

21. 24



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**Escuela Nacional de Estudios Profesionales
"ZARAGOZA"**

"REFORMULACION DE UN PRODUCTO FARMACEUTICO DE USO BUCOFARINGEO A BASE DE YODO-POVIDONA"

TESIS PROFESIONAL

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A :
ANGELICA PATRICIA LOPEZ MUÑOZ**



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

México, D.F.

1988



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.

<u>C O N T E N I D O</u>		PAG.
<u>INTRODUCCION.</u>		1
<u>CAPITULO I</u>	<u>FUNDAMENTO TEORICO.</u>	4
	A. Generalidades de la Yodo-Povidona.	5
	B. Soluciones orales y excipientes que las componen.	12
	C. Bases teóricas relacionadas con el desarrollo experimental empleado en la reformulación.	16
<u>CAPITULO II</u>	<u>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.</u>	26
<u>CAPITULO III</u>	<u>OBJETIVO.</u>	28
<u>CAPITULO IV</u>	<u>HIPOTESIS.</u>	30
<u>CAPITULO V</u>	<u>MATERIALES Y METODOS.</u>	31
<u>CAPITULO VI</u>	<u>DESARROLLO EXPERIMENTAL.</u>	36
	A. Condiciones experimentales.	36
	B. Desarrollo del trabajo.	38
<u>CAPITULO VII</u>	<u>RESULTADOS.</u>	45
<u>CAPITULO VIII</u>	<u>DISCUSION.</u>	87
<u>CAPITULO IX</u>	<u>CONCLUSIONES.</u>	92
<u>CAPITULO X</u>	<u>BIBLIOGRAFIA.</u>	95

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

Las soluciones orales son soluciones acuosas de uno o más fármacos, con y sin saborizantes, edulcorantes ó agentes colorantes, (12). Son formuladas para una administración oral directa o bien pueden ser dispensadas en una forma más concentrada que deberá ser diluída antes de la administración.

La solución antiséptica de uso bucofaríngeo a base de Yodo-Povidona, está compuesta por una serie de excipientes que en su totalidad crean un producto que resulta agradable a quien lo consume durante y después de su empleo debido a que persiste una sensación de frescura.

Este producto presenta una serie de problemas tales como disminución de principio activo que se atribuye principalmente a tres de los excipientes de la fórmula: esencias oleosas 1, 2 y 3; y condiciones inseguras de fabricación debido a la presencia de alcohol etílico al 96 por ciento en la formulación.

Por lo anterior el objetivo principal de la presente investigación es disminuir o eliminar aquellas esencias de naturaleza oleosa que más afectan al producto, o bien susti

tuirlas por esencias artificiales hidrosolubles; sin sacrificar en ambos casos la aceptación del sabor del producto que es fundamental dada su aplicación.

La suposición hecha para establecer este objetivo es que debido a la naturaleza química de la Yodo-Povidona (quien es un complejo que mantiene en equilibrio al yodo molecular, especie clave cuya disminución es el indicativo de degradación) y de los enmascaradores de sabor es factible la disminución de activo que se dará en menor o mayor escala dependiendo de la cantidad y tipo de éstos, de tal forma que al reducir o eliminar su concentración en la fórmula o bien sustituyéndolos por esencias hidrosolubles de otra naturaleza química se obtenga un producto química y físicamente más estable.

Las esencias hidrosolubles se manejaron como esencias 4, 5 y 6. Estas fueron diseñadas para soportar las características de la formulación del producto, así como del procedimiento de fabricación.

El desarrollo experimental se diseñó en cinco etapas a lo largo de las cuales se manejó la temperatura como condición acelerada de degradación, (18). Las temperaturas evaluadas fueron 50 grados centígrados, temperatura de refrigeración (9 grados centígrados), y ciclaje entre tempe

ratura ambiente y 50 grados centígrados. Los métodos de evaluación incluyeron estabilidad química, estabilidad física y propiedades organolépticas dando prioridad a esta última ya que debido a la aplicación del producto no tiene ningún sentido una formulación muy estable químicamente si su sabor es desagradable. Sin embargo, en todo momento se buscó obtener un resultado global positivo que superara al producto actual en las propiedades antes mencionadas.

C A P I T U L O I. FUNDAMENTO TEORICO

En el diseño de un medicamento es necesario un estudio de preformulación a partir del cual se puede conocer si es factible o no tener un principio activo contenido en un sistema llamado Forma Farmacéutica, (19). Posteriormente es aconsejable seguir progresivamente las siguientes etapas:

- Elección de los excipientes.
- Elección de la mejor fórmula, seleccionada entre las de una serie preparadas con los excipientes elegidos, así como del mejor envase.
- Elección del mejor procedimiento de fabricación de la fórmula escogida.

Una vez cumplido esto, es preciso determinar si efectivamente las condiciones dadas son suficientes, es decir, si la velocidad de degradación de principio activo es aceptable con un período de vigencia de uso del producto: Estabilidad física y química, (17).

Sin embargo, las condiciones bajo las cuales se diseñó una formulación no siempre son reproducibles y adecuadas a las necesidades o alcances de una empresa productora de medicamentos, de ahí que se tenga como alternativa a la Tec-

nología Farmacéutica como auxiliar para poder ajustar la formulación original ya sea en cuanto a métodos y equipo de fabricación, o bien en cuanto a cantidad o tipo de excipientes. Esto recibe el nombre de etapa de reformulación, que en otras palabras no es sino un cambio para optimizar un producto farmacéutico ya existente.

Como se mencionó anteriormente, el que se obtenga un medicamento adecuado para el fabricante y el paciente depende en gran parte del soporte teórico o información bibliográfica disponible antes de lanzarse a la ejecución experimental; por lo que en el presente capítulo se hablará en general de la Yodo-Povidona, las soluciones orales así como excipientes que las componen, y aspectos teóricos relacionados con el desarrollo experimental que se siguió en la formulación.

A. Generalidades de la Yodo-Povidona.

La Yodo-Povidona es un complejo polimérico de vinilpirrolidona de forma helicoidal que tiene en su estructura las especies yodo elemental I_2 , y triyoduro, I_3^- . La estructura sugerida por Rayos X (cristalografía) para el estado soluto es la siguiente:

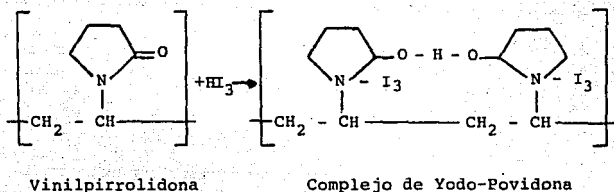


fig. 1 Estructura de la Yodo-Povidona,
sugerida mediante Rayos X.

La proporción es tal que para cada dos grupos amida acomplejados con HI_3 , hay diecisiete unidades de vinilpirrolidona sin acomplejar, (1), (5).

El polímero funciona como agente solubilizante y acarreador de la molécula de yodo, por lo que recibe el nombre de yodóforo, (1). Las soluciones de yodóforo comparadas con preparaciones de yodo presentan una serie de ventajas, (8):

- Aumentan la actividad microbicida.
- Reducen la presión de vapor de yodo, y como consecuencia de esto disminuyen el olor, la volatilización y eliminan por completo las manchas que deja el yodo como tal en la piel.
- Aumentan la solubilidad, veintiocho veces más grande

que la de yodo.

- Desde el punto de vista toxicológico, son virtuosamente no irritantes y relativamente no tóxicas.

Los procesos por los que se libera el yodo del complejo cuando el soluto está en solución acuosa no se han definido aún, pero sí se sabe que las especies I_2 y I_3^- se encuentran tanto dentro del complejo como fuera de él; de ahí que se sabe que existe una pequeña cantidad de yodo como yodo libre, quien es el responsable de la actividad antiséptica y desinfectante de la Yodo-Povidona. Cuando este yodo libre es consumido, el complejo funciona como proveedor de más I_2 , quien recibe el nombre de yodo disponible, (1), ya que se encuentra disponible en el complejo hasta que se le necesita.

En solución acuosa, parte del I_3^- se libera del complejo y se disocia en yoduro, I^- y yodo, I_2 . El yodo se hidroliza y genera ácido yodhídrico, HI, y ácido hipoyodoso, HIO, (5). No existe duda alguna de que también ocurren muchos otros equilibrios y que todos por igual se llevan a cabo y se restablecen en fracciones de segundo.

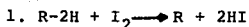
La Yodo-Povidona ha tenido gran aplicación como agente microbicida durante los últimos veintiocho años. Mantiene la acción rápida y de amplio espectro del yodo elemental contra bacterias, virus, hongos, esporas, protozoa

rios y levaduras, (7). Se ha demostrado su eficiencia en el control de algunos insectos, helmintos y nemátodos (1).

Importantes investigaciones apoyan la hipótesis de que el yodo libre, I_2 , es el agente microbicida de las soluciones yodóforas, mientras que las especies I^- , I_3^- , HI y HIO carecen de actividad, (8). Dichas investigaciones "in vitro" proponen el siguiente mecanismo de acción: el complejo de Yodo-Povidona tiene características de polielectrolito catiónico que es atraído por la pared celular microbiana con propiedades relativamente negativas, y de esta manera actúa como agente floculante, (1). Una vez adsorbida la Povidona, (PVP), a las proteínas, se libera el yodo y participa en reacciones de oxidación y yodación de los aminoácidos, con lo que provoca la inactivación de las proteínas microbianas, (7).

Como se sabe, uno de los tipos de modo de acción de los agentes antimicrobianos es a nivel de la pared celular, ya que ésta proporciona a la célula una cubierta protectora además de participar en determinados procesos fisiológicos. El daño a alguna de estas estructuras inicia alteraciones que llevan a la célula a la muerte. Los agentes oxidantes fuertes, como el yodo elemental, llegan a dañar tanto a los constituyentes celulares que ya no pueden efectuar sus funciones metabólicas normales. El yodo puede oxidar y yodar una variedad de constituyentes celulares tales como carbohidratos,

vitaminas, bicarbonato, aminoácidos y lípidos, (10), figuras 2 y 3. Es conocido por ejemplo, que la yodación del grupo fenólico en el aminoácido tirosina debe causar in variablemente una baja en las actividades biológicas de las proteínas; así como también la actividad de muchas en zimas depende de uno de sus componentes, un grupo sulfhi drilo, -SH, y un agente oxidante puede alterar esta dispo sición química e inactivar las enzimas.



(R = ascorbato, -SH, glucosa, metionina, triptofano)

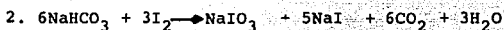


fig. 2. Reacciones oxido-reducción efectuadas en diversos componentes celulares.

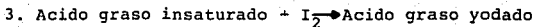
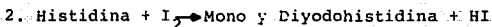
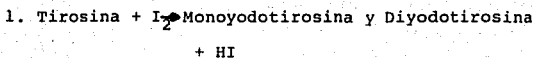


fig. 3. Reacciones de yodación efectuadas en diversos componentes celulares.

El hecho de que se afirme que la forma activa del yodo es como I_2 queda aún más esclarecido con la teoría de que las moléculas neutras o sin disociar tienen una gran capacidad para penetrar la pared celular microbiana.

La Yodo-Povidona tiene una vida media de cinco años cuando es almacenada en recipientes bien cerrados (es higroscópica). En una solución acuosa al 10% contiene el 1% de yodo titulable. No debe perder más del 12% de yodo cuando se almacena por catorce días a 52 grados centígrados. Es estable por seis meses a 37 grados. El yodo contenido en el complejo de Yodo-Povidona no se sublima cuando se eleva la temperatura,(4).

Es incompatible con agentes reductores y su actividad microbicida es disminuida bajo condiciones alcalinas, El pH de una solución acuosa al 10% es de 1.5 a 2.5; sin embargo, si se consideran las condiciones requeridas para la existencia de yodo libre, el nivel de actividad ideal para la Yodo-Povidona debe ser a un pH aproximadamente de 5.0, (2), (11).

Debido a sus propiedades farmacológicas, la Yodo-Povidona puede ser usada en la preparación de productos microbicidas los cuales dependiendo de su finalidad pueden ser en forma de soluciones, jabones líquidos y en barra, aerosoles,

geles, óvulos y ungüentos, (4). Bajo cualquier presentación, es utilizada de igual modo que el yodo y se emplea en el tratamiento de heridas contaminadas, preparación preoperativa de la piel y vagina, infecciones de la boca, herpes, candidiasis oral y vaginal, tricomoniasis vaginal, acné vulgaris y otras infecciones piogénicas o seborréicas del cuero cabelludo y piel, (7).

Las preparaciones normalmente contienen del 0.1 al 20% de Yodo-Povidona, correspondientes al 0.01 a 2.0% de yodo efectivo. La concentración óptima para obtener la máxima actividad microbicida de la Yodo-Povidona, es de mcg/ml de yodo, dato que fué encontrado al realizar investigaciones "in vivo" con soluciones diluídas de Yodo-Povidona, y que puede explicarse debido a la estructura helicoidal del complejo polimérico que cuando se encuentra en menor concentración tiende a desdoblarse facilitando la salida del yodo, (9).

Puede ocurrir irritación local después de una administración tópica de Yodo-Povidona en personas con sensibilidad conocida al yodo. Los efectos sistémicos incluyen acidosis metabólica, hipertermia, deterioro renal, después de una aplicación de Yodo-Povidona en quemaduras severas o en grandes áreas de piel erosionada. Su absorción excesiva puede interferir con la prueba de función de la

glándula tiroides. Está contraindicada en personas sensibles al yodo, (7).

B. Soluciones orales y excipientes que las componen.

En la clasificación de las soluciones orales, (3), (2), (13), se encuentran los llamados gargarismos que son soluciones acuosas que se emplean para tratar la faringe y la nasofaringe. El producto a formular pertenece precisamente a este tipo.

Las soluciones orales pueden contener en su fórmula los siguientes componentes:

1. Vehículo. Es el ingrediente que se encuentra en mayor proporción en una solución. Generalmente se emplea el agua.

2. Cosolvente. La solubilidad del principio activo o algún otro excipiente puede ser incrementada con la adición de un disolvente miscible en agua, en el cual el compuesto sea soluble. Dentro de este grupo se encuentran el alcohol, la glicerina, el propilenglicol y el sorbitol; quienes por sus características fisicoquímicas poseen la capacidad de disolver resinas, esencias, alcaloides, glucósidos y bases orgánicas, entre otros. Como norma general

cuando se hace uso de un cosolvente el componente insoluble en agua debe disolverse primero en el cosolvente seleccionado y esta solución se agrega al resto de la formulación, (13).

3. Modificadores de pH. La regulación del pH es de suma importancia en especial cuando los componentes activos son sales solubles de ácidos o bases. Generalmente se utilizan agentes acidificantes, agentes alcalinizantes y soluciones amortiguadoras de pH.

4. Conservadores antimicrobianos. El medio acuoso de las soluciones favorece en general el desarrollo microbiano que al avanzar suficientemente llega a inutilizar el producto o a tornarlo peligroso para el paciente. Los conservadores más usuales son el ácido benzoico y su sal sódica, así como los parabenos.

5. Correctores del sabor, olor y color. La corrección de los caracteres organolépticos tiene gran importancia en las soluciones orales ya que de esto va a depender que resulten agradables o sean rechazadas por el paciente. Los conceptos de sabor y olor están muy relacionados y tienen que considerarse juntos cuando se habla del sabor de un medicamento, de ahí que al referirse a un enmascarador de sabor debe entenderse que se trata de una substancia capaz de corregir tanto el sabor como el olor de un compuesto dado.

Como ejemplo de éstos se encuentra la sacarina sódica, el sorbitol, la sacarosa, los aceites esenciales naturales y artificiales, y los colorantes.

En la solución de uso bucofaringeo a reformular se utilizan las esencias 1, 2 y 3, las cuales son de origen natural; insolubles en agua, muy solubles en alcohol, cloroformo, éter y ácido acético glacial, (11). Sus características de olor y sabor están formadas por un gran número de sustancias químicas en diferentes proporciones, algunas de las cuales son naturales y muy propias de la materia prima de donde se derivan, mientras que otras se generan durante el procesamiento y manipulación de la esencia. Entre los grupos más importantes de compuestos químicos productores del olor y sabor se encuentran los ácidos grasos, las cetonas, las lactonas, los aldehídos, los ácidos orgánicos, los alcoholes, los ésteres y los aminoácidos que poseen azufre en su estructura. Los sabores naturales se obtienen como concentrados a partir de diferentes plantas y especias. Los componentes químicos aromáticos de las plantas se dividen en tres grandes grupos: no volátiles, volátiles y la combinación de ambos. Los volátiles son los principales productos del olor, (21).

Los enmascaradores de sabor empleados en la solución de Yodo-Povidona, (esencias 1,2 y 3), pertenecen al grupo de los aceites esenciales los cuales se obtienen de especias

cuyos aromas están constituidos fundamentalmente por compuestos volátiles. Generalmente los aceites esenciales son insolubles en agua debido a su contenido de terpenos, hidrocarburos oxigenados cíclicos o lineales, con o sin dobles ligaduras, cuya estructura básica está formada por cadenas de isopreno, (21).

En la actualidad existe otra alternativa en la modificación de sabores y olores desagradables: la producción de sabores artificiales. El desarrollo de éstos está estrechamente ligado a la química, ya que para elaborarlos se requiere en primer término identificar todos los agentes que producen el sabor que se trata de imitar; posteriormente viene la síntesis y por último la experimentación con diferentes mezclas hasta obtener el sabor deseado. Es lógico pensar que los sabores artificiales deben someterse a una serie de pruebas biológicas para determinar su posible toxicidad antes de emplearlos en la fabricación de medicamentos, aunque en teoría un compuesto sintetizado químicamente y de estructura similar a uno natural, no debe tener ningún efecto tóxico en el hombre, (21).

Existen en el mercado una gran variedad de sabores artificiales muchos de los cuales tienen una estructura química de alcohol, ácido, cetona o aldehído; la combinación adecuada de estos agentes puede imitar correctamente los sabores naturales de muchas esencias. En este proyecto

se emplearon las esencias artificiales hidrosolubles 4, 5 y 6, que a diferencia de las esencias 1,2 y 3, de naturaleza oleosa, presentan mayores ventajas ya que fueron elaboradas para soportar las características de la formulación problema, así como las condiciones de proceso a que el producto está sujeto durante su fabricación. Además de su característica de ser solubles en agua, pueden resistir temperaturas más altas y son menos susceptibles a las reacciones de oxidación y de yodación, y tienen un índice de yodo cero; elementos muy importantes ya que en el producto está presente el yodo y éstas son sus principales vías de degradación.

C. Bases teóricas relacionadas con el desarrollo experimental empleado en la reformulación.

El criterio de la Industria Farmacéutica para un buen diseño debe ser que todo medicamento antes de ser presentado al público sea sometido a estudios que aseguren su estabilidad física y química de tal forma que se pueda afirmar que la dosis efectiva del principio activo se mantendrá inalterada, no se producirán productos de degradación, y la presentación y apariencia física del nuevo medicamento será conservada en un período de tiempo determinado, (17).

En el momento en que se propone alguna nueva fórmula

o algún cambio en una ya existente, deben iniciarse dichos estudios para ver si los componentes de esa fórmula son estables entre sí, para lo cual no bastarán datos encontrados en la literatura, sino deberán seguirse estudios prácticos necesarios que permitan conocer la estabilidad del producto, (18).

El término "incompatibilidad" puede ser aplicado cuando existen problemas durante la formulación, almacenamiento, dispensación o administración de un medicamento, (12). Las incompatibilidades pueden ser clasificadas como físicas, químicas y terapéuticas. La incompatibilidad terapéutica existe cuando la respuesta a uno o más fármacos en el paciente es de una naturaleza o intensidad diferente a la esperada por quien prescribe el medicamento. La incompatibilidad física es usualmente el resultado de insolubilidades, liquefacción o complejación física; siendo la insolubilidad la causa más frecuente. La incompatibilidad química puede ser el resultado de una reacción oxidoreducción, ácido-base, hidrólisis, o combinación de reacciones. La ocurrencia de estas reacciones se manifiesta algunas veces por un cambio de color, por producción de gas, o por una precipitación. Frecuentemente el efecto final de una incompatibilidad química conduce a una incompatibilidad terapéutica, (12), (13), (14).

En este caso la solución de Yodo-Povidona, quien posee

en su fórmula los siguientes componentes:

Yodo-Povidona

Disolvente

Cosolvente

Modificadores del pH

Edulcorante

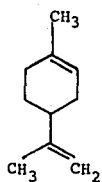
Correctores de sabor: esencias oleosas

1, 2 y 3

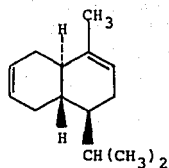
Agua desionizada

Presenta una disminución en la concentración de principio activo, que se atribuye principalmente a una posible interacción con los correctores de sabor empleados, esencias oleosas 1, 2 y 3.

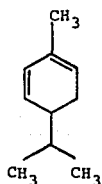
En base a estudios previos se encontró que durante la fabricación del producto la adición de los correctores de sabor ocasionaba una degradación prácticamente instantánea del contenido original de Yodo-Povidona, lo cual es explicable dada la naturaleza oleosa de las esencias. los principales componentes de tales esencias se muestran en las figuras 4, 5 y 6. Como puede observarse dichos componentes poseen en su estructura grupos funcionales capaces de llevar a cabo reacciones de óxido-reducción y/o de yodación, por lo que cualquier disminución de éstas se verá reflejada en la concentración final de Yodo-Povidona.



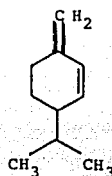
Limoneno



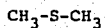
beta-Cadieno



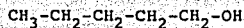
alfa-Felandreno



beta-Felandreno



Sulfuro de dimetilo



Alcohol amílico

fig. 4 Estructuras químicas de los principales componentes de la esencia 1.

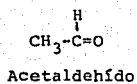
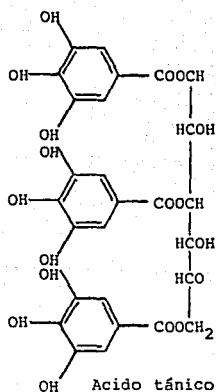
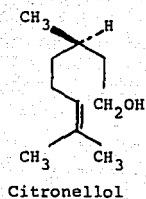
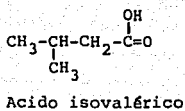
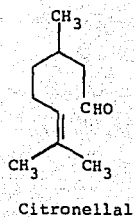
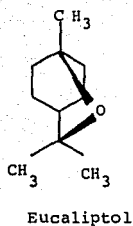
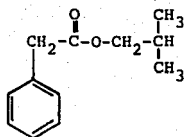
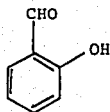


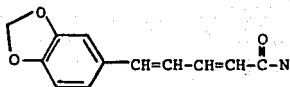
fig. 5 Estructuras químicas de los principales componentes de la esencia 2.



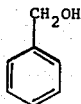
Fenilacetato de
isobutilo



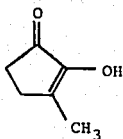
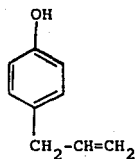
Aldehdo salicflico



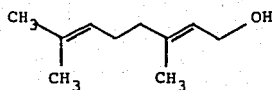
Piperina



Alcohol benzflico



2-Hidroxi-3-metil-2,3-
ciclopenten-1-ona



Geraniol (terpeno de geranio)

fig. 6 Estructuras químicas de los
principales componentes de la esencia 3.

El índice de yodo de las sustancias oleosas, en este caso de las esencias 1, 2 y 3, es una medida de la capacidad que tienen para captar yodo; por lo que una posible solución al problema de disminución en la concentración de yodo, es calcular la cantidad de éste que es consumida por las esencias, para posteriormente agregarla a la fórmula no como exceso, sino como una cantidad necesaria para ajustar la concentración final de Yodo-Povidona en el producto. En la actualidad el producto se formula con un exceso del 20 por ciento.

Aunque esto solucionaría el principal problema, existen otras variables que desde los puntos de vista económico y de seguridad es necesario optimizar; es decir, la simple adición de una cantidad extra de yodo a la fórmula existente eleva el costo de producción; y el empleo del alcohol en este caso inflamable representa un riesgo durante la fabricación.

Por lo anterior, se decidió formular el producto optimizando la cantidad de esencias 1, 2 y 3, o bien sustituyéndolas por esencias hidrosolubles citadas como 4, 5 y 6.

Debido a que no existen reportes de estudios acerca de posibles interacciones entre la Yodo-Povidona y los demás excipientes presentes en la formulación, que nos permitan

asegurar que la degradación de yodo se debe sólo a las esencias oleosas 1, 2 y 3, la primera etapa del desarrollo experimental consistió en evaluar cual es el comportamiento de la Yodo-Povidona frente a cada uno de los excipientes; para esto se mantuvieron constantes los parámetros de pH, temperatura, tiempo y contenedor primario.

En la figura 7 se muestran las etapas comprendidas en el desarrollo experimental; una de las alternativas en la reformulación es la disminución de alcohol y esencias oleosas 1, 2 y 3, a fin de disminuir la degradación de principio activo y las condiciones inseguras de manufactura, en esta etapa se probará el efecto de la variación del contenido de alcohol y esencias en el producto con la reducción de ambos a un 50, 25 y 5 por ciento.

En base a los resultados encontrados en las dos etapas anteriores, se diseñará la tercera etapa, para evaluar el comportamiento del producto al contener sólo dos de las esencias manteniendo constante una de ellas: la esencia 1. Las concentraciones probadas serán del 50, 25 y 5% del contenido original.

Paralelamente se manejará la posibilidad de sustituir a las tres esencias oleosas por saborizantes hidrosolubles de origen artificial, diseñados exclusivamente para el

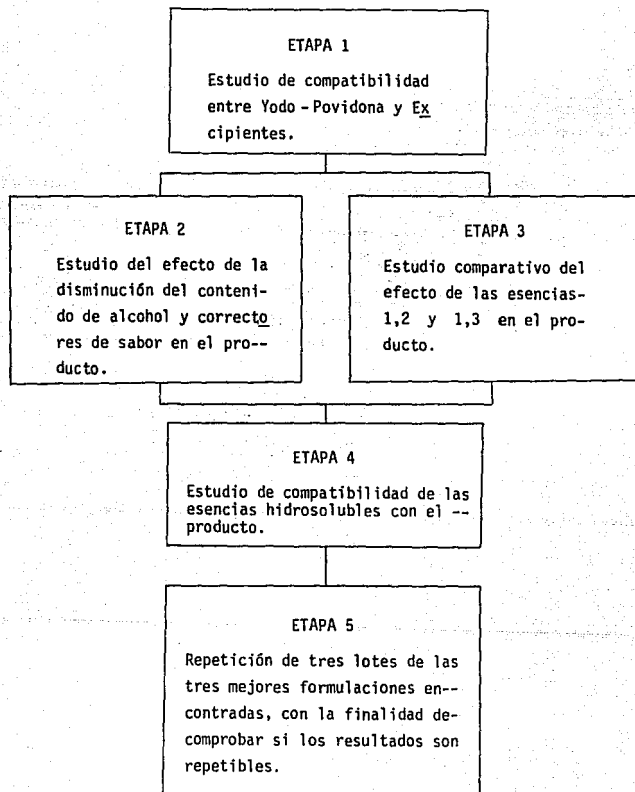
producto buscando igualar el sabor impartido por las esencias que se emplean actualmente. Para esto se evaluarán tres esencias hidrosolubles de distintos proveedores: esencias 4, 5 y 6; a tres distintas concentraciones. Por último se elegirán las mejores formulaciones.

Puesto que el sabor del producto es un factor importante, durante la reformación se efectuarán pruebas organolépticas para determinar la aceptación o rechazo por el consumidor.

Existen básicamente dos tipos de evaluaciones organolépticas: de preferencia y de discriminación, (21). Las primeras se hacen directamente con el público mientras que las segundas las efectúan grupos de catadores experimentados.

El tipo de prueba a realizar será de preferencia, empleando escalas para medir el grado de aceptación del producto, las cuales serán desde "el producto me parece bueno" hasta "me parece malo", pasando por "me parece ni bueno ni malo" y "me parece muy bueno". Se eligió esta escala por ser más sencilla y necesitar gente sin experiencia. Las pruebas de degustación serán realizadas en una clínica odontológica; se elaborará un cuestionario para ser contestado por cada una de las personas sometidas a la prueba.

fig.7 Etapas comprendidas en el desarrollo experimental para la reformulación del producto farmacéutico a base de Yodo - Povidona.



C A P I T U L O II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El producto de uso bucofaríngeo, cuyo principio activo es la Yodo-Povidona, contiene en su fórmula tres componentes que proporcionan una sensación agradable al paladar y al olfato durante su uso: esencias de naturaleza oleosa que se citan como esencia 1, esencia 2 y esencia 3, que se utilizan como saborizantes. Para mantener en solución a estos tres compuestos es necesario adicionar a la fórmula un veinte por ciento p/v de alcohol etílico al 96%. Esta cantidad de alcohol origina un riesgo latente de explosión durante la fabricación del producto al no contar con las instalaciones de seguridad apropiadas. La Asociación Mexicana de Higiene y Seguridad establece que para el uso de cualquier cantidad de alcohol el área de producción debe contar con las características siguientes:

- Area a prueba de explosión con paredes resistentes e instalación eléctrica apropiada para no desprender chispas.
- Equipo aterrizado.
- Recipientes para alcohol aterrizados.
- Equipo eléctrico a prueba de explosión.

Por otro lado, se ha observado que la presencia de los correctores de sabor, esencias 1, 2 y 3, ocasionan una de-

gradación prácticamente instantánea de una cantidad considerable del contenido original de Yodo-Povidona, (6).

C A P I T U L O III. OBJETIVO

Modificar la fórmula de la solución de uso bucofaríngeo a base de Yodo-Povidona, básicamente en cuanto a su contenido de esencias, con lo que se buscará eliminar la adición de un exceso de ingrediente activo para ajustar la concentración final del producto; y además evitar parcial o totalmente la presencia del alcohol que se usa actualmente sólo para mantener en solución a las esencias correctoras de sabor.

Actividades propuestas para lograr el objetivo.

1. Determinar experimentalmente por medio de condiciones aceleradas de degradación que en efecto son los enmascaradores de sabor empleados quienes originan la degradación de Yodo-Povidona; con la evaluación de pH y yodo disponible como indicativos de estabilidad del producto.
2. Disminuir la concentración de enmascaradores de sabor o bien eliminar aquellos que más afectan al principio activo, empleando sólo la cantidad de alcohol necesaria para mantenerlos en solución.

3. Sustituir las esencias oleosas 1, 2 y 3 por esencias hidrosolubles, siempre y cuando no se incremente la degradación de activo, y el sabor del producto no sufra algún cambio significativo.

4. Cuidar que con la eliminación o disminución de las esencias de naturaleza oleosa y por lo tanto del alcohol, así como con la sustitución por esencias hidrosolubles, no se origine un deterioro en la aceptación del sabor del producto, ya que su uso es bucofaríngeo.

C A P I T U L O IV. HIPOTESIS

Debido al tipo de reacciones que puede llevar a cabo la Yodo-Povidona en solución, y a la naturaleza oleosa de los correctores de sabor empleados en la formulación, es factible que exista alguna interacción que ocasione degradación de yodo reflejándose en el contenido final de principio activo. De ahí que al disminuir la concentración de los en mascaradores de sabor en la fórmula, o bien al sus tituirlos por esencias hidrosolubles, se espera una degradación menor de Yodo-Povidona.

C A P I T U L O V. MATERIALES Y METODOS**A. Materiales.****1. Materiales de Vidrio.**

Matraces Erlenmeyer de 250 ml, marca Pyrex.
Pipetas volumétricas de 25 ml marca Pyrex.
Pipetas graduadas de 5 y 10 ml, marca Pyrex.
Vasos de precipitados de 50, 100, 150, 250, y 600 ml; 2 y 4 litros, marca Pyrex.
Frascos de vidrio tipo III color ámbar de 125 ml, con tapa de polipropileno blanco con empaque de cartón recubierto de vinilete.
Probetas de 100ml; 1 y 2 litros, marca Pyrex.
Bureta de 25 ml, semiautomática, marca Pyrex.
Termómetro.

2. Equipo.

Potenciómetro marca ORION modelo 601 A.
Estufa marca Kinet.
Balanza analítica (máx.200 g) marca Sartorius.
Balanza granataria (máx.311 g) marca CENT-O-GRAM.
Báscula (máx. 15 Kg).
Agitador Caframo marca "WARTON" ONT.

Propela de moño. de acero inoxidable (316).
Refrigerador.
Tanque de acero inoxidable (304) de 12 litros.

3. Reactivos.

Solución indicadora de almidón, marca J.T.Baker.
Solución 0.1 N de tiosulfato de sodio, marca MERCK.
Solución amortiguadora de pH 4.0 y 7.0, marca SIGMA.
Agua Desionizada.

B. METODOS.

1. Preparación de Reactivos.

a. Solución indicadora de almidón, y solución 0.1 N de tiosulfato de sodio, Ambas soluciones se prepararon de acuerdo a la USP XXI.

2. Fabricación de lotes piloto del producto.

Procedimiento

a. Pesar la Yodo-Povidona, el edulcorante, el co solvente, los modificadores del pH, las esencias 1, 2, y 3 y el disolvente.

- b. Mediante agitación, disolver la Yodo-Povidona en agua, tomando en cuenta el volúmen final de aforo.
 - c. Una vez disuelta la Yodo-Povidona, adicionar el resto de los excipientes previamente disueltos en agua; a excepción de las esencias 1, 2 y 3 que se incorporan disueltas en alcohol con agitación.
 - d. Suspender la agitación, permitir la salida de burbujas de aire, aforar al volúmen final con agua.
 - e. Agitar para homogenizar la solución.
3. Determinación de la estabilidad física del producto.
- a. Apariencia. Evaluar visualmente que la solución sea un líquido oscuro y transparente sin materia extraña en suspensión.
 - b. Color. Observar el color de la muestra el cual deberá ser café rojizo oscuro.

c. Olor y sabor. Colocar 5 ml (una cucharadita) de muestra en 100 ml de agua (medio vaso), oler y degustar; el sabor y olor de la muestra deberán ser característicos a yodo si no están presentes los correctores; en caso contrario deberán ser comparados contra el producto original.

4. Determinación de la estabilidad química del producto.

a. pH. Determinar directamente a 25 grados centígrados, utilizando un potenciómetro previamente calibrado a pH 4.00 y 7.00. El pH de la solución deberá encontrarse entre 4.00 y 6.00

b. Valoración: Yodo disponible. Con una pipeta volumétrica colocar 25 ml del producto en un matraz Erlenmeyer de 250 ml. Dejar que la pipeta escurra durante cinco minutos y titular con la solución 0.1 N de tiosulfato de sodio. Cuando disminuya el color de yodo, al aproximarse al punto final de la titulación, agregar unas gotas de solución indicadora de almidón y continuar la titulación hasta decoloración completa. Calcular el contenido de yodo disponible de acuerdo a la siguiente fórmula:

(ml de Tiosulfato de Sodio) (N) (0.12692) (100)
25 ml

g de Yodo disponible/100 ml de Producto.

g de Yodo disponible/100 ml (100) = % de etiqueta del Producto.
0.800 g/100 ml

En donde N es la normalidad del tiosulfato de sodio, 0.12692 es el factor de equivalencia entre el tiosulfato de sodio 0.1N y el yodo disponible, y el valor 0.800 g/100 ml corresponde a la cantidad de yodo disponible contenida en el producto formulado al 8% de Yodo-Povidona. El resultado deberá encontrarse entre 100 y 120% de etiqueta.

5. Control de Peso.

Esta determinación se realiza debido a que con la temperatura de 50 grados, así como con el ciclaje puede existir pérdida del producto por volatilización, provocando resultados erróneos en las determinaciones analíticas.

Pesar cada uno de los frascos al inicio y al final de la prueba a que fueren sometidos, anotando el peso del número de frasco correspondiente.

C A P I T U L O VI. DESARROLLO EXPERIMENTAL

A. Condiciones experimentales a que fué sometido el producto con y sin correctores de sabor, para lograr el objetivo planteado.

1. Muestra del producto a evaluar. Una vez fabricada la solución se envasó en frascos de vidrio - ámbar de 125 ml, con tapa de polipropileno pigmentado en blanco con óxido de titanio con empaque de cartón recubierto de polivinilo (vinilite); con 100 ml de solución cada uno. La etiqueta de cada frasco contenía el nombre del producto, número de lote, temperatura a ser sometido, fecha y número de muestra.
2. Temperatura. Las temperaturas evaluadas en cada una de las etapas del desarrollo experimental fueron temperatura ambiente, 50 grados, 9 grados y ciclado entre temperatura ambiente durante el día (8 horas) y 50 grados durante la noche (16 horas) y fin de semana.
3. Tiempo. Las muestras fueron sometidas a las temperaturas antes mencionadas durante un tiempo que fué de catorce a veintiocho días dependiendo

de los resultados encontrados.

4. Frecuencia de Análisis.

a. Se realizó un primer análisis antes de incorporar a la solución de Yodo-Povidona el resto de los excipientes.

b. Se realizó un segundo análisis inmediatamente después de terminar de fabricar el lote. Este análisis fué considerado como el inicial.

c. Además se efectuaron análisis a los siete, catorce, veintiuno y veintiocho días.

5. Número de muestras. Se fabricaron un total de 16 muestras por lote.

6. Tamaño de muestra. 100 ml por cada frasco.

7. Parámetros a evaluar.

- a. Apariencia.
- b. Color, olor y sabor.
- c. pH.
- d. Yodo disponible.

e. Control de peso.

8. Métodos de evaluación. La apariencia, color, olor y sabor de la solución se determinaron organolépticamente, el pH se determinó directamente en la solución, con un potenciómetro, y la cuantificación de yodo disponible se realizó por duplicado por el método de titulación con tiosulfato de sodio.

B. Desarrollo del trabajo.

1. Estudio de compatibilidad entre Yodo-Povidona y excipientes, empleando una solución de Yodo-Povidona patrón y dividiéndola en catorce porciones o sublotos a los cuales se les adicionaron cada uno de los excipientes.

En la tabla I se muestran los sublotos probados así como los excipientes evaluados en cada sublote. En todos los casos se mantuvo constante el pH de la solución por medio de la presencia de los modificadores de pH.

Los sublotos de 9 a 14 fueron probados para evaluar el efecto de los excipientes disolvente y

TABLA I. Sublotes evaluados en el estudio de compatibilidad entre la Yodo-Povidona y los excipientes de la formulación actual.

COMPONENTE	SUBLOTE													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Yodo - Povidona	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Disolvente	*		*						*		*		*	
Cosolvente	*				*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Modificadores de pH	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Edulcorante	*			*						*		*		*
Esencia 1	*					*			*	*				
Esencia 2	*						*				*	*		
Esencia 3	*												*	*
Agua desionizada, cbp, 100 ml	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*

edulcorante frente a los correctores de sabor, es decir, para observar si su presencia causaba alguna inestabilidad en compañía de las esencias. El sublote 1 se manejó como testigo, (fórmula original), y el sublote 2 como blanco (producto conteniendo solo Yodo-Povidona, modificadores de pH y agua desionizada).

2. Estudio del efecto de la disminución del contenido de alcohol y correctores de sabor en el producto.

Con la finalidad de conocer la relación entre la concentración del alcohol, esencias y la degradación de Yodo-Povidona, se fabricaron los siguientes lotes:

Lote No. P-I	Con alcohol y esencias al 50% de su contenido original.
Lote No. P-II	Con alcohol y esencias al 25% de su contenido original.
Lote No. P-III	Con alcohol y esencias al 5% de su contenido original.

En los tres lotes se mantuvo constante la cantidad de disolvente y edulcorante, así como el pH.

Al igual que en el estudio anterior, se manejó un testigo con todos los integrantes de la formulación actual y un blanco conteniendo sólo Yodo-Povidona, modificadores de pH y agua desionizada.

3. Estudio comparativo del efecto de las esencias 1,2 y 1,3 en el producto.

En base a los resultados obtenidos en los dos estudios anteriores se observó que es la esencia 1 quien tiene un menor poder de degradación, razón por la cual en esta etapa se evaluó cual es el comportamiento del producto al contener sólo dos esencias, manteniendo constante la esencia 1.

Se fabricaron los siguientes lotes piloto:

Lote No. P-IV Con alcohol y esencias 1 y 2 al 50% de su contenido original en el producto.

Lote No. P-V Con alcohol y esencias 1 y 2 al 25% de su contenido original en el producto.

Lote No. P-VI Con alcohol y esencias 1 y 2 al 5% de su contenido original en el producto.

Lote No. P-VII Con alcohol y esencias 1 y 3 al 50% de su contenido original en el producto.

Lote No. P-VIII Con alcohol y esencias 1 y 3 al 25% de su contenido original en el producto.

Lote No. P-IX Con alcohol y esencias 1 y 3 al 5% de su contenido original en el producto.

Se comparó contra un testigo y un blanco.

4. Estudio de compatibilidad de las esencias hidrosolubles en el producto.

Se evaluaron tres esencias hidrosolubles artificiales de proveedores distintos, esencias 4, 5 y 6 a tres diferentes concentraciones:

- Esencia 4, al 0.4, 0.3 y 0.2% en el producto.
- Esencia 5, al 4.0, 3.0 y 2.0% en el producto.
- Esencia 6, al 0.6, 0.45 y 0.3% en el producto.

Primeramente se fabricaron dos frascos de 100 ml cada uno conteniendo por separado a los sabores hidrosolubles diseñados para igualar el sabor del producto. De este estudio se encontró que la esen

cia hidrosoluble 4 afecta la estabilidad física de la solución, al formarse una especie de nata en la parte superior del producto, razón suficiente para eliminarla del estudio.

Se continuó trabajando con las esencias 5 y 6. Para esto se fabricaron los siguientes lotes.

Lote No. P-X	Con la esencia 5 al 4%
Lote No. P-XI	Con la esencia 5 al 3%
Lote No. P-XII	Con la esencia 5 al 2%
Lote No. P-XIII	Con la esencia 6 al 0.6%
Lote No. P-XIV	Con la esencia 6 al 0.45%
Lote No. P-XV	Con la esencia 6 al 0.3%

Se manejó un lote testigo con todos los integantes de la formulación original, y un blanco conteniendo sólo Yodo-Povidona, modificadores de pH y agua desionizada.

5. Repetición de tres lotes de las tres mejores formulaciones encontradas; con la finalidad de comprobar si los resultados son repetibles.

Se fabricaron tres lotes piloto de cada una de las siguientes formulaciones:

Formulación A Con alcohol y esencias oleosas
1, 2 y 3 al 5% de su contenido
original en el producto.

Formulación B Con el sabor hidrosoluble arti
ficial 5 al 3%.

Formulación C Con el sabor hidrosoluble arti
ficial 5 al 4%.

Se manejaron también un lote testigo y un blanco.

C A P I T U L O VII. RESULTADOS

Los resultados están dados por separado para cada una de las etapas que abarcó el estudio de reformulación.

Comprenden estabilidad física evaluada por la apariencia, color, olor y sabor del producto, así como estabilidad química dada por el pH y contenido de yodo disponible.

A. Estudio de compatibilidad entre Yodo-Povidona y Excipientes.

1. Estabilidad Física. Las propiedades de color, partículas extrañas en suspensión y en general descripción del producto, fueron satisfactorias en los catorce sublotes evaluados para probar el comportamiento de cada uno de los excipientes frente a la Yodo-Povidona.

2. Estabilidad química.

a. pH. Los resultados obtenidos para pH de cada sublote (registrado en la tabla I), se muestran en la tabla II; éstos están referidos al porciento de variación alcanzado entre la determinación inicial, tiempo cero, y la determinación final, a los catorce días.

En esta tabla se observa que los componentes de la formulación que tienen menor efecto en la formulación, estos, que causan menor disminución de pH son:

- Esencia 1, sub lote 6
- Edulcorante, sub lote 4
- Disolvente, sub lote 3
- Esencia 1 - Edulcorante, sub lote 10

Siendo el blanco, sub lote formulado sólo con principio activo y modificadores del pH, quien sufrió la menor variación.

El sub lote 1, que contenía todos los excipientes, fué quien tuvo la más grande variación de pH.

T A B L A I I

% De variación de pH a temperatura ambiente y 50°C; en un tiempo de 14 días.

SUBLOTE	% DE VARIACION DE pH	
	TEMP. AMB.	50°C
1	25.027	40.939
2	4.391	20.677
3	7.756	23.454
4	6,500	22,955
5	9,214	26,246
6	10,074	27.072
7	22,536	39.972
8	18,866	35,678
9	20,654	38.077
10	12.938	33.128
11	23.748	40.131
12	24.457	40.141
13	22.383	38.369
14	22.030	38.598

Con respecto al efecto de los correctores de sabor en el producto se encontró que la esencia 2 es quien provocó mayor degradación, siguiéndole la esencia 3 y por último la esencia 1, contenidas en los sublotos 7, 8 y 6 respectivamente.

b. Yodo disponible. El porcentaje de yodo disponible para cada determinación se calculó en base al porcentaje descrito en la etiqueta, (0.800 g por cada 100 ml de producto).

Los resultados obtenidos se encuentran en la tabla III; están dados en porcentaje de variación a partir de la determinación inicial, al tiempo cero, y la determinación final, a los catorce días.

Los componentes de la formulación que provocaron un efecto insignificante en la variación de yodo fueron: edulcorante, disolvente, y esencia 1, así como los modificadores del pH, sublotos 4, 3 y 6 respectivamente.

El sublote que resultó ser más estable fué el blanco, que contenía sólo principio activo, modificadores de pH y agua desionizada.

El cosolvente causó una cierta inestabilidad, la cual fué menor que cuando se combinó con las esencias 2 y 3.

Al hacer una comparación entre el efecto del disolvente y el edulcorante se tiene que el primero inestabiliza más al producto cuando se encuentra sólo en la fórmula; sin embargo, cuando se combina con alguna de las esencias es quien lo degrada en menor cantidad.

En orden descendente, la inestabilidad producida en el producto por cada uno de los sabores fué la siguiente:

1. Esencia 2, contenida en el subote 7
2. Esencia 3, contenida en el subote 8
3. Esencia 1, contenida en el subote 6

siendo la combinación de las tres la que ocasionó el mayor consumo de yodo, subote 1.

T A B L A III.

% De variación de Yodo disponible a temperatura ambiente y 50° C; en un tiempo de 14 días.

SUBLOTE	% DE VARIACION DE YODO DISPONIBLE	
	TEMP. AMB.	50° C.
1	19.212	32.274
2	1.784	10.155
3	5.671	13.954
4	3.706	11.202
5	12.717	17.443
6	9.590	15.023
7	18.133	27.997
8	16.220	23.176
9	15.211	18.046
10	15.664	19.165
11	18.067	28.198
12	18.914	30.833
13	16.479	24.012
14	16.998	25.131

B. Estudio del efecto de la disminución del contenido de alcohol y correctores de sabor en el producto.

1. Estabilidad física. La apariencia y color del producto no se vieron afectados en ningún momento.

En cuanto al olor y sabor no resultó ser satisfactorio ya que una de las características del producto original que más atrae al consumidor es que posee un sabor fuerte y re frescante que persiste aún después de haber sido empleado, cosa que no sucedió con ninguno de los lotes probados en es te estudio y que provocó en quién lo degusta la sensación de no tener el mismo efecto antiséptico o de higiene del producto original.

2. Estabilidad química. El porciento de variación de pH y yodo disponible para temperatura ambiente y 50° C se resume en la tabla IV. Se manejan escalas de porciento de variación que van del 1 al 5 en orden ascendente de degra dación, es decir, que al 1 le corresponde la menor variación encontrada experimentalmente así hasta llegar al 5 quien re presenta la máxima variación.

Los lotes probados fueron los siguientes:

Lote No. P-I Con alcohol y esencias al 50% de su contenido original en el produc to.

Lote No. P-II	Con alcohol y esencias al 25% de su contenido original en el producto.
Lote No. P-III	Con alcohol y esencias al 5% de su contenido original en el producto.
Lote Testigo	Con alcohol y esencias al 100%
Blanco	Sin alcohol ni esencias.

Los porcentos de variación de pH y yodo disponible se calcularon a partir de los resultados encontrados en la de terminación inicial, al tiempo cero, y los encontrados en la de terminación final, a los 28 días.

El por ciento de yodo disponible está dado en % de Eti queta.

Como puede observarse en la tabla IV, las formulacio nes que tubieron mayor variación de pH y yodo disponible fueron las que contenían alcohol y esencias al 100 y 50% mientras que el blanco y el lote con alcohol y esencias al 5% sufrieron una menor degradación.

Al trazar las gráficas correspondientes a los resulta dos obtenidos para pH y yodo disponible, figuras 8,9,10 y 11, contra tiempo, se observa claramente que los cinco lo tes probados siguen la misma tendencia de degradación, es to es, que en todos los casos primero hay un decremento en menor 6 mayor grado dependiendo de la cantidad de alcohol y esencias y después tienden a estabilizarse.

T A B L A IV.

% De variación de pH y yodo disponible a temperatura ambiente y 50°C; en un tiempo de 28 días. Mayor variación en 5 que en 1

LOTE	% VARIACION			
	pH		YODO DISPONIBLE	
	TEMP.AMB.	50°C	TEMP.AMB.	50°C
1	4	5	4	4
2	3	3	3	3
3	2	2	2	2
Testigo	5	4	5	5
Blanco	1	1	1	1

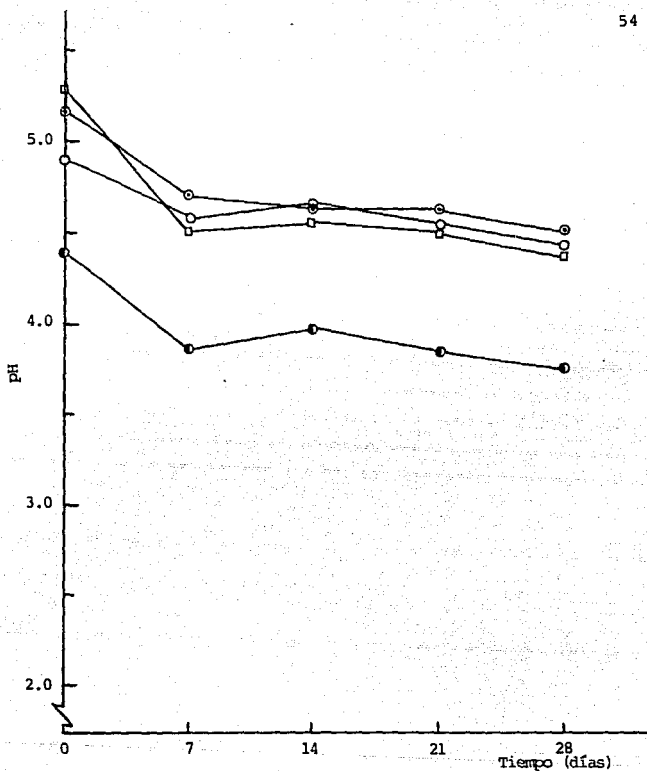


fig. 8 Representación gráfica del efecto de la disminución de alcohol y esencias oleosas 1,2, y 3 en el pH del producto; a temperatura ambiente durante 28 días.

○ Lote No. P-I, ⊙ Lote No. P-II, □ Lote No. P-III,
● Lote Testigo.

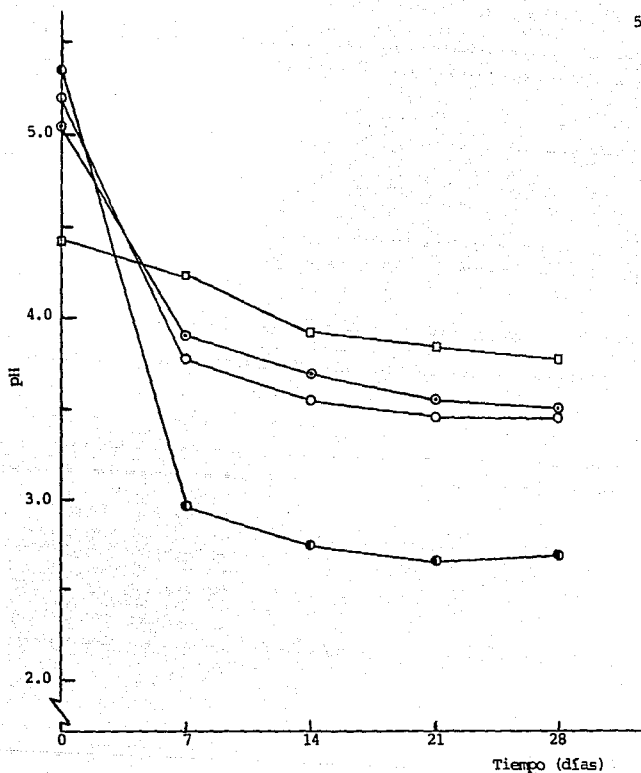


fig. 9 Representación gráfica del efecto de la disminución de alcohol y esencias oleosas 1,2 y 3 en el pH del producto; a 50 grados durante 28 días.

○ Lote No. P-I, ⊙ Lote No. P-II, □ Lote No. P-III,

● Lote Testigo.

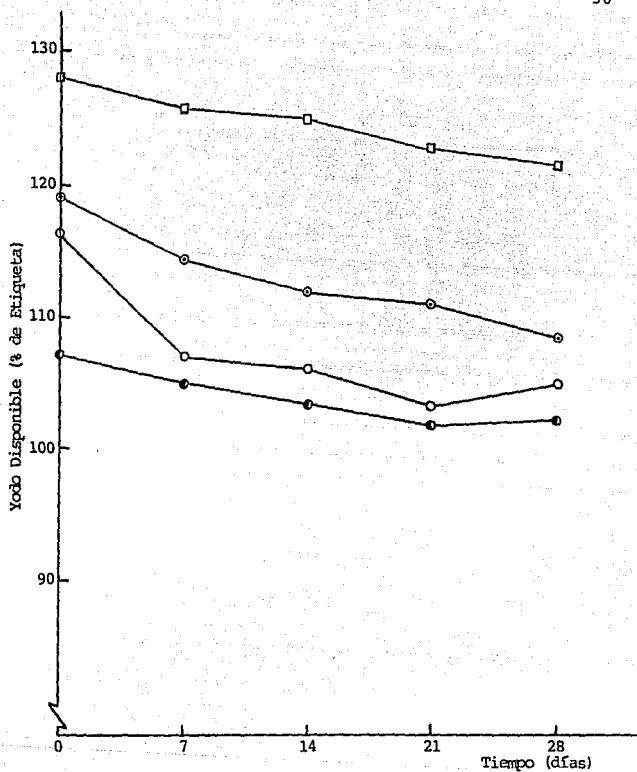


fig. 10 Representación gráfica del efecto de la disminución de alcohol y esencias oleosas 1,2 y 3 en la concentración de yodo disponible en el producto; a temperatura ambiente durante 28 días.

○ Lote No. P-I, ⊙ Lote No. P-II, □ Lote No. P-III,
● Lote Testigo.

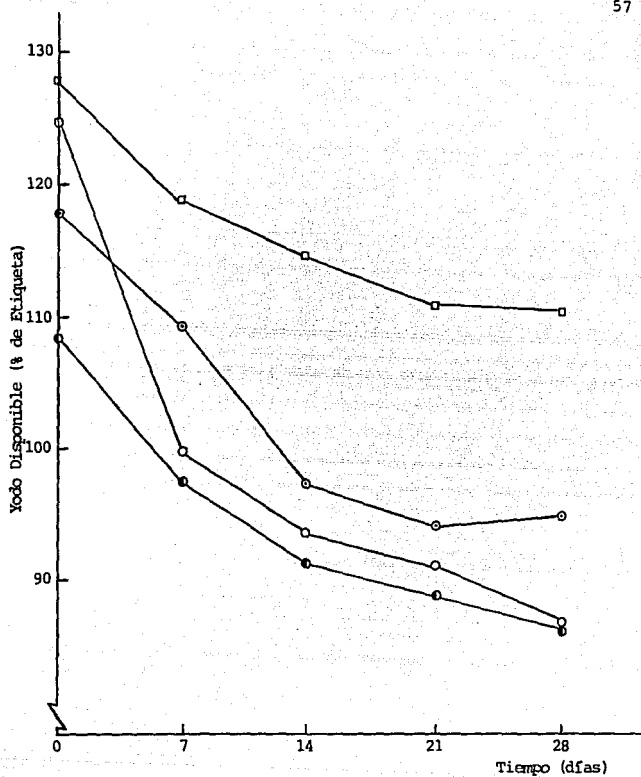


fig. 11 Representación gráfica del efecto de la disminución de alcohol y esencias oleosas 1,2 y 3 en la concentración de yodo disponible en el producto; a 50 grados durante 28 días.

○ Lote No. P-I, ⊙ Lote No. P-II, □ Lote No. P-III,
● Lote Testigo.

Con lo que respecta a la prueba de control de peso se encontró que la pérdida de peso promedio fué de 0.104 gramos que en por ciento corresponde a un 0.084%, considerada como despreciable ya que el límite establecido es de 5% de pérdida de peso.

C. Estudio comparativo del efecto de las esencias 1,2 y 1,3 en el producto.

1. Estabilidad física. Las propiedades de apariencia y color en ningún caso se vieron afectadas; no así con los parámetros de olor y sabor que al igual que en el estudio anterior se vieron afectados con la disminución del contenido de esencias, deteriorando la aceptación del producto.

2. Estabilidad química. Siguiendo con el esquema dado en el estudio anterior, en la tabla V se muestran los resultados obtenidos para pH y yodo disponible al variar la concentración y tipo de sabores, pero manteniendo constante la esencia 1 quien se encontró es la responsable de la sensación de frescura que imparte el producto y que al parecer es la principal característica que atrae al consumidor.

Los resultados están dados en por ciento de variación, a temperatura ambiente y 50°C, en un tiempo de 28 días. La escala dada corresponde a un orden ascendente de degradación siendo el 1 la menor variación de pH y yodo disponible y el

8 la mayor.

Los lotes probados fueron los siguientes:

Lote No. P-IV	Con alcohol y esencias 1 y 2 al 50% de su contenido original.
Lote No. P-V	Con alcohol y esencias 1 y 2 al 25% de su contenido original.
Lote No. P-VI	Con alcohol y esencias 1 y 3 al 50% de su contenido original.
Lote No. P-VII	Con alcohol y esencias 1 y 3 al 50% de su contenido original.
Lote No. P-VIII	Con alcohol y esencias 1 y 3 al 25% de su contenido original.
Lote No. P-IX	Con alcohol y esencias 1 y 3 al 5% de su contenido original.
Lote Testigo	Con alcohol y las tres esencias al 100%
Blanco	Sin alcohol ni esencias.

En la tabla V puede observarse que tanto para pH como para yodo disponible es la mezcla esencias 1 y 2 quien en general provocó menos inestabilidad del producto, dependiendo esto nuevamente de la concentración de esencias usadas.

Las figuras 12, 13, 14 y 15 de % de variación de pH y

yodo disponible muestran gráficamente el comportamiento de cada una de las formulaciones dependiendo de la concentración de las esencias.

Se realizó el control de peso de cada frasco, encontrándose que la pérdida de peso promedio fué de 0.107 gramos, que corresponde a un 0.086% de pérdida de peso, considerada como insignificante.

D. Estudio de compatibilidad de las esencias hidrosolubles con el producto.

1. Estabilidad física. Fueron tres los sabores hidrosolubles que se sometieron a un estudio de observación física previo a la elaboración del protocolo para evaluar tanto la estabilidad física, como la química a temperatura elevada durante 28 días.

Los sabores probados fueron: esencias 4, 5 y 6. En dicha observación física a temperatura ambiente, previa al estudio, se encontró que el sabor 4 afecta la apariencia del producto al formarse una especie de nata amarillenta en la parte superior de la solución; razón por la cual esta esencia fué descartada del estudio.

Las esencias 5 y 6 no afectaron la estabilidad física del producto.

T A B L A V.

% De variación de pH y yodo disponible a temperatura ambiente y 50°C; en un tiempo de 28 días. Mayor variación en 8 que en 1

LOTE	% VARIACION			
	pH		YODO DISPONIBLE	
	TEMP.AMB.	50°C	TEMP.AMB.	50°C
P-IV	4	7	4	4
P-V	3	5	3	3
P-VI	2	2	2	2
P-VII	5	6	7	7
P-VIII	6	4	6	6
P-IX	7	3	5	4
Testigo	8	8	8	8
Blanco	1	1	1	1

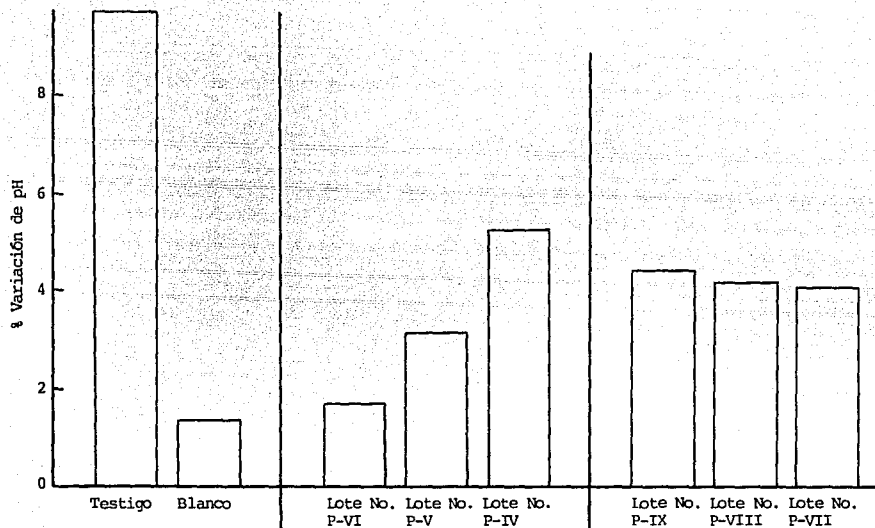


fig. 12 Representación gráfica del porcentaje de variación de pH por efecto de diferentes concentraciones de esencias oleosas 1,2 y 1,3; a temperatura ambiente durante 28 días.

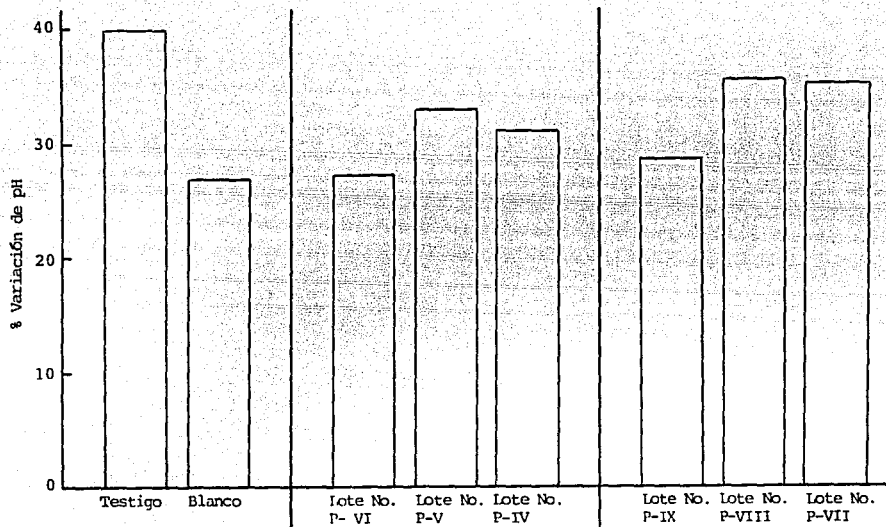


fig. 13 Representación gráfica del porcentaje de variación de pH por efecto de diferentes concentraciones de esencias oleosas 1,2 y 1,3; a 50 grados durante 28 días.

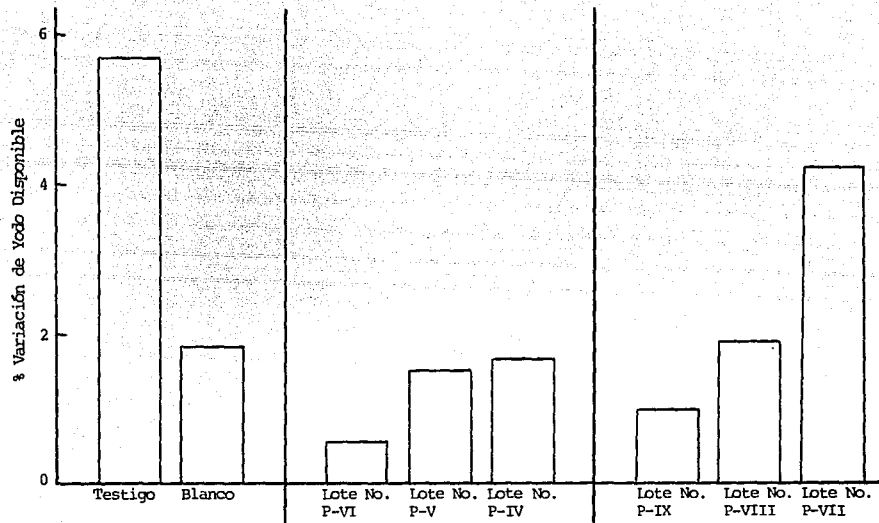


fig. 14 Representación gráfica del porcentaje de variación de yodo disponible por efecto de diferentes concentraciones de esencias oleosas 1,2 y 1,3; a temperatura ambiente durante 28 días.

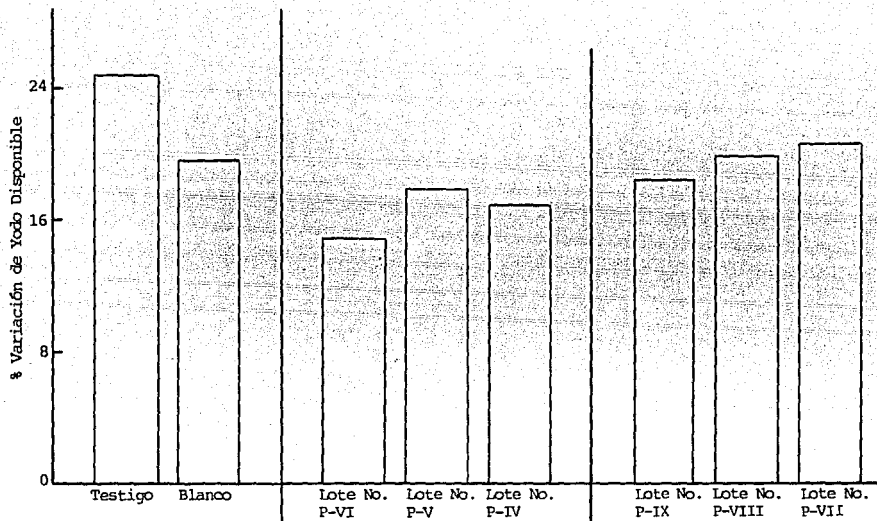


fig. 15 Representación gráfica del porcentaje de variación de yodo disponible por efecto de diferentes concentraciones de esencias oleosas 1,2 y 1,3; a 50 grados durante 28 días.

Los lotes probados fueron los siguientes:

Lote No. P-X	Con la esencia 5 al 4%
Lote No. P-XI	Con la esencia 5 al 3%
Lote No. P-XII	Con la esencia 5 al 2%
Lote No. P-XIII	Con la esencia 6 al 0.60%
Lote No. P-XIV	Con la esencia 6 al 0.45%
Lote No. P-XV	Con la esencia 6 al 0.30%
Lote Testigo	Con alcohol y las tres esencias que se usan actualmente.
Blanco	Sin alcohol ni esencias.

Debido al costo y trabajo que representa el llevar a cabo una prueba panel de sabor, con un número de personas estadísticamente significativo, la evaluación del sabor de los seis lotes anteriores con respecto al testigo se deteminó en el laboratorio con cuatro personas. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla VI.

Por razones antes mencionadas, sólo los lotes P-X, P-XIII y Testigo se evaluaron en una prueba panel de sabor más extensa y confiable ya que constó de un cuestionario que fué resuelto por un total de cincuenta personas. Los resultados se encuentran en las tablas VII, VIII y IX.

T A B L A VI

Resultados de la prueba de sabor realizada por cuatro personas para las esencias hidrosolubles 5 y 6. La escala de evaluación fué "igual" "mejor" o "peor" que el testigo.

LOTE	ESENCIA	IGUAL	PEOR	MEJOR
P-X	5 al 4%	1	1	2
P-XI	5 al 3%	0	1	3
P-XII	5 al 2%	1	1	2
P-XIII	6 al 0.6%	0	4	0
P-XIV	6 al 0.45%	0	2	2
P-XV	6 al 0.3%	0	3	1

Los resultados globales de la prueba de sabor, es decir, los reportados en la tabla VI y los encontrados en la prueba con cincuenta personas, fueron del todo favorables ya que coincidieron con los resultados analíticos de pH y yodo disponible, siendo el lote P-XIII quien menos gustó, y los lotes X y XI quienes tuvieron más puntos a su favor.

T A B L A VII
 PRUEBA PANEL DE SABOR PARA LA ESENCIA 5 AL 4%,
 REALIZADA POR 50 PERSONAS.

SABOR (%)

BUENO	41.0
NI BUENO NI MALO	34.0
MUY BUENO	16.0
MALO	9.0

OLOR (%)

BUENO	59.0
NI BUENO NI MALO	16.0
MUY BUENO	16.0
MALO	9.0

COMENTARIOS DESFAVORABLES (%)

SABOR DULCE	47.0
NO COMENTARON	38.0
COLOR MUY OSCURO	6.0
OLOR A YODO	3.0

COMENTARIOS FAVORABLES (%)

SENSACION DE FRESCURA	84.0
NO COMENTARON	16.0

ASOCIAN EL SABOR CON: (%)

NO IDENTIFICAN NINGUNA ASOCIACION	25.0
MENTA	19.0
YERBAS	13.0
DULCE	10.0
REFRESCO DE COLA	9.0
YODO	9.0
EUCALIPTO	6.0

ASOCIAN EL OLOR CON: (%)

NO IDENTIFICAN NINGUNA ASOCIACION	31.0
MENTA	25.0
YODO	19.0
DULCE	13.0
REFRESCO DE COLA	6.0

T A B L A V I I I
 PRUEBA PANEL DE SABOR PARA LA ESENCIA 6
 AL 0.06%, REALIZADA POR 50 PERSONAS.

SABOR (%)

BUENO	56.0
NI BUENO NI MALO	22.0
MUY BUENO	12.0

OLOR (%)

BUENO	52.0
NI BUENO NI MALO	20.0
MUY BUENO	12.0

COMENTARIOS DESFAVORABLES (%)

COLOR DESAGRADABLE	78.0
SABOR MUY FUERTE	12.0
OLOR	10.0

COMENTARIOS FAVORABLES (%)

SENSACION DE FRESCURA	46.0
SABOR AGRADABLE	36.0
NO COMENTARON	18.0

ASOCIAN EL SABOR CON: (%)

MENTA	32.0
MEDICINA	20.0
YODO	12.0
REFRESCO DE COLA	12.0
FRUTAS	8.0

ASOCIAN EL OLOR CON: (%)

DICEN QUE NO TIENE OLOR	28.0
MEDICINA	20.0
YODO	20.0
MENTA	12.0
ALCOHOL	6.0
EUCALIPTO	4.0

T A B L A IX
PRUEBA PANEL DE SABOR REALIZADA PARA
EL TESTIGO, POR 50 PERSONAS.

SABOR (%)

BUENO	67.0
NI BUENO NI MALO	30.0
MUY BUENO	3.0

OLOR (%)

BUENO	57.0
NI BUENO NI MALO	30.0
MUY BUENO	10.0
MALO	3.0

COMENTARIOS DESFAVORABLES (%)

SABOR MUY FUERTE	47.0
COLOR OSCURO	20.0
NO COMENTARON	17.0
OLOR FUERTE	10.0

COMENTARIOS FAVORABLES (%)

SENSACION REFRESCANTE	77.0
NO COMENTARON	17.0
SABOR A MENTA	6.0

ASOCIAN EL SABOR CON: (%)

MENTA	47.0
MEDICINA	27.0
YERBABUENA	13.0
DULCE	7.0

ASOCIAN EL OLOR CON (%)

MENTA	50.0
NO COMENTARON	27.0
YODO	13.0
EUCALIPTO	7.0

2. Estabilidad química. Los resultados por ciento de variación de pH y yodo disponible para temperatura ambiente y ciclaje, en un tiempo de 28 días se muestran en la tabla X, y los encontrados para las temperaturas de 50°C y 9°C se encuentran en la tabla XI.

Como puede observarse, fueron en general los lotes que contenían el sabor 5 quienes sufrieron una variación menor de pH y yodo disponible, esto nuevamente determinado por la concentración de esencias, es decir, que a mayor concentración, mayor degradación de yodo y pH.

De las gráficas de pH y yodo disponible contra tiempo, figuras 16, 17, 18 y 19, se observa que es el testigo quien tuvo mayor variación mientras que todos los demás lotes siguieron el mismo comportamiento con mínimas diferencias. El lote P-XIII, fué quien sufrió mayor disminución de yodo.

En las gráficas de por ciento de variación de pH y yodo disponible, figuras 20, 21, 22 y 23, fueron el testigo y los lotes a mayor concentración de sabor quienes sufrieron mayor variación; lo cual coincidió con los estudios pasados en donde se encontró que cualquier disminución de correctores de sabor favorece la estabilidad del producto.

T A B L A X

% De variación de pH y yodo disponible a temperatura ambiente y ciclaje, en un tiempo de 18 días.

LOTE	% VARIACION			
	pH		YODO DISPONIBLE	
	TEMP.AMB.	CICLADO	TEMP.AMB.	CICLADO
P-X	6.714	36.275	2.015	11.428
P-XI	6.706	29.758	2.544	11.356
P-XII	5.187	28.913	1.657	9.480
P-XIII	11.872	33.418	4.885	12.932
P-XIV	9.157	31.120	2.415	10.832
P-XV	8.644	30.632	1.943	8.104
Testigo	14.661	36.074	8.597	29.071
Blanco	6.800	26.000	2.934	8.795

T A B L A X I

% De variación de pH y yodo disponible a temperatura de 50°C y 9°C, en un tiempo de 28 días.

LOTE	% VARIACION			
	pH		YODO DISPONIBLE	
	50°C	9°C	50°C	9°C
P-X	38.852	6.431	13.224	2.601
P-XI	31.554	6.067	13.586	2.445
P-XII	30.129	5.861	11.004	1.863
P-XIII	35.412	11.212	14.961	4.288
P-XIV	33-121	9.061	12.538	2.833
P-XV	32.644	8.023	10.943	1.104
Testigo	38.661	14.074	31.597	8.560
Blanco	28.527	6.844	10.379	2.457

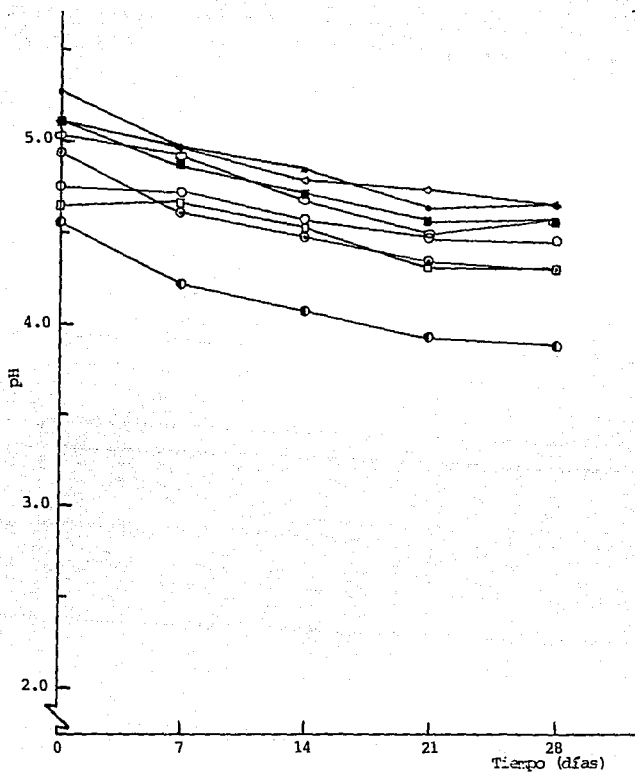


fig. 16 Representación gráfica del comportamiento del producto conteniendo las esencias hidrosolubles 5 y 6 a diferentes concentraciones; a temperatura ambiente durante 28 días.

- Lote No. P-X, ◊ Lote No. P-XI, ○ Lote No. P-XII,
- ⊙ Lote No. P-XIII, □ Lote No. P-XIV, ■ Lote No. P-XV,
- Lote Testigo, ○ Blanco.

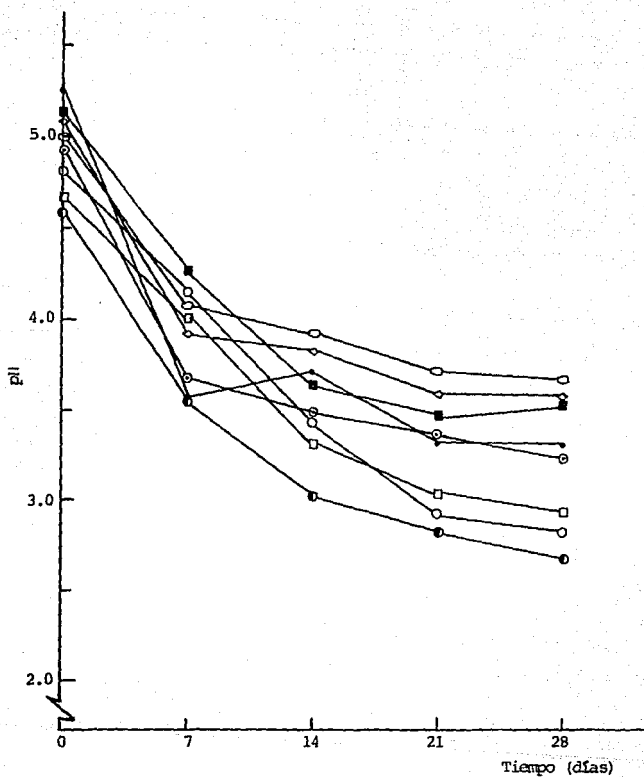


fig. 17 Representación gráfica del comportamiento del producto conteniendo las esencias hidrosolubles 5 y 6 a diferentes concentraciones; a 50 grados durante 28 días.

- Lote No. P-X, ◊ Lote No. P-XI, ○ Lote No. P-XII,
- ⊗ Lote No. P-XIII, □ Lote No. P-XIV, ■ Lote No. P-XV,
- Lote Testigo, ○ Blanco.

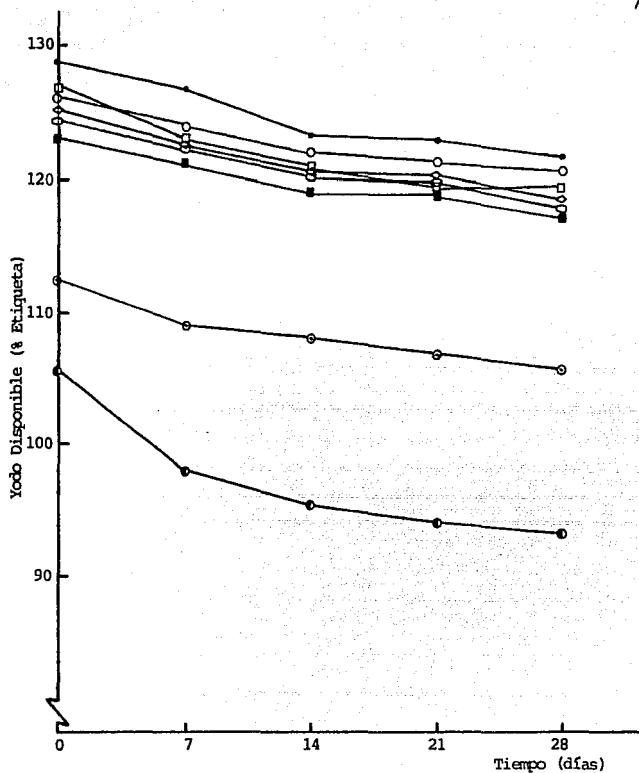


fig. 18 Representación gráfica del comportamiento del producto conteniendo las esencias hidrosolubles 5 y 6 a diferentes concentraciones; a temperatura ambiente durante 28 días.

- Lote No. P-X, ◊ Lote No. P-XI, ○ Lote No. P-XII,
- ⊙ Lote No. P-XIII, ◻ Lote No. P-XIV, ■ Lote No. P-XV,
- Lote Testigo, ○ Blanco.

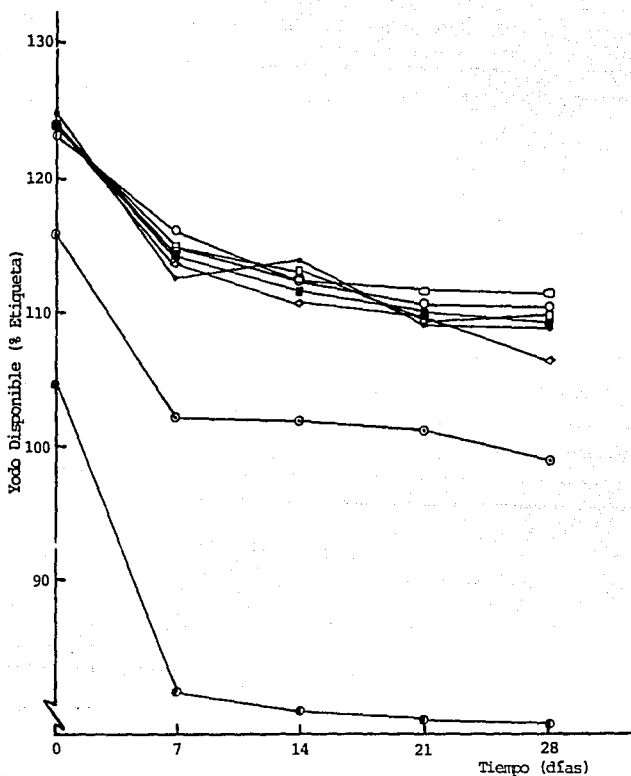


fig. 19 Representación gráfica del comportamiento del producto conteniendo las esencias hidrosolubles 5 y 6 a diferentes concentraciones; a 50 grados durante 28 días.

- Lote No. P-X, ◊ Lote No. P-XI, ○ Lote No. P-XII,
- ⊙ Lote No. P-XIII, ◻ Lote No. P-IV, ■ Lote No. P-XV,
- ◐ Lote Testigo, ◑ Blanco.

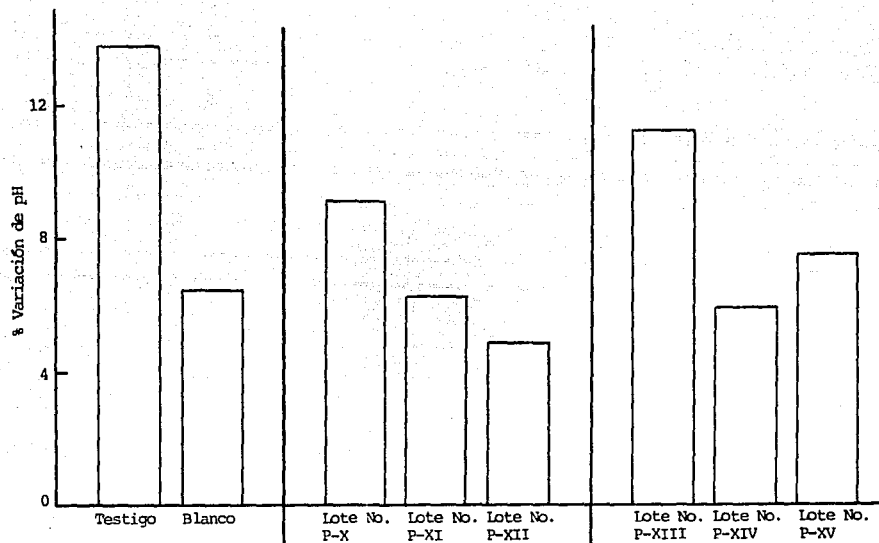


fig. 20 Representación gráfica del porcentaje de variación de pH por efecto de diferentes concentraciones de esencias hidrosolubles 5 y 6; a temperatura ambiente durante 28 días.

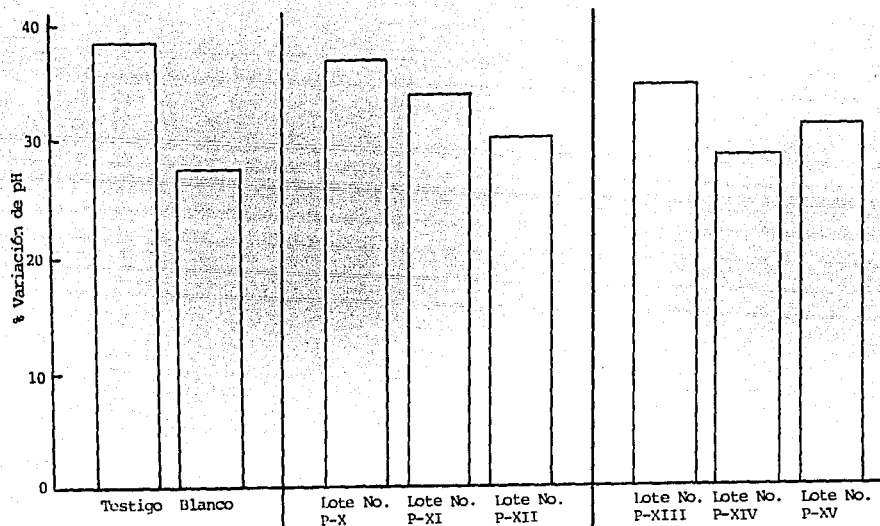


fig. 21 Representación gráfica del porcentaje de variación de pH por efecto de diferentes concentraciones de esencias hidrosolubles 5 y 6; a 50 grados durante 28 días.

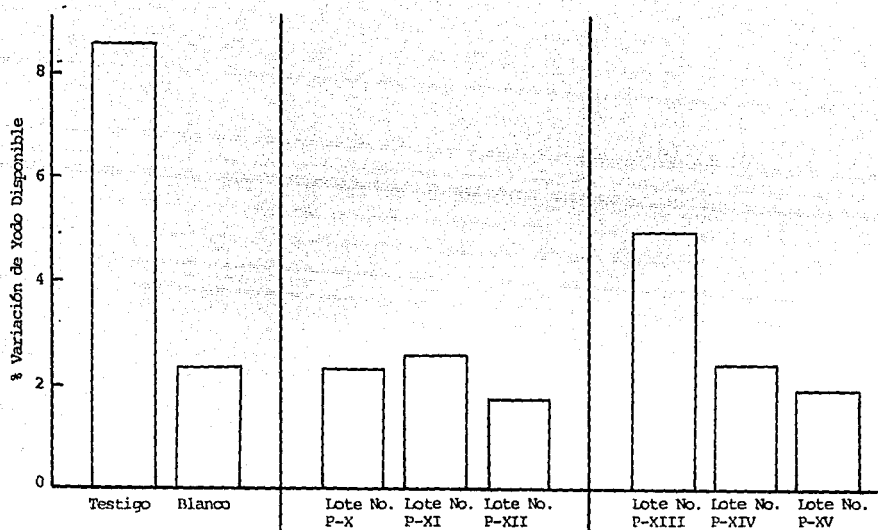


fig. 22 Representación gráfica del porcentaje de variación de yodo disponible por efecto de diferentes concentraciones de esencias hidrosolubles 5 y 6; a temperatura ambiente durante 28 días.

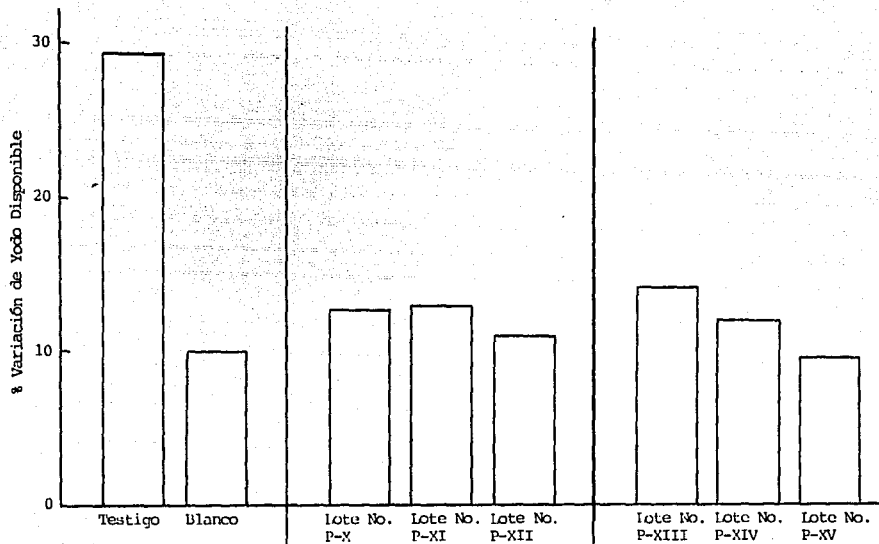


fig. 23 Representación gráfica del porcentaje de variación de yodo disponible por efecto de diferentes concentraciones de esencias hidrosolubles 5 y 6; a 50 grados durante 28 días.

E. Repetición de tres lotes de las tres mejores formu
laciones encontradas, con la finalidad de compro
bar si los resultados son repetibles.

1. Estabilidad física. Los resultados de apariencia
color, olor y sabor no se vieron afectados en ningún lote.

Cabe mencionar que para este estudio no se realizó
prueba panel de sabor.

Se evaluó el producto a la temperatura de 9 grados, en
contrándose que en ningún momento se presentó cristalización
del producto, o se vió afectada la estabilidad física.

2. Estabilidad química. Los parámetros de pH y yodo
disponible fueron evaluados para los siguientes lotes pilo
to:

- Lote P-XVII y P-XVIII.
con la esencia 5 al 4%
- Lote P-XIV, P-XX y P-XXI.
Con la esencia 5 al 3%
- Lote P-XXII, P-XXIII y P-XXIV.
Con alcohol y esencias actuales al 5% de su
contenido original en el producto.
- Lote Testigo. Con alcohol y esencias actuales
al 100%

- Blanco. Sin alcohol ni esencias.

Los resultados de por ciento de variación de pH y yodo disponible para cada lote, se encuentran en las tablas XII y XIII, en donde se puede observar que fué la formulación conteniendo alcohol y esencias actuales en un 5% del contenido original quien después del blanco resultó ser la más estable; siguiéndole la formulación con el sabor 5 al 3% y 4%; y por último fué el testigo quien sufrió la mayor de gradación.

T A B L A XII

% De variación de pH y yodo disponible a temperatura ambiente y ciclado, en un tiempo de 21 días.

LOTE	% VARIACION			
	pH		YODO DISPONIBLE	
	TEMP.AMB.	CICLADO	TEMP.AMB.	CICLADO
1	4.400	20.400	1.197	6.915
2	4.374	23.400	1.393	7.427
3	4.554	25.545	1.451	8.509
4	5.389	19.561	1.849	6.605
5	4.781	20.319	1.985	6.538
6	4.839	20.161	1.313	6.825
7	5.020	19.478	0.761	4.975
8	5.243	25.049	1.602	7.877
9	5.825	23.689	1.439	7.182
Testigo	20.766	31.459	9.049	9.384
Blanco	9.600	8.256	3.256	2.711

T A B L A XIII

‡ De variación de pH y yodo disponible
a 50°C y 9°C, en un tiempo de 21 días.

LOTE	‡ VARIACION			
	pH		YODO DISPONIBLE	
	50°C	9°C	50°C	9°C
P-XVI	24.000	2.800	8.078	0.698
P-XVII	25.050	2.783	9.151	0.663
P-XVIII	26.139	2.970	8.971	0.594
P-XIX	19.960	2.994	9.313	0.924
P-XX	22.709	2.589	7.753	0.658
P-XXI	23.992	2.621	7.481	0.099
P-XXII	25.100	0.803	7.422	0.015
P-XXIII	26.796	1.437	8.144	1.334
P-XXIV	19.417	2.524	8.092	0.252
Testigo	33.733	0.402	28.440	5.639
Blanco	25.400	0.200	10.415	0.231

C A P I T U L O VIII. DISCUSION

La química de la Yodo-Povidona es compleja y no del todo entendida ya que el yodo disponible o yodo titulable con tiosulfato es solamente una medida de rutina del contenido de yodo en los productos de Yodo-Povidona, y no refleja directamente la actividad bactericida, (1), (8). Además, el yodo molecular se maneja igualmente como producto de degradación al ser la especie indicativa para estabilidad del producto, y como el componente farmacológicamente activo de la Yodo-Povidona. Sin embargo, esto le confiere ciertas ventajas sobre otros medicamentos, que sin unirse con otro compuesto ejercen directamente su efecto, mientras que en el caso de un complejo, éste actúa como reserva que se convierte paulatinamente en la forma libre activa a medida que se necesita su acción, manteniéndose así un nivel constante durante un mayor período de tiempo.

El proceso de formación de complejos, (16), sigue la Ley de Acción de Masas, y la presencia de agentes reactivamente afines puede desplazar el equilibrio haciendo que se una más medicamento, o que éste sea liberado del complejo. Esto último es el caso de la Yodo-Povidona frente a las esencias oleosas 1, 2 y 3, que al poseer grupos funcionales potencialmente reactivos con el yodo, por medio de reacciones de adición a dobles enlaces o de óxido-reducción, van a

ocasionar una disminución de dicha especie. Ahora bien, tal disminución va a depender de la cantidad o concentración de grupos funcionales inestabilizantes presentes en la fórmula.

Lo anterior pudo comprobarse experimentalmente en los resultados obtenidos a lo largo del proyecto de reformulación, ya que de todos los componentes contenidos en la fórmula original del producto, solamente los enmascaradores de sabor empleados son de naturaleza oleosa cuyas características de olor y sabor están dadas por una serie de compuestos aromáticos que dependiendo de la esencia que se trate se encuentran en menor o mayor proporción, de ahí que se encontró que de las esencias oleosas empleadas el orden de inestabilidad fué en primer lugar por la esencia 2 seguida por la esencia 3, y por último la esencia 1. Siendo la combinación de las tres la que produjo la mayor disminución en el principio activo.

Podría pensarse que resulta ilógico el diseñar un medicamento cuyo principio activo es lábil a reacciones de adición, sustitución y óxido-reducción, con especies que tienen en su estructura grupos funcionales capaces de llevar a cabo tales reacciones; sin embargo, cuando se diseña una solución oral de uso bucofaríngeo para antisépsis o higiene bucal, es fundamental proporcionarle un sabor que resulte agradable y guste al consumidor, por lo que en este caso la reformula-

ción de la solución a base de Yodo-Povidona no puede eliminar a los correctores de sabor.

De los estudios realizados se encontró que existe una relación directa entre la concentración de esencias oleosas y la degradación de Yodo-Povidona bajo un mismo perfil de degradación con respecto al tiempo. Esto significa que cuando las esencias 1, 2 y 3 se encuentran en un 100, 50, 25 ó 5%, la disminución de yodo va a ser proporcional a la concentración de las esencias, pero una vez consumido el yodo equivalente a la cantidad de grupos funcionales inestabilizantes, sigue un comportamiento estable y constante para todas las concentraciones probadas; es decir, que las esencias oleosas dependiendo de su tipo y concentración tienen un cierto número de grupos funcionales o sitios de reacción, que en presencia de yodo van a interactuar hasta saturarse, por lo que existe una disminución prácticamente instantánea de Yodo-Povidona en la solución; una vez saturados el comportamiento es estable y sin ningún decremento considerable de especie activa.

De ahí que resulta factible una disminución de esencias oleosas 1, 2 y 3, y por lo tanto de alcohol, como reformulación, sin perder de vista el sabor del producto.

De los resultados obtenidos en cada una de las etapas

del desarrollo experimental se tiene que cualquier disminu
ción de esencias oleosas favorece la estabilidad química
del producto, por lo tanto la elección de la nueva fórmula
va a depender de la aceptación del sabor, cosa que no se
alcanzó con ninguna de las formulaciones evaluadas ya que
al consumidor le agrada más el sabor fuerte que tiene el
producto original debido a que cree que su sabor fuerte y
perdurable le confiere a la solución un mayor efecto tera
péutico.

Con las esencias hidrosolubles 5 y 6, por el contrario
se iguala el sabor del producto original, y se obtiene ade
más una mayor estabilidad química debido a que cuando se di
seña una esencia artificial se busca que interfiera lo menos
posible con las especies que integran el producto. Sin
embargo, aún dentro de este tipo de saborizantes existen di
ferencias en su comportamiento. Esto se comprobó ya que de
las tres esencias hidrosolubles evaluadas fué la esencia 5
la que tuvo el mejor comportamiento a lo largo del estudio
tanto desde el punto de vista químico, al igualar los resul
tados obtenidos cuando se emplearon las tres esencias oleo
sas al 5% de su contenido original en el producto, como des
de el punto de vista de aceptación por su sabor, puesto que
provocó menos comentarios desfavorables que el producto ori
ginal en el consumidor.

Uno de los comentarios desfavorables cuando se emplea la esencia hidrosoluble 5 es que les parece muy dulce, el me nto relativamente fácil de solucionar debido a que uno de los componentes de la formulación es un edulcorante, que de ser disminuído podría dar solución a dicho problema o bien, la disminución de la misma esencia 5 a un 3% pudiera favorecer los resultados. Sin embargo, la disminución de la concentración de dicha esencia hasta un 2% ya no es con veniente puesto que se baja mucho el sabor y esto recae en la aceptación del producto.

C A P I T U L O IX. CONCLUSIONES

Las conclusiones obtenidas durante el desarrollo del proyecto de reformulación de la solución bucofaríngea a base de Yodo-Povidona fueron las siguientes:

1. En efecto son los enmascaradores de sabor empleados esencias 1, 2 y 3, los causantes de la degradación de Yodo-Povidona.

2. Existe una relación directamente proporcional entre la concentración de esencias oleosas y la degradación de principio activo, es decir que a mayor concentración de esencias, mayor disminución de yodo. Por lo tanto es factible una reformulación del producto solamente disminuyendo cantidades de saborizantes de naturaleza oleosa, y por lo tanto de alcohol.

3. En cuanto al sabor del producto, tiene primordial atracción su persistencia y sensación de frescura que se mantiene aún después de su empleo; y a bajas concentraciones de esencias tanto oleosas como hidrosolubles se pierde dicho atractivo.

4. Debido a lo anterior quedó descartada la opción de

eliminar de la fórmula a los enmascaradores de sabor, así como la concentración de esencias oleosas 1, 2 y 3 al 5% de su contenido original, aún cuando sean formulaciones muy estables químicamente.

5. La sustitución de esencias actuales por esencias hidrosolubles resultó ser la mejor opción para la reformulación del producto dado que además de igualar el sabor original le confieren una mayor estabilidad química.

6. En una de las pruebas panel de sabor realizadas para el producto conteniendo la esencia hidrosoluble 5, al 4%, se encontró que uno de los comentarios desfavorables fué que les pareció muy dulce, lo cual resulta fácil de solucionar ya sea disminuyendo la concentración de edulcorante, o bien disminuyendo la concentración de dicha esencia hidrosoluble a un 3%

7. Por lo tanto, las formulaciones probadas que se sugieren para sustituir la actual son las siguientes:

- Con la esencia hidrosoluble 5 al 3% en el producto.
- Con la esencia hidrosoluble 5 al 4% en el producto.
- Con la esencia hidrosoluble 5 al 4% en el producto y edulcorante al 50% de su concentración original en el producto.

La elección de cualquiera de las tres formulaciones anteriores será decisión de la empresa en donde se realizó el proyecto.

Por otra parte, se sugiere realizar pruebas de estabilidad física y química así como terapéutica con el fin de comprobar que la elección fué la adecuada. Para esto es importante validar nuevamente el método analítico de yodo disponible, ya que éste se encuentra validado para la formulación actual.

C A P I T U L O X. BIBLIOGRAFIA

1. Digens, George A., PROCEEDINGS OF THE INTERNATIONAL SYM
POSIUM ON POVIDONE; University of Kentucky, College of
Pharmacy; Lexington, Kentucky; USA, April 17 - 20, (1983).
2. Martindale, THE EXTRA PHARMACOPOEIA; 28 th.ed., The
Pharmaceutical Press, (1982).
3. UNITED STATES PHARMACOPEIA XXI.
4. PHARMAZEUTISCHE, KOSMETISCHE, SPEZIALPRODUKTE; BASF; Re
gistro 4, Federal Republic of Germany.
5. Siggia, S., THE CHEMISTRY OF POLYVINYLPIRROLIDONE-IODINE;
Journal of the American Association, Vol. XLIV, No. 3,
March (1957), p.201 - 204.
6. Yodo-Povidona, Expediente interno de NORWICH, EATON, S.A.
de C.V.
7. Van DenBroek, P.J.; M.D. and R. Van Furth, M.D., INTER
ACTION BETWEEN BETADINE SOLUTION CELLS AND MICROORGANIMS,
II World Congress; Antisepsis; The Proceeding; H.P. Pu
blishing, Co. Inc. (1980). University Hospital, Leiden,
The Nertherlands; p.25 - 27.

8. Carrol, B., THE RELATIVE GERMICIDAL OF TRIIODINE AND DIATOMIC IODINE: J. Bacteriol, (1955); 69:413 - 17.
9. Berkelman, Ruth L., INCREASED BACTERICIDAL ACTIVITY OF DILUTE PREPARATIONS OF POVIDONE-IODINE SOLUTIONS; J.Clin Microbiol., (1982); 15(4):635 - 9.
10. Nicholas, M.Alexander and Miyako Nishimoto, PROTEIN LINKED IODOTYROSINES IN SERUM AFTER TOPICAL APPLICATION OF POVIDONE-IODINE (BETADINE); J. Clin. Endocrin. Metab., (1981); 53(1):105 - 108.
11. THE MERCK INDEX., 9th. Ed., Published by Merck and CO., Inc. Rahway, N.J., USA, (1976).
12. Osol, Arthur, REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES: 16th. Ed., Marck Publishing Company; Easton, Pennsylvania, (1980).
13. Helman, José, FARMACOTECNICA TEORICA Y PRACTICA; 3a. Impresión a la primera edición; Edditorial CECSA; Tomo V; Capítulos 38 y40; México, (1981).
14. Vogel, Arthur I., QUIMICA ANALITICA CUANTITATIVA; Versión en Español a la 2a. Edición Inglesa; Vol. 1; Editorial Kapelusz; Buenos Aires, Argentina, (1960).

15. Vogel, Arthur, I., CUANTITATIVE INORGANIC ANALYSIS; 3th. Ed., Editorial Longmans; London, (1962).
16. Martin, Alfred N., PRINCIPIOS DE FISICO-QUIMICA PARA FARMACIA Y BIOLOGIA; Primera edición, Editorial Alhambra; España, (1967).
17. Revista Mexicana Ciencias Farmacéuticas, ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS; Vol. 1, No. 4; Julio, (1969), p.19 - 27.
18. Pope, David G., ACCELERATED STABILITY TESTING FOR PREDICTION OF DRUG PRODUCT STABILITY; Primera y Segunda parte; Circle No. 137 Hoffman-La Roche; D. and Cl / November, (1980), p.48 - 64; 54 - 62.
19. Lachman L. and Cooper J., A COMPREHENSIVE PHARMACEUTICAL STABILITY TESTING LABORATORY II; J. of the American Pharmaceutical Association; Vol. XLVIII, No. 4, April, (1959), p. 233 - 235.
20. Orozco, Fernando D., ANALISIS QUIMICO CUANTITATIVO; 9a. Ed. Editorial Porrúa, S.A., México, (1977).
21. Badui, Dergal Salvador, QUIMICA DE LOS ALIMENTOS; 2a. Impresión a la Primera Edición; Editorial Alhambra Mexicana; México, (1984).