



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
ZARAGOZA UNAM

**“DESARROLLO Y FORMULACIÓN DE UNA SOLUCIÓN  
EN SPRAY CON EFECTO ANALGESICO”**

**T E S I S**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
**QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

P R E S E N T A:

**Yadira Montalvo Olvera**

Director de Tesis: M. en F. Idalia Leticia Flores Gómez

Asesor: M. en C. José Luis Trejo Miranda



México, D.F. 2014



*El esqueleto de la ciencia son los hechos, pero los  
músculos y los nervios son el significado que se les confiere,  
y el alma de la ciencia son las ideas.*

*Ruy Pérez Tamayo*



### **A MIS PADRES**

Porque me han enseñado a aceptar la vida como es, me han forjado una mujer de provecho, siempre me han apoyado cuando los he necesitado. Porque la vida me ha premiado al tener unos padres como ustedes. Porque no todo es felicidad, sino también dolor y me han enseñado a soportarlo, me han guiado por un camino recto y honrado donde aprender a ser humilde, es lo más difícil. Porque la vida es dura. Por todo esto hoy les digo: esto no es el final, sino el inicio de una vida de triunfos, y sólo resta decir gracias por estar siempre a mi lado; no hay palabras para describir el gran amor que siento por ustedes.

### **A MI ESPOSO**

Gracias por vivir conmigo mis triunfos y fracasos, porque has sabido comprenderme y apoyarme durante mi carrera, porque has estado a mi lado en los momentos más difíciles dándome ánimos para seguir adelante. Porque siempre tienes la palabra correcta cuando más la necesito. Por tu amor gracias.

### **A MI HIJO**

Porque su presencia ha sido y será siempre el motivo más grande que me ha impulsado para lograr este sueño.

### **A MIS HERMANOS Y AMIGOS**

Gracias a mis hermanos y amigos que sin pedir nada a cambio me ayudaron a darme cuenta que amor y amistad no sólo son conceptos, sino una entrega noble y desinteresada.

### **A MI MAESTRA**

Gracias profesora Idalia, sin su guía y consejos este sueño jamás se hubiera realizado, usted me enseñó el verdadero valor de la amistad y amor por la ciencia.



INDICE

1. INTRODUCCIÓN ..... 6

2. MARCO TEÓRICO..... 8

2.1. Estudios de preformulación ..... 8

2.2. Estudios de formulación ..... 14

2.3. Generalidades de la forma farmacéutica ..... 16

2.4. Componentes de la forma farmacéutica ..... 18

2.5. Medicamentos de aplicación tópica..... 19

2.6. Salicilato de metilo ..... 22

2.7. Material de envase primario y secundario ..... 25

2.8. Etiquetado de medicamentos ..... 28

2.9. Productos farmacéuticos en el mercado que contienen Salicilato de metilo .. 29

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA ..... 30

4. OBJETIVOS ..... 32

5. HIPÓTESIS ..... 33

6. METODOLOGÍA..... 34

6.1. Estudios de preformulación ..... 39

6.2. Formulación..... 43

6.3. Implementación y validación del método analítico ..... 47

6.4. Escalamiento ..... 51

6.5. Material de envase ..... 51

6.6. Ciclaje..... 54

6.7. Diseño de etiqueta y envase secundario..... 54

7. RESULTADOS Y ANÁLISIS..... 55

7.1. Evaluación farmacopeica del salicilato de metilo ..... 55

7.2. Solubilidad..... 57

7.3. Estabilidad en solución..... 58

7.4. Estabilidad en estado puro (aceite) ..... 59

7.5. Compatibilidad principio activo-excipientes ..... 60



7.6. Formulación.....	62
7.7. Control de calidad a producto terminado.....	63
7.8. Escalamiento.....	65
7.9. Validación.....	66
7.10. Material de envase .....	69
7.11. Ciclaje.....	70
7.12. Envase primario .....	73
7.13. Envase secundario y etiqueta .....	74
8. CONCLUSIONES.....	77
9. SUGERENCIAS .....	78
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	79
11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS COMPLEMENTARIAS .....	82
ANEXO I.....	83
SUSTANCIA DE REFERENCIA.....	83
ANEXO II.....	86
PREPARACIÓN DE SOLUCIONES.....	86
ANEXO III.....	90
MÉTODOS GENERALES DE ANÁLISIS .....	90
ANEXO IV .....	97
ORDEN MAESTRA DE FABRICACIÓN.....	97
ANEXO V .....	107
VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO .....	107



## ABREVIATURAS

<b>AINE'S.</b>	Antinflamatorios no esteroideos
<b>AINH'S.</b>	Antiinflamatorios no hormonales
<b>API</b>	Active pharmaceutical ingredient ( <i>API, por sus siglas en inglés</i> ) o principio activo farmacéutico
<b>°C</b>	Grados centígrados
<b>c.b.p.</b>	Cuanto basta para
<b>C.V.</b>	Coeficiente de variación
<b>CCF</b>	Cromatografía en capa fina
<b>FEUM</b>	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos
<b>g</b>	Gramos
<b>g/mL</b>	Gramos por mililitro
<b>g/mol</b>	Gramos por mol
<b>h</b>	Horas
<b>HR</b>	Humedad relativa
<b>IR</b>	Infrarrojo
<b>L</b>	Litros
<b>LCR</b>	Líquido céfalo raquídeo
<b>LD 50</b>	Dosis letal media
<b>log P</b>	Coeficiente de partición
<b>M</b>	Molaridad
<b>mg</b>	Miligramos
<b>MGA</b>	Método general de análisis
<b>mL</b>	Mililitros
<b>N</b>	Normalidad
<b>nm</b>	Nanómetro
<b>o/w</b>	Oil/water ( <i>o/w por sus siglas en inglés</i> ) o agua/aceite
<b>oct</b>	Octanol
<b>OTC</b>	Over The Counter ( <i>OTC, por sus siglas en inglés</i> ) o medicamento de venta libre
<b>p.a.</b>	Principio activo
<b>pH</b>	Potencial de hidrogeno
<b>pKa</b>	Potencial de acidez
<b>Rf</b>	Factor de retención
<b>rpm</b>	Revoluciones por minuto
<b>SI</b>	Solución indicadora
<b>SR</b>	Solución reactivo
<b>SRef.</b>	Sustancia de referencia
<b>UFC</b>	Unidades Formadoras de Colonia
<b>UV</b>	Ultra violeta
<b>UV/Vis</b>	Ultravioleta/Visible



## 1. INTRODUCCIÓN

En el presente trabajo se desarrolla un estudio de preformulación y formulación para una forma farmacéutica de solución dosificada en spray de salicilato de metilo, con la finalidad de que sean aceptadas por la población que sufre dolores musculares; ya que actualmente en el mercado no existe una solución dosificada en spray destinada para el dolor muscular que contenga como principio activo salicilato de metilo. En nuestro país siete de cada 10 personas presentan cuando menos un episodio de dolor muscular al año, lo que representa más de 25 millones de mexicanos que es un nicho económico que la industria farmacéutica mexicana debería estar explotando debido a que podría generar ganancias hasta por 800 millones de dólares. Estos representan un alto porcentaje de ventas en México como analgésicos tópicos de libre venta (OTC).

Se efectuó un estudio de preformulación determinando las características fisicoquímicas del fármaco, así como estudios de estabilidad en estado puro y en solución del principio activo, encontrando que el principio activo sufre hidrólisis ácida y básica; así mismo sufre degradación a un pH de 9. También se llevó a cabo la compatibilidad con varios excipientes, con la finalidad de determinar cuáles eran los adecuados para la formulación; los excipientes compatibles con el salicilato de metilo y que son utilizados en la formulación son: glicerina, dimetilsulfóxido, alcanfor, mentol, alcohol isopropílico, butilhidroxitolueno. Se establecieron las concentraciones de los excipientes para la formulación. Se realizó el escalamiento de la formulación a un lote piloto de 1 L.

Así mismo los análisis propuestos para llevar a cabo el control de calidad en producto terminado de la solución de salicilato de metilo dosificada en spray fueron: aspecto, apariencia en solución, ensayo de identidad, variación de peso, pH, densidad relativa, número total de descargas por envase, uniformidad de dosis, tamaño de partícula, contenido promedio, cantidad mínima por descarga, patrón de aspersion, valoración y límites microbianos. Posteriormente una vez seleccionada la formulación tentativa se procedió a realizar la selección del material de envase para la solución, se realizaron los análisis de control de calidad a dos posibles materiales de envase; los análisis de control de calidad propuestos



para el material de envase fueron: aspecto, dimensiones, envejecimiento, permeabilidad al vapor, transmisión de luz, aspecto y color de solución y capacidad reguladora. Se seleccionó un frasco de polietileno de alta densidad color neón provista de tapa dosificadora en spray. Posteriormente se realizó un estudio de ciclaje para elegir el material de envase para la forma farmacéutica establecida, encontrando que el mejor material de envase para mantener la calidad de la forma farmacéutica fue un frasco de polietileno de alta densidad color neón con tapa provista de una válvula dosificadora en spray. Finalmente se obtuvo una forma farmacéutica de solución dosificada en spray de salicilato de metilo que cumple con las especificaciones establecidas propuestas.



## 2. MARCO TEÓRICO

### 2.1. Estudios de preformulación

Los estudios de preformulación se definen como la investigación de las propiedades fisicoquímicas y biofarmacéuticas de un principio activo sólo o cuando se combina con excipientes, con el objetivo de generar información útil para la formulación en el desarrollo de una forma de dosificación estable y biodisponible.<sup>1</sup>

El propósito de la preformulación es determinar experimentalmente todas las variables necesarias para desarrollar una fórmula y un proceso óptimos para la manufactura de una forma farmacéutica. Una gran cantidad de pruebas físicas, químicas, de estabilidad, entre otras deben ser realizadas antes de establecer la formulación final.<sup>2</sup>

Los estudios de preformulación pueden describirse como una fase del proceso de investigación y desarrollo en la que el químico responsable caracteriza fisicoquímicamente al principio activo antes de formularlo, de esta forma poder conseguir calidad durante el desarrollo de la forma farmacéutica, pudiéndonos anticipar a los posibles problemas que se pudieran presentar durante la formulación, identificando el mejor camino para la elección de la tecnología requerida para su manufactura; con el fin de desarrollar formas farmacéuticas estables, seguras y eficaces.<sup>2</sup>

Los estudios de preformulación constan de tres etapas: <sup>3</sup>

1. Caracterización del principio activo.
2. Estabilidad del principio activo.
3. Compatibilidad de principio activo-excipiente.

#### **Caracterización del principio activo**

La caracterización del principio activo se refiere al establecimiento de las características de un fármaco determinado a partir del estudio de sus propiedades físicas, químicas, estructurales, etc.<sup>1</sup> Pero esta caracterización no puede ser tan completa como uno podría desear, sino más bien se compone de la selección de los parámetros más importantes.<sup>4</sup>

Las pruebas fisicoquímicas realizadas durante la preformulación para la caracterización de un fármaco son las siguientes: <sup>5</sup>



- Determinación de pKa.
- Coeficiente de Partición (log P).
- Solubilidad.
- Polimorfismo.
- Sales.
- pH.
- Cromatografía en capa fina.
- Cristalinidad.
- Higroscopicidad.
- Punto de fusión.
- Valoración.
- Disolución.
- Espectroscopia UV/Visible.
- Espectroscopia IR.
- Índice de refracción.
- Resonancia magnética nuclear.
- Espectroscopia de masas.
- Estabilidad en estado sólido y líquido.

Los parámetros más destacados para poder desarrollar cualquier forma farmacéutica son la solubilidad y la estabilidad <sup>4</sup>, la solubilidad de un fármaco candidato puede ser un factor crítico para determinar su utilidad, desde la solubilidad acuosa que dicta la cantidad la cantidad del compuesto que se disolverá, y por lo tanto, la cantidad disponible para la absorción. <sup>5</sup>

Las pruebas de estabilidad establecen que debe tenerse un conjunto básico de conocimientos indispensables sobre las propiedades fundamentales de la forma farmacéutica a desarrollar, la Tabla 1 muestra la importancia de las propiedades que deben ser conocidas para el desarrollo de formas farmacéuticas.<sup>4</sup>



**Tabla 1. Significancia de las propiedades para el desarrollo de formas farmacéuticas.** <sup>4</sup>

Propiedad, Parámetro	Sólidos	Líquidos	Parenterales	Tópicos	Transdérmicos	Inhaladores, aerosoles
<b>Propiedades de importancia fundamental</b>						
Solubilidad en agua	+*	+	+	+	+	+
pH= 1 ... 10						
Estado electrolítico (pKa)	+	+	+	+	+	+
Lipofilicidad (log P <sub>oct</sub> )	+	+	+	+	+	+
Estabilidad (en sólido y en solución)	+	+	+	+	+	+
Higroscopicidad	+	+/-‡	+/-	+/-	+/-	+
Morfología	+	+/-	-/+	+	+	+
Tamaño de partícula	+	+/-	-/+	+	+	+
Propiedades de molienda	+	+/-	-	+/-	+/-	+
Humectabilidad	+	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
Sabor	+	+	-	-	-	+
Olor	+	+	-	+	+	+
<b>Compatibilidad</b>						
- excipientes (tabletas)	+	-	-	-	-	-
- otros excipientes	-†	+	+	+	+	+
<b>Materiales de envase:</b>						
- vidrio	-	+	+	-	-	-
- otro	-	+/-	+/-	+	+	+
corrosividad	+	-/+§	+/-	+/-	+/-	+/-
- otros parenterales	-	+	-	-	-	-

\* Fundamental, † No requerida, no esencial, ‡ Útil, usualmente requerida, pero no bajo ciertas circunstancias significantes, § Usualmente no importante, pero en ciertos casos requerida.

### Estabilidad del principio activo

El conocimiento sobre la estabilidad química y física de un fármaco en estado sólido y el líquido es extremadamente importante en el desarrollo de medicamentos por una serie de razones. A posteriori, la estabilidad de la formulación determinará la vida útil del producto comercializado, sin embargo, para lograr la formulación, el trabajo durante la preformulación se encargará de la caracterización del compuesto de tal manera que la elección de las condiciones y los excipientes estén disponibles para la formulación.<sup>5</sup>



Los estudios de estabilidad pueden definirse como las pruebas que se efectúan a un fármaco o medicamento por un tiempo determinado, bajo la influencia de factores ambientales como temperatura, humedad o luz en el envase que lo contiene para determinar el periodo de caducidad y las condiciones de almacenamiento.<sup>6</sup>

Resulta indispensable conocer la estabilidad de un principio activo porque esto nos permite tomar medidas necesarias para protegerlo del medio ambiente y asegurar así, que sus características se mantendrán inalterables desde el proceso de fabricación hasta el consumo. Los fármacos elegidos se evalúan para el desarrollo y son a menudo parte de una serie de compuestos relacionados que pueden tener propiedades químicas y rutas similares de degradación. Sin embargo, rara vez indican la velocidad a la que se descompone, que es de mayor importancia en términos de desarrollo farmacéutico.<sup>7</sup>

Un fármaco por lo general se degrada principalmente por cuatro procesos fundamentales:<sup>7</sup>

- Hidrólisis
- Oxidación
- Fotólisis
- Catálisis por oligoelementos metálicos

### **Estabilidad del principio activo en solución**

#### a) Hidrólisis

La causa más frecuente de inestabilidad de un fármaco es la hidrólisis. Las reacciones hidrolíticas involucran un ataque nucleofílico en las extremidades inestables por la acción del agua con el fármaco, por ejemplo los anillos lactámicos, ésteres, amidas e iminas.<sup>8</sup>

La degradación por hidrólisis se ve afectada por una serie de factores, de los cuales el pH de la solución, las sales del amortiguadora y la fuerza iónica son los más importantes. Además, la presencia de cosolventes, agentes formadores de complejos y de surfactantes.<sup>8</sup>



## b) Oxidación

La oxidación es consecuencia del entorno: la luz, los iones metálicos y oxígeno, donde se adquieren electrones. La reducción es la subsecuente reacción de electrones de cambio, es por tanto una pérdida de electrones. Cuando en la oxidación interviene el oxígeno molecular, se produce una reacción espontánea a temperatura ambiente que se conoce como auto-oxidación. Muchos derivados de fenol, grasas no saturadas y aceites se someten a este tipo de oxidación por el oxígeno atmosférico. Esta oxidación de los aceites se conoce como rancidez.<sup>8</sup>

A diferencia de la hidrólisis, los productos de la oxidación son generalmente de color: rosa, ámbar, marrón o negro, y son inactivos terapéuticamente, pero en ocasiones son tóxicos. En la ausencia de toxicidad, la generación de color puede dar lugar a un dilema potencial en la evaluación de la estabilidad.<sup>8</sup>

Para evitar que un fármaco se oxide fácilmente, es posible estabilizarlo con las siguientes opciones:<sup>8</sup>

- Protección de la luz.
- pH ácido (3-4).
- Burbujeo de un gas inerte ( $N_2$ ,  $CO_2$ ) para desplazar al  $O_2$  atmosférico.
- Adición de antioxidantes.( sulfito de sodio , ácido ascórbico)
- Agente quelante. ( ácido etilendiamino tetraacético (EDTA), ácido cítrico)

## c) pH

La degradación de algunos fármacos es catalizada por pH extremos. Gran cantidad de iones  $H^+$  o  $OH^-$  y algunos compuestos son muy estables entre pH 4 y 8. Los fármacos débilmente ácidos y básicos son más solubles cuando están ionizados y es probable que la inestabilidad se lleve a cabo porque las especies se modifican. Sin embargo muchos medicamentos son muy potentes y poco solubles, el pH es el método para producir una solución estable. Por lo tanto, la inclusión de un disolvente miscible con agua en la formulación aumentará la estabilidad por ionización, reducirá los cambios extremos de pH para lograr la solubilidad; así mismo disminuirá la actividad de agua mediante la reducción de la polaridad de la mezcla de solventes. Sin embargo, los disolventes puede aumentar la degradación.<sup>8</sup>



## Estabilidad del principio activo en estado sólido

### a) Temperatura

Es evidente que una mayor disponibilidad de energía libre conduce a una reacción más rápida. Normalmente, a 10 °C produce un aumento de dos a cinco veces más la velocidad de reacción. La ecuación de Arrhenius forma la base de muchas pruebas de estabilidad acelerada. Sin embargo, el mecanismo o la vía de la degradación química a menudo cambian con la temperatura. Esto conduce inevitablemente a conclusiones sobre su almacenamiento en temperatura ambiente o bajo refrigeración.<sup>8</sup>

La temperatura dentro de recipientes adecuados puede superar los 40 a 50°C durante la exposición. Lo cual podría conducir a reacciones térmicas no deseadas desde el estado fundamental o estado de excitación de la molécula del fármaco o de sus fotoproductos, sublimación, fusión, o la evaporación. El efecto de calentamiento puede reducirse por la disminución en la intensidad de la lámpara (radiación reducida).<sup>9</sup>

### b) Fotoestabilidad

Teóricamente, los fármacos con máximos de absorción superior a 280 nm se pueden descomponer a la luz del sol. Sin embargo, la inestabilidad debido a la luz probablemente sólo es un problema si el medicamento que absorbe la luz de manera significativa con una longitud de onda es superior a 330 nm y, aun así, sólo si reacciona a un ritmo significativo. La inestabilidad de la luz es un problema tanto en el estado sólido y en solución, y por lo tanto, las formulaciones deben ser diseñadas para proteger el compuesto de sus efectos nocivos.<sup>5</sup>

La fotodegradación depende tanto de la intensidad y la longitud de onda de la luz, generalmente es mediada por los radicales libres que cambian a los productos de color oscuro, de una manera similar a la oxidación, siendo a menudo un precursor en la fase de iniciación.<sup>9</sup>

## Compatibilidad principio activo-excipientes

Una forma farmacéutica sólida, estable y eficaz forma parte de una formulación exitosa la cual depende de la selección cuidadosa de los excipientes utilizados para facilitar la administración, promover la liberación constante y biodisponibilidad del fármaco, además de la protección de las diferentes rutas de degradación.<sup>8</sup>



Aunque ha habido cierto debate en la literatura sobre la naturaleza de las pruebas de compatibilidad y el valor de los resultados, se considera que todavía tiene alguna relevancia para la preformulación farmacéutica.<sup>5</sup> La selección de excipientes es vital en el diseño de una forma farmacéutica de calidad. Los excipientes y su concentración en la formulación no solo son seleccionados basándose en su funcionalidad, sino también en la compatibilidad entre el fármaco y los excipientes. Los estudios de compatibilidad son conducidos principalmente a predecir una incompatibilidad potencial del fármaco en la forma farmacéutica final. Estos estudios también proveen una justificación para la selección de excipientes y su concentración en la formulación.<sup>10</sup>

Los estudios de compatibilidad se llevan a cabo en condiciones aceleradas que involucran humedad y temperaturas controladas. Las muestras se componen de mezclas binarias, en una proporción 1:1 o se pueden usar mezclas múltiples las cuales consta de una formulación prototipo; estas muestras se colocan en recipientes o viales.<sup>4</sup>

## 2.2. Estudios de formulación

Para poder establecer una formulación adecuada es necesario contar con toda la información posible del fármaco, el cual incluye estudios químicos, físicos y farmacéuticos realizados durante la preformulación.<sup>4</sup>

Los estudios de preformulación comprenden aquellas pruebas que se realizan variando los porcentajes de los excipientes para el efecto que estos tienen en la formulación hasta llegar a las proporciones adecuadas para que la forma farmacéutica cumpla con los requisitos establecidos para el producto. La presentación final del medicamento deberá permitir la liberación conveniente y seguridad de una dosis exacta.<sup>1</sup>

La formulación de un medicamento debe procurar el empleo del menor número de componentes posibles y permitir la obtención del mejor costo/efectividad del fármaco porque entre mayor sea el número de componentes, mayor es la probabilidad de incompatibilidades o manifestaciones de inestabilidad y mayor el costo por la adición de posibles etapas innecesarias al proceso de fabricación. Dentro de esta etapa se definen los aditivos, correctivos e intermedios que le confieren las propiedades fisicoquímicas al medicamento.<sup>11</sup>



## Desarrollo de la formulación

Durante el desarrollo de una forma farmacéutica los especialistas desarrollaran diversas formulaciones y procesos de forma seleccionada, hasta llegar a la fabricación a nivel piloto considerando lo siguiente:<sup>12</sup>

- Selección de componentes en base a las características del fármaco y excipientes.
- Definición del proceso o método de fabricación, secuencia de adición de los componentes y definición de condiciones del proceso.
- Definición de especificaciones como producto en proceso y producto terminado.
- Estabilidad del medicamento en diversos materiales de empaque tomando en cuenta la compatibilidad con oxígeno, humedad o sensibilidad a la luz y cualquier otro fenómeno que pudiera considerarse cuando se diseña el empaque.

## Escalamiento

Comprende las actividades dirigidas a permitir la fabricación de lotes del tamaño adecuado a la comercialización en gran escala del producto. Esta etapa es el paso de lotes a escala piloto a lotes de tamaño real.<sup>12</sup>

Durante esta fase, se trabaja en el escalamiento del proceso, en el desarrollo de especificaciones y métodos para verificar la calidad del producto, también se preparan los materiales que se requieran para los estudios clínicos en la presentación farmacéutica definitiva.<sup>12</sup>

Se recomienda realizar el escalamiento en una proporción mínima del 10% con relación al tamaño de lote de producción (el cual está determinado por el tipo y capacidad del equipo, así como de las necesidades de la empresa).<sup>12</sup>

## Ciclaje

El ciclaje es un estudio que evalúa los efectos de la variación de temperatura, particularmente apropiado para el transporte marítimo y las condiciones de almacenamiento de los productos de cierto medicamento. Los productos farmacéuticos sensibles a la fase de separación, pérdida de la viscosidad, precipitación y agregación deben ser evaluados en estas condiciones térmicas. Como parte de la prueba, el medicamento debe ser envasado en ciclaje a través



de las condiciones de temperatura que simulan los cambios que puedan presentarse una vez que el medicamento salga a comercializarse.<sup>13, 14, 15</sup>

Existen varias condiciones para llevar a cabo un ciclaje:<sup>13</sup>

- Estudio de ciclaje a medicamentos que pueden estar expuestos a variaciones de temperatura por encima de 0°C, puede consistir en tres ciclos de 2 días a temperatura de refrigeración (2-8 °C), seguido de 2 días en condiciones de almacenamiento acelerado (40 °C).
- Estudio de ciclaje para fármacos que pueden estar expuestos a temperaturas bajo 0°C, puede consistir en tres ciclos de 2 días a temperatura de congelación (-10 a -20°C), seguido de 2 días bajo las condiciones de almacenamiento acelerado (40 °C).
- *Para aerosoles inhalables, el estudio recomienda un ciclaje que consta de tres o cuatro ciclos de 6 horas por día, entre la temperatura bajo 0°C y 40 °C (75 – 80 %HR) durante un período de hasta 6 semanas.*
- Para fármacos congelados, el estudio recomienda incluir una evaluación de los efectos causados por la descongelación acelerada en un microondas o un baño de agua caliente a menos que esté contraindicado en la etiqueta.

Si existen alteraciones en las condiciones se pueden aceptar con justificación.<sup>13-15</sup>

### 2.3. Generalidades de la forma farmacéutica

#### Solución

Preparado líquido, claro y homogéneo, obtenido por disolución de el o los fármacos y aditivos en agua u otro disolvente, y que se utiliza externa o internamente. Las soluciones inyectables, oftálmicas y óticas deben ser estériles y libres de partículas.<sup>16</sup>

Vía de administración: oral, parenteral, oftálmica, tópica, rectal, ótica, nasal, cutánea.<sup>16</sup>

Consideraciones de uso: Inyectable, para diálisis peritoneal, para enema, para inhalación, para nebulización.<sup>16</sup>



## Ventajas y desventajas

### Ventajas<sup>17</sup>

- Uso pediátrico y geriátrico.
- Mezclas homogéneas por lo tanto el fármaco está distribuido de manera uniforme.
- Mayor velocidad de absorción, (mayor biodisponibilidad) que tabletas o cápsulas.
- Algunos polvos delicuescentes e higroscópicos pueden formularse mejor como soluciones.
- Algunos fármacos que no se toleran en forma concentrada pueden ser menos irritantes si se disuelven.

### Desventajas<sup>17</sup>

- Menor estabilidad que formas sólidas.
- Transporte difícil.
- Requiere técnicas especiales para solubilizar fármacos poco solubles.
- No es posible administrar dosis exactas (multidosis).
- Fármacos muy potentes con un índice terapéutico bajo no deben suministrarse de este modo, pues puede haber errores de medición por los pacientes.

## Linimento

Los linimentos son soluciones o mezclas de varias sustancias en aceite, soluciones alcohólicas de jabón o emulsiones y pueden contener aditivos antimicrobianos apropiados. Estas preparaciones que pueden ser líquidas o semilíquidas están destinadas al uso externo y deben ser rotuladas de ese modo. Los linimentos se aplican friccionando el área afectada.<sup>18</sup>

En general se aplican por fricción sobre la piel y la base oleosa y jabonosa facilita su aplicación en la forma de masajes. Los linimentos alcohólicos suelen utilizarse por sus efectos rubefacientes, antiirritantes, levemente astringentes y penetrantes. Estos linimentos penetran la piel con mayor facilidad que los



linimentos con una base oleosa. En consecuencia, los linimentos oleosos ejercen una acción más suave pero más útiles cuando se requiere masaje. Los linimentos no deben aplicarse en áreas de piel contusas o excoriadas.<sup>18</sup>

### 2.4. Componentes de la forma farmacéutica

En la tabla 2 se muestran los componentes de la forma farmacéutica de solución de salicilato de metilo dosificada en spray.

**Tabla 2. Componentes de la forma farmacéutica.**

<b>Componente</b>	<b>Función</b>	<b>Ejemplo</b>
<b>Fármaco (Principio activo)</b>	A la sustancia natural o sintética que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presenten en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento. <sup>6</sup>	Salicilato de metilo
<b>Disolvente</b>	Usado para disolver otra sustancia en la preparación de una solución. <sup>17</sup>	Alcohol isopropílico, alcohol bencílico
<b>Antioxidante</b>	Es una sustancia capaz de inhibir la oxidación, que puede ser agregada con este propósito a productos farmacéuticos expuestos al deterioro por sustancias oxidativas. <sup>17</sup>	Butilhidroxitolueno Butilhidroxianisol
<b>Cosolvente</b>	Aumentan la constante de disociación y mantienen al fármaco en solución. <sup>17</sup>	Glicerina, sorbitol
<b>Coadyuvante</b>	También conocidos como adyuvantes, y como su nombre lo indica su función es ayudar a darle una forma de presentación al medicamento, logran mejores características organolépticas enmascarando sabores u olores desagradables del fármaco, también pueden favorecer una liberación más eficiente del principio activo en el sitio de acción. Sin embargo algunos coadyuvantes pueden tener una leve o marcada acción medicamentosa. <sup>17</sup>	Aceite de trementina, Ecaliptol



**Continuación de la Tabla 2 Componentes de la forma farmacéutica.**

<b>Potenciadores de la permeabilidad</b>	Son sustancias que facilitan la absorción a través de la piel, al incrementar la absorción percutánea aumenta la termodinámica de la penetración con lo cual aumenta la tendencia al escape efectivo y el gradiente de difusión de la sustancia en acción <sup>17</sup> . El efecto predominante de estos penetradores sobre el estrato corneo consiste en aumentar su grado de hidratación o bien interrumpir la matriz lipoproteica, en cualquiera de los dos casos, el resultado neto es la disminución de la resistencia a la difusión de la penetración. <sup>17</sup>	Dimetilsulfóxido Etanol Agua
--	---	------------------------------------

**2.5. Medicamentos de aplicación tópica**

La aplicación de sustancias medicinales sobre la piel es sin duda un concepto tan antiguo como la humanidad, los medicamentos se aplican en una variedad de formas que reflejan el ingenio y la imaginación científica de los farmacéuticos a través de los siglos. Se han desarrollado nuevos modos de administración de fármacos para remediar los inconvenientes de los primeros vehículos utilizados o más recientemente, para optimizar la liberación.<sup>17</sup>

La vía tópica de administración de fármacos implica la aplicación del medicamento en las superficies corporales y como sucede con las demás vías (parenteral y enteral), existen beneficios y también desventajas en el uso de la vía de administración tópica. Los fármacos tópicos entregan una cantidad constante de fármacos tras largos periodos, pero en general los efectos del fármaco son de comienzo muy lento y de eliminación muy prolongada. Esto puede suponer un problema si el paciente empieza a experimentar efectos secundarios provenientes del fármaco.<sup>19</sup>

Las principales formas farmacéuticas de aplicación tópica son: gel, jalea, linimento, solución, parche, pasta.<sup>16</sup>

**La piel**

Es probable que la piel sea el órgano más pesado del cuerpo, su pH oscila entre 5.9 y 6.9. Su accesibilidad y la oportunidad que ofrece para mantener



aplicados preparados intactos por un tiempo prolongado han determinado su uso creciente como vía para administrar fármacos con el fin de obtener efectos locales, regionales o sistémicos.<sup>17</sup>

Desde el punto de vista anatómico la piel humana puede ser descrita como un órgano estratificado con tres capas diferentes la epidermis, la dermis y la capa adiposa subcutánea, tal como se muestra en la Figura 1.<sup>17</sup>

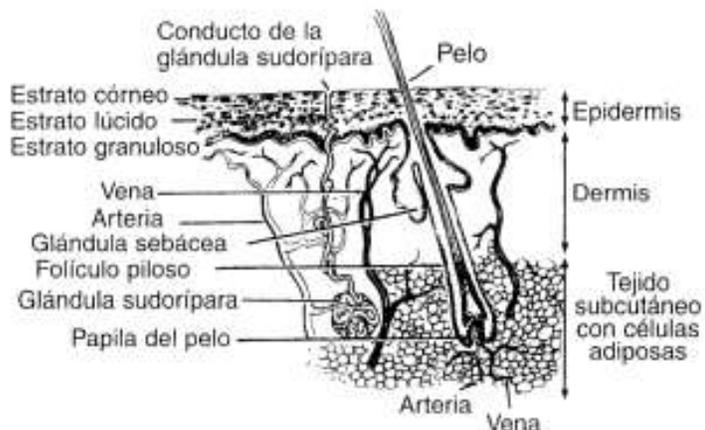


Figura 1. Corte vertical de piel humana.<sup>17</sup>

La epidermis, que es la capa más extensa de la piel, consiste en células epiteliales pavimentosas estratificadas. En la piel hay restos aplanados y queratinizados de estas células epidérmicas que se dividen activamente y estos restos se acumulan en la forma de una lámina relativamente delgada (alrededor de 10  $\mu$ m de espesor) denominado estrato córneo. El estrato córneo funciona como una barrera física y química protectora, es sólo levemente permeable al agua y retarda la pérdida de agua por parte de los tejidos subyacentes, minimiza la penetración de la luz ultravioleta y limita la entrada de microorganismos, medicamentos y sustancias tóxicas desde el exterior.<sup>17</sup>

La dermis aparentemente es una capa gelatinosa que involucra una matriz proteica fibrosa incluida en una sustancia fundamental coloidal y amorfa. Las proteínas que incluyen colágeno y fibras de elastina, se orientan aproximadamente paralelas a la epidermis. La dermis sostiene a la epidermis e interactúa con ella para facilitar su conformación a los músculos y a los huesos subyacentes. En la dermis hay vasos sanguíneos linfáticos y nervios aunque sólo las fibras nerviosas llegan más allá de las papilas dérmicas hasta la región germinativa de la epidermis.<sup>17</sup>



### **Magnitud de la liberación percutánea de los fármacos**

Los fármacos se aplican sobre la piel para generar uno o más de los siguientes cuatro efectos generales: un efecto sobre la superficie de la piel; un efecto dentro del estrato córneo; un efecto más profundo que requiere penetración en la epidermis y dermis y un efecto sistémico, resultante de la liberación del fármaco a través de la epidermis y de la dermis hasta la vasculatura en cantidad suficiente como para producir las concentraciones sistémicas terapéuticas.<sup>17</sup>

#### a) Efecto sobre la superficie

La actividad sobre la superficie cutánea puede ser en forma de película, por acción contra microorganismos superficiales o un efecto limpiador. La formación de una película sobre la superficie de la piel puede ser protectora, por ejemplo, la crema de óxido de cinc. Las películas pueden resultar algo oclusivas y proveer un efecto humectante al disminuir la pérdida de humedad a partir de la superficie de la piel.<sup>17</sup>

#### b) Efecto sobre el estrato córneo

Los efectos de los fármacos en el estrato córneo se observa con ciertas pantallas solares; el ácido p-aminobenzóico constituye un ejemplo de una sustancia de pantallas solares que penetra y que es esencial para las células del estrato córneo. La humectación de la piel tiene lugar dentro de este estrato, ya sea que involucre la hidratación de las células externas secas por películas superficiales o la interacción del agua en las láminas intercelulares ricas en lípidos, el incremento de la humedad da como resultado un aparente ablandamiento de la piel.<sup>17</sup>

El estrato corneo también puede servir como una fase de reserva o depósito donde se acumulan los fármacos aplicados tópicamente debido a su partición dentro de los componentes de la piel o a su unión con ellos. Esta interacción puede limitar la migración ulterior de la sustancia penetrante salvo que la capacidad de interacción del estrato córneo sea sobrepasada por un aporte excesivo del fármaco.<sup>17</sup>



c) Efectos epidérmicos, dérmicos, locales y sistémicos

La penetración de un fármaco en la epidermis y la dermis puede ser difícil de lograr, pero una vez que ha ocurrido la penetración transepidérmica, es probable que la difusión continua del fármaco en la dermis resulte en la transferencia del fármaco a la microcirculación de la dermis y luego a la circulación general.<sup>17</sup>

### Absorción percutánea

La absorción percutánea involucra la transferencia de un fármaco desde la superficie de la piel hasta el interior del estrato córneo, bajo el amparo de un gradiente de concentración y su ulterior difusión por ese estrato y la epidermis subyacente, a través de la dermis y hacia la microcirculación. La piel se comporta como una barrera pasiva ante la difusión de las moléculas. La penetración molecular a través de las diversas regiones de la piel está limitada por la resistencia a la difusión encontrada, de una manera general, la mayor resistencia a la penetración se encuentra en el estrato córneo, es decir, la difusión por el estrato córneo tiende a ser el paso limitante de la absorción percutánea.<sup>17</sup>

El conocimiento convencional es que, en su mayor parte, los compuestos lipófilos se transfieren preferentemente a la fase lipídica intercelular del estrato córneo mientras que los compuestos relativamente más hidrófilos son transferidos al campo intracelular de dicho estrato.<sup>17</sup>

## 2.6. Salicilato de metilo

### Identificación

Es un éster de ácido salicílico que es preparado a partir de la esterificación de ácido salicílico y metanol.<sup>20</sup> El salicilato de metilo es un líquido incoloro o ligeramente amarillo.<sup>21</sup>

### Sinónimos

Metil 2-hidroxibenzoato, Ácido 2-hidroxibenzoico, Éster metílico, 2-carbometoxifenol.<sup>21</sup>

### Nombre genérico

Aceite de gaulteria.<sup>21</sup>

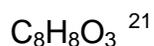
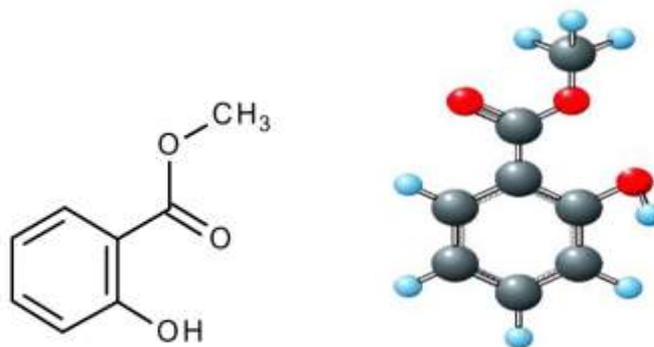
**Fórmula química condensada****Estructura química**

Figura 2. Estructura química del salicilato de metilo.<sup>20</sup>

**Peso molecular****Propiedades fisicoquímicas**

Tabla 3 Propiedades fisicoquímicas del Salicilato de Metilo.

<b>Forma física</b>	Líquido transparente e incoloro con olor característico a gaulteria. <sup>21</sup>
<b>Punto de ebullición</b>	222°C. <sup>20</sup>
<b>Coefficiente de partición</b>	Log P <sub>(O/W)</sub> 2,6. <sup>20</sup>
<b>Densidad relativa</b>	1.18 g/mL. <sup>20</sup>
<b>Solubilidad</b>	Soluble en cloroformo y éter; miscible con etanol (90%) y con la mayoría de disolventes orgánicos. <sup>20</sup>
<b>Solubilidad en agua</b>	1875 mg/L a 25°C. <sup>21</sup>
<b>Constante de disociación</b>	pK <sub>a</sub> 9.9 (20°). <sup>21</sup>
<b>Índice de refracción</b>	1.535 a 1.538. <sup>20</sup>



## Espectro de absorción

Etanol—238 nm y 306 nm <sup>21</sup>

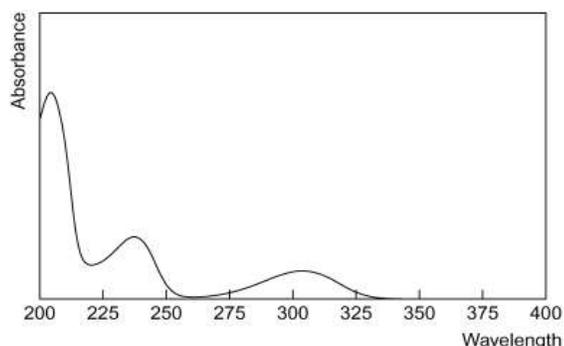


Figura 3. Espectro de absorción del salicilato de metilo. <sup>21</sup>

## Disposición en el cuerpo

El salicilato de metilo se convierte en ácido salicílico en el cuerpo, gran parte de la hidrólisis del éster se produce en el intestino después de la administración oral <sup>21</sup>. El salicilato de metilo es pobremente absorbido por la piel. <sup>20</sup>

## Usos

El salicilato de metilo es empleado por vía tópica en linimentos y ungüentos en forma no diluida, <sup>22</sup> se utiliza para el alivio de los dolores y molestias en su mayoría músculo-esquelético, articular y trastornos de los tejidos blandos. <sup>23</sup>

El salicilato de metilo tiene propiedades anti-inflamatorias y todavía se utiliza, incorporado en linimentos y pomadas para dolores articulares, musculares y para las enfermedades reumáticas. <sup>19</sup>

## Absorción

Los datos en humanos de los experimentos llevados a cabo con salicilato de metilo, indican que la biodisponibilidad cutánea está en el intervalo de 11,8 a 30,7%. Para la evaluación del potencial de la exposición oral a los salicilatos, la biodisponibilidad se supone que es 100%. <sup>19</sup>

La absorción percutánea de salicilato de metilo se determinó en conejos y el compuesto se detectó en el músculo 1 h después de la administración, fue absorbido en todos los valores de pH a través de piel del conejo, pero tal absorción se informó ser un proceso lento. <sup>22</sup>



## Distribución

Después de la absorción, el salicilato se distribuye por la mayoría de los tejidos del cuerpo y la mayoría de fluidos transcelulares, principalmente por vía pasiva pH dependiente. El salicilato es transportado activamente por una baja capacidad, al sistema de la LCR (líquido cefalorraquídeo) a través del plexo coroideo. El salicilato de cruza fácilmente la barrera placentaria. La vida media plasmática de salicilato es de 2 a 3h en dosis bajas y de alrededor de 12h dosis inflamatorias. La vida media de salicilato puede ser tan larga como 15 a 30h a dosis terapéuticas altas o cuando hay intoxicación.<sup>19</sup>

## Metabolismo

La biotransformación de salicilatos se lleva a cabo en muchos tejidos, pero particularmente en el retículo endoplasmático y las mitocondrias hepáticas. Los tres productos metabólicos principales son el ácido salicílico (la glicina conjugada), el éter o el glucurónido fenólico, y el éster o acilo glucurónido. Además, una pequeña fracción se oxida a ácido gentísico (2,5 -ácido dihidroxibenzoico) y para 2,3-dihidroxibenzoico y 2, 3,5 - ácidos trihidroxibenzoico; ácido gentísico, el conjugado de glicina del ácido, gentísico también se forma. El salicilato de metilo fue ampliamente metabolizado a ácido salicílico en los tejidos dérmicos y después de la aplicación tópica.<sup>19</sup>

## Excreción.

Los salicilatos se excretan en la orina como ácido salicílico libre (10%), ácido salicílico (75%), fenólico salicílico (10%) y acilo (5%) glucurónidos, y el ácido gentísico (menos de 1%).<sup>19</sup>

## Toxicidad

Se reporta un LD50 por vía cutánea en conejos de 5g/kg.<sup>22</sup>

### 2.7. Material de envase primario y secundario

#### a) Material de envase primario

Se denomina envase primario aquel que está en contacto directo con el producto, casi siempre permanece en él hasta su consumo. Su función es guardar, proteger, conservar e identificar el producto; también facilita su manejo y comercialización.<sup>25</sup>



Los principales materiales que se utilizan para la confección de envases son: Vidrio, Metal y Plástico

Los plásticos representan en la actualidad unos de los principales materiales para envase y embalaje, utilizados principalmente en forma de bolsas, botellas, frascos, tubos y cajas. Los plásticos tienen también otras aplicaciones en materia de envase y embalaje de transporte<sup>26</sup>. Los envases de plástico están reemplazando cada vez más los envases de vidrio y de metal, ya que tienen algunas ventajas tales como: <sup>27</sup>

- No son corrosivos
- Son transparentes y pueden transportarse fácilmente
- Pueden moldearse en diversas formas
- Son duros, fáciles de sellar y no se rompen fácilmente
- Se producen a un costo relativamente bajo

Los envases de plástico son de lo más seleccionados por los emprendedores por ser, principalmente, económicos, funcionales y livianos. Si bien algunos son permeables, también hay envases de plástico con las propiedades de resistencia, barrera y sellado.<sup>25</sup>

### Materiales comúnmente utilizados en la fabricación de envases de plástico

Los materiales más utilizados para la elaboración de envases de plástico son los indicados en la tabla 4.<sup>25</sup>

**Tabla 4. Tipos de plástico.**

Nombre	Abreviatura	Número de identificación
<b>Polietilentereftalato</b>	PET o PETE	1
<b>Polietileno de alta densidad</b>	PEAD o HDPE	2
<b>Policloruro de vinilo o Vinilo</b>	PVC o V	3
<b>Polietileno de baja densidad</b>	PEBD o LDPE	4
<b>Polipropileno</b>	PP	5
<b>Poliestireno</b>	PS	6
<b>Otros</b>	Otros	7



Figura 4. Código de identificación de plásticos (Código de Identificación es adoptado en México el 25 de Noviembre de 1999 en la NMX-E-232-SCFI-1999 basado en la identificación de Europa y países de América).<sup>25</sup>

### Polietileno de alta densidad (PEAD o HDPE)

Se fabrica por polimerización del etileno a alta presión, tal como lo indica la reacción representada en la figura 5.<sup>28</sup>

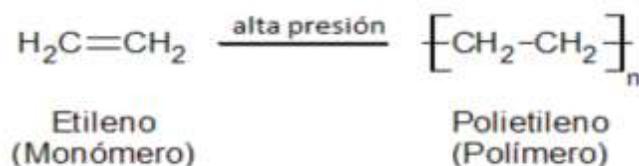


Figura 5. Reacción de formación del PEAD.<sup>28</sup>

Las propiedades del PEAD son principalmente: transparencia, hermeticidad al vapor de agua, resistencia a bajas temperaturas, resistencia al impacto y a los productos peligrosos.<sup>28</sup>

#### b) Material de envase secundario

El envase secundario es el que contiene el o los envases primarios, más todos los accesorios de embalaje (por ejemplo, separadores tales como cuadrículas de cartón, rejillas de plástico, entre otros). Muchas veces este segundo envase se utiliza para exhibir el producto y es el que juega también un papel en la protección y en la información de sus características. Normalmente, este tipo de envase se desecha después de adquirir el producto.<sup>25</sup>

#### Cajas plegadizas

Las cajas plegadizas dentro de los materiales de envase tienen la característica de ser de los más económicos y de mayor impacto visual debido principalmente a su área de exhibición. Económicos debido a que en su



manufactura los materiales involucrados son esencialmente cartoncillo de diversas calidades y de un sistema de impresión de alta calidad a un bajo costo.<sup>29</sup>

### Consideraciones de diseño

A pesar de ser elementos de envase aparentemente sencillos existen varias consideraciones en el diseño de una caja que pueden resumirse en los siguientes puntos:<sup>29</sup>

- Tipo de producto a envasar
- Volumen y peso del producto
- Armado manual o en maquina
- Tipo de maquinaria encartonadora
- Condiciones climatológicas en las cuales será manejado el producto
- Condiciones de venta
- Uso de la caja después de la apertura del producto

Estos elementos son de suma importancia y repercutirán directamente sobre la eficiencia del envase y del producto mismo.<sup>29</sup>

Los envases secundarios deben contener por lo menos los siguientes elementos sobre la superficie principal de exhibición, indicados por en la NOM-072-SSA1-2012, Etiquetado de medicamentos y remedios herbolarios publicada en el Diario Oficial de la Federación 11 de Noviembre de 2012.<sup>30</sup>

- ✓ La denominación distintiva
- ✓ Denominación genérica.
- ✓ Forma farmacéutica.
- ✓ Concentración.
- ✓ Consideraciones de uso, si aplica.
- ✓ Presentación específica, cuando proceda.
- ✓ Contenido.
- ✓ Fórmula,
- ✓ Vía de administración.

## **2.8. Etiquetado de medicamentos**

La etiqueta del medicamento debe ser desarrollada de acuerdo a lo especificado en la NOM-072-SSA1-2012, Etiquetado de medicamentos y remedios herbolarios publicada en el Diario Oficial de la Federación 11 de Noviembre de 2012.<sup>30</sup>



- Denominación distintiva.
- Denominación genérica.
- Forma farmacéutica.
- Concentración del fármaco.
- Fórmula.
- Dosis o posología.
- Vía de administración.
- Datos de conservación y almacenaje
- Leyendas de precaución
- Número de lote.
- Fecha de caducidad.
- Datos del fabricante
- Contenido
- Precio máximo al público
- Expresión de la clave alfanumérica del Registro sanitario

### 2.9. Productos farmacéuticos en el mercado que contienen Salicilato de metilo

En la tabla 5 se muestra un listado de los productos que actualmente se encuentran en el mercado y que contienen salicilato de metilo como principio activo.

**Tabla 5. Productos farmacéuticos en el mercado que contienen Salicilato de metilo.**

Denominación distintiva	Forma farmacéutica	Concentración de salicilato de metilo	País donde se comercializa
• Reflex	Spray	12.5%	Colombia
• Ultrabengue	Gel	15.5 %	México
• Lonol Sport	Gel	10 %	México
• Flexall plus	Gel	10 %	España
• Muscule plus	Crema	10 %	Estados Unidos
• Termosan	Pasta	4 %	España
• Icy hot	Gel	29 %	Estados Unidos
• Frixzzz	Linimento (ronol)	6.5 %	Bolivia
• Physiorelax	Crema	5 %	España
• Cryo Spray	Spray	8 %	Bolivia



### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El tratamiento del dolor involucra la utilización de analgésicos opioides, analgésicos comunes, antiinflamatorios no hormonales (AINH's) y analgésicos adyuvantes. Tradicionalmente, estos fármacos son administrados por vía sistémica. Sin embargo, cuando se aplican por esa vía, están asociados a efectos colaterales importantes; los cuales pueden restringir su uso. La administración tópica de analgésicos es una alternativa, ya que posibilita adecuadas concentraciones en los sitios efectores periféricos en contraposición con sus bajos niveles séricos; motivo por el cual es poco probable la aparición de efectos colaterales no deseados.

Algunos fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE's) son empleados comúnmente como analgésicos tópicos ya que son un grupo variado y químicamente heterogéneo de fármacos principalmente antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos. Conteniendo como ingrediente único o una combinación de ingredientes que contienen mentol, salicilato de metilo y capsaicina. Los salicilatos de uso externo también pueden estimular o irritar las terminaciones nerviosas. Este efecto hace que la piel se sienta caliente o fría, lo cual distrae la atención de la articulación dolorosa.

En nuestro país siete de cada 10 personas presentan cuando menos un episodio de dolor muscular al año lo que representa más de 25 millones de mexicanos que es un nicho económico que la industria farmacéutica mexicana debería estar explotando ya que podría generar ganancias hasta por 800 millones de dólares<sup>1</sup>. Estos representan un alto porcentaje de ventas como analgésicos tópicos de venta libre (OTC *Over The Counter*).

Los analgésicos OTC para el alivio de dolor muscular y articular leve, se presentan al consumidor mexicano como geles, ungüentos o parches; es por ello que se propone diseñar una forma farmacéutica agradable, atractiva, segura y que cumpla con todos los estándares de calidad como la solución dosificada en spray, lo que facilitara la aplicación y su control. Actualmente en algunos países como Colombia y España se ha lanzado una nueva forma farmacéutica que brinda al consumidor una cómoda forma de administración en spray en presentaciones de 50 y 120 mL.

---

1.- Coronel M. El mercado del dolor; El economista, [consulta 22 Agosto 2013]. <http://eleconomista.com.mx/columnas/salud-negocios/2010/05/02/sobre-mercado-dolor>



Las ventajas que ofrece la solución dosificada en spray para el consumidor, es que esta será de fácil transporte y aplicación, lo que facilitará su uso en cualquier momento que esta se requiera, además que a diferencia de los ungüentos y pomadas esta no presentara residuos grasos sobre la piel, y su absorción será más rápida.

El propósito de esta tesis es desarrollar una formulación analgésica en solución dosificada en spray, que cumpla con las especificaciones de control de calidad, de acuerdo a los estándares establecidos, de igual forma se pretende establecer el material de envase primario que preserve las características de calidad de la forma farmacéutica y establecer el material de envase secundario que facilite su transporte , presentando una forma farmacéutica innovadora agradable, atractiva y segura que facilite la utilización y transporte por parte de los pacientes.



## 4. OBJETIVOS

### Objetivo general

- Desarrollar una solución dosificada en spray con efecto analgésico que contenga salicilato de metilo como principio activo.

### Objetivos particulares

- Llevar acabo el estudio de preformulación de salicilato de metilo, en las etapas de evaluación farmacopeica, estabilidad y compatibilidad.
- Establecer una formulación para una solución tópica de salicilato de metilo dosificada en spray mediante estudios de preformulación.
- Realizar las pruebas de control de calidad a la formulación final para obtener una forma farmacéutica innovadora y segura para el paciente.
- Escalar la formulación establecida a nivel de lote piloto (1 litro).
- Desarrollar y validar un método analítico para la cuantificación de salicilato de metilo en la solución.
- Establecer el material de envase primario y secundario.
- Desarrollar el proyecto de etiqueta y marbete.



## 5. HIPÓTESIS

A partir de los estudios de preformulación en las etapas de evaluación farmacopeica de salicilato de metilo, estabilidad en solución y estado puro del principio activo y la compatibilidad del principio activo con los diferentes excipientes se obtendrá una formulación de una solución tópica dosificada en spray de salicilato de metilo que cumpla con las especificaciones de calidad propuestas para el producto.



## 6. METODOLOGÍA

### Material

#### Material de vidrio

- Portaobjetos Lauke
- Tubos capilares Marienfeld
- Vasos de precipitados Pyrex 30mL, 50mL, 100mL, 250mL y 1L
- Matraz volumétrico Pyrex de 10 mL, 50 mL ,200mL,100mL y 1L
- Cubreobjetos Deckgläser
- Tubos de ensayo Kimax
- Bureta graduada Pyrex de 25mL
- Picnómetro Pyrex
- Probeta Pyrex 10mL, 50mL 100mL
- Pipetas graduadas de Pyrex 1, 2, 5 y 10mL
- Pipetas volumétricas Pyrex 1,2,3,4 y 5mL
- Termómetro -20 a 150°C Brannan
- Celdas de vidrio Starna
- Cajas Petri Kimax
- Gradilla
- Soporte universal
- Pinzas dobles de presión
- Anillo metálico
- Agitador magnético marca Spinbar
- Espátula de acero inoxidable
- Mechero Fisher
- Vaso de acero inoxidable 2L y 1L
- Matraz Erlenmeyer con tapón Pyrex 250mL
- Varilla de vidrio
- Embudo de vidrio tallo corto



## Equipo

- Agitador caframo Wiartor stirrer type modelo R2R1
- Propela de moño
- Balanza analítica Ohaus modelo PA214
- Balanza granataria Ohaus modelo Scout Pro
- Espectrofotómetro Perkin modelo Lambda 2
- Refractómetro Atago
- Estufa de estabilidad de 60°C y 40°C marca Caisa Modelo 1NC242TR
- Fisher Jones para determinar punto de fusión Fisher Scientific Company
- Parrilla de agitación y calentamiento Thermo scientific
- Lámpara de luz UV marca Entela UVGL-25
- Potenciómetro Cole Parmer modelo 05996-60
- Incubadora marca Felisa
- Autoclave marca Evar modelo EV36

## Materias primas grado farmacéutico

- Aceite de trementina, Proveedor Farmacia "Paris" S.A de C.V, Lote: S/N
- Alcanfor, Proveedor Farmacia "Paris" S.A de C.V, Lote: A-142118-F
- Alcohol isopropílico, Proveedor J.T. Baker S.A de C.V, Lote: 083-2-02
- Butilhidroxitolueno, Proveedor CEDROSA S.A de C.V, Lote: 53289
- Dimetilsulfóxido, Proveedor J.T. Baker S.A de C.V, Lote: 256-2-02



- Glicerina, Proveedor Farmacia “Paris” S.A de C.V, Lote: GL-121525-E
- Mentol, Proveedor Farmacia “Paris” S.A de C.V, Lote: M-125812-OL
- Salicilato de metilo, Proveedor Farmacia “Paris” S.A de C.V, Lote: S/N

### Reactivos y disolventes

- SRef. Salicilato de metilo Droguería Cosmopolita SA de CV. Lote: 20121024 (Anexo I)
- Ácido clorhídrico Baker Lote: C20459
- Metanol Meyer Lote: B0112038
- Hidróxido de sodio Meyer Lote:L1210657
- Solución amortiguadora de pH 4 Tecsiquim Lote TEC-121-XC
- Solución amortiguadora de pH 7 Tecsiquim Lote TEC-122-XC
- Solución amortiguadora de pH 10 Tecsiquim Lote TEC-123-XC
- Metanol Meyer Lote: B0112038
- Etanol Meyer Lote: B0310137
- Benceno Baker Lote: E31601
- Tolueno Baker Lote: M39212
- Sílica Gel 60 GF254 Merck Lote: TA1666931 217
- Agar Soya Trypticaseína Dibico Lote: 9769032
- Agar Dextrosa Sabouraud Dibico Lote: 9942072
- Fosfato monobásico de potasio Meyer Lote: FP0108013
- Bicarbonato de sodio Baker Lote: M32162
- Peróxido de hidrogeno LAB ESRELLA Lote: 03-2012
- Ácido sulfúrico J.T. Baker Lote: C13C12
- Acetato de etilo J.T. Meyer Lote: TP0413125
- Cloruro férrico J.T. Baker Lote:1996-01
- Cloruro de mercurio Meyer Lote: J0599184
- Verde de bromocresol Tecnia Quimía Lote:6
- Fenolftaleína Merck Lote: 218



- Rojo de fenol Tecnia Quimia Lote:1
- Nitrato férrico nona hidratado J.T. Baker Lote:2018
- Zinc granulado J.T. Baker Lote: J40708

### Soluciones

#### Soluciones SR (FEUM 10<sup>a</sup>)\*

- Solución Amortiguadora de Fosfatos pH=9
- Solución Amortiguadora de Citratos pH=7
- Solución Amortiguadora de Acetatos pH=5
- Solución Amortiguadora de fosfatos pH=7.2
- Solución de ácido clorhídrico 0.1M
- Solución de hidróxido de sodio 0.1M
- Solución de ácido clorhídrico 1N
- Solución diluida de hidróxido de sodio
- Solución diluida de ácido sulfúrico
- Solución de cloruro férrico
- Solución de referencia Y<sub>7</sub>

#### Soluciones SI (FEUM 10<sup>a</sup>)\*

- Solución indicadora verde de bromocresol
- Solución indicadora rojo de fenol

#### Otras soluciones

- Reactivo de trinder
- Solución estándar de salicilato de metilo

\*Para la preparación de soluciones ver Anexo II



**Metodología general**

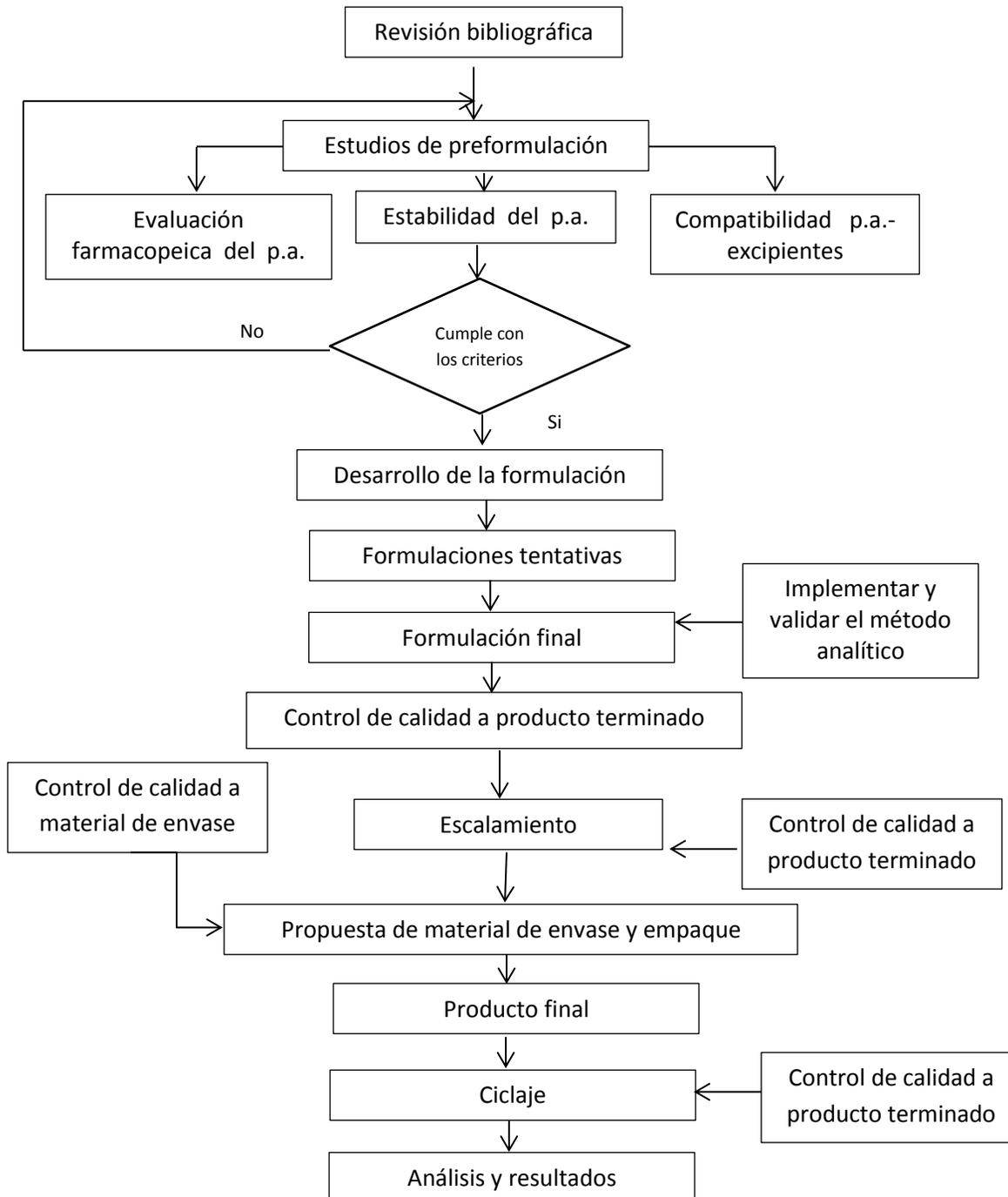


Figura 6. Diagrama de flujo del desarrollo de la formulación de la solución en spray de salicilato de metilo.



## Método

### 6.1. Estudios de preformulación

#### a) Evaluación farmacopeica de Salicilato de Metilo

**Descripción:** Líquido incoloro o ligeramente amarillo.

Se colocó en un tubo de ensaye 3 mL de salicilato de metilo, se observó describieron sus características físicas.<sup>24</sup>

#### **Ensayos de identidad:**

**A:** Cristales de color blanco que funden de 156 a 161 °C.

Se colocó en un tubo de ensaye 0.25 mL de salicilato de metilo y se adicionaron 2 ml de solución diluida de hidróxido de sodio inmediatamente se introdujo en un baño maría por 5 minutos, posteriormente se adicionaron 3 mL de solución diluida de ácido sulfúrico. Se formó un precipitado blanco cristalino, se filtró y lavo con agua el precipitado formado, posteriormente se secó a 100-105°C, los cristales y se determinó el punto de fusión de los cristales secos. (Cristales secos funden a 156 - 161 °C).<sup>24</sup>

**B:** Solución color violeta.

Se prepararon 50 mL de una solución saturada de salicilato de metilo utilizando como solvente etanol, se adiciono en un tubo de ensaye 10 mL de la solución saturada y se agregó 0.05 mL de cloruro férrico, esta mezcla desarrollo un color violeta.<sup>24</sup>

**Apariencia en solución:** La solución es más clara que la solución de referencia Y<sub>7</sub>.

Se colocó en un tubo nessler 2 mL de salicilato de metilo y se adicionaron 10 mL de etanol, esta solución presento una coloración más clara que la solución de referencia Y<sub>7</sub>.<sup>24</sup>

**Acidez:** No más de 0.4 mL de hidróxido de sodio para restaurar el color azul.

Se disolvió 5 g de salicilato de metilo en una mezcla de 0.2 mL de solución verde de bromocresol y 50 mL de etanol previamente neutralizado a color azul y se adiciono gota a gota una solución de hidróxido de sodio 0.1 M con ayuda de una bureta y fueron necesarios menos de 0.4 mL de hidróxido de sodio 0.1 M para restaurar el color azul.<sup>24</sup>



**Índice de refracción:** 1.535 a 1.538

Para obtener el Índice de refracción, se empleó un refractómetro el cual para alcanzar la exactitud técnica de  $\pm 0.0001$ , fue necesario calibrar el instrumento utilizando como patrón de referencia agua destilada verificando el control de temperatura y la limpieza del equipo. La calibración se puede realizar con las sustancias indicadas en la tabla 6.

**Tabla 6. Sustancias con las cuales puede realizarse la calibración del refractómetro.**

Líquido de refracción	$n_{20}^D$	Temperatura
Agua destilada	1.3330	20°C
Agua destilada	1.3325	25°C
Monobromonaftaleno	1.6580	20°C

Se ajustó la temperatura del aparato y de la muestra a 20°C y se depositó una gota sobre la superficie del prisma de medición, evitando la formación de burbujas cerrar el equipo y se realizó la lectura. Se repitió el procedimiento para obtener un mínimo de tres lecturas por muestra y se calculó el promedio de las lecturas. (La diferencia entre cada lectura no debe ser mayor de 0.0002).<sup>24</sup>

**Densidad relativa:** 1.180 a 1.186 g/mL

Se determinó de acuerdo al MGA 0251 ver Anexo III.

**Contenido:** Contiene no menos del 99.0 por ciento y no más de 100.5 por ciento de salicilato de metilo.

Se disolvieron 0.5 g de salicilato de metilo en 25 mL de etanol y se adicionaron 0.05 mL de rojo de fenol, se procedió a neutralizar con hidróxido de sodio 0.1 M, a la solución neutralizada se le agregaron 50 mL de hidróxido de sodio 0.1 M, se agito perfectamente y se colocó a reflujo por 30 minutos posteriormente la solución que estuvo en reflujo se enfrió a temperatura ambiente y se procedió a valorar con una solución de ácido clorhídrico 0.1 M. Una vez valorada la solución se realizaron los cálculos para determinar el volumen de hidróxido de sodio 0.1 M usado en la saponificación. (1 mL de hidróxido de sodio 0.1 M equivale a 15.21 mg de salicilato de metilo).<sup>24</sup>

### Solubilidad

Se evaluó la solubilidad del salicilato de metilo frente a varios disolventes colocando en un tubo de ensaye una parte de salicilato de metilo y una del disolvente seleccionado y observó la solubilidad<sup>24</sup>



**b) Estabilidad del salicilato de metilo**

**Estabilidad del principio activo en solución<sup>6</sup>**

- **Hidrólisis ácida:** Se adicionó 0.5 mL del principio activo (p.a) y 2 mL de HCl 0.1 N, en un frasco vial, se realizó por duplicado.
- **Hidrólisis básica:** Se adicionó 0.5 mL del p.a. y 2 mL de NaOH 0.1 N en un frasco vial, se realizó por duplicado.
- **Oxidación:** Se adicionó 0.5 mL del p.a y 2 mL de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 30 %, en un frasco vial, se realizó por duplicado
- **Reducción:** Se adicionó 0.5 mL del p.a. y 2 mL de HCl al 0.1 N con Zn metálico, en un frasco vial, se realizó por duplicado

Los frascos con las mezclas se sometieron a 60°C durante 6 semanas; se realizaron los muestreos cada semana y se compararon por medio de cromatografía en capa fina (CCF) con un estándar, usando un sistema de elución tolueno - acetato de etilo (60:40), como lo indica la tabla 7.

- **Perfil de pH.** Se adicionaron a 3 Frascos viales 0.5mL de salicilato de metilo y se agregó por separado 2 mL de soluciones amortiguadora de pH 5, 7 y 9 (se realizó por duplicado). Posteriormente se sometieron los frascos a 60°C durante 6 semanas; se realizaron los muestreos cada semana y compararon por medio de cromatografía en capa fina con un estándar, usando un sistema de elución tolueno - acetato de etilo (60:40).

**Tabla 7. Estabilidad del Salicilato de metilo en solución.**

Reacción	Reactivo	Tratamiento
Hidrólisis ácida	Adicionar 2 mL de ácido clorhídrico 0.1 N	
Hidrólisis básica	Adicionar 2 mL de hidróxido de sodio 0.1N	Someter los frascos a 60°C durante 6 semanas; realizar los muestreos cada semana siguiendo el proceso mediante CCF
Oxidación	Adicionar 2 mL de Peróxido de hidrógeno al 30 %	
Reducción	Adicionar 2 mL de ácido clorhídrico al 0.1 N con 10 mg de zinc granular	



**Estabilidad de principio activo en estado puro<sup>6</sup>**

Se colocaron 0.5 ml del principio activo en ampolletas de vidrio transparentes limpias y secas (con capacidad de 3mL). Y las muestras identificadas y selladas fueron sometidas a las siguientes condiciones: Luz blanca, 60°C y 45°C /75% humedad relativa (las muestras que fueron sometidas a 45°C /75% humedad relativa no fueron selladas).

Las muestras se mantuvieron en estas condiciones durante 6 semanas y se realizó un muestreo cada semana y se compararon por cromatografía en capa fina con un estándar, usando un sistema de elución tolueno - acetato de etilo (60:40), como lo indica la tabla 8.

**Tabla 8. Estabilidad del salicilato de metilo en estado puro.**

Condición	Tiempo
Luz blanca 60°C 40°C/75% HR	Periodo de 6 semanas. Seguir el proceso por semana mediante CCF

**c) Compatibilidad del principio activo-excipientes<sup>6</sup>**

**Mezclas Binarias.** Se realizaron mezclas 1:1 de salicilato de metilo y del excipiente seleccionado en ampolletas de vidrio. Las mezclas se sometieron a 60°C durante 6 semanas; se realizaron los muestreos cada semana y se compararon por medio de cromatografía en capa fina con un estándar, usando un sistema de elución tolueno - acetato de etilo (60:40). La tabla 9 nos muestra la lista de excipientes seleccionados.



**Tabla 9. Lista de excipientes seleccionados para el estudio de compatibilidad.**

<b>Función</b>	<b>Excipiente</b>	<b>Tiempo</b>	<b>Condición</b>
Cosolvente	Glicerina Sorbitol Propilenglicol		
Coadyuvante (Enmascarador de olor)	Aceite de trementina Eucaliptol		
Potenciador de la permeabilidad	Alcanfor Mentol Dimetilsulfóxido(DMS)  Alcanfor Mentol Agua  Alcanfor Mentol Etanol	Someter a 60°C durante 6 semanas; realizar los muestreos cada semana, siguiendo el proceso mediante CCF.	
Disolvente	Alcohol isopropílico Alcohol bencílico		
Antioxidante	Butilhidroxitolueno Butilhidroxianisol		

## 6.2. Formulación

### a) Formulaciones tentativas

De acuerdo a los resultados obtenidos en los estudios de preformulación, se seleccionaron los excipientes que son compatibles con el principio activo, y se procedió a realizar las formulaciones tentativas; con la finalidad de establecer la



mejor formulación. El tamaño de lotes que se fabricaron fue de 25 mL. Una vez que se obtuvo la formulación final se realizó un lote de 100 mL.

#### **b) Control de calidad a producto terminado**

Se evaluó la mejor formulación tentativa realizando los siguientes análisis como control de calidad:

##### **Salicilato de metilo. Solución dosificada en spray**

Líquido incoloro o ligeramente amarillo, contiene no menos del 99.0 por ciento y no más de 100.5 por ciento de salicilato de metilo.

**Aspecto:** Solución homogénea incolora o ligeramente amarilla, libre de partículas extrañas.

Se descargó por separado el contenido de 5 envases, accionando la válvula de descarga a probetas de vidrio limpias provistas de tapón y se observó bajo condiciones adecuadas de visibilidad.

**pH :** 6-7

Se colocó en un vaso de precipitados 30 mL de la solución y se determinó el valor de pH con el potenciómetro previamente calibrado.<sup>24</sup>

**Ensayo de identidad:** Desarrollo de color violeta en solución de cloruro férrico.

Se preparó una mezcla (tubo de ensaye) de 1 mL de la solución de salicilato de metilo y 10 mL de la solución saturada de salicilato de metilo preparada utilizando como disolvente etanol y se adicionaron 0.05 mL de cloruro férrico, esta mezcla desarrollo un color violeta.<sup>24</sup>

**Apariencia en solución:** Solución clara no más intensa a la solución de referencia Y<sub>7</sub>.

Se colocó en un tubo nessler 2 mL de la solución de salicilato de metilo y se adicionaron 10 mL de etanol, esta solución presento una coloración más clara que la solución de referencia Y<sub>7</sub>.<sup>24</sup>

**Densidad relativa:** 0.8292-0.8296 g/mL.

Se determinó de acuerdo al MGA 0251 ver Anexo III.



**Número total de descargas por envase:** 76-74 descargas

Aplicando presión sobre la válvula se descargó el contenido del envase contando el número descargas y recibiendo la descargar en un vaso de precipitados de 250 mL. Este procedimiento se repitió para dos envases más.

**Uniformidad de dosis:** Contiene no menos del 99.0 por ciento y no más de 100.5 porciento de salicilato de metilo.

Se seleccionaron 20 envases y se realizó a cada uno el siguiente procedimiento: Se tomó una alícuota de 5 mL de la solución de salicilato de metilo se transfirió a un matraz volumétrico de 100 mL que contenía aproximadamente 50 mL de una mezcla de etanol:agua 1:1, se agitó perfectamente y aforó a 100 mL, se tomó una alícuota de 3 mL y se transfirió a un matraz volumétrico de 100 mL que contenía aproximadamente 50 mL de una mezcla de etanol:agua 1:1, se agitó perfectamente y se adicionó 5 ml del reactivo de trinder, se agitó y aforó a 100 mL, esta solución tenía una concentración aproximada de 227 µg/mL.

Se procedió a Leer en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 540 nm en un lapso no mayor a 10 minutos.

Se realizó la comparación de las lecturas obtenidas de las muestras con las lecturas obtenidas con una solución estándar de salicilato de metilo.

**Tamaño de partículas.** El tamaño de partícula es menor o igual a 2 µm.

Para determinar el tamaño de partícula se procedió a preparar la válvula del envase, agitando y descargando varias veces, posteriormente se oprimió la válvula dosificadora sobre un portaobjetos limpio y seco, sosteniéndolo a 15 cm de distancia y perpendicular a la dirección del rocío. Al examinar el portaobjetos bajo un microscopio equipado con un micrómetro ocular calibrado, se observaron las partículas de 25 campos cercanos al centro y se anotaron el tamaño de la mayoría de las partículas individuales, registrando el tamaño de las partículas individuales (no aglomeradas).

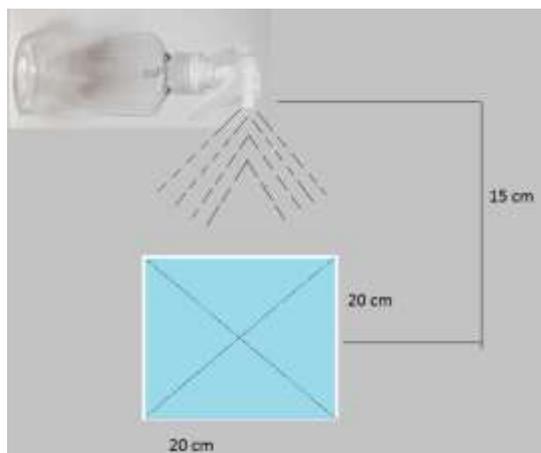
**Contenido promedio:** 20.7360- 20.7375 g

Se pesó por separado 10 envases, y se procedio a vaciar el contenido y lavar con solución de HCL 0.5 N, una vez realizado este procedimiento se secaron los envases y sus correspondientes válvulas, y fueron pesados nuevamente para poder calcular por diferencia el peso neto promedio.



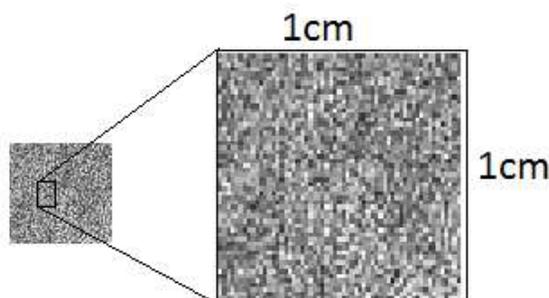
**Patrón de aspersión:** Diámetro de aspersión de 8-9 cm y 50-60 gotas/cm<sup>2</sup>.

Para determinar el patrón de aspersión, se seleccionaron 5 envases y a cada uno se le realizó el siguiente procedimiento: se disolvió en 25 mL de solución de salicilato de metilo 1 g de azul de metileno y se colocó en el envase primario, posteriormente se colocó un vidrio de 20 X 20 cm en una superficie plana y de color blanco, se colocó el envase por encima de este a una distancia de 15 cm tal como se muestra en la figura 7 y se accionó la válvula, una vez realizada la aspersión sobre el vidrio se permitió que las gotas se estabilizaran sobre la superficie del vidrio durante dos minutos y posteriormente se colocó sobre el vidrio un trozo de papel filtro de 20 X 20 cm. con la finalidad de obtener una impresión de las gotas de la aspersión sobre el papel.



**Figura 7. Patrón de aspersión.**

Se realizó la medición del diámetro de la aspersión y se seleccionó un área de 1 X 1 cm. y se realizó el conteo del número de gotas presentes en esa área tal como se muestra en la figura 8.



**Figura 8. Conteo de gotas resultantes de la aspersión en un área de 1X1 cm.**



**Cantidad mínima por descarga:** 0.2779-0.2759 g.

Se seleccionaron 5 envases y se les realizó a cada uno el siguiente procedimiento: sobre un vaso de precipitados se acciona 10 veces la válvula de descarga, con la finalidad de preparar la válvula para la prueba. Posteriormente se lavó un vaso de precipitados con acetona se limpió y secó perfectamente y se pesó, una vez que se obtuvo el peso del vaso se acciona sobre este la válvula de descarga en 10 ocasiones y se pesó nuevamente el vaso de precipitados, este procedimiento se realizó por triplicado para cada envase. Posteriormente se procedió a determinar el peso promedio para una descarga.

**Limites microbianos:** Mesófilos aerobios no más de 100 UFC/mL. Hongos filamentosos y levaduras no más de 10 UFC/mL

Se determinó de acuerdo al MGA 0571 ver Anexo III.

**Valoración:** Contiene no menos del 99.0 por ciento y no más de 100.5 por ciento de salicilato de metilo.

Se tomó una alícuota de 5 mL de la solución de salicilato de metilo se transfirió a un matraz volumétrico de 100 mL que contenía aproximadamente 50 mL de una mezcla de etanol:agua 1:1, se agitó perfectamente y aforo a 100 mL, se tomó una alícuota de 3 mL y se transfirió a un matraz volumétrico de 100 mL que contenía aproximadamente 50 mL de una mezcla de etanol:agua 1:1, se agitó perfectamente y se adicionó 5 ml del reactivo de trinder se agitó y aforó a 100 mL, esta solución tenía una concentración aproximada de 227 µg/mL.

Se procedió a leer en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 540 nm en un lapso no mayor a 10 minutos.

Se realizó la comparación de las lecturas obtenidas de las muestras con las lecturas obtenidas con una solución estándar de salicilato de metilo.

### 6.3. Implementación y validación del método analítico

De acuerdo a las características físicas y químicas del principio activo, se desarrolló e implementó un método analítico validado para la cuantificación de salicilato de metilo en solución dosificada en spray.



## SISTEMA

### \*Linealidad

Se elaboró una curva de calibración de la respuesta del equipo contra la cantidad adicionada del principio activo, utilizando los niveles de 80, 100 y 120 %, partiendo de una solución patrón de la siguiente forma:

Se transfirió 1 mL de salicilato de metilo (sustancia de referencia) a un matraz volumétrico de 100 mL, se agregaron 50 ml de una disolución etanol:agua 1:1, se agito perfectamente y aforó con la mezcla etanol:agua.

Con ayuda de una bureta de 10 mL se tomaron las alícuotas de acuerdo a la tabla 10:

**Tabla 10. Niveles empleados para la linealidad del sistema.**

Nivel	Alícuota	Concentración ( $\mu\text{g/L}$ )	No. replicas
80	1.6	188.8	3
100	2	236	3
120	2.4	283.2	3

Una vez transferida la alícuota a un matraz aforado de 100 mL, se adicionaron 5 mL de reactivo de Trinder y se aforo con la disolución de etanol:agua 1:1. Se realizó por triplicado cada nivel de concentración.

Se procedió a leer en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 540 nm en un lapso no mayor a 10 minutos.

### \*Precisión

Se transfirió 1 mL de salicilato de metilo (sustancia de referencia) a un matraz volumétrico de 100 mL, el cual contenía 50 ml de una disolución etanol:agua 1:1, se agito perfectamente y se aforó con esta mezcla. Posteriormente se tomó una alícuota de 2 mL y se transfirió aun matraz aforado de 100 mL, se adicionaron 5 mL de reactivo de Trinder, se agitó y aforó con la disolución de etanol:agua 1:1. Este procedimiento se realizó por sextuplicado.

Se procedió a leer en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 540 nm en un lapso no mayor a 10 minutos. Se realizó la comparación de las lecturas



obtenidas de las muestras con las lecturas obtenidas con una solución estándar de salicilato de metilo.

**MÉTODO**

**\*Linealidad**

Se construyó una curva de calibración de la respuesta del equipo contra la cantidad adicionada del principio activo, utilizando los niveles de 80, 100 y 120 %, partiendo de las siguientes alícuotas de la solución de salicilato de metilo indicadas en la tabla 11:

Una vez tomada la alícuota indicada en la tabla 10 se transfirió cada una, a un matraz volumétrico de 100 mL, al cual se le agrego 50 ml de una disolución etanol:agua 1:1, se agitó perfectamente y aforó con la mezcla etanol:agua. Posteriormente de cada matraz se tomó una alícuota de 2 mL y se transfirió a un matraz volumétrico de 100 mL, se agregaron 50 mL de una disolución etanol:agua 1:1, se agitó perfectamente, se adicionó 5 mL del reactivo de trinder y se aforó con la mezcla de etanol:agua. Se realizó por triplicado cada nivel de concentración.

**Tabla 11. Niveles empleados para la linealidad del método**

Nivel	Alícuota	Concentración (µg/L)	No. replicas
80	0.8	188.8	3
100	1	236	3
120	1.2	283.2	3

Se procedió a leer en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 540 nm en un lapso no mayor a 10 minutos.

**\* Repetibilidad al 100%y Exactitud**

Se transfirió 1 mL de salicilato de metilo (sustancia de referencia) a un matraz volumétrico de 100 mL, el cual contenía 50 ml de una disolución etanol:agua 1:1, se agitó perfectamente y se aforó con esta mezcla. Posteriormente se tomó una alícuota de 2 mL y se transfirió aun matraz aforado de 100 mL, se adicionaron 5 mL de reactivo de Trinder, se agitó y aforó con la disolución de etanol:agua 1:1. Este procedimiento se realizó por sextuplicado.

Se procedió a leer en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 540 nm en un lapso no mayor a 10 minutos. Se realizó la comparación de las lecturas



obtenidas de las muestras con las lecturas obtenidas con una solución estándar de salicilato de metilo.

**\*Reproducibilidad (precisión) al 100%**

Se realizó el análisis siguiendo el procedimiento general de la solución de referencia y de la muestra, con dos analistas en dos días diferentes por triplicado.

Se transfirió 1 mL de salicilato de metilo (sustancia de referencia) a un matraz volumétrico de 100 mL, el cual contenía 50 ml de una disolución etanol:agua 1:1, se agito perfectamente y se aforo con esta mezcla. Posteriormente se tomó una alícuota de 2 mL y se transfirió aun matraz aforado de 100 mL, se adicionaron 5 mL de reactivo de Trinder, se agitó y aforó con la disolución de etanol:agua 1:1.

Se procedió a leer en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 540 nm en un lapso no mayor a 10 minutos. Se realizó la comparación de las lecturas obtenidas de las muestras con las lecturas obtenidas con una solución estándar de salicilato de metilo.

**\*Estabilidad al 100%**

Se realizó el análisis siguiendo el procedimiento general de la solución de referencia y de la muestra, preparando seis muestras las cuales se sometieron a temperatura de refrigeración (2 a 8°C), a temperatura ambiente y luz blanca y a temperatura ambiente en la oscuridad, cada condición se acompañó por una solución de referencia que fue sometida a las misma condiciones y dichas muestras se leyeron a una longitud de onda de 540 nm inmediatamente después de ser preparadas , posteriormente a los 30 y 45 minutos.

Se transfirió 1 mL de salicilato de metilo (sustancia de referencia) a un matraz volumétrico de 100 mL, el cual contenía 50 ml de una disolución etanol:agua 1:1, se agitó perfectamente y se aforó con esta mezcla. Posteriormente se tomó una alícuota de 2 mL y se transfirió aun matraz aforado de 100 mL, se adicionaron 5 mL de reactivo de Trinder, se agitó y aforó con la disolución de etanol:agua 1:1.

Se procedió a leer en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 540 nm en un lapso no mayor a 10 minutos. Se realizó la comparación de las lecturas



obtenidas de las muestras con las lecturas obtenidas con una solución estándar de salicilato de metilo.

**\*Especificidad al 100%**

Se prepararon las muestras tal como lo indica a tabla 12:

**Tabla 12. Alícuotas empleadas para la especificidad del método**

Muestra	Salicilato de metilo mL	Placebo mL
API	1	----
PLACEBO	----	1
API + PACEBO	1	1

Se transfirió 1 mL de salicilato de metilo (sustancia de referencia) a un matraz volumétrico de 100 mL, el cual contenía 50 ml de una disolución etanol:agua 1:1, se agitó perfectamente y se aforó con esta mezcla.

Posteriormente se tomó una alícuota de 2 mL y se transfirió a un matraz aforado de 100 mL, se adicionaron 5 mL de reactivo de Trinder, se agitó y aforó con la disolución de etanol:agua 1:1.

Se procedió a leer en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 540 nm en un lapso no mayor a 10 minutos.

**6.4. Escalamiento**

Una vez seleccionada la formulación, se realizó el escalamiento de un lote de laboratorio de 100mL a 1000 mL, con la finalidad de elaborar una orden de producción.

**6.5. Material de envase**

Se procedió a realizar las pruebas de control de calidad a los envases seleccionados, que fueron un frasco de polietileno de alta densidad transparente y frasco de polietileno de alta densidad color neón, ambos provistos de una válvula dosificadora en spray.<sup>16</sup>



**Acabado:** El envase debe estar libre de burbujas, oquedades, rebabas, deformaciones, rugosidades, roturas, desmoronamientos, material infusible, material extraño, partes delgadas o bordes filosos, grietas y ralladuras

Se observaron a simple vista 15 piezas de cada uno de los frascos seleccionados, bajo condiciones adecuadas de visibilidad, se revisó que las superficies del producto fueran lisas, de color y transparencia uniformes, además se verificó que el envase estuviera libre de burbujas, oquedades, rebabas, deformaciones, rugosidades, roturas, desmoronamientos, material infusible, material extraño, partes delgadas, bordes filosos, grietas y ralladuras.

### Dimensiones:

- (a) Altura total del frasco 13.2 -13.4 cm.
- (b) Diámetro del fondo 2.4 -2.6 cm.
- (c) Diámetro exterior del cuello 1.1 -1.3 cm.
- (d) Altura del cuello a la base del frasco 9.3 -9.5 cm.
- (e) Diámetro interno del cuello 2.0-2.1cm.
- (f) Diámetro de la boquilla dosificadora 0.5-0.6 cm.

Se seleccionaron 10 frascos color neón y 10 frascos transparentes, a los cuales se realizaron la toma de sus dimensiones con ayuda de un vernier de acuerdo a la figura 9.

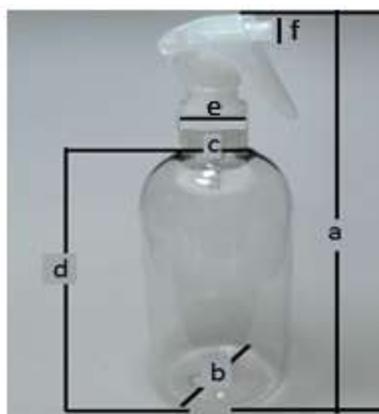


Figura 9. Frasco de polietileno de alta densidad, donde se marca el área que fue seleccionada para la prueba de dimensiones.

**Envejecimiento:** Los envases debe estar íntegros y no presentaran roturas, separación de capas u otra alteración y deben ser capaces de resistir una presión moderada sobre su estructura.



En una tina de con una capacidad de 3 litros se preparó una solución saturada de detergente en polvo con un alto contenido de fosfatos (Roma), se seleccionaron 5 frascos transparentes y 5 de color neón, los cuales fueron sumergidos totalmente en esta solución y se dejaron reposar durante 48 h. Transcurrido este tiempo, los frascos y las válvulas que fueron sometidas a la solución saturada de detergente fueron observados bajo condiciones adecuadas de visibilidad para asegurar que estos se encontraran íntegros, es decir, que no presentaran roturas, separación de capas u otra alteración.

**Permeabilidad al vapor:** La pérdida de masa no debe exceder del 1.0 por ciento de la masa total

Se seleccionaron 5 frascos transparentes y 5 color neón, los cuales fueron llenados en su capacidad nominal (25 mL) con la solución de cloruro de sodio al 0.9 % (marca Hospira Lote: A013836I), posteriormente los frascos fueron cerrados y se limpiaron perfectamente, con ayuda de guantes de látex fueron pesados perfectamente los frascos llenos. Posteriormente se almacenar a una temperatura de 45°C / 75% humedad relativa durante 21 días, transcurrido el tiempo los frascos se volvieron pesar y se calculó la pérdida de masa.

**Transmisión de luz:** No mayor a 10%

Se seleccionaron dos frascos transparentes y dos frascos olor neón, y se cortaron tres pequeños rectángulos de 1X2 cm. de cada frasco, posteriormente se lavaron y se secaron cada muestra, evitando rayar la superficie.

Las muestras se colocaron en el espectrofotómetro y se realizó la lectura de la transmitancia en la región entre 290 nm y 450 nm.

**Aspecto y color de la solución:** Solución clara e incolora.

En un matraz bola se colocó 25 g de trozos de aproximadamente 1 cm. provenientes del frasco transparente y se adicionaron 500 mL de agua, se procedió a calentar a reflujo por 5 h, se dejó enfriar y se decantó la solución, posteriormente se transfirieron 50 ml de esta solución a un vaso de precipitados y se observó bajo condiciones adecuadas de visibilidad, para detectar un cambio en la solución. Este procedimiento se repitió para el frasco color neón.



**Capacidad reguladora:** No más de 1.0 mL de solución valorada de ácido clorhídrico 0.01 N son requeridos para iniciar el cambio de color del indicador de amarillo a naranja

En un matraz bola se colocó 25 g de trozos de aproximadamente 1 cm. provenientes del frasco transparente y se adicionaron 500 mL de agua, se procedió a calentar a reflujo por 5 h, se dejó enfriar y se decantó la solución, posteriormente se transfirieron 100 ml de esta solución a un matraz Erlenmeyer y se adicionaron 0.2 mL de la solución indicadora de anaranjado de metilo. Posteriormente se tituló esta solución con una solución valorada de ácido clorhídrico 0.01 N. (realizar la prueba por triplicado) Este procedimiento se repitió para el frasco color neón.

### 6.6. Ciclaje

Se realizó el acondicionamiento de la solución de salicilato de metilo en dos diferentes materiales de envase, que fueron: un frasco de polietileno de alta densidad transparente y un frasco de polietileno de alta densidad color neón, ambos provistos de una válvula de gatillo dosificadora en spray. Se expusieron los materiales de empaque a dos ciclos de dos días a temperatura de refrigeración (2-8°C) seguidos por dos días bajo una temperatura de 40°C. (Guidance for Industry, stability testing of drug substances and drug products, 1998)<sup>15</sup>

### 6.7. Diseño de etiqueta y envase secundario

Se diseñó una caja plegadiza como envase secundario y las etiquetas correspondientes de acuerdo a la NOM-072-SSA1-2012 Etiquetado de medicamentos y remedios herbolarios (Publicada el 21 de Noviembre de 2012 en el Diario Oficial de la Federación); para la solución dosificada en spray de salicilato de metilo.



**7. RESULTADOS Y ANÁLISIS**

**7.1. Evaluación farmacopeica del salicilato de metilo**

Tabla 13. Caracterización del salicilato de metilo

<b>Análisis Apariencia</b>	<b>Especificación</b> Líquido incoloro a amarillo pálido	<b>Resultado CONFORME</b>
<b>Ensayo de identidad A (Identificación de ácido salicílico)</b>	Cristales blancos con punto de fusión de 156 a 161°C	<b>156-161°C CONFORME</b>
<b>Ensayo de identidad B (Identificación de grupo fenol)</b>	Desarrollo de color violeta en solución de cloruro férico	<b>CONFORME</b>
<b>Apariencia en solución</b>	Solución clara no más intensa a la solución de referencia Y <sub>7</sub>	<b>CONFORME</b>



Figura 10. Muestra de salicilato de metilo.



Figura 11. Cristales de ácido salicílico



Figura 12. Muestras de ensayo de identidad B.



Figura 13. Apariencia en solución del salicilato, derecha solución Y<sub>7</sub>, izquierda muestra



Continuación de Tabla 13. Caracterización del salicilato de metilo

<b>Acidez</b>	$\leq 0.4$ mL	$\bar{x}$ = 0.366 mL $\sigma$ = 0.028 CV= 7.87 <b>CONFORME</b>
---------------	---------------	---

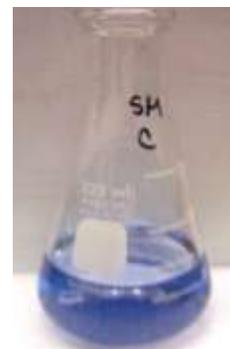


Figura 14. Muestra de ensayo de acidez del salicilato de metilo.

<b>Índice de refracción</b>	1.535 a 1.538	1.536 <b>CONFORME</b>
<b>Densidad relativa</b>	1.180-1.186	1.183 <b>CONFORME</b>
<b>Contenido</b>	Contiene no menos del 99 % y no más del 100.5 %	$\bar{x}$ = 99.17% $\sigma$ = 0.115 CV= 0.116 <b>CONFORME</b>



Figura 15. Muestra de valoración del salicilato de metilo.

Como es posible observar en la tabla 13, el análisis realizado para la caracterización del salicilato de metilo cumple con todas las especificaciones establecidas por la EUROPEAN PHARMACOPOEIA fourth edition, donde se establece que el contenido de salicilato debe ser de no menor al 99 % y no mayor al 100.5% y experimentalmente se obtuvo que el salicilato empleado contiene 99.17 %, otro resultado importante a destacar y que nos permiten corroborar la



caracterización del salicilato de metilo son el punto de fusión que tal como se observa en la Figura 10 se obtuvo la formación de cristales blancos que funden a una temperatura de 156-161°C que corresponde al punto de fusión reportado para la identificación del salicilato de metilo.

## 7.2. Solubilidad

La tabla 14 muestra la solubilidad de una parte de salicilato de metilo con diferentes disolventes.

**Tabla 14. Prueba de solubilidad del salicilato de metilo(FEUM 10<sup>a</sup>).**

Disolvente	Resultado	Partes de disolvente en volumen requeridas para una parte de soluto.
Agua	Muy poco soluble	1005 partes
Metanol	Fácilmente soluble	5 partes
Etanol	Fácilmente soluble	5 partes
Alcohol isopropílico	Fácilmente soluble	5 partes
Alcohol bencílico	Ligeramente soluble	35 partes
Dimetilsulfóxido	Fácilmente soluble	5 partes
Tolueno	Soluble	12 partes
Hexano	Soluble	12 partes
Acetato de etilo	Soluble	12 partes

Los datos obtenidos en la solubilidad serán un factor importante para tomar la decisión de los excipientes que formaran parte de la forma farmacéutica a desarrollar, ya que se puede observar claramente en la tabla 14 que el salicilato de metilo es muy poco soluble en agua lo que dificulta la utilización de esta como el vehículo de la solución, pero se observa que es fácilmente soluble en etanol, alcohol isopropílico, alcohol bencílico y dimetilsulfóxido, los cuales podrán ser utilizados durante la formulación.



7.3. Estabilidad en solución

Tabla 15. Estabilidad en solución del salicilato de metilo.

Condición	Rf		Criterio
	Muestra	Referencia	
Hidrólisis ácida	0.83	0.86	Degradación
Hidrólisis básica	0.60	0.73	Degradación
Oxidación	0.69	0.68	Sin degradación
Reducción	0.75	0.75	Sin degradación
Estabilidad diferentes pH's			
	Muestra	Referencia	
Solución amortiguadora de acetatos (pH=5)	0.76	0.80	Sin degradación
Solución amortiguadora de citratos (pH=7)	0.68	0.70	Sin degradación
Solución amortiguadora de fosfatos (pH=9)	0.60	0.75	Degradación

En la tabla 15 se muestra la estabilidad en solución del salicilato de metilo después de haber sido sometido a una temperatura de 60°C durante 6 semanas y al compararlo por medio de cromatografía en capa fina (CCF) con un estándar, usando un sistema de elución tolueno - acetato de etilo (60:40), en la tabla 15 se puede observar que el salicilato de metilo presenta hidrólisis ácida y básica aunque se observa que es mucho mayor la degradación en condiciones básicas y esto se puede corroborar con lo reportado en la bibliografía ya que al ser el salicilato de metilo un éster, es muy susceptible a sufrir degradación por hidrolisis.



Figura 16 Muestra las placas de estabilidad del salicilato de metilo en la última semana de estudio, se aplicó la muestra en el lado izquierdo y el estándar en el lado derecho.



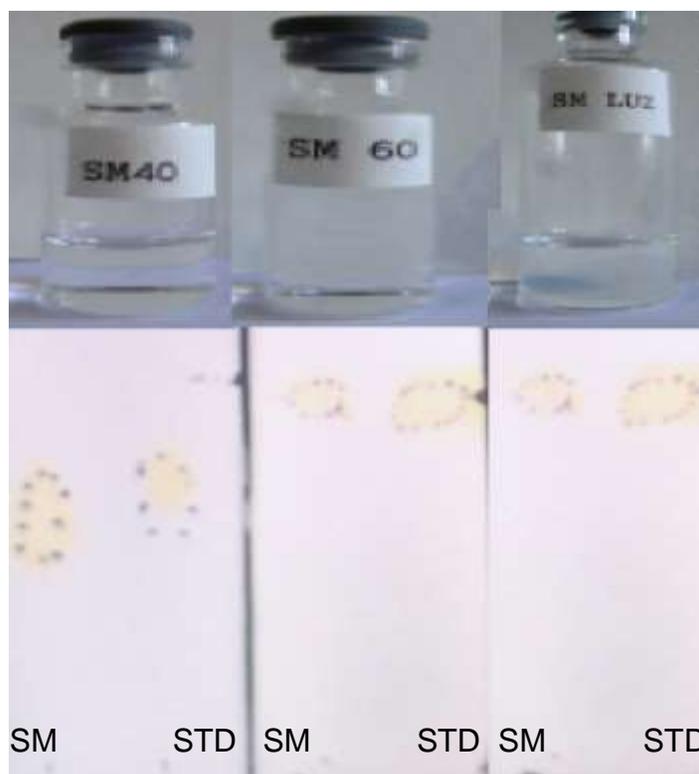
En cuanto a los resultados a diferentes pH's el salicilato de metilo muestra que es estable en un rango de pH de 5 a 7.

**7.4. Estabilidad en estado puro (aceite)**

**Tabla 16. Estabilidad en estado puro del salicilato de metilo.**

Condición	Rf		Criterio
	Muestra	Referencia	
Luz blanca	0.64	0.64	Sin degradación
40°C/75% H.R.	0.65	0.70	Degradación
60°C	0.58	0.60	Sin degradación

De acuerdo con los resultados obtenidos en el estudio de estabilidad en estado puro se puede observar que el salicilato de metilo se degrada bajo condiciones de 40°C/75% de humedad relativa como se muestra en la figura 17.



**Figura 17** Se muestran las placas del estudio de estabilidad en estado puro del salicilato de metilo en la última semana de estudio a 40°C/75% H.R, 60°C y luz blanca, en estas placas se aplicó la muestra del lado izquierdo y el estándar en el lado derecho.



7.5. Compatibilidad principio activo-excipientes

Tabla 17. Compatibilidad del Salicilato de metilo con diferentes excipientes a 60°C.

Función	Excipiente	Rf		Criterio	Cambios físicos
		Referencia	Muestra		
<b>Cosolvente</b>	Glicerina	0.79	0.80	Compatible	Ninguno
	Sorbitol	0.70	0.82	Incompatible	Coloración amarilla
	Propilenglicol	0.78	0.80	Compatible	Ninguno
<b>Coadyuvante (Enmascarador de olor)</b>	Aceite de trementina	0.79	0.79	Compatible	Ninguno
	Eucaliptol	0.74	0.75	Compatible	Ninguno
<b>Potenciador de la permeabilidad</b>	Alcanfor Mentol DMS	0.79	0.80	Compatible	Ninguno
	Alcanfor Mentol Agua	0.60	0.79	Incompatible	Turbiedad y Coloración amarilla
	Alcanfor Mentol Etanol	0.76	0.77	Compatible	Ninguno
<b>Disolvente</b>	Alcohol isopropílico	0.79	0.80	Compatible	Ninguno
	Alcohol bencílico	0.63	0.79	incompatible	Coloración amarilla
<b>Antioxidante</b>	Butilhidroxitolueno (BHT)	0.75	0.77	Compatible	Ninguno
	Butilhidroxianisol (BHA)	0.76	0.78	Compatible	Ninguno

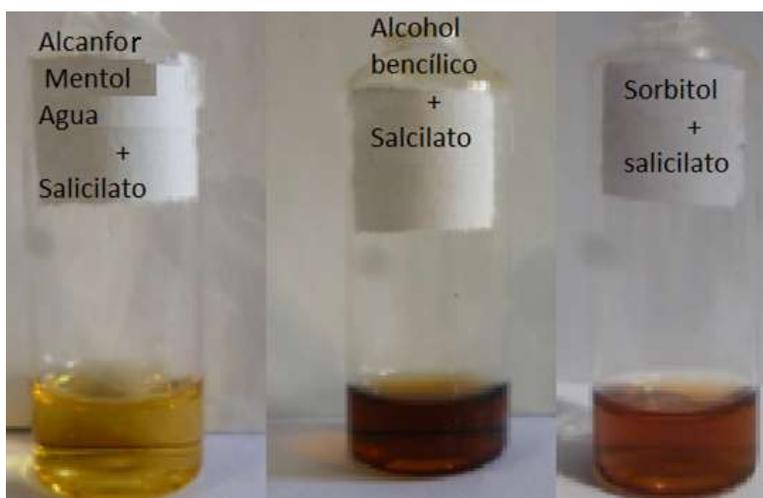
Se realizó un estudio de compatibilidad del principio activo con los excipientes mediante una evaluación de mezclas binarias 1:1 a 60 °C durante seis semanas, se analizaron los cambios mediante cromatografía de capa fina utilizando un sistema de elusión de Tolueno: Acetato de etilo (60:40) y realizando la comparación de los Rf's de la muestra y de un estándar para poder evaluar así los cambios que sufre el principio activo durante el tiempo que dura el análisis.



Se puede observar en la tabla 17 que los excipientes incompatibles con el principio activo son: sorbitol (cosolvente), alcanfor, mentol y agua (potenciador de la permeabilidad) y alcohol bencílico (disolvente).

En la primera semana de muestreo se observó que el salicilato de metilo no es compatible con el alcohol bencílico debido a que comenzó a presentar cambios físicos, se pudo observar una coloración amarilla que con el transcurso del estudio fue aumentado y para la semana 6, la mezcla ya era de color amarillo pardo. Con respecto a la incompatibilidad del salicilato de metilo con el sorbitol se pudo observar hasta la semana 3, en este muestreo se observó la mezcla ligeramente amarilla y conforme avanzó el estudio tomó una ligera coloración café.

Para el caso de la mezcla potenciadora de la permeabilidad se realizó una mezcla de alcanfor, mentol y el agente potenciador; para este estudio se seleccionaron tres agentes potenciadores, los cuales fueron: agua, etanol dimetilsulfóxido resultando compatibles el etanol y el dimetilsulfóxido; el agua fue el único potenciador que resultó incompatible con el salicilato y esto se pudo observar casi de manera inmediata ya que en los primeros días se observó una separación en la mezcla, en la semana 3 la mezcla ya era completamente turbia y presentaba una ligera coloración amarilla que continuó así el resto del estudio.



**Figura 18. Muestras sometidas al estudio de compatibilidad después de 6 semanas de estudio, que presentaron incompatibilidad con el salicilato de metilo.**



7.6. Formulación

Tabla 18. Formulaciones tentativas.

Materia prima	% Formulación									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Salicilato de Metilo	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5
Glicerina	8	8.5	7	7.5	6	6.5	5	4	4	3
Aceite de Trementina	10	9.5	8	11	12	11.5	10	12	6	13
Alcanfor	8	7.5	8	8.5	7	7.5	7	8	6	6
Mentol	8	7.5	8	8.5	6	6.5	6	8	7	7
DMS	10	10.5	10	11.5	11	12	11	10	12	12
BHT	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
Alcohol Isopropílico	43.49	43.99	46.49	40.49	45.49	43.49	48.49	45.4	51.49	46.49

En la tabla 18 se muestran las diez formulaciones tentativas que se realizaron para seleccionar la formulación final; en donde se encontró que las formulaciones 1 y 7 el aceite de trementina no alcanza a enmascarar por completo el olor del salicilato de metilo pues este aún es muy fuerte y desagradable, pero su aspecto es agradable, no presenta separación de fase, es una solución clara sin partículas suspendidas. Las formulaciones 2, 3, 4, 5 y 6 la concentración de glicerina es muy alta pues esta no alcanza su completa miscibilidad y se pueden observar dos fases en la solución y una ligera coloración amarilla.

Para el caso de la formulación 4 el olor es muy intenso y molesto debido a que es muy perceptible el olor del alcanfor y el mentol, la solución tiene un buen aspecto es clara y homogénea. Las formulaciones 9 y 10, el olor del alcanfor y



mentol no son muy intensos y son poco perceptibles, pero el olor del aceite de trementina es muy intenso y la solución es clara con un ligero color amarillo.

La formulación final seleccionada fue la número 8, la cual se desglosa en la tabla 19, a esta formulación se le redujo el porcentaje de glicerina para permitir su completa miscibilidad, se disminuyó el porcentaje de aceite de trementina para permitir enmascarar el olor del salicilato de metilo y que no diera coloración la solución y se aumentó un poco la concentración de alcanfor y mentol.

Se decidió realizar la mezcla potenciadora de la permeabilidad con alcanfor, mentol y dimetilsulfóxido, ya que se respalda con la patente EP2455074 (2012) consultada donde se reporta que la mezcla de estos aumentan el efecto de la permeabilidad, además que al mezclarse con el salicilato de metilo estimulan los receptores que producen la sensación de frío sobre la piel y favorecen una leve distensión muscular.<sup>23</sup>

**Tabla 19. Formulación final ( 25 mL).**

<b>Excipiente</b>	<b>Cantidad</b>	<b>Porcentaje</b>
Salicilato de metilo	3.125 mL	12.5
Glicerina	1 mL	4
Aceite de trementina	3 mL	12
Alcanfor	2 g	8
Mentol	2 g	8
Dimetilsulfóxido	2.5 mL	10
Butilhidroxitolueno	2.5 mg	0.01
Alcohol isopropílico	11.375 mL	c.b.p.100

### **7.7. Control de calidad a producto terminado**

Se implementaron pruebas de control de calidad para la forma farmacéutica, las cuales se describe a continuación en la tabla 20:



Tabla 20. Control de calidad de producto terminado.

Análisis	Especificación	Resultado
Aspecto	Líquido claro homogéneo libre de partículas extrañas	Líquido claro homogéneo libre de partículas extrañas
pH	6-7	6.75 <b>CONFORME</b>
Ensayo de identidad	Desarrollo de color violeta en solución de cloruro férrico	<b>CONFORME</b>
Apariencia en solución	Solución clara no más intensa a la solución de referencia $Y_7$	<b>CONFORME</b>
Densidad relativa	0.8292-0.8296	<b>CONFORME</b> 0.8294
Número total de descargas por envase.	74-76 descargas	$\bar{x}=75$ descargas <b>CONFORME</b>
Uniformidad de dosis	95-105%	$x=99.51\%$ $\sigma=0.2339$ $CV=0.2350$ <b>CONFORME</b>
Tamaño de partícula	$\leq 2 \mu\text{m}$	$\bar{x}=0.1 \mu\text{m}$ $\sigma=0.0485$ <b>CONFORME</b>
Contenido promedio	20.7360-20.7375g	$\bar{x}=20.7362\text{g}$ <b>CONFORME</b>
Patrón de aspersión	50-60 gotas/cm <sup>2</sup> 8-9 cm. diámetro	55 gotas /cm <sup>2</sup> 7cm diámetro <b>CONFORME</b>
Cantidad mínima por descarga	0.2759-0.2779g	$\bar{x}=0.2765$ $\sigma=0.0459$ <b>CONFORME</b>
Irritación en piel	Piel intacta	<b>NSR*</b>



**Continuación de la Tabla 20. Control de calidad de producto terminado**

<b>Limites microbianos</b>	Mesófilos aerobios no más de 100 UFC/mL.	Mesófilos aerobios menos de 100 UFC/mL.
	Hongos filamentosos y levaduras no más de 10 UFC/mL	Hongos filamentosos y levaduras menos de 10 UFC/mL.
<b>Valoración</b>	95-105%	$\bar{x}$ =99.17 % $\sigma$ =0.1154 CV=0.1164 <b>CONFORME</b>

\*NSR No se realizó la prueba

Como se puede observar en la tabla 20 la solución de salicilato de metilo cumple con todas las pruebas de control de calidad establecidas.

La prueba de irritabilidad en piel no fue posible realizarla ya que no se contaba con la población de conejos albinos que se establece en el MGA0515 Irritabilidad en piel (FEUM 10<sup>a</sup>), necesarios para llevar acabo la prueba.

### 7.8. Escalamiento

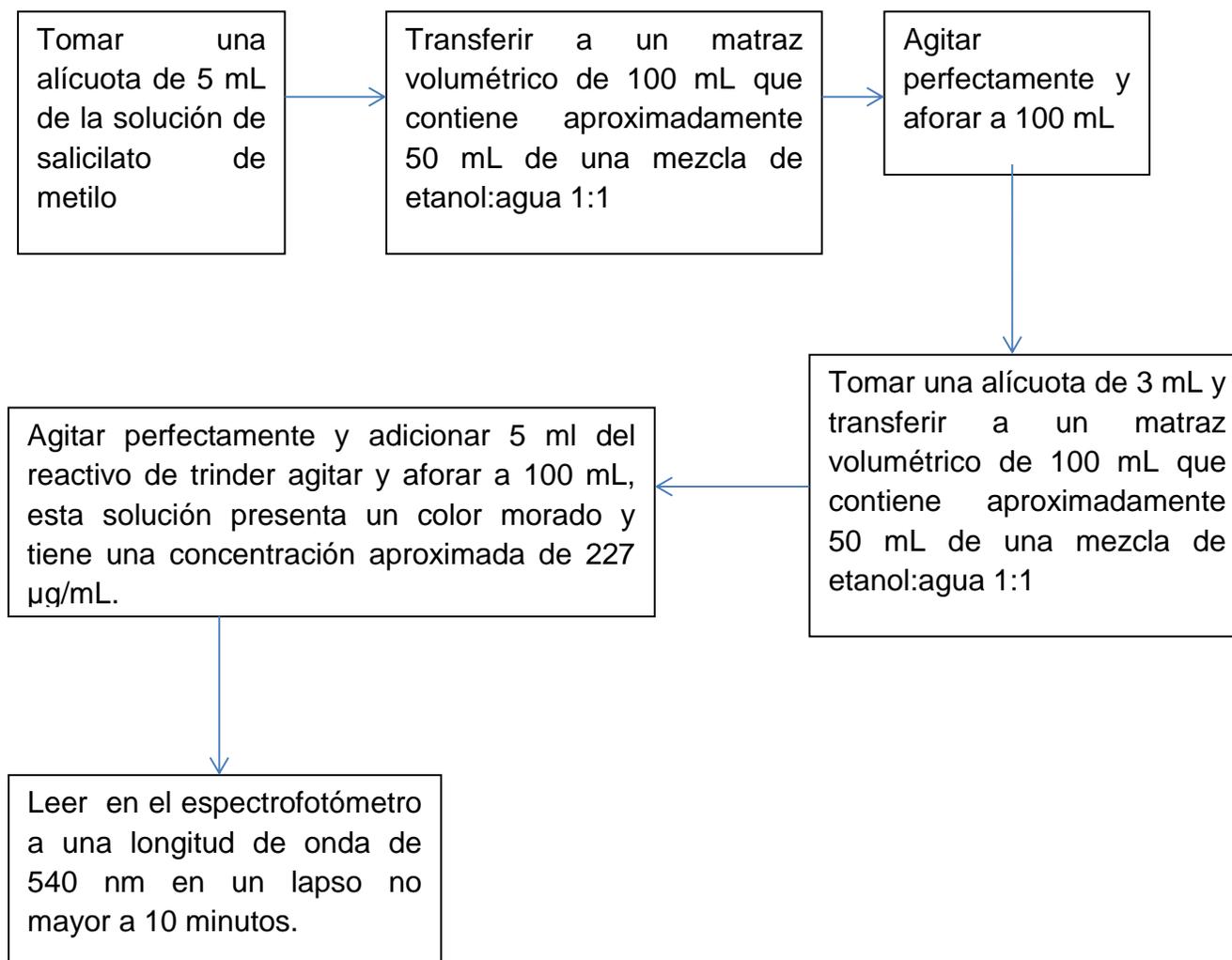
Una vez seleccionada la formulación final, se procedió a realizar el escalamiento a 1000 mL, el lote se fabricó utilizando el Caframo con agitador de propela, durante la fabricación no se presentó ningún problema con los excipientes, por lo que no fue necesario realizar un segundo lote para la optimización del proceso.

Por último se estableció una orden de fabricación (Ver Anexo IV) para la solución dosificada en spray de 25 mL.



### 7.9. Validación

Se implementó un método analítico par la cuantificación de salicilato de metilo en la forma farmacéutica, el cual se describe a continuación en la figura 19:



**Figura 19 Método de valoración del salicilato de metilo.**

Posteriormente se muestra en la tabla 21 un resumen de los resultados de los parámetros de validación del método analítico implementado (los cálculos se reportan en el Anexo V).



Tabla 21. Validación de método analítico

Producto: <b>Solución dosificada en spray de salicilato de metilo</b>			Método de análisis: <b>Espectrofotométrico <math>\lambda=540</math> nm</b>			Sistema: <b>Espectrofotómetro Perkin-Elmer Lambda 2 UV/Vis</b>		
Fórmula Cualitativa: salicilato de metilo, dimetilsulfóxido, alcanfor, mentol, glicerina, alcohol isopropílico, aceite de trementina, butilhidroxitolueno								
PARÁMETRO			ESPECIFICACIÓN			RESULTADO		
Sistema								
<b>Linealidad (80%-120%)</b>			$r^2 \geq 0.98$ $b \approx 0$ $m \approx 1$ $CV \leq 1.5\%$ IC (m), no debe incluir cero			$r^2 = 0.9986$ $b = -0.2177$ $m = 0.0030$ I.C. (m) = 0.002955, 0.00312 $CV = 0.0020$		
<b>Precisión</b>			$CV \leq 1.5\%$			C.V. = 0.102282		
Método								
<b>Especificidad</b>			La respuesta del método únicamente debe ser debida al analito.			La respuesta del método únicamente se debe al analito.		
<b>Exactitud</b>			IC ( $\mu$ ) 95-105% $CV \leq 3\%$			C.V. = 0.228645 I.C. ( $\mu$ ) = 98.865-99.340%		
<b>Linealidad (80%-120%)</b>			$r^2 \geq 0.98$ $b \approx 0$ $m \approx 1$ $CV \leq 2\%$ IC (m), debe incluir uno IC (b), debe incluir cero			$r^2 = 0.99963$ $b = -0.3561$ $m = 1.0041$ C.V. = 0.3561 I.C. (m) = 0.9869, 1.021302 I.C. (b) = -19.9871, 21.0913		
Precisión								
<b>Repetibilidad al 100%</b>			$CV \leq 2\%$			C.V. = 0.1980		
<b>Reproducibilidad</b>			$CV \leq 2\%$ $F_{cal} < F_{tabla}(0.95, 1, 8)$			CV = 0.1938% Analista: $F_{cal} 0.5 < F_{tabla} 5.318$ Día: $F_{cal} 4.5 < F_{tabla} 5.318$ Interacción: $F_{cal} 1.3793 < F_{tabla} 5.318$		
<b>Estabilidad</b>			$ d  \leq 2\%$			d  -1.4734 (45 minutos luz) inestable  d  -1.546 (45 minutos °C) inestable  d  -0.285 (45 minutos oscuridad) inestable		
Realizó: Montalvo Olvera Yadira					Dictamen: <b>VALIDADO</b>			
Revisó: M. en F. Idalia Flores Gómez					Fecha: Diciembre de 2013			
					Vo. Bo. M. en C. José Luis Trejo Miranda			
Bibliografía: García M., Soberón E. Cortés M., Rodríguez R., Herrera L., Alcántara A. (2002), Guía de validación de métodos analíticos. México. Colegio Nacional de Químicos farmacéuticos biólogos México A.C								



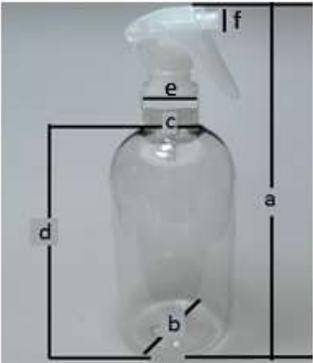
Se realizó la validación del método por espectrofotometría visible para la cuantificación de salicilato de metilo para la forma farmacéutica de solución en spray, como lo muestra la tabla 19 dentro del parámetro de linealidad de método se realizó un análisis estadístico utilizando una regresión lineal se encontró que  $r^2$  es mayor a 0.98 y un C.V. de 0.18%, así mismo la pendiente y el intervalo de confianza de este no se incluye el cero por lo tanto nos indica que existe una recta. Al cumplir estos criterios de aceptación podemos decir que el método es lineal. Se puede observar en la tabla 21 que todos los parámetros a excepción de la estabilidad se encuentran dentro de los parámetros establecidos.

Debido a que es un método colorimétrico la muestra sufre degradación de color por lo cual esta no es estable a temperatura ambiente, refrigeración ni oscuridad, por lo que la muestra debe leerse inmediatamente después de ser preparada o en un lapso de tiempo no mayor a los 10 minutos. Finalmente podemos concluir que el método colorimétrico propuesto para la cuantificación de salicilato de metilo en solución dosificada en spray está validado debido a que cumple satisfactoriamente su objetivo.



7.10. Material de envase

Tabla 22. Especificaciones de calidad para el material de envase, frascos de polietileno de alta densidad neón y transparente provistos con válvula dosificadora

Análisis	Especificación	PEAD neón	PEAD transparente
Aspecto	El envase debe estar libre de burbujas, oquedades, rebabas, deformaciones, rugosidades, roturas, desmoronamientos, material infusible, material extraño, partes delgadas o bordes filosos, grietas y ralladuras.	<b>CONFORME</b>	<b>CONFORME</b>
Dimensiones	(a)Altura total del frasco 13.2 -13.4 cm. (b)Diámetro del fondo 2.4 -2.6 cm. (c)Diámetro exterior del cuello 1.1 - 1.3 cm. (d)Altura del cuello a la base del frasco 9.3 -9.5 cm. (e)Diámetro interno del cuello 2.0-2.1 cm. (f)Diámetro de la boquilla dosificadora 0.5-0.6 cm.	(a) $\bar{x}=13$ cm $\sigma= 0.10$  (b) $\bar{x}=2.4$ cm $\sigma= 0.058$  (c) $\bar{x}=1.2$ cm $\sigma= 0.10$  (d) $\bar{x}=9.3$ cm $\sigma= 0.10$  (e) $\bar{x}=2.0$ cm $\sigma= 0.01$  (f) $\bar{x}=0.5$ cm $\sigma= 0.01$ <b>CONFORME</b>	(a) $\bar{x}=13.3$ cm $\sigma= 0.115$  (b) $\bar{x}=2.5$ cm $\sigma= 0.058$  (c) $\bar{x}=1.3$ cm $\sigma= 0.10$  (d) $\bar{x}=9.5$ cm $\sigma= 0.115$  (e) $\bar{x}=2.1$ cm $\sigma= 0.01$  (f) $\bar{x}=0.6$ cm $\sigma= 0.01$ <b>CONFORME</b>
			
Envejecimiento	Los envases debe estar íntegros y no presentaran roturas, separación de capas u otra alteración y deben ser capaces de resistir una presión moderada sobre su estructura.	<b>CONFORME</b>	<b>CONFORME</b>
Permeabilidad al vapor	La pérdida de masa no debe exceder del 1.0 por ciento de la masa total	<b>CONFORME</b> Pérdida de masa del 0.5%	<b>CONFORME</b> Pérdida de masa del 0.7%
Transmisión de luz	No mayor a 10%	<b>CONFORME</b>	<b>NO CONFORME</b>



**Continuación de la Tabla 22. Especificaciones de calidad para el material de envase, frascos de polietileno de alta densidad neón y transparente provistos con válvula dosificadora**

Aspecto y color de la solución:	Solución clara e incolora.	CONFORME	CONFORME
Capacidad reguladora:	No más de 1.0 mL de solución valorada de ácido clorhídrico 0.01 N son requeridos para iniciar el cambio de color del indicador de amarillo a naranja	CONFORME $\bar{x}=6$ mL	CONFORME $\bar{x}=5.5$ mL

### 7.11. Ciclaje

**Tabla 23. Especificaciones de calidad para la solución de salicilato de metilo en frascos de polietileno de alta densidad neón y transparente en los estudios de ciclaje.**

Análisis Aspecto	Especificación	PEAD neón	PEAD transparente
	Líquido claro homogéneo libre de partículas extrañas	CONFORME	CONFORME
pH	6-7	6.75 CONFORME	6.75 CONFORME
Ensayo de identidad	Desarrollo de color violeta en solución de cloruro férrico	CONFORME	CONFORME
Apariencia en solución	Solución clara no más intensa a la solución de referencia Y <sub>7</sub>	CONFORME	CONFORME
Densidad relativa (25°C)	0.8294-0.8296 g/mL	CONFORME 0.8294 g/mL	NO CONFORME 0.8303 g/mL
Número total de descargas por envase.	74-76 descargas	$\bar{x}=75$ descargas CONFORME	$\bar{x}=76$ descargas CONFORME
Uniformidad de dosis	95-100.5%	$x=99.51$ % $\sigma=0.2339$ CV=0.2350 CONFORME	$x=99.29$ % $\sigma=0.3405$ CV=0.3430 CONFORME



**Continuación de Tabla 23. Especificaciones de calidad para la solución de salicilato de metilo en frascos de polietileno de alta densidad neón y transparente en los estudios de ciclaje.**

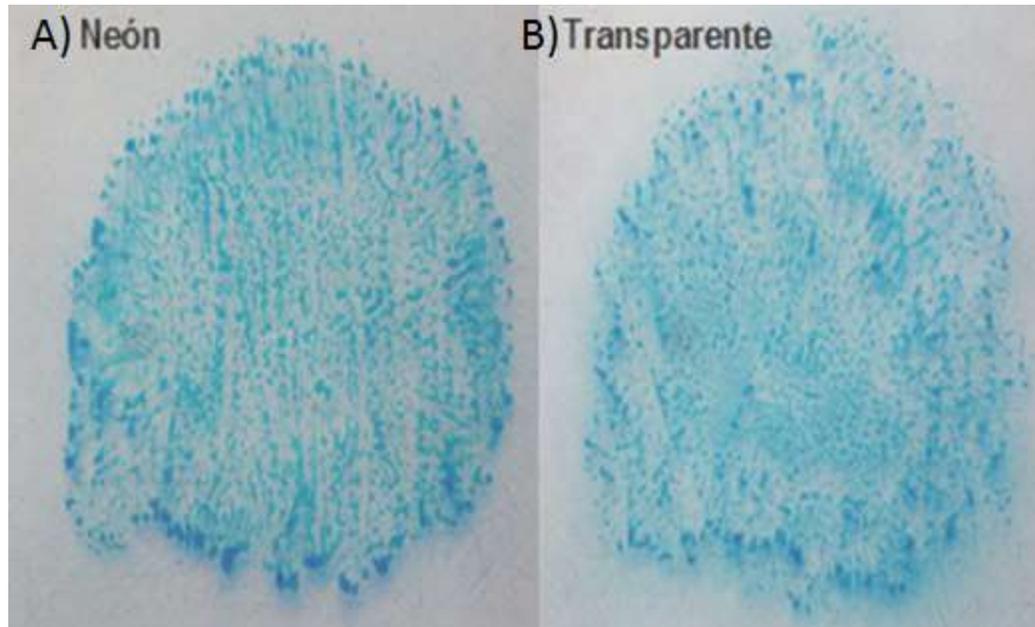
<b>Tamaño de partícula</b>	$\leq 2 \mu\text{m}$	$\bar{x}=0.1 \mu\text{m}$ $\sigma=0.0485$ CONFORME	$\bar{x}=0.1 \mu\text{m}$ $\sigma=0.0434$ CONFORME
<b>Contenido promedio</b>	20.7360-20.7375g	$\bar{x}=20.7362\text{g}$ CONFORME	$\bar{x}=20.7370\text{g}$ CONFORME
<b>Patrón de aspersion</b>	50-60 gotas/cm <sup>2</sup> 8-9 cm. diámetro	55 gotas /cm <sup>2</sup> 7cm diámetro CONFORME	NO CONFORME 20 gotas /cm <sup>2</sup> 9cm diámetro
<b>Cantidad mínima por descarga</b>	0.2779-0.2759 g	$\bar{x}=0.2763$ $\sigma=0.0184$ CONFORME	$\bar{x}=0.2522$ $\sigma=0.2498$ NO CONFORME
<b>Irritación en piel</b>	Piel intacta	NSR	NSR
<b>Limites microbianos</b>	Mesófilos aerobios no más de 100 UFC/mL.  Hongos filamentosos y levaduras no más de 10 UFC/mL	Mesófilos aerobios menos de 100 UFC/mL.  Hongos filamentosos y levaduras menos de 10 UFC/mL.	Mesófilos aerobios menos de 100 UFC/mL.  Hongos filamentosos y levaduras menos de 10 UFC/mL.
<b>Valoración</b>	95-105%	$\bar{x}=99.17 \%$ $\sigma=0.1154$ CV=0.1164 CONFORME	$\bar{x}=98.15 \%$ $\sigma=0.1211$ CV=0.1234 CONFORME

\*NSR No se realizó la prueba

Comparando los resultados de los análisis de control de calidad realizado a los dos diferentes materiales de envase se pueden observar que sí existe grandes variaciones en el control de calidad tal como lo indica a tabla 23 y sólo el envase de polietileno de alta densidad color neón mantuvo la solución de salicilato de metilo dentro de los estándares de calidad, mientras que el envase de polietileno de alta densidad transparente no cumplió con los estándares de calidad ya que mostro cambios en la densidad de la solución modificándola de 0.8294 a 0.8303 g/mL, lo que impactó en el patrón de aspersion, esto se observa en la figura 20.



El diámetro de la aspersión se vió modificado y este no mantuvo una forma uniforme y el tamaño de las gotas varia, se observa que existe una variación en la cantidad de solución entregada que se ve representada por la variación de peso.



**Figura 20. A) Patrón de aspersión del material de envase de polietileno de alta densidad color neón y B) Patrón de aspersión del material de envase de polietileno de alta densidad transparente**

Se observa claramente en la figura 20 que el patrón de aspersión de ambos materiales de envase son totalmente diferentes, en el caso del envase de color neón es posible identificar el patrón de manera uniforme, el rocío genera gotas de un tamaño uniforme y con una distancia muy pequeña entre ellas, mientras que en el caso del material transparente se observa la deformación del patrón y gotas completamente asimétricas.



### 7.12. Envase primario

Con base en el estudio de ciclaje se propone como envase primario un frasco de polietileno de alta densidad color neón provisto de una válvula dosificadora en spray con capacidad de 25 mL tal como se muestra en la figura 21.



**Figura 21. Frasco de polietileno de alta densidad provisto de válvula dosificadora seleccionado como material de envase primario.**

Las características principales del envase son:

- ✓ Rígido
- ✓ Transparente
- ✓ Envase integro libre de roturas, ralladuras, grietas, etc.
- ✓ Color neón
- ✓ Válvula tipo gatillo dosificadora en spray
- ✓ Volumen nominal de 25 mL.
- ✓ Altura promedio del frasco sin considerar la válvula es de 9 cm.
- ✓ Altura promedio del frasco considerando la válvula es de 13 cm.
- ✓ Diámetro promedio del frasco es 2.4cm



### 7.13. Envase secundario y etiqueta

Se realizó el diseño de envase secundario considerando las dimensiones del envase primario descritas en el apartado 7.12. El envase secundario final se presenta en la figura 22.



Figura 22. Envase primario y secundario de la solución dosificada en spray de salicilato de metilo.

Se desarrolló una caja plegadiza simple con tapas encontradas con candados como sistema de cierre en la tapa y fondo de la caja, tal como se muestra en la figura 23.



Figura 23. Caja plegadiza de la solución dosificada en spray de salicilato de metilo.



Se realizó el diseño de la etiqueta de acuerdo a lo indicado en la Norma Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-2012, Etiquetado de medicamentos y de remedios herbolarios, publicada en el Diario Oficial de la Federación el 11 de Noviembre de 2012, la cual se muestra en la figura 24.

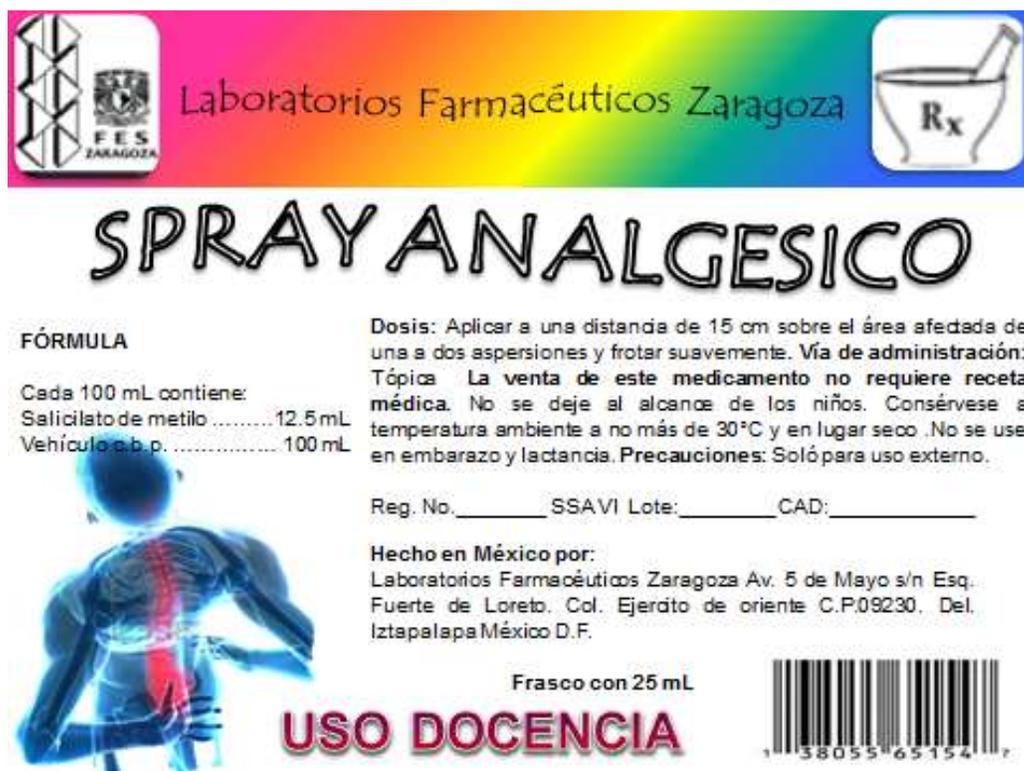


Figura 24. Etiqueta de la solución con efecto analgésico de salicilato de metilo.



## 8. CONCLUSIONES

- Se desarrolló una solución en spray de salicilato de metilo con una dosis de 15 mL/100 mL, dirigida a la población que sufre dolores musculares, a partir de estudios de preformulación.
- Se logró establecer una formulación adecuada la cual está conformada por 15.5% de salicilato de metilo, 4% de glicerina, 12% de aceite de trementina, 8% de mentol, 8% alcanfor, 10% dimetilsulfóxido, 0.01% butilhidroxitolueno y alcohol isopropílico c.b.p. Se establecieron los análisis y especificaciones para la formulación y se implementó y validó un método para la cuantificación del salicilato de metilo en la forma farmacéutica (solución dosificada en spray).
- Se desarrolló un estudio de ciclaje para evaluar dos materiales de envase, los cuales fueron frasco de polietileno de alta densidad transparente con válvula dosificadora en spray y frasco de polietileno de alta densidad de color neón con válvula dosificadora en spray una vez realizado el estudio se concluyó que es posible emplear frasco de polietileno de alta densidad transparente con válvula dosificadora en spray ya que este no altera las características de calidad de la forma farmacéutica.
- Se estableció un método colorimétrico para la cuantificación de salicilato de metilo, el cual esta validado en un rango de 188.8 a 283.2  $\mu\text{g/mL}$
- Por otra parte se diseñó una etiqueta con todos los requisitos que debe llevar de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-2012, Etiquetado de medicamentos y de remedios herbolarios. (Publicada el 21 de Noviembre de 2012 en el Diario Oficial de la Federación)



## 9. SUGERENCIAS

- Realizar un estudio de estabilidad de acuerdo a Norma Oficial Mexicana **NOM-073-SSA1-2005**, Estabilidad de fármacos y medicamentos (Publicada el 04 de Enero de 2006 en el Diario Oficial de la Federación)
- Realizar la prueba de irritabilidad en piel **MGA 0515**, de acuerdo a la FEUM 10ª edición.



## 10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Herrera M, ed. Preformulación de Medicamentos, [consulta 24 Dic 2013]. <http://161.116.168.77:8080/Prova/farmacia/tecnologiafarmaceutica/fitxers/temes/T.04-Preformulacio%20de%20medicaments.pdf>
2. Llera V.G., (2009). Estudios de compatibilidad fármaco-excipiente. Trabajo de titulación (Química Farmacéutico Biológica). México. Facultad de Química.
3. Valdovinos M.T. (2010). Guía Básica para Preformulación Farmacéutica. Trabajo de titulación (Química Farmacéutico Biológica). México. Facultad de Química.
4. Grim W., Krummen K. (1993). Stability Testing in the EC, Japan and USA., Editorial
5. Gibson M. (2009). Pharmaceutical Preformulation and Formulation. 2ª ed. Informa healthcare. U.S.A.
6. Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de fármacos y medicamentos. Secretaría de Salud. México. Diario Oficial de la Federación 04 de Enero de 2006.
7. Aulton M.E. (2004). Farmacia, la ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. 2ª ed. Elsevier. España.
8. James I. W. (1993). Pharmaceutical Preformulation the Physicochemical Properties of Drug Substance. Editorial Ellis Horwood. 2a Edición. Inglaterra.
9. Tonnensen H. (2004). Photostability of Drugs and Drug Formulation. Editorial CRC PRESS. 2a Edición. USA.
10. Qiu Y., Chen Y. et al. (2009). Developing solid oral dosage forms: pharmaceutical theory and practice. Elsevier. U.S.A.
11. Olaya e. García C, et al. (2004). Caracterización del proceso productivo, logístico y regulatorio de los medicamentos. Vitae. [en línea]. Vol. 13. No. 2.



- 69-82., [consulta 12 Dic 2013]. Disponible en: <http://redalyc.uaemex.mx/pdf/1698/169813258009.pdf>.
12. Martínez S. (2004) Elaboración de una Guía para el Desarrollo de un Medicamento. México D.F. [En español: tesina].
  13. Food and Drug Administration. (1998). Guidance for Industry, stability testing of drug substances and drug products. Food and Drug Administration. [en línea]. U.S.A. [consulta 20 Ene 2014] Disponible en: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/98fr/980362gd.pdf>.
  14. ICH Q1B Guideline. Photostability Testing of New Drug Substances and Products. November; 1996.
  15. Guidance for Industry QA1 (R2). (2003). Stability Testing of New Drug Substances and Products.
  16. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. (2011). Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 10<sup>a</sup> ed. México. Secretaria de Salud. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.
  17. Aulton M.E. (2004). Farmacia, la ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. 2<sup>a</sup> ed. Elsevier. España.
  18. Remington P.J., (2003). Farmacia. 10<sup>a</sup> ed, tomo I. Editorial Medica Panamericana. Buenos Aires
  19. Risk profile Methyl salicylate. consulta 05 Ene 2014]. Disponible en: [http://www.mattilsynet.no/kosmetikk/stoffer\\_i\\_kosmetikk/risk\\_profile\\_methyl\\_salicylate.9877/BINARY/Risk%20Profile%20Methyl%20Salicylate](http://www.mattilsynet.no/kosmetikk/stoffer_i_kosmetikk/risk_profile_methyl_salicylate.9877/BINARY/Risk%20Profile%20Methyl%20Salicylate).
  20. Clarke, E. Coverley, G. (1986). Clarke's isolation and identification of drugs : In pharmaceuticals, body fluids, and post-mortem material. 2<sup>a</sup> ed. The pharmaceutical press. London.
  21. Lapczynsky A., Jones L., McGinty D., Bhatia S., Api A.M. (2007) Fragrance material review on methyl salicylate. *Food and chemical toxicology*, Vol 45: 429-449.



22. Opdyke D. L. J. (1978). Monographs on fragrance raw materials. Canadian snakeroot oil. *Food and Cosmetics Toxicology* 16: 821-825.
23. Ümit Cifter, Ali TÜRKYILMAZ, Nur Pehlivan Akalin, Ramazan Önder, Levent ÖNER.(2012). Topical pharmaceutical compositions of flurbiprofen and methyl salicylate EP 2455074 A1. European patent office.
24. Pharmeuropa. European pharmacopoeia fourth edition published 20th september 2001.international harmonization.
25. Mathon I. (2012). Envases y embalaje. Instituto Nacional de Tecnología Industrial. Editorial INTI. Buenos Aires, Argentina
26. Groover M. (1997). Fundamentos de manufactura moderna: Materiales, procesos y sistemas. Prentice Hall
27. Oti-Boateng P, Axtell B.(1997). Técnicas de envasado y empaque. Editorial Española UNIFEM.
28. Ruin I. (1999). Materiales plásticos, propiedades y aplicaciones. Editorial Limusa
29. Rodríguez T. Tecnología de materiales de envase1.Pulpay papel, cajas plegadizas, cajas de cartón corrugado, envases de vidrio, envases metálicos, tapas y cierres, adhesivos. (2013), 3<sup>ed.</sup> . Editorial IMPEE. México DF.
30. Norma Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-2012, Etiquetado de medicamentos y de remedios herbolarios. Diario Oficial de la Federación 11 de Noviembre de 2012



## 11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS COMPLEMENTARIAS

1. García M., Soberón E. Cortés M., Rodríguez R., Herrera L., Alcántara A. (2002), Guía de validación de métodos analíticos. México. Colegio Nacional de Químicos farmacéuticos biólogos México A.C
2. Guidance for Industry: Analytical Procedures and Methods Validation, Chemistry, Manufacturing, and Controls Documentation, (2000) Draft Guidance. Rockville, MD: US FD.
3. Rowe C.R., Sheskey P., Owen C.S. (2005). Handbook of Pharmaceutical Excipients, Pharmaceutical Press.
4. Yoshioka S., Stella V.j., (2000). Stability of Drugs and Dosage Form. New York, Kluwer Academic/Plenum Publishers.



# ANEXO I

## SUSTANCIA DE REFERENCIA



**CERTIFICADO DE ANÁLISIS**

PRODUCTO: <b>SALICILATO DE METILO GRADO USP</b>		CODIGO: <b>1470</b>
LOTE: <b>20121024</b>	Referencia: <b>1470/20/110913</b>	Cantidad: 25 Kg
Fecha de fabricación: 24.Octubre.2012	Fecha de caducidad: 23.Octubre.2014	

DETERMINACIONES	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
Apariencia	Líquido incoloro a amarillo pálido	Pasa la Prueba
Contenido	99.0 - 100.5 %	99.7 %
Valor ácido (0.1 N NaOH)/5.0 g	≤ 0.4 ml	0.1 ml
Densidad relativa	1.180 - 1.186	1.184
Índice de refracción	1.535 - 1.538	1.536
Solubilidad	1 ml de producto se disuelven totalmente en 10 ml de etanol al 70 %	Conforme

GR030413(25K)F30304: GB110913(25K)F36781

LOS DATOS ANTERIORES FUERON PROPORCIONADOS POR NUESTRO PROVEEDOR

ATENTAMENTE  
DROGUERIA COSMOPOLITA S.A DE C.V.

Q.F.B. ARACELI MORA ÁNGELES  
CED. PROF. 4427639

CASA MATRIZ Av. Revolución 1080 Miraflores D.F. Tel: 55 93 93 19, 55 93 92 06, 55 93 89 90  
SUCURSAL Vía Dr. Gustavo Baz Prada 107 Bosques de Echeverría, Naucapán de Juárez Tel/Fax 53 63 76 18 al 20  
www.cosmopolita.com.mx www.cosmofarma.com



Para poder emplear el salicilato de metilo fue necesario verificar el contenido de este por lo que se llevó acabo el siguiente procedimiento:

**Contenido:** Contiene no menos del 99.0 por ciento y no más de 100.5 porciento de salicilato de metilo.

Se disolvieron 0.5 g de salicilato de metilo en 25 mL de etanol y se adicionaron 0.05 mL de rojo de fenol, se procedió a neutralizar con hidróxido de sodio 0.1 M, a la solución neutralizada se le agregaron 50 mL de hidróxido de sodio 0.1 M, se agitó perfectamente y se colocó a reflujo por 30 minutos posteriormente la solución que estuvo en reflujo se enfrió a temperatura ambiente y se procedió a valorar con una solución de ácido clorhídrico 0.1 M. Una vez valorada la solución se realizaron los cálculos para determinar el volumen de hidróxido de sodio 0.1 M usado en la saponificación. (1 mL de hidróxido de sodio 0.1 M equivale a 15.21 mg de salicilato de metilo).<sup>24</sup> Repetir 20 veces.

Número de muestra	% de salicilato de metilo	Número de muestra	% de salicilato de metilo
1	99.8	11	99.8
2	99.4	12	99.7
3	99.7	13	99.5
4	99.5	14	99.8
5	99.9	15	99.9
6	99.8	16	99.6
7	99.5	17	99.5
8	99.4	18	99.7
9	99.5	19	99.8
10	99.7	20	99.5

$$\bar{x}=99.65\%$$

$$\sigma=0.1596$$

$$CV=0.1602$$



# **ANEXO II PREPARACIÓN DE SOLUCIONES**



### Soluciones SR (FEUM, 2010)

- **Solución Amortiguadora de Fosfatos pH=9**

En un matraz volumétrico de 100 mL, disolver 1.74 g de fosfato monobásico de potasio en 80 mL de agua. Ajustar el pH a 9.0 con solución de hidróxido de sodio 1M. Llevar a volumen con agua.

- **Solución Amortiguadora de Citratos pH=7**

En un matraz volumétrico de 100 mL, mezclar 82.4 mL de solución de fosfato monobásico de sodio (71.5 g/L) con 13 mL de solución de ácido cítrico (21 g/L). Ajustar el pH a 7.0 con ácido clorhídrico. Llevar a volumen con agua.

- **Solución Amortiguadora de Acetatos pH=5**

En un matraz volumétrico de 1000 mL, disolver 4.1 g de acetato de sodio trihidratado en 500 mL de agua; agregar 6 mL de ácido acético glacial. Llevar a volumen con agua.

- **Solución Amortiguadora de fosfatos pH=7.2**

En un matraz volumétrico de 1000 mL, disolver 34 g de fosfato monobásico de potasio en 500 mL de agua y ajustar el pH a  $7.2 \pm 0.1$  con una solución de hidróxido de sodio 0.1N (aproximadamente 175 mL) llevar a volumen, mezclar, envasar y esterilizar. Almacenar en refrigeración.

### Soluciones SR (EUROPEAN PHARMACOPOEIA)

- **Solución de ácido clorhídrico 0.1M**

En un matraz volumétrico de 1000 mL depositar 200 mL de agua y agregar lentamente 8.5 mL de ácido clorhídrico, enfriar a temperatura ambiente y llevar a volumen con agua.

- **Solución de hidróxido de sodio 0.1M**

En un matraz volumétrico de 1000 mL disolver 4.2 g de hidróxido de sodio en agua libre de dióxido de carbono lleva a volumen con el mismo disolvente.



- **Solución de ácido clorhídrico 1N**

En un matraz volumétrico de 1000 mL depositar 200 mL de agua y depositar lentamente 85 mL de ácido clorhídrico. Enfriar a temperatura ambiente y llevar a volumen con agua.

- **Solución diluida de hidróxido de sodio**

Disolver 8.5 g de hidróxido de sodio en agua y completar hasta 1000 mL con el mismo disolvente.

- **Solución diluida de ácido sulfúrico**

A 60 mL de agua añadir 5.5 mL de ácido sulfúrico dejar enfriar y completar hasta 100 ml con el mismo disolvente

- **Solución de cloruro férrico**

Disolver 9.0 g de cloruro férrico en agua y llevar a 100 mL.

- **Solución de referencia Y7**

Disolver 46 g de cloruro férrico en aproximadamente 900 mL de una mezcla de 25 mL de ácido clorhídrico y 975 mL de agua, y diluir a 1000 mL con la mezcla.

### **Soluciones SI (EUROPEAN PHARMACOPOEIA fourth edition 2001)**

- **Solución indicadora verde de bromocresol**

Disolver 50 mg de verde de bromocresol en 100 mL de alcohol y filtrar si es necesario.

- **Solución indicadora rojo de fenol**

Disolver 100 mg de rojo de fenol en 100 mL de alcohol y filtrar si es necesario.

### **Otras Soluciones**

- **Reactivo de trinder**

Disolver 40 g de cloruro de mercurio en 850 mL de agua a 0°C, enfriar a temperatura ambiente y añadir 120 mL de ácido clorhídrico 1N y disolver 4 g de nitrato férrico nonahidratado y llevar a volumen a 1000 mL.



- **Solución estándar de salicilato de metilo**

Transferir 1 mL de salicilato de metilo a un matraz volumétrico de 100 mL, agregar 50 ml de una disolución etanol:agua 1:1, agitar perfectamente y aforar con esta mezcla. Tomar una alícuota de 2mL y transferir aun matraz aforado de 100mL adicionar 5 mL de reactivo de Trinder y aforar con la disolución de etanol:agua 1:1.



# **ANEXO III MÉTODOS GENERALES DE ANÁLISIS**



### MGA 0251 Densidad relativa

La determinación de la densidad se basa en la relación de la masa de la sustancia a 20°C y la masa de un volumen igual de agua a la misma temperatura.

Descripción, limpieza y verificación del picnómetro Limpieza del picnómetro. Lavar el picnómetro de acuerdo con las indicaciones establecidas en el apartado de *Limpieza de material de vidrio, Capítulo de Generalidades*.

Verificación del picnómetro. Efectuar la calibración a 20°C. Ensamblar y pesar el picnómetro vacío y seco en una balanza analítica, registrando la masa en gramos, hasta la cuarta cifra decimal. Retirar la tapa del tubo capilar y el tapón esmerilado con el termómetro. Llenar el picnómetro con agua purificada recientemente hervida y enfriada a 20°C. Colocar el tapón esmerilado con el termómetro adaptado cuidadosamente y dejar que el exceso de agua salga por el tubo capilar.

Verificar que no haya burbujas en el interior del cuerpo del picnómetro y del capilar. Colocar el picnómetro lleno y ensamblado, pero sin tapa; en un baño a 20°C. El nivel de agua del baño, quedará arriba de la marca de graduación del picnómetro. Al equilibrar el sistema a 20°C, ajustar el volumen del tubo capilar, de tal manera que el menisco del líquido quede tangente al aforo. Secar muy bien el exterior y boca del capilar. Colocar la tapa ajustándola bien. Sacar el picnómetro y secar escrupulosamente por todo el exterior con papel absorbente, hasta que no queden gotas ni rastro de humedad, tener especial cuidado con la base del ramal y en la comisura de la junta del tapón esmerilado con el cuello del cuerpo.

Registrar la masa hasta la cuarta cifra decimal. Calcular la masa del agua contenida en el picnómetro mediante la siguiente fórmula:

$$C=B-A$$

C = Masa del agua en gramos.

B = Masa del picnómetro lleno con agua en gramos.

A = Masa el picnómetro vacío en gramos.

Procedimiento. Las mediciones se realizarán a la temperatura indicada en la monografía individual. En caso contrario realizar las mediciones a 20°C. Proceder como se indica en *Verificación del picnómetro*, sustituyendo el agua por



la muestra. Calcular la masa de la muestra. La densidad relativa de la muestra se calcula mediante la siguiente fórmula:<sup>24</sup>

$$DR = (D/C)$$

*DR* = Densidad relativa de la muestra.

*D* = Masa de la muestra en gramos.

*C* = Masa del agua en gramos.



### MGA 0571 Límites microbianos

Preparación de la muestra. Pesar exactamente 10g de muestra y transferirlo a 90mL de solución amortiguadora de fosfatos.

Dilución de la muestra. Efectuar por lo menos hasta la dilución  $10^{-3}$  y ampliar y reducir el número de diluciones con base en la experiencia.

Recuento de mesófilos aerobios (Método en Placa). Efectuar las diluciones decimales necesaria para que 1mL contenga entre 30 UFC/mL y 300 UFC/mL.

Inocular por duplicado 1 mL de cada dilución del producto en cajas Petri estériles, añadir a cada caja de 15 a 20 mL del medio agar soya tripticaseína o agar soya tripticaseína-lecitina de soya-polisorbato 80 antes de su uso fundir y mantener en baño de agua a una temperatura aproximadamente de 45°C a 48°C. Con movimientos rotatorios suaves, mezclar la alícuota de la muestra con el medio de cultivo, evitar derramar el líquido. Permitir que el medio de cultivo solidifique e incubar las placas en posición invertida entre 30°C y 35°C durante 48 h a 72 h. Después del período de incubación y auxiliándose de una lupa, determinar las UFC de la placa 1 (UFC1) y de la placa 2 (UFC2). Calcular el promedio de las UFC de las dos placas con la ecuación 1:

$$UFC = \left[ \frac{\sqrt{UFC1 + 0.5} + \sqrt{UFC2 + 0.5}}{2} \right]^2 \dots ec 1$$

Anotar el promedio de las colonias por dilución, informar el número de unidades formadoras de colonia por gramo (UFC/g) o formadoras de colonia por mililitro (UFC/mL) del producto, considerando el factor de dilución de la muestra. Si las placas no presentan colonias informar: menos de 10 UFC por gramo o mililitro de producto.

Recuento de hongos filamentosos y levaduras. Proceder como se indica en el recuento de microorganismos mesófilos aerobios, excepto que se utiliza el medio agar dextrosa Sabouraud o agar papa dextrosa en lugar de los medios agar soya tripticaseína y agar soya tripticaseína-lecitina de soya-polisorbato 80, e incubar entre 20°C y 25°C de 5 días a 7 días.<sup>24</sup>



**MGA 0515. IRRITABILIDAD EN PIEL**

Esta prueba pone de manifiesto las reacciones inflamatorias locales que se presentan sobre piel intacta y piel erosionada de conejos albinos previamente rasurados después de la aplicación de una sustancia.

Animales. Utilizar seis conejos albinos sanos, adultos con peso de 2 kg a 3.5 kg.

Procedimiento. Un día antes de la prueba; sujetarlos firmemente en cepos y rasurar el área dorsal de cada animal a uno y otro lado de la columna vertebral, de la región escapular a la lumbar. Evitar la irritación mecánica y retirar el pelo suelto. El día de la prueba delimitar cuatro áreas de 4 cm por lado; en dos de ellas, intercaladas, hacer una incisión cuidando de no lesionar la dermis o causar sangrado. Aplicar en las cuatro áreas 0.5 mL o 0.5 g del producto. Cuando se trate de polvos, éstos pueden humedecerse para formar una pasta; cubrir cada área de aplicación con un parche de gasa cuadrado de 2.5 cm de lado y un grosor de dos monocapas. Asegurar los parches con tela adhesiva y proteger los bordes para evitar fugas del producto. Cubrir el tronco de cada animal con material impermeable para mantener los parches en su lugar y retardar la evaporación. Transcurridas 24 h de exposición, retirar los parches y evaluar las reacciones resultantes de acuerdo con la Tabla 0515.1.

*Tabla 0515.1. Evaluación de reacciones.*

	<b>Reacción cutánea</b>	<b>Valor</b>
Eritema y formación de escara	No eritema	0
	Eritema muy ligero (apenas perceptible)	1
	Eritema bien definido	2
	Eritema de moderado a severo	3
	Eritema severo a formación ligera de escaras (heridas en profundidad)	4
Formación de edema	No edema	0
	Edema muy ligero (apenas perceptible)	1
	Edema ligero (bordes del área conspicuos por elevación definida)	2
	Edema moderado (elevación de aproximadamente 1 mm)	3
	Edema severo (elevación mayor de 1 mm y extendiéndose más allá del área de exposición)	4

Efectuar lecturas nuevamente a las 72 h de aplicación.



Sumar los valores para eritema y formación de escaras a las 24 h y 72 h tanto para piel intacta, como para piel erosionada (cuatro valores). De manera semejante, sumar los valores para la formación de edema a las 24 h y 72 h para la piel intacta y erosionada (cuatro valores). El total de los ocho valores se divide entre cuatro para dar el valor de irritación (Tabla 0515.2). El valor registrado para cada lectura es el valor promedio de los seis animales de prueba.

Tabla 0515.2. Ejemplo de la obtención del valor de irritación de una muestra en prueba.

Reacción cutánea		Tiempo de exposición (h)	Valor
Eritema y formación de escara	Piel intacta	24	2
	Piel intacta	72	1
	Piel erosionada	24	3
	Piel erosionada	72	2
Subtotal			8
Formación de edema	Piel intacta	24	0
	Piel intacta	72	1
	Piel erosionada	24	1
	Piel erosionada	72	2
Subtotal			4
Total			12
Así, el grado de irritación es $12/4=3$			

Con base en el valor obtenido de irritación, las muestras se clasifican en alguna de las siguientes categorías (Tabla 0515.3 y 0515.4):

Tabla 0515.3. Interpretación de resultados.

	Valor	Interpretación
Piel intacta	0 – 0.9	No irritante
	1 – 1.9	Ligeramente irritante. Requiere medidas de protección durante su uso.
	2 – 4	Muy irritante (evitar su uso)
Piel erosionada	0 – 0.9	No tóxico para los componentes de la piel erosionada.
	1 – 1.9	Ligeramente tóxico. Requiere medidas de protección durante su uso.
	2 – 4	Muy tóxico (evitar su uso)



Tabla 0515.4. Reacciones mixtas.

Piel intacta	Piel erosionada	Interpretación
0 – 0.9	0 – 0.9	No irritante.
	1 – 1.9	No irritante. Para piel intacta puede ser inocuo. Para piel erosionada se requieren medidas de protección durante su uso.
	2 – 4	No irritante para piel intacta. Evitar el contacto con la piel.
1 – 1.9	0 – 0.9	Puede ser inocuo para piel intacta y erosionada. Se requieren medidas de protección durante su uso.
	1 – 1.9	Puede ser inocuo para piel intacta. Se requieren medidas de protección durante su uso. Evitar su uso sobre piel erosionada.
2 – 4	2 – 4	Muy irritante para piel intacta y para piel erosionada. Evitar su uso.



# **ANEXO IV ORDEN MAESTRA DE FABRICACIÓN**



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO  
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
ZARAGOZA  
LABORATORIOS FARMACÉUTICOS



ÁREA: PRODUCCIÓN	PROCEDIMIENTO MAESTRO	CÓDIGO:
ORDEN MAESTRA PARA LA PRODUCCIÓN DE SALICILATO DE METILO 12.5 mL/100mL, SOLUCIÓN DOSIFICADA EN SPRAY.	EN VIGOR:	PÁG.: 1/9
ELABORADO POR: MONTALVO OLVERA YADIA M. en C. JOSÉ LUIS TREJO MIRANDA	REVISADO POR: M. en F. IDALIA L. FLORES GÓMEZ. QFB. LILIANA MA. LÓPEZ GONZALEZ	APROBADO POR ( EN PROCESO ): COMITÉ ACADÉMICO DE CARRERA

**ESPECIFICACIONES DEL PRODUCTO**

Producto: Salicilato de metilo                      Forma Farmacéutica: Solución en spray

Concentración: 12.5 mL /100 mL

Presentación: Cajá con un frasco que contiene 25 ml.

**FÓRMULA UNITARIA**

Cada frasco de 25 mL contiene:

Materia prima	Cantidad	Porcentaje
Salicilato de metilo	3.125 mL	12.5
Glicerina	1 mL	4
Aceite de trementina	3 mL	12
Alcanfor	2 g	8
Mentol	2 g	8
Dimetilsulfóxido	2.5 mL	10
Butilhidroxitolueno	2.5 mg	0.01
Alcohol isopropílico	11.375 mL	c.b.p.100

Todas las materias primas deben ser grado farmacéutico

El tamaño del lote para uso docencia es de 1000 mL.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO  
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
ZARAGOZA  
LABORATORIOS FARMACÉUTICOS



ÁREA: PRODUCCIÓN	PROCEDIMIENTO MAESTRO	CÓDIGO:
ORDEN MAESTRA PARA LA PRODUCCIÓN DE SALICILATO DE METILO 12.5 mL/100mL, SOLUCIÓN DOSIFICADA EN SPRAY.	EN VIGOR:	PÁG.: 2/9
ELABORADO POR: MONTALVO OLVERA YADIA M. en C. JOSÉ LUIS TREJO MIRANDA	REVISADO POR: M. en F. IDALIA L. FLORES GÓMEZ. QFB. LILIANA MA.LÓPEZ GONZALEZ	APROBADO POR ( EN PROCESO ): COMITÉ ACADÉMICO DE CARRERA

**ORDEN DE PRODUCCIÓN**

**MATERIAL Y EQUIPO**

- Balanza analítica.
- Reloj.
- Etiquetas auto adheribles.
- Vasos de Precipitados 250 mL.
- Probeta de vidrio 100 mL
- Pipetas de vidrio.
- Bolsas de polietileno de 8x12 cm, 15x20 cm.
- Caja colectora de cartón.
- Vasos de Precipitados de acero inoxidable 1000 mL.
- Vasos de Precipitados de acero inoxidable 2000 mL.
- Agitador caframo
- Agitador de propela de acero inoxidable.

**PRECAUCIONES DE OPERACIÓN**

- Controlar el tiempo y la velocidad de mezclado

**LIMPIEZA DE EQUIPO Y AREA DE TRABAJO**

PROCEDIMIENTO	REALIZÓ	SUPERVISÓ	FECHA/HORA
<b>1. LIBERACIÓN DE ÁREA</b> 1.1 Identificar el equipo y área de trabajo. 1.2 Lavar con agua y jabón el equipo o área de trabajo. 1.3 Enjuagar con agua purificada. 1.4 Sanitizar con alcohol etílico al 70% v/v o isopropílico al 60 %v/v. 1.5 Colocar etiqueta de área limpia.			



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
 ZARAGOZA  
 LABORATORIOS FARMACÉUTICOS



ÁREA: PRODUCCIÓN	PROCEDIMIENTO MAESTRO	CÓDIGO:
ORDEN MAESTRA PARA LA PRODUCCIÓN DE SALICILATO DE METILO 12.5 mL/100mL, SOLUCIÓN DOSIFICADA EN SPRAY.	EN VIGOR:	PÁG.: 3/9
ELABORADO POR: MONTALVO OLVERA YADIA M. en C. JOSÉ LUIS TREJO MIRANDA	REVISADO POR: M. en F. IDALIA L. FLORES GÓMEZ. QFB. LILIANA MA.LÓPEZ GONZALEZ	APROBADO POR ( EN PROCESO ): COMITÉ ACADÉMICO DE CARRERA

PROCEDIMIENTO	REALIZÓ	SUPERVISÓ	FECHA/ HORA
<p><b>2. PROCESO DE PRODUCCIÓN</b></p> <p>2.1 Surtir: ___mL de salicilato de metilo, ___mL de glicerina, ___mL de aceite de trementina, ___g de alcanfor, ___g de mentol, ___mL de dimetilsulfóxido, ___g de butilhidroxitolueno, ___mL alcohol isopropílico.</p> <p>2.2 Colocar en un vaso de precipitados de acero inoxidable de 2000 mL, dimetilsulfóxido ___mL y colocar en el agitador caframo a 35 rpm e instalar el agitador de propela.</p> <p>2.3 Adicionar lentamente ___g de mentol y agitar hasta su completa solubilidad, posteriormente adicionar lentamente ___g de alcanfor y agitar hasta su completa disolución.</p> <p>2.4 Sin detener la agitación agregar lentamente ___g de dimetilsulfoxido, una vez que esté completamente solubilizado adicionar ___ml de glicerina y continuar con la agitación.</p>			



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
 ZARAGOZA  
 LABORATORIOS FARMACÉUTICOS



ÁREA: PRODUCCIÓN	PROCEDIMIENTO MAESTRO	CÓDIGO:
ORDEN MAESTRA PARA LA PRODUCCIÓN DE SALICILATO DE METILO 12.5 mL/100mL, SOLUCIÓN DOSIFICADA EN SPRAY.	EN VIGOR:	PÁG.: 4/9
ELABORADO POR: MONTALVO OLVERA YADIA M. en C. JOSÉ LUIS TREJO MIRANDA	REVISADO POR: M. en F. IDALIA L. FLORES GÓMEZ. QFB. LILIANA MA. LÓPEZ GONZALEZ	APROBADO POR ( EN PROCESO ): COMITÉ ACADÉMICO DE CARRERA

PROCEDIMIENTO	REALIZÓ	SUPERVISÓ	FECHA/ HORA
2.5 Detener por un momento la agitación y adicionar ___ml de aceite de trementina y ____ml de salicilato de metilo.  2.6 Agita por 15 minutos más.  2.7 Comenzar a adicionar lentamente el alcohol isopropílico hasta completar un volumen de 1000ml.  2.8 Dejar reposar por 5 minutos.			



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO  
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
ZARAGOZA  
LABORATORIOS FARMACÉUTICOS



ÁREA: PRODUCCIÓN	PROCEDIMIENTO MAESTRO	CÓDIGO:
ORDEN MAESTRA PARA LA PRODUCCIÓN DE SALICILATO DE METILO 12.5 mL/100mL, SOLUCIÓN DOSIFICADA EN SPRAY.	EN VIGOR:	PÁG.: 5/9
ELABORADO POR: MONTALVO OLVERA YADIA M. en C. JOSÉ LUIS TREJO MIRANDA	REVISADO POR: M. en F. IDALIA L. FLORES GÓMEZ. QFB. LILIANA MA.LÓPEZ GONZALEZ	APROBADO POR ( EN PROCESO ): COMITÉ ACADÉMICO DE CARRERA

Producto: Salicilato de Metilo  
 Forma farmacéutica: Solución dosificada en spray  
 Concentración: 12.5 mL/100 mL  
 Presentación: Caja de cartoncillo que contiene un frasco de polietileno de alta densidad color neón con capacidad para 25 mL, con tapa de rosca con válvula dosificadora en spray.

**ORDEN DE ACONDICIONAMIENTO**

MATERIALES	CANTIDAD
Producto a granel	1000 mL
Frasco de polietileno de alta densidad color neón 25 mL.	40 piezas
Tapa de rosca con válvula dosificadora en spray	40 piezas
Etiqueta individual	40 piezas
Caja colectiva de cartón forrada	1 pieza
Etiqueta de producto aprobado	1 pieza



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO  
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
ZARAGOZA  
LABORATORIOS FARMACÉUTICOS



ÁREA: PRODUCCIÓN	PROCEDIMIENTO MAESTRO	CÓDIGO:
ORDEN MAESTRA PARA LA PRODUCCIÓN DE SALICILATO DE METILO 12.5 mL/100mL, SOLUCIÓN DOSIFICADA EN SPRAY.	EN VIGOR:	PÁG.: 6/9
ELABORADO POR: MONTALVO OLVERA YADIA M. en C. JOSÉ LUIS TREJO MIRANDA	REVISADO POR: M. en F. IDALIA L. FLORES GÓMEZ. QFB. LILIANA MA. LÓPEZ GONZALEZ	APROBADO POR ( EN PROCESO ): COMITÉ ACADÉMICO DE CARRERA

PROCEDIMIENTO	REALIZÓ	SUPERVISÓ	FECHA/ HORA
<p><b>1. LIBERACIÓN DE ÁREA</b></p> <p>1.1 Limpiar y sanitizar el área de acondicionamiento con solución de etanol al 70%.</p> <p>1.2 Identificar el área con la Etiqueta de Área Limpia.</p> <p>1.3 Introducir al área el producto a granel aprobado, debidamente etiquetado, los materiales de envase y empaque, así como la documentación correspondiente.</p> <p>1.4 Solicitar al asesor la inspección del área para su liberación.</p> <p><b>2. ENVASADO Y ACONDICIONAMIENTO</b></p> <p>2.1 Medir en una probeta 25 mL del producto a granel.</p> <p>2.2 Dosificar a cada uno de los frascos el volumen previamente medido.</p> <p>2.3 Limpiar cualquier residuo del producto en la parte externa del envase.</p>			



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO  
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
ZARAGOZA  
LABORATORIOS FARMACÉUTICOS



ÁREA: PRODUCCIÓN	PROCEDIMIENTO MAESTRO	CÓDIGO:
ORDEN MAESTRA PARA LA PRODUCCIÓN DE SALICILATO DE METILO 12.5 mL/100mL, SOLUCIÓN DOSIFICADA EN SPRAY.	EN VIGOR:	PÁG.: 7/9
ELABORADO POR: MONTALVO OLVERA YADIA M. en C. JOSÉ LUIS TREJO MIRANDA	REVISADO POR: M. en F. IDALIA L. FLORES GÓMEZ. QFB. LILIANA MA. LÓPEZ GONZALEZ	APROBADO POR ( EN PROCESO ): COMITÉ ACADÉMICO DE CARRERA

PROCEDIMIENTO	REALIZÓ	SUPERVISÓ	FECHA/ HORA
<p>2.4 Cerrar los frascos.</p> <p>2.5 Registrar el contenido de cada frasco en la carta control y en la hoja de verificación de Acondicionamiento.</p> <p>2.6 Adherir una etiqueta a cada frasco.</p> <p>2.7 Acomodar los frascos dentro de la caja colectiva, la cual debe ser del tamaño exacto para todos los frascos. En caso de que sobre un pequeño espacio, colocar una hoja de unicel o cartón.</p> <p>2.8 Cerrar la caja colectiva y etiquetarla con la etiqueta del producto y la etiqueta de producto aprobado.</p> <p>2.9 Entregar el producto terminado al asesor, junto con la documentación.</p>			



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO  
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
ZARAGOZA  
LABORATORIOS FARMACÉUTICOS



ÁREA: PRODUCCIÓN	PROCEDIMIENTO MAESTRO	CÓDIGO:
ORDEN MAESTRA PARA LA PRODUCCIÓN DE SALICILATO DE METILO 12.5 mL/100mL, SOLUCIÓN DOSIFICADA EN SPRAY.	EN VIGOR:	PÁG.: 8/9
ELABORADO POR: MONTALVO OLVERA YADIA M. en C. JOSÉ LUIS TREJO MIRANDA	REVISADO POR: M. en F. IDALIA L. FLORES GÓMEZ. QFB. LILIANA MA.LÓPEZ GONZALEZ	APROBADO POR ( EN PROCESO ): COMITÉ ACADÉMICO DE CARRERA

### MÉTODO DE VALORACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO

#### Reactivos

- Nitrato férrico nonahidratado
- Cloruro de mercurio
- Ácido clorhídrico

Disolver 40 g de cloruro de mercurio en 850 mL de agua a 0°C, enfriar a temperatura ambiente y añadir 120 mL de ácido clorhídrico 1N y disolver 4 g de nitrato férrico nonahidratado y llevar a volumen a 1000 mL.

#### Procedimiento

Tomar una alícuota de 5 mL de la solución de salicilato de metilo transferir a un matraz volumétrico de 100 mL que contiene aproximadamente 50 mL de una mezcla de etanol:agua 1:1, agitar perfectamente y aforar a 100 mL, tomar una alícuota de 3 mL y transferir a un matraz volumétrico de 100 mL que contiene aproximadamente 50 mL de una mezcla de etanol:agua 1:1, agitar perfectamente y adicionar 5 ml del reactivo de trinder agitar y aforar a 100 mL, esta solución tiene una concentración aproximada de 227 µg/mL.

Leer en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 540 nm en un lapso no mayor a 10 minutos, utilizando etanol:agua 1:1 como blanco de ajuste.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO  
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
ZARAGOZA  
LABORATORIOS FARMACÉUTICOS



ÁREA: PRODUCCIÓN	PROCEDIMIENTO MAESTRO	CÓDIGO:
ORDEN MAESTRA PARA LA PRODUCCIÓN DE SALICILATO DE METILO 12.5 mL/100mL, SOLUCIÓN DOSIFICADA EN SPRAY.	EN VIGOR:	PÁG.: 9/9
ELABORADO POR: MONTALVO OLVERA YADIA M. en C. JOSÉ LUIS TREJO MIRANDA	REVISADO POR: M. en F. IDALIA L. FLORES GÓMEZ. QFB. LILIANA MA.LÓPEZ GONZALEZ	APROBADO POR ( EN PROCESO ): COMITÉ ACADÉMICO DE CARRERA

Realizar los cálculos para obtener el porcentaje de recobro utilizando el método de comparación con un estándar.

$$\text{Cantidad de muestra} = C \cdot D \cdot \frac{Am}{Aref}$$

C=concentración en microgramos por mililitro.

D=factor de dilución de la muestra.

Am = absorbancias obtenidas con la muestra.

Aref=absorbancias obtenidas con la sustancia de referencia.

Ejemplo:

Se pesan 1.183 g de estándar de salicilato de metilo con una pureza del 99.0% y una absorbancia de 0.535. Se miden exactamente 5mL de la solución de salicilato de metilo que corresponden a 0.7571 g de salicilato de metilo y se obtiene una absorbancia de 0.515 De acuerdo al marbete 5mL de la solución de salicilato de metilo corresponden a 0.7571 g.

$$C \text{ estándar} = \left( \frac{(1.183g)(0.99)}{100mL} \right) \left( \frac{2mL}{100mL} \right) \left( \frac{1000000\mu g}{1g} \right) = 234.234\mu g/mL$$

$$\text{Cant. de salicilato de metilo} = \left( 234.234 \frac{\mu g}{mL} \right) \left( \frac{100mL}{3mL} \right) (100mL) \left( \frac{0.515}{0.535} \right) \left( \frac{1g}{1000000\mu g} \right) = 0.7515g$$

$$\% \text{ Salicilato de metilo} = \frac{(0.7515g)}{0.7571g} (100) = 99.272 \%$$



# **ANEXO V VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO**



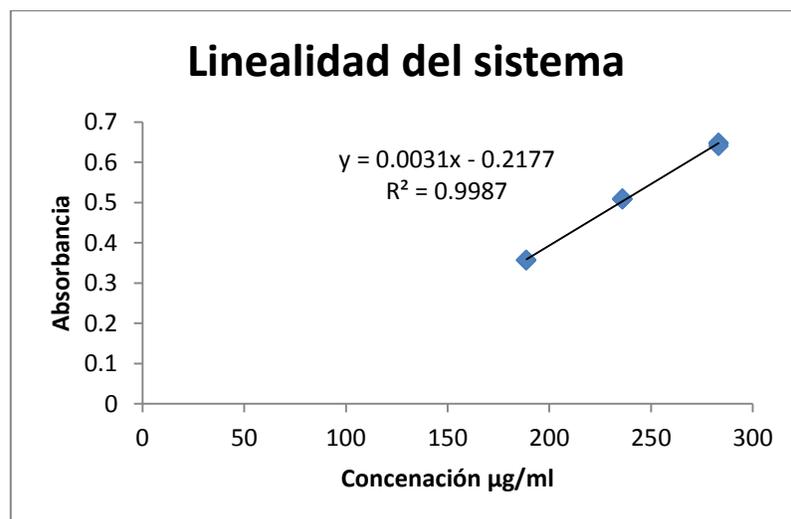
**VALIDACIÓN DE SISTEMA**

• **LINEALIDAD**

Linealidad del sistema						
Nivel	# Replicas	Concentración $\mu\text{g/ml}$	A	y est	xest	(xi-x)^2
80%	1	188.8	0.356	0.35894444	187.898758	2227.84
	2	188.8	0.357	0.35894444	188.22573	2227.84
	3	188.8	0.356	0.35894444	187.898758	2227.84
100%	1	236	0.51	0.50311111	238.252475	0
	2	236	0.508	0.50311111	237.598531	0
	3	236	0.507	0.50311111	237.271559	0
120%	1	283.2	0.648	0.64727778	283.374637	2227.84
	2	283.2	0.646	0.64727778	282.720693	2227.84
	3	283.2	0.64	0.64727778	280.75886	2227.84
					$\Sigma$	13367.04

r	0.9993482
r <sup>2</sup>	0.99869683
m	0.00305438
b	-0.217722
n	9

	x	y
x	236	y
Suma x	2124	Suma y
suma		suma de
cuadrado x	514631.04	cuadrados
Sx	40.8763991	Sy
s <sup>2</sup> x	1670.88	s <sup>2</sup> y
Suma xy	1109.436	
Error típico	0.00482141	





Evaluación de la ordenada al origen

	$H_0: B_0=0$ $H_a: B_0 \neq 0$
$t_{\text{calc.}}$	0
$t_{0.975,7}$	2.3646
	$H_0$ se acepta

Intervalo de confianza IC ( $\beta_0$ )	
-0.21772222	$\leq b \leq$ -0.21772222
CV	0.002042972

Evaluación de la pendiente

	$H_0: M_0=1$ $H_a: M_0 \neq 1$
$t_{\text{calc.}}$	- 23906.4275
$t_{0.975,7}$	2.3646
	$H_0$ se rechaza

Intervalo de confianza IC ( $\beta_1$ )	
0.00295577	$\leq m \leq$ 0.003152987

**VALIDACIÓN DE MÉTODO**

• **PRECISIÓN**

Pureza estándar	99.70%
Peso estándar	1184 mg
Absorbancia	0.535

Precisión del sistema		
%	Absorbancia	% recobro
100	0.535	99.81
100	0.536	100.00
100	0.535	99.81
100	0.536	100.00
100	0.536	100.00
100	0.535	99.81

**Criterios de aceptación y resultados obtenidos de precisión del sistema.**

Parámetro	Criterio de aceptación	Resultados
S	-	0.0005477
$\bar{y}$	-	0.5355
C.V.	$\leq 1.5\%$	0.10228246

• **ESPECIFICIDAD**

Especificidad			
Absorbancias			
Replicas	Salicilato de metilo	Placebo + salicilato de metilo	Placebo
1	0.530	0.532	0.003
2	0.531	0.530	0.002
3	0.529	0.531	0.001

La respuesta del método únicamente se debe al analito



• **EXACTITUD**

Pureza estándar	99.700%
Peso estándar	1184mg
Absorbancia	0.535

Muestras	Cantidad adicionada	Absorbancia	Cantidad recuperada	% recobro
Ex 1	1179.26	0.528	1165.00289	98.7910
Ex 2	1179.26	0.531	1171.62222	99.3523
Ex 3	1179.26	0.529	1167.20933	98.9781
Ex 4	1179.26	0.53	1169.41578	99.1652
Ex 5	1179.26	0.531	1171.62222	99.3523
Ex 6	1179.26	0.529	1167.20933	98.9781

n	6
S	0.22659443
$\bar{y}$	99.1028521
CV	0.22864572

H <sub>0</sub> : $\mu=100$	
H <sub>a</sub> : $\mu \neq 100$	
t <sub>calc</sub>	-9.698184267
t <sub>0.975, 5</sub>	2.5706
H <sub>0</sub> se rechaza	

Intervalo de confianza( $\mu$ )
98.86505419 $\leq \mu \leq$ 99.3406501

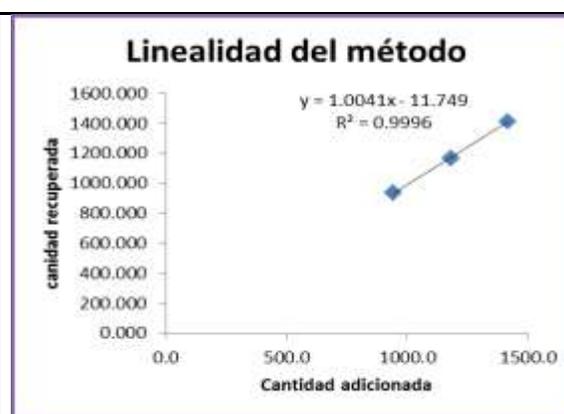
• **LINEALIDAD**

Muestras	Cantidad adicionada	Absorbancias	Cantidad recuperada	$\bar{y}$	yi- $\hat{Y}$	(xi-x) <sup>2</sup>
L1-100	1179.260	0.529	1167.209	1172.361	-5.152	0.000
L2-100	1179.260	0.528	1165.003	1172.361	-7.358	0.000
L3-100	1179.260	0.531	1171.622	1172.361	-0.739	0.000
L1-80	943.400	0.424	935.533	935.531	0.002	55628.367
L2-80	943.400	0.426	939.946	935.531	4.415	55628.367
L3-80	943.400	0.425	937.739	935.531	2.208	55628.367
L1-120	1415.110	0.640	1412.125	1409.181	2.944	55626.795
L2-120	1415.110	0.639	1409.918	1409.181	0.737	55626.795
L3-120	1415.110	0.640	1412.125	1409.181	2.944	55626.795
$\Sigma$						333765.486



r	0.999816604	x		y	
r <sup>2</sup>	0.999633241	promedio	1179.25667	promedio	1172.3577
m	1.004112844	suma x	10613.31	suma y	10551.2193
		suma cuadrados		suma cuadrados	
b	-11.749	x	12849582.1	y	12706443.3
n	9	Sx	204.256422	Sy	205.134117
Suma xy	12777733.94	S <sup>2</sup> X	41720.6858	S <sup>2</sup> y	42080.0061
Error típico	4.199757718				
Sy/x	4.199757718				

Evaluación ordenada al origen		
H <sub>0</sub> : B <sub>0</sub> =0		
H <sub>a</sub> : B <sub>0</sub> ≠0		
t <sub>calc</sub>	0.063561037	
t <sub>0.975, 7</sub>	2.3646	
H <sub>0</sub> se acepta		
Intervalo de confianza		
-19.987144	≤b≤	21.0913441



<b>Calculo de Andeva</b>
H <sub>0</sub> : y no depende linealmente de x
H <sub>a</sub> : y depende linealmente de x

CV **0.35613602**

F <sub>0.975,7</sub>	8.07
----------------------	------

Fuente de variación	gl	MC	Fcalc	
Regresión	1	466308.853	466308.853	<b>-25.1730706</b>
Error regresión	7	-129668.80	-18524.114	

Evaluación de la pendiente

H <sub>0</sub> :M <sub>0</sub> =1		Intervalo de confianza	
H <sub>a</sub> :M <sub>0</sub> ≠1			
t <sub>calc</sub>	<b>0.565768426</b>		
t <sub>0.975, 7</sub>	2.3646	0.98692342	≤m≤ 1.02130226
H <sub>0</sub> se acepta			



**PRECISIÓN**

• **REPETIBILIDAD**

Muestra	Cantidad adicionada	Absorbancias	Cantidad recuperada	% recobro
Rd1	1179.26	0.529	1784.16283	151.295120
Rd2	1179.26	0.530	1787.53554	151.581122
Rd3	1179.26	0.530	1787.53554	151.581122
Rd4	1179.26	0.528	1780.79013	151.009118
Rd5	1179.26	0.531	1790.90825	151.867124
Rd6	1179.26	0.529	1784.16283	151.295120

n	6
$\bar{Y}$	151.438121
s	0.29996155
$\bar{\sigma}$	0.27382618
$\bar{\sigma}^2$	0.07498078
CV	0.19807533

H <sub>0</sub> : $\bar{\sigma}_0=2\%$	
H <sub>a</sub> : $\bar{\sigma}_0 \neq 2\%$	
X <sub>calc</sub>	6
X <sub>0.975,5</sub>	12.8325
X <sub>0.025,5</sub>	0.8312
H0 se acepta	

Intervalo de confianza	
0.03505822	$\leq \bar{\sigma}^2 \leq$ 0.54124719
0.18723842	$\leq \bar{\sigma} \leq$ 0.73569504



• **REPRODUCIBILIDAD**

Reproducibilidad					
		Cantidad adicionada	Absorbancias	Cantidad recuperada	% Recobro
Día 1	Analista 1	1179.26	0.532	1171.638	99.353
		1179.26	0.531	1169.436	99.1669
		1179.26	0.533	1173.841	99.540
	Analista 2	1179.26	0.531	1169.436	99.166
		1179.26	0.53	1167.234	98.980
		1179.26	0.531	1169.436	99.166
Día 2	Analista 1	1179.26	0.531	1169.436	99.166
		1179.26	0.529	1165.031	98.793
		1179.26	0.530	1167.234	98.980
	Analista 2	1179.26	0.530	1167.234	98.980
		1179.26	0.531	1169.436	99.166
		1179.26	0.531	1169.436	99.166

**Criterios de aceptación y resultados obtenidos de reproducibilidad**

Parámetro	Criterio de aceptación	Resultados
S	-	0.192331
$\bar{y}$	-	99.229217
C.V.	No mayor de 2%	0.193824

suma $Y_i^2/cm$	117934.988
sumay <sub>.i.</sub> <sup>2</sup> /m	117935.081
2suma $Y_{ij}^2/m$	117935.197
3sumay <sub>ij</sub> <sup>2</sup> <sub>k</sub>	117935.384
y <sub>..</sub> <sup>2</sup> /12	117934.977

<b>Analista</b>	H <sub>0</sub> : No hay efecto del analista Ha: Si hay efecto del analista
-----------------	---

<b>Día</b>	H <sub>0</sub> No hay efecto del día Ha: Si hay efecto del día
------------	---

<b>Interacción</b>	H <sub>0</sub> : No hay efecto de la interacción analista/día Ha: No hay efecto de la interacción analista/día
--------------------	---

F <sub>0.95,1,8</sub>	5.318
-----------------------	-------



Fuente de error	gl	SC	MC	Modelo fijo	Modelo aleatorio	Modelo mixto
				Fcalc	Fcalc	Fcalc
Analista	1	0.0116258	0.01162582	0.5	0.111	0.111
Día	1	0.1046324	0.10463242	4.5	1	4.5
Analista-Día	1	0.1046324	0.10463242	4.5	4.5	4.5
Error	8	0.1860131	0.02325165			
Total		0.4069038				

• **ESTABILIDAD**

ESTANDAR 0 minutos		ESTANDAR 30 minutos		ESTANDAR 45 minutos	
Pureza estándar	99.7%	Pureza estándar	99.7%	Pureza estándar	99.7%
Peso estándar	1184mg	Peso estándar	1184mg	Peso estándar	1184mg
Absorbancia	0.535	Absorbancia	0.536	Absorbancia	0.535

Lu	0 minutos		30 minutos		45 minutos		
z	mg reales	Absorbancia	mg recuperado	Absorbancia	mg recuperado	Absorbancia	mg recuperado
#							
1	1179.26	0.528	1162.82937	0.489	1076.938567	0.45	991.0477612
2	1179.26	0.529	1165.0317	0.487	1072.53391	0.449	988.8454328
3	1179.26	0.531	1169.43636	0.486	1070.331582	0.448	986.6431045
4	1179.26	0.53	1167.23403	0.488	1074.736239	0.45	991.0477612
5	1179.26	0.531	1169.43636	0.489	1076.938567	0.451	993.2500896
6	1179.26	0.531	1169.43636	0.489	1076.938567	0.448	986.6431045

	0 minutos	30 minutos	45 minutos		
	98.61%	91.32%	84.04%	Varianzas ponderadas	
	98.79%	90.95%	83.85%	Sp1	0.037202637
	99.17%	90.76%	83.67%	Sp2	0.035652528
	98.98%	91.14%	84.04%	Intervalo de confianza	2
	99.17%	91.32%	84.23%	0 minutos	1.244340417
	99.17%	91.32%	83.67%	30 minutos	-1.401214713
	98.98%	91.14%	83.92%	45 minutos	-1.473426691
$\bar{y}$				Es confiable leer en a los 0 minutos	
$S^2$	5.5804E-06	5.5804E-06	5.11536E-06		



4°C			0 minutos		30 minutos		45 minutos
#	mg reales	Absorbancia	mg recuperado	Absorbancia	mg recuperado	Absorbancia	mg recuperado
1	1179.26	0.53	1167.23403	0.375	825.8731343	0.381	839.0871045
2	1179.26	0.531	1169.43636	0.387	852.3010746	0.391	861.1103881
3	1179.26	0.528	1162.82937	0.377	830.277791	0.381	839.0871045
4	1179.26	0.529	1165.0317	0.383	843.4917612	0.387	852.3010746
5	1179.26	0.528	1162.82937	0.388	854.503403	0.381	839.0871045
6	1179.26	0.529	1165.0317	0.382	841.2894328	0.389	856.7057313

0 minutos	30 minutos	45 minutos	Varianzas ponderadas		
98.98%	70.03%	71.15%	Sp1	0.33211	
99.17%	72.27%	73.02%	Sp2	.032940	
98.61%	70.41%	71.15%	Intervalo de confianza 2 Es confiable leer a los 0 minutos		
98.79%	71.53%	72.27%			
98.61%	72.46%	71.15%			
98.79%	71.34%	72.65%			
$\bar{Y}$	98.82%	71.34%	71.90%	0 minutos	0.99661
$S^2$	4.7666E-06	9.48667E-05	7.25451E-05	30 minutos	-15463
				45 minutos	-1.5406

Oscuridad			0 minutos		30 minutos		45 minutos
#	mg reales	Absorbancia	mg recuperado	Absorbancia	mg recuperado	Absorbancia	mg recuperado
1	1179.26	0.529	1165.0317	0.394	867.7173731	0.415	913.9662687
2	1179.26	0.530	1167.23403	0.398	876.5266866	0.418	920.5732537
3	1179.26	0.530	1167.23403	0.400	880.9313433	0.431	949.2035224
4	1179.26	0.531	1169.43636	0.393	865.5150448	0.408	898.5499701
5	1179.26	0.529	1165.0317	0.398	876.5266866	0.431	949.2035224
6	1179.26	0.530	1167.23403	0.396	872.1220299	0.412	907.3592836



0 minutos	30 minutos	45 minutos	Varianzas ponderadas
98.79%	73.58%	77.50%	Sp1 0.089131
98.98%	74.33%	78.06%	Sp2 1.110653
98.98%	74.70%	80.49%	Intervalo de confianza 2 Es confiable leer a los 0 minutos
99.17%	73.39%	76.20%	
98.79%	74.33%	80.49%	0 minutos 2.0915
98.98%	73.96%	76.94%	30 minutos -0.132845977
$\bar{Y}$	98.95%	74.05%	45 minutos -0.280505342
$S^2$	1.9764E-06	2.4763E-05	0.00033122