

38
2E



**Universidad Nacional Autónoma
de México**

Facultad de Química

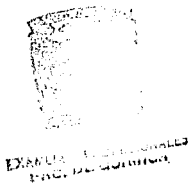
**ELECCION DE UN SABOR Y COLOR NARANJA ADECUADOS
PARA UNA TABLETA EFERVESCENTE CONTENIENDO ACIDO
ASCORBICO COMO PRINCIPIO ACTIVO**

T E S I S

**Que para obtener el Título de
Químico Farmacéutico Biólogo**

p r e s e n t a

Miguel Angel Jara Santos



México, D. F.

1988

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

I N D I C E

Capítulo		Página
I	INTRODUCCION	1
II	GENERALIDADES	3
	Vitamina C ó ácido ascórbico. Comprimidos. Características generales de los comprimidos.	
III	PARTE EXPERIMENTAL	26
	Elaboración de la tableta efervescente. Elección del color. Características del aromati zante. Encuestas realizadas.	
IV	RESULTADOS	51
V	CONCLUSIONES	73
	BIBLIOGRAFIA	75
	LISTA DE TABLAS	111
	LISTA DE GRAFICAS	iv

LISTA DE TABLAS

Tabla		Página
1	COMBINACIONES DE LOS COLORANTES QUE MAS SE SEME- JABAN AL ASPECTO DE LA NARANJA	36
2 - 4	ENCUESTAS DE AROMATIZANTES	53
5 - 15	ENCUESTAS DE COLORANTES	56
16 - 18	ENCUESTAS DE AROMATIZANTES Y COLORANTES	67

LISTA DE GRAFICAS

Gráfica		Página
1 - 11.	CURVAS DE ABSORCION DE LOS COLORANTES EN EL ESPECTRO VISIBLE	37
12.	RESULTADOS DE LAS PRUEBAS REALIZADAS A LOS AROMATIZANTES	70
13.	RESULTADOS DE LAS PRUEBAS REALIZADAS A LOS COLORANTES	71
14.	RESULTADOS OBTENIDOS CON LAS MEZCLAS, SABORIZANTE Y COLORANTE	72

CAPITULO I

INTRODUCCION

En la elaboración de un medicamento, lo más importante_ es tomar en cuenta al paciente. Ya que el paciente, será en última instancia quien ingerirá el medicamento, es él quien_ puede darnos la pauta para decidir las características orga-
nolepticas del producto.

La mercadotecnia es la rama de la administración que - nos sirve como herramienta para lograr obtener toda la info-
ración necesaria y poder satisfacer una necesidad latente en los consumidores de un producto determinado en nuestro caso
"los pacientes" .

El estudio de mercado de un producto farmacéutico debe_ ser encaminado a encontrar por un lado las zonas Geográficas más viables para la venta del medicamento, y por otro lado - la aceptación del producto por el público consumidor, en es-
te último punto, es donde enfocamos nuestra atención para en-
contrar un sabor y color naranja agradables para la mayoría_ de los consumidores potenciales del producto.

Un medicamento puede ser muy efectivo para combatir una determinada deficiencia ó enfermedad. Sin embargo, si el me-
dicamento es ingerido por vía oral, deberá poseer cierto co-
lor, olor y sabor para lograr la aceptación del paciente. -
Esto constituye un factor verdaderamente importante sobre to

do si se trata de un niño ó una persona de edad avanzada. -
Resulta recomendable presentar el medicamento de tal forma -
que se tenga la sensación de estar ingiriendo una golosina ó
una bebida agradable.

Existe una gran diversidad de compuestos denominados
colorantes, saborizantes y aromatizantes que colaboran pa
ra lograr la aceptación del paciente hacia el medicamento, -
la elección de los mismos deberá ser realizada con suma dedi
cación para lograr el éxito en el aspecto físico del medica-
mento.

Por lo general, los sabores y colores más aceptados son
aquellos que recuerdan a las frutas tales como la uva, fre--
sa, piña, limón y naranja. En cuanto se logre un mayor acer
camiento con la realidad, se obtendrá una mejor aceptación -
por parte del paciente.

Esta tesis tiene como objetivo la elección de un colo--
rante y un aromatizante adecuados para elaborar una tableta_
efervescente de apariencia agradable.

CAPITULO II

GENERALIDADES

VITAMINA C O ACIDO ASCORBICO.

Los alimentos naturales contienen además de proteínas, carbohidratos y grasas, factores adicionales que se requieren para el mantenimiento de la vida, aunque a menudo sólo sean necesarias pequeñas cantidades de ellos.

Estos factores alimenticios accesorios se denominan vitaminas.

Antes de que la estructura química de las vitaminas fue conocida, se acostumbraba designar a estas sustancias por medio de las letras del alfabeto. Este sistema está siendo reemplazado por una nomenclatura que se basa en la naturaleza química del compuesto ó una descripción de su origen ó de las funciones en que interviene.

Las vitaminas se dividen en dos grupos principales:

- 1) Las vitaminas liposolubles en donde se encuentran las vitaminas A, D, E y K.
- 2) Las vitaminas hidrosolubles que son las vitaminas del complejo B y la vitamina C.

Para los objetivos del presente trabajo, únicamente se hará un enfoque en la vitamina C.

De todas las especies animales, sólo el hombre, otros

primates y el cobayo no tiene la capacidad de sintetizar ácido ascórbico, de aquí que exista la necesidad de adquirirlo por medios externos.

La deficiencia de esta vitamina fué observada hace muchos siglos, especialmente en pueblos dedicados a la navegación. La falta de ácido ascórbico durante 20 a 30 semanas - como ocurría durante los largos viajes en barcos en los siglos pasados provocaba una enfermedad conocida como escorbuto.

En el siglo XVIII se descubrió que transportando fruta fresca durante los viajes en barco, se podía evitar el escorbuto. En 1907 unos científicos de nombres Holst y Frolich, observaron un síndrome parecido al escorbuto en cobayos el cual presentaba los mismos síntomas que en el humano y podía curarse ingiriendo jugos de cítricos. Esto dió un significado muy importante para efectuar un rápido desarrollo en el conocimiento de la vitamina C.

a) FUENTE

Las mejores fuentes alimentarias de vitamina C, son las frutas cítricas: los melones, los jitomates, los pimientos verdes, la col cruda y las verduras de hojas verdes como las que se emplean para preparar ensaladas.

Las dosis muy elevadas de vitamina C que han sido recomendadas para la prevención ó atenuación de los síntomas del resfriado común son demasiado altas para ser proporcionadas por fuentes alimentarias, además la vitamina C se destruye -

con facilidad por la cocción debido a que se oxida fácilmente.

También puede haber considerable pérdida al cortar ó machacar las verduras frescas. Con el almacenamiento y la elaboración de los alimentos, también puede haber pérdida de esta vitamina especialmente si interviene el calor en estas operaciones. El cobre y otros metales en muy pequeñas cantidades aceleran esta destrucción.

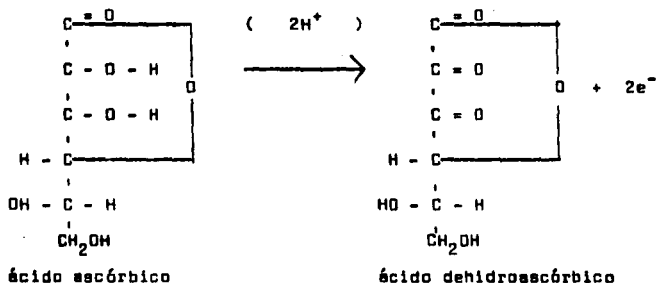
El ácido ascórbico es la vitamina que más fácilmente se destruye. Debido a estas razones, el hombre se ha visto en la necesidad de elaborar preparados farmacéuticos que contengan ácido ascórbico en concentraciones adecuadas y que aseguren la integridad de sus características químicas durante un tiempo razonable.

b) PROPIEDADES QUIMICAS Y OBTENCION

El ácido ascórbico se presenta en forma de cristales blancos con un punto de fusión de 189 a 192°C. Es soluble en agua y también aunque en menor grado en alcohol. Se funde a 190°. Su solución es ácida al papel tornasol y tiene un sabor ácido. En solución acuosa tiene las propiedades ácidas de un ácido monobásico y forma sales con iones metálicos. Se oxida fácilmente especialmente en presencia de cobre.

Es estable en forma anhidra aún en presencia de aire, pero en solución se deteriora rápidamente debido a que se oxida a ácido dehidroascórbico que también es antiescorbúti-

co, pero su posterior oxidación dá lugar a productos inactivos:



Oxidación de la vitamina C

Como se mencionaba anteriormente, la concentración de ácido ascórbico encontrada en las fuentes naturales es relativamente baja por lo que se han elaborado preparados farmacéuticos que contengan vitamina C en cantidades mayores y el principio activo utilizado para la elaboración de los mismos también es de origen sintético.

La materia prima para la producción de ácido ascórbico es el sorbitol. Este compuesto es un azúcar que se encuentra en varias frutas pero que se obtiene hidrogenando dextrosa en presencia de un catalizador Cu-Os. El D-sorbitol en solución acuosa es convertido por la acción del organismo Acetobacter suboxydans en L-sorbose que es una quetosa. La L-sorbose se condensa después con acetona por medio de ácido sulfúrico para formar la sorbose diacetona. El objeto de la

acetona es proteger los grupos hidroxilos de la oxidación en las etapas posteriores.

La sorbosa diacetona después de una purificación es oxidada con permanganato de potasio y después hidrolizada formando el ácido 2-ceto-L-gulónico.

Este ácido es esterificado con metanol y un compuesto de sodio intermedio se forma con metóxido de sodio. La hidrólisis con solución acuosa de ácido clorhídrico remueve el grupo metilo y sodio y se lactoniza produciendo ácido ascórbico.

c) FUNCION

La vitamina C es esencial para la formación de colágeno intercelular. En tejidos escorbóticos la gran substancia amorfa y los fibroblastos en el área entre las células aparece normal pero sin la matriz de las fibras de colágeno. Estas uniones de material colagenoso aparecen dentro de unas horas después de la administración de ácido ascórbico. Esto va relacionado con el mantenimiento de estructuras dentarias, matriz de hueso y las paredes de los capilares.

En el escorbuto, hay una ruptura de la substancia colágena intercelular. Es común el sangrado, particularmente en los sitios de presión. La aparición de petequias, hemorragias en forma de manchas que ocurren en la piel bajo una presión reducida, ha sido usada como un diagnóstico de escorbuto. Esta es una indicación de debilidad ó fragilidad en las paredes de los capilares. Los huesos se vuelven quebradizos y dejan de crecer y estructuras normales son reemplazados -

por tejido conectivo que contiene cartilago calcificado. La anemia es común en la aparición de escorbuto indicando una ruptura en los órganos productores de sangre. El cemento de los dientes y particularmente la dentina cambia en estructura.

La vitamina C es esencial para la curación de fracturas de hueso.

Tales fracturas se curan lentamente en un paciente deficiente en vitamina C. En ocasiones la vitamina C se da con sales de hierro en el tratamiento de anemia por deficiencia de este elemento; funciona de tal forma que mantiene el hierro en estado ferroso y de aquí la absorción se mejora.

El ácido ascórbico es un fuerte agente reductor y probablemente ayuda a mantener adecuadas las condiciones de óxido-reducción para las diversas actividades enzimáticas. Puede funcionar como un cofactor ó una coenzima acelerando la velocidad de reacción y manteniendo algunas sustancias en forma reducida. La vitamina C es necesaria para la reducción de la transferrina del plasma (Fe $+++$) a ferritina hemática (Fe $++$).

El ácido ascórbico parece que se requiere para la formación de serotonina específicamente para la hidroxilación del triptófano a 5-hidroxitriptófano. Otra función menos específica es el mantenimiento del tono vascular.

Cuando existe una deficiencia, se observa una respuesta disminuida a la adrenalina, hemorragia y aumento en la susceptibilidad al stress vascular.

d) ABSORCION

El ácido ascórbico se absorbe fácilmente por el conducto gastrointestinal y se distribuye ampliamente por todo el organismo en concentraciones bastante similares a la actividad metabólica del tejido. No hay un buen almacenamiento de la vitamina C, lo que justifica la rápida aparición del escorbuto cuando hay una dieta deficiente. En el hombre, los principales productos metabólicos son el ácido oxálico y el ácido dicetogulónico. En la orina aparece cierta cantidad de ácido ascórbico no metabolizado.

COMPRIMIDOS

Existen varias definiciones de comprimidos. Codex 1937 los define como: "preparaciones de consistencia sólida obtenidas por aglomeración bajo presión, de una ó varias sustancias medicamentosas adicionadas ó no de adyuvantes. Son de forma variable, siendo la más frecuente la cilíndrica ó chata".

USP XXI (8) los define como: "formas posológicas sólidas que contienen sustancias medicinales con o sin diluyentes adicionales. Según el método de manufactura pueden clasificarse en tabletas moldeadas ó tabletas comprimidas".

a) PERSPECTIVAS HISTORICAS

En manuscritos árabes escritos por al-Zahrawi durante la última mitad del siglo X, se encuentran descritas tabletas moldeadas embonando impresiones huecas en dos piezas de ébano, madera, mármol ó piedra.

Por lo menos hace 1000 años ya se controlaba el peso de las tabletas. Al-Zahrawi recomendaba que en la preparación de tabletas de peso exacto, una pequeña porción de material amasado debería colocarse en el molde mientras estuviera suya ve si se encontraba que era más ligero que el peso requerido. Los moldes eran pintados con un material oleoso que probablemente servía como lubricante para prevenir que las tabletas se pegaran a los moldes.

Los primeros medios para hacer comprimidos medicamentosos se atribuyen a Brockedon en Inglaterra y en realidad es el titular de la patente de 1843 para producir píldoras y pastillas por presión de matrices.

Alrededor de 1872, John Wyeth y su hermano junto con Henry Bower designaron una máquina que redujo el costo de la compresión. Las tabletas comprimidas con esta máquina prevalecieron en el mercado. John Wyeth y su hermano de Filadelfia se cree que fueron los primeros en utilizar el término de tableta comprimida. En 1894, se vendían tabletas en Europa y América para casi todas las enfermedades conocidas. En 1895 Joseph P. Remington desarrolló una máquina tableteadora basada en la prensa Remington fabricada en 1875.

A partir de finales del siglo XIX, se ha incrementado la atención en la manufactura de comprimidos. Diferentes circunstancias favorecieron el desarrollo de esta forma farmacéutica. En particular, la fácil administración en comprimidos de un analgésico de popularidad creciente como la aspirina. Simultáneamente se presentaban así una cantidad de fór-

mulas medicamentosas hasta convertir el comprimido en forma de elección.

La historia posterior confirma esta preferencia. La -- USP XXI (1916) registra sólo un comprimido, la revisión XV - (1935) algo más de 100 y la USP XIX (1975) casi doscientos.

La explicación de esta preferencia podría fundamentarse básicamente en una serie de ventajas que presentan los comprimidos.

b) CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS COMPRIMIDOS

En el comprimido la posología es inequívoca, versátil y razonablemente exacta. No hay equívoco en la indicación: un comprimido representa una dosis.

Es posible y de modo fácil en el caso de los comprimidos enmascarar un olor, sabor y/o color desagradable.

Por su forma son de fácil administración. Son aceptados por el paciente con facilidad incluyendo niños, ancianos y dementes. No requiere medidas como en las formas líquidas. Su ingestión en público se disimula. En ocasiones los comprimidos pueden transformarse en otras formas farmacéuticas como suspensión, solución, etc...

Pocas incompatibilidades se presentan en un comprimido, mejor conservación y elegancia farmacéutica. Mayor estabilidad de la actividad química y fisiológica del principio activo.

En la actualidad existen diversos tipos de comprimidos, generalmente las formas de los mismos están relacionadas con su uso. En muchas ocasiones, el nombre del tipo de tableta_

indica cómo utilizarla. Así tenemos tabletas masticables, - sublinguales, bucales, implantadas, vaginales, etc...

Otros nombres tales como efervescente ó soluble indican que tienen un modo específico de acción.

c) SUBSTANCIAS QUE INTERVIENEN EN LA FORMACION DE UN COMPRIMIDO

El comprimido es un vehículo para administrar un medicamento a un paciente. Además del principio activo, en general el comprimido está compuesto de materiales diversos para lograr su compresión y forma que lo caracterizan como comprimido. Estos materiales deben poseer una serie de características físicas que incluyen habilidad para fluir libremente, cohesividad y lubricación.

A continuación se describirán específicamente estos materiales:

Las substancias que colaboran en la formación de una tableta se consideran como materiales inertes llamados aditivos ó excipientes. Pueden clasificarse de acuerdo con el papel que intervienen en la tableta terminada.

El primer grupo incluye aquéllos materiales que ayudan a impartir características satisfactorias de compresión a la formulación. Entre estos están los diluantes, aglutinantes y lubricantes. El segundo grupo, ayuda a proporcionar características físicas adecuadas a la tableta terminada. Incluidos en este grupo están los desintegrantes, colorantes y en el caso de tabletas masticables, saborizantes y edulcorantes.

Frecuentemente, la dosis simple del ingrediente activo,

es pequeña y es necesario adicionar una substancia inerte para aumentar el volumen y lograr que la tableta alcance un tamaño adecuado para ser comprimida.

En estos casos las substancias agregadas se conocen -- con el nombre de diluentes. Es importante recordar, que el diluyente seleccionado deberá ser compatible con el principio activo con el cual estará en contacto evitando efectos adversos.

Para lograr que la tableta una vez comprimida permanezca intacta, es necesario adicionarle a la misma agentes aglutinantes los cuales le impartirán cohesión al polvo. Resulta importante tener especial atención en la cantidad de aglutinante ó demasiado fuerte puede formar una tableta muy dura que no se desintegrará fácilmente y que causará además excesivo desgaste en las matrices y punzones.

Los aglutinantes pueden utilizarse tanto en solución como en forma seca dependiendo de los otros ingredientes en la formulación y el método de preparación.

Los lubricantes tienen una serie de funciones en la manufactura de una tableta. Aumentan la velocidad de flujo de la granulación, previenen adhesión de los materiales de la tableta a los punzones ó matrices, reducen la fricción interparticular y facilitan la expulsión de la tableta de la cavidad de la matriz. Los lubricantes pueden diferenciarse en tres grupos dependiendo de su habilidad para llevar a cabo las funciones mencionadas anteriormente. La adición de un lubricante adecuado es muy deseable si el material a table--

tearse tiende mucho a pegarse en los punzones. El método para adicionar un lubricante a una granulación es importante - si se desea que el material realice satisfactoriamente su función.

Al igual que para los demás aditivos, es importante tener cuidado en la selección del lubricante adecuado para evitar que exista incompatibilidad con el agente activo.

Otro aditivo utilizado en la compresión de tabletas son los desintegrantes. Un desintegrante es una sustancia ó - una mezcla de sustancias adicionadas a la tableta para facilitar su ruptura ó desintegración después de ingerirla por el paciente. El principio debe ser liberado de la tableta - tan eficientemente como sea posible para permitir su rápida disolución. Existen varios materiales que pueden emplearse como desintegrantes. Para el caso de las tabletas efervescentes, la evolución de dióxido de carbono es un medio efectivo para provocar la desintegración de las mismas. Las tabletas conteniendo una mezcla de bicarbonato de sodio y un acidulante como ácido tartárico ó ácido cítrico efervescerán cuando se les adiciona agua.

Con el objeto de lograr una mayor estética en la aparición de un comprimido, se suelen incorporar agentes colorantes. El color también facilita al fabricante a controlar el producto durante su preparación así como para servir de una forma de identificación para el usuario.

Los agentes saborizantes generalmente no se consideran necesarios en la formulación de tabletas comprimidas. Sin -

embargo, si la tableta es masticable ó efervescente, se recomienda el uso de saborizantes y edulcorantes.

d) METODOS DE COMPRESION

Además de seleccionar los agentes adecuados para la elaboración de un comprimido, es importante tener en cuenta el método de preparación para lograr la formación de una tableta con una serie de características tales como apariencia, dureza, desintegración y uniformidad satisfactorias.

Existen tres métodos generales para la preparación de las tabletas:

- 1) Granulación húmeda
- 2) Granulación seca
- 3) Compresión directa

1) GRANULACION HUMEDA:

Este es el método más utilizado para la preparación de comprimidos. Su popularidad se debe a la gran probabilidad de que la granulación cumplirá con todos los requerimientos físicos para la compresión de una buena tableta. Su desventaja son el número de una serie de etapas involucradas así como también el tiempo y labor necesarios para llevar a cabo el proceso, especialmente en gran escala.

2) GRANULACION SECA:

Cuando los ingredientes de la tableta son sensibles a la humedad no pueden soportar temperaturas elevadas durante el secado y cuando los ingredientes de la tableta tienen su-

ficientes propiedades de cohesión, se puede utilizar "slugging" para formar gránulos. Este método se conoce como granulación seca, precompresión ó el método de doble compresión. Este método elimina una serie de etapas incluidas en el método de granulación húmeda, pero aún conserva algunas de ellas.

3) COMPRESION DIRECTA:

Como su nombre lo indica, la compresión directa consiste en comprimir las tabletas directamente del material en polvo sin modificar la naturaleza del material mismo.

Inicialmente, el método de compresión directa estaba reservado para un pequeño grupo de sustancias cristalinas que tenían todas las características físicas requeridas para la formación de una buena tableta, ya que el tipo y forma de los cristales presentados por estos compuestos químicos, permitían comprimirlos sin tener problemas de laminación, dureza y friabilidad. Pero este grupo de sustancias es muy reducido.

Debido a que la industria está constantemente haciendo esfuerzos para incrementar la eficiencia en las operaciones de preparación de tabletas y reduciendo costos utilizando la cantidad más pequeña de espacio y trabajo posible, se ha incrementado la atención a este método de preparación de tabletas. Además este método puede producir tabletas con tiempos de disolución menores porque no se utilizan aglutinantes que rodeen a los Principios Activos presentes en el producto farmacéutico.

Para las tabletas en las cuales el Principio Activo -- constituye una gran proporción del total del peso de la tableta, es necesario que el mismo posea las características físicas necesarias para lograr la compresión directa.

Entre los tres métodos anteriormente descritos existe un factor en común, una vez formado el granulado ó mezclado de los ingredientes, estos se adicionan en la tableteadora, es en este aparato donde va a formarse el comprimido.

e) TABLETAS EFERVESCENTES

Originalmente, las mezclas efervescentes fueron empleadas en productos medicinales en la forma de gránulos, estos fueron posteriormente comprimidos cuando se desarrolló la maquinaria adecuada. Los comprimidos efervescentes representan un tipo especial de comprimido totalmente soluble.

La efervescencia se fundamenta en el principio de una reacción química donde se produce dióxido de carbono cuando a una mezcla seca se le adiciona agua. La combinación de carbonatos ó bicarbonatos de álcalis metálicos con ácido cítrico ó tartárico produce efervescencia en agua.

Cuando se utiliza junto con medicamentos, sirve para muchos propósitos útiles.

A pesar de que las tabletas efervescentes presentan varias ventajas en su administración, existen algunos factores que es importante controlar durante su manufactura.

La humedad atmosférica es dañina para estos productos, de aquí que el material de empaque debe ser diseñado para re-

ducir al máximo la exposición de las tabletas a la humedad.- En ocasiones se utiliza un tubo angosto como material de empaque colocando las tabletas una encima de la otra. Pero, a medida que las tabletas se van utilizando, aumenta el espacio vacío y las cantidades de aire se incrementan.

Otro tipo de material es la envoltura de aluminio en forma de sobres. Teóricamente, el aire húmedo puede tocar las tabletas solamente cuando se utilizan. Por último la mejor resolución al problema es el empaque individual así cada tableta es aislada de las demás y solamente se expone la que se va a ingerir.

CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS COMPRIMIDOS

El trabajo de preformulación farmacéutica se inicia generalmente después de que un compuesto muestra suficientes resultados interesantes acerca de su efecto. Flexibilidad es la clave del éxito en un programa de preformulación. Algunos Principios Activos experimentales podrían necesitar -- más esfuerzo en algunas áreas que en otras, estas áreas se vuelven evidentes a medida que se acumulan los datos.

En la práctica médica resulta raro que un Principio Activo se administre como el compuesto solo. Los Principios Activos por lo general se administran en alguna forma especial. Ultimamente se ha hecho gran énfasis en la importancia de las formulaciones teniendo en cuenta que pueden influenciar significativamente la disponibilidad fisiológica del Principio Activo. Es probable que no todas las formula-

ciones de un mismo principio activo sean equivalentes unas de otras. De hecho, algunas formulaciones varían de lote a lote.

Cuando uno considera tales características junto con todas las posibles interacciones químicas y físicas que pueden ocurrir entre el Principio Activo y los compuestos inertes aunado con los componentes del material de empaque se puede garantizar un mayor éxito al realizar una nueva formulación.

a) PROPIEDADES ORGANOLEPTICAS

En la terminación de un preparado farmacéutico desde el punto de vista organoléptico, debe tenerse en cuenta su vía de administración. Así para las preparaciones de uso externo la parte olfativa es la única sometida a consideración, mientras que para las de uso interno, el complejo olfato-gustativo total requiere de especial atención.

El primer caso no presenta mayor complicación pues se trata de seleccionar entre una serie de aromatizantes compatibles química y organolépticamente con el producto en estudio.

En las preparaciones de uso oral, el problema es de más difícil solución porque es necesario que el medicamento sea de fácil ingestión, y que tenga una buena apariencia tanto en olor como en color para que sea aceptado por el paciente sin que le produzca un rechazo.

El sabor y el olor, son sentidos químicos. Para que una sustancia produzca una sensación de sabor, debe disol-

verse ya sea administrándose en forma de solución ó disolviéndose en la saliva. Aquí es necesario tener cuidado con los materiales que producen un sabor desagradable.

Si el Principio Activo no puede enmascararse con agentes saborizantes, ó el sabor no puede esconderse dentro de una tableta recubierta ó cápsula, será necesario obtener derivados que posean una menor solubilidad y por lo tanto un sabor más aceptable.

El olor está muy relacionado con el sabor y es una percepción más sensible. Afortunadamente, el aroma puede alterarse más fácilmente con perfumes y aromatizantes que el sabor.

La corrección del complejo olfato-gustativo de un producto farmacéutico comprende dos etapas:

- Enmascaramiento de un sabor desagradable generalmente con el uso de aromatizantes.
- Aromatización propiamente dicha, mediante el uso de aromatizantes para lograr una ingestión lo más aceptable posible.

En algunas ocasiones, la solución a los problemas derivados de las características organolépticas de los medicamentos, no se encuentra sólo incorporando "saborizantes" y "aromatizantes", sino que a veces es necesario hacer modificaciones físicas ó químicas que sean compatibles con las propiedades y la acción del Principio Activo. Así podría modificarse la solubilidad del medicamento en el vehículo ó la textura del producto farmacéutico. El pH también podría modifi-

carse, si se baja este valor, se puede acentuar el sabor dulce y se favorece la percepción de los aromatizantes del tipo frutal.

b) FISIOLOGIA DEL SENTIDO DEL GUSTO Y OLFATO

Para comprender un poco más la importancia que resulta de la elección de un saborizante ó aromatizante hablaremos en forma general sobre la fisiología del sentido del gusto y del olfato.

El gusto es función de los "botones gustativos" en la boca; su importancia depende de que permite seleccionar los alimentos según los deseos de la persona y también según las necesidades tisulares de orden nutritivo. Existen cuatro sabores básicos:

El sabor ácido está causado por ácidos y la intensidad de la sensación gustativa es proporcional a la concentración de iones hidrógeno o sea que en cuanto más fuerte es el ácido, más intensa será la sensación.

El gusto salado depende de sales ionizadas. La calidad del gusto varía algo de una sal a otra, porque las sales también estimulan otros botones gustativos en grado variable.

El sabor dulce no depende de ninguna clase aislada de productos químicos. Casi todas las sustancias que causan sabor dulce son productos químicos orgánicos; las únicas sustancias inorgánicas que originan sabor dulce son algunas sales de plomo y berilio.

El sabor amargo, como el dulce, no depende de un solo -

tipo de agente químico; aquí también, las sustancias que dan sabor amargo son casi todas de tipo orgánico.

Cuando tiene gran intensidad, el sabor amargo suele hacer que la persona ó el animal rechacen el alimento ó medicamento.

El botón gustativo está compuesto de unas cuarenta células epiteliales modificadas denominadas células gustativas. Estas células están siendo substituídas continuamente por división mitótica de las células epiteliales vecinas, de manera que unas son jóvenes y otras son maduras; estas se hallan hacia el centro del botón y pronto desaparecen. La duración de vida de cada célula gustativa es de unos diez días aproximadamente.

Las células gustativas están dispuestas alrededor de una pequeña cavidad denominada poro gustativo. Entre las células gustativas se halla una red terminal ramificada de dos ó tres fibras nerviosas gustativas, que son estimuladas por las células gustativas. Estas fibras se introducen en la profundidad de los pliegues de las membranas de las células gustativas, de modo que existe un contacto sumamente estrecho entre las células gustativas y los nervios.

Los botones gustativos se encuentran distribuídos de la siguiente forma: Gran número de ellos se hallan a nivel de las papilas circunvaladas que forman una línea en V en la parte posterior de la lengua. Hay un número moderado de botones gustativos en las papilas fungiformes en toda la superficie de la lengua y existe un número reducido de papilas fo

liáceas localizadas en pliegues a lo largo de las superfie--
cies posterolaterales de la lengua. Hay también botones gust
tivos adicionales localizados en el paladar y unos pocos -
en los pilares de las amígdalas y otros puntos alrededor de_
la nasofaringe.

El sentido del olfato es probablemente el menos conoci-
do. Esto depende en parte de la localización de la membrana
olfatoria en la parte alta de la nariz, donde resulta diff--
cil de estudiar y en parte de que el sentido del olfato es_
de tipo subjetivo. Por otro lado el olfato es casi rudimen-
tario en el hombre, en comparación con su desarrollo en algu
nos animales inferiores.

La membrana olfatoria se halla situada en la parte supe
rior y posterior de las fosas nasales. Las células recepto
ras de la sensación del olfato son las células olfatorias -
que son células nerviosas provenientes del propio sistema -
nervioso central.

No se sabe qué es químicamente necesario para estimular
las células olfatorias. Sin embargo, sabemos las caracterí
ficas físicas de las sustancias que causan estimulación ol-
fatoria: en primer lugar, la sustancia debe ser volátil, -
de manera que pueda penetrar por las ventanas nasales. En -
segundo, ha de ser por lo menos ligeramente soluble en agua,
de manera que pueda atravesar el moco hacia las células olfa
torias. En tercer lugar, también ha de ser soluble en los -
lípidos, probablemente porque los pelos olfatorios y extre--
mos externos de células olfatorias estén formados principal-

mente por materiales lípidos.

Las células olfatorias se estimulan cuando el aire penetra hacia arriba en la región posterior de la nariz. Por lo tanto, la sensación olorosa ocurre físicamente con las inspiraciones.

El olfato, como el gusto, tiene la calidad afectiva de ser agradable ó desagradable. En consecuencia, el olfato es tanto ó más importante que el sabor para selección de la comida. De hecho, una persona que ha comido algo que le molestó suele sufrir náuseas por el sabor de dicho alimento en una ocasión posterior.

c) ELECCION DE SABORIZANTES Y AROMATIZANTES

Los saborizantes y aromatizantes constituyen un grupo de aditivos farmacéuticos y alimentarios. Se entiende por aromatizante el aditivo, que incorporado a un alimento ó a un medicamento, actúa ya sea mejorando su sabor ó comunicándole uno especialmente elegido.

La aromatización de medicamentos de uso interno puede entenderse como la incorporación adecuada de compuestos llamados aromatizantes que producen modificaciones en el conjunto de sensaciones olfato-gustativas y que se percibe durante la ingestión de aquéllos.

Los saborizantes son sustancias que actúan exclusivamente sobre los cuatro sabores básicos: dulce, amargo, ácido y salado, aunque existen también otras sensaciones gustativas secundarias cuya percepción es también por medio de la mucosa

sa bucal: fresco, ardiente, picante, etc. Este tipo de sensaciones accesorias son percibidas además por la nariz.

Saborizantes. El campo de aplicación de estas sustancias es muy limitado en la industria farmacéutica, ya que de los cuatro sabores propiamente dichos, sólo el amargo es casi siempre el que se debe enmascarar.

De los saborizantes de acción secundaria - sensaciones de fresco, picante, astringente, etc., solamente los que producen la primera, por ejemplo tienen aplicación como atenuantes ó cubrientes de sensaciones gustativas desagradables.

El primer recurso con que se cuenta para enmascarar el sabor amargo es el empleo de sacarosa en solución saturada - que además, asegura la conservación del producto.

Aromatizantes. En la clasificación de estos aditivos no figuran ciertas formas de aromatizantes codificados en farmacia, como: alcoholatos, alcoholaturos, tinturas y aguas aromáticas; porque se han reemplazado, en algunos casos, por extractos concentrados ó en su mayor parte, por soluciones de aromatizantes naturales, adicionados o no con artificiales.

Debido a que las farmacopeas sólo incluyen algunos de los aceites esenciales, extractos y compuestos sintéticos - que pueden emplearse en las técnicas de aromatización de medicamentos, la industria farmacéutica debe recurrir a la serie de aditivos aromatizantes que se aplican en la rama alimenticia los cuales pueden ser naturales ó sintéticos.

CAPITULO III

PARTE EXPERIMENTAL

ELABORACION DE LA TABLETA EFERVESCENTE

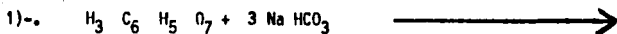
Para lograr que una tableta produzca efervescencia, es fundamental que se encuentren presentes los siguientes elementos:

- a) Agua
- b) Carbonatos ó bicarbonatos de álcalis metálicos
- c) Acido cítrico ó tartárico

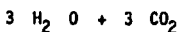
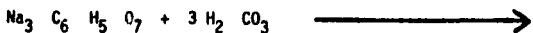
El fundamento de este fenómeno es la reacción elemental de la química que es la ácido-base. Esta reacción siempre se va a dar primero antes que cualquier otra, de hecho se puede decir que esta es una reacción muy selectiva no tan sólo porque el ácido va a reaccionar con la base, sino porque también el bicarbonato de sodio va a reaccionar específicamente con el ácido cítrico y no con el ácido tartárico ni con el ácido ascórbico.

Para que la efervescencia se lleve a cabo se necesita poca energía ya que la existente en el medio ambiente es suficiente para activar las moléculas. Sin embargo, es importante que los tres elementos mencionados se encuentren presentes al mismo tiempo para que se lleve a cabo la eferves-

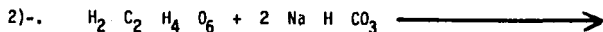
cencia como se presenta a continuación:



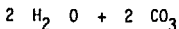
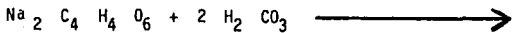
Acido Cítrico.



ó bien.



Acido Tartárico



Una característica de este fenómeno es que se trata de una reacción en cadena debido a que la reacción que se tiene es entre el ácido cítrico, bicarbonato de sodio y agua, siendo los productos de la reacción el citrato de sodio y ácido_

carbónico y debido a que el ácido carbónico es muy inestable formará bióxido de carbono y agua. Esta agua al coexistir en el sistema, provocará más reacciones ácido-base y así se continuará en cadena. La formación de CO_2 es lo que da el aspecto de burbujas cuando se sumerge la tableta en agua.

Para que esta reacción se detenga se requiere que haya un reactivo limitante. En este caso no podría ser el ácido cítrico debido a que si hubiera más bicarbonato de sodio que ácido cítrico, la reacción se llevaría a cabo con el ácido tartárico y el ácido ascórbico pudiendo afectar el principio activo de la tableta por lo que el reactivo limitante siempre será el bicarbonato de sodio.

Debido a que la efervescencia se produce en presencia de los tres factores mencionados, es evidente que se tiene que dividir la manufactura en dos secciones:

- Una sección que comprende los ácidos como el ácido cítrico, ácido tartárico y ácido ascórbico.
- Otra sección de bases formada por bicarbonato de sodio y otros excipientes.

Una vez preparadas por separado las dos secciones por vía húmeda, se procede a secarlas para evitar que al mezclar las se produzca efervescencia. Es importante recordar que es una reacción en cadena y una vez inducida puede continuar por tiempo indefinido. Este es uno de los problemas que se presentan en la manufactura de este producto debido a que esto genera problemas cuando el producto está ensobretado, ya que la formación de CO_2 produce que las mismas se inflen lo

cual dá un mal aspecto.

Por otro lado, la reacción de efervescencia también se ve directamente afectada por la temperatura, pues puede haber una sensibilización de la tableta a temperaturas mayores de 50°C, por lo que la temperatura de secado de la mezcla de las secciones de granulación, no deberá ser mayor de 50°C - por no menos de 12 horas y no más de 24 horas, ya que si se deja más tiempo, el problema no será el exceso de temperatura de secado sino el tiempo de exposición a dicha temperatura.

Otro aspecto importante a tomar en cuenta en la elaboración de este producto, es que al mezclar las secciones de granulación, éstas se mantengan secas, por lo que se debe cuidar el medio ambiente de tal forma que exista una humedad relativa no mayor de 20% a una temperatura de 25°C.

Es necesario cuidar que el personal involucrado en la manufactura de este producto sea rotado, pues una humedad relativa menor a 10% podría afectarle sus vías respiratorias.

También es importante que el producto no esté mucho tiempo expuesto en esta área ya que podrían humectarse la tableta al exponerse a la humedad relativa.

Esto se debe a que si la tableta está seca y el medio es húmedo, habrá una tendencia a absorber la humedad del medio, por lo que el tiempo de exposición deberá ser el mínimo tanto al tabletear como al ensobretar.

A continuación se enlistan los ingredientes utilizados en la formulación indicando la función que tienen en la misma:

Acido cítrico anhidro	desintegrante
Acido tartárico	antioxidante
Acido ascórbico	principio activo
Amarillo F, D y C No. 6	colorante
Alcohol 95%	disolvente
Bicarbonato de sodio	desintegrante
Manitol	diluyente
Sacarina sódica	edulcorante
Carboximetilcelulosa sódica 70	aglutinante
Amarillo F, D y C No. 6	colorante
Polietilenglicol 6000	aglutinante
Dióxido de silicio coloidal	lubricante
Sabor naranja F 80171	saborizante
Estearato de magnesio	lubricante

Estos ingredientes fueron utilizados como una sugerencia ya que el estudio de estabilidad se consideró como un tema para otro trabajo.

El proceso de manufactura fué el siguiente:

- Pasar todos los materiales a través de una malla Núm. - 20 al iniciar el proceso.
- SECCION DE ACIDOS:
- Mezclar 10 - 15 minutos:

ácido cítrico anhidro polvo	55 kg.
ácido tartárico	2 kg. 500 g.
ácido ascórbico en polvo	52 kg. 500 g.
- Granular con:

amarillo F, D y C No. 6	125 g.
agua purificada	1 litro 700 ml.
alcohol 95%	2 litros 500 ml.
- Mezclar hasta tener una consistencia uniforme.
- Pasar la mezcla húmeda a través de una malla Núm. 6.
- Secar a 45 - 50°C mínimo 12 hrs.
- Colocar el material en un área de humedad controlada -- (20% ó menos a 25°C).
- Pasar por malla Núms. 10 ó 12 con granulador oscilato-- rio.

- SECCION DEL BICARBONATO:
- Mezclar 10 - 15 minutos:

bicarbonato de sodio	55 kg. 500 g.
manitol	34 kg. 150 g.
sacarina sódica	1 kg. 800 g.
- Granular con:

carboximetil celulosa sódica	
70 baja	150 g.
amarillo F, D y C No. 6	75 g.
agua purificada	3 litros
- Mezclar hasta tener una consistencia uniforme.
- Pasar la mezcla húmeda a través de una malla Núm. 8.
- Secar a 45 - 50°C mínimo 12 hrs.
- Colocar el material en un área de humedad controlada (20% ó menos a 25°C).
- Pasar por malla Núms. 10 ó 12 con granulador oscilato--
rio.

MEZCLA DE LAS DOS SECCIONES:

En un mezclador adecuado agregar:

sección del bicarbonato

dióxido de silicio coloidal	500 g.	previamente pa sados por ma--
sabor naranja F - 80171	500 g.	lla No. 30

Mezclar 10 - 15 minutos.

Agregar:

sección de ácidos

polietilenglicol 6000 en polvo	3 kg.	previamente pa sados por ma--
estearato de magnesio	150 g.	lla No. 30

Mezclar 10 - 15 minutos.

Comprimir inmediatamente.

Durante el proceso de manufactura es importante tomar en cuenta lo siguiente:

- Desde el inicio del proceso hasta el final del mismo, - deberá existir en el área una humedad controlada del -- 20% ó menos y de preferencia a una temperatura de 25°C. Después de secarse los granulados deberán mantenerse en recipientes perfectamente secos y herméticamente cerrados para evitar la entrada de humedad del medio a la - mezcla.

El proceso de compresión deberá efectuarse en el menor tiempo posible.

Tener cuidado al secar los granulados para que la temperatura no sea mayor de 50°C y el tiempo de 24 horas no sea excedido.

Evitar al máximo la exposición excesiva a la luz.

ELECCION DEL COLOR

Con el objeto de definir el color a utilizar en la formulación del comprimido, se efectuaron diversidad de combinaciones entre los siguientes colorantes.

Amarillo F, D Y C No. 6
Amarillo F, D Y C No. 5
Amarillo D Y C No. 7
Amarillo F, D Y C No. 10
Rojo F, D Y C No. 3
Rojo F, D Y C No. 40. *

* El CFR 85 recomienda no usarlo, por lo que solo se cumplió como referencia.

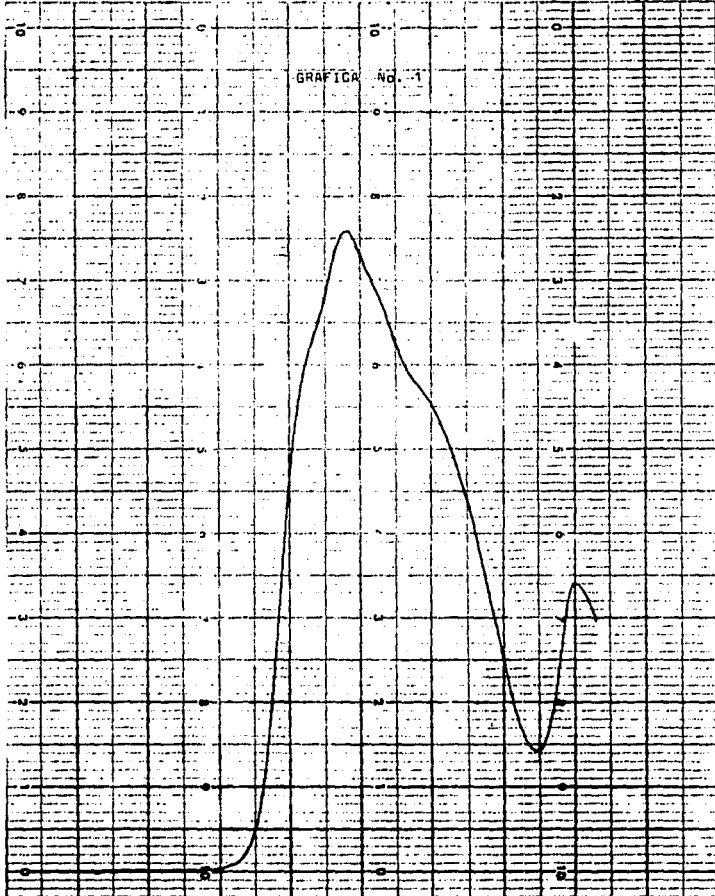
Al combinar estos colorantes entre sí y al ponerlos en solución presentaban coloraciones diferentes. Con el objeto de establecer al tono y poder tener un patrón de referencia se efectuaron curvas de absorción de estas combinaciones en un espectrofotómetro visible para definir con mayor exactitud cada una de ellas por medio de las longitudes de onda donde se presentaron los máximos de absorción.

En la tabla No. 1 se muestran 11 combinaciones de los colorantes que más se semejaban al aspecto de la naranja.

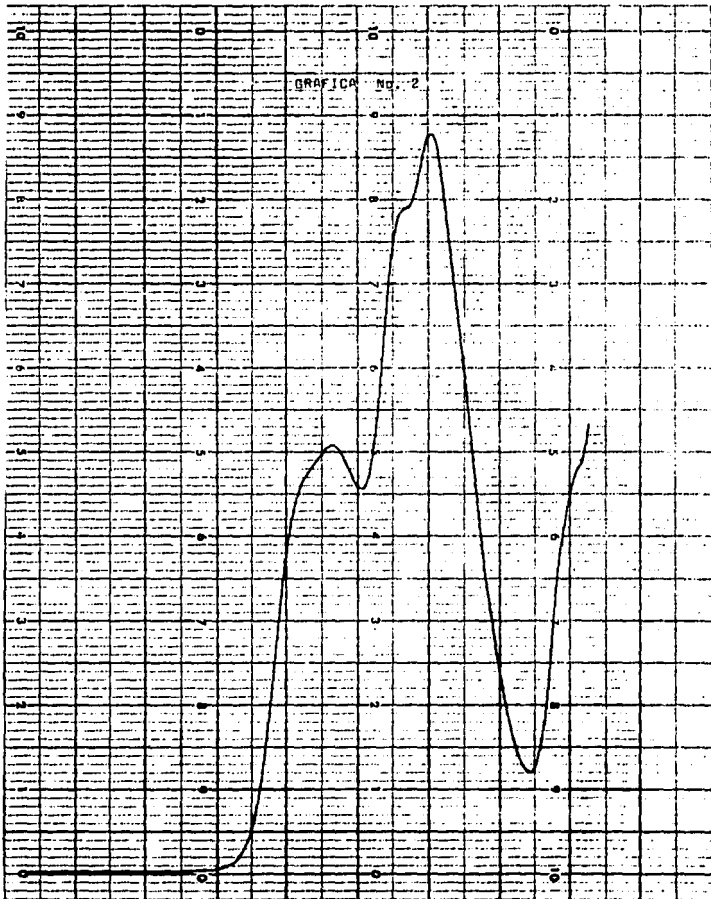
En las gráficas 1 al 11 se pueden observar las curvas obtenidas en cada color.

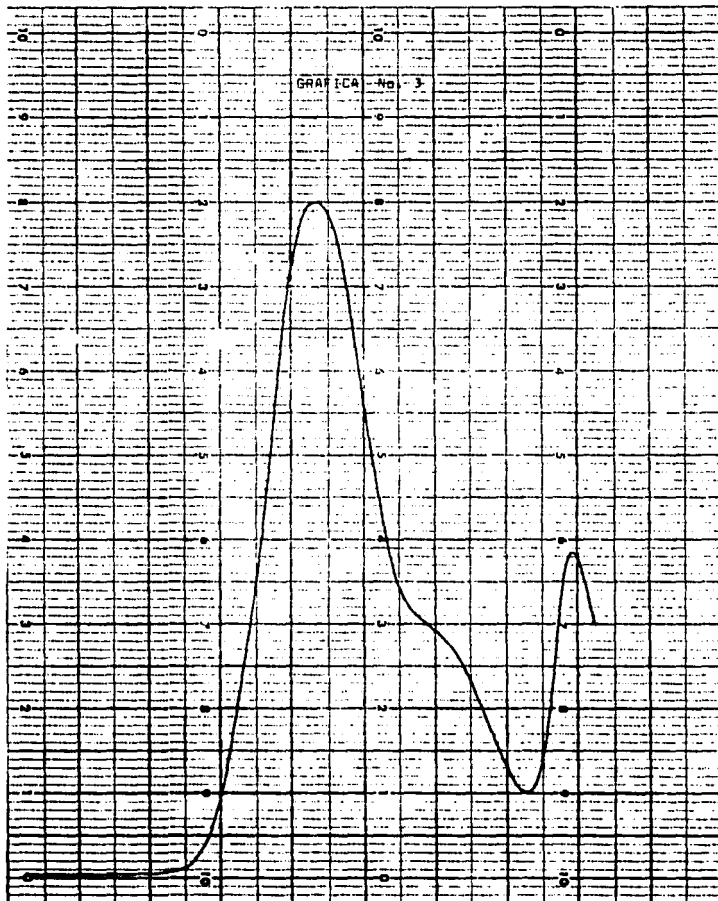
T A B L A No. 1

MUESTRA No.	COLORANTE	CONC. mcg/ml	MAX. ABS. (nm)	COLOR DE LA SOLUCION
1	Amerillo F, D y C No. 6 y Amerillo F, D y C No. 5	20 20	473 y 310	Amerillo naranja
2	Amerillo F, D y C No. 6 y Amerillo F, D y C No. 10	20 20	480, 427 y 408	Amerillo naranja
3	Rajo F, D y C No. 40 Amerillo F, D y C No. 6	20 20	494 y 313	Naranja rojizo
4	Amerillo F, D y C No. 6 y Amerillo D y C No. 7	20 20	477, 400 313	Amerillo ámbar
5	Amerillo F, D y C No. 6 y Rajo F, D y C No. 3	20 20	522, 485 417, 309	Naranja
6	Amerillo F, D y C No. 5 y Rajo F, D y C No. 3	30 10	520 y 428	Naranja amerillo
7	Amerillo F, D y C No. 6	40	483 y 308	Naranja
8	Amerillo D y C No. 7 y Rajo F, D y C No. 40	20 20	500 y 314	Naranja rojizo
9	Amerillo D y C No. 7 y Rajo F, D y C No. 3	20 20	524, 485 351, 305	Naranja rosado
10	Amerillo F, D y C No. 5 y Amerillo D y C No. 7	20 20	426	Amerillo canario
11	Amerillo F, D y C No. 5 y Rajo F, D y C No. 40	30 10	513, 427 310	Naranja

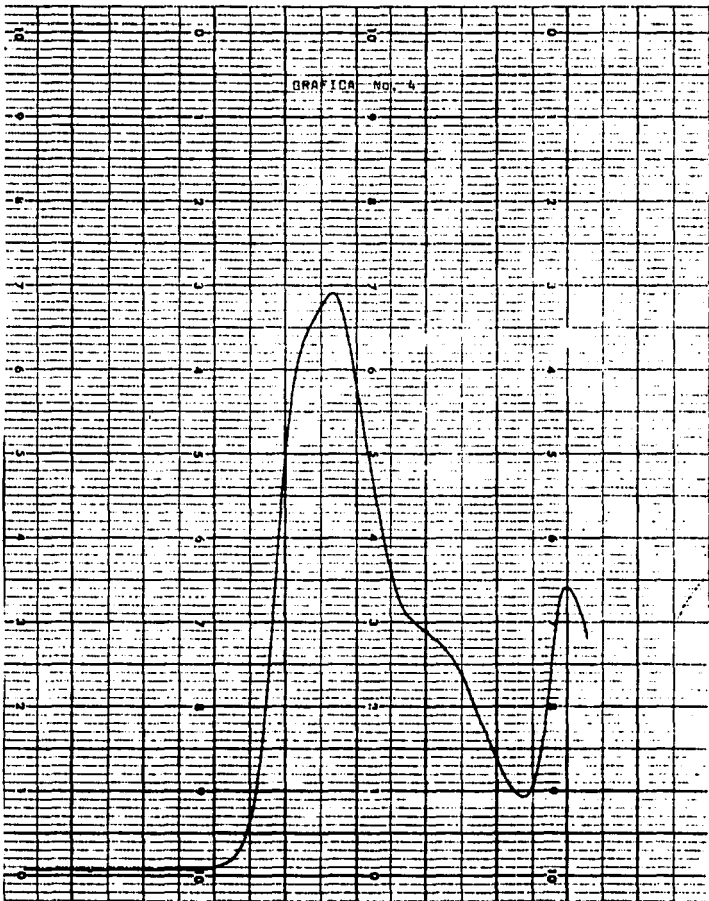


Amarillo F, D y C No. 6 y Amarillo F, D y C No. 5



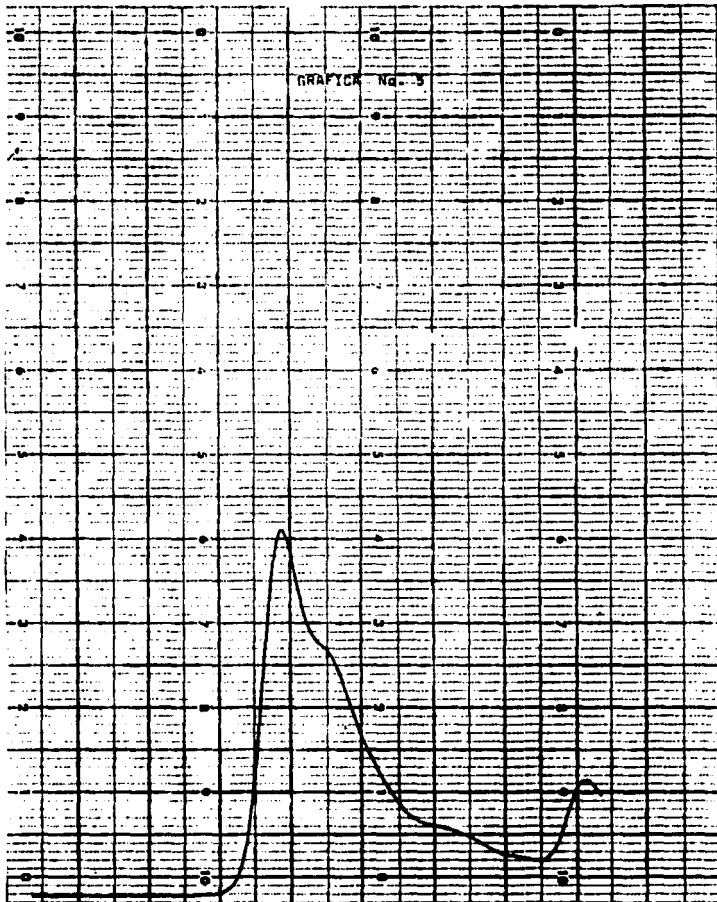


Roja F, D y C No. 40 y Amarillo F, D y C No. 6

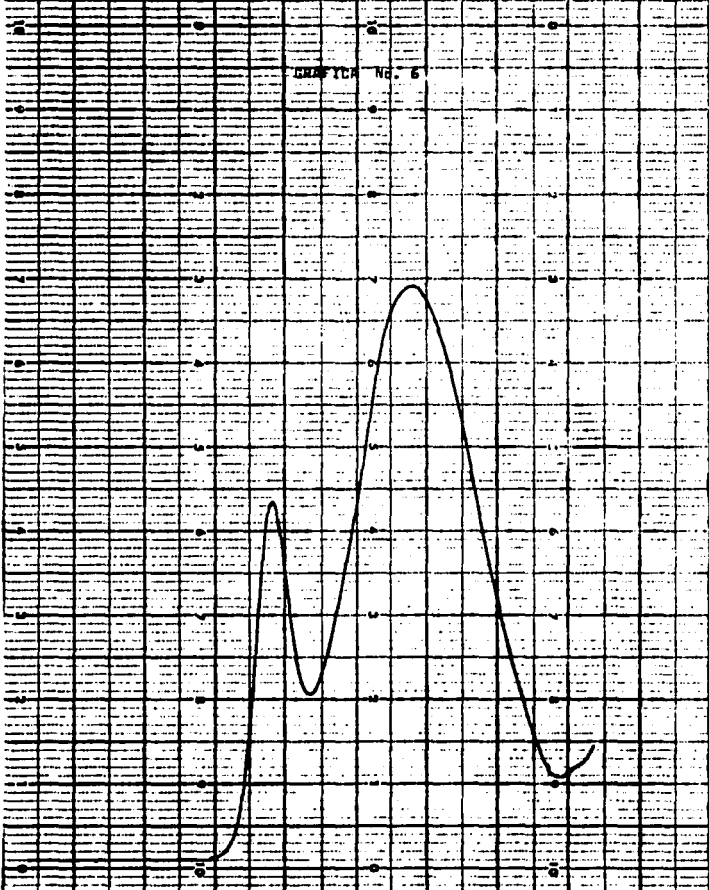


Amarillo F, D y C No. 6 y Amarillo D y C No. 7

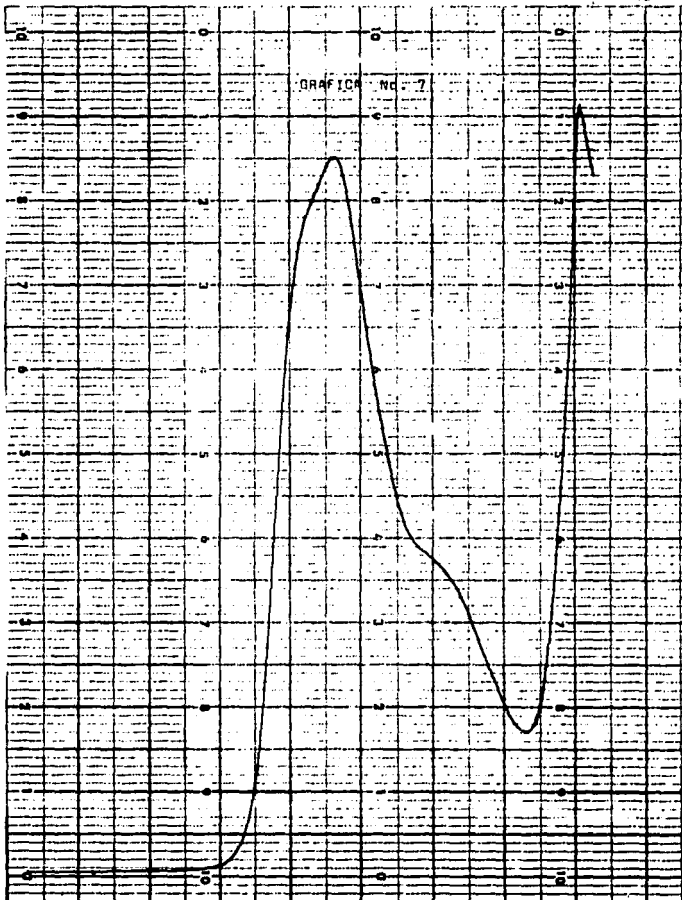
GRAPHIC No. 5



Amerillo F, D y C No. 6 y Rojo F, D y C No. 3



Amerillo F. D y C No. 5 y Rojo F. D y C No. 3



Amerillo F, D y C No. 6

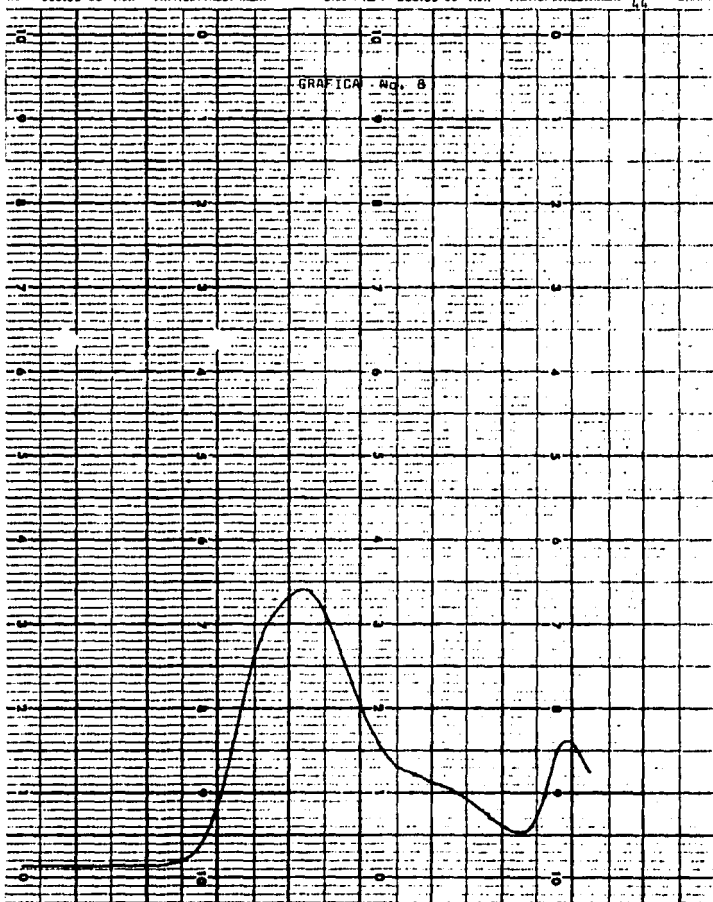
VARIAN TYPE
NE 71-000189-00 416A

PRINTED IN AUSTRALIA

VARIAN TYPE
CHART NE 71-000789-00 416A

PRINTED IN AUSTRALIA

CHART



Amarillo D y C No. 7 y Rojo F, D y C No. 40

VARIAN TYPE
N2 71-000199-00 416A

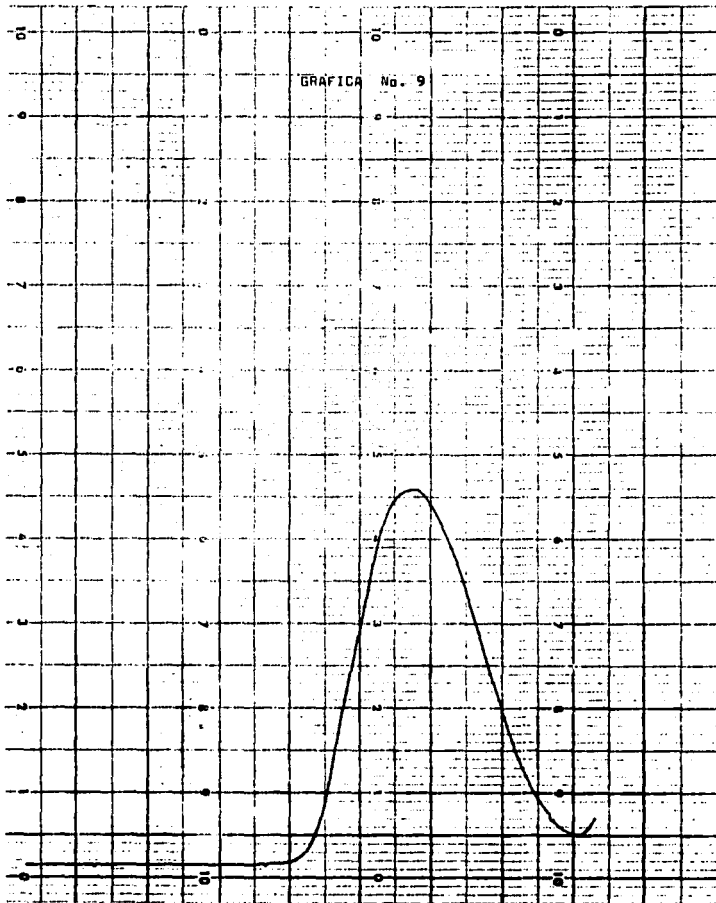
PRINTED IN AUSTRALIA

VARIAN TYPE
CHART IN 71-000199-00 416A

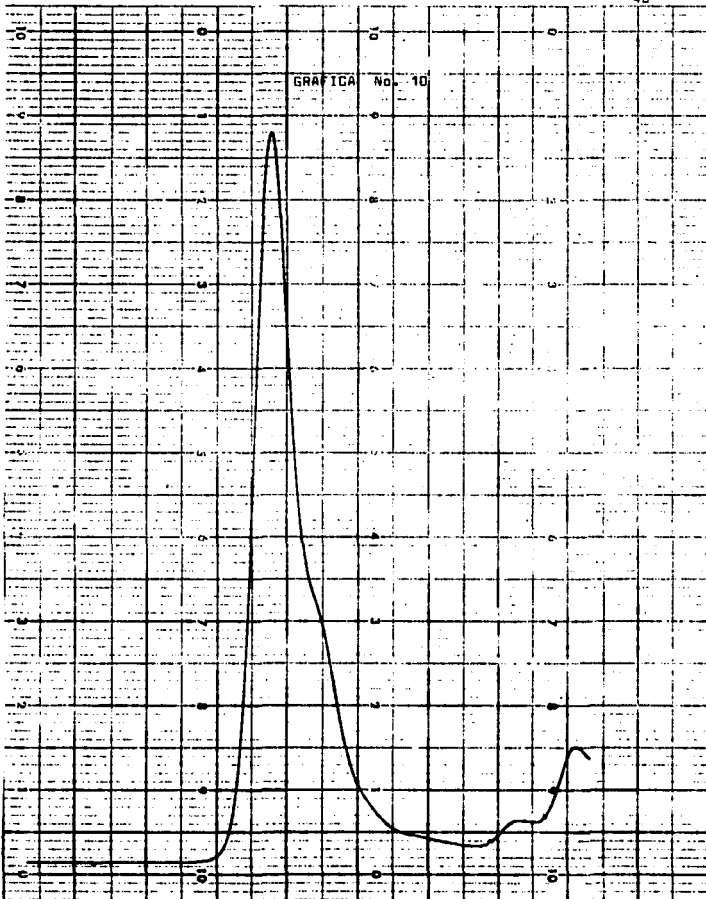
PRINTED IN AUSTRALIA

45

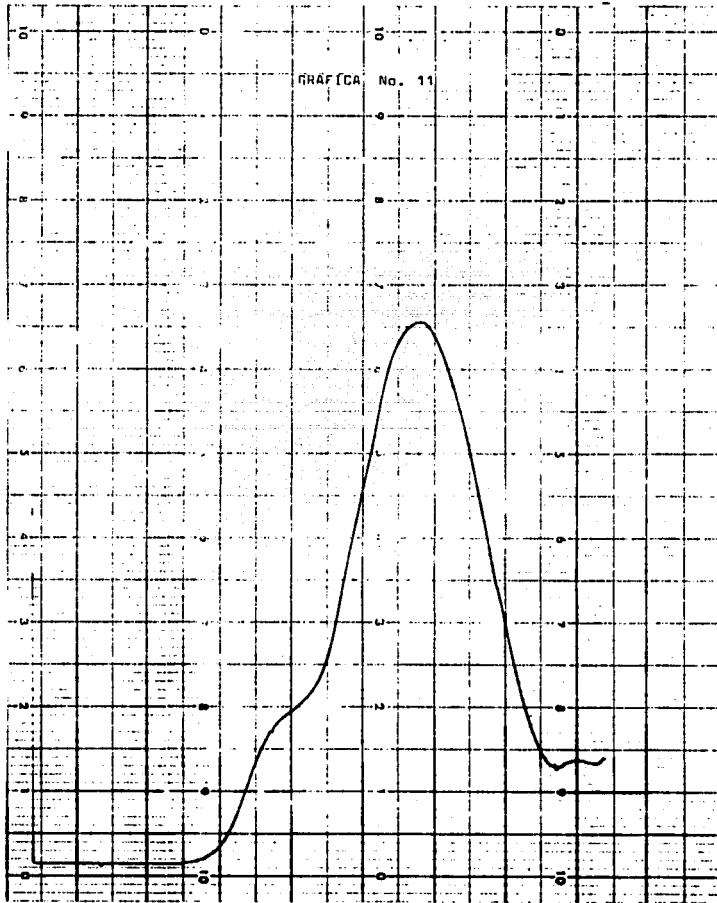
CHART



Amarillo D y C No. 7 y Rojo F, D y C No. 3



Amarillo F, D y C No. 5 y Amarillo D y C No. 7



Amarillo F, D y C No. 5 y Rojo F, D y C No. 40

CARACTERISTICAS DEL AROMATIZANTE

La elección del aromatizante se efectuó entre tres dife-
rentes aromatizantes que a continuación se mencionan:

- Sabor naranja F-80171
- Sabor artificial a jugo de naranja
- Sabor naranja F-80304

Las especificaciones para cada uno de ellos son las si-
guientes:

SABOR NARANJA F-80171
(Muestra A)

DESCRIPCION:	Polvo fino homogéneo de color <u>amari</u> llo claro.
SABOR Y OLOR:	Características comparables al es- tandar y/o último lote aprobado.
HUMEDAD:	7.0% máxima
CENIZAS TOTALES:	7.0% máxima
ARSENICO:	No más de 3 ppm
PLOMO:	No más de 10 ppm
TAMAÑO DE PARTICULA:	98-100% a través de malla No. 40
CUENTA TOTAL:	10,000 col/g máximo
GRUPO COLIFORME:	Negativo
HONGOS Y LEVADURAS:	100 col/g máximo
PATOGENOS:	Negativo
ALMACENAMIENTO:	Conservar en lugares secos, en enva- ses bien cerrados protegidos de la luz.
VIDA MEDIA:	8-10 meses en las condiciones ante- riores.

SABOR ARTIFICIAL A JUGO DE NARANJA

(Muestra B)

DESCRIPCION: Líquido naranja rojizo.

SABOR Y OLOR: Agradable olor a cáscara fresca de naranja.

INDICE DE REFRACCION: Entre 1.466 y 1.474 a 25°C

GRAVEDAD ESPECIFICA: Entre 0.841 y 0.872 a 25°C

ALMACENAMIENTO: Almacenar en envases de acero ó - frascos de aluminio.

SABOR NARANJA F-80304

(Muestra C)

DESCRIPCION: Polvo fino de color ligeramente amarillo.

SABOR Y OLOR: Características comparables al estándar y/o último lote aprobado.

HUMEDAD: 7.0% máxima

CENIZAS TOTALES: 7.0% máxima

ARSENICO: No más de 3 ppm

PLOMO: No más de 10 ppm

TAMAÑO DE PARTICULA: 98-100% a través de malla No. 40

CUENTA TOTAL: 10,000 col/g máximo

GRUPO COLIFORME: Negativo

HONGOS Y LEVADURAS: 100 col/g máximo

PATOGENOS: Negativo

ALMACENAMIENTO: Conservar en lugares secos, en envases bien cerrados protegidos de la luz.

VIDA MEDIA: 8-10 meses en las condiciones anteriores.

ENCUESTAS REALIZADAS

A partir de los aromatizantes seleccionados y de las pruebas realizadas con los colorantes, se llevaron a cabo por separado una serie de encuestas para detectar el colorante y el aromatizante de mayor aceptación entre la gente.

Para lograr este objetivo, se realizaron 100 encuestas para cada color y cada aromatizante siendo un total de 1400 entrevistas distribuidas entre cinco colonias de la Ciudad de México que se consideraron solventes para adquirir en un momento dado el medicamento.

El método de prueba para el aromatizante consistió en disolver 0.1 gramo del mismo en 100 ml. de una solución de sacarosa al 10%.

Las 100 encuestas se distribuyeron de la siguiente forma:

<u>No. de encuestas</u>	<u>Localidad</u>
20	Colonia Doctores
20	Colonia Jardines del Pedregal
20	Colonia del Valle
20	Colonia Nápoles
20	Colonia Nervarte

CAPITULO IVRESULTADOS

En las tablas 2 al 15, se presentan los resultados obtenidos durante las encuestas realizadas en cada localidad.

En la gráfica No. 12 se muestra un resumen de todas las tablas. De aquí se puede observar, que el aromatizante que obtuvo más aceptación entre la gente por presentar un sabor muy agradable fué el sabor naranja F-80171. (85 personas a favor).

Por otro lado el colorante que obtuvo la mayor cantidad de puntos como el color más agradable fué el amarillo F, D y C No. 6 (83 personas a favor) como se muestra en la gráfica No. 13, quedando en segundo y tercer lugar respectivamente:

- Amarillo F, D y C No. 6 y Rojo F, D y C No. 3 (69 personas a favor)
- Rojo F, D y C No. 3 y Amarillo F, D y C No. 5 (39 personas a favor)

En base a estos resultados, se procedió a hacer una combinación del aromatizante más aceptado con cada uno de los tres colorantes de mayor aceptación de la siguiente forma:

- Sabor naranja F-80171 y Amarillo F, D y C No. 6 (Muestra No. I)
- Sabor naranja F-80171 y Amarillo F, D y C No. 6 y Rojo F, D y C No. 3 (Muestra No. II)
- Sabor naranja F-80171 y Rojo F, D y C No. 3 y Amarillo F, D y C No. 5 (Muestra No. III)

El objetivo de hacer esta serie de combinaciones fué pa
ra presentar a la gente las características organolépticas -
que tendría el producto final.

Se efectuaron nuevamente 100 encuestas por cada combina
ción en las mismas colonias de la Ciudad de México en las -
que se trabajó inicialmente.

Los resultados obtenidos se presentan en las tablas 16,
17 y 18. El resumen final se presenta en la gráfica No. 14.

T A B L A No. 2

MUESTRA B

SENSACION P E R C I B I D A	L O C A L I D A D					TOTAL
	DOCTORES	JARDINES DEL PEDREGAL	DEL VALLE	NAPOLIS	NARVARTE	
MUY AGRADABLE	15	18	15	20	17	85
AGRADABLE	5	1	4		3	13
INDIFERENTE		1	1			2
DESAGRADABLE						
MUY DESAGRADABLE						
T O T A L	20	20	20	20	20	100

T A B L A N o. 3

MUESTRA b

S E N S A C I O N P E R C I B I D A	L O C A L I D A D					T O T A L
	D O C T O R E S	J A R D I N E S D E L P E D R E G A L	D E L V A L L E	N A P O L E S	N A R V A R T E	
M U Y A G R A D A B L E	12	15	15	16	14	72
A G R A D A B L E	5	1	3	3	1	13
I N D I F E R E N T E	3	4	1	1	4	13
D E S A G R A D A B L E			1		1	2
M U Y D E S A G R A D A B L E						
T O T A L	20	20	20	20	20	100

T A B L A No. 4

MUESTRA c

S E N S A C I O N P E R C I B I D A	L O C A L I D A D					T O T A L
	DOCTORES	JARDINES DEL PEDREGAL	DEL VALLE	NAPOLIS	NARVARTE	
MUY AGRADABLE	13	10	9	12	10	54
AGRADABLE	1	5	1	3	8	18
INDIFERENTE	3	3	5	5	2	18
DESAGRADABLE	3	2	5			10
MUY DESAGRADABLE						
T O T A L	20	20	20	20	20	100

T A B L A No. 5

MUESTRA 1

SENSACION P E R C I B I D A	L O C A L I D A D					TOTAL
	DOCTORES	JARDINES DEL PFCREGAL	DEL VALLE	NAPOLIS	NARVARTE	
MUY AGRADABLE	2	1	4	1	2	10
AGRADABLE	15	17	11	15	14	72
INDIFERENTE	2	2	5	2	4	15
DESAGRADABLE	1			2		3
MUY DESAGRADABLE						
T O T A L	20	20	20	20	20	100

T A B L A No. 6

MUESTRA 2

SENSACION PERCIBIDA	L O C A L I D A D					TOTAL
	DOCTORES	JARDINES DEL PFOREGAL	DEL VALLE	NAPOLES	NARVARTE	
MUY AGRADABLE	5	1	4	1	5	16
AGRADABLE	10	18	14	17	12	71
INDIFERENTE	5	1	2	2	2	12
DESAGRADABLE					1	1
MUY DESAGRADABLE						
T O T A L	20	20	20	20	20	100

T A B L A No. 7

MUESTRA 3

SENSACION P E R C I B I D A	L O C A L I D A D					TOTAL
	DOCTORES	JARDINES DEL BOREGAL	DEL VALLE	NAPOLIS	NARUARTE	
MUY AGRADABLE	1			2	1	4
AGRADABLE	10	12	6	10	13	51
INDIFERENTE	6	8	6	8	3	31
DESAGRADABLE	3		8		3	14
MUY DESAGRADABLE						
T O T A L	20	20	20	20	20	100

T A B L A No. 8

MUESTRA 4

SENSACION PERCIBIDA	LOCALIDAD					TOTAL
	DOCTORES	JARDINES DEL PEDREGAL	DEL VALLE	NAPOLIS	NARVARTE	
MUY AGRADABLE			1		2	3
AGRADABLE	5	1	9	2	6	23
INDIFERENTE	3	5		5	3	16
DESAGRADABLE	12	14	10	13	9	58
MUY DESAGRADABLE						
T O T A L	20	20	20	20	20	100

T A B L A N o. 9

MUESTRA 5

SENSACION PERCIBIDA	LOCALIDAD					TOTAL
	DOCTORES	JARDINES DEL PEDEGAL	DEL VALLE	NAPOLES	NARVARTE	
MUY AGRADABLE	15	16	18	4	16	69
AGRADABLE	3	4	1	15	2	25
INDIFERENTE	2			1	2	5
DESAGRADABLE			1			1
MUY DESAGRADABLE						
T O T A L	20	20	20	20	20	100

T A B L A No. 10

MUESTRA 6

S E N S A C I O N P E R C I B I D A	L O C A L I D A D					T O T A L
	D O C T O R E S	J A R D I N E S D E L P E D R E G A L	D E L V A L L E	N A P O L E S	N A R V A R T E	
M U Y A G R A D A B L E	10	13	6	5	5	39
A G R A D A B L E	8	5	10	14	13	50
I N D I F E R E N T E	2	2	3	1		8
D E S A G R A D A B L E			1		2	3
M U Y D E S A G R A D A B L E						
T O T A L	20	20	20	20	20	20

T A B L A No. 11

MUESTRA 7

S E N S A C I O N P E R C I B I D A	L O C A L I D A D					T O T A L
	DOCTORES	JARDINES DEL PEDREGAL	DEL VALLE	NAPLES	NARVARTE	
MUY AGRADABLE	18	15	16	18	16	83
AGRADABLE	1	3	4	2	3	13
INDIFERENTE	1	2			1	4
DESAGRADABLE						
MUY DESAGRADABLE						
T O T A L	20	20	20	20	20	100

T A B L A No. 12

MUESTRA B

S E N S A C I O N P E R C I B I D A	L O C A L I D A D					T O T A L
	DOCTORES	JARDINES DEL PEDREGAL	DEL VALLE	NAPOLIS	NARVARTE	
MUY AGRADABLE	5	5	7	6		23
AGRADABLE	10	12	13	10	10	55
INDIFERENTE	5	3		4	5	17
DESAGRADABLE					5	5
MUY DESAGRADABLE						
T O T A L	20	20	20	20	20	100

T A B L A No. 13

MUESTRA 9

S E N S A C I O N P E R C E B I D A	L O C A L I D A D					T O T A L
	DOCTORES	JARDINES DEL REDREGAL	DEL VALLE	NAPOLIS	NARVARTE	
MUY AGRADABLE	1		3		1	5
AGRADABLE	15	10	9	6	4	44
INDIFERENTE	3		5	10	12	30
DESAGRADABLE	1	10	3	4	2	20
MUY DESAGRADABLE					1	1
T O T A L	20	20	20	20	20	100

T A B L A No. 14

MUESTRA 10

SENSACION PERCIBIDA	LOCALIDAD					TOTAL
	DOCTORES	JARDINES DEL PEDREGAL	DEL VALLE	NAPLES	NARVARTE	
MUY AGRADABLE						
AGRADABLE		1		1		2
INDIFERENTE		2	4	3	5	14
DESAGRADABLE	17	15	13	15	12	72
MUY DESAGRADABLE	3	2	3	1	3	12
T O T A L	20	20	20	20	20	100

T A B L A No. 15

MUESTRA 11

SENSACION P E R C I B I D A	L O C A L I D A D					TOTAL
	DOCTORES	JARDINES DEL PEDREGAL	DEL VALLE	NAPOLIS	NARVARTE	
MUY AGRADABLE	3	2	5	6	2	18
AGRADABLE	15	12	13	10	12	62
INDIFERENTE	2	5	2	4	5	18
DESAGRADABLE		1			1	2
MUY DESAGRADABLE						
T O T A L	20	20	20	20	20	100

T A B L A No. 16

MUESTRA I

SENSACION P E R C I B I D A	L O C A L I D A D					TOTAL
	DOCTORES	JARDINES DEL CEDREGAL	DEL VALLE	NAPOLES	NARVARTE	
MUY AGRADABLE	19	17	20	19	18	93
AGRADABLE	1	2		1	2	6
INDIFERENTE		1				1
DESAGRADABLE						
MUY DESAGRADABLE						
T O T A L	20	20	20	20	20	100

T A B L A No. 17

MUESTRA II

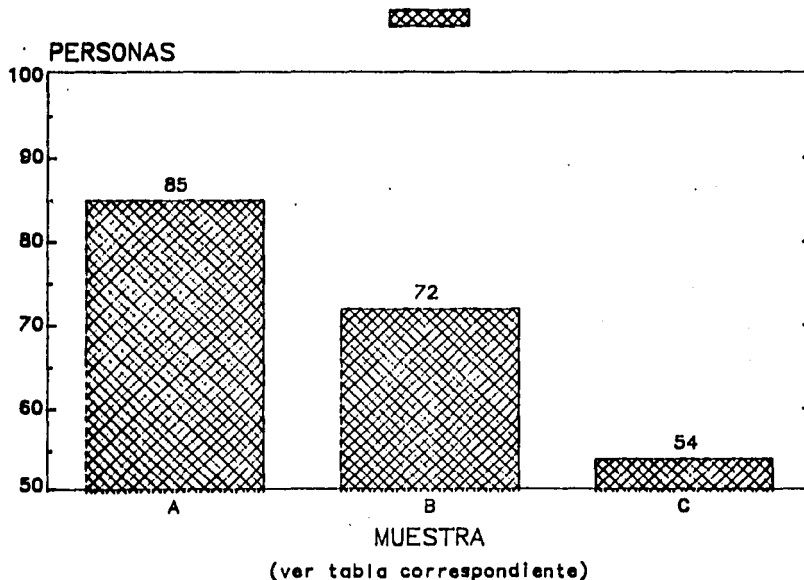
SENSACION PERCIBIDA	L O C A L I D A D					TOTAL
	DOCTORES	JARDINES DEL PEDREGAL	DEL VALLE	NAPQLES	NARVARTE	
MUY AGRADABLE	19	15	14	12	10	70
AGRADABLE	1	4	5	6	8	24
INDIFERENTE		1	1	2	2	6
DESAGRADABLE						
MUY DESAGRADABLE						
T O T A L	20	20	20	20	20	100

T A B L A No. 18

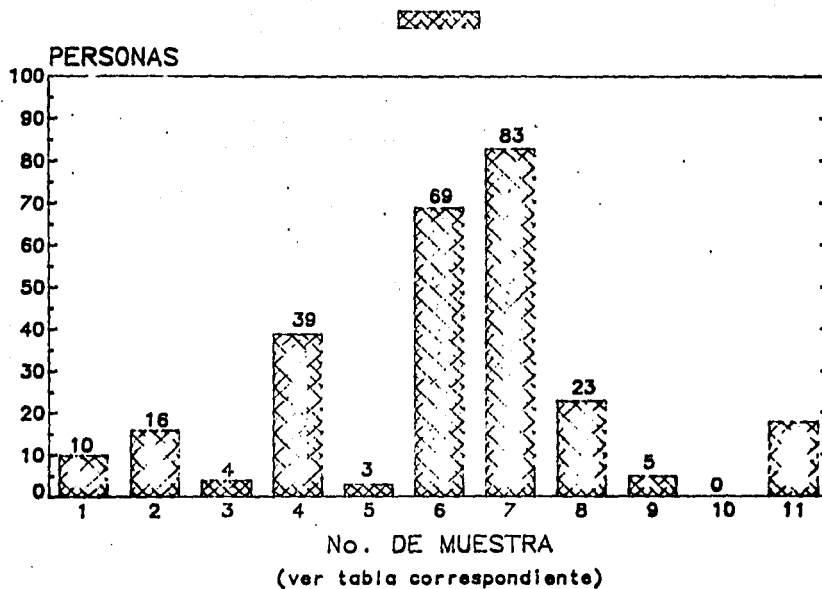
MUESTRA III

SENSACION PERCIBIDA	L O C A L I D A D					TOTAL
	DOCTORES	JARDINES DEL PEDREGAL	DEL VALLE	NAPOLIS	NARVARTE	
MUY AGRADABLE	12	16	13	10	16	67
AGRADABLE	5	4	5	10	3	27
INDIFERENTE	3		2		1	6
DESAGRADABLE						
MUY DESAGRADABLE						
T O T A L	20	20	20	20	20	100

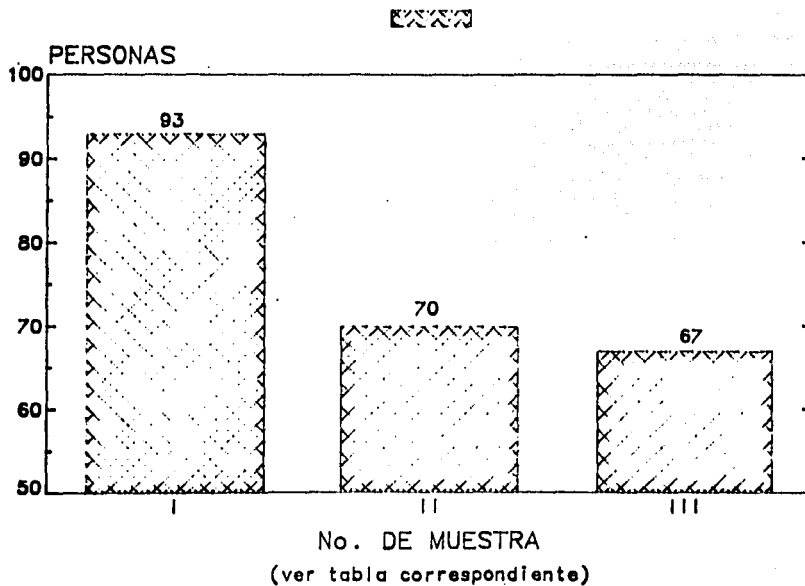
RESULTADOS DE LAS PRUEBAS REALIZADAS A LOS AROMATIZANTES.
GRAFICA NUMERO 12



RESULTADOS DE LAS PRUEBAS REALIZADAS A LOS COLORANTES.
GRAFICA NUMERO 13



RESULTADOS OBTENIDOS CON LAS MEZCLAS SABORIZANTE Y COLORANTE
GRAFICA NUMERO 14



CAPITULO V

CONCLUSIONES

En base a los resultados obtenidos en este estudio, se concluye que:

- 1.- El colorante que presentó la mayor aceptación entre las personas de las colonias estudiadas y que fué identificado como el más parecido al color de la naranja entre colorantes evaluados fué:

Amarillo F, D y C No. 6

- 2.- La concentración de este colorante requerida para dar la coloración con aspecto de naranja es:

40 mcg. por ml.

Por lo tanto, si la tableta debe disolverse en 120 ml. de agua, se requieren:

4,800 mg. de colorante amarillo

F, D y C No. 6 por tableta de

ácido ascórbico efervescente.

- 3.- El aromatizante que presentó la mayor aceptación entre las personas de las colonias estudiadas y que fué identificado como el más parecido al sabor de la naranja natural fué:

Sabor naranja F-80171

- 4.- La concentración de éste aromatizante requerida para dar el sabor a naranja es:

83.333 mcg. por ml.

Por lo tanto, si la tableta debe disolverse en 120 ml. de agua, se requieren:

10 mg. de Sabor naranja F-80171
por tableta de ácido ascórbico
efervescente

Nota.- Hay que hacer notar que el ácido ascórbico potencializa la sensación del sabor a naranja por su carácter ácido.

- 5.- La mezcla de colorante y saborizante con mayor aceptación por la gente, fué la siguiente:

Amarillo F, D y C No. 6.....40.000 mcg.por ml.

Sabor Naranja F-8017183.333 mcg.por ml.

Esta mezcla fué calificada por la mayoría de las personas que la evaluaron como muy agradable.

- 6.- Tanto el desarrollo de la formulación como los estudios de toxicidad, estabilidad, farmacología, etc., se dejan abiertos como temas de tesis para aquellas personas interesadas en la investigación de nuevos medicamentos que fortalezcan la Industria Farmacéutica Mexicana.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Harper H. Rodwell, Victor-Meyes, P.
Manual de Química Fisiológica, 7a. edición, 1980
El Manual Moderno págs. 176-178
- 2) Chairman, Arthur Deol
Remington's Pharmaceutical Sciences, 14th edition, 1970
Mack Publishing Company págs. 1024-1025, 1036, 1649
- 3) Lechmann L.J.
The theory and Practice of Industrial Pharmacy
págs. 321-340
- 4) Nelson, Eino. J. Am. Pharm. Assoc., Vol. XLIV, No. 4
April 1955 págs. 223-224
- 5) Raff, Allan M. J. Am. Pharm. Assoc., Vol. XLIV, No. 5
May 1955 págs. 290-291
- 6) Silver, John A., Clarkson, Ronald
Manufacture de Comprimidos, 1945
F.J. Stokes Machine C.O. págs. 1-127
- 7) Helman, José
Farmacotecnia Teórica y Práctica, 1a. edición, 1981
Compañía Editorial Continental Tomo V págs. 1468-1476
Tomo VI págs. 1687-1691, 1731-1733
- 8) USP. Pharmacopeia XXI, 21 revision, 1985
Editorial United States Pharmacopeial Convention, Inc.
pág. 1341
- 9) Codex 1937
- 10) The Merck Index ninth edition, Published by Merck & Co.,
INC. Rahway, N.J. U.S.A. 1976 págs. 845, 859
- 11) Herbert et al., J. Chem. Soc. 1933, 1270
- 12) Reichstein et al., Helv. Chem. Acta 16, 561, 1019 (1933);
17, 311, 510 (1934)
- 13) Bakke, Theander, Chem. Commun. 1971, 175
- 14) Rosenberg, Chemistry and Physiology of the Vitamins
(Interscience, New York, 1945)

- 15) Kerlowsky et al., J. Am. Med. Assoc. 231, 1038 (1975)
- 16) Douglas A. Skoog and Donald M West Análisis Instrumental
Primera edición 1975 Ed. Interamericana págs. 145-152.