

UNIVERSIDAD CENTROAMERICANA DE CIENCIAS EMPRESARIALES
UCEM

FACULTAD DE CIENCIA Y TECNOLOGÍA
CARRERA DE FARMACIA

BIBLIOTECA
UCEM



DISEÑO Y FORMULACION DEL JARABE MUCOLEX
COMPUESTO AMBROXOL 7.5 mg + CLENBUTEROL
0.005 mg/5 cc. EN EL LABORATORIO PANZYMA, EN
EL PERÍODO COMPRENDIDO DE AGOSTO 2000 A
SEPTIEMBRE 2001

TESIS PARA OPTAR AL TITULO DE
LICENCIADA EN FARMACIA

TUTOR ESPECIALISTA: *DRA. CONY FIGUEROA*

TUTOR METODOLOGICO: *DR. PEDRO RIVERA*

AUTORES: *SALOME GARCIA MONCADA*
NUBIA MORENO CASTILLO

MANAGUA, NICARAGUA 2001

130660000 UCEM
19/04/02
Dr. # 0201/02

AGRADECIMIENTO

A Dios Nuestro Padre y Creador y María Santísima Nuestra Madre por el don de la vida y por concederme terminar mis estudios y la realización de esta tesis.

A mis Catedráticos que durante el tiempo de mis estudios, me transmitieron sus conocimientos y experiencias.

A mis Tutores Dra. Cony Figueroa y Dr. Pedro Rivera, Gracias, por guiarme y colaborar en el presente trabajo.

Al Señor Eigil Hoigjelle, por permitirme realizar la investigación en el Laboratorio Panzyna.

Y a todas aquellas personas que de una u otra forma colaboraron conmigo para la realización de este proyecto

Salomé García Moncada

Ms. 0201/02

DEDICATORIA

A Dios Creador y a María Santísima por permitir vivir esta experiencia en este mundo y esta época.

A mis Padres José y Sonia por concederme la oportunidad de la vida, por sus enseñanzas y ejemplos, por ser los pilares fundamentales de mi existencia.

A mi hija Carolina.

A mis hermanos y hermanas

Muchas personas han ido lejos de lo que pensaban debido a que alguien distinto pensó que podría hacerlo.

Salomé García Moncada

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios infinitamente por haberme dado la vida, la salud y sabiduría y por haberme motivado a estudiar esta carrera.

Al mismo tiempo agradezco a la Administración de la Universidad de Ciencias Empresariales por haberme brindado su ayuda para poder hacer realidad este sueño.

Al igual agradezco a mi esposo.....a mis hijos, a mi suegro..... y a todos los que me ayudaron y me tuvieron paciencia para poder llegar a coronar lo un día me propuse como meta.

A los profesores por haberme enriquecido con sus conocimientos.

Nubia Moreno Castillo.

DEDICATORIA

Esta tesis se la dedico a mis hijos por su amor y comprensión que me han brindado.

Nubia Moreno Castillo.

INDICE

Lista de Tablas	i
Lista de Gráficos	ii
CONTENIDO	Pág. No.
CAPITULO I: INTRODUCCIÓN	1
A. Selección del Tema	3
B. Planteamiento del Problema	4
C. Justificación	6
D. Objetivos	8
1. Objetivo General	8
2. Objetivos Específicos	8
3. Objetivo Propositivo	8
CAPITULO II: MARCO TEORICO	9
A. Antecedentes	9
B. Información General	11
1. Jarabe	11
2. Tipos de Jarabe	13
3. Componentes de los Jarabes	15
4. Obtención de los Jarabes	18
5. Clarificación de los jarabes	21
6. Alteración de los jarabes	22
7. Jarabes especiales	23
8. Ensayos de Jarabe	26
9. Adulterante	27
10. Saborizantes	28
11. Colorante	30
12. Excipientes	31
C. Información Sustantiva	37
1. Formulación	37
2. Métodos utilizados para la obtención del Jarabe	39
3. Controles Físico-Químicos	43

CAPITULO III: METODOLOGÍA	45
A. Area de Estudio	45
B. Tipo de Estudio	45
C. Universo	45
D. Muestra	45
E. Unidad de Análisis	45
F. Descripción de las Fuentes de Información	46
G. Procesamiento de la Información	46
H. Análisis de Datos	46
I. Operacionalización de las variables	47
CAPITULO IV: RESULTADOS	50
A. Formulaciones Pilotos	51
B. Análisis comparativo de los ensayos pilotos	54
C. Diseño de Formula	56
1. Fórmula	56
D. Diseño del Producto	57
1. Principios Activos	57
2. Propiedades de los Principios Activos	57
3. Forma de Presentación	61
E. Método y Técnica de Preparación del Jarabe	61
1. Método en caliente	61
2. Equipos	62
3. Técnica de elaboración del Jarabe	62
F. Control Físico Químico al Jarabe	65
G. Flujograma de Proceso	67
H. Propiedades Farmacológicas	68
1. Propiedades Farmacocinéticas	68
2. Propiedades Farmacodinámicas	69

I.	Indicaciones	70
J.	Efectos Adversos	70
K.	Contraindicaciones	71
L.	Advertencias	71
M.	Posología y vías de administración	72
N.	Recomendaciones acerca del producto	72
CAPITULO V: CONCLUSIONES y RECOMENDACIONES		73
BIBLIOGRAFÍA		75
SIGLAS		77
GLOSARIO		78
ANEXO # 1:		83
	Orden de Producción #1	83
	Orden de Producción #2	83
	Orden de Producción #3	83
ANEXO # 2: Cálculos		85
ANEXO # 3: Equipos		88
ANEXO # 4: Propuesta de Etiqueta, Prospecto y Caja		88
	Etiqueta	94
	Prospecto	95
	Caja	96

Lista de Tablas	Pág. No.
Tabla No. 1 Operacionalización de las variables	47
Tabla No. 2 Continuación	48
Tabla No. 3 Continuación	49
Formulaciones Pilotos Tabla No. 1	51
Tabla No. 2 Continuación	52
Tabla No. 3 Continuación	53
Análisis Comparativo Tabla No. 1	54
Tabla No. 2 Continuación	55

Lista de Gráficos	Pág. No.
Gráfico 1 Etiqueta	88
Gráfico 2 Prospecto	89
Gráfico 3 Caja	90

CAPITULO E INTRODUCCION

CAPITULO I: INTRODUCCION

El objetivo principal de la presente investigación es el diseño y la formulación del jarabe mucolox compuesto, ambroxol 7.5 mg + clenbuterol 0.005 mg/5 cc. en el Laboratorio Panzyna, en el período comprendido de Agosto 2000 a Septiembre 2001, basado en una combinación de investigación bibliográfica y trabajo de campo, para encontrar la referida fórmula.

Este trabajo de investigación se realizó en el Laboratorios Panzyna, quien dentro de su programa de investigación para ampliar la línea de sus productos se ha planteado el desarrollo de nuevas fórmulas que puedan fabricarse a escala industrial, así como métodos de análisis que permitan cuantificar principios activos de la formulación, garantizando la calidad de éstos, logrando de esta manera la proyección del laboratorio, proporcionando medicamentos de elevada calidad a bajo costos, accesibles a la población

Esta monografía ha sido un reto, porque no existen estudios previos en nuestro país sobre el tema aquí tratado, además de las limitaciones encontradas en la revisión bibliográfica.

Se realizaron consultas bibliográficas, en Internet, así mismo se consultó a personas expertas en el tema. Se organizo la exposición de los resultados en

cuatro capítulos, más conclusiones, recomendaciones, anexos, glosario y bibliografía básica.

El capítulo primero abarca todos los aspectos metodológicos tales como selección del tema, justificación, planteamiento del problema y objetivos.

El capítulo segundo presenta y se discute la literatura principal para el estudio, en el cual se establece toda la información relevante y necesaria de la cual se hará uso en los resultados. Este capítulo está dividido de acuerdo a las variables de estudio.

El capítulo tercero incluye toda la metodología utilizada en el presente trabajo.

El capítulo cuarto es el resultado de la investigación, en el se presentan los ensayos realizados para llegar a la fórmula definitiva y apropiada para alcanzar nuestro objetivo general, así como los distintos componentes a través de los cuales alcanzamos nuestros objetivos específicos. Es una presentación gráfica de los resultados con su correspondiente interpretación.

Esperamos que esta tesis sirva de instrumento para el desarrollo y la implementación de la fórmula aquí propuesta.

A. SELECCIÓN DEL TEMA

La necesidad de aplicar una fórmula compuesta (mucolítica-expectorante) tendiente a la reducción del problema expresado en términos de muerte, enfermedad y gasto inútil, aplicando pautas y procedimiento relacionados con la administración de un tratamiento correcto en el momento oportuno, ha permitido seleccionar para el presente estudio el Tema:

Diseño y Formulación del jarabe mucolex compuesto ambroxol 7.5 mg. + clenbuterol 0.005 mg. / 5cc en el Laboratorios Panzuma en el período comprendido de Agosto 2000 a Septiembre 2001.

B. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las enfermedades respiratorias agudas son una de las principales causas de mortalidad infantil en Nicaragua.

Las defunciones infantiles pueden ser consecuencia directa de neumonía, bronquiolitis, bronquitis, asma bronquial o estos síndromes pueden causar la muerte cuando complican otras enfermedades, tales como el sarampión o la tos ferina.

Las enfermedades de las vías respiratorias, con prevalencia de morbilidad o mortalidad elevadas son difícil de controlar y por lo tanto se les concede menor atención.

En 1983 la Organización Mundial de la Salud¹ formuló un programa mundial de enfermedades respiratorias agudas, en Nicaragua se han elaborado normas de atención a menores de cinco años con enfermedades respiratorias agudas, pero además es necesario la creación de fármacos que contribuyan a disminuir la alta incidencia de enfermedades respiratorias agudas.

Conociendo la alta incidencia de enfermedades respiratorias especialmente en los niños y el cómo contribuir mediante nuevos fármacos a mejorar sus condiciones de salud, esta investigación plantea: ¿Cuál es el diseño y formulación del jarabe

¹ Conocida por sus siglas OMS

Mucolex compuesto, que se elaborará en Laboratorios Panzyna como una nueva fórmula farmacéutica para ser administrada en niños menores de 5 años?.

C. JUSTIFICACION

Las enfermedades respiratorias² son actualmente una de las principales causas de mortalidad en el mundo, la mortalidad por estas afecciones en los países en desarrollo es de 30-70 veces superior a la de los países desarrollados.

La magnitud del problema está además bien representada por las estadísticas de los servicios de salud; las enfermedades respiratorias representan más del 50% de los casos de enfermedad que deben hospitalizarse y notificarse a las autoridades y entre el 50% - 60% de las consultas pediátricas de pacientes ambulatorios de manera similar, los casos de enfermedades respiratorias representan alrededor del 10% - 30% de las altas de pacientes hospitalizados en las secciones de Pediatría y alrededor del 10% de las defunciones que se producen en los hospitales.

La mayoría de las enfermedades respiratorias de los pacientes ambulatorios son causadas por virus, pero mucho de los casos hospitalizados tienen una etiología bacteriana.

La neumonía constituye aproximadamente el 80% de todas las causas de muerte por enfermedades respiratorias en menores de 5 años.

²En Nicaragua los datos sobre mortalidad por enfermedades respiratorias son inciertos siendo las dos únicas fuentes de información los certificados de defunción y las estadísticas hospitalarias.

En los países desarrollados se ha conseguido controlar la mortalidad por enfermedad respiratoria y su morbilidad en los niños como resultado de tres tipos de cambio que en orden de eficacia son: mejorar las condiciones sociales y ambientales; aumento de la resistencia individual a las afecciones debido a una nutrición e inmunización más adecuada y mejor tratamiento clínico.

En Nicaragua las enfermedades respiratorias atacan fuertemente a nuestra población infantil, por lo que se pretende hacer un aporte a través de la presentación de una formulación mucolítico expectorante; con la finalidad de mejorar el tratamiento clínico en niños que presentan síndromes respiratorios que representan una amenaza para su vida. Cuyos resultados podrán servir para realización de estudios posteriores. Ya que se ha demostrado en países latinoamericanos que este nuevo jarabe mucolítico expectorante y compuesto, disminuye la visco-elasticidad de las secreciones de las vías respiratorias contribuyendo a mejorar considerablemente la salud de los pacientes.

En tal sentido se considera necesario dar a conocer a la sociedad nicaragüense y en especial a los usuarios de la medicina esta nueva formulación lo que contribuiría a controlar la mortalidad en niños por enfermedades respiratorias.

D. OBJETIVOS

1.- Objetivo General

Formular el jarabe mucorex compuesto, ambroxol 7.5 mg + clenbuterol 0.005 mg/5 cc. en el Laboratorio Panzyna, en el período comprendido de Agosto 2000 a Septiembre 2001.

2.- Objetivos Específicos

- a.- Desarrollar una formulación del Jarabe Mucorex Compuesto.
- b.- Seleccionar el método para la formulación del jarabe Mucorex compuesto.
- c.-Realizar los controles físicos-químicos al jarabe mucorex compuesto.

3.- Objetivo Propositivo

- a.- Mejorar con el Jarabe Mucorex Compuesto la salud de los niños en edades de 2 a 5 años que padecen enfermedades respiratorias

CAPITULO II: MARCO TEORICO

CAPITULO II: MARCO TEORICO

A. ANTECEDENTES

Los jarabes son una forma farmacéutica utilizada desde tiempos muy antiguos, los médicos árabes ya preparaban jarabes a partir del azúcar la cual había sido manufacturada por primera vez a partir de la caña de azúcar en bengala siglos antes.

All Dukkaf hizo formularios en donde se escribían fórmulas exóticas, entre ellos los jarabes.

Los jarabes ya conocidos en el antiguo arte médico árabe tuvieron acogida en la medicina europea desde la baja edad media.

El nombre del jarabe (Sirope, Sirup) es de origen árabe y se deriva de Xarab, sirva, scharad que significa "bebida" o "sumo azucarado".

El uso medicinal de los jarabes contra la tos data de los primeros años del siglo XVI.

A través del tiempo se han realizado estudios de intervención para la aplicación del tratamiento standard de caso de infecciones respiratorias agudas y el uso de jarabes antitusivos, mucolíticos y expectorantes.

Investigadores Alemanes combinaron la acción del ambroxol y del clenbuterol demostrando esta asociación un efecto favorable en el tratamiento de las afecciones broncopulmonares.

En Europa y Latinoamérica se han producido estos beneficios realizándose numerosos estudios, demostrando que la asociación de el ambroxol más clenbuterol resulta eficaz en el tratamiento sintomático de la tos, expectoración y disnea en pacientes con afecciones de las vías respiratorias bajas, poseyendo un buen margen de seguridad.

A. INFORMACION GENERAL

1. JARABE

Los jarabes³ son preparaciones acuosas, límpidas y de elevada viscosidad, que contienen azúcar generalmente sacarosa, en concentración similar a la de saturación. Si el agente edulcorante es la sacarosa, la densidad del jarabe es

1,313 a 15-20°C; El punto de ebullición, 105°C; y el contenido en sacarosa, 64-65%(p/p) que corresponde aproximadamente a 2/3 de sacarosa y de agua.

En caso de utilizar glucosa, hay que tener en cuenta que esta es menos soluble que la sacarosa y la saturación corresponde a una concentración aproximada del 50% (p/p), es decir ½ de glucosa y ½ de agua.

Por tratarse de preparaciones acuosas, los jarabes son apropiados para la administración de fármacos hidrosolubles. Asimismo, por no contener alcohol (o contenerlo en baja cantidad) y por su sabor agradable, son formas líquidas orales de amplia difusión en pediatría.

El azúcar ejerce una acción conservante, edulcorante y viscosizante. La alta concentración de azúcar le confiere al jarabe una elevada presión osmótica que

³ I Vila Jato, José Luis: Tecnología Farmacéutica y Voigt, Rudolf. Tratado de Tecnología Farmacéutica volumen II. Madrid España. P: 27-43.

impide el desarrollo fúngico y bacteriano. Las soluciones azucaradas sustraen de los microorganismos, por osmosis, el agua que estos necesitan para su desarrollo. Los 85 g de sacarosa ocupan un volumen de 53,7 ml (100-46,3) (1 g de sacarosa ocupa 0,63 ml). De este modo, 46,3 g de agua purificada son utilizados para disolver 85 g de sacarosa. La solubilidad de la sacarosa en agua es 1 g en 0,5 ml. Así, para disolver 85 g de sacarosa⁴, se requieren 42,5 ml de agua purificada. La diferencia $46,5 - 42,5 = 3,8$ ml de agua purificada corresponde al agua en exceso que se emplea en la preparación de 100 ml de jarabe simple de sacarosa. Esta pequeña cantidad de agua, denominada "agua libre", insuficiente para que se produzca el crecimiento de microorganismos y sin embargo, proporciona estabilidad física al jarabe bajo condiciones de pequeñas variaciones de temperatura.

Desde el punto de vista de la conservabilidad, las preparaciones altamente concentradas son las más favorables.

Si el jarabe tiene una concentración de azúcar igual a la de saturación, no necesitaría conservantes, por que estaría bien protegido frente al crecimiento de microorganismos. Sin embargo, un pequeño descenso de temperatura durante el almacenamiento podría producir en estos jarabes la separación de cierta cantidad de azúcar.

⁴ 85 g de sacarosa preservan 46,3 ml de agua (1 g de sacarosa preserva 0,544 ml de agua).

Esta cantidad sería igual a la que existe en exceso con respecto a su solubilidad a la temperatura de almacenamiento. Por este motivo, la mayoría de los jarabes se formulan con una concentración de azúcar cercana, pero inferior a la de saturación y se añaden agentes conservantes que previenen la proliferación de microorganismos y aseguran su estabilidad durante el periodo de almacenamiento y utilización.

Es necesario considerar que, a medida que aumenta el contenido en azúcar, puede verse dificultada la disolución de ciertos fármacos en los jarabes⁵.

La gran cantidad de azúcar presente en los jarabes proporciona una elevada viscosidad que hace que se mantenga el sabor dulce en la boca durante un tiempo prolongado.

2.- Tipos de Jarabes

Existen varios tipos de jarabes entre los que se encuentran:

a. Jarabes aromáticos

Los jarabes aromáticos, llamados también "no medicamentosos". Son aquellos que no contienen sustancias farmacológicamente activas. Son en realidad,

⁵ Los jarabes son formas fuertemente edulcoradas que facilitan la administración oral de fármacos que tienen caracteres organolépticos desagradables. Por este motivo, son fácilmente aceptados por niños y ancianos y habitualmente prescritos en pediatría y geriatría.

soluciones saturadas de un azúcar que pueden contener sustancias aromáticas o de sabor agradable y agentes correctores del color.

Dentro de este grupo de jarabes se encuentran los simple y los de zumos. Los primeros son disoluciones acuosas de un azúcar a saturación. Los jarabes de zumos se preparan disolviendo el azúcar en el zumo respectivo. Se lleva rápidamente a ebullición y se filtra la solución. La cantidad de sacarosa que hay que añadir depende de la densidad de cada zumo, que en si ya contiene diversos azúcares y otras sustancias.

b. Jarabes medicamentosos

Son jarabes aromáticos que contienen uno o más fármacos y se emplean en terapéutica por la acción característica de los fármacos de la fórmula.

c. Jarabe sorbitol

El sorbitol es un sustituto de la sacarosa que tiene aplicación en jarabes para diabéticos. Su poder edulcorante es de 0.6 con respecto a la sacarosa. Contienen 70% de productos secos y miscibles con agua, glicericol, poliglicoles y con soluciones alcohólicas inferiores al 40%.

El sorbitol se metaboliza a glucosa, pero no se absorbe en el tracto gastrointestinal tan rápidamente como los azúcares. Por ello no se produce hiperglucemia y se

considera como jarabe no nutritivo. Ejerce cierto efecto laxante por aumentar el volumen del bolo alimenticio.

Es menos dulce que la sacarosa y su viscosidad se reduce a la mitad. Una mezcla de 70% de jarabe simple y 30% de jarabe de sorbitol retarda la cristalización desde la sacarosa que suele producir durante el almacenamiento.

Su sabor es agradable y disimula el gusto acre de ciertos fármacos, y, añadido a la sacarina sódica, enmascara el sabor metálico de la misma.

No es un buen medio de cultivo para los microorganismos, aun que deben incorporarse conservantes cuando la concentración final de sorbitol es inferior al 60%.

3.- Componentes de los jarabes.

Los componentes básicos de un jarabe son azúcares, agua purificada, conservantes antimicrobianos, codisolventes, saborizantes y otras sustancias auxiliares como espesantes, estabilizantes y colorantes.

a. Azúcares

El azúcar más frecuentemente utilizado es la sacarosa, cuya concentración de saturación es del 62-65 % (p/p). La glucosa, menos soluble que la sacarosa, alcanza la saturación en agua a concentración del 50% (p/p).

En algunas ocasiones el azúcar es sustituido, total o parcialmente, por sustancias que no son azúcares tales como sorbitol, glicerina y propilenglicol.

b. Agua

Es necesario utilizar agua purificada o destilada, desprovista de sales (fundamentalmente iones de calcio) que pueden ocasionar precipitaciones de los fármacos incorporados.

Asimismo, se recomienda que este exenta de anhídrido carbónico porque facilita el proceso de hidrólisis de la sacarosa.

c. Conservantes

La cantidad adecuada para proteger un jarabe depende de la proporción de agua disponible para el crecimiento de microorganismos, de la naturaleza y actividad antimicrobiana inherente a los componentes a los del jarabe y de la actividad misma del conservante.

Algunos de los conservantes más habituales son el ácido benzoico (0,1- 0,2%) y el benzoato de sodio (0,1-0,2%).

El etanol, que en ocasiones se incorpora como codisolventes, no suele estar presente en el jarabe final en la cantidad mínima necesaria para que actúe como conservantes (18%).

Codisolventes: Con objeto de facilitar la disolución de componentes alcohol soluble (cierto colorantes y saborizantes), es frecuente añadir alcohol. Se recurrirá también a la glicerina, que incrementa la solubilidad de tanino y extractos vegetales en jarabes o bien a diversos polioles.

Saborizantes: Por su alto contenido en azúcar, los jarabes son formas de dosificación de sabor agradable. Sin embargo, existen ciertas sustancias (fármacos u otros componentes del jarabe) que por su intenso sabor desagradable requieren además la incorporación de correctores del sabor.

Los conservantes metil parabeno, propil parabeno tienen butil parabeno tiene sabores poco aromático y producen sensación de entumecimiento de la lengua, por lo que se formulan a las concentraciones efectivas mínimas.

Debido a que los jarabes son preparaciones acuosas, el saborizante debe poseer suficiente solubilidad en agua. Si es escasamente soluble, se añaden una

pequeña cantidad de alcohol al jarabe con objeto de asegurar la perfecta disolución del saborizante.

Para paliar el sabor ácido puede ser suficiente la adición de cloruro sódico o jarabes frutales de sabor ácido como los de naranja o limón.

El sabor amargo tarda en aparecer y luego es muy persistente. Es difícil contrarrestarlo con un sabor dulce porque este desaparece, mientras el sabor amargo persiste. Es conveniente armonizar el sabor amargo con la adición de jarabe de cacao o de café, ya que estas dos sustancias recuerdan el sabor amargo. El jarabe de cacao tiene como ventaja su baja viscosidad, lo que favorece su rápida eliminación de las papilas gustativas, el sabor salado suele disimularse con sabores frutales.

d. Colorantes

Para mejorar la apariencia del jarabe se seleccionan colorantes que concuerden con el saborizante empleado: amarillo y naranja para cítricos, rosa intenso para grosella, deben ser solubles en agua o han de solubilizarse con ayuda de una pequeña cantidad de alcohol.

4.- Obtención de los jarabes

De entre las diferentes técnicas de preparación de jarabes medicamentosos, se seleccionan las más adecuadas en función de las propiedades fisicoquímicas de los diversos componentes del jarabe.

a. Jarabes obtenidos por disolución directa del azúcar en el líquido medicamentoso.

Se añade el azúcar a una disolución acuosa, previamente preparada, que contiene el fármaco y las sustancias auxiliares.

Este método es aplicable siempre que el fármaco se encuentre disuelto en un líquido acuoso.

b. Jarabes obtenidos por disolución de sus componentes en jarabe simple.

La disolución de sus componentes sólidos en jarabe simple es un proceso lento debido a la elevada viscosidad del mismo y a la limitada cantidad de agua disponible presente. Por ello, se aconseja disolver los componentes del jarabe en una pequeña cantidad de agua e incorporar la solución resultante al jarabe simple. Si se requiere mucha cantidad de agua para disolver el fármaco, será necesario concentrar la solución final por evaporación para restablecer la concentración inicial de azúcar.

c. Jarabes obtenidos por adición del jarabe simple a un líquido medicinal

Este método se emplea cuando el jarabe contiene extractos fluidos, tinturas u otros líquidos medicinales. Normalmente se mezclan 5 partes de líquido extractivo

y 95 partes de jarabe simple. Los jarabes preparados con estas técnica suelen formar precipitados porque a menudo los líquidos medicinales contienen alcoholes, y las sustancias resinosas y oleosas, disueltas por el alcohol⁶, precipitan al mezclarse con el jarabe, produciendo preparado de mal aspecto.

d. Preparación del jarabe simple⁷ de sacarosa

La disolución del azúcar en el agua puede hacerse en frío o en caliente. Los métodos de disolución en caliente propician la formación de azúcar invertido en cantidades no despreciables y la aparición de una coloración amarillenta, debido a la caramelización del azúcar. No obstante, la aplicación de calor facilita la eliminación de anhídrido carbónico disuelto en el agua, disminuyendo así el riesgo de hidrólisis de la sacarosa.

Se recurre a técnicas en frío cuando se necesita un jarabe incoloro. El proceso requiere mas tiempo si se prepara en caliente por que el calor facilita la disolución del azúcar, pero el jarabe resultante tiene mayor estabilidad.

⁶ Si los compuestos de alcohol soluble no son necesarios en el jarabe, se pueden eliminar, mezclando el extracto fluido o tintura con agua. Se deja reposar la mezcla hasta que se produzca la completa separación de los componentes insolubles en agua y se filtran desde la mezcla. El filtrado obtenido representa el líquido medicinal, al cual se añaden el azúcar para la preparación de jarabe.

⁷ El jarabe simple es una disolución acuosa de un azúcar cuya concentración se aproxima a la de saturación.

5.- Clarificación de los jarabes

Los jarabes deben ser transparentes y no presentar partículas en suspensiones, a excepción de los denominados "jarabes suspensiones".

Para conseguir estas características se recurre a la filtración simple a través de filtros de papel para jarabes (filtros con poros grandes) o la filtración por presión con filtros prensa. La filtración es más rápida y efectiva en caliente. Cuando el azúcar es de buena calidad, no suele ser necesario recurrir a otro procedimiento.

Si la filtración no fuera suficiente para conseguir las características ideales de un jarabe, se recurre a interponer en la solución que se va filtrar agentes absorbentes, albúminas que coagulan con el calor, talco, carbonato magnesio, entre otros y a filtrar posteriormente mediante filtro de papel para jarabes. La filtración de jarabes se ha denominado siempre "clarificación" porque, además de emplear un medio filtrante suele suponer la adición de un agente adsorbente. El más utilizado es la pasta de papel al 0.1%, que se incorpora al jarabe caliente para que la materia en suspensión se fije a ella y después se separe del jarabe por filtración. Las albúminas que coagulan al calor son menos recomendables como agentes adsorbentes por que requieren llevar el jarabe a ebullición, con el consiguiente riesgo de que se produzca el fenómeno de "inversión de la sacarosa."

6.- Alteraciones de los jarabes

Existen algunos factores extrínsecos e intrínsecos que puedan desencadenar alteraciones que afectan al azúcar, cristalización del azúcar, inversión de la sacarosa, contaminación, cambios de color, turbidez, etc.

Cuando se prepara el jarabe en caliente es relativamente fácil llegar a la sobre saturación del azúcar. Al enfriarse, precipita el exceso en forma de cristales de sacarosa. De manera similar, si la temperatura de almacenamiento es inferior a la temperatura ambiente habitual, se rebaja la solubilidad del azúcar y precipitan cristales de sacarosa. La cristalización del azúcar puede evitarse sustituyendo, total o parcialmente, la sacarosa por jarabe de azúcar invertido, jarabe glucosa o solución de sorbitol.

Si la concentración de azúcar es muy inferior a la de saturación, el jarabe se convierte en excelente medio de proliferación microbiana y fermenta (fermentación alcohólica, láctica, butírica, acética, etc.) Al destapar el frasco de un jarabe fermentado puede producirse espuma debido a una disminución de la presión, con la consiguiente liberación del gas disuelto procedente de la fermentación.

Si se prepara el jarabe en caliente y se envasa rápidamente, el vapor de agua se condensa en el tapón frío. Este vapor cae sobre la superficie del jarabe y debido a la elevada viscosidad, no se distribuye homogéneamente, sino que forma una solución diluida en la parte superior que constituye un buen medio de cultivo para los microorganismos.

Los envases deben llenarse completamente para evitar la evaporación parcial, se cierra rápidamente y se agitan después que se enfríen para evitar la formación de la capa superior diluida⁸.

Hay que evitar el calor, que favorece la inversión de la sacarosa⁹ y la fermentación, así como la luz, que no solo cataliza la inversión si no que compromete la estabilidad de muchos fármacos, por lo que deben conservarse en lugares frescos, pero no muy fríos para que no se produzca la cristalización del azúcar.

En la superficie del jarabe y junto a las paredes del frasco se acumulan pequeñas burbujas de dióxido de carbono (CO₂) procedente de la descomposición del azúcar invertido en dióxido de carbono y etanol. Cuando la temperatura es alta, se favorece este proceso y la producción de gas puede ser tanta que salten los tapones.

7.- Jarabes Especiales

Son aquellos que no corresponden a la clásica definición de jarabes. Puede ser de dos tipos: sin azúcar y jarabe suspensión.

⁸ Un fenómeno parecido ocurre cuando se utilizan recipientes mojados, con restos de agua de lavado, por lo que es aconsejable que los recipientes y los tapones estén secos y estériles.

⁹ Normalmente, la sacarosa contiene una pequeña cantidad de azúcar invertido que aumenta en ciertas ciertas circunstancias: en caliente, en presencia de iones de hidrógenos, de invertasa

a. Jarabes sin azúcar

En su composición se sustituye el azúcar por polioles o edulcorantes sintéticos. Cuando el fármaco es inestable en presencia de sacarosa, como por ejemplo la vitamina B₁₂, se hace necesario eliminar la sacarosa de la fórmula e incorporar en su lugar polioles. Generalmente se utiliza una solución acuosa de sorbitol al 70%. En jarabe poli vitamínicos se ha comprobado la excelente estabilidad de las vitaminas en vehículos que contienen sorbitol o mezclas de estas sustancias y propilenglicol.

Otras veces la sustitución del azúcar se debe a que los jarabes van destinados a diabéticos o personas con dietas hipocalóricas, que no pueden ingerir sustancias glucogénicas (se convierten en glucosa en el organismo).

Estos jarabes se elaboran a partir de una solución acuosa del fármaco o fármacos, sustituyendo total o parcialmente la sacarosa por sustancias no glucogénicas. Se emplean las siguientes:

a. Azucares como fructosa

Polialcoholes como el sorbitol, la glicerina y el propilenglicol.

Soluciones de edulcorantes de síntesis (sacarina sódica, ciclamato sódico, etc.), alginatos, glicerina, etc. El ciclamato es 30 veces más dulce que la sacarosa y 10 veces menos que la sacarina, pero tiene la ventaja de no dejar un sabor final amargo,

como ocurre con la sacarina. Dosis muy elevadas de ciclamatos originan heces blandas debido a hidratación. La sacarina, en soluciones ácidas se degrada y da lugar a productos amargos.

Conservantes, colorantes, aromas y otras sustancias auxiliares.

b. Jarabes suspensión

Las suspensiones siruposas o jarabes suspensión no son líquidas límpidos, que contienen el fármaco disperso en un vehículo acuoso, viscoso y dulce. Pueden presentarse como "suspensiones listas para su administración" o como "suspensiones de preparación extemporánea.

Cuando el fármaco presenta sabor desagradable se utiliza un derivado del mismo que sea poco soluble y se fórmula como jarabe suspensión. El cloranfenicol se suele incorporar en jarabes en forma de éteres poco solubles (palmitato) que proporcionan un sabor amargo menos intenso que el antibiótico.

Otro de los motivos para preparar jarabes suspensión es minimizar la inestabilidad del fármaco en medio acuoso o azucarado. Se sugiere en estos casos elaborar un polvo o granulado que contenga el fármaco, que debe ser dispersado en un vehículo acuoso de forma extemporánea.

Mediante un adecuado recubrimiento de las partículas sólidas de derivados poco solubles del fármaco, es posible elaborar formas retardadas de administración oral y modificar así la duración de la acción farmacológica.

8.- Ensayos de jarabes

Al margen del ensayo general de identificación y valoración de los fármacos que contienen, se realizan los ensayos de densidad, punto de ebullición, viscosidad, sacarosa y azúcar invertido. Los tres primeros ensayos son una medida indirecta de la concentración de sacarosa. También se realizan pruebas para investigar la presencia de adulterantes.

a. Densidad

La densidad de los jarabes es elevada. Debe ser de 1,32 a 15-20° C y 1,26 a 105°C. Estos valores rigurosos para el jarabe simple¹⁰ varía ligeramente en otros jarabes.

¹⁰ En el caso de jarabe simple de sacarosa una concentración entre 61 y 66% da una densidad de 1,30 y 1,33; para 65% la densidad debe ser 1,32, y para 63,36%, 1,31. Es decir que a una variación de 0,01 en el valor de densidad, le corresponde una variación de 1,63% en el contenido en sacarosa. No se permite que jarabe alguno lleve adulterantes.

b. Punto de ebullición

Aunque el ascenso ebulloscópico de una solución con respecto al solvente puro está en relación con su concentración, en el caso de los jarabes no se suele recurrir a este método para determinar la concentración de azúcar. El motivo es que el jarabe hierve a 105°C. De modo que la variación de temperatura resultaría pequeña (5°C), para una gran variación de concentración de soluto (64%).

c. Viscosidad

Representa una constante fisicoquímica más sensible que la densidad para evaluar la concentración de sacarosa, pero es necesario operar a una temperatura rigurosamente fija. La viscosidad en jarabes es próxima a 190 CP 20°C, valor correspondiente al jarabe simple.

9.- Adulterantes

A veces el jarabe puede llevar adulterantes cuya presencia también debe ser investigada.

Glucosa comercial. La glucosa comercial contiene dextrinas e iones de calcio debido a que se preparan por hidrólisis ácida de la celulosa, neutralizante el exceso de ácido con carbonato cálcico. La dextrina se investiga precipitando su

alcohol, lavando el precipitado y tratándolo con gotas de agua de yodo. Se produce una coloración roja.

Algunas indicaciones rápidas de que existe glucosa son la disminución de la viscosidad, que es muy notoria, la reacción de Fehling, que debe ser negativa para un jarabe de sacarosa, y un ensayo polarimétrico. Estos dos últimos métodos no son definitivos, porque dan resultado positivos por poco que se haya invertido la sacarosa.

10. Saborizantes

Los agentes pertenecientes a estos grupos, salvo las sustancias edulcorantes sintéticos, son todos los productos naturales que se usan en la preparación de las aguas aromáticas, elixires, mucilagos, extractos alcohólicos, jarabes y tinturas que sirven de vehículos para diluir drogas mas activas. Pequeñas cantidades de estas sustancias se usan directamente para dar sabor a ciertos preparados medicinales.

a.- Conservación de los sabores:

Los métodos apropiados de conservación son esenciales para evitar la pérdida del olor y del sabor.

En ciertas condiciones ocurren cambios indeseables por una o varias de las causas siguientes:

- a. Actividad enzimática.
- b. Oxidación.
- c. Cambio en el contenido de humedad
- d. Absorción de olores
- e. Actividad de microorganismos y
- f. Efectos del calor y de la luz.

b. Ventaja de los saborizantes:

Proporcionan sabor agradable a las diferentes formas farmacéuticas ya que dejan una sensación agradable que hacen que los pacientes continúen tomando la medicina durante todo el tratamiento.

Dentro de ciertos límites permite a los pacientes él recordarles e identificarlos.

c.- Enmascaramiento:

Al elegir el saborizante que se va a emplear para un producto farmacéutico debe tenerse en consideración los siguientes factores:

- a. Se debe determinar si solamente se desea enmascarar el sabor desagradable de algunos componentes de la fórmula o si se va a impartir un sabor predominante.

- b. Si el medicamento se va administrar por un período de tiempo más o menos largo o si este va hacer administrado en pocas dosis.
- c. El saborizante debe ser miscible y químicamente compatible con el vehículo si se desea que el producto final sea completamente transparente.

d.- Clasificación de los saborizantes

- d.1 Sabores Naturales.
- d.2 Saborizantes Artificiales

Los principales agentes saborizantes usados son los Aceite aromáticos y agua y los agentes edulcorantes entre los que tenemos Sacarina, Sorbitol y Sacarosa¹¹.{TC \12 "➤ Sacarosa}

11.- Colorantes

Los colorantes se dividen en dos grupos:

a. Colorantes medicinales:

Son compuestos que imparten color y tienen aplicaciones antimicrobianas, dermatológicas, diagnóstico u otras.

¹¹caliente, y se descompone en una molécula de dextrosa y una de levulosa.

b. Principios colorantes:

Estos se emplean en farmacia solamente con el fin de que impartan color. Unos son naturales y otros sintéticos, hay orgánicos e inorgánicos.

Se utilizan para colorear preparados farmacéuticos, cosméticos, alimentos, como colorantes bacteriológicos y como colores atractivos para mejorar el aspecto de envases.

12. Excipientes

a.- Sacarosa

Es el constituyente esencial de los jarabes. Químicamente es un disacárido que al hidrolizarse sufre el fenómeno de la inversión mediante el cual se desdobra en sus dos componentes: dextrosa y levulosa¹².



Nombre químico: B-D Frutofuranosil – a –{TC \15 "Nombre químico :B-D Frutofuranosil – a –}D – lucopíranosido.



¹² Esta reacción es llamada así porque una solución de sacarosa polariza la luz a la derecha, mientras la misma solución después de la hidrólisis polariza la luz a la izquierda, porque la levulosa

La Sacarosa¹³ se presenta como cristales incoloros o blancos, masas o bloque cristalinos blanco; es inodoro, de sabor dulce, estable al aire y sus soluciones son neutras al tornasol. A diferencia de la dextrosa y la lactosa, la sacarosa no reduce la solución de Fehling ni aun en agua caliente. Se diferencia también de dichos azúcares en que se oscurece y carboniza en frío por el ácido sulfúrico.

Un gramo de sacarosa se disuelve en 0.5 ml de agua y 170 ml de alcohol y en algo más de 0.2ml de agua hirviente. Es insoluble en cloroformo y éter.

La sacarosa puede ser contaminada con trozos de metales pesados. Esto puede producir incompatibilidad con los ingredientes activos por ejemplo el ácido ascórbico. También puede ser contaminada con sulfito. Con un alto contenido de sulfito cambia de color. En presencia de ácido concentrado o ácido diluido. La sacarosa es hidrolizada o convertida a glucosa o fructuosa.

La buena estabilidad se logra en un cuarto de temperatura adecuada y humedad relativa. Absorbe el 1% de humedad cuando es calentada a 90° C. Carameliza cuando se calienta aproximadamente a 160°C. Las soluciones diluidas sufren ataques por microorganismos.

En Farmacia la sacarosa se emplea para preparar jarabes, confecciones, masas, pastillas, entre otros. También se utiliza como edulcorante en alimentos y bebidas

tiene mayor poder rotario que la dextrosa.

¹³ La sacarosa es fermentable y en soluciones acuosas diluidas fermenta y se convierte en alcohol y finalmente en ácido acético si se deja dicha solución al aire cargado de polvo caliente. La sacarosa es hidrolizada por los ácidos minerales diluidos, lentamente en frío y rápidamente en

no alcohólicas, fuente de azúcar invertida, confiterías, compotas, demulcentes, productos farmacéuticos, intermedio químico en detergentes.

b.- Sorbitol

Es un agente edulcorante, humectante para los jarabes. Es muy utilizado en las preparaciones o formulaciones farmacéuticas. Es una solución acuosa que contiene en cada 100 gr 69 a 71 de sólidos totales, que en esencia consisten en D-Sorbitol y una pequeña cantidad de manitol y otros alcoholes polihídricos isoméricos.

Es un polvo de gránulos o copos higroscópicos blancos de sabor dulce, la forma usual funde a unos 96°

En las preparaciones líquidas es utilizado como vehículo y como agente estabilizador de la droga.

En los jarabes es efectivo para evitar la cristalización alrededor de la tapa de los frascos.

Se utiliza como sustituto de glicerina y propilenglicol a una Concentración de 25-90%.

Es ligeramente soluble en alcohol, metanol y ácido acético.

c.- Metilparabeno

Son cristales incoloros o polvo cristalino blanco. Es inodoro o tiene olor característico; sabor ligeramente cáustico.

Un gramo se disuelve en 400 ml de agua, 2.5 ml de alcohol, 10 ml de éter y en 50 ml de agua 80°C. Es poco soluble en benceno y tetracloruro de carbono, soluble en acetona, glicerina, aceites y grasas poco tóxico

Es incompatible con Sales férricas y álcalis.

El metilparabeno se usa como conservador en preparados galénicos en concentraciones que varía desde 0.05 a 0.25 %. Se usa también en preparados cosméticos que contienen desde grasas y aceites vegetales y animales susceptibles de descomposición, agentes antimicrobianos, antifementativos, bacteriostáticos y antioxidantes.

El metilparabeno solo se usa en concentraciones de 0.50 a 0.25 % en combinación con otros esteres de ácido para hidroxibenzoico o con otros agentes antimicrobianos, es usado como preservativo en cosméticos, preparaciones farmacéuticas y en alimentos en concentraciones de metilparabeno 0.18% junto con el propilparabeno 0.02% tiene uso completamente para la preparación de varias o diversas drogas parenterales como una regla el efecto preservativo es

incrementado en combinación con otros esteres hidroxibenzoato o por adición de propilenglicol al 25 %.

d.- Propilparabeno:

Son cristales incoloros en polvo blanco. Es inodoro o tiene débil olor. Un gramo de propilparabeno se disuelve en 2000 ml de agua. Es soluble en alcohol, acetona, éter, aceites, cloroformo, grasas.

Es incompatible con sales férricas (color) con álcalis (saponificación).

El propilparabeno se usa como conservador para preparados farmacéuticos en concentraciones eficaces antifementarias, antimohos, se usa en concentración ue 0.10% para jarabe. Antifermentativo, bacteriostático y antioxidante.

El propilparabeno solo se usa en concentración de 0.10% y en combinación con otros esteres de ácido parahidroxibenzoico y con otros agentes antimicrobianos, usado en preparaciones farmacéuticas para la preservación. Propilparabeno 0.02 junto con metilparabeno 0.18, también son usado en preservación¹⁴ de diversas drogas vegetales.

14 Como una regla el efecto preservativo es incrementado en combinación con otros esteres de parahidroxibenzoato o por la adición de propilenglicol al 2.5%.

e.- Sacarina Sódica:

Sin sal sódica dihidratada de 1,1 -dioxido de benzitiazol -3 (2H)-ona; sacarina soluble; glusida; o-Benzosulfimida sódica; sucaryl,sucromat.

Cristales eflorescentes blancos o polvo cristalinos inodoros de tenue olor aromático y sabor intensamente dulce incluso en solución diluidas¹⁵; la forma en polvo suele contener un tercio de la cantidad teórica de agua a causa de la eflorescencia.

Es soluble en un gramo de 1.5 de agua y 50ml de alcohol, prácticamente insoluble en 2- propanol.

¹⁵ En soluciones diluidas es unas 300 veces mas dulce que la sacarosa.

B. INFORMACIÓN SUSTANTIVA

1.- Formulaciones

Cualquier principio activo que se pretenda comercializar para su utilización en clínica debe pasar por una serie de etapas encaminadas a la obtención de un medicamento seguro y eficaz. Para obtener el medicamento es necesario mucho trabajo multidisciplinario hasta que se obtiene la forma farmacéutica más adecuada para un principio activo. Entre los aspectos a tener presente en el desarrollo de un medicamento están¹⁶: "Finalidad terapéutica, efectos tóxicos, reacciones adversas, dosis, características farmacocinéticas, frecuencia de administración, características de los enfermos a los cuales se dirige, vía de administración, características biofarmacéuticas de la formulación, cristalinidad, polimorfismo, punto de fusión, solubilidad, fluidez, estabilidad y compatibilidad".

Una vez que se conoce una molécula que tiene buenas propiedades farmacológicas que le hacen interesante para su utilización terapéutica¹⁷, es necesario poner a punto la forma farmacéutica que se quiere utilizar con ese fármaco.

Los aspectos terapéuticos se deben tener siempre presentes en el desarrollo de una formulación. Así, si el objetivo es el tratamiento de un proceso patológico

¹⁶ Vila Jato, José Luis: *Tecnología Farmacéutica*. Editorial Acribia, Zaragoza, España. Pág. 29.

¹⁷ *Ibid.* Pág. 29. Con más ventajas terapéuticas que efectos secundarios.

agudo, la formulación a desarrollar debe tener una acción lo más rápida posible, mientras que si es un tratamiento preventivo de una alteración crónica hay que tener presentes la duración del efecto del medicamento y puede ser interesante utilizar formulaciones de larga duración. Por ejemplo, en el caso del tratamiento de un infarto con nitroglicerina la formulación varía si es para el tratamiento agudo de infarto (formulaciones sublinguales) o si es como preventivo de infarto (parches transdérmicos).

En el desarrollo y puesta a punto de la forma farmacéutica más adecuada para un medicamento es necesario tener siempre presente al enfermo al cual va destinado. Por lo que siempre que sea posible se intentará desarrollar formulaciones cómodas de administrar y que produzcan el efecto terapéutico buscado.

Si el medicamento se toma por vía oral y tiene un sabor desagradable puede ser que no sea aceptado por el paciente y lo lógico es intentar enmascarar el sabor desagradable mediante formulaciones en las que recubra el principio activo y/o incluir edulcorantes y aromas que mejoren su tolerancia por parte del enfermo. También es importante tener presente la frecuencia de aplicación en el desarrollo de las formulaciones. Desde el punto de vista de la comodidad para el paciente, se considera que la administración de 1 o 2 veces al día por vía oral es la situación ideal. Medicamentos que deben tomarse con más frecuencia, por ejemplo 4 veces al día, pueden generar problemas de adecuado seguimiento de las pautas posológicas y son más incómodos de utilizar.

Desde el punto de vista de la comodidad para el enfermo es ideal utilizar la vía de administración oral, ya que ésta es la forma de entrada fisiológica de sustancias al organismo. Por esta razón, la mayor parte de las nuevas formulaciones que aparecen en el mercado lo hacen en formas de dosis de dosis orales, generalmente comprimidos o cápsulas.

2.- Métodos utilizados para la obtención del Jarabe

a. Método en frío

Existen tres procedimientos para disolver el azúcar, mediante agitación por percolación y en sacarolizador.

a.1 Disolución del azúcar mediante agitación

Para disolver la sacarosa se coloca el agua de la fórmula en un recipiente y mediante agitación, se van incorporando el azúcar lentamente, con el fin de evitar un aumento excesivo de la viscosidad. Este aspecto es muy importante, ya que la viscosidad del jarabe es muy elevada y de no incorporar el azúcar en fracción... se dificulta notablemente la disolución de las últimas fracciones.

a.2 Otro procedimiento consiste en verter una pequeña porción de agua sobre la sacarosa, agitar hasta que quede homogéneamente humectada y luego añadiendo agua hasta completar su proporción, con agitación constante.

a.3 Por Percolación

Se realiza en un dispositivo llamado "percolador", de dimensiones adecuadas al nivel de producción que se desee. En el cuello del percolador se introduce una torunda de algodón que actúa como medio filtrante.

En el percolador se coloca el azúcar de modo que forme un lecho de sacarosa cristalina. El agua se adiciona por la parte superior a la velocidad necesaria para obtener un flujo adecuado de percolado. El agua, al pasar a través de la sacarosa, la va disolviendo, y el jarabe simple formado se recoge por la parte inferior. Si es necesario, el percolado se vuelve a pasar por el percolador hasta que todo el azúcar se haya disuelto.

Una importante ventaja de este método es que la formación del jarabe simple es relativamente rápida y se obtiene un jarabe simple de una concentración de sacarosa aproximada del 64,4% (p/p), totalmente claro e incoloro, que no es preciso someter a una clarificación posterior.

Para preparar, por ejemplo, 1000 ml de jarabe simple, se llena el percolador con 850 g de sacarosa, se percola con 450 g de agua purificada y se lava el percolador y la torunda con 20 g de agua purificada. Se obtienen así 1.320 g (aproximadamente 1.000 ml) de jarabe simple (850 + 450 + 20).

La correcta realización de esta técnica implica tener en cuenta los siguientes aspectos:

Se debe utilizar azúcar granular gruesa, no finamente pulverizada, para evitar que se obstruya el percolador cuando se humedezca.

El algodón en el cuello del percolador no debe estar ni flojo, pues la filtración no sería adecuada y se obtendría un jarabe turbio, ni excesivamente apretado, por que se detendría el proceso. En este último caso, la velocidad de la filtración sería tan lenta que encima del algodón se formaría una disolución de viscosidad sumamente elevada, imposible de filtrar.

b. Método en caliente

La aplicación de calor facilita la disolución del azúcar y permite obtener jarabes de forma más rápida que en frío. En la industria se emplean recipientes de acero inoxidable con agitadores, calentados por vapor de agua a ligera sobre presión o inyectando directamente vapor de agua en el recipiente que contiene el agua y la sacarosa, hasta que por disolución se produce el jarabe de densidad deseada.

Para compensar las pérdidas de agua por evaporación, inevitables en este método, se parte de 1.650 g de azúcar, que es una proporción adecuada según indica la experiencia. Finalizada la disolución, los desajuste en la concentración se

corrigen añadiendo suficiente agua purificada para obtener el peso o volumen que se desea.

La preparación de jarabes medicamentosos en caliente solo se realiza en casos muy determinados.

Cuando el jarabe medicamentoso que se va a preparar a partir del jarabe simple elaborado en caliente contiene componentes estables al calor, estos se incorporan al jarabe simple caliente. Posteriormente se deja enfriar hasta la temperatura ambiente y se ajusta el volumen con agua.

Frente a la ventaja de la rapidez de disolución del azúcar hay que citar las dos grandes desventajas de los métodos en caliente: La caramelización del azúcar y la inversión de la sacarosa. El primer fenómeno es la aparición de un color amarillento o parduzco debido a la acción del calor sobre la sacarosa. El proceso es tanto más acusado cuando mayor sea la temperatura y el tiempo de la calefacción.

La inversión de la sacarosa por su parte, consiste en la hidrólisis de la misma, que da lugar a dos monosacáridos, dextrosa y fructosa.

3. Controles Físicos y Químicos

a.- Aspecto:

Comprende el resultado de las apreciaciones organolépticas, tales como: transparencia, color, olor, sabor.

b.- Acidez:

Las sustancias ácidas son aquellas comprendidas entre un ph de 0 –7 y las sustancias básicas son las comprendidas de 7 –14 Se determina con un ph-metro de electrodo de vidrio.

c.- Densidad:

Es la relación entre la masa de un cuerpo y la del agua y se mide sumergiendo un densímetro, efectuando la lectura del límite inferior del menisco formado en el vástago. Se efectúa la corrección de la densidad a la temperatura de la medida para expresar el resultado.

Su determinación es particularmente importante y la densidad de los jarabes es elevada¹⁸.

¹⁸ De 1.32 a temperatura 15°-20°C.

d.- Uniformidad de dosificación:

Es indicado seguir la marcha de la uniformidad del volumen dosificado mediante el gráfico de valores medios y amplitud de volumen medidos a intervalos de 15 a 30 minutos.

e.- Cuantificación:

Se realiza a las muestras del producto terminado mediante análisis instrumental (espectrofotometría ultravioleta), determinando la cantidad que existe en la dosificación del volumen tomado.

CAPITULO III: METODOLOGIA

CAPITULO III: METODOLOGÍA

A- Area de Estudio

El área de estudio e investigación se realizó en el Laboratorios Panzyrna, ubicado en el Municipio de El Crucero, departamento de Managua.

B.- Tipo de Estudio

Prospectivo, descriptivo de corte transversal.

C.- Universo

El universo estuvo constituido por el conjunto de formulaciones alternativas.

D.- Muestra

La muestra de estudio se efectuó en tres ensayos pilotos, con un lote de cinco litros para frascos a fin de definir los resultados encontrados.

E.- Unidad de Análisis

Constituida por cada uno de los componentes de la fórmula.

F) Descripción de las Fuentes de Información

Para la realización de este trabajo fue necesario hacer uso de la fuente primaria que fue el Laboratorios Panzyna, Libros de Tecnología Farmacéutica y farmacopea de Estados Unidos.

La información secundaria fue encontrada en revistas e internet.

G) Procesamiento de la información

Una vez que se recopiló y se organizó la información esta fue procesada en una computadora marca Intel Inside Pentium, bajo ambiente Windows 2000, en el programa Word y Excel 2000.

H) Análisis de los datos

Se realizó a través de frecuencias y porcentajes y fueron presentados en cuadros.

I.- OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES

Tabla 1. Variable

VARIABLE	DEFINICION	INDICADOR	MEDICION
Formulación	Expresión simplificada a base de números y otros símbolos que indican los constituyentes de una sustancia química.	Principios activos Ambroxol clorhidrato 7,5 mg + Clenbuterol 0.005 mg/ 5cc. Excipientes	El Ambroxol HCL debe encontrarse en el análisis entre 6.75 mg – 8.25 mg

Tabla 2. Continuación

VARIABLE	DEFINICION	INDICADOR	MEDICION
Método en caliente	Conjunto de operaciones ordenadas con el que se pretende obtener un resultado	Caliente Frio	Temperatura alta de 100°C Temperatura baja menor de 100°C
Velocidad del mezclador	Movimientos circulares en la cual el soluto es disuelto por agitación	Agitación	Velocidad del mezclador Movimiento de 360 revoluciones por minuto. Movimiento lento de 50 revoluciones por minuto.
		Viscosidad	Próximo a 190 cP

Tabla 3. Continuación

VARIABLE	DEFINICION	INDICADOR	MEDICION
Controles	Propiedades	Aspecto	Visual, transparente, turbio
Físicos	Organolépticas y parámetros físicos	Color	Naranja, rojo
		Olor	Agradable, desagradable
		Sabor	Dulce, amargo y ácido
Controles Químicos	Método de cuantificación de Principios Activos en la formulación	Concentracion es minimas 90% y máximas de 110%	Espectofotometría HPLC

CAPITULO IV: RESULTADOS

CAPITULO IV: RESULTADOS

En este capítulo se presentan primeramente las fórmulas pilotos, el diseño y la formula obtenida para la elaboración del Jarabe Mucolox Compuesto, tal como se observa en la tabla 1 y el diseño del producto. Al formular este fármaco se seleccionaron los excipientes más adecuados para no alterar los principios activos de la fórmula. En la elaboración del Jarabe Simple se utilizó la sacarosa como vehículo viscozante a una concentración de 65% la cual es aceptada por la farmacopea. La alta concentración de sacarosa le confiere al jarabe su autoconservación evitando de esa manera la proliferación microbiana. También se utilizó sorbitol al 25% como excipiente y agente estabilizador, para que el jarabe resista los cambios físicos y químicos, tomando en consideración los porcentajes utilizados en las soluciones líquidas.

En este caso los agentes conservadores juegan un papel muy importante en el sentido que nos garantizan la calidad del producto obtenido, ya que evitan la proliferación de microorganismos. Para esta fórmula se utilizaron sobre la base de las concentraciones establecidas para soluciones líquidas, un porcentaje de 0.1% el Metil Parabeno y a una concentración de 0.05% el Propil Parabeno.

Como el Jarabe elaborado esta destinado para ser utilizado en niños, se utilizó la sacarina sódica como edulcorante para obtener un jarabe de sabor agradable.

Los sabores y colorantes fueron elegidos de acuerdo a lo estipulado por la Food & Drug Administration¹⁹.

A. FORMULACIONES PILOTOS DEL JARABE MUCOLEX COMPUESTO, SUS PRINCIPIOS ACTIVOS Y CANTIDADES PRESENTADAS

Tabla 1.

Esta fórmula se elaboró a partir de cinco litros de Jarabe y con el sabor menta.

COMPONENTE	CANTIDAD	PESO/VOLUMEN
Ambroxol Clorhidrato	0.0075 kg	0.15 p/v
Clenbuterol Clorhidrato	0.000005 kg	0.0001 p/v
Sacarosa	3,250 kg	65 p/v
Sorbitol	1,250 l	25 v/v
Sabor menta	0.0005 l	0.01 v/v
Color naranja, amarillo # 6	0.00066 kg	0.00132 p/v
Colorante rosado	0.000025 kg	0.0005 p/v
Propil parabeno	0.0025 kg	0.05 p/v
Metil Parabeno	0.005 kg	0.1 p/v
Vehículo	5 L	

¹⁹ La Administración de fármacos y alimentos en Estados Unidos (Food & Drug Administration) es el cuerpo administrativo que vigila el proceso de evaluación de medicamentos de los Estados Unidos y otorga el consentimiento para que salgan al mercado los nuevos productos farmacéuticos.

Tabla 2. Continuación

La siguiente fórmula se preparó para cinco litros de Jarabe y con el sabor fresa. En esta fórmula se obtuvo un mejor sabor que el obtenido con la menta, ya que con ésta el sabor es desagradable.

COMPONENTE	CANTIDAD	PESO/VOLUMEN
Ambroxol Clorhidrato	0.0075 kg	0.15 p/v
Clenbuterol Clorhidrato	0.000005 kg	0.0001 p/v
Sacarosa	3,250 kg	65 p/v
Sorbitol	1,250 l	25 v/v
Sabor fresa	0.000625 l	0.0125 v/v
Color naranja, amarillo #6	0.00066 kg	0.00132 p/v
Colorante rosado	0.000025 kg	0.0005 p/v
Propil Parabeno	0.0025 kg	0.05 p/v
Metil Parabeno	0.005 kg	0.1 p/v
Vehículo c.s.p	5 l	

Tabla 3. Continuación

En esta tercera fórmula se le agregó la sacarina sódica para aumentar el sabor edulcorante, obteniendo como resultado un jarabe con mayor facilidad de ingestión para los pacientes pediátricos.

COMPONENTE	CANTIDAD	PESO/VOLUMEN
Ambroxol Clorhidrato	0.0075 kg	0.15 p/v
Clenbuterol Clorhidrato	0.000005 g	0.0001 p/v
Sacarosa	3,250 kg	65 p/v
Sorbitol	1,250 l	25 v/v
Sabor fresa	0.000625 l	0.0125 v/v
Color naranja, amarillo #6	0.00066 kg	0.00132 p/v
Colorante rosado	0.000025 kg	0.0005 p/v
Propil Parabeno	0.0025 kg	0.05 p/v
Metil Parabeno	0.005 kg	0.1 p/v
Sacarina Sódica	0.0025 kg	0.05 p/v
Vehículo c.s.p	5 l	

B.- ANÁLISIS COMPARATIVO DE LOS ENSAYOS PILOTOS**Tabla 1.**

En la fórmula 1 se obtuvo un sabor desagradable, razón por la cual se eligió el sabor fresa para la fórmula piloto número 2.

Componentes	Fórmula #1 5 litros	Fórmula #2 5 litros
Ambroxol Clorhidrato	0.0075 kg	0.0075 kg
Clenbuterol Clorhidrato	0.000005 kg	0.000005 kg
Sacarosa	3,250 kg	3,250 kg
Sorbitol	1,250 l	1,250 l
Saborizante menta	0.0005 l	-----
Color naranja	0.00066 kg	0.00066 kg
Colorante rosado	0.000025 kg	0.000025 kg
Propil parabeno	0.0025 kg	0.0025 kg
Metil parabeno	0.005 kg	0.005 kg
Sabor fresa	-----	0.000625 l
Vehículo c.s.p	5 l	5 l

Observaciones: La cantidad de principio activo en cada una de las fórmulas no varía de acuerdo a la cantidad de vehículo csp. En las formulaciones 1 y 2 varía el saborizante.

5.- Análisis comparativo de los ensayos pilotos #2 y #3

Tabla 2. Continuación

Componentes	Fórmula #2 5 litros	Fórmula #3 5 litros
Ambroxol Clorhidrato	0.0075 kg	0.0075 kg
Clenbuterol Clorhidrato	0.000005 kg	0.000005 kg
Sacarosa	3,250 kg	3,250 kg
Sorbitol	1,250 l	1,250 l
Saborizante fresa	0.000625 l	0.000625 l
Color naranja	0.00066 kg	0.00066 kg
Colorante rosado	0.000025 kg	0.000025 kg
Propil parabeno	0.0025 kg	0.0025 kg
Metil parabeno	0.005 kg	0.005 kg
Sacarina sódica	-----	0.0025 kg
Vehículo csp	5 l	5 l

Observaciones: La cantidad de principio activo en cada una de las fórmulas no varia Se utilizo el mismo saborizante, ya que se determino que era el más optimo.

Utilizando sacarina sódica como edulcorante.

B. DISEÑO DE FORMULA

Una vez que se realizaron las tres fórmulas piloto se llegó a obtener la fórmula²⁰ definitiva del Jarabe Mucolox Compuesto, la que se expone a continuación:

1.- Fórmula Propuesta

Ambroxol clorhidrato 7.5 mg + clenbuterol clorhidrato 0.005mg/5cc

PRINCIPIOS ACTIVOS Y EXCIPIENTES	CANTIDAD REQUERIDA	PAPEL DE CADA COMPONENTE
Ambroxol Clorhidrato	0.0075 kg	Principio Activo
Clenbuterol Clorhidrato	0.000005 kg	Principio Activo
Sacarosa	3,250 kg	Edulcorante
Sorbitol	1,250 l	Edulcorante/estabilizador
Sabor Fresa	0.000625 l	Saborizante
Color Naranja, Amarillo #6	0.00066 kg	Colorante
Colorante rosado	0.000025 kg	Colorante
Propil parabeno	0.0025 kg	Conservadores
Metil parabeno	0.005 kg	Conservadores
Sacarina Sódica	0.0025 kg	Edulcorante
Vehículo c.s.p	5 L	

²⁰ Los cálculos requeridos para el diseño se encuentran en Anexo #2

D. DISEÑO DEL PRODUCTO

1.- Principios Activos

Sus principios activos son el ambroxol clorhidrato y el clenbuterol clorhidrato.

2.- Propiedades de los Principios Activos

El Ambroxol Clorhidrato posee propiedades mucolíticas y secretolíticas para estimular el transporte de las secreciones viscosas en las vías respiratorias y a su vez reduce el estancamiento de dichas secreciones.

El Clenbuterol Clorhidrato es un broncodilatador por (agonismo²¹) beta₂. Produce un decremento de AMPc intracelular que determina la relajación de miocitos bronquiales.

Ambos principios activos poseen propiedades físicas y Químicas.

2.1. Propiedades Físicas y Químicas del Ambroxol Clorhidrato

A continuación se detallan las propiedades físicas

²¹ Los agonistas de adrenoceptores B₂ son los simpaticomiméticos más usados para el tratamiento del asma en la actualidad

a. Propiedades Físicas**a.1) Descripción**

Es un polvo cristalino blanco y en algunas veces amarillento.

a.2) Solubilidad

Es ligeramente soluble en agua, soluble en alcohol e insoluble en éter.

a.3) Punto de Fusión

Su punto de fusión se alcanza a 235-237°C

a.4) Método de Estabilización:

Debe conservarse en recipientes bien cerrados, mantenerse en un lugar fresco, protegido de la luz y la humedad.

a.5) Propiedades Farmacológicas:

Esta indicado en bronquitis aguda, bronquitis crónica, bronquitis asmático, asma bronquial, rinitis, sinusitis, otitis media, neumonía, bronconeumonía, atelectosis por obstrucción de la mucosa y en general en todos aquellos procesos agudos y crónicos que cursan con retención de secreciones y bronco espasmos.

a.6) Características deseadas en el Producto

Apariencia buena, exactitud de la dosis de principio activo²², buena estabilidad.

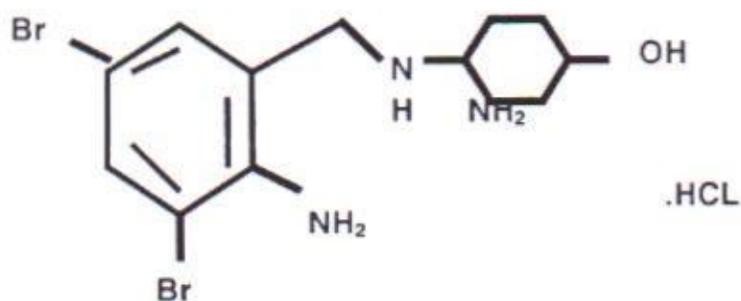
b. Las propiedades Químicas son las siguientes

b.1) Nombre Químico: Trans 4[(2-amino-3,5-dibromofenil) metil] amino]

b.2) Fórmula Empírica: $C_{13}H_{18}Br_2N_2OHCL$

b.3) Peso Molecular: 414.61

b.4) Fórmula Estructural



2.2.- Propiedades Físicas y Químicas del Clenbuterol Clorhidrato

a. Propiedades Físicas

²² Ambroxol HCL 7.5mg+clenbuterol HCL 0.005mg/5cc

a.1) Descripción

Polvo cristalino blanco. sin olor y con un sabor ligeramente amargo.

a.2) Solubilidad

Ligeramente soluble en agua, soluble en propilenglicol con calentamiento, soluble en alcohol.

a.3) Punto de Fusión

173 - 175°C

a.4) Método de Estabilización

Debe conservarse en recipiente bien cerrado y mantenerse protegido de la luz y la humedad

b. Propiedades Químicas²³

23 Merxck Index 12th Ed., pág. 2407, 1996

Bakker, A. Et al. "Effect of Clenbuterol on sarcoplasmic reticulum function in single skinned mammalian skeletal muscle fibers", pág. 274, 1998

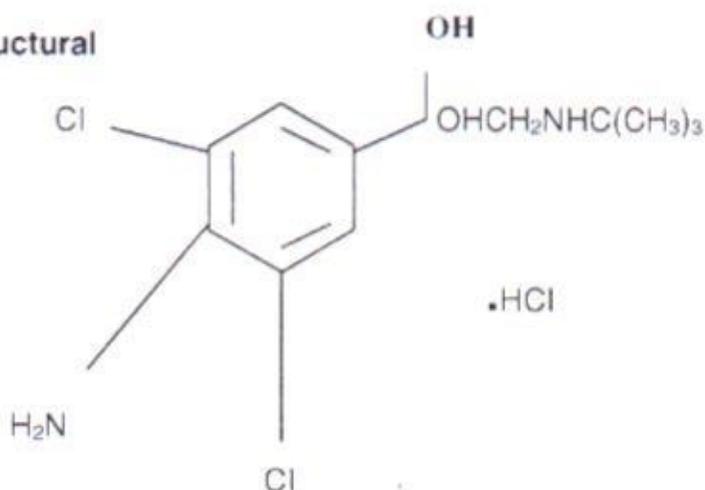
Colangelo, A. Et al. "Adrenergic receptor-induced activation of nerve growth factor gene transcription in ratb cerebral cortex involves", Proc. Natl. Acad. Sci. USA., pág. 95

b.1) Nombre Químico: 4-amino-3,5dicloro- α -[[[(1,1-dimethylethy) amino]methyl]-benzenemethanolhydrochloride

b.2) Fórmula Empírica: $C_{12}H_{18}Cl_2O.HCl$

b.3) Peso Molecular: 313.65

b.4) Fórmula Estructural



4.- Forma de Presentación

Como esta fórmula va a ser utilizada en niños se ha elegido para su presentación el jarabe, como una mejor vía de administración, en frasco de 120 ml.

E. METODO Y TÉCNICA DE PREPARACION DEL JARABE

1.- Método en Caliente

Para la elaboración del Jarabe se utilizó el Método en Caliente por que sus componentes activos no son volátil ni se degradan con el calor.

2.- Equipos

Los equipos²⁴ que se utilizan para la preparación del Jarabe son los siguientes:

Equipo de Cristalería:

Pipeta 1ml., y 5 ml.

Beaker de 1000ml.

Probeta de 10 ml., y 100ml.

Matraz 4,000 ml.

Equipo Instrumental:

Un mezclador de acero inoxidable

Balanza digital

Un agitador

Phmetro corning

Recipiente de aluminio con capacidad de diez litros

Cocina eléctrica

Máquina semi-automática llenadora de líquidos

3.- Técnica de Preparación del Jarabe

A continuación se detallan las técnicas a seguir para la elaboración del Jarabe

²⁴ Ver Anexo # 3.

a) Materia Prima:

Identificación de la materia prima

b) Pesado de Materia Prima:

Una vez que se ha identificado la materia prima que va a ser utilizada para la elaboración del Jarabe se procede a pesarla según los requerimientos de la fórmula antes explicada.

c) Preparación del Jarabe Simple:

Aquí procedemos a preparar el Jarabe Simple. Se mide la cantidad de agua destilada según la cantidad de jarabe que se va a elaborar, se vierte en un beaker para llevarla a ebullición en este momento se le adicionan los conservadores, es decir, el metil parabeno y propil parabeno, dejándose hervir por un espacio de 15 minutos. A continuación se le agrega la sacarosa, sin retirar el beaker del fuego, ya que al estar la mezcla caliente permite la disolución de la sacarosa con la finalidad de obtener un jarabe con la densidad deseada.

d) Disolución de Principios Activos:

Una vez que tenemos elaborado el Jarabe Simple se procede a la disolución de los principios activos, Ambroxol Clorhidrato y Clenbuterol Clorhidrato en agua

destilada. Asimismo se procede a disolver el edulcorante (sacarina sódica) en agua destilada.

e) Mezclado:

Una vez disueltos los principios activos y el edulcorante se adicionan al Jarabe Simple, también se le agregan el sorbitol, el saborizante de fresa y el colorante naranja, con todos los elementos incorporados se agita constantemente hasta lograr una completa homogenización.

f) Filtrado de la solución:

La fórmula preparada se afora con agua destilada, se le mide el PH el que debe ser de 4.5-5.5 a como se determinó en la fórmula, se filtra la solución para liberarla de cualquier partícula extraña, se envasa en frascos adecuados, para cual se sugirió la presentación de 120ml.

Una vez envasado el Jarabe se debe trasladar al Area de Cuarentena para que el Departamento de Control de Calidad realice los controles físicos y químicos, correspondiente y le de su aprobación.

Finalmente se etiqueta el producto y se almacena²⁵.

²⁵ En Anexos # 4 ver propuesta de material complementario.

F. CONTROL FISICO QUIMICO AL JARABE MUCOLEX COMPUESTO

El método que se debe aplicar para realizar el análisis al Jarabe Mucolox Compuesto es el Método Espectrofotométrico.

Materiales

Balanza

Pipetas

Celdas 1 cm.

Matraz de 100 ml.

Espectrofotómetro uv

Reactivos

Solución de ácido clorhídrico

(HCL) 0.1N

Solución Estándar:

Pesar aproximadamente la cantidad de 7,5 mg., de Ambroxol clorhidrato y transferir a un volumétrico de 100 ml., aforar²⁶ con ácido clorhídrico (HCL)0.1N al volumen y mezclar.

²⁶ Deberá entenderse la palabra aforar como llevar la solución al volumen deseado

Procedimiento:

Se determina concomitante la absorbancia de la solución muestra respectivamente, a una longitud de onda máxima de 307/nm, utilizando celdas de 1cm., y ácido clorhídrico 0.1N como blanco.

La cantidad de Ambroxol Clorhidrato se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$CM = Am / As \times Cp$$

CM: es la concentración de la muestra

Cp: Concentración del estándar

Am: Absorbancia de la muestra

As: Absorbancia del estándar

Control físico

Se le realizan los controles organoléptico tales como:

Aspecto: Solución líquida homogénea y transparente.

Sabor: Dulce, fresa.

Color: Roja naranja.

Olor: Fresa

PH: 4,5 – 5,5.

Densidad: entre 1.30 a 1° 100°C.



PANZYMA LABORATORIES, S.A.

P.O. Box 389- cable PANZYMALABS. Teléfono 2912-237 / TeleFax: 00-505-2912-228
Managua, Nicaragua

CERTIFICADO DE ANALISIS

Número: _____ Grupo Farmacológico: MUCOLITICO-EXPECTORANTE

Fecha de Fabricación: _____ Fecha de Vencimiento: _____

Nombre Genérico: AMBROXOL HCL 7.5 mg + CLENBUTEROL 5 µg / 5 ml

Nombre Comercial: MUCOLEX COMPUESTO PEDIATRICO

Forma Farmacéutica: JARABE Fecha de análisis: 27/02/2002

Número de lote: ENSAYO PILOTO PARA TESIS Presentación: CAJA CONT. FRASCO 120 ML

Registro Sanitario en Nicaragua: _____ Fecha de Recepción: 27/02/2002

DETERMINACIONES	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
DESCRIPCION	SOLUCION ACUOSA, TRANSPARENTE, COLOR NARANJA, SABOR FRESA, LIBRE DE PARTICULAS EXTRAÑAS	CUMPLE
IDENTIFICACION		
AMBROXOL HCL	CUMPLE	CUMPLE
CLENBUTEROL HCL	CUMPLE	CUMPLE
PARAMETROS		
VOLUMEN DE LLENADO	120 ML	120 ML
PH	4.5 - 5.5	5.1
MICROBIOLOGIA		
LIMITE MICROBIANO	CUMPLE	CUMPLE
CUANTIFICACION		
AMBROXOL HCL	90.0-110%	102.2%
CLENBUTEROL	90.0%-110.0%	98.05%

Bibliografía: METODOLOGIA PROPIA DEL LABORATORIO

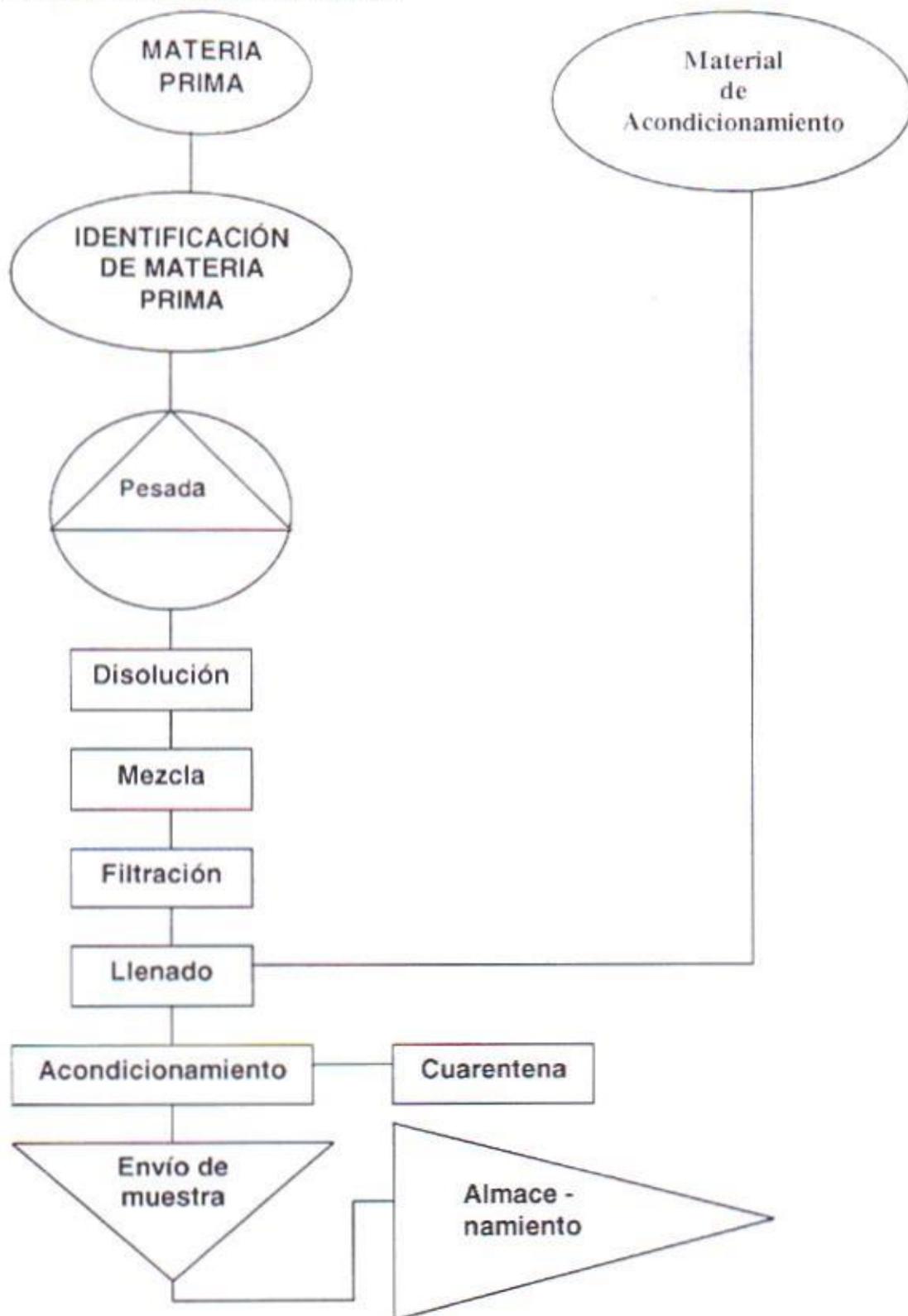
OBSERVACIONES: EL PRODUCTO ANALIZADO CUMPLE CON LAS ESPECIFICACIONES DE LA FARMACOPUEA DE REFERENCIA.

[Firma]
ENSAYO FISICO QUIMICO

[Firma]
ENSAYO MICROBIOLOGICO

Dpto. CONTROL DE CALIDA
MANAGUA, NICARAGUA

G. FLUJOGRAMA DE PROCESO



H. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

El ambroxol es un metabotilo de Bromexina y tiene usos y acciones similares, ha demostrado disminuir la visco elasticidad de las secreciones así como aumentar la secreción de las vías respiratorias, estimulando la secreción de la glándula serosa de la mucosa bronquial potenciando la producción de surfactante pulmonar y estimula la actividad ciliar. Estas acciones tiene como consecuencia una mejoría del aclaramiento mucociliar facilitando la expectoración y alivio de la tos.

Por otra parte el Clenbuterol es un fármaco simpaticomimético que pertenece a los derivados de la feniletanolamina con propiedades selectivas B₂ estimulantes y mínimo efecto B₁ o alfa. Está indicado para el tratamiento y control del broncoespasmo de etiología asmática, en bronquitis crónica y en todas las enfermedades obstructivas agudas y crónicas con componentes de broncoconstricción.

1. Propiedades Farmacocinéticas

Después de la administración oral, el clenbuterol es absorbido rápida y completamente. La vida media de absorción es de una hora; la distribución corresponde a un modelo abierto de dos compartimientos con uno lateral. La eliminación plasmática es en dos fases: la vida media de la fase alfa es de 1 hora y la fase beta es de 34 horas. La eliminación es primeramente renal (87% después de 168 horas). La administración del producto a intervalos de 12 horas es suficiente para mantener el nivel plasmático. Se han identificado cinco metabolitos.

El ambroxol es completamente absorbido después de su administración oral (biodisponibilidad del 60% aproximadamente y 1/3 de la dosis es metabolizada en el hígado con efecto de primer paso). Tomando por vía oral en ayunas, alcanza su máxima concentración plasmática después de aproximadamente 2.5 horas. La vida media promedio es de aproximadamente 9-10 horas. Los niveles plasmáticos terapéuticamente efectivos son ligeramente mayores a 30 ng/ml y pueden alcanzarse con certeza con 2 x 30 mg/día oral (concentración mínima aproximadamente 50 ng/ml). La medición de los niveles plasmáticos después de repetidas administraciones no produjo ninguna indicación de acumulación a la dosis terapéutica. El ambroxol es transformado en varios metabolitos inactivos, los cuales son principalmente eliminados como conjugados solubles en agua p.e. glucurónidos.

2.- Propiedades Farmacodinámicas

En los estudios preclínicos se ha demostrado que Ambroxol, aumenta la secreción de las vías respiratorias, potencia la producción surfactante pulmonar y estimula la actividad ciliar. Estas acciones tienen como consecuencia una mejoría del flujo y del transporte de la mucosidad (aclaración mucociliar), según se ha demostrado en estudios farmacológicos. La potenciación de la secreción fluida y del aclaración mucociliar facilita la expectoración y alivia la tos; así mismo, en pacientes con bronquitis crónica y/o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, reduce el número de reagudizaciones.

I. INDICACIONES

Ambroxol (Mucolex Compuesto) está indicado en el tratamiento secretolítico en enfermedades broncopulmonares agudas y crónicas asociadas con secreción normal de mucus y alteraciones de transporte de mucus indicado en:

- Bronquitis aguda, bronquitis crónica
- Bronquitis asmátiforme, Bronquitis tabáquica
- Bronquitis del pre y post – operado
- Enfermedades bronquiales obstructivas y crónicas
- Neumonías
- Bronconeumonía
- Como coadyuvante en la antibioterapia de la vía aérea.

J. EFECTOS ADVERSOS

Pueden producir trastornos gastrointestinales como diarrea vómitos, náusea, cefalea. Rara vez se ha reportado casos de cefalea, somnolencia o agitación. No se han detectado interacciones adversas al asociarse con antibióticos, corticoides, broncodilatadores ni diuréticos.

K. CONTRAINDICACIONES

Este medicamento no debe administrarse a pacientes con hipersensibilidad conocida a Ambroxol. Está contraindicado en insuficiencia renal, hepática y pacientes diabéticos.

L. ADVERTENCIAS

No se recomienda el uso durante el primer trimestre de embarazo por no existir antecedente con respecto a probables efectos teratogénicos, lo mismo es válido en lactantes.

Al comienzo del tratamiento pueden aparecer ciertos fenómenos como: desasosiego, leve temblor en las manos y palpitaciones que desaparecen al continuar el tratamiento, por lo general al cabo de 1-2 semanas.

Debe usarse con precaución en los que se encuentran recibiendo medicamentos como los inhibidores de la monoaminooxidasa (fenelcina, ecloobemida, tranilcipromina, selegina).

Puede ocasionar hipocalcemia (baja de potasio).

M. POSOLOGIA Y VIAS DE ADMINISTRACION:

Adultos 2 cucharaditas (10 ml) cada 12 horas.

Niños 2-4 años: 7,5 ml cada 12 hora.

Niños de 5-7 años 10 ml cada 12 horas.

Niños 8-11 años 15 ml cada 12 horas.

Niños mayores de 12 años 15-20 ml cada 12 horas.

N.- RECOMENDACIONES FINALES ACERCA DEL PRODUCTO**1.- Envase, empaque, almacenamiento**

El jarabe deberá llenarse en frasco de 120 ml ámbar y cerrados herméticamente, etiquetarse y colocarse en cajas litografiadas de cartón, deben mantenerse en un lugar fresco y protegido de la luz, evitándose la exposición excesiva al calor.

2.- Uso del Producto

Esta indicado en el tratamiento de enfermedades bronquiales tales como asma bronquial, bronquitis crónica y bronquitis aguda.

3.- Necesidad de una fecha de expiración

La fecha indicada para la expiración del producto es de 3 años después de haberse fabricado

CAPITULO V: CONCLUSIONES RECOMENDACIONES

CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

CONCLUSIONES

De los resultados obtenidos se puede concluir que:

La formulación diseñada para la elaboración del Jarabe Mucolex Compuesto es la más correcta.

Se considera fundamental seguir el método de preparación del jarabe para asegurar su estabilidad.

Los controles físicos-químicos juegan un papel importante, ya que las propiedades físicas de la preparación, tales como, sabor, olor, color deben permanecer iguales, así como las propiedades químicas, las que se constatan a través del control químico, deben permanecer sin alteración alguna.

La utilización de sacarosa y sacarina sódica fue necesaria en la realización de la formulación para aumentar el sabor dulce, ya que este jarabe fue diseñado para ser administrado a infantes.

RECOMENDACIONES

Por lo tanto se recomienda:

- 1.- Utilizar el método en caliente, ya que el calor facilita la disolución de la sacarosa.
- 2.- La utilización del método de espectrofotométrico ultravioleta para cuantificación de los principios activos de la fórmula.
- 3.- Incorporar los excipientes en el jarabe de acuerdo al orden descrito en la preparación.
- 4.- Mantenerse en un lugar fresco, protegido de la luz y evitar la exposición al calor excesivo.
- 5.- Impulsar una campaña publicitaria del Jarabe Mucolex Compuesto por medio de los visitantes médicos para darlo a conocer a la población.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

Voigt, Rudolf. **Tratado de Tecnología Farmacéutica**. 3^a. Ed. Zaragoza, España: Editorial Acribia. s.f. 769 P.

Cook, Martín, Eric. **Farmacia Práctica de Remington**. 17^a. Ed. Editorial Médica Panamericana. s.f. 2100 P.

Anónimo. **Handbook of Pharmaceutical Exipients**. 2^a. Ed. Editorial by Ainley Wade and Paul J. Weller. USA. 1994. 898 P. {TC \12 " Editorial by Ainley Wade and Paul J. Weller 1994}

Vila Jato Jose Luis. **Tecnología Farmacéutica**. Vol. II. Madrid, España. Editorial Síntesis. s.f. 623 P.

Dale Martín: **The Extra Pharmacopoeia**. The pharmaceutical press, London 1993. 978 P.

De Iriarte E. Gaston: **Enciclopedia Farmacéutica, Drogas y Productos Químicos**. Tomo I. s.e. Barcelona, España s.f. 3175 P.

The Merk Index: **An Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals**. 11^a Ed. Publised by Merck & Co., Inc. Ratiway, N.J. USA: 1989 3115 P

Goodman y Gilman, Alfred. **Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica**. 9^{na} Ed. Nueva York. Editorial Mc. Graw Hill Intereamericana. s.f. 1245 P.

Alvarez Mendizábal, Juan. **Diccionario de Medicina Mosby**. 5^a Ed. España Editorial Marcot. 1995. 3420 P.

Anónimo. **Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos**. 6^a Ed. México Año: 1994. 4189 P.

Katzung Bertram G. **Farmacología Básica y Clínica**. 7^a. Ed. México D.F. Editorial El Manual Moderno. s.f. 1290 P.

Hawley, G. Gesser. **Diccionario Químico y de Productos Químicos**. Ediciones Omega S.A., Barcelona, España. s.f. 3000 P.

Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. 2000. 4000 P.

Anónimo **Diccionario de Medicamentos**. 4500 P.

Acute respiratory infections in under fives: 15 millions deaths a year. The Lancet (8457). 1985.

Merck Index 12^a ed., s. ed. 1996 p.300

Bakker, A. Et al. **Effect of Clenbuterol or sarcoplasmic reticulum function in single skinned mammalian skeletal muscle fibers**. 1998 1720 P.

Colangelo, A. Et al. **Adrenergic receptor-induced activation of nerve growth factor gene transcription in ratb cerebral cortex involves**. Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 1998 p. 2000

SIGLAS

SIGLAS

OMS: ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

FDA: FOOD AND DRUG ADMINISTRATION

GLOSARIO

GLOSARIO

Aprobado:

Es la autorización que emite el Departamento de Control de Calidad para las materias primas e insumos que intervienen, tales como materiales de empaque, producto en proceso, producto semielaborado, producto terminado para que puedan ser usados o distribuidos. La aprobación la emite cuando los resultados de las pruebas cumplen con las especificaciones establecidas.

Ambulatorio:

Enfermo no hospitalizado que sigue un tratamiento o está sometido a estudios o diagnósticos de su enfermedad

Biodisponibilidad Farmacéutica:

Termino hoy en desuso que se empleo principalmente en el Reino Unido. Este concepto hace referencia a la fracción de la dosis administrada que se libera a partir de su forma de dosificación y a la velocidad con la cual esta fracción de medicamento es liberada o se disuelve.

Cuarentena:

Retención temporal de materias primas, materiales de envase y empaque, productos en proceso, productos a granel y productos terminados con prohibición de usarlos mientras no sean aprobados por la unidad de control de calidad.

Edulcorante:

Sustancia que endulza los alimentos o medicamentos.

Estabilidad:

Aptitud de un principio activo o producto medicamentoso para mantener sus propiedades originales dentro de las especificaciones establecidas con relación a su identidad, concentración o potencia, calidad pureza y apariencia física.

Especificaciones.

Es la descripción de cada una de las características que conforman la calidad de diseño de un producto o de sus componentes.

Excipiente:

Producto farmacéutico auxiliar, empleado para dar una forma o consistencia adecuada a una preparación

Farmacopea:

Conjunto o colección de normas sobre principios activos, producto farmacéuticos auxiliares, productos medicamentosos o terminados y métodos recomendados a objeto de constatar si estos los cumplen y que ha sido publicado o reconocido por la autoridad sanitaria competente.

Formulación.

Expresión simplificada generalmente a base de números y otros símbolos, que indican los constituyentes de una sustancia química.

El método para preparar algunas sustancias o el procedimiento seguido para obtener un resultado o valor deseado.

Identidad:

Conformidad entre el principio activo o los productos Farmacéuticos auxiliares rotulados y los presentes.

Incorporar:

Unir una o más sustancias para que formen un todo.

Lote:

Cantidad de un medicamento que se produce en un ciclo de fabricación. La característica esencial de un lote de fabricación es su homogeneidad.

Materia Prima:

Son todas las sustancias que se emplean para la fabricación de productos farmacéuticos.

Morbilidad:

Frecuencia con la que se produce una enfermedad en una determinada población.

Orden de Producción:

Documento que autoriza y registra la fabricación de uno o más lotes de productos farmacéuticos, de acuerdo con todas y cada una de las instrucciones contenidas en la fórmula maestra.

Precipitado:

Sustancia separada del líquido en el que se hallaba disuelto. Que ocurre rápida e inesperadamente.

Principio Activo:

Sustancia o mezcla de sustancias afines dotada de un efecto farmacológico específico o que, sin poseer actividad, al ser administrados al organismo la adquieren luego que sufren cambios en su estructura química, como es el caso de los pro fármacos.

Termolábil:

Denominación que se aplica a lo que se destruye fácilmente por el calor.

ANEXOS

ANEXO # 1

Orden de Producción #1

Fecha de Producción No. 01/01/2011 Lote 5 Lft Código del Producto Jarabe
 Ubicación del Producto Mucolax Compuesto Nombre Comercial del Producto Jarabe
 Descripción del Producto Ambar 17.5mg/Chibutol 0.165mg/5 Rendimiento Teórico del Producto 41 FCS Rendimiento Real del Producto
 No. de Vaso Fecha de inicio del Proceso Fecha de finalización
 Autorizado por [Signature] Supervisado por Pesado por

Materia Prima Requerida				Insumos Requeridos				Equip. Utilizado en proceso						
Orden de M.P.	No. de lote de M.P.	Descripción	Unidad de Med.	Cant. a Pesar	Pureza P.A.V.	C/Um	C/Total	Descripción Envases/Cierres	Unidad	Cant. Recibida	Cant. Devuelta	C/Um.	C/Total	Controles realizados por C. Calidad
29261		Ambar 17.5mg	7.5 gr.											
29310		Chibutol 0.165mg	5 mg.											
28226		Sacarosa	3.48 gr.											
29447		Sorbitol	1.68 ml											
29448		Saborizante Herbol	0.66 gr.											
2511		Color Naranja	0.25 gr.											
2513		Colorante Rojo	2.5 gr.											
2497		Propilparabeno	5 gr.											
2463		Metilparabeno	0.65 ml											
		Vehículo esp	5 lft											
Recibido				Departamento				Traslado						
Fecha	Cant. Recibida	Firma	Area de Fabricación	Fecha	Cant. Entregada	Firma	Area de Fabricación	Fecha	Cant. Entregada	Firma	Area de Fabricación	Fecha	Cant. Entregada	Firma
09.09.01	5 Lft		Preparación Jarabe y semisólidos	09.09.01	5 Lft		Preparación Jarabe y semisólidos	09.09.01	5 Lft		Preparación Jarabe y semisólidos	09.09.01	5 Lft	
			Cápsulas y Tableros				Cápsulas y Tableros				Cápsulas y Tableros			
			Inyectables				Inyectables				Inyectables			
			Colirios				Colirios				Colirios			
			Empaque				Empaque				Empaque			
			Cuarentena				Cuarentena				Cuarentena			
			Empaque				Empaque				Empaque			
			Almacén productos terminados				Almacén productos terminados				Almacén productos terminados			

REVISIONES:

Orden de Producción #2

LABORATORIOS PANZYMA, S.A.

Orden de Producción No. Pilote 2 Fecha: 07/07/2008 Número de lote: 5 Lts Código del Producto: Jalisco
 Sitio de producción del Producto: Murcia, España Nombre Comercio del Producto: Jalisco Forma Farmacéutica del Producto: Jalisco
 Código de control del Producto: Hubana 75mg / 100mg Rendimiento Esperado del Producto: 54 piezas Rendimiento Real del Producto:
 Fecha de Validación: 07/07/08 Revisado para control de calidad: Fecha de inicio del Proceso: Fecha de finalización:
 Elaborado por: Salomé García Revisado por:

Código de MP	No. de lote de MP	Materia Prima Requerida			Insumos Requeridos			Equip. Utilizado en proceso	Controles realizados por C. Calidad
		Descripción	Unidad de Med.	Cant. a Pesar (P.A.)	PUNTA (P.A.)	U. Final	U. Final		
2491		Ambroxol Clorhidrato		7.57g					
2492		Clorbutol Clorhidrato		5 mg					
2493		Sacarosa		2.250 kg					
2494		Borbotal		1.250 ml					
2511		Capr. Marcup		7.666 g					
2513		Cloruro Potasio		8.225 g					
2497		Dipol. Paraben		2.572					
2463		Metil Paraben		5 g					
2491		Agua Purificada		8.225 ml					
		Vehículo C.S.I.		5 Lts					

Fecha	Cant. Recibida	Firma	Departamento		Traslado		Equip. Utilizado en proceso		Controles realizados por C. Calidad
			Fecha	Cant. Recibida	Fecha	Cant. Recibida	Fecha	Cant. Recibida	
04-09-08	5 Lts		Area de Fabricación		Area de Fabricación				
			Preparación		Preparación				
			Jarabe y semisólidos		Jarabe y semisólidos				
			Capasulas y Tableros		Capasulas y Tableros				
			Inyectables		Inyectables				
			Coliras		Coliras				
			Empaques		Empaques				
			Quarantena		Quarantena				
			Empaque		Empaque				
			Almacén productos terminados		Almacén productos terminados				

Observaciones:

Orden de Producción #3

Fecha: 20/05/2017
 Número de lote: 5641
 Código de Producto:
 Nombre Comercial del Producto:
 Forma Farmacéutica del Producto:
 Presentación del Producto:
 Fecha de Emisión del Pedido:
 Fecha de Validación:
 Nombre del Cliente:
 Dirección del Cliente:
 Fecha de Emisión del Pedido:
 Fecha de Validación:

Código	Descripción	Materia Prima Requerida		Cant. Pzcs. Pzcs.								
		Unidad de Med.	Unidad de Med.									
2301	Albúmina de Oveja	g	g	100	100	100	100	100	100	100	100	100
2302	Cloruro de Sodio	g	g	100	100	100	100	100	100	100	100	100
2303	Glucosa	g	g	100	100	100	100	100	100	100	100	100
2304	Polvo de Celulosa	g	g	100	100	100	100	100	100	100	100	100
2305	Polvo de Almidón	g	g	100	100	100	100	100	100	100	100	100
2306	Polvo de Goma	g	g	100	100	100	100	100	100	100	100	100
2307	Polvo de Pectina	g	g	100	100	100	100	100	100	100	100	100
2308	Polvo de Glicerato	g	g	100	100	100	100	100	100	100	100	100
2309	Polvo de Sulfato	g	g	100	100	100	100	100	100	100	100	100
2310	Polvo de Fosfato	g	g	100	100	100	100	100	100	100	100	100

Recibido		Departamento		Traslado		Equip. Utilizado en proceso		Controles realizados por C. Calidad	
Cant.	Recibida	Area de fabricación	Fecha	Cant.	Entregada	Fecha	Hora Inicial	Fecha	Hora Final
5	5641	Preparación Jarabe y semosidades	20/05/17	5	5641				
		Capsulas y Tablitas Inyectables							
		Colirios							
		Empaques							
		Cuarentena							
		Empaque							
		Almacen productos terminados							

Firmas:
 Supervisor de Producción:
 Supervisor de Calidad:
 Fecha:
 Hora:

ANEXO # 2

Cálculos requeridos para la fórmula

Ambroxol clorhidrato 7.5 mg+clenbuterol clorhidrato 0.005mg/5cc

Lote de 5 litros para 41 frascos de 120 ml.

Ambroxol clorhidrato

0.15gr ____ 100ml

X _____ 5000ml

X= 7.5 mg

Clenbuterol clorhidrato

0.1gr ____ 100ml

X _____ 5000ml

X= 5 mg

Sacarosa 65%

65gr ____ 100ml

X _____ 5000ml

X= 3,250 gr

Sorbitol 25%

$$\begin{array}{l} 25\text{ml} \quad ______ \quad 100\text{ml} \\ X \quad ____________ \quad 5000\text{ml} \end{array}$$

$X = 1,250 \text{ ml}$

Sabor Fresa

$$\begin{array}{l} 0.0125\text{ml} \quad ______ \quad 100\text{ml} \\ X \quad ____________ \quad 5000\text{ml} \end{array}$$

$X = 0,625 \text{ ml}$

Color Naranja

$$\begin{array}{l} 0.001333\text{gr} \quad ______ \quad 100\text{ml} \\ X \quad ____________ \quad 5000\text{ml} \end{array}$$

$X = 0,066 \text{ gr}$

Colorante rosado

$$\begin{array}{l} 0.0005\text{gr} \quad ______ \quad 100\text{ml} \\ X \quad ____________ \quad 5000\text{ml} \end{array}$$

$X = 0,025 \text{ gr}$

Propil Parabeno 0.05%

0.05gr ____ 100ml

X ____ 5000ml

X = 2.5 gr

Metil Parabeno 0,1%

0.1gr ____ 100ml

X ____ 5000ml

X = 5 gr

Sacarina Sódica 0.05%

0.05g ____ 100ml

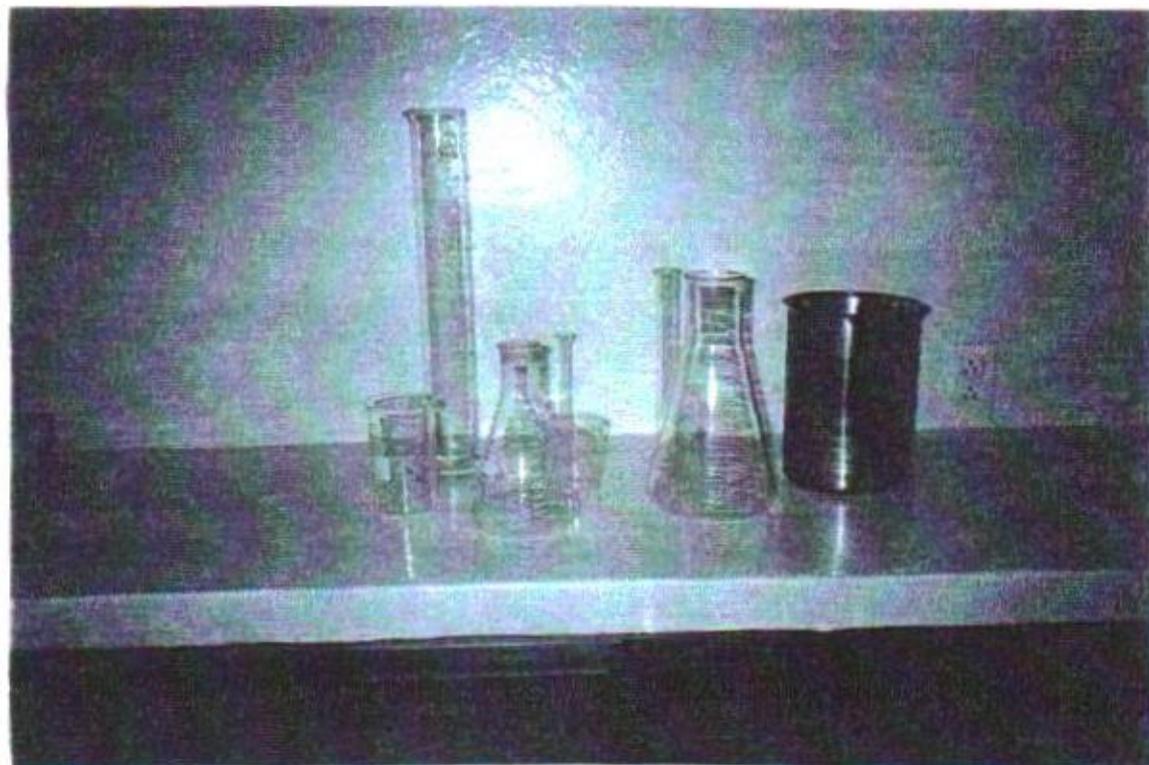
X ____ 5000ml

X = 2.5 mg

ANEXO # 3

EQUIPOS

C R I S T A L E R I A



PROBETA, BEAKER, MATRAZ
RECIPIENTE DE ACERO INOXIDABLE.

pH BENCHTOP METER



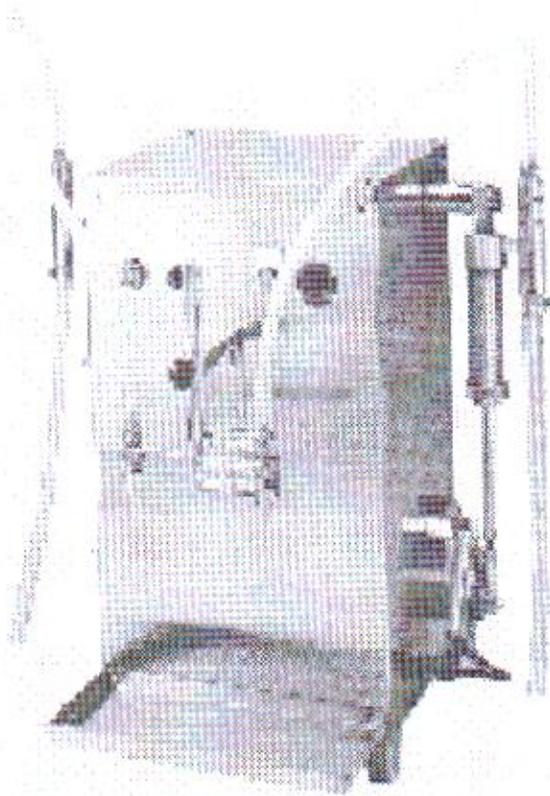


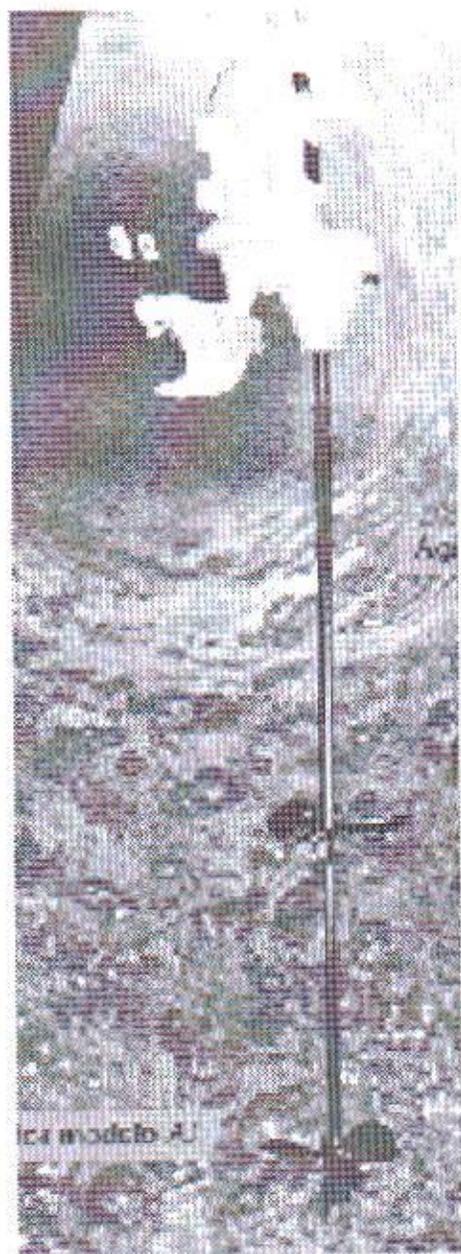
ANALYTICAL BALANCE
SERIES 11

SERIES 11



For all
analytical
balances
at Nureco.







ANEXOS # 4

Propuesta de Etiqueta:

Contenido	120 ml	Lote
Cada 5 ml contiene:		Elab.
7.5 mg de Ambroxol Hcl		Vence:
5 mcg Clenbuterol		Reg. N°:
Almacenamiento		Todas las medicinas deben estar fuera del Alcance de los niños
Mantener en lugar fresco protegido de la luz directa.	Compuesto	No exceder la dosis recomendada
Producto Centroamericano elaborado en Nicaragua	Ambroxol + Clenbuterol	Vía de Administración: Oral
por Panzyma Laboratories <i>Managua Nicaragua</i>		

De Prospecto

MUCOLEX COMPUESTO

Composición niño:

Cada cucharadita de 5 ml de Mucolox Compuesto contiene:

Ambroxol Clorhidrato.....	7.5 mg.
Clenbuterol Clorhidrato.....	0.005 mg.
Excipiente c.s.p.....	5 ml.

Propiedades:

El Ambroxol HCL actúa sobre las células alveolares de tipo II estimulando la síntesis y secreciones de surfactante pulmonar obteniéndose disminución de la tensión superficial del parenquima pulmonar, se facilita la expectoración y se obtiene un alivio de la respiración.

Clenbuterol HCL es un broncodilatador por agonismo β_2 . Produce un decremento de AMPc intracelular que determina la relajación de miocitos bronquiales.

Indicaciones:

MUCOLEX Compuesto está indicado en bronquitis aguda, bronquitis crónica, bronquitis asmático, asma bronquial rinitis, sinusitis, otitis media, neumonías, bronconeumonías, atelectasis por obstrucción de la mucosa y en general en todos aquellos procesos agudos y crónicos que cursan con retención de secreciones y broncoespasmo.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes de MUCOLEX, estenosis subvalvular aórtica idiopática, tirotoxicosis, taquiarritmias y el primer trimestre del embarazo.

Precaución:

Administrar MUCOLEX con precaución después de un reciente infarto al miocardio y usarlo con cuidado en pacientes de úlceras gástrica.

Dosis niños:

Niños de 6 a 12 años	: 3 cucharaditas 2 veces al día.
Niños de 4 a 6 años	: 2 cucharaditas 2 veces al día.
Niños de 2 a 4 años	: 1 ½ cucharaditas 2 veces al día.
Niños de 8 meses a 2 años	: 1 cucharadita 2 veces al día.
Lactantes hasta 8 meses	: ½ cucharadita 2 veces al día.

Presentación: Caja con frasco de 120 ml.

**Producto Centroamericano, elaborado en Nicaragua
por Panzyna Laboratorios**

De Caja

<p>120 ml</p> <p>JARABE</p> <p>MUCOLEX COMPUESTO</p> <p>Ambroxol+Clenbuterol</p>  <p>Panzyma Laboratories</p>	<p>Contenido</p> <p>Cada 5 ml contiene: 7.5 mg de Ambroxol Hcl 5 mcg Clenbuterol</p> <p>Condición de Almacenamiento: Mantener en lugar fresco, protegido de la luz directa.</p> <p>No exceder la dosis recomendada</p> <p>Producto Centroamericano elaborado en Nicaragua por Panzyma Laboratories Managua, Nicaragua</p>	<p>120 ml</p> <p>JARABE</p> <p>MUCOLEX COMPUESTO</p> <p>Ambroxol+Clenbuterol</p>  <p>Panzyma Laboratories</p>	<p>Lote: Elab.: Vence: N° de Reg.:</p> <p>Todas las medicinas deben estar fuera del alcance de los niños</p> <p>Vía de Administración: oral</p> <p>Producto Centroamericano elaborado en Nicaragua por Panzyma Laboratories Managua, Nicaragua</p>
---	---	---	---