

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA**



**DESARROLLO Y FORMULACION DE UN JARABE ANTIGRI PAL CON
ACETAMINOFEN AMANTADINA CLORHIDRATO Y CLORFENIRAMINA
MALEATO**

TRABAJO DE GRADUACION PRESENTADO POR

**KARLA GABRIELA PANIAGUA TIT
JOSE OSCAR RAMOS NAVARRO**

**PARA OPTAR AL GRADO DE
LICENCIADO(A) EN QUIMICA Y FARMACIA**

SEPTIEMBRE 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

**ASESORAS DE AREA EN INDUSTRIA FARMACEUTICA, COSMETICA Y
VETERINARIOS**

Licda. Reina Maribel Galdámez

Licda. Mercedes Rossana Brito

DOCENTES ASESORES

Lic. Moisés Atonalt Guerra Avilés

Lic. Dany William Vaquero

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos principalmente a Dios Todo Poderoso, que nos brindó su sabiduría, paciencia, gracia y fuerza, para culminar nuestros estudios con esfuerzo y sacrificio; y ahora en los últimos pasos de nuestra formación profesional nuestro trabajo de graduación con éxito.

Al laboratorio farmacéutico, que nos brindó la oportunidad y nos abrió las puertas de sus instalaciones para poder realizar nuestro proyecto de investigación y apoyar la iniciativa en la realización de este tipo de trabajo.

A nuestros docentes directores: Lic. Moisés Guerra y Lic. Dany Vaquero, por brindarnos su experiencia y guiarnos en todo el proceso y realización de nuestro trabajo de graduación y apoyarnos con su experiencia en el campo del desarrollo farmacéutico. Muchas gracias por su apoyo incondicional.

A nuestra asesora de área Lic. Reina Galdámez por ayudarnos y apoyarnos en la realización de nuestro trabajo, por sus consejos y su conocimiento.

A Lic. Cecilia Gallardo directora general, porque estuvo ahí para nosotros cuando necesitamos ayuda para terminar nuestro trabajo, su paciencia y su esfuerzo por apoyar a los estudiantes se le agradece mucho.

A nuestras familias por el apoyo que nos brindaron durante todo este proceso, porque sin ellos y la ayuda de Dios esto no hubiese sido posible.

Gaby y Oscar

DEDICATORIA

A Dios, que siempre ha estado conmigo en los buenos y en los malos momentos de mi vida, que en los días que sentía ganas de renunciar siempre me daba una señal para no dejarme caer, dándome muchísimos motivos para seguir adelante.

A mis amados padres Carlos Paniagua y Angelina Tit, y mi amado hermano Josué Paniagua por apoyarme incondicionalmente, por estar conmigo en las diferentes etapas de mi vida y por darme todos los días su amor, ya que sin ellos no sería la persona que soy ahora, porque son mi fortaleza para que yo siga adelante y pueda cumplir todas mis metas propuestas.

A mi compañero de trabajo, amigo y novio Oscar Ramos por haber estado conmigo en esta etapa de mi vida desde el inicio hasta el día de ahora, por todos los buenos y los malos momentos que surgieron a lo largo de la carrera

A mí amada familia, porque siempre me brindaron su apoyo incondicional en esta etapa de mi vida universitaria.

Karla Gabriela Paniagua Tit

DEDICATORIA

A Dios por permitirme terminar mis estudios y regalarme su bendición y sabiduría durante todo este proceso, sin su fuerza y misericordia no hubiese podido alcanzar esta meta en mi vida, "Todo se lo debo a Él".

A mis padres: Omar Lemus y Aracely Navarro por brindarme su apoyo incondicional y darme las energías necesarias en las etapas más duras de mi formación profesional en esta carrera que tanto amo.

A mis hermanas: Indira Ramos y Leila Ramos por estar siempre ahí, a mi lado brindándome su apoyo cuando necesitaba de una mano amiga durante este proceso; las quiero mucho.

A mi hermano: Omar Ramos por brindarme su apoyo incondicional y darme los ánimos que necesite para poder afrontar cada dificultad presentada durante el proceso, te quiero mucho bro.

A mi amigo y pastor: Rodolfo Chicas porque siempre me apoyo sin esperar nada a cambio, en las buenas y malas sus consejos, palabras de ánimo y regaños estuvieron al día, lo aprecio mucho.

A mi compañera, mi fiel amiga, mi incondicional y mi novia por apoyarme desde el primer día que te conocí, y ahora terminando una etapa más en nuestras vidas, gracias a Dios por ello.

José Oscar Ramos Navarro

ÍNDICE

	Pág.
CAPITULO I	
1.0 INTRODUCCIÓN	xvi
CAPITULO II	
2.0 OBJETIVOS	
CAPITULO III	
3.0 MARCO TEÓRICO	
3.1 Infecciones respiratorias agudas (IRA´s)	20
3.1.1 Causas de las Infecciones Respiratorias Agudas	20
3.1.2 Influenza	22
3.2 Soluciones	23
3.2.1 Ventajas y Desventajas de las soluciones	23
3.3 Soluciones no acuosas	24
3.4 Soluciones acuosas	25
3.4.1 Soluciones orales	26
3.5 Jarabes	26
3.5.1 Composición química	32
3.5.2 Métodos de preparación	33
3.6 Estabilidad de las soluciones	34
3.7 Desarrollo farmacéutico	37
3.7.1 Preformulación farmacéutica	38
3.7.2 Diseño farmacéutico	42
3.7.3 Estudio del producto	45
3.8 Propiedades de los principios activos	46
3.8.1 Acetaminofén	46
3.8.2 Amantadina clorhidrato	48

3.8.3 Clorfeniramina maleato	50
3.9 Tipos de materiales de envase	53
3.9.1 Materiales poliméricos	53
3.9.2 Vidrio	56
CAPITULO IV	
4.0 DISEÑO METODOLÓGICO	
4.1 Tipo de estudio	60
4.2 Investigación bibliográfica	60
4.3 Investigación de campo	61
4.4 Parte experimental	62
4.4.1 Perfil del producto	62
4.4.2 Preformulación	64
4.4.3 Ensayo de formulaciones	65
4.4.4 Evaluación sensorial	76
CAPITULO V	
5.0 RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS	
5.1 Perfil del producto	81
5.2 Preformulación de jarabe antigripal	82
5.2.1 Resultados no experimentales	83
5.2.2 Resultados experimentales	88
5.3 Formulación y evaluación de ensayos de jarabe	90
5.4 Selección y evaluación de fórmula definitiva	113
CAPITULO VI	
6.0 CONCLUSIONES	119
CAPITULO VII	
7.0 RECOMENDACIONES	122
Bibliografía	
Anexos	

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA N°	Pág. N°
1. Estructura química de Acetaminofén	46
2. Estructura química de Amantadina clorhidrato	48
3. Estructura química de Clorfeniramina maleato	50
4. Conformación del panel de evaluadores	77
5. Solubilidad de acetaminofén en mezcla de solventes	88
6. Solubilidad de acetaminofén en propilenglicol	89

ÍNDICE DE CUADROS

CUADRO N°	Pág. N°
1. Condiciones para realizar estudios de estabilidad a largo plazo	36
2. Condiciones para realizar estudios de estabilidad de los medicamentos que no requieren refrigeración ni congelación	36
3. Caracterización de un fármaco mediante la preformulación	39
4. Ejemplo de perfil del producto	43
5. Preformulacion de principios activos y excipientes de fórmula Propuesta	66
6. Propuesta de formulación de primer ensayo	68
7. Atributos medibles para evaluar cada ensayo	71
8. Etiqueta para estudio de estabilidad	75
9. Perfil del producto jarabe antigripal	81
10. Resumen de preformulación farmacéutica	84
11. Resumen de pruebas de solubilidad	108

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA N°	Pág. N°
1. Formulación de jarabe (F-01)	92
2. Resultados de la medición de atributos ensayo (F-01)	92
3. Formulación de jarabe (F-02)	93
4. Resultados de la medición de atributos ensayo (F-02)	94
5. Formulación de jarabe (F-03)	95
6. Resultados de la medición de atributos ensayo (F-03)	96
7. Formulación de jarabe (F-04)	97
8. Resultados de la medición de atributos ensayo (F-04)	97
9. Formulación de jarabe (F-05)	98
10. Resultados de la medición de atributos ensayo (F-05)	99
11. Formulación de jarabe (F-06)	100
12. Resultados de la medición de atributos ensayo (F-06)	101
13. Formulación de jarabe (F-07)	102
14. Resultados de la medición de atributos ensayo (F-07)	102
15. Formulación de jarabe (F-08)	103
16. Resultados de la medición de atributos ensayo (F-08)	104
17. Formulación de jarabe (F-09)	105
18. Resultados de la medición de atributos ensayo (F-09)	105
19. Cálculo de agua purificada preservada	107
20. Cálculo de agua disponible	108
21. Resumen de fórmulas ensayadas	109
22. Formula cuali-cuantitativa	115
23. Comparación de escalamiento del método de fabricación	116

ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO N°

1. Material y Equipo
2. Procedimientos de controles en proceso
3. Monografías de principios activos
4. Monografías de excipientes
5. Procedimiento de limpieza y sanitización del área de fabricación
6. Procedimiento de lavado de cristalería
7. Formato para el desarrollo de ensayos
8. Evaluación sensorial
9. Imágenes del jarabe antigripal
10. Imágenes de producción del jarabe antigripal
11. Certificados de análisis de materias primas

ABREVIATURAS

°C	Grados Celcius
cm³	Centímetros cúbicos
d	Densidad
FDA	Food and Drug administration
g	Gramos
ICH	International Conference on Harmonisation
IRA	Infecciones Respiratorias Agudas
m	Masa
mg	Miligramos
ml o mL	Mililitros
N/A	No aplica
PET	Polietilentereftalato
pH	Potencial de Hidrogeno
PVC	Cloruro de Polivinilo
PVDC	Cloruro de Polivilideno
rpm	Revoluciones por minuto
V	Volumen

RESUMEN

En el presente trabajo de investigación se planteó el objetivo de desarrollar y formular un jarabe antigripal para la administración pediátrica y pacientes adultos con los principios activos Acetaminofén 150 mg/5mL, Amantadina 25 mg/5mL y Clorfeniramina 1 mg/ 5 mL, que tuviera la capacidad de tratar los síntomas comunes de la gripe y fuera capaz de detener la replicación de los virus de la influenza tipo “A” susceptibles a Amantadina, incluyendo en su formulación un agente antiviral, se trabajó en conjunto con un laboratorio farmacéutico nacional en los meses de enero de 2018 a septiembre de 2019; tomando como base la guía ICH Q8 de los requisitos técnicos necesarios para el desarrollo de productos nuevos para el diseño de la forma farmacéutica.

Se establecieron los parámetros deseados en el jarabe con la elaboración del “Perfil del producto”, se procedió con la preformulación de los principios activos y excipientes utilizados para elaborar el jarabe y se realizaron nueve ensayos, en los que se variaron las materias primas utilizadas como edulcorantes y sus concentraciones ya que el sabor del jarabe era uno de los parámetros críticos más difíciles de lograr. Se seleccionaron dos ensayos que fueron sometidos a una evaluación sensorial de tipo escala hedónica realizada por el comité evaluador y se seleccionó la fórmula idónea que cumplía con lo establecido en el Perfil del producto.

Según los resultados obtenidos se concluyó que el sabor del jarabe fue un parámetro difícil de enmascarar por lo que se recomienda seleccionar diferentes materias primas edulcorantes y aromatizantes capaces de mejorar el sabor del jarabe, ya que el sabor fue un factor crítico en la realización de esta investigación y solubilizar el Acetaminofén en una mezcla de cosolventes de Agua purificada, Propilenglicol, Alcohol etílico y glicerina, sin la aplicación de calor y de esta manera disminuir la degradación que este principio activo presenta con el calor.

CAPÍTULO I
INTRODUCCIÓN

1.0 INTRODUCCIÓN

La Influenza conocida comúnmente como gripe, es una enfermedad que afecta el sistema respiratorio y tiene una mayor incidencia sobre la población debido a que es una infección vírica que se transmite fácilmente de persona a persona. Está clasificada como una Infección Respiratoria Aguda (IRA), la etiología de esta enfermedad es comúnmente por la presencia de virus como: Virus Sincitial Respiratorio, Rinovirus, Adenovirus, Metaneumovirus y la Influenza que es la que se presenta con mayor frecuencia en El Salvador, es considerada una de las enfermedades que más consultas médicas requiere para el Sistema de Salud ya que se manifiesta en niños menores de 5 años que presentan de 2 a 6 episodios por año.

El Ministerio de Salud reporta semanalmente en boletines epidemiológicos, que los casos de enfermedades causadas por la Infección Respiratoria Aguda pueden llegar a superarse los 30,000 casos a nivel nacional, siendo los más afectados niños comprendidos entre las edades de 1 a 4 años; un número más bajo de estos casos se complican hasta neumonías y pueden llegar a ocasionar la muerte.

Por lo anterior, deseando proponer una solución a esta problemática de salud se llevó a cabo la investigación, desarrollo y la formulación de una solución oral, específicamente un jarabe antigripal que tiene como principios activos: Acetaminofén, Clorfeniramina maleato y Amantadina clorhidrato, que además de aliviar los síntomas comunes de la gripe detendrá la replicación del virus por la presencia del agente antiviral; con el objetivo de ofrecer a la población una opción de tratamiento que ayude a solucionar este problema, para lo cual se tomó como referencia para el desarrollo y diseño de la forma farmacéutica, el medicamento innovador que se comercializa en El Salvador.

La idea surgió debido a que en El Salvador los medicamentos que se comercializan solo ayudan a aliviar los síntomas que se presentan durante el periodo de enfermedad, como son la fiebre, dolor de cuerpo, resfriado y malestar general, pero medicamentos que detengan el progreso de la enfermedad atacando al virus son pocos. Para proponer una solución a este problema, en conjunto con un laboratorio farmacéutico nacional y su departamento de Investigación y Desarrollo se desarrolló una fórmula que mantuviera estables los principios activos con los excipientes y que sobre todo cumpliera con los criterios de calidad requeridos con el objetivo de garantizar desde el diseño un producto de calidad; para el desarrollo y formulación se trabajó en las instalaciones del laboratorio farmacéutico en el período comprendido entre julio a septiembre de 2018.

En el desarrollo del estudio se presentan propuestas de formulaciones del jarabe antigripal, el proceso general para desarrollar un producto farmacéutico, las etapas que lo componen como la Preformulación farmacéutica y el Diseño farmacéutico basados en la normativa ICH Q8 (Conferencia Internacional de Armonización Desarrollo Farmacéutico), y los criterios a evaluar para la selección de la fórmula idónea que cumpliera con los requisitos de calidad establecidos en el diseño del Perfil del producto específicos para la forma farmacéutica.

CAPÍTULO II
OBJETIVOS

2.0 OBJETIVOS

2.1 Objetivo General:

Desarrollar y formular un jarabe antigripal con Acetaminofén, Amantadina clorhidrato y Clorfeniramina maleato.

2.2 Objetivos Específicos:

- 2.2.1 Diseñar el Perfil del Producto que cumpla con los atributos propios de un Jarabe y con las especificaciones de calidad requeridos para ser administrado en pacientes pediátricos y adultos.
- 2.2.2 Establecer documentalmente los aspectos relacionados a la preformulación de los componentes, principios activos y excipientes de un jarabe como forma farmacéutica.
- 2.2.3 Realizar ensayos de jarabe para obtener una fórmula que cumpla con los atributos definidos en el diseño del Perfil del Producto.
- 2.2.4 Evaluar los ensayos de la fórmula seleccionada comparándolos con los atributos del Perfil del producto.
- 2.2.5 Elaborar el informe con la fórmula seleccionada y transferir al laboratorio farmacéutico nacional para la realización del desarrollo analítico.

CAPÍTULO III
MARCO TEÓRICO

3.0 MARCO TEÓRICO

3.1 Infecciones Respiratorias Agudas (IRA's)

Las Infecciones Respiratorias Agudas se definen como toda afección que compromete una o más partes del aparato respiratorio causadas por virus o bacterias durante un lapso no mayor de 15 días, provocando una enfermedad leve o grave y que puede ser transmitida de persona a persona. ^(8,20)

Las IRA's son las causas más comunes de enfermedad en niños menores de cinco años, que promedian de tres a seis episodios de IRA's anualmente, provocando síntomas como fiebre, dolor de garganta o tos, dolor de articulaciones, dolor de cabeza y dificultad respiratoria, entre otros. ⁽⁸⁾

En la actualidad, el Ministerio de Salud reportó en el boletín epidemiológico correspondiente a la semana 13 que comprende del 25 al 31 de marzo del presente año, que el promedio de casos semanales de incidencia por IRA's eran de 34, 842 casos con una tasa de 209 casos por cada mil habitantes, siendo los más afectados niños de entre edades de 1-4 años de los departamentos de San Salvador, La Libertad y Sonsonate. ⁽¹²⁾

3.1.1 Causas de la Infección Respiratoria Aguda. ⁽⁸⁾

Las causas más comunes de las IRA's son los virus, los más frecuentes incluyen:

- Virus Sincitial Respiratorio
- Rinovirus
- Influenza
- Adenovirus
- Metaneumovirus

Dentro de las principales causas de enfermedad por IRA's que circulan en nuestro país, en primer lugar, está posicionada la infección causada por el virus

de la influenza, con niveles de incidencia alto, el Virus Sincitial Respiratorio se encuentra en descenso y pocos son los casos que se complican hasta neumonías. Por lo que la investigación está orientada a desarrollar un producto que ayude a aliviar la sintomatología que se presenta por el virus de la influenza.

3.1.2 Influenza

La influenza conocida comúnmente como gripe, es una de las enfermedades que tiene mayor incidencia sobre la población, suele ser peor que un resfriado y ataca la nariz, garganta y los pulmones y puede causar una enfermedad que varía de leve a grave. ⁽⁸⁾

La gripe es una enfermedad que muchas veces es tratada por las personas en base a sus conocimientos, creencias y prácticas que realizan para aliviar los síntomas de esta enfermedad, dentro de las acciones más frecuentes se encuentran: la administración de antibióticos, Acetaminofén, medicamentos para la congestión nasal, la aplicación de medios físicos para el manejo de la fiebre y preparaciones caseras para la tos.

Tratamiento. ⁽⁸⁾

El primer principio del tratamiento es la prevención. La principal medida que debe adoptarse es vacunarse todos los años contra la gripe o influenza cuando la temporada de gripe empieza o cuando alcanza su punto máximo en el invierno, lavarse las manos después del contacto directo con personas enfermas, evitar frotarse la boca o nariz cuando se ha tenido contacto con el virus y acudir a los establecimientos de salud más cercanos cuando se presentan los síntomas.

En el mercado existen medicamentos comercializados bajo una prescripción

médica o que se dispensan con la modalidad de venta libre que ayudan a aliviar los síntomas causados por la gripe, pero pocos son los que tratan el agente viral inhibiendo su replicación. Si se presentan los síntomas de la enfermedad lo mejor es descansar mucho, beber mucha agua u otros líquidos y cubrirse la boca al estornudar para evitar contagiar a otras personas.

Entre los medicamentos que ayudan a aliviar los síntomas de la gripe se pueden encontrar diferentes formas farmacéuticas tales como: tabletas, capsulas, suspensiones y jarabes siendo estos los más aceptados por los pacientes por las características organolépticas que poseen, ya que los más afectados por esta enfermedad en nuestro país son niños de entre edades de 1-4 años.

3.2 Soluciones

Debido a la importancia que tienen las soluciones en tantas áreas de la formulación farmacéutica, es esencial entender sus propiedades, los factores que afectan su solubilidad y el proceso de disolución.

Una solución, es un sistema homogéneo monofásico que contiene una o varias sustancias disueltas en un solvente o una mezcla apropiada de solventes miscibles entre sí. Ya que las moléculas en las soluciones se dispersan uniformemente, el empleo de soluciones como forma farmacéutica contempla en general la seguridad de dosificación uniforme con la administración. ⁽²²⁾

3.2.1 Ventajas y Desventajas de las soluciones. ⁽²⁾

Ventajas:

- La dosis se adapta de acuerdo a la edad.
- Los líquidos son más fáciles de ingerir que los sólidos y, por tanto, resultan

más aceptables para el uso en pediatría.

- El fármaco en solución está disuelto y por tanto se absorbe más rápido.
- La respuesta terapéutica es más rápida, ya que el fármaco está inmediatamente disponible para su absorción.
- Dosificación exacta del fármaco al encontrarse uniformemente distribuido por todo el preparado.
- La irritación gástrica se reduce con la administración de una solución.
- Los fármacos con sabor desagradable se enmascaran mejor en preparados orales.

Desventajas:

- Los líquidos ocupan gran volumen y, por lo tanto, son incómodos de transportar y almacenar.
- La estabilidad de los componentes en una solución es bastante baja en particular si el fármaco es sensible a la hidrólisis.
- Las soluciones proporcionan un medio adecuado para el crecimiento de microorganismos.
- El sabor de un fármaco, que habitualmente es desagradable, es siempre más pronunciado cuando se encuentra en solución.

3.3 Soluciones no acuosas. (2.7)

El agua farmacéutica es el solvente de mayor importancia para la fabricación de soluciones, sin embargo; existen casos en los que su empleo no es conveniente por lo que se recurre a la utilización de otros cosolventes o vehículos. Este tipo de soluciones es utilizado cuando el fármaco es inestable en sistemas acuosos (degradación por hidrólisis) o el fármaco es insoluble en agua, por lo que al elegir el disolvente adecuado hay que tener en cuenta su posible toxicidad, irritabilidad, sensibilización, y si el cosolvente es inflamable, su estabilidad y compatibilidad

con otros excipientes y sin acción farmacodinámica notoria.

El cosolvente más utilizado en la industria farmacéutica es el alcohol etílico que a una concentración de 18% p/p tiene actividad antimicrobiana, pero debido a su toxicidad se usa por vía oral o parenteral solo en concentraciones bajas, habitualmente como cosolvente del agua. La FDA (Food and Drug Administration) expresó su preocupación por los efectos farmacológicos no deseados y los posibles efectos tóxicos del alcohol cuando son ingeridos por niños. Por este motivo, se ha pedido a los fabricantes de productos farmacéuticos orales de venta libre que restrinjan en lo posible, el uso de alcohol e incluyan advertencias adecuadas en el etiquetado; para los productos orales destinados a niños menores de 6 años el contenido de alcohol recomendado es de 0.5%, para los productos destinados a niños de 6 a 12 años el límite recomendado es de 5% y para los productos recomendados para niños mayores de 12 años y adultos, el límite recomendado es del 10%. ⁽¹⁷⁾

3.4 Soluciones acuosas. ^(2,7)

El agua es el disolvente más utilizado como vehículo para productos farmacéuticos, debido a su compatibilidad fisiológica y a la ausencia de toxicidad. La capacidad disolvente del agua tiene explicación en el tamaño pequeño de su molécula, polaridad, alta constante dieléctrica y la capacidad de formar puentes de hidrógenos, su alta constante dieléctrica la hace esencial para garantizar la disolución de una amplia variedad de materiales ionizables.

A pesar de poseer estas propiedades también se deben de analizar las consecuencias que esas mismas tienen sobre algunas moléculas, por ejemplo: la hidrólisis, en que puede significar degradación e inactivación desde el punto de vista terapéutico y la poca solubilidad en agua que pudieran presentar algunos

componentes.

3.4.1 Soluciones orales

Las soluciones orales son preparaciones líquidas para administración oral, que contienen una o varias sustancias, con o sin aromatizantes, endulzantes, o colorantes, disueltas en agua o en mezcla de agua y cosolventes. Las soluciones orales se pueden formular para la administración oral directa al paciente o se pueden dispensar en una forma más concentrada, que debe diluirse antes de la administración. ⁽¹⁹⁾

Se clasifican en:

- **Elixires:** Muchas soluciones orales que contienen alcohol como cosolvente han sido tradicionalmente denominadas Elixires. Sin embargo, muchas otras, llamadas soluciones orales, también contienen importantes cantidades de alcohol. Dado que las concentraciones altas de alcohol pueden producir un efecto farmacológico cuando son administradas oralmente, se deben emplear otros cosolventes, como glicerina y propilenglicol, para reducir al mínimo la cantidad de alcohol requerida. No obstante, para denominarse elixir, la solución debe contener alcohol. ⁽¹⁸⁾
- **Jarabes:** Las soluciones orales que contienen concentraciones altas de sacarosa u otros azúcares han sido tradicionalmente denominadas jarabes. El término jarabe también se suele emplear, comúnmente para referirse a otras formas farmacéuticas líquidas preparadas en un vehículo dulce y viscoso. ⁽¹⁹⁾

3.5 Jarabes

Los jarabes han sido usados desde antes que se descubriera el azúcar, empleando miel. Su empleo se generalizó ampliamente porque enmascara el sabor desagradable de algunos principios activos y se conservan por mucho tiempo. La Farmacopea Argentina define jarabe como “una forma farmacéutica líquida, de consistencia viscosa característica, constituida por una solución concentrada de azúcar en agua purificada”. (7)

Los jarabes son soluciones concentradas de azúcares como sacarosa, en agua o en otro líquido acuoso. Son preparados útiles pues su sabor dulce facilita la administración de los medicamentos y al ser soluciones casi saturadas de sacarosa retardan la multiplicación de bacterias y hongos a causa de su alta densidad osmótica. (15)

Los jarabes por ser de una constitución muy variada deben ser límpidos, aparte de su sabor dulce, presentan pocos caracteres comunes el olor, color y sabor que dependen de los principios activos incorporados. (7)

En general se consideran dos clases de jarabes:

- **Jarabes aromáticos:** no contienen agentes terapéuticos de importancia y se emplean como vehículo; por lo común contienen esencias o se preparan con zumos o con extractos que le confieren sabor agradable.
- **Jarabes medicinales:** Son aquellos que en su composición poseen sustancias medicinales terapéuticamente activas.

Helman J. (1981) afirma: “Los jarabes pueden contener hasta un 85% p/v o 65% p/p de sacarosa que retarda el crecimiento microbiano por un aumento de la presión osmótica, pero cuando contienen concentraciones bajas de sacarosa a

menudo se incluye una cantidad suficiente de un poliol como glicerina, sorbitol o propilenglicol, para mantener un gradiente osmótico alto”. Además, al actuar como cosolventes ayudarán a prevenir la cristalización de la sacarosa en la boca del envase y a mantener la solubilidad de todos los componentes. ^(2,7)

Cuando se formulan jarabes que contienen sacarosa como principal agente edulcorante nos encontramos con el concepto de “agua libre”, el cual se refiere al volumen de agua que no logra ser conservado por la sacarosa y los demás componentes del jarabe simple (Ej. glicerina, propilenglicol) sin adicionarle a las formulaciones agentes preservantes. El concepto de agua libre se utiliza para evitar el uso indebido o excesivo de preservantes en jarabes, logrando así la obtención de un producto sin preservantes o con la cantidad mínima y que cumpla con la estabilidad microbiológica, es decir que evite el crecimiento de microorganismos en el producto. ⁽¹⁾

Cuando se elabora un jarabe simple la autoconservación se logra aplicando el concepto de agua libre, el cual consiste en realizar cálculos matemáticos para determinar la cantidad de agua libre que debe ser preservada mediante la incorporación de agentes conservantes a la formulación, reduciendo de esta manera el uso excesivo de estos componentes en el producto garantizando así su estabilidad microbiológica. ⁽¹⁾

Según la farmacopea americana, el jarabe contiene 850 g de sacarosa en 1000 ml de agua purificada o sea aproximadamente el 65% en peso de sacarosa, de manera general se considera que es necesario de 65 a 68 % en peso de sacarosa para que el jarabe se conserve por sí solo, es decir sin adición de agentes conservadores. Como la mayoría de los jarabes industriales contienen uno o más sólidos disueltos, no es aconsejable prepararlos con la cantidad de sacarosa necesaria para su autopreservación. ⁽¹⁶⁾

Supongamos, por ejemplo, que deseamos preparar un jarabe que contenga 500 g de sacarosa por cada 1000 ml de agua purificada; la cantidad de alcohol que debemos añadir para conservar este jarabe se calcula del modo siguiente: primero necesitamos averiguar los equivalentes de agua y jarabe, para lo cual hacemos las siguientes relaciones: si 850 g de sacarosa pueden conservar 450 ml de agua purificada en 1000 ml de jarabe, entonces un gramo de sacarosa conservara $450/850 = 0.53$ ml de agua, entonces $500 \times 0.53 = 265$ ml que será la cantidad de agua preservada por los 500 g de sacarosa. ⁽¹⁶⁾

Sabemos que 850 g de sacarosa ocupan un volumen aparente de 550 ml; por lo tanto, cada gramo de sacarosa ocupara un volumen de 0.647 ml. Si 500 g de sacarosa conservan 265 ml de agua, el volumen total de la solución que será equivalente al jarabe de la farmacopea será: $(500 \times 0.647) + 265 = 588$ ml

El equivalente de agua por litro será igual a $1000 - 588 = 412$ ml, estos 412 ml representan el volumen de agua que no es conservado por la sacarosa y por consiguiente es para este volumen que se necesita calcular la cantidad de agente conservador. Según la farmacopea el porcentaje máximo de alcohol permitido para la conservación de los jarabes es de 18 % entonces $412 \times 0.18 = 74$ ml que será la cantidad de alcohol necesaria para conservan 1000 ml de este jarabe. ⁽¹⁶⁾

Cuando en la fórmula existen disueltos otros sólidos que no sean sacarosa, el volumen aparente que estos asumen debe ser determinado y sustraído del equivalente de agua determinada de acuerdo con el ejemplo anterior. Si hay glicerina el porcentaje en volumen debe ser multiplicado por dos y esta cifra restada del agua libre. Si hay propilenglicol presente, este se considera con una actividad conservadora equivalente a la del alcohol, por lo tanto, su volumen se resta del alcohol calculado para conservar el jarabe.

Ejemplo de cálculo de agua libre:

Un gramo de sacarosa preserva un volumen igual a 0.53 mL de agua purificada:

1 g de azúcar ----- 0.53 mL de agua purificada

10 g de azúcar ----- x mL de agua purificada

X= 5.3 mL de agua purificada preservada

Un gramo de sacarosa ocupa un volumen igual a 0.647 mL de agua purificada:

1 g de azúcar ----- 0.647 mL de agua purificada

10 g de azúcar ----- x mL de agua purificada

X= 6.47 mL de agua ocupada por el azúcar

La glicerina tiene la capacidad de preservar dos veces su volumen:

$$d = \frac{m}{v}$$

10 g de glicerina = 7.9 mL de glicerina

2 x 7.9 = 15.8 mL de agua preservada por la glicerina

El propilenglicol preserva el 18 % de agua purificada:

18 mL propilenglicol ----- 100 mL de agua purificada

5 mL propilenglicol – x mL de agua purificada

X = 27.78 mL de agua purificada preservada

El alcohol etílico preserva el 18 % de agua purificada:

18 mL alcohol etílico ----- 100 mL de agua purificada

5 mL alcohol etílico ---- x mL de agua purificada

x= 27.78 mL de agua purificada preservada

Total de agua purificada preservada: 83.13 mL

Total de agua libre que debe ser preservada: 16.87 mL, este volumen de agua calculado debe ser preservado mediante la adición de un agente conservante como parabenos, ácido benzoico, benzoato de sodio, entre otros.

De igual manera existen jarabes, en los que no se incorpora azúcar y se utilizan sustitutos de ella como los polioles o edulcorantes sintéticos, los cuales son preparados que pueden ser administrados en pacientes con diabetes y personas sometidas a dietas hipercalóricas, estos jarabes se elaboran a partir de una solución acuosa del fármaco o fármacos, sustituyendo total o parcialmente la sacarosa por otras sustancias, por ejemplo: ⁽²¹⁾

- Azúcares como la fructosa
- Polialcoholes como el sorbitol, la glicerina y el propilenglicol
- Soluciones de edulcorantes de síntesis (sacarina sódica, ciclamato sódico, etc.)

Importancia de formular jarabes

Algunos jarabes no medicinales contienen grandes cantidades de sustancias aromáticas y saborizantes y se emplean como vehículos para la administración de gran número de principios activos debido a que presentan la ventaja de su mayor aceptación por los niños y los ancianos. Por su bajo o nulo contenido de alcohol son excelentes solventes para un gran número de principios activos y otras sustancias hidrosolubles.

3.5.1 Composición química. ^(2,7)

Componentes generales de un jarabe:

- **Principios activos:** son las sustancias o fármacos que brindan una acción terapéutica responsable del tipo de medicamento. Ejemplos: Acetaminofén, Amantadina y Clorfeniramina.
- **Sacarosa:** la sacarosa que se ha de emplear en la preparación de jarabes debe ser como cristales blancos o incoloros, debe ser inodora, tener sabor dulce y estabilidad al aire, confiere un aumento de la presión osmótica que impide el crecimiento fúngico y bacteriano.
- **Reguladores de pH:** son sustancias que se agregan al jarabe para regular cualquier cambio de pH en el preparado. Ejemplos: ácido cítrico, citrato de sodio, ácido láctico, etc.
- **Preservantes:** son sustancias que evitan el crecimiento y proliferación de microorganismos y su eficacia no debe ser deteriorada por el pH en el jarabe ni por interacciones con los demás componentes. Ejemplos: Ácido benzoico, benzoato de sodio, parabenos, etc.
- **Antioxidantes:** son sustancias que evitan reacciones de oxidación en los productos farmacéuticos. Ejemplos: Benzoato de sodio, ácido ascórbico, butilhidroxitolueno, bisulfito de sodio.
- **Edulcorantes:** son sustancias que actúan sobre los cuatro sabores básicos y que ayudan a enmascarar sabores desagradables. Ejemplos: sacarosa, glicerina, sorbitol, sacarina sódica.

- **Aromatizantes:** son sustancias que confieren sabor y olor al preparado y que son percibidas por la mucosa olfativa. Ejemplos: concentrado de fresa, frambuesa, uva, banano y cereza.
- **Colorantes:** son sustancias que pueden agregarse o no al jarabe, debido a que son utilizados para mejorar la apariencia y atractivo del producto. Ejemplos: color FD & C, rojo, azul brillante, amarillo y verde menta.
- **Vehículo:** son líquidos destinados a la solubilización de materias primas sólidas y que permite la incorporación de los componentes de la formulación.
- **Cosolventes:** son líquidos destinados a mejorar la solubilización de aquellas materias primas o principios activos insolubles en el vehículo. Ejemplos: alcohol etílico, glicerina, propilenglicol.

3.5.2 Métodos de preparación. ⁽¹⁵⁾

Hay varios métodos para preparar jarabes, cuya elección del método apropiado depende de las características físicas y químicas de las sustancias que entran en la preparación. Los dos métodos más utilizados son: solución por medio del calor y agitación sin calor.

Solución por medio de calor

Este es el método habitual para preparar jarabes, cuando el componente activo no es volátil ni se descompone con el calor, y cuando se desea la preparación rápida. Por regla general, se añade la sacarosa al agua purificada y se calienta hasta que se efectúa la solución, después se filtra y se añade agua purificada

hasta el volumen o peso deseado y se obtiene un jarabe con ausencia de partículas extrañas. No conviene el calentamiento excesivo de jarabes a la temperatura de ebullición, porque se efectúa la inversión de la sacarosa en mayor o menor grado, lo que aumenta la tendencia a la fermentación y a la pérdida de resistencia microbiana.

Agitación sin calor

Este proceso se utiliza en casos en los cuales el calor se asociaría con la pérdida de componentes activos volátiles importantes, para la preparación de jarabes utilizando este método se debe tener la precaución de posibilitar la agitación activa de la solución para favorecer la solubilización rápida de la sacarosa y se debe tapar el recipiente para evitar la contaminación microbiana y la pérdida de jarabe.

La clarificación de jarabes no siempre es indispensable debido a que la industria provee una azúcar granulada muy blanca, seca, pura, que da jarabes que no necesitan clarificación, pero esta puede ser necesaria.

La filtración por papel da jarabes muy límpidos, pero es generalmente una operación muy lenta, durante la cual el jarabe puede sufrir alguna alteración, por lo que se provee papeles especiales que aceleran la filtración. ⁽⁷⁾

3.6 Estabilidad de las soluciones

Estabilidad, es la capacidad que tiene un producto o un principio activo de mantener por determinado tiempo sus propiedades originales dentro de las especificaciones de calidad establecidas, para la zona climática IV. ⁽¹⁸⁾

La estabilidad de las formas farmacéuticas fabricadas debe ser demostrada por el fabricante, utilizando métodos apropiados para ese fin. Las pruebas de la monografía podrían utilizarse para las pruebas de estabilidad si estas fueran indicadoras de estabilidad (es decir, si diferencian con exactitud entre las moléculas intactas del fármaco y sus productos de degradación). Las consideraciones de estabilidad deben incluir no sólo los requisitos farmacopéicos específicos, sino también los cambios en la apariencia física del producto. ⁽¹⁸⁾

Tanto la estabilidad física como la estabilidad química de las soluciones en su envase primario son importantes. Una solución debe conservar su transparencia, color, olor, sabor y viscosidad iniciales durante el período de validez asignado. La transparencia y el color se pueden evaluar fácilmente por un examen visual, mientras que la estabilidad de los sabores y olores se evalúa mediante la percepción de los sentidos. ⁽²⁾

Los estudios de estabilidad se emplean para determinar el período de validez del medicamento en su envase primario original y en condiciones de almacenamiento especificadas y se pueden realizar de dos formas según el RTCA 11.01.04:10 “Estudios de Estabilidad de medicamentos para uso humano” para la zona climática IV, condiciones que rigen el país:

- **Estudios de estabilidad acelerada:** estudios diseñados con el fin de aumentar la tasa de degradación química o física de un medicamento, empleando condiciones extremas de almacenamiento.

Cuadro N°1. Condiciones para realizar estudios de estabilidad de los medicamentos que no requieren refrigeración ni congelación. ⁽¹⁸⁾

Tiempo 6 meses (180 días)	
Condiciones de almacenamiento	Frecuencia de análisis
40° C ± 2° C con 75 % ± 5 % de humedad relativa para formas farmacéuticas sólidas	Inicial
	90 días
	180 días
40° C ± 2° C para formas farmacéuticas líquidas y semisólidas	Inicial
	90 días
	180 días

- **Estudios de estabilidad a largo plazo:** aquellos en que se evalúan las características físicas, químicas, biológicas o microbiológicas del medicamento durante el período de vencimiento, bajo condiciones controladas de almacenamiento.

Cuadro N°2. Condiciones para realizar estudios de estabilidad a largo plazo. ⁽¹⁸⁾

Período	Frecuencia de análisis
Primer año	Tiempo Inicial, tiempo intermedio y 12 meses.
Segundo año	24 meses
Tercer año	Cada 12 meses hasta un máximo de 5 años.

Normas ICH

El objetivo principal de la Conferencia Internacional sobre Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano (ICH, por sus siglas en inglés), es evitar la necesidad de duplicar las pruebas llevadas a cabo en el proceso de investigación y desarrollo de nuevos medicamentos, recomendar maneras de lograr una mayor armonización en la interpretación y aplicación de las directrices técnicas y requisitos para obtener registros.

La Armonización debe conducir a:

- Economizar recursos humanos, animales y materiales.
- Fomentar la eliminación de demoras innecesarias en la disponibilidad de nuevos medicamentos.
- Mantener garantías de calidad, seguridad y eficacia.
- Crear restricciones para proteger la salud pública.

Dentro de las directrices establecidas en la Armonización sobre Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos de las normas ICH se encuentra una guía para el Desarrollo Farmacéutico (ICH Q8) y Buenas Prácticas de Manufactura (ICH Q7) para la industria farmacéutica, de las cuales ha sido tomada la información para el diseño y formulación del producto.

3.7 Desarrollo Farmacéutico. ⁽⁹⁾

El objetivo del desarrollo farmacéutico es diseñar un producto de calidad en su proceso de fabricación, para entregar de manera consistente el rendimiento de un producto. La información y los conocimientos adquiridos a partir de estudios de desarrollo farmacéutico, así como la experiencia de fabricación, proporcionan

el conocimiento científico para apoyar la creación del espacio de diseño, especificaciones y controles de fabricación.

Por lo menos para aquellos aspectos de los principios activos, excipientes, sistema de cierre de contenedores, y procesos de fabricación que son críticos para la calidad del producto; deben determinarse estrategias de control justificadas. Atributos críticos de la formulación y los parámetros del proceso se identifican generalmente a través de una evaluación de la medida en que su variación puede tener impacto en la calidad del producto farmacéutico.

Etapas del desarrollo farmacéutico

3.7.1 Preformulación farmacéutica

Principio Activo

Antes de proceder a desarrollar una forma farmacéutica, es imperativo investigar determinadas propiedades físicas y químicas fundamentales del o los principios activos y otras propiedades derivadas de los fármacos que pueden ser de mucha ayuda para la formulación de una forma farmacéutica, tales como: solubilidad, pKa y pH de estabilidad en solución del principio activo, incompatibilidades con excipientes, propiedades biofarmacéuticas, entre otras, de esta información dependen muchos de los pasos y métodos utilizados posteriormente en el desarrollo del producto, esta fase inicial de la investigación se conoce como preformulación. ⁽²²⁾

Cuadro N° 3. Caracterización de un fármaco mediante la preformulación. (22)

Prueba	Método/función/caracterización
Espectroscopia	Ensayo simple con UV
Solubilidad	Solubilidad de fases, pureza
Acuosa	Solubilidad intrínseca, efectos del pH
pKa	Control de solubilidad, formación de sales
Sales	Solubilidad, higroscopicidad, estabilidad
Disolvente	Vehículos
Disolución	Biofarmacia
Punto de fusión	Polimorfismo
Estabilidad en solución	Térmica, Hidrólisis, Oxidación, etc.
Propiedades Biofarmacéuticas	Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción

Los principios activos y excipientes sólidos presentan una solubilidad limitada en los líquidos, que depende de la naturaleza de ambas partes. Los comportamientos de que un principio activo o excipiente se disuelva o no, en ciertos solventes, depende de cómo estos se relacionan física y químicamente. Entre las que destacan las fuerzas que operan dentro del sistema soluto-solvente: (7)

- **Polaridad del solvente y del soluto:** la polaridad suministra una predicción aproximada de la solubilidad; los solventes polares disuelven solutos iónicos o polares y algunas moléculas cuando se encuentran polarizadas (en estado sal) pero cuando las moléculas son apolares, así como lípidos, hidrocarburos, y terpenos, estos se disolverán en solventes de su misma categoría (apolares).
- **Puentes de hidrogeno:** estos son formados por el agua entre sus moléculas y aquellos compuestos que poseen átomos o grupos polares.

En general, en fármacos orgánicos la presencia de grupos polares tales como: hidroxilo, carbonilo, amino, sulfónico, etc., favorece su solubilidad, debido a la capacidad de formar puentes de hidrogeno, lo contrario a estructuras hidrocarbonadas tipo alifático y sus derivados halogenados, que conducen a una apolaridad, presentando insolubilidad en agua.

- **Constante dieléctrica:** los compuestos polares se disuelven fácilmente en los solventes de alta constante dieléctrica, los compuestos semipolares lo hacen en solventes de mediana constante dieléctrica y los compuestos apolares se disuelven en los de baja constante dieléctrica. Para cada principio activo, existe una constante dieléctrica óptima en la que es posible lograr una máxima solubilidad.

Factores que afectan la cinética de disolución. ⁽⁷⁾

- **Temperatura:** Al aumentar la temperatura se favorece el movimiento de las moléculas en solución y con ello su rápida difusión. Además, una temperatura elevada hace que la energía de las partículas del sólido, moléculas o iones sea alta y puedan abandonar con facilidad la superficie, disolviéndose.
- **Agitación:** en la agitación y su eficacia influye la posición relativa del solvente y del soluto. El soluto en el fondo creara problemas, ya que tiende a quedarse en el fondo del recipiente; por lo que se prefieren los sistemas en el que el soluto se encuentra cerca de la superficie del solvente, así se favorece la difusión por desplazamiento circulatorio.
- **Caracteres del cristal:** muchas sustancias presentan polimorfismo, en química establece la capacidad de un mismo compuesto para presentar

más de una forma, lo que es importante debido a que estas sustancias presentan propiedades completamente diferentes (ejemplo: densidad, solubilidad, conductividad eléctrica o térmica, color, etc.).

La Acetaminofén presenta polimorfismo; en forma monoclinica y ortorrómbica, de la cual la forma monoclinica es la más estable termodinámicamente a temperatura ambiente y es la forma comercialmente utilizada. Sin embargo, esta forma no es la adecuada para la compresión directa y ha de mezclarse con aglutinante. En contraste, la forma ortorrómbica polimorfo metaestable de síntesis sencilla, presenta mejores propiedades que la forma monoclinica, ya que no solo puede utilizarse para hacer comprimidos directamente, sino que además presenta una mejor solubilidad en agua, pero solo ha sido sintetizada a nivel de laboratorio. ⁽⁵⁾

Los principios activos Amantadina clorhidrato y Clorfeniramina maleato no se han encontrado estudios que demuestren un cambio importante en las propiedades físicas y químicas de las moléculas de los activos debido al polimorfismo.

Excipientes

Los excipientes tienen como función facilitar la administración del fármaco, proteger el fármaco de la degradación y promover la liberación y biodisponibilidad del principio activo. Por lo que los excipientes elegidos, su concentración, características y el método de fabricación deben ser estudiados en relación con la función respectiva de cada uno en la fórmula.

El objetivo del estudio de la preformulación de los excipientes es detectar en corto tiempo, posibles interacciones físicas o químicas entre el principio activo y excipientes y otros elementos que intervienen en la elaboración de la forma farmacéutica. La información que se genera sobre las características del

excipiente puede ser utilizada para justificar la elección del mismo para diseñar una forma farmacéutica. ⁽⁹⁾

3.7.2 Diseño farmacéutico ⁽²²⁾

El objetivo principal del diseño farmacéutico es lograr una respuesta terapéutica previsible a un fármaco que forma parte de una formulación y que pueda fabricarse a gran escala con una calidad reproducible. Para asegurar la calidad del producto han de cumplirse múltiples condiciones como son: la estabilidad química y física, conservación adecuada frente a la contaminación microbiana, uniformidad de la dosis, aceptabilidad por los usuarios y un envasado y etiquetado idóneos.

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, entre las que se encuentran la solubilidad, el tamaño de los cristales y su polimorfismo, la estabilidad y las interacciones aditivas del fármaco, pueden tener un efecto muy importante sobre la estabilidad física y química del producto.

Perfil del producto. ⁽⁹⁾

Es un resumen prospectivo de las características de calidad de un fármaco que idealmente serían alcanzadas para asegurar la calidad deseada, teniendo en cuenta la seguridad y eficacia del fármaco.

Las consideraciones para diseñar el perfil del producto deben incluir:

- Indicaciones y vía de administración.
- Forma de dosificación y concentración de la dosis.
- Sistema contenedor-cierre.
- Atributos que afectan el desempeño del producto.

- Criterios de calidad por ejemplo (pH, sabor, olor, ausencia de partículas extrañas, etc.) apropiados para el producto.

Atributos críticos de calidad. ⁽⁹⁾

Son propiedades químicas, físicas, biológicas o microbiológicas que deben estar dentro de los límites, rangos o distribuciones apropiadas, para garantizar la calidad del producto.

Los siguientes son elementos que generalmente se identifican:

- Prueba de valoración del principio activo en el producto farmacéutico terminado.
- Pureza.
- Contenido de uniformidad del principio activo en el producto farmacéutico terminado.
- Estabilidad y adecuabilidad del Sistema contenedor-cierre

Cuadro N°4. Perfil del producto terminado

PARAMETRO A EVALUAR	ESPECIFICACIÓN
Descripción	Jarabe transparente de color rojo a rosado, sabor a fresa ligeramente amargo y libre de partículas extrañas.
pH	4.0 – 6.0
Densidad	1.06 g/mL – 1.18 g/mL
Identificación de los principios activos	El tiempo de retención del estándar, debe corresponder con el tiempo de retención del pico de la muestra.
% sobre lo rotulado de los principios activos	No menos del 90% y no más del 110% de la cantidad declarada
Contenido de los principios activos	Acetaminofén (135.0 mg – 165.0 mg) / 5mL Amantadina clorhidrato (22.5 mg – 27.5 mg) / 5mL Clorfeniramina maleato (0.9 mg – 1.1 mg) / 5mL

El pH es una de las propiedades más importantes en las soluciones; ya que existe un pH de máxima eficacia terapéutica propio de cada principio activo y otro de máxima estabilidad farmacéutica, la tolerancia por los tejidos y mucosas con los que se pondrá en contacto y a la actividad biológica o terapéutica de las mismas. El estudio del pH es importante en el preparado; y es igual de importante conocer el pH de los medios biológicos con los que estará en contacto el producto.

En general el pH de un determinado tejido es un balance entre el pH resultante del metabolismo y el flujo sanguíneo que atraviesa ese tejido. Los fluidos intracelulares tienen un pH entre 6 y 7.3, los extracelulares son más alcalinos, la sangre arterial (plasma) 7.39 - 7.42 y la sangre venosa (plasma) 7.35 - 7.38. ⁽⁷⁾

Según la consideración que se haga, se tendrá que para cada principio activo existe un pH múltiple: ⁽⁷⁾

- Consideración fisiológica (pH de optima tolerancia)
- Consideración farmacológica (pH de máxima actividad terapéutica)
- Consideración farmacéutica (pH de optima de estabilidad)

El pH que se obtendrá al final en el preparado será, por lo menos a prioridad un pH de compromiso entre los tres, si el pH se encuentra alejado de los valores de tolerancia y ello indicara problemas de administración, estos se deben de indicar (ejemplo: inyectar lentamente; uso exclusivamente intravenoso lento etc). El pH influye de muchas maneras en los problemas estructurales de las formas farmacéuticas, puede que la acidez o la alcalinidad ejerzan una catálisis ácido básica, con descomposición parcial o total, que la solubilidad sea dependiente del pH, que el principio activo no sea dependiente de pH pero que los sinergistas o coadyuvantes lo sean, alteraciones pH dependientes, fotoquímicas o descomposición. ⁽⁷⁾

Un ácido con un pKa bajo es un ácido muy disociable y, por lo tanto, muy fuerte, un ácido con un pKa alto es, por el contrario, un ácido débil que se ioniza con dificultad. De igual modo, se deduce que las bases con un pKa alto son bases fuertes muy disociables, y las bases con pKa bajo son bases débiles que se ionizan con dificultad. Por lo tanto, con un mismo pH se absorben y pasan mejor las membranas los ácidos con pKa alto y las bases con pKa bajo (es decir, con pKb alto), que son respectivamente ácidos y bases débiles, cuando el pH es igual al pKa los fármacos se encuentran disociados al 50 %.

Por lo que, la absorción de un principio activo en el tubo gastrointestinal dependerá de su constante de disociación o de su pKa y del pH del medio en que se encuentre, un principio activo ácido débil se absorberá con mayor facilidad en un medio de pH bajo porque predomina su forma no ionizada que se absorbe fácilmente en comparación con la forma ionizada que lo hace de manera limitada en el mismo medio; el caso contrario ocurre con un principio activo base débil en un medio de pH alto que se absorberá en mayor porcentaje. (7)

3.7.3 Estudio del producto. (9)

Determinados los atributos críticos de calidad, se continúa con el estudio de cómo estos se ven afectados por: los principios activos, los excipientes y el proceso. Las propiedades fisicoquímicas y biológicas de los principios activos pueden influir en el diseño farmacéutico. Para productos que contienen más de una sustancia farmacológica, la compatibilidad de las sustancias farmacológicas entre sí también debe ser evaluada.

Los excipientes elegidos, su concentración y las características puede influenciar en el producto farmacológico (ej. estabilidad, biodisponibilidad) o capacidad de

fabricación, debe discutirse en relación con la función respectiva de cada excipiente. Esto debería incluir todas las sustancias utilizadas en la fabricación del medicamento.

En esta etapa se debe de realizar un análisis de riesgo y ensayos a nivel de laboratorio, en el análisis de riesgo se deben de estudiar y controlar los atributos que implican un riesgo alto para la formulación y se procede a la elaboración de los ensayos en base a un proceso predeterminado. La fórmula definitiva surge del estudio del innovador, de las recomendaciones bibliográficas y de la experiencia previa en este tipo de fórmulas.

3.8 Propiedades de principios activos

3.8.1 Acetaminofén. (4, 10, 11)

Fórmula empírica: $C_8H_9NO_2$

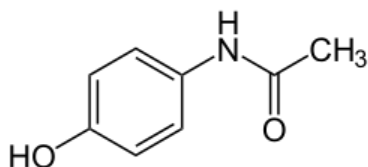


Figura N° 1. Estructura química de Acetaminofén

Descripción: se presenta como un polvo cristalino blanco, inodoro y ligeramente amargo.

Propiedades físicas:

- Solubilidad: soluble en 70 partes de agua, 20 partes de agua hirviendo, 7-10 partes de alcohol, 13 partes de acetona, 40 partes de glicerol y 9 partes de propilenglicol.

- Punto de fusión: 168 °C
- Punto de ebullición: 388 °C
- Densidad: 1.34 g/cm³
- pKa: 9.86
- pH: 5.1 – 6.5 en solución

Usos terapéuticos: Se trata de un derivado de p-aminofenol, con propiedades analgésicas y antipiréticas, sin actividad antiinflamatoria. Es el analgésico de elección en pacientes para los cuales están contraindicados los salicilatos u otros antiinflamatorios no esteroideos tales como asmáticos, individuos con historial de úlcera péptica, o en niños en los que los salicilatos no se pueden utilizar debido al riesgo del síndrome de Reye.

Mecanismo de acción: es un eficaz antipirético y analgésico que ejerce su acción clínica por similares mecanismos a los salicilatos. Reduce la fiebre por acción sobre el centro que regula la temperatura en el hipotálamo y produce analgesia por elevación del umbral del dolor. Es eficaz para el tratamiento de una amplia gama de cuadros artríticos y reumáticos que cursan ya sea con dolor muscular o musculo esquelético como también para el dolor de cefaleas, dismenorreas. Posee efecto analgésico y antipirético muy similar a los del ácido acetilsalicílico, pero un efecto antiinflamatorio débil y éste puede atribuirse a que constituye un inhibidor débil de ciclooxigenasa en presencia de altas concentraciones de los peróxidos que aparecen en lesiones inflamatorias. No inhibe la activación de neutrófilos como lo hacen otros antiinflamatorios no esteroides. No irrita el estómago. No produce cambios ácido-básicos, no causa erosión ni hemorragia. No genera efecto alguno en plaquetas, tiempo de sangrado ni en la excreción de ácido úrico.

Farmacocinética: El Acetaminofén oral tiene una biodisponibilidad excelente, se

absorbe rápidamente desde el tubo digestivo alcanzando concentraciones plasmáticas máximas al cabo de 30 a 60 minutos y la semivida es de unas 2 horas después de la administración de dosis terapéutica. El Acetaminofén se distribuye de manera relativamente uniforme en la mayor parte de los líquidos corporales, aproximadamente el 25% del fármaco es sujeto de metabolismo de primer paso en el hígado, alrededor del 90 al 100% del fármaco puede detectarse en la orina en el primer día en una dosis terapéutica.

Se aconsejan las siguientes dosis:

- Niños de 6 - 12 años: 250 - 500 mg (cada 6 u 8 horas)
- Adultos: 500 mg – 1 g (cada 4 u 6 horas)

3.8.2 Amantadina clorhidrato. (4, 10, 11)

Fórmula empírica: $C_{10}H_{18}ClN$

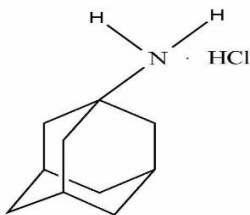


Figura N° 2. Estructura química de Amantadina clorhidrato

Descripción: se presenta como polvo cristalino blanco o casi blanco, inodoro y de sabor amargo, que sublima cuando se calienta.

Propiedades físicas:

- Solubilidad: soluble en 2.5 partes de agua, en 5 partes de alcohol, 18 partes de cloroformo, 70 partes de macrogol 400, prácticamente insoluble en éter.

- Punto de fusión: 300 °C
- Punto de ebullición: no determinado
- Densidad: no determinado
- pH: 3.0 – 5.5 en solución acuosa al 20%
- pka: 10.71

Usos terapéuticos: Se trata de un agente antiviral, de estructura adamantánica y acción virostática, que impide el acceso del ARN viral al interior celular, activo contra el virus influenza A, inhibiendo su replicación, utilizándose por vía oral en la profilaxis de la gripe y para mejorar sus estadios avanzados.

Mecanismo de acción: la Amantadina actúa contra virus de la influenza tipo “A” susceptibles a Amantadina, evitando su replicación. La superficie de la membrana del virus de la influenza tipo “A” contiene tres importantes componentes: la hemaglutinina, la neuraminidasa y los canales M2; estos últimos le sirven al virus de la influenza para poder regular su pH interno al encontrarse en las endosomas de las células que los fagocitan. La Amantadina bloquea el paso de iones dentro del canal, impidiendo la salida y, por tanto, la regulación del pH interno del virus, provocando así su muerte. La Amantadina, pues, inhibe a la proteína M2 del virus, un canal iónico que lo protege de los cambios bruscos de pH. La Amantadina administrada por vía oral se absorbe completa y rápidamente a través de la pared del tubo digestivo. Después de pasar al torrente sanguíneo, se concentra en cantidades suficientes en las vías respiratorias para ejercer su acción antiviral en ese sitio.

Farmacocinética: Se absorbe de forma rápida y completa después de la administración oral, la biodisponibilidad oscila entre el 86 y 90% y concentración plasmática máxima es de alrededor de 0.5 a 0.8 µg/mL, posee un volumen de distribución alto. Las concentraciones de Amantadina en secreciones nasales y

en saliva son similares a las que se detectan en el suero, se excreta en gran medida sin metabolizar en la orina, por medio de filtración glomerular y tal vez por secreción tubular, la semivida plasmática de eliminación va de 12 a 18 horas en adultos jóvenes.

Se aconsejan las siguientes dosis:

- Niños de 6 – 12 años: 2.2 – 4.4 mg/kg de peso (dos veces al día).
- Adultos: 100 mg (dos veces al día).

3.8.3 Clorfeniramina maleato. (4, 10, 11)

Formula empírica: $C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$

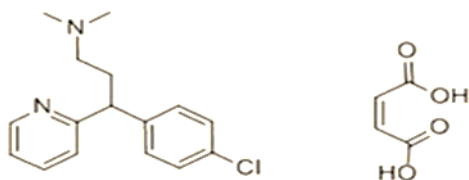


Figura N° 3: Estructura química de Clorfeniramina maleato

Descripción: se presenta como un polvo cristalino blanco, inodoro y de sabor amargo.

Propiedades físicas:

- Solubilidad: soluble en 4 partes de agua, 10 partes de alcohol, y 10 parte de cloroformo, ligeramente soluble en benceno y éter.
- Punto de fusión: 132 – 135 °C
- Punto de ebullición: no determinado
- Densidad: 1.19 g/cm³
- pH: 4.0 – 5.0 en solución acuosa al 1%
- pka: 9.47

Usos terapéuticos: Se trata de un derivado de alquilamina con las acciones y usos de los antagonistas de receptores histamínicos H₁, siendo un potente antihistamínico que produce un moderado grado de sedación, además de poseer actividad antimuscarínica. Se utiliza para aliviar los síntomas de las reacciones de hipersensibilidad, incluyendo urticaria, angioedema, rinitis, conjuntivitis y alteraciones pruriginosas de la piel. También forma parte de preparados para el tratamiento sintomático de la tos y el resfriado.

Mecanismo de acción: la Clorfeniramina es una propilamina derivada de un antihistamínico de la clase de la alquilamina. Este agente específicamente bloquea el receptor H₁, lo que inhibe la acción de la histamina. La Clorfeniramina bloquea el efecto de la histamina en el músculo liso, incluyendo el tracto respiratorio y gastrointestinal; este fármaco previene la vasodilatación inducida por la histamina y reduce la permeabilidad capilar, lo que resulta en la reducción del edema o de la formación de ronchas. Su acción comienza aproximadamente a los 30 minutos y persiste durante varias horas. Tiene la facultad de disminuir la secreción y el prurito nasal, así como los estornudos.

Farmacocinética: se puede administrar oralmente, por vía subcutánea, intramuscular o intravenosa. Por vía oral, este fármaco se absorbe bastante bien. Los alimentos retrasan su absorción, pero sin afectar la biodisponibilidad. El comienzo de la acción antialérgica de la Clorfeniramina se observa a los 30 - 60 minutos y es máxima a las 6 horas, mientras que las concentraciones plasmáticas máximas se detectan a las 2 horas de la administración, la duración de los efectos terapéuticos oscila entre las 4 y 8 horas. La Clorfeniramina se une a las proteínas del plasma en un 72%, se distribuye bien por los tejidos y fluidos del organismo, cruza la barrera placentaria y se excreta en la leche.

Se aconsejan las siguientes dosis:

- Niños de 6 - 12 años: 2 mg (cada 4- 6 horas)
- Adultos: 4 mg (cada 6 u 8 horas)

Envase y sistema de cierre

El envasado puede definirse como un sistema económico para conseguir la presentación, protección, identificación y/o información, contención, comodidad y cumplimiento de un producto durante su almacenamiento, transporte, exhibición y uso hasta el momento de su uso o administración. Este intervalo temporal total debe ajustarse a la vida útil del producto y para ello se selecciona la combinación idónea de producto y envase.

La función del envase y la operación de envasado son muy importantes, ya que la vida útil de cualquier medicamento ya sea de prescripción o de venta libre, depende en gran medida de determinadas características del envasado. Este debe ser económico y por tanto contribuir a que el fármaco en su conjunto sea asequible, ha de proporcionar protección frente a los peligros climáticos, biológicos, físicos y químicos y debe ofrecer una presentación aceptable a mejorar la confianza del producto.

La diferencia de los envases utilizados en la industria farmacéutica comparado con el de otras industrias se encuentra, en la calidad o las características requeridas, siendo sus especificaciones mucho más rigurosas. ⁽⁷⁾

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 con la forma de dosificación, y la seguridad de los materiales. 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. ⁽⁹⁾

La selección del envase debe de fundamentarse en: ⁽⁷⁾

- Capacidad de conservar y proteger
- Capacidad de mantener la estabilidad del producto
- Costo
- Comodidad de su empleo
- Estética en presentación
- Facilidad de aprovisionamiento, de manipulación y almacenaje

3.9 Tipos de materiales de envase

3.9.1 Materiales poliméricos (Plásticos)

En los últimos años se ha asistido a una gran expansión del uso de los plásticos, habiéndose pasado de algunos tapones termoestables y envases poco comunes a un extremo en el que los plásticos son hoy un material de envasado importante. Entre los plásticos más utilizados para la fabricación del envase primario para uso farmacéutico se pueden mencionar los siguientes: Polietileno (de baja densidad, media o alta), el Cloruro de polivinilo (PVC), el Polipropileno y el Poliestireno.

Los materiales plásticos deben de reunir ciertas condiciones dependiendo de la utilización que se les dé; estos materiales deben de poseer plasticidad contra la ruptura, choques y perforación, deben ser estables a la agresión del aire y agua, deben ser resistentes al frío y al calor para asegurar la conservación del

preparado, deben ser impermeables e inertes químicamente, y en lo posible poseer transparencia, para apreciar la limpidez de las soluciones. (7)

Ventajas generales de los materiales poliméricos: (3)

- Pesan menos que los envases de vidrio.
- No se oxidan.
- No se rompe.
- Puede ser transparente u opaco.
- Presenta impermeabilidad frente a los gases y olores.
- Limpieza e higiene en la manipulación.
- Bajo coste
- Flexible o rígido según necesidad.

Desventajas generales de los materiales poliméricos: (3)

- Presentan el fenómeno conocido como “migraciones”, es decir la transferencia de componentes.
- No ofrecen barrera a la humedad y al oxígeno.
- No todos los plásticos pueden ser esterilizados por proceso en caliente.
- Se produce adsorción por retención sobre la superficie plástica de agentes solubles del medicamento envasado, lo que hace perder al producto sus propiedades terapéuticas.

En la actualidad existe una amplia gama de materiales poliméricos utilizados en diversas aplicaciones en productos de uso común, en la industria farmacéutica estos materiales deben poseer características especiales que garanticen la calidad del producto que contendrán. Los más utilizados son los materiales termoplásticos debido a que ofrecen las propiedades físicas, químicas,

mecánicas, su facilidad de procesamiento y de transformación necesarios para asegurar un mejor acondicionamiento de los medicamentos, se presentan los siguientes:

- **Polietilentereftalato (PET):** transparencia, alta cristalinidad, buena resistencia química y estabilidad en intemperie, posee excelente barrera al oxígeno y migración de productos envasados, elevada resistencia mecánica por lo que presenta alta rigidez, dureza y resistencia a los esfuerzos permanentes. Usos: permite optimizar diseño y peso del envase adecuándolo para el acondicionamiento de medicamentos y cosméticos.
- **Cloruro de polivinilo (PVC):** excelentes propiedades de barrera a los gases, alta claridad, resiste a temperatura ambiente, a la mayor parte de ácidos, bases, solventes (excepto cetonas e hidrocarburos clorados). Usos: películas y láminas para blíster.
- **Cloruro de polivilideno (PVDC):** se trata de una resina termoplástica de propiedades similares a la del PVC sin embargo, se ablanda y descompone a bajas temperaturas, se le usa sobre todo en forma de películas, laminados con otros materiales (PVC, polietileno, aluminio), fundamentalmente por su baja permeabilidad al vapor de agua, resistente a los agentes químicos, a los ácidos orgánicos, etc. Es compatible con alcoholes inferiores, hidrocarburos aromáticos y alifáticos, ésteres, éteres, bases débiles y fuertes (excepto amoniaco), bases causticas y ácidos minerales (a excepción del sulfúrico frio).
- **Polietileno:** es la resina de mayor empleo en la industria farmacéutica, dependiendo del método para obtenerlo se pueden lograr tres tipos distintos; polietileno de baja densidad, de media o alta densidad.

- **Polietileno de baja densidad:** cristalino, por ser un material amorfo es traslucido, alta permeabilidad a los gases y al vapor de agua, alta resistencia a los ataques de sustancias químicas, buena barrera a la humedad. Usos: fabricación de envases, tapas para frasco, laminaciones películas.

Polietileno de alta densidad: alto grado de cristalinidad, alta permeabilidad a gases y ciertos líquidos, alta rigidez, dureza y resistencia al ataque de agentes químicos, soporta muy bien los ácidos fuertes y bases fuertes. Usos: para envases, bolsas y empaque en general.

- **Polipropileno:** es incoloro, inodoro y tiene una densidad de 0.90 - 0.91 que lo convierte en uno de los plásticos más livianos; posee excelente resistencia química y térmica, gran resistencia a la tensión y un alto valor de resistencia a la flexión, posee excelente permeabilidad al oxígeno, pero su permeabilidad al vapor de agua es baja. Usos: envases para medicamentos y cosméticos, tapas en general, películas y sellos termoencogibles.

3.9.2 Vidrio

El vidrio es el material que desde la antigüedad ha sido utilizado en la fabricación de recipientes de todo tipo que sirvieron como envases para usos farmacéuticos o alimenticios. Estos responden a las necesidades de conservación en las características de uso medicinal, ya sea en estado sólido o líquido; el vidrio no es una especie química definida ni una fórmula constante, su composición puede variar enormemente y las propiedades que presenten dependerá de su composición química. ⁽⁷⁾

Ventajas generales de los envases de vidrio. ⁽³⁾

- Ofrece transparencia y brillo.
- Facilidad de limpieza e higiénico.
- No presenta el fenómeno de migración de los residuos de polimerización y aditivos hacia el producto.
- No se deteriora durante el tiempo de estantería, conservando todas las características del producto medicinal.
- Inerte al contacto con los fármacos en general (No se oxida, es impermeable a los gases).
- Resiste altas temperaturas de hasta 150 °C, lo que facilita su lavado y esterilización.

Desventajas generales de los envases de vidrio. ⁽³⁾

- Fragilidad (durante el llenado del producto se pueden producir roturas provocando que una o varias astillas queden en el interior del envase junto al producto que se está envasando).
- Alto peso (dificulta su transporte y manipulación).
- Costo elevado por su proceso de producción, distribución y recuperación.
- Su manipulación conlleva cierta peligrosidad por el riesgo de rotura que puede generar cortes y lastimaduras en las personas a lo largo del ciclo de vida del envase.
- No evita corrosión de las tapas metálicas.

Clasificación de los vidrios

- **Vidrio tipo I (vidrio de borosilicatos):** representa el tipo ideal de vidrio para el envase de las soluciones y polvos inyectables, se puede esterilizar ya sea antes o después de su llenado con el medicamento y utilizar para todo tipo de soluciones acidas, neutras o alcalinas. Posee notable

resistencia a los saltos térmicos, baja cesión alcalina, mínima cesión total y despreciable cesión acida. Se utiliza para recipientes que contendrán soluciones acuosas, tamponadas o no y cualquier otro tipo de preparado.

- **Vidrio tipo II (vidrio sódico cálcico):** presenta baja cesión alcalina pero su resistencia a la cesión de sílice es superior o igual a la de los vidrios neutros, tiene buena resistencia hidrolítica, su precio es moderado, se fabrican de este material aquellos envases destinados a contener polvos, liofilizados, soluciones oleosas, soluciones acuosas de pH menor de 7.

- **Vidrio tipo III (vidrio calizo):** tiene menor resistencia química que el vidrio de borosilicato, pero mayor que el vidrio sódico cálcico comunes, posee también buena resistencia mecánica. Este tipo de vidrio se utiliza para fabricar los envases que contienen antibióticos en polvo, polvos liofilizados, soluciones oleosas, en medicamentos de uso oral es preferible este tipo de vidrio y no los de sódico cálcico pues estos, además de no poseer una composición constante, son más atacados por las soluciones llegando a modificarles sensiblemente el pH.

- **Vidrio tipo IV:** este vidrio es también llamado vidrio NP (no parenteral, es decir no puede ser usado para soluciones inyectables). Puede destinarse a preparados por vía bucal, suspensiones, pomadas, comprimidos, etc.

CAPÍTULO IV
DISEÑO METODOLOGICO

4.0 DISEÑO METODOLOGICO

4.1 Tipo de estudio

Para dar cumplimiento con los objetivos planteados para la presente investigación el tipo de estudio se clasificó como: bibliográfico, experimental y prospectivo.

- **Bibliográfico:** se realizó una búsqueda de información bibliográfica referente al tema de investigación para fundamentar la puesta en marcha de la parte experimental del presente trabajo.
- **Experimental:** se desarrolló un jarabe antigripal con Acetaminofén, Amantadina clorhidrato y Clorfeniramina maleato, que cumpliera con los atributos definidos en el diseño del Perfil del producto.
- **Prospectivo:** porque se generó información que permitió la fabricación de un jarabe antigripal como forma farmacéutica, satisfaciendo así una necesidad de abastecimiento de este medicamento en el mercado nacional.

4.2 Investigación bibliográfica

Para la realización del siguiente trabajo se llevó a cabo una revisión bibliográfica en el laboratorio de tecnología farmacéutica y en las siguientes bibliotecas:

- “Benjamín Orozco” de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador.
- Central de la Universidad de El Salvador.

- Universidad Salvadoreña Alberto Masferrer
- Internet

4.3 Investigación de campo

Se realizó un estudio del producto innovador (Antifludes Jr.) comercializado en el país en donde se evaluó las características fisicoquímicas y organolépticas que este presenta, con el objetivo de establecer una base de información relacionada al diseño del perfil del producto para la realización de los ensayos.

- **Universo:** todas las marcas de jarabes antigripales.
- **Muestra:** fórmula de jarabe antigripal.

Se realizaron pruebas de evaluación sensorial (focus group) de todos los ensayos obtenidos durante el desarrollo del trabajo con el objetivo de seleccionar la fórmula idónea, realizando una evaluación de las propiedades organolépticas del producto por medio de los sentidos.

El panel inicial de evaluadores fue conformado por el departamento de Investigación y Desarrollo y Control de Calidad del laboratorio farmacéutico, luego los ensayos que cumplieran con las características definidas en el perfil del producto fueron evaluados por el comité de productos nuevos del laboratorio que está conformado por: Directores, Mercadeo, Compras y el área de Investigación y Desarrollo para corregir la calidad y continuar con el desarrollo del trabajo.

La evaluación se realizó por medio de una prueba de degustación de tipo Escala Hedónica, que consistió en asignar una escala de ponderación (del 1 al 8) según la percepción del evaluador al atributo definido. Las muestras fueron entregadas en copas dosificadoras con 5 mL de jarabe de cada ensayo realizado para su degustación.

4.4 Parte experimental

- Material y equipo utilizado para la realización de los ensayos. **(Ver Anexo N° 1)**
- Material y equipo utilizado para la realización de controles en proceso. **(Ver Anexo N° 2)**

4.4.1 Perfil del producto

En el desarrollo del producto farmacéutico lo primero que se hizo fue diseñar el perfil del producto, es decir, se realizó un resumen prospectivo de las características de calidad deseadas en un fármaco; que consistió en asignar los atributos medibles al producto que idealmente deben ser alcanzados para asegurar la calidad, seguridad y eficacia del medicamento, considerando para su diseño la forma farmacéutica, la vía de administración, forma de dosificación y concentración de la dosis, atributos fisicoquímicos y de desempeño, y el uso al cual está destinado el medicamento. Posteriormente se asignaron los atributos medibles mediante los órganos sensoriales como las características organolépticas (color, olor, sabor, transparencia, etc.) y por último se asignaron los atributos medibles mediante la utilización de equipos y aparatos (pH, densidad, viscosidad, etc.), tomando como referencia el producto innovador.

Características de desempeño

Las siguientes son las características organolépticas de diseño deseadas en la forma farmacéutica, establecidas mediante la preformulación del medicamento innovador tomado como referencia para el diseño de la forma farmacéutica:

- **Sabor:** el producto debía de enmascarar el sabor de los principios activos (Acetaminofén, Clorfeniramina maleato y Amantadina clorhidrato) los cuales tienen la característica de ser ligeramente amargos, según

bibliografía consultada. Esto se logró con una adecuada selección de los excipientes y la incorporación de una sustancia aromatizante que ayudo a disminuir este sabor que resta calidad al producto final, además se debía percibir un sabor a fresa como el medicamento innovador, de esta manera aseguramos que el producto fuera agradable al paladar.

- **Olor:** el olor es una característica impartida a varias formas farmacéuticas para hacerlas más aceptables para su administración. Se debía percibir un olor a fresa en el producto ya que se deseaba agregar un aromatizante de fresa.
- **Color:** es la impresión que los rayos de luz reflejados por un cuerpo producen al incidir en la retina del ojo, se deseaba que el color del jarabe fuera rojo debido a que se esperaba obtener un jarabe con sabor a fresa.
- **Aroma:** se esperaba que el jarabe tenga aroma a fresa.
- **Transparencia:** el jarabe debía ser traslucido, como una evidencia de la correcta incorporación de los excipientes en una misma fase.
- **Partículas extrañas:** el jarabe debía estar libre de partículas extrañas.

Características fisicoquímicas

- **pH:** se esperaba que el pH del jarabe estuviera dentro del rango de 4.0-6.0 según las monografías consultadas, este rango de pH asegura que los principios activos al ser ácidos y bases débiles estén totalmente solubles en el jarabe y se garantiza que otras propiedades del producto como la estabilidad a corto, mediano y largo plazo no se afecten por el pH del medio, también se ha tomado como referencia para establecer este rango

de pH las propiedades fisicoquímicas que los activos poseen como su pKa documentados en literatura consultada y el pH del producto innovador el cual fue evaluado mediante un estudio de preformulación.

- **Densidad:** debía ser mayor a 1.00 g/mL

4.4.2 Preformulación

La información bibliográfica de interés para la preformulación del jarabe, de los excipientes como de los activos son las propiedades físicas y químicas, para una adecuada formulación y diseño del producto, también se buscó información acerca de generalidades sobre la fabricación de esta forma farmacéutica, parámetros de calidad a evaluar durante y al finalizar el proceso y su adecuado acondicionamiento.

Propiedades Físicas de interés de los excipientes para la formulación del producto:

- **Solubilidad:** es importante para lograr una buena incorporación de los excipientes y activos en el vehículo para obtener una solución traslucida, además se buscó una mezcla de cosolventes idónea para solubilizar la cantidad necesaria de Acetaminofén, con el objetivo de solubilizar ese activo en frío para retardar el proceso de degradación cuando este se trata con calor, todo esto posible mediante la investigación bibliográfica.
- **Apariencia:** se revisaron las monografías para consultar todo lo concerniente a la apariencia de los excipientes y principios activos, como descripción y solubilidad, olor, color y estado físico para utilizar las más idóneas para la fabricación.

- **pH:** que generan las materias primas en solución.

Propiedades Químicas de interés para la formulación del producto:

- **Incompatibilidades:** se revisó en monografías de los excipientes alguna incompatibilidad que estos tuvieran entre sí y con los activos que pudiera perjudicar el proceso de fabricación del producto.
- **Material de empaque:** el material de empaque primario se seleccionó de los tipos de materiales con los que cuenta el laboratorio farmacéutico, tomando de referencia las ventajas y desventajas que estos presentan de acuerdo a la protección física y química que brindan a las formas farmacéuticas líquidas para su adecuado manejo y almacenamiento. (Ver sección: Envase y sistema de cierre, pág. 53)

4.4.3 Ensayo de las formulaciones

Para el ensayo de las formulaciones del producto se diseñó una formulación general del jarabe antigripal, considerando los rangos de uso y las concentraciones recomendadas en monografía consultada, tomando como referencia los componentes que un jarabe puede contener dentro de su formulación y que son opcionales o esenciales de acuerdo a las características que se desean en el diseño del Perfil del producto para la constitución de la forma farmacéutica. La concentración de los activos se mantuvo constante en todos los ensayos a realizar ya que es la cantidad que rotula el producto innovador comercializado en el país. (Ver Cuadro N° 5)

Cuadro Nº 5. Preformulación de Principios activos y Excipientes

Preformulación de Principios activos y Excipientes						
Propiedades farmacéuticas	Materia prima	Descripción	Solubilidad	Densidad pH en solución	Incompatibilidades	Rango de uso (%)
Principios activos	Amantadina HCl	Polvo cristalino blanco o casi blanco, inodoro y de sabor amargo, sublima cuando se calienta.	Soluble en 2.5 partes de agua en 5 partes de alcohol.	-- / 3.0 - 5.5	Potencia toxicidad de los anticolinérgicos, aumenta efecto y toxicidad con diuréticos.	25 mg/5 mL
	Clorfeniramina maleato	Polvo cristalino blanco, inodoro y de sabor amargo.	Soluble en 4 partes de agua, 10 partes de alcohol y 10 partes de cloroformo.	-- / 4.0 - 5.0	Incompatible con Cloruro de calcio, Sulfato de kanamicina, Tartrato ácido de noradrenalina, Pentobarbitona sódica.	1 mg/5 mL
	Acetaminofén (Paracetamol)	Polvo cristalino blanco, inodoro y ligeramente amargo.	Soluble en 70 partes de agua, 20 partes de agua hirviendo, 7-10 partes de alcohol, y 9 partes de propilenglicol.	-- / 5.1 - 6.5	Incompatible con agentes oxidantes fuertes; se descompone en presencia de óxidos de nitrógeno, nitrógeno, monóxido y dióxido de carbono, gases y vapores tóxicos e irritantes.	150 mg/5 mL
Edulcorantes	Sacarina sódica	Polvo cristalino blanco o cristales incoloros, fluorescentes al aire seco, inodoro o con un olor débil aromático e intenso sabor dulce.	Soluble en 1.5 partes de agua, 50 partes de alcohol, 3.5 partes de propilenglicol	1.70 g/ml / 6.6	Sus soluciones precipitan por sales minerales.	0.075 - 0.6
	Sorbitol 70%	Líquido viscoso, límpido, incoloro.	Miscible con agua.	1.288 g/ml / --	Sustancias oxidantes, parabenos, polietilenglicoles, preparaciones que contengan concentraciones superiores al 40% de alcohol.	20 - 35

Cuadro Nº 5. Continuación

Preformulación de Principios activos y Excipientes						
Propiedades farmacéuticas	Materia prima	Descripción	Solubilidad	Densidad pH en solución	Incompatibilidades	Rango de uso (%)
Co-solventes	Propilenglicol USP	Líquido viscoso transparente, incoloro, higroscópico, prácticamente inodoro y con sabor dulce y ligeramente acre.	Miscible con agua, acetona, alcohol, glicerina y cloroformo.	1.038 g/ml / --	Incompatible con agentes oxidantes como el permanganato de potasio.	10 - 25
	Alcohol etílico 96°	Líquido ligero, incoloro, móvil, volátil y fácilmente inflamable.	Miscible con agua y otros compuestos polares.	0.812 - .0816 g/ml / --	Incompatible con sustancias oxidantes, enzimas, disoluciones gomosas y albuminosas y numerosas sales.	≤ 5 %
Preservantes	Metilparaben sódico	Polvo cristalino blanco, inodoro o casi inodoro, higroscópico e insípido.	Soluble en 2 partes de agua y 50 partes de alcohol.	1.352 g/cm ³ / 4 - 8	Incompatible con aceites esenciales, alginato sódico, atropina, bentoina, goma tragacanto, sorbitol, talco, y trisilicato magnésico.	0.015 - 0.2
	Propilparaben sódico	Polvo cristalino blanco, higroscópico, inodoro o casi inodoro e insípido	Soluble en 1 parte de agua, 50 partes de alcohol de 95°.	-- / 4 - 8	Disminuye su actividad antimicrobiana en presencia de tensioactivos no iónicos	0.01 - 0.02
Modificadores de carácter organoléptico	Concentrado de fresa	Líquido viscoso, transparente, color rosado y olor característico	No disponible	--	No disponible	c.s
	Colorante rojo	Líquido transparente color rojo e inodoro	Miscible con agua.	--	No disponible	c.s
Vehículo	Agua purificada	Líquido transparente, incoloro, inodoro, e insípido.	Miscible con solventes polares.	0.997 - 1.002 g/ml / --	No disponible	c.s

Cuadro N° 6. Propuesta de formulación del primer ensayo a realizar.

Materia Prima	Porcentaje de uso (p/p)	Función en la fórmula
Amantadina clorhidrato	0.5%	Agente antiviral
Clorfeniramina maleato	0.02%	Antihistamínico
Acetaminofén	3%	Analgésico, Antipirético
Propilenglicol	15%	Cosolvente
Alcohol 96%	5%	Cosolvente
Sacarina sódica	0.2%	Agente edulcorante
Sorbitol	15%	Agente edulcorante
Metilparaben sódico	0.18%	Agente conservador
Propilparaben sódico	0.02%	Agente conservador
Aromatizante de fresa	0.2%	Modificador del sabor
Colorante rojo	0.1%	Modificador del color
Agua purificada	60.8	Vehículo

Los excipientes fueron seleccionados en base a las propiedades fisicoquímicas que estos poseen y al hecho de que no presentan incompatibilidades químicas entre sí y con los principios activos, con el fin de conservar la estabilidad del producto en los ensayos a realizar posteriormente y cumplir con las especificaciones de calidad requeridos en el perfil del producto, todo esto basado en la información disponible en monografías consultadas para cada materia prima. (Ver Anexo N°3 y N°4)

Propilenglicol y alcohol etílico: fueron utilizados como cosolventes para solubilizar el Acetaminofén mediante un proceso que no incluyera la aplicación de calor y aplicando el término de cosolvencia; se realizó una mezcla de estos solventes miscibles en agua, debido a que el Acetaminofén al ser una molécula de baja polaridad es poco soluble en agua y presenta mayor solubilidad en propilenglicol y alcohol, logrando de esta manera un aumento de la polaridad del agua y un aumento de la solubilidad del Acetaminofén, el porcentaje de alcohol

utilizado se encuentra dentro del límite establecido por la FDA para la administración del producto en niños de 6–12 años.

Sacarina sódica y sorbitol: fueron utilizados como sustitutos del azúcar en un primer ensayo, estos excipientes ayudaron a enmascarar los sabores amargos de los principios activos para que fuera agradable a la hora de administrar el jarabe. Se evaluó durante los siguientes ensayos si estas materias primas son idóneas para enmascarar los sabores amargos y si era necesario la incorporación de otros agentes edulcorantes a la formulación.

Metilparaben y propilparaben sódicos: por sus propiedades como agentes conservantes, se seleccionaron para proteger al producto de la contaminación microbiana, teniendo en cuenta que se utilizó una mezcla de cosolventes que pueden autoconservar el jarabe se realizó un estudio en los siguientes ensayos, de la necesidad de la incorporación de estos excipientes.

Aromatizante: ayudo a mejorar el sabor amargo del preparado, para que al ser administrado este fuera agradable al paladar.

Colorantes: sirvió para darle al preparado una buena presentación y que este sea atractivo visualmente.

Cálculos para solubilizar 3.0 g de Acetaminofén en mezcla de solventes (ensayo de 100 ml)

Solubilidad en Propilenglicol

1 g de Acetaminofén ----- 9 ml de Propilenglicol

X g de Acetaminofén ----- 15 ml de Propilenglicol

X = 1.67 g de Acetaminofén

Solubilidad en Alcohol etílico

1 g de Acetaminofén ----- 7 ml de Alcohol etílico

X g de Acetaminofén ----- 5 ml de Alcohol etílico

$$X = 0.71 \text{ g de Acetaminofén}$$

Solubilidad en Agua purificada

1 g de Acetaminofén ----- 70 ml de Agua purificada

X g de Acetaminofén ----- 50 ml de Agua purificada

$$X = 0.71 \text{ g de Acetaminofén}$$

Cálculos de solubilidad de principios activos:Amantadina clorhidrato

1 g de Amantadina clorhidrato ----- 2.5 ml de Agua purificada

0.5 g de Amantadina clorhidrato ----- X ml de Agua purificada

$$X = 1.25 \text{ ml de Agua purificada}$$

Clorfeniramina maleato

1 g de Clorfeniramina maleato ----- 4 ml de Agua purificada

0.02 g de Clorfeniramina maleato ----- X ml de Agua purificada

$$X = 0.08 \text{ ml de Agua purificada}$$

Cálculos de solubilidad de excipientes:

Sacarina sódica

1 g de Sacarina sódica ----- 1.5 ml de Agua purificada

0.2 g de Sacarina sódica ----- X ml de Agua purificada

X = 0.3 ml de Agua purificada

Metilparaben sódico

1 g de Metilparaben sódico ----- 2 ml de Agua purificada

0.18 g Metilparaben sódico ----- X ml de Agua purificada

X = 0.36 ml de Agua purificada

Propilparaben sódico

1 g de Propilparaben sódico ----- 50 ml de Agua purificada

0.02 g de Propilparaben sódico ----- X ml de Agua purificada

X = 1.0 ml de Agua purificada

Cuadro Nº 7. Atributos medibles a evaluar para cada ensayo a realizar.

Perfil del producto		
Atributos	Límite de aceptación	Resultado
Color (Homogeneidad)	Rosado a rojo	-----
Olor	Característico a fresa	-----
Sabor	Fresa	-----
Brillo	Brillante	-----
Transparencia	Transparente	-----
Partículas extrañas	Ausencia de partículas extrañas	-----
pH	4.0 - 6.0	-----
Densidad	A documentar	-----
Observaciones del granel:		

Ensayo de formulaciones. ⁽⁷⁾

Previo al inicio de cada ensayo se debía contar con el área de trabajo, cristalería, equipo y materiales relacionados al proceso de fabricación limpio y sanitizado siguiendo los procedimientos internos.

Procedimiento de limpieza y sanitización del área de fabricación

El objetivo de este procedimiento es eliminar cualquier agente contaminante del área de fabricación que pueda ejercer algún efecto negativo en el producto, evitar contaminación cruzada o la posibilidad de una contaminación microbiana. (Ver Anexo N° 5)

Procedimiento de limpieza de cristalería

El objetivo de este procedimiento es garantizar un lavado correcto de la cristalería a utilizar para el desarrollo de los ensayos eliminando cualquier tipo de agente contaminante que pueda alterar el producto. (Ver Anexo N° 6)

Proceso general de fabricación para un jarabe antigripal de Acetaminofén 150 mg/ 5 mL, Amantadina 25 mg/5 mL y Clorfeniramina 1 mg/ 5 mL.

- 1- Realizar limpieza y sanitización del área de producción.
- 2- Lavar la cristalería y material a utilizar.
- 3- Pesar la materia prima según ensayo a realizar.

El formato de fabricación del jarabe antigripal detalla las materias primas a pesar, los materiales y equipos a utilizar, la técnica específica según ensayo y la evaluación de las características de desempeño. (Ver anexo N°7)

4- Disolución de principios activos.

4.1- Adicionar en un beaker de 250 mL identificado como "Tanque A" las siguientes materias primas:

- Agua purificada (30% del agua disponible para formulación)
- Alcohol etílico (Cosolvente)
- Propilenglicol (Cosolvente)

4.2- Agitar la mezcla de cosolventes incorporados al "Tanque A" durante 5 minutos o hasta homogenizar.

4.3- Agregar y disolver con agitación constante hasta incorporar totalmente las siguientes materias primas:

- Acetaminofén
- Amantadina clorhidrato
- Clorfeniramina maleato
- Parámetros a evaluar: Tiempo y velocidad rpm del agitador.

5- Disolución de excipientes de formulación.

a. -Adicionar en un beaker de 250 mL identificado como "Tanque B" las siguientes materias primas:

- Agua purificada (50% del agua disponible para formulación)

b. -Agregar y disolver con agitación constante hasta incorporar totalmente las siguientes materias primas:

- Propil y Metilparaben sódicos (Agente conservante)
- Sacarina sódica (Edulcorante)
- Parámetros a evaluar: Tiempo y velocidad rpm del agitador.

6- Unión de fases: Disolución de activos y disolución de excipientes.

6.1- Adicionar la mezcla del "Tanque B" sobre la mezcla del "Tanque A" y mezclar hasta homogenizar completamente.

- Parámetros a evaluar: Tiempo y velocidad rpm del agitador.

- 7- Incorporar la siguiente materia con agitación después de la adición:
 - Sorbitol 70% (Edulcorante)
 - Parámetros a evaluar: Tiempo y velocidad rpm del agitador.
- 8- Adición de modificadores de las características organolépticas:
 - 8.1- Adicionar en el beaker de 250 mL que contiene el jarabe las siguientes materias primas:
 - Aromatizante
 - Colorante rojo
 - Parámetros a evaluar: Tiempo y velocidad rpm del agitador

Nota: el aromatizante incorporarlo directamente al jarabe.
- 9- Agitar hasta completa incorporación utilizando un agitador eléctrico durante 5 minutos.
- 10- Verificar rendimiento /aforar con agua purificada (20% de agua disponible). Nota: para verificar el rendimiento real del ensayo utilizar la siguiente fórmula.
Peso del granel: A documentar
Rendimiento real: $(\text{Peso del granel} / \text{Sumatoria de peso M.P}) * 100$
- 11- Ajustar pH si fuese necesario con: Ácido cítrico/Citrato de sodio.
- 12- Transferir y rotular el jarabe a un frasco de vidrio o plástico color ámbar de capacidad de 120 mL.
- 13- Almacenar el jarabe antigripal preparado para el correspondiente estudio de estabilidad.

Los ensayos realizados serán almacenados en un lugar seco y con temperatura no mayor a 35 °C para realizar la evaluación del cumplimiento del Perfil del producto y para llevar a cabo el correspondiente estudio de estabilidad, el cual no forma parte de este trabajo de investigación. La información que contendrá el formato de etiquetado del producto almacenado

en su respectivo material de empaque primario se observa en el siguiente ejemplo de etiqueta.

Cuadro N° 8. Etiqueta para estudio de estabilidad.

Logo laboratorio	Muestra para prueba de uso/estabilidad
	Investigación y desarrollo
Producto:	
Lote:	Tipo de estabilidad
Vence:	Acelerada: $40 \pm 2^{\circ} \text{C}$
Contenido neto:	
Indicaciones:	

Controles en proceso

Características Físico-Químicas al producto en granel.

- **Color:** es la percepción visual que se genera en algunas formas farmacéuticas para tener un mejor efecto estético, mayor identificación, enmascaramiento, entre otros. Se realizó mediante la percepción de la vista utilizando un estándar del color con tubos de comparación, en el cual el color de la muestra debe ser igual al estándar.
- **Sabor:** sentido por el cual la forma farmacéutica oral es percibida cuando se coloca sobre la lengua, está dado por los sabores de los ingredientes de la fórmula para hacer la forma farmacéutica oral más agradable al paladar. Se realizó mediante la percepción del sentido del gusto, el cual debe tener un sabor dulce y agradable al paladar.

- **Transparencia:** El jarabe debe observarse límpido, transparente y sin turbidez.
- **Partículas extrañas:** son todos aquellos cuerpos extraños que pueden encontrarse en el jarabe durante el proceso de fabricación.
- **Densidad:** es una magnitud referida a la cantidad de más contenida en un determinado volumen.
- **pH:** es la medida de acidez o alcalinidad de una solución que puede definirse como el logaritmo inverso de la concentración de iones hidrogeno, para la toma del pH se utilizará un pH-metro.

4.4.4 Evaluación de los ensayos

Selección de la fórmula ideal

El criterio de selección de la fórmula ideal se realizó en base al cumplimiento de los requisitos establecidos en el Perfil del producto y a los atributos críticos de calidad que fueron asignados; una vez seleccionada la fórmula ideal fue evaluada por el departamento de Investigación y Desarrollo para verificar el cumplimiento de los parámetros de calidad requeridos como primer etapa de evaluación, si esta era aprobada por el departamento pasaba a una segunda etapa de evaluación conformada por el Comité Evaluador del laboratorio farmacéutico, para evaluar características organolépticas y aprobar la continuidad del proyecto para el escalamiento y la reproducibilidad del método de fabricación para la elaboración de lotes pilotos.

Para evaluar las características organolépticas se utilizaron pruebas No Farmacopéicas las cuales son: Características Organolépticas (olor, color, sabor,

apariencia física, homogeneidad) y Partículas extrañas. El formato de la evaluación y las indicaciones del mismo se presentan en el **Anexo N° 8**.

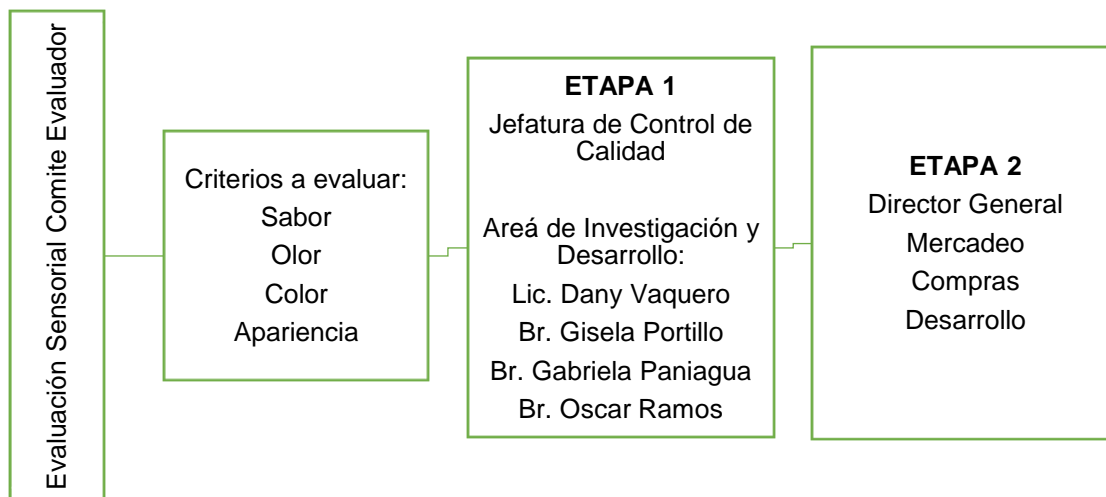


Figura N° 4. Conformación del panel de evaluadores.

El proceso experimental de esta investigación termino con la elaboración de lotes pilotos de la fórmula seleccionada (Fórmula Maestra) a transferir al laboratorio, los cuales fueron sometidos al análisis farmacéutico y los estudios de estabilidad correspondientes por parte del departamento de Control de Calidad; los resultados de estos estudios no conforman parte de esta investigación.

Escalamiento:

El escalamiento farmacéutico es definido como un incremento del tamaño de un lote de un producto farmacéutico, esta técnica permite trasladar los datos del diseño y funcionamiento obtenidos en equipos de laboratorio a equipos de tamaño industrial.

Se realizó sobre la fórmula idónea seleccionada para evaluar los parámetros operativos de los ensayos a pequeña escala para poder realizar una producción

del tamaño de lotes piloto para verificar la reproducibilidad del método de fabricación evaluando y comparando los siguientes parámetros:

- Cantidad y tipo de tanques de fabricación.
- Cantidad y tipo de agitadores.
- Orden de adición de los componentes.
- Revoluciones por minuto.
- Tiempos de agitación, entre otros.

Nota: Se comenzó a elaborar lotes de 100 mL, para los ensayos a realizar a nivel de laboratorio, de 300 mL y 500 mL para realizar el escalamiento de la fórmula seleccionada y lotes pilotos de tres litros de la fórmula seleccionada para someterse al correspondiente estudio de estabilidad.

Elaboración del informe de formulación

Para la elaboración del informe de la formulación se debía de agregar los siguientes documentos recolectados y elaborados durante la realización de este estudio y el desarrollo del jarabe antigripal de Acetaminofén 150 mg/ 5 mL, Amantadina 25 mg/5 mL y Clorfeniramina 1 mg/ 5 mL; los documentos de este apartado son de uso confidencial del laboratorio por lo que no pueden formar parte de los resultados finales de esta investigación, los cuales son:

- **Preformulación:** se debía realizar un resumen de las características fisicoquímicas de las materias primas que se utilizaron en la fórmula seleccionada en base al cumplimiento del perfil del producto.
- **Método de fabricación:** estos deben ser los procedimientos utilizados para la realización del jarabe a nivel de ensayo y el procedimiento del escalamiento industrial para la realización de lotes pilotos.

- **Recomendaciones y precauciones:** para la fabricación industrial.
- **Resumen de los resultados de los ensayos:** especificados en tablas de contenido y su respectivo análisis de fórmula.
- **Formula cuali-cuantitativa:** será la fórmula definitiva que se trabajará para realización del desarrollo analítico del producto.
- **Material de empaque primario:** este debe de proteger al producto de la luz solar y posibles daños mecánicos durante su almacenamiento, además no debe presentar alguna incompatibilidad con los excipientes y principio activo para garantizar la integridad del producto.

CAPÍTULO V
RESULTADOS

5.0 RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

5.1 PERFIL DEL PRODUCTO

Cuadro N° 9. Perfil del producto para un jarabe antigripal con Acetaminofén 150 mg/ 5 mL, Amantadina 25 mg/5 mL y Clorfeniramina 1 mg/ 5 mL para pacientes pediátricos y adultos.

Descripción General del Producto			
PRODUCTO: Jarabe antigripal			
Forma farmacéutica: Solución oral (Jarabe) Vía de administración: Oral Forma de dosificación: Copa dosificadora graduada según volumen a ser administrado		Dosificación: Niños de 6 a 12 años: 10 ml en copa dosificadora o dos cucharaditas, cada 8 horas	
Empaque primario: Frasco de 120 mL transparente o ámbar		Adultos: 20 ml en copa dosificadora o cuatro cucharaditas, cada 8 horas	
Indicaciones terapéuticas: Indicado para el tratamiento de la gripe por virus de la influenza tipo "A" susceptibles a la Amantadina. También alivia los síntomas que la acompañan como fiebre, escurrimiento nasal, cefalea, malestar general, entre otros.			
Concentración de los principios activos: Acetaminofén..... 150 mg/5 mL Clorhidrato de Amantadina..... 25 mg/5 mL Clorfeniramina maleato..... 1 mg/5 mL			
PRODUCTO: Jarabe antigripal			
Diseño del "Perfil del producto"			
Características	Atributo	Unidad en Sistema Internacional	Dato esperado que debe presentar la fórmula (Límite de aceptación)
Desempeño: Apariencia	Sabor	--	Agradable a fresa
	Olor	--	Fresa
	Color	--	Rosado a rojo
	Partículas extrañas	--	Ausencia de partículas extrañas
	Transparencia	--	Traslúcido
	Brillo	--	Brillante
Fisicoquímicas	pH	--	4.0 – 6.0
	Densidad	g/ cm ³	A documentar

Para la investigación se diseñó el “Perfil del Producto” tomando como referencia el producto innovador (Antifludes- Jr) comercializado en el país, al cual se le realizó una caracterización mediante la preformulación para determinar los parámetros que se evaluarían en el producto, como las características organolépticas; entre ellas: sabor, olor, ausencia de partículas extrañas y transparencia que son medidas mediante la utilización de los sentidos y algunos parámetros fisicoquímicos como el pH y la densidad del jarabe; estos parámetros son de utilidad al momento de seleccionar la fórmula definitiva.

En relación al sabor, inicialmente se estableció que el producto debía tener un sabor agradable a fresa como el medicamento innovador; durante el proceso experimental de la investigación se hicieron modificaciones a la fórmula y se incorporaron otros aromatizantes en los ensayos realizados con el fin de hacer el producto más agradable para su administración, ya que los principios activos poseen un fuerte sabor amargo por sus características fisicoquímicas propias.

Respecto del pH, parámetro fisicoquímico crítico para la formulación en este estudio ya que la estabilidad de los activos depende del pH. Se estableció que el rango de pH óptimo para la formulación en estudio debía ser entre 4.0 – 6.0 dado que en ese rango se garantiza que los activos por ser ácidos y bases débiles se encuentren totalmente solubles en el medio y no se afecten las características farmacológicas y fisicoquímicas del producto. En este rango de pH la reacción de oxidación química del Acetaminofén procede lentamente y se garantiza un tiempo prolongado de estabilidad del activo y del producto en general.

5.2 PREFORMULACIÓN DEL JARABE ANTIGRIPAL CON ACETAMINOFÉN 150 mg/ 5 mL, AMANTADINA 25 mg/5 mL Y CLORFENIRAMINA 1 mg/ 5 mL.

5.2.1 Resultados no Experimentales de la Preformulación.

Mediante una revisión bibliográfica en monografías consultadas se conoció el

pKa y el pH que generan los principios activos en solución; para el Acetaminofén presenta un pKa de 9.86 y un pH de 5.1 – 6.5 en solución, la Amantadina clorhidrato posee un pKa de 10.71 y un pH de 3.0 – 5.5 en solución al 20% y de la Clorfeniramina maleato que presenta valores de pKa de 9.47 y un pH entre 4.0 - 5.0 en una solución al 1%.

Además, se conoció la solubilidad de los activos en diferentes solventes determinando que la Amantadina y Clorfeniramina por presentarse en su forma de sal son totalmente solubles en agua, caso contrario a la Acetaminofén que es insoluble en agua, pero soluble en otros solventes como Etanol, Propilenglicol, Glicerina y Sorbitol 70%. El resumen de las propiedades fisicoquímicas de los activos y excipientes de formulación se encuentran en el **Cuadro Nº 10**.

Cuadro N°10. Resumen de la Preformulación Farmacéutica.

Preformulación Principios activos/Excipientes						
Propiedades farmacéuticas	Materia prima	Descripción	Solubilidad	Densidad	Incompatibilidades	Rango de uso (%)
principios activos	Amantadina HCl	Polvo cristalino blanco o casi blanco, inodoro y de sabor amargo, sublima cuando se calienta.	Soluble en 2.5 partes de agua en 5 partes de alcohol.	--	Potencia toxicidad de los anticolinérgicos, aumenta efecto y toxicidad con diuréticos.	25 mg
	Clorfeniramina maleato	Polvo cristalino blanco, inodoro y de sabor amargo.	Soluble en 4 partes de agua, 10 partes de alcohol y 10 partes de cloroformo.	--	Incompatible con Cloruro de calcio, Sulfato de kanamicina, Tartrato ácido de nor-adrenalina, Pentobarbitona sódica.	1 mg
	Acetaminofén (Paracetamol)	Polvo cristalino blanco, inodoro y ligeramente amargo.	Soluble en 70 partes de agua, 20 partes de agua hirviendo, 7-10 partes de alcohol, y 9 partes de propilenglicol.	--	Incompatible con agentes oxidantes fuertes; se descompone en presencia de óxidos de nitrógeno, nitrógeno, monóxido y dióxido de carbono, gases y vapores tóxicos e irritantes.	150 mg
Antioxidante	Ácido Ascórbico	Polvo cristalino blanco o amarillo débil o cristales incoloros, inodoro o casi inodoro y de sabor ácido.	Soluble en 3.5 partes de agua, 25 partes de alcohol 96°, 20 partes de propilenglicol, 100 partes de glicerina.	--	Incompatible con álcalis, iones de metales pesados, especialmente de hierro y cobre, agentes oxidantes, metenamina, salicilamida, nitrito sódico, salicilato sódico y salicilato de teobromina.	≤ 1

Cuadro N°10. Continuación.

Preformulación Principios activos/Excipientes						
Propiedades farmacéuticas	Materia prima	Descripción	Solubilidad	Densidad	Incompatibilidades	Rango de uso (%)
Antioxidante	Butilhidroxitolueno	Polvo cristalino blanco o amarillo pálido o cristales incoloros, inodoro o con un ligero olor característico e insípido.	Prácticamente insoluble en agua, glicerina, propilenglicol; soluble en 4 partes de alcohol.	1.031 g/ml	No determinado	0.01 - 0.02
Edulcorantes	Sacarina sódica	Polvo cristalino blanco o cristales incoloros, fluorescentes al aire seco, inodoro o con un olor débil aromático e intenso sabor dulce.	Soluble en 1.5 partes de agua, 50 partes de alcohol, 3.5 partes de propilenglicol.	1.70 g/ml	Sus soluciones precipitan por sales minerales.	0.075 - 0.6
	Sorbitol 70%	Líquido viscoso, límpido, incoloro.	Miscible con agua.	1.288 g/ml	Sustancias oxidantes, parabenos, polietilenglicoles, preparaciones que contengan concentraciones superiores al 40% de alcohol.	20 – 35
	Azúcar refinada	Polvo blanco cristalino, cristales incoloros o blancos, o masas cristalinas, inodoro y con sabor dulce.	Soluble en 0.5 partes de agua, 0.2 partes de agua hirviendo, 170 partes de alcohol, ligeramente soluble en glicerina.	1.6 g/ ml	La sacarosa en polvo puede estar contaminada con trazas de metales, ácidos diluidos o concentrados, la sacarosa es hidrolizada o invertido a dextrosa y fructosa.	67

Cuadro N°10. Continuación.

Preformulación Principios activos/Excipientes						
Propiedades farmacéuticas	Materia prima	Descripción	Solubilidad	Densidad	Incompatibilidades	Rango de uso (%)
Edulcorantes	Azúcar morena	Cristales de color café claro o masas cristalinas, con olor característico y con sabor dulce.	Soluble en 0.5 partes de agua, 0.2 partes de agua hirviendo, 170 partes de alcohol, ligeramente soluble en glicerina.	1.6 g/ ml	No determinado	67
	glicerina (Cosolvente)	Líquido viscoso, untoso al tacto, incoloro o casi incoloro, transparente, muy higroscópico y con sabor dulce.	Miscible con agua, alcohol y propilenglicol.	1.258 - 1.263 g/ml	Incompatible con agentes fuertemente oxidantes, como trióxidocrómico, clorato de potasio o permanganato de potasio, en presencia de luz y con óxido de zinc o subnitrito de bismuto se colorea de negro.	≤ 20
Cosolventes	Propilenglicol USP	Líquido viscoso transparente, incoloro, higroscópico, prácticamente inodoro y con sabor dulce y ligeramente acre.	Miscible con agua, acetona, alcohol, glicerina y cloroformo.	1.038 g/ml	Incompatible con agentes oxidantes como el permanganato de potasio.	10 - 25
	Alcohol etílico 96°	Líquido ligero, incoloro, móvil, volátil y fácilmente inflamable.	Miscible con agua y otros compuestos polares.	0.812 - .0816 g/ml	Incompatible con sustancias oxidantes, enzimas, disoluciones gomosas y albuminosas y numerosas sales.	≤ 5

Cuadro N°10. Continuación.

Preformulación Principios activos/Excipientes						
Propiedades farmacéuticas	Materia prima	Descripción	Solubilidad	Densidad	Incompatibilidades	Rango de uso (%)
Preservantes	Metilparaben sódico	Polvo cristalino blanco, inodoro o casi inodoro, higroscópico e insípido.	Soluble en 2 partes de agua y 50 partes de alcohol.	1.352 g/cm ³	Incompatible con aceites esenciales, alginato sódico, atropina, bentoina, goma tragacanto, sorbitol, talco, y trisilicato magnésico.	0.015 - 0.2
	Propilparaben sódico	Polvo cristalino blanco, higroscópico, inodoro o casi inodoro e insípido	Soluble en 1 parte de agua, 50 partes de alcohol de 95°.	--	Disminuye su actividad antimicrobiana en presencia de tensioactivos no iónicos	0.01 - 0.02
Modificadores de carácter organoléptico	Concentrado de fresa	líquido viscoso, transparente, color rosado y olor característico	No determinado	--	No determinado	c.s
	Sabor de cereza Fresa-banano	Líquido transparente, color rojo/color amarillo pálido y olor característico.	No determinado	--	No determinado	c.s
	Colorante rojo 40	Líquido transparente color rojo e inodoro	Miscible con agua.	--	No determinado	c.s
Vehículo	Agua purificada	Líquido transparente, incoloro, inodoro, e insípido.	Miscible con solventes polares.	0.997 - 1.002 g/ml.	No determinado	c.s

5.2.2 Resultados Experimentales de la Preformulación.

Los primeros resultados experimentales de esta investigación fueron las pruebas de solubilidad realizadas con el Acetaminofén para conocer la solubilidad de este activo en diferentes solventes, las sustancias con las cuales se realizó el estudio fueron: Agua y Propilenglicol.

- Prueba de solubilidad de Acetaminofén en Agua y Propilenglicol.

Se pesó 1 g de Acetaminofén y se probó la solubilidad adicionando 5 mL de Agua purificada y 5 mL de Propilenglicol para determinar si la mezcla de estos solventes era capaz de solubilizar por completo la cantidad de Acetaminofén.

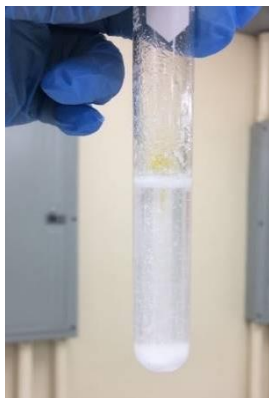


Figura N°5. Solubilidad de Acetaminofén en mezcla de solventes.

El resultado de la prueba de solubilidad en mezcla de Agua y Propilenglicol (50:50) evidencia que la cantidad de solventes seleccionada no era la necesaria para solubilizar 1 g de Acetaminofén, y la necesidad de incorporar otros solventes a la mezcla como Alcohol, Sorbitol o Glicerina para favorecer la solubilidad del Acetaminofén.

- Prueba de solubilidad de Acetaminofén en Propilenglicol.

Se calculó la cantidad que teóricamente debía ser solubilizada con 5 mL de Propilenglicol y se pesó la cantidad de 0.503 g de Acetaminofén, se adicionó al tubo que contenía los 5 mL de Propilenglicol y se agitó mecánicamente.



Figura N°6. Solubilidad de Acetaminofén en Propilenglicol.

En esta prueba de solubilidad se observó que después de agitar durante 5 minutos el tubo conteniendo la muestra se encontraban cristales suspendidos de Acetaminofén que teóricamente debían ser solubilizados por la cantidad de Propilenglicol agregada, por lo que se adicionó 1 mL de Agua purificada para lograr solubilizarlo completamente.

Discusión de resultados: Pruebas de solubilidad de Acetaminofén.

El estudio de la solubilidad del Acetaminofén en esta etapa de preformulación fue de mucha utilidad porque permitió conocer el comportamiento del activo en Agua y Propilenglicol, con el objetivo de determinar la proporción de cosolventes utilizados para solubilizar la Acetaminofén en un proceso totalmente en frío.

La solubilidad en Propilenglicol aumenta respecto al Agua, pero presenta el inconveniente que potencia el sabor amargo propio del activo, por lo que se optó en agregar 5% de Alcohol en los ensayos realizados, esta cantidad se encuentra

dentro del rango permitido por la FDA para medicamentos destinados al uso en pediatría; de esta manera se logró enmascarar mejor el sabor desagradable del producto y mejorar sus propiedades organolépticas.

Cuadro N°11. Resumen de pruebas de solubilidad.

Principio activo	Solventes		Observación
	Agua	Propilenglicol	
Acetaminofén	50 %	50 %	Cristales de acetaminofén al fondo del tubo de ensayo
	-	100 %	Cristales de acetaminofén al fondo del tubo de ensayo
	16.67 %	83.33 %	Completa solubilidad de acetaminofén en mezcla de solventes

5.3 FORMULACIÓN Y EVALUACIÓN DE LOS ENSAYOS DE JARABE ANTIGRIPAL

Una vez diseñado el Perfil del producto, y con la información generada en la preformulación farmacéutica, se dio inicio a los ensayos del jarabe; a los cuales se le realizaron pruebas para seleccionar la fórmula que cumpliera con las especificaciones del Perfil del producto. Se concluyeron con nueve ensayos del jarabe antigripal utilizando diferentes excipientes a los cuales previamente se les realizó su estudio de preformulación.

Para llevar a cabo los ensayos se empleó un procedimiento que no involucrara calor durante el proceso de solubilización de Acetaminofén para disminuir el tiempo de degradación del principio activo y de esta manera aumentar su tiempo de estabilidad, evitando la formación de productos secundarios de degradación que hicieran inestable el producto durante su tiempo de almacenamiento, de esta manera se asegura mayor estabilidad al producto final.

En la formulación se incorporó un antioxidante, para evitar la oxidación del principio activo Acetaminofén debido a que en solución acuosa es hidrolizada a p-aminofenol, que luego es oxidado, causando la formación de benzoquinonaimina (caracterizada por una coloración rosada). En las soluciones acuosas o parcialmente acuosas, el p-aminofenol no se detecta durante el periodo de almacenamiento y lo que se observa es una rápida producción de productos coloreados que tienen un tinte rosado. La velocidad de degradación del Acetaminofén aumenta con el aumento de la temperatura y la intensidad de la luz. El proceso de degradación está indicado por un cambio gradual de color de rosa claro a marrón oscuro.

Formulación de jarabe ensayo F-01

El objetivo de realizar este ensayo fue conocer el comportamiento de las materias primas seleccionadas para la elaboración del jarabe luego de realizado el estudio de preformulación, poniendo a prueba las concentraciones sugeridas en literatura consultada y utilizando una mezcla de cosolventes diseñada para solubilizar la Acetaminofén en un proceso de solubilidad sin aplicación de calor.

El desarrollo de esta formulación fue un punto de partida para conocer el comportamiento de los atributos asignados en el Perfil del producto, permitiendo realizar los cambios necesarios en los siguientes ensayos para mejorar el diseño de la fórmula. Dentro de las dificultades presentadas en este ensayo se mencionan las siguientes: la incorporación de los preservantes al granel volvió la solución opalescente por lo que se agregó un tensioactivo Tween 80 para lograr la clarificación del jarabe (la cantidad de Tween 80 agregada fue de 1.5 g) pero el jarabe presentaba un sabor desagradable a Tween 80; el pH de la solución obtenido se encontraba alto por lo que se corrigió con una solución de ácido cítrico al 10% agregando una cantidad de 1.2 g de la solución para obtener un

pH de 4.62; al dejar en reposo durante 24 horas el producto a granel se observó que al fondo se encontraba un precipitado blanco.

Tabla N°1. Formulación de jarabe ensayo (F-01)

Descripción	Función en la fórmula	Dosis por 5 ml / Rango ensayado %
Amantadina HCl	API	25 mg
Clorfeniramina maleato	API	1 mg
Acetaminofén	API	150 mg
Butilhidroxitolueno	Antioxidante	0.01 - 0.03
Sacarina sódica	Edulcorante	0.075 - 0.6
Propilenglicol USP	Disolvente	10 - 25
Metilparaben sódico	Preservante	0.015 - 0.2
Propilparaben sódico	Preservante	0.01 - 0.02
Concentrado de fresa	Aromatizante	c.s.p
Colorante rojo 40 A	Colorante	c.s.p
Sorbitol 70%	Edulcorante	20 - 35
Alcohol etílico A 96 puro	Disolvente	≤ 5
Agua purificada	Vehículo	c.s.p
Total Volumen realizado		100 mL

Tabla N° 2. Resultados de la medición de los atributos asignados en el Perfil del producto para el ensayo (F-01)

ENSAYO (F-01)		
Atributos	Límite de aceptación	Resultado
Color (Homogeneidad)	Rosado a rojo	Rojo
Olor	Característico a fresa	Característico a fresa
Sabor	Fresa Agradable	Fresa Levemente amargo
Transparencia	Traslucido	Traslucido
Partículas extrañas	Ausencia	Ausencia
pH	4.0 - 6.0	7.65 Corregido (4.62)
Densidad	Documentar resultado	N/A
Objetivo del ensayo: Conocer el comportamiento de las materias primas seleccionadas mediante el estudio de la preformulación poniendo a prueba las concentraciones recomendadas.		
Observaciones del granel: Durante 24 horas se dejó en reposo el producto en granel, se observó un precipitado blanco en el fondo del Beaker.		

Formulación de jarabe ensayo F-02

Por los resultados aceptables obtenidos en el primer ensayo en cuanto a los atributos medibles del Perfil del producto permitieron realizar una serie de cambios a la fórmula: en este ensayo se realizó un cambio de antioxidante ya que el Butilhidroxitolueno es soluble en Alcohol y se necesitaba agregar más Alcohol para poder solubilizarlo, se cambió por uno soluble en agua para mantener la proporción de la mezcla de cosolvente utilizado para solubilizar el Acetaminofén; se corrigió el sabor del jarabe agregando más cantidad de aromatizante de fresa para atenuar el sabor amargo de los principios activos.

Tabla N°3. Formulación de jarabe ensayo (F-02)

Descripción	Función en la fórmula	Dosis por 5 ml / Rango ensayado %
Amantadina HCl	API	25 mg
Clorfeniramina maleato	API	1 mg
Acetaminofén	API	150 mg
Ácido ascórbico	Antioxidante, Regulador de pH	0.1 - 1
Sacarina sódica	Edulcorante	0.075 - 0.6
Propilenglicol USP	Disolvente	10 - 25
Metilparaben sódico	Preservante	0.015 - 0.2
Propilparaben sódico	Preservante	0.01 - 0.02
Concentrado de fresa	Aromatizante	c.s.p
Colorante rojo 40 A	Colorante	c.s.p
Sorbitol 70%	Edulcorante	20 - 35
Alcohol etílico A 96 puro	Disolvente	≤ 5
Agua purificada	Vehículo	c.s.p
Total Volumen realizado		100 mL

El objetivo de solubilizar el Acetaminofén en la mezcla de cosolvente fue alcanzado según la proporción diseñada de la mezcla, los resultados obtenidos de los atributos medibles permitieron realizar un pequeño escalado de la fórmula de 100 mL a 300 mL para verificar la reproducibilidad del método de fabricación

y demostrar que la fórmula mantuviera las características de desempeño y fisicoquímicas durante el escalamiento.

Este ensayo fue evaluado por el comité de directores del laboratorio farmacéutico nacional pero no fue aprobado por no contar con las características organolépticas que se esperaban del producto, por lo que se prosiguió a continuar con los ensayos.

Tabla N° 4. Resultados de la medición de los atributos asignados en el Perfil del producto para el ensayo (F-02)

ENSAYO (F-02)		
Atributos	Límite de aceptación	Resultado
Color (Homogeneidad)	Rosado a rojo	Rojo
Olor	Característico a fresa	Característico a fresa
Sabor	Fresa Agradable	Fresa Levemente amargo
Transparencia	Traslucido	Traslucido
Partículas extrañas	Ausencia	Ausencia
pH	4.0 - 6.0	4.69
Densidad	Documentar resultado	N/A
Objetivo del ensayo: Verificar la completa solubilidad de Acetaminofén en la mezcla de cosolvente seleccionados.		
Observaciones del granel: Durante 5 horas, el tiempo de reposo del producto en granel, se observó un precipitado blanco en el fondo del Beaker.		

Formulación de jarabe ensayo F-03

Durante el tiempo de reposo de la fórmula anterior se observó que en el fondo del Beaker se encontraba un precipitado blanco seguramente porque el Acetaminofén no se logró mantener soluble en el jarabe durante el tiempo de reposo, por lo que; el objetivo de este ensayo fue solubilizar el principio activo en la cantidad de propilenglicol sugerida en monografía, que permitió no incorporar

a la fórmula agentes preservantes ya que el propilenglicol a la concentración utilizada según bibliografía tiene la propiedad de preservar el jarabe por sí mismo.

Tabla N°5. Formulación de jarabe ensayo (F-03)

Descripción	Función en la fórmula	Dosis por 5 ml / Rango ensayado %
Amantadina HCl	API	25 mg
Clorfeniramina maleato	API	1 mg
Acetaminofén	API	150 mg
Ácido ascórbico	Antioxidante, Regulador de pH	0.1 – 1
Sacarina sódica	Edulcorante	0.075-0.6
Propilenglicol USP	Disolvente	10 -25
Concentrado de fresa	Aromatizante	c.s.p
Colorante rojo 40 A	Colorante	c.s.p
Sorbitol 70%	Edulcorante	20-35
Agua purificada	Vehículo	c.s.p
Total Volumen realizado		100 mL

Dentro de las dificultades presentadas en este ensayo se pueden mencionar las siguientes: el jarabe presentaba un sabor fuertemente amargo por la cantidad de Propilenglicol utilizada ya que este potencia el sabor amargo de los activos y la cantidad de aromatizante no lograba enmascarar el sabor fuertemente desagradable y amargo de los principios activos, la cantidad utilizada de Propilenglicol era la necesaria teóricamente para solubilizar por completo los 3 g de Acetaminofén presentes en el ensayo, el pH del producto disminuyó en comparación con los ensayos previos debido a que no se incorporaron los parabenos sódicos al ensayo ya que el Propilenglicol a la concentración utilizada tiene la capacidad de preservar las soluciones.

Los resultados cuantitativos obtenidos en la formulación del ensayo F-03 se tradujeron en los resultados de la medición de los atributos del Perfil del producto que se presentan en la Tabla N° 6.

Tabla N° 6. Resultados de la medición de los atributos asignados en el Perfil del producto para el ensayo (F-03)

ENSAYO (F-03)		
Atributos	Límite de aceptación	Resultado
Color (Homogeneidad)	Rosado a rojo	Rojo
Olor	Característico a fresa	Característico a fresa
Sabor	Fresa Agradable	Fresa Fuertemente amargo
Transparencia	Traslucido	Traslucido
Partículas extrañas	Ausencia	Ausencia
pH	4.0 - 6.0	4.46
Densidad	Documentar resultado	N/A
Objetivo del ensayo: Solubilizar el Acetaminofén utilizando el cosolvente Propilenglicol adicionando la concentración sugerida en monografías.		
Observaciones del granel: El sabor del jarabe era fuertemente amargo.		

Formulación de jarabe ensayo F-04

Este ensayo se realizó mediante una reformulación del ensayo F-02 que hasta el momento presentaba los mejores resultados de la medición de los atributos del Perfil del producto, variando un poco las concentraciones de los cosolventes utilizados en la mezcla de cosolventes para solubilizar el Acetaminofén, se trabajó el jarabe dividido en dos partes iguales para realizar pruebas por separado para la corrección del sabor que es un atributo crítico de formulación; ya que el jarabe es para la administración de pacientes pediátricos debía presentar un sabor agradable, los ensayos se trabajaron de la siguiente manera:

- La primera parte se corrigió el sabor agregando más concentrado de fresa.
- La segunda parte se corrigió agregando concentrado de fresa, sacarina sódica y ácido cítrico para corregir pH y atenuar el sabor, en este ensayo no se presentó problemas al solubilizar la Acetaminofén.

Tabla N°7. Formulación de jarabe ensayo (F-04)

Descripción	Función en la fórmula	Dosis por 5 ml / Rango ensayado %
Amantadina HCl	API	25 mg
Clorfeniramina maleato	API	1 mg
Acetaminofén	API	150mg
Ácido ascórbico	Antioxidante, Regulador de pH	0.1 - 1
Sacarina sódica	Edulcorante	0.075 - 0.6
Propilenglicol USP	Disolvente	10 - 25
Metilparaben sódico	Preservante	0.015 - 0.2
Propilparaben sódico	Preservante	0.1 - 0.2
Concentrado de fresa	Aromatizante	c.s.p
Colorante rojo 40 A	Colorante	c.s.p
Sorbitol 70%	Edulcorante	20 - 35
Alcohol etílico A 96 puro	Disolvente	≤ 5
Agua purificada	Vehículo	c.s.p
Total Volumen realizado		100 mL

Tabla N° 8. Resultados de la medición de los atributos asignados en el Perfil del producto para el ensayo (F-04)

ENSAYO (F-04)		
Atributos	Límite de aceptación	Resultado
Color (Homogeneidad)	Rosado a rojo	Rojo
Olor	Característico a fresa	Característico a fresa
Sabor	Fresa Agradable	Fresa Levemente amargo
Transparencia	Traslucido	Traslucido
Partículas extrañas	Ausencia	Ausencia
pH	4.0 - 6.0	5.25
Densidad	Documentar resultado	N/A
Objetivo del ensayo: Realizar una reformulación del ensayo 2 para mejorar las características organolépticas del producto.		
Observaciones del granel: Se logró mejorar las características organolépticas mejorando la fórmula 2		

Formulación de jarabe ensayo F-05

Este ensayo se realizó con el objetivo de verificar si otra materia prima edulcorante presentaba la capacidad de enmascarar el sabor amargo de los principios activos ya que en los ensayos anteriores se dificultaba el lograr enmascarar esta sensación en el paladar, por lo que opto por utilizar azúcar refinada como agente edulcorante.

Dentro de los alcances y dificultades presentadas en este ensayo se mencionan las siguientes: la consistencia del jarabe simple era excesivamente espesa porque la cantidad de agua purificada utilizada para prepararlo se encontraba al límite de su solubilidad, el sabor del jarabe aun predomina levemente amargo. Los resultados obtenidos de la medición de los atributos del Perfil del producto se presentan en la Tabla N° 10.

Tabla N°9. Formulación de jarabe ensayo (F-05)

Descripción	Función en la fórmula	Dosis por 5 ml / Rango ensayado %
Amantadina HCl	API	25 mg
Clorfeniramina maleato	API	1 mg
Acetaminofén	API	150 mg
Ácido ascórbico	Antioxidante, Regulador de pH	0.1 - 1
Sacarina sódica	Edulcorante	0.075 - 0.6
Propilenglicol USP	Disolvente	10 – 25
Metilparaben sódico	Preservante	0.015 - 0.2
Propilparaben sódico	Preservante	0.01 - 0.02
Concentrado de fresa	Aromatizante	c.s.p
Colorante rojo 40 A	Colorante	c.s.p
Azúcar refinada	Edulcorante	30 – 85
Alcohol etílico A 96 puro	Disolvente	≤ 5
Agua purificada	Vehículo	c.s.p
Total Volumen realizado		100 mL

Tabla N° 10. Resultados de la medición de los atributos asignados en el Perfil del producto para el ensayo (F-05)

ENSAYO (F-05)		
Atributos	Límite de aceptación	Resultado
Color (Homogeneidad)	Rosado a rojo	Rojo
Olor	Característico a fresa	Característico a fresa
Sabor	Fresa Agradable	Fresa Levemente amargo
Transparencia	Traslucido	Traslucido
Partículas extrañas	Ausencia	Ausencia
pH	4.0 - 6.0	4.95
Densidad	Documentar resultado	N/A
Objetivo del ensayo: Atenuar el sabor amargo de los principios activos mediante la incorporación de otro edulcorante.		
Observaciones del granel: El jarabe mejoro en comparación con los ensayos previos.		

Formulación de jarabe ensayo F-06

Por los resultados obtenidos en los ensayos previos de la evaluación del Perfil del producto indicaban que el atributo crítico en estas formas farmacéuticas de administración pediátrica como es el sabor aún no se lograba alcanzar en su totalidad, por lo que en este ensayo se cambió el azúcar refinada por azúcar morena que presenta mayor capacidad edulcorante en comparación con otros edulcorante naturales; para mejorar el sabor del jarabe se cambió el aromatizante utilizado, ya que se llegó a la conclusión que el aromatizante de fresa no logro enmascarar el sabor amargo de los principios activos como en el medicamento innovador por lo que se adicionaron y experimentaron otros tipos de aromatizante como el aromatizante de fresa-banano y el aromatizante de cereza presentando mejores resultados en comparación con los otros ensayos previos.

La fórmula ensayada y las cantidades utilizadas de materias primas se presentan en la Tabla N° 11.

Tabla N°11. Formulación de jarabe ensayo (F-O6)

Descripción	Función en la fórmula	Dosis por 5 ml / Rango ensayado %
Amantadina HCl	API	25 mg
Clorfeniramina maleato	API	1 mg
Acetaminofén	API	150 mg
Ácido ascórbico	Antioxidante, regulador de pH	0.1 – 1
Sacarina sódica	Edulcorante	0.075 - 0.6
Propilenglicol USP	Disolvente	10 – 25
Concentrado de cereza	Aromatizante	c.s.p
Colorante rojo 40 A	Colorante	c.s.p
Azúcar morena	Edulcorante	65 – 85
Glicerina	Edulcorante	≤ 30
Alcohol etílico A 96 puro	Disolvente	≤ 5
Agua purificada	Vehículo	c.s.p
Total Volumen realizado		100 mL

Dentro de los alcances y dificultades presentadas por esta formulación se mencionan que el sabor amargo de los principios activos se logró enmascarar mejor con la incorporación del azúcar morena y el aromatizante de cereza, aunque el jarabe dejaba una sensación picante en el paladar el aromatizante de cereza además de ser un sabor agradable es de uso común en preparaciones pediátricas y además fue capaz de acentuar el sabor amargo del jarabe y potenciar el sabor dulce del edulcorante.

Se identificó que la cantidad de aromatizante adicionada se encontraba en exceso lo que producía esa sensación picante, para los siguientes ensayos se planifico probar otros aromatizantes o bien disminuir la concentración del incorporado en esta fórmula, todo esto con el fin de lograr una mayor aceptabilidad por parte del paciente.

Tabla N.° 12. Resultados de la medición de los atributos asignados en el Perfil del producto para el ensayo (F-06)

ENSAYO (F-06)		
Atributos	Límite de aceptación	Resultado
Color (Homogeneidad)	Rosado a rojo	Rojo
Olor	Característico a fresa	Característico a cereza
Sabor	Fresa Agradable	Cereza Levemente amargo Sensación picante
Transparencia	Traslucido	Traslucido
Partículas extrañas	Ausencia	Ausencia
pH	4.0 - 6.0	5.35
Densidad	Documentar resultado	N/A
Objetivo del ensayo: Atenuar el sabor amargo de los principios activos mediante la incorporación de otro aromatizante.		
Observaciones del granel: El jarabe dejaba en el paladar una sensación picante.		

Formulación de jarabe ensayo F-07

En este ensayo se optó por cambiar el aromatizante de cereza al aromatizante sabor fresa- banano con el fin de darle un mejor sabor al jarabe; manteniendo constante la formulación F-06 que presento resultados aceptables en cuanto a la evaluación del Perfil del producto pero el sabor amargo del jarabe persistía, una constante que no se había podido controlar durante el proceso de desarrollo de la formulación, la proporción de la mezcla de cosolventes utilizado para la solubilización del Acetaminofén era la óptima y no presento problemas de formación de precipitados, el pH de la solución, la transparencia y la densidad se encontraban dentro de los limites especificados. El objetivo de los siguientes ensayos fue encontrar una concentración de aromatizante que lograra enmascarar y atenuar los sabores amargos de los principios activos en la formulación.

Tabla N°13. Formulación de jarabe ensayo (F-07)

Descripción	Función en la fórmula	Dosis por 5 ml / Rango ensayado %
Amantadina HCl	API	25 mg
Clorfeniramina maleato	API	1 mg
Acetaminofén	API	150 mg
Ácido ascórbico	Antioxidante, Regulador de pH	0.1 - 1
Sacarina sódica	Edulcorante	0.075 – 0.6
Propilenglicol USP	Disolvente	10 - 25
Metilparaben sódico	Preservante	0.15 - 0.2
Propilparaben sódico	Preservante	0.01 – 0.02
Concentrado sabor fresa-banano	Aromatizante	c.s.p
Colorante rojo 40 A	Colorante	c.s.p
Azúcar morena	Edulcorante	30 – 85
Alcohol etílico A 96 puro	Disolvente	≤ 5
Agua purificada	Vehículo	c.s.p
Total Volumen realizado		100 mL

Tabla N° 14. Resultados de la medición de los atributos asignados en el Perfil del producto para el ensayo (F-07)

ENSAYO (F-07)		
Atributos	Límite de aceptación	Resultado
Color (Homogeneidad)	Rosado a rojo	Rojo
Olor	Característico a fresa	Fresa-banano
Sabor	Fresa Agradable	Fresa-banano Amargo
Transparencia	Traslucido	Traslucido
Partículas extrañas	Ausencia	Ausencia
pH	4.0 - 6.0	5.98
Densidad	Documentar resultado	1.08 g/mL
Objetivo del ensayo: Atenuar el sabor amargo de los principios activos mediante la incorporación de otro aromatizante.		
Observaciones del granel: El aromatizante utilizado no logró atenuar el sabor amargo de los principios activos.		

Formulación de jarabe ensayo F-08

En este ensayo se adicionó glicerina como agente edulcorante y como cosolvente para mejorar el sabor y favorecer la disolución de la Acetaminofén, se adiciono nuevamente el aromatizante de cereza y no se incorporaron los preservantes debido a que el producto ya contaba con otras materias primas capaces de protegerlo de la contaminación microbiana.

Los resultados obtenidos en este ensayo permitieron observar cómo se lograba incorporar en la proporción de mezcla de cosolvente diseñada para solubilizar el Acetaminofén la completa solubilidad de este activo, además se estableció la concentración a utilizar del aromatizante de cereza para la siguiente fórmula. No se presentó mayor dificultad en este ensayo ya que los resultados de la medición de los atributos del Perfil de producto estaban dentro de los límites establecidos que se pueden observar en la Tabla N° 16.

Tabla N°15. Formulación de jarabe ensayo (F-08)

Descripción	Función en la fórmula	Dosis por 5 ml / Rango ensayado %
Amantadina HCl	API	25 mg
Clorfeniramina maleato	API	1 mg
Acetaminofén	API	150 mg
Ácido ascórbico	Antioxidante, Regulador de pH	0.1 – 1
Sacarina sódica	Edulcorante	0.075 – 0.6
Propilenglicol USP	Disolvente	10 – 25
Concentrado de cereza	Aromatizante	c.s.p
Colorante rojo 40 A	Colorante	c.s.p
Azúcar morena	Edulcorante	30 – 85
Glicerina	Edulcorante	≤ 30
Alcohol etílico A 96 puro	Disolvente	≤ 5
Agua purificada	Vehículo	c.s.p
Total Volumen realizado		100 mL

Tabla N° 16. Resultados de la medición de los atributos asignados en el Perfil del producto para el ensayo (F-08)

ENSAYO (F-08)		
Atributos	Límite de aceptación	Resultado
Color (Homogeneidad)	Rosado a rojo	Rojo
Olor	Característico a fresa	Característico a cereza
Sabor	Fresa Agradable	Cereza Levemente amargo Sensación picante
Transparencia	Traslucido	Traslucido
Partículas extrañas	Ausencia	Ausencia
pH	4.0 - 6.0	4.0
Densidad	Documentar resultado	1.1 g/mL
Objetivo del ensayo: Modificar la proporción de cosolvente para solubilizar la Acetaminofén y atenuar el sabor amargo del jarabe.		
Observaciones del granel: El jarabe no presentó problemas de solubilidad de la Acetaminofén.		

Formulación de jarabe ensayo F-09

En este ensayo se disminuyó la concentración de aromatizante y se obtuvo un mejor resultado de las características organolépticas, este ensayo fue evaluado y aprobado por el comité evaluador que permitió la continuidad del proceso. Con la fórmula propuesta se realizó el escalamiento a nivel de lotes pilotos para verificar la reproducibilidad del método de fabricación de pequeña escala a gran escala y se elaboraron lotes pilotos de 3 L de jarabe para el correspondiente estudio de estabilidad.

La fórmula demostró que mantenía constante sus atributos con las cuales fue diseñada de pequeña a gran escala, obteniendo un jarabe con buen sabor, olor, color y propiedades fisicoquímicas excelentes, asegurando la aceptación de parte del paciente.

Tabla N°17. Formulación de jarabe ensayo (F-O9)

Descripción	Función en la fórmula	Dosis por 5 ml / Rango ensayado %
Amantadina HCl	API	25 mg
Clorfeniramina maleato	API	1 mg
Acetaminofén	API	150 mg
Ácido ascórbico	Antioxidante, Regulador de pH	0.1 – 1
Sacarina sódica	Edulcorante	0.075 - 0.6
Propilenglicol USP	Disolvente	10 - 25
Concentrado de cereza	Aromatizante	c.s.p
Colorante rojo 40 A	Colorante	c.s.p
Azúcar morena	Edulcorante	65 – 85
Glicerina	Edulcorante	≤ 30
Alcohol etílico A 96 puro	Disolvente	≤ 5
Agua purificada	Vehículo	c.s.p
Total		
Volumen realizado		100 mL, 500 mL, 3 L

Tabla N° 18. Resultados de la medición de los atributos asignados en el Perfil del producto para el ensayo (F-09)

ENSAYO (F-09)		
Atributos	Límite de aceptación	Resultado
Color (Homogeneidad)	Rosado a rojo	Rojo
Olor	Característico a fresa	Característico a cereza
Sabor	Fresa Agradable	Cereza Agradable
Transparencia	Traslucido	Traslucido
Partículas extrañas	Ausencia	Ausencia
pH	4.0 - 6.0	4.24
Densidad	Documentar resultado	1.09 g/mL
Objetivo del ensayo: Mejorar las características organolépticas del jarabe.		
Observaciones del granel: El ensayo realizado cumplió con lo establecido en el perfil del producto.		

En la realización de este ensayo no se incluyeron agentes preservantes debido a que en la formulación se encontraban materias primas que, en cierto porcentaje ayudan a preservar el jarabe; además se logró obtener un producto libre de parabenos.

- Glicerina preserva dos veces su volumen
- El Azúcar a una concentración de 85% preserva un volumen igual a 45 mL
- El Propilenglicol y el Alcohol etílico preservan el 18 %

La cantidad utilizada de estos excipientes; era la adecuada para proteger al producto de la contaminación microbiana, lo cual se demuestra en el siguiente cálculo:

- **Cálculo de agua preservada:**

El Azúcar a una concentración del 85 %, preserva un volumen igual a 45 mL de Agua purificada:

$$\begin{array}{l} 85 \text{ g de Azúcar} \text{ ----- } 45 \text{ mL de Agua purificada} \\ 35 \text{ g de Azúcar} \text{ ----- } x \text{ mL de Agua purificada} \\ \underline{X = 18.5 \text{ mL de Agua purificada preservada}} \end{array}$$

El Azúcar ocupa un volumen igual a 55 mL de Agua purificada:

$$\begin{array}{l} 85 \text{ g de Azúcar} \text{ ----- } 55 \text{ mL de Agua purificada} \\ 35 \text{ g de Azúcar} \text{ ----- } x \text{ mL de Agua purificada} \\ \underline{X = 22.64 \text{ mL de Agua ocupada por el Azúcar}} \end{array}$$

La Glicerina tiene la capacidad de preservar dos veces su volumen:

$$d = \frac{m}{v}$$

$$12 \text{ g de Glicerina} = 9.5 \text{ mL de Glicerina}$$

$$\underline{2 \times 9.5 = 19 \text{ mL de Agua preservada por la glicerina}}$$

El Propilenglicol preserva el 18 % de Agua purificada:

18 mL Propilenglicol ----- 100 mL de Agua purificada

11.56 mL Propilenglicol – x mL de Agua purificada

X = 64.22 mL de Agua purificada preservada

El Alcohol etílico preserva el 18 % de Agua purificada

18 mL Alcohol etílico ----- 100 mL de Agua purificada

6.41 mL Alcohol etílico ---- x mL de Agua purificada

x= 35.61 mL de Agua purificada preservada

Tabla N°19.Calculo de Agua purificada preservada para 100 mL.

Materia prima	Cantidad para 100 mL (g)	Densidad (g/mL)	Volumen (mL)	Volumen ocupado (mL)	Volumen preservado
Alcohol etílico 96	5	0.78	6.41	-	35.61
Glicerina	12	1.26	9.5	-	19
Propilenglicol	12	1.038	11.56	-	64.22
Azúcar morena	35	-	-	22.64	18.5 + 22.64
Total	-	-	27.49	-	159.97

Tabla N° 20. Cálculo de agua disponible

Materia prima	Cantidad de agua purificada para solubilizar (ml)
Acetaminofén	6.22
Clorfeniramina maleato	0.08
Amantadina clorhidrato	1.25
Ácido ascórbico	1.05
Azúcar morena	7
Sacarina sódica	0.45
Total	16.05

Agua disponible: agua total de formulación – agua necesaria para disolver los sólidos de la formulación

Agua disponible: $42.88 - (14.2) = 26.83$ ml de agua disponible

Tabla Nº 21. Resumen de fórmulas ensayadas

Descripción	Función en la fórmula	Proveedor	Ensayo #1 (F-01)	Ensayo #2 (F-02)	Ensayo #3 (F-03)	Ensayo #4 (F-04)
			% m/m / Rango ensayado %	% m/m / Rango ensayado %	% m/m / Rango ensayado %	% m/m / Rango ensayado %
Amantadina HCl	API	A. Moeller	0.49	0.46	0.51	0.50
Clorfeniramina maleato	API	Quirsa	0.02	0.02	0.02	0.02
Acetaminofén (Paracetamol)	API	SWITZERLAND	2.98	2.77	3.04	3.01
Ácido ascórbico	Antioxidante, Regulador de pH	Quirsa		0.1 - 1	0.10 - 1	0.1 – 1
Butilhidroxitolueno	Antioxidante		0.01 – 0.03			
Sacarina sódica	Edulcorante	Quirsa	0.075 – 0.6	0.075 – 0.6	0.075 – 0.6	0.075 – 0.6
Propilenglicol USP	Disolvente	G.T.M	10 – 25	10 – 25	10 - 25	10 – 25
Metilparaben sódico	Preservante		0.015 -0.2	0.015 – 0.2		0.015 – 0.02
Propilparaben sódico	Preservante		0.01 – 0.02	0.01 – 0.02		0.01 – 0.02
Concentrado de fresa	Aromatizante		0.53	0.50	0.88	0.54
Sabor de cereza	Aromatizante					
Sabor fresa-banano	Aromatizante					
Colorante rojo 40 A	Colorante	Droguería Hermel	0.003	0.003	0.003	0.003
Sorbitol 70%	Edulcorante		20 – 35	20 - 35	20 - 35	20 - 35

Tabla N° 21. Continuación.

Azúcar refinada	Edulcorante					
Azúcar morena	Edulcorante	PriceSmart				
Glicerina	Edulcorante	G.T.M				
Alcohol etílico a 96 puro	Disolvente	Ingenio la cabaña	≤ 5	≤ 5		≤ 5
Agua purificada	Vehículo	Lab. Farmacéutico	c.s.p	c.s.p	c.s.p	c.s.p
TOTAL			99.92	100.1	99.97	99.99
PERFIL DEL PRODUCTO			RESULTADOS			
Atributos	Límite de aceptación					
Color	Rosado a rojo		Rojo	Rojo	Rojo	Rojo
Olor	Olor a fresa		Olor a fresa	Olor a fresa	Olor a fresa	Olor a fresa
Sabor	Fresa/Agradable		Levemente amargo	Levemente amargo	Fuertemente amargo	Levemente amargo
Partículas extrañas	Ausencia de partículas extrañas		Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia
Transparencia	Transparente		Transparente	Transparente	Transparente	Transparente
pH	4.0 - 6.0		7.65 (4.62)	4.69	3.46	5.25
Densidad	A documentar		N/A	N/A	N/A	N/A

Tabla Nº 21. Continuación.

Descripción	Función en la fórmula	Ensayo #5 (F-05)	Ensayo #6 (F-06)	Ensayo #7 (F-07)	Ensayo #8 (F-08)	Ensayo #9 (F-09)
		% m/m / Rango ensayado %	% m/m / Rango ensayado %	% m/m / Rango ensayado %	% m/m / Rango ensayado %	% m/m / Rango ensayado %
Amantadina HCl	API	0.49	0.45	0.49	0.50	0.47
Clorfeniramina maleato	API	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
Acetaminofén (Paracetamol)	API	2.94	2.72	2.99	3.00	2.79
Ácido ascórbico	Antioxidante, Regulador de pH	0.1 - 1	0.1 - 1	0.1 - 1	0.1 - 1	0.1 - 1
Butilhidroxitolueno	Antioxidante					
Sacarina sódica	Edulcorante	0.075 - 0.6	0.075 - 0.6	0.075 - 0.6	0.075 - 0.6	0.075 - 0.6
Propilenglicol USP	Disolvente	10 - 25	10 - 25	10 - 25	10 - 25	10 - 25
Metilparaben sódico	Preservante	0.015 - 0.2		0.015 - 0.2		
Propilparaben sódico	Preservante	0.01 - 0.02		0.01 - 0.02		
Concentrado de fresa	Aromatizante	1.17				
Sabor de cereza	Aromatizante		1.09		1.20	0.56
Sabor fresa-banano	Aromatizante			1.19		
Colorante rojo 40 A	Colorante	0.003	0.003	0.003	0.003	0.003
Sorbitol 70%	Edulcorante					

Tabla N° 21. Continuación.

Azúcar refinada	Edulcorante	30 - 85				
Azúcar morena	Edulcorante		30 – 85	30 – 85	30 - 85	30 - 85
Glicerina	Edulcorante		≤ 30		≤ 30	≤ 30
Alcohol etílico a 96 puro	Disolvente	≤ 5	≤ 5	≤ 5	≤ 5	≤ 5
Agua purificada	Vehículo	c.s.p	c.s.p	c.s.p	c.s.p	c.s.p
TOTAL		99.97	99.99	99.93	99.98	99.99
PERFIL DEL PRODUCTO		RESULTADOS				
Atributos	Límite de aceptación					
Color	Rosado a rojo	Rojo	Rojo	Rojo	Rojo	Rojo
Olor	Fresa	Olor a fresa	Olor a cereza	Olor a fresa banano	Olor a cereza	Olor a cereza
Sabor	Fresa	Levemente amargo	Levemente amargo Sensación picante	Amargo	Levemente amargo Sensación picante	Agradable
Partículas extrañas	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia
Transparencia	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente	Transparente
pH	4.0 - 6.0	4.95	5.35	5.98	4.0	4.24
Densidad	A documentar	N/A	N/A	1.08 mg/ml	1.1 mg/ml	1.09 mg/ml

5.4 SELECCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA FÓRMULA DEFINITIVA DEL JARABE DE ACETAMINOFÉN 150 mg/5mL, AMANTADINA 25 mg/5mL Y CLORFENIRAMINA 1 mg/ 5 mL.

La fórmula idónea se seleccionó en base al cumplimiento del Perfil del producto establecido al inicio de la investigación, la fórmula seleccionada (Ensayo F-09) es la que mejor dio cumplimiento a estos requerimientos establecidos en el perfil del producto, por las siguientes razones:

- En cuanto a la mezcla de cosolventes utilizada para solubilizar el Acetaminofén no presentaba problemas de precipitación de los principios activos durante el tiempo de almacenamiento en su envase definitivo, ya que durante los ensayos realizados se optimizó la proporción de cada cosolvente obteniendo las cantidades necesarias para solubilizar 3.0 g de Acetaminofén para un ensayo de 100 mL del jarabe antigripal. La mezcla de cosolventes utilizada se determinó de la siguiente forma: Agua purificada, Propilenglicol, Alcohol etílico y glicerina, con estos cosolventes en la proporción adecuada se garantizó la solubilidad total del Acetaminofén en un proceso de disolución sin la aplicación de calor como usualmente se preparan los jarabes que contienen Acetaminofén como principio activo.
- El sabor era aceptable y lograba enmascarar el sabor amargo del jarabe que era una dificultad presentada en todos los ensayos realizados durante el estudio, la incorporación de la esencia de cereza potenció el sabor dulce del edulcorante utilizado y proporcionaba un sabor agradable al paladar sin sensación picante y además es fácilmente incorporada al producto ya que está preparada con una mezcla de agentes tensioactivos que permiten la facilidad de incorporación de esta esencia.

- Las características organolépticas presentadas por este ensayo eran las idóneas el sabor, color, olor y transparencia se encontraban dentro de los límites establecidos en el diseño del Perfil del producto. El ensayo F-02 y F-09 fueron evaluados por el Comité evaluador del laboratorio farmacéutico por el estudio denominado (Focus group) en donde se recolectaron las opiniones del panel de evaluadores dando como resultado una mejor evaluación para la fórmula F-09 y permitiendo la continuidad del proyecto con el desarrollo del escalamiento de la fórmula y la fabricación de lotes piloto para los correspondientes estudios de estabilidad.
- Respecto al pH obtenido en la fórmula F-09 atributo crítico en la formulación, permitió mantener estables los principios activos en solución ya que no presentaban evidencias de oxidación de la Acetaminofén por su característico cambio de color de rojo a café pardo durante los estudios de estabilidad realizados por el laboratorio farmacéutico, cabe destacar que estos estudios no son objetivo de esta investigación pero los resultados se tomaron en cuenta para la selección de la fórmula definitiva.
- La densidad obtenida estaba dentro de los límites establecidos en el Perfil del producto.
- En el producto final de la fórmula F-09 no se incorporaron agentes preservantes ya que dentro de su formulación se encuentran materias primas que en sinergia con el Azúcar tienen la capacidad de auto preservar el jarabe y protegerlo de la contaminación microbiana como son; el Alcohol etílico, Propilenglicol y Glicerina. La fórmula cuali-cuantitativa definitiva luego de la evaluación de los ensayos en relación al diseño del “Perfil del Producto” se puede observar en la Tabla N° 22.

Tabla Nº 22. Fórmula cuali-cuantitativa que cumple con el “perfil del producto”.

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA					
PRODUCTO: JARABE ANTIGRIPAL					
Forma farmacéutica: Solución oral (Jarabe) Vía de administración: Oral Forma de dosificación: Copa dosificadora			Empaque primario: Frasco de 120 mL transparente o ámbar		
Nº	Materia Prima	Función en la fórmula	Dosis 5 ml/ Rango ensayado	Cantidad porcentual	
				% m/m	%m/v
1	Amantadina HCl	Principio activo	0.025 g/5 ml	0.5%	0.5%
2	Clorfeniramina maleato	Principio activo	0.001 g/5 ml	0.02%	0.02%
3	Acetaminofén	Principio activo	0.15 g/5 ml	3.0%	3.0%
4	Ácido ascórbico	Antioxidante Regulador de pH	0.1 - 1	0.1 - 1	0.1 - 1
5	Sacarina sódica	Edulcorante	0.075 - 0.6	0.075 - 0.6	0.075-0.6
6	Propilenglicol USP	Disolvente	10 - 25	10 - 25	10 - 25
7	Concentrado de cereza	Aromatizante	c.s.p	c.s.p	c.s.p
8	Colorante rojo 40A - 201	Colorante	c.s.p	c.s.p	c.s.p
9	Azúcar morena	Edulcorante	30 - 85	30 - 85	30 - 85
10	Glicerina	Edulcorante	≤ 30	≤ 30	≤ 30
11	Alcohol etílico A 96 puro	Disolvente	≤ 5	≤ 5	≤ 5
12	Agua purificada	Vehículo	c.s.p	c.s.p	c.s.p
TOTAL				100%	100%

El escalamiento de la fórmula definitiva que se conoce como un incremento del tamaño de un lote de un producto farmacéutico, permitió trasladar los datos de los parámetros operativos de los ensayos a pequeña escala a los ensayos de 500 mL y ensayos a escala piloto de 3 L; con el objetivo de verificar la reproducibilidad del método de fabricación evaluando y comparando tipo de tanques de producción, tipos de agitadores, tiempo de agitación, adición de los componentes y temperatura de calentamiento para la elaboración del jarabe simple.

Tabla N°23. Comparación de escalamiento de método de fabricación a Escala de Ensayo a Escala Piloto

#	Tipo de ensayo	Escala de ensayo 100 mL	Escala de ensayo 500 mL	Escala piloto 3 L
	Procedimiento			
1	Tanque granel	Beaker de 250 ml	Beaker de 600 ml	Tanque de acero inoxidable de 3 L
2	Calentar el agua purificada de 85-90 °C (Tanque A)	87 °C	86.5 °C	88 °C
3	Adicionar las siguientes materias primas: azúcar morena y sacarina sódica con agitación eléctrica después de cada adición.	5 minutos 250 rpm	5 minutos 500 rpm	6 minutos 500 rpm
4	Filtrar la solución utilizando una gasa (filtro de 10 µc) y dejar enfriar.	gasa	gasa	Filtro de 10 µc
5	Adicionar a un (Tanque B) las siguientes materias primas: agua purificada, alcohol etílico, propilenglicol y glicerina, con agitación eléctrica después de cada adición hasta completa miscibilidad.	Beaker de 250 ml 3 minutos 500 rpm	Beaker de 600 ml 3 minutos 500 rpm	Tanque de acero inoxidable de 3 L 4 minutos 500 rpm
6	Adicionar el Acetaminofén, Clorfeniramina y Amantadina a la mezcla de cosolventes y agitar hasta completa solubilización.	7 minutos 500 rpm	10 minutos 500 rpm	10 minutos 500 rpm
7	Adicionar al Tanque B el ácido ascórbico y agitar hasta completa disolución.	1 min	1 min	1 min
8	En el tanque de acero inoxidable de 3 L que contiene la mezcla del Tanque B incorporar la mezcla del Tanque A y mezclar hasta homogenizar.	Beaker de 100 ml 50 segundos	beaker de 600 ml 1 min	Tanque de acero inoxidable de 3 litros 1 min
9	Adicionar al tanque granel las siguientes materias primas: sabor cereza y colorante rojo y agitar hasta completa incorporación.	2 min 500 rpm	2 min 500 rpm	3 min 500 rpm
10	Verificar rendimiento /aforar con agua purificada.	-	-	-
11	Ajustar el pH si fuese necesario con: Ácido cítrico/ Citrato de sodio	-	-	-

5.5 ELABORACION DEL INFORME PARA EL JARABE DE ACETAMINOFÉN 150 mg/5mL, AMANTADINA 25 mg/5mL Y CLORFENIRAMINA 1 mg/ 5 mL.

La elaboración del informe de la fórmula definitiva del jarabe de Acetaminofén 150 mg/ 5ml, Amantadina 25 mg/ 5ml y Clorfeniramina 1 mg/ 5 ml para entregar al laboratorio farmacéutico se comenzó a elaborar al finalizar la parte experimental del estudio; ya que hasta ese momento se contaba con toda la información necesaria y la fórmula cuali-cuantitativa definitiva.

Las partes que contendrá el informe de formulación a ser entregado al laboratorio cuenta con información de carácter confidencial que no puede ser agregada en el trabajo final por lo que no formará parte de los resultados finales de la presente investigación, las partes que incluirá el informe de formulación son las siguientes:

- Resumen de la preformulación farmacéutica tomada de la investigación y consulta bibliográfica en diferentes fuentes de información para formular todos los ensayos.
- Método de fabricación utilizado para desarrollar la fórmula definitiva.
- Recomendaciones y precauciones al momento de la fabricación a escala industrial de la fórmula definitiva.
- Fórmula cuali-cuantitativa seleccionada.
- Material de empaque primario para el acondicionamiento del jarabe antigripal.

CAPÍTULO VI
CONCLUSIONES

6.0 CONCLUSIONES

1. Con el diseño del perfil del producto, se pudieron establecer los parámetros que se deseaban alcanzar en la fórmula seleccionada.
2. Para la fórmula definitiva, se realizaron nueve ensayos en los que se variaron las cantidades y las materias primas, para seleccionar la que cumpliera con las especificaciones que se plantearon en el Perfil del producto.
3. Con la preformulación de las materias primas, se pudieron determinar las características químicas y físicas de interés para la formulación. Y así seleccionar las más adecuadas para el desarrollo del producto, así como también se pudieron determinar los solventes más adecuados para la solubilización del Acetaminofén sin la utilización de calor para evitar la degradación que el principio activo puede sufrir por la aplicación de calor.
4. En la prueba de solubilidad de Acetaminofén realizada solamente con Propilenglicol, se determinó que la cantidad teórica necesaria de Propilenglicol para solubilizar 0.5 g de Acetaminofén era la adecuada para solubilizarla, pero con el ensayo de la fórmula F-03 realizado solamente con Propilenglicol como único solvente se determinó que el jarabe era demasiado amargo y que el solvente potenciaba la sensación picante y desagradable del producto.
5. El sabor del jarabe fue el atributo más difícil de lograr debido a que los principios activos; Acetaminofén, Amantadina clorhidrato y Clorfeniramina maleato son principios activos de naturaleza amargos, por lo que se

trabajó con diferentes materias primas capaces de mejorar el sabor del producto.

6. En el diseño del perfil del producto, se estableció que el jarabe tuviera un sabor a fresa; pero en el proceso se cambió de aromatizante debido a que el sabor a cereza dejaba una mejor sensación en el producto, potenciaba el sabor dulce del edulcorante y es el más utilizado en productos pediátricos por su capacidad de enmascaramiento a una menor concentración.
7. Al adicionar el aromatizante no fue necesario utilizar un cosolvente; debido a que el tipo de aromatizante ocupado en la formulación ya viene preparado para ser incorporado directamente al producto.
8. Con el trabajo realizado en el laboratorio farmacéutico nacional pudimos conocer y aprender cómo se desarrollan los productos en el área de investigación y desarrollo, así como la utilización de equipos utilizados en la industria farmacéutica a pequeña y gran escala.

CAPÍTULO VII
RECOMENDACIONES

7.0 RECOMENDACIONES

1. Que se desarrolle en futuras investigaciones la metodología analítica del producto para garantizar que cumple con el contenido químico de los principios activos: Acetaminofén, Clorfenamina maleato y Amantadina clorhidrato, y con las especificaciones de calidad requeridas como forma farmacéutica.
2. Que se Valide el método de fabricación y la metodología analítica en futuras investigaciones para asegurar que el proceso y la metodología son estables, son reproducibles y dan los resultados esperados.
3. Que en futuras investigaciones se realice el estudio de estabilidad conveniente a los lotes pilotos, para asegurar que el producto conserva sus características iniciales en el periodo que ha sido asignado hasta su caducidad.
4. Que se seleccionen diferentes materias primas capaces de mejorar el sabor del jarabe, debido a que los principios activos son amargos en futuros ensayos.
5. Que en otra investigación se continúe la fabricación del jarabe con el mismo proveedor del concentrado sabor cereza, debido a que el sabor fue un factor crítico en la elaboración del jarabe y al cambiar proveedor se pueden presentar problemas con el sabor.
6. No calentar el jarabe simple por arriba de los 85° C ya que el azúcar sufre un proceso conocido como “Inversión de Sacarosa” lo que influye en la capacidad de auto conservación del azúcar por la pérdida de la presión osmótica en el producto final.

7. Seguir trabajando con estos tipos de proyectos apoyados por la industria farmacéutica para poder brindar a más estudiantes la oportunidad de conocer y aprender a más profundidad de las diferentes áreas de la farmacia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Arévalo Canizales, I. Iraheta Alvarenga, C. Propuesta para mejorar el sabor del jarabe de Acetaminofén. San Salvador, El Salvador, 2002.
2. Billany M. (2004). Soluciones. En Aulton M., Director. Farmacia la ciencia del diseño de las Formas Farmacéuticas (pág. 309-322) 2ª ed. Madrid. Elsevier.
3. Borja Orantes, J. Eva Hernández, S. Recopilación bibliográfica de materiales de envase primario, secundario y terciario, para las formas farmacéuticas líquidas, sólidas y semisólidas. San Salvador, El Salvador, 2006.
4. Castaño, M. Ruiz, L. Vidal, J. Monografías Farmacéuticas. Alicante: Colegio Oficial de Farmacéuticos de la Provincia de Alicante.
5. Florence A. T, Attwood D. Solids, Polymorphism. En Physicochemical Principles of Pharmacy. 4a edición, Grayslake, USA. Pharmaceutical Press, 2006. (Págs 14,15).
6. Gutiérrez, A. Vanegas, C. (2011) Propuesta de adecuación de los procedimientos generales de Operación Estándar para formas farmacéuticas fabricadas por práctica de laboratorio en la Cátedra de Tecnología Farmacéutica I de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador. San Salvador, El Salvador.
7. Helman J. (1981). Farmacotécnica teórica y práctica. 1 edición Cia. Editorial continental S.A DE C.V.

8. Infecciones Respiratorias Agudas. Recuperado el 10 de abril de 2018, de https://www.geosalud.com/enfermedades_infecciosas/ira.htm
9. International Conference of Harmonization. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of pharmaceuticals for Human Use. Pharmaceutical Development Q8 (R2) 2009.pdf
10. López, I. Ruano, M. (2005) Recopilación de monografías de ciento veinticinco Principios activos más utilizados en el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica y en la Industria Farmacéutica Nacional. Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador. San Salvador, El Salvador.
11. Medicamentos PLM. Información Técnica-científica de Amantadina, Clorfeniramina, Paracetamol. Recuperado el 25 de mayo de 2018, de http://www.medicamentosplm.com/Home/productos/antiflu_des_jr_jarabe/36/101/53980/94
12. Ministerio de Salud, Boletín Epidemiológico de la Semana 13. Recuperado el 10 de abril de 2018, de <http://www.salud.gob.sv/boletines-epidemiologicos-2018/>
13. Ministerio de Salud, Boletín Epidemiológico de la Semana 01 y 02. Recuperado el 20 de abril de 2018, de <http://www.salud.gob.sv/boletines-epidemiologicos-2018/>
14. Mochizuki, k. Takamaya, k. (2015). Prediction of color changes in acetaminophen solution using the time-temperature superposition principle. Drug development and industrial pharmacy.

15. Nairn J. G. Soluciones, emulsiones, suspensiones y extractos. Remington farmacia dirigido por Alfonso R. Genaro. 20a ed. Buenos Aires; Medicapanamericana, 2003. Tomo 1. Pág. (838-847).
16. Pareja, B. Banarer, M. (1967). Farmacotécnica. Campodonico ediciones S.A. Lima, Perú.
17. Remington, (2005). The science and practice of pharmacy. 21st edition. published in the 185th year of the Philadelphia college of pharmacy and science. Lippincott Williams & Wilkins.
18. RTCA 11.01.04:10. Productos Farmacéuticos. Estudios de estabilidad de medicamentos para uso humano. Recuperado el 25 de mayo de 2018, de <http://www.medicamentos.gob.sv>
19. The United States Pharmacopeial Convention. Farmacopea de los Estados Unidos de América USP30. Formulario Nacional NF 25. 12601 Twinbrook Parkway, Rockville, MD 20852, Estados Unidos de América, 2007 (30a ed.); Vol.1 pág. (690-691).
20. Valero N, Larreal Y, Arocha F, Gotera J, Mavarez A, Bermudez J, Moran M, Maldonado M, & Espina L. M. (2009). Etiología viral de las infecciones respiratorias agudas. *Revista Investigación Clínica*, 50(3), 359-368.
21. Vila Jato J. L. Formas líquidas orales, Jarabes. En Tecnología Farmacéutica, Formas Farmacéuticas. 1a edición, Vallehermoso, Madrid; Síntesis S.A. (2001) Vol III (págs. 27-44).

22. York P. (2004). El diseño de las formas farmacéuticas. En Aulton M., Director. Farmacia la ciencia del diseño de las Formas Farmacéuticas (pág. 1-12) 2ª ed. Madrid. Elsevier.

ANEXOS

ANEXO N° 1

MATERIAL Y EQUIPO

(Para realizar ensayos de laboratorio)

MATERIAL Y EQUIPO	
Nivel de laboratorio	Nivel industrial
Vaso de precipitado de 100, 250, 500, 1000, mL	Tanques de acero inoxidable de diferentes capacidades
Agitador de vidrio	Agitador de acero inoxidable
Agitador eléctrico	Agitador de motor neumático
Agitador magnético	
Embudo de vidrio	Filtro cartucho 10 μm
Hot-plate	Calentador industrial
pH-metro	pH-metro
balanza analítica	Bascula
Termómetro infrarrojo	Termómetro infrarrojo

ANEXO N°2

PROCEDIMIENTOS DE CONTROLES EN PROCESO (6)

DETERMINACIÓN DE COLOR

Descripción:

Material y Equipo

- Tubos de comparación
- Fuente de luz blanca

Procedimiento de Operación

- Llenar el tubo de comparación con el líquido a examinar y otro con una solución estándar.
- Colocar ambos tubos sobre la fuente de luz blanca.
- Observar los tubos desde arriba en posición vertical sobre la fuente de luz.
- Repetir la prueba para mayor precisión
- No deben verse áreas oscuras ni distorsión de la luz transmitida en el fondo del tubo.

Especificación:

- El color de la muestra debe ser igual al del estándar.

DETERMINACIÓN DE SABOR

Descripción:

Procedimiento de Operación

- Colocar 1 o 2 gotas del producto líquido en una cucharita y realizar una prueba de sabor.
- Determinar las características del sabor.
- Los saborizantes deben enmascarar en mayor medida el sabor del alcohol y el principio activo.

Especificación

- El jarabe debe presentar un sabor a fresa.

DETERMINACIÓN DE TRANSPARENCIA

Descripción:

Material y Equipo

- Vaso de precipitado

Procedimiento de Operación

- Seleccionar un tamaño de muestra adecuado para el lote a analizar o durante el proceso de producción.
- Verter el contenido de un frasco en un beaker de capacidad adecuada al volumen del producto.
- Observar a luz natural.

Especificación

- El líquido debe observarse límpido, transparente y sin turbidez.

DETERMINACIÓN DE PARTICULAS EXTRAÑAS

Descripción:

Material y Equipo

- Vaso de precipitado
- Agitador

Procedimiento de Operación

- Seleccionar una muestra adecuada al lote a analizar o durante el proceso de producción.
- Verter el contenido de un frasco al beaker.
- Agitar vigorosamente la solución.
- Observar que la solución no posea partículas extrañas visibles.

Especificación

- La solución no debe poseer partículas extrañas.

DETERMINACIÓN DE DENSIDAD

Descripción:

Procedimiento de Operación

- Lavar y secar perfectamente el picnómetro con papel que no libere fibras.
- Pesar el picnómetro vacío, anotando su peso: Masa del picnómetro solo (P vacío) gramos.
- Se llena el matraz completamente con líquido problema hasta casi rebosar y se tapa con la pieza que tiene la señal de enrase o aforo. El nivel del líquido problema debe quedar por encima de la señal del aforo.
- Con un trozo de papel de filtro se seca el picnómetro por fuera y con otro trocito de papel filtro se quita el líquido problema que queda por encima de la señal de aforo, dejándolo perfectamente enrasado.
- Pesar el picnómetro con líquido problema y se anota el peso a continuación: Masa del picnómetro con líquido problema: gramos.
- Aplicar la fórmula de la densidad relativa al agua: Densidad.

$$\rho = \frac{[(Masa\ picnómetro + líquido\ problema) - Masa\ picnómetro\ vacío]}{Volumen}$$

DETERMINACIÓN POTENCIOMETRICA DEL pH

Descripción:

Material y Equipo

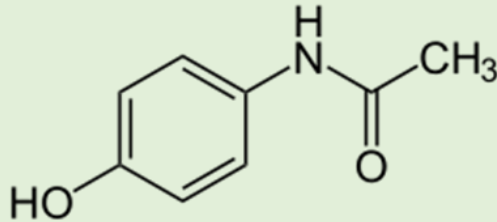
- pH metro
- Agitador de vidrio
- Vaso de precipitado
- Termómetro

Procedimiento de Operación

- Encender el aparato.
- Estandarizar el pH metro como sigue a continuación a 25 °C con los siguientes buffer pH = 4, pH = 7, pH = 10.
- Colocar los electrodos en buffer 4 ajustar según procedimiento.
- Retirar los electrodos del buffer 4 hasta que se lea el valor correcto del buffer.
- Lavar y colocar los electrodos en buffer 7 ajustar.
- Retirar el buffer 7 hasta que se lea el valor correcto del buffer.
- Lavar y colocar los electrodos en buffer 10.
- Retirar el buffer 10 hasta que se lea el valor correcto del buffer.
- Enjuagar el electrodo con agua destilada (libre de CO₂).
- En un vaso de precipitado, colocar 30 mL de la muestra.
- Llevar la muestra a temperatura de 25 °C ± 2 °C.
- Leer el pH de la muestra.

ANEXO N° 3
MONOGRAFÍAS DE PRINCIPIOS ACTIVOS

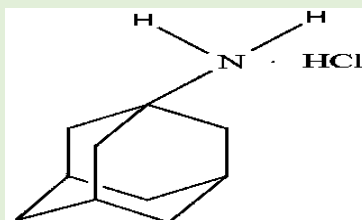
Monografía de Acetaminofén. (4, 9, 10)



Estructura química de Acetaminofén

Sinónimos	Paracetamol, 4'-Hidroxiacetanilida, 4-Hidroxifenilacetamida p- Acetaminofenol, N-acetil p-aminofenol.
Descripción	Polvo cristalino blanco, inodoro y ligeramente amargo.
Solubilidad	Soluble en 70 partes de agua, 20 partes de agua hirviendo, 7-10 partes de alcohol, 13 partes de acetona, 40 partes de glicerol y 9 partes de propilenglicol.
Densidad	1.34 g/cm ³
pKa/ pH	9.86/ 5.1 – 6.5 en solución
Incompatibilidades	Incompatible con agentes oxidantes fuertes; se descompone en presencia de óxidos de nitrógeno, nitrógeno, monóxido y dióxido de carbono, gases y vapores tóxicos e irritantes.
Usos terapéuticos	Se trata de un derivado de p-aminofenol, con propiedades analgésicas y antipiréticas, sin actividad antiinflamatoria.
Efectos secundarios	Las reacciones adversas en general son infrecuentes, aunque moderadamente importantes en algunos casos, siendo las más características alteraciones sanguíneas tales como trombocitopenia, leucopenia, pancitopenia, agranulocitosis.

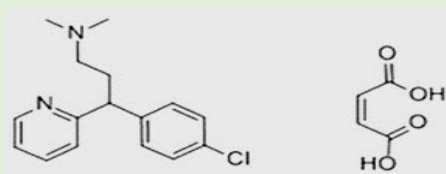
Monografía de Amantadina clorhidrato. (4, 9, 10)



Estructura química de Amantadina clorhidrato

Sinónimos	Clorhidrato de 1-adamantanamina, clorhidrato de adamantano amina, hidrocloreuro de amantadina
Descripción	Se presenta como un polvo cristalino blanco, inodoro y de sabor amargo, que sublima cuando se calienta.
Solubilidad	Soluble en 2.5 partes de agua, en 5 partes de alcohol, 18 partes de cloroformo, 70 partes de macrogol 400, prácticamente insoluble en éter.
Densidad	No determinado
pH	3.0 – 5.5 en solución acuosa al 20%
Usos terapéuticos	Se trata de un agente antiviral, de estructura adamantánica y acción virostática, que impide el acceso del ARN viral al interior celular, activo contra el virus influenza A, inhibiendo su replicación, utilizándose por vía oral en la profilaxis de la gripe y para mejorar sus estadios avanzados.
Efectos secundarios	Las reacciones adversas más características son alteraciones digestivas como náuseas, sequedad de boca, estreñimiento y menos frecuentes vómitos, trastornos cardiovasculares, alteraciones neurológicas.

Monografía de Clorfeniramina maleato. (4, 9, 10)

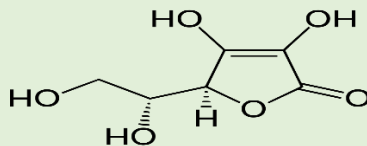


Estructura química de Clorfeniramina maleato

Sinónimos	Clorfenamina maleato, Clorprofenpiridamina maleato.
Descripción	Se presenta como un polvo cristalino blanco, inodoro y de sabor amargo.
Solubilidad	Soluble en 4 partes de agua, 10 partes de alcohol, y 10 partes de cloroformo, ligeramente soluble en benceno y éter.
Densidad	1.19 g/cm ³
pH	4.0 – 5.0 en solución acuosa al 1%
Incompatibilidades	Incompatible con cloruro de calcio, sulfato de kanamicina, tartrato ácido de noradrenalina, pentobarbitona sódica. Incompatible con isocianatos, compuestos orgánicos halogenados, peróxidos, fenoles ácidos, epóxidos, anhídridos.
Usos terapéuticos	Se trata de un derivado de alquilamina con las acciones y usos de los antagonistas de receptores histamínicos H ₁ , siendo un potente antihistamínico que produce un moderado grado de sedación, además de poseer actividad antimuscarínica. Se utiliza para aliviar los síntomas de las reacciones de hipersensibilidad, incluyendo urticaria, angioedema, rinitis, conjuntivitis y alteraciones pruriginosas de la piel. También forma parte de preparados para el tratamiento sintomático de la tos y el resfriado.
Efectos secundarios	Produce sedación, lasitud, mareo e incoordinación, en niños principalmente provoca estimulación paradójica del SNC con insomnio, nerviosismo, irritabilidad, euforia, temblor y raramente pesadillas, alucinaciones y convulsiones.

ANEXO N° 4
MONOGRAFÍAS DE EXCIPIENTES

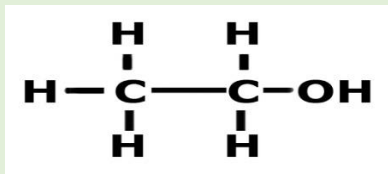
Monografía de Ácido ascórbico. (4, 9)



Estructura química del Ácido ascórbico

Sinónimos	Ácido L-ascórbico. Ácido levitámico. Ácido cevitamínico. E-300.
Descripción	Polvo cristalino blanco o casi blanco, o cristales incoloros, que se decoloran por exposición al aire y a la humedad
Solubilidad	Soluble en 3.5 p de agua, 25 p de alcohol 96°, 50 p de alcohol absoluto, 20 p de propilenglicol, 100 p de glicerina
Fórmula molecular	C ₆ H ₈ O ₆
Peso molecular	176.12 g/mol
Punto de fusión	190 – 192 °C
Usos terapéuticos	El ácido ascórbico es utilizado como antioxidante en las soluciones acuosas farmacéuticas en concentraciones de 0.01 a 0.1 %
Incompatibilidades	Incompatible con álcalis, iones de metales pesados especialmente con hierro y cobre, agentes oxidantes, nitrito sódico, salicilato sódico y salicilato de teobromina

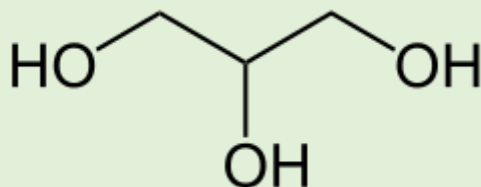
Monografía de Alcohol etílico. (4, 9)



Estructura química del Alcohol etílico

Sinónimos	Etanol
Descripción	Líquido incoloro, límpido, volátil e inflamable
Solubilidad	Miscible con agua, acetona, glicerina y otros disolventes orgánicos
Fórmula molecular	C ₂ H ₆ O ₆
Peso molecular	41.6 g/mol
Punto de fusión	Aprox. 78 °C
Punto de inflamación	14 C
Densidad	0.812 – 0.816 g/ml
Incompatibilidades	Incompatibles con sustancias oxidantes, enzimas, disoluciones gomosas y albuminosas, y numerosas sales
Usos terapéuticos	Es un excelente disolvente, el más usado para la preparación de soluciones en formulación magistral en forma de solución hidroalcohólica. La proporción de agua y de alcohol dependerán de la solubilidad de las materias primas a vehiculizar. Es un antiséptico, y posee propiedades rubefacientes, astringentes y hemostáticas

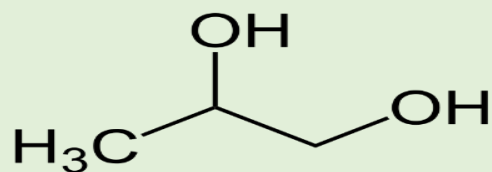
Monografía de Glicerina. (4, 9)



Estructura química de la Glicerina

Sinónimos	Glicerol, alcohol glicérico, propano-1,2,3-triol
Descripción	Líquido siruposo, untuoso al tacto, incoloro o casi incoloro, límpido muy higroscópico.
Solubilidad	Miscible con agua y etanol al 96%, poco soluble en acetona, prácticamente insoluble en aceites grasos y en aceites esenciales.
Fórmula molecular	$C_3H_8O_3$
Peso molecular	92.09 g/mol
Densidad	1.256 – 1.264 g/ml
Incompatibilidades	Agentes oxidantes fuertes tales como el trióxido de cromo, el clorato y el permanganato potásicos, y el ácido nítrico (forma mezclas explosivas). En presencia de luz y óxido de zinc o subnitrito de bismuto se colorea de negro.
Usos terapéuticos	La glicerina es un agente deshidratante osmótico con propiedades higroscópicas y lubricantes. Tiene también acción antiflogística local y tópica. Es emoliente, protegiendo y ablandando la piel. Por vía oral es demulcente y laxante débil, también edulcorante. Es un buen disolvente de sustancias orgánicas y minerales.

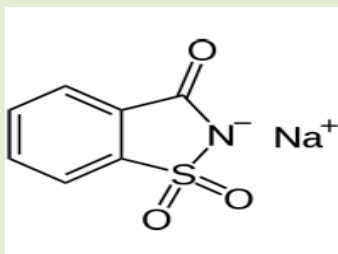
Monografía de Propilenglicol. (4, 9)



Estructura química del Propilenglicol

Sinónimos	1.2-propanodiol, 2-hidroxipropanol, Metiletilenglicol y Metilglicol.
Descripción	Se presenta como un líquido viscoso transparente, incoloro, higroscópico, prácticamente inodoro y con sabor dulce.
Solubilidad	Miscible con agua, acetona, alcohol, glicerina y cloroformo, soluble en 6 partes de éter, inmisible con éter de petróleo, aceites minerales y fijos, pero disuelve algunos aceites esenciales
Fórmula molecular	C ₃ H ₈ O ₂
Peso molecular	76.09 g/mol
Punto de fusión	- 59 °C
Punto de ebullición	184 – 189 °C
Densidad	1.035 – 1.040 g/ml
Incompatibilidades	Incompatible con agentes oxidantes como el permanganato de potasio
Usos terapéuticos	Es un buen vehículo para principios activos con insuficiente solubilidad en agua o inestables en soluciones acuosas, como antihistamínicos, barbitúricos, vitaminas A y D, paracetamol, alcaloides, esteroides, fenoles, sulfamidas, anestésicos locales, aceites volátiles... Se considera una base hidrosoluble que tiene una acción emoliente (impidiendo la desecación de la epidermis en su capa córnea) y protectora de la piel (impidiendo la acción de irritantes).
Efectos secundarios	Puede causar irritación local de la piel y membranas mucosas, y en ocasiones reacciones de hipersensibilidad. Se ha observado hiperosmolalidad, acidosis láctica y depresión del SNC especialmente en pacientes con insuficiencia renal.

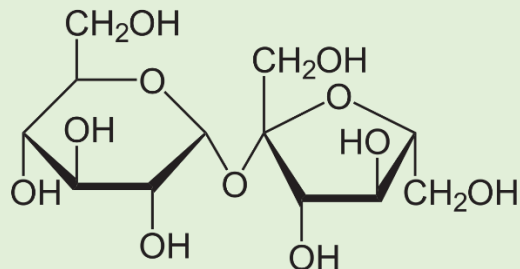
Monografía de Sacarina Sódica. (4, 9)



Estructura química de la Sacarina sódica

Sinónimos	o-Benzosulfimida sódica, Sacarina soluble, Glusida soluble y Sucaril sódico
Descripción	Se presenta como un polvo cristalino blanco o cristales incoloros, eflorescentes al aire seco, inodoro o con un olor débil aromático e intenso sabor dulce al principio y metálico después
Solubilidad	Soluble en 1.5 partes de agua, 50 partes de alcohol, 3.5 partes de propilenglicol, prácticamente insoluble en cloroformo, éter y metanol
Fórmula molecular	C ₇ H ₄ NNaO ₃ S
Peso molecular	241.20 g/mol
pH	Una solución acuosa al 10 % tiene un pH de 6.6
Incompatibilidades	Sus soluciones precipitan por las sales minerales
Usos terapéuticos	Se trata de un agente edulcorante intenso, aproximadamente unas 300 veces más dulces que la sacarosa. Se emplea en preparaciones farmacéuticas tales como comprimidos, polvos, geles, suspensiones y soluciones.
Efectos secundarios	Raramente se han observado reacciones de hipersensibilidad y foto sensibilidad.

Monografía de Sacarosa. (4, 9)



Estructura química de la Sacarosa

Sinónimos	Azúcar, azúcar de caña, azúcar refinada y azúcar de remolacha.
Descripción	Se presenta en forma de polvo blanco, o masas cristalinas, inodoro y con sabor dulce. Estable al aire. En polvo fino es higroscópica y absorbe hasta un 1% de humedad.
Solubilidad	Soluble en 0.5 partes de agua, 0.2 partes de agua hirviendo, 170 partes de alcohol, ligeramente soluble en glicerina y piridina, prácticamente insoluble en cloroformo y éter.
Fórmula molecular	C ₁₂ H ₂₂ O ₁₁
Peso molecular	342.3 g/mol
Punto de fusión	160 -186 °C
Incompatibilidades	Incompatible con aluminio, la sacarosa puede estar contaminada con trazas de metales pesados o por sulfitos.
Usos terapéuticos	Utilizado como edulcorante y demulcente; se usa como excipiente de comprimidos y grageas formando parte de la composición de jarabes
Efectos secundarios	Su consumo aumenta la incidencia de caries dentales. La administración intravenosa de disoluciones hipertónicas de sacarosa puede causar daño tubular, particularmente en pacientes con patología renal.

ANEXO N° 5

PROCEDIMIENTO DE LIMPIEZA Y SANITIZACIÓN EL ÁREA DE FABRICACIÓN

Descripción

Material y equipo

- Toalla (que no desprenda fibra ni mota)
- Solución de Texapon N° 70
- Alcohol isopropílico
- Agua purificada

Procedimiento general

- Limpiar el área de trabajo y zonas anexas, con una toalla limpia para eliminar partículas o restos de productos adheridos a la superficie.
- Con una solución jabonosa de Texapon N 70 (4:10) limpiar por toda el área de trabajo hasta remover la suciedad mediante movimiento circular.
- Retirar la solución jabonosa con una toalla limpia.
- Sanitizar el área de trabajo y zonas anexas con alcohol isopropílico y dejar por 10 minutos.
- Retirar los restos del sanitizante.

ANEXO Nº 6

PROCEDIMIENTO DE LAVADO DE CRISTALERÍA

- Preparar una solución jabonosa con 20 mL de Hipoclorito de sodio 5% en 10 L aproximadamente de agua potable.
- Enjuagar de manera inmediata la cristalería con agua potable eliminando cualquier sustancia acumulada.
- Lavar con suficiente solución jabonosa haciendo uso de un mascón, haciendo enjuagues repetitivos por lo menos en 6 ocasiones para garantizar la eliminación de cualquier sustancia.
- Realizar un último enjuague con agua desmineralizada.
- Colocar la cristalería en posición de secado
- Remojar las pipetas y buretas por dos horas en solución jabonosa con Hipoclorito de sodio 5%.
- Retirar las buretas y pipetas de la solución y enjuagar en seis ocasiones.
- Lavar con agua desmineralizada.

Colocar la cristalería por decantación para que se seque a temperatura ambiente.

ANEXO N° 7
FORMATO PARA EL DESARROLLO DE ENSAYOS

LOGO	DESARROLLO DE ENSAYOS				LOGO			
	DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO							
PRODUCTO NUEVO: <input type="checkbox"/>			REFORMULACIÓN: <input type="checkbox"/>					
CÓDIGO:	LOTE:	F. FAB.:	F. VEN.:					
FORMA FARMACÉUTICA:			NOMBRE DEL PRODUCTO:					
1. DETALLE DE PESADA DE MATERIA PRIMA								
#	CODIGO	MATERIA PRIMA	FUNCIÓN	% DE USO	FORMULA PARA		Nº DE LOTE	REALIZO
					100 mL	g		
1								
2								
3								
4								
5								
6								
7								
8								
9								
10								
11								
12								
OBSERVACIONES DE LA FÓRMULA:			SUMAS					
2. MATERIALES Y EQUIPO A UTILIZAR								
NIVEL DE LABORATORIO			NIVEL INDUSTRIAL					
1.			1.					
2.			2.					
3.			3.					
4.			4.					
5.			5.					
3. TÉCNICA PROPUESTA								
PROCEDIMIENTO			DATOS		FIRMAS			
			TEORICO	REAL	REALIZO	SUPERVISO		
PASO 1								

PASO 2				
PASO 3				
PASO 4				
OBSERVACIONES DEL PROCESO				
4. VERIFICACIÓN DE ESPECIFICACIONES DE CALIDAD				
#	CARACTERÍSTICAS A EVALUAR	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO	
1	Apariencia	Líquido transparente de color rosado a rojo, con sabor a fresa ligeramente amargo y libre de partículas extrañas.		
	Sabor	Fresa		
	Olor	Fresa		
	Color	Rosado a rojo		
	Partículas extrañas	Ausencia de partículas extrañas		
	Transparencia	Traslucido		
2	Fisicoquímicas			
	pH	4.0 – 6.0		
	Densidad	Debe ser mayor a 1.0 g/mL		

**ANEXO Nº 8
EVALUACIÓN SENSORIAL**

LOGO	EVALUACIÓN SENSORIAL DE ENSAYOS				LOGO
	DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO				
PRODUCTO NUEVO: <input type="checkbox"/>		REFORMULACIÓN: <input type="checkbox"/>			
CÓDIGO:	LOTE:	F. FAB.:	F. VEN.:		
FORMA FARMACÉUTICA:		NOMBRE DEL PRODUCTO:			
<p>Indicaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Degustar las muestras en el orden de presentación. (Copa dosificadora: 5 mL de producto) • Indicar cuanto le agrada el producto de acuerdo con la escala adjunta. (Ponderación del 1 al 8) • Escriba en los espacios en blanco el código de la muestra y la información solicitada en la prueba, y en los cuadros en blanco escriba un cheque <input checked="" type="checkbox"/> al número que mejor describa su evaluación al producto 					
PRUEBA DE REFERENCIA		SABOR	OLOR	COLOR	APARIENCIA
ESCALA HEDÓNICA					
1	Me gusta extremadamente				
2	Me gusta mucho				
3	Me gusta moderadamente				
4	Me gusta ligeramente				
5	Ni me gusta, ni me disgusta				
6	Me gusta ligeramente				
7	Me disgusta mucho				
8	Me disgusta extremadamente				
OBSERVACIONES:					
PROPUESTAS DE MEJORA:					
EVALUACION DEL PRODUCTO:					
NOMBRE, CARGO, FIRMA:					

ANEXO N° 9
IMÁGENES DEL JARABE ANTIGRIPAL



Figura N°7. Ensayo de jarabe F-02

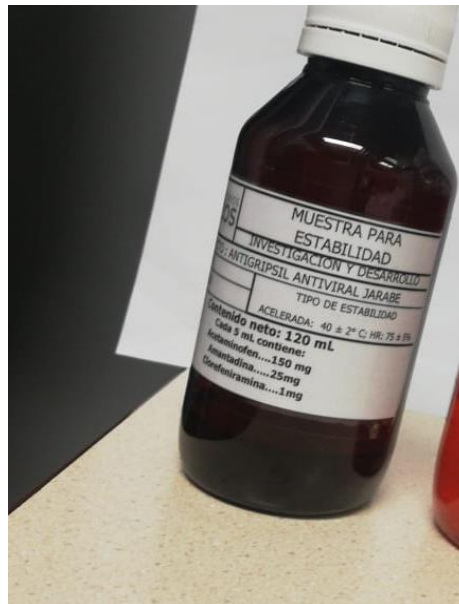


Figura N°8. Jarabe envasado en material de empaque

ANEXO N°10
IMÁGENES DE PRODUCCIÓN DE JARABE ANTIGRIPAL



Figura N°9. Ensayo de tamaño industrial del jarabe



Figura N°10. Descarga del jarabe antigripal

ANEXO Nº 11
CERTIFICADOS DE ANÁLISIS DE MATERIAS PRIMAS



安丘市鲁安药业有限责任公司

ANQIU LU'AN PHARMACEUTICAL CO., LTD.

No. 35, Weixu North Road, Anqiu City, Shandong Province, 262100 China

Tel: 86-536-4390033 Fax: 86-536-4390033

Certificate of Analysis

Product:	Paracetamol	COA No.:	20170650
Batch No.	1750429	Manufacturing Date:	2017.02.25
Quantity:	4000kg	Expiry Date:	2021.02.25
Packing:	25kg/fibre drum	Standard:	BP2015/USP36
Tests	Specification	Test Reference	Results
Appearance:	A white or almost white, crystalline powder; odorless; slightly bitterness.	Combined BP/USP monograph for Paracetamol / Acetaminophen	Conforms
Solubility**:	Sparingly soluble in water, very slightly soluble in methylene chloride. 1g of the specimen dissolves in 20ml boil water, 15ml 1mol/L sodium Hydroxide solution, freely soluble in alcohol.	Combined BP/USP monograph for Paracetamol / Acetaminophen	Conforms
Identification	IR spectrum conforms to that of the reference standard.	USP Monograph for Acetaminophen	Conforms
	UV spectrum conforms to that of the reference standard.		Conforms
	TLC spectrum conforms to that of the reference standard.		Conforms
Melting point:	168-172°C	USP <741>	169-170°C
Related Substances:	Impurity J: 4-Chloroacetanilide ≤10ppm Impurity K: 4-Aminophenol ≤50ppm Impurity F: 4-nitrophenol ≤0.05% Any other impurity: ≤0.05% Total of other impurity: ≤0.1%	BP monograph for Paracetamol, HPLC method	ND* 1.3ppm ND 0.019% 0.034%
Chloride**:	≤ 0.014%	USP <221>	<0.014%
Sulfate**:	≤ 0.02%	USP <221>	<0.02%
Sulfide**:	No coloration or spotting of the test paper occurs.	USP Monograph for Acetaminophen	Conforms
Loss on Drying:	≤0.5%	BP Appendix IX D	0.05%
Residue on Ignition:	≤0.1%	USP <281>	0.02%
Heavy Metals:	≤10ppm	BP Appendix VI method B	<10ppm
Readily carbonizable substances:	The solution has no more color than Matching Fluid A.	USP <371>	Conforms
Assay:	99.0-101.0%	BP monograph for Paracetamol, Titration method)	99.7%
Residual Solvents	Glacial acetic acid is used in Acetaminophen production, and it can be determined by Loss on Drying not more than 0.5%.		
Conclusion:	It conforms to BP2015/USP36.		
QA Manager:		Analyst:	
		Checker:	

*: ND means not detected.

**: Skip test.

Manufacturer: Anqiu Lu'an Pharmaceutical Co., Ltd.

THE BATCH HAS BEEN MANUFACTURED IN FULL COMPLIANCE WITH GMP NUMBER SD20130082 ISSUE DATE(13/03/2013) VALIDITY DATE(12/03/2018) [AND BATCH PRODUCTION RECORD CHECKED AND APPROVED, NO DEVIATION, NO REWORKING AND REPROCESSING]



东北制药集团股份有限公司
NORTHEAST PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.

No. 13 Bolein Xi Road, Zhonggong Street, Tiesi District, Shenyang, China. Post code : 110028. FAX: 024-22724536 TEL: 024-22721818

CERTIFICATE OF ANALYSIS
Amantadine Hydrochloride USP/BP/EP

BATCH NUMBER	DY 04913023	MANUFACTURE DATE	May.13.2013
BATCH SIZE	500 kg	TEST DATE OF APPLICATION	May.18.2013
QUANTITY	20 Drums	RETEST DATE	May.12.2016

Analysis Items		Specifications	Analysis Results
1.	Characteristics	White crystalline powder	White crystalline powder
2.	Identification	IR:Meets the Requirements CA: Positive	IR:Meets the Requirements Positive
3.	Acidity (pH)	3.5~5.0	4.07
4.	Assay (anhydrous substance)	99.0%~101.0%	99.4%
5.	Loss on Drying	Not more than 0.5%	0.17%
6.	Residue on Ignition	Not more than 0.1%	0.07%
7.	Heavy Metals	Not more than 0.0005%	<0.0005%
8.	Residual Solvents (acetone)	Not more than 0.5%	0.0451%
9.	Related Substances	Unkown Impurities: $\leq 0.1\%$ 2-Amantadine HCl: $\leq 0.3\%$ Total Impurities: $\leq 1.0\%$	0.09% 0.02% 0.11%
10.	Clarity of Solution	Clear	Clear
11.	Colour of Solution	Colourless	Colourless
12.	Acidity and Alkalinity	Meets the Requirements	Meets the Requirements

We, Northeast Pharmaceutical Group Co., Ltd., certify that this batch of Amantadine Hydrochloride meets the requirements of United States Pharmacopoeia 36, BP2013 and EP 7.5.

Supervisor

Final Batch Disposition

Approved



By



SUPRIYA LIFESCIENCE LTD.
(Formerly known as Supriya Chemicals)

Certificate of analysis

Product	: Chlorpheniramine Maleate USP	License No.	: KD-129
Batch No.	: SLL/C/0816121 ✓	Date of Manufacturing	: Aug-2016 ✓
Batch Qty.	: 1000.0 kg	Date of re-test/Expiry	: July -2021 ✓
A. R. No.	: SLL/QC/FP/16/0661	Date of Release	: 16/08/2016

S.No.	Test	Specifications	Results
1.	Description	White, odorless, crystalline powder.	A white crystalline powder.
2.	Solubility	Freely soluble in water; soluble in alcohol and in chloroform.	Conforms
3.	pH(1.0 %, w/v solution in water)	4.0 to 5.0	4.85
4.	A. Identification by IR	The IR absorption spectrum should be concordant with that of Chlorpheniramine Maleate working standard.	Positive
	B. Identification by HPLC	The retention time of the maleic acid and chlorpheniramine peaks of the sample solution corresponds to those of the standard solution, as obtained in the Assay test.	Complies
5.	Assay by HPLC on dried basis (% w/w)	98.0 to 102.0	100.90
6.	Residue on ignition (% w/w)	Not more than 0.2	0.04
7.	Organic impurities by HPLC (%)		
	i. Diamine analog	Not more than 0.2	BDL
	ii. Chlorpheniramine related compound B	Not more than 0.1	BDL
	iii. Chlorpheniramine related compound C	Not more than 0.1	BDL
	iv. Chlorpheniramine nitrile	Not more than 0.1	BDL
	v. Any other unspecified impurity	Not more than 0.10	0.07
	vi. Total Impurities	Not more than 0.5	0.15

QA/011/F03-02/Effective date 05/08/2015

Page 1 of 2

Corporate Office : 207/208, Udyog Bhawan, Sionwala Road, Goregaon (East), Mumbai - 400 063 Maharashtra, India.
Tel: +91 22 40332727 / 66942507 Fax: +91 22 26060011
CIN : U51906MH2000PLC100452

Factory : D-5/2, Lote Panchsaram Industrial Area, M.I.I.T., Tal - Khed, Dist - Ratnagiri, 415 722, Maharashtra, India.
Tel: +91 2356 272299 Fax: +91 2356 272178

GOVT. RECOGNISED EXPORT HOUSE



SUPRIYA LIFESCIENCE LTD.
(Formerly known as Supriya Chemicals)

Certificate of analysis

Product	: Chlorpheniramine Maleate USP	License No.	: KD-129
Batch No.	: SLL/C/0816121	Date of Manufacturing	: Aug-2016
Batch Qty.	: 1000.0 kg	Date of re-test/Expiry	: July -2021
A. R. No.	: SLL/QC/FP/16/0661	Date of Release	: 16/08/2016

S.No.	Test	Specifications	Results
8.	Optical rotation at 20 °C (100 mg/ml solution in water) (°)	-0.10 to +0.10	+0.006
9.	Loss on drying @105°C for 3 hrs. (% w/w)	Not more than 0.5	0.15
10.	Additional test:		
	Residual Solvents by GC-MS (ppm)		
	i. Methanol	Not more than 3000	BDL
	ii. O-Xylene	Not more than 2170	BDL
	iii. Isopropyl alcohol	Not more than 5000	555

Remarks: The product is complies with respect to above mentioned test as per USP 38 specifications.
Storage: Preserve in tight, light-resistant containers.

 Compiled by QC QC Chemist (S.D.Ambre)	 Checked by QC QC Asst Manager (S.K. Agre)	 Approved by Head - QC QC Dy Sr. Manager(S.U.Takale)
---	---	---

Corporate Office : 207/208, Hilyon Bhawan, Sonawala Road, Goregaon (East), Mumbai - 400 063, Maharashtra, India.
Tel : +91 22 40332727 / 66942507 Fax : +91 22 26060011
CIN : U51900MH2008PLC100452

Factory : A 5/2, Lote Parsuram Industrial Area, M.I.D.C, Tal - Khed, Dist.-Ratnagiri, 415 722, Maharashtra, India.
Tel : +91 2356 272299 Fax : +91 2356 272170

ROTHENKIRCHEN PLANT-ENTR
HAUPTSTRASSE 17
D-08237 STEINBERG

Certificate sent to:

Certificate of Analysis

Material code: 95312519
ASCORBIC ACID
Inspection lot: 010007002328

Batch: 7215718144

Expiration: Dec. 31, 9999

Production Date: Oct. 29, 2016

Characteristic	Lower Limit	Upper Limit	Result	UoM	Decision
Selected Set Method(Method number)					
Appearance White powder or crystals. Must pass.			Passed		Passed
GCAS 60047645(100610)					
Odor Matches reference. Must pass			Passed		Passed
GCAS 60047654(101026)					
Assay (CoA Value)	99,0	100,5	99,6	%	Passed
Supplier Method(912)					
RETAIN SAMPLE BOX	0	999999	3740		Passed

Characteristic (Method)					
Lower Limit	Upper Limit	Result	UoM	Decision	
Identification by IR Spec Matches reference. Must pass		Passed		Passed	
GCAS 64018298 - USP 197K(691)					
Iron	2	** Not performed **		ppm	
GCAS 95658790 (835)					
ASSAY METHOD IN USP/NF MONOGRAPH 99 101		** Not performed **		%	
GCAS 64018298 - USP (685)					
CoA-Iron	2	2	ppm	Passed	
Supplier Method(912)					

Remark:

Released by: BGQMUSR BGQMUSR

Date: Feb. 01, 2017

Approved by: _____

Date: _____



INGENIO
LA CABAÑA

Km. 39 ½ Carretera Troncal del Norte, El Paisnal, San Salvador, El Salvador
Tel. Fábrica (503) 2393-9900, Fax: 2393-9910 y 2522-2262 en San Salvador
e-mail : lacabana@lacabana.com Website: www.lacabana.com

CERTIFICADO DE ANALISIS
ALCOHOL ETÍLICO 96.00 °G. L PURO NEUTRO
LOTE: 01041718

FECHA DE EMISION: 05 DE ABRIL DE 2018
CLIENTE: LABORATORIOS SUIZOS, S.A. DE C.V.
FECHA DE PRODUCCION: MARZO 2018


FACTOR DE CALIDAD	MÉTODO DE ANÁLISIS	PARÁMETROS DE CALIDAD	VALOR OBTENIDO
Grado alcohólico (% volumen)	Densímetro	Mínimo 96.0 % Vol.	96.43
Acidez (ácido acético)	**GC- FID	Máximo* 2.0	0.000
Aldehidos (acetaldehído)	**GC- FID	Máximo* 1.5	0.580
Ésteres (acetato de etilo)	**GC- FID	Máximo* 7.0	0.000
Alcoholes superiores	**GC- FID	Máximo* 7.4	0.000
Alcohol metílico (metanol)	**GC- FID	Máximo* 39.5	0.000
Furfural	**GC- FID	Máximo* 0.10	0.000
Densidad	Densímetro	N/A	0.8051 g/cm3
Temperatura	Densímetro	N/A	20.°C
Apariencia	Visual	Líquido, claro Incoloro	Líquido, claro Incoloro

Parámetros de calidad según Norma Salvadoreña Obligatoria 71.09.01.98 * Valores expresados en mg. / 100 ml de alcohol anhidro.

Nota: Los valores obtenidos son el promedio de los resultados de tres muestras de diferentes niveles del tanque de almacenamiento nivel superior, medio e inferior excepto el grado alcohólico que es de la muestra puntual.

Nota: Fecha de vencimiento Marzo 2023; Siempre y cuando se almacene en condiciones adecuadas

** Gas Chromatograph - Flame Ionization Detector
Cromatógrafo de Gases – Detector de Ionización de Llama.


Fermín Palacios Quijano
Encargado de Laboratorios
Ingenio La Cabaña S.A de C.V.





GLOBE CHEMICALS GMBH

GLOBE CHEMICALS GMBH • Spohnstr. 2 • D-22083 Hamburg • Tel:049/27152525 • Fax:010/27152525 • Email:info@globe-chemicals.com

CERTIFICATE OF ANALYSIS

PRODUCT : GLYCERINE MIN. 99.5%
CONTRACT : 1252017
QUANTITY : 20000 Kg net
BATCH NO : QG1704644
MANUFACTURING DATE : DEC/2017
EXPIRY DATE : DEC/2019
DATE : 12 DEC 2017

Parameter	UNIT	Specifications		Results	Method of Analysis
		Min	Max		
Appearance			Clear	Clear	European Pharmacopeia 8.2
Smell			Absent	Absent	European Pharmacopeia 8.2
Water	%		0.3	0.13	European Pharmacopeia 8.2
Turbidity	NTU		3	0.07	European Pharmacopeia 8.2
Esters	mL 0.1 m HCl solution	8.0		9.5	European Pharmacopeia 8.2
Color (APHA)			10	2	ISO 2211
Ethylene glycol	%		0.10%	0.0002	USP 37
Diethylene glycol	%		0.10%	0.0002	USP 37
Refractive Index @ 20°C		1.470	1.4750	1.4734	
Density @ 25°C	g/cm ³	1.260		1.2630	European Pharmacopeia 8.2
Acidity	mL 0.1 m NaOH solution		0.2	0.0650	European Pharmacopeia 8.2
Aldehydes	mg/kg		10	4.60	European Pharmacopeia 8.2
Halogenated compounds	mg/kg		30	<30	European Pharmacopeia 8.2
Sugars			Negative	Negative	European Pharmacopeia 8.2
Chlorides	mg/kg		10	<10	European Pharmacopeia 8.2
Heavy metals (as Pb)	mg/kg		5	<5	European Pharmacopeia 8.2
Arsenic	mg/kg		0.15	0.0460	ICP-OES
Mercury	mg/kg		1	<0.01	ICP-OES
Cadmium	mg/kg		1	<0.01	ICP-OES
Lead	mg/kg		0.5	0.079	ICP-OES
Sulphated ash	%		0.01	<0.01	European Pharmacopeia 8.2
Assay	%	99.5	100.0	99.86	European Pharmacopeia 8.2
Sulphate	mg/kg		20	<20	European Pharmacopeia 8.2
Impurity and related substances	%		0.01	<0.0073	European Pharmacopeia 8.2
Acroleine			Confirms	Confirms	E 422 Heating Test
Butanetriols	%		0.2	<0.05	E 422
Fatty acids and esters	mL NaOH a 0.5N		1.0 max.	0.47	Calculated as butyric acid
3-MCPD	mg/kg		0.1	<0.1	GC/MS

ALL DATAS AS PER PRODUCER'S CERTIFICATE OF ANALYSIS
 THESE DATAS ARE PASSED ON ACCORDING TO OUR BEST KNOWLEDGE AND BELIEVE THAT THESE DATAS ARE CORRECT AND THAT THEY ARE THE SAME AS OF THE QUALITY OF GOODS DELIVERED, HOWEVER THIS DOES NOT RELEASE YOU OF THE DUTY TO MAKE AN INTERNAL ENTRANCE QUALITY CONTROL IMMEDIATELY UPON RECEIPT OF THE GOODS.

GLOBE CHEMICALS GMBH

-Chemical Division-



We create chemistry

Certificate of Analysis

BASF SE

Para su comodidad, el Certificado de Análisis se encuentra también disponible en www.worldaccount.basf.com

Fax No 0050322770210

GTM, El Salvador, S.A. de C.V.

Antigua Carr. Panamericana Km 7 1/2

Soyapango

El Salvador

2017-08-27

EN/QGA

Hr. Dr. Florian Wildschek

florian.wildschek@basf.com

Certificado No 6008

Hoja 1 de 3

Certificado de análisis de acuerdo a DIN 55350-18-4.1.2

1,2-PROPILENGLICOL USP

220KG Bidones de plástico

Vuestra Orden

00007459-2

00000000052705412

Material	52705412
Pedido	0115399193 000010
Entrega	3097917790 000010
Lote	90671024U0
Lote/Canil	17600.000 KG
Total	17600.000 KG
Transporte	TRHU2576709

Test Parameter	Requirements	UoM	Results
Appearance	clear and colorless liquid		conforms
Identification (IR)	must conform		conforms
Purity (CBC)	Min.: 99.8	g/100g	>99.9
Relative density d(20/20)	Min.: 1.035 Max.: 1.040		1.038
Relative Density d(25/25)	Min.: 1.035 Max.: 1.037		1.036
Refractive Index n(20/D)	Min.: 1.431 Max.: 1.433		1.433
Water (Karl Fischer-Titration)	Max.: 0.2	g/100g	<0.1
Sulfated Ash / Residuo on ignition	Max.: 70	mg/kg	<10
Chloride	Max.: 70	mg/kg	<1
Sulfate	Max.: 60	mg/kg	<1
Arsenic *	must conform (max.2mg/kg)		conforms

Los datos indicados corresponden a la calidad del producto contractualmente acordada en el momento de la liberación del mismo y son comprobadas regularmente respondiendo a nuestras medidas para el aseguramiento de la calidad. Dichos datos, así como las propiedades de las muestras de productos no constituyen ningún tipo de garantía relativa a las propiedades del producto ni aseguran la idoneidad del producto para determinados fines o aplicaciones, no pudiéndose derivar por ello de dichos datos ningún derecho de indemnización.

Para su comodidad, el Certificado de Análisis se encuentra también disponible en www.worldsourcing.basf.com

Fax No 0050322770210

GTM, El Salvador, S.A. de C.V.

Antigua Car. Panamericana Km 7 1/2

Soyapango

El Salvador

2017-06-27

END/QA

Hr. Dr. Florian Wildschek

florian.wildschek@basf.com

Certificado No 6006

Hoja 2 de 3

Certificado de análisis de acuerdo a DIN 55350-18-4.1.2

1,2-PROPILENGLICOL USP

220KG Bidones de plástico

Vuestra Orden

00007459-2

00000000052705412

Material	52705412
Pedido	0115899193 000010
Entrega	3097917799 000010
Lote	58671024UG
Lote/Cantil	17600.000 KG
Total	17600.000 KG
Transporte	TRHU2576709

Test Parameter	Requirements	UcM	Results
Heavy metals *	must conform (max.5mg/kg)		conforms
Dimers and Polymers (COC)	Max.: 0.1	g/100g	<0.1
1,3-Propanediol (COC)	Max.: 100	mg/kg	<50
Organic chlorine compounds as Cl	Max.: 1	mg/kg	<1
Acidity	must conform (max. 0.010 mg KOH/ml)		conforms
Oxidizing substances	must conform		conforms
Reducing substances	must conform		conforms
Residual solvents **	must comply with the requirements of PhEur 5.4, USP <467> and ICH Q3C		conforms
Colour (Hazen)	Max.: 10		<5
Identification: Ethylene glycol *	must conform		conforms
Identification: Diethylene glycol *	must conform		conforms

Los datos indicados corresponden a la calidad del producto contractualmente acordada en el momento de la liberación del riesgo y son comprobados regularmente respondiendo a muestras medidas para el aseguramiento de la calidad. Dichos datos, así como las propiedades de las muestras de productos no constituyen ningún tipo de garantía relativa a las propiedades del producto ni apuntan la idoneidad del producto para determinados fines o aplicaciones, no pudiéndose derivar por ello de dichas indicaciones derechos de indemnización.



Certificate of Analysis

BASF SE

Para su comodidad, el Certificado de Análisis se encuentra también disponible en www.worldaccont.basf.com

Fax No 0050322770210

GTM, El Salvador, S.A. de C.V.

Antigua Carr. Panamericana Km 7 1/2

Soyapango

El Salvador

2017-06-27

ENC/QA

Hr. Dr. Florian Wildschek

florian.wildschek@basf.com

Certificado No 0009

Hoja 3 de 3

Certificado de análisis de acuerdo a DIN 55350-10-4.1.2

1,2-PROPILENGLICOL USP

220KG Bidones de plástico

Vuestra Orden

00007459-2

00000000052705412

Material	52705412
Pedido	0115399193 000010
Entrega	3097917799 000010
Lote	90071024U0
Lote/Canti	17600.000 KG
Total	17600.000 KG
Transporte	TRHU2576709

- Test is verified on random samples only.
- Not tested, since no organic solvents are likely to be present.

The product meets the specifications of following monographs:

"Propylene Glycol" of USP40/NF35,
"Propyleneglycol" of European Pharmacopoeia 9th edition

Manufacturer: BASF SE
Carl-Bosch-Str.38
67056 Ludwigshafen
Germany

QC-Reference-No. 17005704

Production date (YYYY-MM-DD) 2017-05-03

Release date (YYYY-MM-DD) 2017-05-06

Dist before (YYYY-MM-DD) 2010-05-03

BASF SE
Quality Assurance - Release
sig. Hr. König
QA-Representative

Los datos indicados corresponden a la calidad del producto contractualmente acordada en el momento de la transmisión del riesgo y son comprobados regularmente respaldando a nuestras medidas para el aseguramiento de la calidad. Dichos datos, así como las propiedades de las muestras de productos no constituyen ningún tipo de garantía relativa a las propiedades del producto ni apuntan la idoneidad del producto para determinados fines o aplicaciones, no pudiéndose derivar por ello de dichas indicaciones derechos de indemnización.



TIANJIN CHANGJIE CHEMICAL CO. LTD.
SOUTH OF FENGCHAN RIVER JINWEI ROAD,
BEICHEN DIST. TIANJIN, CHINA

Certificate of Analysis

PRODUCT NAME: SODIUM SACCHARIN ✓

Batch Number: 20170517 ✓

Quantity: 3,000kg

Manufacture Date: 17 MAY, 2017 ✓

Expiry date: 16 MAY, 2020 ✓

Item	Specification	Result
Appearance	White crystals or a white crystalline powder	Complies
Identification	Complies with BP2014, USP30	Complies
Melting point	226-230°C	226.4-229.7°C
Acidity or alkalinity	complies with USP30, BP2014	Complies
Clarity and colour of solution	Colour is clear	Complies
Readily carbonisable Substances	Not more intensely Coloured than reference B6	Complies
Heavy metals	≤ 0.001%	< 0.001%
o- and p-Toluenesulphonamide	≤ 0.001% of each	< 0.001%
Water	Not more than 15.0% w/w	13.89%
Assay	99-101%	99.07%
Organic Volatile impurities	Complies with BP2014, USP30	Complies
Benzoate and Salicylate	Complies with BP2014, USP30	Complies
Mesh size		20-40 mesh

Standard: The products complies the requirements of BP2014, USP30

Date of test: 17 MAY, 2017

Analyst: Lin JinQiu

Check: Jiang JinRong

Quality control:



Droguería Hermel S.A. de C.V

Calle Sierra Madre #20, Residencial Monte bello, San Salvador
Teléfonos:(503)2218-0800, Fax: (503)2218-0899

CERTIFICADO DE ANALISIS

NOMBRE DEL PRODUCTO: ROJO No 40 (ROJO ALLURA)

CODIGO: A201-B

FABRICACION:06/2014

LOTE: 3256

VENCE: 06/2020

<i>TARTRATE BUFFER TITRATION</i>	<i>88.81 %</i>
<i>SPECTROPHOTOMETRIC</i>	<i>89.57%</i>
<i>Volatile Matter</i>	<i>1.1%</i>
<i>Water Insoluble</i>	<i>0.10%</i>
<i>NaCl</i>	<i>7.69 %</i>
<i>Na2SO4 By I.C</i>	<i>0.12 %</i>
<i>Cresidine Sulfonic Acid</i>	<i>0.05%</i>
<i>Schaeffer's Salt</i>	<i>0.12%</i>
<i>DMMA</i>	<i><0.02%</i>
<i>DONS</i>	<i>0.12%</i>
<i>Lead</i>	<i>PT</i>
<i>Arsenic</i>	<i>PT</i>
<i>Lower Sulfonated Subsidiary</i>	<i><0.2%</i>
<i>Mercury</i>	<i>PT</i>
<i>Higher Sulfonated Subsidiary</i>	<i><0.2%</i>
<i>SC-NTR</i>	<i>NR</i>

0455113


Droguería Hermel, S.A. de C.V.
CONTROL DE CALIDAD



Droguería Hermel S.A. de C.V

Calle Sierra Madre #20, Residencial Monte bello, San Salvador
Teléfonos:(503)2218-0800, Fax: (503) 2218-0899

Hoja de Especificaciones técnicas

Nombre del Producto: COLOR FD&C ROJO No. 40 (Rojo Allura) CÓDIGO: A201-K
CAS: 25956-17-6 Nombre de C.I. : Food Red 17 C.I. No: 16035 SIN: 129

Descripción: Colorante en polvo grado alimenticio, Cosmético y Farmacéutico.

Modo de Uso:

Disuélvase el colorante en medios acuosos o mezclas semisólidas. Adiciónese a productos en polvo mezclando vigorosamente hasta incorporarlo.

Dosis Sugerida:

El color Rojo No 40 se utiliza en niveles que van desde 0.01 - 0.02 % según su aplicación y está normado por las buenas prácticas de manufactura y las normas alimentarias de cada país.

Parámetros	Especificación
Apariencia	Polvo Fluido Homogéneo
Color	Color rojizo Oscuro
Solubilidad	Soluble en Agua
Olor	Característico
Concentración de color	85.00 100.00
Intermediario	
CSA	0.2 % Máx..
Schaeffer salt	0.3 % máx..
Triazene	0.1 % Máx..
Sodium Salt of 6,6-oxybis(2-NAPHTHALENE-SULFONIC ACID)	1.0 % máx..
Subsidiarios	
Higher Sulfonated	1.0 % máx.
Lower sulfonated	1.0 % Máx.
SC-NTR	1.0 % Máx.
Suma de humedad cloruros y sul	14.0 % máx.
Material Insoluble en agua	0.2 % máx.
Plomo (ppm)	10 máx.
Arsénico (ppm)	3 Máx.
Mercurio (ppm)	1 máx.
Materiales pesados (ppm)	40 Máx.

Almacenamiento: mantengase en el contenedor bien cerrado en un lugar fresco y seco, protegido de la humedad y el calor excesivo.

Presentación: 1 kg, 1/4, 25 kg

Embalaje: Bolsa de polietileno transparente de 1 Kg y de 1/4 , Caja de cartón de 25 Kg.

Vida Útil: 4 Años mantenido bajo las condiciones indicadas.

Estabilidad: La estabilidad depende de las condiciones de manejo, embalaje y almacenamiento...