

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



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

TRABAJO DE GRADUACION PRESENTADO POR

CINDI AIDA JIMENEZ CRISTALES

CARLOS ARMANDO VIDES MEJIA

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

OCTUBRE 2021

SAN SALVADOR, EL SALVADOR, CENTRO AMERICA

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

RECTOR

MAESTRO. ROGER ARMANDO ARIAS ALVARADO

SECRETARIO GENERAL

INGENIERO. FRANCISCO ANTONIO ALARCON SANDOVAL

FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA

DECANA

LICDA. REINA MARIBEL GALDAMEZ

SECRETARIA

LICDA. EUGENIA SORTO LEMUS

DIRECCION DE PROCESOS DE GRADUACION

DIRECTORA GENERAL

MSc. Cecilia Haydeé Gallardo de Velásquez.

TRIBUNAL CALIFICADOR

**ASESORA DE AREA EN INDUSTRIA FARMACEUTICA, COSMETICA Y
VETERINARIOS.**

Licda. Reina Maribel Galdámez.

**ASESOR DE AREA EN CONTROL DE CALIDAD EN PRODUCTOS
FARMACEUTICOS Y COSMETICOS**

MSc. Eliseo Ernesto Ayala Mejía.

DOCENTE ASESOR

MSc. Enrique Posada Granados

AGRADECIMIENTOS

A nuestro docente director:

Expresamos nuestros más sinceros agradecimientos al docente asesor MSc. Enrique Posada Granados por brindarnos los lineamientos necesarios para la realización de nuestro trabajo de graduación y por su apoyo al momento de brindar su conocimiento y experiencia que fueron de mucha ayuda para la realización del presente trabajo.

A los docentes del tribunal evaluador:

MSc. Eliseo Ernesto Ayala Mejía y Lic. Reina Galdámez quienes han dirigido el presente trabajo de investigación, por sus consejos, sugerencias, apoyo y enseñanzas determinantes para alcanzar los objetivos propuestos, Dios les bendiga.

Agradecemos al Laboratorio, Docentes y Personal del Departamento de Farmacoquímica y Farmacotecnia de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador: por su profesionalismo y su disponibilidad en el momento ejecutar la parte experimental en las instalaciones del laboratorio del Departamento.

DEDICATORIAS

Agradezco a Dios enormemente por permitirme concluir esta etapa tan importante en mi vida, por darme la fortaleza de perseverar a pesar de todos los obstáculos y por todas sus bendiciones ya que sin él nada de esto sería posible.

Este logro se lo quiero dedicar a mis padres Idalia de Vides y Oscar Vides especialmente ya que ellos son mi principal fuente de apoyo, gracias por todo lo que me han dado con esfuerzos para poder cumplir mis metas, por ese amor y apoyo incondicional que siempre me brindan, por lo que siempre estaré en deuda con ustedes, Los Amo.

A mis hermanos Cinthya y Daniel Vides para que tomen mi ejemplo y puedan lograr sus metas en las cuales los apoyare grandemente. Gracias a mi abuelita Consuelo de igual manera por darme su apoyo y sus incondicionales palabras, por sus oraciones y todo su amor.

A mis mejores amigos Enrique, Juan, Diana, Geovani, Sergio y Adry que más que eso se han convertido en mi segunda familia y una parte de apoyo muy importante, ya que desde hace 10 años juntos hemos vivido momentos inolvidables y hemos logrado poco a poco nuestras metas apoyándonos y aconsejándonos hasta la fecha, y deseo que podamos seguirlo haciendo por muchos años más.

A mí queridísima Licda. Reina Galdámez, Decana de la Facultad de Química y Farmacia, por todo su apoyo, cariño, consejos y por creer y confiar mucho en mí, siempre le estaré muy agradecido, más que mi docente ha sido mi tutora y amiga personal y le debo mucha parte de este logro, por lo que siempre le deseare muchos éxitos.

Carlos A. Vides Mejía

DEDICATORIAS

Más que agradecida con Dios por permitirme culminar esta etapa en mi vida, por darme la sabiduría, la fuerza y perseverancia necesaria para alcanzar las metas trazadas, dedicarle al Todopoderoso este éxito en mi vida gracias por su amor e inmensa misericordia.

A mis padres Melvin Jiménez y Sandra Cristales por siempre creer en mí y apoyarme en todo momento y por fomentarme el deseo de superación por sus consejos y amor, este logro en mi vida es mas de ustedes que mío, de manera muy especial a mis superhéroes (mis hermanos) gracias por su apoyo incondicional que a pesar de la distancia siempre están para mí, sin ustedes no habría podido culminar esta etapa en mi vida, gracias familia los amo. Y de manera general a toda mi familia mis primos por siempre estar y apoyarme a mis tíos y de forma muy especial hasta el cielo a mi tío David Jiménez por ser un ejemplo a seguir, a mis abuelos a los cuales son un ejemplo de superación en mi vida.

A mi compañero y amigo Carlos vides, por su amistad, esfuerzo y apoyo para realizar el presente trabajo de graduación. A mis amigos, que siempre son un apoyo incondicional y que han creído en mí dándome palabras de ánimo y fortaleza cuando las he necesitado.

A mi docente asesor MSc. Enrique Posada y de manera especial a la Decana Lic. Reina Galdámez, por tanto, esfuerzo y dedicación en este trabajo de investigación, que Dios bendiga sus vidas y familias.

Dedicarle este logro en mi vida a mis motores quienes me dan fuerza y valor para seguir adelante a mis amados hijos quienes llenan de felicidad mi vida Eithan y Fabiola, agradecer a Mario Hernández y a su familia quien ha estado dándome apoyo y palabras de ánimo para esforzarme a alcanzar las metas trazadas y por el conocimiento compartido en muchas ocasiones.

Cindi Aida Jiménez Cristales.

INDICE GENERAL

	Pág. N°
RESUMEN	
CAPITULO I	
1.0 INTRODUCCIÓN	xix
CAPITULO II	
2.0 OBJETIVOS	
CAPITULO III	
3.0 MARCO TEORICO	24
3.1 Definición de Hiperamonemia.	24
3.2 Síntomas de la Hiperamonemia.	24
3.3 Tratamiento de la Hiperamonemia.	25
3.4 Uso clínico del Benzoato de Sodio.	26
3.5 Farmacocinética.	27
3.6 Generalidades del Desarrollo Farmacéutico	29
3.7 Perfil del Producto	30
3.8 Preformulación.	31
3.9 Desarrollo de la Formulación.	33
3.9.1 Escalamiento	34
3.9.2 Transferencia de Documentación.	34
3.10 Soluciones farmacéuticas	35
3.10.1 Formas Liquidas Orales.	35
3.10.2 Soluciones Orales Destinadas a Ser Ingeridas	36
3.10.3 Componentes de las soluciones orales	36
3.11 Fabricación de soluciones	41
3.11.1 Controles en Proceso	42
3.11.1.1 Color	42

3.11.1.2 Sabor	42
3.11.1.3 Transparencia	42
3.11.1.4 Ausencia de Partículas Extrañas	42
3.11.1.5 pH	42
3.11.1.6 Densidad	43
3.12 Envase y Sistema de cierre	43
CAPITULO IV	
4.0 DISEÑO METODOLÓGICO	45
4.1 Tipo de estudio.	45
4.2 Investigación Bibliográfica.	46
4.3 Investigación de campo.	46
4.4 Parte experimental, material, equipo, reactivos.	46
4.4.1 Perfil del producto.	47
4.4.1.1 Determinación de la dosis de benzoato de sodio.	47
4.4.2 Preformulación.	47
4.4.2.1 Determinación de propiedades fisicoquímicas del principio activo de la formulación.	48
4.4.2.2 Determinación de la descripción del polvo (apariencia)	48
4.4.2.3 Determinación de solubilidad en términos descriptivos (cantidad de disolvente).	49
4.4.2.4 Determinación de solubilidad (cantidad de soluto) según constante dieléctrica.	50
4.4.2.5 Determinación del perfil de solubilidad vs pH del disolvente.	51
4.4.2.6 Efecto del parámetro de proceso “temperatura” en la velocidad de disolución.	52
4.4.3 Formulación.	53
4.4.3.1 Metodología para la formulación de la solución oral (gotas medicamentosas).	53
4.4.4 Ensayos de formulación.	54
4.4.4.1 Propiedades de desempeño Fisicoquímicas de la formulación.	54

4.4.4.2 Selección de la fórmula idónea.	58
4.4.4.3 Estandarización en peso.	58
4.4.4.4 Proceso de manufactura.	60
4.4.5 Realización de Lotes Piloto	60
4.4.5.1 Escalamiento.	61
4.4.5.2 Empaque primario.	61
4.4.5.3 Etiquetado	62
4.4.5.4 Documentación de transferencia.	63
CAPITULO V	
5.0 RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS.	68
5.1 Etapas de la formulación	68
5.1.1 Diseño del Perfil del Producto.	68
5.1.2 Determinación de la dosis de Benzoato de Sodio.	70
5.2 Preformulación.	74
5.3 Ensayos de formulación.	92
5.3.1 Formulación de Gotas F01	94
5.3.2 Formulación de Gotas F02	95
5.3.3 Formulación de Gotas F03	96
5.4 Selección de la Fórmula Idónea.	100
5.5 Estandarización de la formula seleccionada en peso.	101
5.6 Escalamiento del proceso de fabricación.	102
5.7 Controles en proceso.	108
5.8 Empaque primario	109
5.9 Etiquetado	110
5.10 Documentación de Transferencia.	110
5.10.1 Formula Cual-quantitativa	111
5.10.2 Lista de Materiales y Equipos.	112
5.10.3 Lista Maestra de Materias Primas.	113
5.10.4 Protocolo de fabricación de lotes pilotos.	114

CAPITULO VI

6.0 CONCLUSIONES 119

CAPITULO VII

7.0 RECOMENDACIONES 122

BIBLIOGRAFÍA

ANEXOS

INDICE DE FIGURAS

Figura N°	Pág. N°
1. Estructura química del Benzoato de Sodio.	25
2. Componentes que se incluyen en la formulación de soluciones orales.	37
3. Solubilidad del Benzoato de Sodio según cantidad de disolvente.	81
4. Solubilidad del Benzoato de Sodio según constante dieléctrica de la mezcla de disolventes (Agua purificada-Sorbitol 70% m/v).	83
5. Solubilidad del Benzoato de Sodio según constante dieléctrica de la mezcla de disolventes (Agua-Propilenglicol).	84
6. Comportamiento del Benzoato de Sodio en los 2 tipos de mezclas de disolventes Agua-Sorbitol 70% m/v y Agua Propilenglicol.	85
7. Perfil de solubilidad del Benzoato de Sodio vs pH del disolvente utilizando 0.1 g de Benzoato de Sodio.	87
8. Perfil de solubilidad del Benzoato de Sodio vs pH del disolvente utilizando 1g de Benzoato de Sodio.	89
9. Influencia de temperatura en velocidad de disolución de Benzoato de Sodio en Agua.	91
10. Esquema de Evaluación organoléptica para la formulación 02 con las diferentes esencias seleccionadas.	98
11. Evaluación organoléptica de las distintas características del sabor y olor para la fórmula 02 (sacarina sódica 0.4% m/v), con los diferentes saborizantes seleccionados.	99
12. Esquema de procedimiento de fabricación de gotas de Benzoato de Sodio a pequeña escala.	107

INDICE DE TABLAS

TABLA N°	Pág. N°
1. Volumen de adición de disolventes a completar en el experimento de determinación de solubilidad en términos descriptivos (cantidad de disolvente.	49
2. Tabla de Solubilidades en términos descriptivos.	50
3. Formulación general de las gotas medicamentosas.	53
4. Atributos que se requieren en las gotas de Benzoato de Sodio, "Perfil del Producto".	69
5. Peso promedio de niños y niñas de 0 meses a 2 años de edad, según evaluación nutricional de la Organización Mundial de la Salud.	71
6. Cálculos para la determinación de dosis de benzoato de Sodio según peso promedio y edad de niños entre 0 meses y 2 años.	72
7. Volumen de gotas de benzoato de Sodio a ser administrado según edad y peso de cada niño y niña, si la solución se encuentra a un porcentaje del 30% m/v, a fin de obtener una dosificación de 300 mg/kg/día.	73
8. Posología de administración habitual y para situaciones agudas de las gotas de Benzoato de Sodio para el grupo pediátrico comprendido entre los 0 meses y 2 años.	74
9. Propiedades fisicoquímicas del Benzoato de Sodio.	76
10. Propiedades fisicoquímicas de la Sacarina Sódica.	76
11. Propiedades fisicoquímicas del agua purificada.	77
12. Propiedades fisicoquímicas del Saborizante de Sandía.	77
13. Resultados obtenidos de la cantidad de disolvente necesario para solubilizar 0.1 g de Benzoato de Sodio.	80

14. Resultados obtenidos en la determinación de la solubilidad según constante dieléctrica (cantidad de soluto) para la mezcla de los disolventes Agua purificada-Sorbitol 70% m/v.	82
15. Resultados obtenidos de la determinación de la solubilidad según constante dieléctrica (cantidad de soluto) para la mezcla de los disolventes Agua purificada-Propilenglicol.	84
16. Datos obtenidos del grado de solubilidad de 0.1 g de Benzoato de Sodio variando el pH del disolvente (HCL).	86
17. Datos obtenidos del grado de solubilidad de 0.1 g de Benzoato de Sodio variando el pH del disolvente (TEA-NaOH).	87
18. Datos obtenidos del grado de solubilidad de 1 g de Benzoato de Sodio variando el pH del disolvente (HCL).	88
19. Datos obtenidos del grado de solubilidad de 1 g de Benzoato de Sodio variando el pH del disolvente (TEA-NaOH).	89
20. Datos obtenidos del efecto de la temperatura en la velocidad de disolución.	91
21. Fórmula F01: Gotas de benzoato de sodio 30% (m/v).	94
22. Características organolépticas y fisicoquímicas de la fórmula 01.	95
23. Fórmula F02: Gotas de benzoato de sodio 30% (m/v).	95
24. Características organolépticas y fisicoquímicas de la fórmula 02.	96
25. Fórmula F03: Gotas de benzoato de sodio 30% (m/v).	96
26. Características organolépticas y fisicoquímicas de la fórmula 03.	97
27. Listado de saborizantes utilizados durante los ensayos de percepción del sabor en las formulaciones.	98
28. Estandarización de la formula seleccionada. Gotas de benzoato de sodio 30% (m/v).	101
29. Evaluación de las características organolépticas y fisicoquímicas de la formula estandarizada.	102

30. Material y equipo utilizado a pequeña escala y su correspondiente equivalencia en escala piloto.	103
31. Comparación de escalamiento de proceso de fabricación de gotas orales de benzoato de sodio a escala pequeña y su equivalencia a escala piloto.	104
32. Características organolépticas y fisicoquímicas de las gotas de Benzoato de Sodio a Escala Piloto.	108
33. Formula cuali-cuantitativa para las gotas de Benzoato de Sodio.	112
34. Lista de materiales y equipos utilizados en la fabricación de gotas de Benzoato de Sodio a escala piloto.	113
35. Lista maestra de materias primas para la fabricación de gotas orales de Benzoato de Sodio, tamaño de Lote 1000 mL.	114

INDICE DE ANEXOS

ANEXO N°

- 1.** Formula 01,02 y 03 de Benzoato de Sodio 30% y ensayos de evaluación organoléptica de los saborizantes en las formulaciones 01,02 y 03.
- 2.** Atributos de Calidad de la estandarización de la formula seleccionada.
- 3.** Proceso de Escalamiento de las gotas de Benzoato de Sodio (Lote Piloto 1000 mL).
- 4.** Atributos de Calidad del Lote Piloto.
- 5.** Frasco utilizado para envasar granel de Lote Piloto.
- 6.** Diseño de etiqueta de identificación para lote piloto.
- 7.** Lote piloto de las gotas orales de Benzoato de Sodio.

ABREVIATURAS

HA: Hiperamonemia

mg: miligramos

kg: kilogramos

pH: Potencial de hidrógeno

ρ : Densidad

ϵ : Constante dieléctrica

atm: Atmosfera

°C: Grados Celsius

OMS: Organización Mundial de la Salud

mL: mililitros

g: gramos

%m/v: Porcentaje masa-volumen

%m/m: Porcentaje masa-masa

min: minuto

TEA: Trietanolamina

c.s.p: Cantidad suficiente para.

seg: segundos

N/A: No aplica

rpm: revoluciones por minuto

RTCA: Reglamento técnico Centro Americano.

RESUMEN

Esta investigación se desarrolló con el objetivo de formular magistralmente una solución en forma de gotas orales que tuviera como componente activo el Benzoato de Sodio, el cual es utilizado en el tratamiento de la hiperamonemia infantil; propuesto por estudiantes de Química y Farmacia, en busca de la sustitución del método de administración empleado actualmente a los pacientes en el hospital de niños Benjamín Bloom que consiste en dispensar el principio activo benzoato de sodio en forma de polvo para disolverlo en agua y de esa manera administrarlo al paciente; causando malestar debido a la naturaleza del sabor amargo o agrio de esta sustancia. Para lograr enmascarar dicho sabor y proporcionar una forma de dosificación más aceptable se formuló una solución de Benzoato de Sodio en gotas que tuviera buenas características organolépticas y que garantizara una mayor facilidad de administración a los pacientes.

La formulación de las gotas dio inicio con la investigación bibliográfica, estableciéndose el perfil del producto, que comprendió la asignación de características organolépticas y de desempeño medibles, esta parte de la investigación abarcó dos puntos críticos de desarrollo, uno fue alcanzar la solubilidad total del benzoato debido a la alta concentración utilizada y así lograr la transparencia de la solución, el segundo punto fue lograr un sabor tolerable y agradable al paladar, para lograrlo se realizaron 3 ensayos de formulación entre los meses de octubre 2019 a febrero del 2020, en las instalaciones del laboratorio de Farmacoquímica y Farmacotecnia de la Facultad de Química y Farmacia. La fórmula idónea seleccionada fue el ensayo F02 que corresponde al 0.4% de concentración de Sacarina Sódica y saborizante de sandía, esto por cumplir con los atributos definidos en el perfil del producto permitiendo la elaboración de un lote piloto a fin de comprobar que la formula mantiene los parámetros de fabricación de pequeña escala a gran escala es decir que sean reproducibles. A pesar de estos resultados recomendamos elaborar un segundo lote piloto y desarrollar un método analítico para la cuantificación del Benzoato de Sodio.

CAPITULO I
INTRODUCCION

I. INTRODUCCIÓN

La hiperamonemia es una alteración fisiológica en la cual las concentraciones de urea se acumulan en los líquidos corporales generando presencia de amoníaco tóxico en sangre debido a un desequilibrio entre su producción y su eliminación.

En El Salvador dicha patología tiene una prevalencia escasa, ya que se conocen muy pocos casos en el Hospital de Niños Benjamín Bloom, a pesar de ello con los casos reportados se debe dar un tratamiento eficaz y seguro a los pacientes pediátricos que la padecen; el tratamiento consiste en administrar fármacos como el Benzoato de Sodio.

Debido a la no disponibilidad mercadológica de formas farmacéuticas que contengan este principio activo, en el Hospital de Niños Benjamín Bloom se administra el Benzoato de Sodio como materia prima mediante forma de sachets o sobres que contienen el principio activo sin enmascarar sus características organolépticas, este se disuelve en agua y de esa manera es consumido por los pacientes lo que ocasiona malestar en el paladar de la población infantil que se ve afectada por esta patología.

La parte experimental comprendida por las pruebas de preformulación como lo son : Determinación de la solubilidad de la sustancia en términos descriptivos (cantidad de disolvente) , apariencia de la Sustancia en términos macroscópicos, determinación de la solubilidad según constante dieléctrica (cantidad de soluto), determinación del perfil de solubilidad de la sustancia vs pH del disolvente, efecto del parámetro de proceso “temperatura” en la velocidad de disolución y los ensayos de formulación se desarrolló en la Facultad de Química y Farmacia en las instalaciones del Laboratorio de la cátedra de Farmoquímica y Farmacotecnia en los meses de marzo de 2019 a febrero de 2020. En consecuencia se formuló un producto de fácil preparación con materias primas de fácil acceso y bajo costo, que tuvo la propiedad de ser dulce, agradable al paladar, libre de sensación

picante o irritante y cumpliendo con los criterios de calidad y los atributos asignados al perfil del producto, teniendo en cuenta la documentación de todo lo relacionado al desarrollo de la formulación, la que posteriormente se transfirió a la farmacia del Hospital de Niños Benjamín Bloom para su uso y reproducibilidad.

CAPITULO II
OBJETIVOS

II. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL

Formular magistralmente benzoato de sodio en forma farmacéutica de gotas orales para el tratamiento de la hiperamonemia infantil.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

2.2.1 Diseñar el “Perfil de Producto” idóneo con los atributos propios de la forma farmacéutica “Gotas orales”.

2.2.2 Establecer documental y experimentalmente los aspectos concernientes a la pre-formulación de gotas orales, utilizando benzoato de sodio como principio activo.

2.2.3 Realizar ensayos de formulación de gotas orales de Benzoato de Sodio como principio activo, a fin de seleccionar una formulación que cumpla con los atributos del “Perfil del producto”.

2.2.4 Elaborar la documentación de transferencia de Gotas de benzoato de sodio .

CAPITULO III
MARCO TEORICO

III. MARCO TEORICO

3.1 Definición de Hiperamonemia.

La hiperamonemia (HA) es la acumulación de amonio (NH_4) en la sangre, debido a un desequilibrio entre su producción y su eliminación. El NH_4 se produce en diversos tejidos del cuerpo, como el músculo estriado, los riñones y el cerebro; sin embargo, la mayor parte proviene de la degradación de los aminoácidos y otras sustancias nitrogenadas en el tubo digestivo. Cuando los aminoácidos se metabolizan, el grupo amino (NH_2) y el grupo carboxilo (COOH) se separan y este último se oxida para obtener CO_2 y H_2O . El grupo NH_2 da lugar al NH_4 , que se transforma en urea en el hígado. Esto ocurre normalmente después de la ingestión de proteínas de la dieta (proteína exógena) o durante el catabolismo exacerbado (fiebre, ayuno, desnutrición, infecciones, estrés) de las proteínas endógenas.

La causa principal de hiperamonemia grave es el defecto congénito de una de las enzimas del ciclo de la urea. Sin embargo, se producen hiperamonemias importantes por defectos de transporte de metabolitos intermediarios del ciclo y también por diversas acidemias orgánicas, en las que la acumulación de metabolitos anómalos interfiere en la ureagénesis. También otros trastornos hepáticos de origen no determinado (síndrome de Reye, hiperamonemia transitoria del prematuro o recién nacido) pueden causar hiperamonemias graves, incluso de carácter letal.⁽⁵⁾

3.2 Síntomas de la Hiperamonemia.

Como resultados de estos trastornos, los niveles de amoniaco se elevan a medida que las proteínas no son descompuestas en urea y posteriormente eliminadas. Los síntomas varían según la edad de inicio.

I. Síntomas en el recién nacido:

El neonato generalmente de término puede estar completamente normal al nacimiento, pero puede iniciar con los síntomas 24 horas o más, después del nacimiento posterior a la ingesta de leche. Los síntomas típicos consisten en falta de apetito, vómitos, irritabilidad, respiración anormal, letargia, poco después demuestran convulsiones, hipotonía, hasta llegar a estado de coma.

Estos síntomas agudos neonatales se ven frecuentemente en varones.

3.3 Tratamiento de la Hiperamonemia.

Tratamiento nutricional: restricciones en la ingesta de proteínas.

Los pacientes con enfermedades en el ciclo de la urea deben controlar su ingesta de proteínas según sus necesidades individuales. Al reducir la cantidad de proteínas se previene la carga excesiva de nitrógeno y con ello la acumulación de amoníaco. (17)

Tratamiento farmacológico:

-Benzoato de Sodio

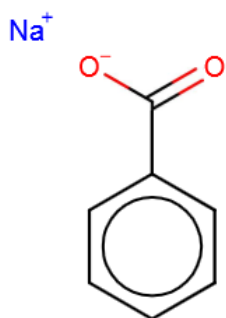


Figura N°1. Estructura química del Benzoato de Sodio

Es la sal sódica del ácido benzoico. Conocido comúnmente como conservador de alimentos, se emplea en el tratamiento de algunas enfermedades metabólicas. El grupo de enfermedades incluye los defectos del ciclo de la urea, que cursan con hiperamonemia y la hiperglicemia no cetósica.

3.4 Uso clínico del Benzoato de Sodio.

Se utiliza en trastornos del ciclo de la urea.

Disponible como principio activo en el tratamiento de la hiperamonemia y como materia prima usándose como conservante utilizándose en la elaboración de fórmulas magistrales; tanto en su forma oral como en su forma parenteral.

Soluciones de benzoato de sodio se han utilizado tanto por vía oral como intravenosa para determinar la función hepática, además se emplea como parte del tratamiento de la hiperamonemia debido a anomalías del ciclo de la urea.

Dosis

La dosis habitual es de 250 a 300 mg/kg/día; en situaciones agudas puede darse hasta 500 o 700 mg/kg/día Se dosifica de preferencia cada seis horas, incluso hasta cada cuatro horas, en pacientes graves, o bien puede administrarse en infusión continua. Se recomienda darlo junto con los alimentos si la dosis es por vía oral.

Dosis en Neonatos

Neonatos 50-150 mg/kg 3-4 veces al día ajustando según prescripción médica. Se puede llegar hasta 250 mg/kg/dosis cada 6-8 horas por vía oral.

Mecanismo de Acción del Benzoato de Sodio.

Provee una vía alterna de excreción renal de NH_4 . El benzoato de sodio es una sal que se conjuga con la glicina y forma hipurato que se excreta por la orina, capturando un mol de nitrógeno por cada mol de benzoato administrado. Un mol de ácido hipúrico contiene un mol de nitrógeno, mediante este mecanismo el ácido hipúrico reduce los niveles de nitrógeno, en pacientes con deficiencias de enzimas del ciclo de la urea. (4)

3.5 Farmacocinética. (9)

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

Farmacocinética en la población pediátrica.

Absorción.

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

Distribución.

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

Excreción

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

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a benzoato de sodio o a alguno de sus componentes. No administrar si se sospecha un trastorno de la oxidación de ácidos grasos.

Precauciones

Precaución en neonatos por el alto contenido en sodio. A dosis de 250 mg/kg el benzoato sódico contiene 1.74 mmol/kg de sodio. Se deben realizar controles gasométricos, ya que puede producir efectos típicamente asociados a la sobredosis de salicilatos, como hiperventilación y acidosis metabólica.

Efectos Secundarios

Vómitos, anorexia, irritabilidad, letargia que se pueden mitigar disminuyendo las dosis y aumentando su frecuencia de administración. Puede ser hepatotóxico.

Hay que tener precaución con pacientes que padezcan hipertensión severa, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca congestiva o retención de sodio con edema.

Interacciones Farmacológicas

Los corticoides, al producir catabolismo proteico, aumentan los niveles de amonio, por lo que se deben de monitorizar los niveles de amonio con más frecuencia. El probenecid inhibe el transporte renal del ácido amino hipúrico, y puede afectar la excreción renal de hipurato. El ácido valproico puede inducir

hiperamonemia y antagonizar la acción del fármaco. Antibióticos como la penicilina pueden afectar la biodisponibilidad del fármaco al competir con la secreción tubular renal de hipurato.

3.6 Generalidades del Desarrollo Farmacéutico

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

El objetivo del desarrollo farmacéutico es diseñar un producto de calidad y su proceso de fabricación para entregar constantemente el rendimiento previsto del producto. La información y los conocimientos adquiridos en el desarrollo farmacéutico, estudios y la experiencia en la fabricación proporcionan la comprensión científica para apoyar el establecimiento del espacio de diseño. Es importante reconocer que la calidad no puede ser probada en productos; es decir, la calidad debe ser construida en el diseño.

Los cambios en la formulación y proceso de fabricación durante el desarrollo y la gestión del ciclo de vida deben ser considerada como la oportunidad de adquirir nuevos conocimientos y más apoyo en el establecimiento de diseño de espacios.

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

tenga una forma farmacéutica adecuada para los pacientes a quienes se les administre.

La sección de desarrollo Farmacéutico debe describir el conocimiento que establece que el tipo de forma de dosificación seleccionado y la formulación propuesta son adecuados para el uso previsto. Esta sección debe de incluir información suficiente de cada parte para proporcionar una comprensión del desarrollo del medicamento y su proceso de fabricación.

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

Etapas del Desarrollo Farmacéutico

- Revisión bibliográfica
- Perfil del producto
- Pre formulación
- Formulación
- Escalamiento
- Transferencia de tecnología

3.7 Perfil del Producto

El diseño del perfil del producto es multifactorial por lo que para formular un preparado a nivel magistral, ofical o industrial, siendo las dos primeras formas las que competen a estudios de formulaciones en las que se trasforman medicamentos huérfanos a presentaciones farmacéuticas idóneas; se toma en cuenta desde el estudio de las materias primas necesarias para la elaboración

del producto, las operaciones tecno farmacéuticas a seguir, hasta la aplicación del producto; es decir el tipo de producto y el paciente al que está destinado constituye la base de diseño para el desarrollo.

Consideraciones a tomar en cuenta en el diseño del perfil del producto:

- Uso previsto, la vía de administración, sistema de entrega etc.
- Concentración del activo.
- Atributos que afectan el desempeño del producto.
- Criterios de calidad (por ejemplo, pH, sabor, olor, ausencia de partículas extrañas etc.) apropiados para el producto.
- Sistema de cierre del envase

Consideraciones para el diseño de productos

Un instrumento útil para esta fase inicial del producto es la elaboración de un informe de diseño de producto. En el que se debe documentar la evaluación cuidadosa de los siguientes elementos:

- Objetivo del perfil del producto
- Especificación del diseño y los parámetros críticos de calidad.
- Cuestiones técnicas y de evaluación de riesgos
- Evaluación de la seguridad y consideraciones.

3.8 Preformulación.

Se define como el estudio de las propiedades fisicoquímicas y biofarmacéuticas de un principio activo solo o cuando se combina con excipientes, con el objetivo de generar información útil para la formulación en el desarrollo de una forma farmacéutica. Las actividades de preformulación van desde la identificación de

los nuevos agentes activos descubiertos hasta la caracterización de las propiedades físicas necesarias para el diseño de las formas farmacéuticas.

Entre los aspectos previos a tener en cuenta en la etapa de preformulación son las características fisicoquímicas de las materias primas entre ellas están: las propiedades organolépticas, pureza, velocidad de disolución, fluidez, estabilidad, compatibilidad con excipientes. (3)

Los estudios de pre formulación deberían aportar la información necesaria para desarrollar medicamentos seguros, y para ello deberían cubrir los siguientes estudios:

- Características del principio activo.
- Características de la forma de dosificación
- Ensayos de compatibilidad.
- Ensayos de estabilidad.
- Parámetros de formulación y directrices para la producción.
- Datos biofarmacéuticos y farmacocinéticas.
- Condiciones de conservación y acondicionamiento.
- Salud y prevención de accidentes.

En resumen, podríamos decir que el objetivo de la pre-formulación es aportar toda la información necesaria para facilitar el desarrollo de nuevos medicamentos y preparados farmacéuticos eficaces y seguros. (16)

Para obtener esta información se evalúan algunas propiedades de las materias primas utilizadas para el desarrollo del medicamento tales como:

- Solubilidad (insolubilidad)
- Cantidad (soluto solvente)
- Polaridad: Solutos-solvente
- pKa-pH

- Disolución
- Compatibilidad con excipientes

3.9 Desarrollo de la Formulación.

Se debe realizar un resumen describiendo el desarrollo de la formulación, incluyendo la identificación de aquellos atributos que son críticos para la calidad del principio activo en el producto, teniendo en consideración el uso previsto y vía de administración.

La información procedente de diseños experimentales formales puede ser útil en la identificación de crítica o variables que interactúan que podrían ser importantes para garantizar la calidad del producto. El resumen debe destacar la evolución del diseño de la formulación inicial del concepto hasta el diseño final.

Por lo que el desarrollo de la formulación suministra la información básica sobre el principio activo, la fórmula y el impacto de los excipientes sobre el producto.

Generalmente los datos informativos generados en estas actividades son:

- Preformulación, que contiene toda la caracterización física y química de principio activo y los excipientes.
- Formulación, que consiste en los estudios requeridos para que la combinación entre el principio activo, los excipientes y el envase resulte en un producto con las características físicas y químicas requeridas.
- Desarrollo de métodos de análisis específicos.
- Optimización de la formulación. Esta última fase va muy ligada a los resultados que se van obteniendo durante el desarrollo del proceso de elaboración.

El desarrollo de la formulación no puede considerarse completados hasta que todos estos factores considerados básicos hayan sido estudiados. Se puede aceptar que posteriormente se produzca cambios menores en la formulación, siempre que se compruebe que no ejercen efectos adversos sobre las características del producto. (3)

3.9.1 Escalamiento

Comprende las actividades dirigidas a permitir la fabricación de lotes del tamaño adecuado a la comercialización en gran escala del producto. Esta etapa es el paso de lotes a escala piloto a lotes de tamaño real.

Durante esta fase, se trabaja en el escalamiento del proceso, en el desarrollo de especificaciones y métodos para verificar la calidad del producto.

3.9.2 Transferencia de Documentación.

Documentos y registros de preparación

El objetivo de los registros es servir de fuente de información que permita a otro preparador elaborar una preparación idéntica en una fecha futura.

Los registros incluyen la lista de ingredientes, la cantidad utilizada de cada uno y el proceso de la elaboración del preparado magistral.

Registro de formulación.

Es un documento creado para cada preparación magistral, este registro debe indicar el nombre, el contenido y la forma de administración de la preparación magistral, todos los ingredientes y las cantidades empleadas, el equipo necesario para elaborar la preparación cuando corresponda, y las instrucciones de mezclado, estas incluyen la secuencia en que se mezclan los ingredientes, las temperaturas y velocidades de mezclado etc.

3.10 Soluciones farmacéuticas

Esta forma farmacéutica puede prepararse empleando vehículos que resulten aceptables desde el punto de vista farmacéutico y terapéutico. El o los componentes activos pueden disolverse en un solvente acuoso o no acuoso o incorporándolo en una de las fases de un sistema de aceite y agua. Esta forma farmacéutica es útil por diversos motivos y pueden administrarse por distintas vías: uso oral, introducción en las cavidades corporales o aplicación externa.

3.10.1 Formas Líquidas Orales. ⁽¹⁾

Los líquidos de administración oral son normalmente disoluciones, suspensiones o emulsiones que contienen uno o más fármacos en un vehículo apropiado y que están destinadas a ser ingeridas sin diluir o con previa dilución. También pueden prepararse de forma extemporánea antes de su ingestión a partir de polvos o granulados y de un vehículo apropiado.

Atendiendo al sistema fisicoquímico que constituye la formulación y a su destino en el organismo, las preparaciones líquidas orales pueden clasificarse de la siguiente manera:

a) Soluciones orales:

- Destinadas a ser ingeridas

- Soluciones
- Jarabes
- Elixires

- Destinadas a su aplicación tópica a nivel de la cavidad bucal:

- Colutorios
- Soluciones para gargarismos

- Soluciones para enjuagues

b) Suspensiones orales

c) Emulsiones orales

3.10.2 Soluciones Orales Destinadas a Ser Ingeridas

Soluciones

Son formas farmacéuticas que contienen uno o más fármacos disueltos en un líquido y que, por sus componentes o modo de preparación, no están incluidas en otra categoría. Se administran por vía oral y se dosifican por volumen.

Pueden presentarse como soluciones límpidas y transparentes de sabor y olor agradable, o como un producto sólido (polvo o granulado) para disolver extemporáneamente en el vehículo que le acompaña (agua purificada u otro).

3.10.3 Componentes de las soluciones orales.

Los componentes básicos de las soluciones orales son el fármaco o fármacos y el vehículo, que habitualmente es agua purificada. Además, pueden contener sustancias auxiliares como tampones, humectantes, solubilizantes, conservantes, estabilizantes, aromatizantes, edulcorantes y colorantes, que cumplen los siguientes objetivos:

- Conseguir la compatibilidad con el medio fisiológico.
- Facilitar la solubilización del fármaco.
- Mantener la estabilidad física y química de los componentes.
- Prevenir el crecimiento de microorganismos.
- Corregir el olor, sabor y color, para facilitar la ingestión de la solución.

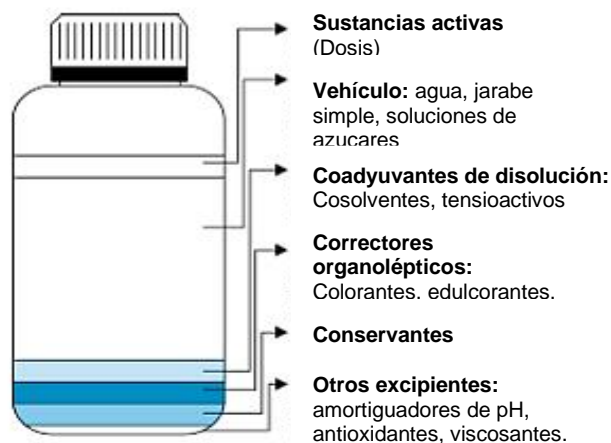


Figura N°2: Componentes que se incluyen en la formulación de soluciones orales.

Entre los componentes de las formulaciones orales se encuentran:

Sustancias Activas o Principios activos.

De este dependerá la función farmacológica del medicamento, la dosis del mismo está determinada por estudios anteriores en los cuales se tiene un rango de uso, apto para la administración a niños de 5 años en adelante.

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

Excipientes

La elección de los excipientes requiere un balance entre la eficiencia en tiempo invertido, costo y en el desempeño esperado en el producto. La importancia de los excipientes está evolucionando desde ser un clásico material inerte, no fabricado exclusivamente para la industria farmacéutica, a tratarse de sustancias

más complejas y diseñadas para satisfacer requisitos específicos de una formulación farmacéutica.

En la actualidad, los nuevos excipientes pueden mejorar el diseño del medicamento o sus propiedades, por ejemplo, su estabilidad o la biodisponibilidad del principio activo.

Vehículo

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

Como vehículo podemos emplear agua sola o con otros vehículos, originando mezclas biocompatibles, como pueden ser el jarabe de sacarosa, el jarabe de sorbitol, etanol, glicerol, propilenglicol o polietilenglicol.

Criterios de Selección del Vehículo. ⁽¹⁶⁾

Para elegir correctamente el vehículo adecuado hay que tener en cuenta:

Polaridad:

Debe ser lo más parecida a la del soluto. Para sustancias hidrófilas se puede utilizar como vehículo agua o disolventes no acuosos pero que sean hidrosolubles o hidromiscibles, y para las sustancias hidrófobas vehículos no polares.

pH

El vehículo debe proporcionar un pH adecuado para garantizar la solubilidad y/o estabilidad del principio activo, pero sin perder de vista la tolerancia fisiológica del preparado.

El pH de una solución es un factor crítico a tener en cuenta para todos aquellos medicamentos que se encuentren en formas líquidas acuosas. El efecto que el pH puede ejercer sobre la solubilidad puede condicionar de manera decisiva la estabilidad de los medicamentos a administrar.

Cada principio activo en solución tiene un rango de pH en el que presenta su máxima estabilidad y fuera de ese rango puede perder actividad, debido a transformaciones físicas o químicas. La combinación con vehículos, excipientes y con otros medicamentos que posean un pH diferente, principalmente cuando los valores son extremos, puede desencadenar efectos no deseados y comprometer la estabilidad de la fórmula.

Coadyuvantes de disolución (cosolventes o codisolventes).

El término “codisolvente” se refiere a un disolvente que actúa sinérgicamente con el agua, incrementando la solubilidad del fármaco (codisolución). Los codisolventes utilizados en la elaboración de formas farmacéuticas deben ser miscibles entre sí y con el agua en todas las proporciones y atóxicos a la concentración utilizada. La elección del codisolvente depende de las características del principio activo y de la vía de administración.

Los codisolventes más comunes para las vías de administración oral y parenteral son el etanol, la glicerina, los polietilenglicoles y el propilenglicol.

Correctores organolépticos. ⁽¹⁶⁾

Edulcorantes

Los edulcorantes son un grupo de excipientes que se añaden a la formulación para proporcionarle un sabor dulce.

Se pueden clasificar según su poder edulcorante en tres grandes grupos:

1. Bajo poder edulcorante, como la sacarosa, la fructosa o el manitol.
2. Poder edulcorante medio y alto, como el ciclamato, el aspartamo o la sacarina.
3. Poder edulcorante muy alto, como la neohesperidina-DH-chalcona o la taumantina.

En esta clasificación, la sacarosa se considera el producto de referencia, con un poder edulcorante de 1.

Los edulcorantes artificiales se pueden usar junto a azúcares y alcoholes para mejorar el grado de edulcoración, o por sí solos en formulaciones destinadas a pacientes que deben restringir su ingestión de azúcar.

La principal desventaja de todos los edulcorantes artificiales reside en su tendencia a conferir un regusto amargo o metálico, por lo que se incluyen azúcares en la formulación para enmascarar este efecto.

Aromatizantes

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

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

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

3.11 Fabricación de soluciones

El único equipo que se necesita para la fabricación a pequeña y gran escala de las soluciones consiste en recipientes de mezclado, en medio de agitación y un sistema de filtración que garantice la transparencia de la solución definitiva. Durante la fabricación se añade simplemente el soluto al disolvente en el recipiente de mezclado, agitando hasta que su disolución es completa. Si el soluto es más soluble a temperaturas elevadas, puede ser útil aplicar calor al recipiente, en particular si la velocidad de disolución es particularmente lenta. Sin embargo se deben tomar precauciones en presencia de materiales volátiles o termolábiles. Por otro lado, el proceso de disolución también se acelera si se reduce el tamaño del material sólido para aumentar su superficie. (3)

Los solutos presentes en concentraciones bajas, en particular los colorantes, suelen disolverse previamente en un pequeño volumen del disolvente y después se añade a la solución a granel. Cuando es posible, se añaden al final del proceso, y después de cualquier proceso de enfriamiento, los materiales volátiles como aromatizantes y perfumes para reducir la pérdida por evaporación.

Evaluación del preparado farmacéutico para la verificación de la calidad.

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

3.11.1 Controles en Proceso

3.11.1.1 Color

Es una sensación que producen los rayos luminosos en los órganos visuales y que es interpretada en el cerebro. Se trata de un fenómeno físico-químico donde cada color depende de la longitud de onda. (3)

3.11.1.2 Sabor

Sensación que producen los alimentos u otras sustancias en el gusto. Dicha impresión está determinada en gran parte por el olfato, más allá de las respuestas del paladar y la lengua a los componentes químicos. (3)

3.11.1.3 Transparencia

Se dice que un material presenta transparencia cuando deja pasar a través de él muy fácilmente la luz. La transparencia es una propiedad óptica de la materia que presenta diferentes grados y propiedades. (3)

3.11.1.4 Ausencia de Partículas Extrañas

Son todos los cuerpos extraños que pueden encontrarse en un fluido o en una forma cosmética en polvo y se considera como elementos impuros. (3)

3.11.1.5 pH

Para propósitos farmacopeicos, se define el pH como el valor dado por un instrumento potenciométrico (medidor de pH) apropiado, adecuadamente normalizado, capaz de reproducir valores de pH de hasta 0.002 unidades de pH que emplea un electrodo indicador sensible a la actividad del ion hidrogeno, el

electrodo de vidrio y un electrodo de referencia apropiado, el instrumento debe ser capaz de detectar el potencial a través del par de electrodos. (3)

3.11.1.6 Densidad

Indicará la cantidad de masa del cuerpo material contenido en un volumen definido de ella. La magnitud de la densidad se define por la ecuación $\rho=m/v$. en donde la masa (m) y el volumen (v) se evalúa. Se debe tener en cuenta que los valores de la densidad de las sustancias con constantes bajo condiciones de presión y temperaturas definidas generalmente se determina a 1 atm de presión y a 25 °C, pequeños cambios en estas constantes pueden modificar el valor de la densidad. (3)

3.12 Envase y Sistema de cierre

La elección y la justificación de la selección del sistema de cierre para el envase del producto comercial deben ser discutidas.

La elección de los materiales para el envase primario debe ser justificada. En la discusión debe describir los estudios realizados para demostrar la integridad del envase y cierre. Una posible interacción entre el producto y el envase o la etiqueta debe ser considerada. En la elección de materiales de envase primario se debe tomar en cuenta algunos elementos como por ejemplo, la elección de materiales, protección contra la humedad y la luz, compatibilidad de los materiales de construcción con la forma de dosificación, y la seguridad de los materiales de construcción. La justificación de los materiales de embalaje secundario debe ser incluida, cuando sea pertinente. Si un dispositivo de dosificación se utiliza (por ejemplo, gotero), 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. (13)

CAPITULO IV
DISEÑO METODOLÓGICO

IV. DISEÑO METODOLÓGICO

4.1 Tipo de estudio.

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

Experimental:

Se realizaron pruebas de solubilidad en función de: pH, temperatura, constante dieléctrica, solventes etc., y ensayos de formulación. Los experimentos se realizaron en base a un diseño metodológico previamente establecido, el cual sugirió la evaluación de las propiedades físicas y químicas del Benzoato de Sodio de forma experimental. El objetivo final de la realización de estos ensayos fue obtener una fórmula que cumplió con los parámetros establecidos en el “perfil del producto”.

Transversal:

Se evaluaron las propiedades fisicoquímicas del Benzoato de sodio en el periodo comprendido entre los meses de marzo a octubre del año 2019, y los ensayos de formulación se realizaron en el periodo comprendido de octubre 2019 a febrero 2020.

Prospectivo:

Debido a que quedara documentada la elaboración de benzoato de sodio en gotas orales en una fórmula maestra para su transferencia a la farmacia del hospital de niños Benjamín Bloom, dicha información pueda ser utilizada en futuras investigaciones.

4.2 Investigación Bibliográfica.

La investigación se fundamentó en la recolección de información literaria relacionada con la formula desarrollada, la cual es el benzoato de sodio en gotas para el tratamiento de la hiperamonemia en pacientes neonatos y lactantes, la documentación adecuada ayudó a establecer el perfil de producto a elaborar y su respectiva pre-formulación, además de las propiedades fisicoquímicas de las materias primas utilizadas.

Para la realización del presente trabajo se tomó en cuenta algunas fuentes de información (Libros digitales, artículos científicos, reglamentos técnicos, farmacopeas etc.); en las siguientes bibliotecas:

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

4.3 Investigación de campo.

Universo y muestra: Ensayos de posibles formulaciones de gotas de Benzoato de Sodio.

4.4 Parte experimental, material, equipo, reactivos.

La parte experimental se llevó a cabo en las instalaciones del laboratorio de la cátedra de Farmacoquímica y Farmacotecnia de la Facultad de Química y Farmacia, Universidad de El Salvador.

4.4.1 Perfil del producto.

4.4.1.1 Determinación de la dosis de benzoato de sodio.

El benzoato de sodio se emplea en el tratamiento de la hiperamonemia, este compuesto se administra al paciente en dosis habitual de 250-300 mg/kg/día; la frecuencia de administración es cada 6 horas por lo que al día son administradas un total de 4 dosis, esto depende de la severidad con que se presente la enfermedad, así como el peso y la edad del paciente, por tratarse de niños a quienes va dirigido el producto debe tenerse un sumo cuidado al seleccionar la dosis.

Para seleccionar la dosis pediátrica del benzoato de sodio se dosifico por edad, por lo tanto, se dividió el rango de edad preestablecidos de 0 a 2 años en subcategorías, dicha división se realizó con el objetivo de buscar los pesos de acuerdo a la edad, de niños y niñas según las gráficas de evaluación nutricional de la organización mundial de la salud (OMS), realizando los cálculos correspondientes para la determinación de la dosis. (Ver Tabla N° 4).

El volumen para cada dosis fue de 1 mL, es decir que la dosis establecida estaba contenida en cada mL de las gotas; ya que es una forma farmacéutica líquida de uso pediátrico se recomendó que el volumen de dosificación fuera bajo para facilitar la administración de dicho medicamento., luego se estableció la posología de administración de las gotas de benzoato de sodio para cada niño y niña según su edad.

4.4.2 Preformulación.

La pre-formulación se realizó en dos etapas, en la primera de ellas se realizó una investigación literaria en diversas fuentes de investigación de las propiedades físicas y químicas del benzoato de sodio como descripción, solubilidad, pH,

compatibilidades e incompatibilidades entre otras. La información literaria consultada estableció la base para la realización de la pre-formulación de forma experimental, siendo dicha información de suma ayuda para la ejecución de los experimentos de pre-formulación.

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

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

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

4.4.2.2 Determinación de la descripción del polvo (apariencia).

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

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

4. Documentar resultados.

4.4.2.3 Determinación de solubilidad en términos descriptivos (cantidad de disolvente).

Procedimiento de determinación de solubilidad en términos descriptivos

1. Pesar aproximadamente 0.1 g de benzoato de sodio a evaluar.
2. Trasladar a un tubo de ensayo (tubo ancho con capacidad preferente de aproximadamente 50 mL).
3. Adicionar al tubo suficiente disolvente hasta completar cada una de las siguientes cantidades (ver tabla N°1)
 - a. Primero alcanzar un volumen de 0.1 mL y continuar con el paso 4.

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

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

Los solventes a utilizar para la determinación de la solubilidad en términos descriptivos son: Agua purificada, propilenglicol, sorbitol 70% (m/v), glicerina.

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

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

5. Agitar aproximadamente durante 1 min. (Utilizar: agitador de vidrio)

Observar si el polvo se ha solubilizado en el disolvente.

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

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

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

8. Documentar los datos y resultados.

Tabla N° 2. Tabla de solubilidades en términos descriptivos. (22)

Términos descriptivos	Partes aproximados de disolvente por una parte de sustancia
Muy soluble	Menos de 1 parte
Fácilmente (libremente) soluble	De 1 10 partes
Soluble	De 10 y 30 partes
Bastante (moderadamente) soluble	De 30 y 100 partes
Poco (ligeramente) soluble	De 100 y 1000 partes
Muy poco (muy ligeramente soluble)	De 1000 a 10000 partes
Prácticamente insoluble	Más de 10000 partes

4.4.2.4 Determinación de solubilidad (cantidad de soluto) según constante dieléctrica.

Procedimiento de la determinación de solubilidad según constante dieléctrica

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

4.4.2.5 Determinación del perfil de solubilidad vs pH del disolvente.

- Procedimiento de la determinación de Perfil de Solubilidad vs pH del disolvente.

1. Pesar una cantidad de 100 mg y 1 g de Benzoato de sodio, realizando 2 determinaciones del perfil de solubilidad de la sustancia vs pH del solvente.
2. Trasladar la cantidad de benzoato de sodio a un tubo de ensayo (tubo preferentemente ancho con capacidad aproximada de 50 ml).
3. Adicionar el disolvente al tubo de ensayo (utilizar pipeta de Mohr). Los disolventes Utilizados fueron los siguientes Ácido Clorhídrico (HCL), Trietanolamina (TEA) e Hidróxido de Sodio (NaOH).
4. Agitar aproximadamente durante 1 min. (Utilizar agitador de vidrio)

5. Transcurrido el tiempo observar si el polvo se ha solubilizado en el disolvente.
6. Si el polvo no se ha incorporado, proceder a agitar aproximadamente durante 2 min.
- 7) Documentar los datos y resultados.

4.4.2.6 Efecto del parámetro de proceso “temperatura” en la velocidad de disolución.

Procedimiento de influencia de temperatura en la velocidad de disolución.

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

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

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

4.4.3 Formulación.

Disponibilidad de recursos.

La disponibilidad de recursos es uno de los pasos más importantes a la hora de formular, pues se quiere que las materias primas (principio activo y excipientes) que se utilizan cumplan con las características necesarias para elaborar el preparado farmacéutico, es decir, que las materias primas estén siempre disponibles y que sus fabricantes de preferencia sea el mismo para que las propiedades no varíen de producción a producción puesto que esto condiciona la calidad del preparado final.

Se detallan algunas materias primas de acuerdo con la función del componente que puedan estar dentro de la formulación de las Gotas de Benzoato de Sodio (Ver tabla N°3).

Tabla N° 3. Formulación General de las gotas orales medicamentosas.

N°	Componente	Materia Prima
1	Principio Activo	Benzoato de Sodio
2	Edulcorante	Sacarina Sódica, Aspartame
3	Correctivo de Sabor	Manzana, Sandía, Piña, Fresa
4	Correctivo de Olor	A elección de acuerdo con el correctivo de sabor
5	Vehículo	Agua purificada

4.4.3.1 Metodología para la formulación de la solución oral (gotas medicamentosas).

Esta etapa se realizó en tres partes, en la primera de ellas se realizaron una serie de formulaciones que se centraron en lograr las características organolépticas y

fisicoquímicas propias de la forma farmacéutica gotas, también se evaluaron los parámetros de desempeño y fisicoquímicos, a fin de seleccionar la fórmula que más se acercara al perfil del producto. Una vez seleccionada la fórmula se procedió a realizar la estandarización y en la última parte de la formulación se realizó escalamiento de la fórmula seleccionada a fin de obtener un lote piloto.

4.4.4 Ensayos de formulación.

Para llevar a cabo los ensayos se tomaron en cuenta los datos obtenidos en la etapa del perfil de producto en cuanto a la dosificación y también se incluyeron los resultados obtenidos en la etapa de pre-formulación.

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

Los ensayos de formulación se realizaron mediante un diseño semi-matricial, en el cual se abordó el cumplimiento de las diferentes características necesarias para la obtención de gotas medicamentosas, como el sabor, olor, color, transparencia y translucidez del preparado, que fueron de gran importancia durante la realización de los ensayos; para ello se adicionaron diferentes materias primas que ayudaron a lograr cada una de las características en todas sus dimensiones. Además, se realizó la evaluación de los parámetros de desempeño a cada una de las formulaciones ensayadas y posteriormente se compararon todos los ensayos a fin de seleccionar la fórmula que más se acoplara al diseño del “perfil del producto” preestablecido.

4.4.4.1 Propiedades de desempeño Fisicoquímicas de la formulación.

Apariencia.**- Brillo**

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

Procedimiento para la determinación de brillo.

1. Colocar una porción de granel de las gotas de benzoato de sodio, aproximadamente entre 10 a 30 mL en un beaker de capacidad de 50 mL.
2. Mediante observación visual, en un lugar con iluminado, determinar las características organolépticas del granel.

- Olor y Sabor.

El sabor es uno de los puntos críticos en la formulación, para su evaluación se tomó en cuenta la tolerabilidad en cuanto a ser amargo y salino, y debe producir sensación agradable durante y después de su administración, de este atributo depende la aceptación de los pacientes pediátricos; la esencia seleccionada debe de enmascarar en la medida de lo posible el sabor del benzoato de sodio.

- Traslucidez

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

Procedimiento para la determinación de translucidez

1. Seleccionar un tamaño de muestra adecuado del granel aproximadamente entre 10 a 30 mL
2. Verter el contenido en un Beaker de capacidad de 50 mL observar transversalmente a la luz natural y a través de las paredes del contenedor.

3. El granel de las gotas de benzoato de sodio debe observarse límpido, transparente, y sin turbidez.

- Partículas extrañas.

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

Procedimiento para la determinación de partículas extrañas.

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

Atributos fisicoquímicos

Potencial de hidrogeno (pH).

La determinación de pH de las gotas de benzoato de sodio se debe realizar a través del uso de cintas de papel pH.

Procedimiento para la determinación del pH, mediante cintas de papel pH.

1. Colocar aproximadamente entre 10 y 30 mL de granel de gotas de benzoato de sodio en un Beaker de 50 mL, la muestra debe estar a temperatura ambiente (entre 25 y 35°C).

2. Sumergir la cinta de papel pH dentro del Beaker que contiene el granel, el papel no debe estar totalmente sumergido, solamente la porción que marca la variación de color.
3. Mantener la cinta dentro del Beaker por unos segundos y retirarla luego.
4. Observar el cambio de color y compararlo con la escala de pH que aparece en el empaque de las cintas de papel pH.
5. Documentar el valor obtenido.

Densidad.

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

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

1. Lavar y secar cuidadosamente un picnómetro o balón volumétrico.
2. Pesar el picnómetro o balón volumétrico vacío, anotar el peso.
3. Llenar completamente el picnómetro con agua utilizando una jeringa o pipeta y en seguida colocar el tapón. Al colocarlo, parte del líquido se derramará y por lo tanto deberá secarse con un trozo de papel. Si queda líquido en las paredes externas provocara error en la medición.
4. Si se utiliza un balón volumétrico, este debe llenarse con agua hasta la línea de aforo, si el balón esta mojado por la parte externa, secarlo con un trozo de papel.

5. Pesar el picnómetro o el balón volumétrico con el agua y anotar el peso.
6. Vaciar completamente el picnómetro o balón volumétrico y llenarlo con el granel de jarabe de benzoato de sodio.
7. De nuevo tapar el picnómetro o el balón volumétrico y limpiarlo cuidadosamente en la parte externa con papel para evitar error en la medición.
8. Pesar el picnómetro o balón volumétrico conteniendo el granel de gotas de benzoato de sodio y anotar el peso.

Determinar la densidad del granel :

$$\textit{Densidad} = \textit{Masa} / \textit{Volumen}$$

Las unidades de medida son: g/mL

4.4.4.2 Selección de la fórmula idónea.

El criterio de selección de la fórmula idónea fue en base al cumplimiento de los atributos asignados en el “Perfil del producto”, entendido que debió cumplir los atributos críticos de calidad asignados, es decir, que la fórmula idónea debió acercarse lo más posible a los atributos asignados en el "perfil del producto", y cumplir con los atributos críticos de calidad de la formulación como lo son aspectos organolépticos, como sabor, olor, aceptabilidad y transparencia además de los atributos físicos como pH y densidad.

Para realizar la selección, fue necesario hacer una comparación de todas las formulaciones ensayadas en la etapa de formulación y los atributos de calidad de cada una de ellas.

4.4.4.3 Estandarización en peso.

Una vez seleccionada la fórmula que más se acercó al perfil del producto preestablecido, se procedió a realizar la estandarización de la fórmula seleccionada esto es de gran importancia cuando se va a realizar un escalamiento, ya que aquí es donde se determinó la cantidad en masa de agua purificada necesaria para elaborar exactamente 100 mL de la formulación en proceso, lo cual sirvió como base para obtener la cantidad en peso a utilizar en la escala piloto, pues en contenedores o tanques no es posible escalar, solamente se realiza el paso de aforo a pequeña escala por lo cual es muy importante.

Proceso general de estandarización de la fórmula seleccionada.

1. Tarar el tanque de trabajo (Balón volumétrico de capacidad de 100mL)
Documentar el peso.
2. Pesar cada una de las materias primas solidas como líquidas en una balanza semi-analítica.
3. Adicionar todas las materias primas al tanque de trabajo utilizando para ello un embudo.
4. Agregar una fracción de agua purificada.
5. Agitar toda la mezcla contenida en el tanque de trabajo hasta completa disolución.
6. Adicionar agua purificada hasta llegar a la línea de aforo.
7. Pesar el tanque de trabajo con la solución y documentar cantidad real total utilizada de agua purificada.
8. Realizar la suma de todos los componentes de la fórmula y obtener el rendimiento real.

4.4.4.4 Proceso de manufactura.

Se desarrolló un proceso general de fabricación, que fue útil al momento de realizar la producción a pequeña escala o ensayos, luego se incrementó proporcionalmente la cantidad a fabricar de las gotas utilizando la fórmula seleccionada; a este paso se le conoce como "escalamiento" y sirvió para verificar si el proceso de fabricación y la fórmula seleccionada poseían reproducibilidad al aumentar la cantidad de lote a fabricar.

4.4.5 Realización de Lotes Piloto

Procedimiento general para el proceso de fabricación de Gotas de Benzoato de Sodio a pequeña escala.

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

1. Calibrar el tanque de trabajo (beaker de 250 mL), a la capacidad de 100mL con agua purificada medidos con probeta y marcar la línea de aforo.
2. Tarar el tanque de trabajo y documentar su peso.
3. Pesar cada una de las materias primas líquidas como las sólidas.
4. Adicionar en el tanque de trabajo una porción de agua purificada lo suficiente para disolver las materias primas sólidas (Principio activo y edulcorante).
5. Calentar el agua a temperatura de 50 °C para facilitar la disolución de las materias primas sólidas.

6. Una vez alcanzada la temperatura incorporar al tanque las materias primas solidas tomando en cuenta los siguientes criterios:
 - Adicionar las materias primas al tanque de fabricación de acuerdo a su solubilidad, comenzando con la materia prima de menor solubilidad a la de mayor solubilidad.
 - De acuerdo con la cantidad de materia prima, se adiciona primero aquella materia prima que este en mayor proporción con respecto a los demás componentes de la formulación.
7. Adicionar correctores organolépticos (Saborizante).
8. Ajustar a volumen, llevándolo a la línea de aforo trazada en la calibración. Obtener dato real de agua purificada utilizada.
9. Sumar la masa de todos los componentes del granel.
10. Realizar control de rendimiento pesando el granel. Obtener rendimiento real.
11. Determinar porcentaje de rendimiento en peso previo a filtrar el granel.
12. Filtrar granel y recibir en un "Tanque de Almacenamiento".
13. Pesar el granel filtrado y obtener el rendimiento del granel después de filtrar).
14. Realizar pruebas de desempeño y fisicoquímicas al producto en granel obtenido.

4.4.5.1 Escalamiento.

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

4.4.5.2 Empaque primario.

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

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

4.4.5.3 Etiquetado

El etiquetado o rotulado no debe desaparecer bajo condiciones de manipulación normales, ser fácilmente legible a simple vista y estar redactado en idioma español. Las etiquetas podrán ser de papel o de cualquier otro material que pueda ser adherido a los envases o bien de impresión permanente sobre los mismos; siempre y cuando este proceso de impresión no altere la integridad del envase sobre el cual se realiza dicha impresión. La información mínima que debe llevar el etiquetado del envase o empaque primario del producto es la siguiente:

- a) Denominación del medicamento

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

4.4.5.4 Documentación de transferencia.

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

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

elaborados con la información recabada durante el desarrollo de las gotas de benzoato de sodio.

Los documentos que se incluyeron en la transferencia de documentación son los siguientes:

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

Fórmula cuali-cuantitativa.

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

De manera general la formula cuali-cuantitativa se puede expresar de la siguiente manera:

Cada "X" mL de gotas contiene:

Componente	Cantidad
Principio activo.....	yyy mg
Excipientes c.s.p.....	X mL

La fórmula cuali-cuantitativa se seleccionó después de hacer una comparación de todos los ensayos realizados, y se eligió aquella formula

que se acercó más al perfil del producto" establecido inicialmente. (Ver Tabla N° 33).

Listado de materiales y equipos.

Se refiere a los materiales y equipos utilizados durante el proceso de fabricación de las gotas de Benzoato de Sodio, dentro del listado se incluyeron las capacidades o rangos de cada uno de los materiales a utilizar, así como de los equipos. (Ver Tabla N° 34).

Lista maestra de materias primas.

La lista contiene el total de las materias primas a utilizar según el tamaño del lote piloto a producir, es decir, las cantidades de cada uno de los componentes utilizados para la fabricación de una determinada cantidad de Gotas de Benzoato de Sodio, así mismo se incluyó el porcentaje masa sobre volumen (% m/v) de cada uno de los componentes de la fórmula seleccionada para la fabricación de las gotas de benzoato de sodio. (Ver tabla N° 35).

Proceso de manufactura.

En este documento se describió y registró el proceso de fabricación de las gotas de Benzoato de Sodio, se describieron cada una de las etapas involucradas en la elaboración de las gotas y los puntos críticos del mismo, tales como orden de adición de las materias primas, temperaturas, velocidad y tiempo de mezclado. Todas estas precauciones deben estar descritas en el proceso, ya que de esto depende la reproducibilidad de los atributos de las gotas en futuras fabricaciones. Además también se incluyeron los atributos de desempeño y fisicoquímicos evaluados en la formulación a pequeña escala o a nivel de ensayo.

El proceso de fabricación de las Gotas de Benzoato de Sodio servirá de guía para que en fechas futuras otro preparador pueda elaborar el producto bajo las mismas condiciones.

CAPITULO V
RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

5.1 Etapas de la formulación

Una vez realizada la investigación bibliográfica, teniendo ya establecido el fundamento teórico se dio inicio al método experimental que conllevó varios procesos, el primero de ellos fue diseñar un perfil del producto idóneo o conjunto de atributos propios de la Forma Farmacéutica Gotas Orales, la segunda etapa fue la pre-formulación y finalmente se procedió a la elaboración de los ensayos de formulación hasta la selección de la fórmula cuali-cuantitativa más idónea que cumpliera con los atributos de diseño establecidos en la etapa de Perfil de Producto.

Un paso bastante importante en la etapa de Perfil de Diseño, fue el establecimiento de la dosis de benzoato de sodio para tenerlo posteriormente en cuenta en la etapa de formulación.

A continuación, se detallan los resultados obtenidos en las etapas antes mencionadas.

5.1.1 Diseño del Perfil del Producto.

Como primera etapa para la formulación magistral de Gotas Orales de benzoato de sodio se estableció el “perfil del producto” sobre la base del uso al que va dirigido dicho producto, que en el presente caso, las gotas de benzoato de sodio van dirigidas para niños que padecen de la enfermedad de hiperamonemia como alternativa al tratamiento ya establecido, que actualmente consiste en administrar a los pacientes unos sobres que contienen el principio activo (benzoato sodio) en forma de polvo el cual se disuelve en agua y de esta manera

es administrado, presentando como desventaja principal un sabor poco agradable al paladar.

Para establecer el “perfil del producto” se tomaron en cuenta las características que se deseaban obtener en el producto final, las cuales lo conviertan en eficaz y seguro para los niños a quienes se les administre el medicamento. Teniendo en cuenta las características propias de la forma farmacéutica; se asignaron atributos medibles, seleccionados sobre la base del uso al cual se le destina (acción farmacológica), forma farmacéutica, indicaciones, vía de administración, dosis y concentración del principio activo, además de los atributos fisicoquímicos de desempeño (pH, apariencia, densidad, sabor, olor), y empaque primario. (Ver tabla N° 4).

Tabla N°4. Atributos requeridos en las gotas de Benzoato de Sodio, “PERFIL DEL PRODUCTO”.

Nombre del producto: GOTAS ORALES DE BENZOATO DE SODIO		
Forma farmacéutica: Gotas Orales	Vía de administración: Oral	Concentración de la dosis: 300 mg/mL
Indicaciones: Indicado para el tratamiento de la hiperamonemia infantil.		Tipo de usuario: Niños de 0 a 2 años
Forma de dosificación: Dosis habitual: Niños de 0 a 2 años: 0.4 mL a 1.5 mL cada 6 horas Dosis en situaciones agudas: Niños de 0 a 2 años: 0.8 mL a 2.9 mL cada 6 horas		Empaque primario: Frasco de vidrio ámbar de 30 mL con tapa blanca de rosca, y gotero plástico dosificador. *

Tabla N°4. (Continuación)			
Criterios de calidad del producto farmacéutico			
Características fisicoquímicas y de desempeño	Atributo	Unidad en Sistema Internacional de Medidas	Dato esperado (Limite de aceptación)
Apariencia	Color	---	Levemente amarillo
	Olor	---	Característico a la esencia seleccionada.
	Sabor	---	Agradable al paladar, NO picante.
	Brillo	---	Brillante
	Transparencia	---	Traslucido
	Partículas extrañas	---	Ausencia de partículas extrañas
	Densidad	g/cm³	A documentar **
	pH	---	6.5 – 7.5

* La capacidad del frasco y la forma de dosificación mediante gotero fue seleccionada en base al usuario al que va destinado, que en este caso son pacientes pediátricos de 0 a 2 años, ya que facilita la dosificación y la administración en el paciente, también se evitan los derrames.

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

5.1.2 Determinación de la dosis de Benzoato de Sodio.

Se determinó y estableció la dosis de benzoato de sodio para el grupo de pacientes al cual van destinadas las gotas y la cual se utilizará en los ensayos de formulación. El cálculo de la dosis se realizó de la siguiente manera:

Inicialmente se definió la dosis según la revisión bibliográfica, en el caso de los neonatos la dosis según bibliografía es de 50-150 mg/Kg 3-4 veces al día, se puede llegar en casos agudos a dosis de 250-300 mg/kg/dosis cada 6-8 horas. (14)

La administración de la dosis es cada 6 horas; por lo que, al día al paciente se le administra un total de 4 dosis. Se tomó como referencia la dosis para casos agudos que es de 300 mg/kg/día. Ya establecido el intervalo de administración y la cantidad de la dosis se procedió a obtener los pesos del grupo etario comprendido entre los 0 meses y los 2 años. Para ello se tomaron como base los gráficos de evaluación nutricional de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del año 2012.

En la tabla N° 5, se detallan los pesos representativos de los niños y niñas de acuerdo con la edad y peso según la información obtenida de los gráficos de evaluación nutricional de la OMS. Luego se realizó un promedio total entre los pesos de niños y niñas.

Tabla N°5. Peso promedio de niños y niñas de 0 meses a 2 años de edad, según evaluación nutricional de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Edad (Meses)	Peso promedio niños (Kg)	Peso promedio niñas (Kg)	Peso promedio (Kg)
0	3.5	3.0	3.25
1	4.5	4.0	4.25
2	5.5	5.0	5.25
3	6.5	6.0	6.25
6	8.0	7.5	7.75
9	9.0	8.0	8.50
12	9.5	9.0	9.25
18	11.0	10.0	10.50
24	12.0	11.5	11.75

La dosis de benzoato de sodio en mg/día y la cantidad de principio activo por dosis (mg), según las edades y los pesos promedios de los niños y niñas se obtuvieron tomando como base la dosis de 300 mg por cada Kg de peso, esta cantidad representa la dosis para los casos agudos (ver Tabla N°.6)

Tabla N°6. Cálculos para la determinación de dosis de benzoato de sodio según peso promedio y edad de niños entre 0 meses y 2 años (Dosis 300 mg/Kg/día).

Edad (Meses)	Peso medio (Kg)	Dosis por peso (mg/día)	Cantidad de principio activo por dosis (mg)
0	3.25	975	243.75
1	4.25	1275	318.75
2	5.25	1575	393.75
3	6.25	1875	468.75
6	7.75	2325	581.25
9	8.50	2550	637.50
12	9.25	2775	693.75
18	10.50	3150	787.50
24	11.75	3525	881.25

El volumen de las gotas que será administrado por cada dosis según la edad y el peso de cada niño y niña se determinó considerando que la solución se encuentra a un porcentaje del 30% (m/v) (ver Tabla N°7).

El volumen establecido para cada dosis fue de 1 mL, es decir que la dosis calculada estaba contenida en cada 1 mL de la solución. Al ser un medicamento destinado para pacientes pediátricos se prefirió que el volumen a administrar fuera bajo y que pudiera ser administrado a los niños de las edades de 0 meses a 2 años, en la que la variante fuera únicamente el volumen de solución administrada al paciente; estableciéndose una dosis de 300 mg/1mL. Se realizó la siguiente relación para determinar el porcentaje m/v de Benzoato de Sodio en la fórmula:

Cálculo:

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

$$\% \left(\frac{m}{v} \right) = 0.3 \text{ g} \times \frac{100 \%}{1 \text{ mL}}$$

$$\% \left(\frac{m}{v} \right) = 30\%$$

Según este resultado se indica que el benzoato de sodio estaría a un porcentaje del 30% m/v en la formulación de las gotas.

Tabla N° 7. Volumen de gotas de benzoato de sodio a ser administrado según edad y peso de cada niño y niña, si la solución se encuentra a un porcentaje del 30% (m/v), a fin de obtener una dosificación de 300 mg/Kg/día.

Edad (meses)	Cantidad de principio activo por dosis (mg)	Volumen estimado a administrar si la concentración de las gotas es del 30% (m/v) (mL)
0	243.75	0.80
1	318.75	1.06
2	393.75	1.30
3	468.75	1.56
6	581.25	1.94
9	637.50	2.13
12	693.75	2.31
18	787.50	2.63
24	881.25	2.94

El volumen de administración habitual de las gotas de benzoato de sodio se indica en la Tabla N°8, el volumen a administrar según edad y peso del paciente fueron tomados de los resultados obtenidos en la Tabla N°7. La cantidad de dosis para situaciones habituales debe ser la mitad del volumen.

Cada 1 mL de Gotas Orales de Benzoato de Sodio contiene:

- Benzoato de Sodio.....300 mg
- Excipientes C.S.P.....1 mL

Tabla N°8. Posología de administración habitual y para situaciones agudas de las gotas de benzoato de sodio para el grupo pediátrico comprendido entre los 0 meses y 2 años. (17).

Edad (Meses)	Dosis Habitual (mL)	Dosis para situaciones agudas (mL)	Frecuencia de dosificación
0	0.4 mL	0.8 mL	Cada 6 horas
1	0.5 mL	1.0 mL	
2	0.7 mL	1.4 mL	
3	0.8 mL	1.6 mL	
6	1.0 mL	2.0 mL	
7-12	1.2 mL	2.4 mL	
13-18	1.3 mL	2.6 mL	
19-24	1.5 mL	3.0 mL	

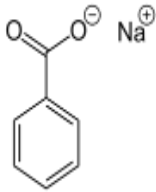
5.2 Preformulación.

La recopilación de la información se realizó de manera bibliográfica y experimental; la parte bibliográfica tuvo interés para tener un acercamiento a la formula final desarrollada, en donde los datos investigados fueron las propiedades fisicoquímicas de los excipientes y principio activo a utilizar, esta información fue la base o herramienta para establecer de manera experimental la formulación de las gotas.

Preformulación. Etapa de Investigación Bibliográfica.

Las propiedades fisicoquímicas investigadas bibliográficamente fueron: descripción y apariencia del principio activo, solubilidad, requisito dieléctrico, pH, densidad, compatibilidad e incompatibilidades. Esto permitió elegir los componentes más adecuados para la formulación. Para la formulación de las gotas de Benzoato de sodio se tomaron en cuenta diferentes grupos de excipientes, entre los que se mencionan disolventes, edulcorantes, saborizantes etc. Las propiedades fisicoquímicas de los diversos excipientes utilizados se obtuvieron literariamente y se presentan a continuación.

Tabla N°9. Propiedades fisicoquímicas del Benzoato de Sodio.

COMPONENTE	MATERIA PRIMA	DESCRIPCIÓN	Molécula (estructura)	Solubilidad			pH en solución	PKA	Rango de pH de Eficacia / Estabilidad					
				Agua	Glicerina	Etanol								
PRINCIPIO ACTIVO	Benzoato de sodio	Polvo blanco granular o cristalino. Ligeramente higroscópico. Es inodoro, o con un ligero olor a benzoína y tiene un sabor desagradable dulce y salino		Fácilmente soluble en agua, 1g en 1.8 ml agua y en 1.4 ml agua a 100° C	Soluble en glicerina 1 en 10 partes	(95%) 1 en 75 partes. (90%) 1 en 50 partes	pH= 8.0 en solución acuosa saturada a 25°C	4.08	Es inactivo como preservante por encima de aproximadamente pH=5					
										INCOMPATIBILIDAD / COMPATIBILIDAD			Densidad Real (ρ)	OTRAS PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS
										Incompatible con compuestos de amonio cuaternarios, gelatina, sales de hierro, sales de calcio, y sales de metales pesados, incluyendo plata, plomo y mercurio. La actividad preservativa puede verse reducida por interacción con caolín o surfactantes no iónicos			1.497-1.527 g/cm ³	Punto de inflamación: >100°C

La solubilidad del propilenglicol y sorbitol no se encontraron en monografías por lo cual fueron determinados a nivel de laboratorio.

Tabla N°10. Propiedades Físicoquímicas de la Sacarina Sódica.

COMPONENTE	MATERIA PRIMA	DESCRIPCIÓN	SOLUBILIDAD			PODER EDULCORANTE	H EN SOLUCIÓN	INCOMPATIBILIDAD	RANGO DE USO LITERARIO (%)
			Agua	Propilenglicol	Etanol				
EDULCORANTE	Sacarina Sódica	Polvo cristalino blanco o cristales incoloros, eflorescentes al aire seco, inodoro con un intenso sabor dulce al principio y metálico después.	1 g en 1.2 partes	1 g en 3.5 partes	1 g en 102 partes ; 1 g en 50 partes (etanol 95%)	Se trata de un agente edulcorante intenso aproximadamente unas 300 veces más dulce que la sacarosa.	6.6 en solución acuosa al 10%	Sus soluciones precipitan por las sales minerales	0.075-0.6 en soluciones orales

Tabla N°11. Propiedades Fisicoquímicas del agua purificada.

COMPONENTE	MATERIA PRIMA	DESCRIPCIÓN	SOLUBILIDAD			CONSTANTE DIELECTRICA	pH	Densidad Real (ρ)	INCOMPATIBILIDAD
			Glicerina	Propilenglicol	Etanol				
VEHÍCULO	Agua purificada	Líquido traslúcido, límpido, incoloro, inodoro e insaboro	Glicerina	Propilenglicol	Etanol	78.54	5-7	0.99-1.002 g/cm^3	Reacciona con drogas e ingredientes que son susceptibles a hidrolisis a temperatura ambiente y temperaturas elevadas.
			miscible	miscible	miscible				

Tabla N°12. Propiedades Fisicoquímicas del Saborizante de Sandía.

COMPONENTE	MATERIA PRIMA	DESCRIPCIÓN	SOLUBILIDAD	
			Agua	Etanol
Correctivo de Sabor	Saborizante de Sandía	Líquido de color incoloro o levemente amarillo, con olor y sabor característico a sandía.	Soluble en Agua	Soluble en Etanol

Preformulación. Etapa Experimental.

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

El desarrollo de esta etapa experimental se realizó mediante varios procedimientos de análisis previamente establecidos, los que ayudaron a determinar las propiedades fisicoquímicas del benzoato de sodio, los datos obtenidos en esta etapa son de gran relevancia y fueron incluidos al momento de formular las gotas de Benzoato de Sodio.

Apariencia de la sustancia en términos macroscópicos

Para la realización de esta prueba, se colocó en un vidrio reloj una pequeña cantidad del Benzoato de sodio, utilizando una espátula se distribuyó el polvo uniformemente para poder observar a simple vista la apariencia de la sustancia. Luego de esto se realizó la descripción del polvo.

Resultados de la apariencia de la sustancia.

El benzoato de sodio se describe como un polvo blanco cristalino, granulado, ligeramente higroscópico, inodoro y con un sabor desagradable, amargo y salino. Al realizar la comparación entre la descripción del benzoato de sodio proporcionado por el fabricante, con la proporcionada por la investigación bibliográfica en las monografías se puede afirmar que los resultados obtenidos en esta prueba experimental concuerdan con los establecidos por el fabricante.

La apariencia macroscópica o descripción del Benzoato de sodio establece las características organolépticas que definen la sustancia, es muy importante ya que nos brinda información muy útil para la formulación de las gotas orales.

Mediante esto se pudo confirmar la característica principal que dificulta el uso en preparados de administración oral, la cual es su sabor amargo, por lo que el objetivo principal de la formulación es enmascararlo o hacerlo aceptable al paladar.

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

En la determinación de la solubilidad en términos descriptivos los disolventes utilizados fueron los siguientes: agua purificada, sorbitol 70% m/v, glicerina, propilenglicol y etanol. Para ello se colocó la cantidad de 0.1g de benzoato de sodio, que es una muestra representativa para determinación de solubilidad a nivel de tubo de ensayo, luego este dato puede ser extrapolado a la cantidad deseada, la cantidad de disolvente en la cual el benzoato de sodio es soluble se determinó por adiciones sucesivas de 0.1 mL de disolvente agitando de 1 a 2 minutos hasta obtener la completa solubilidad (Ver Tabla N°1) en el caso del propilenglicol y etanol, se continuo adicionando disolvente de 5 mL en 5 mL con ayuda de una pipeta Mohr de capacidad de 5 mL , hasta observar la solubilización total de la cantidad de benzoato de sodio colocada.

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

Los disolventes utilizados fueron seleccionados por ser de uso farmacéutico generalizado en preparados de administración oral.

Tabla N°13. Resultados obtenidos de cantidad de disolvente necesario para solubilizar 0.1 g de benzoato de sodio.

Datos de Cantidad de Disolvente de Formulación					
Disolventes	Agua Purificada	Sorbitol 70% (m/v)	Glicerina	Propilenglicol	Etanol
Constante dieléctrica (20 °C)	80	60	46	32	24
Peso de Materia Prima (g)	0.1 g	0.1 g	0.1 g	0.1 g	0.1 g
Cantidad total Disolvente (ml)	0.18 mL	0.6 mL	12 mL	25 mL	50 mL
Solubilidad Descriptiva	Fácilmente soluble	Fácilmente soluble	Poco Soluble	Poco Soluble	Poco soluble

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

Según los resultados obtenidos se observa que el benzoato de sodio tiene un alto requisito dieléctrico ya que es muy soluble en agua, el cual es uno de los disolventes con la constante dieléctrica más elevada, por lo que queda de manifiesto al observar la solubilidad en etanol que es donde presenta una menor solubilidad al tener una constante dieléctrica baja.

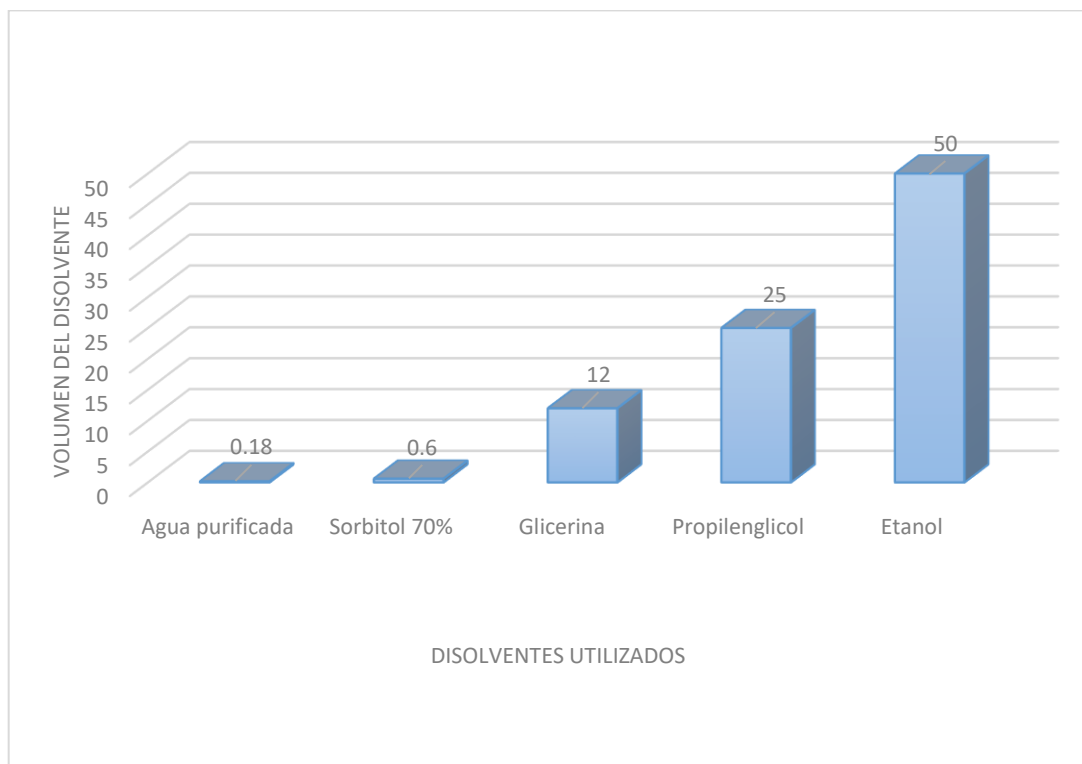


Figura N° 3: Solubilidad del benzoato de sodio según cantidad de disolvente.

En la gráfica se observa que los resultados experimentales obtenidos se acercan a los datos literarios según las monografías consultadas (Ver tabla N°9). Se puede observar que la solubilidad del benzoato de sodio disminuye en los diferentes disolventes esto se relaciona con la constante dieléctrica del disolvente que a medida disminuye, la solubilidad de la materia prima también disminuye. Por lo tanto, se establece que a mayor constante dieléctrica del disolvente mayor solubilidad del Benzoato de sodio.

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

Las constantes dieléctricas de los disolventes permiten determinar el requisito dieléctrico del soluto para una determinada mezcla de solventes. Lo más importante de la constante dieléctrica es su característica de aditividad, lo que

permite encontrar por medio de fórmulas ya establecidas las mezclas de solventes de uso farmacéutico para un soluto determinado.

Se realizaron mezclas de los siguientes disolventes: agua-propilenglicol, agua-sorbitol 70% m/v estos disolventes fueron seleccionados de acuerdo a los resultados obtenidos en la determinación de solubilidad según cantidad de disolvente (Ver tabla N°13), se utilizaron proporciones de volumen desde 10:0 hasta 0:10 agitando mecánicamente la solución entre cada adición de benzoato de sodio durante 1 a 2 minutos, hasta la saturación de la mezcla de solventes, según los resultados donde el benzoato manifestó una mejor solubilidad practica fue en la mezcla agua purificada-sorbitol 70% m/v.

Tabla N°14. Resultados obtenidos en la determinación de la solubilidad según constante dieléctrica (cantidad de soluto) para la mezcla de los disolventes Agua Purificada-Sorbitol 70% m/v.

Materia Prima:		Benzoato de sodio								
Disolvente 1 (D1):		Agua Purificada								
Disolvente 2 (D2):		Sorbitol 70% m/v								
Proporción de disolventes	D1:D2 10:0	D1:D2 9:1	D1:D2 8:2	D1:D2 7:3	D1:D2 6:4	D1:D2 5:5	D1:D2 4:6	D1:D2 3:7	D1:D2 2:8	D1:D2 1:9
Cantidad Total de Materia Prima acumulada (g)	5.7	5.6	4.9	4.9	4.7	4.5	3.0	1.2	1.4	1.2
Cantidad Mezcla Disolventes (mL)	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
ε mezcla	80	78	69	69	66	63	42	17	20	17
Cantidad (g) por cada 100mL de mezcla	57	56	49	49	47	45	30	12	14	12

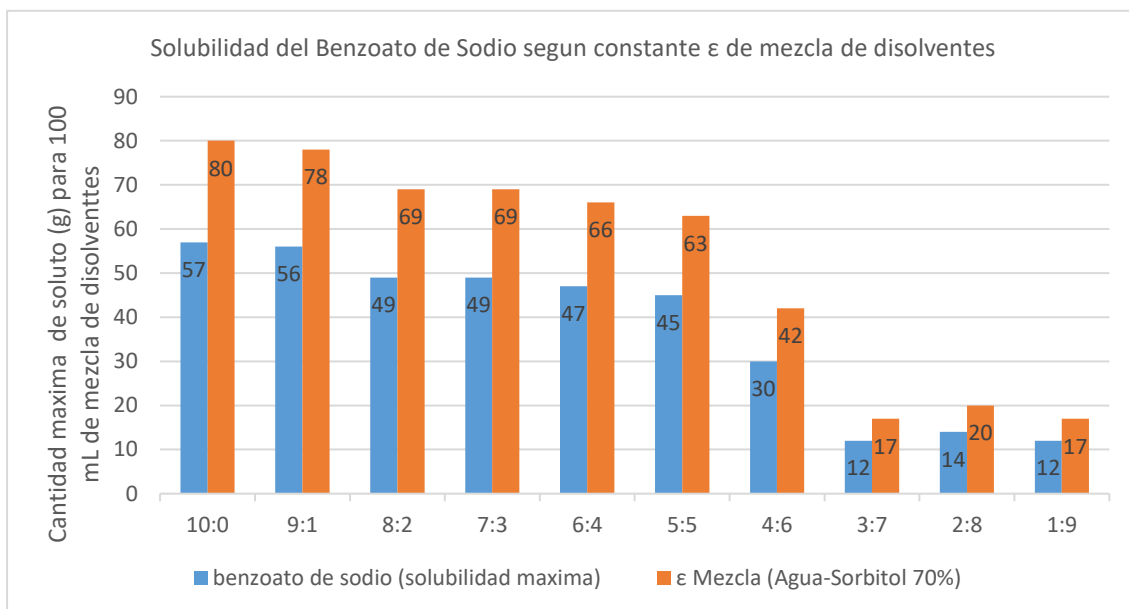


Figura N°4. Solubilidad del Benzoato de Sodio según constante dieléctrica de la mezcla de disolventes (Agua Purificada-Sorbitol 70% m/v).

En la gráfica se puede observar que a medida aumenta la cantidad de sorbitol 70% m/v en la mezcla de disolventes (agua-sorbitol 70% m/v), la constante dieléctrica va disminuyendo, por lo cual la cantidad de Benzoato de sodio disuelto también disminuye. Como se ha comentado anteriormente la constante dieléctrica es un parámetro que influye directamente en la solubilidad de un sólido en un disolvente, ya que cuanto mayor sea la constante dieléctrica del disolvente o de una mezcla de disolventes, mayor será la solubilidad de las sustancias polares en ellos.

Tabla N°15. Resultados obtenidos de la determinación de la solubilidad según constante dieléctrica (cantidad de soluto) para la mezcla de los disolventes Agua Purificada-Propilenglicol.

Materia Prima:		Benzoato de sodio								
Disolvente 1 (D1):		Agua Purificada								
Disolvente 2 (D2):		Propilenglicol								
Proporción de disolventes	D1:D2 9:1	D1:D2 8:2	D1:D2 7:3	D1:D2 6:4	D1:D2 5:5	D1:D2 4:6	D1:D2 3:7	D1:D2 2:8	D1:D2 1:9	D1:D2 0:10
Cantidad Total de Materia Prima acumulada (g)	5.0	4.4	4.2	3.9	3.9	3.3	2.6	2.3	1.5	1.1
Cantidad Mezcla Disolventes (mL)	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
ϵ mezcla	56	49	50	44	44	37	29	26	17	12
Cantidad (g) por cada 100 mL de mezcla	50	44	42	39	39	33	26	23	15	11

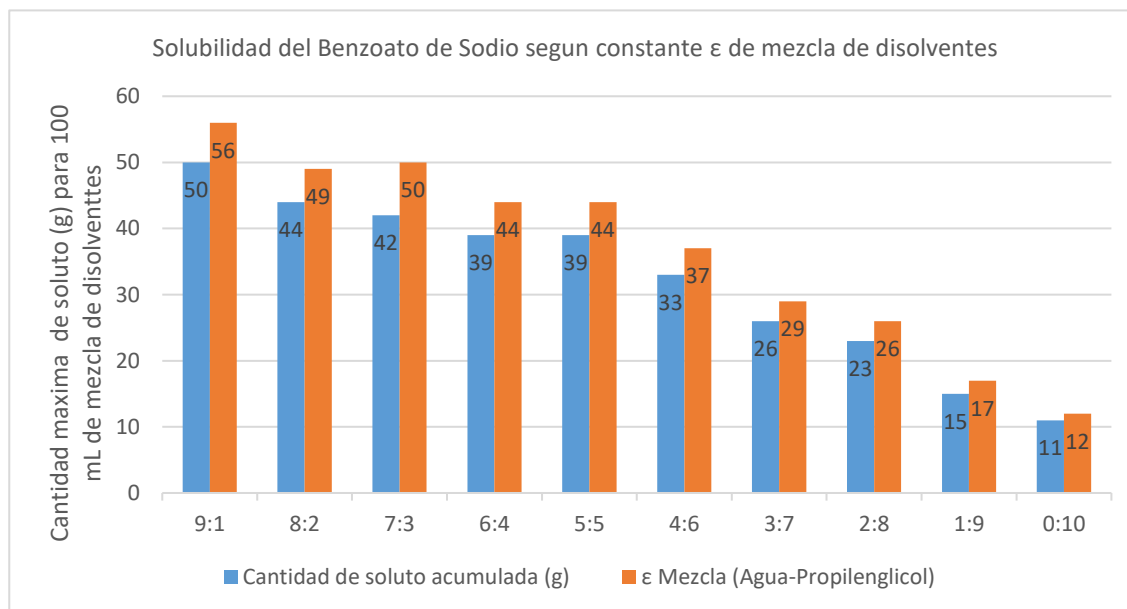


Figura N°5. Solubilidad del Benzoato de Sodio según constante dieléctrica de la mezcla de disolventes (Agua-Propilenglicol).

En la gráfica de la Figura N°5 se observa un comportamiento similar de la mezcla de agua-propilenglicol comparado con la mezcla de agua-sorbitol 70% m/v en dichas mezclas se evidencia que a medida aumenta la cantidad de propilenglicol o sorbitol 70% m/v en la mezcla de disolventes, la constante dieléctrica va disminuyendo, por lo que la cantidad de Benzoato de sodio disuelto también se ve disminuida. Para observar mejor este comportamiento en la Figura N°6 se realizó la comparación de ambas mezclas de disolventes.

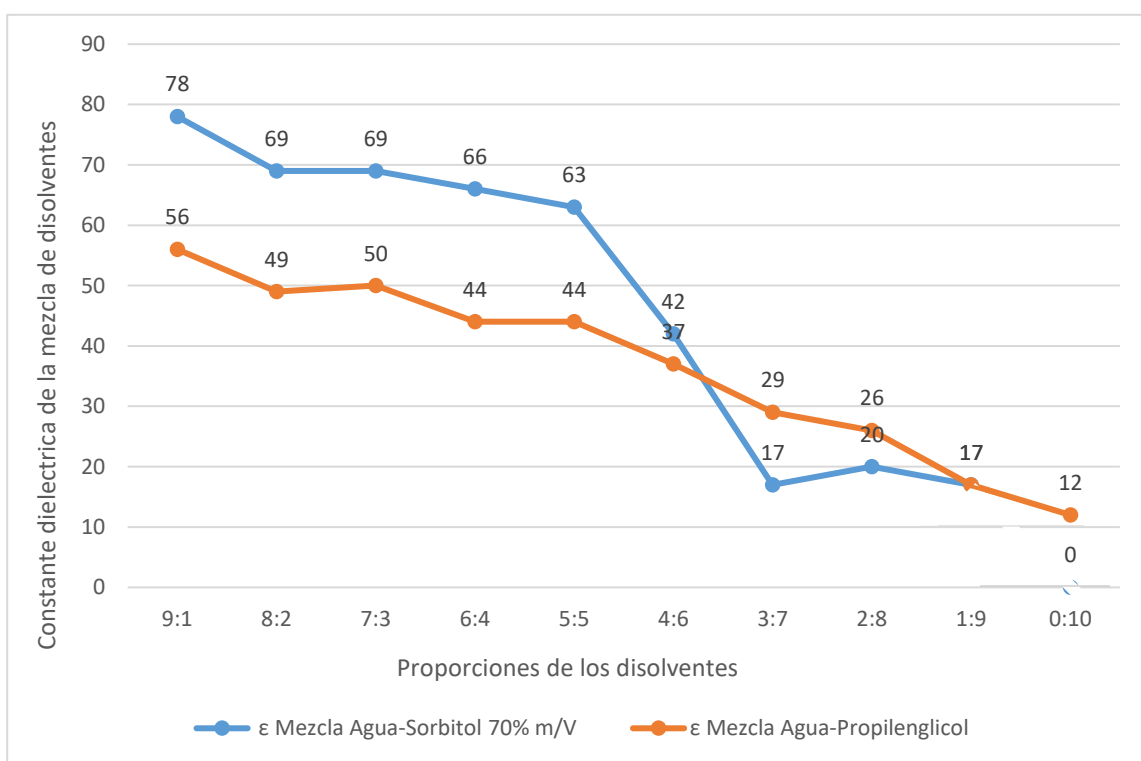


Figura N°6. Comportamiento del Benzoato de Sodio en los 2 tipos de mezclas de disolventes Agua-Sorbitol 70% m/v y Agua-Propilenglicol.

En la gráfica de la figura N°6 se observa el comportamiento de la solubilidad del benzoato de sodio en las dos mezclas de disolventes utilizados para la prueba, estos fueron agua-sorbitol 70% y agua-propilenglicol, realizando una

comparación entre ambas mezclas y según el dato encontrado de la constante dieléctrica en cada proporción se observa, que el Benzoato de Sodio posee una mayor solubilidad en la mezcla agua-sorbitol 70% por presentar mayores valores de constante dieléctrica en comparación con la mezcla de agua propilenglicol. Por lo que pudiera usarse como cosolvente en la formulación.

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

Se utilizaron disolventes con pH ácidos y básicos entre los cuales están el ácido clorhídrico (HCl) pH 1-4, Trietanolamina (TEA) pH 7-10 e Hidróxido de sodio (NaOH) pH 11-13. Para llevar a cabo cada una de las determinaciones. Se pesó 0.1 g de Benzoato de sodio en balanza semianalítica, esta cantidad se trasladó a un tubo de ensayo de capacidad de 20 mL y se adicionó a cada tubo 10 mL de disolvente. Luego se realizó la medición del pH de cada solución con tiras de papel.

Cantidad de Benzoato de sodio = 0.1 g

Tabla N° 16. Datos obtenidos del grado de solubilidad de 0.1 g de Benzoato de Sodio variando el pH del disolvente (HCl).

pK_a o pK_b de Materia Prima:	pK_a = 4.08 Benzoato de Sodio			
Disolvente Ácido:	Ácido Clorhídrico (HCl)			
	pH de Disolvente			
	HCl pH 1	HCl pH 2	HCl pH 3	HCl pH 4
Peso de Materia Prima (g)	Peso: 0.1 g	Peso: 0.1 g	Peso: 0.1 g	Peso: 0.1 g
Cantidad de Disolvente (mL)	10	10	10	10
Grado de Incorporación de la Materia Prima	1+	3+	3+	3+

Tabla N° 17. Datos obtenidos del grado de solubilidad de 0.1 g de Benzoato de Sodio variando el pH del disolvente (TEA-NaOH).

pK_a o pK_b de Materia Prima:	pK_a = 4.08 Benzoato de Sodio						
Disolvente Alcalino:	Solución de Trietanolamina (TEA) – Solución de Hidróxido de Sodio (NaOH).						
	pH de Disolvente						
	TEA pH 7	TEA pH 8	TEA pH 9	TEA pH 10	NaOH pH 11	NaOH pH 12	NaOH pH 13
Peso de Materia Prima (g)	Peso: 0.1 g	Peso: 0.1 g	Peso: 0.1 g	Peso: 0.1 g	Peso: 0.1 g	Peso: 0.1 g	Peso: 0.1 g
Cantidad de Disolvente (mL)	10	10	10	10	10	10	10
Grado de Incorporación de la Materia Prima	+3	+3	+3	+3	+3	+3	+3

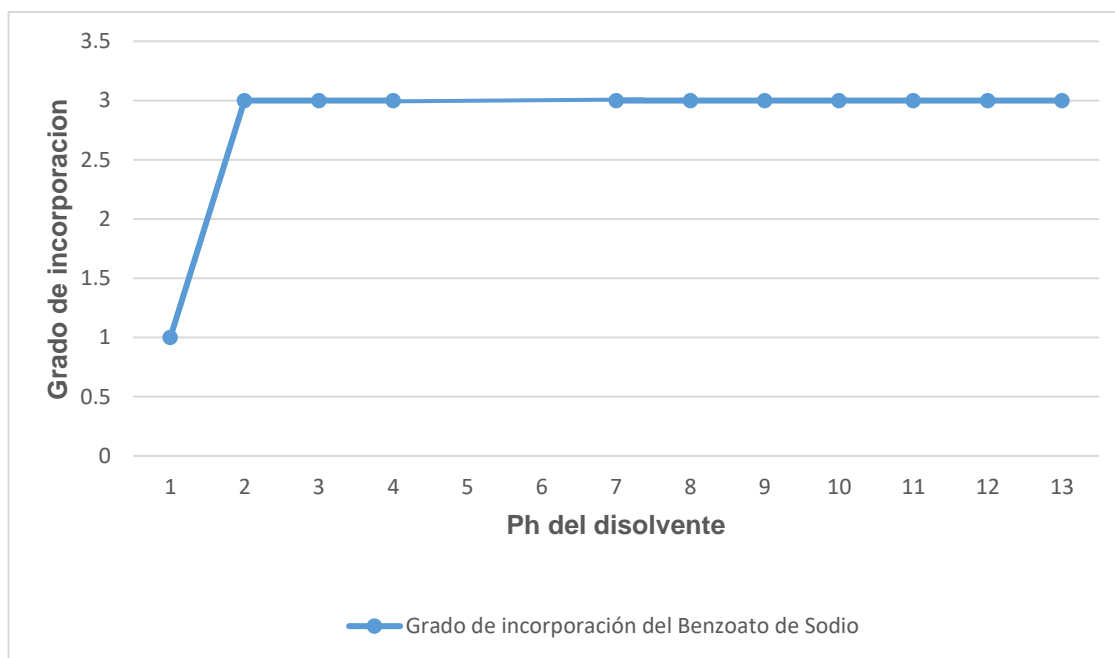


Figura N° 7. Perfil de solubilidad del Benzoato de Sodio vs pH del disolvente utilizando 0.1g de Benzoato de sodio.

La figura N°7 ilustra los cambios en la solubilidad de 0.1 g de Benzoato de sodio a medida aumenta el pH del medio, lo cual se expresa de manera cualitativa de acuerdo con el grado de incorporación de la materia prima y es representado de la siguiente manera: Un valor de +3 cuando se incorpora totalmente, +2 cuando se incorpora aproximadamente la mitad de la cantidad y +1 cuando la materia prima no se incorpora.

En la figura N°7 se puede observar que a pH 1 el grado de incorporación del benzoato de sodio es +1, lo que demuestra que la materia prima no se incorpora, por lo que indica que no está disociado en el medio y su solubilidad es baja a este pH, luego a medida va aumentando el pH del medio, se observa que el benzoato de sodio se va disociando, por lo que al disociarse se va solubilizando hasta alcanzar su máxima solubilidad. Con los datos obtenidos experimentalmente se determinó que el punto máximo de solubilidad del Benzoato de sodio es a pH 2 ya que obtuvo un grado de incorporación de +3 lo que indica que se incorporó totalmente en el medio, por lo consiguiente a un pH más alto, se mantiene constante en +3, lo que continúa indicando que se incorpora totalmente.

Cantidad de Benzoato de sodio= 1 g

Tabla N°18. Datos obtenidos del grado de solubilidad de 1 g de Benzoato de Sodio variando el pH del disolvente (HCl).

pK_a o pK_b de Materia Prima:	pK_a = 4.08 Benzoato de Sodio			
Disolvente Ácido:	Ácido Clorhídrico (HCl)			
	pH de Disolvente			
	HCl pH 1	HCl pH 2	HCl pH 3	HCl pH 4
Peso de Materia Prima (g)	Peso: 1 g	Peso: 1 g	Peso: 1 g	Peso: 1 g
Cantidad de Disolvente (mL)	10	10	10	10
Grado de Incorporación de la Materia Prima	1+	3+	3+	3+

Tabla N°19. Datos obtenidos del grado de solubilidad de 1 g de Benzoato de Sodio variando el pH del disolvente (TEA-NaOH).

pK_a o pK_b de Materia Prima:	pK_a = 4.08 Benzoato de Sodio						
Disolvente Alcalino:	Solución de Trietanolamina (TEA) – Solución de Hidróxido de Sodio (NaOH).						
	pH de Disolvente						
	TEA pH 7	TEA pH 8	TEA pH 9	TEA pH 10	NaOH pH 11	NaOH pH 12	NaOH pH 13
Peso de Materia Prima (g)	Peso: 1 g	Peso: 1 g	Peso: 1 g	Peso: 1 g	Peso: 1 g	Peso: 1 g	Peso: 1 g
Cantidad de Disolvente (mL)	10	10	10	10	10	10	10
Grado de Incorporación de la Materia Prima	+3	+3	+3	+3	+3	+3	+3



Figura N°8. Perfil de solubilidad del Benzoato de sodio vs pH del disolvente utilizando 1g de Benzoato de sodio.

La figura N°8 ilustra los cambios en la solubilidad de 1 g de Benzoato de sodio a medida aumenta el pH del medio, lo cual se expresa de manera cualitativa de acuerdo al grado de incorporación de la materia prima y es representado de la siguiente manera: Un valor de +3 cuando se incorpora totalmente, +2 cuando se incorpora aproximadamente la mitad de la cantidad y +1 cuando la materia prima no se incorpora.

En la figura N°8 se puede observar un comportamiento similar al de la gráfica obtenida para 0.1 g de Benzoato de Sodio (Ver figura N°7), ya que como se ilustra en la gráfica N°5 a pH 1 el grado de incorporación del benzoato de sodio es +1, lo que demuestra que la materia prima no se incorpora, por lo que nos indica que no está disociado en el medio por lo que su solubilidad es baja a este pH, luego a medida va aumentando el pH del medio, se observa que el benzoato de sodio se va disociando, por lo que al disociarse se va solubilizando hasta alcanzar su máxima solubilidad. Con los datos obtenidos experimentalmente se determinó que el punto máximo de solubilidad del Benzoato de sodio es a pH 2 ya que obtuvo un grado de incorporación de +3 lo que indica que se incorporó totalmente en el medio, por lo consiguiente a un pH más alto, se mantiene constante en +3, lo que continúa indicando que se incorpora totalmente.

El benzoato de sodio tiene un amplio rango de solubilidad de acuerdo a la variación del pH, solo se debe tomar en cuenta el pH al cual tiene la máxima solubilidad.

Efecto del parámetro de proceso "temperatura" en la velocidad de disolución.

Se adicionaron 10 mL de agua purificada en un tubo con rosca de capacidad 50 mL, dicho tubo se calentó en un baño de maría hasta alcanzar la temperatura de experimentación (el tubo se mantuvo tapado para evitar la pérdida de agua por evaporación y se midió la temperatura constantemente); luego se le incorporaron 5.7 g de benzoato de sodio con agitación mecánica y manteniendo la temperatura

constante hasta determinar el tiempo donde se logre la solubilidad.

Los 5.7 g Benzoato de Sodio se determinaron según su máxima solubilidad en agua obtenida en la prueba de la determinación de la solubilidad según constante dieléctrica. (Ver tabla N°14).

Tabla N°20. Datos obtenidos del efecto de la temperatura en la velocidad de disolución.

DISOLVENTE	AGUA PURIFICADA		
	Temperatura		
	Temperatura Baja 25°C 30°C	Temperatura Media- Baja 45°C 50°C	Temperatura Media- Alta 65°C .70°C
	Temperatura real 25°C	Temperatura real 45°C	Temperatura real 65°C
Peso de Materia Prima (g)	Peso. 5.7 g	Peso 5.7 g	Peso. 5.7 g
Cantidad total Disolvente (ml)	10 mL	10 mL	10 mL
Tiempo de Solubilización	19:12 min	16:48 min	9:36 min

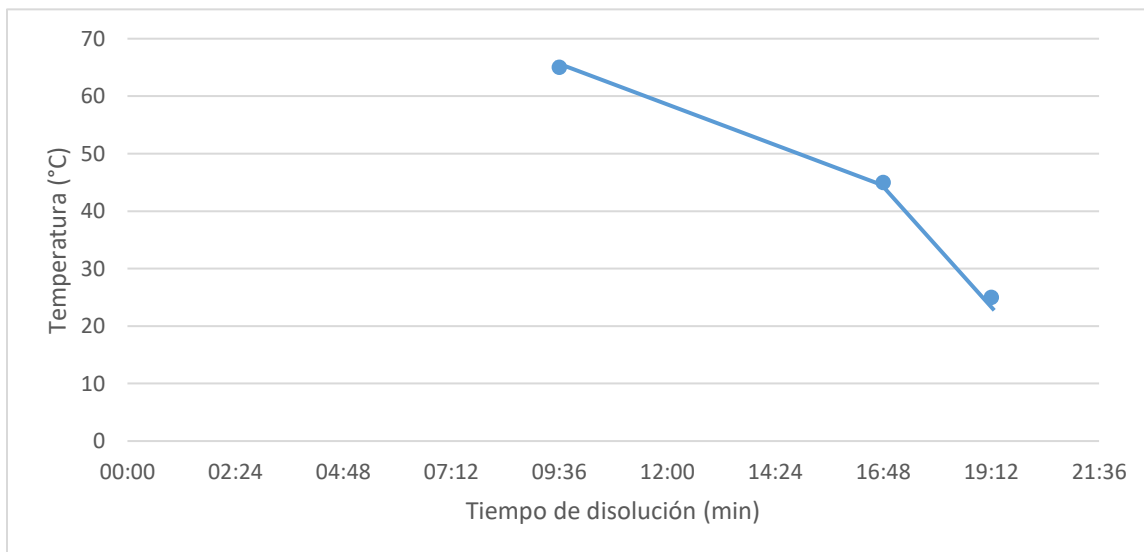


Figura N°9. Influencia de temperatura en velocidad de disolución de Benzoato de Sodio en agua.

Según la figura N°9, se observa que la temperatura y la solubilidad tienen una relación directamente proporcional ya que al aumentar la temperatura aumenta la energía cinética entre las moléculas lo que favorece al proceso de mezcla y por tanto la solubilidad, por lo que se puede afirmar que el tiempo de disolución disminuye a medida se aumenta la temperatura. Se observa que a temperatura de 25°C el tiempo de disolución fue de aproximadamente 19 min y 12 seg., mientras que a temperatura de 45°C el tiempo de disolución fue de 18 min y 48 seg. Y a la temperatura máxima de experimentación de 65 °C el tiempo de disolución fue de 9 min y 36 seg.

Se debe mencionar que se pudo observar una diferencia notable en el tiempo de disolución desde el aumento de la temperatura de 25 °C a 45°C, aproximadamente la materia prima se incorporó en 3 minutos menos, lo que favorece la disolución del Benzoato de Sodio.

5.3 Ensayos de formulación.

Una vez obtenidos los datos del proceso de pre-formulación se tomaron en cuenta aquellas características más útiles al momento de formular las gotas de benzoato de sodio entre las cuales destacan: la solubilidad en términos de cantidad, solubilidad según constante dieléctrica, perfil de pH y velocidad de disolución por efecto de la temperatura.

La prueba de solubilidad en términos de cantidad dio a conocer la solubilidad que presenta el benzoato de sodio en los distintos disolventes de uso farmacéutico y la cantidad necesaria de estos para lograr solubilizar esta materia prima y así seleccionar el disolvente más adecuado para la formulación de las gotas, la solubilidad según constante dieléctrica dio a conocer la cantidad de benzoato de sodio que es soluble en diferentes mezclas de disolventes; la influencia del pH en la disolución permitió conocer a que pH del medio se presenta una mejor

solubilidad del Benzoato de sodio, en la prueba del efecto de la temperatura vs la velocidad de disolución, se determinó, el tiempo requerido para solubilizar el benzoato de sodio según las diferentes temperaturas aplicadas.

Posteriormente dieron inicio los ensayos de formulación, a las fórmulas ensayadas se le evaluaron los parámetros de desempeño y fisicoquímicos para calificar cual se aproxima más al perfil del producto. Entre los parámetros evaluados se encuentran: sabor, olor, color, brillo, traslucidez/opacidad, ausencia de partículas extrañas, pH y densidad.

Al inicio de los ensayos de formulación, el objetivo fue conocer el comportamiento de las materias primas en el proceso de formulación, además en este primer ensayo se observó el cumplimiento de características de desempeño y características fisicoquímicas, como un punto de partida que dio los lineamientos para las modificaciones a realizar en los ensayos siguientes.

En los ensayos de formulación se estableció como la problemática a resolver el enmascaramiento del sabor del benzoato de sodio, el cual es la característica más sobresaliente de esta materia prima, y lo más difícil de lograr. Para lo cual se desarrollaron una serie de ensayos en los cuales se probó incorporando diferentes materias primas (edulcorantes, saborizantes), para lograr enmascarar el sabor amargo y poco agradable del Benzoato de sodio, uno de los métodos para conseguir este objetivo fue mediante la adicción del edulcorante de elección en diferentes concentraciones, la sacarina sódica fue el edulcorante elegido, y se usó en las concentraciones de 0.2% m/v, 0.4% m/v y 0.6 m/v que representan las concentraciones baja, media y alta del porcentaje de uso recomendado en la información bibliográfica del edulcorante.

Posteriormente de la evaluación del edulcorante se incorporaron diferentes esencias saborizantes, a fin de seleccionar la esencia que proporcione un sabor

más agradable a la formula; para llevar a cabo este proceso se dividió la solución principal que contenía el edulcorante y demás materias primas, en cantidades proporcionales, a las cuales se adicionaron cantidades iguales de las diferentes esencias a ensayar y que se detallan más adelante. Para la selección de la esencia que le confiera las mejores características a la formulación de las gotas, se realizó una evaluación organoléptica para cada una de ellas hasta seleccionar la mejor.

Formulación de gotas de Benzoato de Sodio 01, 02 y 03

Los ensayos de las formulaciones 01, 02 y 03 tenían como objetivo conocer el poder edulcorante de la sacarina sódica poniéndola a prueba en las diferentes concentraciones para lograr enmascarar el característico sabor amargo y salino del benzoato de sodio, para esto se realizó a través del uso de sacarina sódica en diferentes concentraciones 0.2 %, 0.4% y 0.6 % (m/v). Se formuló cada uno de los ensayos en las concentraciones antes mencionadas de sacarina sódica, el objetivo principal de cada ensayo fue determinar en cuál de las concentraciones de sacarina sódica utilizadas se lograba percibir en menor proporción el sabor del benzoato de Sodio. (Ver anexo N° 1)

5.3.1 Formulación de Gotas F01

Tabla N° 21. Fórmula F01: Gotas de Benzoato de Sodio 30% (m/v)

N°	Función	Materia Prima	Composición Porcentual % (m/v)	Cantidad en granel (g) REAL	Composición Porcentual % (m/m)
1	Principio Activo	Benzoato de Sodio	30	30	26.73
2	Edulcorante	Sacarina Sódica	0.2	0.2	0.18
3	Vehículo c.s.p 100 mL	Agua purificada	82.04	82.04	73.09
TOTAL:			112.24	112.24	100

Tabla N° 22. Características organolépticas y fisicoquímicas de la fórmula 01.

Características del producto			
	Atributo	Limites	Resultados
Características Organolépticas (Apariencia)	Color	Levemente amarillo	<i>Levemente amarillo</i>
	Sabor	Característico a la esencia seleccionada (agradable)	<i>Levemente dulce (picante al final)</i>
	Olor	Característico a la esencia seleccionada	<i>Inodoro</i>
	Brillo	Brillante	<i>Brillante</i>
	Transparencia	Transparente	<i>Transparente</i>
	Partículas extrañas	Ausencia	<i>Ausencia</i>
Fisicoquímicas	pH	6.5 – 7.5	<i>7</i>
	Densidad	A documentar	<i>N/A</i>

5.3.2 Formulación de Gotas F02

Tabla N° 23. Fórmula F02: Gotas de Benzoato de Sodio 30% (m/v).

N°	Función	Materia Prima	Composición Porcentual % (m/v)	Cantidad en granel (g) REAL	Composición Porcentual % (m/m)
1	Principio Activo	Benzoato de Sodio	30	30	26.73
2	Edulcorante	Sacarina Sódica	0.4	0.4	0.36
3	Vehículo c.s.p 100 mL	Agua purificada	81.83	81.83	72.91
TOTAL:			112.24	112.24	100

Tabla N° 24. Características organolépticas y fisicoquímicas de la fórmula 02.

Características del producto			
	Atributo	Limites	Resultados
Características Organolépticas (Apariencia)	Color	Levemente amarillo	Levemente amarillo
	Sabor	Característico a la esencia seleccionada (agradable)	Dulce agradable al paladar (sabor metálico leve)
	Olor	Característico a la esencia seleccionada	Inodoro
	Brillo	Brillante	Brillante
	Transparencia	Transparente	Transparente
	Partículas extrañas	Ausencia	Ausencia
Fisicoquímicas	pH	6.5 – 7.5	7
	Densidad	A documentar	N/A

5.3.3 Formulación de Gotas F03

Tabla N° 25. Fórmula F03: Gotas de Benzoato de Sodio 30% (m/v)

N°	Función	Materia Prima	Composición Porcentual % (m/v)	Cantidad en granel (g) REAL	Composición Porcentual % (m/m)
1	Principio Activo	Benzoato de Sodio	30	30	26.73
2	Edulcorante	Sacarina Sódica	0.6	0.6	0.53
3	Vehículo c.s.p 100 mL	Agua purificada	81.64	81.64	72.74
TOTAL:			112.24	112.24	100

Tabla N° 26. Características organolépticas y fisicoquímicas de la fórmula 03.

Características del producto			
	Atributo	Limites	Resultados
Características Organolépticas (Apariencia)	Color	Levemente amarillo	Levemente amarillo
	Sabor	Característico a la esencia seleccionada (agradable)	Amargo (sabor metálico no agradable)
	Olor	Característico a la esencia seleccionada	Inodoro
	Brillo	Brillante	Brillante
	Transparencia	Transparente	Transparente
	Partículas extrañas	Ausencia	Ausencia
Fisicoquímicas	pH	6.5 – 7.5	8
	Densidad	A documentar	N/A

Las formulaciones 01, 02 y 03 se realizaron siguiendo un mismo esquema de formulación, cuya variante fue la concentración de Sacarina sódica utilizada, siendo 0,2%, 0,4% y 0,6% (m/v) para cada formulación respectivamente. Los tres ensayos se realizaron simultáneamente utilizando diferentes "tanques de fabricación" (vasos de precipitado).

Una vez completados los ensayos, se tomaron 4 fracciones de 10 mL de cada una de las fórmulas 01, 02 y 03. Estas fracciones se colocaron en contenedores y se seleccionaron 4 saborizantes (Ver Tabla N° 27) para verificar cuál de ellos se adecuaba mejor a cada fórmula y cuál de ellos lograba enmascarar el sabor del benzoato de sodio. Se recopilieron los datos en una matriz de apreciación en la que se evaluaron principalmente la percepción del sabor del activo (salado, jabonoso, amargo etc.), la percepción del saborizante, el sabor dulce y la aceptación global de la fórmula, para elegir posteriormente la fórmula idónea.

Tabla N°27. Listado de saborizantes utilizados durante los ensayos de percepción del sabor en las formulaciones.

Saborizante	Fabricante	Lote
Sandía	AROMATECA	25315
Piña	AROMATECA	27062
Fresa	AROMATECA	27063
Manzana	AROMATECA	17863

Se adicionaron 5 gotas de cada esencia (aprox. 0.20 g), a cada una de las fracciones de los ensayos de las formulaciones 01,02 y 03, las gotas adicionadas fueron pesadas para obtener el valor exacto de la cantidad de esencia adicionada, luego se evaluaron las características organolépticas de cada una de las formulaciones. (Ver Figura N° 10).

Formulación F02: Gotas de Benzoato de Sodio 30%

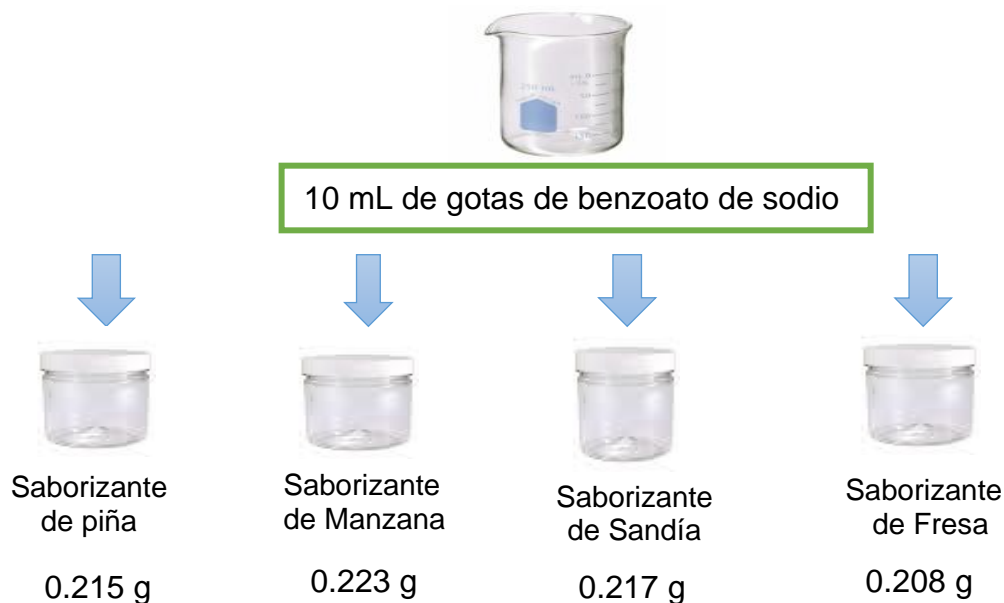


Figura N° 10: Esquema de evaluación organoléptica para la formulación 02 con las diferentes esencias seleccionadas.

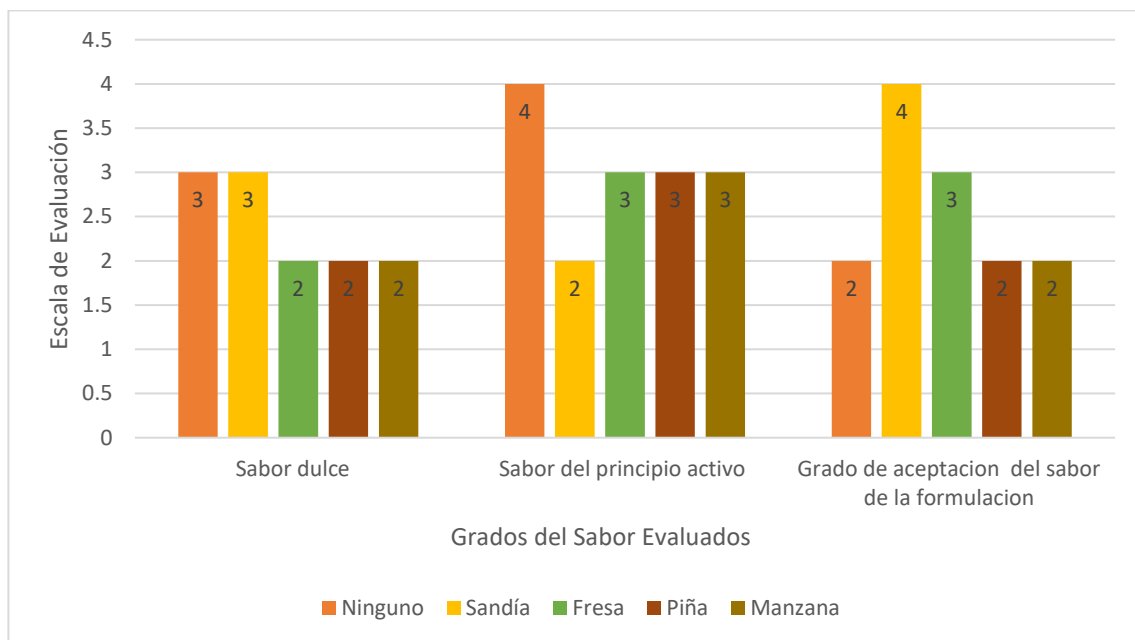


Figura N°11. Evaluación organoléptica de las distintas características del sabor y olor para la fórmula 02 (sacarina sódica 0.4% m/v), con los diferentes saborizantes seleccionados.

La figura N°11 refleja la evaluación de los saborizantes de Sandía, Fresa, Piña y Manzana en una de las formulaciones ensayadas, se eligió la formulación 02 (sacarina sódica 0.4%) para la prueba, ya que es donde esta materia prima enmascaró de mejor manera el sabor amargo benzoato de sodio otorgándole un sabor dulce agradable al paladar, en comparación con las demás concentraciones (0.2% y 0.6%). De esta solución se tomaron 4 fracciones de 10 mL (Ver Anexo N° 2), a las cuales se les adicionó cada uno de los saborizantes antes descritos, se evaluaron las características organolépticas con una escala de grado de sabor y olor que va de 0 a 5 siendo 0 la ausencia de sabor u olor y 5 la presencia sobresaliente del sabor u olor.

Se evaluó tanto el sabor inicial como el sabor residual y la evaluación global de la fórmula tomando en cuenta los siguientes aspectos del sabor: sabor amargo, salino, jabonoso, dulce, grado de sabor del aroma, sabor del principio activo, grado de aceptación del sabor de la formulación y grado del olor del aroma.

Se graficaron las evaluaciones de la percepción de tres de los grados de sabor más importantes para la selección del saborizante a utilizar en la formulación de las gotas, las características evaluadas fueron, el sabor dulce, sabor del principio activo y grado de aceptación global del sabor de la formulación, la escala de evaluación va de 0 a 5 donde 0 es la ausencia del sabor u olor y 5 la presencia sobresaliente del sabor u olor.

Como resultado para el sabor dulce se obtuvo un valor de 3 en ausencia de saborizante lo cual nos indica que tiene un dulzor aceptable para el paladar.

Como se puede observar en la gráfica en ausencia de una esencia saborizante el sabor del principio activo en la formulación es sobresaliente y está representado por un valor de 4, posteriormente al adicionar un saborizante como el de sandía se obtuvo un valor de 2 en la escala en comparación con los demás saborizantes en los cuales se obtuvieron valores de 3 y 4 lo que demuestra que el saborizante de sandía enmascaró mejor el sabor del principio activo disminuyendo considerablemente su sabor poco agradable al paladar. Lo que hace aceptable el sabor en la formulación.

Para el grado de aceptación global de la formulación se obtuvo en la escala un valor de 4 para el saborizante de sandía, confirmando que de los 4 saborizantes escogidos es el que posee mayor poder de enmascaramiento proporcionando un sabor agradable al paladar siendo coadyuvante del sabor dulce proporcionado por la sacarina sódica al 0.4%.

5.4 Selección de la Fórmula Idónea.

El criterio de selección de la fórmula ideal fue en base al cumplimiento de los atributos asignados, para el caso de la fórmula seleccionada corresponde al ensayo F02 la cual es la que cumple con los límites establecidos en el perfil del producto y en la que se logra enmascarar mejor el sabor del principio activo. Esta

fórmula presenta la concentración de 0.4% de sacarina sódica que es una concentración intermedia de edulcorante capaz de enmascarar notablemente el sabor amargo del benzoato de sodio.

Además, esta concentración de uso cumple con el criterio crítico de sabor tolerable al paladar sin dejar una sensación tan desagradable en la boca (sabor metálico), otro aspecto crítico que cumple esta fórmula es que es traslúcida, lo cual es un indicativo que los componentes de la fórmula se han incorporado a la solución. Por efecto del principio activo se logró obtener un color amarillo leve por lo que no se consideró el uso de un colorante además por la naturaleza de los pacientes a los cuales va destinado, el color no es un atributo crítico.

5.5 Estandarización de la fórmula seleccionada en peso.

Tabla N° 28. Estandarización de la fórmula seleccionada. Gotas de Benzoato de Sodio 30% (m/v).

N°	Función	Materia Prima	Cantidad en granel (g) REAL	Composición Porcentual % (m/v) (g)	Composición Porcentual % (m/m) (g)
1	Principio Activo	Benzoato de Sodio	30.006	30.006	26.73
2	Edulcorante	Sacarina Sódica	0.404	0.404	0.36
3	Correctivo de Sabor	Saborizante de Sandía	1.229	1.229	1.10
4	Vehículo c.s.p. 100 mL	Agua Purificada	80.60	80.60	71.81
TOTAL:			112.239	112.239	100.0

Tabla N° 29. Evaluación de las características organolépticas y fisicoquímicas de la formula estandarizada.

Características del Producto			
	Atributo	Limites	Resultado
Características Organolépticas	Color	Levemente Amarillo	Levemente Amarillo
	Olor	Característico a la esencia seleccionada	Sandía
	Sabor	Agradable No picante	Agradable, no picante con sabor moderado a Sandía
	Traslucidez/Opacidad	Traslúcido	Traslúcido
	Brillo	Brillante	Brillante
	Partículas Extrañas	Ausencia	Ausencia
Fisicoquímicas	pH	6.5-7.5	7
	Densidad	A determinar	1.1035 g/mL

5.6 Escalamiento del proceso de fabricación.

El proceso de fabricación general de las gotas orales de Benzoato de Sodio fue adecuado desde la escala ensayo (100 mL) hacia la escala piloto (1000 mL) (Ver Anexo N° 3). El escalamiento de la formula seleccionada ayudó a verificar y optimizar la reproducibilidad del proceso de fabricación, de los parámetros de desempeño y fisicoquímicos de las gotas orales, que fueron medidos inicialmente en los ensayos a pequeña escala. El equipo y material ocupado se describe en la tabla N°30, haciendo una comparación entre los utilizados a pequeña escala y la escala piloto.

Tabla N° 30. Material y equipo utilizado a pequeña escala y su correspondiente equivalencia en escala piloto.

Pequeña Escala (Ensayo de 100 mL)	Escala Piloto (Para lote de 1000 mL)
Beaker de 250 mL	Tanque de Vidrio (Beaker) 2000 mL
Agitador magnético	Multi-Agitador de Propela IKA RW-20
Termómetro	Termómetro
Frascos plásticos diferente capacidad Bolsas plásticas 1 L	Contenedor para pesada de materias primas solidas (Bolsas Plásticas)
Frascos plásticos diferente capacidad Beaker de 100 mL	Contenedor para pesada de materia prima liquida (Beaker de vidrio 50 mL)
Balanza semianalítica	Balanza semianalítica
Hot Plate	Sistema de calentamiento (Hot Plate)
Tiras de Papel pH	pH metro
Baño María	Baño María

Como parte de la optimización del proceso de fabricación se comparan los parámetros operativos de las fórmulas seleccionadas tanto a pequeña escala como a escala media. Se pretende comparar específicamente, uso de equipos, tiempos de agitación, velocidades de agitación, temperaturas de operación en cada etapa del proceso de fabricación de las gotas orales. (Ver tabla N° 31).

Tabla N°31. Comparación de escalamiento de proceso de fabricación de gotas orales de benzoato de sodio a escala pequeña y su equivalencia a escala piloto.

Proceso de elaboración de gotas de benzoato de sodio a pequeña escala y su equivalencia a escala piloto				
Nombre del producto		Gotas de Benzoato de Sodio		
Concentración de la dosis		300 mg / 1 mL		
Formula Seleccionada		F02		
Cantidad de granel a elaborar a escala pequeña / escala piloto		100 mL / 1000 mL		
Identificación del equipo		Tanque Granel		
Tipo de ensayo		Escala Pequeña		Escala Piloto
Concentración de la Formulación		30% m/v		30% m/v
N°	Descripción de la Operación	Dato Real	Descripción de la Operación	Dato Real
1	Tarar el tanque granel	Beaker de 250 mL tarado	Tarar el tanque granel	Beaker de 2000 mL: 508.80 g
2	Calibrar el tanque de trabajo Beaker de 250 mL, con agua al volumen a producir (100 mL)	Beaker de 250 mL calibrado	Incorporar en el tanque granel las siguientes materias primas: -Agua purificada	Agua purificada: 603.0 g
3	Incorporar en el tanque granel la siguiente materia prima: -Agua purificada	Agua purificada: 50 g	-Colocar el tanque granel en un baño maría y llevar a temperatura 45 °C	Temperatura: 50 °C
4	-Colocar el tanque granel en un baño maría y llevar a temperatura 45 °C	Temperatura: 40 °C	Adicionar las siguientes materias primas al tanque granel: -Benzoato de sodio -Sacarina sódica	Benzoato de sodio: 300.10 g Sacarina Sódica: 4.043 g

Tabla N° 31. (Continuación)

5	Adicionar las siguientes materias primas al tanque granel: -Benzoato de sodio -Sacarina sódica	Benzoato de sodio: 30.006g Sacarina Sódica: 0.404 g	Mezclar por 20 minutos con agitación moderada fuerte, hasta incorporación completa del benzoato de sodio.	45 minutos Agitación de propela 585 rpm
6	Mezclar por 20 minutos con agitación moderada fuerte, hasta incorporación completa del benzoato de sodio	20 minutos Agitación magnética 700 rpm	Adicionar la siguiente materia prima al tanque granel: -Saborizante de Sandía	Saborizante de Sandía: 12.301 g
7	Adicionar la siguiente materia prima al tanque granel: -Saborizante de Sandía	Saborizante de Sandía: 1.229 g	Mezclar por 2 minutos con agitación moderada-fuerte	2 minutos 585 rpm
8	Mezclar por 2 minutos con agitación moderada-fuerte	2 minutos 700 rpm	Adicionar al tanque granel la siguiente materia prima: -Agua purificada:	Agua purificada: 203 g
9	Adicionar al tanque granel la siguiente materia prima: -Agua purificada	Agua purificada: 30.6 g	Agitar por 2 minutos con agitación moderada-fuerte	2 minutos 585 rpm
10	Mezclar durante 2 minutos con agitación moderada-fuerte para lograr la completa incorporación de todos los componentes.	2 minutos 700 rpm	Determinar el rendimiento antes de filtrar.	Rendimiento Real: 97.13%

Tabla N° 31. (Continuación)

11	Realizar Controles en proceso: -Color, olor, sabor, brillo, translucidez/opacidad -Partículas extrañas -Densidad, pH	<input checked="" type="checkbox"/>	Filtrar la solución contenida en el tanque granel y recibirlo en un tanque de almacenamiento.	<input checked="" type="checkbox"/>
			Realizar los controles en proceso -Color, Olor, Sabor, Brillo -Traslucidez/Opacidad -Partículas extrañas -Densidad, pH	<input checked="" type="checkbox"/>
			Realizar el proceso de envasado del granel de Gotas de Benzoato de Sodio	<input checked="" type="checkbox"/>
			Etiquetar los frascos de gotas de Benzoato de Sodio	<input checked="" type="checkbox"/>
			Embalar los frascos de Gotas de Benzoato de Sodio.	<input checked="" type="checkbox"/>

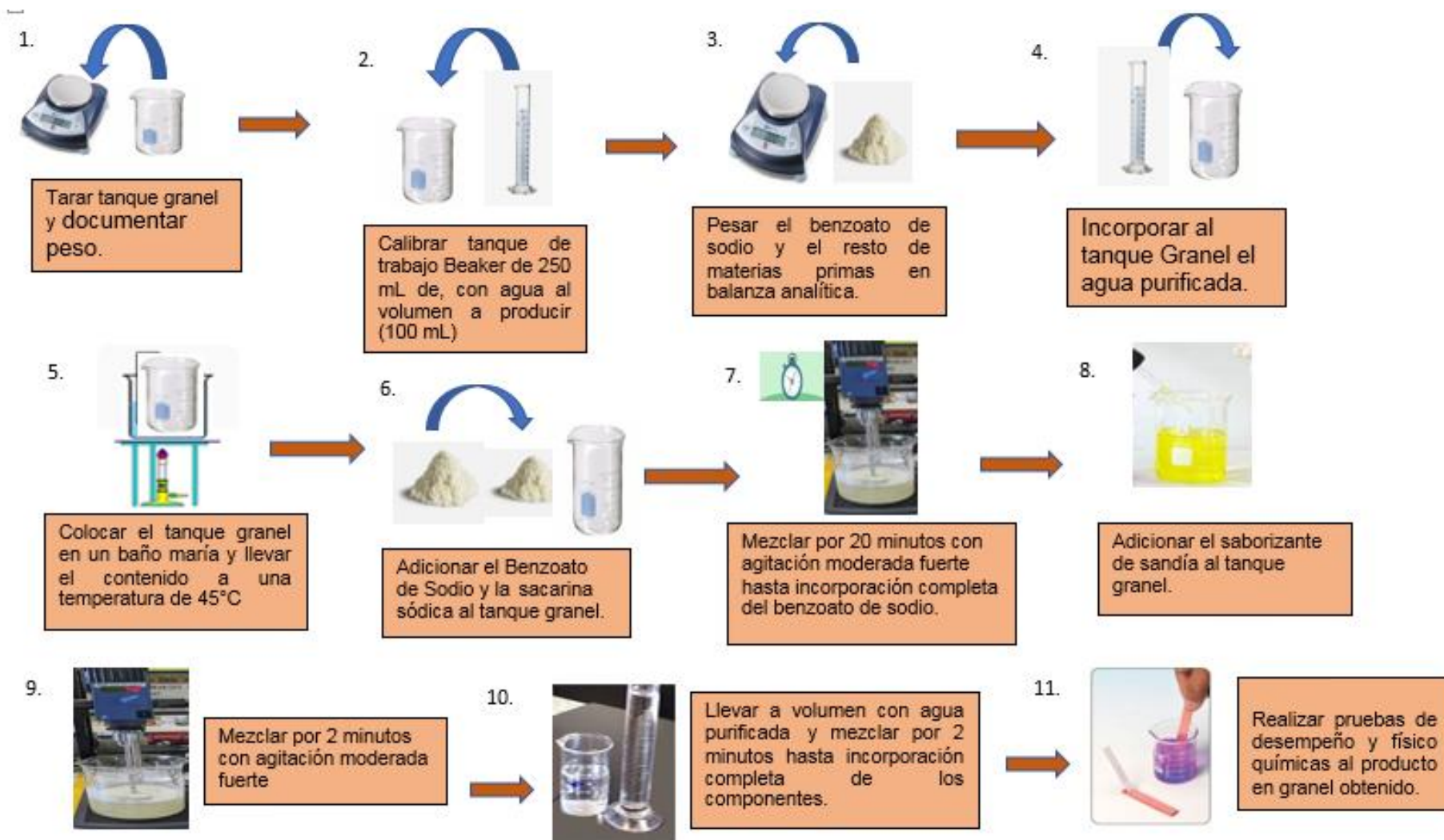


Figura N° 12: Esquema de procedimiento de fabricación de gotas de Benzoato de Sodio a pequeña escala.

Durante la elaboración del lote piloto de las Gotas de Benzoato de Sodio se observó un cambio en una de las propiedades fisicoquímicas que es el pH. Se aumentó el tiempo de solubilización de la materia prima, debido a la gran cantidad de benzoato de sodio requerida para 1000 mL, otro factor que aumentó el tiempo de solubilización fue que inicialmente se utilizó agitación magnética que al cabo de 8 minutos se cambió a agitación mecánica mediante propela, en total se requirieron 45 minutos para la total disolución del benzoato de sodio.

5.7 Controles en proceso.

Durante la etapa de fabricación del lote piloto de las Gotas de Benzoato de Sodio se realizaron los controles en proceso para verificar si al aumentar la cantidad de fabricación de las Gotas, los atributos serian reproducibles respecto a la fabricación a pequeña escala.

Evaluación de los atributos de calidad de las gotas de benzoato de sodio (Lote Piloto). (Ver Anexo N° 4).

Tabla N°32. Características Organolépticas y Fisicoquímicas de las Gotas de Benzoato de Sodio a Escala Piloto.

Características del Producto			
	Atributo	Limites	Resultado
Características Organolépticas	Color	Levemente Amarillo	Levemente Amarillo
	Olor	Característico a la esencia seleccionada	Olor a Sandía
	Sabor	Agradable No picante	Agradable, no picante con sabor moderado a Sandía.
	Traslucidez/Opacidad	Traslúcido	Traslúcido
	Brillo	Brillante	Brillante
	Partículas Extrañas	Ausencia	Ausencia
Fisicoquímicas	pH	6.5-7.5	8.23
	Densidad	A determinar	1.1063 g/mL

En la Tabla N° 32, se observan los resultados obtenidos en la evaluación de los atributos de calidad de las gotas de benzoato de sodio en la escala piloto, se puede observar que el pH obtenido en el lote piloto está fuera de especificación, por lo que se podría atribuir el no cumplimiento de este atributo a que el Benzoato de sodio en soluciones acuosas saturadas puede presentar un pH igual a 8 según lo reporta la investigación bibliográfica. Los resultados obtenidos para los demás atributos de calidad cumplen con los límites de aceptación esperados.

La densidad se determinó utilizando un balón de 50 mL, el cual previamente fue lavado y tarado para obtener su peso inicial, posteriormente se añadió la muestra de las Gotas de Benzoato de Sodio hasta llegar a la línea de aforo, se procedió a pesar el balón con la muestra y se obtuvo su peso. Se determinó la densidad de la solución la cual fue de 1.1063 g/mL, la cual muestra una gran similitud a la obtenida en la escala pequeña la cual fue de 1.1035 g/mL por lo cual las cantidades de materia prima en la fórmula fueron reproducibles.

5.8 Empaque primario

El empaque primario o envase se seleccionó según la forma farmacéutica elaborada, procurando que se proporcione la protección necesaria frente a los peligros climáticos, físicos, químicos y biológicos, además de ofrecer una presentación y manejo práctico y aceptable y que también resguarde la integridad del producto o sustancia que contiene.

Según lo mencionado anteriormente se seleccionó un envase de vidrio ámbar, con tapa de rosca blanca, y con capacidad de 30 mL, además se incluye un gotero de plástico con capacidad de 1 mL para poder realizar la dosificación de las gotas. (Ver Anexo N° 5).

5.9 Etiquetado

La etiqueta fue diseñada tomando en cuenta la información requerida según el RTCA (Reglamento técnico Centro Americano), Sección etiquetado de producto farmacéutico para uso humano. Dentro de la información incluida en la etiqueta se encuentra: Nombre del producto, nombre y concentración del principio activo, número de lote, unidad de dosis, forma farmacéutica, vía de administración, composición del producto, advertencia de seguridad y contenido del frasco, no se estableció ni se colocó una fecha de vencimiento debido a que no se cuenta con un estudio de estabilidad del producto que haga constatar la vida útil por lo que solamente se colocó “XXX” en el espacio. (Ver Anexo N° 6).

5.10 Documentación de Transferencia.

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

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

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

5.10.1 Formula Cualitativa

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

Para el cálculo de la formula cuali-cuantitativa de la unidad de dosificación se parte de los datos de la formula estandarizada en peso. (Ver tabla N° 27).

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

Donde:

C_{FCC} = Componente de la fórmula Cualitativa.

C_{FST} = Componente de la fórmula estandarizada.

V_{FST} = Volumen de la fórmula estandarizada.



V_{FCC} = Volumen de la fórmula Cualitativa

Ejemplo: Cálculo para agua purificada

$$\text{Agua purificada}_{FCC} = \frac{80.60 \text{ g}}{100 \text{ mL}} \times 1 \text{ mL} \times \frac{1000 \text{ mg}}{1 \text{ g}} = 806 \text{ mg}$$

La composición porcentual para cada uno de los componentes expresados en la formula Cualitativa corresponden a las cantidades obtenidas en la estandarización de la formula.

Tabla N° 33. Fórmula Cualitativa para las gotas de Benzoato de Sodio.

		Universidad de El Salvador Facultad de Química y Farmacia Departamento de Tecnología Farmacéutica, Farmacoquímica y Farmacotecnia.			
FORMULA CUALI-CUANTITATIVA					
Nombre del producto:		Gotas Orales de Benzoato de Sodio			
Formula seleccionada:		F02			
Unidad de dosificación (volumen):		1 mL			
Concentración de la dosis:		300 mg / 1 mL			
N°	Componentes	Composición porcentual % (m/v) de la formula estandarizada. Componentes expresados en (g).		Unidad de dosificación. Componentes expresados en (mg)	
1.	Benzoato de Sodio	30.006		300.006	
2.	Sacarina Sódica	0.404		4.040	
3.	Saborizante de Sandía	1.229		12.29	
4.	Agua purificada	80.60		806.00	
TOTAL DE MASA		112.239 g		1122.336 mg	
Volumen del Total de Masa		100 mL		1 mL	

5.10.2 Lista de Materiales y Equipos.

Se detallan los materiales y equipos utilizados durante la fabricación del lote piloto de gotas de Benzoato de Sodio, esta lista maestra no incluye los equipos utilizados debido a que es una lista elaborada con el fin de facilitar la elaboración de las gotas, es decir que los materiales y equipos sean de fácil adquisición. (Ver cuadro N° 34).

Cuadro N°34. Lista de Materiales y Equipos utilizados en la fabricación de las Gotas de Benzoato de Sodio a escala piloto.

 Universidad de El Salvador Facultad de Química y Farmacia Departamento de Tecnología Farmacéutica, Farmacoquímica y Farmacotecnia. 		
LISTA DE MATERIALES Y EQUIPO		
Nombre del producto:	Gotas Orales de Benzoato de Sodio	
Cantidad	Material o Equipo	Capacidad
2	Beaker	2000 mL
1	Agitador magnético o vidrio	-
1	Cocina eléctrica o Hot Plate	-
1	Baño María	-
2	Bolsas para pesar solidos	1Lb, 2 Lb
2	Frascos plásticos con tapa para líquidos	-
1	Balanza analítica o semianalítica	-
1	Termómetro	100 °C
1	Embudo de vidrio	-
1	Tiras de papel pH	-
1	Papel filtro	-

5.10.3 Lista Maestra de Materias Primas.

Esta lista contiene el total de las materias primas a utilizar según el tamaño de lote a producir, es decir las cantidades de cada una de las materias primas que se utilizaran en la fabricación de una cantidad determinada de las Gotas Orales de Benzoato de Sodio, contiene un espacio para la identificación de cada materia prima por su nombre común, cantidad a utilizar y la composición porcentual de la formula final expresada en porcentaje de masa sobre volumen (% m/v). (Ver tabla N° 35).

Cuadro N°35. Lista Maestra de materias primas para la fabricación de Gotas Orales de Benzoato de Sodio, tamaño de lote 1000 mL. (Ver Anexo 7).

		Universidad de El Salvador Facultad de Química y Farmacia Departamento de Tecnología Farmacéutica, Farmacoquímica y Farmacotecnia.		
LISTA MAESTRA DE MATERIAS PRIMAS				
Nombre del producto:		Gotas Orales de Benzoato de Sodio		
Concentración de la dosis:		300 mg / 1 mL		
Fórmula seleccionada:		F02		
Tamaño del lote piloto:		1000 mL		
N°	Componentes	% m/v	Cantidad a pesar para la fabricación de un lote piloto (g)	
1.	Benzoato de Sodio	30.006	300.06	
2.	Sacarina Sódica	0.404	4.04	
3.	Saborizante de Sandía	1.229	12.29	
4.	Agua purificada	80.60	806.00	
TOTAL DE MASA		112.239 g	1122.39 g	
Volumen del Total de Masa		100 mL	1000 mL	

5.10.4 Proceso de manufactura

En este documento se describe y registra el cumplimiento del proceso de fabricación de las gotas orales de benzoato de sodio a realizar, se describe cada una de las etapas involucradas en el proceso de fabricación, se describe la cantidad a fabricar y su equivalencia en unidades, tiempos de agitación, velocidad de agitación, temperaturas de calentamiento, orden de adición de las materias primas etc.

Proceso de manufactura.**Proceso de elaboración de lote piloto de Gotas Orales de Benzoato de Sodio.****Cantidad de granel a elaborar:** 1000 mL**Equipo a nivel industrial:** Tanque de acero inoxidable con sistema de calentamiento y agitación de propela.**Equipo a nivel de ensayo de laboratorio:** Beaker de vidrio capacidad 2000 mL, Hot Plate y agitador magnético o agitador de propela IKA RW-20.**Identificación del equipo que contiene el granel:** “Tanque Granel”

Identificación del equipo que contiene el granel filtrado: “Tanque Almacenamiento”.

Indicaciones generales:

Previo al inicio de la fabricación de las Gotas Orales de Benzoato de Sodio, se debe de contar con el área de trabajo, material, equipo y todos los utensilios relacionados al proceso de fabricación limpios, sanitizados y debidamente identificados.

Técnica o proceso de fabricación.

1. Pesar las materias primas según las cantidades descritas en la formula cualitativa de acuerdo a la cantidad de granel a fabricar. Identificarlas adecuadamente.
2. Tarar el “Tanque Granel” (anotar peso).
3. Incorporar al tanque granel la siguiente materia prima:
 - Agua purificada (603.0 g)
4. Colocar el tanque granel en un baño maría y llevar a temperatura 50 °C

5. Una vez alcanzada la temperatura agregar al tanque granel la siguiente materia prima:
 - Benzoato de Sodio (300.06 g)
 - Sacarina Sódica (4.04 g)
6. Mezclar por 40 minutos con agitación moderada-fuerte, hasta completa incorporación del Benzoato de Sodio.
7. Posteriormente Adicionar la siguiente materia prima al tanque granel:
 - Saborizante de Sandía (12.29 g)
8. Mezclar por 2 minutos con agitación moderada-fuerte hasta completa incorporación de los componentes.
9. Adicionar al tanque granel la siguiente materia prima:
 - Agua purificada: (203 g)
10. Mezclar por 2 minutos con agitación moderada fuerte para la incorporación completa de los componentes.
11. Determinar el % de rendimiento antes de filtrar.
12. Filtrar el contenido del "Tanque Granel" y recibir el líquido filtrado en el "Tanque de almacenamiento".
13. Realizar los siguientes controles en proceso
 - Color
 - Olor
 - Sabor
 - Brillo
 - Traslucidez/ Opacidad

- Partículas extrañas

- pH

- Densidad

14. Proceder al envasado del granel de Gotas Orales de Benzoato de Sodio.

15. Etiquetar los frascos de Gotas de Benzoato de Sodio.

16. Embalar los frascos de Gotas de Benzoato de Sodio.

CAPITULO VI
CONCLUSIONES

VI. CONCLUSIONES

1. El diseño del perfil del producto permitió establecer la base en el desarrollo farmacéutico, ya que en él se establecieron los atributos de calidad requeridos para las gotas (dosis, características organolépticas y atributos fisicoquímicos etc.).
2. El parámetro de desempeño más importante durante los ensayos de formulación fue el sabor, el cual tiene un punto crítico dentro del perfil del producto siendo esta la característica principal que se buscaba modificar en la formulación, ya que para la administración a los pacientes debe presentar características agradables al paladar, no amargo, ni picante.
3. La solubilidad la propiedad más importante estudiada del principio activo, ya que debido a la alta concentración de benzoato de sodio en la dosis establecida se debía lograr la total solubilización del activo en el vehículo en el menor tiempo posible y logrando una solución traslúcida.
4. Luego de haber realizado formulaciones de las gotas con diferentes concentraciones de sacarina sódica, el ensayo que presentó mayor desempeño en cuanto al parámetro crítico de sabor, fue el de concentración de sacarina sódica al 0.4% que corresponde a la fórmula F02, alcanzando el requerimiento más importante del desempeño del perfil del producto, el cual es el sabor durante la administración y el sabor residual, en donde esta solución presentó característica de sabor dulce agradable, no amargo, ni picante.
5. En la etapa de formulación el objetivo principal era proporcionarle un sabor agradable a la formulación y coadyuvar a la sacarina sódica en el enmascaramiento del sabor amargo del principio activo, obteniendo mejores resultados con el sabor de sandía, además del sabor dulce proporcionado por la sacarina sódica.

6. La documentación de transferencia contiene la información que permitirá a otro preparador elaborar las gotas de benzoato de sodio a futuro, con los requerimientos de calidad establecidos y siguiendo los pasos de elaboración descritos, procurando llevar un producto eficaz y seguro a pacientes con hiperamonemia infantil.

CAPITULO VII
RECOMENDACIONES

VII. RECOMENDACIONES

Le recomendamos al Laboratorio de la cátedra de Farmacoquímica y Farmacotecnia:

1. Verificar que los parámetros de operación se mantienen a lo largo de todo el proceso de escalamiento por lo que es necesario elaborar otro lote piloto y evaluar la reproducibilidad del proceso de fabricación además de las características organolépticas y fisicoquímicas.
2. Realizar un estudio de estabilidad de seguimiento y/o acelerado para determinar el tiempo de vida útil que garantice la permanencia de los atributos de calidad, seguridad de uso y eficacia de las gotas de benzoato de sodio.
3. Desarrollar una metodología que permita la cuantificación del benzoato de sodio, a fin de evaluar que se esté administrando en la concentración farmacológica establecida en cada dosis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alonzo González, A. C, y troche jarreta, J. M(2021). Tecnología farmacéutica (vol. II).(J. L. Jato, Wd.) Madrid: EDITORIAL SINTESIS, S. A. Valiehem oso.
2. Arco, J. D. (S. F.) FORMULACION MAGISTRAL EN PEDIATRIA. trabajo.
3. Arias, A. M, y Torres Córdoba. J.M (2017). Formulación y desarrollo de un colutorio con aceite de *origanum vulgare* L. (Orégano) para ensayo clínico fase I.(tesis). Universidad de El Salvador.
4. Arnold-Almaraz, L.N., Olivares-Sandoval, M., & Revilla-Estivill, N.F (2005). Tratamiento de la hiperamonemia en pediatría. Acta pediatría de México, 313-324. Obtenido de [http:// www.redalyc.org/pdf/4236/423640831005.pdf](http://www.redalyc.org/pdf/4236/423640831005.pdf)
5. Couce M.L, Bustos G, García-Alix A, Lázaro A, Martínez-Pardo M, Molina A, Sáenz de Pipaón M, Serrano M, Sanjurjo P. (2008). Guía clínica de diagnóstico y tratamiento urgente de hiperamonemia neonatal: Asociación Española de pediatría.
6. C., D. M., & Wilson S., J. (s.f.). Síndrome de hiperamonemia congénita. 247-251. Obtenido de <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rcp/v48n4/art08.pdf>
7. C., Y. C., Arteaga D, C., Long, G., Quintero T, L., & Bermúdez, M. (2010). Hiperamonemia neonatal causada por defectos del ciclo de la urea.
8. Obtenido://revista.unal.edu.co/index.php/revfacmed/article/view/18585.Esper ,R.C.,Noriegalrlanda,M.F.,ySánchezGarcía,R.(2008).Amonioehiperamonemia.Susignificadoclínico.209-213.Obtenidode [http://www.medigraphic .com/pdfs/medsur /ms-2008/ms083f.pdf](http://www.medigraphic.com/pdfs/medsur/ms-2008/ms083f.pdf).
9. Fontana, D., Uema., S y Mazziari, M. R. (2005). Medicamentos Huérfanos: unadefinición.UniversidadNacionaldeCórdoba.ActaFarmacéuticaBonaerense 24 (3):449-52.Disponible en: <https://www.eurordis.org/es>.
10. G.P.M., Vilaseca Busca., M., Bribones Godino, P., y Sanjurjo Crespo, P. (s.f). Trastornos del obtenido de <http://ae3com.eu/protocolos/protocolo1.pdf>.

11. Grupo de Trabajo Formulario Iberoamericano (2016). Guía de Buenas Prácticas de elaboración y control de calidad de preparaciones magistrales y oficinales. RedEAMI. Obtenido <https://www.redeami.net>
12. H.A Comisión relativa al reglamento (E) No 141/2000 de parlamento europeo y del consejo sobre medicamentos huérfanos. (febrero de 2016). Obtenido de <http://eur-lex.europa.eu/>
13. ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE (2009). PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT Q8(R2). Obtenido [https://www.ich.org/fileadmin/Public.Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R2_Guideline.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public/Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R2_Guideline.pdf).
14. J. A., & López, L. (2012). Actualización de los procedimientos generales de operación estándar (POES) para las formas farmacéuticas fabricadas por prácticas de laboratorio en la cátedra de Tecnología Farmacéutica II de la Facultad de Química y Farmacia.
15. J., P. B. & Castro CH, G. (2014). Actualización en el manejo agudo de errores. 421-427. Obtenido de <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rcp/v85n4/art03.pdf>.
16. Lozano, M. D., Córdoba, D., & Córdoba, M. (2012). Manual de tecnología farmacéutica. Barcelona, España.
17. PM. J., Ibarra, G., Fernández, L. Ruiz, G & Vela, A (s.f). Hiperamonemia en la edad pediátrica. Estudio de 72 casos. Acta pediátrica de México. 268-274. Obtenido: <http://www.medigraphic.com/>
18. PM, J., Ibarra, G., Fernández, L., Ruiz, G., & Vela, A. (s.f.). Hiperamonemia en la edad pediátrica. Estudio de 72 casos. Acta Pediátrica de México, 268-274. Obtenido de: <http://www.medigraphic.com/cgbin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=45725>.
19. Santos, B. A., & Mejía Rodas, N. (2008). Elaboración de una formulación magistral de benzoato de sodio en sobres para su administración oral, utilizada en el control de la hiperamonemia en niños en el Hospital Bloom. (Tesis). Universidad de El Salvador.

20. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. (2014). FARMACOTECNIA. Obtenido de <http://gruposedetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images>.
21. SI The United States Pharmacopeial Convention. Farmacopea de los Estados Unidos de América USP30. Formulario Nacional NF 25. 12601 TwinbrookParkway, Rockville, MD 20852, Estados Unidos de América, 2007 (30a ed.); Vol.1. pág. 362. <795>.
22. Galdámez, R. M., E. Posada Granados, A. E. Rosales, E. Sorto Lemus. (Farmacoquímica). Manual de prácticas de laboratorio. Universidad de El Salvador, Facultad de Química y Farmacia, 2018.

ANEXOS

ANEXO N°1

Fórmula 01, 02 y 03 de benzoato de sodio 30%, y ensayos de evaluación organoléptica de los saborizantes en las formulaciones 01,02 y 03.

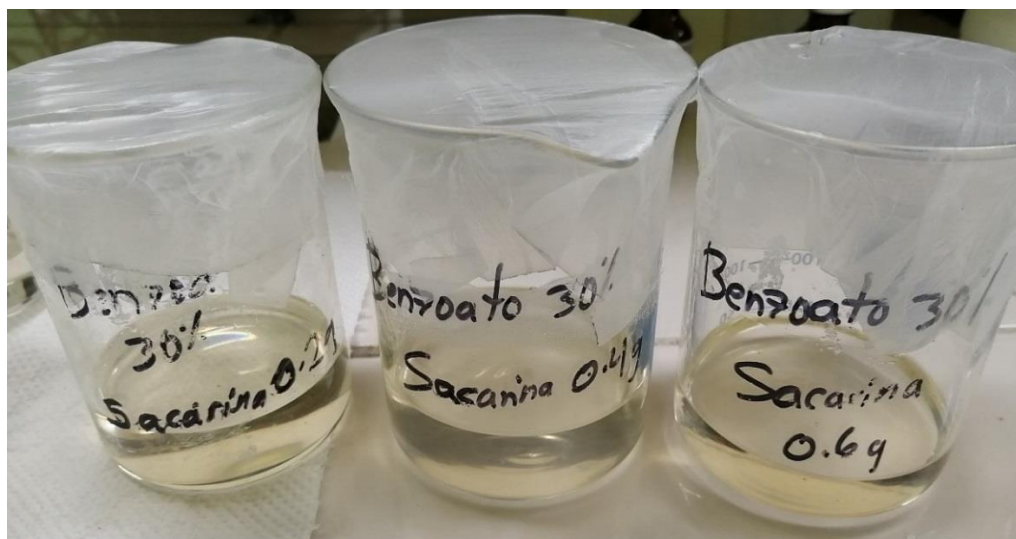


Figura N°13: Fórmula 01,02 y 03, Benzoato de Sodio 30%, con las diferentes concentraciones de sacarina sódica (0.2%, 0.4%, 0.6%).



Figura N°14: Ensayos de evaluación organoléptica de los saborizantes en las formulaciones F01, F02 y F03.

ANEXO N°2

Atributos de calidad de la formula seleccionada estandarizada

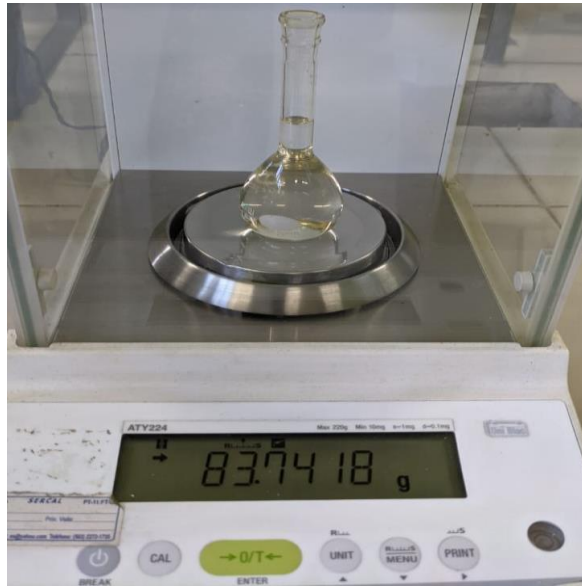


Figura N°15: Atributos de calidad: determinación de densidad de las gotas de benzoato de sodio, en la estandarización de la formula seleccionada.



Figura N°16 Medición de pH mediante tira de papel pH en la estandarización de la formula seleccionada.

ANEXO N° 3

Proceso de escalamiento de las gotas de benzoato de sodio (lote piloto 1000 ml)

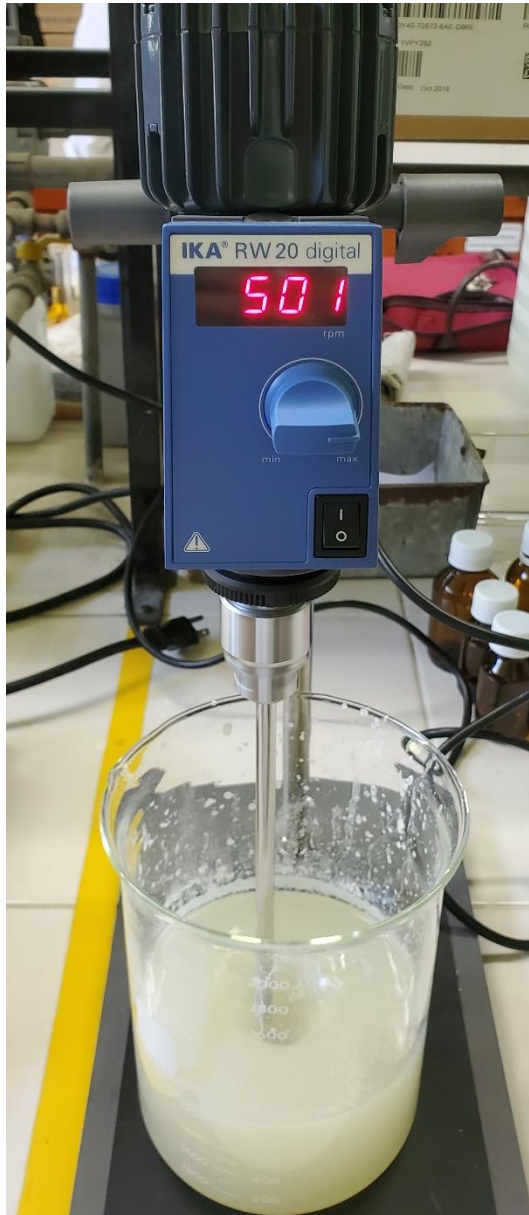


Figura N°17 Proceso de escalamiento, fabricación de Lote Piloto 1000 mL

ANEXO N° 4

Atributos de calidad del lote piloto.



Figura N°18: Medición de pH con cinta de papel pH a Lote Piloto

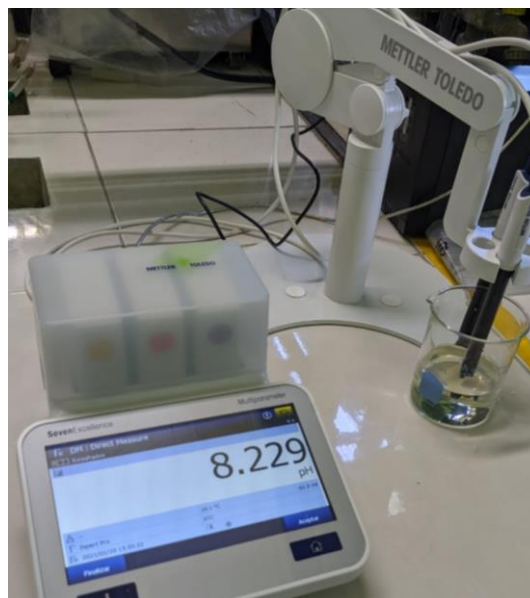


Figura N°19: Medición de pH mediante pH-metro a Lote Piloto

ANEXO N°5

Frasco utilizado para envasar granel de lote piloto



Figura N° 20 Empaque primario para granel de lotes piloto de Gotas de Benzoato de Sodio.

ANEXO N°6

Diseño de etiqueta de identificación para lote piloto

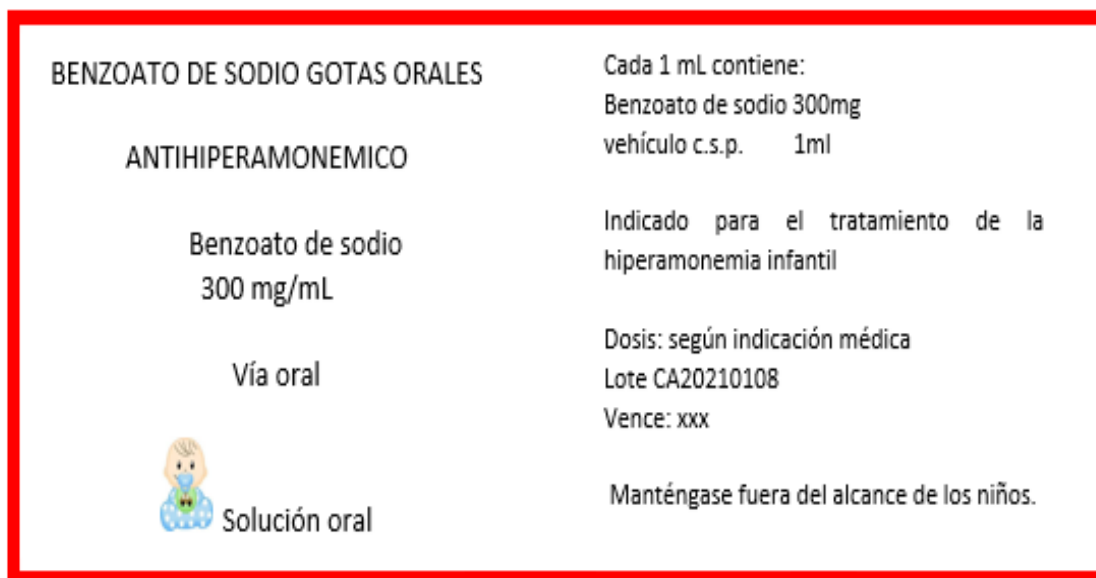


Figura N° 21 Etiqueta de identificación de producto terminado de Gotas de Benzoato de sodio 300 mg/mL.

ANEXO N° 7

Lote piloto gotas orales de benzoato de sodio 30%



Figura N° 22 Lote piloto de las gotas orales de Benzoato de Sodio 30%.