. ⁽⁴⁾

Todos los fármacos, sea cual sea la vía de administración por la que se administren, han de ser al menos algo solubles en el agua para que puedan tener eficacia terapéutica. Así, la absorción de los productos relativamente insolubles puede ser errática o incompleta y, por ello, puede ser preferible utilizar sales u otros derivados químicos más solubles. ⁽⁴⁾

La solubilidad se corresponde con la máxima cantidad de soluto disuelto en una cantidad dada de solvente a una temperatura fija, y en dicho caso se establece que la solución está saturada.

Cuando un exceso de un sólido se pone en contacto con un líquido, las moléculas del primero se retiran de su superficie hasta que se establece el equilibrio entre las moléculas que dejan al sólido y las que vuelven a él. Se dice que la solución resultante está saturada a la temperatura del experimento y el grado en que se disuelve el soluto se llama solubilidad. El grado de solubilidad de diferentes sustancias varía desde cantidades casi imperceptibles hasta cantidades relativamente grandes.

La solubilidad de un fármaco es un parámetro muy importante, puesto que condiciona la velocidad de disolución, la biodisponibilidad y, por consiguiente, la eficacia terapéutica de este. ⁽¹¹⁾

3.8.1.1 Factores que influyen en la solubilidad. ⁽¹¹⁾

1. pH: La mayoría de los compuestos presentan grupos ionizables y suelen presentarse como ácidos o bases débiles que se encuentran parcialmente ionizados, lo cual afecta a la solubilidad. Un parámetro importante para saber el grado de ionización es el pKa:

$$pH = pKa + \log\left(\frac{[A^-]}{[AH]}\right)$$

Por encima del pKa para ácidos y por debajo para las bases, la solubilidad se puede incrementar en un factor de 10 por cada unidad de pH. Además, de forma general, solo las formas no ionizadas son susceptibles de absorción a través de la membrana.

La solubilidad dependerá de la forma no ionizada (independiente del pH del medio) y de la forma ionizada (dependiente del pH del medio), según la siguiente expresión:

$$S = SAH + CA^-$$

Donde S es la solubilidad total, SAH es la solubilidad de la forma no ionizada y CA^- es la concentración de la forma no ionizada.

2. Temperatura: La temperatura de un compuesto puede incrementar la solubilidad de una sustancia, pero también puede disminuirla. Esto es debido a que el proceso de disolución puede ser un proceso endotérmico o exotérmico. En la mayoría de los casos, la disolución es un proceso endotérmico y la solubilidad se incrementa con la temperatura, sin embargo, en algunos casos es un proceso exotérmico y la solubilidad de los solutos disminuirá con el aumento de la temperatura.

3. Efecto del ion común: Se conoce como efecto del ion común al desplazamiento de un equilibrio iónico cuando cambia la concentración de

uno de los iones que están implicados en dicho equilibrio, debido a la presencia en la disolución de una sal que se encuentra disuelta en este.

3.8.1.2 Solubilidad del disolvente. ⁽⁴⁾

La solubilidad es la propiedad física que se estudia para saber si un soluto se puede disolver en un solvente dado. Para que un sólido se disuelva en un líquido es necesario que las fuerzas de atracción que existen entre las partículas del soluto y el solvente se rompan para formar nuevas fuerzas que una a ambos, para ello es preciso conocer el proceso de disolución. En éste se lleva a cabo primero la liberación de una molécula de soluto, para lo que es necesario un aporte energético como puede ser la agitación. La segunda etapa incluye la creación de un hueco en el disolvente para que la molécula de soluto se pueda situar; luego ocurre la entrada de la molécula del soluto al hueco creado en el disolvente, en esta etapa se establecerán los enlaces entre la molécula del soluto y las del disolvente.

La polaridad está relacionada con la constante dieléctrica, cuando se dice que un compuesto es polar, quiere decir que tiene una alta constante dieléctrica. Cuanto mayor sea el valor de la constante dieléctrica, mayor la solubilidad de los compuestos iónicos en el disolvente.

Es posible valorar las polaridades de los disolventes utilizando la constante dieléctrica (ϵ), el parámetro de solubilidad (δ), el equilibrio de superficie de contacto (γ) y el equilibrio hidrofílico lipofílico (EHL). El mejor disolvente para una aplicación determinada es aquel que tiene una polaridad parecida a la del soluto; se obtiene una solubilidad ideal y totalmente compatible cuando $\delta_{\text{disolvente}} = \delta_{\text{solute}}$. Esto se puede confirmar determinando la solubilidad máxima, utilizando el método de contribución de un sustituyente o las necesidades dieléctricas del sistema.

3.8.1.3 Solubilidad intrínseca. ⁽⁴⁾

Un aumento de la solubilidad en ácidos respecto de la solubilidad en agua indica que se trata de una base débil, y un aumento de la solubilidad en álcalis indica que es un ácido débil. En ambos casos se puede calcular una constante de disociación (pK_a) y deben formarse sales. Un aumento en la solubilidad en ácidos o álcalis indica un comportamiento anfotérico o de ion bipolar (zwitterion). En tal caso habrá dos pK_a , uno para los ácidos y otro para las bases. Si no varía la solubilidad, se trata probablemente de una molécula neutra no ionizable y sin un pK_a mensurable, y para modificar la solubilidad habrá que recurrir a disolventes o a la formación de complejos.

3.8.2 Disolución.

La velocidad de disolución indica el tiempo necesario para que una determinada cantidad de un soluto se disuelva en un volumen dado de un solvente determinado en unas condiciones preestablecidas de temperatura y presión.

Factores que afectan la velocidad de disolución:

- Superficie de las partículas del soluto, condicionada por el tamaño de la partícula.
- Espesor de la capa de difusión, condicionado por la agitación.
- Solubilidad del soluto.
- Temperatura.

La forma de la partícula afecta la velocidad de disolución, si se presentan partículas de forma acicular, esta forma influye en el área superficial ya que aumenta y con ello aumentan los fenómenos cinéticos, la velocidad de reacción y la velocidad de disolución.

En general, las partículas de los sólidos presentan un tamaño mayor o igual a 1 μm , cuando el tamaño de las partículas disminuye aumenta con ello el área superficial de las partículas y con ello aumentan los fenómenos cinéticos, es decir, aumenta la velocidad de disolución.

Forma de partícula	→	Área superficial	Fenómenos cinéticos:
Influye		Influye	-Velocidad de reacción
en		en	-Velocidad de disolución

Tamaño de partícula	→	Área superficial	Fenómenos cinéticos:
Influye		Influye	-Velocidad de reacción
en		en	-Velocidad de disolución

3.8.3 Compatibilidad con los excipientes.

El objetivo de los excipientes es facilitar la administración del fármaco y protegerlo de su degradación, promoviendo una adecuada liberación y biodisponibilidad. En términos generales, los excipientes que suelen plantear mayores problemas de incompatibilidad son los conservantes, agentes suspensorios, antioxidantes y colorantes. ⁽¹¹⁾

Para elegir los excipientes más adecuados para la formulación de una forma farmacéutica de un determinado principio activo deben tenerse en cuenta sus compatibilidades fisicoquímicas.

3.9 Diseño y fabricación de las Formas Farmacéuticas.

3.9.1 Preparaciones Magistrales. ⁽¹⁷⁾

La preparación magistral es una parte integral de la práctica farmacéutica y es esencial para brindar atención médica.

La responsabilidad del farmacéutico, denominado “preparador”, es obtener preparaciones magistrales de contenido, calidad y pureza aceptables, debidamente envasadas y etiquetadas, según lo dispuesto por las Buenas Prácticas de Preparación Magistral.

Para ello se deben tomar en cuenta ciertos aspectos de las preparaciones magistrales que conllevarán a una preparación de calidad aceptable para el usuario.

-Equipo: Escoger equipo de preparación que tenga el diseño adecuado y las dimensiones necesarias para los fines previstos. El tipo y las dimensiones del equipo dependen de las cantidades y de las formas farmacéuticas que se preparen.

-Envase primario: Envasar las preparaciones magistrales en envases que cumplan con las normas USP. Utilizar un envase seleccionado según las propiedades físicas y químicas de la preparación magistral.

3.9.2 Criterios de formulación de una Solución Oral.

En la formulación de un preparado líquido oral se han de tener en cuenta los siguientes aspectos generales:

1. La forma farmacéutica final ha de respetar el entorno fisiológico en el que se administra (ejemplo pH)
2. La formulación ha de ser estable, para ello se han de escoger excipientes de adecuada solubilidad y estables en la formulación:
 - a) Excipientes compatibles entre sí y con las sustancias activas.
 - b) Es indispensable asegurar la estabilidad microbiológica (conservantes)

- c) Viscosidad y pH óptimo para lograr la máxima estabilidad de todos los componentes.
3. La formulación no debe interaccionar con el acondicionamiento primario, ni este deberá asegurar que no existan fenómenos de adsorción ni absorción de componentes.
- Además, el envase proporcionará la máxima estabilidad al preparado, por lo que es fundamental su adecuada selección. Las diferencias en calidad, peso, aspecto y precio del envase final hacen que esta sea una de las etapas críticas en el desarrollo de una nueva formulación.
4. Se incorporarán los excipientes necesarios para asegurar una correcta disolución de los componentes.
5. La formulación ha de presentar adecuadas propiedades organolépticas (colorantes, aromatizantes, edulcorantes). Además, la selección de estos ha de guardar armonía, es decir, no podemos seleccionar un sabor chocolate con un color amarillo. ⁽¹¹⁾

3.9.3 Componentes que se incluyen en la Formulación de Soluciones Orales.

Entre los componentes de la formulación se encuentran:

Principio activo: De este dependerá la función farmacológica del medicamento, la dosis del mismo está determinada por estudios anteriores en los cuales se tiene un rango de uso, apto para la administración a niños de 2 años en adelante.

Las propiedades fisicoquímicas con las que cuenta el principio activo son las que guían el proceso de manufactura que se utiliza para la elaboración del producto, ya que estas también nos darán la pauta para determinar el tipo de excipientes que se utilizarán dentro de la formulación del preparado.

Excipientes: La elección de los excipientes requiere un balance entre la eficiencia en tiempo invertido, costo y en el desempeño esperado en el producto.

La importancia de los excipientes está evolucionando desde ser un clásico material inerte, no fabricado exclusivamente para la industria farmacéutica, a tratarse de sustancias más complejas y diseñadas para satisfacer requisitos específicos de una formulación farmacéutica.

Propiedades fisicoquímicas del principio activo. (15,19)

BENZOATO DE SODIO

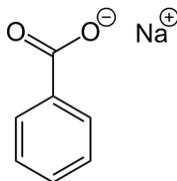


Figura N° 2. Estructura química del benzoato de sodio.

Peso molecular= 144.1

El benzoato de sodio se describe como un polvo blanco granular o cristalino, ligeramente higroscópico. Es inodoro, o con un leve olor a benjuí y tiene un desagradable sabor dulce y salino.

Es moderadamente soluble en etanol al 95% y es fácilmente soluble en agua fría, 1 parte de benzoato de sodio en 1.8 partes de agua y en agua a 100°C presenta una solubilidad de 1 parte de benzoato de sodio en 1.4 partes de agua; presenta un pH de 8.0 en una solución acuosa saturada a 25°C y es relativamente inactivo aproximadamente a un pH 5.

El benzoato de sodio presenta una densidad de 1.497-1.527 g/cm³ a 24°C y un coeficiente de partición de 3-6 en aceite vegetal: agua.

Es incompatible con ácidos, compuestos cuaternarios, gelatina, sales férricas, cálcicas y de metales pesados, incluyendo plata, plomo y mercurio, el ácido valpróico puede interferir con la acción del benzoato de sodio. Antibióticos betalactámicos como el probenecid, disminuyen la excreción renal de los metabolitos del benzoato de sodio.

Es ligeramente higroscópico por lo que debe almacenarse en recipientes herméticamente cerrados, en un lugar fresco, seco y protegido de la luz.

Soluciones de benzoato de sodio se han utilizado, tanto por vía oral como intravenosa para determinar la función hepática.

Además, se emplea como parte del tratamiento de la hiperamonemia debida a anomalías congénitas del ciclo de la urea, la dosis habitual es de 250 a 300 mg/kg/día; en situaciones agudas puede darse hasta 500 o 700 mg/kg/día. Se dosifica de preferencia cada seis horas, incluso hasta cada cuatro horas, en pacientes graves, o bien puede administrarse en infusión continua.

Para la vía oral hay que administrarlo en una dilución 1:10 (1 gramo de polvo en 10 mililitros de agua). Por su alto contenido de sodio (160mg en 10g de polvo de benzoato), el paciente debe recibir un aporte abundante de líquidos, y de ser necesario, se debe monitorizar el sodio sérico.

Se han observado que es efectivo para reducir las concentraciones de glicina plasmática en la hiperglicinemia no cetósica, aunque puede no serlo en la prevención del retraso mental.

El benzoato de sodio es un compuesto metabólicamente activo que disminuye las concentraciones sanguíneas de amonio en pacientes con alteraciones en la síntesis de urea (trastornos enzimáticos del ciclo de la urea). Es capaz de intervenir en reacciones de conjugación que incluyen la acilación de aminoácidos. Realiza la acilación cuando reemplaza a un sustrato endógeno

defectivo en la vía metabólica de formación del amonio, por lo que su acción terapéutica se denomina como un antiamonémico.

Puede causar algunos efectos secundarios como reacciones de hipersensibilidad, con irritación en los ojos, piel y mucosas. También se han dado casos de urticaria de contacto no inmunológica. Administrado por vía oral durante períodos prolongados puede producir irritación gástrica.

Los síntomas de sobredosis son: vómitos e irritabilidad.

Otras reacciones adversas presentadas son náuseas, vómitos, exacerbación de úlceras pépticas, hiperventilación moderada, alcalosis moderada, hipernatremia: edema, insuficiencia cardíaca congestiva.

Precauciones: No debe utilizarse en preparados para niños prematuros, ya que se ha visto que presenta riesgo de acidosis metabólica y kernicterus; administrar con precaución en pacientes ictericos ya que desplaza a la bilirrubina de la albumina. Es ampliamente utilizado en la conservación de alimentos y no posee propiedades carcinogénicas, teratogénicas, ni mutagénicas. ^(15,19)

3.9.4 Excipientes utilizados en formulaciones de uso oral como los jarabes.

Vehículo: El vehículo es el componente mayoritario de la formulación. La farmacopea indica que el vehículo se debe elegir teniendo en cuenta la naturaleza del o los principios activos, y para proporcionar características organolépticas apropiadas para la preparación. ⁽¹¹⁾

El agua es el disolvente más utilizado como vehículo para productos farmacéuticos, debido a su compatibilidad fisiológica y a la ausencia de

toxicidad. Posee una constante dieléctrica alta, lo que es esencial para garantizar la disolución de una amplia variedad de materiales ionizables.

Las sustancias muy ionizadas son fácilmente solubles en agua en un amplio rango de pH y los ácidos y bases débiles se solubilizan de la forma adecuada en sus pH favorables. Aunque este en solución, sigue siendo importante garantizar que la concentración de cualquier material no sea cercana a la de su límite de solubilidad, ya que el producto puede precipitar cuando se enfría o si se produce la evaporación del vehículo. ⁽⁴⁾

Para mejorar la solubilidad acuosa se deben usar uno o varios de los métodos siguientes:

- Cosolvencia: La solubilidad de un electrolito débil o de un compuesto no polar en agua puede mejorarse si se altera la solubilidad del disolvente. Para ello, se puede añadir otro disolvente miscible en agua en el que sea soluble el compuesto. El agua se puede utilizar sola o en conjunto con otros vehículos, originando mezclas biocompatibles, como puede ser el jarabe de sacarosa, el jarabe de sorbitol, etanol, glicerol, propilenglicol o polietilenglicol.
- Control del pH: Hay un gran número de fármacos que son ácidos o bases débiles, y, por tanto, su solubilidad en agua puede verse influida por el pH del sistema. La solubilidad de una base débil puede aumentar si se reduce el pH de la solución, mientras que la solubilidad de un ácido débil mejora cuando aumenta el pH. Al controlar la solubilidad de un fármaco de este modo se debe garantizar que el pH elegido no entra en conflicto con otras características del producto.

- Solubilización: la solubilidad de un fármaco que normalmente es insoluble o poco soluble en agua puede mejorar si se añade un agente tensioactivo.
- Formación de complejos: En algunos casos, es posible hacer que un fármaco poco soluble interaccione con un material soluble para formar un complejo intermolecular soluble.
- Control del tamaño de partículas
- Modificación química. ⁽⁴⁾

3.9.4.1 Correctores organolépticos.

– **Edulcorantes:**

Son un grupo de excipientes que se añaden a la formulación para proporcionarle sabor dulce. Se pueden clasificar según su poder edulcorante en tres grandes grupos:

Bajo poder edulcorante, como la sacarosa, la fructosa o el manitol.

Poder edulcorante medio y alto, como el ciclamato, el Aspartame o la sacarina.

Poder edulcorante muy alto, como la neohesperidina-DH-chalcona o la taumantina. ⁽¹¹⁾

La sacarosa tiene la ventaja de ser incolora, muy soluble en agua, estable en un intervalo de pH de 4-8 y, al aumentar la viscosidad de los preparados líquidos, les dará una textura agradable al paladar. Además, logra enmascarar los sabores de los fármacos salados o amargos y tiene un efecto balsámico sobre las mucosas de la garganta. ⁽⁴⁾

Los edulcorantes artificiales se pueden usar junto a azúcares y alcoholes para mejorar el grado de edulcoración, o por sí solos en formulaciones destinadas a pacientes que deben restringir su ingestión de azúcar. Solo hay unos seis edulcorantes artificiales permitidos para uso oral en la Unión Europea, siendo los más usados entre ellos las sales sódicas o cálcicas de sacarina (E954);

menos usados son aspartame (E951), acesulfame potásico (E950), traumatina (E957), ciclamato sódico (E952) y neohesperidina DC (E959). La principal desventaja de todos los edulcorantes artificiales reside en su tendencia a conferir un regusto amargo o metálico, por lo que se incluyen azúcares en la formulación para enmascarar este efecto.

– **Aromatizantes:**

Los aromatizantes se incorporan para proporcionar un sabor a la formulación, se pueden clasificar según su origen en:

1. Naturales: zumos o concentrados de frutas, extractos o aceites esenciales, hierbas y especias y las fracciones destiladas de estos productos.
2. De síntesis: perfumes y aromatizantes, tienen su origen puramente sintético, a menudo sin que exista su homólogo natural. Tienden a ser más baratos y accesibles y su composición química es más estable que la de los productos naturales. Habitualmente existen como soluciones alcohólicas o acuosas o en forma de polvo.
3. Mezcla de naturales y de síntesis

Algunos sabores son particularmente útiles para enmascarar una o más de las sensaciones básicas del sabor salado, amargo, dulce o ácido. Estos sabores se detectan en los receptores sensoriales que se encuentran distribuidos en varias zonas de la lengua, mientras que los sabores más sutiles se detectan en los receptores olfativos. (Ver Cuadro N° 3)

Cuadro N° 3. Sabores enmascaradores adecuados según distintos sabores.

Sabores enmascaradores adecuados según distintos sabores	
Sabor del producto	Sabor de enmascaramiento adecuado
Salado	Albaricoque, caramelo de leche, regaliz, melocotón, vainilla
Amargo	Anís, chocolate, menta, fruta de la pasión, cerezas silvestres
Dulce	Vainilla, frutas, bayas
Acido	Cítricos, regaliz, frambuesa

– **Colorantes:**

Los colorantes se incluyen en la formulación para conferir homogeneidad al producto, mejorar las propiedades organolépticas, aumentar la estabilidad de activos fotosensibles, diferenciar productos similares o por condicionantes comerciales, pero en ningún caso es ético su uso para enmascarar la estabilidad del producto.

Siempre que sea posible deben seleccionarse colorantes que constituyan una especie química definida y pura, no proporcionen olor ni sabor al producto, que posean una elevada capacidad de coloración y que presenten concordancia con el aromatizante usado.

Los colorantes pueden clasificarse como:

Naturales: carotenoides, clorofila, antocianinas y un grupo variado que incluyen riboflavinas, caramelo y extractos de remolacha.

Aunque tienden a ser más aceptados, pueden presentar los problemas habituales de los productos naturales, es decir, variaciones en su disponibilidad y composición química, estos pueden ocasionar problemas durante la formulación.

Los colorantes sintéticos o alquitrán de hulla: tienden a dar colores brillantes y en general, son más estables que los materiales naturales.

Conservadores:

Los conservadores se incorporan a la formulación para evitar la proliferación microbiana, dado que al ser un sistema acuoso es fácil que crezcan microorganismos, lo que comprometería la calidad microbiológica de la formulación. Por lo general, a estos excipientes se les exige que sean

fisiológicamente atóxicos y compatibles, activos frente a un amplio espectro de microorganismos, estables en solución y eficaces a bajas concentraciones.

A la hora de formularlos también se han de tener en cuenta los siguientes criterios:

- Interacción con otros componentes: viscosantes, tensioactivos, entre otros.
- Migración al material plástico de acondicionamiento primario.
- Efecto del pH
- Combinación de conservantes: efecto sinérgico (mayor eficacia), menor concentración (menor toxicidad).
- Sinergia con otros excipientes.

3.9.4.2 Otros excipientes utilizados en la formulación de soluciones orales.

Antioxidantes y agentes reductores:

La descomposición de los productos farmacéuticos por oxidación se puede controlar si se añaden agentes reductores, como metabisulfito sódico, o antioxidantes como hidroxianisol butilado o hidroxitolueno butilado.

Los antioxidantes se incluyen para disminuir el riesgo de oxidación de los componentes de la formulación y aumentar, por lo tanto, su estabilidad química.

A estos excipientes se les exige que sean fisiológicamente atóxicos y compatibles, activos frente a un amplio espectro de microorganismos, estables en solución y eficaces a bajas concentraciones, solubles tanto en su forma oxidada como reducida y estables en un amplio rango de pH. Según su forma de actuación, los antioxidantes se pueden agrupar en tres grandes categorías:

1. Reaccionan con radicales libres: butilhidroxitolueno (BHT), butilhidroxianisol (BHA) o vitamina E, entre otros.
2. Menor potencial redox: ácido ascórbico, sales del ácido sulfuroso o sulfitos.
3. Secuestrantes y quelantes: ácido cítrico, tartárico, EDTA, lecitina. ⁽¹¹⁾

Amortiguadores de pH:

Se trata de materiales que, cuando se disuelven en el disolvente, permitirán que la solución resista cualquier cambio de pH en caso de que se añada un ácido o una base. La elección del tampón adecuado depende del pH y de la capacidad de tamponamiento requerida. Debe ser compatible con otros excipientes y tener una toxicidad baja. Los sistemas de tamponamiento más aceptables en farmacia son aquellos que se elaboran con carbonatos, citratos, gluconatos, lactatos, fosfatos o tartratos.

3.10 Farmacocinética y Dosis Terapéutica en pediatría. ⁽⁸⁾

Los niños conforman una población única, con diferencias fisiológicas y de desarrollo definidas con respecto a los adultos. Además, no son un grupo homogéneo, ya que estas mismas características son muy diferentes en distintos tramos de la edad pediátrica:

Neonatos: es el recién nacido hasta la 4ª semana de vida.

Lactante: desde el mes de vida hasta los 2 años.

Preescolar: desde los 2 años hasta 6 años.

Escolar: desde los 6 años hasta los 12 años.

Adolescente: desde los 12 años hasta los 18 años.

3.10.1 Farmacocinética en la población pediátrica.

El constante desarrollo del organismo a través de las edades pediátricas impacta en la disposición de los fármacos. Estos eventos están relacionados con los cambios en la composición del cuerpo y la función de los órganos más importantes en el metabolismo y la excreción. Durante la primera década de vida, estos cambios son dinámicos y pueden no ser lineales, haciendo que la

estandarización de dosis, mediante los mg/kg/dosis o la superficie corporal, sea inadecuada para asegurar la efectividad y seguridad de un fármaco en la infancia.

Para entender como el desarrollo afecta la farmacocinética de los medicamentos es necesario conocer la influencia de la edad pediátrica en los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME).

Absorción: la absorción de un fármaco hacia el organismo depende en gran medida de la vía de administración. En pediatría la mayoría de los fármacos son administrados por vía oral, por lo que es necesario considerar como cambian distintos elementos de la absorción oral de acuerdo a la edad.

Distribución: En el proceso de distribución, cambios edad-dependientes en la composición corporal alteran los espacios fisiológicos en los que un fármaco puede ser distribuido. Para muchos fármacos el valor volumen aparente de distribución (Vd.) difiere significativamente entre la población pediátrica y adulta. Estas diferencias se deben a las modificaciones que se producen con la edad en el contenido corporal de agua, concentración de proteínas plasmáticas y permeabilidad de las membranas.

Excreción: En los procesos de eliminación de medicamentos juega un rol clave la filtración del medicamento a través del glomérulo, y los procesos que ocurren en el túbulo: reabsorción y secreción. La maduración de la función es un proceso dinámico que comienza durante la organogénesis fetal y se completa en la infancia, entre los 6 meses y el año de vida.

3.10.2 Dosis en pediatría.

La farmacoterapia logra sus resultados a través de una selección idónea de la dosis para el paciente. Claramente los pacientes pediátricos son distintos a los

adultos, en su comportamiento farmacocinético y farmacodinámico, lo que determina que encontrar la dosis exacta de un medicamento en un niño sea un reto, actuar que es complicado aún más por la presencia de covariables adicionales que alteran aún más la respuesta.

Un método habitual para seleccionar la dosis pediátrica de un nuevo medicamento es la normalización de la dosis de adulto a peso corporal (mg/kg peso), asumiendo una relación lineal entre peso y dosis. Otra forma de dosificar es por edad, dividiendo a la población pediátrica en sub-categorías (por ejemplo, preescolares, escolares, adolescentes, etc.) y usando una dosis determinada de acuerdo al rango de edad.

3.11 Evaluación del preparado farmacéutico para la verificación de la calidad.

Los controles en proceso que se realizan para las soluciones líquidas de uso oral, especialmente jarabes; contemplan diferentes pruebas fisicoquímicas para evaluar el desempeño del granel, y optimizarlo a fin de cumplir con los atributos establecidos en el perfil del producto.

3.11.1 Controles en proceso en granel. ^(2,17)

– pH:

Para propósitos farmacopéicos, se define el pH como el valor dado por un instrumento potenciométrico (medidor de pH) apropiado, adecuadamente normalizado, capaz de reproducir valores de pH de hasta 0.002 unidades de pH que emplea un electrodo indicador sensible a la actividad del ión hidrógeno, el electrodo de vidrio y un electrodo de referencia apropiado.

El instrumento debe ser capaz de detectar el potencial a través del par de electrodos y, a los fines de normalización del pH, de aplicar un potencial regulable al circuito mediante la manipulación de los controles de

“normalización”, “cero”, “asimetría” o “calibración” y debe poder controlar el cambio en mili voltios por cada cambio de unidad en la lectura de pH a través de un control de “temperatura” y/o “pendiente”. Las mediciones se hacen a $25 \pm 2^\circ$, a menos que se especifique algo diferente en la monografía individual o en este texto. La escala de pH se define por la ecuación: $pH = pH_s + (E - ES) / k$ en donde E Y ES son los potenciales medidos cuando la celda galvánica contiene la solución en análisis, representada por pH y la Solución Amortiguadora de Normalización apropiada, representada por pH_s , respectivamente. El valor de k es el cambio de potencial por cambio de unidad en el pH y teóricamente es $[0.05916 + 0.000198 (t - 25^\circ)]$ voltios a cualquier temperatura t .

Además, se puede hacer uso de tiras de papel pH o también conocido como papel indicador, este se encuentra impregnado de un indicador o una mezcla de indicadores y al ponerse en contacto con la solución a analizar adopta un determinado color dependiendo del pH de dicha solución; el color obtenido luego de sumergir la tira de papel indicador en la solución a analizar, se compara con la escala de pH que aparece al frente de la caja de papel pH, es así como se establece un valor de pH. Estas tiras son mayormente utilizadas en los laboratorios por su facilidad y accesibilidad, son de mucha ayuda cuando no se tienen instrumentos para medir el pH como es el caso del pH metro.

– **Sabor:**

Sensación que producen los alimentos u otras sustancias en el gusto. Dicha impresión está determinada en gran parte por el olfato, más allá de las respuestas del paladar y la lengua a los componentes químicos.

– **Color:** Es una sensación que producen los rayos luminosos en los órganos visuales y que es interpretada en el cerebro. Se trata de un fenómeno fisicoquímico donde cada color depende de la longitud de onda.

– **Ausencia de Partículas Extrañas:**

Son todos los cuerpos extraños que pueden encontrarse en un fluido o en una forma farmacéutica líquida y se considera como elementos impuros.

– **Trasparencia:**

Se dice que un material presenta transparencia cuando deja pasar a través de él muy fácilmente la luz. La transparencia es una propiedad óptica de la materia que presenta diferentes grados y propiedades.

– **Densidad:**

Indicará la cantidad de masa del cuerpo material contenido en un volumen definido de ella. La magnitud de la densidad se define por la ecuación $\rho = m/v$, en donde la masa (m) y el volumen (v) se evalúa. Se debe tener en cuenta que los valores de la densidad de las sustancias son constantes bajo condiciones de presión y temperaturas definidas generalmente se determina a 1 atm de presión y a 25°C, pequeños cambios en estas constantes pueden modificar el valor de la densidad.

– **Viscosidad:**

La viscosidad es una propiedad de los líquidos que está estrechamente relacionada con la resistencia al flujo. Se define en términos de la fuerza necesaria para mover de manera continua una superficie plana sobre otra, en condiciones constantes especificadas, cuando el espacio entre ellas está ocupado por el líquido en cuestión. La unidad básica es el poise; sin embargo, las viscosidades que se encuentran comúnmente representan fracciones de un poise, de manera que el centipoise es la unidad que resulta más conveniente.

(11,18)

Para caracterizar un fluido, este debe caer dentro de la siguiente clasificación:

Tipos de fluido: (Ver Figura N°. 3)

-Newtoniano: Un fluido será newtoniano cuando su viscosidad sea independiente de la fuerza externa.

-No newtoniano: La mayoría de preparaciones farmacéuticas tienen comportamiento no newtoniano, ya que su viscosidad varía con la velocidad de desplazamiento. Estos fluidos se clasifican en función a la dependencia del tiempo.

Dentro de los fluidos cuyo comportamiento es independiente del tiempo tenemos dos subgrupos:

-Con esfuerzo umbral: Plásticos; un material plástico no empieza a fluir hasta que se supera la fuerza de deslizamiento y para fuerzas inferiores la sustancia se comporta como un material sólido (plástico). Los fluidos plásticos, a su vez, se diferencian en la existencia de proporcionalidad, se denominan fluidos plásticos de Bingham, y si no la hay, se denominan solo plásticos.

-Sin esfuerzo umbral.

Seudoplásticos: Este tipo de fluido se caracteriza por una disminución de su viscosidad, y de su esfuerzo cortante, con la velocidad de deformación.

Dilatantes: Se produce un aumento de la viscosidad con la velocidad de deformación. Al desaparecer la fuerza de cizalla el sistema recupera su estado inicial.

Dentro de los fluidos cuyo comportamiento es dependiente del tiempo tenemos dos subgrupos:

-Tixotrópicos: la tixotropía es un término para describir un sistema en el que la viscosidad disminuye al aumentar el esfuerzo cortante a una temperatura constante. Es reversible, de modo que si se deja en reposo durante algún tiempo recupera su viscosidad.

-Reopépticos: Estos tienen un comportamiento contrario a los fluidos tixotrópicos, su viscosidad aumenta con el tiempo y con la velocidad de deformación aplicada en un proceso de endurecimiento. La fuerza aplicada favorece la formación de enlaces intermoleculares, lo que produce un aumento de la viscosidad. Al desaparecer la fuerza disminuye la viscosidad.

Existe una tercera clasificación, los fluidos Viscoelásticos; estos presentan dos comportamientos: viscoso (como líquido) y elástico (como sólido). Este comportamiento dual se debe a la presencia de partículas sólidas, como ocurre en las suspensiones.

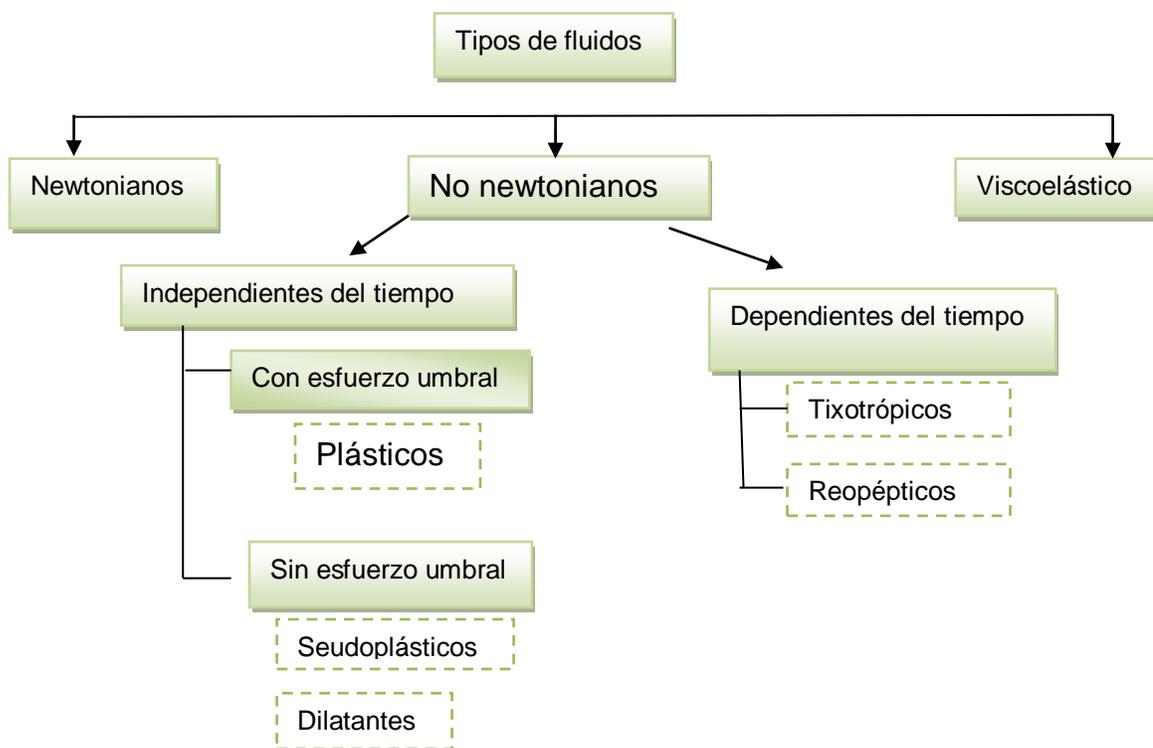


Figura N° 3. Clasificación de los tipos de fluidos.

3.11.2 Envase y Sistema de cierre. ⁽¹⁷⁾

Del producto medicamentoso y la idoneidad del envase y sistema de cierre para almacenamiento y transporte, incluyendo el almacenamiento y el transporte del contenedor para el producto medicamentoso a granel, en su caso.

La elección de los materiales para el envase primario debe ser justificada. En la discusión debe describir los estudios realizados para demostrar la integridad del envase y cierre. Una posible interacción entre el producto y el envase o la etiqueta debe ser considerada. En la elección de materiales de envase primario se debe tomar en cuenta algunos elementos como, por ejemplo, la elección de materiales, protección contra la humedad y la luz, compatibilidad de los materiales de construcción con la forma de dosificación, y la seguridad de los materiales de construcción. La justificación de los materiales de embalaje secundario debe ser incluida, cuando sea pertinente. Si un dispositivo de dosificación se utiliza (por ejemplo, gotero, un dispositivo de inyección de pluma, de polvo seco inhalador), es importante demostrar que una dosis reproducible y precisa del producto se entrega en condiciones de prueba que, en la medida de lo posible, simulan el uso del producto.

3.11.3 Etiquetado.

El etiquetado indica el nombre de la preparación; en caso de una preparación líquida, el contenido porcentual de fármaco o cantidad de un fármaco en un volumen específico; la vía de administración; una leyenda con las condiciones de almacenamiento, el número de lote identificable.

El envase se etiqueta de modo que una superficie suficiente del envase quede sin cubrir en toda su longitud o circunferencia para permitir la inspección del contenido.

El etiquetado o rotulado no debe desaparecer bajo condiciones de manipulación normales, ser fácilmente legible a simple vista y estar redactado en idioma español.

Las etiquetas podrán ser de papel o de cualquier otro material que pueda ser adherido a los envases o bien de impresión permanente sobre los mismos; siempre y cuando este proceso de impresión no altere la integridad del envase sobre el cual se realiza dicha impresión.

3.12 Transferencia de Documentación. ⁽¹⁷⁾

3.12.1 Documentos y registros de preparación.

Es necesario que todos los preparadores que dispensan recetas médicas lleven un registro según lo dispuesto por la legislación del estado correspondiente. No es necesario que el preparador lleve registros adicionales si la preparación se elabora según las instrucciones en la etiqueta del fabricante, pero si debe llevarlos para toda otra preparación magistral. Los registros incluyen la lista de ingredientes, la cantidad utilizada de cada uno y la secuencia de la elaboración de la preparación magistral. El objetivo de los registros es servir de fuente de información que permita a otro preparador elaborar una preparación idéntica en una fecha futura. El registro puede ser una copia de la prescripción, escrita o en forma de registro electrónico, que incluya el registro de formulación, el registro de preparación y las hojas de datos de seguridad de los materiales.

CAPITULO IV
DISEÑO METODOLÓGICO

4.0 DISEÑO METODOLOGICO.

4.1 Tipo de estudio.

El presente trabajo de investigación es de carácter Experimental, Transversal y Prospectivo.

Experimental:

Se llevaron a cabo experimentos de preformulación y ensayos de formulación. Los experimentos de preformulación se realizaron en base a un diseño metodológico previamente establecido, el cual sugiere la evaluación de las propiedades físicas y químicas del Benzoato de sodio de forma experimental. Se realizaron una serie de ensayos de formulación hasta obtener una formulación de jarabe de benzoato de sodio que cumpliera con los parámetros establecidos en el “perfil del producto”.

Transversal:

Se realizó en el período comprendido entre los meses de septiembre del año 2018 hasta julio de 2019; evaluando las propiedades físicas y químicas del Benzoato de sodio además de realizar los ensayos de formulación del jarabe.

Prospectivo:

Debido a que quedará como un antecedente de las propiedades fisicoquímicas del Benzoato de sodio estudiadas para apoyar futuras investigaciones. Y de la formulación de Jarabe de Benzoato de sodio realizada, ya que ayudará a futuros pacientes con Hiperamonemia para que puedan ser tratados de manera oportuna.

4.2 Investigación Bibliográfica.

Para la realización del presente trabajo se llevó a cabo una investigación bibliográfica y se tomó en cuenta algunas fuentes de información en las siguientes bibliotecas:

- Dr. Benjamín Orozco de la Facultad de Química y Farmacia.
- Central de la Universidad de El Salvador.
- Universidad Alberto Masferrer (USAM)
- Internet.

4.3 Investigación de Campo.

Universo y muestra: Ensayos de posibles formulaciones de jarabe de benzoato de sodio.

4.4 Parte Experimental.

La parte experimental del presente trabajo de investigación se realizó en las instalaciones del Laboratorio de la cátedra de Farmacoquímica y Farmacotecnia, Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Química y Farmacia, Universidad de El Salvador.

4.4.1 Perfil del Producto. ⁽¹⁰⁾

La planificación de la Calidad. Es la actividad del desarrollo de productos y procesos requerida para satisfacer las necesidades del usuario final.

Engloba una serie de etapas universales que pueden resumirse de la siguiente forma:

- i. Establecer objetivos de calidad.
- ii. Identificar los usuarios: aquellos que recibirán el impacto de los esfuerzos para alcanzar los objetivos.
- iii. Determinar las necesidades de los usuarios.

- iv. Desarrollar características de producto que respondan a las necesidades de los usuarios.
- v. Desarrollar procesos capaces de producir el producto con las características requeridas.
- vi. Establecer controles de proceso y transferir los planes resultantes a las unidades de operaciones.

Una parte importante de la Calidad por Diseño es identificar el perfil de calidad diana del producto QTPP (*Quality Target Product Profile*). El QTPP se define como “un resumen de las características de calidad de un producto farmacéutico que idealmente se alcanzarán para asegurar que la calidad deseada y, por tanto, la seguridad y la eficacia del fármaco se consiguen”. ⁽¹⁰⁾

Para el diseño del “perfil del producto” se tomaron como base los lineamientos establecidos en ICH Harmonised Tripartite Guideline- Pharmaceutical Development Q8 (R2) o Lineamiento Armonizado Tripartito-Desarrollo Farmacéutico Q8 (R2), el cual proporciona los elementos que se incluyen dentro del “perfil del producto”. ⁽¹⁰⁾

4.4.2 Determinación de la dosis de Benzoato de Sodio.

El benzoato de sodio se emplea en el tratamiento de la hiperamonemia, este compuesto se administra al paciente en dosis habitual de 250-300 mg/kg/día, pero en casos más severos puede administrarse hasta 500 mg/kg/día; la frecuencia de administración es cada 6 horas por lo que al día al paciente se le administra un total de 4 dosis. ⁽¹⁴⁾

De acuerdo a la literatura consultada no hay una dosis única para el tratamiento de la hiperamonemia ya que la dosis depende tanto de la severidad con la que se presente la enfermedad como del peso y edad del paciente, además por

tratarse de niños a quienes se les administra este tratamiento debe tenerse un sumo cuidado al seleccionar la dosis.

La farmacoterapia logra sus resultados a través de una selección idónea de la dosis para el paciente. Los pacientes pediátricos son distintos a los adultos, en su comportamiento farmacocinético y farmacodinámico, lo que determina que encontrar la dosis exacta de un medicamento en un niño sea un reto, ya que es complicado aún más por la presencia de variables adicionales que alteran la respuesta del fármaco en el organismo.

Para seleccionar la dosis pediátrica del benzoato de sodio se dosificó por edad, por lo cual se dividió el rango de edad preestablecido de 2 a 10 años en sub-categorías, tomando como referencia el grupo etario preescolar y una parte del grupo escolar; esta división se realizó con el objetivo de buscar los pesos de acuerdo a la edad, de niños y niñas de acuerdo a las gráficas de evaluación nutricional de la Organización Mundial de la Salud (OMS) o por sus siglas en inglés World Health Organization (WHO) del año 2012; realizando luego los cálculos correspondientes para la determinación de la dosis.

El volumen para cada dosis fue de 5 mL, es decir que la dosis establecida estaba contenida en cada 5 mL del jarabe; y debido a que es una forma farmacéutica líquida de uso pediátrico se recomienda que el volumen de dosificación sea bajo.

Posteriormente se estableció la posología de administración del jarabe de benzoato de sodio para cada niño y niña según edad.

4.4.3 Preformulación.

La preformulación se realizó en dos etapas, en la primera de ellas se realizó una investigación literaria en diversas fuentes de información de las propiedades físicas y químicas del benzoato de sodio, como la descripción, solubilidad, pH, pKa, compatibilidades e incompatibilidades, entre otras. La información literaria consultada estableció la base para la realización de la preformulación de forma experimental, siendo esta información de gran ayuda para la ejecución de los diferentes experimentos de preformulación. ⁽¹⁵⁾

En la segunda parte, se llevó a cabo una etapa de investigación experimental, con el fin de profundizar en las propiedades físicas y químicas del benzoato de sodio, a través de una serie de procedimientos de análisis establecidos que ayudaron a una mejor evaluación cualitativa del principio activo, además se obtuvieron datos de gran importancia que se tomaron en cuenta a la hora de formular el jarabe de benzoato de sodio.

Los procedimientos utilizados para la determinación experimental de las propiedades fisicoquímicas del benzoato de sodio son los siguientes:

4.4.4 Determinación de las Propiedades Fisicoquímicas del principio activo de la formulación. ⁽⁹⁾

4.4.4.1 Determinación de descripción del polvo (Apariencia).

Procedimiento para la determinación de la descripción de la sustancia en términos macroscópicos.

1. Colocar en un vidrio de reloj una pequeña cantidad de benzoato de sodio.

2. Distribuir la pequeña cantidad sobre el vidrio de reloj con ayuda de una espátula, a fin de crear una capa delgada de la muestra.
3. Observar y describir la apariencia del benzoato de sodio, haciendo énfasis en aquellas características más sobresalientes; tomando en cuenta características como: forma, superficie, color, textura, sabor.
4. Documentar resultados.

Procedimiento para la determinación de descripción de la sustancia en términos microscópicos.

1. Colocar en un portaobjeto una pequeña cantidad de benzoato de sodio.
2. Distribuir la pequeña cantidad de polvo sobre el portaobjetos, a fin de crear una capa fina, asemejando una “nube de polvo”.
3. Colocar el portaobjeto en el microscopio.
4. Observar y describir la apariencia de la preparación al microscopio, haciendo énfasis en características sobresalientes del polvo; tomando en cuenta características como: forma (asociaciones), Tamaño (Distribución).
5. Documentar resultados.

4.4.4.2 Determinación de la solubilidad de la sustancia en términos descriptivos (cantidad de disolvente). ⁽⁴⁾

Procedimiento de Determinación de Solubilidad en Términos Descriptivos.

Se utilizaron los siguientes disolventes para la determinación de la solubilidad en términos descriptivos: Agua purificada, sorbitol 70% (m/v), glicerina y propilenglicol y etanol.

1. Pesar aproximadamente 0.1 g de benzoato de sodio.
2. Trasladar a un tubo de ensayo (tubo ancho con capacidad de aproximadamente 50 mL).

3. Adicionar al tubo suficiente disolvente hasta completar cada una de las siguientes cantidades (ver Tabla N° 1):

- Primero alcanzar un volumen de 0.1 mL y proseguir con el paso 4.

Tabla N° 1. Volumen de adición de disolventes a completar en el experimento de determinación de solubilidad en términos descriptivos (cantidad de disolvente). (4)

Volumen de Disolvente a completar (acumulado)	1 mL	1 mL	3 mL	10 mL	20 mL
Cantidad de Disolvente a adicionar para completar el volumen requerido	0.1 mL	0.9 mL	2 mL	7 mL	10 mL

-Proseguir con el siguiente volumen solamente si el polvo no se ha solubilizado.

Nota: (utilizar pipeta de Mohr, de 5 mL para volúmenes menores de 5 mL y pipeta de 10 mL para volúmenes mayores de 5 mL).

4. Agitar aproximadamente durante 1 min. (Utilizar agitador de tubos "vortex")

5. Observar si el polvo se ha solubilizado en el disolvente.

Nota: Si es difícil diferenciar entre aire incorporado (burbujas) o polvo, dejar en reposo durante aproximadamente 5 a 15 min.

6. Si el polvo no se ha solubilizado proceder a adicionar más disolvente y repetir los pasos 3 al 5 con el siguiente volumen a alcanzar.

7. Una vez solubilizado el polvo, determinar la solubilidad según Tabla N° 2 (Ver Tabla N° 2).

8. Documentar los datos y resultados.

Tabla N° 2. Tabla de solubilidades en términos descriptivos. (4,3)

Término Descriptivo	Aproximado de disolvente por una parte de sustancia
Muy soluble	Menos de 1 parte
Fácilmente (libremente) soluble	De 1 a 10 partes
Soluble	De 10 y 30 partes
Bastante (moderadamente) soluble	De 30 y 100 partes
Poco (ligeramente) soluble	De 100 y 1000 partes
Muy poco (muy ligeramente) soluble	De 1000 a 10 000 partes
Prácticamente insoluble	Más de 10 000 partes

4.4.4.3 Determinación de la solubilidad (cantidad de soluto) según Constante Dieléctrica.

Procedimiento de la Determinación de Solubilidad según Constante Dieléctrica.

1. Adicionar a un tubo de ensayo (tubo preferentemente ancho con capacidad aproximada de 50 mL), las cantidades de disolventes según la proporción requerida, desde 10:0 hasta 5:5, la mezcla total de disolventes fue de 10mL (utilizar pipeta de Mohr de capacidad adecuada para medir cada disolvente).
Nota: (utilizar pipeta de Mohr, de 5 mL para volúmenes menores de 5 mL y pipeta de 10 mL para volúmenes mayores de 5 mL).
2. Pesar las cantidades de benzoato de sodio determinadas según la solubilidad en términos de cantidad.
3. Agitar aproximadamente durante 1 min. (Utilizar agitador de tubos “vortex”)
4. Observar si el polvo se ha solubilizado en el disolvente.
5. Si el polvo se ha solubilizado, proceder a adicionar más polvo y repetir los pasos 2...4 hasta que la cantidad acumulada de polvo ya no se solubilice.
6. Documentar los datos y resultados.

4.4.4.4 Determinación del perfil de solubilidad de la sustancia vs pH del solvente.

Procedimiento de la Determinación de Perfil de Solubilidad de la sustancia vs pH del solvente.

1. Pesar una cantidad de 100mg y 1g de benzoato de sodio, realizando 2 determinaciones perfil de solubilidad de la sustancia vs pH del solvente.
2. Trasladar la cantidad de benzoato de sodio a un tubo de ensayo (tubo preferentemente ancho con capacidad aproximada de 20 mL).
3. Adicionar el disolvente al tubo de ensayo (utilizar pipeta de Mohr). Los disolventes utilizados fueron los siguientes: HCl, TEA y NaOH.
4. Colocar en ultrasonido por aproximadamente 5 min., sin calor.
5. Transcurrido el tiempo, observar si el polvo se ha solubilizado en el disolvente.
6. Si el polvo no se ha incorporado, colocar en ultrasonido aproximadamente durante 5 min. mas.
7. Documentar los datos y resultados.

4.4.4.5 Efecto del parámetro de proceso “Temperatura” en la velocidad de disolución.

Procedimiento de influencia de temperatura en la velocidad de disolución.

1. Adicionar el disolvente (agua purificada 10 mL) al tubo de ensayo con rosca (tubo de rosca preferentemente ancho con capacidad aproximada de 50mL).
2. Calentar el contenido del tubo de ensayo a la temperatura de experimentación (utilizar baño maría).

Nota: mantener tapado el tubo de ensayo para evitar la evaporación del agua purificada.

3. Pesar una cantidad de benzoato de sodio, la cantidad a pesar fue definida de la cantidad de saturación del agua, obtenida en la determinación de la solubilidad según constante dieléctrica.
4. Adicionar el polvo al tubo de ensayo cuando el contenido del tubo se encuentre a la temperatura de experimentación.
5. Determinar el tiempo de solubilización desde que se adiciona el polvo.
6. Agitar (con agitación moderada a fuerte) hasta observar que el polvo se ha incorporado completamente en el disolvente.
7. Documentar datos y resultados.

4.4.5 Formulación.

4.4.5.1 Disponibilidad de Recursos.

La disponibilidad de recursos es uno de los pasos más importantes a la hora de formular, pues se requiere que las materias primas (principio activo y excipientes) que se utilizan, cumplan con las características necesarias para elaborar el preparado farmacéutico, es decir, que las materias primas estén siempre disponibles y que su fabricante, de preferencia sea el mismo, para que las propiedades no varíen de producción a producción, puesto que esto condiciona la calidad del preparado final. Por lo cual, se consideró la obtención de las materias primas mediante compra directa a los laboratorios o droguerías que las comercialicen en el país, cuyo fabricante de preferencia no varíe, además se realizó la solicitud de los certificados de análisis a los proveedores de las materias primas.

Se detallan algunas materias primas de acuerdo a la función del componente que pueden estar dentro de la formulación del jarabe de benzoato de sodio (ver Tabla N° 3).

Tabla N° 3. Formulación general de jarabe medicamentoso. ⁽⁶⁾

Nº	Componente	Materia prima
1	Principio activo	Benzoato de sodio
2	Co-solvente	Propilenglicol, Polietilenglicol, Glicerina
3	Edulcorante	Sacarosa, Aspartame, Sacarina sódica
4	Conservante	Metil parabeno, Propil parabeno, Acido benzoico
5	Antioxidante	Butilhidroxitolueno (BHT), Butilhidroxianisol (BHA), Bisulfito de sodio, Acido ascórbico
6	Correctivo de sabor	Fresa, Cereza, Naranja, Piña
7	Correctivo de olor	A elección, de acuerdo a correctivo de sabor
8	Modificador de pH	Acido cítrico, Citrato de potasio
9	Vehículo	Agua purificada

4.4.6 Metodología para la formulación del Jarabe Medicamentoso.

Esta etapa se realizó en tres partes, en la primera de ellas se realizaron una serie de ensayos de formulación que se centraron en lograr las características organolépticas y físicas propias de la forma farmacéutica Jarabe, también se evaluaron los parámetros de desempeño y físicos, a fin de seleccionar la fórmula que más se acercara al “perfil del producto”. Una vez seleccionada la fórmula se procedió a realizar la estandarización y en la última parte, se realizó el escalamiento de la fórmula seleccionada, a fin de obtener un lote piloto.

4.4.7 Ensayos de Formulación.

Para llevar a cabo los ensayos se tomaron los datos obtenidos en la etapa de determinación de la dosis y también los resultados obtenidos en la preformulación, en la cual se realizó una caracterización del principio activo.

Para realizar los ensayos de formulación se tomaron en cuenta los siguientes criterios: facilidad de preparación, materias primas con un presupuesto accesible, accesibilidad de adquisición de las materias primas, que no requieran de equipos y materiales complejos, que no requiera un área de preparación compleja, y principalmente cumpla con el “perfil del producto”.

Los ensayos de formulación se realizaron mediante un diseño semi-matricial, en el cual se abordó el cumplimiento de las diferentes características necesarias para la obtención de un jarabe medicamentoso, como el sabor, viscosidad, transparencia o traslucidez y color del preparado, para ello se adicionaron diferentes materias primas que ayudaron a lograr cada una de las características en todas sus dimensiones. Además se realizó la evaluación de los parámetros de desempeño a cada una de las formulaciones realizadas y posteriormente se compararon todos los ensayos, a fin de seleccionar la fórmula que más se acoplara al diseño del “perfil del producto” preestablecido.

4.4.8 Propiedades de desempeño fisicoquímicas de la formulación.

Apariencia. ⁽⁴⁾

-**Color:** Evaluar a través de observación del granel, este debe presentar un color acorde con el correctivo de color adicionado, la intensidad dependerá del juicio del farmacéutico encargado de la elaboración, tomando en cuenta que este debe ir acorde con el sabor, y tomando en cuenta la aceptación del paciente pediátrico a quien se le administre el preparado.

- **Brillo:** El granel debe presentar un leve brillo, lo cual mejora las características organolépticas del preparado.

Procedimiento para la determinación de color y brillo.

1. Colocar una porción de granel de jarabe de benzoato de sodio, aproximadamente entre 10 a 30 mL en un beaker de capacidad 50mL.
2. Mediante observación visual, en un lugar iluminado, determinar las características organolépticas del granel.
3. El jarabe de benzoato de sodio no debe verse de un color diferente al seleccionado, el brillo debe ser tal que de buena apariencia y aceptabilidad al preparado.

-Olor y Sabor: El sabor es uno de los puntos críticos de la formulación, ya que de este atributo depende la aceptación de los pacientes pediátricos; la esencia seleccionada debe enmascarar en la medida de lo posible el sabor del benzoato, ya que este se presenta con un sabor desagradable amargo y salino.

-Traslucidez: El granel obtenido debe presentar translucidez, esto quiere decir que la cantidad de luz que permite pasar a través de la solución es la adecuada, y mejora la percepción del paciente hacia el producto final. ⁽⁹⁾

Procedimiento para la determinación de translucidez:

1. Seleccionar un tamaño de muestra adecuado del granel, aproximadamente entre 10 a 30 mL.
2. Verter el contenido de un frasco en un beaker de capacidad de 50 mL observar transversalmente a la luz natural y a través de las paredes del contenedor.
3. El granel de jarabe de benzoato de sodio debe observarse límpido, transparente, y sin turbidez.

-Partículas extrañas: Se quiere que la solución no tenga partículas visibles a simple vista, lo cual indicaría que posiblemente uno de los componentes sólidos de la formulación no se han disuelto bien en el granel, y esto genera que el paciente dude del consumo del producto. ⁽¹¹⁾

Procedimiento para la determinación de partículas extrañas:

1. Seleccionar una muestra del granel de jarabe de benzoato de sodio, aproximadamente entre 10 y 30 mL.
2. Verter la muestra en un beaker de 50 mL aproximadamente.
3. Agitar vigorosamente el jarabe, mediante agitación mecánica.
4. Observar que el granel de jarabe de benzoato de sodio no posea partículas extrañas visibles.

pH: La determinación del pH del jarabe de benzoato de sodio se realizó a través del uso de tiras de papel pH.

Procedimiento para la determinación del pH mediante tiras de papel pH.

1. Colocar aproximadamente entre 10 y 30 mL de granel de jarabe de benzoato de sodio en un beaker de 50 mL, la muestra debe estar a temperatura ambiente (entre 25 y 35°C).
2. Sumergir la tira de papel pH dentro del beaker que contiene el granel, el papel no debe estar totalmente sumergido, solamente la porción que marca la variación de color.
3. Mantener la tira dentro del beaker por unos segundos y retirarla luego.
4. Observar el cambio de color y compararlo con la escala de pH que aparece en el empaque de las tiras de papel pH.
5. Documentar el valor obtenido.

Densidad: Se define como la masa de una unidad de volumen de la sustancia a 25°, expresada en kilogramos por metro cúbico o en gramos por centímetro cúbico. Se calcula como el cociente entre el peso del líquido en el aire a 25° y el de un volumen igual de agua a la misma temperatura. Puede determinarse a través del uso de un picnómetro o un balón volumétrico. ⁽¹⁷⁾

Procedimiento para determinación de densidad mediante uso de picnómetro o balón volumétrico.

1. Lavar y secar cuidadosamente un picnómetro o balón volumétrico.
2. Pesarse el picnómetro o balón volumétrico vacío, anotar el peso.
3. Llenar completamente el picnómetro con agua utilizando una jeringa o pipeta y en seguida colocar el tapón. Al colocarlo, parte del líquido se derramará y por lo tanto deberá secarse con un trozo de papel. Si queda líquido en las paredes externas provocará error en la medición.

4. Si se utiliza un balón volumétrico, este debe llenarse con agua hasta la línea de aforo, si el balón está mojado por la parte externa, secarlo con un trozo de papel.
5. Pesar el picnómetro o el balón volumétrico con el agua y anotar el peso.
6. Vaciar completamente el picnómetro o balón volumétrico y llenarlo con el granel de jarabe de benzoato de sodio.
7. De nuevo tapar el picnómetro o el balón volumétrico y limpiarlo cuidadosamente en la parte externa con papel para evitar error en la medición.
8. Pesar el picnómetro o balón volumétrico conteniendo el granel de jarabe de benzoato de sodio y anotar el peso.
9. Determinar la densidad del granel mediante la ecuación:

$$Densidad = \frac{Masa}{Volumen}$$

Las unidades de medida son: g/mL

Fluidez-Viscosidad: La viscosidad es una propiedad de los líquidos que está estrechamente relacionada con la resistencia al flujo. Para la medición de la viscosidad se debe utilizar un instrumento apropiado, para las condiciones de la medición, se debe controlar con exactitud la temperatura del granel, ya que pequeños cambios en la temperatura pueden ocasionar cambios notables en la viscosidad. Para los fines farmacéuticos usuales, la temperatura se debe mantener con una aproximación de $\pm 0.1^\circ$.⁽¹⁷⁾

Procedimiento general de Operación de perfil de viscosidad.

Se midió este atributo solamente en etapa de escalamiento de la formulación seleccionada, debido a que la cantidad de jarabe era mayor.

1. En un beaker de 250 mL colocar la muestra del lote que se analizará y seleccionar el espín a utilizar.
2. Instalar el husillo o spindle en el tornillo de unión (girando hacia la izquierda para colocarlo y hacia la derecha para retirarlo); previamente se deberá retirar el capuchón protector, este permanece colocado cuando no se está utilizando el instrumento.
3. Colocar la muestra a analizar en un beaker de tamaño adecuado de acuerdo al número de espín utilizado.
4. Introducir el espín cuidadosamente centro del flujo, hasta que este alcance el nivel marcado.
5. Encender el equipo mediante el interruptor de encendido/apagado; el motor se pondrá en funcionamiento.
6. Seleccionar el número de husillo pulsando el botón de selección del usillo (spindle); con cada pulsación se mostrará sucesivamente 1-2-3-4-0-. Cuando se visualice en la pantalla el numero de husillo deseado dejar de pulsar el botón de selección.
7. Seleccionar la velocidad de rotación pulsando el botón de selección correspondiente (speed); utilizar los botones de las flechas para seleccionar el valor de velocidad deseado. Pulsar el botón de selección de velocidad (speed) para confirmar el valor introducido.
8. Pulsar el botón de inicio de la medida (Run); el husillo comenzará a girar y en la pantalla se visualizará la viscosidad medida en dichas condiciones y el porcentaje de medida al mismo tiempo.
9. Si durante el curso de la medición se necesita cambiar el husillo, presionar directamente el botón de parada (Reset); el motor se detendrá y el equipo permanecerá encendido. Una vez se haya cambiado el husillo, se puede continuar con la medición siguiendo los pasos 7 y 8.

4.4.9 Selección de la fórmula ideal.

El criterio de selección de la fórmula idónea fue sobre la base del cumplimiento de los atributos asignados en el “perfil del producto”; es decir, que la fórmula debió acercarse lo más posible a los atributos asignados en el “perfil del producto”, cumplir con las características organolépticas, como sabor, olor, partículas extrañas y atributos físicos como pH y densidad. Para su selección fue necesario hacer una comparación de todas las formulaciones ensayadas y los atributos de calidad de cada una.

4.4.10 Estandarización en peso.

Una vez seleccionada la fórmula que más se acercara al “perfil del producto” preestablecido, se procedió a realizar la estandarización de la fórmula. Esta parte de la formulación es de gran importancia cuando se quiere realizar un escalamiento, pues en la estandarización se determina la cantidad exacta de masa de agua purificada necesaria para elaborar exactamente 100 mL de la formulación en proceso. Por consiguiente, este dato fue útil para la cantidad en peso a utilizar a escala piloto o escala industrial; pues en contenedores o tanques no es posible escalar, solamente se realiza el paso de aforo a pequeña escala, de ahí su importancia.

Proceso general de estandarización de la fórmula seleccionada.

1. Tarar el tanque de trabajo (Balón volumétrico de capacidad de 100mL). Documentar peso.
2. Pesar las materias primas tanto líquidas como sólidas utilizando una balanza analítica.
3. Adicionar todos los componentes al tanque de trabajo utilizando para ello un embudo.
4. Adicionar una fracción de agua purificada (determinar peso).

5. Agitar todos los componentes en el tanque de trabajo hasta completa disolución.
6. Adicionar agua purificada hasta llegar a la línea de aforo. Documentar cantidad real total utilizada.
7. Realizar la suma de todos los componentes de la fórmula. Obtener el rendimiento real.

4.4.11 Proceso de manufactura.

Se desarrolló un proceso general de manufactura, que ayudó a la hora de realizar la fabricación de los ensayos a pequeña escala, posteriormente se incrementó la cantidad a fabricar de jarabe, utilizando la fórmula seleccionada; este paso es conocido como “escalamiento” y sirvió para conocer si el proceso de manufactura así como la formulación seleccionada poseían reproducibilidad al aumentar la cantidad de fabricación.

Procedimiento general del proceso de fabricación del Jarabe de Benzoato de Sodio a pequeña escala.

Previo al inicio de cada ensayo se debió contar con el área de trabajo, material, equipo y todo lo relacionado al proceso de fabricación limpio y sanitizado.

1. Calibrar el tanque de trabajo a la capacidad de 250mL, con 100mL de agua purificada medidos con probeta (marcar línea de aforo).
2. Tarar el tanque de trabajo. Documentar peso.
3. Adicionar las materias primas al tanque de trabajo de acuerdo a los siguientes criterios:
 - Adicionar las materias primas al tanque de preparación de acuerdo a su solubilidad, comenzando con la materia prima de menor solubilidad a la de mayor solubilidad.

- De acuerdo a la cantidad de materia prima, se adiciona primero aquella materia prima que esté en mayor proporción con respecto a los demás componentes de la formulación.
 - Si una de las materias primas requiere aumento de temperatura para su incorporación, debe proporcionarse calor al momento de la adición de la materia prima.
 - Si existen sustancias termolábiles, esta se adiciona una vez la temperatura esté entre los 25 a 35°C (temperatura ambiente).
 - Si existen sustancias foto lábiles, adicionar la materia prima en un lugar con poca luz, tomando la precaución para no afectar a la sustancia.
4. Adicionar agua purificada (determinar dato real).
 5. Sumar la masa de todos los componentes del granel.
 6. Pesar el granel (rendimiento real).
 7. Determinar porcentaje de rendimiento en peso.
 8. Filtrar granel (documentar el tipo de filtro) y recibir en “Tanque de Almacenamiento”.
 9. Pesar el granel filtrado (rendimiento de granel después de filtrar).
 10. Realizar controles en proceso.

4.4.12 Escalamiento. ⁽¹⁰⁾

Una vez seleccionada la fórmula que mejor se adaptó a las necesidades del estudio, se evaluaron los parámetros operativos en los ensayos a pequeña escala, lo que permitió poder realizar una producción de tamaño de un lote piloto, los parámetros de ambas escalas fueron comparados para verificar la reproducibilidad de las características evaluadas (controles en proceso) del jarabe.

4.4.13 Empaque Primario. ^(9,11)

Las características de ciertos artículos farmacopéicos hacen necesario prestar especial cuidado en la sección de los envases en los que se los almacena o mantiene, incluso durante cortos períodos de tiempo.

Para determinar el tipo de envase que se utilizó, se debió tomar en cuenta algunos aspectos:

- El envase debe proporcionar protección frente a los peligros climáticos, biológicos, físicos y químicos.
- Debe ser económico.
- El producto: Se deben incluir las características físicas y químicas de la entidad farmacológica, los excipientes y la formulación. También deben cubrir todas las vías posibles de deterioro o degradación, el modo de administración, el tipo de pacientes y la frecuencia de uso del producto.
- El sistema de distribución del producto, ya que puede influir la forma de transporte, la temperatura y el lugar de almacenamiento.
- Lugares de fabricación.
- Debe ofrecer una presentación aceptable que contribuya a consolidar o mejorar la confianza en el producto.

4.4.14 Etiquetado. ⁽¹⁶⁾

El etiquetado o rotulado no debe desaparecer bajo condiciones de manipulación normales, ser fácilmente legible a simple vista y estar redactado en idioma español. ⁽¹⁶⁾

Las etiquetas podrán ser de papel o de cualquier otro material que pueda ser adherido a los envases o bien de impresión permanente sobre los mismos; siempre y cuando este proceso de impresión no altere la integridad del envase.

La información mínima que lleva el etiquetado del envase o empaque primario del producto, es la siguiente:

- a) Denominación del medicamento.
- b) Nombre completo del principio activo en su denominación común y su concentración.
- c) Numero de lote.
- d) Fecha de vencimiento (Si hay estudio de estabilidad previo)
- e) Contenido, en volumen de unidades de dosis o masa.
- f) Forma farmacéutica.
- g) Vía de administración.
- h) Composición del producto por unidad de dosis indicando el principio activo con su concentración (cuando no tiene empaque secundario)
- i) Condiciones de almacenamiento (cuando no tiene empaque secundario)
- j) Advertencia de seguridad (excepto cuando por motivos justificados de espacio, no pueda colocarse en el primario). Ejemplo: “Mantener fuera del alcance de los niños”.

4.4.15 Documentación de Transferencia. (17)

Se elaboró la documentación de transferencia para términos de registro, la cual debió ser clara y precisa, y llevar en su contenido la información recabada durante el desarrollo de la formulación del jarabe de benzoato de sodio. El objetivo de los registros es servir de fuente de información que permita a otro preparador elaborar una preparación idéntica en una fecha futura. Es necesario que el preparador lleve registro de la preparación magistral, estos incluyen la lista de los ingredientes, la cantidad utilizada de cada uno y la secuencia de la elaboración de la preparación magistral, entre otros.

La preparación de la documentación de transferencia contempla la última etapa del presente estudio, se inició con la recopilación de los documentos elaborados

con la información recabada durante el desarrollo del Jarabe de Benzoato de Sodio.

Los documentos que se incluyen en la transferencia son los siguientes:

- Formula cuali-cuantitativa.
- Listado de materiales y equipos.
- Lista maestra de materias primas.
- Proceso de manufactura.

4.4.15.1 Fórmula cuali-cuantitativa.

La fórmula cuali-cuantitativa declara el total de los componentes de la fórmula maestra, en ella se detallan todos los excipientes que acompañan al principio activo y la cantidad utilizada. En primer lugar se declara el principio activo, seguido de los demás excipientes con sus respectivas cantidades. La composición cuantitativa se expresa por unidad de dosificación del producto.

De manera general la fórmula cuali-cuantitativa se expresa de la siguiente manera:

Cada “Z” mL de Jarabe contiene:

Componente	Cantidad
Principio activo.....	xxx mg
Excipientes C.S.P.....	Z mL

La fórmula cuali-cuantitativa se seleccionó después de hacer una comparación de todos los ensayos realizados, y se eligió aquella fórmula que se acercó más al “perfil del producto” establecido inicialmente.

4.4.15.2 Listado de materiales y equipos.

Se refiere a los materiales y equipos utilizados durante el proceso de fabricación del Jarabe de Benzoato de Sodio, dentro del listado se incluyen las capacidades o rangos de cada uno de los materiales a utilizar, así como de los equipos. El ejemplo de la lista de materiales y equipos a utilizar se enlista en el Anexo N° 1 (ver Anexo N° 1).

4.4.15.3 Lista maestra de materias primas.

La lista contiene el total de las materias primas a utilizar según el tamaño del lote piloto a producir, es decir, las cantidades de cada uno de los componentes utilizados para la fabricación de una determinada cantidad de Jarabe de Benzoato de Sodio, así mismo se incluyó el porcentaje masa sobre volumen (% m/v) de cada uno de los componentes de la fórmula seleccionada para la fabricación del jarabe.

4.4.15.4 Proceso de manufactura.

En este documento se describió y registró el proceso de fabricación del Jarabe de Benzoato de Sodio, cada una de las etapas involucradas en la elaboración del jarabe y los puntos críticos del mismo, tales como orden de adición de las materias primas, temperaturas y velocidad de mezclado. Todas estas precauciones deben estar descritas en el proceso, ya que de esto depende la reproducibilidad de los atributos del jarabe en futuras elaboraciones. Además, se incluyeron los atributos de desempeño y fisicoquímicos evaluados, los cuales se describen en el apartado 4.4.8 de este documento. El proceso de manufactura del Jarabe de Benzoato de sodio, sirve de guía para que otro preparador pueda elaborar un preparado bajo las mismas condiciones en fechas futuras.

CAPITULO V
RESULTADOS Y DISCUSION DE RESULTADOS

5.0 RESULTADOS Y DISCUSION DE RESULTADOS.

5.1 Perfil del Producto. ⁽¹⁰⁾

La parte experimental de la presente investigación comprende como primer paso el diseño del “perfil del producto” el cual se basa en los lineamientos establecidos en ICH- Harmonised Tripartite Guideline- Pharmaceutical Development Q8 (R2) o Lineamiento Armonizado Tripartito- Desarrollo Farmacéutico Q8 (R2). ⁽¹⁰⁾

Además se estableció la dosis de benzoato de sodio para la realización de los ensayos de formulación del jarabe.

5.1.1 Determinación del Perfil del producto.

Para establecer el “perfil del producto” se tomaron en cuenta características que se deseaba obtener en el producto final, que las conviertan en un producto eficaz y seguro para los niños a quienes se les administre el medicamento. Teniendo en cuenta las características propias de la forma farmacéutica, se asignaron atributos medibles, seleccionados sobre la base del uso al cual se le destina (acción farmacológica), forma farmacéutica, vía de administración, características de desempeño y fisicoquímicas.

El “perfil del producto objetivo de calidad” forma la base del diseño para el desarrollo de jarabe de Benzoato de sodio.

Las consideraciones para el “perfil del producto” incluyeron:

- Indicaciones y vías de administración.
- Forma de dosificación y concentración de la dosis.
- Sistema contenedor-cierre.

- Liberación y atributos que afectan características farmacocinéticas apropiado para la forma de dosificación del producto farmacéutico que se está desarrollando (disolución);
- Criterios de calidad del producto farmacológico (por ejemplo, Esterilidad, pureza, estabilidad y liberación del fármaco) apropiado para el producto comercializado previsto. ⁽¹⁰⁾

A continuación se presenta el “perfil del producto” establecido para el jarabe de Benzoato de Sodio (ver Tabla N° 4):

Tabla N° 4. “PERFIL DEL PRODUCTO”: JARABE DE BENZOATO DE SODIO.

“PERFIL DEL PRODUCTO”			
Nombre del producto: JARABE DE BENZOATO DE SODIO			
Forma farmacéutica: Jarabe medicamentoso	Vía de administración: Oral con deglución.	Concentración de la dosis: 750 mg/ 5 mL	
Indicaciones: Indicado para el tratamiento de la hiperamonemia infantil.		Tipo de usuario: Niños de 2 a 10 años.	
Forma de dosificación: Dosis habitual: Niños de 2 a 4 años: 7 mL; niños de 5 a 7 años:10 mL; niños de 8 a 10 años: 15 mL cada 6 horas. Dosis en situaciones agudas: Niños de 2 a 4 años: 14 mL; niños de 5 a 7 años: 20 mL; niños de 8 a 10 años: 30 mL cada 6 horas.		Sistema contenedor-cierre (Empaque primario): Frasco de 120 mL transparente.	
Criterios de calidad del producto farmacéutico.			
Característica (Física Química y de Desempeño)	Atributo	Unidad en Sistema Internacional	Dato esperado (Límite de aceptación)
Apariencia	Color (Homogeneidad)	—	Característico a la esencia seleccionada Ej. Color verde. 
	Olor	—	Característico a la esencia seleccionada.
	Sabor	—	-Sabor agradable. -No picante.
	Brillo	—	Brillante.
	Traslucidez/ Opacidad	—	Traslúcido.
	Partículas extrañas	—	Ausencia de partículas extrañas.
Físicos	Viscosidad		Viscoso.
	Densidad	g/cm ³	A documentar. *
	pH	--	6.5 – 8.5

* No se puede establecer un dato de densidad ya que este varía de acuerdo a cada formulación.

La parte experimental comprende como primer paso la creación del “perfil del producto objetivo de calidad” que para mejor manejo del término se denominará “perfil del producto” y para el presente documento es objetivo de los lineamientos de la calidad por diseño; el diseño de este perfil está basado en los lineamientos que se establecen en el Desarrollo Farmacéutico del Lineamiento Armonizado Tripartito (ICH) Q8 (R2), en el cual se proporcionan los principios a tomar en cuenta para establecer el perfil de un producto farmacéutico. ⁽¹⁰⁾

5.1.2 Determinación de la dosis de Benzoato de Sodio

Se estableció la dosis de benzoato de sodio con la cual se trabajarían los ensayos de formulación; para establecer la dosis de benzoato de sodio para el tratamiento de la hiperamonemia se realizó de la siguiente manera:

Como primer paso se definió la dosis según bibliografía para el tratamiento de dicha enfermedad, la cual va de 250 a 300 mg/kg/día como dosis habitual y hasta 500 mg/kg/día en situaciones agudas. ⁽¹⁴⁾

La frecuencia de administración es cada 6 horas por lo que al día al paciente se le administra un total de 4 dosis.

Se tomó como referencia la dosis para casos agudos que es de 500 mg/kg/día. Una vez obtenido el dato se procedió a buscar los pesos del grupo etario comprendido entre los 2 y 10 años de edad. Para ello se utilizaron los gráficos de evaluación nutricional de la Organización Mundial de la Salud (OMS) o por sus siglas en inglés World Health Organization (WHO) del año 2012 (ver Anexo N° 2). ⁽²⁰⁾

En la Tabla N° 5, se presentan los pesos representativos de acuerdo a la edad y peso de cada niña y niño según la información obtenida de los gráficos de

evaluación nutricional de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (ver Anexo N° 2). Luego se realizó un promedio total entre los pesos de niños y niñas.

Tabla N° 5. Peso promedio de niños y niñas según edad.

Peso promedio de niños y niñas de 2 a 10 años.			
Edad (años)	Peso promedio niños (kg)	Peso promedio niñas (kg)	Peso medio (kg)
2	12.0	11.5	11.8
3	14.5	14.0	14.3
4	16.5	16.0	16.3
5	18.5	18.0	18.3
6	20.5	20.0	20.3
7	23.0	22.5	22.8
8	25.5	25.0	25.3
9	28.0	28.0	28.0
10	31.0	32.0	31.5

La dosis de benzoato de sodio en miligramos por día y la cantidad de principio activo (API, del inglés "Active Pharmaceutical Ingredient") por dosis, tomando como base la dosis de 500 mg por cada kilogramo (kg) de peso, que representa en la Tabla N° 6. ⁽²⁰⁾

Tabla N° 6. Cálculos para la determinación de dosis de benzoato de sodio según peso y edad de niños entre 2 y 10 años.

Cálculos para la determinación de dosis pediátrica de benzoato de sodio en niños de 2 a 10 años.			
Dosis 500 mg/kg/día			
Edad (años)	Peso medio (kg)	Dosis por peso (mg/día)	Cantidad de principio activo por dosis (mg)
2	11.8	5875	1468.8
3	14.3	7125	1781.3
4	16.3	8125	2031.3
5	18.3	9125	2281.3
6	20.3	10125	2531.3
7	22.8	11375	2843.8
8	25.3	12625	3156.3
9	28.0	14000	3500.0
10	31.5	15750	3937.5

El volumen de jarabe de benzoato de sodio a ser administrado según edad y peso de cada niño y niña si el jarabe se encuentra a un porcentaje del 40% (m/v) se presenta en la Tabla N° 7.

Cabe destacar que el volumen para cada dosis fue de 5 mL, es decir que la dosis establecida estaba contenida en cada 5 mL del jarabe. Debido a que es un jarabe de uso pediátrico se recomienda que el volumen de dosificación sea bajo. Tomando estos datos como referencia, se optó por elegir una dosis que pudiera ser administrada a los niños de las diferentes edades del grupo etario y cuya variante fuera solamente la cantidad de jarabe administrado al paciente; estableciéndose una dosis de 2000 mg/ 5 mL.

Se realizó la siguiente relación para determinar el porcentaje m/v de Benzoato de sodio en la ecuación: ⁽⁹⁾

Cálculo:

$$\% \left(\frac{m}{v} \right) = \text{masa soluto (g)} \times \frac{100\%}{\text{volumen total (mL)}}$$

$$\% \left(\frac{m}{v} \right) = 2g \times \frac{100\%}{5mL}$$

$$\% \left(\frac{m}{v} \right) = 40\%$$

Esto indica que el benzoato de sodio estaría a un porcentaje del 40% m/v en la formulación del jarabe.

Tabla N° 7. Volumen de jarabe a ser administrado según edad y peso de cada niño y niña si el jarabe se encuentra a un porcentaje del 40% (m/v).

Volumen de administración de dosis pediátrica de jarabe de benzoato de sodio en niños de 2 a 10 años.		
Dosis 500 mg/kg/día		
Edad (años)	Cantidad de principio activo por dosis (mg)	Volumen estimado a administrar si la concentración del jarabe es 40% (m/v) [mL]
2	1468.8	4.0
3	1781.3	4.5
4	2031.3	5.0
5	2281.3	5.5
6	2531.3	6.0
7	2843.8	7.0
8	3156.3	8.0
9	3500.0	9.0
10	3937.5	10.0

Durante la ejecución de los primeros tres ensayos de formulación se observó que la dosis establecida de 2000 mg/5 mL, representada por el 40% m/v en la fórmula, presentaba problemas de solubilidad, debido a esto se optó por cambiar la dosis a una menor concentración de Benzoato de Sodio.

Se estableció la nueva dosis de Benzoato de sodio de la misma manera que se determinó la dosis anterior, esta vez tomando como base la dosis teórica de 250 mg/kg/día, que representa la dosis mas baja de la dosis habitual del benzoato de sodio para el tratamiento de la hiperamonemia y tomando los pesos de los niños según su edad de los gráficos de evaluación nutricional de la Organización Mundial de la Salud (OMS) o por sus siglas en inglés World Health Organization (WHO) del año 2012; se pudo determinar la nueva dosis (ver Anexo N° 2). ⁽²⁰⁾

Tal como se hizo anteriormente, se establecieron los pesos representativos de niñas y niños según su edad (ver Tabla N° 6), de acuerdo a las tablas y gráficos

de evaluación nutricional de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (ver Anexo N° 2).

En la Tabla N° 8 se establece la dosis por peso en miligramos por día y la cantidad de principio activo (API) por dosis.

Tabla N° 8. Cálculos para determinación de dosis de benzoato de sodio en niños de 2 a 10 años, tomando la dosis de 250 mg/kg/día.

Cálculos para la determinación de dosis pediátrica de benzoato de sodio en niños de 2 a 10 años.			
Dosis 250 mg/kg/día			
Edad (años)	Peso medio (kg)	Dosis por peso (mg/día)	Cantidad de principio activo por dosis (mg)
2	11.8	2937.5	734.4
3	14.3	3562.5	890.6
4	16.3	4062.5	1015.6
5	18.3	4562.5	1140.6
6	20.3	5062.5	1265.6
7	22.3	5687.5	1421.9
8	25.3	6312.5	1578.1
9	28.0	7000.0	1750.0
10	31.5	7875.0	1968.8

Se calcula el volumen de dosificación de jarabe sobre la base de la cantidad de principio activo que debe ser administrada a niños entre 2 y 10 años de edad. Partiendo de un jarabe que está al 15% (m/v), siendo la dosis de Benzoato de Sodio de 750 mg/5 mL, se determina el volumen a administrar de jarabe de benzoato de sodio según lo que refleja la Tabla N° 9.

Se determinó el porcentaje m/v de Benzoato de sodio con la ecuación: ⁽⁹⁾

Cálculo:

$$\% \left(\frac{m}{v} \right) = \text{masa soluto (g)} \times \frac{100\%}{\text{volumen total (mL)}}$$

$$\% \left(\frac{m}{v} \right) = 0.75g \times \frac{100\%}{5mL}$$

$$\% \left(\frac{m}{v} \right) = 15\%$$

Esto indica que el benzoato de sodio estaría a un porcentaje del 15% m/v en la formulación del jarabe.

Tabla N° 9. Volumen a administrar de jarabe de benzoato de sodio de la concentración del jarabe es 15% (m/v) según edad y peso del paciente.

Cálculos para la determinación de dosis pediátrica de benzoato de sodio en niños de 2 a 10 años.		
Dosis 250 mg/kg/día		
Edad (años)	Cantidad de principio activo por dosis (mg)	Volumen estimado a administrar si la concentración del jarabe es 15% (m/v) [mL]
2	734.4	5.0
3	890.6	6.0
4	1015.6	7.0
5	1140.6	8.0
6	1265.6	9.0
7	1421.9	10.0
8	1578.1	11.0
9	1750.0	12.0
10	1968.8	13.0

Según literatura, la toxicidad vía oral del benzoato de sodio es la siguiente: LD50 (ratón): 1600 g/kg, LD50 (rata): 4100 mg/kg, LD50 (conejo): 2000 mg/kg. La dosificación oral de Benzoato de Sodio es de 250 mg/kg/día, el cual es un dato menor que la dosis letal 50, lo cual indica que la dosis administrada a los seres humanos, es en principio segura para el paciente.

La posología de administración habitual de jarabe de benzoato de sodio para cada niño y niña según edad se establece en la Tabla N° 10, el volumen a administrar según edad y peso del paciente fueron tomados de los resultados obtenidos en la Tabla N° 9. La posología para situaciones agudas debe ser el doble de volumen:

Cada 5 mL (1 cdt.) de Jarabe de Benzoato de Sodio contiene:

Benzoato de Sodio 750 mg

Excipientes C.S.P 5 mL

Cada 15 mL (1 cda.) de Jarabe de Benzoato de Sodio contiene:

Benzoato de Sodio 2250 mg

Excipientes C.S.P 15 mL

Tabla N° 10. Posología de administración habitual del jarabe de benzoato de sodio para el grupo etario comprendido entre los 2 y 10 años.

Edad (Años)	Dosis Habitual (mL)	Dosis en situaciones agudas (mL)	Frecuencia de dosificación
2-4	7 mL (1.5 cdt.)	14 mL (Aprox. 3 cdt. ó 1 cda.)	Cada 6 horas
5-7	10 mL (2 cdt.)	20 mL (4cdta. ó aprox. 1.5 cda.)	
8-10	15 mL (3 cdt.)	30 mL (6cdta. ó 2 cda.)	

* Cdt. = cucharadita = 5 mL *cda.= cucharada = 15 mL

5.2 Preformulación.

Para la Preformulación se llevaron a cabo dos etapas, en primer lugar, una etapa de investigación bibliográfica y en segundo lugar una etapa de investigación de carácter experimental, con el fin de profundizar en las propiedades físicas y químicas del benzoato de sodio (el principio activo de la formulación).

La información bibliográfica estableció la base para la realización de la determinación de las propiedades fisicoquímicas de forma experimental, siendo estas propiedades una herramienta para la posterior formulación del jarabe.

5.2.1 Preformulación. Etapa de Investigación Bibliográfica. (15,19)

Entre las propiedades fisicoquímicas consultadas en las diferentes fuentes literarias se encuentran: Descripción, solubilidad, pH, pKa, rango de pH de eficacia o estabilidad, requisito dieléctrico, densidad, compatibilidades e incompatibilidades. Todas estas propiedades permitieron una mejor elección de los componentes de la formulación. El resumen se observa en las tablas: Tabla N° 11 a Tabla N° 23.

Tabla N° 11. Propiedades fisicoquímicas del Benzoato de Sodio. (15,19)

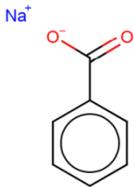
COMPONENTE	Materia Prima	Descripción	Molécula (Estructura)	SOLUBILIDAD			pH en Solución	pKa	Rango de pH de Eficacia / Estabilidad
				Agua	Glicerina	Etanol			
PRINCIPIO ACTIVO	Benzoato de sodio	Polvo blanco granular o cristalino. Ligeramente higroscópico. Es inodoro, o con un ligero olor a benjuí y tiene un desagradable sabor dulce y salino.		Fácilmente soluble en agua, 1g en 1.8 mL agua y en 1.4 mL agua a 100°C	Soluble en glicerina, 1 en 10 partes.	(95%) 1 en 75 partes. (90%) 1 en 50 partes.	pH= 8.0 en solución acuosa saturada a 25°C.	4.08	Es inactivo como preservante por encima de aproximadamente pH=5
	Materia Prima	Densidad	Incompatibilidad / Compatibilidad				Otras Propiedades Físico-Químicas		
	Benzoato de sodio	1.497-1.527 g/cm ³	Incompatible con compuestos de amonio cuaternarios, gelatina, sales de hierro. Sales de calcio, y sales de metales pesados, incluyendo plata, plomo y mercurio. La actividad preservativa puede verse reducida por interacción con caolín o surfactantes no iónicos.				Punto de inflamación: >100°C		

Tabla N° 12. Propiedades fisicoquímicas de la Sacarina Sódica. (15,19)

COMPO NENTE	Materia Prima	Descripción	SOLUBILIDAD			Poder Edulcorante	pH en Solución	Incompatibilidad / Compatibilidad	Rango de Uso Literario (%)
			Agua	Propilengli -col	Etanol				
EDULCO RANTE	Sacarina sódica	Polvo cristalino blanco, inodoro o débilmente aromático, eflorescente. Tiene un sabor intenso con un regusto metálico o amargo que a normales niveles de uso puede ser detectado por el 25% de la población.	1 en 1.2 partes	1 en 3.5 partes	1 en 102 partes; 1 en 50 partes (etanol 95%)	300-600 veces más que la sucrosa.	6.6 en solución acuosa al 10%	La sacarina sódica no se somete a la reacción de Maillard. Sus soluciones precipitan por las sales minerales.	0.075-0.6

Tabla N° 13. Propiedades fisicoquímicas del Polisorbato. (15,19)

COMPONENTE	Materia Prima	Descripción	SOLUBILIDAD		HLB	pH en Solución	ρ_r	Incompatibilidad / Compatibilidad	Rango de Uso Literario (%)
			Agua	Etanol					
CLARIFICANTE	Polisorbato 80 (tween 80)	Líquido viscoso, amarillo-ámbar a limón, muy ligeramente opalescentes, con ligero olor característico, sabor amargo.	Miscible	Miscible	15	6-8 en solución acuosa al 5%	1.107 g/cm ³	Incompatible con agentes oxidantes fuertes, bases, sales de metales pesados, cloruros y fluoruros. Se descompone produciendo monóxido de carbono y dióxido de carbono	1-10%

Tabla N° 14. Propiedades fisicoquímicas de la Goma Xantán. ^(15,19)

COMPONENTE	Materia Prima	Descripción	SOLUBILIDAD		pH en Solución	Rango de pH de Eficacia / Estabilidad	Incompatibilidad / Compatibilidad	Rango de Uso Literario (%)
			Agua	Etanol				
VISCOSANTE	Goma xantán	Polvo blanco o de color crema, insípido, con suave olor orgánico.	Soluble en agua fría o caliente	Insoluble en etanol	6-8 en soluciones acuosas al 1%	Estable bajo el rango de pH de 3-12. Estabilidad máxima de pH 3-10 y temperaturas de 10-60°C	Las sales inorgánicas producen efectos degenerativos en la viscosidad. las condiciones altas de pH alteran la viscosidad. Las sales cuaternarias de amonio también reaccionan con esta goma para formar precipitados insolubles en agua pero solubles en soluciones de sales.	0.2-1% Produce una viscosidad de 1200-1600 mPas (1200-1600 cP) para soluciones acuosas al 1% a 25°C

Tabla N° 15. Propiedades fisicoquímicas de la Esencia de Menta. ^(15,19)

COMPONENTE	Materia Prima	Descripción	SOLUBILIDAD		ρ_r	Otras Propiedades Fisicoquímicas
			Agua	Etanol		
AROMA	Esencia de <i>Menta piperita</i>	Líquido límpido, ligeramente amarillento o verdoso, de olor característico.	Insoluble	Soluble 4 partes de alcohol (70°) y en 1 parte de alcohol (90°)	0.900-0,916 g/cm ³	Punto de ebullición: 196-250°C Punto de solidificación: Entre -8 y -20°C, formando cristales de mentol.

Tabla N° 16. Propiedades fisicoquímicas de la Esencia de Eucalipto. ^(15,19)

COMPONENTE	Materia Prima	Descripción	SOLUBILIDAD		ρ_r	Incompatibilidades
			Agua	Etanol		
AROMA	Esencia de Eucalipto	Líquido volátil, incoloro o amarillento, con olor aromático alcanforado característico y sabor punzante, picante y fresco. En presencia de aire adquiere color pardo y se espesa.	Muy poco soluble en agua	Soluble 5 partes de alcohol (70°), miscible con alcohol (90°), alcohol deshidratado	0.906-0.925 g/cm ³	Incompatible con sedantes, analgésicos o anestésicos.

Tabla N° 17. Propiedades fisicoquímicas de la Esencia de Anís. (15,19)

COMPONENTE	Materia Prima	Descripción	SOLUBILIDAD		ρ_r	Incompatibilidades
			Agua	Etanol		
AROMA	Esencia de Anís	Líquido transparente, incoloro o amarillo pálido, de olor característico y sabor dulce y aromático.	Prácticament e insoluble en agua	Soluble 3 partes de alcohol (90°), a veces con ligera opalescencia.	0.978-0.994 g/cm ³	Solidifica por enfriamiento. Por la acción del aire y de la luz se produce polimerización y oxidación, con la formación de anisaldehído y ácido anísico.
Otras propiedades físicas						
Punto de ebullición: 230°C						
Punto de solidificación: 15-19°C						

Tabla N° 18. Propiedades fisicoquímicas de la Esencia de Naranja. (15,19)

COMPONENTE	Materia Prima	Descripción	SOLUBILIDAD		ρ_r
			Agua	Etanol	
AROMA	Esencia de Naranja	Líquido de color amarillo, naranja o amarillo parduzco, de olor característico y sabor suave, aromático, más o menos amargo dependiendo de la variedad empleada.	Prácticamente insoluble en agua	Soluble 7 partes de alcohol (90°), miscible con alcohol absoluto.	0.842-0.846 g/cm ³

Tabla N° 19. Propiedades fisicoquímicas de la Esencia de Fresa. ^(15,19)

COMPONENTE	Materia Prima	Descripción	SOLUBILIDAD		ρ_r	Otras Propiedades Fisicoquímicas
			Agua	Etanol		
AROMA	Esencia de Fresa	Líquido de color amarillento o parduzco, de olor característico y sabor suave, aromático.	Prácticamente insoluble en agua	Soluble en alcohol.	1.015-1.039 g/cm ³	Índice de refracción: 1.434

Tabla N° 20. Propiedades fisicoquímicas de la Esencia de Cereza. ^(15,19)

COMPONENTE	Materia Prima	Descripción	SOLUBILIDAD		ρ_r	Otras Propiedades Fisicoquímicas
			Agua	Etanol		
AROMA	Esencia de Cereza	Líquido de color incoloro o amarillento, de olor característico y sabor suave, aromático.	Prácticamente insoluble en agua	Soluble en alcohol.	1.023-1.047 g/cm ³	Índice de refracción: 1.446

Tabla N°. 21. Propiedades físico-químicas de la Esencia de Uva. ^(15,19)

COMPONENTE	Materia Prima	Descripción	SOLUBILIDAD	
			Agua	Etanol
AROMA	Esencia de Uva	Líquido de color incoloro, de olor característico y sabor suave, aromático.	Prácticamente insoluble en agua	Soluble en alcohol.

Tabla N° 22. Propiedades fisicoquímicas de Color verde hidrosoluble. ^(15,19)

COMPONENTE	Materia Prima	Descripción	SOLUBILIDAD		Incompatibilidad / Compatibilidad
			Agua	Etanol	
COLORANTE	Color verde hidrosoluble	Se presenta como cristales pequeños, brillantes, de color verde	Soluble en 5 partes de agua	Soluble en 12 partes de alcohol	Incompatible con sustancias aniónicas, oxidantes y reductoras, y con suspensiones acuosas de bentonita.

Tabla N° 23. Propiedades fisicoquímicas del Agua Purificada. ^(15,19)

COMPONENTE	Materia Prima	Descripción	SOLUBILIDAD			Constante Di-Eléctrica	pH en Solución	ρ_r	Incompatibilidad / Compatibilidad
			Glicerina	Propilenglicol	Etanol				
VEHICULO	Agua purificada	Líquido traslucido, límpido, incoloro, inodoro e insaboro.	Miscible	Miscible	Miscible	78.54	5-7	0.99-1.002 g/cm ³	Reacciona con drogas e ingredientes que son susceptibles a la hidrolisis a temperatura ambiente y temperaturas elevadas.
			Glicerina	Propilenglicol	Etanol				

5.2.2 Preformulación. Etapa Experimental.

5.2.2.1 Determinación de propiedades fisicoquímicas del principio activo de la formulación.

En esta etapa se determinaron las propiedades físicas y químicas del benzoato de sodio de forma experimental a través de una serie de procedimientos de análisis establecidos que ayudaron a una mejor evaluación cualitativa y cuantitativa del principio activo, además se obtuvieron datos de gran importancia que se tomaron en cuenta a la hora de formular el jarabe de benzoato de sodio.

5.2.2.2 Apariencia

Apariencia de la sustancia en términos macroscópicos.

Esta prueba se realizó colocando una pequeña cantidad de Benzoato de sodio en un vidrio de reloj, esparciendo uniformemente el polvo con la ayuda de una espátula para que se observara mejor la apariencia de la sustancia. Una vez colocada la fracción de polvo sobre el vidrio de reloj, se procedió a describir las características del polvo (ver Figura N° 4).

El benzoato de sodio se presenta como un polvo blanco cristalino, inodoro y de sabor característico desagradable amargo y salino.

Realizando una comparación con la descripción del fabricante y la monografía de la sustancia, indica que los resultados experimentales coinciden con los datos del certificado del fabricante.

El análisis macroscópico del benzoato de sodio ayuda a caracterizar mejor la sustancia, mediante las características organolépticas que lo definen, es decir, aquellas características que se puedan describir a través de los sentidos.

La apariencia macroscópica o descripción del benzoato de sodio es una característica de gran importancia, pues proporciona valiosa información para la elaboración del jarabe; por ejemplo, el sabor del benzoato de sodio, se describe como desagradable amargo y salino, por lo que anticipadamente se sabe que necesita enmascararse dicho sabor para poder administrarse por vía oral.



Figura N° 4. Apariencia macroscópica del Benzoato de Sodio.

Apariencia del polvo (partículas) en términos microscópicos.

Para llevar a cabo la prueba, se colocó una pequeña cantidad de Benzoato de sodio sobre un porta objetos limpio y seco, esparciéndolo con sumo cuidado con ayuda de una espátula, procurando que quedara una muy pequeña cantidad de la sustancia, asemejando una “nube de polvo” sobre el portaobjetos. Luego se colocó el portaobjetos con la muestra en el microscopio y se utilizó el ocular 10x y el objetivo 40x para poder enfocar mejor la sustancia.

Para obtener una mejor vista del polvo se utilizó el objetivo 100x usando para ello aceite de inmersión. Se procedió a describir la apariencia microscópica del

Benzoato de sodio, haciendo énfasis en las características más sobresalientes, como la forma de partícula.

Al evaluar la apariencia microscópica del benzoato de sodio pudo observarse la forma acicular de las partículas. Además, pudo observarse una leve disparidad en el tamaño, puesto que se observaron partículas un poco más pequeñas que otras, pero sin llegar a ser demasiado evidente la diferencia; así mismo se observaron pequeños conglomerados de partículas, lo que dificultaba un poco observar la apariencia microscópica de la sustancia.

A través de la microscopía pudo realizarse una profundización de la forma y tamaño de las partículas de benzoato de sodio.

El tamaño y la forma de las partículas de un sólido afectan la cinética de solubilidad del mismo en un medio, es decir, su disolución. Al examinar ambas características físicas a través de microscopía se puede tener una idea del comportamiento del benzoato de sodio en cuanto a su velocidad de disolución.

A partir de lo observado durante el análisis microscópico puede estimarse que la velocidad de disolución es rápida, ya que las partículas presentan una forma acicular (ver Figura N° 5), lo cual indica que el área superficial es grande. Al poseer un área superficial grande el disolvente y el soluto tienen mayor superficie de contacto lo cual conlleva a una rápida disolución del soluto. Por otra parte la disparidad del tamaño de las partículas, aunque leve, no afecta al área superficial específica, y por tanto no afecta la velocidad de disolución del benzoato de sodio en un medio dado. En donde el disolvente principal de interés durante la formulación fue el agua.



Figura N° 5. Apariencia microscópica del Benzoato de Sodio.

5.2.2.3 Determinación de la solubilidad de la sustancia en términos descriptivos (cantidad de disolvente).

Para la determinación de solubilidad en términos descriptivos se utilizaron los siguientes disolventes: agua purificada, sorbitol 70% m/v, glicerina, propilenglicol y etanol.

Se colocó una porción de 0.1 g de benzoato de sodio en un tubo de capacidad de 50 mL, y se midió el disolvente con ayuda de una pipeta Mohr, siguiendo el esquema de adición progresivo de disolvente. Entre cada adición se agitó el tubo con agitador de tubos “vortex” durante aproximadamente 1 a 2 minutos. Se continuó adicionando disolvente hasta observar la solubilidad total del benzoato de sodio.

Una vez alcanzado el volumen máximo de adición de disolventes, establecido en la tabla de adición de disolventes (ver Tabla N° 1); como en el caso del propilenglicol y etanol, se continuó adicionando disolvente de 5mL en 5mL con ayuda de una pipeta Mohr de capacidad de 5mL, hasta observar la solubilidad total de la cantidad de Benzoato de sodio colocada.

Tabla N° 24. Resultados obtenidos de cantidad de disolvente necesario para solubilizar 0.1 g de Benzoato de sodio.

Datos de Cantidad de Disolvente de Formulación					
	Agua Purificada	Sorbitol 70% (m/v)	Glicerina	Propilenglicol	Etanol
Peso de Materia Prima (g)	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
Cantidad total Disolvente (mL)	1 mL	10 mL	10 mL	30 mL	50 mL
<i>Solubilidad Descriptiva</i>	Soluble	Ligeramente soluble	Ligeramente soluble	Ligeramente soluble	Ligeramente soluble
<i>Constante dieléctrica (20°C)</i>	80	60	46	32	24

Los disolventes utilizados para este experimento están ordenados en la Tabla N° 24 de mayor a menor polaridad, según su constante dieléctrica, siendo el agua el disolvente de mayor polaridad y el etanol el de menor polaridad.

Los términos descriptivos utilizados para la solubilidad de cada uno de los disolventes, se realizaron sobre la base de los resultados obtenidos de forma experimental y utilizando la Tabla N° 2 de solubilidades en términos descriptivos.

En términos descriptivos y según los resultados obtenidos, se establece que el Benzoato de sodio es soluble en agua y ligeramente soluble en sorbitol 70% m/v, glicerina, propilenglicol y etanol (ver Figura N° 6).



Figura N° 6. Resultados experimentales de la solubilidad del Benzoato de Sodio en diferentes disolventes.

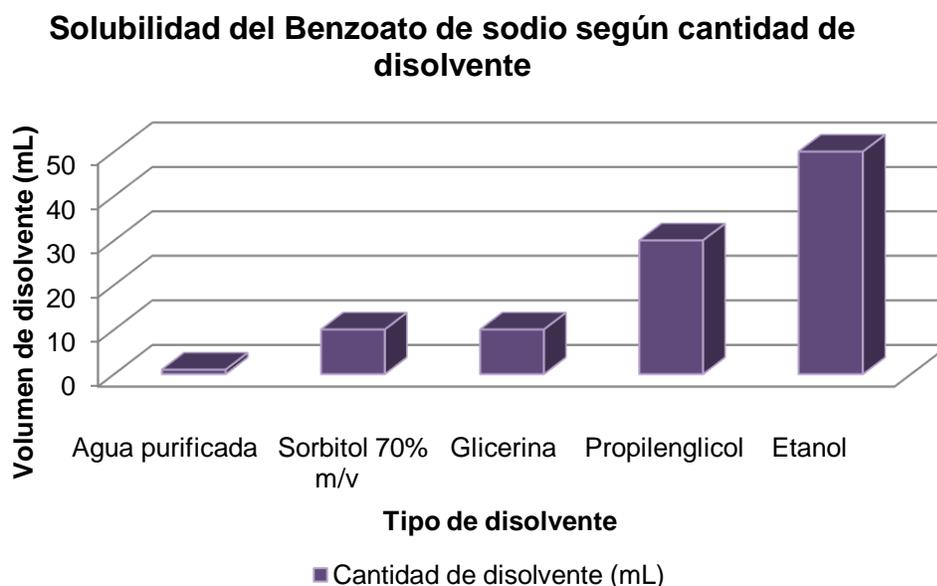


Figura N° 7. Solubilidad del Benzoato de Sodio en diferentes disolventes.

Para permitir la visualización del comportamiento de la solubilidad del benzoato de sodio de acuerdo a cada uno de los solventes utilizados, con la información recopilada se elaboró una gráfica (ver Figura N°.7) la cual refleja la cantidad de disolvente necesario para solubilizar 0.1 g de benzoato de sodio.

En la gráfica de la Figura N°.7 se observa que entre más polar sea el disolvente, es decir a mayor constante dieléctrica, se requiere menor cantidad del mismo para solubilizar la cantidad colocada de soluto; por lo que, el agua purificada por tener mayor polaridad se requirió solamente 1 mL para solubilizar 0.1 g de benzoato de sodio, mientras que para el sorbitol 70% m/v, que es el disolvente que sigue en grado de polaridad y por ende de constante dieléctrica que es menor que la del agua, solo se necesitaron 10 mL para solubilizar 0.1 g de la materia prima; de glicerina fueron necesarios 10 mL, seguido del propilenglicol que se necesitaron 30 mL y del etanol, que es el solvente menos polar y de más baja constante dieléctrica, se necesitaron más de 50 mL. La cantidad real de etanol no pudo ser determinada ya que excedía la capacidad

del tubo y en otro tipo de contenedor corría el riesgo de evaporarse, lo que conllevaría a obtener un dato erróneo de la cantidad de etanol necesaria para solubilizar el principio activo.

La polaridad está relacionada con la constante dieléctrica, cuando se dice que un compuesto es polar, quiere decir que tiene una alta constante dieléctrica. Cuanto mayor sea el valor de la constante dieléctrica, mayor la solubilidad en el disolvente.

De forma general se observa que la solubilidad de 0.1 g de benzoato de sodio de acuerdo al solvente utilizado se presentó en el siguiente orden: Agua purificada > sorbitol 70% m/v > glicerina > propilenglicol > etanol.

5.2.2.4 Determinación de la solubilidad según constante dieléctrica (cantidad de soluto).

Disolventes utilizados: agua purificada y sorbitol 70% m/v.

Los disolventes fueron seleccionados sobre la base de los resultados obtenidos en la determinación de la solubilidad en términos de cantidad de disolvente (ver Tabla N° 24), pues en dicha prueba los disolventes de los cuales se necesitaba menor cantidad para solubilizar la cantidad dada de benzoato de sodio fueron el agua purificada, sorbitol 70% m/v y glicerina; a pesar que la glicerina es uno de los disolventes que menor cantidad se necesita para solubilizar el benzoato de sodio, es una materia prima controlada por el ministerio de defensa de la república, lo que la hace de muy difícil adquisición y por lo cual no fue seleccionada para realizar esta prueba. Por tanto, se seleccionaron únicamente el agua purificada y sorbitol 70% m/v, los cuales se catalogaron como los disolventes propicios para la formulación del jarabe.

Se realizaron mezclas de agua y sorbitol 70% m/v en proporciones de volumen desde 10:0 hasta 5:5, los disolventes se midieron utilizando pipetas Mohr y las mezclas se colocaron en tubos de ensayo a los cuales se les adicionó

cantidades graduales de benzoato de sodio. Inicialmente se partió de 2 g, luego se adicionó 1g, después 0.5 g y 0.2 g, continuando la adición del soluto de 0.1g en 0.1 g hasta llegar a una saturación en la mezcla de disolventes. En cada adición de soluto se agitó el tubo en agitador de tubos “vortex”.

El punto de sobresaturación se observó al momento en que el soluto no se disolvía más y como resultado se observó una solución con gran turbidez y aún con parte del soluto disperso; por tanto el valor de solubilidad tomado fue el punto anterior a la sobresaturación de la mezcla de disolventes, es decir, el punto máximo de solubilidad.

Tabla N° 25. Resultados obtenidos de la determinación de la solubilidad según constante dieléctrica (cantidad de soluto).

Materia Prima:		Benzoato de sodio				
Disolvente 01 (D01):	Agua Purificada					
Disolvente 02 (D02):	Sorbitol 70% m/v					
Proporción de Disolventes						
	D01: D02 10:0	D01: D02 9:1	D01: D02 8:2	D01: D02 7:3	D01: D02 6:4	D01:D02 5:5
Cantidad Total de Materia Prima acumulada (g)	5.7	5.4	5.2	4.7	4.7	4.5
Cantidad Mezcla Disolventes (mL)	10	10	10	10	10	10
ε mezcla	80	78	76	74	72	70
Cantidad (g) por cada 100mL de mezcla	57	54	52	47	47	45

El % (m/v) de soluto en mezcla de disolventes se determinó mediante la siguiente ecuación: ⁽⁹⁾

Cálculo:

$$\%(m/v) = masa_{soluta} [g] \times \frac{100\%}{volumen_{total} [mL]}$$

$$\%(m/v) = 5.7 \times \frac{100\%}{10} = 57$$

El valor de 57% (m/v) representa la cantidad en gramos por cada 100mL de mezcla de los disolventes agua purificada y sorbitol 70% (m/v) (10:0), pero no se ha tomado en cuenta el volumen de desplazamiento que genera la masa de benzoato de sodio añadida a la mezcla de disolventes.

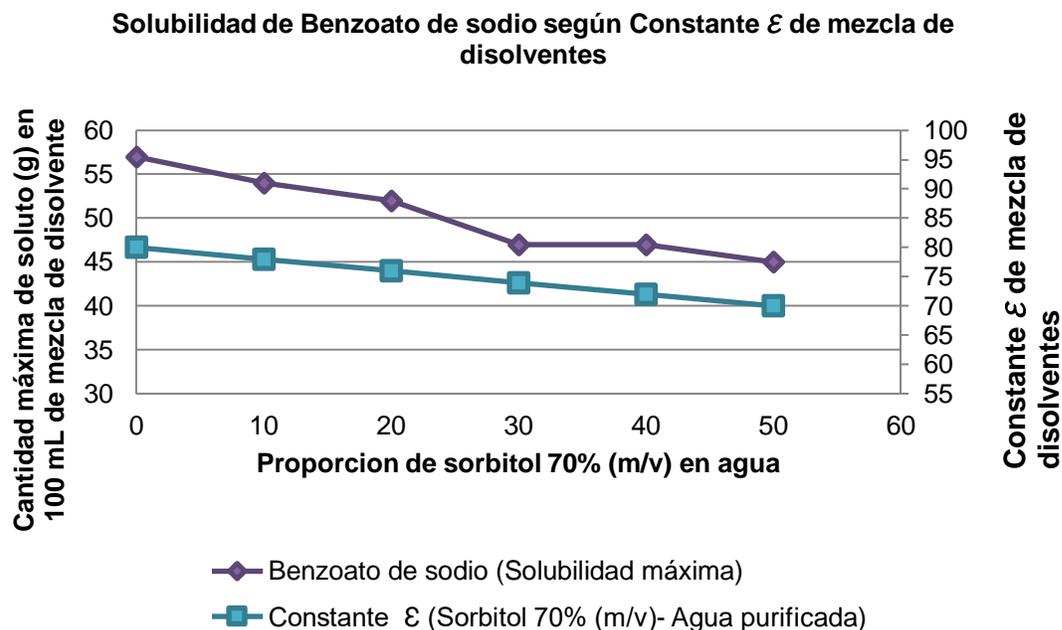


Figura N° 8. Solubilidad de Benzoato de sodio según Constante dieléctrica (ϵ) de diferentes mezclas de los disolventes: agua purificada y sorbitol 70% m/v.

En la gráfica de la Figura N° 8 se observa que la constante dieléctrica tiene un comportamiento inverso a la cantidad añadida de sorbitol 70% (m/v), es decir, que a medida disminuye la proporción de sorbitol 70% (m/v) en agua, aumenta la constante dieléctrica; para el caso se observa que cuando la proporción de agua-sorbitol 70% m/v es de (9:1) la constante dieléctrica de la mezcla es aproximadamente 78 y cuando la proporción de agua-sorbitol 70% m/v es de (5:5) se tiene una constante dieléctrica de la mezcla de 70.

Como ya se comentó, la constante dieléctrica condiciona la solubilidad de un sólido en un líquido; se puede apreciar en la Figura N° 8 que a medida aumenta

la constante dieléctrica aumenta también la cantidad de benzoato de sodio disuelto en la mezcla de disolventes, esto se debe a que cuanto mayor sea el valor de la constante dieléctrica, mayor la solubilidad de los compuestos iónicos en el disolvente.

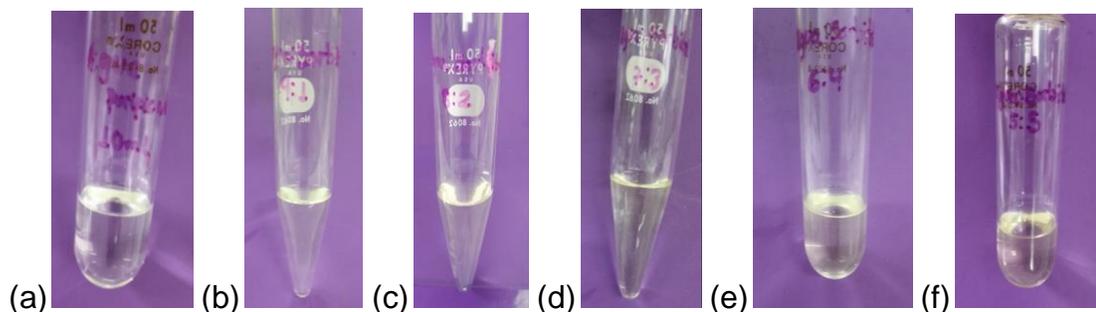


Figura N° 9. Solubilidad del Benzoato de Sodio según constante dieléctrica de diferentes mezclas de disolventes. En las imágenes se representan los puntos máximos de solubilidad del Benzoato de Sodio en las diferentes mezclas de disolventes: (a) Agua purificada, sorbitol 70% (10:0), (b) Agua purificada, sorbitol 70% (9:1), (c) Agua purificada, sorbitol 70% (8:2), (d) Agua purificada, sorbitol 70% (7:3), (e) Agua purificada, sorbitol 70% (6:4), (f) Agua purificada, sorbitol 70% (5:5).

5.2.2.5 Determinación del perfil de solubilidad de la sustancia vs pH del disolvente.

Disolventes utilizados: Ácido clorhídrico (HCl) pH 1-4, TriEtanolAmina (TEA) pH 7-10 y Hidróxido de sodio (NaOH) pH 11-13. No se realizó la prueba para pH 5 y 6, debido a que no se contaba con los disolventes.

Para llevar a cabo cada una de las determinaciones, se pesó en balanza semianalítica una cantidad de Benzoato de sodio y se colocó en tubos de ensayo de capacidad de 20 mL, se adicionó a cada tubo 10 mL de disolvente, luego se colocaron los tubos en ultrasonido por 5 minutos.

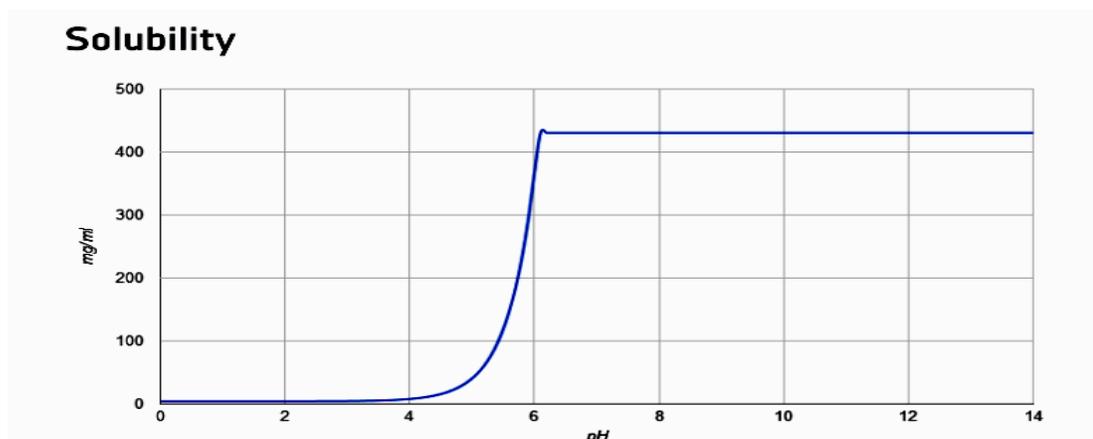


Figura N° 10. Estimación de la curva de solubilidad de Benzoato de Sodio a diferentes pH a partir de programa computarizado. Miligramos por mililitro (mg/mL) de benzoato de sodio (eje Y), pH del medio (eje X).

A fin de tener una referencia del perfil de solubilidad, con la ayuda de un programa computarizado de predicciones de propiedades químicas, se muestra en la gráfica de la Figura N° 10, la curva de solubilidad del Benzoato de Sodio de acuerdo al pH del medio. Se observa que a medida aumenta el pH, aumenta también la solubilidad del benzoato de sodio, hasta llegar a un punto máximo de solubilidad, el cual está próximo a pH 6. La gráfica provee una visualización del comportamiento de la solubilidad del benzoato de sodio a medida aumenta el pH del medio. En la región ácida de pH 0 a 4 se observa que el benzoato de sodio no es soluble y al aumentar a pH 6 se observa el punto máximo de solubilidad, mientras que en el región alcalina de pH 7 a 14 el comportamiento de solubilidad del principio activo es constante, por lo cual la gráfica sirve de comparación con los resultados obtenidos de forma experimental en la determinación del perfil de solubilidad de la sustancia vs pH del disolvente.

Cantidad de Benzoato de sodio = 100 mg

Tabla N° 26. Datos obtenidos del grado de incorporación del Benzoato de sodio de acuerdo al pH del disolvente, para 100 mg de Benzoato de sodio.

pK_a o pK_b de Materia Prima:	pK_a = 4.04 Benzoato de sodio					
Disolvente Ácido o Alcalino:	Ácido Clorhídrico (HCl), Solución de TriEtanolAmina (TEA)					
	pH de Disolvente					
	HCl pH 1	HCl pH 2	HCl pH 3	HCl pH 4	TEA pH 7	TEA pH 8
Peso de Materia Prima (mg)	98 mg	101mg	100mg	101mg	102mg	102mg
Cantidad de Disolvente (mL)	10	10	10	10	10	10
Grado de Incorporación de la Materia Prima	1+	3+	3+	3+	3+	3+
Disolvente Alcalino:	Solución de Hidróxido de Sodio (NaOH), Solución de TriEtanolAmina (TEA).					
	pH de Disolvente					
	TEA pH 9	TEA pH 10	NaOH pH 11	NaOH pH 12	NaOH pH 13	
Peso de Materia Prima (g)	100mg	100mg	100mg	100mg	99mg	
Cantidad de Disolvente (mL)	10	10	10	10	10	
Grado de Incorporación de la Materia Prima	3+	3+	3+	3+	3+	
1 + : Materia prima NO se incorpora 2 + : Materia prima se incorpora aproximadamente la mitad de la cantidad incorporada 3 + : Materia prima se incorpora totalmente						



Figura N° 11. Resultados obtenidos del perfil de solubilidad del Benzoato de sodio vs pH del disolvente para 100 mg de Benzoato de sodio.

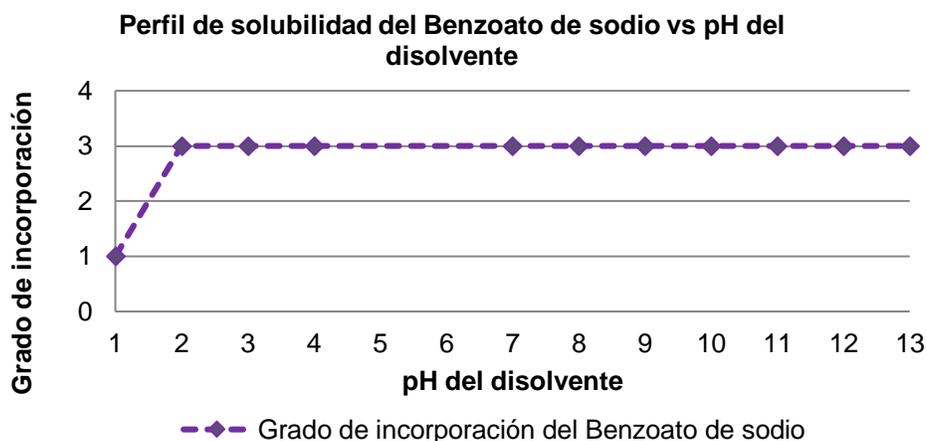


Figura N° 12. Perfil de solubilidad del Benzoato de sodio vs pH del disolvente utilizando 100 mg de Benzoato de sodio.

Se elaboró una gráfica con los resultados obtenidos en este experimento. La gráfica de la Figura N° 12 muestra cómo cambia la solubilidad de 100 mg benzoato de sodio a medida aumenta el pH del medio. El resultado se expresó en términos cualitativos, es decir, según grado de incorporación; cuando el valor es 1, indica que la materia prima no se incorpora, con un valor de 2, se incorpora a aproximadamente la mitad de la cantidad adicionada y con un valor de 3 cuando se incorpora totalmente.

En los resultados se observa que a pH 1 el grado de incorporación del benzoato de sodio es 1, es decir que no se incorpora, lo que indica que no está dissociado en el medio y por tanto su solubilidad es baja. A medida aumenta el pH del medio, el benzoato de sodio se va dissociando y a medida esto ocurre, la materia prima se va solubilizando hasta llegar a una solubilidad máxima del dissociado. El punto máximo de solubilidad según los resultados obtenidos para este experimento es a pH 2 y a pH más alto se mantiene constante, por lo que su grado de incorporación es 3, lo que indica que se incorporó totalmente en el medio.

Al realizar una comparación con los datos de simulación de solubilidad a partir del programa computarizado de predicciones de propiedades químicas de la gráfica Figura N° 10, se observa que la tendencia en ambas graficas es similar; aunque difieren en cuanto al punto máximo de solubilidad, ya que en los resultados obtenidos en esta prueba el punto máximo se encuentra a pH 2 y en la gráfica de simulación de solubilidad se encuentra a pH 6.

Cantidad de Benzoato de sodio= 1 g

Tabla N° 27. Datos obtenidos del grado de incorporación del Benzoato de sodio de acuerdo al pH del disolvente, para 1 g de Benzoato de sodio.

pK_a o pK_b de Materia Prima:	pK_a = 4.04 Benzoato de sodio					
Disolvente Ácido:	Ácido Clorhídrico (HCl), Solución de TriEtanolAmina (TEA)					
	pH de Disolvente					
	HCl pH 1	HCl pH 2	HCl pH 3	HCl pH 4	TEA pH 7	TEA pH 8
Peso de Materia Prima (g)	1.001g	1.000g	1.002g	0.998g	0.998g	1.002g
Cantidad de Disolvente (mL)	10	10	10	10	10	10
Grado de Incorporación de la Materia Prima	1+	2+	3+	3+	3+	3+
Disolvente Alcalino:	Solución de Hidróxido de Sodio (NaOH), Solución de TriEtanolAmina (TEA).					
	pH de Disolvente					
	TEA pH 9	TEA pH 10	NaOH pH 11	NaOH pH 12	NaOH pH 13	
Peso de Materia Prima (g)	0.999g	1.001g	0.998g	1.001g	1.001g	
Cantidad de Disolvente (mL)	10	10	10	10	10	
Grado de Incorporación de la Materia Prima	3+	3+	3+	3+	3+	
1 + : Materia prima NO se incorpora 2 + : Materia prima se incorpora aproximadamente la mitad de la cantidad adicionada 3 + : Materia prima se incorpora totalmente						

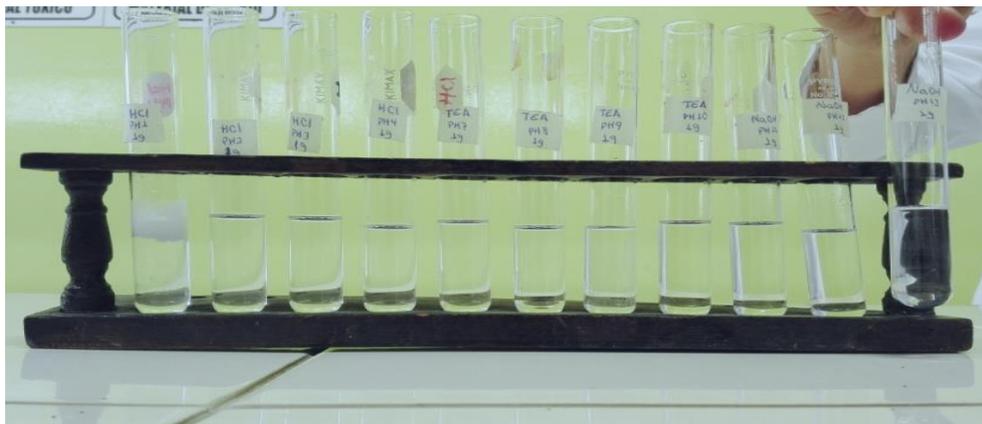


Figura N° 13. Resultados obtenidos del perfil de solubilidad del Benzoato de sodio vs pH del disolvente para 1 g de Benzoato de sodio.

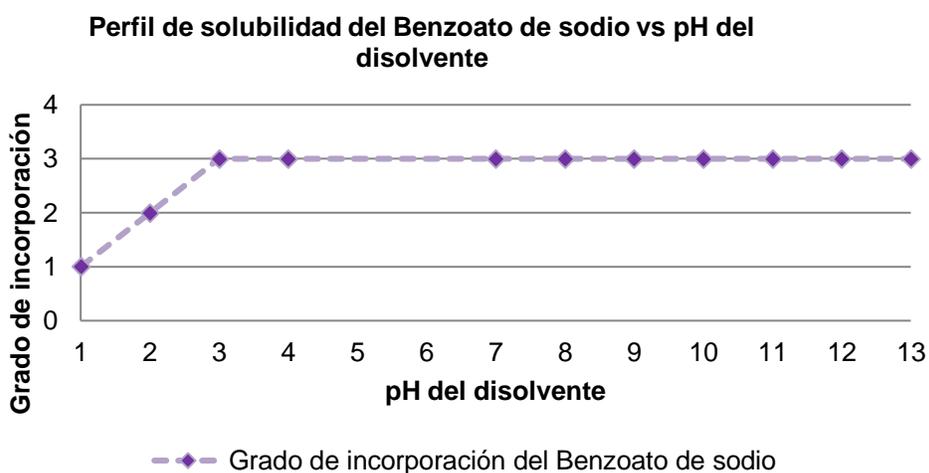


Figura N° 14. Perfil de solubilidad del Benzoato de sodio vs pH del disolvente utilizando 1 g de Benzoato de sodio.

La gráfica de la Figura N° 14 muestra cómo cambia la solubilidad de 1g benzoato de sodio a medida aumenta el pH del medio. El resultado se expresó en términos cualitativos, es decir, según grado de incorporación; asignando el valor de 1 cuando la materia prima no se incorpora, un valor de 2 cuando se incorpora a aproximadamente la mitad de la cantidad adicionada y un valor de 3 cuando se incorpora totalmente.

El comportamiento de la grafica de la Figura N° 14 es muy similar a la gráfica obtenida para 100 mg de benzoato de sodio (ver Figura N° 12). Y se puede observar que en la gráfica de la Figura N° 14 que a pH 1 el grado de incorporación del benzoato de sodio es 1, es decir que no se incorpora, lo que indica que no está disociado en el medio por lo que su solubilidad es baja; mientras que a pH 2 se observa un grado de incorporación intermedio, lo que indica que el benzoato de sodio está parcialmente disociado y la solubilidad de la sustancia a este pH aun es baja, ya que a medida aumenta el pH del medio, el benzoato de sodio se va disociando y a medida se va disociando, se va solubilizando hasta llegar a una solubilidad máxima del disociado.

De acuerdo a los resultados obtenidos, el punto máximo de solubilidad se observa a pH 3 y a pH más alto se mantiene constante, lo que indica que su grado de incorporación es 3, se incorpora totalmente en el medio. Realizando una comparación con la curva de solubilidad obtenida a partir del programa computarizado de predicciones de propiedades químicas de la gráfica de la Figura N° 7 y la gráfica obtenida en este experimento para 1 g de benzoato de sodio (ver Figura N° 14), se observa una tendencia similar en ambas curvas, pero una diferencia en el punto máximo de solubilidad.

5.2.2.6 Efecto del parámetro de proceso “Temperatura” en la velocidad de disolución.

Se colocaron 10mL de agua purificada medidos con pipeta Mohr de capacidad de 10 mL, en un tubo de rosca de capacidad de 50 mL.

Se calentó el tubo de ensayo en un baño maría, hasta llegar a temperatura de experimentación (manteniendo tapado el tubo para evitar la evaporación). Una vez alcanzada la temperatura, se adicionaron 5.7g de Benzoato de sodio pesados en balanza semianalítica; la cantidad de polvo a adicionar fue definida

de la cantidad de saturación del agua, obtenida en la determinación de la solubilidad según constante dieléctrica (ver Figura N° 8)

Se agitó moderadamente hasta observar la solubilización del Benzoato de sodio, manteniendo siempre la temperatura de experimentación.

Tabla N° 28. Datos obtenidos del efecto de la temperatura en la velocidad de disolución.

Disolvente:	Agua Purificada		
	TEMPERATURA		
	Temperatura Baja 25°C...30°C	Temperatura Media-Baja 45°C...50°C	Temperatura Media-Alta 65°C...70°C
	Temperatura real 25°C	Temperatura real 45°C	Temperatura real 65°C
Peso de Materia Prima (g)	Peso: 5.700g	Peso: 5.700g	Peso: 5.700g
Cantidad total Disolvente (mL)	10 mL	10 mL	10 mL
Tiempo de Solubilización	17:46 min	17:14 min	10:41 min

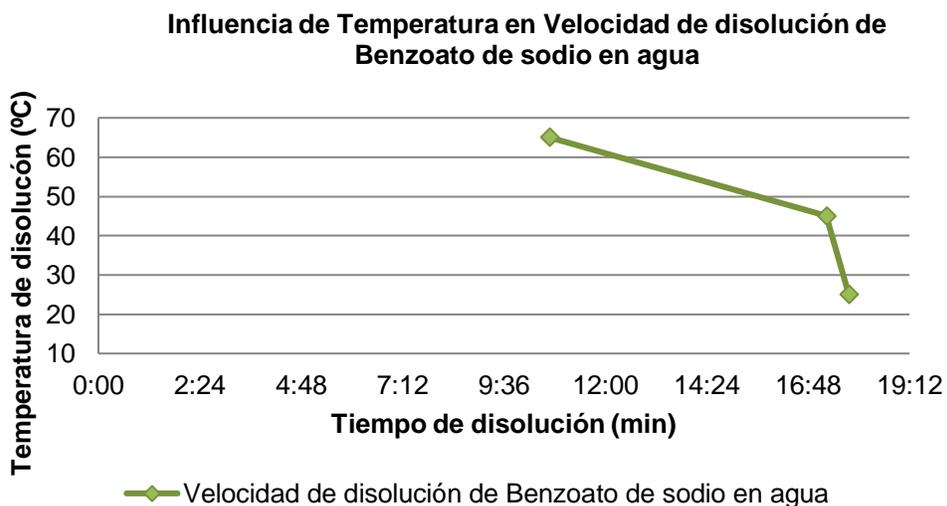


Figura N° 15. Influencia de la Temperatura en la velocidad de disolución del Benzoato de sodio en agua.

En la gráfica de la Figura N° 15 se observa como a medida aumenta la temperatura disminuye el tiempo de disolución, esto se debe a que a medida se aumenta la temperatura, se eleva el movimiento de las partículas, lo que conlleva a un aumento de la energía cinética y con ello a un aumento de la disolución del soluto en el medio de disolución.

Se observa que a temperatura de 25°C el tiempo de disolución es de aproximadamente 17 min y 45 segundos, mientras que a temperatura de 65°C el tiempo de disolución es de 10 min y 40 segundos.

Cabe mencionar que no se observa una notable diferencia entre las temperaturas de experimentación 25 y 45°C, esto puede deberse a que en el segundo experimento la temperatura intermedia (45°C) pudo haber disminuido un poco, no logrando mantenerse a lo largo de la ejecución del experimento y afectando con ello el resultado; pero al mismo tiempo la tendencia de la gráfica indica el comportamiento de la solubilidad del Benzoato de sodio bajo la influencia de la temperatura.

5.3 Formulación.

5.3.1 Disponibilidad de recursos.

Se consultó la disponibilidad de las materias primas que se utilizaron para la fabricación del jarabe de benzoato de sodio con diferentes proveedores locales (ver Tabla N° 29). A la hora de adquirir las materias primas se le solicitó al proveedor el certificado de análisis de cada una de las materias primas (ver Anexo N° 3)

Tabla N° 29. Listado de materias primas y proveedor.

Materia Prima	Proveedor
Benzoato de Sodio	-Inversiones Capitol -DUISA S.A DE C.V
Sacarina sódica	-Inversiones Capitol -QUIRSA S.A DE C.V -Distribuidora del Caribe
Goma Xantán	- Inversiones Capitol -QUIRSA S.A DE C.V -Distribuidora del Caribe
Polisorbato 80 (Tween 80)	- Inversiones Capitol -QUIRSA S.A DE C.V
Esencia de menta	- Distribuidora del Caribe - Inversiones Capitol
Color verde hidrosoluble	- Inversiones Capitol -Distribuidora del Caribe

5.3.2 Metodología para la formulación del Jarabe Medicamentoso.

5.3.3 Ensayos de formulación.

Para llevar a cabo los ensayos de formulación se tomaron en cuenta los datos obtenidos en la etapa de determinación de la dosis, y también se tomaron en cuenta los resultados obtenidos en la etapa de preformulación. Entre las características que fueron útiles al momento de formular el jarabe se encuentran: la solubilidad en términos de cantidad, solubilidad según constante dieléctrica, perfil de pH y velocidad de disolución.

La solubilidad en términos de cantidad ayuda a conocer los disolventes en los cuales es soluble el benzoato de sodio y la cantidad de los mismos para lograr la solubilidad, y así poder seleccionar el o los disolventes para la formulación. La solubilidad según constante dieléctrica proporcionó la cantidad de benzoato de sodio soluble en una determinada mezcla de disolventes; el perfil de pH permitió conocer a que pH del medio se presenta una mejor solubilidad del

principio activo y la velocidad de disolución evaluó el efecto de la temperatura en la velocidad de disolución, es decir, el tiempo que tarda en solubilizar el benzoato de sodio de acuerdo a la temperatura empleada.

Se elaboraron una serie de ensayos tomando como principio activo el benzoato de sodio y la dosis definida en la etapa de determinación de la dosis del principio activo.

Los ensayos se elaboraron mediante un diseño semi-matricial, en el cual se abordó como característica principal el sabor, es decir que sabiendo de antemano que el “sabor” es lo más difícil de lograr, los ensayos se enfocaron en lograr esta característica en todas sus dimensiones. Para ello se adicionaron diferentes materias primas para lograr enmascarar el sabor poco agradable del principio activo, una de las maneras de lograrlo fue la adición de diferentes concentraciones del edulcorante de elección, sacarina sódica, tomando las concentraciones 0.2% m/v, 0.4% m/v y 0.6% m/v que representaban las concentraciones baja, media y alta del porcentaje de uso recomendado en literatura. Seguidamente se adicionaron diferentes esencias, a fin de encontrar aquella esencia que otorgara un sabor agradable al preparado; para ello se fraccionó la matriz principal que contenía el edulcorante y benzoato de sodio, en varias porciones a las cuales se adicionaron cantidades iguales de las diferentes esencias, que se detallan más adelante. Se realizó una evaluación organoléptica para cada una de las esencias, de lo cual se partió para la selección de la esencia.

Los siguientes ensayos se enfocaron en lograr las características complementarias para la forma farmacéutica, como la viscosidad, transparencia o translucidez del preparado y color del mismo. Las características se verificaron tanto de forma individual como en conjunto, por ejemplo, se verificó si la adición de un agente viscosante afectaba al sabor, si se percibía un sabor más intenso

del principio activo teniendo ambas características en conjunto o si en cambio mejoraba el sabor del jarabe, resaltando el sabor de la esencia seleccionada en el paso anterior. Además, se evaluaron los del perfil del producto.

Los ensayos de formulación se realizaron a pequeña escala, siendo la cantidad de fabricación de cada uno de ellos de 100 mL, y a cada fórmula se le evaluaron los parámetros de desempeño y físicos para calificar cuál de ellas se aproximaba más al “perfil del producto”. Todos los ensayos a pequeña escala se realizaron en beaker de capacidad de 250 mL, calibrado a 100 mL con agua purificada medida con probeta, el beaker se denominó “tanque de fabricación”. El área de fabricación así como el material utilizado estaban debidamente limpios y sanitizados según Normas de Buenas Prácticas de Manufactura.

A continuación se presentan los ensayos de formulaciones de jarabe de benzoato de sodio realizadas:

5.3.3.1 Ensayos 01, 02 y 03.

Los ensayos de las formulaciones 01 a 03 se enfocaron en lograr el sabor, debido a que el benzoato de sodio posee un sabor amargo y salino. Se utilizó para ello, la sacarina sódica en diferentes concentraciones, 0.2%, 0,4% y 0.6% (m/v), que representan las concentraciones baja, media y alta del porcentaje de uso recomendado en la literatura consultada. Los ensayos se realizaron con el objetivo de determinar a qué concentración de edulcorante se percibía menos el sabor característico del benzoato de sodio.

Entre las dificultades presentadas durante la elaboración de los primeros tres ensayos, se encuentran los problemas de solubilidad de la dosis de benzoato de sodio determinada previo a la realización de los ensayos (2000 mg/5 mL, 40% m/v); tomando alrededor de 3 horas y el uso de sorbitol 70% m/v, el cual

tiene la propiedad de ser co-solvente, por lo que ayudaría a mejorar la solubilidad del principio activo.

A pesar que el benzoato de sodio era una materia prima muy soluble en agua; debido a la gran cantidad de principio activo requerido para la elaboración de los ensayos, no fue posible lograr la solubilidad total en agua, por lo cual se utilizó el agente solubilizante polisorbato 80, que ayudó a solventar el problema.

Ensayo 01- Fórmula F01-PA40SS02

Tabla N° 30. Fórmula F01-PA40SS02: Jarabe de Benzoato de sodio 40% (m/v).

Nº	Función	Materia prima	Composición Porcentual % (m/v) [g]	Cantidad en granel (g) REAL	Composición Porcentual % (m/m) [g]
1	Principio activo	Benzoato de sodio	40.0	40.0	33.4
2	Edulcorante	Sacarina sódica	0.2	0.2	0.2
3	Co-solvente y edulcorante	Sorbitol 70% m/v	12.8	12.8	10.7
4	Solubilizante	Polisorbato 80	3.2	3.2	2.7
5	Vehículo c.s.p 100 mL	Agua purificada	63.6	63.6	53.0
TOTAL			119.8	119.8	100.0

En la Tabla N° 31 se detalla la evaluación de las características de desempeño y fisicoquímicas realizadas para la fórmula 01, subrayándose los atributos que no cumplieron.

Cabe destacar que la densidad de la formulación no fue tomada, debido a que la formulación hasta este punto, aún se encontraba en etapa de ensayos, por lo que no fue posible tomar el dato, marcándose en el cuadro con la insignia N/A. En los siguientes ensayos tampoco se tomó un dato de densidad, sino hasta que la formulación estuvo en sus últimas etapas.

Tabla N° 31. Características organolépticas y fisicoquímicas de la fórmula 01.

Características del Producto			
	Atributo	Límites	Resultados
Características Organolépticas (Apariencia)	Color	Característico a la esencia seleccionada	<u>Levemente amarillento</u>
	Olor	Característico a la esencia seleccionada	<u>Inodoro</u>
	Sabor	Agradable No picante	<u>Jabonoso</u>
	Traslucidez/Opacidad	Traslúcido	<u>Opaco</u>
	Brillo	Brillante	<u>Poco brillante</u>
	Partículas extrañas	Ausencia	<u>Presencia</u>
Fisicoquímicas	pH	6.5 – 8.5	8
	Densidad	A determinar	N/A

Ensayo 02 – Fórmula F02-PA40SS04

No fue posible solubilizar el benzoato de sodio, a pesar de la adición del polisorbato 80, el cual tenía la función de ser solubilizante en la fórmula, por lo cual el ensayo no pudo ser completado; y por ende, no se realizó la evaluación de los parámetros de desempeño y físicos de esta formulación.

Tabla N° 32. Fórmula F02-PA40SS04: Jarabe de Benzoato de sodio 40% (m/v).

Nº	Función	Materia prima	Composición Porcentual % (m/v) [g]	Cantidad en granel REAL (g)	Composición Porcentual % (m/m) [g]
1	Principio activo	Benzoato de sodio	40.0	40.0	33.4
2	Edulcorante	Sacarina sódica	0.4	0.4	0.3
3	Co-solvente y edulcorante	Sorbitol 70% m/v	12.8	12.8	10.7
4	Solubilizante	Polisorbato 80	3.1	3.1	2.6
5	Vehículo c.s.p 100 mL	Agua purificada	63.6	63.6	53.0
TOTAL			119.9	119.9	100.0

Ensayo 03 - Fórmula F03-PA40SS06

Tabla N° 33. Fórmula F03-PA40SS06: Jarabe de Benzoato de sodio 40% (m/v).

Nº	Función	Materia prima	Composición Porcentual % (m/v) [g]	Cantidad en granel REAL (g)	Composición Porcentual % (m/m) [g]
1	Principio activo	Benzoato de sodio	40.0	40.0	33.3
2	Edulcorante	Sacarina sódica	0.6	0.6	0.5
3	Co-solvente y edulcorante	Sorbitol 70% m/v	12.8	12.8	10.6
4	Solubilizante	Polisorbato 80	3.1	3.1	2.6
5	Vehículo c.s.p 100 mL	Agua purificada	63.6	63.6	53.0
TOTAL			120.1	120.1	100.0

Tabla N° 34. Características organolépticas y fisicoquímicas de la fórmula 03.

Características del Producto			
	Atributo	Límites	Resultados
Características Organolépticas (Apariencia)	Color	Característico a la esencia seleccionada	<u>Levemente amarillento</u>
	Olor	Característico a la esencia seleccionada	<u>Inodoro</u>
	Sabor	Agradable No picante	<u>Jabonoso</u>
	Brillo	Brillante	<u>Poco brillante</u>
	Partículas extrañas	Ausencia	<u>Presencia</u>
Fisicoquímicas	pH	6.5 – 8.5	7
	Densidad	A determinar	N/A

Las formulaciones 01, 02 y 03 se realizaron siguiendo un mismo esquema de formulación, cuya variante fue la proporción de sacarina sódica utilizada, 0,2%, 0,4% y 0,6% (m/v) para cada formulación respectivamente. Los tres ensayos se realizaron en simultáneo utilizando diferentes “tanques de fabricación”.

Una vez completados los ensayos y llevados a volumen; se tomaron 7 fracciones de 10 mL cada una, de los ensayos de las fórmulas 01 y 03, las

fracciones fueron colocadas en contenedores y se seleccionaron 7 esencias, las cuales estaban divididas en dos categorías: esencias refrescantes y esencias frutales (ver Tabla N° 35).

Tabla N° 35. Listado de esencias utilizadas durante los ensayos de las formulaciones.

Esencias Refrescantes	Esencias Frutales
Esencia de Menta	Esencia de Cereza
Esencia de Eucalipto	Esencia de Fresa
Esencia de Anís	Esencia de Naranja
	Esencia de Uva

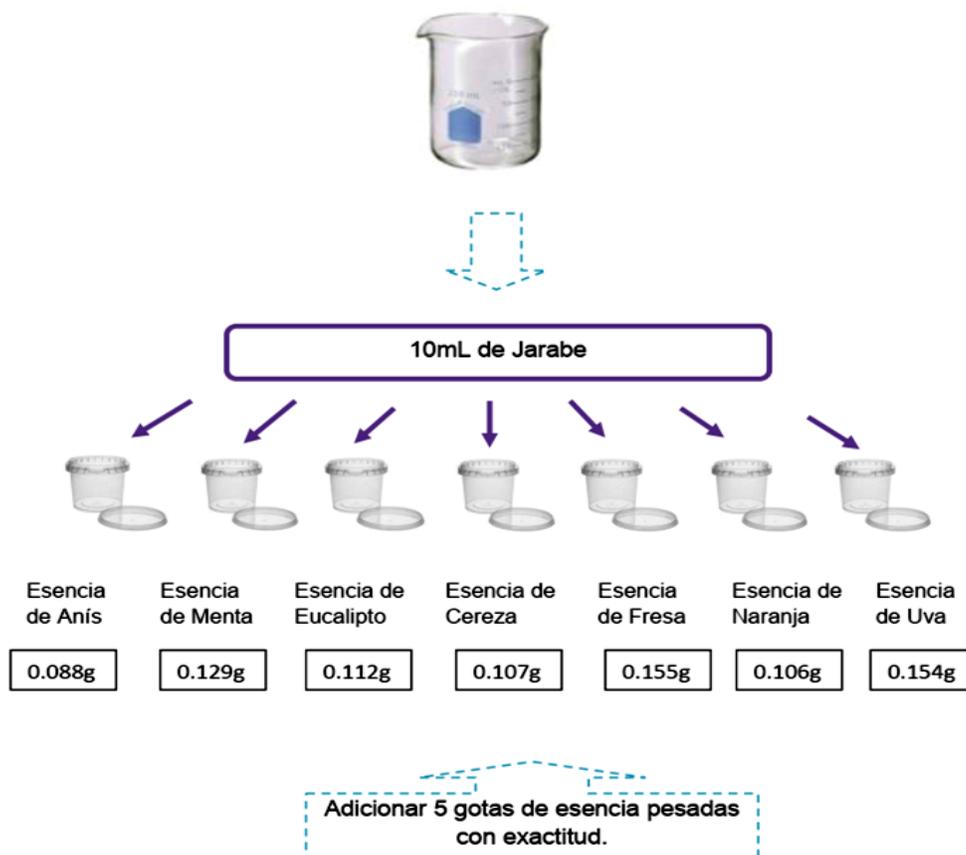
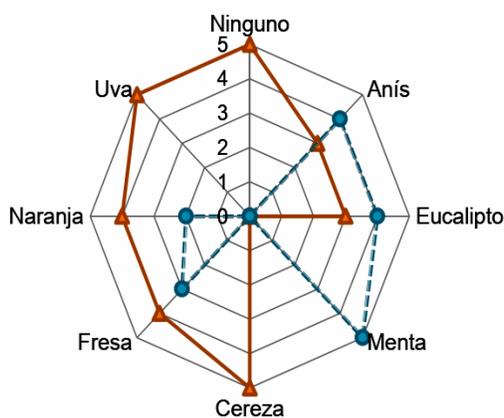


Figura N° 16. Esquema de evaluación de las esencias para las fórmulas 01 y 03.

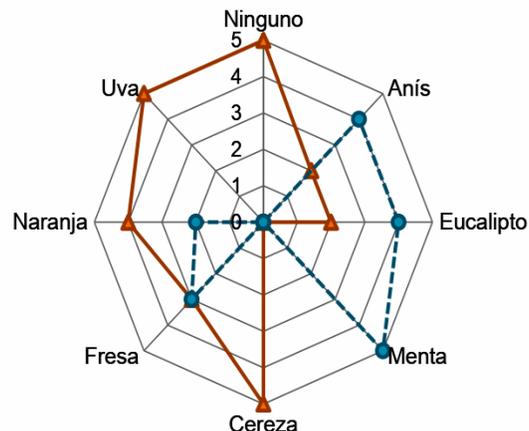
Se adicionaron 5 gotas de cada esencia a cada una de las fracciones de los ensayos de las formulaciones 01 y 03, las cuales fueron pesadas para obtener

un dato exacto de la cantidad de esencia adicionada; luego se evaluaron las características organolépticas de cada formulación.

(a) Evaluación Organoléptica de la Fórmula 01
(Sacarina sódica 0.2% m/v)



(b) Evaluación Organoléptica de la Fórmula 03
(Sacarina sódica 0.6% m/v)



—▲— Sabor de principio activo —●— Grado de aceptación del Sabor de la formulación

Sabor de principio activo: 0 a 5 (0: Ausencia del Sabor, 5: Sabor muy intenso)

Grado de aceptación del Sabor de la formulación: 0 a 5 (0: No aceptable, 5: Muy aceptable)

Figura N° 17. Gráfica polar o radial. Evaluación organoléptica de la fórmula 01 (sacarina sódica 0.2% m/v) (a) y fórmula 03 (sacarina sódica 0.6% m/v) (b).

Se trata de una gráfica polar o radial, en ella están graficadas dos de las formulaciones ensayadas, fórmula 01 y 03 y la evaluación de dos de las características fundamentales para la elección de la esencia que se utilizaría en la elaboración del jarabe, el **grado de sabor del principio activo**, la escala de evaluación va de 0 a 5. Siendo 5 la presencia sobresaliente del principio activo y 0 la ausencia de este.

Para ambas formulaciones, en ausencia de esencia, el sabor del principio activo es sobresaliente, representado con un valor de 5. Por otra parte la esencia que mejor enmascaró el sabor del principio activo fue la esencia de menta, ya que

no se percibió el sabor del principio activo y se representa en la gráfica con valor de 0.

El grado de aceptación del sabor de la formulación, para esta característica se puede observar que en ambas formulaciones, con esencia de uva las formulaciones son menos aceptables, es decir, que el sabor de las formulaciones no es agradable y se representan con valor de 0; siendo 0 No aceptable y 5 aceptable. Caso contrario ocurre con la esencia de menta, la cual se evalúa con valor de 5 en la gráfica para ambas formulaciones, lo que indica que el sabor de la formulación es aceptable. De manera general se observa que tienen una mayor aceptación las esencias refrescantes que las esencias frutales.

Sobre la base de los resultados obtenidos después de la adición y evaluación de las diferentes esencias (ver Figura N° 18), se descartaron las esencias menos sobresalientes: esencia de uva, esencia de cereza y esencia de fresa. Quedando las esencias más sobresalientes para una siguiente evaluación: esencia de naranja, esencia de anís, esencia de menta y esencia de eucalipto.

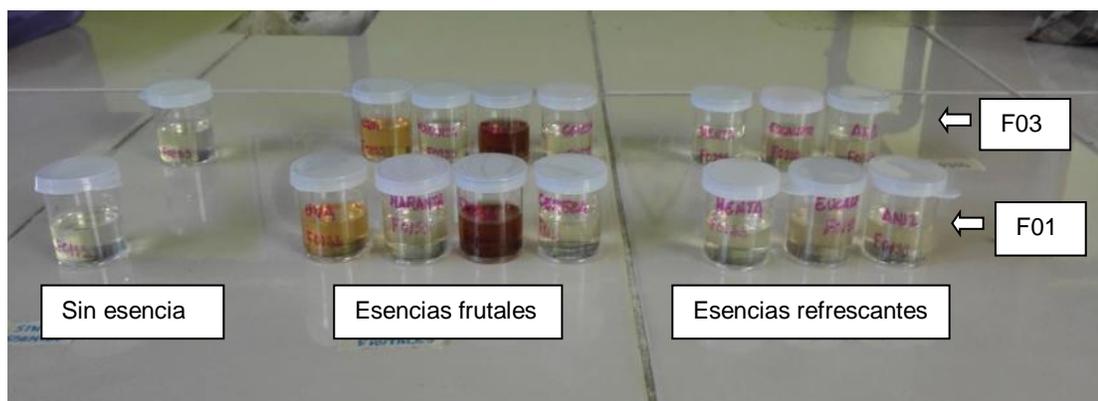


Figura N° 18. Evaluación organoléptica de la fórmula 01 y 03 con las diferentes esencias frutales y refrescantes.

5.3.3.2 Ensayos 04 y 05.

Para los ensayos de las formulaciones 04 y 05 se optó por hacer un cambio en la dosis de benzoato de sodio, debido a los problemas de solubilidad presentados en los ensayos 01 al 03. Se realizó la determinación de la nueva dosis en base a la determinación de la dosis anterior, con lo cual se obtuvo una dosis de 750 mg /5 mL, representada por el 15% m/v (ver Tabla N° 8). Los ensayos de las formulaciones 04 y 05 se enfocaron en la característica sabor, esta vez utilizando la nueva dosis de benzoato de sodio y la sacarina sódica en concentraciones alta y baja del porcentaje de uso recomendado en literatura, 0.2% y 0.6% m/v respectivamente para cada formulación. Fue necesario seguir evaluando la característica sabor, debido al cambio en la concentración de Benzoato de Sodio y a la ausencia de Sorbitol 70% m/v.

Se realizó un diseño semi-matricial para la selección de la esencia tal como se realizó en los ensayos anteriores; en esta ocasión solamente se evaluaron 4 esencias, las cuales fueron elegidas en base a los resultados obtenidos en la evaluación del sabor de los ensayos, siendo las esencias seleccionadas mayoritariamente refrescantes, por ser las de mejor aceptación en cuanto al sabor y se seleccionó también una de las esencias frutales que sobresalió en el grupo. Las esencias a evaluar para las formulaciones de los ensayos 04 y 05 son: esencia de anís, esencia de eucalipto, esencia de menta y esencia de naranja.

Uno de los cambios positivos observados durante la realización de los ensayos 04 y 05, fue la disminución del tiempo de solubilización del benzoato de sodio, disminuyendo de tres horas a tres minutos aproximadamente, con lo cual se destaca que el cambio de dosis para los presentes ensayos ayudó notablemente a mejorar el problema de disolución observado en los ensayos anteriores. Además, con la adición del edulcorante de elección en ambas

concentraciones, se logró enmascarar de manera notable el sabor poco agradable del principio activo y por tales motivos no se utilizó sorbitol 70% m/v, y el uso del polisorbato 80 como solubilizante no fue necesario.

Ensayo 04 - Fórmula F04-PA15SS02

Tabla N° 36. Fórmula F04-PA15SS02: Jarabe de Benzoato de sodio 15% (m/v).

Nº	Función	Materia prima	Composición Porcentual % (m/v) [g]	Cantidad en granel (g) REAL	Composición Porcentual % (m/m) [g]
1	Principio activo	Benzoato de sodio	15.0	15.0	14.1
2	Edulcorante	Sacarina sódica	0.2	0.2	0.2
3	Vehículo c.s.p 100 mL	Agua purificada	91.1	91.1	85.7
TOTAL			106.3	106.3	100.0

Tabla N° 37. Características organolépticas y fisicoquímicas de la fórmula 04.

Características del Producto			
	Atributo	Límites	Resultados
Características Organolépticas (Apariencia)	Color	Característico a la esencia seleccionada	<u>Incoloro</u>
	Olor	Característico a la esencia seleccionada	<u>Inodoro</u>
	Sabor	Agradable No picante	<u>Levemente dulce</u>
	Traslucidez/Opacidad	Traslúcido	Traslúcido
	Brillo	Brillante	Brillante
	Partículas extrañas	Ausencia	Ausencia
Fisicoquímicas	pH	6.5 – 8.5	7
	Densidad	A determinar	N/A

Ensayo 05 - Fórmula F05SS

Tabla N° 38. Fórmula F05-PA15SS06: Jarabe de Benzoato de sodio 15% (m/v).

Nº	Función	Materia prima	Composición Porcentual % (m/v) [g]	Cantidad en granel REAL (g)	Composición Porcentual % (m/m) [g]
1	Principio activo	Benzoato de sodio	15.0	15.0	13.8
2	Edulcorante	Sacarina sódica	0.6	0.6	0.5
3	Vehículo c.s.p 100 mL	Agua purificada	93.1	93.1	85.7
TOTAL			108.7	108.7	100.0

Tabla N° 39. Características organolépticas y fisicoquímicas de la fórmula 05.

Características del Producto			
	Atributo	Límites	Resultados
Características Organolépticas (Apariencia)	Color	Característico a la esencia seleccionada	<i>Incoloro</i>
	Olor	Característico a la esencia seleccionada	<i>Inodoro</i>
	Sabor	Agradable No picante	Dulce
	Traslucidez/Opacidad	Traslúcido	Traslúcido
	Brillo	Brillante	Brillante
	Partículas extrañas	Ausencia	Ausencia
Fisicoquímicas	pH	6.5 – 8.5	7
	Densidad	A determinar	N/A

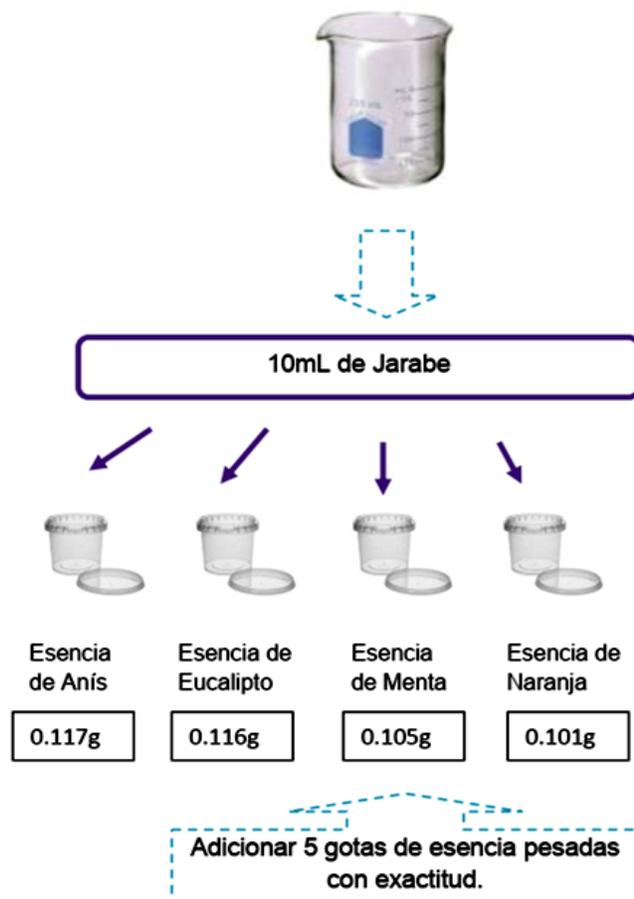


Figura N° 19. Esquema de evaluación de las esencias para las fórmulas 04 y 05.

Ambos ensayos fueron fraccionados en 4 porciones de 10 mL cada uno y se adicionaron 5 gotas de cada esencia a cada una de las fracciones, las gotas fueron pesadas para obtener un dato exacto de la cantidad de esencia adicionada.

Se evaluaron las características organolépticas de cada una de las formulaciones; en base a los resultados obtenidos se seleccionó la esencia que otorgó un mejor sabor al jarabe de benzoato de sodio.

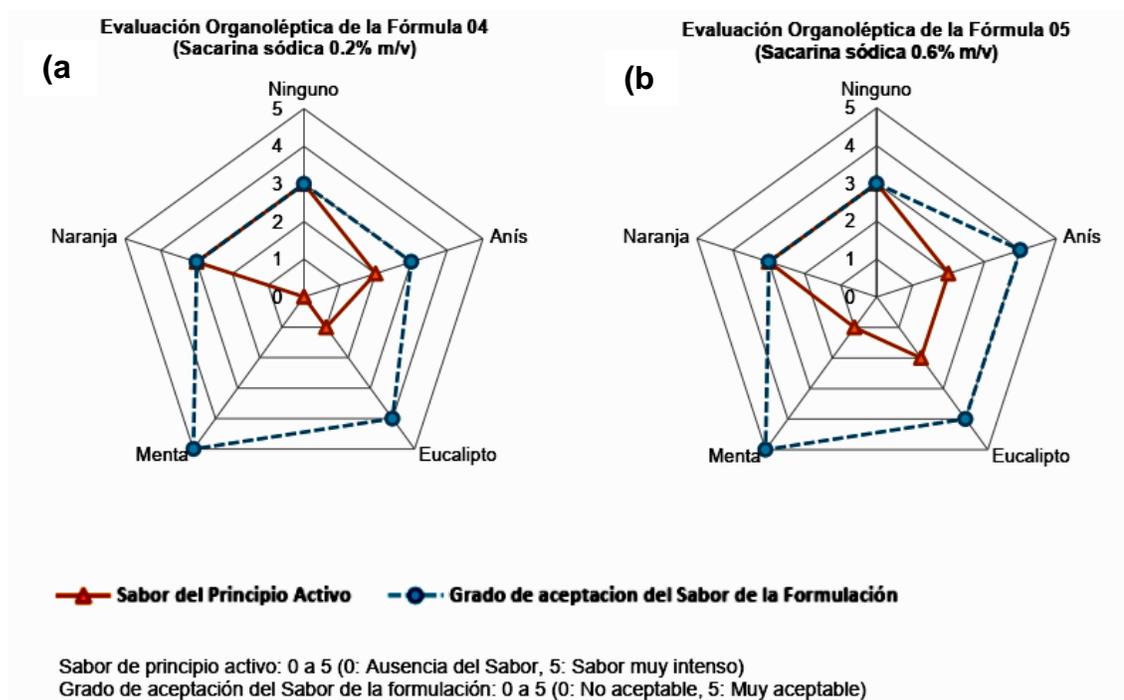


Figura N° 20. Gráfica polar o radial. Evaluación organoléptica de la fórmula 04 (Sacarina sódica 0.2% m/v) (a) y 05 (Sacarina sódica 0.2% m/v) (b).

En la Figura N° 20 muestra la evaluación organoléptica realizada a las fórmulas 04 y 05, en la cual se graficaron los dos parámetros de mayor importancia para la elección de la esencia. El **sabor del principio activo**, se evaluó en una escala de 0 a 5, siendo 0 la percepción sobresaliente del sabor del principio activo y 5 que no se percibe.

En la Figura N° 20 (a), se observa que la esencia que menos destaca en cuanto al enmascaramiento del sabor del principio activo es la esencia de naranja con un valor de 3 para ambas formulaciones, lo que indica que el sabor del principio activo sobresale; y la esencia que más destaca es la de menta, con valores de 0 para la fórmula 04 y un valor de 1 para la fórmula 05, la leve diferencia radica en las concentraciones de edulcorante adicionadas a cada formulación, 0.2% m/v para la fórmula 04 y 0.6% m/v de sacarina sódica para la formulación 05, pero a pesar de que la formulación 05 posee una mayor

concentración de sacarina sódica, se percibe mas el sabor del principio activo que en la formulación 04, lo que indica que la sacarina sódica aporta un sabor extra que hace que se perciba con mayor intensidad el sabor del principio activo.

El grado de aceptación del sabor de la formulación, se evaluó con escala de 0 a 5, siendo 0 No aceptable y 5 muy aceptable. Se puede apreciar que para esta característica el comportamiento de las esencias refrescantes y frutales en ambas formulaciones es muy similar, y la esencia que más se destaca es la esencia de menta, para la cual el grado de aceptación del sabor de la formulación es aceptable y se evalúa con un valor de 5.

Tal como se ha observado en las evaluaciones organolépticas de las formulaciones 01 y 03 (ver Figura N° 18), así como en las formulaciones 04 y 05 (ver Figura N° 20); se sigue apreciando la aceptabilidad de las esencias refrescantes con respecto a las esencias frutales, pues enmascaran mejor el sabor desagradable del benzoato de sodio y al mismo tiempo aportan un buen sabor al jarabe.

Sobre la base de los resultados obtenidos de las diferentes formulaciones ensayadas se realizó la selección de la esencia. Tomando en cuenta las evaluaciones organolépticas realizadas a los diferentes grupos de esencias, se determinó que las esencias refrescantes aportaban un mejor sabor al jarabe, destacando en esta categoría la esencia de menta, la cual a lo largo de las evaluaciones obtuvo una mejor evaluación, pues su sabor característico resaltó en los diferentes ensayos realizados y aportó al jarabe un sabor agradable y fresco además de enmascarar en buena parte el sabor del benzoato de sodio, lo que la hizo propicia para su elección.

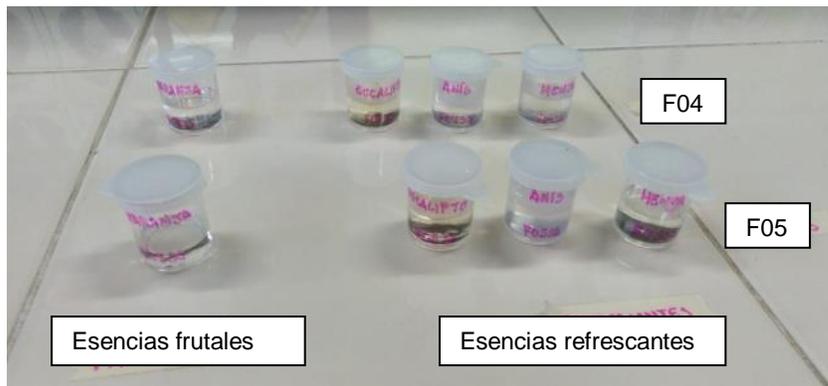


Figura N° 21. Evaluación organoléptica de la fórmula 04 y 05 con las diferentes esencias frutales y refrescantes.

5.3.3.3 Ensayos 06 y 07

Los ensayos 06 y 07 se realizaron con el objetivo de lograr la característica viscosidad, esta característica es de suma importancia para la forma farmacéutica jarabe, pues el aumento de la viscosidad hace que no se perciba de manera instantánea un sabor desagradable. Para lograr la característica se seleccionó un agente viscosante que a bajas concentraciones produjera soluciones de viscosidad alta y que se pudiera utilizar tanto en frío como en caliente.

El agente viscosante seleccionado fue la goma xantán, ya que este cumple con las características requeridas. La concentración utilizada en ambos ensayos fue 0.5%, que representa la concentración intermedia del porcentaje de uso recomendado.

Así mismo se utilizaron las concentraciones baja y alta (0.2 y 0.6% m/v) de sacarina sódica para cada ensayo respectivamente.

El inconveniente presentado a la hora de la elaboración de los ensayos fue que la concentración seleccionada del agente viscosante era muy alta y por tanto el jarabe obtenido presentó una viscosidad muy alta en ambas formulaciones.

Ensayo 06 - Fórmula F06-PA15SS02GX05.

Tabla N° 40. Fórmula F06-PA15SS02GX05: Jarabe de Benzoato de sodio 15% (m/v).

Nº	Función	Materia prima	Composición Porcentual % (m/v) [g]	Cantidad en granel REAL (g)	Composición Porcentual % (m/m) [g]
1	Principio activo	Benzoato de sodio	15.0	15.0	14.2
2	Edulcorante	Sacarina sódica	0.2	0.2	0.2
3	Modificador de la viscosidad	Goma xantán	0.5	0.5	0.5
4	Vehículo c.s.p 100 mL	Agua purificada	90.1	90.1	85.2
TOTAL			105.8	105.8	100.0

Tabla N° 41. Características organolépticas y fisicoquímicas de la fórmula 06.

Características del Producto			
	Atributo	Límites	Resultados
Características Organolépticas (Apariencia)	Color	Característico a la esencia seleccionada	<u>Incoloro</u>
	Olor	Característico a la esencia seleccionada	<u>Inodoro</u>
	Sabor	Agradable No picante	<u>Levemente dulce</u>
	Traslucidez/Opacidad	Traslúcido	<u>Opaco</u>
	Brillo	Brillante	Brillante
	Partículas extrañas	Ausencia	Ausencia
Fisicoquímicas	pH	6.5 – 8.5	7
	Densidad	A determinar	N/A
	Viscosidad	Viscoso	<u>Muy viscoso</u>

Para la formulación 06 se evaluó la característica fisicoquímica viscosidad, al igual que en las posteriores formulaciones. En esta formulación se adicionó el agente viscosante, por lo cual se pudo evaluar dicha característica de manera apreciativa, sin embargo, no pudo obtenerse un dato de viscosidad, ya que la cantidad de jarabe era muy pequeña.

Ensayo 07- Fórmula F07-PA15SS06GX05.

Tabla N° 42. Fórmula F07-PA15SS06GX05: Jarabe de Benzoato de sodio 15% (m/v).

Nº	Función	Materia prima	Composición Porcentual % (m/v) [g]	Cantidad en granel REAL (g)	Composición Porcentual % (m/m) [g]
1	Principio activo	Benzoato de sodio	15.0	15.0	14.1
2	Edulcorante	Sacarina sódica	0.6	0.6	0.6
3	Modificador de la viscosidad	Goma xantán	0.5	0.5	0.5
4	Vehículo c.s.p 100 mL	Agua purificada	90.1	90.1	84.8
TOTAL			106.2	106.2	100.0

Tabla N° 43. Características organolépticas y fisicoquímicas de la fórmula 07.

Características del Producto			
	Atributo	Límites	Resultados
Características Organolépticas (Apariencia)	Color	Característico a la esencia seleccionada	<u>Incoloro</u>
	Olor	Característico a la esencia seleccionada	<u>Inodoro</u>
	Sabor	Agradable No picante	<u>Levemente dulce</u>
	Traslucidez/Opacidad	Traslúcido	<u>Opaco</u>
	Brillo	Brillante	Brillante
	Partículas extrañas	Ausencia	Ausencia
Fisicoquímicas	pH	6.5 – 8.5	7
	Densidad	A determinar	N/A
	Viscosidad	Viscoso	<u>Muy viscoso</u>

5.3.3.4 Ensayo 08

Ensayo 08- Fórmula F08-PA15SS02GX02.

Tras realizar dos ensayos en los cuales la viscosidad fue muy alta, se realizó otro ensayo cuyo objetivo fue disminuir la viscosidad del jarabe.

Basándose en los resultados de las formulaciones anteriores, se seleccionó una concentración de agente viscosante más baja que la utilizada en los ensayos anteriores, utilizándose para este ensayo goma xantán a una concentración del 0.2% m/v y la sacarina sódica se utilizó a la concentración más baja, 0.2% m/v.

La viscosidad mejoró notablemente, observándose una consistencia adecuada, propia de la forma farmacéutica jarabe. Sin embargo al evaluar la viscosidad en conjunto con la característica sabor, se percibió un leve sabor dulce, lo que indicaba que la concentración utilizada de edulcorante era muy baja, por lo cual para un próximo ensayo se utilizaría la concentración intermedia del edulcorante.

Cabe mencionar que en este ensayo, así como en los ensayos 06 y 07 no se utilizó la esencia de menta, pues estos ensayos se centraron en lograr únicamente la viscosidad del preparado.

Tabla N° 44. Fórmula F08-PA15SS02GX02: Jarabe de Benzoato de sodio 15% (m/v).

Nº	Función	Materia prima	Composición Porcentual % (m/v) [g]	Cantidad en granel (g) REAL	Composición Porcentual % (m/m) [g]
1	Principio activo	Benzoato de sodio	15.0	15.0	14.2
2	Edulcorante	Sacarina sódica	0.2	0.2	0.2
3	Modificador de la viscosidad	Goma xantán	0.2	0.2	0.2
4	Vehículo c.s.p 100 mL	Agua purificada	90.1	90.1	85.4
TOTAL			105.5	105.5	100.0

Tabla N° 45. Características organolépticas y fisicoquímicas de la fórmula 08.

Características del Producto			
	Atributo	Límites	Resultados
Características Organolépticas (Apariencia)	Color	Característico a la esencia seleccionada	<u>Incoloro</u>
	Olor	Característico a la esencia seleccionada	<u>Inodoro</u>
	Sabor	Agradable No picante	<u>Levemente dulce</u>
	Traslucidez/Opacidad	Traslúcido	Traslúcido
	Brillo	Brillante	Brillante
	Partículas extrañas	Ausencia	Ausencia
Fisicoquímicas	pH	6.5 – 8.5	7
	Densidad	A determinar	N/A
	Viscosidad	Viscoso	Viscoso

5.3.3.5 Ensayo 09

Ensayo 09 - Fórmula F09-PA15SS04PS15.

Sobre la base a los resultados obtenidos en el ensayo 08, se realizó un nuevo ensayo, esta vez con el objetivo de mejorar el sabor del jarabe adicionando una proporción intermedia de sacarina sódica.

El sabor de la formulación mejoró, pero el jarabe se observaba opaco, por lo que se adicionó polisorbato 80 para mejorar la apariencia del jarabe.

El polisorbato 80 además de ayudar a mejorar la solubilidad de las materias primas poco solubles, tiene la propiedad de ser clarificante, lo que indica que ayuda a mejorar la translucidez o transparencia de un preparado y con ello a mejorar la apariencia del mismo.

La adición del agente clarificante se realizó a través de un diseño matricial, en el cual se tomó una fracción de 20 mL de la matriz que contenía el principio activo, edulcorante, agente viscosante y el vehículo. La fracción se colocó en un

contenedor y se le adicionó polisorbato 80 gota a gota hasta observar una mejor apariencia del jarabe, una vez alcanzado el punto de transparencia deseado, se pesó el contenedor del polisorbato 80 y a través de resta de cantidades se determinó la cantidad exacta adicionada de agente clarificante.

Luego se adicionó colorante verde hidrosoluble solución al 1% gota a gota hasta obtener un color visualmente aceptable, la cantidad adicionada fue obtenida por diferencia de peso. Seguidamente se adicionó la esencia de menta, la cantidad adicionada fue obtenida de los ensayos de selección del correctivo de sabor anteriormente realizados (ver Figura N° 22).

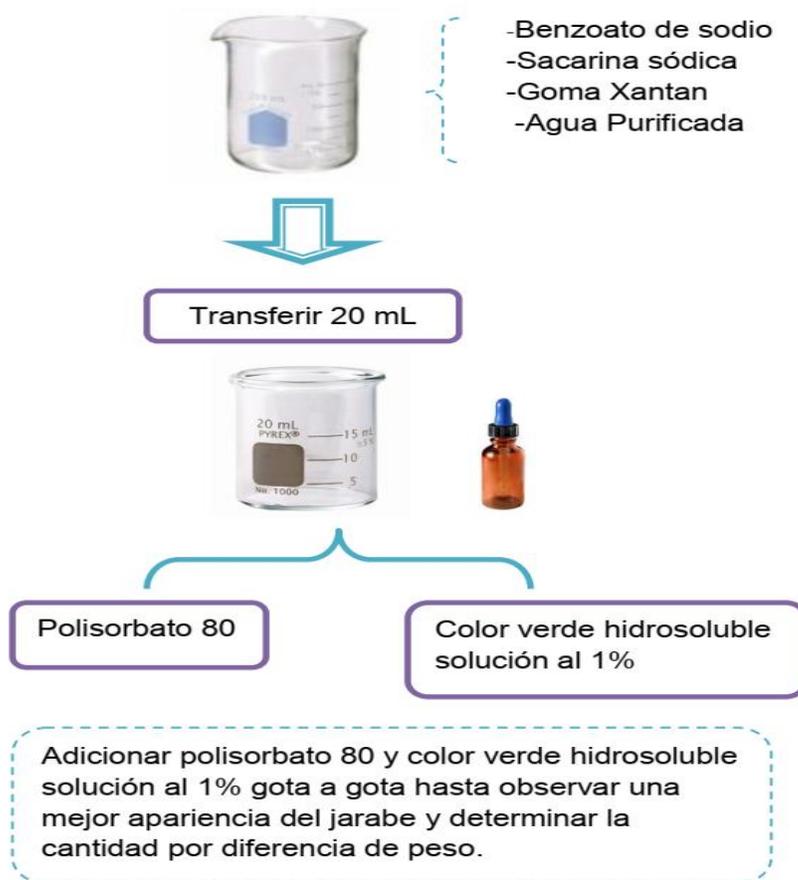


Figura N° 22. Esquema de adición de agente clarificante.

En la Tabla N° 46 se reflejan las cantidades adicionadas para 20 mL de todos los componentes de la fórmula y su equivalencia para 100 mL.

Tabla N° 46. Fórmula F09-PA15SS04PS15: Jarabe de Benzoato de sodio 15% (m/v). Estimación para 100mL a partir de 20mL.

N°	Función	Materia prima	Cantidad [g] para 20 mL de jarabe	Composición Porcentual % (m/v) [g] Para 100 mL
1	Principio activo	Benzoato de sodio	3.0	15.0
2	Edulcorante	Sacarina sódica	0.08	0.4
3	Modificador de la viscosidad	Goma xantán	0.04	0.2
4	Clarificante	Polisorbato 80	0.3	1.5
5	Correctivo de sabor	Esencia de menta	0.3	1.5
6	Correctivo de color	Color verde hidrosoluble en solución al 1%	0.34	1.7
7	Vehículo c.s.p Volumen final	Agua purificada	18.02	90.1
TOTAL			22.08	110.4

La composición porcentual de los componentes del ensayo 09 presentados en la Tabla N° 47, fueron estimados a partir de la Tabla N° 46 para 100 mL del ensayo, mediante las cantidades adicionadas a la fracción de 20 mL del ensayo inicial.

Tabla N° 47. Fórmula F09-PA15SS04PS15: Jarabe de Benzoato de sodio 15% (m/v).

Nº	Función	Materia prima	Cantidad en granel (g) REAL	Composición porcentual % (m/v)	Composición Porcentual % (m/m) [g]
1	Principio activo	Benzoato de sodio	15.0	15.0	13.6
2	Edulcorante	Sacarina sódica	0.4	0.4	0.4
3	Modificador de la viscosidad	Goma xantán	0.2	0.2	0.2
4	Clarificante	Polisorbato 80	1.5	1.5	1.4
5	Correctivo de sabor	Esencia de menta	1.5	1.5	1.4
6	Correctivo de color	Color verde hidrosoluble en solución al 1%	1.7	1.7	1.5
7	Vehículo c.s.p 100 mL	Agua purificada	90.1	90.1	81.6
TOTAL			110.4	110.4	100.0

Tabla N° 48. Características organolépticas y fisicoquímicas de la fórmula 09.

Características del Producto			
	Atributo	Límites	Resultados
Características Organolépticas (Apariencia)	Color	Característico a la esencia seleccionada	Verde
	Olor	Característico a la esencia seleccionada	Menta
	Sabor	Agradable No picante	Agradable a menta
	Traslucidez/Opacidad	Traslúcido	Traslúcido
	Brillo	Brillante	Brillante
	Partículas extrañas	Ausencia	Ausencia
Fisicoquímicas	pH	6.5 – 8.5	7
	Densidad	A determinar	N/A
	Viscosidad	Viscoso	Viscoso

5.3.3.6 Ensayo 10

Ensayo 10 - Fórmula F10-PA15SS04CC15.

Una vez realizados los ensayos anteriores y seleccionadas las materias primas, se procedió a realizar un último ensayo en el cual se corroborarían las cantidades de los componentes de la fórmula, los cuales brindan en conjunto un jarabe con las características necesarias para el cumplimiento del “perfil del producto”.

Tabla N° 49. Fórmula F10-PA15SS04CC15: Jarabe de Benzoato de sodio 15% (m/v).

Nº	Función	Materia prima	Composición Porcentual % (m/v) [g]	Cantidad en granel (g) REAL	Composición Porcentual % (m/m) [g]
1	Principio activo	Benzoato de sodio	15.0	15.0	13.8
2	Edulcorante	Sacarina sódica	0.4	0.4	0.4
3	Modificador de la viscosidad	Goma xantán	0.2	0.2	0.2
4	Clarificante	Polisorbato 80	1.5	1.5	1.4
5	Correctivo de sabor	Esencia de menta	1.5	1.5	1.4
6	Correctivo de color	Color verde hidrosoluble en solución al 1%	1.5	1.5	1.4
7	Vehículo c.s.p. 100 mL	Agua purificada	88.2	88.2	81.4
TOTAL			108.3	108.3	100.0

Tabla N° 50. Características organolépticas y fisicoquímicas de la fórmula F10SS.

Características del Producto			
	Atributo	Límites	Resultados
Características Organolépticas (Apariencia)	Color	Característico a la esencia seleccionada	Verde
	Olor	Característico a la esencia seleccionada	Menta
	Sabor	Agradable No picante	Agradable a menta
	Traslucidez/Opacidad	Traslúcido	Traslúcido
	Brillo	Brillante	Brillante
	Partículas extrañas	Ausencia	Ausencia
Fisicoquímicas	pH	6.5 – 8.5	7
	Densidad	A determinar	1.0573g/mL
	Viscosidad	Viscoso	Viscoso

De acuerdo a los resultados obtenidos en la evaluación de las características organolépticas y fisicoquímicas de la fórmula 10 de la Tabla N° 52; se observa que la formulación posee todos los atributos propios de un jarabe, además de cumplir con el “perfil del producto” preestablecido.

5.4 Selección de la fórmula ideal.

El criterio de selección de la fórmula ideal fue sobre la base del cumplimiento de los atributos asignados en el “perfil del producto”; bajo esos criterios se realizó la comparación de todas las fórmulas ensayadas y los atributos de desempeño de cada una. Se seleccionó la fórmula 10, a la cual se llegó luego de varias modificaciones a lo largo de la elaboración de los ensayos. La fórmula 10 fue seleccionada debido a que posee todos los atributos propios de la forma farmacéutica jarabe, además de cumplir con las características asignadas inicialmente en el “perfil del producto” y especialmente el enmascaramiento del

sabor poco agradable del benzoato de sodio, el cual era una de las características principales a abordar durante los ensayos, consiguiéndose un sabor agradable, refrescante y no picante.

Se presenta la Tabla N° 51, donde se resumen las fórmulas ensayadas y se visualizan mejor los cambios realizados de fórmula a fórmula.

Tabla N° 51. Formulación. Tabla resumen de formulaciones ensayadas.

Formulación		F01SS		F02SS		F03SS		F04SS		F05SS	
Concentración en la fórmula		40%		40%		40%		15%		15%	
Nº.	Materia prima	%m/v	%m/m	%m/v	%m/m	%m/v	%m/m	%m/v	%m/m	%m/v	%m/m
1	Benzoato de sodio	40	33.4	40	33.4	40	33.3	<u>15</u>	14.1	<u>15</u>	13.8
2	Sacarina sódica	<u>0.2</u>	0.2	<u>0.4</u>	0.3	<u>0.6</u>	0.5	<u>0.2</u>	0.2	<u>0.6</u>	0.5
3	Sorbitol 70% m/v	12.8	10.7	12.8	10.7	12.8	10.6				
4	Goma xantán										
5	Polisorbato 80	3.2	2.7	3.1	2.6	3.1	2.6				
6	Esencia de menta										
7	Colorante verde hidrosoluble solución al 1%										
8	Agua purificada	63.6	53.0	63.5	53.0	63.6	53.0	91.1	85.7	93.1	85.7
TOTAL		119.8	100	119.9	100	120.1	100	106.3	100	108.7	100
Atributos de Calidad	Límites	Resultados		Resultados		Resultados		Resultados		Resultados	
Color	Característico a la esencia seleccionada	<u>Levemente amarillento</u>		-		<u>Levemente amarillento</u>		<u>Incoloro</u>		<u>Incoloro</u>	
Olor	Característico a la esencia seleccionada	<u>Inodoro</u>		-		<u>Inodoro</u>		<u>Inodoro</u>		<u>Inodoro</u>	
Sabor	Sabor agradable No picante	<u>Jabonoso</u>		-		<u>Jabonoso</u>		<u>Levemente dulce</u>		Dulce	
Brillo	Brillante	<u>Poco brillante</u>		-		<u>Poco brillante</u>		Brillante		Brillante	
Transparencia/Opacidad	Traslúcido	<u>Opaco</u>		-		<u>Opaco</u>		Traslúcido		Traslúcido	
Partículas extrañas	Ausencia	<u>Presencia</u>		-		<u>Presencia</u>		Ausencia		Ausencia	
pH	6.5 – 8.5	<u>8</u>		-		<u>7</u>		<u>7</u>		<u>7</u>	
Densidad	A determinar	N/A		-		N/A		N/A		N/A	
Viscosidad	Viscoso	N/A		-		N/A		N/A		N/A	
Objetivo del ensayo		Enmascarar sabor del principio activo		-		Enmascarar sabor del principio activo		Mejorar sabor		Mejorar sabor	
Conclusiones del ensayo		No mejoró el sabor		-		No mejoró el sabor		Mejoró el sabor		Mejoró el sabor	

Tabla N° 51. Continuación.

Formulación		F06SS		F07SS		F08SS		F09SS		F10SS	
Concentración en la fórmula		15%		15%		15%		15%		15%	
Nº.	Materia prima	%m/v	%m/m	%m/v	%m/m	%m/v	%m/m	%m/v	%m/m	%m/v	%m/m
1	Benzoato de sodio	15	14.2	15	14.1	15	14.2	15	13.6	15	13.8
2	Sacarina sódica	0.2	0.2	0.6	0.6	0.2	0.2	0.4	0.4	0.4	0.4
3	Sorbitol 70% m/v										
4	Goma xantán	0.5	0.5	0.5	0.5	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
5	Polisorbato 80							1.5	1.4	1.5	1.4
6	Esencia de menta							1.5	1.4	1.5	1.4
7	Colorante verde hidrosoluble solución al 1%							1.7	1.5	1.5	1.4
8	Agua purificada	90.1	85.2	90.1	84.8	90.1	85.4	90.1	81.6	88.2	81.4
TOTAL		105.8	100	106.2	100	105.5	100	110.4	100	108.3	100
Atributos de Calidad		Límites		Resultados		Resultados		Resultados		Resultados	
Color	Característico a la esencia seleccionada	<i>Incoloro</i>		<i>Incoloro</i>		<i>Incoloro</i>		Verde		Verde	
Olor	Característico a la esencia seleccionada	<i>Inodoro</i>		<i>Inodoro</i>		<i>Inodoro</i>		Característico a menta		Característico a menta	
Sabor	Sabor agradable No picante	<i>Levemente dulce</i>		<i>Levemente dulce</i>		<i>Levemente dulce</i>		Sabor a menta		Sabor agradable a menta	
Brillo	Brillante	Brillante		Brillante		Brillante		Brillante		Brillante	
Transparencia/Opacidad	Traslúcido	<i>Opaco</i>		<i>Opaco</i>		Traslúcido		Traslúcido		Traslúcido	
Partículas extrañas	Ausencia	Ausencia		Ausencia		Ausencia		Ausencia		Ausencia	
pH	6.5 – 8.5	7		7		7		7		7	
Densidad	A determinar	N/A		N/A		N/A		N/A		1.0573 g/mL	
Viscosidad	Viscoso	<i>Muy viscoso</i>		<i>Muy viscoso</i>		Viscoso		Viscoso		Viscoso	
Objetivo del ensayo		Mejorar viscosidad		Mejorar viscosidad		Disminuir viscosidad		Mejorar sabor		Corroborar fórmula.	
Conclusiones del ensayo		Muy viscoso		Muy viscoso		Viscosidad buena		Mejoró sabor		Cumple perfil del producto	

5.5 ESTANDARIZACIÓN DE LA FORMULA EN PESO. ⁽⁹⁾

Una vez seleccionada la fórmula que cumpliera con el “perfil del producto” designado inicialmente, se procedió a realizar la estandarización de la fórmula 10. En la estandarización se determina la cantidad exacta de masa de agua purificada necesaria para elaborar exactamente 100 mL de la formulación en proceso.

El benzoato de sodio es el principio activo y es el sólido en mayor proporción en la formulación, por lo que se determinó el volumen ocupado por el benzoato de sodio, para ello se realizó el siguiente cálculo:

$$V = \frac{m}{\rho}$$

Donde:

V= volumen ocupado por el benzoato de sodio.

m= Cantidad de benzoato de sodio en masa (g) (15.0 g)

ρ = Densidad verdadera del benzoato de sodio (g/cm³) (1.512g/cm³)

Cálculo:

$$Volumen = \frac{15.0 \text{ g}}{1.512 \text{ g/cm}^3} = 9.92 \text{ cm}^3 \approx 9.92 \text{ mL}$$

El benzoato de sodio ocupa un volumen de 9.92 mL en la formulación.

Al momento de realizar los ensayos de formulación del jarabe de benzoato de sodio, se realizó la determinación del volumen de agua disponible para fabricación, mediante la siguiente ecuación:

$$V_{H_2O_{Disponible}} = V_{Final} - V_{Líquidos} - V_{Sólidos}$$

Donde:

$V_{H_2O_{Disponible}}$ = Volumen de agua purificada disponible

V_{Final} = Volumen de ensayo a realizar

$V_{Liquidos}$ = Volumen ocupado por los líquidos en mayor proporción

$V_{Sólidos}$ = Volumen ocupado por los sólidos en mayor proporción

Cálculo:

$$V_{H_2O_{Disponible}} = 100mL - 0 - 9.92mL$$

$$V_{H_2O_{Disponible}} = 90.1mL \approx 90.1 g$$

El valor del volumen ocupado por los líquidos es cero, ya que no hay líquidos en gran proporción que puedan influir en el cálculo para el volumen de agua disponible. ⁽⁴⁾

La cantidad de agua purificada utilizada para los ensayos a pequeña escala fue de 90.1g, cantidad con la cual se aforó el tanque de fabricación, pero este dato era una estimación de la cantidad real utilizada para elaborar exactamente 100mL de jarabe, ya que el tanque utilizado para la fabricación (beaker) no es una cristalería de medición de volumen exacta, debido a que la línea de aforo no genera una medición confiable. Se utilizó un balón volumétrico de 100.0mL para obtener la cantidad exacta de masa de agua purificada necesaria para elaborar exactamente 100 mL de jarabe de benzoato de sodio.

Para ello se realizó todo el proceso de fabricación de la fórmula seleccionada (F-10) dentro de un balón volumétrico de 100.0 mL y se llevó a la línea de aforo con agua purificada, con lo que se obtuvo un dato exacto de la cantidad de agua purificada necesaria para fabricar 100 mL de jarabe de benzoato de sodio. Con el dato obtenido en esta etapa se pudieron realizar los cálculos correspondientes para el escalamiento de la fórmula, pues como se mencionó

anteriormente, en tanques o contenedores a mediana o gran escala no es posible aforar y por lo tanto es necesario fabricar los graneles haciendo uso del peso de las materias primas, incluso las materias primas líquidas.

El dato exacto de agua purificada obtenido luego de la estandarización de la fórmula seleccionada utilizando cristalería de medición de volumen exacta (balón volumétrico de 100.0 mL) fue de 85.7g, mientras que el valor de agua purificada obtenido mediante el uso de un beaker fue de 90.1g; se puede observar diferencia entre ambos valores, la cual radica en el uso de material de medición confiable.

Tal como se observa hay una diferencia notable entre los valores obtenidos antes y después de la estandarización con el uso de cristalería de medición exacta; lo que hace evidente que al momento de realizar el desarrollo de un medicamento no se omita el paso de estandarización de la fórmula seleccionada, pues al convertir los valores obtenidos a escala mediana o grande, la diferencia es aun más notable y es ahí donde se puede dar paso a los errores analíticos.

5.5.1 Proceso de estandarización de la fórmula seleccionada.

1. Tarar el tanque de trabajo (Balón volumétrico de capacidad de 100 mL).
Documentar peso.
2. Adicionar todos los componentes al tanque de trabajo con ayuda de un embudo, comenzando por las materias primas:
 - Benzoato de sodio.
 - Sacarina sódica.
 - Goma xantán.

3. Adicionar una fracción de agua purificada, mayor o igual a la mitad del agua disponible. Documentar dato.
4. Colocar el tanque de trabajo en baño maría y llevar a 50°C.
5. Mezclar con agitación intermedia por aproximadamente 50 min.
6. Adicionar las siguientes materias primas al tanque de trabajo:
 - Polisorbato.
 - Esencia de menta.
 - Color verde hidrosoluble en solución al 1%
7. Mezclar con agitación intermedia por aproximadamente 5 min.
8. Adicionar agua purificada hasta llegar a la línea de aforo. Documentar cantidad real total utilizada.
9. Realizar la suma de todos los componentes de la fórmula. Obtener el rendimiento real.
10. Realizar los controles en proceso.

Se determinó el porcentaje masa sobre volumen (% m/v), el porcentaje masa sobre masa (% m/m), a partir de la cantidad real de los componentes en granel utilizados en la estandarización de la fórmula seleccionada (F-10).

El porcentaje masa sobre volumen (% m/v) se determinó mediante la siguiente ecuación:

$$\%(m/v) = masa_{soluta} [g] \times \frac{100\%}{Volumen_{total} [mL]}$$

Ejemplo: Cálculo para Agua Purificada.

$$\%(m/v) = 85.7g \times \frac{100\%}{100.0mL} = 85.7$$

El volumen total es 100,0 mL, el cual representa el volumen de jarabe elaborado para la estandarización.

Y el porcentaje masa sobre masa (% m/m) se determinó mediante la ecuación:

$$\%(m/m) = masa_{soluta} [g] \times \frac{100\%}{masa_{total} [g]}$$

Ejemplo: Cálculo para Agua Purificada.

$$\%(m/m) = 85.7g \times \frac{100\%}{105.8g} = 81.0$$

Tabla N° 52. Estandarización de la fórmula seleccionada F10. Jarabe de Benzoato de sodio 15% (m/v).

N°	Función	Materia prima	Cantidad en granel REAL (g)	Composición Porcentual % (m/v) [g]	Composición Porcentual % (m/m) [g]
1	Principio activo	Benzoato de sodio	15.0	15.0	14.2
2	Edulcorante	Sacarina sódica	0.4	0.4	0.4
3	Modificador de la viscosidad	Goma xantán	0.2	0.2	0.2
4	Clarificante	Polisorbato 80	1.5	1.5	1.4
5	Correctivo de sabor	Esencia de menta	1.5	1.5	1.4
6	Correctivo de color	Color verde hidrosoluble en solución al 1%	1.5	1.5	1.4
7	Vehículo c.s.p 100 mL	Agua purificada	85.7	85.7	81.0
TOTAL			105.8	105.8	100.0

Para el proceso de estandarización (ver Tabla N° 53), se determinó la densidad, con lo cual se obtuvo un valor de referencia. La viscosidad se midió en términos apreciativos, debido a que la cantidad de jarabe no era la suficiente como para tomar un dato con el viscosímetro.

Tabla N° 53. Evaluación de las características organolépticas y fisicoquímicas de la fórmula estandarizada.

Características del Producto			
	Atributo	Límites	Resultados
Características Organolépticas (Apariencia)	Color	Verde	Verde
	Olor	Característico a la esencia seleccionada	Menta
	Sabor	Agradable No picante	Agradable a menta
	Traslucidez/Opacidad	Traslúcido	Traslúcido
	Brillo	Brillante	Brillante
	Partículas extrañas	Ausencia	Ausencia
Fisicoquímicas	pH	6.5 – 7.5	7
	Densidad	A determinar	1.0558g/mL
	Viscosidad	Viscoso	Viscoso



Figura N° 23. Proceso de estandarización de la fórmula seleccionada F-10.

Tabla N° 55. Proceso de fabricación de Jarabe a escala pequeña y su equivalencia a escala piloto.

Proceso de elaboración de jarabe de benzoato de sodio a pequeña escala y su equivalencia a escala piloto.				
Nombre del producto		Jarabe de Benzoato de Sodio		
Concentración de la dosis		750 mg/ 5 mL		
Fórmula seleccionada		F10-PA15SS04CC15		
Cantidad de granel a elaborar a escala pequeña /escala piloto		100 mL/ 1000 mL		
Identificación del equipo		Tanque Granel		
Tipo de ensayo		Escala pequeña		Escala piloto
Concentración de la formulación		15% m/v		15% m/v
N°	Descripción de la operación	Dato real	Descripción de la operación	Dato real
1	Tarar el tanque granel	Beaker de 250 mL	Tarar el tanque granel	Beaker de 2000 mL
2	Calibrar el tanque de trabajo de 250 mL con 100 mL de agua medidos con probeta.	Beaker de 250 mL calibrado	Adicionar las siguientes materias primas al tanque granel: -Agua purificada -Benzoato de sodio -Sacarina sódica	Agua purificada 550g ✓
3	Adicionar las siguientes materias primas al tanque granel: -Agua purificada -Benzoato de sodio -Sacarina sódica	Agua purificada 50g ✓	Mezclar por 5 min con agitación moderada- fuerte, hasta incorporación completa del benzoato de sodio.	5 min 309 rpm con agitador de propela
4	Mezclar por 5 min con agitación moderada- fuerte, hasta incorporación completa del benzoato de sodio.	5 min Agitación magnética 700 rpm	Adicionar al Tanque Levigación las siguientes materias primas: -Polisorbato 80 -Goma Xantán	✓
5	Adicionar las siguientes materias primas al tanque granel: -Goma xantán	✓	Mezclar por 3 min con agitación mecánica leve.	3 min Agitación mecánica leve

Tabla N° 55. Continuación.

Tipo de ensayo		Escala pequeña		Escala piloto
Concentración de la formulación		15% m/v		15% m/v
Nº	Descripción de la operación	Dato real	Descripción de la operación	Dato real
6	Colocar el tanque granel en un baño maría y llevar a 50°C, agitar hasta completa incorporación de la goma Xantán por aprox. 50-60 min, con agitación fuerte.	50°C 55 min 1200rpm con agitación magnética	Adicionar al Tanque Levigación las siguientes materias primas: -Esencia de menta	✓
7	Dejar enfriar a 35-40°C	37°C	Mezclar por 1 min con agitación mecánica leve	1 min agitación mecánica leve
8	Adicionar las siguientes materias primas al tanque granel: -Polisorbato 80 -Esencia de menta -Color verde hidrosoluble en solución al 1%	✓	Trasladar el contenido del "Tanque Levigación" al "Tanque Granel"	✓
9	Mezclar por 5 min con agitación moderada- fuerte	5 min 700rpm	Mezclar por 17 min, con agitación moderada-fuerte.	17 min 513 rpm agitador de propela
10	Adicionar las siguientes materias primas al tanque granel: -Agua purificada	Agua purificada 35.7 g	Colocar el tanque granel con el sistema de calentamiento y llevar a temperatura de 55°C, agitar constantemente hasta la completa incorporación de la goma xantán por 13 min., con agitación fuerte.	55°C 713 rpm (propela) 13 min
11	Mezclar por 3 min, con agitación moderada-fuerte para incorporación completa de todos los componentes.	3 min 700 rpm	Dejar enfriar a 30-35°C	30°C

Tabla N° 55. Continuación.

Tipo de ensayo		Escala pequeña		Escala piloto
Concentración de la formulación		15% m/v		15% m/v
N°	Descripción de la operación	Dato real	Descripción de la operación	Dato real
12	Realizar controles en proceso: - Color, Olor, Sabor, Brillo Traslucidez/opacidad -Partículas extrañas -Viscosidad, Densidad, pH	✓	Recuperar el agua evaporada durante el calentamiento del tanque granel y mezclar por 2 min, con agitación moderada-fuerte, para completa incorporación de todos los componentes de la formulación	Agua recuperada 25g 2 min 513 rpm
13			Adicionar las siguientes materias primas al tanque granel: -Color verde hidrosoluble (solución al 1%) Agitar por 5 min con agitación moderada-leve	✓ 5 min 370 rpm (propela)
14			Determinar el rendimiento antes de filtrar	97.3%
15			Filtrar con contenido del tanque granel y recibirlo en tanque de almacenamiento	✓
16			Determinar el rendimiento después de filtrar	
17			Realizar los controles en proceso -Color, Olor, Sabor, Brillo -Traslucidez/opacidad -Partículas extrañas -Viscosidad, Densidad, pH	✓
18			Realizar proceso de envasado del granel de Jarabe de Benzoato de Sodio	✓
19			Etiquetar los frascos de Jarabe de Benzoato de Sodio	✓
20			Embalar los frascos de Jarabe de Benzoato de Sodio.	✓

Durante la fabricación del Jarabe de Benzoato de Sodio a escala piloto, se realizaron modificaciones en el proceso. Las modificaciones se realizaron con el objetivo de disminuir el tiempo de incorporación del agente viscosante (Goma Xantán), ya que en los ensayos de formulación a pequeña escala, el tiempo de incorporación fue de 55 min, y al modificar la operación el tiempo disminuyó a 30 min.

El cambio en el proceso de fabricación se describe en el cuadro comparativo del proceso a escala pequeña y escala piloto (ver Tabla N° 55)

Se filtró el Jarabe a escala piloto, debido a su forma farmacéutica, es recomendable filtrarlo, asegurando así la ausencia de partículas extrañas en el preparado.

Tabla N° 56. Comparación de formulaciones a escala pequeña y escala piloto.

N°	Componente	Fabricante A	Fabricante B
		Ensayo a pequeña escala	Ensayo a escala piloto
		Composición Porcentual % m/v (g)	Composición Porcentual % m/v (g)
1	Benzoato de Sodio	15.0	15.0
2	Sacarina Sódica	0.4	0.4
3	Goma Xantán	0.2	0.2
4	Polisorbato 80	1.5	1.5
5	Esencia de menta	1.5	0.13
6	Solución 1% de Color verde hidrosoluble	1.5	1.5
7	Agua Purificada	85.7	87.1
Total de Masa		105.8 g	105.83 g
Volumen Total de Masa		100.0 mL	100.0 mL

Durante la elaboración del lote piloto de Jarabe de Benzoato de Sodio, se realizaron cambios en las cantidades de los componentes de la formulación, esto debido a que los fabricantes de la materia prima eran diferentes a los fabricantes de la materia prima utilizada para los ensayos a pequeña escala, por lo cual se observaron cambios en las características organolépticas del

jarabe. La solución de color verde hidrosoluble al 1% era de mayor intensidad a la utilizada durante los ensayos, por lo que debió disminuirse la cantidad adicionada.

5.7 Controles en proceso.

Durante la etapa de fabricación del lote piloto del Jarabe de Benzoato de Sodio se realizaron los controles en proceso para verificar si al aumentar la cantidad de fabricación del jarabe, los atributos eran reproducibles.

5.7.1 Evaluación de Atributos de Calidad del Jarabe de Benzoato de Sodio.

Tabla N° 57. Características Organolépticas y Físicoquímicas del Jarabe de Benzoato de Sodio a escala piloto.

Características del Producto			
	Atributo	Límites	Resultados
Características Organolépticas (Apariencia)	Color (Homogeneidad)		
	Olor	Característico a la esencia seleccionada	Olor a menta
	Sabor	Agradable No picante	Sabor dulce a menta, agradable y no picante.
	Traslucidez/Opacidad	Traslúcido	Opaco
	Brillo	Brillante	Brillante
	Partículas extrañas	Ausencia	Ausencia
Físicoquímicas	pH	6.5 – 8.5	8.35 a 25.7 °C
	Densidad	A determinar	1.055 g/mL
	Viscosidad	Viscoso (Determinar dato en mili Pa*s)	Viscoso (314.9 mili Pa*s, a 4 rpm y % torque 4.1 a 26.9 °C)

En la Tabla N° 57, se observan los resultados obtenidos para la evaluación de los atributos de calidad del jarabe a escala piloto. Sobre la base de los resultados de las características organolépticas, el jarabe se observó opaco, debido a la presencia de Goma Xantán en la formulación, este resultado se

observó durante los ensayos de formulación, pero la opacidad observada fue menor, por lo cual se atribuye el no cumplimiento de este atributo tanto a la presencia del viscosante como al cambio en el proceso de adición del mismo, es decir, que el proceso de adición de la Goma Xantán fue diferente en el lote piloto y en los ensayos a pequeña escala. Los resultados esperados para los demás atributos en control coinciden con los límites de aceptación esperados.



Figura N° 24. Determinación de densidad en Jarabe de Benzoato de Sodio a escala piloto.

La densidad fue tomada utilizando un balón de 50 mL, el cual se lavó y limpió previamente, para luego pesarlo. Posteriormente se adicionó la muestra de Jarabe hasta llegar a la línea de aforo y se pesó de nuevo el balón con la muestra. El resultado se encuentra dentro del rango de densidad establecido como valor esperado que va de 1.050 g/mL a 1.060 g/mL, siendo este rango establecido mediante el valor de densidad de la etapa de estandarización.

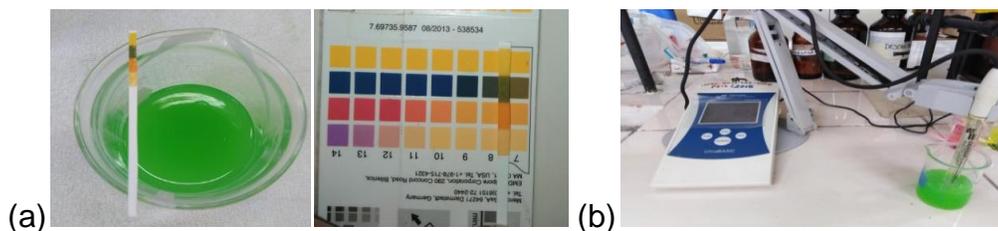


Figura N° 25. Medición del pH en Jarabe de Benzoato de Sodio a escala piloto. Tiras de papel pH (a), pH metro (b).

El dato de pH de la formulación se tomó utilizando tiras de papel pH y pH metro, con lo cual el resultado obtenido está dentro del rango de pH establecido en el perfil del producto.

Para el atributo viscosidad, se colocó una cantidad de aproximadamente 600mL de jarabe en un beaker de capacidad de 600 mL. La viscosidad se determinó utilizando un viscosímetro rotatorio Brookfield y el Spidle S62.

Viscosidad: 314.9 mili Pa*s.

El resultado fue medido a una velocidad de rotación de 4 rpm, con un % torque de 4.1 y una temperatura de 26.9 °C.



Figura N° 26. Viscosidad del Jarabe de Benzoato de Sodio, tomada con viscosímetro Brookfiel DV-I Prime, Spindle S62.

5.8 Empaque Primario.

El empaque primario se seleccionó tomando en cuenta las recomendaciones establecidas en la Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP), procurando que el envase proporcionara la protección necesaria frente a los peligros climáticos, biológicos, físicos y químicos, además de ofrecer una presentación aceptable y resguardar la integridad del producto en cuestión. (11,17)

Por lo anteriormente mencionado, se seleccionó un envase plástico de Poli-Etilen Terftalato (PET) incoloro con tapa blanca de cierre con anillo de seguridad de capacidad para 120 mL (ver Anexo N° 5).

5.9 Etiquetado.

La etiqueta fue diseñada tomando en cuenta la información requerida en el Reglamento Técnico Centroamericano, Etiquetado de Producto Farmacéuticos para Uso Humano. ⁽¹⁶⁾

Dentro de la información incluida en la etiqueta se encuentra: Nombre del producto, nombre del principio activo y su concentración, número de lote, unidad de dosis, forma farmacéutica, vía de administración, condiciones de almacenamiento, composición del producto, advertencia de seguridad y contenido del frasco, la fecha de vencimiento no se colocó debido a que no se tiene un estudio de estabilidad del jarabe que constate la fecha de caducidad, por lo que se colocó en la etiqueta con la insignia XXX (ver Anexo N° 5).

5.10 Documentación de Transferencia.

Una de las partes importantes del desarrollo farmacéutico es la documentación; es esencial tener un registro de todas las actividades realizadas y de cómo se procederá al momento de elaborar el producto desarrollado a futuro.

Además de expresar el resultado final del trabajo de desarrollo farmacéutico del preparado, la documentación se convierte en una fuente importante de información a la cual otro preparador puede acceder sin lugar a confusión para elaborar un producto eficaz y seguro para el paciente. ⁽¹⁷⁾

Dentro de la documentación se debe incluir la fórmula cuali-cuantitativa, la lista maestra de materias primas, la lista maestra de materiales y equipos, también debe incluirse el procedimiento de elaboración del preparado.

5.10.1 Fórmula Cualitativa

La fórmula Cualitativa sirve para propósitos de registro, en ella se declaran todos los componentes de la fórmula para la elaboración del jarabe de benzoato de sodio y las cantidades a utilizar de cada uno, así mismo se incluye la unidad de dosificación, es decir la dosis que ingiere el usuario.

Para el cálculo de la fórmula cualitativa de la Unidad de Dosificación se parte de los datos de la fórmula estandarizada en peso. (Ver Tabla N° 58).

Para calcular la Unidad de dosificación a partir de la fórmula estandarizada, se utilizó la ecuación:

$$C_{FCC} = \frac{C_{FST}}{V_{FST}} \times V_{FCC} \times \frac{1000 \text{ mg}}{1 \text{ g}}$$

Dónde:

C_{FCC} = Componente de la fórmula Cualitativa.

C_{FST} = Componente de la fórmula estandarizada.

V_{FST} = Volumen de la fórmula estandarizada.

V_{FCC} = Volumen de la fórmula Cualitativa.

Ejemplo: Cálculo para Agua Purificada.

$$\text{Agua Purificada}_{FCC} = \frac{87.3 \text{ g}}{100 \text{ mL}} \times 5 \text{ mL} \times \frac{1000 \text{ mg}}{1 \text{ g}} = 4365.0 \text{ mg}$$

La composición porcentual para cada uno de los componentes expresados en la fórmula Cualitativa corresponden a las cantidades ajustadas después de realizado el lote piloto. Se excluyó de la fórmula general el agente viscosante (Goma Xantán), debido a que daba opacidad al jarabe, no cumpliendo con el

atributo de traslucidez, especificado en el perfil del producto. Dejando con ello la opción de adicionar un agente viscosante que otorgue traslucidez y viscosidad al preparado.

Tabla N° 58. Fórmula Cualitativa para el Jarabe de Benzoato de Sodio.

		Universidad de El Salvador Facultad de Química y Farmacia Departamento de Tecnología Farmacéutica, Farmacoquímica y Farmacotecnia		
FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA				
Nombre del producto:		Jarabe de Benzoato de Sodio		
Fórmula seleccionada:		F10-PA15SS04CC15		
Unidad de dosificación (volumen):		5.0 mL		
Concentración de la dosis:		750 mg/ 5 mL		
N°	Componentes	Composición porcentual % (m/v) de fórmula estandarizada. Componentes expresados en [g].	Unidad de dosificación. Componentes expresados en [mg].	
1	Benzoato de Sodio	15.0	750.0	
2	Sacarina Sódica	0.4	20.0	
3	Polisorbato 80	1.5	75.0	
4	Colorante verde hidrosoluble solución al 1%	0.13	6.5	
5	Esencia de Menta	1.5	75.0	
6	Agua Purificada	87.3	4365.0	
TOTAL DE MASA		105.83 g	5291.5 mg	
Volumen del Total de Masa		100.0 mL	5.0 mL	

5.10.2 Lista de materiales y equipos

Se detallan los materiales y equipos utilizados durante la fabricación del Jarabe de Benzoato de Sodio, la lista maestra no incluye los equipos utilizados, debido a que es una lista elaborada con el fin de facilitar la elaboración del jarabe, es decir, que los materiales y equipos sean de fácil adquisición. (Ver Tabla N° 59)

Tabla N° 59. Lista de materiales y equipos utilizados para la fabricación del Jarabe de Benzoato de Sodio a escala piloto.

 <div style="text-align: center;"> Universidad de El Salvador Facultad de Química y Farmacia. Departamento de Tecnología Farmacéutica, Farmacoquímica y Farmacotecnia </div> 		
LISTA DE MATERIALES Y EQUIPOS		
Nombre del producto:		Jarabe de Benzoato de Sodio
Fórmula seleccionada:		F10-PA15SS04CC15
Cantidad	Material o equipo	Capacidad o Rango
1	Beaker	2000 mL
1	Agitador magnético o de vidrio	--
1	Termómetro	0-150°C
3	Frascos ó bolsas de 1 Lb para sólidos	--
3	Frascos con tapa ó bolsas de 1 Lb para líquidos	--
1	Balanza analítica o semianalítica	--
1	Cocina eléctrica o Hot plate	--
1	Tiras de papel pH	--
1	Baño María	--

5.10.3 Lista maestra de materias primas

En la lista maestra de materias primas se detalla el total de materias primas a utilizar según el tamaño de lote piloto a producir, el cual puede variar de acuerdo a la cantidad a fabricar. También se incluye la composición porcentual de la fórmula final, expresada en porcentaje masa sobre volumen (%m/v). Ver Tabla N° 60).

Al igual que en la fórmula Cualitativa, no se incluye el viscosante. (Ver Tabla N° 58).

Tabla N° 60. Lista maestra de materias primas para el Jarabe de Benzoato de Sodio.

 <div style="text-align: center;"> Universidad de El Salvador Facultad de Química y Farmacia Departamento de Tecnología Farmacéutica, Farmacoquímica y Farmacotecnia </div> 			
LISTA MAESTRA DE MATERIAS PRIMAS			
Nombre del producto:		Jarabe de Benzoato de Sodio	
Concentración de la dosis:		750 mg/ 5 mL	
Fórmula seleccionada:		F10-PA15SS04CC15	
Tamaño del lote piloto:		1000 mL	
Nº	Materia Prima	%m/v	Cantidad a pesar para lote piloto (g)
1	Benzoato de Sodio	15.0	150.0
2	Sacarina Sódica	0.4	4.0
3	Polisorbato 80	1.5	15.0
4	Colorante verde hidrosoluble solución al 1%	0.13	1.3
5	Esencia de Menta	1.5	15.0
6	Agua Purificada	87.3	873.0
TOTAL DE MASA		105.83 g	1058.3 g
Volumen del Total de Masa		100.0 mL	1000.0 mL

5.10.4 Proceso de manufactura

Proceso de elaboración de lote piloto de jarabe de Benzoato de Sodio.

Fórmula Seleccionada F10-PA15SS04CC15.

Cantidad de granel a elaborar: 1000 mL

Equipo a nivel industrial: Tanque de líquidos y sistema de calentamiento.

Equipo a nivel de ensayo de laboratorio: Beaker de 2000 mL y cocina ó hot plate.

Equipo a nivel industrial: Multi-agitador de propela IKA RW-20

Identificación del equipo: Tanque Granel.

Beaker de 100 mL identificado como: “Tanque Levigación”.

Indicaciones generales:

Previo a la elaboración del jarabe se debió contar con el área de trabajo, material, equipo y todo lo relacionado al proceso de fabricación limpio y sanitizado.

Proceso de fabricación.

1. Tarar “Tanque Granel” y anotar peso.
2. Adicionar al “Tanque Granel” las siguientes materias primas:
 - Agua purificada (550g)
 - Benzoato de sodio (150g)
 - Sacarina sódica (4.0g)Mezclar por 5 min, con agitación moderada-fuerte.
Nota: Agitar hasta incorporación completa del Benzoato de Sodio.
3. Adicionar en “Tanque Levigación” las siguientes materias primas:
 - Polisorbato 80 (15.0g)
 - Goma Xantán (2.0g)Mezclar por 3 min, con agitación mecánica leve.
Nota: Agitar hasta incorporación completa de los componentes.
4. Adicionar al “Tanque Levigación” las siguientes materias primas:
 - Esencia de menta (15.0 g)Mezclar por 1 min, con agitación mecánica leve.
5. Trasladar el contenido del “Tanque Levigación” al “Tanque Granel”.

Mezclar por 17 min, con agitación moderada-fuerte.

6. Colocar el tanque granel con el sistema de calentamiento y llevar a temperatura de 55°C, agitar constantemente hasta la completa incorporación de la goma xantán por 13 min., con agitación fuerte.
7. Dejar enfriar a 30-35°C.
8. Recuperar el agua evaporada durante el calentamiento del tanque granel.

Mezclar por 2 min, con agitación moderada-fuerte, para completa incorporación de todos los componentes de la formulación.

9. Adicionar al Tanque Granel las Sigüientes Materias Primas:

- Agua Purificada (321g)

Mezclar por 3 min con agitación moderada-fuerte, hasta completa incorporación de los componentes.

10. Adicionar al “Tanque Granel” las sigüientes materias primas:

- Color Verde Hidrosoluble (Solución al 1%) (1.3g)

Mezclar por 5 min con agitación moderada-leve, hasta completa incorporación de los componentes.

11. Determinar el rendimiento antes de filtrar
12. Filtrar el contenido del “Tanque Granel” y recibir en “Tanque de Almacenamiento”.
13. Determinar el Rendimiento después de filtrar.
14. Realizar los sigüientes controles en proceso:
 - Color
 - Olor
 - Sabor
 - Brillo
 - Traslucidez / Opacidad
 - Partículas extrañas

- Viscosidad
 - Densidad
 - pH
15. Realizar proceso de envasado del granel de Jarabe de Benzoato de Sodio.
 16. Etiquetar los frascos de Jarabe de Benzoato de Sodio.
 17. Embalar los frascos de Jarabe de Benzoato de Sodio.

CAPITULO VI
CONCLUSIONES

6.0 CONCLUSIONES.

1. El perfil del producto fue de suma importancia para el desarrollo farmacéutico, ya que permitió establecer atributos de calidad del jarabe, tales como dosis, características organolépticas y atributos fisicoquímicos.
2. En la etapa de preformulación se realizó una caracterización del benzoato de sodio, estudiando de forma experimental las propiedades fisicoquímicas: Solubilidad en términos descriptivos, solubilidad según constante dieléctrica, perfil del pH y efecto de la temperatura en la solubilidad, propiedades que aportaron información para elaborar el Jarabe de Benzoato de Sodio.
3. Los ensayos de formulación se centraron en lograr los atributos establecidos en el perfil del producto, especialmente sabor, viscosidad, traslucidez y color del preparado. A través de estas características se formuló el Jarabe de Benzoato de Sodio.
4. Las esencias refrescantes presentaron un mejor sabor en la formulación que las esencias frutales. La esencia de menta otorgó un sabor agradable, no picante y refrescante, enmascarando el sabor desagradable del Benzoato de Sodio.
5. La fórmula final se seleccionó realizando una comparación de los ensayos y la evaluación de los parámetros de desempeño y fisicoquímicos. La fórmula seleccionada cumple con las especificaciones del perfil del producto.

6. Los parámetros de desempeño y fisicoquímicos evaluados en el lote piloto no fueron reproducibles, ya que el jarabe no cumplió con la característica traslucidez.
7. La causa de la opacidad o ausencia de traslucidez en el jarabe se debió a la presencia de Goma Xantán y al cambio en el proceso de adición del viscosante en la fabricación del lote piloto. Por lo cual no se incluyó el agente viscosante dentro de la fórmula cuali-cuantitativa y lista de materias primas de la documentación de transferencia, dejando la opción de adicionar un viscosante a la formulación.
8. El cambio en los fabricantes y proveedores de las materias primas dio como resultado un cambio en los parámetros de desempeño y fisicoquímicos de la formulación, teniéndose que ajustar las cantidades de materias primas para obtener los resultados deseados en la formulación.
9. La documentación de transferencia contiene la información que permitirá a otro preparador elaborar el Jarabe de Benzoato de Sodio a futuro, con los requerimientos de calidad establecidos y siguiendo los pasos de elaboración descritos, procurando llevar un producto eficaz y seguro a los pacientes con hiperamonemia infantil.
10. Con el desarrollo farmacéutico, se elaboró un medicamento que supliera las necesidades de los pacientes con hiperamonemia infantil, solventando la falta de una forma farmacéutica de sabor agradable y adecuada para niños.

CAPITULO VII
RECOMENDACIONES

7.0 RECOMENDACIONES.

1. Se recomienda realizar otro lote piloto para verificar la reproducibilidad de las características organolépticas y fisicoquímicas de la formulación.
2. Elaborar el jarabe con materias primas sin cambiar de fabricante para obtener resultados reproducibles.
3. Realizar ensayos utilizando otros agentes viscosantes, a fin de obtener un jarabe traslúcido y viscoso.
4. Desarrollar y validar analíticamente una metodología que permita cuantificar el benzoato de sodio, a fin de evaluar la reproducibilidad de la calidad del principio activo en futuras elaboraciones de jarabe de benzoato de sodio.
5. Desarrollar y validar analíticamente una metodología que permita cuantificar impurezas del Jarabe de Benzoato de Sodio.
6. Desarrollar y validar analíticamente una metodología que permita evaluar microbiológicamente la calidad del preparado.
7. Realizar un estudio de estabilidad para determinar el tiempo de vida útil que garantice la vigencia de los atributos de calidad, seguridad de uso y eficacia del jarabe de benzoato de sodio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Academia Europea de Pacientes (EUPATI). Comité de Medicamentos Huérfanos (COMP). 29 de Sept. de 2015.
<https://www.eupati.eu/es/registro/comites-de-la-ema-comite-de-medicamentos-huerfanos-comp/> (último acceso: Marzo de 2018).
2. Arias, A.M., y J.M. Torres Cordoba. «Formulación y Desarrollo de un colutorio con aceite de Oreganum Vulgare L. (Orégano) para ensayo clínico fase I.» Trabajo de Graduación para optar al Título de Licenciado (a) en Química y Farmacia. Universidad de El Salvador, 2017.
3. Arnold-Almaraz, L.N., M. Olivares-Sandoval, y N.F. Revilla-Estivil. «Tratamiento de la Hiperamonemia en Pediatría.» Vol. 26. Editado por Acta Pediátrica de México. México, 2005.
4. Aulton, Michael E. Farmacia. La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. Madrid, España: Elsevier España, 2004.
5. Belandria, K., y otros. «Hiperamonemia en niños: clasificación y opciones terapéuticas.» Vol. 16. nº 1. Revista de la Sociedad Venezolana de Gastroenterología, 2013.
6. Carrillo Esper, R., M.F. Noriega Iriondo, y R. Sánchez García. Amonio e Hiperamonemia. Su significado Clínico. Revista de Investigación Médica Sur.
2008.<https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=18118> (último acceso: Marzo de 2018).
7. Colombo C., M.D., F. Novoa S., y J. Wilson S. Síndrome de Hiperamonemia Congénita. 1976.
<https://scielo.conicyt.cl/pdf/rcp/v48n4/art08.pdf> (último acceso: Marzo de 2018).

8. Fontana, D., M.R. Mazzieri, y S. Uema. Medicamentos Huérfanos: una definición. Acta Farmacéutica Boanerense. Vers. 24. Universidad Nacional de Córdoba.2005.http://www.latamjpharm.org/trabajos/24/3/LAJOP_24_3_4_3_E3SR5F8ZJ0.pdf (último acceso: Marzo de 2018).
9. Galdámez, R. M., E. Posada Granados, A. E. Rosales, y E. Sorto Lemus. «Farmacoquímica.» Manual de Prácticas de Laboratorio. Universidad de El Salvador, Facultad de Química y Farmacia, 2018.
10. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Pharmaceutical Development Q8(R2). https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R1/Step4/Q8_R2_Guideline.pdf (último acceso: Junio de 2018).
11. Lozano, M. del C., D. Córdoba, y M. Córdoba. Manual de Tecnología Farmacéutica. Barcelona, España: Elsevier España, 2012.
12. Martín-Hernández, I. Una aproximación a los desórdenes hereditarios del ciclo de la urea en el hombre. Laboratorio de Errores Innatos del Metabolismo. Editado por Revista Biomed. Centro Nacional de Genética Médica. 2005. <http://www.revbiomed.uady.mx/pdf/rb051637.pdf> (último acceso: Marzo de 2018).
13. Mejía Rodas, M., y B. A. Santos. «Elaboración de una formulación magistral de benzoato de sodio en sobres para su administración oral, utilizada en el control de la hiperamonemia en niños en el Hospital Bloom.» Trabajo de Graduación para optar al título de Licenciado (a) en Química y Farmacia., Universidad de El Salvador, 2008.

14. Palacios, A., O. García, y M. T. García-Silva. Editado por AnPediatrContin. 2008. <http://appswl.elsevier.es> (último acceso: Agosto de 2018).
15. Rowe, Raymond C, Paul J Sheskey, y Marian E Quinn. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6a . London: Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, 2009.
16. RTCA 11.01.04:05. Reglamento Técnico Centroamericano De Productos Farmacéuticos. Etiquetado de Productos Farmacéuticos Para Uso Humano. Resolución No. 275.2011 COMIECO-LXI.
17. The United States Pharmacopeial Convention., Farmacope de los Estados Unidos de America USP30. Formulario Nacional NF25. 30a. Edición. Vol. Vol.1. Estados Unidos de América, 2007. pág. 362, 421, <795>, <921>.
18. Torres Flores, J. «Aspectos Integrales de los defectos del ciclo de la urea.» Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica LXIX., 2012.
19. Vidal Aliaga, José Luis, M^a Teresa Castaño García, y Lourdes Ruiz Rubio. Monografías Farmacéuticas. Colegio Oficial de Farmacéuticos de la Provincia de Alicante.
20. (WHO), Organización Mundial de la Salud (OMS). World Health Organization. «Tablas y Gráficos de Evaluación Nutricional .» 2012.

ANEXOS

ANEXO N° 1.

Listado de Materiales y Equipos.

Tabla N° 61. Listado de Materiales y Equipos.

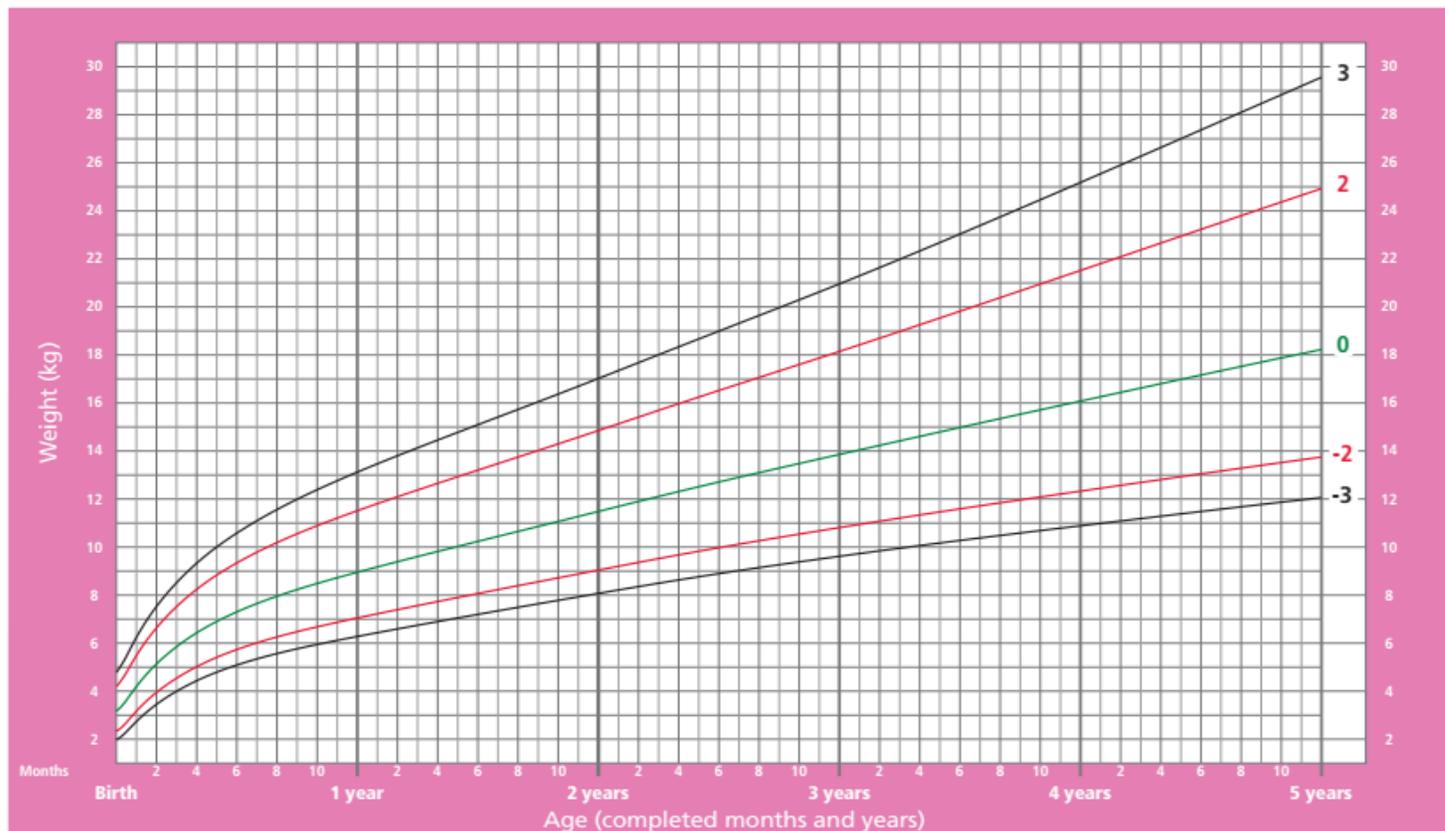
Cantidad	Material o equipo	Capacidad
2	Beaker	250 mL
1	Beaker	100 mL
1	Agitador de vidrio	-
2	Probeta	100 mL
1	Embudo de vidrio o plástico	-
1	Termómetro	0 – 150°C
10	Papel glassin	-
5	Contenedor para pesada de materia prima	-
1	Balanza analítica o semianalítica	-
1	Cocina eléctrica	-
1	Malla de asbesto	-
1	Tiras de papel pH	-

ANEXO N° 2.

Gráficos de evaluación nutricional de la Organización Mundial de la Salud (OMS) o por sus siglas en inglés World Health Organization (WHO) del año 2012.

Weight-for-age GIRLS

Birth to 5 years (z-scores)

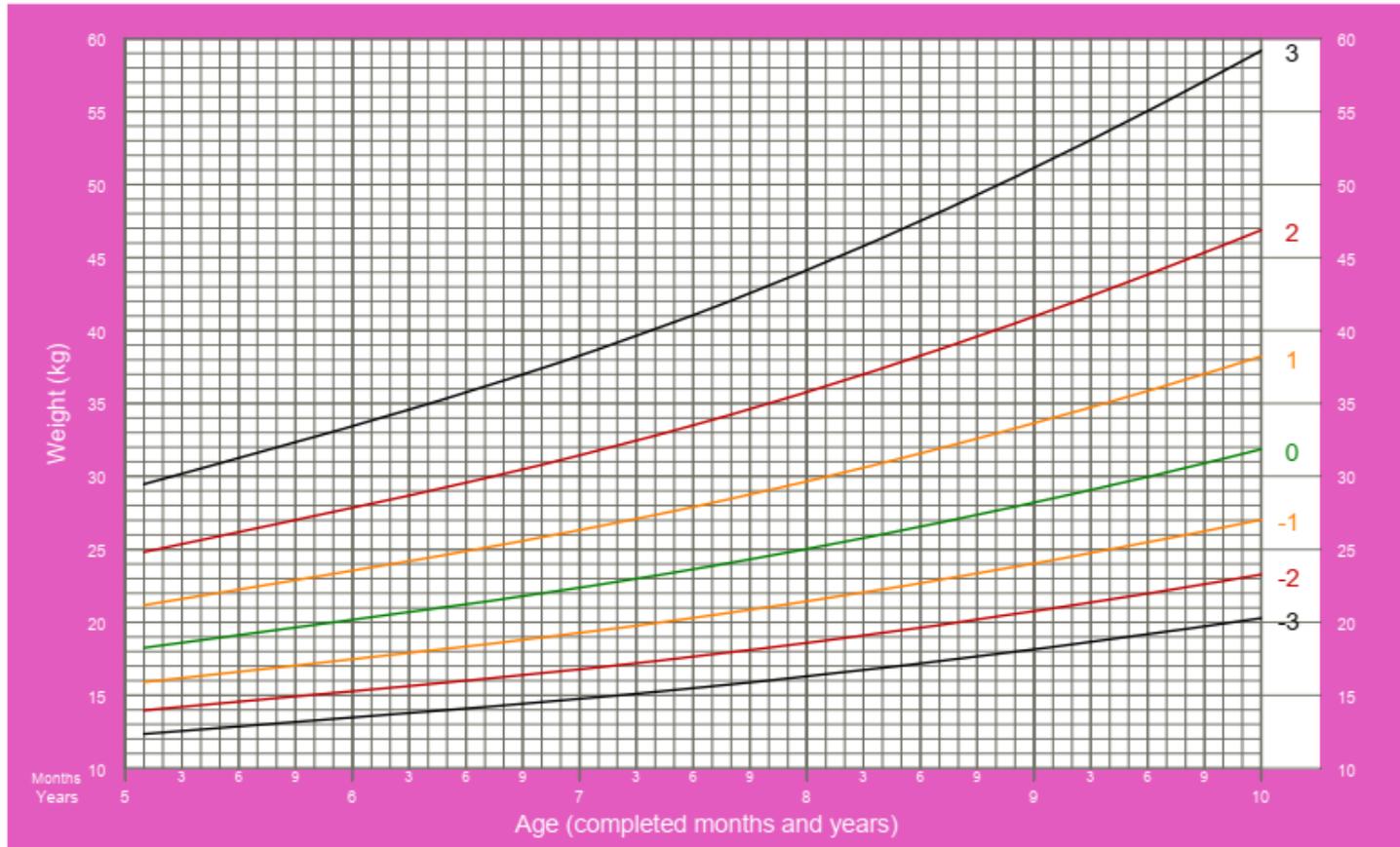


WHO Child Growth Standards

Figura Nº 27. Peso por edad de niñas de 0 a 5 años.

Weight-for-age GIRLS

5 to 10 years (z-scores)

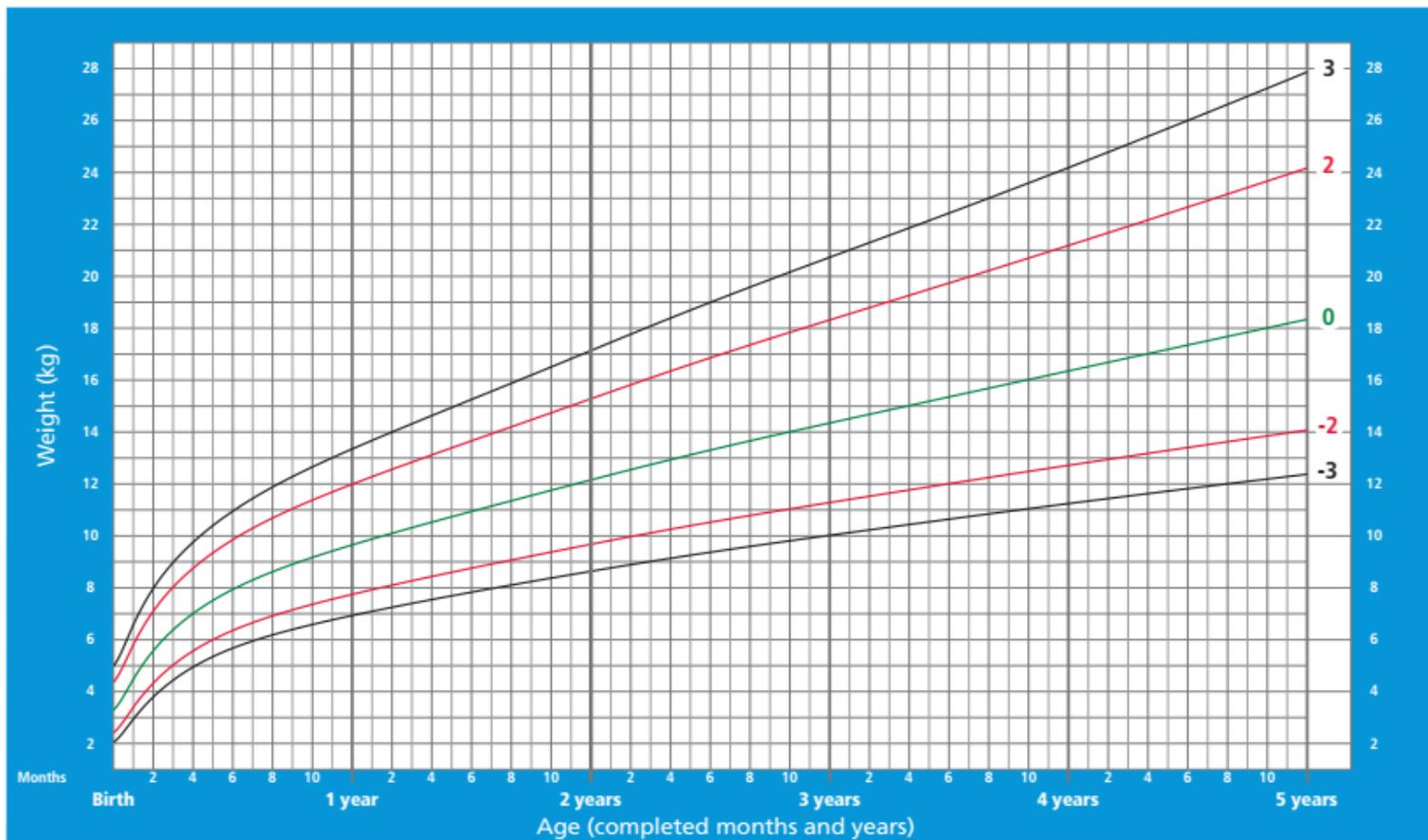


2007 WHO Reference

Figura N° 28. Peso por edad de niñas de 5 a 10 años.

Weight-for-age BOYS

Birth to 5 years (z-scores)

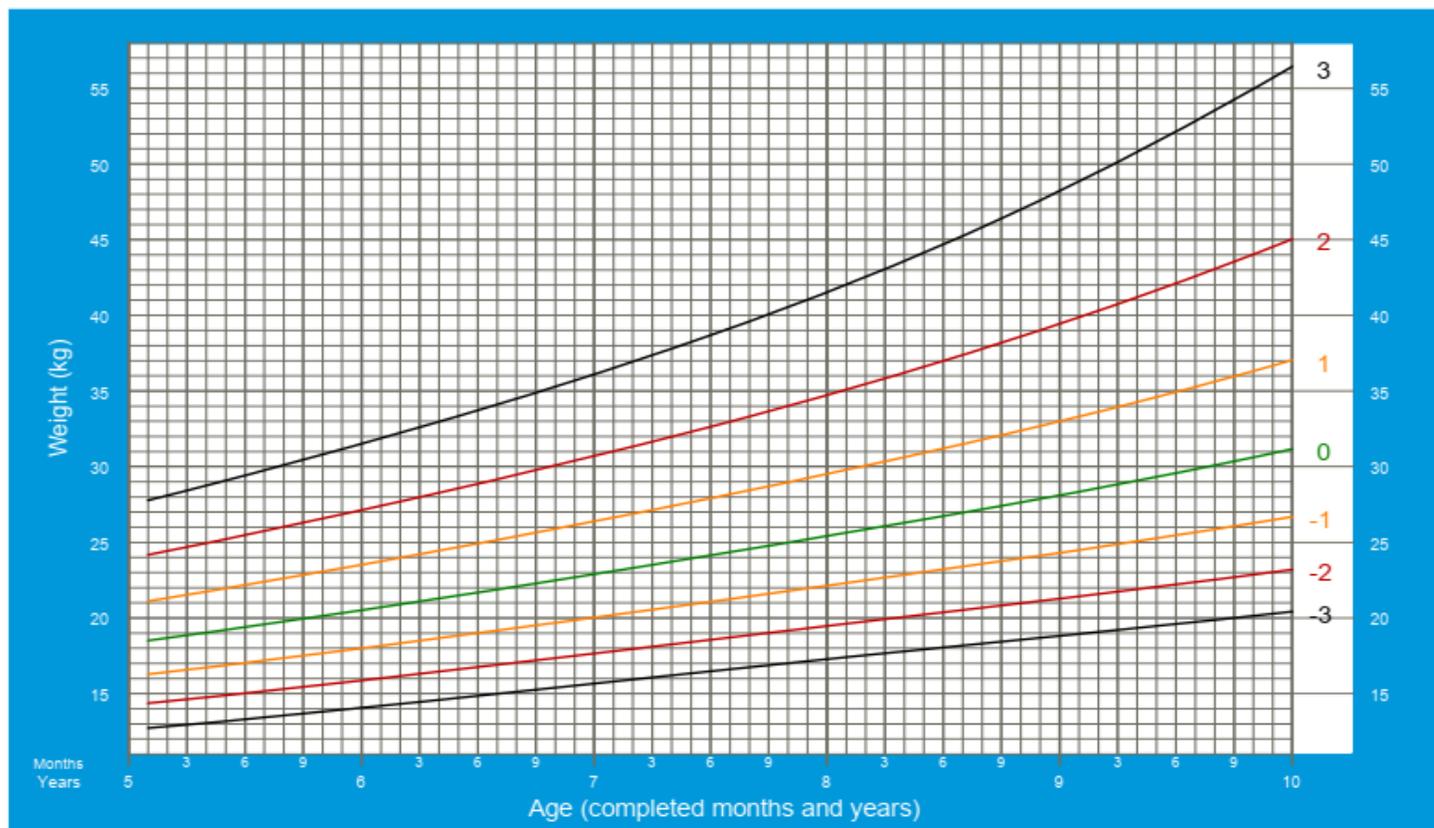


WHO Child Growth Standards

Figura N° 29. Peso por edad de niños de 0 a 5 años.

Weight-for-age BOYS

5 to 10 years (z-scores)



2007 WHO Reference

Figura Nº 30. Peso por edad de niños de 5 a 10 años.

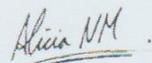
ANEXO N° 3.

Certificados de análisis de Materias Primas utilizadas para la fabricación del Jarabe de Benzoato de Sodio.

Preservante Alimenticio

CODIGO ARTICULO: 82867	LOTE: 161017
FECHA DE ANALISIS: 18/10/2017	ANALISIS: QC-00146971
FECHA DE RE-ANALISIS: 18/10/2020	PM: 144,11
CAS: [532-32-1]	FORMULA: C7H5NaO2

ENSAYOS	RESULTADOS	MIN	MAX	METODO
COLOR	BLANCO			Normas fabricante*
ASPECTO	POLVO CRISTAL			Normas fabricante*
<u>SOLUBILIDAD</u>				
INSOLUBLE	ALCOHOL			Normas fabricante*
SOLUBLE	EN AGUA			Normas fabricante*
PUNTO DE FUSION	121,8 °C	121,5	123,5	Normas fabricante
CLORO	0,04 %	0,0	0,06	Normas fabricante
METALES PESADOS	10 MG/KG	0,0	10	Normas fabricante
RIQUEZA	99,67%	99		Normas fabricante
PERDIDA POR DESECACION	1,27 %	0,0	1,5	Normas fabricante

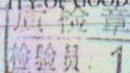


Alicia Navarro Marín
Directora Técnica.

Los datos expresados en este certificado de análisis, reproducen los facilitados por nuestro proveedor y/o los obtenidos en nuestro laboratorio de control, sin que en ningún caso eximan de los controles exigidos en cada sector. Las pruebas marcadas con (*) son verificadas en Guinama, o en el laboratorio: Microbios S.L. C/Jacint Verdaguer,62 08970 Sant Joan D'Espi Telf: 934771827

Suzhou Nuta Food Technology Company Limited

CERTIFICATE OF ANALYSIS

Production Name	Mesh Size	Batch No.	Quantity
Sodium Saccharin	20-40	180612	2T
Requirements			
Determination	Specification	Result	Test Method
1.APPEARANCE	WHITE CRYSTALS OR A WHITE CRYSTALLINE POWER	COMPLIES	BP2013/USP36
2. FREE ACID OR ALKALI	4.5ML -5.5ML	4.76ML	BP2013
3.MELTING POINT	NO LOWER THAN 226-230°C	226.5-227.8°C	BP2013/USP36
4.HEAVY METALS	≤10PPM	<10PPM	BP2013
5. WATER	≤15%	12.437%	BP2013/USP36
6.SODIUM SACCHARIN CONTENT	99-101%	99.71%	BP2013/USP36
7. ARSENIC	≤2PPM	<2PPM	BP2013
8. FOREIGN	≤10PPM	<10PPM	BP2013
9.CLARITY OF SOLUTION	LOWER THAN "1"	COMPLIES	BP2013
10.COLOUR OF SOLUTION	LOWER THAN B9	COMPLIES	BP2013
11. IDENTIFICATION	POSITIVE	COMPLIES	BP2013
12.O-TOLUENE SULPHONAMIDE	MAX. 10 PPM	COMPLIES	BP2013/USP36
13.P-TOLUENE SULPHONAMIDE	MAX. 10 PPM	COMPLIES	BP2013/USP36
14.BENZOATE AND SALICYLATE	MAX. 25 PPM	COMPLIES	BP2013
15.BENZOATE-P-SULFONAMIDE	MAX 10 PPM	COMPLIES	BP2013
16.READILY CARBONIZABLE SUBSTANCES	NOT MORE INTENSELY COLORED THAN REFERENCE	COMPLIES	BP2013
17.SELENIUM	MAX 30 PPM	COMPLIES	BP2013
18.LEAD	MAX 1 PPM	COMPLIES	BP2013
19.ORGANIC VOLATILE IMPURITIES	COMPLIES WITH USP/BP	COMPLIES	BP2013
Conclusion: THE QUALITY OF GOODS IN ACCORDANCE WITH USP/BP			
QC signature		QA Signature	
Production Date: Jun.12,2018		Expiry Date:Jun.11,2020	

江阴市华元化工有限公司
JIANGYIN HUAYUAN CHEMICAL CO.,LTD.

No.3 of yundong road yunting town,jiangyin,jiangsu,China

Tel:86-510-86151555 Fax:86-510-86016555

Certificate of Analysis

Product Name	Tween 80	Batch No.	181028
Mfg Date	28-Oct-2018	Expiry Date	27-Oct-2020

ITEMS	STANDARDS	RESULTS
Viscosity	300 - 500	380
Specific Gravity(g/cm3)	1.06 - 1.09	1.06
Appearance	Yellow to amber oily liquid	Confirmed
Acid Value(mg KOH/g)	≤2.2	1.78
Saponification Value(mg KOH/g)	45-55	48.6
Hydroxyl Value(mg KOH/g)	65-80	76.5
Water(%)	≤3.0	0.92
Residue on ignition(%)	≤0.25	<0.25
Heavy Metal(%)	<0.001	<0.001
Fac(%)		
C18:0&Lower	10 Max.	7.58
C18:1	45 Min.	53.08
C18:2	35 Min.	38.10
Others	5 Max.	1.24
CONCLUSION: COMPLY WITH USP29.		

CHECK: ZHANG

TEST: CHEN



TEXTRON

Carre 34 01 87
08910 Gualadara (Barcelona) España
Tel. + 34 93 821 15 01 • Fax. + 34 93 820 74 42
e-mail: textron@textron.com • www.textron.com

MINT ESSENTIAL OIL

BATCH N° 20071034268
DELIVERY Q 50 KG

MANUFACT. DATE 04-2018
ANALYSIS DATE 04-2018
BEST BEFORE 04-2020

SPECIFICATION 00036801 CERTIFICATE N° 60157 EDITION DATE 03/04/18

PARAMETERS	SPECIFICATIONS	RESULTS
Appearance at 20 °C:	Oily liquid	Pass test
Colour:	Colourless or slightly yellow	Pass test
Odour:	Fresh, minty	Pass test
Solubility:	Good in alcohol	Pass test
Density at 20 °C:	0.890 - 0.910 g/ml	0.893
Refraction index at 20 °C:	1.450 - 1.470	1.460
Flashpoint:	> 62 °C	>62
Content:	35 - 45 %	Pass test

Observations

KEEP WELL CLOSED IN A FRESH AND DRY PLACE AWAY FROM DIRECT SUNLIGHT.

Conclusion

CONFORMS WITH SPECIFICATIONS

Proveedor: Transcargas	CERTIFICADO DE ANÁLISIS TAGT.GC-R004	Fecha de emisión: Junio 2016
---------------------------	---	---------------------------------

COLORANTE SUPRA DC VERDE ESMERALDA

SECCIÓN 1: PRODUCTO

NOMBRE DEL PRODUCTO: Colorante Supra DC Verde Esmeralda

No. LOTE: AF-5250.08.17

FECHA PRODUCCIÓN: 07/09/2017

FECHA CADUCIDAD: 07/09/2022

SECCION 2: COMPOSICION / INFORMACION DE INGREDIENTES

DESCRIPCIÓN DEL PRODUCTO:

Mezcla de colorantes, y excipientes. Se puede utilizar para productos alimenticios, cosméticos, farmacéuticos e industriales, como colorante soluble en agua. Pardo y/o anaranjado oscuro.

COMPOSICIÓN:

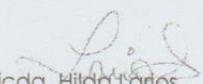
- Colorante Supra Azul FD&C 1
- Colorante Supra amarillo FD&C 5

SECCION 3: CARACTERISTICAS

Parámetros	Especificación	Resultado
Apariencia	Polvo fino	Cumple
Olor	Característico	Cumple
Color	Pardo y/o anaranjado oscuro	Cumple

SECCION 4: CARACTERISTICAS FISICOQUIMICAS

Parámetros	Especificación			Resultado
	Objetivo	Min.	Máx.	
Solubilidad en agua	Soluble	N.A	N.A	Soluble


 Licda. Hilda Larios
 Aseguramiento de Calidad
 Segmento Alimentos

ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD

ANEXO N°. 4

Envase de almacenamiento para Jarabe de Benzoato de Sodio.



Figura N° 29. Frasco PET capacidad de 125 mL, incoloro, traslúcido, tapa blanca con cierre.

ANEXO N°. 5

Diseño de etiqueta de identificación.

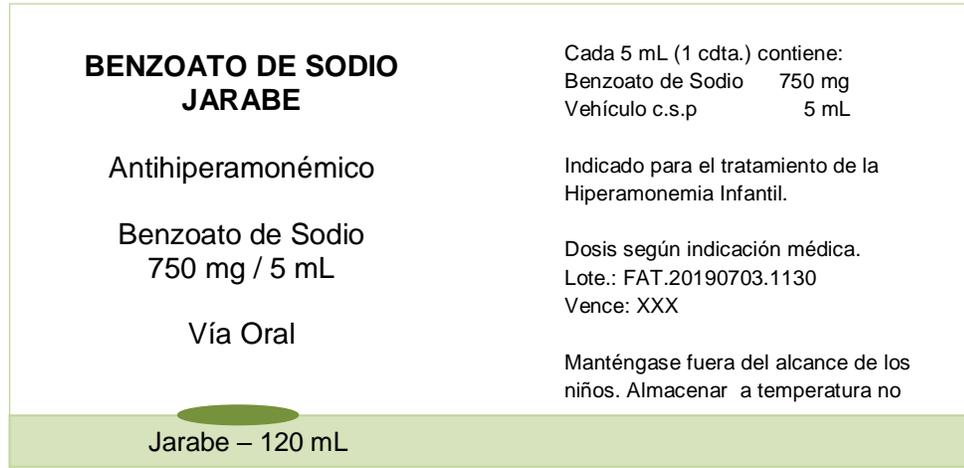


Figura N° 30. Etiqueta de identificación de producto terminado de Jarabe de Benzoato de Sodio 750 mg/ 5mL.