

302827

UNIVERSIDAD MOTOLINIA A. C.



ESCUELA DE QUIMICA

CON ESTUDIOS INCORPORADOS A LA U.N.A.M.

N: 30
27/

**DESARROLLO FARMACEUTICO DE JARABE Y
GOTAS PEDIATRICAS CON ACETAMINOFEN**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO
PRESENTA

MERCEDES VILCHIS NIETO

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

MEXICO, D.F.

1994



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

A mi amado Esposo:
I.I. José H. Salas F.
Por su inmenso amor,
compañía, ayuda incondicional
y motivación para que
alcanzara una meta.

A mis Padres:
Rafaél y Lupita.
Por su esfuerzo, sacrificio,
y amor para darme
la herencia más valiosa
que es mi carrera.

A mi hijo:
José Rafaél
Por ser mi esperanza,
mi alegría y por todo
el amor que él sabe dar.

A mi hermano:
Victor Antonio como muestra
de el cariño que le tengo.
Espero que continúe
esforzándose por sus sueños.

A mi tía Raquel y prima Margarita:
Por su cariño, motivación y ayuda.

A mis suegros:
Ing. José y Lolita
Con estimación y cariño por
impulsarme a mi superación.

**A mis Maestros:
En especial agradecimiento
por todo lo que me enseñaron.**

**A el Q.F.B. Manuel Castañeda:
Mi agradecimiento por la
dirección de este trabajo.**

**A mis Jefes de trabajo:
Q.F.B. Etelvina Medrano B.
Q.F.B. Alicia Rosales G.
Por la oportunidad de
aprendizaje y capacitación.**

**A mis cuñados:
Manuel, Georgina, Mónica y Napoleón
como una pequeña muestra de
confianza y cariño que les tengo.**

**A mis compañeros de trabajo:
Porque gracias a que hemos
hecho un buen equipo nuestro
trabajo es productivo y
placentero.**

**A mi amiga Edith Medina S.:
Por su amistad, motivación,
y confianza.**

I N D I C E

	Pag
CAPITULO I.- INTRODUCCION	
1.1.- Planteamiento del problema	1
1.2.- Objetivo	1
1.3.- Hipótesis	2
CAPITULO II.- ANTECEDENTES	
2.1.- Soluciones	3
2.1.1.- Métodos de fabricación	4
2.1.2.- Clarificación	4
2.1.3.- Equipo de llenado	5
2.1.4.- Estabilidad	5
2.1.5.- Optimización de las soluciones	6
2.2.- Jarabes	7
2.3.- Gotas	7
2.4.- Monografía del acetaminofen	
2.4.1.- Características fisicoquímicas	8
2.4.2.- Farmacocinética	
a) Absorción	10
b) Biodisponibilidad	10
c) Distribución	11
d) Metabolismo	11
e) Excreción	11
2.4.3.- Farmacología	12
2.4.4.- Uso clínico	12
CAPITULO III.-PARTE EXPERIMENTAL	
3.1.- Diagrama General	14

3.1.1.- Diagrama del desarrollo de formulaciones :	
1) Formulaciones para Jarabes	15
1) Formulaciones para Gotas	16
3.2.- Material, Equipo, Reactivos y materia prima :	
3.2.1.- Material Biológico	17
3.2.2.- Material de Laboratorio	17
3.2.3.- Equipo de Laboratorio	17
3.2.4.- Reactivos	18
3.2.5.- Medios de cultivo	19
3.2.5.- Materias Primas	19
3.3.- Metodología :	
3.3.1.- Preparación del Jarabe	20
3.3.2.- Preparación de las gotas	21
3.3.3.- Desarrollo analítico, pruebas para el Jarabe y las gotas pediátricas :	
3.3.3.1.- Pruebas Microbiológicas	23
3.3.3.2.- Pruebas físicas y químicas :	
a) Claridad, color, olor y sabor	23
b) Densidad relativa	23
c) pH	24
d) Identidad por U.V.	24
e) p-Aminofenol libre	25
f) Valoración de Benzoato de sodio ..	25
g) Valoración de Acetaminofen en soluciones	27
h) Viscosidad de gotas pediátricas ..	29

CAPITULO IV.- RESULTADOS Y DISCUSIONES

4.1.- Resultados 31

4.2.- Discusiones 47

CAPITULO V.- CONCLUSIONES 49

BIBLIOGRAFIA 51

C A P I T U L O I

I N T R O D U C C I O N

1.1.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En ocasiones ciertos medicamentos son reformulados cuando con el transcurso del tiempo se observa que sería benéfico un cambio, por ejemplo por razones de estabilidad, toxicidad, mercadotecnia, etc. Para el desarrollo de un nuevo medicamento se debe hacer una investigación tanto de los principios activos como de los excipientes que van incluidos en la formulación, primero bibliográfica, después preformulaciones, formulaciones, desarrollo de métodos analíticos, validaciones y estudios de estabilidad.

En el presente trabajo se realizaron pruebas de la farmacopea lo cual es válido si se observa el beneficio en tiempo que esto implica y que dicha información tiene un valor oficial.

El presente trabajo se desarrolló con el fin de reformular un producto analgésico y antipirético como es el acetaminofen de la forma farmacéutica tabletas a la forma farmacéutica jarabe y gotas pediátricas. Esta reformulación se debe a que la vía de administración que implica un jarabe o unas gotas facilitan el acceso de un medicamento destinado a niños.(12).

1.2.- OBJETIVO:

Reformular el analgésico acetaminofen a las formas farmacéuticas jarabe y gotas pediátricas proponiendo y desarrollando preformulaciones, métodos analíticos, y estudios de estabilidad tomando en cuenta que dicho medicamento está destinado a uso humano.

1.3.- HIPOTESIS:

Reformulando un producto analgésico y antipirético de la forma farmacéutica tabletas a la forma farmacéutica Jarabe y gotas pediátricas, se obtiene un producto de fácil administración a niños.

C A P I T U L O I I

A N T E C E D E N T E S

2.1.-SOLUCIONES

Definimos a una solución como una mezcla homogénea preparada disolviendo un sólido, un líquido o un gas en otro líquido y representa un grupo de preparados en los cuales las moléculas del soluto o sustancia disuelta están dispersas entre las del disolvente. (7,11).

El uso de líquidos orales se ha justificado debido a su fácil administración, la homogeneidad que presentan y la facilidad de absorción que le confieren al fármaco en comparación con una tableta o una cápsula. Los aspectos que de un fármaco se deben tomar en cuenta para administrarlo en solución son:

La estabilidad que presenten en solución, la facilidad con que sean solubilizados o el uso de técnicas especiales que permitan su solubilización, además de las características organolépticas finales tales como el sabor, apariencia, color, olor, viscosidad, etc. (12).

En una solución se pueden señalar los siguientes componentes:

Principio activo, vehículo, cosolventes, modificadores del pH; correctivos del sabor, olor y color; conservadores o preservativos y modificadores de la viscosidad. (7,11,12).

Las materias primas utilizadas en la fabricación de líquidos deberán cumplir las especificaciones, deberá asegurarse la identidad, la pureza, uniformidad, contaminación microbiana. No deberá utilizarse ningún material que no haya sido aprobado por control de calidad. (3,7,11,12).

Con respecto a la contaminación microbiana de las materias primas siempre es mejor empezar con cuentas bajas de bacterias.

2.1.1.-METODOS DE FABRICACION

El equipo consiste en tanques de acero inoxidable equipados con agitador el cual puede ser vertical o lateral. Los tanques presentan un aditamento para medir el volumen del líquido que generalmente es un nivel, y están provistos de una chaqueta por la que puede circular vapor de agua, agua fría o caliente. La tapa es reducida y solo permite la carga de materiales.(11).

Existen tres métodos para preparar soluciones: 1.-Percolación, 2.-Agitación sin calor, 3.-Disolución con calor.

La disolución con calor es el método adecuado en este caso ya que el principio activo no se daña con el calor y se logra preparar el jarabe rápidamente. Se agrega la sacarosa al agua y se calienta hasta disolverla, luego se cuele y se agrega suficiente agua destilada hasta obtener el volumen deseado. No es conveniente calentar demasiado los jarabes a temperatura de ebullición porque ocurre una inversión mayor o menor de la sacarosa con tendencia aumentada a la fermentación. De 60°-65° C es una temperatura aconsejable y suficiente para disolver el azúcar en agua. (7).

2.1.2.-CLARIFICACION

Es un paso necesario, después de la preparación de un líquido siempre tiene pelusas, fibras, partículas insolubles, que deben ser separadas del producto.

Existen 3 métodos de clarificación:

1)Centrifugación, 2)Sedimentación y decantación, 3)Filtración.

Cuando se trata de volúmenes grandes lo mejor es la filtración.

En la actualidad se usan filtros de membranas hechos con una variedad de materiales y tamaños de poro combinados con ayuda filtro. (7,11).

2.1.3.-EQUIPO DE LLENADO

La descarga de los líquidos en granel está conectada generalmente a las bombas para pasar a los filtros. Todas las líneas de conducción deben ser fácilmente desmontables y lavables. Los operadores son una de las mayores fuentes de contaminación microbiana, por eso es obligatorio el uso de guantes gorra, bata y cubrebocas. Existen 3 métodos de llenado: a nivel constante, gravimétrico y volumétrico. El más adecuado en éste caso es el volumétrico que consiste en el uso de jeringas calibradas a un volumen determinado que cargan el líquido en el regreso para posteriormente inyectarlo, este procedimiento da volúmenes muy exactos. (7,11,12).

2.1.4.-ESTABILIDAD

Es mucho menor si el fármaco está en solución que en preparados sólidos o en suspensiones (7,11,12). Un líquido oral estable debe conservar su viscosidad, color, claridad, sabor y olor a través de su vida de anaquel. Todas éstas consideraciones pueden ser evaluadas subjetivamente y si es posible objetivamente durante el estudio.

Por ejemplo el color puede ser medido por comparación espectrofotométrica; la claridad puede determinarse observando la turbidez; el sabor y el olor se determinan subjetivamente por un panel de personas. En el envase comercial se deben hacer las pruebas de estabilidad por el efecto que el material del frasco contenedor pudiera tener sobre la solución.

2.1.5.-OPTIMIZACION DE LAS SOLUCIONES

Las propiedades físicas, químicas y biológicas deben tener la debida consideración en la selección de excipientes, cantidades y etapas del procedimiento de fabricación (tiempo de agitación de la solución), porque mientras más se conozca un sistema y mejor se pueda definir más cerca se estará de lograr su optimización y control. Primero se debe tener una formulación base y dependiendo de los resultados obtenidos efectuar las modificaciones necesarias. (12).

En una forma farmacéutica líquida se puede establecer un estudio cinético a diferentes temperaturas y condiciones de almacenaje, (la presencia o ausencia de oxígeno, luz, obscuridad, etc.). (7,11,12). Con los datos obtenidos se hace una gráfica de Arrhenius para determinar la estabilidad a temperatura ambiente el pH óptimo, la necesidad de agentes antioxidantes o la necesidad de protección de la luz.

Deben también revisarse los estudios farmacológicos y bioquímicos realizados previamente en animales vivos, donde se determinan parámetros, como son : absorción, metabolismo, niveles sanguíneos, unión a proteínas, distribución y eliminación

para poder dar más información que ayude a seleccionar la forma farmacéutica óptima. (2,12).

2.2.-JARABES

Los jarabes son soluciones concentradas de un azúcar como sacarosa en agua o en otro líquido acuoso. Tienen una densidad aproximada a 1.32 a 15°C y una viscosidad próxima a 100 cp.(7). Para el envasado de los líquidos orales se utilizan ante todo frascos de vidrio de color topacio, incoloro o de plástico, con cierres de rosca o de resorte. Como dosificadores sirven las cucharillas o vasos graduados. Las cucharillas graduadas admiten por lo general 5 ml y según el caso llevan marcas para fracciones de la dosis entera. Excepto para dosis individuales grandes se prefieren las cucharillas graduadas a los vasos graduados, ya que pueden ser vaciadas completamente.

2.3.- GOTAS

Las gotas son una forma farmacéutica de administración de soluciones muy útil en el caso de pacientes niños y ancianos. Se presentan como líquidos límpidos, incoloros o coloreados, de sabor y olor agradables, cuyo fármaco se encuentra disuelto adecuadamente en el vehículo.(7,11,12). Como dosificadores sirven los cuentagotas y las pipetas. Existen 2 tipos de cuentagotas: los marginales y los centrales. Los marginales exigen que el frasco esté inclinado. Aunque gotean fácilmente, el peso de la gota y la velocidad de goteo dependen del ángulo de inclinación.

Los cuentagotas centrales deben mantenerse en posición vertical si el producto y el cuentagotas están bien adaptados entre sí el peso de las gotas y la velocidad del goteo son constantes. Las pipetas cuentan de un bulbo de hule que succiona la cantidad necesaria para la dosis. Estas pipetas a su vez pueden ir graduadas para dividir la dosis en fracciones de la misma según se requiera.

El Jarabe y las gotas son formas farmacéuticas líquidas orales que suelen ceder rápida y totalmente el principio activo en el tracto gastrointestinal. Además en los niños y personas de edad avanzada la dosis se puede adaptar muy bien al peso corporal o variarla según el caso (dosificación lentamente progresiva y regresiva).

2.4.- MONOGRAFIA DEL ACETAMINOFEN

2.4.1.- Características fisicoquímicas

Nombres químicos: N-Acetil-p-aminofenol, 4-hidroxiacetanilida
N-(4-hidroxifenil)acetamida, p-Acetamidofenol, p-Acetaminofenol,
p-hidroxiacetanilida.

Formula: $C_8H_9NO_2$



PM=151.16.

Polvo cristalino blanco, inodoro y de sabor amargo. $pK_a=9.51$ a $25^\circ C$. Punto de fusión= $163-172^\circ C$. Solubilidad: 1 en 70 de agua, 1 en 20 de agua en ebullición, 1 en 7 de alcohol, 1 en 50 de cloroformo, 1 en 40 de glicerina, 1 en 13 de acetona, 1 en 9 de propilenglicol, 1 en 10 de metanol. Soluble en soluciones de hidróxidos alcalinos, insoluble en benceno, pentano y éter.

pH: Es un ácido débil, en solución saturada tiene un pH 5.3-6.5.

Higroscopicidad: Absorbe cantidades insignificantes de agua a 25° C y a una humedad relativa de más del 90%. (3,4,5,16).

Espectro Infrarrojo: En la figura No.1 se exhibe el espectro de la dispersión en KBr de una muestra seca de acetaminofen en el rango de 2.5 a 15 micras igual a un estándar tratado bajo las mismas condiciones.

Espectro Ultravioleta: En los diferentes disolventes en que se ha determinado presenta máximos iguales a un estándar tratado bajo las mismas condiciones. En la figura No. 2 se muestra el espectro obtenido de una solución en metanol.

Humedad: Límite no más de 0.5% . Residuo de ignición: Límite no más de 0.1% . Cloruros: Máximo 0.014%. Sulfatos: Máximo 0.02%.

Sulfuros: A pasar prueba. Metales pesados: Límite 0.001% .

Sustancias fácilmente carbonizables: A pasar prueba.

p-Aminofenol libre: Máximo 0.005% . p-Cloroacetanilida: Máximo 0.001% . Valoración: 90-110 % . (3,4,5,16).

Estabilidad y Almacenaje:

El acetaminofen en solución es un poco sensible a la luz; seco y puro es muy estable hasta por lo menos 45°C; es relativamente estable a la oxidación por el efecto del aire. La principal ruta de degradación que contribuye a la inestabilidad del acetaminofen es la hidrólisis de la cual se producen p-aminofenol y ácido acético. La máxima estabilidad del acetaminofen en solución ocurre a pH de 6. A pH 6 y a 25°C el tipo de constante es $1.005 \times 10^9 \text{ s}^{-1}$, que corresponde a una vida media de 21.8 años y a una energía de activación (E_a) de 17.4 Kcal/mol.(2).

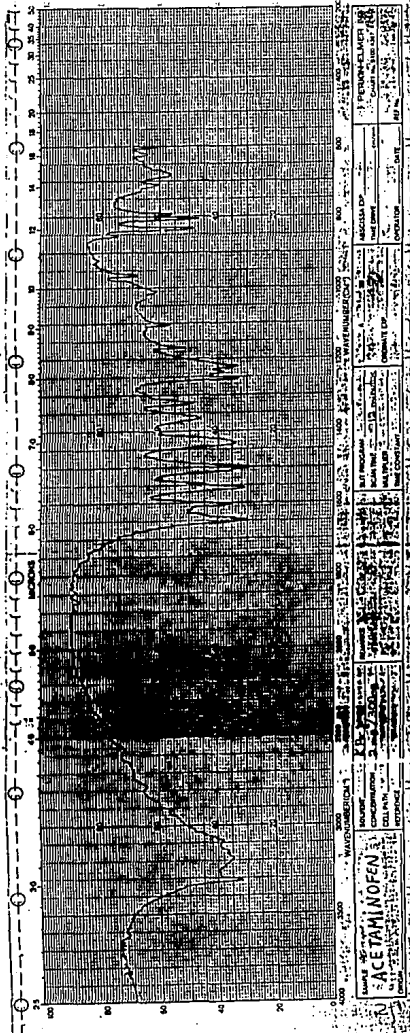
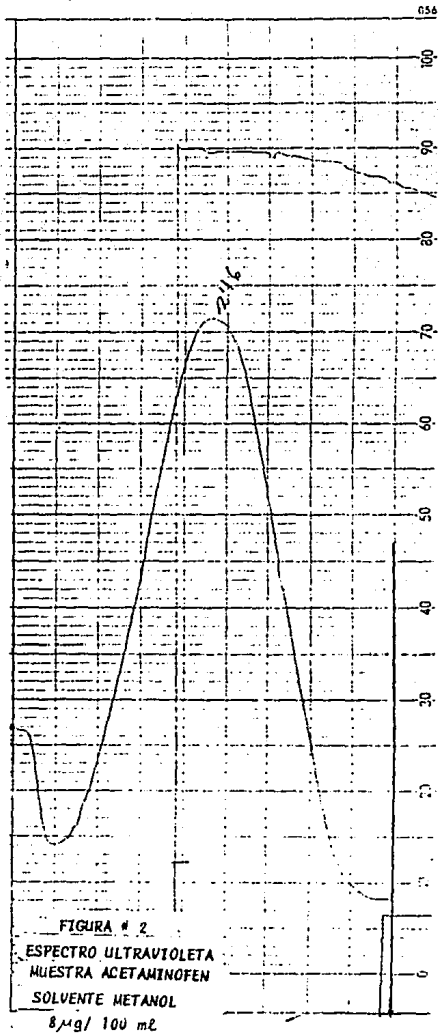


FIGURA # 1
 ESPECTRO INFRARROJO
 MUESTRA ACETAMINOFEN
 EN BROMURO DE POTASIO
 2 mg / 300 mg



El acetaminofen forma complejos con polietilenglicol 4000 y la polivinilpirrolidona, éstos complejos aumentan su solubilidad en agua y el tipo de disolución. Almacenaje: Debe guardarse en contenedores de cierre hermético y que protejan de la luz.

2.4.2.- FARMACOCINETICA

a) ABSORCION

El acetaminofen se absorbe rápida y casi totalmente del tracto gastrointestinal. La concentración plasmática llega al máximo en 30 a 60 minutos, y la vida media plasmática es de 1-4 horas con dosis terapéuticas. Una vida media mayor de 4 horas indica daño hepático. La absorción del acetaminofen se reduce en presencia de comida en el tracto gastrointestinal, especialmente si se encuentran ahí carbohidratos. La administración de propante-lina y metoclopramida incrementa la absorción del acetaminofen. (8).

b) BIODISPONIBILIDAD

Un estudio realizado para ver el efecto de una segunda dosis de acetaminofen en humanos sugiere que: la intensidad y duración del efecto analgésico de una segunda dosis tomada inmediatamente después de que el efecto de la primera dosis ha cesado, son más grandes y largos, respectivamente, que la intensidad y duración del efecto de la primera dosis. Se ha estudiado ampliamente la cuantificación de acetaminofen en plasma y en orina para demostrar su biodisponibilidad, también se han realizado estudios in vivo e in vitro para correlacionar los respectivos resultados. (13).

Se ha visto que un elixir preparado con sorbitol aumenta las propiedades antipiréticas y analgésicas del activo, que resultan de una mejor velocidad de disolución. La modificación de la disponibilidad del acetaminofen se puede realizar por medio de formas farmacéuticas de liberación sostenida y puede lograrse una liberación controlada por medio de microencapsulación.

c) DISTRIBUCION

El acetaminofen tiene una distribución relativamente uniforme en casi todos los líquidos corporales. Su unión a las proteínas plasmáticas es variable, del 20 al 50 % puede estar ligado en las concentraciones que se encuentran durante la intoxicación aguda. El volumen de distribución para el fármaco se ha reportado de el rango de 0.83-1.36 l/kg. Y ha sido reportado que el acetaminofen atraviesa la placenta. (2,6,10,15,17).

d) METABOLISMO

El acetaminofen se conjuga y forma metabolitos con glucurónidos o sulfatos. La hidroxilación a la posición 3 ocurre seguida por la conjugación u O-metilación del grupo hidroxilo producido. A dosis terapéuticas la oxidación ocurre en pequeña proporción pero puede ser más significativa con grandes dosis. El metabolito formado por la oxidación es conjugado por el glutatión para formar ácido mercaptúrico y conjugados con cisteína. (8).

e) EXCRECION

Cerca del 85% de la dosis terapéutica es excretada por la orina a las 24 horas, del material excretado por un adulto 1 a 4 % se excreta inalterado, 20 a 30% es conjugado con sulfato, 40 a 60% es conjugado con ácido glucurónico, 5 a 10% es excretado en los

metabolitos 3-hidroxi-3-sulfato, 3-metoxiglucurónido, y 3-metoxi-3 sulfato y 5 a 10% es excretado como ácido mercaptúrico y conjugado de cisteína. (2,6,10,15,17).

2.4.3.-FARMACOLOGIA

El acetaminofen es eficaz como analgésico y antipirético. El efecto antipirético reside en la estructura del aminobenceno, los mejores resultados en comparación de otros compuestos semejantes se obtienen cuando se introduce un grupo ácido en el grupo amino (acetilo del acetaminofen). Disminuye la fiebre por su efecto directo sobre el centro termorregulador hipotalámico, que aumenta la disipación del calor corporal, al inhibir la acción del pirógeno endógeno. La acción primaria puede ser en el hipotálamo y en el tálamo, en las terminaciones centrales de los nervios que conducen los estímulos dolorosos, aunque no se ha dilucidado completamente el sitio del efecto analgésico. (8).

2.4.4.- USO CLINICO

El acetaminofen es una eficaz alternativa al empleo de la aspirina como analgésico (alivia el dolor moderado como cefalalgia, dismenorrea, trastornos musculares, articulares y dolores en los nervios periféricos) y antipirético, pero no debe ser usado indiscriminadamente como analgésico popular ya que en sobredosis puede causar necrosis hepática mortal (8,9,13).

DOSIS

La dosis usual para adultos por vía oral es 0.5 a 1 g cada 4 a 6 horas y a un máximo de 4 g por día.

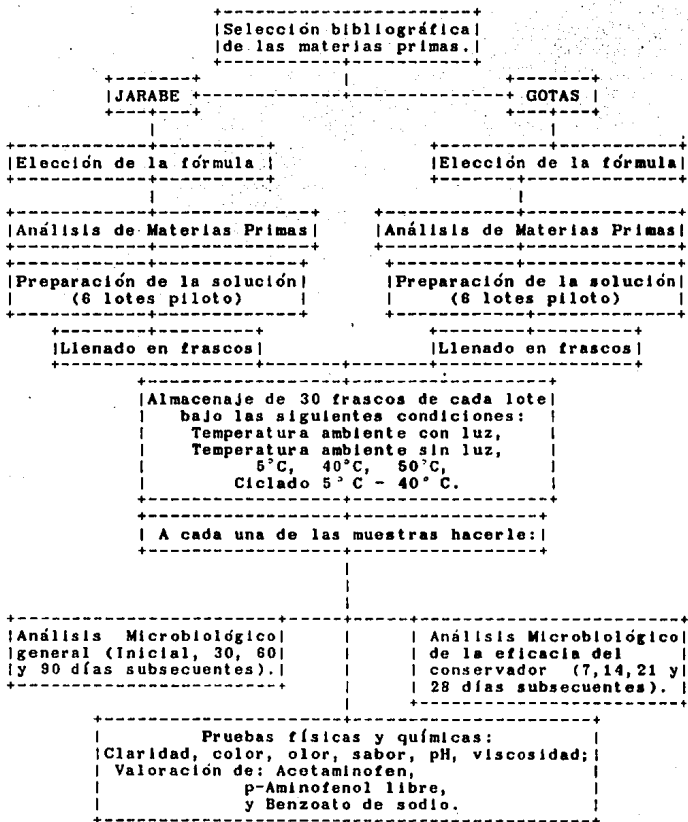
Se sugiere que la dosis para niños es:

E D A D	D O S I S
3 MESES A 1 AÑO	60 A 120 mg 3 A 4 VECES AL DIA
1 A 5 AÑOS	120 A 250 mg 3 A 4 VECES AL DIA
6 A 12 AÑOS	MAS DE 500 mg 3 A 4 VECES AL DIA

C A P I T U L O I I I

PARTE EXPERIMENTAL

3.1.- DIAGRAMA GENERAL.



3.1.1.- DIAGRAMA DEL DESARROLLO DE FORMULACIONES

+-----+ TABLA 1 +-----+					
+-----+ (1) FORMULACIONES PARA JARABES +-----+					
MATERIA PRIMA	1	2	3	4	5
ACETAMINOFEN 2.4%	X	X	X	X	X
ALCOHOL ETILICO		X	X	X	X
ASPARTAME			X		
AZUCAR GRADO ALIMENTICIO	X		X		
BENZOATO DE SODIO	X			X	X
CICLAMATO SODICO O CALCICO				X	
CLORURO DE SODIO	X	X	X	X	X
COLOR ROJO	X	X	X	X	X
JUGO DE CEREZAS					X
POVIDONA	X	X	X	X	X
PROPIL Y METIL PARABENOS		X	X		
PROPILENGLICOL	X				
SABOR CEREZA	X	X	X	X	
SACARINA		X			X
SACAROSA		X			X
SORBITOL				X	
AGUA DESTILADA C.B.P. 100 ml	X	X	X	X	X

+-----+
| TABLA 2 |
+-----+

MATERIA PRIMA	(1) FORMULACIONES PARA GOTAS				
	1	2	3	4	5
ACETAMINOFEN 9%	X	X	X	X	X
ALCOHOL ETILICO	X			X	
ASPARTAME			X	X	X
BENZOATO DE SODIO			X	X	X
CLORURO DE SODIO	X	X			X
COLOR ROJO	X	X	X	X	X
ETILENGLICOL					X
GLICERINA		X		X	X
POVIDONA			X	X	
PROPIL Y METIL PARABENOS	X	X			
PROPILENGLICOL	X	X	X	X	
SABOR CEREZA	X	X	X	X	X
SACARINA SODICA	X	X			
SORBITOL					X
AGUA DESTILADA C.B.P. 100 ml	X	X	X	X	X

3.2.- Material, Equipo, Reactivos y Materias Primas.

3.2.1.- Material Biológico:

Staphylococcus aureus. Pseudomona aeruginosa.

Escherichia coli y Salmonella.

3.2.2.- Material de Laboratorio:

Matraces volumétricos de 100, 250, 500 y 1000 ml.

Pipetas de 1, 2, 5 y 10 ml.

Cajas Petri.

Tubos de cultivo.

Crisol.

Tubos de ensayo de 10 y 20 ml.

Embudos para vacío.

Desecador.

Celda de 1 cm para U.V.

Vasos de precipitado de 50, 100, 500 y 5000 ml.

Tanque de acero inoxidable de 10 litros.

Membranas Millipore o Sartorius para filtración.

Columna de vidrio para cromatografía.

3.2.3.- Equipo de Laboratorio:

Agitador Caframo Warton Ont Canada.

Agitador Lightnin Model-L-Mixer, serie 411923 NY, U.S.A.

Espectrofotómetro Infrarrojo Perkin Elmer 1420.

Espectrofotómetro Ultravioleta Perkin Elmer Lambda 3.

Refrigerador American.

Bomba para vacío.

Equipo para punto de fusión.

Potenciómetro Orion Research Modelo 701 A.

Estufa Precision Scientific Co. PS Serie 13V11.

Mufia Blue M Electric Company.

Autoclave AMSCO.

Incubadora Environette Controlled Enviromental Room.

Balanza analítica Mettler HK180.

Equipo Karl-Fischer.

Cromatógrafo de líquidos de alta resolución. Perkin Elmer, provisto de: Columna para cromatografía de fase reversa Nova-Pak C con un tamaño de partícula de 4 μ m de 15cm X 3.9mm, ¹⁸ detector de U.V. para celdas de 10ml a 250nm, inyector Universal U6K, registrador e integrador electrónico.

3.2.4.- Reactivos:

Acetaminofen y Acido Benzoico,	Estándar de referencia
Fosfato Monobásico de potasio,	* Baker analyzed
Hidróxido de sodio,	* Baker analyzed
Cloruro Férrico,	* Baker analyzed
Cloruro de cobalto,	* Baker analyzed
Acido clorhídrico,	* Baker analyzed
Bromuro de potasio,	* Baker analyzed
Acido sulfúrico,	* Baker analyzed
Acido nítrico,	* Baker analyzed
Acido acético,	* Baker analyzed
Metanol absoluto,	* Merck
Nitrato de plata,	* Merck
Cloruro de bario,	* Merck

* = grado reactivo.

Acetato de plomo, * Baker analyzed
 Sulfato de cobre, * Merck
 Carbonato de sodio anhidro, * Baker analyzed
 Eter, * Merck
 Acetonitrilo , grado HPLC Baker analyzed
 * = grado reactivo.

3.2.5.-Medios de cultivo:

Caldo de soya tripticaseína, Difco.
 Caldo de lactosa, Difco.
 Agar de soya tripticaseína con lecitina y polisorbato
 80 BBL.

3.2.6.-Materias primas:

MATERIA PRIMA	GRADO	PROVEEDOR
Acetaminofen	farmacéutico	Grupo Univerquím
Azúcar	alimenticio	Azúcar, S.A.
Propilenglicol	farmacéutico	Chemical life
Sabor cereza	alimenticio	Quest International o Firmenish de México
Color rojo 33 o 44	alimenticio	Spectrum
Cloruro de sodio	alimenticio	Químicos, materiales, y materias primas.
Benzoato de sodio	farmacéutico	Grupo Univerquím
Alcohol etílico	alimenticio	Favidal, S.A.
Sacarina sódica	alimenticio	Helm de México
Nipagin y nipasol	farmacéutico	Helm de Méx.
Aspartame	alimenticio	Nutriquím, S.A.
Sorbitol	alimenticio	Chemical Life
Glicerina	alimenticio	M.Químicas Osorno o Procter & Gamble
Etilenglicol	farmacéutico	Industrias Químicas del Centro
Povidona	alimenticio	Helm de México

3.3.- Metodología.

3.3.1.- Preparación del Jarabe

Con agitación constante:

- 1.- En agua caliente entre 60 y 85 ° C disolver el azúcar o el edulcorante sustituyente según las formulaciones propuestas.
- 2.- Disolver en la solución anterior el conservador, el cloruro de sodio y ajustar el pH con un sistema regulador apropiado.(A)
- 3.- Calentar el propilenglicol o el alcohol correspondiente a no mas de 85°C y disolver en él el acetaminofen.(B)
- 4.- Mezclar las dos soluciones B en A. (C)
- 5.- Disolver la povidona en agua caliente y adicionar a la mezcla principal C. (D)
- 6.- Continuar la agitación hasta conseguir una temperatura de 30°C ± 1°C.
- 7.- Disolver el colorante en aproximadamente 5 ml de agua y agregar a la mezcla principal D.
- 8.- Agregar el sabor.
- 9.- Aforar a 100 ml o al volumen correspondiente dependiendo de la cantidad a preparar, con agua destilada.

3.3.2.- Preparación de las gotas

Con agitación constante:

- 1.- Calentar el propilenglicol o el alcohol correspondiente a una temperatura no mayor de 65°C.
- 2.- Disolver en éste el acetaminofen con agitación constante.
- 3.- Suspender el edulcorante en agua y agregarlo a la solución inicial.
- 4.- Agregar el conservador y continuar agitando hasta disolver.
- 5.- Disolver la povidona en agua caliente y cuando ésta solución alcance los 80°C añadirla a la mezcla principal.
- 6.- Cuando la mezcla principal tenga una temperatura de 30°C \pm 1° C añadir el colorante y el sabor.
- 7.- Aforar a 100 ml o al volumen correspondiente dependiendo de la cantidad a preparar, con agua destilada.

CONDICIONES PARA ENVASADO

Después de la preparación de 8 lotes piloto de jarabe y 6 de las gotas, proceder al llenado manual en frascos previamente identificados que indican : La forma farmacéutica (Jarabe o gotas, según el caso) la fecha de preparación, así como las diferentes condiciones en que deberán almacenarse, las cuales se mencionan en la tabla 3.

TABLA 3
CONDICIONES DE ALMACENAJE

NUMERO DE FRASCOS POR LOTE FABRICADO	CONDICIONES DE ALMACENAJE
10	Temperatura ambiente con luz
10	Temperatura ambiente sin luz
10	5 ° C, (Refrigerador)
10	40 ° C, (Estufa)
10	50 ° C, (Estufa)
10	Ciclado 5 ° C - 40 ° C (cada 12 horas se cambia de refrigerador a estufa).

ANALISIS DE LAS MUESTRAS

Analizar cada una de las muestras inicialmente, a los 30, 60 y 90 días subsecuentes; en la tabla 4 se enuncian las pruebas que se deben realizar.

TABLA 4
PRUEBAS A REALIZAR CON CADA UNO DE LOS FRASCOS

TIEMPO	PRUEBAS A :	
	J A R A B E S	G O T A S
INICIAL	Análisis microbiológico de la eficacia del conservador	Análisis microbiológico de la eficacia del conservador
INICIAL, 30 DIAS, 60 DIAS, Y 90 DIAS.	Análisis microbiológico general Análisis físico: Claridad, color, olor, sabor, pH. Análisis químico: Valoración de : Acetaminofen, p-Aminofenol libre, Benzoato de sodio.	Análisis microbiológico general Análisis físico: Claridad, color, olor, sabor, pH, viscosidad. Análisis químico: Valoración de : Acetaminofen, p-Aminofenol libre, Benzoato de sodio.

3.3.3.- Desarrollo analítico

3.3.3.1.- Pruebas microbiológicas

Las siguientes pruebas: Cuenta microbiana por método de membrana, detección de microorganismos patógenos, detección de hongos y método para determinar la eficacia del conservador; realizarlas por los métodos microbiológicos habituales. (3,5).

3.3.3.2.- Pruebas físicas y químicas para el Jarabe y Gotas.

Realizar las siguientes pruebas:

a) Claridad, color, olor y sabor :

Examinar el líquido en un vaso de precipitados transparente y limpio. Anotar el color, claridad y presencia de materia extraña si es que hay. Examinar y anotar el olor de la muestra inmediatamente después de abierto el contenedor. Si no se discierne ningún olor, transferir aproximadamente 25 g de muestra rápidamente a una placa de evaporación y reexaminar después de un minuto. Si el olor es discernible en la primera prueba se clasifica a la muestra de olorosa. Si el olor no es discernible si no hasta la segunda prueba se dice que la muestra es inodora para la primera prueba.

b) Densidad relativa :

Seleccionar un picnómetro limpio, seco y que esté previamente calibrado determinando su peso (W) y el peso (W**) de agua recién hervida contenida en el picnómetro a 25°C. Ajustar la temperatura de la muestra a cerca de 20°C y llenar el

picnómetro con la muestra. Ajustar la temperatura del picnómetro lleno a 25°C, removiendo cualquier exceso de muestra y pesarlo (W*). (3,5). Calcular: Densidad relativa = $\frac{W^*}{W^{**}} - \frac{W}{W}$

c) Determinación del pH :

Calibración.- El agua a usar como solvente debe tener un pH de 5.5 a 7.0. Enjuagar el electrodo con agua destilada entre cada medición y secarlo con una gasa limpia. Calibrar primero con el buffer de pH 7, luego con el buffer de pH 4 en el caso de las determinaciones para las gotas cuyo rango de pH es entre 4.7 y 5.7. Calibrar primero con el buffer de pH 7, luego con el buffer de pH 2 en el caso de el jarabe cuyo rango de pH es entre 3.8 y 6.1. Medir el pH de las soluciones de muestra directamente. Anotar los resultados. (3,5).

d) Identidad por Ultravioleta :

Solución del estándar y solución de la muestra:

Preparar igualmente que para el método de valoración.

Procedimiento: Con el espectrofotómetro y su graficador: Trazar una gráfica y medir la absorbancia máxima de las soluciones de la muestra contra la solución del estándar de referencia en celdas de 1 cm. El blanco a usar depende de la mezcla de solventes o del solvente usado para preparar el estándar y la muestra en soluciones. Resultados: El espectro de absorción U.V. de la muestra exhibe máximo y mínimo a las mismas longitudes de onda que una solución de un estándar de referencia de acetaminofen preparada de manera similar y medida simultáneamente. (3,5).

e) Determinación de p-Aminofenol libre :

Transferir 5 g de muestra a un matraz volumétrico de 100 ml, disolver con aproximadamente 75 ml de una mezcla metanol-agua (1:1), añadir 5 ml de solución alcalina de nitroferricianida (preparada por disolver 1 g de nitroferricianida sódica y 1 g de carbonato de sodio anhidro en 100 ml de agua), diluir con metanol-agua (1:1) y aforar, mezclar y dejar reposar por treinta minutos.

Simultáneamente determinar las absorbancias de ésta solución y de una solución recién preparada de p-Aminofenol, preparada similarmente a una concentración de 2.5 mcg/ml, usando las mismas cantidades y los mismos reactivos en celdas de 1 cm, a un máximo de cerca de 710 nm con un adecuado espectrofotómetro. Usar 5 ml de solución alcalina de nitroferricianida diluída con una mezcla metanol-agua (1:1) aforando a 100 ml como blanco. La absorbancia de la muestra no excede a la de la solución estándar, correspondiendo a no más de 0.005 % de p-Aminofenol.

f) Valoración de Benzoato de sodio :

Realizar el método por cromatografía de alta resolución.

Fase móvil: Solución (10:90) Acetonitrilo:Agua
conteniendo 1% volumen a volumen de ácido acético glacial.
Filtrar y desgasificar.

Preparación del estándar:

Pesar exactamente 50 mg de Benzoato de sodio estándar de referencia en un matraz volumétrico de 100 ml, disolver y aforar con agua.

Pipetear 5 ml de la solución anterior a un matraz volumétrico de 100 ml, diluir al volumen con agua y mezclar. Filtrar.

Preparación de la muestra:

Transferir 1 ml de la muestra a un matraz volumétrico de 100 ml
Enjuagar la pipeta con agua y añadir los lavados a el matraz.
Diluir con agua al volumen y mezclar. Filtrar.

Condiciones para la cromatografía:

Flujo: 1 ml/min. Temperatura de la columna: Temperatura ambiente.
Volumen de inyección: 20 μ l.

Método:

Injectar el estándar a la columna. Tiempo de retención aproximado 8 minutos, y otro pequeño pico en la línea base aparece a los 6 minutos. Hacer la operación por duplicado. Injectar a la columna la muestra. Identificar el Benzoato de sodio por el tiempo de retención. Hacer la operación por duplicado.
Medir el area de cada pico para cada una de las inyecciones y calcular la media. Comparar la muestra contra el estándar. Las areas duplicadas deben de concordar con una variación del 2%.

Cálculos:

C= Concentración de la solución estándar .

$$C = \frac{\text{Peso tomado (mg)}}{100} \times \frac{5}{100} \times \frac{\% \text{ pureza}}{100} \times 1000$$

Ps= Area media del pico para las inyecciones por duplicado de la muestra.

Pat= Area media del pico para las inyecciones por duplicado del estándar.

n= Número de inyecciones por duplicado de las preparaciones del estándar y de la muestra.

Calcular para el estándar:

Factor Respuesta, $RF = \frac{Pat}{C}$ Factor Media Respuesta, $\overline{RF} = \frac{\sum RF}{n}$

Resultado de la Valoración:

Calcular para cada preparación de la muestra:

Benzoato de sodio en mg/ml = $\frac{Pa}{RF} \times \frac{1}{1000} \times \frac{100}{1}$

% de Benzoato de sodio = $\frac{\text{Benzoato de sodio, mg/ml} \times 100}{\text{Cantidad indicada en el marbete, mg/ml}}$

g) Valoración de Acetaminofen en soluciones:

Realizar por el método por Espectrofotometría UV-Visible .

Preparación del estándar: Pesar 80 mg de estándar de referencia de Acetaminofen, colocarlos en un matraz volumétrico de 100 ml. Añadir metanol al volumen y mezclar. Tomar 10 ml de la solución anterior y llevarlos a un matraz de 100 ml, diluir con metanol al volumen y mezclar. Tomar 10 ml de la solución anterior y llevarlos a un matraz volumétrico de 100 ml, añadir 1 ml de HCl 0.1 N y metanol al volumen y mezclar.

Preparar la columna como se indica:

Empacar en la base de el tubo de cromatografía fibra de vidrio. El tubo es de 25 x 250 nm, con un tubo fusionado de 5cm x 7 mm.

Empacar con una varilla apisonadora de 45 cm de largo que tenga un disco de cerca de 1 mm de diámetro menos que el tubo.

A 2 g de tierra purificada de silicio (Kieselgurh para columna) en un vaso de 100 ml, añadir 2 ml de una solución que contenga 1 g de Bicarbonato de sodio y 4.5 g de carbonato de sodio para cada 100 ml, y mezclar hasta que obtenga una mezcla esponjosa.

Transferir la mezcla al tubo de cromatografía y apisonar gentilmente hasta comprimir el material en una masa uniforme.

Valoración:

Transferir un volumen exactamente medido de la solución oral de Acetaminofen equivalente a cerca de 250 mg de acetaminofen a un matraz volumétrico de 250 ml, añadir 2 ml de Hidróxido de sodio 1N, diluir con agua al volumen y mezclar. Transferir 2 ml de esta solución a un vaso de 100 ml, añadir una gota de ácido clorhídrico, agitar a mezclar, añadir 3 g de Kieselgurh.

Mezclar y transferir a la columna de cromatografía. Restregar el vaso con 1 g de Kieselgurh mezclado con 2 gotas de agua, transferir el lavado a la columna y apisonar gentilmente.

Depositar fibra de vidrio en el tope de la columna.

Lavar la columna con 100 ml de agua saturada de cloroformo y descartar el eluido. Eluir el acetaminofen con 150 ml de agua saturada en éter recolectar el eluido en un vaso de 400 ml.

Evaporar el éter en un baño de vapor con la adición de una corriente de aire hasta sequedad. (No prolongar el secado con corriente de aire para evitar la pérdida del acetaminofen).

Sin demora, disolver el residuo en una mezcla de solventes consistente en 1 ml de HCl (1:100) por 100 ml de Metanol y transferir a un matraz volumétrico de 50 ml. Lavar el vaso con la mezcla de solventes y adicionar los enjuagados en el matraz. Diluir con la mezcla de solventes a el volumen y mezclar. Transferir 20 ml de esta solución a un segundo matraz volumétrico de 100 ml, diluir con la mezcla de solventes al volumen y mezclar.

Simultáneamente determinar las absorbancias de el estándar y de la muestra en celdas de 1 cm a una longitud de onda de máxima absorbancia de cerca de 249 nm con un espectrofotómetro. Usar una mezcla consistente de 1 ml de HCl 0.1N por 100 ml de metanol como blanco.

Cálculos:

Calcular la cantidad en mg de acetaminofen en cada mililitro de solución oral tomando por formula: $31.25 (C/V) (An/As)$

C= concentración en mcg/ml de estándar de referencia de acetaminofen.

V= Volumen en ml de solución oral tomada.

An= Absorbancia de la muestra. As= Absorbancia del estándar.

Especificación: Debe contener no menos del 90% y no más del 110% de la cantidad de acetaminofen expresada en el marbete.

h) Viscosidad de las gotas pediátricas :

Usar la tabla 5 la cual indica el factor correspondiente según las condiciones de prueba (número de spin y revoluciones por

minuto) para efectuar el cálculo de la viscosidad. Seleccionar la aguja y la velocidad a la cual debe resultar una lectura entre el 50% y 100% de la escala. Colocar la muestra mezclada en el contenedor e inmersa en un baño a $25^{\circ}\text{C} \pm 1$, deje que se equilibre. Inmergir la aguja en la muestra hasta que el nivel alcance la ranura en la aguja. Encender el viscosímetro, dejar que se equilibre por unos cuantos minutos, luego tomar la lectura. Repetir la operación.

Calcular: Lectura x Factor = Viscosidad (Centipoises).

TABLA 5
FACTOR PARA CALCULO DE VISCOSIDAD

VELOCIDAD, RPM	0.32	0.6	1.5	3	6	12	30	60
AGUJA								
1	200	100	40	20	10	5	2	1
2	1000	500	200	100	50	25	10	5
3	4000	2000	800	400	200	100	40	20
4	20000	10000	4000	2000	1000	500	200	100

C A P I T U L O I V

RESULTADOS

4.1.- Resultados

De los 6 lotes piloto para Jarabes y 8 lotes piloto para gotas, solo se presenta el resumen de resultados de 2 lotes piloto de cada una de éstas formas farmacéuticas mencionadas.

Las siguientes tablas representan los resultados obtenidos.

De las reformulaciones piloto propuestas y analizadas se eligió la primera para el jarabe (tabla 3.1.1.-i) y la tercera para gotas pediátricas (tabla 3.1.1.-ii).

Cada lote piloto se sometió a las pruebas de análisis y se le aplicaron los criterios de aceptación de las especificaciones de calidad que se indican en la tabla I.

Para comprobar que éstas soluciones estaban exentas de microorganismos se hicieron las pruebas: cuenta microbiana, detección de microorganismos patógenos y detección de hongos, obteniéndose un resultado máximo de 3 UFC para la primera prueba y ausencia de microorganismos para las demás pruebas, los resultados se exponen en las tablas: II, III, IV, XII, XIII y XIV.

Además se realizaron las pruebas eficacia del conservador y valoración del benzoato de sodio, para observar si el conservador elegido era el óptimo y si se mantenía en la concentración adecuada, obteniéndose un resultado de aceptación para la primera prueba y una concentración aceptable de benzoato de sodio entre 0.018 y 0.022 g/100 ml, los resultados se indican en las tablas V, IX, XV, y XIX.

Continuando con las especificaciones de calidad, se hicieron las pruebas para evaluar las características físicas de apariencia, color, olor y sabor, las cuales cumplieron satisfactoriamente. Los resultados se presentan en las tablas VI y XVII.

Por otra parte las formulaciones fueron sometidas a pruebas de aceptación del sabor debido a su aplicación para uso pediátrico con personas especializadas para ello. Dicha prueba se llevó a cabo contra un lote sin principio activo. Se observó que la combinación de sabores es lo más acertado, dichas combinaciones daban el resultado final de un sabor cereza. Por eso en la lista de excipientes solo se menciona sabor cereza pero realmente, se utilizaron las combinaciones de sabores que se presentan en la tabla VII.

Como otra prueba complementaria se determinó la viscosidad de las gotas pediátricas la cual permanece aceptable entre 15.9 - 19.5 centipoises. Los resultados se muestran en la tabla XVI. Las tablas VIII y XVIII indican los resultados que se determinaron para el pH los cuales fueron aceptables ya que se mantienen en el jarabe entre el rango de pH 4.9-5.1 y en las gotas en el rango de 4.7-5.4 .

Por último se realizaron los análisis de valoración de acetaminofen y p-Aminofenol libre que es producto de degradación del acetaminofen obteniéndose una concentración de acetaminofen aceptable de 2.39 - 2.52 g/100 ml para el jarabe y 8.55 - 9.4 g/100 ml para las gotas y el p-Aminofenol libre no fue detectado en ninguno de los casos. Los resultados obtenidos se muestran en las tablas X, XI, XX y XXI.

TABLA I
ESPECIFICACIONES DE CALIDAD

PRUEBA	ESPECIFICACION
CUENTA MICROBIANA	NO MAS DE 1000 U.F.C.
MICROORGANISMOS PATOGENOS	NO DETECTADOS
DETECCION DE HONGOS	NO MAS DE 500 U.F.C.
EFICACIA DEL CONSERVADOR	PASA LA PRUEBA
APARIENCIA	LIQUIDO CLARO
COLOR	ROJO CARACTERISTICO
OLOR	FRESA CARACTERISTICO
SABOR	FRESA CARACTERISTICO
pH JARABE	3.8 - 6.1
pH GOTAS	4.7 - 5.7
BENZOATO DE SODIO	0.02 g/100ml (90-110 %)
VALORACION DEL ACETAMINOFEN: EN JARABE	2.4 g/100ml (95-105 %)
EN GOTAS	9.0 g/100ml (95-105 %)
VALORACION DE p-AMINOFENOL	NO DETECTADO
VISCOSIDAD EN GOTAS	15-25 CENTIPOISES

TABLA II
CUENTA MICROBIANA
FORMA FARMACEUTICA JARABE
Especificación: no más de 1000 U.F.C.

TIEMPO (DIAS)	CONDICIONES					
	T.A.	5° C	T.A./LUZ	40° C	50° C	CICLADO (5-40°C)
L INICIAL	1 UFC					
0+						
T 30	0 UFC	2 UFC	0 UFC	3 UFC	0 UFC	0 UFC
E+						
1 60	0 UFC	0 UFC	0 UFC	1 UFC	0 UFC	0 UFC
1+						
1 90	0 UFC	0 UFC	2 UFC	0 UFC	1 UFC	2 UFC
L INICIAL	2 UFC					
0+						
T 30	0 UFC	0 UFC	1 UFC	0 UFC	2 UFC	0 UFC
E+						
1 60	0 UFC	1 UFC	0 UFC	0 UFC	0 UFC	3 UFC
2+						
1 90	0 UFC	1 UFC	0 UFC	3 UFC	0 UFC	1 UFC

ABREVIATURAS EMPLEADAS EN ESTA Y EN LAS SUBSECUENTES TABLAS:

T.A. = Temperatura ambiente sin luz.
T.A./LUZ = Temperatura ambiente con luz.
UFC = Unidades formadoras de colonias.

TABLA III

DETECCION DE MICROORGANISMOS PATOGENOS
FORMA FARMACEUTICA JARABE

PRUEBA: <u>Staphylococcus aureus</u> , Especificación: no detectado.							
TIEMPO (DIAS)	CONDICIONES						CICLADO (5-40°C)
	T.A.	5 ° C	T.A./LUZ	40 ° C	50 ° C		
L	INICIAL	CUMPLE					
O							
T	30	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
E							
1	60	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
Y							
2	90	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	
PRUEBA: <u>Pseudomona aeruginosa</u> , Especificación: no detectado.							
L	INICIAL	CUMPLE					
O							
T	30	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
E							
1	60	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
Y							
2	90	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
PRUEBA: <u>Escherichia coli</u> , Especificación: no detectado.							
L	INICIAL	CUMPLE					
O							
T	30	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
E							
1	60	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
Y							
2	90	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
PRUEBA: <u>Salmonella</u> , Especificación: no detectado.							
L	INICIAL	CUMPLE					
O							
T	30	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
E							
1	60	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
Y							
2	90	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE

TABLA IV
 DETECCIÓN DE HONGOS
 FORMA FARMACEUTICA JARABE
 Especificación: no más de 500 UFC

TIEMPO (DIAS)	CONDICIONES						CICLADO (5-40°C)
	T.A.	5 ° C	T.A./LUZ	40 ° C	50 ° C		
L INICIAL	0 UFC						
O+							
T 30	0 UFC	0 UFC	0 UFC	0 UFC	0 UFC	0 UFC	0 UFC
E+							
I 60	0 UFC	0 UFC	0 UFC	0 UFC	0 UFC	0 UFC	0 UFC
1+							
I 90	0 UFC	0 UFC	0 UFC	0 UFC	0 UFC	0 UFC	0 UFC
L INICIAL	0 UFC						
O+							
T 30	0 UFC	0 UFC	0 UFC	0 UFC	0 UFC	0 UFC	0 UFC
E+							
I 60	0 UFC	0 UFC	0 UFC	0 UFC	0 UFC	0 UFC	0 UFC
2+							
I 90	0 UFC	0 UFC	0 UFC	0 UFC	0 UFC	0 UFC	0 UFC

TABLA V
 EFICACIA DEL CONSERVADOR
 FORMA FARMACEUTICA JARABE
 Especificación: pasa la prueba.

	INOCULO	D I A S			D I A S				
		7	14	21	28	7	14	21	28
E. coli	76X10	7	0	0	0	5	0	0	0
C. albicans	25X10	28	0	0	0	31	0	0	0
S. aureus	50X10	19	0	0	0	18	0	0	0
P. aeruginosa	45X10	17	0	0	0	18	0	0	0
A. niger	60X10	22	6	0	0	20	4	0	0

TABLA VI

PROPIEDADES FISICAS
FORMA FARMACEUTICA JARABE

Especificaciones:

Apariencia - claro, color - rojo característico,
olor - fresa característico, sabor - fresa característico.

PRUEBA	TIEMPO (DIAS)	CONDICIONES					
		T.A.	5°C	T.A. LUZ	40°C	50°C	CICLADO 5-40°C
C L A R I D A	L	INICIAL	CUMPLE				
	O						
	T	30	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
	E						
	1	60	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
	2	90	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
C O L O R	L	INICIAL	CUMPLE				
	O						
	T	30	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
	E						
	1	60	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
	2	90	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
O L O R	L	INICIAL	CUMPLE				
	O						
	T	30	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
	E						
	1	60	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
	2	90	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
S A B O R	L	INICIAL	CUMPLE				
	O						
	T	30	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
	E						
	1	60	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
	2	90	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE

TABLA VII
COMBINACIONES DE SABORES

SABOR	JARABE	GOTAS
DURAZNO	X	
FRAMBUESA		X
FRESA	X	
LIMA-LIMON		X
MANZANA	X	
NARANJA		X

TABLA VIII
DETERMINACION DEL pH
FORMA FARMACEUTICA JARABE
Especificación: Entre 3.8 - 6.1

TIEMPO (DIAS)	CONDICIONES						CICLADO (5-40°C)
	T.A.	5° C	T.A./LUZ	40° C	50° C		
L INICIAL	4.98						
O							
T 30	5.03	5.02	5.03	5.02	5.04	5.04	
E							
I 60	5.01	5.02	5.01	5.02	5.05	5.05	
1							
I 90	5.00	5.10	5.00	5.00	5.00	5.00	
L INICIAL	4.95						
O							
T 30	4.98	4.97	4.98	5.01	5.01	5.00	
E							
I 60	4.99	4.97	4.99	5.03	5.03	5.02	
2							
I 90	5.00	5.00	5.00	5.00	4.90	4.90	

TABLA IX
VALORACION DEL BENZOATO DE SODIO
FORMA FARMACEUTICA JARABE
Especificación: 0.020 g/100 ml. (Límites 90-110 %).

TIEMPO (DIAS)	CONDICIONES					
	T.A.	5°C	T.A./LUZ	40°C	50°C	CICLADO (5-40°C)
L INICIAL	0.021					
O						
T 30	0.019	0.018	0.019	0.022	0.019	0.021
E						
1 60	0.021	0.020	0.021	0.021	0.018	0.019
1 90	0.018	0.020	0.018	0.022	0.021	0.021
L INICIAL	0.022					
O						
T 30	0.022	0.019	0.022	0.021	0.022	0.021
E						
2 60	0.021	0.020	0.021	0.021	0.022	0.021
2 90	0.021	0.020	0.021	0.022	0.021	0.019

TABLA X
VALORACION DE ACETAMINOFEN
FORMA FARMACEUTICA JARABE
Especificación: 2.4 g/100 ml. (Límites: 95-105 %).

TIEMPO (DIAS)	CONDICIONES					
	T.A.	5°C	T.A./LUZ	40°C	50°C	CICLADO (5-40°C)
L INICIAL	2.41					
O						
T 30	2.43	2.51	2.43	2.49	2.41	2.39
E						
1 60	2.51	2.50	2.51	2.52	2.51	2.50
1 90	2.50	2.50	2.50	2.50	2.50	2.50
L INICIAL	2.47					
O						
T 30	2.46	2.46	2.45	2.51	2.44	2.43
E						
2 60	2.51	2.52	2.51	2.52	2.51	2.51
2 90	2.50	2.50	2.50	2.50	2.50	2.50

TABLA XI

VALORACION DE p-AMINOFENOL LIBRE
 FORMA FARMACEUTICA JARABE
 La especificación es: No detectado.

T A B L A IX							
TIEMPO (DIAS)	C O N D I C I O N E S						CICLADO (5-40°C)
	T.A.	5°C	T.A./LUZ	40°C	50°C		
INICIAL	CUMPLE						
0							
T 30	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
E 60	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
1 90	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
2							

TABLA XII

CUENTA MICROBIANA
 FORMA FARMACEUTICA GOTAS
 Especificación: No más de 1000 U.F.C.

C O N D I C I O N E S							
TIEMPO (DIAS)	C O N D I C I O N E S						CICLADO (5-40°C)
	T.A.	5°C	T.A./LUZ	40°C	50°C		
INICIAL	0 UFC						
0							
T 30	0 UFC	0 UFC	1 UFC	0 UFC	3 UFC	0 UFC	0 UFC
E 60	0 UFC	1 UFC	0 UFC	0 UFC	1 UFC	0 UFC	0 UFC
1 90	0 UFC	0 UFC	0 UFC	3 UFC	0 UFC	1 UFC	1 UFC
2							
INICIAL	0 UFC						
0							
T 30	0 UFC	0 UFC	0 UFC	0 UFC	0 UFC	0 UFC	0 UFC
E 60	0 UFC	0 UFC	0 UFC	0 UFC	0 UFC	0 UFC	0 UFC
2 90	0 UFC	0 UFC	0 UFC	0 UFC	0 UFC	0 UFC	0 UFC

TABLA XIII

DETECCION DE HONGOS
 FORMA FARMACEUTICA GOTAS
 Especificación: No más de 500 UFC

TIEMPO (DIAS)	CONDICIONES						CICLADO (5-40°C)
	T.A.	5°C	T.A./LUZ	40°C	50°C		
L INICIAL	0 UFC						
O+							
T 30	0 UFC	0 UFC	0 UFC	0 UFC	0 UFC	0 UFC	0 UFC
E+							
60	0 UFC	0 UFC	0 UFC	0 UFC	0 UFC	0 UFC	0 UFC
1+							
90	0 UFC	0 UFC	0 UFC	0 UFC	0 UFC	0 UFC	0 UFC
2+							
L INICIAL	0 UFC						
O+							
T 30	0 UFC	0 UFC	0 UFC	0 UFC	0 UFC	0 UFC	0 UFC
E+							
60	0 UFC	0 UFC	0 UFC	0 UFC	0 UFC	0 UFC	0 UFC
2+							
90	0 UFC	0 UFC	0 UFC	0 UFC	0 UFC	0 UFC	0 UFC

TABLA XIV

DETECCION DE MICROORGANISMOS PATOGENOS
FORMA FARMACEUTICA GOTAS

PRUEBA: <u>Staphylococcus aureus</u> , Especificación: no detectado.							
TIEMPO (DIAS)	CONDICIONES						
	T.A.	5 ° C	T.A./LUZ	40 ° C	50 ° C	CICLADO (5-40 ° C)	
L INICIAL	CUMPLE						
O							
T 30	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	
E							
1 60	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	
1							
Y 90	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	
2							
PRUEBA: <u>Pseudomona aeruginosa</u> , Especificación: no detectado.							
L INICIAL	CUMPLE						
O							
T 30	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	
E							
1 60	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	
1							
Y 90	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	
2							
PRUEBA: <u>Escherichia coli</u> , Especificación: no detectado.							
L INICIAL	CUMPLE						
O							
T 30	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	
E							
1 60	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	
1							
Y 90	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	
2							
PRUEBA: <u>Salmonella</u> , Especificación: no detectado.							
L INICIAL	CUMPLE						
O							
T 30	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	
E							
1 60	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	
1							
Y 90	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	
2							

TABLA XV

EFICACIA DEL CONSERVADOR
FORMA FARMACEUTICA GOTAS
Especificación: pasa la prueba

	INOCULO	D I A S				D I A S			
		7	14	21	28	7	14	21	28
E. coli	76X10	4	0	0	0	7	0	0	0
C. albicans	25X10	20	0	0	0	25	0	0	0
S. aureus	50X10	10	0	0	0	16	0	0	0
P. aeruginosa	45X10	10	0	0	0	16	0	0	0
A. niger	80X10	15	5	0	0	14	5	0	0

TABLA XVI

DETERMINACION DE VISCOSIDAD
FORMA FARMACEUTICA: GOTAS
Especificación: entre 15.0 y 25.0 centipoiseses.

TIEMPO (DIAS)	CONDICIONES					
	T.A.	5°C	T.A./LUZ	40°C	50°C	CICLADO (5-40°C)
INICIAL	18.20					
30	18.30	19.30	18.30	17.30	15.90	18.00
60	17.80	18.90	19.10	18.40	16.90	18.90
90	17.60	19.10	18.90	18.60	16.80	18.20
INICIAL	19.10					
30	18.80	19.50	17.50	16.90	16.40	17.10
60	18.40	18.70	18.20	17.60	16.80	18.20
90	19.00	19.10	18.00	17.20	17.10	17.80

TABLA XVII

PROPIEDADES FISICAS
FORMA FARMACEUTICA GOTAS

Especificaciones:

Apariencia - líquido claro, color - rojo característico,
olor: fresa característico, sabor: fresa característico.

PRUEBA	TIEMPO (DIAS)	CONDICIONES						CICLADO 5-40°C
		T.A.	5°C	T.A. LUZ	40°C	50°C		
C L A R I D A	L	INICIAL	CUMPLE					
	O							
	T	30	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
	E							
		60	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
	Y	90	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
C O L O R	L	INICIAL	CUMPLE					
	O							
	T	30	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
	E							
		60	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
	Y	90	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
O L O R	L	INICIAL	CUMPLE					
	O							
	T	30	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
	E							
		60	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
	Y	90	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
S A B O R	L	INICIAL	CUMPLE					
	O							
	T	30	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
	E							
		60	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
	Y	90	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE

TABLA XVIII
 DETERMINACION DE pH
 FORMA FARMACEUTICA GOTAS
 Especificación: Entre 4.7 y 5.7.

TIEMPO (DÍAS)	CONDICIONES						CICLADO (5-40°C)
	T.A.	5°C	T.A./LUZ	40°C	50°C		
INICIAL	5.20						
0							
T 30	5.20	5.30	5.30	5.30	5.00	5.00	5.00
E 60	5.00	5.00	4.90	4.70	4.90	5.00	5.00
1 90	5.10	4.90	4.90	4.70	4.75	5.00	5.00
INICIAL	5.30						
0							
T 30	5.10	5.40	5.40	5.30	5.10	5.10	5.10
E 60	4.80	5.00	5.00	4.70	4.75	5.00	5.00
2 90	5.10	4.90	5.00	4.70	4.75	5.00	5.00

TABLA XIX
 VALORACION DE BENZOATO DE SODIO
 FORMA FARMACEUTICA GOTAS
 Especificación: 0.020 g/100ml (Límite 90-110%).

TIEMPO (DÍAS)	CONDICIONES						CICLADO (5-40°C)
	T.A.	5°C	T.A./LUZ	40°C	50°C		
INICIAL	0.021						
0							
T 30	0.019	0.022	0.020	0.022	0.021	0.019	0.019
E 60	0.021	0.021	0.018	0.019	0.018	0.020	0.020
1 90	0.020	0.021	0.021	0.020	0.020	0.020	0.020
INICIAL	0.022						
0							
T 30	0.019	0.020	0.021	0.019	0.018	0.020	0.020
E 60	0.018	0.019	0.022	0.018	0.021	0.022	0.022
2 90	0.021	0.020	0.020	0.021	0.019	0.020	0.020

TABLA XX

VALORACION DE ACETAMINOFEN
FORMA FARMACEUTICA GOTAS

Especificación: 9 g/100ml (Límites 95 a 105%).

TIEMPO (DIAS)	CONDICIONES						CICLADO (5-40°C)
	T.A.	5°C	T.A./LUZ	40°C	50°C		
L INICIAL	9.40						
O							
T 30	9.40	9.40	9.30	9.20	9.40	9.20	
E							
60	8.70	8.90	8.88	8.88	9.40	8.60	
1							
90	9.10	8.80	9.15	9.10	9.38	9.10	
L INICIAL	9.40						
O							
T 30	9.10	9.10	9.10	9.40	9.30	9.00	
E							
60	9.00	8.75	9.10	8.90	8.55	8.60	
2							
90	9.30	9.00	8.80	8.75	8.60	8.96	

TABLA XXI

VALORACION DEL p-AMINOFENOL LIBRE

Especificación: No detectado.

TIEMPO (DIAS)	CONDICIONES						CICLADO (5-40°C)
	T.A.	5°C	T.A./LUZ	40°C	50°C		
L INICIAL	CUMPLE						
O							
T 30	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	
E							
60	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	
1							
90	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	
2							

4.2.- DISCUSIONES

Aún cuando se hicieron combinaciones de sabores para enmascarar el sabor amargo del acetaminofen y obtener un sabor final de fresa, en las gotas no se obtuvo tan buena respuesta como en el jarabe. Esto es debido a que en las gotas se siente al final un ligero sabor amargo que no pudieron enmascarar ni el aspartame ni la combinación de sabores. Aún puede ser objetivo de otro estudio el mejorar ésta característica.

Por otra parte, cabe informar que se valoró la dicetopiperazina que es el producto de degradación del aspartame para comprobar si el aspartame se mantenía en condiciones favorables. Esto se hizo por un método de HPLC y se comparó contra un estándar de dicetopiperazina, la especificación de ésta prueba fue no detectado. Los lotes piloto de la solución de las gotas cumplieron con ésta prueba durante todo el estudio.

Inicialmente se eligieron con la ayuda de la bibliografía varias formulaciones que se descartaron por las siguientes razones:

- 1) El empleo del jarabe de cereza no es funcional.
- 2) La sacarina se ha comprobado que es cancerígena.
- 3) El alcohol etílico está prohibido en medicamentos orales destinados a niños por la posible adicción que puede causar.
- 4) El ciclamato sódico y/o cálcico es de un alto costo.
- 5) En este tipo de soluciones generalmente se emplean el propil y metil parabenos. Sin embargo, en este trabajo, se empleó el Benzoato de sodio en la proporción de 0.02% cuyo costo está muy por debajo de los anteriormente mencionados.

Se realizaron 8 lotes piloto de cada forma farmacéutica (Jarabe y gotas respectivamente) que se sometieron a todas y cada una de las especificaciones de calidad citadas en la tabla I.

El control microbiológico de los productos ensayados fue satisfactorio. Además, los resultados de la valoración del benzoato de sodio muestran que la concentración está dentro de los límites estipulados durante los 3 meses en que permanece la prueba. Y la prueba de eficacia del conservador se cumple lo cual indica que el conservador inhibe eficazmente el crecimiento de los microorganismos patógenos a los cuales fueron expuestos el jarabe y las gotas durante el periodo de 28 días en que permanece la prueba. Todo esto indica que el conservador empleado es el adecuado.

Por otra parte la estabilidad de estas soluciones se demuestra porque:

a) Las propiedades físicas apariencia, color, olor y sabor se mantienen en las condiciones favorables, así mismo la viscosidad se mantiene dentro de los límites preestablecidos, durante los 3 meses en que permanece el estudio de estabilidad.

b) De acuerdo a la bibliografía el pH de máxima estabilidad para el acetaminofen en solución es de 6. (2) Sin embargo, los resultados indican que el acetaminofen fue estable en el jarabe entre el rango de pH 4.9 - 5.10 y en las gotas en el rango de 4.7 -5.4 ya que permanece en la concentración adecuada dentro de los límites. Esto se refuerza con el hecho de que su producto de degradación p-aminofenol libre no es detectado.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

CAPITULO V

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

1.- Para la forma farmacéutica de Jarabe se eligió la primera formulación que incluye: el acetaminofen, el propilenglicol como cosolvente, el azúcar que combinada con una mezcla de sabores, enmascara el sabor amargo del principio activo y además que su precio es bajo. El cloruro de sodio y la povidona se utilizan como espesante y dispersor respectivamente. Como conservador se emplea benzoato de sodio y color rojo como colorante.

2.- En la formulación de las gotas, se seleccionó la tercera formulación que contiene los mismos ingredientes que la forma farmacéutica de Jarabe; a excepción de que se usa como edulcorante el aspartamo combinado con un mezcla de sabores y que carece de cloruro de sodio.

3.- Las soluciones no acuosas contienen solventes como etanol, glicerina, propilenglicol, etc. En este caso se empleó el propilenglicol como cosolvente para favorecer la solubilización de el acetaminofen en el agua, el cual además ayuda a la no cristalización del azúcar. Se empleó en la proporción de 60% en las gotas y 21% en el jarabe, obteniéndose un buen resultado. Y se elimina así el empleo del alcohol etílico, la mezcla de sorbitol, glicerina y etilenglicol.

4.- El estudio de estabilidad acelerada de las formulaciones establecidas, demostró que conservan sus propiedades organolépticas, un pH de máxima estabilidad y que las concentraciones de Acetaminofen y p-Aminofenol libre se encuentran dentro de los límites de especificación.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Abbott, David y Andrews, R.S .
Introducción a la cromatografía. 2 Edición.
Editorial Alhambra. España. (1983).
- 2.- Connors, Keneth A., Amidon, Gordon L., Stella, Valentino J.
Chemical Stability of Pharmaceuticals. A handbook for
Pharmacists. 2 Edición. Recurso informativo de Infotec.
U.S.A. (1989).
- 3.- Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos.
5a. Edición. México, (1988).
- 4.- The extra pharmacopoeia. Martindale. 29 Edition
The pharmaceutical Press. England. London. (1989).
- 5.- United States Pharmacopoeia. XXI y XXII.
Printed by Marck Printing Co. USA (1990).
- 6.- Florey, Klaus. Analytical Profiles of Drug sustancias.
Editorial Academic Press. Volumen 14. U.S.A. (1985).
- 7.- Gennaro R. Alfonso. Farmacia Remington. Editorial Médica
Panamericana. 17 Edición. Argentina. (1987).
- 8.- Goodman, Alfred Gilman; Goodman, Louis S; Gilman
Alfred; Mayer, Steven E; Melmon, Kenneth L.
Las bases farmacológicas de la terapéutica. 6 Edición.
Editorial Médica Panamericana. México. (1982).
- 9.- Harvey, Anderson, King, Martin. Remington Pharmaceutical
Sciences. U.S.A. (1975).
- 10.- Heller, William M. Compendial Communiqué. US.P. Packaging
and labeling issues. Am. Jour. of Hosp. Pharmacy. 43:2009-
2010. 1988.

- 11.- Helman, José. Farmacotecnia Teórica y práctica. 5 Edición Editorial C.E.C.S.A. Tomo VI. México. (1987).
- 12.- Lachman, Leon; Lieberman, Herbert A.; Kanig, Joseph L. The theory and practice of industrial Pharmacy. 3 Edition U.S.A. (1986).
- 13.- Levy, Gerhard. Pharmacokinetic Analysis of the Analgesic Effect of a second dose of Acetaminofen in humans. Jour. Pharm. Sci. 76: 88-89. 1987.
- 14.- Martin, Alfred; Swarbrick, James, Cammarata, Arthur. Physical Pharmacy. 3 edición. Editor Lea & Febiger Phyladelphia. U.S.A. (1983).
- 15.- Munson. Pharmaceutical Analysis. Recurso Informativo de Infotec. Capitulo 2,4 y 8.
- 16.- National Formulary XVII Printed by Marck Printing Co. USA (1980).
- 17.- Netherlands. Centre for Monitoring of adverse reactions to drugs. Acute hypersensitivity reactions to paracetamol. Bri. Med. Jour. 938 - 939. October 1985. Recurso informativo de infotec.
- 18.- Turner, Paul & Glyn Volans. Drugs Handbook. U.S.A. 1990.
- 19.- The Pharmaceutical Codex. Eleventh Edition. Editorial The Pharmaceutical Press. London. (1979).