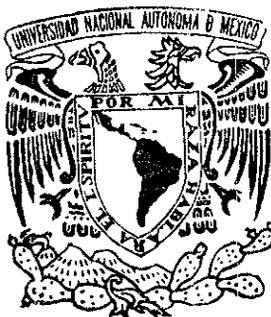


10
29



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA



EXAMINADOS PROFESIONALES
FAC. DE QUIMICA

PROPUESTA DE TRES FORMAS FARMACEUTICAS ANTIGRIPALES EN JARABE PARA DIABETICOS, UTILIZANDO EDULCORANTES NO CALORICOS DE RECIENTE APARICION EN EL MERCADO

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO EN
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

P R E S E N T A

GUTIERREZ GUTIERREZ SANDRA



MEXICO, D. F.

1998

3287

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUIMICA**

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Prof. Ibarnea Avila Jose Luis.

VOCAL: Prof. Guzman Martínez Gabriel Rene.

**SECRETARIO: Prof. Peguero Zambrano Juan
Manuel.**

**1er SUPLENTE: Prof. Robles García José
Benjamín.**

2do. Suplente: Prof. Aguilar Contreras Liliana.

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

**Facultad de Química, UNAM, Laboratorio de Tecnología
Farmacéutica, Edificio " A " planta baja.**



Peguero Zambrano Juan Manuel.
Asesor del tema



De los Ríos Campanella Rene Julio.
Supervisor Técnico.



Gutiérrez Gutiérrez Sandra
Sustentante.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

ESTA TESIS ESTÁ DEDICADA:

A DIOS:

Por darme la fuerza para seguir adelante a pesar de que he tenido momentos en la vida donde he enfrentado crisis y desafíos.

A MIS PADRES:

Por su cariño, su amor, su comprensión, porque ustedes fueron mi impulso mi inspiración y mi ejemplo para llegar a esta meta.

Reciban ahora parte de su cosecha que han sembrado en mí.

A TÍ MAMÁ :

Te dedico esta tesis porque después de ser mi madre eres mi mejor amiga, porque en los momentos de dudas, reflexión y estrés fuiste la que me impulsó en todo momento a seguir adelante, gracias por tu confianza, tu comprensión, por tu apoyo incondicional, por darme la oportunidad de ser yo misma y permitirme desarrollar cómo individuo. Te quiero mucho mamá.

A TÍ PAPA:

Te dedico esta tesis por ser mi padre, porque gracias a tu cariño, apoyo, consejos, paciencia y esfuerzo me impulsaron y motivaron a seguir adelante, porque siempre estuviste ahí cuando más te necesitaba. Gracias por llevarme por el camino integro Te quiero mucho papá

A MI HERMANA ADRIANA M. GUTIÉRREZ:

Por su cariño, comprensión, por su apoyo, porque siempre está conmigo en mis éxitos y fracasos y porque cuento con ella incondicionalmente. Te quiero mucho hermana.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

ESTA TESIS ESTÁ DEDICADA:

A esta gran universidad la máxima casa de estudios UNAM facultad de química, de la cuál estoy muy orgullosa de pertenecer y de la cuál he recibido tanto.

*Llegué a ti más pequeña más fragil
buscando bajo tu techo respuestas a mis
dudas a mi formación y enseñanza.*

*Tú me formaste profesionalmente, me
fortalesiste y me ayudaste a crecer cómo
individuo.*

A mis amigas (o), por eso porque son mis amigas y porque de una u otra forma hemos compartido sueños y momentos alegres así cómo momentos difíciles.

Gabriela Jasso Hernandez, Angeles Serrano Maguey, Patricia Bugarini, Adriana Campos, Olivia Jaramillo Ruiz, Berenice Castañeda Ulloa, Eugenia Pizaña Vale, Guadalupe Fuentes Escamilla, Karla Luna medina, Zillali, Nalleli, Gina, Teresa, Sindy, Dulce.

* Disculpenme si me faltó alguien no fué con mala intención.

A todos mis profesores de esta facultad que me formaron profesionalmente, gracias por enriquecerme con sus enseñanzas experiencia y ejemplo.

A mi asesor y amigo M.C. Juan Manuel Peguero Zambrano, por su confianza, paciencia, su apoyo y gran profesionalismo.

Gracias por fortalecerme con su ejemplo, experiencia y consejos.

A mi asesor técnico René Julio de los Ríos Campanella, por su apoyo, su paciencia, su confianza y por su valiosa cooperación en la realización de este trabajo.

Al laboratorio de Tecnología Farmacéutica.

Gracias por su apoyo y todas las facilidades proporcionadas para la realización de este trabajo.

A todos aquellos que dudaron y no creen en mí les agradezco, porque me permitieron crecer y darme la oportunidad de demostrarles que no hay desafío que no pueda superar, porque a pesar de ellos soy la promesa cumplida.

" Afectuosamente para su superación personal" .

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA**

RETO Y DESAFÍO

*HAZ DE CORTAR LOS HILOS QUE
MANIPULAN Y DAN MOVIMIENTOS A
LA MARIONETA EN LA QUE TE HA
CONVERTIDO, PARA QUE DE
MUÑECO DE TRAPO TE
TRANSFORMES EN LO QUE
REALMENTE ERES, UN SER
INDIVIDUAL DISPUESTO A RETAR A
SU GRANDEZA.*

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

INDICE

	PAGINAS
1.-OBJETIVOS	
2.- INTRODUCCIÓN	1
3.-ANTECEDENTES	
3.1.-DIABETES MELLITUS	
EPIDEMIOLOGÍA	4
FACTORES DE RIESGO EN LA OCURRENCIA DE LA DIABETES MELLITUS	7
CONCEPTO	12
CLASIFICACION	13
3.2.-FACTORES QUE INTERVIENEN EN LA DETECCCIÓN DEL SABOR	16
SABOR	17
CORRELACIÓN ENTRE ESTRUCTURA QUÍMICA Y SABOR	10
METODOLOGÍA PARA MEJORAR LOS SABORES	19
TEORÍAS DEL SABOR DULCE	22
EDULCORANTES	22
DEFINICIÓN DE: EDULCORANTES	30
SUSTITUTOS DEL AZUCAR	30
PERCEPCION SENSORIAL	30
METODOS DE ANÁLISIS SENSORIAL	31
CALIDAD DEL SABOR DULCE	47
EFECTO HEDÓNICO	48
CLASIFICACIÓN DE LOS EDULCORANTES	48
SUCRALOSA	52
INTRODUCCIÓN	53
CARACTERÍSTICAS FISICOQUÍMICAS	54
CARACTERÍSTICAS SENSORIALES	58
CARACTERÍSTICAS TEMPORALES	60
CARACTERÍSTICAS DE SABOR	61
SÍNTESIS	64
INTERACCIONES QUÍMICAS	66
ESTABILIDAD	67
APLICACIONES	69
SEGURIDAD	71
CARIOGENICIDAD	73
ESTADO REGULATORIO	74
ACESULFAME-K	75
INTRODUCCION	76
CARACTERÍSTICAS FISICOQUÍMICAS	79
CARACTERÍSTICAS SENSORIALES	81
SÍNTESIS	84
TOXICOLOGÍA	85
METABOLISMO Y CARACTERÍSTICAS FISIOLÓGICAS	87
ESTABILIDAD Y REACCIONES EN ALIMENTOS	88
APLICACIONES	91
ESTADO REGULATORIO	93
ASPARTAME	96
INTRODUCCIÓN	97
CARACTERÍSTICAS FISICOQUÍMICAS	98
TOXICOLOGÍA	99
METABOLISMO	102
ESTABILIDAD	103
APLICACIONES	111
ESTADO REGULATORIO	113
3.3.- JARABES	
DEFINICIÓN	114
INTRODUCCIÓN	115

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

MÉTODOS DE PREPARACION	120
MODIFICACION DE LA SOLUBILIDAD	122
COSOLVENCIA	122
CONSTANTE DIELECTRICA	123
SOLUBILIZACIÓN	124
COMPLEJACIÓN	124
HIDROTROPÍA	125
3.4 PRINCIPIOS ACTIVOS EMPLEADOS EN LA ELABORACIÓN DE LAS PROPUESTAS DE JARABES Y SUS CORRESPONDIENTES	
PROPIEDADES FARMACÉUTICAS	
ACETAMINOFÉN	126
PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS	127
FARMACOLOGÍA	128
FARMACOCINÉTICA Y METABOLISMO	128
NICOTINAMIDA	129
PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS	129
FARMACOLOGÍA	130
FARMACOCINÉTICA Y METABOLISMO	130
BROMHIDRATO DE DEXTROMETORFAN	132
PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS	132
FARMACOLOGÍA	133
FARMACOCINÉTICA Y METABOLISMO	133
4.-DESARROLLO EXPERIMENTAL	134
PROCEDIMIENTOS ESTANDAR DE OPERACIÓN PEO'S	143
4 1.- CERTIFICADOS DE CONTROL DE CALIDAD	
5.0.-RESULTADOS	180
6.0.- ANALISIS DE RESULTADOS Y CONCLUSIONES	200
CERTIFICADOS ANALÍTICOS DE MATERIAS PRIMAS Y HOJAS DE SEGURIDAD	204
7.0.- BIBLIOGRAFÍA	205

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUÍMICA**

OBJETIVOS

- Desarrollar una formulación en jarabe para diabéticos, sin azúcar, con buenas propiedades organolépticas, empleando edulcorantes no calóricos que han sido desarrollados recientemente, los cuáles poseen las características deseables de seguridad, estabilidad, físicas, químicas etc.

- Desarrollar una formulación en jarabe dirigido a pacientes diabéticos, y además de aprovechar las ventajas de esta forma farmacéutica, ampliar las opciones de consumo de formas farmacéuticas para estos pacientes, los cuáles están restringidos a consumir formas farmacéuticas sólidas como cápsulas y tabletas.

-Coadyuvar al desarrollo de formas farmacéuticas líquidas que sean agradables a la población, empleando el análisis sensorial en las formulaciones tentativas.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

INTRODUCCION

La diabetes es una enfermedad muy importante desde el punto de vista individual, familiar y comunitario, individualmente requiere del paciente cambios en sus hábitos personales, le produce diversos grados de incapacidad y las molestias propias de la dieta y el tratamiento (1). Esta es sólo una de las razones para que muchos especialistas en problemas de nutrición y consumidores opinen que el azúcar no es un alimento satisfactorio ya que es comparablemente desfavorable con muchos otros alimentos con valor nutricional. por lo tanto, hay un deseo creciente en las grandes ciudades de utilizar otros endulzantes en lugar de la sacarosa , ya que los consumidores están exhortados al control de la ingesta de esta energía para evitar la obesidad y en adición de evitar el consumo de grasa, la principal razón para edulcorantes alternativos de alimentos hoy aparece porque la gente desea reducir la ingesta de energía. Por lo tanto desordenes en el metabolismo de carbohidratos y caries dental son también problemas que conducen al uso de sustitutos del azúcar y caries dental son también problemas que conducen al uso de sustitutos del azúcar ya que la caries es una silenciosa enfermedad de las más comunes. De acuerdo a lo anterior recientemente han aparecido en el mercado sustancias edulcorantes no calóricas, las cuáles básicamente no son carbohidratos y por lo tanto tienen diferentes propiedades físicas y químicas, además de que son intensamente dulces comparadas con los edulcorantes carbohidratos, tales ventajas de estas sustancias han sido aprovechadas para la aparición en el mercado de

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE QUÍMICA

productos "light", bajos en calorías los cuáles han beneficiado a los consumidores que se preocupan por su salud, nutrición y dieta así cómo a los pacientes diabéticos (10).

Sin embargo las ventajas de estos edulcorantes pueden extenderse para el desarrollo de medicamentos orales líquidos los cuáles tienen varias ventajas sobre otras formas farmacéuticas. Las soluciones son mezclas homogéneas, la medicación es uniformemente distribuida en toda la preparación. la dosis puede ser fácilmente variada en la preparación. Algunas drogas son irritantes para la mucosa gástrica cuando es dada en una tableta concentrada ó en forma de una cápsula, ésta irritación puede ser reducida cuando la droga es dada en solución, por el factor de dilución. Así mismo, una rápida acción de la droga ocurre porque la droga es absorbida rápidamente cuando es administrada en solución, otra ventaja de las soluciones es que éstas pueden ser fácilmente endulzadas colorearlas y proporcionarles buen sabor, ésta es particularmente una ventaja para la administración a niños ó pacientes quienes no pueden realmente deglutir tabletas ó cápsulas. Las drogas destinadas para uso externo pueden ser fácilmente y uniformemente aplicadas en forma de solución. también hay ciertas drogas las cuáles son mejor preparadas en solución por sus naturales características físicas (35) (36).

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUÍMICA**

ANTECEDENTES

DIABETES MELLITUS

- **EPIDEMIOLOGÍA**
- **FACTORES DE RIESGO EN LA OCURRENCIA DE LA DIABETES MELLITUS.**
- **CONCEPTO**
- **CLASIFICACIÓN**

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

EPIDEMIOLOGÍA

Para hablar de la epidemiología de la diabetes mellitus es conveniente conocer qué significa y en qué medida puede apoyar la epidemiología en el estudio de una enfermedad en particular. Se puede definir a la epidemiología como la ciencia que estudia la ocurrencia y distribución de las enfermedades. Como tal, permite conocer la magnitud de un padecimiento a la vez que identificar y establecer mecanismos que permitan modificar la historia natural de aquél. Para establecer la magnitud de una enfermedad se cuenta con las tres medidas de ocurrencia principales: la tasa de incidencia, la tasa de incidencia acumulada y la prevalencia. Las dos primeras medidas evalúan la incidencia de un padecimiento, es decir, la transición de un individuo ó de una población de un estado de salud a un estado de enfermedad. La tasa de incidencia mide la velocidad con la que se transita y, al igual que toda velocidad, tiene como dimensión el tiempo. La incidencia acumulada mide el riesgo de cambiar de estado de salud a enfermo. Desde el punto de vista algebraico es una proporción y como tal no tiene dimensión, por lo que siempre hay que señalar el periodo en el que se obtiene. Por último, la prevalencia es una medida instantánea que evalúa la proporción de individuos enfermos en una población. Por definición, incluye tanto a los casos viejos (prevalentes) como a los casos nuevos (incidentes), y como proporción es adimensional, por lo que siempre es necesario especificar el momento y lugar en que se determina.(1).

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE QUÍMICA

La diabetes mellitus ó diabetes sacarina, es un síndrome multiforme. Puede aparecer a edades tempranas ó avanzadas de la vida, ser resultado de un proceso autoinmunitario asociado a predisposición genética y desencadenado por factores ambientales hasta ahora desconocidos ó bien puede obedecer a una disminución en la sensibilidad a la acción de la insulina. La resistencia a la insulina es frecuente en el sujeto obeso y puede determinar la presencia de diabetes cuando la reserva secretoria pancreática resulta insuficiente. La diabetes puede también ser secundaria a pancreatitis ó neoplasia pancreática, desnutrición por déficit calórico proteico importante, enfermedad pancreática fibrocalculosa, diversos *síndromes genéticos ó trastornos endócrinos en los que aumentan las concentraciones de hormonas con acción opuesta a la propia de la insulina, denominadas hormonas contrareguladoras.* (2).

La diabetes mellitus, las enfermedades del corazón, los tumores malignos, los accidentes y la enfermedad cerebrovascular son, entre otras, las causas del mayor número de muertes en México y sustituyeron, de entre las primeras causas de muerte, a las enfermedades infecciosas. Asimismo, la morbimortalidad en los grupos de edad avanzada es mayor que en los grupos más jóvenes, lo cuál refleja los cambios en los patrones de salud y enfermedad de la transición epidemiológica por la que atraviesa México. (3).

El tipo más común es la diabetes tipo II ó diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID). Su prevalencia aumenta con edad, sobrepeso, dislipidemias y antecedentes familiares de diabetes. En México, la prevalencia en adultos de todas las edades es de 8 a 10%, pero uno de cada cuatro individuos mayores de 50 años tiene diabetes, con cierta

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE QUÍMICA

predominancia del sexo femenino. Preocupa también la elevada prevalencia de diabetes (5%) en individuos relativamente jóvenes (35 a 45 años). Estas cifras son aún mayores en la población mexicana que emigró a Estados Unidos, donde la prevalencia de diabetes prácticamente se ha duplicado, lo cuál quizá se relaciona con los cambios de hábitos de vida, en particular los alimentarios y de ejercicio, que favorecen un incremento en la masa corporal. (2).

En 1992, la tasa de mortalidad por diabetes fué de 2.5/ 100 000 defunciones, en 1970 la tasa fué de 15.2, en 1980 llegó a 20.9 y en 1990 alcanzó una tasa de 31.17, lo que situó a la diabetes cómo la cuarta causa de mortalidad general en nuestro país.

Dentro de las principales causas de morbilidad, la diabetes se colocó en 1990 en el decimosegundo lugar, con una tasa de 155/ 100 000 habitantes. Otro dato importante lo da la encuesta Nacional de enfermedades Crónicas realizada por la Secretaría de salud en 1993 en individuos mayores de 20 años, la cuál señala una prevalencia de 6.7% para este padecimiento (3). Pese a que la DMNID es un problema común, un gran porcentaje de las personas que la padecen (alrededor del 30 al 40%) no han sido diagnosticadas, y para detectarlas se requieren estudios de escrutinio. Una vez que se diagnostica la diabetes, estos sujetos suelen admitir que efectivamente durante un periodo largo pero difícil de precisar sentían la boca más seca, requerían orinar con mayor frecuencia, en algún momento su visión fué algo borrosa y, en el caso de las mujeres, cursaban con infecciones vaginales recurrentes, si bien desconocían que estos síntomas se relacionaran con diabetes y simplemente se habían acostumbrado a ellos.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

La diabetes tipo 1 ó diabetes mellitus insulino dependiente (DMID) es mucho menos común y en nuestro país constituye alrededor del 1% de todos los casos de diabetes. Suele diagnosticarse en la infancia ó adolescencia, por lo que tiene un fuerte impacto en la dinámica familiar y más tarde en la capacidad productiva del individuo. En éstos casos el diagnóstico no puede pasar inadvertido; los signos y síntomas aparecen bruscamente y la afección es fatal si no se administra tratamiento oportuno con insulina. (2).

FACTORES DE RIESGO EN LA OCURRENCIA DE LA DIABETES MELLITUS

Los factores de riesgo son la probabilidad que tiene un individuo ó una población de enfermarse si se expone a dicho factor . Los factores de riesgo no sólo se relacionan con la etiología de la enfermedad, sino también se refieren a aquellos factores que modifican su presentación, ó factores pronósticos. Como ejemplo podemos mencionar la población méxicoestadunidense en Estados Unidos, que tiene mayor riesgo de enfermarse de diabetes y que, una vez que desarrollan la enfermedad, la probabilidad de presentar complicaciones crónicas ó de fallecer es también mayor. Por supuesto, existen factores de riesgo no modificables (cómo la edad ó el sexo) y modificables (cómo la obesidad), cuyo conocimiento permite aplicar medidas preventivas en la práctica clínica, así cómo en programas de salud poblacional.(4) y (5)

EDAD Y SEXO

La mayoría de los estudios muestran que la incidencia de la diabetes mellitus aumenta con la edad. La mayor incidencia de la diabetes mellitus dependiente de insulina (DMID) ocurre en los niños de 10 á 14 años de edad, mientras la diabetes mellitus no

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

dependiente de insulina (DMNID) incrementa su incidencia progresivamente con la edad.

La diabetes gestacional también aumenta conforme aumenta la edad materna.

En cuanto al sexo no se han establecido patrones claros de comportamiento, en algunos estudios predomina en el sexo masculino, mientras en otros ocurre en el femenino. En términos generales se dice que la enfermedad es un poco más frecuente en mujeres que en hombres, lo cuál es cierto también en México. Esta diferencia también se observa en la *variedad dependiente de insulina*. (4) y (5).

RAZA

Existen grupos étnicos con mayor incidencia de diabetes, en cuanto a la DMID la incidencia es un poco mayor en los blancos, mientras la ocurrencia de DMNID es mayor en la población negra ó de ascendencia hispana, así mismo, la enfermedad es 3.1 veces más frecuente en los hispanos que en la población blanca estadounidense. En cuanto a la diabetes gestacional no parece haber diferenciación en cuanto a raza. (4) y (5).

CONCENTRACIÓN SERICA DE GLUCOSA

Los niveles altos de glucemia son predictores del desarrollo de DMNID, cerca de 11% de los sujetos con intolerancia a la glucosa se convertirán en diabéticos en cinco años, y 21% a los 10 años.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

OBESIDAD

La obesidad es tal vez uno de los factores de riesgo más significativos para el desarrollo de la DMNID, aunque no se relaciona con la DMID. Cerca de dos terceras partes de los diabéticos son obesos al momento del diagnóstico.

Es probable que la distribución de la grasa corporal con tendencia a ser central, sea un factor de riesgo más importante que la obesidad en general, y tal vez el mayor. A su vez, la duración de la obesidad puede ser también una variable de importancia en la asociación con la diabetes. por su parte, las mujeres obesas en todos los grupos de edad tienen un riesgo dos veces mayor de desarrollar diabetes gestacional que las mujeres normales. A pesar de lo anterior, si bien se sabe que la reducción del peso corporal mejora clínicamente la enfermedad, no se ha demostrado que reduzca la probabilidad de desarrollarla. (4) y (5).

LÍPIDOS PLASMATICOS

La hiperlipemia se asocia tanto con la diabetes cómo con la obesidad, pero se encontraron asociaciones de la DMNID con el colesterol sérico elevado, las lipoproteínas de muy baja densidad y las concentraciones de triglicéridos, más allá de la obesidad. (4) y (5).

TENSIÓN ARTERIAL

En algunos estudios realizados en Estados Unidos e Israel se encontró asociación de hipertensión arterial con ocurrencia de diabetes, independientemente de otras variables cómo edad, índice de masa corporal y educación, esta asociación parece ser más franca en las personas obesas (4) y (5).

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

ENFERMEDAD VASCULAR PERIFÉRICA

La enfermedad vascular periférica es una complicación de la diabetes mellitus. A pesar de ello, dos estudios encontraron una asociación con la incidencia de esta enfermedad. Es probable que esta relación no sea directa, sino a través de factores que compartan ambas entidades y que aún no se identifican. (4) y (5).

AGENTES QUÍMICOS Y OTROS FÁRMACOS

Varios fármacos se relacionaron con la presencia de diabetes, aunque el mecanismo no está bien establecido. En 1979 el Diabetes Data Group publicó una amplia lista de medicamentos asociados con diabetes e intolerancia a carbohidratos. (4) y (5).

OTROS FACTORES DE RIESGO METABÓLICO

Se ha observado un riesgo mayor de desarrollar diabetes en personas con hiperuricemia, hemoglobina elevada ó disminución de la capacidad vital pulmonar. (4) y (5).

FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON EL ESTILO DE VIDA

Los estudios de migración demuestran que aquellas personas que cambian su estilo de vida de oriental a occidental tienden a desarrollar diabetes con mayor frecuencia. Asimismo, sociedades con estilo de vida "modernos" tienden a tener mayor incidencia de la enfermedad. No obstante, en estudios realizados con población mexicana radicada en Estados Unidos se observa que conforme adoptan las costumbres de ese país tienen una menor ocurrencia de obesidad y diabetes, en relación con aquellos que no cambian sus costumbres. (4) y (5).

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

ACTIVIDAD FISICA

Se ha observado que el ejercicio disminuye la resistencia periférica a la insulina, al modificar el metabolismo de la glucosa y la insulina en el corto plazo, pero la evidencia de que la falta de ejercicio incrementa el riesgo de desarrollar DMNID es aún inconsistente. No existe asociación entre ejercicio y DMID. Si bien la hipótesis de que la inactividad física incrementa el riesgo de desarrollar DMNID es plausible, y de hecho podría explicar las diferencias en la ocurrencia entre el medio urbano y el medio rural ó el incremento en la incidencia en el siglo XX, la dificultad para medir la actividad física, sobre todo en el transcurso de la vida, obstaculiza el probar esta hipótesis en los estudios epidemiológicos. (4) y (5).

DIETA

Desde el siglo VI de nuestra era se postula la participación de la dieta en la ocurrencia de esta enfermedad, sin embargo, el papel de la misma sigue sin demostrarse. Al igual que con la actividad física, resulta plausible considerar esta variable con la ocurrencia de la enfermedad, tanto en relación con la cantidad de calorías consumidas, cómo en relación con la calidad de los alimentos que se consumen. Las dificultades para medir con validez y en forma repetitiva la dieta de los individuos, y sobre todo la dieta en el transcurso de la vida, obstaculiza también el probar esta hipótesis etiológica. (4) y (5).

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

RESISTENCIA A LA INSULINA E HIPERINSULINEMIA

Basados en estudios clínicos iniciales, los estudios epidemiológicos contribuyeron a postular cómo factor de riesgo a la resistencia a la insulina y a la hiperinsulinemia secundaria. Varios grupos poblacionales de alto riesgo para el desarrollo de la DMNID muestran niveles altos de insulina sérica y, por inferencia, hiperinsulinemia, se encontró que los niveles de insulina sérica se correlacionan mucho con la posibilidad de desarrollar más tarde DMNID. (4) y (5).

DIABETES MELLITUS

Aspectos históricos y concepto.

La primera descripción de la enfermedad se encontró el papiro de Ebers, en Egipto, 1500 a.C. ARETEO Y CELSO, médicos de los primeros años de nuestra era, le dieron el nombre de diabetes (del latín sifón), definiéndola cómo: "Enfermedad en que la carne de los miembros se disuelve y se va por la orina" y le indicó el nombre de *mellitus* (del latín, y éste del griego, de miel). En 1869, LANGERHANS descubrió en el páncreas los islotes que más tarde recibirían su nombre. MERING y MINKOWSKY reprodujeron el cuadro clínico de la enfermedad al extirpar el páncreas a perros normales . En 1921, BANTING y BEST demostraron las propiedades hipoglucemiantes de extractos pancreáticos administrados a perros con pancreatomecía total, y aislaron la insulina iniciándose una nueva era en la terapéutica e investigación de esta enfermedad.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE QUÍMICA

Hasta el decenio de 1950 se consideró que la *Diabetes Mellitus* era un padecimiento ocasionado por una deficiencia en la producción de insulina. Los métodos de laboratorio diseñados para medir la actividad biológica de la hormona en el plasma demostraron que un alto porcentaje de diabéticos tenía, no sólo valores normales de actividad sino que en algunos casos eran mayores que en los sujetos normales. A partir de 1960, BERSON y YALLOW introdujeron la técnica inmunológica de cuantificación plasmática de la hormona, con lo que se confirmó que efectivamente el paciente diabético tiene insulina circulante. (6).

CLASIFICACIÓN DE LA DIABETES MELLITUS

Cómo consecuencia de la multiplicidad y variabilidad de las formas clínicas, durante muchos años se utilizaron calificativos muy diversos para la diabetes cómo: Diabetes infantil, Diabetes del adulto, Diabetes maligna, Diabetes estable, no estable, Prediabetes, Diabetes química, Clínica, etc.. esto ocasionaba cierto grado de confusión en el grupo médico, por lo que en 1979, los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos, patrocinaron a un grupo de expertos para establecer una nueva clasificación de la diabetes y de otros tipos de intolerancia a la glucosa, así cómo sus criterios diagnósticos, que aparece a continuación.(7).

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUÍMICA**

CLASIFICACIÓN DE LA DIABETES MELLITUS Y DE OTRAS CATEGORÍAS DE INTOLERANCIA A LA GLUCOSA.

CLASIFICACIÓN CLÍNICA	CARACTERÍSTICAS
Diabetes mellitus tipo 1 (insulino dependiente DMID)	Paciente de cualquier edad, delgado, con aparición brusca de signos y síntomas e insulinopenia antes de los 40 años. Estos pacientes a menudo tienen altas cifras de glucosa en orina y prueba positiva a la cetosis, son dependientes de la insulina para prevenir cetoacidosis y para conservar la vida.
Diabetes Mellitus Tipo II (No insulino dependiente DMNID)	Paciente de más de 40 años al diagnosticarse, obeso, con pocos de los síntomas clásicos, sin tendencia a la cetoacidosis excepto durante periodos de stress, aunque no dependen de insulina exógena para sobrevivir, pueden requerirla en caso de hiperglucemia por stress ó hiperglucemia que persista a pesar de otra terapia.
Otros tipos de Diabetes Mellitus Secundarios A :	Enfermedad Pancreática: Pancreatectomía, hemocromatosis, fibrosis quística, pancreatitis crónica.
ENDOCRINOPATIAS	Acromegalia, Feocromocitoma, Síndrome de Cushing, Aldosteronismo, Glucagonoma.
DROGAS Y AGENTES QUÍMICOS	Drogas antihipertensivas, diuréticos del tipo de las Tiazidas, Glucocorticoides, preparaciones que contienen estrógenos, agentes psicoactivadores, catecolaminas.
ASOCIADOS A : ANOMALIAS EN LOS RECEPTORES DE LA INSULINA	Acanthosis Nigricans.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUÍMICA**

SÍNDROMES GENETICOS	Hiperlipidemias, Distrofia Muscular, Corea de Huntington.
CONDICIONES VARIAS	Malnutrición.
ALTERACIONES EN LA TOLERANCIA A LA GLUCOSA, OBESO O NO OBESO (IGT).	Pacientes con niveles de glucosa por encima de lo normal en los que no se establece diagnostico de Diabetes Mellitus.
OTROS TIPOS DE ALTERACIÓN EN LA TOLERANCIA A LA GLUCOSA.	Asociados a los padecimientos de la Diabetes tipo II.
DIABETES GESTACIONAL (GDM)	Pacientes con Diabetes ó intolerancia a la glucosa que se manifiesta durante el embarazo.

CLASIFICACIÓN SEGÚN RIESGO ESTADÍSTICO.

ANORMALIDAD PREVIA DE INTOLERANCIA A LA GLUCOSA (PrevAGT)	Personas con tolerancia normal a la glucosa y antecedente transitorio de hiperglucemia.
INTOLERANCIA POTENCIAL A LA GLUCOSA (PotAGT).	Persona aparentemente sana con alto riesgo para desarrollar diabetes ó intolerancia a la glucosa..

U.S American Diabetes association, The Phisician's guide to type II Diabetes, 1984.

FACTORES QUE INTERVIENEN EN LA DETECCIÓN DEL SABOR

SABOR

- **CORRELACIÓN ENTRE ESTRUCTURA QUÍMICA Y SABOR.**
- **METODOLOGÍA PARA MEJORAR LOS SABORES**
- **TEORÍAS DEL SABOR DULCE**

EDULCORANTES

- **DEFINICIÓN DE : EDULCORANTES**
- **SUSTITUTOS DEL AZÚCAR**
- **PERCEPCIÓN SENSORIAL**
- **MÉTODOS DE ANÁLISIS SENSORIAL**
- **INTENSIDAD DEL SABOR DULCE**
- **CALIDAD DEL SABOR DULCE**
- **EFECTO HEDONICO**
- **CLASIFICACIÓN DE LOS EDULCORANTES**
- **SUCRALOSA**
- **ACESULFAME-K**
- **ASPARTAME**

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

SABOR

La palabra sabor significa una sensación mixta de gustación, tacto, olfacción, visión y audición, en que todos estos elementos sensoriales se combinan para producir una cantidad infinita de gradaciones en la percepción de la sustancia. Los cuatro sabores primarios - dulce, amargo, agrio, y salino- obedecerían en parte a una acción fisicoquímica y en parte a una acción psicológica. Las papilas gustativas, que en su mayor parte están en la lengua, contienen terminaciones nerviosas muy sensibles que, en presencia de humedad, reaccionan con los sabores que hay en la boca y, como consecuencia de la actividad fisicoquímica emiten impulsos eléctricos que se conducen por los nervios craneales, séptimo, noveno y décimo a áreas encefálicas dedicadas a la percepción de la gustación. Algunas papilas gustativas cumplen funciones especializadas y están distribuidas en regiones de la lengua que sólo responden a un tipo de sabor, pero el encéfalo suele percibir el sabor como una sensación compuesta y, en consecuencia, no discierne con facilidad los componentes de ningún sabor.(8).

Como mencionamos anteriormente, el sabor depende de los iones que se producen en la boca, pero los psicólogos han demostrado que la visión (color) y el sonido también ejercen una influencia franca cuando ciertos reflejos se han condicionado por la fuerza de la costumbre y la asociación de las percepciones sensoriales. El efecto del color también reviste la misma importancia, además el color y el sabor tienen que coincidir. Cuando se

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE QUÍMICA

tiene un resfrío los alimentos son mucho menos apetecibles porque se han comprometido la olfacción, la volatilidad de una sustancia es un factor importante en el cuál influyen el calor y la humedad de la boca porque cuanto más volátil es un compuesto, más intenso es su olor. El sentido de la olfacción detecta cantidades minúsculas de materiales y suele ser mucho más sensible para reconocer la presencia de sustancias químicas volátiles, pero la lengua detecta cantidades infinitesimales de algunos vapores si se le extruye de la boca para que los gases se puedan disolver en la saliva. De este modo se detectan trazas de dióxido de azufre en el aire porque se disuelven en la saliva y produce un sabor ácido. (8).

Los sabores descritos como calientes son los que ejercen un ligero efecto contrairritante en la mucosa de la boca, los astringentes que producen aspereza en la boca contienen taninos y ácidos que originan este efecto al reaccionar con el revestimiento de la boca. Otros factores fisiológicos y físicos que también pueden influir sobre el sabor son la aspereza ó arenosidad por pequeñas partículas, como en el caso de la resina de intercambio iónico. Los preparados antidiarreicos saben a tiza. El mentol imparte un sabor fresco porque afecta a los receptores del frío. El manitol, también produce una sensación de frescura al disolverse porque el calor negativo de su solución produce una caída de la temperatura. por este motivo muchas veces se emplea manitol como excipiente para comprimidos masticables.

Toda sustancia tiene su umbral de sabor bien definido que varía un poco según el individuo y las condiciones ambientales por ejemplo hay que tener en cuenta la influencia de la temperatura y la sensibilidad de cada persona (8) Y (9).

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

CORRELACIÓN ENTRE ESTRUCTURA QUÍMICA Y EL SABOR

Los compuestos que se emplean como saporíferos en los vehículos poseen una estructura química muy diversa, pues abarcan ésteres simples (salicilato de metilo), alcoholes (glicerina) y aldehído (vainilla) hasta hidratos de carbono (miel) y los complejos aceites volátiles (esencia de anís). En la actualidad se producen saporíferos sintéticos de casi cualquier sabor que se desee. A menudo estos productos sintéticos poseen el delicado sabor y aroma de los productos naturales y también las características deseables de estabilidad, reproducibilidad y costo comparativamente bajo.

Existe una íntima relación entre la estructura química y el sabor. La solubilidad, el grado de ionización y el tipo de iones que se producen en la saliva influyen de manera decisiva sobre la sensación que el cerebro interpreta.

El sabor ácido se debe a los hidrogeniones y es proporcional a la concentración de éstos y a la liposolubilidad del compuesto. Es característico de los ácidos, taninos, alumbre, fenoles y lactonas. La salinidad obedece a la presencia simultánea de aniones y cationes, como KBr , NH_4Cl y salicilato de sodio. Las sales de alto peso molecular pueden tener sabor amargo. El sabor dulce se debe a los compuestos polihidroxilados, polihalogenados alifáticos y aminoácidos alfa. Los grupos amino y amida, en particular en el efecto positivo se equilibra por la proximidad de un grupo negativo, pueden producir sabor dulce. La dulzura aumenta con la cantidad de grupos hidroxilo, tal vez por la mayor solubilidad. Las imidas como la sacarina y los sulfamatos como los ciclamatos, son intensamente dulces.

FALTA PAGINA

No. 20

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

zarzaparrilla compuesto, jarabe de ácido cítrico, jarabe de regaliz, elixir aromático, jarabe de naranja y jarabe de guinda silvestre.

3.- SABOR ACRE O ACIDO . El jarabe de frambuesa y de otras frutas es muy eficiente para enmascarar el sabor de las sustancias ácidas. El jarabe de acacia y otros vehículos mucilaginosos son mejores para disimular el sabor acre de sustancias como la pimienta roja porque tienden a formar una cubierta protectora coloidal sobre las papilas gustativas de la lengua.

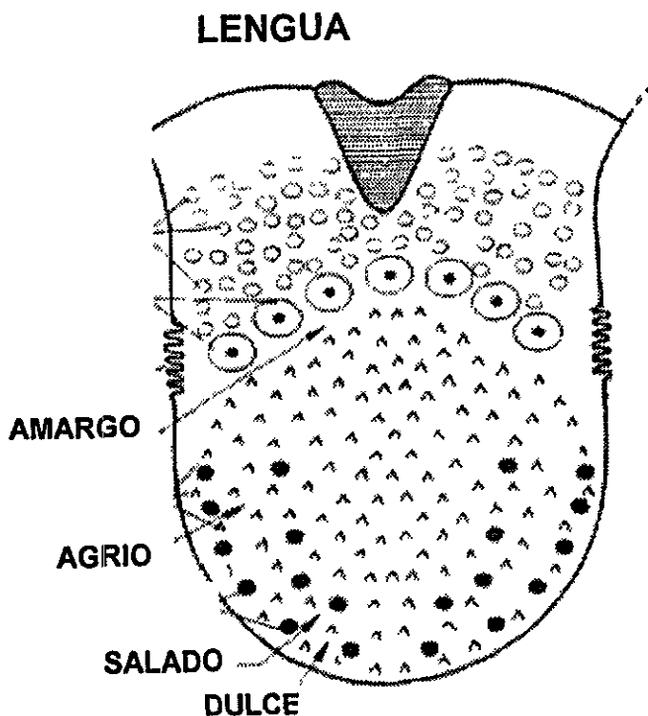
4.-SABOR OLEOSO. Al aceite de ricino se lo puede tornar aceptable emulsificándolo con un volumen igual de jarabe aromático de ruibarbo ó con jarabe de zarzaparrilla compuesto. El aceite de hígado de bacalao se disimula bien agregando esencia de gaulteria ó de menta. También son útiles el limón, naranja y anís ó combinaciones de ellos. Es mejor mezclar la mayor parte del saborizante con el aceite antes de emulsificarlo y después se puede agregar la pequeña cantidad remanente una vez formada la emulsión primaria.

TEORÍAS DEL SABOR DULCE

Las células sensoriales del sabor dulce, en número de medio millar, se encuentran agrupadas de 30 ó 60 en los *botones gustativos* agrupados así mismo, de pocas unidades a varios centenares en las *papilas de la lengua* (Fig.No.1)

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE QUÍMICA

Cientos de sustancias son dulces y pueden ser químicamente identificadas como azúcares, muchas otras sustancias no relacionadas ó de diversa geometría molecular tienen el sabor dulce incluyendo algunos compuestos orgánicos alifáticos y aromáticos, glicoles, aminoácidos y ciertas sales orgánicas.



PAPILAS GUSTATIVAS DE LA LENGUA DONDE SE PERCIBEN LOS PRINCIPALES SABORES.

FIGURA No.1

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE QUÍMICA

El inmenso arreglo de los edulcorantes hace difícil definir claramente ó generalizar el mecanismo de la respuesta dulce. Hasta ahora no hay modelo que prediga completamente la dulzura. Si bien, se ha hecho un desarrollo para entender los aspectos químicos y fisiológicos de el proceso del sabor, la respuesta dulce incluye una estimulación química de una población heterogénea de cargas eléctricas de células del sabor, pero esta respuesta varía entre especies, individuos y células. (10) Y (11).

Todos los azúcares poseen la característica de tener un sabor dulce y su poder edulcorante es diferente en cada caso. La intensidad de la dulzura de los azúcares puede variar debido a muchas causas, cómo la temperatura, la concentración y la presencia de otros compuestos. Cuando los azúcares se disuelven en agua existen reacciones de mutarotación que producen una mezcla de tautómeros con diferente dulzura, lo cuál se puede observar en las soluciones de fructosa recién preparadas que son más dulces que las que se dejan en reposo y alcanzan su equilibrio tautomérico. Debido a que todas las determinaciones de dulzura son subjetivas - provenientes de un cuadro de jueces- los resultados de todo análisis organoléptico están sujetos a errores propios de los individuos, lo que puede ser un factor que influya en las discrepancias de los valores del poder edulcorante de los diferentes azúcares. La propiedad de los azúcares de producir una sensación de dulzura está directamente relacionada con la presencia de grupos hidroxilo en sus moléculas, y es una característica común en estos compuestos. Algunas sustancias similares, cómo las parafinas que no contienen hidroxilos, carecen de las propiedades

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

organolépticas de los azúcares. La dulzura de otras sustancias no siempre está relacionada con la presencia de hidroxilos y, sin embargo son más dulces que la sacarosa, por ejemplo, en los cloro azúcares, tal cómo la sucralosa (Fig.No.2) los átomos de cloro posiblemente incrementan la lipofilidad y aumentan el acceso a los receptores dulces. Los cloro-sustituyentes en las posiciones 4,1' y 6' inducen la dulzura, dos ó más cloro-sustituyentes sobre el azúcar tienen efecto sinergista.

SUCRALOSA

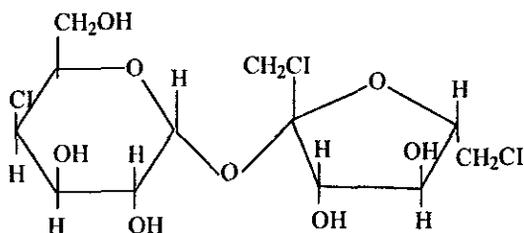


Figura No.2

No sólo se requiere de hidroxilos para que los azúcares sean dulces, sino que también influye

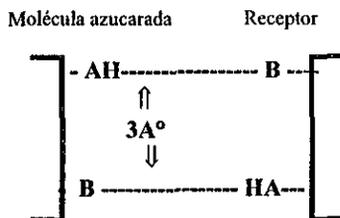
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

la estereoquímica de dichos hidroxilos, cómo en el caso de la β -D-glucosa que es dulce mientras que su epímero, la β -D-manosa, es amarga. (10)(11) Y (12).

Existen muchas teorías que explican el fenómeno de la dulzura de los azúcares, pero la más aceptada se remonta en 1969 en la que SHALLENBERGER Y ACREE (1971) consideran que esta sensación se produce cómo un fenómeno que ocurre debido a la facilidad que tienen los hidroxilos de formar puentes de hidrógeno entre la molécula estimulante y el sitio receptor sensor de la boca. En esta teoría se considera que la molécula dulce contiene dos átomos electronegativos, A y B, uno de los cuáles está unido a un hidrógeno en forma de AH, y donde el receptor tiene una estructura similar, de tal forma que la interacción se efectúa en forma inversa, en donde AH es el donador del protón y B el aceptor. (10).Y (11). (Fig No. 3.).

FIG. 3.- Fijación de una molécula azucarada sobre un receptor:



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUÍMICA**

No es necesario que la molécula tenga un carbono anomérico libre para producir dulzura ya que la sacarosa, al ser un azúcar no reductor es dulce. De acuerdo con esta teoría, se requiere una distancia de 2.6Å de separación entre AH y B, ya que de otra manera pueden formarse puentes de hidrógeno intramoleculares, como es el caso de la galactosa y de la manosa. (Fig.No.4). reduciéndose la posibilidad de interacción con el sitio receptor de la boca. (10) Y (11).

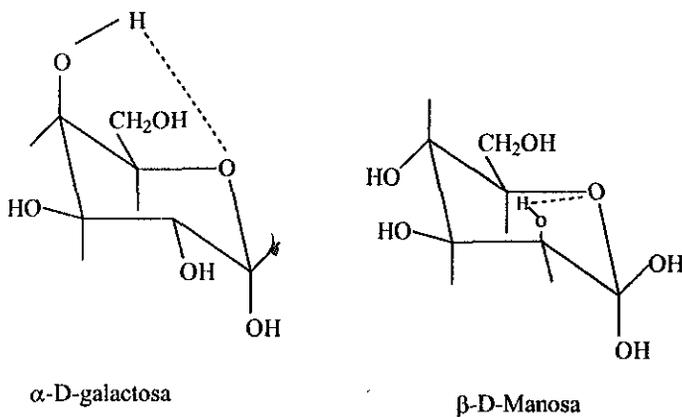


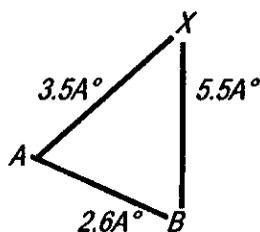
Fig.No.4

Otro factor que influye en el poder edulcorante de las moléculas es el grado de hidrofobicidad que tengan, lo que se debe a que la membrana receptora tiene carácter de lípido, por lo que una cierta hidrofobia en el agente estimulante aumenta la interacción. Este

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE QUÍMICA

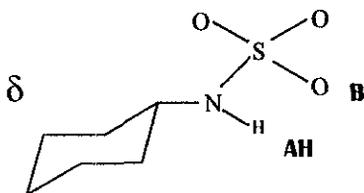
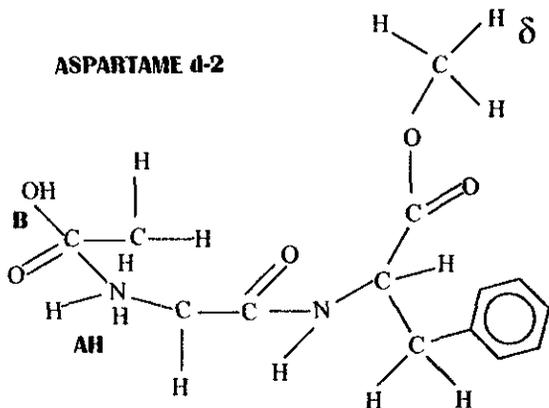
hecho se consideró para modificar la teoría anterior al incluir un tercer factor llamado hidrófobo γ ó X que se supone existe cómo parte de la molécula estimulante, localizado a $3.5 A^\circ$ de AH y a $5.5 A^\circ$ de B. Esta distribución forma un triángulo entre AH y B y X, que es el verdadero responsable del sabor dulce de las moléculas. Para la formación de este triángulo se requiere de una bien definida estructura conformacional del azúcar y, por lo tanto, los enantiómeros D y L deben tener un diferente poder edulcorante. (Fig.No 5).

Fig. 5.- "Triángulo de Kier"

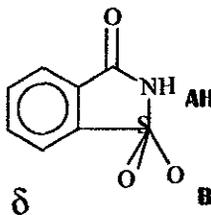


Así, de esta manera algunos edulcorantes artificiales, cómo la sacarina, son de 240 a 350 veces más dulces que la sacarosa, lo cuál se relaciona con la hidrofobia de su molécula y la rigidez que tiene su estructura AH-B. Además, la sacarina no sufre reacciones de tautomerismo al disolverse en agua, por lo que no cambia la intensidad de su dulzura (10)(11) y (12). (FIG. No.6.).

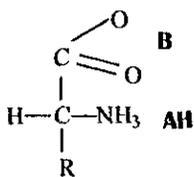
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUÍMICA



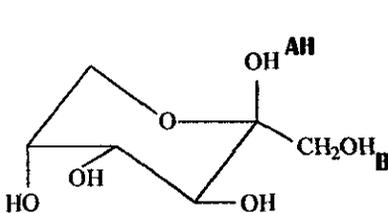
ÁCIDO CICLÁMICO



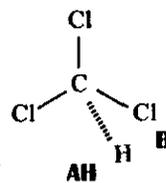
SACARINA



AMINOÁCIDO



B D FRUCTOPIRANOSA



CLOROFORMO

Fig.No.6 GRUPOS AH, B, δ ó γ DE DISTINTOS COMPUESTOS

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

EDULCORANTES

DEFINICION :

SUSTITUTOS DEL AZÚCAR.- Con el nombre de sustitutos del azúcar se consideran a las sustancias que con sabor dulce se emplean para reemplazar al azúcar (sacarosa ó glucosa) en aquellos alimentos dietéticos empleados por diabéticos.

EDULCORANTES.- Con el nombre de educorantes se designan compuestos naturales ó sintéticos que tienen sabor dulce, pero que carecen ó es insignificante su poder energético, por lo que carecen de valor nutritivo (<< non nutritive sweeteners >>).

PERCEPCIÓN SENSORIAL.- Los ensayos para la determinación del poder edulcorante por análisis sensorial se habían puesto a punto antes de las primeras investigaciones sobre el sabor dulce. Pero, sin embargo, los métodos empíricos son todavía indispensables para la evaluación cuantitativa (intensidad) y cualitativa (persistencia, sabor residual etc.). (12) .

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

LAS PRUEBAS SENSORIALES

La evaluación sensorial se ocupa de la medición y cuantificación de las características de un producto, ingrediente ó modelo, las cuáles son percibidas por los sentidos humanos. Entre dichas características se pueden mencionar, por su importancia:

Apariencia: color, tamaño, forma, conformación, uniformidad.

Olor: Los miles de compuestos volátiles que contribuyen al aroma.

Gusto: dulce, amargo, salado y ácido (posiblemente también metálico, astringente y otros).

Textura: Las propiedades físicas cómo dureza, viscosidad, granulosidad.

Sonido: Aunque de poca aplicación en alimentos, se correlaciona con la textura, por ejemplo, crujido, tronido, efervescencia.

El análisis sensorial de los alimentos se lleva a cabo de acuerdo con diferentes pruebas, según sea la finalidad para la que se efectúe. Existen 3 tipos principales de pruebas: las pruebas *afectivas*, las *discriminativas* y las *descriptivas*.

PRUEBAS AFECTIVAS

Las pruebas afectivas son aquellas en las cuáles el juez expresa su reacción subjetiva ante el producto, indicando si le gusta ó le disgusta, si lo acepta ó lo rechaza, ó si lo prefiere a otro. Estas pruebas son las que presentan mayor variabilidad en los resultados, y éstos son

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

más difíciles de interpretar, ya que se trata de apreciaciones completamente personales . Es necesario en primer lugar, determinar si uno desea evaluar simplemente preferencia ó grado de satisfacción (gusto ó disgusto), ó si también uno quiere saber cuál es la aceptación que tiene el producto entre los consumidores, ya que en este último caso los cuestionarios deberán contener no sólo preguntas acerca de la apreciación sensorial del alimento, sino también otras destinadas a conocer *si la persona desearía ó no adquirir el producto*.

Para las pruebas afectivas es necesario contar con un mínimo de 30 jueces *no entrenados*, y éstos deben ser consumidores habituales - ó potenciales- y *compradores* del tipo de alimento en cuestión.

Las pruebas afectivas pueden clasificarse en tres tipos: *pruebas de preferencia, pruebas de grado de satisfacción y pruebas de aceptación*.

PRUEBA DE PREFERENCIA

Aquí simplemente se desea conocer si los jueces prefieren una cierta muestra sobre otra. Esta prueba es similar a una *prueba discriminativa de comparación apareada simple*, pero con la diferencia de que en una prueba de preferencia no se busca determinar si los jueces pueden distinguir entre dos muestras -donde no importan sus gustos personales- sino que se quiere evaluar si realmente prefieren determinada muestra.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE QUÍMICA

La prueba es muy sencilla y consiste nada más en pedirle al juez que diga cuál de las dos muestras prefiere. Es importante incluir en el cuestionario una sección para comentarios para que así uno pueda darse cuenta de porqué los jueces prefieren una muestra en particular. Es recomendable incluir instrucciones para que los jueces prueben las muestras en un determinado orden, ya que algunos alimentos dejan impresiones en la lengua ó al olfato y esto puede interferir con la apreciación de la segunda muestra que sea probada. Por ello, es mejor que la mitad del grupo de jueces prueben primero la muestra bajo estudio y después la muestra contra la cuál se compara, y que la otra mitad del grupo las pruebe en el orden inverso. La información que puede obtenerse con esta prueba es muy limitada, pero tiene la ventaja de que se lleva a cabo muy rápidamente. Cuando se necesita conocer más acerca de la impresión que un producto causa en los jueces, es más recomendable utilizar otro tipo de prueba afectiva.

PRUEBAS DE MEDICION DEL GRADO DE SATISFACCIÓN

Cuando se deben de evaluar más de dos muestras a la vez, ó cuando se desea obtener mayor información acerca de un producto, puede recurrirse a las pruebas de medición del *grado de satisfacción*. Estas son intentos para manejar más objetivamente datos tan subjetivos cómo son las respuestas de los jueces acerca de cuanto les gusta ó les disgusta un alimento.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

Para llevar a cabo estas pruebas se utilizan las *escalas hedónicas*. La palabra "hedónico" proviene del griego "ἕδον", que significa placer. Por lo tanto, las escalas hedónicas son instrumentos de medición de las sensaciones placenteras ó desagradables producidas por un alimento a quienes lo prueban.

Las escalas hedónicas pueden ser verbales ó gráficas, y la elección del tipo de escala depende de la edad de los jueces y del número de muestras a evaluar.

a).- **ESCALAS HEDONICAS VERBALES:** Estas escalas son las que presentan a los jueces una descripción verbal de la sensación que les produce la muestra. Deben contener siempre un número non (impar) de puntos, y se debe incluir siempre el punto central "*ni me gusta, ni me disgusta*". A este punto se le asigna generalmente la calificación de cero. A los puntos de la escala por encima de este valor se les otorgan valores numéricos positivos, indicando que las muestras son agradables; en cambio a los puntos por debajo del valor de indiferencia se les asignan valores negativos, correspondiendo a calificaciones de disgusto. Esta forma de asignar el valor numérico tiene la ventaja de que facilita mucho los cálculos, y es posible reconocer al primer vistazo si una muestra es agradable ó desagradable.

En los casos en que se requiera evaluar más muestras, puede recurrirse a *escalas hedónicas gráficas*, ó puede modificarse el diseño experimental de manera que no haya que evaluar tantas muestras al mismo tiempo, ya que no es conveniente probar muchas muestras porque el *hastío* puede hacer que a los jueces deje de gustarles el producto, entonces, empiecen a asignar calificaciones menores de lo que la muestra debería recibir.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE QUÍMICA

b).- **ESCALAS HEDONICAS GRAFICAS** Cuando hay dificultad para describir los puntos de una escala hedónica debido al tamaño de ésta, ó cuando los jueces tienen limitaciones para comprender las diferencias entre los términos mencionados en la escala (por ejemplo, en los casos en que se emplean a niños cómo jueces), pueden utilizarse *escalas gráficas*.

Las desventajas de estas escalas es que, en ocasiones no son tomadas en serio por los jueces, ya que les parece un tanto infantiles. Por ello es preferible trabajar con ellas cuando se hacen pruebas sensoriales con jueces niños. En el caso de jueces adultos es posible usarlas siempre y cuando los jueces las hayan aceptado sin tomarlas cómo juego.

Al utilizar las escalas hedónicas, ya sea gráficas ó verbales, se logra objetivizar las respuestas de los jueces acerca de las sensaciones provocadas por un producto alimenticio. los valores numéricos obtenidos pueden ser tratados cómo cualquiera otra dimensión física, y por lo tanto pueden ser graficados, promediados, y sometidos a análisis estadísticos.

PRUEBA DE ACEPTACIÓN

El que un alimento le guste a alguien no quiere decir que esa persona vaya a querer comprarlo. El deseo de una persona para adquirir un producto es lo que se llama *aceptación*, y no sólo depende de la impresión agradable ó desagradable que el juez reciba al probar un alimento sino también de aspectos culturales, socioeconómicos, de hábitos etc. Sin embargo, el término *prueba de aceptación* es utilizado incorrectamente con mucha frecuencia para referirse a las pruebas de preferencia ó a las de grado de satisfacción. Las

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

tres pruebas son afectivas, pero la prueba de aceptación puede abarcar a una de las otras dos.(13) y (14).

PRUEBAS DISCRIMINATIVAS

Las pruebas discriminativas son aquellas en las que no se requiere conocer la sensación subjetiva que produce un alimento a una persona, sino que se desea establecer si hay diferencia ó no entre dos ó más muestras y, en algunos casos, la magnitud ó importancia de esa diferencia (Larmond, 1977).

Estas pruebas son muy usadas en control de calidad para evaluar si las muestras de un lote están siendo producidas con una calidad uniforme, si son comparables a estándares, etc. Así mismo, por medio de ellas se puede determinar el efecto de modificaciones en las condiciones del proceso sobre la calidad sensorial del producto, las alteraciones introducidas por la sustitución de un ingrediente por otro (especialmente saborizantes y otros aditivos).

Para las pruebas discriminativas pueden usarse *jueces semientrenados* cuando las pruebas son sencillas, tales como la de comparación apareada simple, la dúo-trío ó la triangular, sin embargo, para algunas comparaciones más complejas, como las comparaciones apareadas de Scheffé ó las comparaciones múltiples, es preferible que los

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

jueces sean entrenados, ya que hay que considerar diferencias en cuanto a algún atributo en particular y evaluar la magnitud de la diferencia.

Las pruebas discriminativas más comúnmente empleadas son las siguientes:

- Prueba de comparación apareada simple
- Prueba triangular
- Prueba dúo-Trío
- Prueba de comparaciones apareadas de Sheffé
- Prueba de comparaciones múltiples
- Prueba de ordenamiento.

Cabe señalar que existen otras pruebas, tales cómo las *comparaciones apareadas múltiples ó la calificación proporcional*.

PRUEBA DE COMPARACIÓN APAREADA SIMPLE

En esta prueba se presentan solamente dos muestras al juez y se le pide que las compare en cuanto a alguna característica sensorial (por ej. el dulzor, la dureza, el grado de crujido, el olor, etc.) e indique cuál de las dos tiene mayor intensidad de dicha propiedad.

La prueba de comparación apareada simple tiene la ventaja de que es muy sencilla, el juez no requiere de muchas instrucciones y no tiene que probar muchas muestras, así que no hay riesgo de que se fatigue ó hastíe. Sin embargo, otras pruebas, tales cómo la triangular, son más convenientes desde el punto de vista estadístico, ya que en la prueba de comparación apareada simple la probabilidad de acertar por casualidad es muy alta (50%).

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

No obstante, es muy utilizada por las ventajas mencionadas anteriormente, y además porque la interpretación de los resultados es sumamente sencilla.

Es importante que se halla comprobado que los jueces son capaces de detectar las diferencias del atributo considerado en las muestras, y éstas deben ser presentadas de manera tal que se eviten los efectos indeseables mencionados. Es recomendable dar a los jueces las parejas de muestras colocadas en forma aleatoria, ó bien, pedirles a la mitad del grupo que prueben las dos muestras en un cierto orden, y que la otra mitad del grupo las prueben en el orden inverso, ya que podría existir un *efecto del orden de presentación*, y llevando la prueba de ésta manera dicho efecto puede ser calculado y eliminado ó compensado.

PRUEBA TRIANGULAR

En esta prueba se le presentan tres muestras al juez, de las cuáles dos son iguales, y se le pide que identifique la muestra que es diferente.

La eficiencia de esta prueba es mayor que la de la anterior ya que la probabilidad de que el juez acierte por casualidad es de sólo 33.3%, mientras que, en las comparaciones apareadas simples hay un 50% de probabilidad.

PRUEBA DUO-TRIO

En esta prueba se le presentan tres muestras al juez, de las cuáles una está marcada cómo "R" -Muestra de referencia- y las otras dos están codificadas. Se le dice al juez que

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

una de las otras dos muestras es idéntica a **R** y la otra es diferente, y se le pide que identifique cuál es la muestra diferente.

La aplicación de esta prueba es similar a la de la triangular, pero su eficiencia es menor ya que hay 50% de probabilidad de acierto por casualidad, cómo en el caso de la prueba de comparación apareada simple. Sin embargo, en ésta última se especifica que hay que tomar en cuenta un cierto atributo para establecer la diferencia, mientras que en la prueba dúo-trío no es necesario especificarlo, sino sólo decir qué muestra es diferente. Generalmente la prueba dúo-trío se utiliza para reducir el número de muestras a probar, por ejemplo cuando el sabor de las muestras es muy fuerte ó picante ó cuando el alimento tiene una textura desagradable ó repugnante.

PRUEBA DE COMPARACIONES APAREADAS DE SHEFFÉ

En esta prueba se comparan varias muestras en parejas, y se analiza la magnitud de las diferencias existentes entre ellas.

PRUEBA DE COMPARACIONES MÚLTIPLES

Cuando se tiene que analizar un número grande de muestras, en vez de llevar a cabo muchas comparaciones apareadas ó pruebas triangulares, es posible efectuar la comparación simultánea de varias muestras, refiriéndolas a un *estándar, patrón, ó muestra de referencia*. Este método se llama prueba de comparaciones múltiples y resulta muy útil para evaluar el efecto de variaciones en una formulación, la sustitución de un ingrediente- que cómo se ha visto, puede analizarse también mediante la prueba triangular, cuando hay que

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

evaluar pocos tratamientos- Así cómo la influencia del material de empaque, las condiciones del proceso etc.

PRUEBA DE ORDENAMIENTO

Esta prueba es muy sencilla. En ella se le dan a los jueces tres ó más muestras que difieren en alguna propiedad, y se les pide que las pongan en *orden creciente ó decreciente* de dicha propiedad. No importa realmente si se escoge orden creciente ó decreciente. No es conveniente decirles "*ponga las muestras en orden creciente*" (ó decreciente, ya que esto puede confundir a los jueces, es mejor decir, por ejemplo, si se tratara de dulzor, "*colóquelas u ordénelas de la muestra menos dulce a la más dulce*".(13) y (14).

PRUEBAS DESCRIPTIVAS

En las pruebas descriptivas se trata de definir las propiedades del alimento y medirlas de la manera más objetiva posible. Aquí ni son importantes las preferencias ó aversiones de los jueces, y no es tan importante saber si las diferencias entre las muestras son detectadas, sino cuál es la magnitud ó intensidad de los atributos del alimento.

Las pruebas descriptivas por lo tanto proporcionan mucha más información acerca de el producto que las otras pruebas, sin embargo, son más difíciles de realizar, el entrenamiento de los jueces debe ser más intenso y monitorizado, y la interpretación de los resultados es ligeramente más laboriosa que en los otros tipos de pruebas.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

EXISTEN LOS SIGUIENTES TIPOS DE PRUEBAS DESCRIPTIVAS:

- Calificación con escalas no estructuradas
- Calificación con escalas de intervalo
- Calificación con escalas estándar
- Calificación proporcional (estimación de magnitud)
- Medición de atributos sensoriales con relación al tiempo.
- Determinación de perfiles sensoriales
- Relaciones Psicofísicas.

CALIFICACIÓN CON ESCALAS NO ESTRUCTURADAS

Una *escala no estructurada* es aquella en la cuál solamente se cuenta con puntos extremos - ó sea mínimo y máximo- y el juez debe de expresar su apreciación de la intensidad de un atributo de un alimento marcando sobre una línea comprendida entre ambos extremos. El juez debe marcar con una cruz ó una pequeña raya vertical el punto dónde él considera que corresponde a la calificación que él otorga al producto, ya sea cerca del mínimo, cerca del centro, ó cerca del máximo, según sea la intensidad del atributo. Este método tiene la ventaja de que no hay necesidad de describir las características de los valores intermedios del atributo, sino solamente establecer el mínimo y el máximo. Sin embargo, se tiene la desventaja de que la asignación de la calificación dada por el juez queda completamente a criterio suyo, lo cuál confiere un cierto grado de subjetividad a las calificaciones. No obstante éste método es muy utilizado dada su sencillez, y si los jueces han recibido un entrenamiento adecuado, es posible confiar en sus apreciaciones.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

CALIFICACIÓN POR MEDIO DE ESCALAS DE INTERVALO

Una escala en la cuál no se tienen sólo los puntos extremos, sino que contiene además uno ó más puntos intermedios, es lo que se conoce cómo *escala de intervalo*. Con éste tipo de escala se resuelve en parte el problema de la subjetividad de los jueces al asignar el atributo considerado en el alimento.

Las escalas de intervalo suelen constar de 3,4,5, ó más puntos. Es necesario proporcionar ó explicar al juez una descripción detallada de cada uno de los puntos -extremos e intermedios- de la escala.

Cómo ya se dijo, la principal ventaja de éste tipo de escala es que los puntos intermedios están anclados y no dejados completamente al criterio de los jueces. Su principal desventaja es la dificultad para lograr dar una descripción adecuada de los puntos intermedios. Puede considerarse cómo desventaja de las escalas de intervalo el que son relativas sea que no dan valores absolutos sino sólo grados asignados con un cierto criterio, por lo tanto, no existe una relación bien definida entre los valores numéricos asignados. Por ejemplo, en una escala de dureza de 9 puntos, no puede decirse que un alimento con 6 puntos de dureza tenga el doble de dureza que uno con 3 puntos.

CALIFICACIÓN POR MEDIO DE ESCALAS ESTÁNDAR

Una forma de facilitar el uso de las escalas de intervalo es el uso de *escalas estándar*. Estas son escalas de intervalo cuyos puntos, en vez de contener descripciones -

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE QUÍMICA

tales como "*ligeramente duro ó dulce*".etc.- constan de alimentos que representan el grado de intensidad del atributo que está siendo medido. Las escalas estándar han sido ampliamente utilizadas en el caso de medición de textura, aunque también las hay para sabor y olor.

La principal ventaja que tienen las escalas estándar es que se reduce muy significativamente la necesidad de entrenar a los jueces, ya que éstos no necesitan considerar la descripción de cada grado de la escala, sino solamente comparar la muestra con los estándares ó representantes y asignar ó representantes y asignar cómo calificación el número del estándar correspondiente. Entre las limitaciones del uso de éstas escalas está el que se requiere bastante tiempo para preparar las muestras, se debe incurrir en el gasto de alimentos (los estándares), y que las escalas no siempre son iguales en todos los países.

Para utilizar las estándar, generalmente se colocan los alimentos que componen dicha escala en una bandeja giratoria, alineados hacia la orilla del plato, y en el centro de éste se ponen las muestras a calificar. El juez debe probar la muestra - ya sea apretándola entre los dedos, ó mordiéndola ó masticándola, según lo requiera el atributo que vaya a medir- y después prueba similarmente aquellos estándares que él considere son los más parecidos a la muestra, y finalmente, asigna la calificación a la muestra de acuerdo a los estándares probados.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

CALIFICACIÓN PROPORCIONAL (ESTIMACIÓN DE MAGNITUD)

Cómo ya se mencionó, una limitación de las escalas anteriores es que no existe una relación definida entre los diversos puntos que componen la escala, por lo que es muy frecuente que las correlaciones obtenidas entre medidas instrumentales y sensoriales sean pobres cuando se usan esas escalas. Con el fin de solucionar éste problema, se desarrolló el método de *calificación proporcional*. En éste método, las muestras se califican en relación a un estándar- ó muestra de referencia- al cuál se le asigna un valor arbitrario. En este caso, la relación entre los diversos puntos es proporcional a la magnitud de la diferencia en la propiedad medida, por lo que el atributo es considerado más objetivamente y, por lo general, se obtendrán mejores correlaciones con medidas físicas ó químicas. A diferencia de las escalas de intervalo que se asemejan a las escalas de temperatura por carecer de cero real y de relación entre sus puntos, en el método de estimación de calificación proporcional- también conocido cómo *estimación de magnitud*- los valores son análogos a medidas de propiedades físicas, cómo el peso, la longitud, la fuerza, etc. donde existe un cero verdadero.

Generalmente, para llevar a cabo éste tipo de medición se presenta el estándar a los jueces, el cuál es una muestra con un valor conocido del atributo que se evalúa, ó una muestra con características lo más constantes que sea posible.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

MEDICION DE ATRIBUTOS SENSORIALES CON RELACIÓN AL TIEMPO

La percepción de un cierto número de propiedades sensoriales depende en cierto grado del tiempo. Existen algunos atributos que requieren de un cierto tiempo después de probar el alimento para que se manifiesten, lo cuál puede llamarse *percepción retardada*. Otros atributos presentan el fenómeno de *persistencia* que significa que aunque la muestra ya haya sido consumida, la sensación del atributo en cuestión aún sigue siendo percibida. Esto último es especialmente importante en el caso del sabor, dónde el *regusto* puede hacer que los consumidores rechacen un determinado producto aunque el sabor de éste sea agradable. En el caso de alimentos que contienen edulcorantes artificiales, la medición de este regusto es especialmente importante, ya que casi todas esas sustancias dejan una cierta sensación de sabor amargo metálico, por lo que es necesario estudiar la relación *tiempo-intensidad* del dulzor para minimizar las sensaciones desagradables.

Los primeros intentos de mediciones de éste tipo procuraban presentar a los jueces gráficas en las que el juez pudiera evaluar la intensidad de un cierto atributo a diferentes tiempos, ya sea mediante escalas estáticas. Después se consideró más conveniente recurrir al uso de instrumentos ó aparatos que permitiesen efectuar la medición sin distraer a los jueces, en forma más sencilla y con menor variabilidad.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

Recientemente se han desarrollado sistemas de computación que sirven para aplicar este tipo de métodos en forma fácil, evitando así que los investigadores consuman demasiado tiempo en la preparación de las pruebas y la interpretación de los resultados.

DETERMINACIÓN DE PERFILES SENSORIALES

Los análisis de perfiles sensoriales consisten en una descripción minuciosa de todas las características ó notas que conforman el sabor ó la textura, seguida de una medición decada una de ellas, y los resultados se representan en forma gráfica para obtener una idea cualitativa y cuantitativa del espectro ó configuración del atributo sensorial bajo estudio. La principal utilidad de los perfiles sensoriales es para el desarrollo de productos.

RELACIONES PSICOFISICAS

Una relación psicofísica es una ecuación- u otro tipo de mecanismo de relación, tal cómo un nomograma, etc.- que establece una interdependencia entre evaluaciones sensoriales y mediciones físicas para un alimento. (13) y (14).

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

INTENSIDAD DEL SABOR DULCE: *ESTIMACIÓN DEL PODER EDULCORANTE.*

Para cuantificar el poder edulcorante relativo (con referencia a la sacarosa, cuyo poder edulcorante se fija en 100 ó en 1) se ha usado la noción del umbral de percepción: concentración mínima de percepción del sabor dulce.

Ejemplos: Si el umbral de percepción para la sacarosa es de 0.3% y de 0.002% para el aspartame, se deduce que este último es 150 veces más dulce que la sacarosa. De hecho el poder edulcorante varía en función del edulcorante (tipo y concentración) y del medio (temperatura, pH, viscosidad, etc.). Otros métodos más sofisticados han sido inventados, cómo la ecuación en que han sido puestos el PE (Poder edulcorante) de los azúcares simples ó en mezcla (HERRMANN, 1972) y las mezclas óptimas en función de su costo simuladas por ordenador (MOSKOWITZ y WEHRLY, 1972). (12) .

CALIDAD DEL SABOR DULCE.- La calidad del sabor dulce difiere considerablemente de un edulcorante a otro, incluso en la familia de los glúcidos (MOSKOWITZ, 1974). La mayor parte de los edulcorantes de alto PE poseen sabores residuales que se superponen al sabor dulce y que son, algunas veces indefinibles hasta el punto de no poderlos clasificar entre los otros 3 sabores fundamentales (salado, ácido y amargo). No es siempre evidente conocer si estos sabores residuales son inherentes al edulcorante ó si son debidos a impurezas del mismo. Pero son lo suficientemente marcados para llegar al punto de que sus efectos sean rechazados por el consumidor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

EFFECTO HEDONICO (PANGBORN, 1974).- Corresponde a la noción global del placer logrado en la degustación, integrada especialmente, por el sabor dulce, propiamente dicho, y otras sensaciones cómo: una cierta "viscosidad " ó cuerpo, una cierta duración de la sensación etc. La sacarosa sirve de referencia porque no presenta sabor residual, por ello se le adopta, siguiendo la costumbre, cómo el sabor dulce standard.

Todos los edulcorante no se consideran igualmente agradables, en particular, algunos con un PE alto son mal aceptados por falta de "cuerpo", de aquí procede el uso frecuente de mezclas: azúcares (ó azúcares-alcoholes) con edulcorantes de alto PE. (12) .

CLASIFICACIÓN DE LOS EDULCORANTES.

La clasificación de la siguiente tabla está dada por la U:S: Code of Federal Regulations (Capítulo 21, sección 170.6). Así de esta manera los edulcorantes no calóricos son sustancias que tienen menos del 2 % de el valor calórico en una unidad equivalente de la capacidad endulzante.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUÍMICA**

Algunos comunes edulcorantes calóricos y no calóricos.

EDULCORANTES CALÓRICOS	EDULCORANTES NO CALÓRICOS
GLUCOSA	<i>COMUNMENTE USADOS:</i>
FRUCTOSA	SACARINA
AZÚCAR INVERTIDO	CICLAMATOS
SACAROSA	ASPARTAME
	ACESULFAME K
POLIOLES	OTROS
JARABES DE GLUCOSA HIDROGENADOS	TAUMATIN
LACTITOL	STEVIOSIDO
MALTITOL	DIHIDROCALCONA
MANITOL	MONELIN
SORBITOL	MIRACULIN
XILITOL	DULCINA
	SUCRALOSA

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

ALGUNOS AUTORES REALIZAN UNA CLASIFICACION DE LOS EDULCORANTES DE LA SIGUIENTE MANERA:

Los edulcorantes se pueden, esquemáticamente dividir en tres grupos:

LOS AZUCARES: Sacarosa, jarabe de glucosa, azúcar invertido, iso-glucosa, dextrosa, etc. bases de la confitería tradicional. (15) Y (16) .

LOS AZUCARES-ALCOHOLES: Sorbitol, Xilitol, Manitol, Jarabe de Glucosa Hidrogenada, etc. Bases de la confitería sin azúcar ó hipocariógena (para los países donde hay una legislación que los autorice).

Los grupos anteriores reúnen edulcorantes en los que su poder edulcorante (PE) es inferior ó vecino del de la sacarosa y que para aportar un nivel suficiente edulcorante, entran en las formulaciones necesariamente en concentraciones importantes, de suerte que constituyen gran parte ó la totalidad de la *carga nutritiva* del producto acabado. Por ello no se les puede considerar cómo aditivos.

LOS EDULCORANTES DE ALTO PODER EDULCORANTE: sacarina, ciclamatos, aspartame, etc. que pueden subdividirse en:

1).- *EDULCORANTES DE ORIGEN NATURAL:* Se trata de extractos vegetales directos ó modificados químicamente para que aparezca su PE ó se intensifique. pueden dividirse en 2 familias (15) Y (16) .

- **Moléculas de naturaleza glucosídica**

- **Moléculas de naturaleza proteica.**

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE QUÍMICA

2).- *EDULCORANTES SINTÉTICOS*: Moléculas sintéticas, fruto de la casualidad ó de una investigación racional de los químicos y que presentan un PE notorio.

Los edulcorantes de alto valor endulzante (con PE de muchas decenas de veces a millares de veces del de la sacarosa) no representan una carga ponderal en los productos acabados. Aunque no existe aún una reglamentación general de los edulcorantes de alto PE, ni ha sido todavía intentada en la mayor parte de los países u organismos internacionales, los consideramos cómo *aditivos*.

Los edulcorantes hasta 1950 habían estado limitados a una docena, pero su número ha crecido rápidamente, ahora se estiman en varios centenares. Dado su enorme juego económico, las investigaciones no cejan en ampliarlos. Se logran por un lado, por la síntesis química ayudada por la mejora de los conocimientos de la quimio-recepción del sabor dulce, por otro, por la investigación, en la naturaleza de las especies vegetales que contienen edulcorantes. Esta segunda vía ha tomado interés en los últimos años, el estudio de las riquezas botánicas poco exploradas (frica y Sudamérica). La razón está en que las sustancias naturales, consumidas desde siempre, por ciertas poblaciones, tienen muchas probabilidades de salir victoriosas de las pruebas toxicológicas que preceden a una eventual autorización para la alimentación humana. (15) Y (16) .

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA**

SUCRALOSA

- **INTRODUCCIÓN**
- **CARACTERÍSTICAS FISICOQUÍMICAS**
- **CARACTERÍSTICAS SENSORIALES**
- **CARACTERÍSTICAS TEMPORALES**
- **CARACTERÍSTICAS DE SABOR**
- **SÍNTESIS**
- **INTERACCIONES QUÍMICAS**
- **ESTABILIDAD**
- **APLICACIONES**
- **SEGURIDAD Y REGULACIÓN**

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

INTRODUCCION

Durante los 1970s Tate & Lyle comenzaron con la investigación de un programa para desarrollar nuevas entidades químicas del azúcar. Esta investigación se encargó de aumentar el valor económico de este abundante material. Este programa incluye la evaluación de la funcionalidad de la halogenación de la molécula de sacarosa, resultando en el descubrimiento, la intensificación de la dulzura de sacarosa por halogenación selectiva (1-3). Del largo programa de investigación resultó un componente, *SUCRALOSA* (1,6 -dicloro 1,6-Dideoxi-*b*-D-FructoFuranosil-1,4-dicloro-4 deoxi-*a*-D- galactopiranosido el cuál fué seleccionado para desarrollo y comercialización cómo edulcorante no calórico.

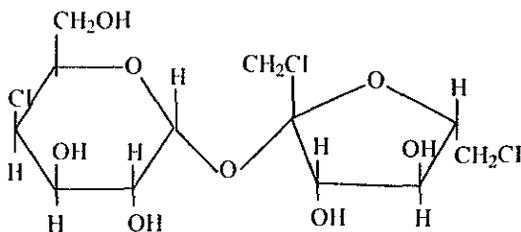
La selectiva cloración de la molécula de sacarosa produce notables cambios en la intensidad de la dulzura y estabilidad de sacarosa, sin comprometer la calidad del sabor. El edulcorante resultante tiene un sabor dulce agradable similar a la sacarosa y no tiene resabio desagradable. Sucralosa es un sólido blanco cristalino, no higroscópico el cuál es altamente soluble en agua, etanol y metanol, además tiene un enlace glicosídico significativamente más resistente a ácidos ó hidrólisis enzimática que la sacarosa.

Sucralosa es no calórica por lo tanto no contribuye con calorías cuando es adicionada a alimentos. Por último, sucralosa ha demostrado ser no cariogénica, su fabricación es benéfica para el uso en aplicaciones no cariogénicas tales cómo gomas de mascar.(17)(18).

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

SUCRALOSA



CARACTERÍSTICAS FISICOQUÍMICAS DE SUCRALOSA

Las características fisicoquímicas de sucralosa tienen particular importancia para la utilidad potencial de este edulcorante en alimentos y bebidas, tales propiedades fisicoquímicas como solubilidad son importantes para entender el efecto de este edulcorante como ingrediente de alimentos y que además pueda ser usado en el ambiente de la manufactura de éstos. (17)(18)(19).

SOLUBILIDAD

La solubilidad fue medida en un termostato controlado *wheaton jacketed glass vessel*. El rango de temperatura estudiado fue de 20-60°C. La sucralosa resultó ser libremente soluble en agua y etanol, la solubilidad de sucralosa aumenta en cada uno de los solventes conforme la temperatura se incrementa. la solubilidad de sucralosa en agua está en el rango de 28.3 gr/100ml a 20°C y 66gr/100ml a 60°C. La solubilidad de sucralosa en etanol se

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

encontró en el rango de 9.5gr/100ml a 20°C y 18.9 gr/100ml a 60°C (Fig. No.1.). Estos datos demuestran que la Sucralosa podrá ser fácilmente usada en operaciones de alimentos, además de que no tendrán que ser desarrolladas técnicas especiales para solubilizar el edulcorante. (17)(18)

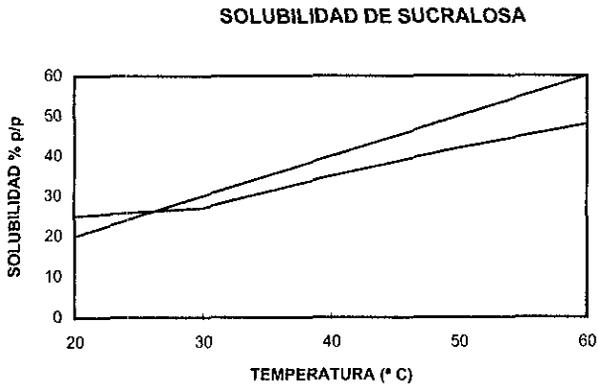


FIGURA No.1

VISCOSIDAD DINAMICA

La viscosidad dinámica en solución acuosa de sucralosa fué medida de 20 a 60°C y del 10 al 50% P/P dentro de las concentraciones del rango de solubilidad. El viscosímetro usado fué Rheomat 30 y éste fué capacitado con una cabeza cilíndrica concéntrica conveniente para soluciones de baja viscosidad.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

Las variaciones en la viscosidad en las 4 velocidades de corte de 512,691,934 y 1280seg⁻¹ fueron insignificantes, demostrando que las soluciones de sucralosa tuvieron un comportamiento newtoniano. la viscosidad dinámica de soluciones acuosas de sucralosa medidas a 939 seg⁻¹ comparadas con los datos de la viscosidad de soluciones de sacarosa, muestran que la sucralosa y sacarosa tienen viscosidades muy similares.

Las relativamente bajas viscosidades observadas para soluciones de sucralosa y el comportamiento newtoniano muestran que la viscosidad de sucralosa no producirá problemas de mezcla ó dispersión en operaciones ó procesos unitarios de alimentos. (17)(18).

TENSION SUPERFICIAL

La tensión superficial de soluciones acuosas de Sucralosa a 20°C fué medida con un tensiómetro modelo K8600 usando el método del anillo. La tensión superficial de soluciones diluidas de sucralosa 0.1% y 1% tienen una disminución insignificante de las tensiones superficiales. La reducción fué de 0.8 milinewtons por metro (MN/m) a 3.1 MN/m respectivamente. Esta reducción insignificante de la tensión superficial , implica que la sucralosa no es un surfactante y por lo tanto no debería causar espuma en productos líquidos. (17)(18)(19).

INDICE DE REFRACCION

Si bien, es válido y preciso el alto desempeño de los métodos analíticos como cromatografía líquida (HPLC) y cromatografía de gases para la determinación de sucralosa,

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

algunas técnicas más rápidas y simples pueden ser útiles para manufactura de alimentos y propósitos de calidad.

El uso del índice de refracción como simple medio de la determinación de la concentración de sucralosa en solución acuosa simple fué evaluada con el uso de el refractómetro de abbe Bellingham y Stanley modelo 60/95 (Fig. No.2). La solución acuosa de sucralosa fué preparada a 5,10,15,20 y 25% y probada a 20°C. El índice de refracción de las soluciones de sucralosa resultó lineal con respecto a la concentración sobre el rango de las concentraciones estudiadas. Estos datos demuestran el uso potencial de la medición del índice de refracción para la determinación de la concentración de sucralosa en soluciones simples. (17)(18)(19).

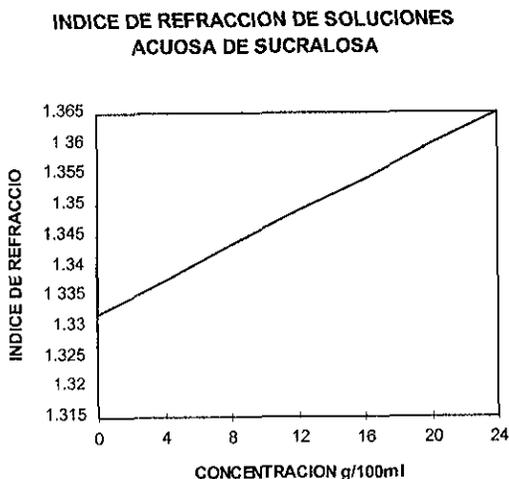


FIGURA No.2

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

CARACTERÍSTICAS SENSORIALES DE SUCRALOSA

INTENSIDAD DE LA DULZURA

Las curvas del factor de dulzura para sucralosa y otros 3 edulcorantes de alta potencia ASPARTAME, SACARINA Y ACESULFAME K. Son mostrados en la Fig. No.3, sacarosa es el edulcorante de referencia usado en la construcción de estas curvas. Las curvas del factor de dulzura expresan el número de veces que el compuesto es dulce en comparación con la concentración de isodulzura de la sacarosa. Las curvas demuestran un relativo decremento general en la concentración de la dulzura por cada edulcorante de alta potencia al incrementarse la concentración de sacarosa. Sucralosa muestra el gran factor de dulzura ó alta potencia entre los edulcorantes examinados . Sucralosa es aproximadamente 750 veces más dulce que la sacarosa a una concentración de equidulzura al 2% de una solución de sacarosa

Así, a una equivalencia del 9% de dulzura . Sucralosa es aproximadamente 500 veces más dulce que la sacarosa. Así como guía general sucralosa es considerada cómo 600 veces más dulce que la sacarosa. Por la intensa dulzura de la sucralosa es nesecaria una cantidad extremadamente pequeña para lograr el deseado nivel de isodulzura de la sacarosa. Cómo un ejemplo, aproximadamente 20mg de sucralosa por litro es nesecaria para igualar la dulzura de una solución al 2% de sacarosa. Una equivalencia al 5% de sacarosa es el nivel

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

en el cuál una taza normal de café es típicamente endulzada, aproximadamente 83 mg de sucralosa por litro podrían ser requeridos. Cerca de una equivalencia al 9% en donde muchas bebidas para dieta son endulzadas, aproximadamente 170mg/L podrían ser requeridos para la isodulzura. Es importante notar que los actuales niveles de uso de sucralosa podrían ser influenciados por características tales como PH, temperatura y viscosidad de los sistemas de alimentos ó bebidas en el cuál la sucralosa es incorporada. (17)(20).

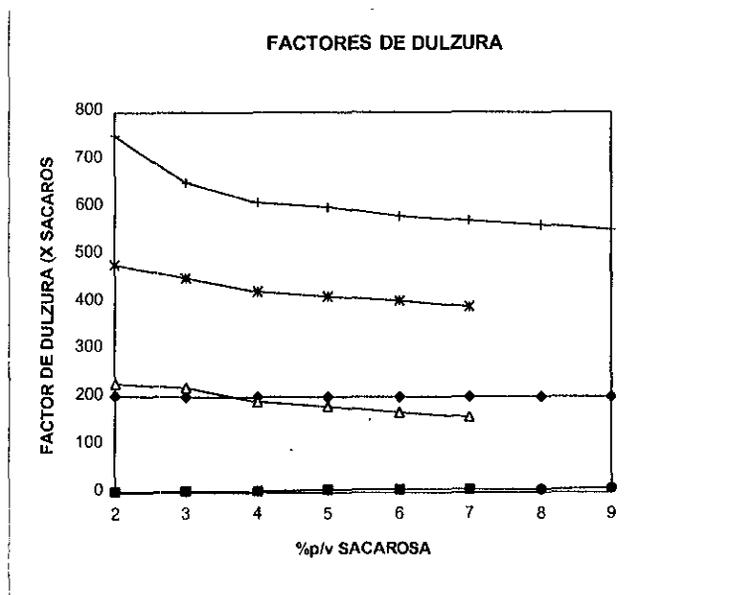


FIGURA No.3

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

CARACTERÍSTICAS TEMPORALES

Para entendimiento de las propiedades temporales de sucralosa, ésta se relaciona a otros edulcorantes de interés en formulaciones para alimentos y bebidas (Tabla No.1). El perfil temporal de la dulzura relativa de los edulcorantes, tiempo de máxima intensidad y velocidad de descomposición de la dulzura, así como concentración acuosa de isodulzura, y el tiempo de máxima intensidad de dulzura es similar para sacarosa y de otros edulcorantes de alta-potencia probados.

1).- Desviaciones de la sacarosa llegan a ser aparentes cuando se estudia la velocidad de declinación en la dulzura, con edulcorantes individuales de alta potencia, bajo las condiciones de prueba usados. Sucralosa y Aspartame tienen una similar pero lenta velocidad de descomposición de la dulzura que la sacarosa.

Debería ser tomado en cuenta que diferentes propiedades temporales pueden surgir como resultado de la concentración del edulcorante usado así como de otros problemas en la formulación. (17)(20).

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

características temporales

	MAXIMA INTENSIDAD Escala (0-12)	TIEMPO DE MAXIMA DULZURA (Seg)	DURACION DE LA DULZURA TIEMPO (Seg)
SACAROSA	7.6	4.1	66.1
SUCRALOSA	7.8	5.0	75.4
ASPARTAME	7.5	6.2	76.7
SACARINA	7.5	3.1	77.2
ACESULFAME-K	7.5	4.9	77.4

Tabla No.1.

CARACTERISTICAS DE SABOR

Concentraciones de isodulzura, atributos de sabor de sucralosa y sacarosa en solución acuosa fueron identificados y cuantificados usando el procedimiento de sorbo y expectoración. Los edulcorantes fueron probados a un moderado nivel de dulzura del 5%. Los panelistas evaluaron las propiedades de 10ml de muestra en la boca por 5 segundos, y ellos la expectoraron. Durante este tiempo, la intensidad estimada fué hecha de varios atributos de sabor usando una escala lineal no estructurada. Resabio dulce y no dulce fué evaluado 60seg después de la expectoración. La serie experimental fué repetida 2 veces y los resultados promedios a través de replicas.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

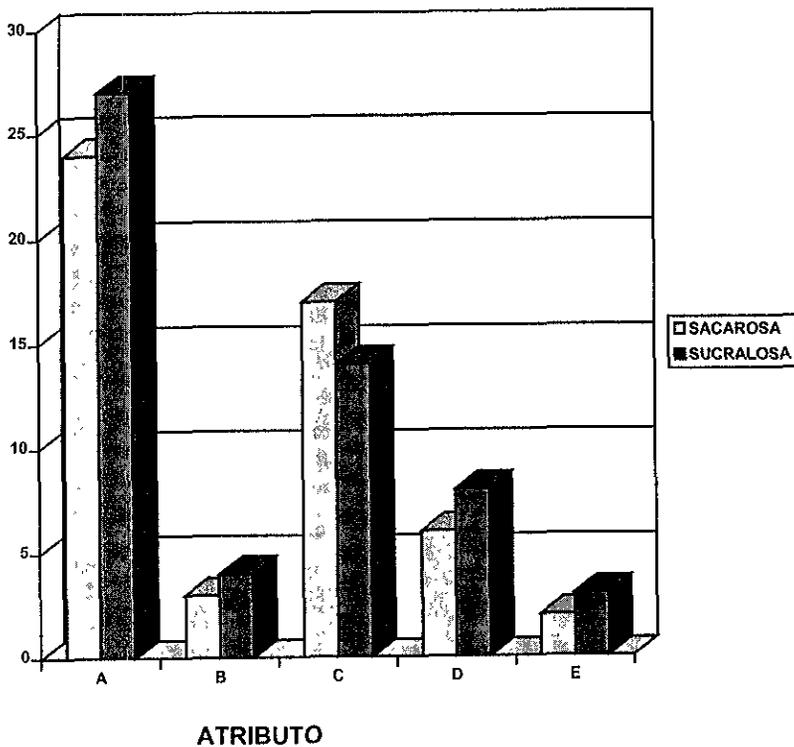
FACULTAD DE QUÍMICA

Varios de los más importantes atributos de sabor son presentados en la Fig.No.4. Esta comparación demuestra que la sucralosa es un edulcorante con grandes características con un perfil de sabor el cuál es similar al azúcar original.

Con un intervalo de confianza del 90%, no hay diferencias significantes encontradas entre la intensidad de los atributos de sabor evaluados en uno y otro edulcorante. La amargura fué baja en ambos sucralosa y sacarosa. La velocidad de agudeza ó de la dulzura y persistencia de la dulzura y resabio dulce fué similar bajo las condiciones de esta prueba. Estos atributos de sabor son impactados por los sistemas de alimentos ó bebidas en el cuál ellos son estudiados ó la concentración de la dulzura es evaluada. (17)(20).

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

COMPARACION DEL PERFIL DE SABOR DE
SUCRALOSA Y SACAROSA



- A.- DULZURA
B.- AMARGOR
C.- AGUDEZA
D.- RESABIO DULCE DESPUES DEL SABOR
E.- RESABIO NO DULCE DESPUES DEL SABOR

FIGURA No.4

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

SINTESIS DE SUCRALOSA

La síntesis de sucralosa comienza con sacarosa (Fig.No.5.), los tres grupos hidroxil primarios de la molécula de sacarosa son bloqueados como éteres, ésta es seguida por el bloqueo de los 5 grupos hidroxil secundarios como acetatos. Este produce 6,1',6'-Tritritil ,2,3,4, 3'4'Penta Acetil Sacarosa (TRISPA). El segundo paso en la síntesis, es el doble bloqueo de los tres hidroxilos primarios resultando en la formación de 2,3,4, 3'4'-penta-o-acetil sacarosa (4 -PAS). Próximo al grupo acetato de la posición 4 de la glucosa es migrada a la posición 6 de la glucosa produciendo 2,3,6,3',4'-Penta-o-acetil sacarosa (6-PAS). El cuarto paso de esta síntesis incluye la cloración de 6-PAS de los grupos hidroxil expuestos, dando 4,1',6'-triclora 4,1',6', Trideoxi galacto sacarosa penta acetato (TOSPA). Durante este paso la glucosa es convertida a galactosa. El paso final en la síntesis de sucralosa es la eliminación de los acetatos por hidrólisis produciendo 1,6-dicloro-1,6-dideoxi-*b*-D-Fructo Furanosil -4-cloro-4-deoxi-*a*-D-galactopiranosido la cuál es conocida comúnmente como Sucralosa . (17)(18).

SÍNTESIS DE SUCRALOSA

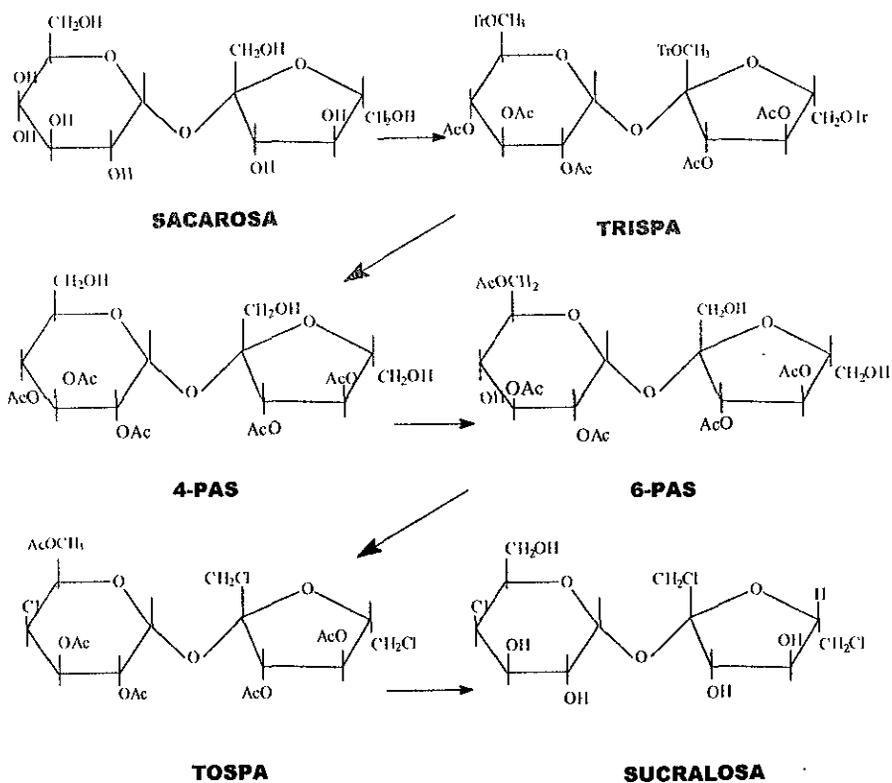


FIGURA No.5

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

INTERACCIONES QUÍMICAS

En el proceso de cloración de la molécula de sacarosa para sintetizar sucralosa, el sitio de reacción primario sobre la molécula es ocupado, y esto reduce la reactividad química de el compuesto. La reactividad de sucralosa fué evaluada en un sistema modelo donde soluciones de sucralosa al 1% fueron preparadas con 0.1% de uno de los siguientes compuestos:

BASES

Niacinamida

Glutamato monosódico

AGENTES OXIDANTES Y REDUCTORES

Peróxido de Hidrógeno

Metabisulfito de sodio

ALDEHIDOS Y CETONAS

Acetaldehido

Acetoacetato de Etilo

SALES METÁLICAS

Cloruro férrico.

Estas clases de compuestos y los compuestos específicos fueron seleccionados como típicos sistemas químicos de alimentos y ellos son representativos de muchos componentes encontrados en formulaciones de alimentos. Estas soluciones fueron sometidas a 40°C por 7 días a PH 3,4,5 ó 7, analizando el contenido de sucralosa por la técnica HPLC la tabla 2 muestra la retención de sucralosa. Así como puede verse en los datos, no hay interacciones químicas de preocupación. Estos datos demuestran que la sucralosa es relativamente químicamente inactiva y por lo tanto, interacciones químicas de sucralosa con ingredientes de alimentos en sistemas alimenticios no es probable de ocurrir. (17)(18)(21).

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA**

Tabla 2

MUESTRA	PH=3	PH=4	PH=5	PH=7
Control	100	99.8	98.9	99.5
Sucralosa y peróxido de hidrógeno.	100		99.7	
Sucralosa y metasulfito de sodio	99.9		99.9	
Sucralosa y Acetaldehído	100		100	
Sucralosa y acetoacetato de Etilo	98.8		100	
Sucralosa y cloruro férrico	95.9		98.0	
Sucralosa y Niacinamida		100		100
Sucralosa y glutamato monosódico.		99.8		100

ESTABILIDAD

La estabilidad de sucralosa pura seca ha sido evaluada para determinar la vida media y almacenamiento apropiado de ésta, además de las condiciones de distribución para el ingrediente. Por lo tanto, debido a las características fisicoquímicas y la inherente estabilidad de la molécula de sucralosa en solución acuosa, dos formas del ingrediente: seco y líquido concentrado son posibles formas de el producto. (17)(18)(19)(21).

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

ESTABILIDAD DE SUCRALOSA SECA SOLA

La estabilidad de sucralosa seca sola ha sido medida a varias temperaturas para evaluar la vida media y las condiciones requeridas para almacenar apropiadamente y distribuir de esta forma el ingrediente. La primera indicación de la descomposición de sucralosa seca, es el desarrollo de una suave decoloración rosada, la cuál es acompañada por una pequeña liberación de ácido clorhídrico. El desarrollo del color ocurre antes de una detección de pérdida de sucralosa por análisis HPLC. La suave decoloración es consecuencia de la calidad y almacenamiento apropiado de sucralosa seca que es necesaria para asegurar que la sucralosa tendrá la calidad apropiada para la incorporación en productos alimenticios. (17)(18)(19)(21).

ESTABILIDAD DE SUCRALOSA LIQUIDA CONCENTRADA

La solubilidad e inherente estabilidad acuosa de sucralosa provee la oportunidad de examinar la viabilidad de sucralosa líquida concentrada para el uso en la industria de alimentos. Como forma líquida el producto provee muchas oportunidades para el cliente industrial. Para demostrar la viabilidad de Sucralosa, una solución de ésta al 25% (p/p) con un sistema doble de conservadores de 0.1% benzoato de sodio y 0.1% de sorbato de potasio además de buffer citrato (0.02M) para mantener a pH de 4.4 fué manufacturada usando un proceso preparado en frío. El producto en esta forma fué manufacturado y las características de estabilidad fueron evaluadas, observándose en los resultados que no se encontraron

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

cambios físicos y químicos en productos almacenados a más de un año a 68°F (20°C) y 104°F (40°C). Además, pérdidas de Sucralosa, benzoato de sodio ó sorbato de potasio no fueron detectables analíticamente. También, la solución mantenida fué clara y el desarrollo del color no ocurrió y tampoco se observó cambio de pH. Estos datos pueden ser usados para predecir la vida media de por lo menos dos años para el producto de sucralosa líquida concentrada. Finalmente tres desafíos de estudios microbiológicos sobre soluciones de sucralosa líquida concentrada preparadas recientemente y soluciones preparadas no recientemente han claramente demostrado que el ingrediente líquido no será un vector para contaminación microbiológica cuando buenas prácticas de manufactura son observadas. la forma de el producto provee al usuario el propósito final con un sistema de ingrediente que es extremadamente estable química y microbiológicamente y compatible con las operaciones unitarias de alimentos. (17)(18)(19)(21).

APLICACION DE SUCRALOSA EN ALIMENTOS

Debido a las excelentes características fisicoquímicas y la notable estabilidad de sucralosa, a petición de la *BROAD N SCOPE*, fué desarrollada y propuesta por la U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA) en Febrero de 1987. Esta petición cubre muchas categorías tradicionales del uso para edulcorantes de alta-potencia. En la tabla No.3. la CODE OF FEDERAL REGULATION (CFR) lista las categorías por las cuáles el uso de sucralosa ha sido propuesta. Estas categorías son de naturaleza general y no es un producto específico, permitiendo al profesional de alimentos la libertad de desarrollar

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

nuevos productos que podrán ser cubiertos por la categoría regulatoria cómo es definido en la CFR. Los datos propuestos en la sucralosa cómo aditivo de alimentos claramente demuestran que la sucralosa tiene los requerimientos de estabilidad para el efectivo uso cómo edulcorante en todas las categorías propuestas. Estos datos sugieren que hay muchas otras aplicaciones por las cuáles la estabilidad y características fisicoquímicas de sucralosa además de su alta calidad de sabor podrán ser muy compatibles para la inclusión exitosa de este edulcorante en nuevos productos alimenticios. Todos los datos obtenibles demostraron que la sucralosa puede ser usada en virtualmente todas las aplicaciones alimenticias. (17)(19).

tabla No.3. Categorías de aplicación en Sucralose Food Additive Petition (U.S.)

<p>♣ GOMAS DE MASCAR</p> <p>♣ CAFE Y TE</p> <p>♣ PRODUCTOS LACTEOS ANALOGOS</p> <p>♣ GRASAS Y ACEITES</p> <p>(ENSALADAS)</p> <p>♣ POSTRES DE LECHE HELADOS</p> <p>Y</p> <p>MEZCLAS.</p> <p>♣ GELATINAS</p>	<p>♣ GELATINAS Y PUDINES</p> <p>♣ JAMONES</p> <p>♣ PRODUCTOS DE LECHE</p> <p>♣ FRUTAS PROCESADAS Y JUGOS DE FRUTAS</p> <p>♣ SUBTITUTOS DEL AZUCAR</p> <p>♣ DULCES, JARABES</p>
--	--

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

TÍPICOS NIVELES USADOS DE SUCRALOSA

Un gran desarrollo en soporte de comercialización de Sucralosa ha demostrado la utilidad de sucralosa en alimentos de alta calidad bajos en calorías/calorías reducidas y productos de bebidas. La lista de la tabla sugiere el uso de niveles para sucralosa en un rango de aplicaciones. Los actuales niveles de uso en formulaciones específicas podrían variar dependiendo del nivel de dulzura deseado y de otros ingredientes usados en la formulación. (17)(18)(19).

SEGURIDAD

Cientos de estudios científicos han conducido a establecer la seguridad de sucralosa para consumo humano, por lo tanto, no hay evidencia de que la sucralosa ó sus derivados causen algún efecto desfavorable. Sucralosa es no tóxica y no se hidroliza ó dechlorina después de su ingestión, los estudios en animales demuestran claramente la seguridad general de Sucralosa bajo cada condición de prueba. Los estudios incluyen la evaluación de animales que fueron expuestos a sucralosa desde la concepción y también animales expuestos con cantidades que exceden el probable máximo consumo humano.

Estudios de metabolismo indican que el perro, rata, conejo y el hombre metabolizan sucralosa similarmente, por lo tanto los resultados de los estudios de seguridad llevados a cabo sobre sucralosa en animales puede ser extrapolada hacia el hombre con confianza.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

Sucralosa se determinó ser no tóxica seguida de una exposición aguda en roedores arriba de 16000mg/Kg de peso corporal, esto representa cerca de 16000 veces el promedio sugerido para el consumo de sucralosa ó el consumo de aproximadamente 4000 galones de bebidas carbonatadas gaseosas por día. Sucralosa y sus productos de descomposición no demostraron tener actividad carcinógena, así fué demostrado en tres estudios de vida en animales, dos de estos estudios, un estudio en ratones y un estudio en ratas usando dosis arriba de 3% de la dieta con sucralosa. No se observaron efectos adversos en ratas ó ratones a dosis equivalentes a 1500mg/Kg peso corporal ó aproximadamente 1500 veces el promedio sugerido para consumo humano.

En los estudios de la segunda generación de reproducción en ratas y teratología y toxicidad genética, demostraron que la sucralosa y los productos de hidrólisis no tienen efecto sobre la fertilidad ó reproducción y no hay efectos teratológicos. Estudios específicos en ratas y monos a dosis cientos de veces la máxima cantidad de consumo humano esperado han demostrado que la sucralosa y los productos de hidrólisis no tuvieron efecto sobre el sistema nervioso. La seguridad de sucralosa en el hombre ha sido evaluada en numerosos estudios clínicos. En un estudio, dosis diarias de 500mg el cuál es equivalente en edulcorante a dos terceras libras de azúcar al día fueron administradas a 77 voluntarios y no se observaron cambios físicos, bioquímicos ó hematológicos en los voluntarios en este estudio ó algunos de los otros estudios clínicos llevados a cabo. En adición, sucralosa se encontró no tener efecto sobre glucosa en sangre, fructosa en sangre y/o secreción de insulina en la salud de los animales.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

Finalmente, un panel de 16 reconocidos expertos científicos solicitaron una revisión de la base de datos de la toxicología de la sucralosa y sugirieron datos para la ingesta humana. Ellos suministraron una revisión detallada sobre los adecuados datos toxicológicos y evaluaron la seguridad de sucralosa para consumo humano. El panel incluye expertos en toxicología, oncogenia, toxicología clínica, toxicología genética, metabolismo, bioquímica toxicológica reproductiva, psicología nutrición, hematología, pediatría, neurotoxicología e inmunología. El panel experto concluyó sobre sucralosa basándose en la evaluación de los datos presentados por ellos y agencias regulatorias, además de las discusiones y deliberaciones de el panel entero que *“Sucralosa es segura para el objetivo de uso”*.

(17)(18)(19)(20)

CARIOGENICIDAD

En unos estudios fué demostrado que donde sucralosa fué la única fuente de carbono, el crecimiento de diez cepas de bacterias orales y placa no pudo ser reportada. Cuando sucralosa fué incorporada en un medio líquido conteniendo glucosa ó sacarosa, todos los microorganismos probados mostraron similar producción de ácido cuando se comparó con el control sin sucralosa. Sin embargo se observó usando ^{14}C - marcado que sucralosa inhibe la formación de polímeros de glucana y fructana encontrados en placa. Estos datos demuestran que sucralosa no es metabolizada por bacterias orales y que además sucralosa tiene una acción no competitiva y acción inhibitoria reversible sobre las enzimas necesarias

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

para sintetizar polímeros de glucana y fructana. Los resultados de los estudios demuestran que sucralosa no es cariogénica y no contribuirá en el desarrollo de caries. (17)(18)(19)(20)

ESTADO REGULATORIO

Peticiones para recibir la aprobación regulatoria de sucralosa para el uso en una variedad de aplicaciones en alimentos han sido archivadas individualmente en: los ESTADOS UNIDOS, CANADA, LA COMUNIDAD ECONOMICA EUROPEA, AUSTRALIA. y con la junta del comité experto sobre aditivos de alimentos (JECFA). En junio de 1990, la JECFA asignó una permanente ADI para sucralosa de 15mg/Kg peso corporal por día. (17)(18)(20)

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA**

ACESULFAME K

- **INTRODUCCION**
- **PROPIEDADES FISICOQUIMICAS**
- **PROPIEDADES SENSORIALES**
- **SINTESIS**
- **TOXICOLOGIA**
- **METABOLISMO Y CARAC. FISIOLÓGICAS**
- **ESTABILIDAD Y REACCIONES
EN ALIMENTOS**
- **APLICACIONES**
- **ESTADO REGULATORIO**

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

INTRODUCCION

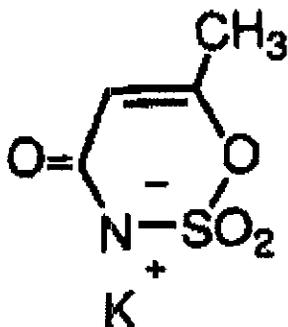
CLAUSS Y JENSEN en 1967 accidentalmente descubrieron un compuesto con sabor dulce 5,6-dimetil 1-1,2,3, oxatiazina-4-(3H)-ona-2,2- dióxido con un nuevo sistema de anillo el cuál no ha sido previamente sintetizado. Sin embargo, una reseña sistemática sobre dióxidos dihidro-oxa-tiazininas revelaron totalmente un número de compuestos con sabor dulce en este grupo de sustancias encontrándose que variaciones de substituyentes en posiciones 5 y 6 de el sistema de anillo tienen una notable influencia sobre la intensidad y pureza de los edulcorantes. De cualquier modo todos los dióxidos dihidro-oxa-tiazinona sintetizados presentan alguna dulzura, igual el sistema de anillo sin substituyentes. La máxima dulzura fué encontrada en compuestos con grupos alquil de cadena corta. Las evaluaciones sensoriales de el sistema de anillo no sólo influenciaron en la intensidad sino en la pureza de la dulzura. (fig.No. 2).

Una evaluación de los diferentes compuestos demostraron claramente que 6-metil 1-1,2,3-oxatiazina-4 (3H)-ona-2,2-dióxido tiene las más favorables propiedades de sabor dulce. además de que la producción de este compuesto parece ser menos difícil que la de otros dióxidos dihidro-oxa-tiazinonas entonces ésta fué elegida para evaluación sistemática de este conveniente así cómo intenso edulcorante para uso en alimentos y bebidas (fig.No.1). En 1978, *The World Health Organization* registró la sal cómo acesulfame

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

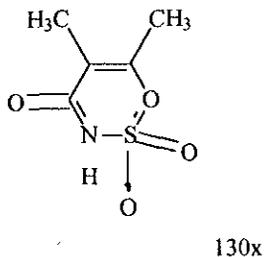
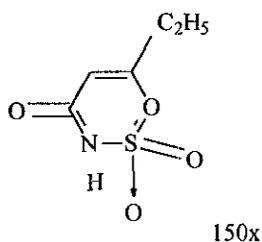
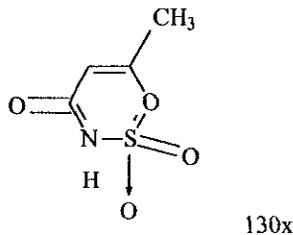
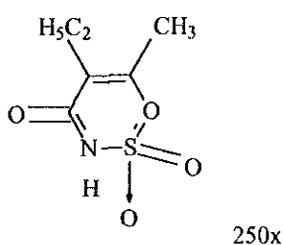
potásico como el nombre genérico para este componente que es llamado frecuentemente como acesulfame K. (17),(22) (23).

FIG. 1 ACESULFAME-K



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

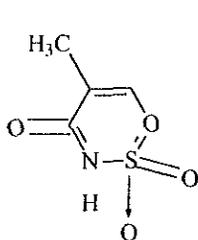
FIG.No.1 DIOXIDOS DIHIDRO-OXA-TIAZINONAS CON DIFERENTES SUSTITUYENTES E INTENSIDAD DE DULZURA DE LAS SALES DE SODIO, COMPARADAS CON UNA SOLUCIÓN AL 4% DE SACAROSA, (TENTATIVAMENTE MEDIDA POR CLAUSS Y JENSEN).



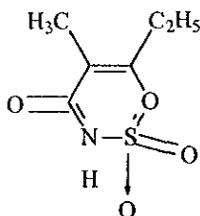
* x= Intensidad de dulzura comparada con una solución al 4% de sacarosa tomada como referencia.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

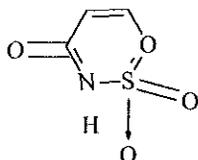
CONTINUACIÓN DE FIG. No.2.



20x



130x



20x

* x= Intensidad de dulzura comparada con una solución al 4% de sacarosa tomada como referencia.

CARACTERÍSTICAS FÍSICOQUÍMICAS

Acesulfame K es un polvo blanco de cristales monocíclicos. Los rayos de difracción X demuestran que el sistema de anillo es casi planar, mientras que las distancias entre los átomos individuales son menos que éstos, calculados de valores teóricos. La gravedad específica de Acesulfame K es de 1.83 g/cm³.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

La vida de anaquel de cristales puros de acesulfame K parece ser casi no limitada a temperatura ambiente, así mismo muestras almacenadas a temperatura ambiente por más de 6 años expuestas a la luz ó protegidas de ésta no muestra algún signo de descomposición ó diferencias en datos analíticos cuando es comparada con material producido recientemente.

Acesulfame K no muestra un definido punto de fusión. Cuando el producto es calentado bajo condiciones usuales para la determinación del punto de fusión, la descomposición es normalmente observada a temperatura arriba de los 200°C, el límite de descomposición parece depender de la velocidad de calentamiento.

No ha sido observada descomposición de acesulfame K bajo condiciones de temperatura de exposición normal para aditivos alimenticios. En contraste con la sal de acesulfame K, acesulfame ácido tiene un marcado y definitivo punto de fusión a 123°C.

Así, con respecto a la solubilidad, a temperatura ambiente, acesulfame K se disuelve en agua fácilmente, la solubilidad a 20°C en agua es cerca de 270g/L, con aumento de la temperatura la solubilidad se incrementa notablemente a más de 1000 g/L a 100°C. por lo tanto en alcoholes, acesulfame K es mucho menos soluble, a 20°C sólo cerca de 1g/L se disuelve en etanol anhidro. En mezclas de alcohol y agua la solubilidad aumenta con creciente contenido de agua. En 50% de etanol (v/v) cerca de 100g/L pueden ser disueltas. soluciones acuosas de acesulfame K son casi neutras. (tabla 1).

En vista de la proporción solubilidad/Temperatura de soluciones de acesulfame K en agua, el producto puede ser fácilmente purificado por recristalización. La alta pureza de

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

acesulfame K puede ser así producida a escala técnica, mientras se reúnen los requerimientos de pureza para aditivos de alimentos.(17) (22),(23)(26).

TABLA No.1 SOLUBILIDAD DE ACESULFAME K

SOLVENTE	TEMPERATURA (°C)	g/100 ml DE SOLVENTE
AGUA	0	15
AGUA	20	27
AGUA	100	130
ETANOL	20	0.1
ACIDO ACÉTICO	20	13
GLACIAL		
DMSO	20	30

PROPIEDADES SENSORIALES

Acesulfame K exhibe cerca de 200 veces la dulzura de una solución de sacarosa al 3%, si bien han sido reportados valores insignificamente más altos, así mismo la intensidad de la dulzura depende de las concentraciones de sacarosa en solución con la cuál es comparada. Al nivel de umbral, la intensidad es mucho más alta y disminuye con incremento de la concentración de sacarosa. A valores de 130 a 100 veces el valor de

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE QUÍMICA

sacarosa (fig.No. 2). normalmente Acesulfame K puede ser considerada como la mitad en dulzura de sacarina de sodio, similar dulce como aspartame y 4 ó 5 veces más dulce que ciclamato de sodio. En alimentos ácidos y bebidas con las mismas concentraciones, una insignificante dulzura puede ser percibida al compararse con soluciones neutrales.

El sabor dulce de acesulfame K es percibido rápidamente y sin resabio desagradable, el sabor no es duradero y no persiste más que el sabor intrínseco del alimento. En soluciones acuosas con altas concentraciones de Acesulfame K, un sabor amargo puede algunas veces ser detectado. en alimentos con bajas concentraciones de Acesulfame K este efecto no es de gran importancia. De cualquier modo la evaluación de las diferentes características de sabor dependen de el producto el cuál será endulzado. también ha sido observado que la dulzura de soluciones de acesulfame K no disminuye con aumento de la temperatura ó el grado de alguna otra intensidad de dulzura.

Si bien acesulfame K puede ser usado como un intenso edulcorante por sí mismo y no se detectan particulares problemas de sabor cuando es usado en concentraciones apropiadas, también algunas mezclas con otros agentes edulcorantes son de gran interés práctico.

En estudios se demostró que, en particular, mezclas de acesulfame K con varios otros edulcorantes intensos tuvieron especialmente propiedades sensoriales deseables, este mejoramiento cualitativo de sabor parece ser causado por la adición de los perfiles tiempo-intensidad de los edulcorantes individuales. Así de esta manera las combinaciones de los

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE QUÍMICA

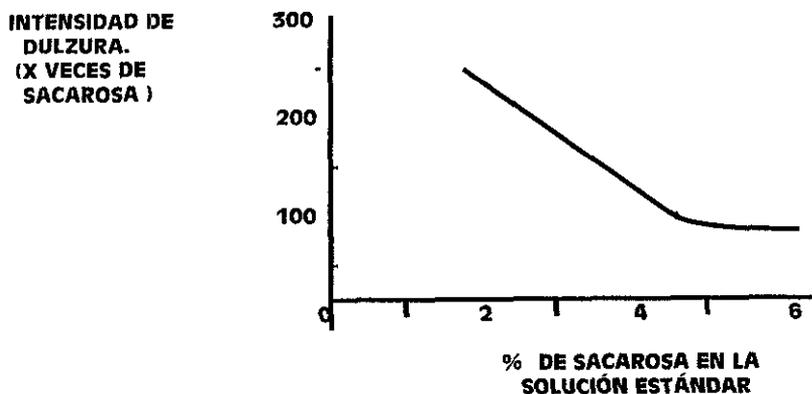
edulcorantes equilibran ó balancean las características de los edulcorantes usados en tales mezclas. por lo tanto fueron vistas favorablemente mezclas de Acesulfame-K y Aspartame. (1:1) , Acesulfame K y Ciclamato de sodio (1:5) y algunas veces otras mezclas en los cuáles ambos agentes edulcorantes contribuyan casi igual a la dulzura de la mezcla. Si bien, un poderoso sabor sinergista fué notado en mezclas de Acesulfame K y Aspartame ó Ciclamato de Sodio, mientras sólo un escaso aumento de sabor fué percibido en mezclas de Acesulfame K y Sacarina. En el caso de Acesulfame K y Aspartame cada una es aproximadamente 100 veces más dulce que una solución de sacarosa conteniendo 100g/lit, por lo tanto una mezcla de ambos edulcorantes dá como resultado una dulzura de 300 veces más que una misma solución de sacarosa. Este efecto puede aparentemente no ser explicado en las curvas de intensidad de dulzura individual y debería ser por lo tanto atribuible al sinergismo. Sin embargo, un fuerte aumento del sabor dulce fué encontrado en mezclas 1:1 (p/p), si bien un sinergismo pronunciado fué observado también en otras proporciones de mezclas. reportes favorables de sabor fueron dados para mezclas de Acesulfame K con azúcares ó alcoholes- azúcares. Mezclas de acesulfame K con azúcares- alcoholes tienen una completa y bien equilibrada dulzura. Por lo tanto estas mezclas son particularmente convenientes para productos de confitería bajos en azúcar, preparaciones de frutas y otros alimentos, los cuáles requieren de un agente viscosante. El efecto completo parece ser atribuible a una rápida dulzura de acesulfame K. A continuación se indican convenientes mezclas de edulcorantes con acesulfame K, por ejemplo: 1:100 en una mezcla de xilitol,

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

1:150 en una mezcla con maltitol, 1:150-200 en una mezcla con sorbitol y 1: 250 en una mezcla con isomalt. (17),(22) y (23).

**FIG.No.2 INTENSIDAD DE DULZURA DE ACESULFAME-K EN
SOLUCIÓN ACUOSA.**



SÍNTESIS DE ACESULFAME K

Las Dióxidos Dihidro-oxa-tiazinas básicamente pueden ser producidas de diferentes materiales crudos usando diferentes rutas de síntesis. Los materiales iniciadores compatibles son cetonas, β -dicetonas, derivados de ácidos β -oxo-carbónicos y alquinos, los cuáles

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

pueden reaccionar con halógenos sulfonilisocianatos. Los compuestos formados de tales reacciones son transformados en N-halogen sulfonil aceto-acetamida. en la presencia de hidróxido de potasio éstos compuestos ciclizan al sistema de anillo de dióxido dihidro-oxa-tiazinona para separar finalmente las correspondientes sales de potasio. Entonces, debido a que los dióxidos dihidro-oxa-tiazinona son compuestos altamente ácidos, las sales de el sistema de anillo son formadas. Así mismo, la producción de la sal de Acesulfame Potásico requiere hidróxido de potasio, por lo tanto, hidróxido de sodio ó Hidróxido de Calcio puede ser también usado.

Ácido Acetoacetamida-N-Sulfónico puede ser también otro material iniciador conveniente. en la presencia de agentes deshidratantes éstos compuestos ciclizan ala forma del sistema de anillo de dióxido dihidro-oxa-tiazinona el cuál puede reaccionar con hidróxido de potasio para producir la sal de potasio. Otra vez, la producción de sales que otras sales de potasio parece básicamente posible.

La producción continua de acesulfame K es posible usando las diferentes rutas de síntesis. esto permite una producción a gran escala. (17),(22) Y (23).

TOXICOLOGIA

Las evaluaciones toxicológicas de edulcorantes intensos son de crucial importancia para la aprobación y subsecuente uso de éstos. Así un completo rango de estudios toxicológicos fueron llevados a cabo con Acesulfame K.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE QUÍMICA

La toxicidad aguda oral de Acesulfame K es baja, por lo tanto ésta puede ser considerada prácticamente no tóxica. La LD₅₀ fué determinada oralmente a 6.9-8.0g/Kg de peso corporal, La LD₅₀ intraperitoneal es de 2.2 g/Kg por peso corporal. los efectos tóxicos subcrónicos fueron investigados en un estudio de 90 días con ratas. Los animales fueron tratados con Acesulfame K a una concentración de 0 al 10% en la dieta.

Así mismo los estudios de la carcinogenicidad potencial fueron llevados a cabo en ratones tratados con una concentración arriba del 3% de Acesulfame K, en adición los efectos de toxicidad crónica de Acesulfame K fueron estudiados en perros por dos años.

En los resultados no se encontraron indicaciones de carcinogenicidad u otros efectos que excluyan el uso de acesulfame K como aditivo de alimentos. por lo tanto, un nivel de no efecto de 3% de Acesulfame K en la dieta fué establecido.

En varios estudios no fué encontrada mutagenicidad, incluyendo: Una prueba letal dominante, una prueba de micronúcleos, investigaciones de médula de hueso en hamsters, pruebas de transformación maligna, DNA , y otras. En estudios de reproducción con ratas tratadas con Acesulfame K no se observó una desviación en la fertilidad, número de animales jóvenes por camada, peso corporal, crecimiento ó mortalidad.

Los estudios toxicológicos sobre Acesulfame K demostraron que el compuesto puede ser seguro para uso como edulcorante intenso, ésta revisión fué confirmada por la *junta del comité experto sobre aditivos de alimentos de la FAO/WH* acordando con los datos de Acesulfame K expuestos que éste no exhibe mutagenicidad ó carcinogenicidad por lo tanto

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE QUÍMICA

una *acceptable ingesta diaria* (ADI) de 0-9mg/Kg de peso corporal fué asignada. El *Committee Scientific For Foods de la EEC* publicó una evaluación de estado de estudios de largo plazo donde no se observó algún incremento de la relación-dosis en tumores no específicos ó algunos cambios patológicos relación-Tratamiento de significancia. Por lo tanto, otra vez, una *acceptable ingesta diaria* de 0-9 mg/Kg de peso corporal fué asignada. Finalmente, basados en una gran evaluación de estudios animales disponibles, la *FOOD AND DRUG ADMINISTRATION* asignó una *acceptable ingesta diaria* de arriba de 15mg/Kg de peso corporal. (17),(22)(23).

METABOLISMO Y CARACTERISTICAS FISIOLÓGICAS

Acesulfame K no es metabolizada por el cuerpo humano. Para investigar posibles transformaciones metabólicas fué usado acesulfame K con ¹⁴C-Marcado y los estudios fueron llevados a cabo en ratas,perros y puercos. Debido a que en los estudios en animales no se observó metabolismo alguno, voluntarios humanos fueron también tratados con Acesulfame K marcado. Las diferentes especies animales así cómo los voluntarios humanos excretaron el compuesto original y además de que no se encontró actividad atribuible a metabolitos. Cómo acesulfame K es excretada completamente sin metabolizar, entonces ésta no tiene algún valor calórico. En conjunto con los estudios metabólicos, la farmacocinética de Acesulfame K fué también investigada , estos estudios fueron llevados a cabo con ratas, perros, puercos y con voluntarios humanos. Todas las especies animales así cómo humanos absorbieron acesulfame K rápidamente, pero ellos excretaron rápidamente

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE QUÍMICA

el compuesto, principalmente en la orina. A dosis múltiples, estudios mostraron una acumulación en tejidos, la determinación en suero de Acesulfame K fué llevada a cabo por análisis HPLC (Alto desempeño en cromatografía líquida), y no fué encontrada actividad atribuible a metabolitos. También en una exposición prolongada con Acesulfame K, los animales no mostraron algún signo de metabolismo inducido, otra vez, después de la administración de Acesulfame K con ^{14}C -Marcado, sólo la sustancia original fué encontrada en la excreción.

Acesulfame K no es metabolizada por bacterias incluyendo *streptococcus mutans* y otros microorganismos los cuáles contribuyen a la formación de caries. Así mismo Acesulfame K fué probada en varios estudios y, una inhibición de placa dental de microorganismos ó *Estreptococcus Mutans* no siempre fué reportada. Sin embargo, en otros sistemas de prueba, una clara inhibición fué demostrada. También fué observado un sinergismo en la inhibición de bacterias con mezclas de edulcorantes intensos incluyendo Acesulfame K, y mezclas de Acesulfame K, Sacarina, y Floruro. De cualquier modo, las concentraciones necesarias para un efecto inhibitorio fueron por encima de los niveles de concentraciones de edulcorantes usados acostumbradamente. (17),(26) y (27).

ESTABILIDAD Y REACCIONES EN ALIMENTOS

A largo plazo y estabilidad al calor, son factores importantes para el uso de edulcorantes intensos en muchos productos alimenticios y en bebidas. En esta observación, varias

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE QUÍMICA

condiciones tienen que ser conocidas, niveles de pH en diferentes alimentos y bebidas varían desde neutral al rango ácido y podrían, en casos extremos como ciertas bebidas gaseosas ir abajo de valores alrededor de $\text{pH}=3$. En este amplio rango de pH, después de un almacenamiento prolongado no disminuye la intensidad de dulzura que puede ser detectada.

En medio acuoso, Acesulfame K se distingue por tener muy buena estabilidad, después de varios meses a temperatura ambiente, virtualmente no se encontraron cambios en la concentración de Acesulfame K en el rango común de pH para bebidas. A condiciones de exposición prolongada continua a 30°C no causa pérdida excediendo el 10% del umbral para reconocimiento de diferencias en la dulzura. Igual a temperatura de 40°C el umbral para la detección de diferencias en la dulzura es excedida después de varios meses sólo para productos teniendo un pH de 3.0 ó más.

Varios estudios fueron llevados a cabo con soluciones buffer acuosas. Los resultados para niveles de pH y condiciones de almacenamiento comúnmente usadas para bebidas gaseosas son dadas en la tabla 2. (25),(26) (27) Y(28).

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA**

TABLA 2 ESTABILIDAD DE ACESULFAME-K EN SOLUCIONES BUFFER ACUOSAS.

TIEMPO DE ALMACENAMIENTO (SEMANAS)	pH=3 20°C recuperado (%)	pH=3 30°C recuperado(%)	pH=3.5 20°C recuperado (%)	pH=3.5 30°C recuperado (%)
16	98	97	98	100
30	98	95	99	97
50	98	91	99	96
100	95	—	98	—

Después de diez años de almacenamiento de una solución buffer a pH de 7.5 a temperatura ambiente no se detectó pérdida significativa de acesulfame K.

Las bebidas conteniendo Acesulfame K pueden ser pasteurizadas bajo condiciones normales de pasteurización sin pérdidas de dulzura. Por lo tanto es posible pasteurizar por largos periodos a bajas temperaturas, así como pasteurizar por unos segundos a altas temperaturas. La esterilización es posible sin pérdida bajo condiciones normales a una temperatura alrededor de 100°C para productos teniendo niveles bajos de pH y a 121 °C

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE QUÍMICA

para productos teniendo alrededor de $\text{pH}=4$. En una solución de $\text{pH}=4$ la cuál fué calentada a 120°C por una hora no pudieron ser medidas pérdidas de Acesulfame K. Los valores del periodo de desintegración determinados a 100°C demostraron que los tratamientos comunes de alimentos y bebidas no deberían ser causa de alguna substancial descomposición de Acesulfame K. En estudios en cocimiento de galletas no se encontraron indicaciones de descomposición de Acesulfame K cuando las galletas con bajo contenido de agua fueron cocidas a altas temperaturas de horno por periodos cortos. Esto corresponde a la observación de que Acesulfame K descompone a temperaturas arriba de los 200°C , por lo tanto, una descomposición potencial de productos con acesulfame K puede encontrarse sólo bajo condiciones extremas, bajo tales condiciones los compuestos de descomposición hidrolítica son principalmente: acetona, dióxido de carbono, sales, sulfato y amido-sulfonato. En la descomposición hidrolítica, el sistema del anillo es inicialmente abierto, el cuál rápidamente produce el producto final de hidrólisis. Además sólo ocasionalmente y en medio muy ácido, trazas de derivados de ácido aceto-acético puede ser detectado. (17),(20) Y (21).

APLICACIONES

Acesulfame K puede ser usado cómo agente edulcorante en un amplio rango de productos, por ejemplo: en productos bajos en calorías, alimentos para diabéticos, productos bajos en azúcar, preparaciones para la higiene oral, farmacéuticos y alimentos para animales. Los

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

ESTADO REGULATORIO

Con la terminación del programa de evaluación de amplia seguridad para la aprobación de Acesulfame K como un aditivo alimenticio fue llevado a cabo la evaluación de los datos por la junta *Expert Commitee For Food Additives* de el *WHO* y *FAO* que resultó en la aprobación de Acesulfame K para uso en alimentos y la asignación de una ADI de 0.9mg/Kg de peso corporal. En adición, especificaciones han sido publicadas las cuáles han sido adoptadas por muchas ciudades. El comité científico para alimentos de la EEC también ha evaluado la seguridad de Acesulfame K. Entonces, Acesulfame K fue aprobado para uso en alimentos, y una ADI de 0-9mg/Kg de peso corporal fue asignada.

En la *United Kingdom*, el primer país en el cuál fue aprobado acesulfame K. La *Food Additives* y el *Committe Contaminants* publicó un reporte sobre agentes edulcorantes para alimentos listando a Acesulfame K entre las “Substancias que las evidencias obtenibles sugieren ser aceptable para uso en alimentos”. Siguiendo este reporte Acesulfame K fue incluido en “Los edulcorantes en regulaciones de alimentos “ aprobando éste edulcorante para uso en bebidas y más alimentos sin limitaciones.

En los Estados Unidos, la aprobación de Acesulfame K para un número de aplicaciones fue concedida en 1988. La FDA concluyó que “Acesulfame K es segura para uso en el futuro” y una ADI de arriba de 15mg/Kg de peso corporal fue otorgada.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE QUÍMICA

Cómo los valores de ADI asignados para Acesulfame K no pueden ser fácilmente comparados con los niveles de uso, una conversión dentro de los niveles correspondientes de sacarosa ofrece una simple posibilidad de dar una idea del potencial de aplicaciones. Usando el factor de intensidad de dulzura de 200 veces en comparación a la sacarosa, la asignación del ADI por la WHO y FAO corresponde a 126g de sacarosa por 70Kg de un adulto. El alto valor recientemente otorgado por la FDA es equivalente a 210g de sacarosa por día para un adulto de 70Kg. Estos valores están por encima del consumo promedio diario de sacarosa. Por lo tanto, puede ser concluido, que la ingesta de Acesulfame K será generalmente menor al ADI asignado, ésta revisión ha sido confirmada por estudios y cálculos de ingesta. Siguiendo la evaluación favorable publicada por la WHO y FAO y el SCIENTIFIC COMMITTEE para alimentos de la EEC, casi cuarenta países han aprobado el uso de Acesulfame K en varios productos (tabla 4). En varios países, la aprobación acuerda las buenas prácticas de manufactura que han sido otorgadas cómo en ESTADOS UNIDOS, LA UNITED KINGDOM, IRELAND, SWITZERLAND y CYPRUS. Generalmente Acesulfame K es considerada favorable, y varios países han expandido la original aprobación a otras aplicaciones.

Peticiones para la aprobación de Acesulfame K en muchos más países está pendiente y podrá ser razonablemente esperado que Acesulfame K será aprobado cómo aditivo de alimentos en muchos más países en un futuro cercano. Finalmente, en una reciente reevaluación de la junta EXPERT COMMITTEE FOR FOOD ADDITIVES de la WHO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

alimentos en muchos más países en un futuro cercano. Finalmente, en una reciente reevaluación de la junta EXPERT COMMITTEE FOR FOOD ADDITIVES de la WHO

AND FAO revisó el ADI para Acesulfame K y asignó el alto valor de 0-15mg/Kg de peso corporal.

TABLA 4 ALGUNOS PAÍSES DONDE ACESULFAME-K HA SIDO APROBADO.

AUSTRALIA	
	ITALIA
	LUXEMBURGO
	NORWAY
	PAKISTAN
	SUDAFRICA
	UNITED KINGDOM
	ESTADOS UNIDOS
	YUGOSLAVIA
	USSR
	SWEDEN
	IRLANDA

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA**

ASPARTAME

- **INTRODUCCION**
- **PROPIEDADES FISICOQUIMICAS**
- **ESTABILIDAD**
- **APLICACIONES**
- **METABOLISMO**
- **TOXICOLOGIA**
- **ESTADO REGULATORIO**

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

INTRODUCCION

Durante ésta década, los alimentos ligeros y bebidas bajos en calorías han tenido un mayor crecimiento en el mercado. En la industria de alimentos con la reciente disponibilidad de aspartame, este mercado tiene el potencial para un mayor crecimiento. Este crecimiento deberá limitarse sólo a la creatividad de ingenio de manufactura de alimentos y tecnología de alimentos. La disponibilidad de aspartame se extiende a la opción de agentes edulcorantes disponibles para la manufactura. La elección del edulcorante (ambos calórico y no calórico) para productos de alimenticios ó bebidas depende de una variedad de factores, incluyendo limitaciones regulatorias, la calidad de el producto formulado, y la necesidad para agentes de volumen. La dulzura de aspartame hace de éste un edulcorante muy deseable, sin embargo, las propiedades tecnológicas de aspartame hacen que la formulación de nuevos productos incluya más que una simple substitución de un edulcorante por otro o su nuevo uso en ellos, requiere de una reformulación y preformulación, así cómo una evaluación objetiva antes de que nuevos productos salgan al mercado. Por lo tanto, antes de intentar formular nuevos productos, el profesional farmacéutico debe tomar en cuenta las características del aspartame que podrían afectar el desarrollo de productos farmacéuticos endulzados con asparame. (22).

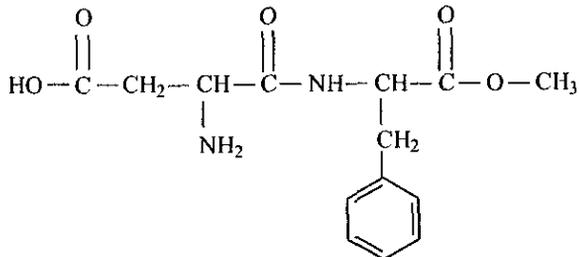
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS

La estructura de aspartame (N-L-aspartil-L-Fenilalanina-1-Metil ester) es mostrada en la fig. No. 1. y sus propiedades físicas son listadas en la tabla 1. Aspartame es un polvo blanco, cristalino inodoro, teniendo un sabor dulce, es escasamente soluble en agua (cerca de 1.0% a 25°C) y soluble en alcohol. Aspartame no es soluble en grasas y aceites, su constante de disociación es de 3.1 y 7.9 a 25°C y el punto isocléctrico es de 5.2. (17),(22) Y (23)

FIG.No.1 Estructura química de aspartame



ASPARTAME

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA**

TABLA No.1 PROPIEDADES DE ASPARTAME

<i>COLOR</i>	<i>BLANCO</i>
<i>OLOR</i>	<i>NINGUNO</i>
<i>FORMA</i>	<i>POLVO</i>
<i>SABOR</i>	<i>LIMPIO, DULCE</i>
<i>SOLUBILIDAD</i>	<i>ESCASAMENTE SOLUBLE EN AGUA</i> <i>SOLUBLE EN ALCOHOL.</i>
<i>PERDIDA POR SECADO</i>	<i>NMT 4.5%</i>
<i>DICETOPIPERAZINA</i>	<i>NMT (No más que) 1.5%</i>
<i>METALES PESADOS</i>	<i>NMT 10 ppm</i>

TOXICOLOGIA

ESTUDIOS DE LARGO PLAZO Y CARCINOGENICIDAD

Algunos alimentos endulzados con aspartame pueden contener el derivado dicetopiperazina (DKP) a niveles arriba del 5% de la cantidad de aspartame adicionada. Por lo tanto DKP ha estado sujeta también a intensas pruebas toxicológicas. varios datos han reportado la confirmación de la seguridad de aspartame. Lo estudios de mutagenicidad y

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO FACULTAD DE QUÍMICA

reproducción no indican algún efecto adverso. estudios de datos obtenidos de ratones tratados con una alimentación crónica fueron negativos.

Los resultados de un estudio con ratas a largo-plazo con aspartame fueron consistentes con un incremento de la incidencia de neoplasmas intracraneales en los animales tratados. Por lo tanto, el incremento no fué relacionado a la dosis ó al sexo, y la incidencia en general fué dentro de los límites que previamente fué observada en animales no tratados de la misma raza. Por lo tanto, tal incremento no fué visto en 2 subsecuentes estudios a largo plazo con aspartame y los resultados de DKP fueron negativos. (17),(22).

OTRAS EMISIONES DE SEGURIDAD RELACIONADOS A ASPARTAME

Con respecto al ácido aspartico de aspartame, fué concierne que aspartame sola ó en combinación con glutamato podría causar lesiones focales cerebrales y desórdenes endocrinos. Ambos, glutamato, el cuál es generalmente suministrado en los alimentos, y aspartame, en altas concentraciones ha mostrado efectos neurotóxicos en roedores. Si bien, el metabolismo de aspartame en humanos es similar que a la fenilalanina y Ac. aspartico. Los estudios clínicos incluyendo a niños y adultos no han indicado efectos desfavorables a niveles altos que pueden ser esperados para el edulcorante en la dieta normal.

FENILCETONURIA (PKU) es un desorden genético humano del metabolismo de la fenilalanina. En la PKU, la fenilalanina es metabolizada pobremente y se acumula en sangre

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO FACULTAD DE QUÍMICA

y tejidos. Los niveles elevados de fenilalanina en plasma están asociados con retraso mental.

Aspartame en combinación con una dieta en carbohidratos podría alterar la actividad neurotransmisora cerebral. En ratas, la administración de glucosa y aspartame (200mg/Kg) incrementaron los niveles cerebrales de tirosina y Fenilalanina y disminuyeron la concentración de Serotonina Cerebral. las concentraciones plasmáticas de fenilalanina también fueron incrementadas en animales tratados quienes recibieron grandes dosis de aspartame y confituras conteniendo sacarosa. Por lo tanto, en un estudio de 9 meses con monos infantiles éstos no mostraron ninguna otra anormalidad física ó deterioro en la conducta cuando ellos fueron eliminados de dietas altas en Aspartame-Fenilalanina.

El rango de concentración normal de Fenilalanina en plasma es de 6 á 12 $\mu\text{mol/dL}$ para personas normales incluyendo infantes, y de 50 $\mu\text{mol/dL}$ para mujeres embarazadas. Los estudios clínicos han demostrado que sólo una dosis de 200mg/Kg de aspartame incrementan los niveles en plasma de Fenilalanina a 50 $\mu\text{mol/dL}$, esto es equivalente a 24L de bebidas endulzadas con aspartame. Por lo tanto debido a que individuos con fenilcetonuria necesitan un control de la ingesta de Fenilalanina, los productos conteniendo aspartame deberían ser usualmente rotulados con la leyenda: "*Fenilcetonúricos, contiene fenilalanina*" (WHO,1980). Aproximadamente el 10% de peso de aspartame es convertido a metanol. Por lo tanto, la toxicidad potencial es marcadamente elevada de la concentración de metanol en la sangre la cuál debería ser reconsiderada. La ingestión de grandes dosis de

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO FACULTAD DE QUÍMICA

la sustancia por grupos especiales de la población que tienen un incremento en la sensibilidad (infancia, embarazo, lactancia, heterocigocidad por PKU) ha sido especialmente observado en estudios toxicológicos.

La FDA ha reportado que en estudios clínicos midiendo los niveles en la sangre de metanol, éste no ha sido detectado bajo las dosis de aspartame excediendo lo sugerido 99% de la exposición a un nivel de 34mg/Kg.

Evidencias disponibles sugieren que el consumo normal de aspartame es seguro, porque el consumo de aspartame en alimentos es más bajo para sospechar de niveles tóxicos. Estos datos no proveen la evidencia para serios efectos en la salud, si bien, ciertos individuos podrían tener una inusual sensibilidad al producto.(23).

METABOLISMO

Aspartame puede ser absorbido y metabolizado en 2 principales caminos. En ambos casos, grandes dosis de aspartame dan como resultado aspartato, Fenilalanina y Metanol a la sangre, y éstos compuestos son metabolizados y/o excretados. Fenilalanina constituye arriba de la mitad de la molécula de aspartame, y es un componente esencial de proteínas corporales que no pueden ser sintetizadas por mamíferos. El metabolismo y papel nutricional de Fenilalanina y Tirosina están relacionados. Alguna ingesta de aspartame es

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO FACULTAD DE QUÍMICA

transaminado a glutamato, por lo tanto hay diferentes interacciones entre glutamato y el metabolismo de aspartame.(22) y (23)

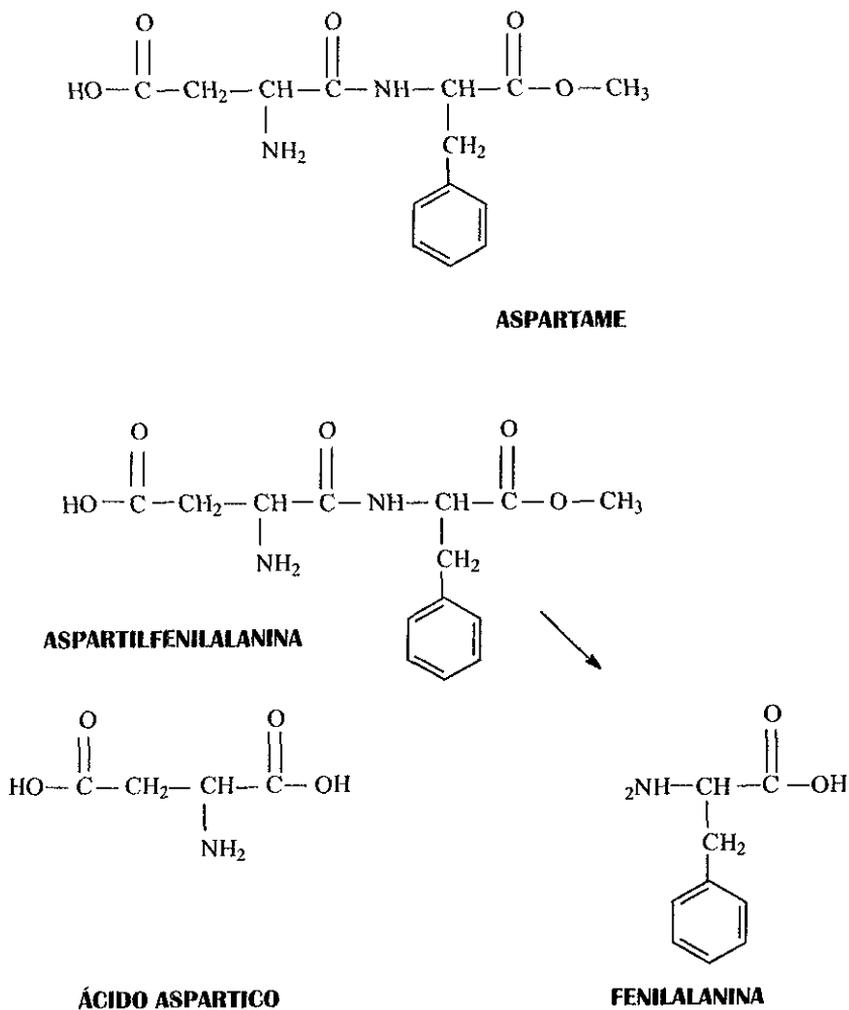
ESTABILIDAD

Aspartame es un O-metil ester. Bajo ciertas condiciones de humedad, temperatura y pH, el enlace ester es hidrolizado, formando el dipéptido Aspartilfenilalanina y metanol. Alternativamente metanol puede ser eliminado por la ciclización de aspartame a la forma dicetopiperazina. la dicetopiperazina puede regresar a ser hidrolizada a la forma aspartilfenilalanina. Ultimamente aspartilfenilalanina puede ser hidrolizado a aminoácidos individuales cómo aspartato y Fenilalanina.

AspartilFenilalanina, aspartato, fenilalanina y la dicetopiperazina no son dulces, cuando estos compuestos son formados en productos alimenticios, se percibe una pérdida de la dulzura. Las reacciones primarias involucradas son mostradas en la fig.2. (17),(22) Y (23)

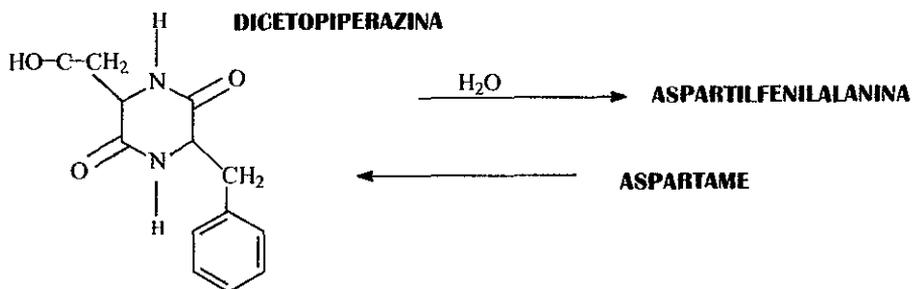
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

FIG. No.2 DESCOMPOSICIÓN DE ASPARTAME DEBIDO A HIDRÓLISIS



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

CONT. FIG.No.2 DESCOMPOSICIÓN DE ASPARTAME DEBIDO A
HIDRÓLISIS.

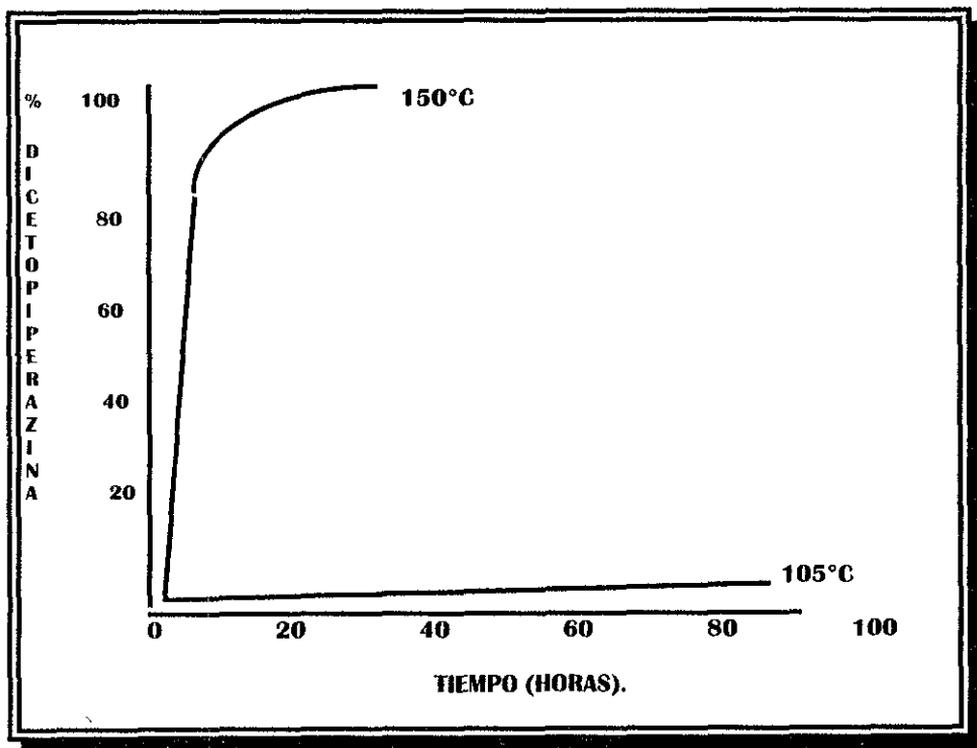


ESTABILIDAD EN SECO

La estabilidad de aspartame en productos en seco es buena cuando éste es utilizado en aplicaciones en seco. La estabilidad de aspartame es similar al compuesto puro. la (fig.No.3 a y b) .muestra la estabilidad de aspartame bajo condiciones más severas que las formas de manejo normales. A los °C hay una conversión de menos de 5% a diketopiperazina.

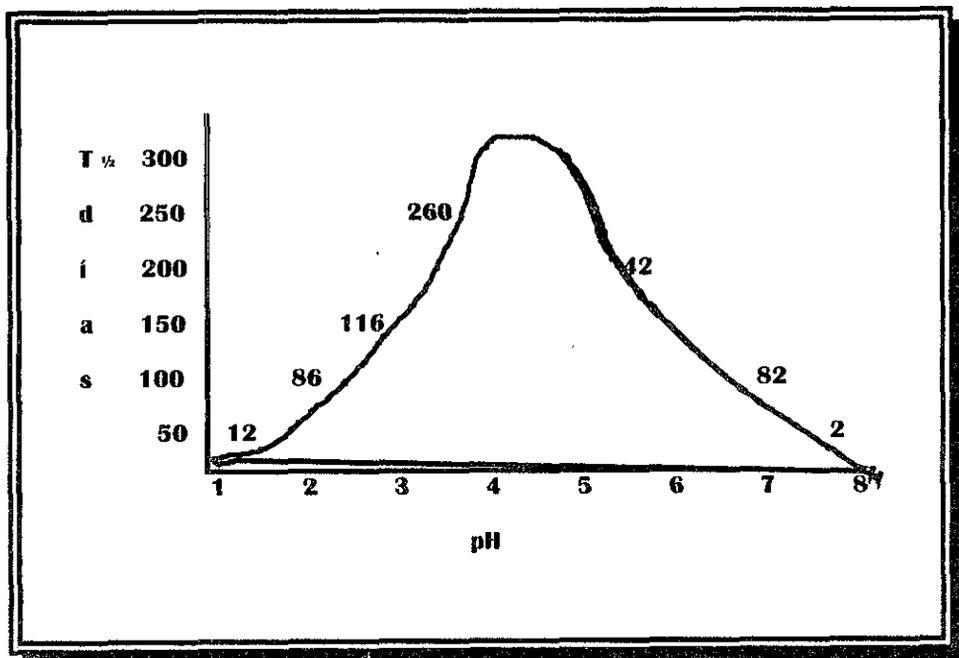
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

FIG.No 3a VELOCIDADES DE DESCOMPOSICIÓN DE ASPARTAME A LA FORMA
DICETOPIPERAZINA A 105, Y 150°C.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

Fig.No.3b. ESTABILIDAD DE ASPARTAME EN BUFFER ACUOSO A 25°C



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

ESTABILIDAD EN SOLUCION

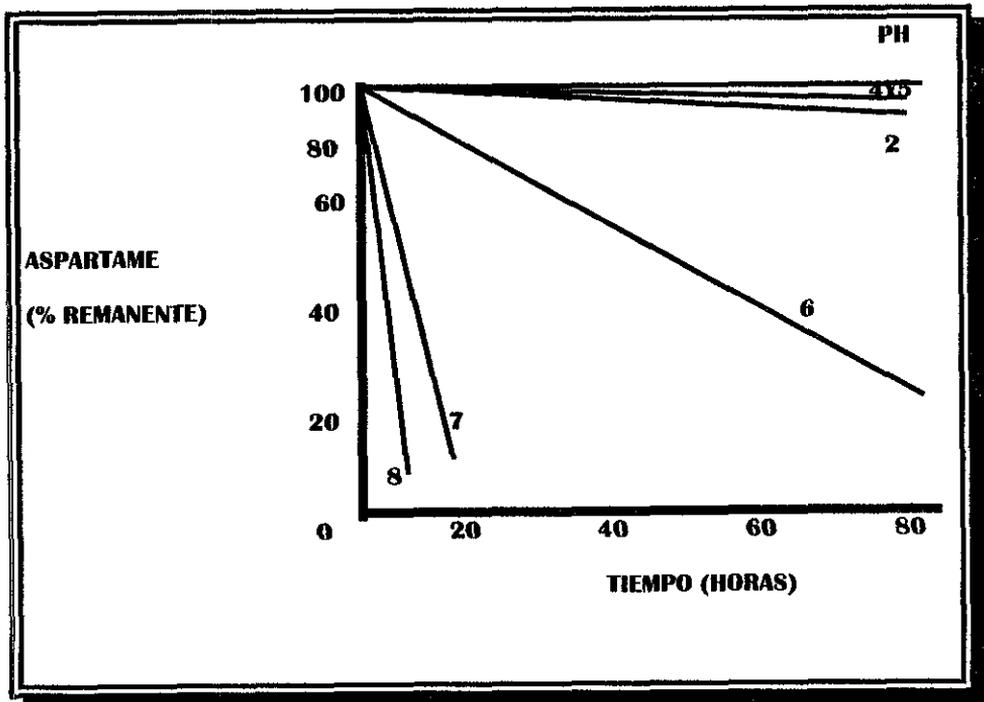
La estabilidad de aspartame en solución está en función del tiempo, temperatura, pH, y humedad obtenible. La descomposición aparece siguiendo una simple cinética de primer orden. A 25°C la máxima estabilidad ocurre aproximadamente a pH=4.3 (fig.No.4). observándose que aspartame es más estable entre valores de pH de 3 y 5.

La figNo. 5 muestra la estabilidad de aspartame a 40°C en buffers acuosos en el rango de pH de 2 á 8. La línea horizontal representa casi una completa estabilidad, en tanto que la línea más vertical es la menos estable. la fig No. 6 y 7 muestra similares datos obtenidos a 55 y 80°C respectivamente. Estas figuras muestran la estabilidad razonable de aspartame en el rango de pH débilmente ácido (pH 2-5) el cuál es presentado en muchos sistemas de alimentos, igual con incremento de la temperatura. Los datos obtenidos a 80°C son de particular interés ya que, desde ellos se aproximan condiciones de alta-temperatura para tiempo-corto de pasteurización. Asi, de esta manera, el uso de aspartame en estas aplicaciones es factible y no es notada pérdida significativa de dulzura. También, aspartame podrá resistir el procesamiento usado para esterilización. La evaluación inicial de estos datos pueden sugerir que productos con valores de pH arriba del rango ácido son poco probables para ser endulzados con aspartame. Sin embargo, la formulación exitosa de un amplio rango de productos pede ser llevada a cabo controlando el tiempo de duración que el producto es expuesto a altas temteraturas, controlando el proceso y además las propiedades de el producto a bajas temperaturas para distribución y ventas. por ejemplo, un helado

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA**

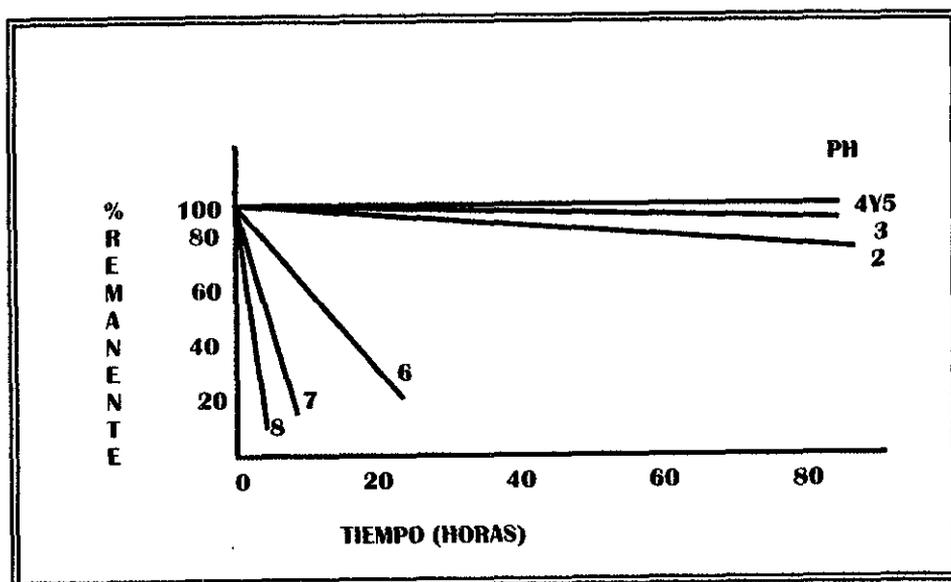
teniendo un pH de 6.5 á 7.0 en la mezcla, es pasteurizado por altas temperaturas bajo condiciones de corto tiempo (180-190°F po un minuto.) de esta manera virtualmente no es detectada pérdida de aspartame porque el producto es distribuido, y sólo en el estado congelado la velocidad de pérdida de aspartame es dramáticamente reducida (reacción de primer orden) probablemente debido a la reducción de libre humedad. En esta aplicación, la estabilidad de el producto puede exeder la vida de anaquel deseada de 6 á 8 meses.(22) y (23).

FIG 5. ESTABILIDAD DE ASPARTAME EN BUFFER ACUOSO A 40°C

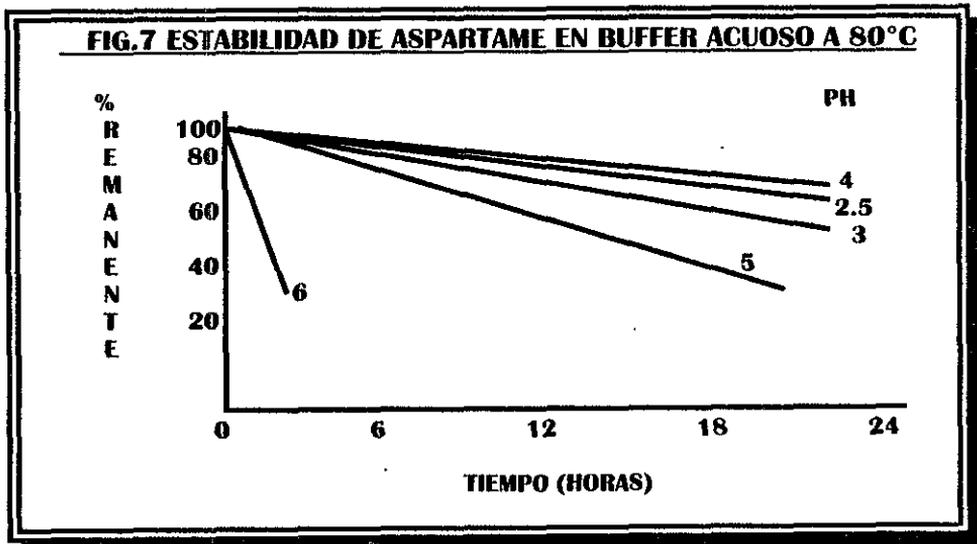


UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

fig.6. ESTABILIDAD DE ASPARTAME EN BUFFER ACUOSO A 55°C



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA



APLICACIONES

Comentarios generales

Si bien, aspartame puede suministrar dulzura como el azúcar, ambos como ingrediente así como endulzante de tabla (table top) esta intensidad de dulzura y peso ligero no hace compatible como sustituto del azúcar para todas las aplicaciones en los procesos de alimentos. Aspartame imparte sólo dulzura, pero ésta no puede impartir otras propiedades físicas a los alimentos a los cuáles están frecuentemente asociados y esperadas

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO FACULTAD DE QUÍMICA

de los edulcorantes carbohidratos. Algunos ejemplos de estas propiedades suministradas por edulcorantes carbohidratos incluye: textura, volúmen, no cristalización en algunos alimentos, solubilidad, propiedades humectantes, acción conservadora y caramelización. El efecto de reemplazar el azúcar por edulcorantes de alta potencia en un típico alimento, cómo por ejemplo un pastel, produce un producto sin las propiedades físicas de el azúcar en términos de volúmen y estructura.

tabla 2. Algunos ejemplos de alimentos donde es aplicado el uso de aspartame

LIMONADA	YOGURT
GELATINA	CEREALES
PUDDING DE CHOCOLATE	GOMAS DE MASCAR
BEBIDAS GASEOSAS	PRODUCTOS LACTEOS
CAFÉ/TÉ	CONFITURAS

ASPARTAME, USO, PROPIEDADES, REDUCCION CALORICA.

Aspartame provee un limpio sabor dulce cómo el azúcar en alimentos y bebidas debido a que es un edulcorante de intensa dulzura, por lo tanto , los productos alimenticios usando aspartame pueden tener mucho menos contenido enérgico. aspartame es aproximadamente 160-200 veces más dulce que el azúcar, ésta potencia exacta relativa para sacarosa es dependiente de el sistema alimenticio en el cuál esta es usada En agua una

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO FACULTAD DE QUÍMICA

potencia de 400 es observada para aspartame cuando ésta es probada a el nivel de umbral para la detección de la dulzura de sacarosa esto es, aspartame es 400 veces más dulce que la sacarosa a este nivel. A un nivel de dulzura igual que éste a una solución de sacarosa en agua al 10% la potencia declina a 133. En contraste, cuando la comparación es hecha en una lomonada la potencia aumenta a 180 a un nivel de sacarosa al 10%.

En general, el uso de niveles para aspartame podrían variar de 0.01% para modificación del sabor a 0.6% para endulzar el producto final. Los niveles exactos podrían depender de la formulación del producto, pH, temperatura, y las características deseadas de el sabor específico. (22),(23).

ESTADO REGULATORIO

la *FAO/WHO JOINT EXPERT COMMITTEE ON FOOD ADDITIVES (JECFA)* ha recomendado una aceptable ingesta diaria de 40mg/Kg de peso corporal para humanos de aspartame, simultáneamente un valor de ADI de 7.5mg/Kg de peso corporal fué dado para Dicitopiperazina. En 1983 aspartame fué aprobado para uso en bebidas y muchos otros alimentos. Aspartame ha sido aprobado para su uso en muchas ciudades europeas, en los E.E.U.U. y en Canadá y es considerado para ser aprobado en otros países.(22).

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

JARABES

DEFINICION :

USP XXIII (THE UNITED STATES PHARMACOPEIA, 1995)

JARABES.- Soluciones orales conteniendo altas concentraciones de sacarosa u otros azúcares tradicionalmente han sido designados como jarabes. Una solución cerca de la saturación de sacarosa en agua purificada por ejemplo se conoce como jarabe ó "*jarabe simple*". A travez del uso común del termino *jarabe*, también ha sido usado para incluir algunas otras formas de dosificación líquidas preparadas en un vehículo dulce y viscoso incluyendo suspensiones orales.(32)

BP (BRITISH PHARMACOPEIA, 1993)

JARABES.- Los jarabes son soluciones acuosas concentradas de sacarosa, otros azúcares ó agentes edulcorantes, a los cuáles pequeñas cantidades de alcoholes polihídricos convenientes ó compatibles pueden ser adicionados para retardar la cristalización ó incrementar la solubilidad de otros ingredientes. Algunos jarabes usualmente contienen aromatizantes u otros materiales de sabor, éstos usualmente no contienen ingredientes activos. (33)

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

FEUM 6a edición (FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS, 1994)

JARABE.- Solución acuosa con alta concentración de carbohidratos tales como sacarosa, sorbitol, dextrosa, etc. de consistencia viscosa, en la que se encuentra disuelto él ó los principios activos y aditivos. (34)

MEDICACIONES LIQUIDAS ORALES.

Las medicaciones líquidas orales son mejor identificadas de acuerdo a las características físicas de las formulaciones basadas en tipos de solventes ó vehículos usados. Los principales vehículos farmacéuticos son acuosos simples ó soluciones alcohólicas, aguas aromáticas espíritus, tinturas, jarabes, elixires y formulaciones especiales. A éstos pueden agregarse saborizantes y colorantes artificiales. La popularidad de ésta forma de medicación continúa basándose en la conveniencia del paciente y aceptabilidad ó flexibilidad de los niveles de dosis que pueden ser prescritos, además que pueden obtenerse combinaciones de drogas.

Las formulaciones pueden ser administradas individualmente ó como combinaciones y prescripciones compuestas, incluyendo mezclas con sólidos ó adicionando agentes líquidos terapéuticos. (35)

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

VENTAJAS DE LIQUIDOS ORALES

Las soluciones como una forma de medicación tiene varias ventajas sobre otras formas. Las soluciones son mezclas homogéneas, la medicación es uniformemente distribuida en toda la preparación. la dosis puede ser fácilmente variada en la preparación. Algunas drogas son irritantes para la mucosa gástrica cuando es dada en una tableta concentrada ó en forma de una cápsula, ésta irritación puede ser reducida cuando la droga es dada en solución, por el factor de dilución. Así mismo, una rápida acción de la droga ocurre porque la droga es absorbida rápidamente cuando es administrada en solución, otra ventaja de las soluciones es que éstas pueden ser fácilmente endulzadas colorearlas y proporcionarles buen sabor, ésta es particularmente una ventaja para la administración a niños ó pacientes quienes no pueden realmente deglutir tabletas ó cápsulas. Las drogas destinadas para uso externo pueden ser fácilmente y uniformemente aplicadas en forma de solución. también hay ciertas drogas las cuáles son mejor preparadas en solución por sus naturales características físicas. (35)

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

Las medicaciones líquidas pueden ser divididas en 2 categorías:

1).- Medicaciones líquidas para uso interno. 2).- Medicaciones líquidas para aplicación externa.

los líquidos orales están usualmente compuestos en la forma de soluciones acuosas, elixires, ó jarabes, pero las preparaciones líquidas para uso externo son mucho más variadas. Ello incluye líquidos acuosos (aerosoles, esprays, líquidos dentales, lociones, soluciones oftálmicas etc.) y líquidos no acuosos (colodiones, líquidos dentales, linimentos). (35)

JARABES

Los jarabes son soluciones concentradas de un azúcar como la sacarosa en agua ó en otro líquido acuoso. Cuando sólo se usa agua purificada para preparar la solución de sacarosa, el preparado se conoce como *jarabe simple ó jarabe*. Además de sacarosa, se pueden agregar otros polioles, como glicerina ó sorbitol, para retardar la cristalización de la sacarosa ó aumentar la solubilidad de los componentes añadidos. Muchas veces se incluye alcohol como conservador y también como disolvente para los sabores, pero la resistencia al ataque microbiano se puede reforzar incorporando agentes antimicrobianos. cuando el preparado acuoso contiene alguna sustancia medicinal añadida, se dice que el jarabe es medicado. El

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO FACULTAD DE QUÍMICA

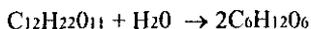
jarabe con *sabor* no suele ser medicado pero contiene diversas sustancias aromáticas ó de sabor agradable y tiene la finalidad de usarse cómo vehículo ó saporífero para las prescripciones.

los jarabes con sabor ofrecen oportunidades inusuales cómo vehículos en las composiciones extemporáneas y hallan fácil aceptación entre los niños y adultos. Sin embargo los medicamentos a base de sacarosa que se administran continuamente a los niños producirían un aumento de la incidencia de caries dentales y gingivitis; por consiguiente, se deben considerar otras formulaciones de la droga, sea sin edulcorar ó edulcoradas con sustancias no cariógenas. El conocimiento del contenido de azúcar de los medicamentos líquidos es útil para los pacientes que deben restringir el ingreso calórico. Los jarabes poseen notables propiedades para enmascarar las drogas amargas y saladas. En la elaboración de jarabes se debe seleccionar cuidadosamente la sacarosa y se debe usar un agua purificada que no tenga sustancias extrañas y vasos, y recipientes limpios. La operación se debe hacer con prolijidad para que los productos no se contaminen y se mantengan estables.

Es importante que la concentración de sacarosa se aproxime al punto de saturación pero sin llegar a él. En soluciones diluidas, la sacarosa es un medio nutritivo excelente para mohos, levaduras y otros microorganismos, pero en concentraciones del 65% en peso ó más la solución retarda la proliferación de tales microorganismos, en cambio, la solución saturada puede hacer que una parte de la sacarosa cristalice al modificarse la temperatura.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO FACULTAD DE QUÍMICA

Cuando al preparar jarabes se usa calor, casi con seguridad se producirá la inversión de una pequeña porción de la sacarosa.



Sacarosa

Azúcar invertida

Las soluciones de sacarosa rotan la luz polarizada a la derecha, a medida que avanza la hidrólisis la rotación óptica disminuye y se negativiza al completarse la reacción. Esta reacción se denomina *inversión* porque se forma *azúcar invertida* (dextrosa más levulosa). La inversión se acelera mucho por la presencia de ácidos, pues el ión hidrógeno actúa como catalizador en esta reacción hidrolítica. El azúcar invertida fermenta con mayor facilidad que la sacarosa y tiende a oscurecerse. Sin embargo, sus dos azúcares reductores son útiles para retardar la oxidación de otras sustancias.

El *jarabe invertido* se prepara hidrolizando sacarosa con ácido clorhídrico y neutralizando la solución con carbonato de calcio ó de sodio. La sacarosa de la solución al 66.7% p/p debe estar invertida por lo menos en un 95%, la monografía dice que el jarabe invertido, al mezclarlo con jarabe en proporciones adecuadas, previene la descomposición de los cristales de sacarosa en la mayoría de las condiciones de almacenamiento.

Cómo la levulosa que se forma durante la inversión es más dulce que la sacarosa, el jarabe resultante es más dulce que el jarabe original, el azúcar invertida es 1.23 veces más

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

dulce que la sacarosa. La levulosa que se forma durante la hidrólisis también es la causante del oscurecimiento del jarabe porque es sensible al calor y se oscurece con facilidad, en especial en solución. Cuando se sobrecalienta jarabe ó sacarosa se carameliza. (35) Y (37)

PREPARACION

Los jarabes se preparan de diversas maneras y la elección del método correcto depende de las características físicas y químicas de las sustancias que entran en la preparación. Los cuatro métodos que se emplean resumirde así: 1) Disolución con calor, 2).-Agitación sin calor, 3) Adición de un líquido medicinal al jarabe.

1).-DISOLUCION CON CALOR. Este es el método usual para hacer jarabes cuando el constituyente valioso no es volátil, ni se daña con el calor y se desea preparar el jarabe rápidamente. La sacarosa se suele agregar al agua purificada ó a la solución acuosa y calentar hasta disolverla, luego se cuela y se agrega suficiente agua purificada para obtener el peso ó el volumen que se desea.

No es conveniente calentar demasiado los jarabes a temperatura de ebullición porque ocurre una inversión mayor ó menor de la sacarosa con tendencia aumentada a la fermentación. Los jarabes no se pueden esterilizar en autoclave sin que caramelicen un poco. Esto se reconoce por el color amarillento ó pardusco que aparece por formación del caramelo a causa de la acción del calor sobre la sacarosa.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

2).- AGITACION SIN CALOR. Este proceso se hace en los casos en que el calentamiento ocasionaría la pérdida de constituyentes volátiles valiosos.

Para elaborar grandes cantidades de jarabe se usan tanques revestidos de inoxidable que tienen agitador mecánico adaptadas especialmente para disolver la sacarosa.

3).-ADICION DE UN LIQUIDO MEDICINAL A UN JARABE. Se recurre a este método en los casos en que se agregan extractos fluidos, tinturas u otros líquidos al jarabe para medicarlo. Los jarabes preparados de esta manera suelen formar precipitados porque a menudo los líquidos utilizados de esta manera contienen alcohol y las sustancias resinosas y oleosas disueltas por el alcohol precipitan al mezclarse con el jarabe produciendo preparados de mal aspecto. una modificación de este proceso, que se adopta a menudo, consiste en mezclar el extracto fluido ó tintura con el agua, dejar la mezcla en reposo para que los constituyentes insolubles se separen y después disolver la sacarosa en el filtrado. Este procedimiento no es permisible cuando los componentes que precipitan son los valiosos agentes medicinales.

Las soluciones presentan una serie de problemas, ya que algunas drogas son inherentemente inestables y éstas propiedades son ampliadas cuando la droga está en solución, por lo que el farmacéutico debe resolver manejando hábilmente los fundamentos fisicoquímicos y biofarmacéuticos que rigen la estabilidad y presentación de los fármacos en solución.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

La primera propiedad a considerar es la solubilidad del principio activo y los recursos disponibles para proceder a su correcta solubilización. Por lo que técnicas especiales tienen que ser requeridas para solubilizar drogas poco solubles.

MODIFICACION DE LA SOLUBILIDAD

COSOLVENCIA

Los electrólitos débiles y moléculas no polares frecuentemente son poco solubles en agua. Pero esta solubilidad puede incrementarse por la adición de un solvente miscible en el agua en el cuál el fármaco sea soluble. Este proceso se conoce cómo cosolvencia, y los disolventes usados en combinación para incrementar la solubilidad de el soluto se conoce cómo cosolvente. El mecanismo responsable para incrementar la solubilidad no es fácil de entender. Se ha propuesto que un sistema cosolvente trabaja por reducción de la tensión superficial entre la solución acuosa predominante y el soluto hidrofóbico. Trabajos recientes apoyan la teoría de que amidas adsorben al soluto en la interfase con agua, por ello disminuye la superficie hidrofóbica ó la tensión superficial soluto/agua. Cómo resultado la porción hidrofílica soluble de la amida (cosolvente) permanece orientada hacia la fase acuosa. Algúnos científicos han visto el fenómeno cómo resultado de la solubilidad independiente del soluto en cada cosolvente.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

El etanol, sorbitol, glicerina, propilenglicol y varios miembros de las series de polímeros son cosolventes generalmente adecuados en la formulación de líquidos acuosos. Los cosolventes se emplean no sólo para solubilizar el fármaco, sino también para mejorar la solubilidad de los constituyentes volátiles usado para dar un sabor y olor agradable al producto. (38) Y (39).

CONSTANTE DIELECTRICA

La solubilidad absoluta de un soluto puede variar considerablemente de un disolvente a otro aunque éstos tengan la misma constante dieléctrica, pero la solubilidad se perfila en función de la constante dieléctrica, y parece ser similar para un soluto en una amplia variedad de sistemas de disolventes. Se ha reportado que la solubilidad está en función de la constante dieléctrica, para varios fármacos, en una variedad de sistemas de disolventes. Ejemplos de sustancias estudiadas son barbitúricos, parabenos, derivados de xantina, antipirina y aminopirina. La constante dieléctrica de muchos disolventes farmacéuticos es conocida, y si no está reportada ésta puede estimarse. Las formulaciones farmacéuticas de constante dieléctrica comparable pueden ser preparadas, y el sistema más apropiado puede seleccionarse en base a los requerimientos de solubilidad, estabilidad y características organolépticas. (38) Y (39).

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

SOLUBILIZACION

La solubilización se define por Mc Bain como el paso espontáneo de las moléculas de un soluto pobremente soluble en agua a una solución acuosa de jabón ó detergente en la cuál se forma una solución estable termodinámicamente. El mecanismo para este fenómeno ha sido estudiado extensivamente e involucra la propiedad de los agentes de superficie activa para formar agregados coloidales conocidos como micelas. Cuando son adicionados los surfactantes al líquido a bajas concentraciones, éstos tienden a orientarse en la interfase aire-líquido. Si se agrega otro surfactante, la interfase comienza a llenarse y hay un exeso de moléculas. Aún a altas concentraciones, las moléculas forman miscelas, éste cambio en la orientación ocurre abruptamente y la concentración del surfactante en la que ocurre esto se conoce como concentración crítica de micela (CMC). Los agentes solubilizantes se han usado en sistemas farmacéuticos por muchos años. Desde 1868 se reportó que el colesterol fué marcadamente más soluble en soluciones acuosas de jabón que en pura agua. (38) Y (39)

COMPLEJACION

Los compuestos orgánicos en solución generalmente tienden a asociarse con otro compuesto, frecuentemente esta asociación es demasiado débil para detectarse por técnicas estándar. En otros casos la asociación intermolecular ó complejos pueden observarse y cuantificarse por una ó más técnicas publicadas. Cuando la formación de un complejo

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

ocurre, la solubilidad total es igual a la solubilidad inherente del fármaco no acomplejado más la concentración del complejo farmacéutico en solución. (38) Y (39).

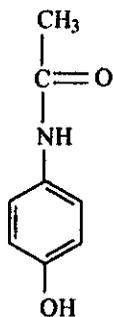
HIDROTOPIA

El término hidrotopía se usa para designar el incremento de la solubilidad en agua de varias sustancias debido a la presencia de grandes cantidades de aditivos. El mecanismo por el que éste efecto ocurre no es claro. algunos científicos han especulado que la hidrotropía es simplemente otro tipo de solubilización, con el soluto disuelto en grupos orientados de agente hidrotrópico. Otros piensan que éste fenómeno tiene una relación con la complejación involucrando una débil interacción entre el agente hidrotrópico y el soluto. (38) Y (39).

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

PRINCIPIOS ACTIVOS EMPLEADOS

ACETAMINOFEN



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA**

ACETAMINOFEN

PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS

Peso molecular: 151.2 gr/mol.

Descripción: Cristales blancos inodoros ó polvo cristalino.

Sabor: Amargo.

Punto de Fusión: 160 a 172°C.

Solubilidad: 1 gr se disuelve en aproximadamente 70ml de agua a 25°C y en 20ml de agua hirviendo, en 7ml de alcohol, 13ml de acetona, 50ml de cloroformo, 40ml de glicerina y 9ml de propilenglicol, en insoluble en benzeno y eter y soluble en soluciones de hidróxidos alcalinos.

PH: Una solución saturada tiene un pH de cerca de 6.

Pka: 9.52

Estabilidad: Acetaminofén es muy estable en solución acuosa, su pH de máxima estabilidad está entre 5 y 7. (40) Y (41).

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

FARMACOLOGIA

El acetaminofén tiene efectos analgésicos y antipiréticos que no difieren en forma significativa de los de la aspirina sin embargo sólo tiene efectos antiinflamatorios débiles.

Los metabolitos menores contribuyen en forma significativa a los efectos tóxicos de ambas drogas.(40).

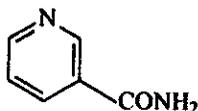
FARMACOCINÉTICA Y METABOLISMO

El acetaminofén se metaboliza principalmente por las enzimas microsomales hepáticas. El acetaminofén se absorbe con rapidez y casi por completo en el tracto gastrointestinal. La concentración plasmática alcanza un máximo en 30 á 60 minutos y la vida media plasmática es de alrededor de 2 horas después de dosis terapéuticas La distribución del acetaminofén es bastante uniforme en la mayoría de los líquidos orgánicos. La unión de la droga con las proteínas plasmáticas es variable, sólo un 20 á 50% puede unirse en las concentraciones encontradas durante la intoxicación aguda. Después de dosis terapéuticas, puede recuperarse un 90 a 100% de la droga en la orina en el primer día, principalmente después de la conjugación hepática con ácido glucurónico (cerca del 60%), ácido sulfúrico (alrededor del 35%), también se detectaron pequeñas cantidades de metabolitos hidroxilados y desacetilados. Los niños tienen menor capacidad que los adultos

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO FACULTAD DE QUÍMICA

para la glucuronidación de la droga. Una pequeña proporción del acetaminofén sufre N-hidroxilación mediada por el citocromo P-450 para formar N-acetil-benzoquinoneimina, un intermediario de alta reactividad. En forma normal, este metabolito reacciona con los grupos sulfidrilo en el glutatión. Sin embargo, después de grandes dosis de acetaminofén, el metabolito se forma en cantidades suficientes como para agotar el glutatión hepático, en estas circunstancias, aumenta la reacción con los grupos sulfidrilo en las proteínas hepáticas, pudiendo producirse necrosis hepática.(40) Y (41).

NICOTINAMIDA



PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS

Peso molecular: 122.13 gr/mol.

Descripción: Polvo blanco inodoro ó polvo cristalino.

Sabor: Amargo.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

Punto de Fusión: Entre 128°C y 131°C.

Solubilidad: Libremente soluble en agua y en alcohol.

Pka: 0.5 y 3.35.

Estabilidad: Es incompatible con alcalis y ácidos fuertes. (40) Y (41).

FARMACOLOGIA

El NAD y el NADP, las formas fisiológicamente activas del ácido nicotínico, cumplen una función vital en el metabolismo como coenzimas para una amplia variedad de proteínas que catalizan las reacciones de oxidoreducción, esenciales para la respiración de tejidos. Las coenzimas, unidas a las deshidrogenasas apropiadas, funcionan como oxidantes aceptando electrones e hidrógeno de los sustratos y reduciéndose de esta forma. Los nucleótidos de piridina reducidos, a su vez son reoxidados por flavoproteínas. El NAD también participa como sustrato en la transferencia de la parte ADP-ribosil a las proteínas. La vía metabólica para convertir el ácido nicotínico en NAD ha sido desentrañada para una variedad de tejidos, incluyendo los eritrocitos humanos. El NADP se sintetiza a partir de NAD, de acuerdo con la reacción 4. La biosíntesis de NAD a partir de triptofano es más complicada. El triptofano se convierte en ácido quinolínico por una serie de reacciones enzimáticas, el ácido quinolínico se convierte en ribonucleótido de ácido nicotínico, que entra en la vía de la reacción 2.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA**

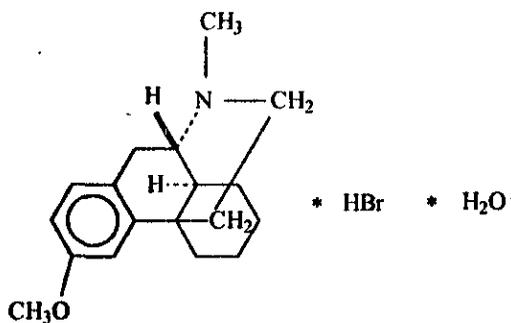
- (1) **Ácido nicotínico + PRPP \longrightarrow Ribonucleótido de ácido nicotínico+PP**
- (2) **Ribonucleótido de ácido nicotínico + ATP \longrightarrow Desamido-NAD + PR**
- (3) **Desamido-NAD + Glutamina + ATP \longrightarrow NAD + Glutamato + ADP+P**
- (4) **NAD + ATP \longrightarrow NADP + ADP**

ABSORCION, DESTINO Y EXCRECIÓN.

Tanto el ácido nicotínico cómo la nicotinamida se absorben rápidamente en todas las porciones del tracto intestinal y la vitamina es distribuida a todos los tejidos. Cuando se administran dosis terapéuticas de ácido nicotínico ó de su amida, sólo pequeñas cantidades de la vitamina no modificada aparecen en la orina. Cuando se dan dosis extremadamente altas de estas vitaminas, la vitamina no modificada representa el componente urinario principal. la ruta principal del metabolismo del ácido nicotínico y de la nicotinamida es por la formación de N-Metilnicotinamida que, a su vez, se metaboliza ulteriormente. (40) Y (41)

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

BROMHIDRATO DE DEXTROMETORFAN



Peso molecular: 370.33 gr/mol.

Descripción: Cristales blancos con olor débil ó polvo cristalino.

Sabor: amargo.

Punto de Fusión: 126°C con descomposición.

Solubilidad: 1 gr se disuelve en aproximadamente 65ml de agua , completamente soluble en alcohol y cloroformo, insoluble en eter.

PH: Una solución 1 en 100 tiene un pH de 5.2 a 6.5.

Estabilidad: Las preparaciones con dextrometorfan deben ser almacenados en recipientes bien cerrados y protegidos de la luz. Dextrometorfan es incompatible con penicilinas,

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

tetraciclinas, salicilatos, fenobarbital sódico y altas concentraciones de sodio ó ioduro de potasio. (40) Y (41).

FARMACOLOGIA

Bromhidrato de dextrometorfan conserva sólo la actividad antitusiva de otros derivados morfínicos. ésta es un depresor del reflejo de la tos y no tiene acción expectorante. (40) Y (41).

FARMACOCINÉTICA

Bromhidrato de Dextrometorfan es rápidamente absorbido desde el tracto gastrointestinal y ejerce éste efecto en 15 á 30min después de una administración oral. La duración de la acción es aproximadamente de 3 á 6 horas con formas de dosificación convencionales. (40) Y (41).

USOS

Bromhidrato de Dextrometorfan es usado para el alivio temporal de la tos causada por irritaciones de garganta y bronquiales, tales cómo puede ocurrir con resfriados comunes ó por inhalación de irritantes. (40) Y (41).

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

DESARROLLO EXPERIMENTAL PARA LA ELABORACIÓN DE LOS JARABES.

En la fórmula de un jarabe se señalan los siguientes componentes:

Principio Activo
Vehículo
Colorantes
Saborizantes
Estabilizador de pH.
Conservadores

Se realizaron diferentes pruebas con los distintos excipientes que componen un jarabe, considerando su compatibilidad con los principios activos empleados, además de las concentraciones permitidas para cada una de éstas en las monografías correspondientes y la metodología fué la siguiente:

SOLUBILIDAD

El principio activo es el fármaco activo principal y sus propiedades fisicoquímicas y características organolépticas condicionan la naturaleza del vehículo a emplear y la calidad y cantidad de los otros ingredientes de la fórmula. Entonces la primera propiedad que se consideró fué la solubilidad del principio activo y los recursos disponibles para proceder a su correcta solubilización. Por lo tanto se realizaron diferentes pruebas para solubilizar los principios activos en diferentes disolventes, cosolventes, tensoactivos, y agentes hidrotropizantes.(42)(43)(44)(45)(46)847).

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA**

SOLUBILIZACIÓN (42)(43).

DISOLVENTE	BROMHIDRATO DE DXTROMETORFAN	ACETAMINOFEN
AGUA	SOLUBLE (100mL/.200gr)*	INSOLUBLE (100mL/2.4gr)
PROPILENGLICOL (cosolvente)	SOLUBLE (30mL/.200gr)	SOLUBLE (30mL/2.4gr)
GLICERINA (cosolvente)	SOLUBLE (40mL/.200gr)	SOLUBLE (40mL/2.4gr)
ETANOL (COSOLVENTE)	SOLUBLE (20mL/.200)	SOLUBLE (20mL/ 2.4gr)

*(Vol. solvente/ peso soluto).

AGENTE HIDROTROPIZANTE (43) :

PRINCIPIO ACTIVO	AGENTE HIDROTROPIZANTE	CANTIDAD DE AGEN HIDROT. PARA DISOLVER EL P.A.
ACETAMINOFEN	NICOTINAMIDA	1gr 1.5gr 2gr 2.5gr 3.0gr 3.5gr

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

AGENTE VISCOSANTE

Se midió la viscosidad de tres jarabes comerciales por triplicado, la cual fluctuó entre 180 y 200cp, esto con el objetivo de tener un patrón de referencia. Posteriormente se realizaron diferentes soluciones con concentraciones crecientes del agente viscosante elegido el cuál fué CMC sódica la cuál posee entre otras ventajas que no es metabolizable por el organismo, así mismo se determinó la viscosidad de cada solución con CMC sódica hasta obtener la viscosidad de los jarabes comerciales.

CMC sódica (conc.)	VISCOSIDAD
0.1%	40cp
0.2%	60cp
0.3%	100cp
0.4%	190cp

CONSERVADORES

Debido a las características de los principios activos y de los componentes que tendrá la formulación final, los conservadores que se eligieron fueron metilparabeno y

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

Propilparabeno. Sin embargo se realizaron pruebas con otros conservadores como benzoato de sodio, y ácido sorbico con los cuáles se obtenía una formulación con un mal sabor.

ENMASCARADORES DEL SABOR AMARGO

Para disminuir el intenso sabor amargo de los P.A. se consideraron las *técnicas para mejorar el sabor*, por lo tanto, se realizaron soluciones de ambos principios activos con diferentes concentraciones de Ácido Cítrico y Cloruro de sodio hasta que se obtuvo la concentración adecuada dónde se logró disminuir el sabor amargo de ambos principios activos.

SABORIZANTE

Se realizaron diferentes soluciones con los componentes de la formulación y diferentes saborizantes que enmascaran el sabor amargo considerando las *técnicas para mejorar el sabor*.

SABOR	% DE SABOR
UVA	0.3%
FRESA	0.4%
MENTA	0.2%
FRAMBUESA	0.35%

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

COLORANTE

Una vez obtenido el sabor para las diferentes formulaciones se realizaron diferentes soluciones con concentraciones crecientes de cada color hasta obtener una intensidad adecuada para cada formulación la cuál fué de 0.4% para color rojo N° 6 y de 0.08% para color azul N° 1 esto, tomando en cuenta los colorantes y las concentraciones permitidas.

EDULCORANTES

Para disminuir el sabor intensamente amargo de los principios activos y además obtener una dulzura parecida a un jarabe comercial, se realizaron soluciones de los principios activos con concentraciones crecientes de cada edulcorante, hasta dónde se observó una marcada disminución del sabor amargo de los principios activos, ésto considerando la intensidad de dulzura de cada edulcorante y las concentraciones permitidas para su uso cómo aditivo.

SOLUCION	CANT. INICIAL DE EDULCORANTE (gr)	CANT. FINAL DE EDULCORANTE (gr)
Brom. de Dextro. (.02gr/100ml) Acetaminofén (2.4gr/100ml) ASPARTAME	0.33 gr	Alrededor del 1%
Brom. de Dextro. (.02gr/100ml) Acetaminofén (2.4gr/100ml) SUCRALOSA	0.15gr	Alrededor del 1%
Brom. de Dextro. (.02gr/100ml) Acetaminofén (2.4gr/100ml) ACESULFAME-k/ASPARTAME	0.5/0.5gr	Alrededor del 1%

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

PRUEBA DE CICLADO

Se realizó una prueba de ciclado para evaluar el comportamiento de las formulaciones a las condiciones a las que usualmente son expuestas éste tipo de medicamentos en el mercado. De ésta manera se sometió a cada uno de los componentes de la formulación así cómo a cada uno de los nueve jarabes finales a las condiciones que indican el cuadro No. 1. por 15 días. de ésta manera, para detectar cualquier modificación ó cambio de cada uno de los componentes de la formulación, se determinó durante la prueba, al inicio y al final pH e índice de refracción a cada una de las muestras así cómo a las nueve formulaciones finales, también se realizó una descripción de las características físicas de cada una de las muestras. Finalmente, durante toda la prueba de ciclado se realizó Cromatografía en Capa Fina de cada una de las muestras con un estándar de referencia. Esto, con el objeto de identificar cualquier cambio, alteración ó producto de degradación de cada una de las muestras.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

Con la formulación final se diseñó la siguiente matriz para la manufactura de los jarabes, de la cuál se desarrollaron nueve formulaciones, tres con cada edulcorante, uno sabor menta otro sabor fresa y finalmente otro con fresa pero adicionado con ácido cítrico y cloruro de sodio (con el objetivo de disminuir el sabor amargo), así mismo el desarrollo de los jarabes con diferentes sabores es para evaluar sus características organolépticas a través de un análisis sensorial.

MATRIZ

EDULCORANTE SABOR	ACESULFAME-K + ASPARTAME.	ASPARTAME	SUCRALOSA
FRESA	1	2	3
MENTA	4	5	6
FRESA (Ácido Cítrico + cloruro de sodio).	7	8	9

DISEÑO SENSORIAL

Cómo ya se ha mencionado, uno de los objetivos principales del presente trabajo es desarrollar una formulación en jarabe con buenas propiedades organolépticas, ya que es un factor importante para la aceptación de éste medicamento en la población de pacientes a la cuál va dirigido. Además de que tal formulación por ser líquida, permite la ventaja de poder

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

disminuir sino del todo, el sabor desagradable de los principios activos que en otras formas farmacéuticas no es posible. Por lo tanto se realizó un análisis sensorial de las nueve formulaciones que se desarrollaron, por lo tanto, de acuerdo al objetivo que se persigue, el diseño sensorial se llevó a cabo mediante dos pruebas afectivas: la primera fué una prueba de medición del grado de satisfacción utilizando una escala hedónica verbal y la segunda fué una prueba de preferencia. la evaluación se realizó a un grupo de 100 personas entre hombres y mujeres cuya edad fluctuó entre 23 y 26 años de edad. El cuestionario que se proporcionó a cada persona fué el siguiente:

*** Los procedimientos de manufactura para cada una de las nueve formulaciones son dados a continuación del cuestionario de análisis sensorial.**

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA**

CUESTIONARIO DE EVALUACIÓN SENSORIAL

EDAD _____ **HOMBRE** _____ **MUJER** _____

¡ HOLA, BUENOS DÍAS! Estamos realizando una evaluación de JARABES PARA LA TOS BAJOS EN CALORIAS, la información que nos proporciones será de gran utilidad, muchas gracias.

INSTRUCCIONES: A continuación se te presentarán tres muestras de jarabe, al calificarlas con la escala que a continuación se te presenta, TOMA EN CUENTA QUE NO ES UN ALIMENTO SINO UN JARABE PARA LA TOS POR LO TANTO EVALUALAS COMO TAL.

1. Gusta Muchísimo
- 2.-Gusta Mucho
- 3.-Gusta Moderadamente
- 4.-Gusta un Poco
- 5.-Ni Gusta ni Disgusta
- 6.-Disgusta un Poco
- 7.-Disgusta Moderadamente
- 8.-Disgusta Mucho
- 9.-Disgusta Muchísimo

CLAVE	CLASIFICACIÓN
_____	_____
_____	_____
_____	_____

Ya que has probado las tres muestras, ordénalas con base en tu PREFERENCIA. Indicanos asignando el número 1 a la muestra que más prefieras, el número 2 a la muestra de tu preferencia intermedia y el número 3 a la muestra que menos prefieras. GRACIAS POR TU PARTICIPACIÓN.

CLAVE	CLASIFICACIÓN
_____	_____
_____	_____
_____	_____

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA**

**PROCEDIMIENTOS ESTÁNDAR DE MANUFACTURA DE LAS
FORMULACIONES PROPUESTAS**

Tecnología Farmacéutica

Fabricacion de jarabe de Bromhidrato de Dextrometorfano y Acetaminofén sin azúcar			PEO. DE MANUFACTURA	
			Peo:	Pag: 1 de 4
Escrita Por: GUTIERREZ SANDRA	Revisada Por: Q.F.B. SOCORRO ALPIZAR.	Aprobada Por: Q.F.B.MANUEL PEGUERO Z.	En Vigor: abril de 1997	
			Sustituye A: Nuevo	

1.-TAMAÑO ESTANDAR DEL LOTE: 100ml

2.-DESCRIPCION: Líquido viscoso, transparente, libre de partículas extrañas, de color rojo, de sabor y aroma a fresa.

3.-FORMULACION:

INGREDIENTES	C/A	100ml
-Bromhidrato de dextrometorfán		0.200 gr
-Acetaminofén		2.4 gr
-Nicotinamida		3.0gr
-Metilparabeno		0.18gr
-Propilparabeno		0.02gr
-CMC sódica		0.4gr
-Color (rojo N° 6)		0.4gr
-Sabor Fresa		0.4gr
-Sucralosa		1.0 gr
- Agua Destilada c.b.p.		100ml

4.- MATERIAL Y EQUIPO

4.1.- MATERIAL

- 2 Vasos de Vidrio Pirex de PP de 250ml
- 1 Agitador de Vidrio
- 1 Magneto
- 1 Espátula cromo-niquel
- 1 Pipeta de vidrio graduada de 1ml
- 1 Probeta de vidrio graduada de 100ml
- 1 Termómetro graduado
- 1 Piseta.

Tecnología Farmacéutica

Fabricación de jarabe de Bromhidrato de Dextrometorfano y Acetaminofén sin azúcar			PEO DE MANUFACTURA	
			Peo:	Pag: 2 de 4
Escrita Por: GUTIERREZ SANDRA	Revisada Por: QFB.SOCORRO ALPIZAR	Aprobada Por: QFB.J MANUE PEGUERO Z.	En Vigor: abril de 1997	
			Sustituye A: Nuevo	
<p>4.2.- EQUIPO</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 Balanza Analítica - 1 Parrilla con agitador magnético - 1 Potenciómetro Corning (Phmeter Mod 340 serie 0653) - 1 Viscosímetro de Brookfield (Mod. Luf. serie 48480). <p>5.0.-SEGURIDAD</p> <p>El personal involucrado en la manufactura y control del jarabe debe portar bata blanca, limpia, en buen estado, cerrada (abotonada), cofia, cubrebocas y guantes de cirujano en buen estado. No debe portar ningún tipo de joyería ni maquillaje.</p> <p>El personal que opere los equipos requeridos en éste proceso deberá observar cuidadosamente las instrucciones de uso, limpieza y seguridad.</p> <p>6.0 PROCEDIMIENTO</p> <p>6.1 PESADO Y SURTIDO DE MATERIAS PRIMAS</p> <ul style="list-style-type: none"> a).- Verificar el orden y limpieza del cuarto de pesado. b).- Verificar la identidad de cada uno de los contenedores de las materias primas por pesar. c).- Verificar que las materias primas requeridas estén aprobadas. d).- Verificar el pesado de cada una de las materias primas requeridas e identificarlas. e).- Trasladar las materias primas al cubículo de manufactura asignado. 				

Tecnología Farmacéutica

Fabricación de jarabe de Bromhidrato de Dextrometorfano y Acetaminofén sin azúcar			PEO. DE MANUFACTURA	
			Peo:	Pag: 3 de 4
Escrita Por: GUTIERREZ SANDRA	Revisada Por: QFB.SOCORRO ALPIZAR	Aprobada Por: QFB.J.MANUEL PEGUERO Z.	En Vigor: abril de 1997	
			Sustituye A: Nuevo	
<p>f).- Verificar el orden y limpieza del cuarto de pesado una vez que ha terminado el proceso de pesado y surtido.</p> <p>g).- Trasladar los contenedores de las materias primas a la central de pesados N° 3.</p> <p>6.2.- MANUFACTURA</p> <p>a).- Verificar el orden y limpieza del cubículo de manufactura asignado.</p> <p>b).- Identificar el cubiculo de manufactura asignado.</p> <p>c).- Verificar las materias primas surtidas contra la orden de producción.</p> <p>6.3.- PROCESO</p> <p>1).- Medir con una probeta graduada, 100ml de agua destilada.</p> <p>2).- Calentar suavemente los 100ml de agua destilada (hasta 50°C aprox.), adicionar el metil parabeno manteniendo la temperatura, y agitar hasta disolver.</p> <p>3).- Vertir el propilparabeno y disolver mediante agitación constante.(Sol A.)</p> <p>4).-Una vez disueltos los parabenos, esperar a que enfrie la solución a temperatura ambiente y añadir el agente hidrotropizante a la solución "A" , disolver mediante agitación constante.(Sol.B).</p> <p>5) Adicionar el acetaminofén a la solución "B" y disolver con agitación constante hasta completa disolución. (Sol. C).</p>				

Tecnología Farmacéutica

Fabricación de jarabe de Bromhidrato de Dextrometorfano y Acetaminofén sin azúcar			PEO DE MANUFACTURA	
			Peo:	Pag: 4 de 4
Escrita Por: GUTIERREZ G.SANDRA	Revisada Por: QFB.SOCORRO ALPIZAR	Aprobada Por: QFB.J.MANUE PEGUERO Z..	En Vigor: abril de 1997	
			Sustituye A: Nuevo	
<p>6) Agregar el Bromhidrato de Dextrometorfano a la solución "C" y disolver mediante agitación constante.</p> <p>7) Añadir poco a poco y espolvoreándola la CMC sódica a la solución "C" con una espátula de acero inoxidable y agitar hasta completa disolución a velocidad constante. (Sol. D.)</p> <p>8) Adicionar el edulcorante a utilizar a la solución "D" y disolver con agitación constante hasta completa disolución. (Sol E.).</p> <p>9) Medir con una pipeta graduada la cantidad de saborizante y vertirlo sobre la solución "E" disolviendo con agitación constante. (Sol.F.)</p> <p>10) Finalmente pesar el colorante con una espátula de acero inoxidable y adiccionarlo a la solución "F".</p> <p>7.0) DETERMINACIONES FISICOQUÍMICAS</p> <p>7.1.- Descripción:</p> <p>7.2.- PH (Entre 4.5 y 5.5):</p> <p>7.3 .-Viscosidad (Entre 170-190 cp.):</p> <p>7 4.- Indice de Refracción:</p> <p>7.5.- Identificación (CCF):</p>				

Tecnología Farmacéutica

Fabricacion de jarabe de Bromhidrato de Dextrometorfano y Acetaminofén sin azúcar			PEO DE MANUFACTURA																							
			Peo:	Pag: 1 de 4																						
Escrita Por: GUTIERREZ SANDRA	Revisada Por: Q.F.B. SOCORRO ALPIZAR.	Aprobada Por: Q.F.B.J.MANUE PEGUERO Z.	En Vigor: abril de 1997																							
			Sustituye A: Nuevo																							
<p>1.-TAMAÑO ESTANDAR DEL LOTE: 100ml</p> <p>2.-DESCRIPCION: Liquido viscoso, transparente, libre de particulas extrañas, de color azul, de sabor y aroma a menta.</p> <p>3.-FORMULACION:</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 5px;">INGREDIENTES</th> <th style="text-align: right; padding: 5px;">C/A 100ml</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td style="padding: 5px;">-Bromhidrato de dextrometorfán</td><td style="text-align: right; padding: 5px;">0.200 gr</td></tr> <tr><td style="padding: 5px;">-Acetaminofén</td><td style="text-align: right; padding: 5px;">2.4 gr</td></tr> <tr><td style="padding: 5px;">-Nicotinamida</td><td style="text-align: right; padding: 5px;">3.0gr</td></tr> <tr><td style="padding: 5px;">-Metilparabeno</td><td style="text-align: right; padding: 5px;">0.18gr</td></tr> <tr><td style="padding: 5px;">-Propilparabeno</td><td style="text-align: right; padding: 5px;">0.02gr</td></tr> <tr><td style="padding: 5px;">-CMC sódica</td><td style="text-align: right; padding: 5px;">0.4gr</td></tr> <tr><td style="padding: 5px;">-Color (azul N° 1)</td><td style="text-align: right; padding: 5px;">0.08gr</td></tr> <tr><td style="padding: 5px;">-Sabor Menta</td><td style="text-align: right; padding: 5px;">0.2gr</td></tr> <tr><td style="padding: 5px;">-Sucralosa</td><td style="text-align: right; padding: 5px;">1.0 gr</td></tr> <tr><td style="padding: 5px;">- Agua Destilada c.b.p.</td><td style="text-align: right; padding: 5px;">100ml</td></tr> </tbody> </table> <p>4.- MATERIAL Y EQUIPO</p> <p>4.1.- MATERIAL</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2 Vasos de Vidrio Pirex de PP de 250ml - 1 Agitador de Vidrio - 1 Magneto - 1 Espátula cromo-niquel - 1 Pipeta de vidrio graduada de 1ml - 1 Probeta de vidrio graduada de 100ml - 1 Termómetro graduado - 1 Píseta. 					INGREDIENTES	C/A 100ml	-Bromhidrato de dextrometorfán	0.200 gr	-Acetaminofén	2.4 gr	-Nicotinamida	3.0gr	-Metilparabeno	0.18gr	-Propilparabeno	0.02gr	-CMC sódica	0.4gr	-Color (azul N° 1)	0.08gr	-Sabor Menta	0.2gr	-Sucralosa	1.0 gr	- Agua Destilada c.b.p.	100ml
INGREDIENTES	C/A 100ml																									
-Bromhidrato de dextrometorfán	0.200 gr																									
-Acetaminofén	2.4 gr																									
-Nicotinamida	3.0gr																									
-Metilparabeno	0.18gr																									
-Propilparabeno	0.02gr																									
-CMC sódica	0.4gr																									
-Color (azul N° 1)	0.08gr																									
-Sabor Menta	0.2gr																									
-Sucralosa	1.0 gr																									
- Agua Destilada c.b.p.	100ml																									

Tecnología Farmacéutica

Fabricación de jarabe de Bromhidrato de Dextrometorfano y Acetaminofén sin azúcar			PEO DE MANUFACTURA	
			Peo:	Pag: 2 de 4
Escrita Por: GUTIERREZ SANDRA	Revisada Por: QFB.SOCORRO ALPIZAR	Aprobada Por: QFB.J MANUE PEGUERO Z.	En Vigor: abril de 1997	
			Sustituye A: Nuevo	
<p>4.2.- EQUIPO</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 Balanza Analítica - 1 Parrilla con agitador magnético - 1 Potenciómetro Corning (Phmeter Mod.340 serie 0653) - 1 Viscosímetro de Brookfield (Mod. Luf. serie 48480). <p>5.0 .-SEGURIDAD</p> <p>El personal involucrado en la manufactura y control del jarabe debe portar bata blanca, limpia, en buen estado, cerrada (abotonada), cofia,cubrebocas y guantes de crujano en buen estado. No debe portar ningún tipo de joyería ni maquillaje.</p> <p>El personal que opere los equipos requeridos en éste proceso deberá observar cuidadosamente las instrucciones de uso, limpieza y seguridad.</p> <p>6.0 PROCEDIMIENTO</p> <p>6.1 PESADO Y SURTIDO DE MATERIAS PRIMAS</p> <ul style="list-style-type: none"> a).- Verificar el orden y limpieza del cuarto de pesado. b).- Verificar la identidad de cada uno de los contenedores de las materias primas por pesar. c).- Verificar que las materias primas requeridas estén aprobadas. d).- Verificar el pesado de cada una de las materias primas requeridas e identificarlas. e).- Trasladar las materias primas al cubículo de manufactura asignado. 				

Tecnología Farmacéutica

Fabricación de jarabe de Bromhidrato de Dextrometorfano y Acetaminofén sin azúcar			PEO DE MANUFACTURA	
			Peo:	Pag: 3 de 4
Escrita Por: GUTIERREZ SANDRA	Revisada Por: QFB.SOCORRO ALPIZAR	Aprobada Por: QFB.J.MANUEL PEGUERO Z.	En Vigor: abril de 1997	
			Sustituye A: Nuevo	
<p>f).- Verificar el orden y limpieza del cuarto de pesado una vez que ha terminado el proceso de pesado y surtido.</p> <p>g).- Trasladar los contenedores de las materias primas a la central de pesados N° 3.</p> <p>6.2.- MANUFACTURA</p> <p>a).- Verificar el orden y limpieza del cubículo de manufactura asignado.</p> <p>b).- Identificar el cubículo de manufactura asignado.</p> <p>e).- Verificar las materias primas surtidas contra la orden de producción.</p> <p>6.3.- PROCESO</p> <p>1).- Medir con una probeta graduada, 100ml de agua destilada.</p> <p>2).- Calentar suavemente los 100ml de agua destilada (hasta 50°C aprox.), adicionar el metil parabeno manteniendo la temperatura, y agitar hasta disolver.</p> <p>3).- Vertir el propilparabeno y disolver mediante agitación constante.(Sol.A.)</p> <p>4).-Una vez disueltos los parabenos, esperar a que enfrie la solución a temperatura ambiente y añadir el agente hidrotropizante a la solución "A", disolver mediante agitación constante.(Sol.B).</p> <p>5) Adicionar el acetaminofén a la solución "B" y disolver con agitación constante hasta completa disolución. (Sol. C).</p>				

Tecnología Farmacéutica

Fabricación de jarabe de Bromhidrato de Dextrometorfano y Acetaminofén sin azúcar			PEO DE MANUFACTURA	
			Peo:	Pag: 4 de 4
Escrita Por: GUTIERREZ G.SANDRA	Revisada Por: QFB.SOCORRO ALPIZAR	Aprobada Por: QFB.J.MANUE PEGUERO Z..	En Vigor: abril de 1997	
			Sustituye A: Nuevo	
<p>6) Agregar el Bromhidrato de Dextrometorfano a la solución "C" y disolver mediante agitación constante.</p> <p>7) Añadir poco a poco y espolvoreándola la CMC sódica a la solución "C" con una espátula de acero inoxidable y agitar hasta completa disolución a velocidad constante. (Sol. D.)</p> <p>8) Adicionar el edulcorante a utilizar a la solución "D" y disolver con agitación constante hasta completa disolución. (Sol E.).</p> <p>9) Medir con una pipeta graduada la cantidad de saborizante y vertirlo sobre la solución "E" disolviendo con agitación constante. (Sol.F.)</p> <p>10) Finalmente pesar el colorante con una espátula de acero inoxidable y adicionarlo a la solución "F".</p> <p>7.0) DETERMINACIONES FISICOQUÍMICAS</p> <p>7.1.- Descripción:</p> <p>7.2.- PH (Entre 4.5 y 5.5):</p> <p>7.3 .-Viscosidad (Entre170-190 cp.):</p> <p>7 4.- Indice de Refracción:</p> <p>7.5.- Identificación (CCF):</p>				

Tecnología Farmacéutica

Fabricacion de jarabe de Bromhidrato de Dextrometorfano y Acetaminofén sin azúcar			PEO DE MANUFACTURA																											
			Peo:	Pag: 1 de 4																										
Escrita Por: GUTIERREZ SANDRA	Revisada Por: Q.F.B. SOCORRO ALPIZAR.	Aprobada Por: Q.F.B.MANUEL PEGUERO Z.	En Vigor: abril de 1997																											
			Sustituye A: Nuevo																											
<p>1.-TAMAÑO ESTANDAR DEL LOTE: 100ml</p> <p>2.-DESCRIPCION: Liquido viscoso, transparente, libre de partículas extrañas, de color rojo, de sabor y aroma a fresa.</p> <p>3.-FORMULACION:</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">INGREDIENTES</th> <th style="text-align: right;">C/A 100ml</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>-Bromhidrato de dextrometorfán</td><td style="text-align: right;">0.200 gr</td></tr> <tr><td>-Acetaminofén</td><td style="text-align: right;">2.4 gr</td></tr> <tr><td>-Nicotinamida</td><td style="text-align: right;">3.0gr</td></tr> <tr><td>-Metilparabeno</td><td style="text-align: right;">0.18gr</td></tr> <tr><td>-Propilparabeno</td><td style="text-align: right;">0.02gr</td></tr> <tr><td>-CMC sódica</td><td style="text-align: right;">0.4gr</td></tr> <tr><td>-Color (rojo N° 6)</td><td style="text-align: right;">0.4gr</td></tr> <tr><td>-Sabor Fresa</td><td style="text-align: right;">0.4gr</td></tr> <tr><td>-Ácido Cítrico</td><td style="text-align: right;">0.087gr</td></tr> <tr><td>-Cloruro de Sodio</td><td style="text-align: right;">0.0375gr</td></tr> <tr><td>-Sucralosa</td><td style="text-align: right;">1.0 gr</td></tr> <tr><td>- Agua Destilada c.b.p.</td><td style="text-align: right;">100ml</td></tr> </tbody> </table> <p>4.- MATERIAL Y EQUIPO</p> <p>4.1.- MATERIAL</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2 Vasos de Vidrio Pirex de PP de 250ml - 1 Agitador de Vidrio - 1 Magneto - 1 Espátula cromo-niquel - 1 Pipeta de vidrio graduada de 1ml - 1 Probeta de vidrio graduada de 100ml - 1 Termómetro graduado - 1 Piseta. 					INGREDIENTES	C/A 100ml	-Bromhidrato de dextrometorfán	0.200 gr	-Acetaminofén	2.4 gr	-Nicotinamida	3.0gr	-Metilparabeno	0.18gr	-Propilparabeno	0.02gr	-CMC sódica	0.4gr	-Color (rojo N° 6)	0.4gr	-Sabor Fresa	0.4gr	-Ácido Cítrico	0.087gr	-Cloruro de Sodio	0.0375gr	-Sucralosa	1.0 gr	- Agua Destilada c.b.p.	100ml
INGREDIENTES	C/A 100ml																													
-Bromhidrato de dextrometorfán	0.200 gr																													
-Acetaminofén	2.4 gr																													
-Nicotinamida	3.0gr																													
-Metilparabeno	0.18gr																													
-Propilparabeno	0.02gr																													
-CMC sódica	0.4gr																													
-Color (rojo N° 6)	0.4gr																													
-Sabor Fresa	0.4gr																													
-Ácido Cítrico	0.087gr																													
-Cloruro de Sodio	0.0375gr																													
-Sucralosa	1.0 gr																													
- Agua Destilada c.b.p.	100ml																													

Tecnología Farmacéutica

Fabricación de jarabe de Bromhidrato de Dextrometorfano y Acetaminofén sin azúcar			PRO DE MANUFACTURA	
			Pro:	Pag: 2 de 4
Escrita Por: GUTIERREZ SANDRA	Revisada Por: QFB.SOCORRO ALPIZAR	Aprobada Por: QFB.J MANUE PEGUERO Z.	En Vigor: abril de 1997	
			Sustituye A: Nuevo	
<p>4.2.- EQUIPO</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 Balanza Analítica - 1 Parrilla con agitador magnético - 1 Potenciometro Corning (Phmeter Mod.340 serie 0653) - 1 Viscosímetro de Brookfield (Mod. Luf. serie 48480). <p>5.0 .-SEGURIDAD</p> <p>El personal involucrado en la manufactura y control del jarabe debe portar bata blanca, limpia, en buen estado, cerrada (abotonada), cofia, cubrebocas y guantes de cirujano en buen estado. No debe portar ningún tipo de joyería ni maquillaje.</p> <p>El personal que opere los equipos requeridos en éste proceso deberá observar cuidadosamente las instrucciones de uso, limpieza y seguridad.</p> <p>6.0 PROCEDIMIENTO</p> <p>6.1 PESADO Y SURTIDO DE MATERIAS PRIMAS</p> <ul style="list-style-type: none"> a).- Verificar el orden y limpieza del cuarto de pesado. b).- Verificar la identidad de cada uno de los contenedores de las materias primas por pesar. c).- Verificar que las materias primas requeridas estén aprobadas. d).- Verificar el pesado de cada una de las materias primas requeridas e identificarlas. e).- Trasladar las materias primas al cubículo de manufactura asignado. 				

Tecnología Farmacéutica

Fabricación de jarabe de Bromhidrato de Dextrometorfano y Acetaminofén sin azúcar			PEO DE MANUFACTURA	
			Peo:	Pag: 3 de 4
Escrita Por: GUTIERREZ SANDRA	Revisada Por: QFB.SOCORRO ALPIZAR	Aprobada Por: QFB.J.MANUEL PEGUERO Z.	En Vigor: abril de 1997	
			Sustituye A: Nuevo	
<p>f).- Verificar el orden y limpieza del cuarto de pesado una vez que ha terminado el proceso de pesado y surtido.</p> <p>g).- Trasladar los contenedores de las materias primas a la central de pesados N° 3.</p> <p>6.2.- MANUFACTURA</p> <p>a).- Verificar el orden y limpieza del cubículo de manufactura asignado.</p> <p>b).- Identificar el cubículo de manufactura asignado.</p> <p>c).- Verificar las materias primas surtidas contra la orden de producción.</p> <p>6.3.- PROCESO</p> <p>1).- Medir con una probeta graduada, 100ml de agua destilada.</p> <p>2).- Calentar suavemente los 100ml de agua destilada (hasta 50°C aprox.), adicionar el metil parabeno manteniendo la temperatura, y agitar hasta disolver.</p> <p>3).- Vertir el propilparabeno y disolver mediante agitación constante.(Sol.A.)</p> <p>4).-Una vez disueltos los parabenos, esperar a que enfrie la solución a temperatura ambiente y añadir el agente hidrotropizante a la solución "A" , disolver mediante agitación constante.(Sol.B).</p> <p>5) Adicionar el acetaminofén a la solución "B" y disolver con agitación constante hasta completa disolución. (Sol. C).</p>				

Tecnología Farmacéutica

Fabricación de jarabe de Bromhidrato de Dextrometorfano y Acetaminofén sin azúcar			PEO DE MANUFACTURA	
			Peo:	Pag: 4 de 4
Escrita Por: GUTIERREZ G.SANDRA	Revisada Por: QFB.SOCORRO ALPIZAR	Aprobada Por: QFB.J.MANUE PEGUERO Z..	En Vigor: abril de 1997	
			Sustituye A: Nuevo	
<p>6) Agregar el Bromhidrato de Dextrometorfano a la solución "C" y disolver mediante agitación constante.</p> <p>7) Adicionar el Ácido Cítrico y el Cloruro de Sodio a la solución "C" y disolver hasta completa disolución. (Sol.D)</p> <p>8) Añadir poco a poco y espolvoreándola la CMC sódica a la solución "D" con una espátula de acero inoxidable y agitar hasta completa disolución a velocidad constante. (Sol. E.)</p> <p>9) Adicionar el edulcorante a utilizar a la solución "E" y disolver con agitación constante hasta completa disolución. (Sol F.).</p> <p>10) Medir con una pipeta graduada la cantidad de saborizante y verterlo sobre la solución "F" disolviendo con agitación constante. (Sol.G.)</p> <p>11) Finalmente pesar el colorante con una espátula de acero inoxidable y adicionarlo a la solución "G".</p> <p>7.0) DETERMINACIONES FISICOQUÍMICAS</p> <p>7.1.- Descripción:</p> <p>7.2.- PH (Entre 4.5 y 5.5):</p> <p>7.3.-Viscosidad (Entre170-190 cp.):</p> <p>7.4.- Indice de Refracción:</p> <p>7.5.- Identificación (CCF):</p>				

Tecnología Farmacéutica

Fabricacion de jarabe de Bromhidrato de Dextrometorfano y Acetaminofén sin azúcar			PEO DE MANUFACTURA																							
			Peo:	Pag: 1 de 4																						
Escrita Por: GUTIERREZ SANDRA	Revisada Por: Q.F.B. SOCORRO ALPIZAR.	Aprobada Por: Q.F.B.MANUEL PEGUERO Z.	En Vigor: abril de 1997																							
			Sustituye A: Nuevo																							
<p>1.-TAMAÑO ESTANDAR DEL LOTE: 100ml</p> <p>2.-DESCRIPCION: Liquido viscoso, transparente, libre de partículas extrañas, de color rojo, de sabor y aroma a fresa.</p> <p>3.-FORMULACION:</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">INGREDIENTES</th> <th style="text-align: right;">C/A 100ml</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>-Bromhidrato de dextrometorfán</td><td style="text-align: right;">0.200 gr</td></tr> <tr><td>-Acetaminofén</td><td style="text-align: right;">2.4 gr</td></tr> <tr><td>-Nicotinamida</td><td style="text-align: right;">3.0gr</td></tr> <tr><td>-Metilparabeno</td><td style="text-align: right;">0.18gr</td></tr> <tr><td>-Propilparabeno</td><td style="text-align: right;">0.02gr</td></tr> <tr><td>-CMC sódica</td><td style="text-align: right;">0.4gr</td></tr> <tr><td>-Color (rojo N° 6)</td><td style="text-align: right;">0.4gr</td></tr> <tr><td>-Sabor Fresa</td><td style="text-align: right;">0.4gr</td></tr> <tr><td>-Aspartame</td><td style="text-align: right;">1.5 gr</td></tr> <tr><td>- Agua Destilada c.b.p.</td><td style="text-align: right;">100ml</td></tr> </tbody> </table> <p>4.- MATERIAL Y EQUIPO</p> <p>4.1.- MATERIAL</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2 Vasos de Vidrio Pirex de PP de 250ml - 1 Agitador de Vidrio - 1 Magneto - 1 Espátula cromo-niquel - 1 Pipeta de vidrio graduada de 1ml - 1 Probeta de vidrio graduada de 100ml - 1 Termómetro graduado - 1 Piseta. 					INGREDIENTES	C/A 100ml	-Bromhidrato de dextrometorfán	0.200 gr	-Acetaminofén	2.4 gr	-Nicotinamida	3.0gr	-Metilparabeno	0.18gr	-Propilparabeno	0.02gr	-CMC sódica	0.4gr	-Color (rojo N° 6)	0.4gr	-Sabor Fresa	0.4gr	-Aspartame	1.5 gr	- Agua Destilada c.b.p.	100ml
INGREDIENTES	C/A 100ml																									
-Bromhidrato de dextrometorfán	0.200 gr																									
-Acetaminofén	2.4 gr																									
-Nicotinamida	3.0gr																									
-Metilparabeno	0.18gr																									
-Propilparabeno	0.02gr																									
-CMC sódica	0.4gr																									
-Color (rojo N° 6)	0.4gr																									
-Sabor Fresa	0.4gr																									
-Aspartame	1.5 gr																									
- Agua Destilada c.b.p.	100ml																									

Tecnología Farmacéutica

Fabricación de jarabe de Bromhidrato de Dextrometorfano y Acetaminofén sin azúcar			PEO DE MANUFACTURA	
			Peo:	Pag: 2 de 4
Escrita Por: GUTIERREZ SANDRA	Revisada Por: QFB.SOCORRO ALPIZAR	Aprobada Por: QFB.J MANUE PEGUERO Z.	En Vigor: abril de 1997	
			Sustituye A: Nuevo	
<p>4.2.- EQUIPO</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 Balanza Analítica - 1 Parrilla con agitador magnético - 1 Potenciámetro Corning (Phmeter Mod.340 serie 0653) - 1 Viscosímetro de Brookfield (Mod. Luf. serie 48480). <p>5.0 .-SEGURIDAD</p> <p>El personal involucrado en la manufactura y control del jarabe debe portar bata blanca, limpia, en buen estado, cerrada (abotonada), cofia, cubrebocas y guantes de cirujano en buen estado. No debe portar ningún tipo de joyería ni maquillaje.</p> <p>El personal que opere los equipos requeridos en éste proceso deberá observar cuidadosamente las instrucciones de uso, limpieza y seguridad.</p> <p>6.0 PROCEDIMIENTO</p> <p>6.1 PESADO Y SURTIDO DE MATERIAS PRIMAS</p> <ul style="list-style-type: none"> a).- Verificar el orden y limpieza del cuarto de pesado. b).- Verificar la identidad de cada uno de los contenedores de las materias primas por pesar. c).- Verificar que las materias primas requeridas estén aprobadas. d).- Verificar el pesado de cada una de las materias primas requeridas e identificarlas. e).- Trasladar las materias primas al cubículo de manufactura asignado. 				

Tecnología Farmacéutica

Fabricación de jarabe de Bromhidrato de Dextrometorfano y Acetaminofén sin azúcar			PROCESO DE MANUFACTURA	
			Pro:	Pag: 3 de 4
Escrita Por: GUTIERREZ SANDRA	Revisada Por: QFB.SOCORRO ALPIZAR	Aprobada Por: QFB.J.MANUEI PEGUERO Z.	En Vigor: abril de 1997	
			Sustituye A: Nuevo	
<p>f).- Verificar el orden y limpieza del cuarto de pesado una vez que ha terminado el proceso de pesado y surtido.</p> <p>g).- Trasladar los contenedores de las materias primas a la central de pesados N° 3.</p> <p>6.2.- MANUFACTURA</p> <p>a).- Verificar el orden y limpieza del cubículo de manufactura asignado.</p> <p>b).- Identificar el cubículo de manufactura asignado.</p> <p>c).- Verificar las materias primas surtidas contra la orden de producción.</p> <p>6.3.- PROCESO</p> <p>1).- Medir con una probeta graduada, 100ml de agua destilada.</p> <p>2).- Calentar suavemente los 100ml de agua destilada (hasta 50°C aprox.), adicionar el metil parabeno manteniendo la temperatura, y agitar hasta disolver.</p> <p>3).- Vertir el propilparabeno y disolver mediante agitación constante.(Sol.A.)</p> <p>4).-Una vez disueltos los parabenos, esperar a que enfrie la solución a temperatura ambiente y añadir el agente hidrotropizante a la solución "A" , disolver mediante agitación constante.(Sol.B).</p> <p>5) Adicionar el acetaminofén a la solución "B" y disolver con agitación constante hasta completa disolución. (Sol. C).</p>				

Tecnología Farmacéutica

Fabricación de jarabe de Bromhidrato de Dextrometorfano y Acetaminofén sin azúcar			PEO DE MANUFACTURA	
			Peo:	Pag: 4 de 4
Escrita Por: GUTIERREZ G.SANDRA	Revisada Por: QFB.SOCORRO ALPIZAR	Aprobada Por: QFB.J.MANUE PEGUERO Z..	En Vigor: abril de 1997	
			Sustituye A: Nuevo	
<p>6) Agregar el Bromhidrato de Dextrometorfano a la solución "C" y disolver mediante agitación constante.</p> <p>7) Añadir poco a poco y espolvoreándola la CMC sódica a la solución "C" con una espátula de acero inoxidable y agitar hasta completa disolución a velocidad constante. (Sol. D.)</p> <p>8) Adicionar el edulcorante a utilizar a la solución "D" y disolver con agitación constante hasta completa disolución. (Sol E.).</p> <p>9) Medir con una pipeta graduada la cantidad de saborizante y vertirlo sobre la solución "E" disolviendo con agitación constante. (Sol.F.)</p> <p>10) Finalmente pesar el colorante con una espátula de acero inoxidable y adicionarlo a la solución "F".</p> <p>7.0) DETERMINACIONES FISICOQUÍMICAS</p> <p>7.1.- Descripción:</p> <p>7.2.- PH (Entre 4.5 y 5.5):</p> <p>7.3 .-Viscosidad (Entre170-190 cp.):</p> <p>7.4.- Índice de Refracción:</p> <p>7.5.- Identificación (CCF):</p>				

Tecnología Farmacéutica

Fabricacion de jarabe de Bromhidrato de Dextrometorfano y Acetaminofén sin azúcar			PEO DE MANUFACTURA																							
			Peo:	Pag: 1 de 4																						
Escrita Por: GUTIERREZ SANDRA	Revisada Por: Q.F.B. SOCORRO ALPIZAR.	Aprobada Por: Q.F.B.J.MANUE PEGUERO Z.	En Vigor: abril de 1997																							
			Sustituye A: Nuevo																							
<p>1.-TAMAÑO ESTANDAR DEL LOTE: 100ml</p> <p>2.-DESCRIPCION: Líquido viscoso, transparente, libre de partículas extrañas, de color azul, de sabor y aroma a menta.</p> <p>3.-FORMULACION:</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 5px;">INGREDIENTES</th> <th style="text-align: left; padding: 5px;">C/A 100ml</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td style="padding: 5px;">-Bromhidrato de dextrometorfán</td><td style="padding: 5px;">0.200 gr</td></tr> <tr><td style="padding: 5px;">-Acetaminofén</td><td style="padding: 5px;">2.4 gr</td></tr> <tr><td style="padding: 5px;">-Nicotinamida</td><td style="padding: 5px;">3.0gr</td></tr> <tr><td style="padding: 5px;">-Metilparabeno</td><td style="padding: 5px;">0.18gr</td></tr> <tr><td style="padding: 5px;">-Propilparabeno</td><td style="padding: 5px;">0.02gr</td></tr> <tr><td style="padding: 5px;">-CMC sódica</td><td style="padding: 5px;">0.4gr</td></tr> <tr><td style="padding: 5px;">-Color (azul N° 1)</td><td style="padding: 5px;">0.08gr</td></tr> <tr><td style="padding: 5px;">-Sabor Menta</td><td style="padding: 5px;">0.2gr</td></tr> <tr><td style="padding: 5px;">-Aspartame</td><td style="padding: 5px;">1.5 gr</td></tr> <tr><td style="padding: 5px;">- Agua Destilada c.b.p.</td><td style="padding: 5px;">100ml</td></tr> </tbody> </table> <p>4.- MATERIAL Y EQUIPO</p> <p>4.1.- MATERIAL</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2 Vasos de Vidrio Pirex de PP de 250ml - 1 Agitador de Vidrio - 1 Magneto - 1 Espátula cromo-niquel - 1 Pipeta de vidrio graduada de 1ml - 1 Probeta de vidrio graduada de 100ml - 1 Termómetro graduado - 1 Piseta. 					INGREDIENTES	C/A 100ml	-Bromhidrato de dextrometorfán	0.200 gr	-Acetaminofén	2.4 gr	-Nicotinamida	3.0gr	-Metilparabeno	0.18gr	-Propilparabeno	0.02gr	-CMC sódica	0.4gr	-Color (azul N° 1)	0.08gr	-Sabor Menta	0.2gr	-Aspartame	1.5 gr	- Agua Destilada c.b.p.	100ml
INGREDIENTES	C/A 100ml																									
-Bromhidrato de dextrometorfán	0.200 gr																									
-Acetaminofén	2.4 gr																									
-Nicotinamida	3.0gr																									
-Metilparabeno	0.18gr																									
-Propilparabeno	0.02gr																									
-CMC sódica	0.4gr																									
-Color (azul N° 1)	0.08gr																									
-Sabor Menta	0.2gr																									
-Aspartame	1.5 gr																									
- Agua Destilada c.b.p.	100ml																									

Tecnología Farmacéutica

Fabricacion de jarabe de Bromhidrato de Dextrometorfano y Acetaminofén sin azúcar			PEO DE MANUFACTURA	
			Peo:	Pag: 2 de 4
Escrita Por: GUTIERREZ SANDRA	Revisada Por: QFB.SOCORRO ALPIZAR	Aprobada Por: QFB.J MANUE PEGUERO Z.	En Vigor: abril de 1997	
			Sustituye A: Nuevo	
<p>4.2.- EQUIPO</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 Balanza Analítica - 1 Parrilla con agitador magnético - 1 Potenciómetro Corning (Phmeter Mod.340 serie 0653) - 1 Viscosímetro de Brookfield (Mod. Luf. serie 48480). <p>5.0 .-SEGURIDAD</p> <p>El personal involucrado en la manufactura y control del jarabe debe portar bata blanca, limpia, en buen estado, cerrada (abotonada), cofia, cubrebocas y guantes de cirujano en buen estado. No debe portar ningún tipo de joyería ni maquillaje.</p> <p>El personal que opere los equipos requeridos en éste proceso deberá observar cuidadosamente las instrucciones de uso, limpieza y seguridad.</p> <p>6.0 PROCEDIMIENTO</p> <p>6.1 PESADO Y SURTIDO DE MATERIAS PRIMAS</p> <ul style="list-style-type: none"> a).- Verificar el orden y limpieza del cuarto de pesado b).- Verificar la identidad de cada uno de los contenedores de las materias primas por pesar. c).- Verificar que las materias primas requeridas estén aprobadas. d).- Verificar el pesado de cada una de las materias primas requeridas e identificarlas. e).- Trasladar las materias primas al cubículo de manufactura asignado. 				

Tecnología Farmacéutica

Fabricación de jarabe de Bromhidrato de Dextrometorfano y Acetaminofén sin azúcar			PEO DE MANUFACTURA	
			Peo:	Pag: 3 de 4
Escrita Por: GUTIERREZ SANDRA	Revisada Por: QFB.SOCORRO ALPIZAR	Aprobada Por: QFB.J.MANUEL PEGUERO Z.	En Vigor: abril de 1997	
			Sustituye A: Nuevo	
<p>f).- Verificar el orden y limpieza del cuarto de pesado una vez que ha terminado el proceso de pesado y suntuo.</p> <p>g).- Trasladar los contenedores de las materias primas a la central de pesados N° 3.</p> <p>6.2.- MANUFACTURA</p> <p>a).- Verificar el orden y limpieza del cubículo de manufactura asignado.</p> <p>b).- Identificar el cubículo de manufactura asignado.</p> <p>c).- Verificar las materias primas surtidas contra la orden de producción.</p> <p>6.3.- PROCESO</p> <p>1).- Medir con una probeta graduada, 100ml de agua destilada.</p> <p>2).- Calentar suavemente los 100ml de agua destilada (hasta 50°C aprox.), adicionar el metil parabeno manteniendo la temperatura, y agitar hasta disolver.</p> <p>3).- Vertir el propilparabeno y disolver mediante agitación constante.(Sol.A.)</p> <p>4).-Una vez disueltos los parabenos, esperar a que enfríe la solución a temperatura ambiente y añadir el agente hidrotropizante a la solución "A", disolver mediante agitación constante.(Sol B).</p> <p>5) Adicionar el acetaminofén a la solución "B" y disolver con agitación constante hasta completa disolución. (Sol. C).</p>				

Tecnología Farmacéutica

Fabricación de jarabe de Bromhidrato de Dextrometorfano y Acetaminofén sin azúcar			PEO DE MANUFACTURA	
			Peo:	Pag: 4 de 4
Escrita Por: GUTIERREZ G.SANDRA	Revisada Por: QFB.SOCORRO ALPIZAR	Aprobada Por: QFB.J.MANUE PEGUERO Z..	En Vigor: abril de 1997	
			Sustituye A: Nuevo	
<p>6) Agregar el Bromhidrato de Dextrometorfano a la solución "C" y disolver mediante agitación constante.</p> <p>7) Añadir poco a poco y espolvoreándola la CMC sódica a la solución "C" con una espátula de acero inoxidable y agitar hasta completa disolución a velocidad constante. (Sol. D.)</p> <p>8) Adicionar el edulcorante a utilizar a la solución "D" y disolver con agitación constante hasta completa disolución. (Sol E.).</p> <p>9) Medir con una pipeta graduada la cantidad de saborizante y verterlo sobre la solución "E" disolviendo con agitación constante. (Sol.F.)</p> <p>10) Finalmente pesar el colorante con una espátula de acero inoxidable y adicionarlo a la solución "F".</p> <p>7.0) DETERMINACIONES FISICOQUÍMICAS</p> <p>7.1.- Descripción:</p> <p>7.2.- PH (Entre 4.5 y 5.5):</p> <p>7.3.-Viscosidad (Entre170-190 cp.):</p> <p>7.4.- Índice de Refracción:</p> <p>7.5.- Identificación (CCF):</p>				

Tecnología Farmacéutica

Fabricacion de jarabe de Bromhidrato de Dextrometorfano y Acetaminofén sin azúcar			PEO DE MANUFACTURA																											
			Peo:	Pag: 1 de 4																										
Escrita Por: GUTIERREZ SANDRA	Revisada Por: Q.F.B. SOCORRO ALPIZAR.	Aprobada Por: Q.F.B.MANUEL PEGUERO Z.	En Vigor: abril de 1997																											
			Sustituye A: Nuevo																											
<p>1.-TAMAÑO ESTANDAR DEL LOTE: 100ml</p> <p>2.-DESCRIPCION: Líquido viscoso, transparente, libre de partículas extrañas, de color rojo, de sabor y aroma a fresa.</p> <p>3.-FORMULACION:</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">INGREDIENTES</th> <th style="text-align: right;">C/A 100ml</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>-Bromhidrato de dextrometorfán</td><td style="text-align: right;">0.200 gr</td></tr> <tr><td>-Acetaminofén</td><td style="text-align: right;">2.4 gr</td></tr> <tr><td>-Nicotinamida</td><td style="text-align: right;">3.0gr</td></tr> <tr><td>-Metilparabeno</td><td style="text-align: right;">0.18gr</td></tr> <tr><td>-Propilparabeno</td><td style="text-align: right;">0.02gr</td></tr> <tr><td>-CMC sódica</td><td style="text-align: right;">0.4gr</td></tr> <tr><td>-Color (rojo N° 6)</td><td style="text-align: right;">0.4gr</td></tr> <tr><td>-Sabor Fresa</td><td style="text-align: right;">0.4gr</td></tr> <tr><td>-Ácido Cltrico</td><td style="text-align: right;">0.087gr</td></tr> <tr><td>-Cloruro de Sodio</td><td style="text-align: right;">0.0375gr</td></tr> <tr><td>-Aspartame</td><td style="text-align: right;">1.5gr</td></tr> <tr><td>- Agua Destilada c.b.p.</td><td style="text-align: right;">100ml</td></tr> </tbody> </table> <p>4.- MATERIAL Y EQUIPO</p> <p>4.1.- MATERIAL</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2 Vasos de Vidrio Pirex de PP de 250ml - 1 Agitador de Vidrio - 1 Magneto - 1 Espátula cromo-niquel - 1 Pipeta de vidrio graduada de 1ml - 1 Probeta de vidrio graduada de 100ml - 1 Termómetro graduado - 1 Pisseta. 					INGREDIENTES	C/A 100ml	-Bromhidrato de dextrometorfán	0.200 gr	-Acetaminofén	2.4 gr	-Nicotinamida	3.0gr	-Metilparabeno	0.18gr	-Propilparabeno	0.02gr	-CMC sódica	0.4gr	-Color (rojo N° 6)	0.4gr	-Sabor Fresa	0.4gr	-Ácido Cltrico	0.087gr	-Cloruro de Sodio	0.0375gr	-Aspartame	1.5gr	- Agua Destilada c.b.p.	100ml
INGREDIENTES	C/A 100ml																													
-Bromhidrato de dextrometorfán	0.200 gr																													
-Acetaminofén	2.4 gr																													
-Nicotinamida	3.0gr																													
-Metilparabeno	0.18gr																													
-Propilparabeno	0.02gr																													
-CMC sódica	0.4gr																													
-Color (rojo N° 6)	0.4gr																													
-Sabor Fresa	0.4gr																													
-Ácido Cltrico	0.087gr																													
-Cloruro de Sodio	0.0375gr																													
-Aspartame	1.5gr																													
- Agua Destilada c.b.p.	100ml																													

Tecnología Farmacéutica

Fabricación de jarabe de Bromhidrato de Dextrometorfano y Acetaminofén sin azúcar			PEO DE MANUFACTURA	
			Peo:	Pag: 2 de 4
Escrita Por: GUTIERREZ SANDRA	Revisada Por: QFB.SOCORRO ALPIZAR	Aprobada Por: QFB.J MANUE PEGUERO Z.	En Vigor: abril de 1997	
			Sustituye A: Nuevo	
<p>4.2.- EQUIPO</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 Balanza Analítica - 1 Parrilla con agitador magnético - 1 Potenciometro Corning (Phmeter Mod.340 serie 0653) - 1 Viscosimetro de Brookfield (Mod. Luf. serie 48480). <p>5.0.-SEGURIDAD</p> <p>El personal involucrado en la manufactura y control del jarabe debe portar bata blanca, limpia, en buen estado, cerrada (abotonada), cofia, cubrebocas y guantes de cirujano en buen estado. No debe portar ningún tipo de joyería ni maquillaje.</p> <p>El personal que opere los equipos requeridos en éste proceso deberá observar cuidadosamente las instrucciones de uso, limpieza y seguridad.</p> <p>6.0 PROCEDIMIENTO</p> <p>6.1 PESADO Y SURTIDO DE MATERIAS PRIMAS</p> <ul style="list-style-type: none"> a).- Verificar el orden y limpieza del cuarto de pesado. b).- Verificar la identidad de cada uno de los contenedores de las materias primas por pesar. c).- Verificar que las materias primas requeridas estén aprobadas. d).- Verificar el pesado de cada una de las materias primas requeridas e identificarlas. e).- Trasladar las materias primas al cubículo de manufactura asignado. 				

Tecnología Farmacéutica

Fabricación de jarabe de Bromhidrato de Dextrometorfano y Acetaminofén sin azúcar			PEO DE MANUFACTURA	
			Peo:	Pag: 3 de 4
Escrita Por: GUTIERREZ SANDRA	Revisada Por: QFB.SOCORRO ALPIZAR	Aprobada Por: QFB.J.MANUEL PEGUERO Z.	En Vigor: abril de 1997	
			Sustituye A: Nuevo	
<p>f).- Verificar el orden y limpieza del cuarto de pesado una vez que ha terminado el proceso de pesado y surtido.</p> <p>g).- Trasladar los contenedores de las materias primas a la central de pesados N° 3.</p> <p>6.2.- MANUFACTURA</p> <p>a).- Verificar el orden y limpieza del cubículo de manufactura asignado.</p> <p>b).- Identificar el cubículo de manufactura asignado.</p> <p>c).- Verificar las materias primas surtidas contra la orden de producción.</p> <p>6.3.- PROCESO</p> <p>1).- Medir con una probeta graduada, 100ml de agua destilada.</p> <p>2).- Calentar suavemente los 100ml de agua destilada (hasta 50°C aprox.), adicionar el metil parabeno manteniendo la temperatura, y agitar hasta disolver.</p> <p>3).- Vertir el propilparabeno y disolver mediante agitación constante.(Sol.A.)</p> <p>4).-Una vez disueltos los parabenos, esperar a que enfríe la solución a temperatura ambiente y añadir el agente hidrotropizante a la solución "A", disolver mediante agitación constante.(Sol.B).</p> <p>5) Adicionar el acetaminofén a la solución "B" y disolver con agitación constante hasta completa disolución. (Sol. C).</p>				

Tecnología Farmacéutica

Fabricación de jarabe de Bromhidrato de Dextrometorfano y Acetaminofén sin azúcar			PEO DE MANUFACTURA	
			Peo:	Pag: 4 de 4
Escrita Por: GUTIERREZ G.SANDRA	Revisada Por: QFB.SOCORRO ALPIZAR	Aprobada Por: QFB.J.MANUE PEGUERO Z..	En Vigor: abril de 1997	
			Sustituye A: Nuevo	
<p>6) Agregar el Bromhidrato de Dextrometorfano a la solución "C" y disolver mediante agitación constante.</p> <p>7) Adicionar el Ácido Cítrico y el Cloruro de Sodio a la solución "C" y disolver hasta completa disolución (Sol.D)</p> <p>8) Añadir poco a poco y espolvoreándola la CMC sódica a la solución "D" con una espátula de acero inoxidable y agitar hasta completa disolución a velocidad constante. (Sol. E.)</p> <p>9) Adicionar el edulcorante a utilizar a la solución "E" y disolver con agitación constante hasta completa disolución. (Sol F.).</p> <p>10) Medir con una pipeta graduada la cantidad de saborizante y verterlo sobre la solución "F" disolviendo con agitación constante. (Sol.G.)</p> <p>11) Finalmente pesar el colorante con una espátula de acero inoxidable y adicionarlo a la solución "G".</p> <p>7.0) DETERMINACIONES FISICOQUÍMICAS</p> <p>7.1.- Descripción:</p> <p>7.2.- PH (Entre 4.5 y 5.5):</p> <p>7.3 .-Viscosidad (Entre 170-190 cp.):</p> <p>7.4.- Índice de Refracción:</p> <p>7 5.- Identificación (CCF):</p>				

Tecnología Farmacéutica

Fabricacion de jarabe de Bromhidrato de Dextrometorfano y Acetaminofén sin azúcar			PEO DE MANUFACTURA																																		
			Peo:	Pag: 1 de 4																																	
Escrita Por: GUTIERREZ SANDRA	Revisada Por: Q.F.B. SOCORRO ALPIZAR.	Aprobada Por: Q.F.B.MANUEL PEGUERO Z.	En Vigor: abril de 1997																																		
			Sustituye A: Nuevo																																		
<p>1.-TAMAÑO ESTANDAR DEL LOTE: 100ml</p> <p>2.-DESCRIPCION: Líquido viscoso, transparente, libre de partículas extrañas, de color rojo, de sabor y aroma a fresa.</p> <p>3.-FORMULACION:</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">INGREDIENTES</th> <th style="text-align: left;">C/A</th> <th style="text-align: left;">100ml</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>-Bromhidrato de dextrometorfán</td><td></td><td>0.200 gr</td></tr> <tr><td>-Acetaminofén</td><td></td><td>2.4 gr</td></tr> <tr><td>-Nicotinamida</td><td></td><td>3.0gr</td></tr> <tr><td>-Metilparabeno</td><td></td><td>0.18gr</td></tr> <tr><td>-Propilparabeno</td><td></td><td>0.02gr</td></tr> <tr><td>-CMC sódica</td><td></td><td>0.4gr</td></tr> <tr><td>-Color (rojo N° 6)</td><td></td><td>0.4gr</td></tr> <tr><td>-Sabor Fresa</td><td></td><td>0.4gr</td></tr> <tr><td>-Aspartame / Acesulfame-K</td><td></td><td>1.0gr/0.4gr</td></tr> <tr><td>- Agua Destilada c.b.p.</td><td></td><td>100ml</td></tr> </tbody> </table> <p>4.- MATERIAL Y EQUIPO</p> <p>4.1.- MATERIAL</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2 Vasos de Vidrio Pirex de PP de 250ml - 1 Agitador de Vidrio - 1 Magneto - 1 Espátula cromo-niquel - 1 Pipeta de vidrio graduada de 1ml - 1 Probeta de vidrio graduada de 100ml - 1 Termómetro graduado - 1 Piseta. 					INGREDIENTES	C/A	100ml	-Bromhidrato de dextrometorfán		0.200 gr	-Acetaminofén		2.4 gr	-Nicotinamida		3.0gr	-Metilparabeno		0.18gr	-Propilparabeno		0.02gr	-CMC sódica		0.4gr	-Color (rojo N° 6)		0.4gr	-Sabor Fresa		0.4gr	-Aspartame / Acesulfame-K		1.0gr/0.4gr	- Agua Destilada c.b.p.		100ml
INGREDIENTES	C/A	100ml																																			
-Bromhidrato de dextrometorfán		0.200 gr																																			
-Acetaminofén		2.4 gr																																			
-Nicotinamida		3.0gr																																			
-Metilparabeno		0.18gr																																			
-Propilparabeno		0.02gr																																			
-CMC sódica		0.4gr																																			
-Color (rojo N° 6)		0.4gr																																			
-Sabor Fresa		0.4gr																																			
-Aspartame / Acesulfame-K		1.0gr/0.4gr																																			
- Agua Destilada c.b.p.		100ml																																			

Tecnología Farmacéutica

Fabricación de jarabe de Bromhidrato de Dextrometorfano y Acetaminofén sin azúcar			PEO DE MANUFACTURA	
			Peo:	Pag: 2 de 4
Escrita Por: GUTIERREZ SANDRA	Revisada Por: QFB.SOCORRO ALPIZAR	Aprobada Por: QFB.J MANUE PEGUERO Z.	En Vigor: abril de 1997	
			Sustituye A: Nuevo	
<p>4.2.- EQUIPO</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 Balanza Analítica - 1 Parrilla con agitador magnético - 1 Potenciometro Corning (Phmeter Mod.340 serie 0653) - 1 Viscosimetro de Brookfield (Mod. Luf. serie 48480). <p>5.0.-SEGURIDAD</p> <p>El personal involucrado en la manufactura y control del jarabe debe portar bata blanca, limpia, en buen estado, cerrada (abotonada), cofia, cubrebocas y guantes de cirujano en buen estado. No debe portar ningún tipo de joyería ni maquillaje.</p> <p>El personal que opere los equipos requeridos en éste proceso deberá observar cuidadosamente las instrucciones de uso, limpieza y seguridad.</p> <p>6.0 PROCEDIMIENTO</p> <p>6.1 PESADO Y SURTIDO DE MATERIAS PRIMAS</p> <ul style="list-style-type: none"> a).- Verificar el orden y limpieza del cuarto de pesado. b).- Verificar la identidad de cada uno de los contenedores de las materias primas por pesar c).- Verificar que las materias primas requeridas estén aprobadas. d).- Verificar el pesado de cada una de las materias primas requeridas e identificarlas. e).- Trasladar las materias primas al cubículo de manufactura asignado. 				

Tecnología Farmacéutica

Fabricación de jarabe de Bromhidrato de Dextrometorfano y Acetaminofén sin azúcar			PEO DE MANUFACTURA	
			Peo:	Pag: 3 de 4
Escrita Por: GUTIERREZ SANDRA	Revisada Por: QFB.SOCORRO ALPIZAR	Aprobada Por: QFB.J.MANUEL PEGUERO Z.	En Vigor: abril de 1997	
			Sustituye A: Nuevo	
<p>f).- Verificar el orden y limpieza del cuarto de pesado una vez que ha terminado el proceso de pesado y surtido.</p> <p>g).- Trasladar los contenedores de las materias primas a la central de pesados N° 3.</p> <p>6.2.- MANUFACTURA</p> <p>a).- Verificar el orden y limpieza del cubículo de manufactura asignado.</p> <p>b).- Identificar el cubículo de manufactura asignado.</p> <p>c).- Verificar las materias primas surtidas contra la orden de producción.</p> <p>6.3.- PROCESO</p> <p>1).- Medir con una probeta graduada, 100ml de agua destilada.</p> <p>2).- Calentar suavemente los 100ml de agua destilada (hasta 50°C aprox.), adicionar el metil parabeno manteniendo la temperatura, y agitar hasta disolver.</p> <p>3).- Vertir el propilparabeno y disolver mediante agitación constante.(Sol.A.)</p> <p>4) -Una vez disueltos los parabenos, esperar a que enfríe la solución a temperatura ambiente y añadir el agente hidrotropizante a la solución "A" , disolver mediante agitación constante.(Sol.B).</p> <p>5) Adicionar el acetaminofén a la solución "B" y disolver con agitación constante hasta completa disolución. (Sol. C).</p>				

Tecnología Farmacéutica

Fabricación de jarabe de Bromhidrato de Dextrometorfano y Acetaminofén sin azúcar			PEO DE MANUFACTURA	
			Peo:	Pag: 4 de 4
Escrita Por: GUTIERREZ G.SANDRA	Revisada Por: QFB.SOCORRO ALPIZAR	Aprobada Por: QFB.J.MANUE PEGUERO Z..	En Vigor: abril de 1997	
			Sustituye A: Nuevo	
<p>6) Agregar el Bromhidrato de Dextrometorfano a la solución "C" y disolver mediante agitación constante</p> <p>7) Añadir poco a poco y espolvoreándola la CMC sódica a la solución "C" con una espátula de acero inoxidable y agitar hasta completa disolución a velocidad constante (Sol. D.)</p> <p>8) Adicionar el edulcorante a utilizar a la solución "D" y disolver con agitación constante hasta completa disolución. (Sol E.).</p> <p>9) Medir con una pipeta graduada la cantidad de saborizante y verterlo sobre la solución "E" disolviendo con agitación constante. (Sol.F.)</p> <p>10) Finalmente pesar el colorante con una espátula de acero inoxidable y adicionarlo a la solución "F"</p> <p>7.0) DETERMINACIONES FISICOQUÍMICAS</p> <p>7.1.- Descripción:</p> <p>7.2.- PH (Entre 4.5 y 5.5):</p> <p>7.3 .-Viscosidad (Entre 170-190 cp.):</p> <p>7.4.- Indice de Refracción:</p> <p>7.5.- Identificación (CCF):</p>				

Tecnología Farmacéutica

Fabricacion de jarabe de Bromhidrato de Dextrometorfano y Acetaminofén sin azúcar			PEO DE MANUFACTURA	
			Peo:	Pag: 1 de 4
Escrita Por: GUTIERREZ SANDRA	Revisada Por: Q.F.B. SOCORRO ALPIZAR.	Aprobada Por: Q.F.B.J.MANUE PEGUERO Z.	En Vigor: abril de 1997	
			Sustituye A: Nuevo	

1.-TAMAÑO ESTANDAR DEL LOTE: 100ml

2.-DESCRIPCION: Liquido viscoso, transparente, libre de partículas extrañas, de color azul, de sabor y aroma a menta.

3.-FORMULACION:

INGREDIENTES	C/A	100ml
-Bromhidrato de dextrometorfán	0.200 gr	
-Acetaminofén	2.4 gr	
-Nicotinamida	3.0gr	
-Metilparabeno	0.18gr	
-Propilparabeno	0.02gr	
-CMC sódica	0.4gr	
-Color (azul N° 1)	0.08gr	
-Sabor Menta	0.2gr	
-Aspartame/ Acesulfame-k	1.0 gr/0.4gr	
- Agua Destilada c.b p.	100ml	

4.- MATERIAL Y EQUIPO

4.1.- MATERIAL

- 2 Vasos de Vidrio Pirex de PP de 250ml
- 1 Agitador de Vidrio
- 1 Magneto
- 1 Espátula cromo-niquel
- 1 Pipeta de vidrio graduada de 1ml
- 1 Probeta de vidrio graduada de 100ml
- 1 Termómetro graduado
- 1 Piseta.

Tecnología Farmacéutica

Fabricación de jarabe de Bromhidrato de Dextrometorfano y Acetaminofén sin azúcar			PEO DE MANUFACTURA	
			Peo:	Pag: 2 de 4
Escrita Por: GUTIERREZ SANDRA	Revisada Por: QFB.SOCORRO ALPIZAR	Aprobada Por: QFB.J MANUE PEGUERO Z.	En Vigor: abril de 1997	
			Sustituye A: Nuevo	
<p>4.2.- EQUIPO</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 Balanza Analítica - 1 Parrilla con agitador magnético - 1 Potenciometro Corning (Phmeter Mod.340 serie 0653) - 1 Viscosímetro de Brookfield (Mod. Luf. serie 48480). <p>5.0 .-SEGURIDAD</p> <p>El personal involucrado en la manufactura y control del jarabe debe portar bata blanca, limpia, en buen estado, cerrada (abotonada), cofia, cubrebocas y guantes de cirujano en buen estado. No debe portar ningún tipo de joyería ni maquillaje.</p> <p>El personal que opere los equipos requeridos en éste proceso deberá observar cuidadosamente las instrucciones de uso, limpieza y seguridad.</p> <p>6.0 PROCEDIMIENTO</p> <p>6.1 PESADO Y SURTIDO DE MATERIAS PRIMAS</p> <ul style="list-style-type: none"> a).- Verificar el orden y limpieza del cuarto de pesado. b).- Verificar la identidad de cada uno de los contenedores de las materias primas por pesar. c).- Verificar que las materias primas requeridas estén aprobadas. d).- Verificar el pesado de cada una de las materias primas requeridas e identificarlas. e).- Trasladar las materias primas al cubículo de manufactura asignado. 				

Tecnología Farmacéutica

Fabricación de jarabe de Bromhidrato de Dextrometorfano y Acetaminofén sin azúcar			PEO DE MANUFACTURA	
			Peo:	Pag: 3 de 4
Escrita Por: GUTIERREZ SANDRA	Revisada Por: QFB.SOCORRO ALPIZAR	Aprobada Por: QFB.J.MANUEL PEGUERO Z.	En Vigor: abril de 1997	
			Sustituye A: Nuevo	
<p>f).- Verificar el orden y limpieza del cuarto de pesado una vez que ha terminado el proceso de pesado y surtido.</p> <p>g).- Trasladar los contenedores de las materias primas a la central de pesados N° 3.</p> <p>6.2.- MANUFACTURA</p> <p>a).- Verificar el orden y limpieza del cubículo de manufactura asignado.</p> <p>b).- Identificar el cubículo de manufactura asignado.</p> <p>c).- Verificar las materias primas surtidas contra la orden de producción.</p> <p>6.3.- PROCESO</p> <p>1).- Medir con una probeta graduada, 100ml de agua destilada.</p> <p>2).- Calentar suavemente los 100ml de agua destilada (hasta 50°C aprox.), adicionar el metil parabeno manteniendo la temperatura, y agitar hasta disolver.</p> <p>3).- Vertir el propilparabeno y disolver mediante agitación constante.(Sol.A.)</p> <p>4).-Una vez disueltos los parabenos, esperar a que enfríe la solución a temperatura ambiente y añadir el agente hidrotropizante a la solución "A" , disolver mediante agitación constante.(Sol.B).</p> <p>5) Adicionar el acetaminofén a la solución "B" y disolver con agitación constante hasta completa disolución.</p> <p style="margin-left: 20px;">(Sol C).</p>				

Tecnología Farmacéutica

Fabricación de jarabe de Bromhidrato de Dextrometorfano y Acetaminofén sin azúcar			PEO DE MANUFACTURA	
			Peo:	Pag: 4 de 4
Escrita Por: GUTIERREZ G.SANDRA	Revisada Por: QFB.SOCORRO ALPIZAR	Aprobada Por: QFB.J.MANUE PEGUERO Z..	En Vigor: abril de 1997	
			Sustituye A: Nuevo	
<p>6) Agregar el Bromhidrato de Dextrometorfano a la solución "C" y disolver mediante agitación constante</p> <p>7) Añadir poco a poco y espolvoreándola la CMC sódica a la solución "C" con una espátula de acero inoxidable y agitar hasta completa disolución a velocidad constante. (Sol. D.)</p> <p>8) Adicionar el edulcorante a utilizar a la solución "D" y disolver con agitación constante hasta completa disolución. (Sol E.).</p> <p>9) Medir con una pipeta graduada la cantidad de saborizante y verterlo sobre la solución "E" disolviendo con agitación constante. (Sol.F.)</p> <p>10) Finalmente pesar el colorante con una espátula de acero inoxidable y adicionarlo a la solución "F".</p> <p>7.0) DETERMINACIONES FISICOQUÍMICAS</p> <p>7.1.- Descripción:</p> <p>7.2.- PH (Entre 4.5 y 5.5):</p> <p>7.3.-Viscosidad (Entre 170-190 cp.):</p> <p>7.4.- Indice de Refracción:</p> <p>7.5.- Identificación (CCF):</p>				

Tecnología Farmacéutica

Fabricación de jarabe de Bromhidrato de Dextrometorfano y Acetaminofén sin azúcar			PEO DE MANUFACTURA	
			Peo:	Pag: 1 de 4
Escrita Por: GUTIERREZ SANDRA	Revisada Por: Q.F.B. SOCORRO ALPIZAR.	Aprobada Por: Q.F.B. MANUEL PEGUERO Z.	En Vigor: abril de 1997	
			Sustituye A: Nuevo	

1.-TAMAÑO ESTANDAR DEL LOTE: 100ml

2.-DESCRIPCION: Liquido viscoso, transparente, libre de partículas extrañas, de color rojo, de sabor y aroma a fresa.

3.-FORMULACION:

INGREDIENTES	C/A 100ml
-Bromhidrato de dextrometorfán	0.200 gr
-Acetaminofén	2.4 gr
-Nicotinamida	3.0gr
-Metilparabeno	0.18gr
-Propilparabeno	0.02gr
-CMC sódica	0.4gr
-Color (rojo N° 6)	0.4gr
-Sabor Fresa	0.4gr
-Ácido Cítrico	0.087gr
-Cloruro de Sodio	0.0375gr
-Aspartame/ Acesulfame-k	10 gr/0.4gr
- Agua Destilada c.b.p.	100ml

4.- MATERIAL Y EQUIPO

4.1.- MATERIAL

- 2 Vasos de Vidrio Pirex de PP de 250ml
- 1 Agitador de Vidrio
- 1 Magneto
- 1 Espátula cromo-níquel
- 1 Pipeta de vidrio graduada de 1ml
- 1 Probeta de vidrio graduada de 100ml
- 1 Termómetro graduado
- 1 Piseta.

Tecnología Farmacéutica

Fabricación de jarabe de Bromhidrato de Dextrometorfano y Acetaminofén sin azúcar			PEO DE MANUFACTURA	
			Peo:	Pag: 2 de 4
Escrita Por: GUTIERREZ SANDRA	Revisada Por: QFB.SOCORRO ALPIZAR	Aprobada Por: QFB.J MANUEL PEGUERO Z.	En Vigor: abril de 1997	
			Sustituye A: Nuevo	
<p>4.2.- EQUIPO</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 Balanza Analítica - 1 Parrilla con agitador magnético - 1 Potenciómetro Corning (Phmeter Mod.340 serie 0653) - 1 Viscosímetro de Brookfield (Mod. Luf. serie 48480). <p>5.0.-SEGURIDAD</p> <p>El personal involucrado en la manufactura y control del jarabe debe portar bata blanca, limpia, en buen estado, cerrada (abotonada), cofia, cubrebocas y guantes de cirujano en buen estado. No debe portar ningún tipo de joyería ni maquillaje.</p> <p>El personal que opere los equipos requeridos en éste proceso deberá observar cuidadosamente las instrucciones de uso, limpieza y seguridad.</p> <p>6.0 PROCEDIMIENTO</p> <p>6.1 PESADO Y SURTIDO DE MATERIAS PRIMAS</p> <ul style="list-style-type: none"> a).- Verificar el orden y limpieza del cuarto de pesado b).- Verificar la identidad de cada uno de los contenedores de las materias primas por pesar. c).- Verificar que las materias primas requeridas estén aprobadas. d).- Verificar el pesado de cada una de las materias primas requeridas e identificarlas. e).- Trasladar las materias primas al cubículo de manufactura asignado. 				

Tecnología Farmacéutica

Fabricación de jarabe de Bromhidrato de Dextrometorfano y Acetaminofén sin azúcar			PEO DE MANUFACTURA	
			Peo:	Pag: 3 de 4
Escrita Por: GUTIERREZ SANDRA	Revisada Por: QFB.SOCORRO ALPIZAR	Aprobada Por: QFB.J.MANUEL PEGUERO Z.	En Vigor: abril de 1997	
			Sustituye A: Nuevo	
<p>f).- Verificar el orden y limpieza del cuarto de pesado una vez que ha terminado el proceso de pesado y surtido.</p> <p>g).- Trasladar los contenedores de las materias primas a la central de pesados N° 3.</p> <p>6.2.- MANUFACTURA</p> <p>a).- Verificar el orden y limpieza del cubículo de manufactura asignado.</p> <p>b).- Identificar el cubículo de manufactura asignado.</p> <p>c).- Verificar las materias primas surtidas contra la orden de producción.</p> <p>6.3.- PROCESO</p> <p>1).- Medir con una probeta graduada, 100ml de agua destilada.</p> <p>2).- Calentar suavemente los 100ml de agua destilada (hasta 50°C aprox.), adicionar el metil parabeno manteniendo la temperatura, y agitar hasta disolver.</p> <p>3) - Vertir el propilparabeno y disolver mediante agitación constante.(Sol.A.)</p> <p>4).-Una vez disueltos los parabenos, esperar a que enfrie la solución a temperatura ambiente y añadir el agente hidrotropizante a la solución "A", disolver mediante agitación constante.(Sol.B).</p> <p>5) Adicionar el acetaminofén a la solución "B" y disolver con agitación constante hasta completa disolución. (Sol. C).</p>				

Tecnología Farmacéutica

Fabricación de jarabe de Bromhidrato de Dextrometorfano y Acetaminofén sin azúcar			PEO DE MANUFACTURA	
			Peo:	Pag: 4 de 4
Escrita Por: GUTIERREZ G.SANDRA	Revisada Por: QFB.SOCORRO ALPIZAR	Aprobada Por: QFB.J.MANUE PEGUERO Z..	En Vigor: abril de 1997	
			Sustituye A: Nuevo	
<p>6) Agregar el Bromhidrato de Dextrometorfano a la solución "C" y disolver mediante agitación constante.</p> <p>7) Adicionar el Ácido Cítrico y el Cloruro de Sodio a la solución "C" y disolver hasta completa disolución (Sol.D)</p> <p>8) Añadir poco a poco y espolvoreándola la CMC sódica a la solución "D" con una espátula de acero inoxidable y agitar hasta completa disolución a velocidad constante. (Sol. E.)</p> <p>9) Adicionar el edulcorante a utilizar a la solución "E" y disolver con agitación constante hasta completa disolución. (Sol F.).</p> <p>10) Medir con una pipeta graduada la cantidad de saborizante y verterlo sobre la solución "F" disolviendo con agitación constante. (Sol.G.)</p> <p>11) Finalmente pesar el colorante con una espátula de acero inoxidable y adicionarlo a la solución "G".</p> <p>7.0) DETERMINACIONES FISICOQUÍMICAS</p> <p>7.1.- Descripción:</p> <p>7.2.- PH (Entre 4.5 y 5.5):</p> <p>7.3.-Viscosidad (Entre170-190 cp.):</p> <p>7.4.- Índice de Refracción:</p> <p>7.5.- Identificación (CCF):</p>				

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

RESULTADOS

SOLUBILIDAD

Observamos que el principio activo acetaminofén presentó problemas de solubilidad ya que éste compuesto es soluble en disolventes como propilenglicol y glicerina, los cuáles son contraindicados para ser usados para pacientes diabéticos, por lo que se tuvieron que realizar pruebas con otros compuestos como se indicó en el desarrollo experimental para finalmente obtener una solubilidad óptima con el agente hidrotopizante nicotinamida.

AGENTE VISCOSANTE

Se determinó que la concentración de CMC con la que se obtiene una viscosidad similar a la de los jarabes comerciales para la tos fué de 0.4%.

CONSERVADORES

Las pruebas que se realizaron con los conservadores Benzoato de Sodio y Ácido Sórbico dieron como resultado una formulación con un sabor desagradable, en cambio con los conservadores metil parabeno y propil parabeno fué donde se determinó que se alteraron menos las características organolépticas del jarabe.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

ENMASCARADORES DEL SABOR AMARGO

Las concentraciones de Cloruro de Sodio y Ácido Cítrico en donde se obtuvo una franca disminución del sabor amargo de ambos principios activos fueron:

Ácido Cítrico 0.087 g/ 100ml

Cloruro de Sodio 0.0375 g/ 100ml

SABORIZANTE

Los sabores con los que se observó un enmascaramiento notable del sabor amargo de los principios activos fueron Fresa y Menta.

COLORANTE

Las concentraciones de colorante con las que se obtuvo una intensidad agradable de la formulación fueron las siguientes.

Color rojo N° 6 .08 gr/ 100ml

Color azul N ° 1 .04 gr/ 100 ml

EDULCORANTES

Las concentraciones de edulcorante en donde se determinó una intensidad de dulzura cercana a la de los jarabes comerciales además de una notable disminución del sabor amargo de los principios activos fueron arriba del 1% aproximadamente.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

RESULTADOS DE LA PRUEBA DE CICLADO

COMPUESTO	RESULTADOS DE PH. OBSERVACIONES	ÍNDICE DE REFRACCIÓN OBSERVACIONES	CCF. OBSERVACIONES	RESULTADO DE SU EXPOSICIÓN A LA LUZ.	DESCRIPCIÓN FÍSICA DESPUÉS DE LA PRUEBA.
ACETAMINOFÉN EN AGUA DESTILADA.	Se observaron variaciones.	Sin cambio	Se identificó un producto de degradación al realizarse CCF con un estándar del compuesto y del producto de degradación de éste.	Sin cambio.	La solución de cambió transparente a un color café pardusco.
BROMHIDRATO DE DEXTROMETORFÁ EN AGUA DESTILADA.	Sin cambio	Sin cambio	El compuesto pudo ser identificado durante la prueba.	—	Sin cambio
NICOTINAMIDA EN AGUA DESTILADA.	Sin cambio	Sin cambio		La identificación de el compuesto por CCF expuesto a la luz a partir de	Sin cambio

• VER COMERTARIOS ACERCA DE LOS RESULTADOS DE LA PRUEBA DE CICLADO EN ANÁLISIS DE RESULTADOS Y CONCLUSIONES PP. 200-203.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA**

				los 10 días fué difícil. Además no se observaron variaciones en los resultados del índice de refracción.	
ACETAMINOFÉN + NICOTINAMIDA EN AGUA DESTILADA.	Se observaron variaciones.		Al inicio de la prueba se identificaban los 2 compuestos por separado, pero a partir de los 10 días se obtenía una sola mancha, el cuál fué identificado cómo un producto de degradación del acetaminofén.	La solución de cambio transparente a un color café pardusco.	
METILPARABENO EN AGUA DESTILADA.	Se observaron variaciones.	Sin cambio	La identificación del compuesto al final de la prueba fué más difícil.		Sin cambio
PROPIPARABENO EN AGUA DESTILADA.	Sin cambio	Sin cambio	El compuesto pudo ser identificado durante la prueba.		Sin cambio
ACESULFAME-K EN AGUA	Sin cambio	Sin cambio	El compuesto pudo ser		Sin cambio

• VER COMERTARIOS ACERCA DE LOS RESULTADOS DE LA PRUEBA DE CICLADO EN ANÁLISIS DE RESULTADOS Y CONCLUSIONES PP. 200-203

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA**

DESTILADA.			identificado durante la prueba		
SUCRALOSA EN AGUA DESTILADA.	Sin cambio	Sin cambio	La identificación de este compuesto fue realizada por otro método.	_____	Sin cambio
JARABE FRESA ASP/ACE.K ÁCIDO/SAL.	Se observaron SIN variaciones.	Sin cambio.	Se identificó un producto al degradación al realizarse CCF.	La identificación de Bromh. De dextro. Por CCF expuesto a la luz a partir de los 15 días fué difícil. Además se observaron variaciones en los resultados del índice de refracción.	Sin cambio.
JARABE FRESA ASP/ACE.K CON ÁCIDO/SAL.	Se observaron variaciones.	Sin cambio.	Se identificó un producto al degradación al realizarse CCF	La identificación de Bromh. De dextro. Por CCF expuesto a la luz a partir de los 15 días fué difícil. Además se observaron variaciones en los resultados del índice de	Sin cambio.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA**

<p>JARABE MENTA ASP/ACE.K</p>	<p>Se observaron variaciones</p>	<p>Sin cambio.</p>	<p>Se identificó un producto al degradación al realizarse CCF</p>	<p>refracción. La identificación de Bromh. De dextro. Por CCF expuesto a la luz a partir de los 15 días fué difícil. Además se observaron variaciones en los resultados del índice de refracción.</p>	<p>Sin cambio.</p>
<p>JARABE FRESA ASPARTAME CON ACIDO/SAL.</p>	<p>Se observaron variaciones</p>	<p>Sin cambio.</p>	<p>Se identificó un producto al degradación al realizarse CCF</p>	<p>La identificación de Bromh. De dextro. Por CCF expuesto a la luz a partir de los 15 días fué difícil. Además se observaron variaciones en los resultados del índice de refracción.</p>	<p>Sin cambio.</p>
<p>JARABE FRESA ASPARTAME SIB ÁCIDO/SAL.</p>	<p>Sin cambio.</p>	<p>Sin cambio.</p>	<p>Los Compuestos pudieron ser identificados durante la prueba.</p>	<p>La identificación de Bromh. De dextro. Por CCF expuesto a la luz a partir de los 15</p>	<p>Sin cambio.</p>

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

				<p>días fué difícil. Además se observaron variaciones en los resultados del índice de refracción.</p>
<p>JARABE MENTA ASPARTAME.</p>	<p>Sin cambio.</p>	<p>Sin cambio.</p>	<p>Los compuestos pudieron ser identificados durante la prueba.</p>	<p>La identificación de Bromh. De dextro. Por CCF expuesto a la luz a partir de los 15 días fué difícil. Además se observaron variaciones en los resultados del índice de refracción.</p> <p>Sin cambio.</p>
<p>JARABE FRESA SUCRALOSA CON ÁCIDO/SAL.</p>	<p>Se observaron variaciones.</p>	<p>Sin cambio.</p>	<p>Los compuestos pudieron ser identificados durante la prueba.</p>	<p>La identificación de Bromh. De dextro. Por CCF expuesto a la luz a partir de los 15 días fué difícil. Además se observaron variaciones en los resultados del índice de refracción.</p> <p>Sin cambio.</p>

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA**

	Sin cambio.	Sin cambio.	Los compuestos pudieron ser identificados durante la prueba.	refracción. La identificación de Bromh. De dextro. Por CCF expuesto a la luz a partir de los 15 días fué difícil. Además se observaron variaciones en los resultados del indice de refracción.	Sin cambio.
JARABE FRESA SUCRALOSA SIN ÁCIDO/SAL.	Sin cambio.	Sin cambio.	Los compuestos pudieron ser identificados durante la prueba.	La identificación de Bromh. De dextro. Por CCF expuesto a la luz a partir de los 15 días fué difícil. Además se observaron variaciones en los resultados del indice de refracción.	Sin cambio.
JARABE MENTA SUCRALOSA.	Sin cambio.	Sin cambio.	Los compuestos pudieron ser identificados durante la prueba.	La identificación de Bromh. De dextro. Por CCF expuesto a la luz a partir de los 15 días fué difícil. Además se observaron variaciones en los resultados del indice de refracción.	Sin cambio.

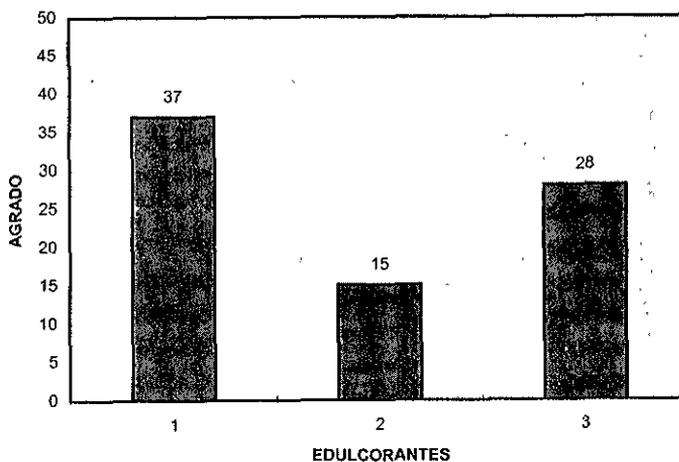
• VER COMERTARIOS ACERCA DE LOS RESULTADOS DE LA PRUEBA DE CICLADO EN ANÁLISIS DE RESULTADOS Y CONCLUSIONES PP. 200-203

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA**

RESULTADOS DE ANÁLISIS SENSORIAL

**COMPARACIÓN DE LOS EDULCORANTES CON LOS RESULTADOS EN QUE
EL NIVEL DE AGRADO DE LAS MUESTRAS FUÉ ACEPTADO.**

GRÁFICA No.1 JARABES SABOR FRESA



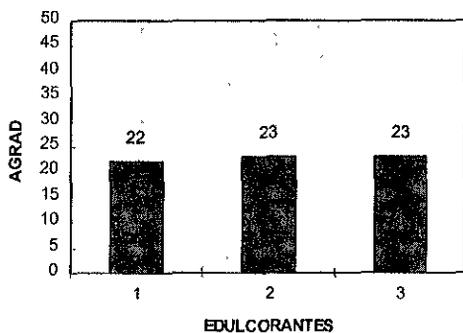
1.- SUCRALOSA

2.- ASPARTAME

3.- ASPARTAME + ACESULFAME-K

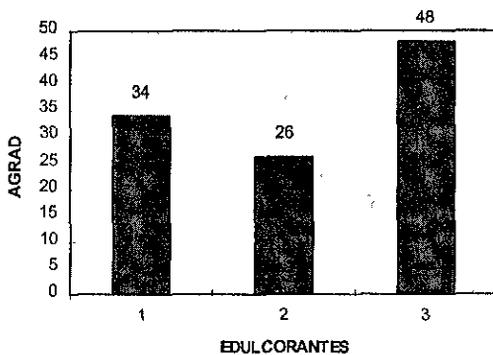
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

GRÁFICA No.2. JARABES SABOR FRESA
(ÁCIDO/ SAL)



- 1.- SUCRALOSA
- 2.- ASPARTAME
- 3.- ASPARTAME+ACESULFAME-K

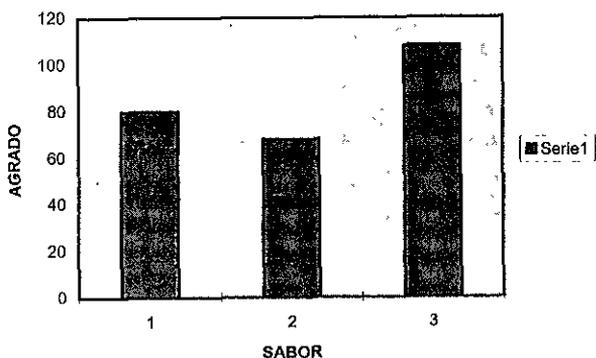
GRÁFICA No.3 JARABES SABOR MENTA



- 1.- SUCRALOSA
- 2.- ASPARTAME
- 3.- ASPARTAME+ACESULFAME-K

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA**

**GRÁFICA No.4 COMPARACIÓN DE LA
PREFERENCIA EN CUANTO AL SABOR**



- 1.- FRESA
- 2.- FRESA + ÁCIDO
- 3.- MENTA

RESULTADOS ESTADÍSTICOS DEL ANÁLISIS SENSORIAL

**JARABES SABOR FRESA CON LOS 3 EDULCORANTES (SUCRALOSA,
ASPARTAME, ASPARTAME/ ACESULFAME-K).**

CRITERIOS: $H_0 = \mu_1 = \mu_2 = \mu_3$

$H_a = \mu_1 \neq \mu_2 \neq \mu_3$

A= FACTOR EDULCORANTES

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE QUÍMICA

Ho= Las medias de las muestras de jarabe no son diferentes.

Ha= Por lo menos una de las medias de las muestras de jarabe es diferente.

■ -Si F calculada es mayor que F teórica se rechaza Ho.

B= FACTOR JUECES

Ho= Las medias par los jueces no son diferentes.

Ha= Por lo menos una de las medias de los jueces es diferente.

■ -Si F calculada es mayor que F teórica se rechaza Ho.

-ANÁLISIS DE VARIANZA SUMA DE CUADRADOS.

FUENTE DE VARIACIÓN	SUMA DE CUADRADOS	DE DIFERENCIA	MEDIA	F EXPERIMENTAL.	F TABLAS
FACTOR A= EDULCORANTES	0.653968	2	0.3269841	0.328	19
FACTOR B= JUECES	40.075526	36	1.1132090	1.117	0.23
RESIDUAL	40.846032	41	0.9962447		
TOTAL (CORREGIDO)	81.387500	79			

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

- PRUEBA DE DUNCAN ANÁLISIS MÚLTIPLE DE RANGOS

MÉTODO: 95% NIVEL	PORCENTAJE CONTEO	DUNCAN LS MEDIA	GRUPOS HOMOGÉNEOS
1.- SUCRALOSA	37	3.567676	X
2.- ASPARTAME	15	3.7080438	X
3.- ASPARTAME/ACE SULFAME-k	28	3.7818533	X
COMPARACIÓN	DIFERENCIA		
1-2	-0.14048		
1-3	-0.21429		
2-3	-0.07381		

- No hay diferencia significativa.

A= FACTOR EDULCORANTES

-Cómo al menos una de las medias de las muestras de jarabe es diferente se rechaza H_0 y no se acepta H_a .

-Cómo F calculada es mayor que F teórica no hay diferencia significativa.

-En el análisis de varianza no hay diferencia significativa entre edulcorantes.

B= FACTOR JUECES

-Cómo al menos una de las medias de las muestras de jarabe es diferente se rechaza H_0 y no se acepta H_a .

-Cómo F calculada es menor que F teórica hay diferencia significativa.

-En el análisis de varianza hay diferencia significativa entre jueces.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

OBSERVACIONES

Ya no precede realizar la prueba de intervalos múltiples de duncan debido a que no hay diferencia significativa entre edulcorantes, pero si la hay para jueces, por lo tanto si los jueces no están de acuerdo no se puede decir que hay una diferencia en el nivel de agrado para los edulcorantes, de todos modos se realizó la prueba en la cuál no se observa una diferencia significativa, lo que quiere decir que los jueces no percibieron una diferencia en el agrado de un edulcorante con otro.

RESULTADOS ESTADÍSTICOS DEL ANÁLISIS SENSORIAL

JARABES SABOR FRESA (ÁCIDO/SAL) CON LOS 3 EDULCORANTES (SUCRALOSA, ASPARTAME, ASPARTAME/ ACESULFAME-K).

CRITERIOS: $H_0 = \mu_1 = \mu_2 = \mu_3$

$H_a = \mu_1 \neq \mu_2 \neq \mu_3$

A= FACTOR EDULCORANTES

H_0 = Las medias de las muestras de jarabe no son diferentes.

H_a = Por lo menos una de las medias de las muestras de jarabe es diferente.

■ -Si F calculada es mayor que F teórica se rechaza H_0 .

B= FACTOR JUECES

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

H_0 = Las medias par los jueces no son diferentes.

H_a = Por lo menos una de las medias de los jueces es diferente.

■ -Si F calculada es mayor que F teórica se rechaza H_0 .

-ANÁLISIS DE VARIANZA SUMA DE CUADRADOS.

FUENTE DE VARIACIÓN	SUMA DE CUADRADOS	DIFERENCIA	MEDIA	F EXPERIMENTAL.	F TABLAS
FACTOR A= EDULCORANTES	4.421607	2	2.2108037	2.286	19
FACTOR B= JUECES	17.463109	22	0.7937777	0.821	0.44
RESIDUAL	41.578393	43	0.9669394		
TOTAL (CORREGIDO)	63.808824	67			

- PRUEBA DE DUNCAN ANÁLISIS MÚLTIPLE DE RANGOS

MÉTODO: 95% NIVEL	PORCENTAJE CONTEO	DUNCAN LS MEDIA	GRUPOS HOMOGÉNEOS
1.- SUCRALOSA	22	3.0671937	X
2.- ASPARTAME	23	3.3478261	XX
3.- ASPARTAME/ACE SULFAME-k	23	3.6956522	X
COMPARACIÓN	DIFERENCIA		
1-2	-0.62846*		
1-3	-0.28063		
2-3	-0.34783		

• Denota una diferencia significativa.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

A= FACTOR EDULCORANTES

-Cómo al menos una de las medias de las muestras de jarabe es diferente se rechaza H_0 y no se acepta H_a .

-Cómo F calculada es mayor que F teórica no hay diferencia significativa.

-En el análisis de varianza no hay diferencia significativa entre edulcorantes.

B= FACTOR JUECES

-Cómo al menos una de las medias de las muestras de jarabe es diferente se rechaza H_0 y no se acepta H_a .

-Cómo F calculada es menor que F teórica hay diferencia significativa.

-En el análisis de varianza hay diferencia significativa entre jueces.

OBSERVACIONES

No procede realizar la prueba de intervalos múltiples de Duncan debido a que no hay una diferencia significativa entre edulcorantes, pero si hay una diferencia significativa entre jueces, por lo tanto cómo no hay concordancia entre los jueces y los resultados para los edulcorantes no se puede decir que hay una diferencia en el nivel de agrado para los edulcorantes, de todos modos se realizó la prueba de Duncan donde se observa en los resultados que si hay una diferencia entre los edulcorantes, de acuerdo a esta prueba el edulcorante más gustado fué Sucralosa siguiendo Asp/Acesulfame-K, y el menos gustado

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

fué Aspartame observándose también que no hay diferencia en utilizar Sucralosa ó Aspartame/Acesulfame-K pero si la hay en utilizar Sucralosa ó Aspartame.

RESULTADOS ESTADÍSTICOS DEL ANÁLISIS SENSORIAL

JARABES SABOR MENTA CON LOS 3 EDULCORANTES (SUCRALOSA, ASPARTAME, ASPARTAME/ ACESULFAME-K).

CRITERIOS: $H_0 = \mu_1 = \mu_2 = \mu_3$
 $H_a = \mu_1 \neq \mu_2 \neq \mu_3$

A= FACTOR EDULCORANTES

H_0 = Las medias de las muestras de jarabe no son diferentes.

H_a = Por lo menos una de las medias de las muestras de jarabe es diferente.

■ -Si F calculada es mayor que F teórica se rechaza H_0 .

B= FACTOR JUECES

H_0 = Las medias par los jueces no son diferentes.

H_a = Por lo menos una de las medias de los jueces es diferente.

■ -Si F calculada es mayor que F teórica se rechaza H_0 .

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA**

-ANÁLISIS DE VARIANZA SUMA DE CUADRADOS.

FUENTE DE VARIACIÓN	SUMA DE CUADRADOS	DIFERENCIA	MEDIA	F EXPERIMENTAL.	F TABLAS
FACTOR A= EDULCORANTES	0.260935	2	0.1304676	0.108	19
FACTOR B= JUECES	50.172229	47	1.0674942	0.884	1.114
RESIDUAL	70.072398	58	1.2081448		
TOTAL (CORREGIDO)	122.91667	107			

- PRUEBA DE DUNCAN ANÁLISIS MÚLTIPLE DE RANGOS

MÉTODO; 95% NIVEL	PORCENTAJE CONTEO	DUNCAN LS MEDIA	GRUPOS HOMOGÉNEOS
1.- SUCRALOSA	34	3.6948529	X
2.- ASPARTAME	26	3.7152149	X
3.- ASPARTAME/ACE SULFAME-k	48	3.8125000	X
COMPARACIÓN	DIFERENCIA		
1-2	-0.02036		
1-3	-0.11765		
2-3	-0.09729		

- No hay diferencia significativa.

A= FACTOR EDULCORANTES

- -Cómo al menos una de las medias de las muestras de jarabe es diferente se rechaza H_0 y no se acepta H_a .

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

- -Cómo F calculada es mayor que F teórica no hay diferencia significativa.
- - En el análisis de varianza no hay diferencia significativa entre edulcorantes.

A= FACTOR JUECES

- -Cómo al menos una de las medias de las muestras de jarabe es diferente se rechaza H_0 y no se acepta H_a .
- -Cómo F calculada es mayor que F teórica no hay diferencia significativa.
- - En el análisis de varianza no hay diferencia significativa entre jueces.

OBSERVACIONES

En este caso no hay diferencia en el agrado para los tres edulcorantes y los jueces están de acuerdo, por lo que se procedió a realizar la prueba de análisis múltiples de rangos de Duncan, donde efectivamente los resultados revelan que los jueces no percibieron diferencia para el agrado de alguno de los edulcorantes, sin embargo si analizamos los resultados sin tomar en cuenta si hay ó no diferencia significativa observamos que el edulcorante más gustado fué sucralosa siguiendo aspartame y finalmente aspartame/acesulfame-K.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

ANÁLISIS DE RESULTADOS Y CONCLUSIONES

- Durante el desarrollo de la formulación surgieron problemas al dificultarse la solubilización del principio activo Acetaminofén, ya que este compuesto sólo es soluble en disolventes que son contraindicados para ser utilizados por pacientes diabéticos, sin embargo después de una investigación bibliográfica se logró disolver el principio activo acetaminofén con el agente hidrotropizante nicotinamida (vitamina B3) con lo cuál observamos que existen otras posibilidades de solubilización en este caso para este principio activo y que puede ser benéfico no sólo para el desarrollo de esta formulación sino para otras formulaciones.

-En cuanto a la prueba de ciclado las siguientes formulaciones marcadas con (✓) no presentaron problemas de estabilidad durante esta prueba:

EDULCORANTE SABOR	ACESULFAME-K + ASPARTAME	ASPARTAME	SUCRALOSA
FRESA	X	✓	✓
MENTA	X	✓	✓
FRESA (Ac. Cítrico+ cloruro de sodio)	X	X	✓

*Las formulaciones marcadas con (X) presentaron problemas de estabilidad en la prueba de ciclado.

-Con respecto al análisis sensorial sabemos que es importante un sabor sino del todo agradable de los medicamentos para que la administración de éstos a los pacientes sea lo más confortable posible, es por eso que se llevó a cabo un análisis sensorial de las

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

formulaciones observándose que es difícil llevar a cabo un análisis de este tipo dado que los consumidores están acostumbrados a evaluar alimentos mas no medicamentos además de todos los factores que intervienen en la realización de dicho análisis, sin embargo a pesar de todo pudimos observar las tendencias sobre la preferencia de un sabor a otro y de un edulcorante a otro.

- En cuanto al análisis sensorial el orden de preferencia para los edulcorantes fué el siguiente:

	SABOR DEL JARABE	
FRESA + ÁCIDO/SAL	FRESA	MENTA
a).-SUCRALOSA b).ASPARTAME/ACESUL-FAME-K. c).-ASPARTAME	a).-SUCRALOSA c).-ASPARTAME b).ASPARTAME/ACESUL-FAME-K.	a).-SUCRALOSA c).-ASPARTAME b).ASPARTAME/ACESUL-FAME-K.

-En cuanto al sabor el orden de preferencia fué el siguiente:

- 1.- MENTA
- 2.- FRESA
- 3.- FRESA (ÁCIDO/SAL).

-De acuerdo a las ventajas fisicoquímicas y tecnológicas, el orden para los edulcorantes es el siguiente:

- 1.- SUCRALOSA
- 2.-ACESULFAME-k/ASPARTAME
- 3.- ASPARTAME

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

Así, de esta manera, observando los resultados anteriores, el orden de uso de los edulcorantes para el desarrollo de una formulación en jarabe para diabéticos es:

1.- SUCRALOSA

2.- ACESULFAME-K/ASPARTAME

3.- ASPARTAME

Cómo ya se mencionó en el presente trabajo Sucralosa es un edulcorante el cuál ofrece un sabor similar al del azúcar sin resabio desagradable y un nivel de estabilidad y versatilidad en un endulzante de alta intensidad, es compatible con todas las operaciones normales de procesamiento, no es tóxico ni cancerígeno y no se metaboliza en el organismo lo que permite ser utilizable en enfermos diabéticos, niños y mujeres embarazadas, por lo tanto, varias de estas características pudieron ser confirmadas en el desarrollo del presente trabajo. Por otro lado, Acesulfame-K es un edulcorante que también posee grandes ventajas, sin embargo en los resultados de la prueba de ciclado se observó un producto de degradación del principio activo acetaminofén, el P-aminofenol, el cuál fué identificado al realizar pruebas de CCF con tres distintos sistemas de elución y utilizando un estándar del P-aminofenol, esta degradación posiblemente fué catalizada por el acesulfame-K por ser una base, sin embargo dadas las ventajas de este edulcorante podrían sugerirse el desarrollo de medicamentos con este edulcorante pero empleando otros principios activos que no tengan problemas de interacción con esta base, por otro lado en cuanto al Aspartame, este edulcorante es el que más desventajas se observaron para ser empleado en medicamentos dado que tiene un resabio metálico desagradable, es inestable en varias de las operaciones

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE QUÍMICA

normales de procesamiento y uno de los productos de su metabolismo que es fenilalanina es peligroso para los fenilcetonúricos lo cuál restringe más su uso, sin embargo al combinarlo con Acesulfame-K obtenemos grandes ventajas ya que se obtiene una mezcla más estable, se potencia la dulzura y desaparece el resabio desagradable lo cuál nos proporciona otra opción para el desarrollo de nuevos medicamentos.

- Finalmente, el desarrollo del presente trabajo demuestra que es posible el desarrollo de nuevas formulaciones líquidas dirigido a pacientes diabéticos y de esta forma:

- Aprovechar las ventajas de edulcorantes no calóricos que han sido desarrollados recientemente.

- Ampliar las opciones de consumo de formas farmacéuticas para éstos pacientes los cuáles están restringidos a consumir formas farmacéuticas sólidas.

- Aprovechar las ventajas de formas farmacéuticas líquidas.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA**

CERTIFICADOS ANALÍTICOS DE MATERIAS PRIMAS

EMPLEADAS Y HOJAS DE SEGURIDAD

MCNEIL SPECIALTY

PRODUCTS COMPANY

BATCH ANALYSIS DATA SHEET

SPLENDA® Brand Sweetener, Powder (Sucralose)

LOT NUMBER: 92SCM2

SPECIFICATION NUMBER: MS-10000.4

<u>REQUIREMENTS</u>	<u>TEST LIMITS</u>	<u>TEST RESULTS</u>
Appearance	White to off-white, practically odorless, crystalline powder	passes
Identification (HPLC)	The retention time of the sample major peak corresponds to that of standard	conforms
Identification (TLC)	The R_f of the sample major spot corresponds the R_f of the standard	conforms
Assay	98.0 to 102.0% calculated on an anhydrous basis	≥98.0%
Arsenic (as As)	Not more than 3 ppm	<3 ppm
Heavy Metals (as Pb)	Not more than 10 ppm	<10 ppm
Hydrolysis Products	Passes test	passes
Methanol	Not more than 0.1%	<0.1%
Related Substances (TLC)	Passes test	passes
Residue On Ignition	Not more than 0.7%	<0.7%
Specific Rotation	$[\alpha]_D^{20} = +84.0^\circ$ to $+87.5^\circ$ on an anhydrous basis	passes
Water	Not more than 2.0%	0.1%
pH	Decrease of 1 pH unit maximum	complies
Particle Size	90% < 12 microns	90% < 10.4
Microbiological Testing:		
Total Aerobic Count	<250 cfu/g	conforms
Yeasts	<50 cfu/g	conforms
Molds	<50 cfu/g	conforms
Coliforms	<1 cfu/g	conforms
E. coli	<1 cfu/g	conforms
S. aureus	<10 cfu/g	conforms
Salmonella	Absent in 25g	conforms


 Anne Bergin
 Quality Assurance Manager

02/23/95
 Date

HOJA DE ESPECIFICACION DEL CLIENTE			SPEC NO.
ASUNTO: POLVO EDULCORANTE MARCA SLENDA®			MS-10000.4
FECHA 6/5/93.	DCA 0515	REVISION CUATRO	PAGINA 1 DE 3

1.0 DESCRIPCION:

El edulcorante marca SLENDA® (sucralosa) es un polvo cristalino dulce, blanco a blanquecino y prácticamente sin olor.

2.0 PROPIEDADES, REQUISITOS Y METODOS DE PRUEBA:

2.1	Aspecto	Polvo cristalino, blanco a blanquecino y prácticamente sin olor	CSTM 700
2.2	Ensayo CSTM 702	98.0% a 102.0% de la muestra calculado en base libre de agua y de disolvente	
2.3	Agua (KF)	NMT 2.0%	CSTM 705
2.4	pH (Solución al 10%)	NLT pH 5.0 cuando se prepara en agua de pH 6.0	CSTM 708
2.5	Identificación	Conforma con norma IR	CSTM 701
2.6	Metanol	NMT 0.1%	CSTM 716
2.7	Sustancias afines	Pasa la prueba	CSTM 706
2.8	Residuo a la ignición	NMT 0.7%	CSTM 707
2.9	Arsénico (como As)	NMT 3 ppm	CSTM 703
2.10	Metalos pesados (como Pb)	NMT 10 ppm	CSTM 704
2.11	Tamaño de partícula	90% < 12 micrones	CSTM 709

3.0 MICROBIOLOGIA:

3.1	Recuento aeróbico total	< 250 cfu/g	CSTM 710
3.2	Levaduras	< 50 cfu/g	CSTM 710
3.3	Mohos	< 50 cfu/g	CSTM 710
3.4	Coliformes	< 0.3 organismos/g	CSTM 710
3.5	<u>E. coli</u>	< 0.3 organismos/g	CSTM 710
3.6	<u>S. aureus</u>	< 10 cfu/g	CSTM 710
3.7	<u>Salmonella</u>	Ausente en 25 g	CSTM 710

HOJA DE ESPECIFICACION DEL CLIENTE ASUNTO: POLVO EDULCORANTE MARCA SPLENDA®			SPEC NO. MS-10000.4
FECHA 6/5/93	DCA 0515	REVISION CUATRO	PAGINA 2 DE 3

4.0 ENVASADO, MANIPULACION, ALMACENAMIENTO Y ROTULACION:

4.1 Envasado del proveedor:

El polvo cristalino edulcorante marca SPLENDA® está envasado en un recipiente aprobado.

4.2 Reenvasado de clientes:

Si el producto ha de reenvasarse en otro recipiente que no sea el suministrado, deben satisfacerse los siguientes requisitos.

- (a) El producto debe envasarse en un recipiente construido con materiales que cumplan con las Secciones 175, 176 y 177 de 21 CFR que permiten el contacto con alimentos.

Y

- (b) El diseño de los envases de los clientes debe ser aprobado por el Depto. de Garantía de Calidad de McNEIL SPECIALTY PRODUCTS COMPANY (MSPC).

4.3 Requisitos de manipulación y almacenamiento:

El edulcorante marca SPLENDA® debe conservarse en un ambiente de temperatura controlada a 70°F, o menos, y separado de materiales odoríferos.

Cualquier premezcla o mezcla secundaria que contenga edulcorante marca SPLENDA® deberá manejarse de acuerdo con los requisitos de las especificaciones de edulcorante marca SPLENDA® detallados en las Secciones 4.2, 4.3 y 4.4 de este documento.

El cliente debe desarrollar, y revisar para su aprobación con el Depto. de Garantía de Calidad de MSPC, un sistema para monitorear la temperatura de almacenamiento del edulcorante marca SPLENDA®.

4.4 Requisitos de embarque:

El edulcorante marca SPLENDA® se embarca bajo refrigeración desde el sitio de fabricación hasta el cliente. Si el cliente necesita efectuar embarques del edulcorante marca SPLENDA® entre instalaciones de su empresa, el producto debe embarcarse bajo refrigeración (< 60°F).

Para embarques entre instalaciones de su empresa, el cliente debe desarrollar, y revisar para aprobación con el Depto de Garantía de Calidad de MSPC, un sistema para monitorear los embarques del edulcorante marca SPLENDA® con el fin de garantizar que el producto no sufra abuso durante el transporte y se almacene de acuerdo con los requisitos descritos arriba.

HOJA DE ESPECIFICACION DEL CLIENTE			SPEC NO.	
ASUNTO: POLVO EDULCORANTE MARCA SLENDA®			MS-10000.4	
FECHA 6/5/93	DCA 0515	REVISION CUATRO	PAGINA 3 DE 3	

4.5 Rotulación:

La rotulación deberá incluir el nombre del producto, número de lote y peso neto y especificar los requisitos de almacenamiento.

5.0 REQUISITOS DE PRUEBAS:

5.1 Al recibirse:

El producto debe someterse a prueba para constatar el cumplimiento de las Propiedades 2.1 y 2.4 de la Sección 2.0 de esta especificación.

5.2 Programa de repetición de pruebas:

El producto debe someterse nuevamente a prueba para constatar el cumplimiento de las Propiedades 2.1 y 2.4 de la Sección 2.0 de esta especificación después de 6 meses de almacenamiento y cada 3 meses posteriormente. Se recomienda que el producto se consuma dentro de los 12 meses posteriores a su recibo.

6.0 PRECAUCIONES DE SEGURIDAD:

Consúltese la HOJA DE DATOS DE SEGURIDAD DEL MATERIAL.

11/2/91

HOJA DE DATOS DE SEGURIDAD DEL MATERIAL

Página 1 de 4

NOMBRE DEL PRODUCTO: Sucralosa

SINONIMO: 1,6-DICLOR-1,6-DIDEOXI- β -D-FRUCTOFURANOSIL-4-CLOR-4-DEOXI- α -D-GALACTOPIRANOSIDA

CAS NUMERO: 56038-13-2

CLASIFICACION DE PELIGRO: Incendio - 0; Reactividad - 0; Salud - 0

SECCION 1 - IDENTIFICACION QUIMICA

EMPRESA: McNeil Specialty Products Company
501 George Street
New Brunswick, New Jersey 08903
(908) 524-1900

FAMILIA QUIMICA: Carbohidrato Clorinado

SECCION 2 - COMPONENTES QUIMICOS

Ninguno de los componentes está clasificado como material peligroso y/o sólo está presente en la cantidad estipulada en OSHA 29CFR 1910.1200.

SECCION 3 - DATOS FISICOS

DESCRIPCION: Edulcorante cristalino de alta potencia (aditivo alimentario).

ASPECTO: Polvo cristalino blanco a blanquecino, prácticamente sin olor.

pH: El pH de una solución acuosa al 10% preparada en agua de pH 6.0 está entre 5 y 7

SOLUBILIDAD EN AGUA: 30% p/v a 25°C (77°F)

PUNTO DE CONGELACION: Sólido a temperatura ambiente

11/2/91

HOJA DE DATOS DE SEGURIDAD DEL MATERIAL

Página 2 de 4

NOMBRE DEL PRODUCTO: Sucralosa

SECCION 4 - DATOS DE EXTINCION DE INCENDIO Y DE EXPLOSION

PELIGROS DE INCENDIO Y EXPLOSION: Liberará gases de descomposición peligrosos cuando se quema. Las emanaciones peligrosas incluyen anhídrido carbónico y cloruro de hidrógeno.

MEDIO DE EXTINCION: Usese cualquier medio que sea apropiado para el incendio circundante.

PROCEDIMIENTOS ESPECIALES DE EXTINCION DE INCENDIO: Usese aparato de respiración autónomo y equipo de protección total.

SECCION 5A - VIAS DE EXPOSICION Y EFECTOS - INHALACION

EFECTOS: Se desconocen. No se prevén efectos. El material es un sólido cristalino intensamente dulce. La exposición a concentraciones elevadas en el aire puede producir irritación leve.

PRIMEROS AUXILIOS: Comuníquese con un médico si es necesario.

SECCION 5B - VIAS DE EXPOSICION Y EFECTOS - PIEL

EFECTOS: No se prevén efectos.

PRIMEROS AUXILIOS: No hay necesidad de tratamiento bajo circunstancias normales. Obsérvese buena higiene personal - lávese bien después de manipularlo. Si se presenta enrojecimiento o irritación, comuníquese con un médico.

11/2/91

HOJA DE DATOS DE SEGURIDAD DEL MATERIAL

Página 3 de 4

NOMBRE DEL PRODUCTO: Sucralosa

SECCION 5C - VIAS DE EXPOSICION Y EFECTOS - OJOS

EFECTOS: Se desconocen. No se prevén efectos. El material es un sólido cristalino intensamente dulce. La exposición a concentraciones elevadas en el aire puede producir irritación leve.

PRIMEROS AUXILIOS: Comuníquese con un médico si es necesario.

SECCION 5D - VIAS DE EXPOSICION Y EFECTOS - INGESTION

EFECTOS: El material es un aditivo alimentario no tóxico. DL₅₀ oral en rata > 10 g/kg; DL₅₀ oral en ratón > 16 g/kg - ninguna mortalidad a las dosis más altas probadas.

PRIMEROS AUXILIOS: No se requiere tratamiento especial bajo circunstancias normales.

SECCION 6 - REACTIVIDAD Y POLIMERIZACION

ESTABILIDAD:: Estable bajo condiciones normales. Si la sucralosa, en su forma cristalina pura, se expone a temperaturas altas, se descompondrá liberando cloruro de hidrógeno.

POLIMERIZACION PELIGROSA: Ninguna.

SECCION 7 - DERRAME, FUGA Y PROCEDIMIENTOS DE DESECHO

ACCIONES QUE DEBEN TOMARSE -

DERRAMES, FUGAS O ESCAPES: No se requiere procedimiento especial de limpieza. Evítase propiciar condiciones polvorientas. Con cuidado, bárrase o recójase con aspiradora en un recipiente de desechos.

METODOS DE ELIMINACION DE DESECHOS: Deséchese de acuerdo con las regulaciones federales, estatales y municipales.

11/2/91

HOJA DE DATOS DE SEGURIDAD DEL MATERIAL

Página 4 de 4

NOMBRE DEL PRODUCTO: Sucralosa

SECCION 8 - EQUIPO DE PROTECCION ESPECIAL

VENTILACION: Normalmente, la ventilación general del recinto es suficiente.

EQUIPO DE PROTECCION -

OJOS: No se necesita protección para los ojos (pero se recomienda).

GUANTES: No se necesitan guantes.

RESPIRADORES: No se necesita protección respiratoria bajo circunstancias normales.

OTROS: Usese buenas prácticas de higiene industrial.

**SECCION 9 - PRECAUCIONES ESPECIALES - ALMACENAMIENTO Y
MANIPULACION**

Almacénesse en un área fresca y seca dentro del envase provisto por el fabricante.

SECCION 10 - RENUNCIA DE GARANTIAS EXPRESAS E IMPLICITAS

Aunque en la preparación de este documento se ha tenido un cuidado razonable, McNeil Specialty Products Company no ofrece garantías ni hace representación alguna en cuanto a la exactitud e integridad de la información aquí contenida, y no asume responsabilidad respecto a la idoneidad de esta información para los propósitos previstos del usuario ni por las consecuencias del uso de tal información. Los usuarios deberán determinar la idoneidad de la información para su propósito o propósitos específicos.

HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT
SBU FOOD INGREDIENTS

D-65926 FRANKFURT/MAIN

27 JUN 1997

Recibi

CERTIFICADO DE CONTROL DE RECEPCION
SEGUN EN 10204 - 3 1 B

FECHA: 05 01.96
HOJA. 1 / 1

PRODUCTO : ACESULFAM K

NO PRODUCTO : IMAFOO
NO DE PEDIDO: 00000

EN EL LOTE, DEL QUE FORMA PARTE EL SUMINISTRO, SE OBTUVIERON LOS VALORES SIGUIENTES. LOS MISMOS CORRESPONDEN A LA ESPECIFICACION DEL PRODUCTO ACORDADA.

PARTIDA NO	CANTIDAD G	CONTENIDO %
D01NAAN01	25	100 0
IDENTIDAD ACESULFAME K		POSITIVO
IDENTIDAD POTASIO		: POSITIVO

LOS DATOS QUE ANTECEDEN NO EXIMEN DE LA REALIZACION DE UN CONTROL DE ENTRADA DE MERCANCIAS

HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT

I.A. DR KLUG

EL EXPERTO DE LA EMPRESA

ESTO DOCUMENTO NO DEBE FIRMARSE

Recibi
Experto
02 JUN 97

C E R T I F I C A D O D E A N A L I S I S

LOTE
3470015

PARCELA	NOMBRE	REPETICIONES	TIPO DE MATERIAL	MATERIA PRIMA
LEYE	I. M. R.	CANTIDAD LOTE	FECHA DE FABRICACION	
1120010	3570015	1,800,000	N/A	
ORIGEN/PROVEEDOR	LOTE PROVEEDOR	Nº. DE ANALISIS	FECHA DE CADUCIDAD	
he. Netherlands	A 60903	N/A	N/A	
EMISION	COPIACIONES EN ARCHIVO	APROBADO POR:	METODO	HOJA DE
00	IV	REB	1120010-07	31 02

DETERMINACION	ESPECIFICACION	RESULTADO	FECHA	ANALISTA
DESCRIPCION	Polve cristallino de color blanco, inodoro y de sabor quico.	Conforme	220197	MS
TESTES DE IDENTIDAD				
Prueba A	El espectro de la muestra exhibe maximos y minimos a la misma longitud de onda que el espectro de la sustancia de referencia.	Conforme	220197	MS
Prueba B	Se forma un color purpura oscuro.	Conforme	220197	MS
Prueba C	Se produce un color borgosa.	Conforme	220197	MS
TRANSMITANCIA	No menor de 0.95 equivalente a una absorbancia no mayor de 0.022	0.95	220197	MS
POTACION ESPECIFICA	De 14.5' a 16.3'	115.2 gdes	220197	MS
PERDIDA AL SECADO	No mas de 4.5%	2.5%	220197	MS
RESIDUO A LA EMISION	No mas de 0.2%	0.2%	220197	MS
ARSENICO	No mas de 3 ppm	< 3 ppm	220197	MS
METALES PESADOS	No mas de 0.001%	< 0.001%	220197	MS
ACIDOS BENZOICO, 3,4-DICHOLO, 2-PIPERAZINA-CETICO (Dicetopiperidina-DAP)	No mas de 1.5%	0.0%	220197	MS

RESEÑALACIONES
* Reporte el resultado del proveedor.

APROBADO
FME 22 1997
LABORATORIO
CONTROL
DE CALIDAD

LIBERADO
BERNARDINI
CALIDAD

FECHA DE EMISIÓN		NÚMERO		ASPARTAME		TIPO DE MATERIAL		CATEGORÍA ESPECÍFICA	
LÍMITE		I. N. F.		CANTIDAD LÍMITE		FECHA DE EMERGENCIA			
1120010		3970015		1,000,000		N/A			
ORIGEN/PROVEEDOR		LÍMITE PROVEEDOR		NÚM. DE ANÁLISIS		FECHA DE CADUCIDAD			
The Wharfedale 237		A 60903		N/A		N/A			
EXISTENCIA		AUTORIZACIONES EN ARCHIVO		APROBADO POR:		MÉTODO		HOJA DE	
00		IV		MGB		1120010-07		00 00	
DETERMINACIÓN		ESPECIFICACION		RESULTADO		FECHA		ANALISTA	
OTRAS IMPUREZAS		No más del 1.0%		< 1.0%		22/01/97		[Signature]	
IMPUREZAS VOLÁTILES ORGANICAS		Cumple requerimientos DEF		Confiance		22/01/97		[Signature]	
VALORACION DE ASPARTAME (Base Seca)		De 98.0% a 102.0%		98.1%		22/01/97		[Signature]	
OBSERVACIONES									
* Reporte el resultado del proveedor.									
APROBADO FEB 22 1997 LABORATORIO CONTROL DE CALIDAD						LIBERADO [Signature] GARANTIA DE CALIDAD			

07-03-97 11:03

☎ 6723404

QUIMICA BARSÁ SDE RL

☒ 001

QUIMICA BARSÁ, S. DE R. L.

ANDRES MOLINA ENRIQUEZ No. 310

C. P. 09470 MEXICO, D. F.

TELS. 672-13-17 672-34-04

México d.f. 2 Julio 1997

VALE A:

LABORATORIO DE FARMACOLOGIA
ING JOAQUIN PEREZ RUEDA
EDIFICIO A PLANTA BAJA

POR LO SIGUIENTE:

MANDAMOS COPIA DEL CERTIFICADO X PARACETAMOL (ACETAMINOFEN)

SUPPLICAMOS ENTREGAR AL PORTADOR Y ANEXAR ANALISIS. GRACIAS.

RECIBI

QUIMICA BARSÁ, S. DE R. L.

07-03-97 11:04

☎ 6723404

QUIMICA BARSÁ SDE RL

☒ 002



QUIMICA BARSÁ, S. DE R. L.

CERTIFICADO DE ANALISIS

PRODUCTO:

ACETAMINOFEN B.P. (PARACETAMOL)



FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM
DEPARTAMENTO DE CONTROL ANALÍTICO

Licencia Sanitaria N° 000249 F

MUESTRA <i>Acetaminofén Matera Prima</i>	LOTE <i>A 730-2</i>
PROCEDENCIA <i>Tecnología Farmacéutica</i>	ENVIADO POR <i>I. Q. Joaquín Pérez Ruales</i>
FECHA DE RECEPCIÓN <i>27. febrer. 1997</i>	ANÁLISIS N° <i>AI-5-97</i>
	FECHA INFORME <i>10. marzo. 1997</i>

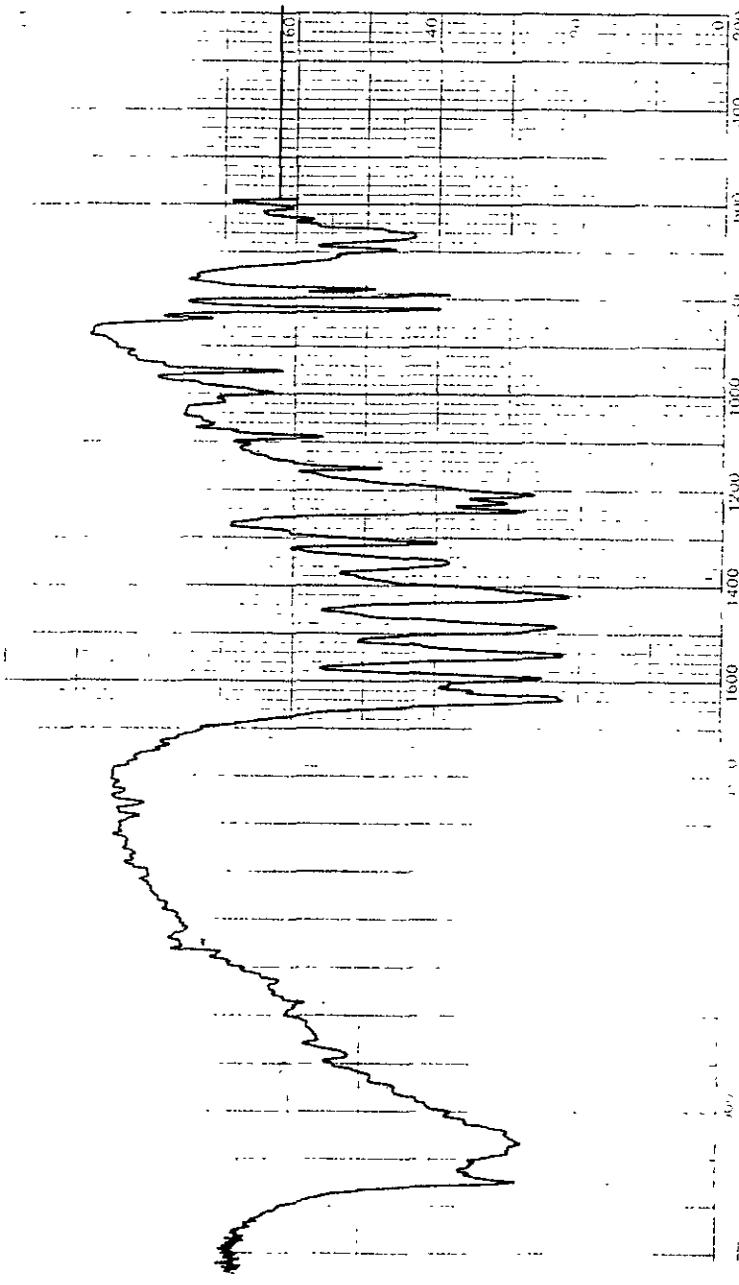
DETERMINACIÓN Y MÉTODO	RESULTADOS	LÍMITES
<i>FEUM 6^a Ed. (1994) pag. 687</i> <i>Determinación solicitada</i> <i>1.- Identificación de Aceta-</i> <i>minofén</i> <i>1.1. Espectroscopía Infrarroja</i> <i>(Se anexan espectrogramas)</i>	<i>Positiva</i>	

OBSERVACIONES *a) Se recibió en el Departamento de Control Analítico*
una bolsa de plástico conteniendo aproximadamente 500 mg.
de muestra.

José Luis García Padilla
Resp. QFB Q. Luisa García Padilla

ANALISTA *G. Haya*

cam SP3 100



Belaminjan, Hateria Puma, Digressien Kib
780-2

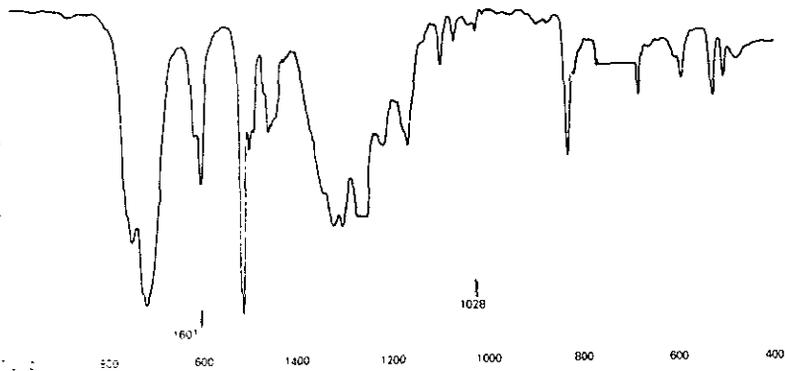
PAHLINGH
CONCENTRATION
DATA (ARBITRARY)

OPERATOR G. Hoops
DATE 10-27-91
FILE NO. 247

Probes 30 m dia
C. Institute Land and
XC 4003 16.1 17.155
100' under bar 2123 296 600H

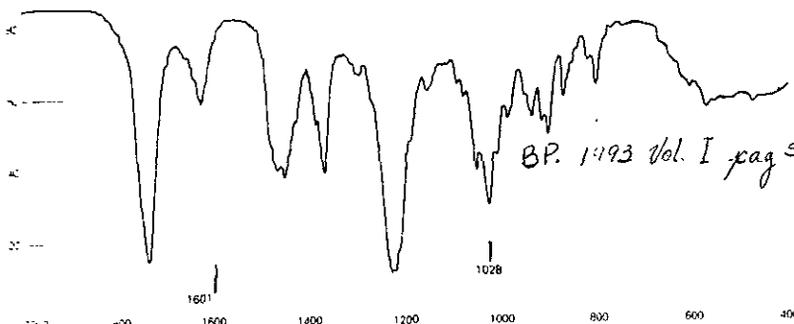
Oxyphenbutazone

Phase 5% w/v solution in dichloromethane Thickness 0.1mm



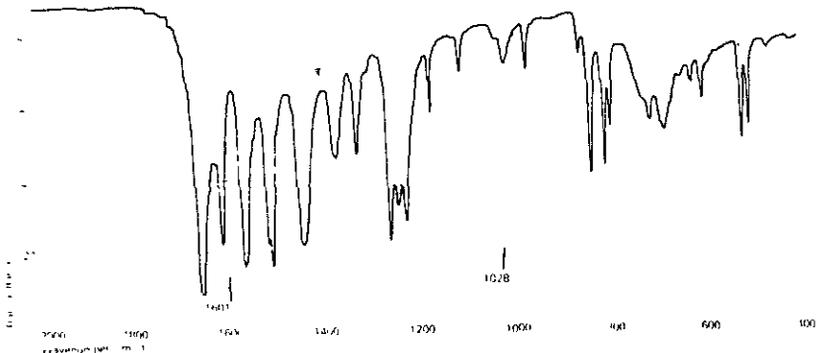
Pancuronium Bromide

Phase Potassium bromide disc

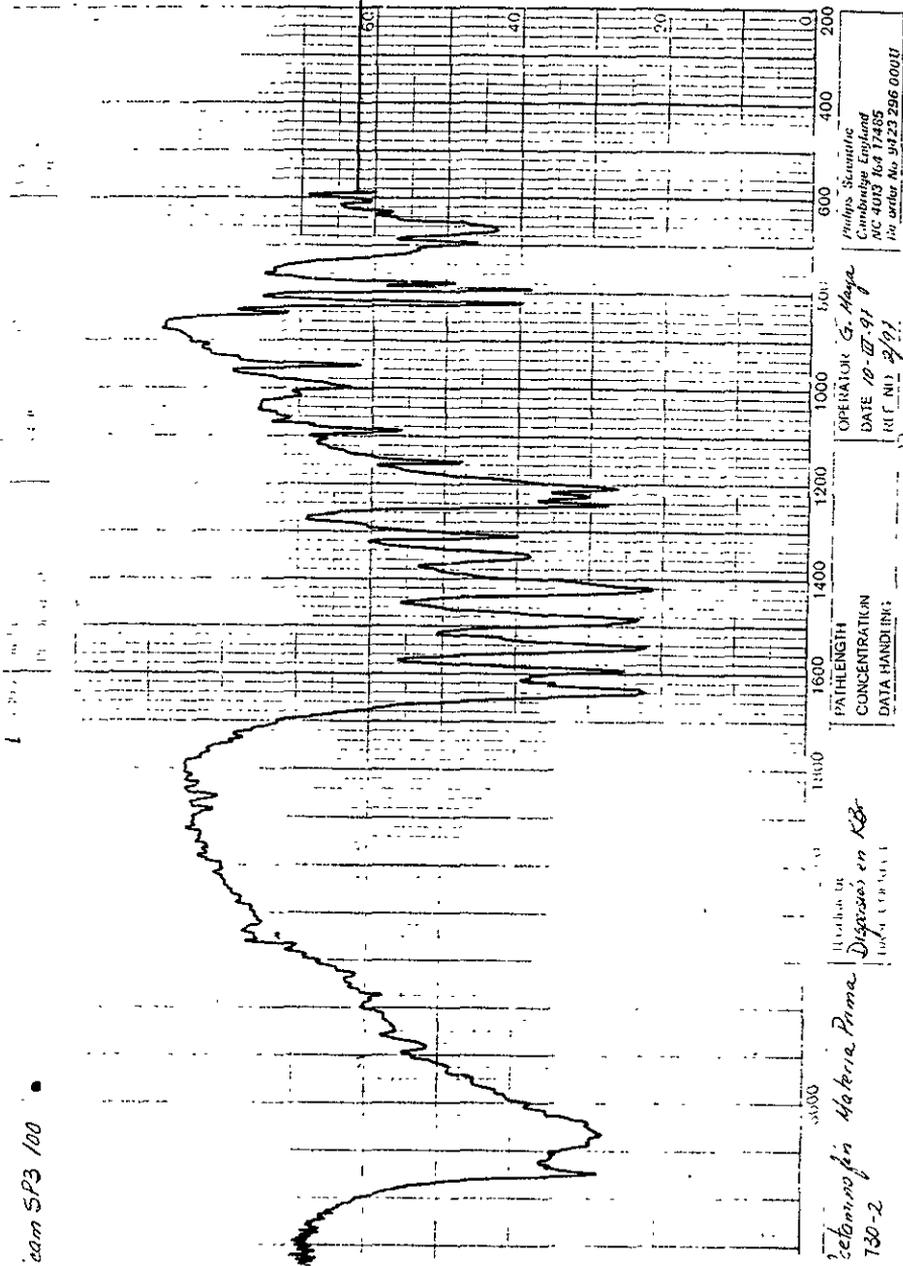


Paracetamol

Phase Potassium bromide disc



com SP3 100



Prepared by
Disyawan K
LABORATORY

PATHLENGTH
CONCENTRATION
DATA HANDLING

OPERATOR *G. Haya*
DATE *10-17-91*
REF NO. *2197*

Philips Scientific
Cambridge England
MC 4013 168 17485
In order No. 9323 296 00011



FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM
DEPARTAMENTO DE CONTROL ANALÍTICO

Licencia Sanitaria N° 0000249 F

MUESTRA <i>Bromhidrato de Dextrometorfán</i> <i>Materia Prima</i>	LOTE <i>190292</i>
PROCEDENCIA <i>Tecnología Farmacéutica</i>	ENVIADO POR <i>F. Q. Joaquín Pérez Luján</i>
FECHA DE RECEPCIÓN <i>27 febrero - 1997</i>	ANÁLISIS N° <i>AI-6-97</i>
	FECHA INFORME <i>10 marzo - 1997</i>

DETERMINACIÓN Y MÉTODO	RESULTADOS	LÍMITES
<i>FEUH. 6^a Ed. (1994) pag 498</i> <i>Determinación solicitada</i> <i>1.- Identificación de Bromhidrato de Dextrometorfán.</i> <i>1.1. Espectroscopía Infrarroja</i> <i>(Se anexan espectrogramas)</i>	<i>positiva</i>	

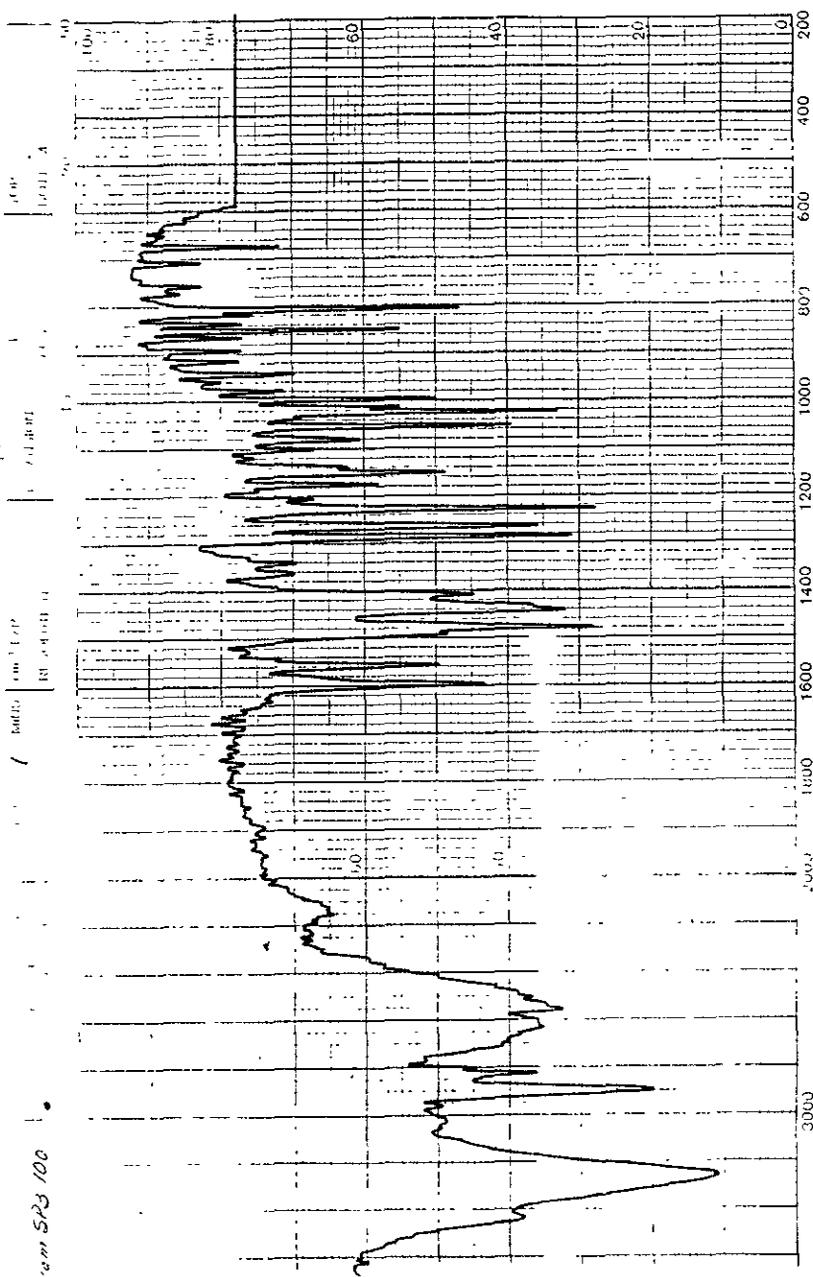
OBSERVACIONES *a) Se recibió en el Departamento de Control Analítico una bolsa de plástico conteniendo aproximadamente 1g de muestra.*

Pro. Luis García P.

Resp. QFB Mercedes García Padilla

ANALISTA

G. Haya



100% TRANSMITTANCE

WAVENUMBER (CM⁻¹)

3000 2000 1800 1600 1400 1200 1000 800 600 400 200

100 80 60 40 20 0

3000 2000 1800 1600 1400 1200 1000 800 600 400 200

100 80 60 40 20 0

Philips Scientific
Cambridge England
PC-4013 104
Re-order No. 3423 296 00011

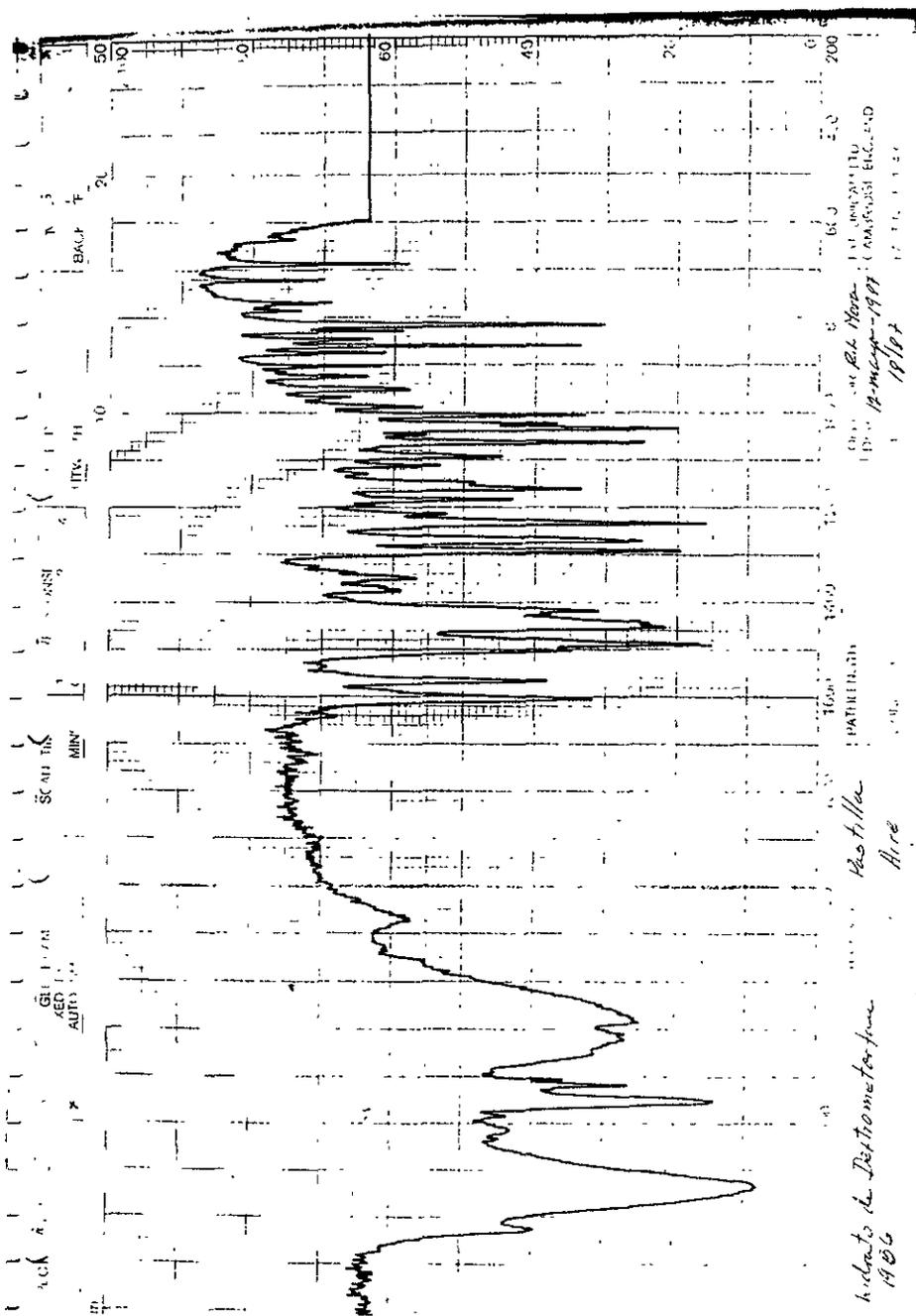
OPERATOR *G. Hays*
DATE *10 27 92*
REL NO. *3192*

PATHLENGTH
CONCENTRATION
DATA HANDLING

LABORATORY
Dynamis en Kft
BUDAPEST

Suphidrate de Difenamtorfan
Forma Lot 190292

2001 SP3 100



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Dr. Israel Lerman Barber.
Médico adscrito al Depto de diabetes y Metabolismo de lípidos.
Atención integral al paciente diabético
Instituto Nacional de la nutrición " Salvador Zubirán".
De. Interamericana.
México 1994, p.3-4.
- 2.- Dr. Modesto Gamdo Cuevas
Detección y Control de la Diabetes Mellitus.
IMSS
1a. Edición
1987, pp 1-40.
- 3.- Howard S. Traisman, MD
Management of Juvenile Diabetes Mellitus.
The C.V. Mosby Company.
Third Edition.
1980. pp 24-45
- 4.- Karl E, Sussman. MD, Robert J.S. Metz M.D..
Diabetes Mellitus.
American Diabetes Association.
Fourth Edition. pp 14-22
- 5.- KGM Alberti R.A. Defronzo H. Keen P. Zimment
International Textbook of Diabetes Mellitus, vol 2.
De. John Wiley
England 1992. Pp 58-65
- 6.- Juan Manuel Malacara
Fundamentos de endocrinología
1a Edición
De. Salvat Mexicana
México 1990.
pp 473-539.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

- 7.- W.C. Bowman
Farmacología, Bases Bioquímicas y Patológicas, Aplicaciones Clínicas.
2ª. Edición
Editorial: interamericana.
1980 pp 1944-1954.
- 8.- Remington
Farmacía
17a Edición. 1534-1544
- 9.- T.P. Coultate
Alimentos, Química de sus componentes.
Editorial Acribia.
1984, pp 129-144.
- 10.- Jane Bowers
Food Theory and Applications
Macmillan publishing company newyork
2ª. Edición.
1992, pp 146-154.
- 11.- J.L. Multon
Aditivos y Auxiliares de fabricación en las industrias agroalimentarias.
Editorial Acribia S.A.
Zaragoza España.
1988, pp 257-263.
- 12.- Salvador Badai Dergal
Química de los Alimentos
Depto. De Alimentos división de estudios de posgrado.
Fac. De Química, Unam.
1981 pp 71-73.
- 13.- J.R. Piggott
Sensory Analysis of Foods
Elsevier applied Science London and New York
2a. De. 1988.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

- 14.- Antonio Anzaldúa Morales
La evaluación Sensorial de los Alimentos en la Teoría y la Práctica.
Editorial. Acirbna.
España 1994 . pp 67-117.
- 15.- A Larry Branen P. Michael Davidson.
Food Additives
pp 297-311.
- 16.- Dr. Hans Dieter Belitz
Química de los Alimentos.
Editorial. Acirbna.
España 1985 . pp 352-354.
- 17.- O'Brien Nabors, Robert C, Gelardi.
Alternative Sweeteners 2a. edición.
Editorial. Rev and Expanded.
New York
1991 pp 11-26, 173-200.
- 18.- Splenda.
Endulzante de Marca.
Johnson-Johnson S.A de C.V.
pp. 11-12
- 19.- Splenda.
Endulzante de Marca, sabe a azúcar proviene del azúcar.
Johnson-Johnson S.A de C.V.
pp. 1-2
- 20.- Staff Report
Future Ingredients.
Focus of Ovift Meeting
Properties and Applications of Sucralosa, Isomalt, Crystalline Maltitol, and Cyclodextrins discussed by company spokesmen.
FOOD TECHNOLOGY.
January, 1988. Pp 60-64.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

- 21.- Richard L. Barndt and Graham Jackson.
Stability of Sucralose in Baked Goods.
Radiolabeling study using thin-layer chromatography confirms the stability of High- intensity sweetener during baking.
FOOD TECHNOLOGY.
1990 pp 62-66.
- 22.- *Properties and Applications of Sunett.*
International Journal of Food Technology and Food Process Engineering.
Erne Publikation von Hüthig.
pp. 1-5
- 23.- *The Sunett Multi-Sweetener Concep.*
The sweet taste of success
Sunett ®.
Brand Sweetener.
HOECHST.
pp.1-11
- 24.- *Sunett: A moden Sweetener for oral hygiene products.*
Sunett Brand Sweetener.
Reprint From Söfw Journal.
Issue 13/95.
HOECHST.
1995, pp. 1-3.
- 25.- *Productos de Confitería y Pastelería a dúo con Sunett.*
Sunett Brand Sweetener.
HOECHST.
pp. 1- 11.
- 26.- *The Sweet Choice.*
Sunett Brand Sweetener.
HOECHST.
pp. 1- 19
- 27.- *Soft Drinks In Duet with Sunett.*
Sunett Brand Sweetener.
HOECHST.
pp. 1-4

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

- 28.- *Dairy Products in Duet with Sunett.*
Sunett Brand Sweetener.
HOECHST.
pp. 1- 11.
- 29.- Norman Kretchmer M.D. Clarie.
B. Hallenbeck Ph.D.
Sugars and Sweeteners.
De. CRC.
United States.
1991 pp 229-243.
- 30.- Information For Health Professional.
Acesulfame-K.
HOECHST.
1994 pp. 1-7
- 31.- Lewis D. Stegink. L.J. Filerijv.
Aspartame phisiology and Biochemistry.
New York and Basel
United States of America
1984, pp 247-260.
- 32.- *USP XXIII (The United States Pharmacopeia)*
1995, pp 1694.
- 33.- *B.P. (British Pharmacopeia)*
1993, pp 752.
- 34.- *FEUM (Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos)*
1994 6a. Edición, pp 17.
- 35.- Ericw Mantin
Pharmaceutical Dispensing.
Easton Pennsylvania
Mack Publishing Company
1959.
- 36.- John E Hoover
Dispensing of Medication.
Eigth Edition.
Mark Publishing Company.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

- 37.- Howard Cr Ansel Ph D.
Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms
Lea and Febiger Philadelphia.
3ª. Edición.
1981,pp 120-127.
- 38.- Lachman I., Liberman H.
The theory and Practice of Industrial Pharmacy.
Lea and Fember
2a Edition.
Philadelphia.1976.
pp 52-73.
- 39.- Gilber Sbanker
Modern Pharmaceutics
Editorial Marcel Bekker inc. New york.
2ª. Edition.
1990, pp 241-246.
- 40.- Goodman A. Gilman. A.
Bases Farmacológicas de la Terapéutica.
Editorial: Interamericana
México 1990 pp, 641-643, 1485-1487.
- 41.- *AHFS (American Hospital Formular y Service)*
Published by American Society of Hospital Pharmacists.
1992 pp 1170-1172, 2217-2218.
- 42.- Rasool Anwar A. Hussain Dittert
*Solubility Enhancement of some water-insoluble drugs in the presence of
nicotinamide and related compounds.*
JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES
Vol. 80 No.4 april 1991, pp 387-393.
- 43.- Yassein E. Hamza and Anthony N, Paruta.
Enhanced Solubility of Paracetamol by various Hydrotropic Agents.
DRUG DEVELOPMENT AND INDUSTRIAL PHARMACY.
Vol 11 (8), 1985. Pp 1577-1596.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

- 44.- John Wiley and Kenneth A. Connors.
Chemical Stability of Pharmaceuticals.
A Wiley-Interscience publication
United States 1979 pp 73-81.
- 45.- W.O. McSharry and I.V.E. Savage.
Simultaneous High-Pressure Liquid Chromatographic determination of Acetaminophen, Guaifenesin and Dextromethorphan Hydrobromide in Cough Syrup.
JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES.
Vol. 69 No.2 February 1980, pp 212-214.
- 46.- N.B. Fawzi E. Davison and M.S. Tute
Rationalization of drug Complexation in Aqueous Solution by use of Hückel Frontier Molecular Orbitals. Pp 104-106.
- 47.- Roy Mahmud Sobhan Al-Farooque Erfanali.
Marketed vitamin B-Complex injectables stability and mutual interaction.
DRUG DEVELOPMENT AND INDUSTRIAL PHARMACY.
Vol. 20 (13). 1994 pp 2157-2163.