

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
"ZARAGOZA"**



**"FORMULACION DE UN JARABE ANTITUSIVO CON
ASPARTAME PARA DIABETICOS GERIATRICOS"**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
LICENCIADO QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
PRESENTAN:**

**VERONICA LETICIA MARTINEZ LAZCANO
MARIA DEL ROCIO VENTURA GALLEGOS**

**DIRECTOR DE TESIS:
Q.F.B. PATRICIA PARRA CERVANTES
ASESOR DE TESIS:
Q.F.B. CESAR S. ESCAMILLA FLORES**

MEXICO, D. F.

1997

**TESIS CON
FALLA DE ORICEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DEDICATORIAS

A MI FAMILIA

A mi padre Amado Ventura †

Este logro es dedicado especialmente a tu memoria.

Gracias por el tiempo que pasaste junto a mí que hizo mi infancia especial, por tus bendiciones, la familia y el mejor motivo y ejemplo que me dejaste para superarme: mi madre.

A mi madre Evangelina Gallegos

Por darme la oportunidad de vivir, por sacrificar tu vida para formarme, educarme y mantenerme, por darme amor y apoyo, por todos tus desvelos y preocupaciones, por ser mi mejor amiga; pero principalmente, porque siempre confiaste en mí y por ser la mejor madre.

A mis hermanos:

Carlos porque tu ejemplo de superación inyectó en mí el espíritu de ser grande como tú,

Sara por hacer feliz mi vida con tus alegrías y tus hijos,

Hugo porque mi vida de estudiante fue un martirio para ti, pero siempre me apoyaste en todos sentidos y me aguantaste. Te quiero; y

Elvira porque tu vida y tus hijos para mí son un reto que vamos a lograr juntas.

A mis sobrinos:

Katy, Javier, Omar, Manuel, Charly, Arely y Alfredo, porque verlos crecer, sus risas y sus llantos, son muy buenos motivos de seguir adelante.

A mi cuñada:

Lili por dejarnos compartir las inolvidables vacaciones que alentaban el estudio.

A LA FAMILIA GALLEGOS

Fidel Gallegos Flamenco y Lidia Galicia con todo el amor y respeto que merecen.

A la memoria de mis abuelos difuntos que me dieron a mis padres y la herencia de humildad.

A mis tíos:

Raúl, Martín y Cristina con especial cariño por su preocupación hacia mí.

A mis primos:

Bertha y Oswaldo porque logramos hacer de una generación un buen ejemplo.

A MIS AMIGOS

Liz, Angel, Velia, Leonor y Ale porque su presencia junto a mi siempre fue muy positiva y pudimos madurar juntos aprendiendo unos de otros.

A Vero por su amistad, por soportar mis exigencias y condiciones de trabajo.

ADRIAN

El que estés junto a mi siempre ha sido el mejor remedio para sentirme segura y la seguridad es algo que no puedo dejar de tener. Gracias por tu confianza, por compartir conmigo este momento y por convertir todo este tiempo en otra etapa especial. Gracias también a tu familia por el trato siempre amable.

ROCÍO

A MI FAMILIA

Porque nos mantenemos unidos afrontando las adversidades.

A mi padre Eduardo Martínez, gracias por tu cariño y por estar con nosotras.

A mi madre Leticia Lazcano porque tu carácter y entereza me han guiado por un camino de superación como hija, estudiante y mujer, gracias por darme la vida, tu valor y apoyo.

A Violeta porque compartimos felicidad y sueños como amigas y hermanas, siempre juntas.

A mi pequeña Edith, la alegría de la casa, tu inteligencia, ternura, amor e inquietud me motivan.

En memoria de mi abuelo Lauro y mi tío Vicky.

JORGE, la confianza, amor y paciencia nos han unido, gracias por estar conmigo y por tu gran ayuda para hacer posible el diseño de la tesis.

A LA FAMILIA MOLINA LAZCANO

A mis primos Julia, Diana, Sandra y Octavio con cariño.

A mis sobrinos Ulises y Eder.

A mi primo José por tu valioso ejemplo y cariño.

A mi tía Chela con respeto a una mujer y madre tan fuerte.

A LA FAMILIA MARTÍNEZ MAYA

En memoria de mi abuelo Eduardo un hombre especial.

A mi abuela Guadalupe.

A mis tíos Edith, Oly, Gaby, Jos, Lupita, Abril y Juan Manuel con cariño.

A mi tío Juan Carlos por escucharme y brindarme tu ayuda.

A MIS AMIGOS

Velia, Angel, Liz, Leonor, Mauricio, Pablo, Alberto y todos los demás por los tiempos felices y duros en la escuela.

A Chío, especial amiga con quien he vivido más que el desarrollo de la tesis, momentos inolvidables.

A Victoria Torrijos, quien me enseñó a sentir la magia de un escenario.

A Humberto el amigo y maestro que ha creído en mí, gracias por tu amistad y entrega profesional.

Al equipo de natación, porque juntos haremos algo grande.

VERO

AGRADECIMIENTOS

Al Ing. Luis Ramírez Avila de The NutraSweet Kelco Company por el apoyo técnico y bibliográfico así como el haber hecho posible nuestra asistencia y participación en el XXIX Congreso Nacional de Ciencias Farmacéuticas.

Al Q.F.B. Antonio Roldán M. de Organon Mexicana S.A de C.V. por la información bibliográfica y la donación de sustancias de referencia.

A los laboratorios C.A.F.E.T. por la información técnica para respaldar al proyecto.

Al Q.F.B. César Escamilla Flores por su asesoría, apoyo y comentarios que dieron forma al proyecto.

Al Q.F.B. Patricia Parra Cervantes por darnos la oportunidad de desarrollar su proyecto.

Al D.G. Jorge J. Oseguera Cortés por su creatividad y disponibilidad para darle imagen a la tesis.

TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN

I. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA

1. Preparaciones líquidas orales

- 1.1 Definición
- 1.2 Características
- 1.3 Características de preformulación
- 1.4 Diseño y formulación

2. Estudios de preformulación

3. Formulación de jarabes

4. Antitusígenos

- 4.1 Tos
- 4.2 Terapéutica de la tos
- 4.3 Citrato de oxolamina
 - 4.3.1 Farmacocinética
 - 4.3.2 Farmacodinamia

5. Edulcorantes artificiales

6. Aspartame

- 6.1 Propiedades
- 6.2 Estabilidad
- 6.3 Metabolismo de aspartato
- 6.4 Digestión y absorción
- 6.5 Usos

7. Diabetes Mellitus

- 7.1 Fisiopatología
 - 7.1.1 Deficiencia de insulina
- 7.2 Diagnóstico
- 7.3 Tratamiento
 - 7.3.1 Dieta
 - 7.3.2 Ejercicio
 - 7.3.3 Valoración del control de diabetes mellitus
 - 7.3.4 Hipoglucemiantes e insulina

- 8. Población geriátrica**
 - 8.1 Manejo de fármacos en población geriátrica**
 - 8.1.1 Absorción de fármacos
 - 8.1.2 Distribución de fármacos
 - 8.1.3 Flujo sanguíneo regional
 - 8.1.4 Metabolismo hepático
 - 8.1.5 Eliminación del fármaco
 - 8.2 Diabetes mellitus en ancianos**

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

III. OBJETIVOS

IV. HIPÓTESIS

V. METODOLOGÍA

1. Diagrama de flujo
2. Procedimiento tecnológico
3. Procedimiento analítico

VI. RESULTADOS

1. Resultados tecnológicos
2. Resultados analíticos

VII. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

VIII. CONCLUSIONES

IX. SUGERENCIAS

X. ANEXOS

XI. BIBLIOGRAFÍA

FE DE ERRATAS

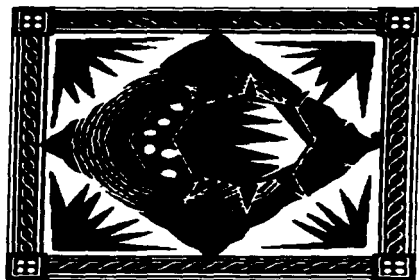
- Pág. 38. Dice: "Bajo (0.25)". Debe decir: "Bajo (0.2%)"
- Pág. 48. En REF. de Viscosidad dice: "33". Debe decir: "3"
En REF. de Densidad dice: "33". Debe decir: "3"
- Pág. 49. Dice: "F_{0.05}". Debe decir: "F_{0.975}"
- Pág. 76. Dice: "(polietilen terftalato)". Debe decir: "(polietilen tereftalato)"
- Pág. 81. En el radical L-Fenilalanina metilester dice: "- OH". Debe decir: "- OCH₃"
- Pág. 84. Dice: "Variación de volumen". Debe decir: "Variación de volúmen"
- Pág. 105. En referencia 3. dice: "1985". Debe decir: "1995"
-

INTRODUCCIÓN

El aspartame es un edulcorante descubierto en la década de los 60's, el cual tiene numerosas ventajas sobre la sacarosa, por las cuales se está empleando en la industria farmacéutica como edulcorante en comprimidos, tabletas masticables o efervescentes, fibras laxantes y suplementos dietéticos. Hasta el momento el aspartame no se ha aplicado en formas farmacéuticas líquidas.

En el presente proyecto se sustituyó el azúcar por aspartame en un jarabe antitusivo para enmascarar el sabor amargo del citrato de oxolamina para ser administrado a personas con Diabetes mellitus. En México las personas mayores de 60 años llegan a padecer tos y tienen una alta incidencia en mortalidad debido a Diabetes mellitus.

El proyecto consistió en una evaluación a materias primas, estudios de confrontación de excipientes, formulación y un reto de ciclaje para determinar el material de empaque adecuado al producto. Se encontró que el aspartame es estable a temperaturas inferiores a 60°C y a pH de 3.5-4.5 y es compatible con el citrato de oxolamina; se empleó un procedimiento de disolución sin calor para la fabricación del jarabe con una cantidad de aspartame entre 0.5 - 1.0% y de goma xantano entre 0.1 - 0.3%, estableciendo que el frasco de plástico transparente (polietileno tereftalato) con tapa de plástico y retapa de polietileno espumado es el más adecuado para acondicionar el jarabe.



I. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA

1. PREPARACIONES LÍQUIDAS ORALES

1.1 DEFINICIÓN

Las preparaciones líquidas orales se dividen en formulaciones acuosas o no acuosas incluyendo soluciones, suspensiones, y emulsiones. Las soluciones orales son mezclas homogéneas de uno o más solutos disueltos en un disolvente adecuado o mezcla de disolventes mutuamente miscibles¹. En términos farmacéuticos las soluciones se definen como "preparaciones líquidas que contienen una o más sustancias químicas solubles en agua o en uno o más disolventes". Las soluciones son clasificadas de acuerdo a sus propiedades físicas^{2,3}. Comercialmente la definición de un producto no tiene gran relevancia cuando satisface las necesidades del paciente o cliente.

TIPO	DESCRIPCIÓN
Jarabe	Soluciones que contienen altas concentraciones de sacarosa u otros azúcares
Elixir	Soluciones endulzadas que contienen alcohol como cosolvente
Esencias	Soluciones hidroalcohólicas de sustancias aromáticas o volátiles
Agua aromática	Soluciones acuosas de sustancias aromáticas o volátiles
Tinturas	Soluciones hidroalcohólicas preparadas por materiales vegetales o sustancias químicas por disolución o extracción
Extractos fluidos	Soluciones concentradas alcohólicas de fármacos animales o vegetales obtenidas removiendo los constituyentes activos por extracción (maceración, percolación)

Tabla 1. Clasificación de soluciones orales^{2,3}



1.2 CARACTERÍSTICAS

En cuanto a sus aplicaciones las soluciones son mezclas homogéneas, donde el principio activo está uniformemente distribuido a través de la preparación. Por otra parte los fármacos se absorben en estado disuelto, y ésto favorece la administración de soluciones acuosas de acuerdo a que la velocidad de absorción de las formas orales decrece en el siguiente orden: solución acuosa>suspensión acuosa>tabletas o cápsulas.¹

Entre las soluciones dulces o viscosas se encuentran los jarabes, que contienen disuelto el o los principios activos y aditivos. Cuando sólo se usa agua purificada para preparar una solución de sacarosa el preparado se conoce como jarabe simple. Cuando el preparado acuoso contiene alguna sustancia medicinal añadida se dice que el jarabe es medicado. Las sustancias dulces o viscosas básicas que imparten cuerpo a estos preparados son azúcares, polioles o polisacáridos (gomas). En la actualidad los azúcares pueden sustituirse por edulcorantes artificiales que generalmente tienen un potente grado edulcorante y pueden ser ingeridos por pacientes que deben restringir su consumo en calorías.^{2,3}

Los jarabes, por ser de una constitución muy variada, además de su sabor dulce, presentan pocos caracteres comunes. El olor, color y sabor depende de la sustancia medicinal incorporada. Las propiedades físicas son más generales: son traslúcidos, salvo casos excepcionales, la densidad (1.2 - 1.4 g/ml) y viscosidad (100 cp), son constantes físicas susceptibles de ser tomadas en cuenta en los análisis; químicamente responden a la naturaleza de los principios activos incorporados y lógicamente son muy variables. Los jarabes con sabor ofrecen fácil aceptación entre niños y adultos y su principal ventaja como forma farmacéutica es que poseen notables propiedades para enmascarar las drogas amargas y saladas.¹



Para obtener la actividad terapéutica del principio activo, es necesario que se posea un conocimiento completo de las propiedades fisicoquímicas de estas sustancias antes de formularlas en productos farmacéuticos. Es importante tener bien establecido el grado de uniformidad, la disponibilidad fisiológica y calidad terapéutica que tendrá el producto para enfocar a estos parámetros los estudios de preformulación.^{2,4}

1.4. DISEÑO Y FORMULACIÓN

El diseño de las soluciones líquidas orales incluye la combinación de ingredientes con agentes terapéuticos que realcen la aceptabilidad o efectividad del producto. La formulación de líquidos farmacéuticos requiere consideraciones como: concentración y solubilidad del fármaco, selección del vehículo líquido, estabilidad física y química, preservación de la preparación, y excipientes apropiados tales como soluciones reguladoras de pH, solubilizantes, agentes edulcorantes, viscosantes y agentes controladores, colores y sabores.¹

2. ESTUDIOS DE PREFORMULACIÓN

A la preformulación se le puede describir como una etapa de desarrollo en la cual se caracterizan las propiedades fisicoquímicas del fármaco y que se consideran importantes en la formulación de una forma posológica estable y eficaz.

El objetivo de estos estudios es determinar si hay efecto en cuanto a humedad y temperatura sobre diferentes combinaciones fármaco-excipiente conociendo así su estabilidad durante el proceso de formulación con estudios de compatibilidad, siguiendo una cédula de tiempos de muestreo y condiciones específicas. La estabilidad de las combinaciones se determina por técnicas de identificación que permitan seguir las posibles degradaciones de las sustancias a estudiar comparadas con muestras de referencia.

En general se pueden agrupar los objetivos de los estudios de preformulación en los siguientes puntos:



- 1) Determinar la reactividad del fármaco
- 2) Establecer los procedimientos y requerimientos para proteger al fármaco
- 3) Asegurar la potencia y nivel de degradación de los productos respecto a su toxicología en su uso
- 4) Desarrollar un soporte de datos para estudios subsecuentes a la formulación del fármaco
- 5) Determinar las posibles interacciones entre la formulación de excipientes y el fármaco.²⁸

Si se realizan estudios de preformulación para un principio activo que no se haya probado y que se quiera agregar en un producto farmacéutico, existen 5 fases para ello:

Fase 0: Que comprende los estudios de caracterización del activo

Fase 1: Donde se realizan pruebas en humanos y experimentos de formulación (estabilidad, compatibilidad, biofarmacéutica, regimenes de dosificación, etc.)

Fase 2: Manufactura en escala piloto.

Fase 3: Evaluación de la forma farmacéutica en proceso de estabilidad.

Fase 4: Establecer el proceso de manufactura al tamaño del lote.

Para un activo que ya existe es necesario realizar un certificado de calidad al menos, para proceder a los análisis de compatibilidad con el o los excipientes propuestos para la forma farmacéutica final.²⁸

Los datos obtenidos en esta evaluación se integran a los datos obtenidos con los estudios farmacológicos y bioquímicos preliminares y proveen al farmacéutico información que permite elegir la forma posológica óptima que contenga los componentes inertes más deseables para usar en su desarrollo. En estos estudios es muy importante el método de ensayo analítico para determinar la estabilidad, muchas veces se recurren a procedimientos cromatográficos en capa fina para conocer si la molécula es degradada o no. Para promover la degradación del compuesto ensayado se emplean procedimientos de prueba acelerados, se procura aislar y caracterizar los productos de degradación para identificar el mecanismo por el cual se produce ésta.



Hay que encaminar todos los estudios de preformulación a la forma posológica que se desea obtener, para obtener información adecuada y no perder tiempo de trabajo valioso.²

3. FORMULACIÓN DE JARABES

Generalmente la preparación de productos farmacéuticos puede ser dividida en dos fases: a) producción y control del ingrediente activo y materia prima y, b) producción y control del producto secundario; esta se subdivide a su vez durante el proceso en control al producto granel y terminado.

El propósito de la formulación de un fármaco es determinar experimentalmente la posible formulación para obtener un producto que sea seguro, estable y consistente. Un gran número de pruebas físicas, químicas, estabilidad del activo, estado coloidal, biofarmacéutica y otros pueden hacer mejor y satisfactorio el producto farmacéutico final.

La tecnología farmacéutica aplicada al desarrollo de la formulación ayuda a la selección de materiales y procedimientos adaptables a varios procesos evitando problemas de la forma farmacéutica (disolución, cristalización, secado, compresión, moteado, emulsificación, etc.) y ayuda a determinar la forma farmacéutica, donde el principio activo es la base de la formulación obteniendo un producto final satisfactorio cuando se aprovechan las propiedades del activo y la aplicación de principios científicos, ventajas o propiedades de formulaciones farmacéuticas también es determinante en el desarrollo de nuevas formulaciones con fármacos conocidos o con nuevos ingredientes activos y excipientes^{2a}.

El uso de líquidos farmacéuticos orales generalmente es bien aceptados por su fácil administración y, debido a que son líquidos homogéneos (sistemas en los cuales los fármacos están en solución) el fármaco administrado está inmediatamente disponible por absorción de manera más rápida y eficiente que la misma cantidad del fármaco administrado en forma sólida; las formas farmacéuticas líquidas deben satisfacer los requerimientos de sabor, apariencia y viscosidad.



Para resolver los problemas de formulación encontrados con líquidos farmacéuticos se ha propuesto controlar por una parte la solubilidad y estabilidad del activo, y por otro lado el sabor y otras características organolépticas; es importante tomar en cuenta el uso terapéutico y el fármaco deberá ser estable, compatible, biodisponible y en el mejor de los casos económicamente flexible, ya que al planear adecuadamente la formulación de un fármaco es posible determinar experimentalmente las variables necesarias para desarrollar una fórmula y las indicaciones de manufactura del producto farmacéutico⁴.

Para su biodisponibilidad un jarabe debe contener, además del principio activo y vehículo, un viscosante, que le de las características reológicas adecuadas; un antioxidante y conservador para evitar la contaminación del producto y un edulcorante, quien da características físicas agradables y actúa en algunos casos como conservador y viscosante. Distintos países admiten el uso de edulcorantes sintéticos, un ejemplo de ellos es el aspartame.

4. ANTITUSSÍGENOS

Los antitusígenos son medicamentos utilizados en el tratamiento de la tos, disminuyen la frecuencia del acceso de la tos, especialmente cuando es seca. La supresión de la tos es deseable cuando al ser crónica produce fatiga extrema.⁵

4.1 TOS

La tos es un útil mecanismo fisiológico que sirve para limpiar las vías respiratorias de materiales extraños y secreciones excesivas (no debe suprimirse indiscriminadamente).

El reflejo tusígeno es complejo e incluye la participación de los sistemas nervioso central y periférico y el músculo liso del árbol bronquial. Se ha sugerido que la irritación de la mucosa bronquial causa broncoconstricción, que a su vez estimula los receptores para la tos (qué representa probablemente un tipo especializado de receptor de estiramiento) ubicados en las vías traqueobronquiales. La conducción aferente de estos receptores se hace por fibras del nervio vago, los componentes centrales del reflejo involucran probablemente varios mecanismos o centros diferentes de los mecanismos que intervienen en la regulación de la respiración.⁶



4.2 TERAPÉUTICA DE LA TOS

Los fármacos capaces de modificar el complejo mecanismo de la tos en forma directa o indirecta son muy variados. Por ejemplo, la tos puede ser el primero o el único síntoma del asma bronquial o alergia y en estos casos se ha demostrado que los broncodilatadores reducen la tos sin ningún otro efecto central significativo; otros fármacos pueden actuar principalmente sobre los componentes del sistema nervioso central o periférico del reflejo tusígeno, aunque los mecanismos exactos no son bien conocidos. Todos los antitusígenos se absorben bien después de administración bucal, se metabolizan en el hígado y son excretados en la orina, su efecto comienza en 30 minutos y por lo general sus efectos duran de 4 a 6 horas.⁶

Un antitusígeno que ha sido prescrito por muchos años es el Citrato de Oxolamina.

4.3 CITRATO DE OXOLAMINA

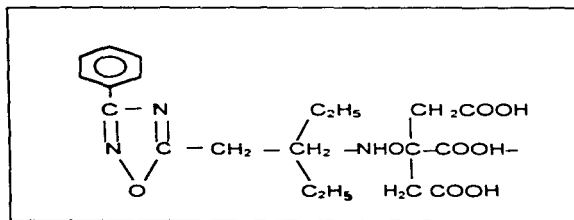


Figura1. Estructura química de citrato de oxolamina

El citrato de oxolamina es un polvo cristalino, blanco, soluble en agua, punto de fusión de 140-143°C.⁷

4.3.1 FARMACOCINÉTICA

Después de su administración por vía oral, la oxolamina es completamente absorbida, se metaboliza extensamente en varios metabolitos y se une a proteínas plasmáticas. La oxolamina es distribuida en varios tejidos como hígado, cerebro, riñones, corazón y pulmones. En el hombre el tracto respiratorio en particular parece ser el único influenciado por el fármaco. Es completamente excretada a través de la orina en donde se ha encontrado un 3% de las dosis administrada sin cambio, pequeñas cantidades del producto son encontradas en las heces. ⁷

4.3.2 FARMACODINAMIA

La oxolamina es activa en la inflamación caracterizada por edema y exudación. Esto sugiere su uso clínico en alteraciones inflamatorias del tracto respiratorio, en el cual el fenómeno exudativo y el incremento de las secreciones bronquiales tiene un papel importante.

Posee una acción estimulante sobre la motilidad ciliar la cual es correlacionada con un efecto mucolítico. La oxolamina disminuye la viscosidad de la secreción bronquial y por lo tanto facilita la eliminación de las secreciones bronquiales.

Los efectos analgésicos y antipiréticos de la oxolamina están correlacionados a su acción antiinflamatoria.

La oxolamina es muy activa inhibiendo la tos de origen periférico, causada por la inhalación de irritantes. También se ha demostrado que tiene un ligero efecto sobre la tos de origen central, alivia la tos al reducir el exudado inflamatorio y mejora la irritación local de las terminales nerviosas sensoriales en la mucosa respiratoria, los impulsos de la tos son por lo tanto abolidos en su fuente. ⁷



5. EDULCORANTES ARTIFICIALES

En la actualidad existe una gran cantidad de edulcorantes sintéticos y naturales que sustituyen eficazmente a la sacarosa por sus múltiples ventajas. Cada tipo de edulcorante tiene sus cualidades y desventajas y es importante considerar hacia qué producto se destinará el edulcorante para hacer su elección.

Entre los edulcorantes naturales se encuentran:

- 1) hidratos de carbono (sacarosa, lactosa, glucosa, etc.);
- 2) glucósidos (filodulcina, esteviósido, etc.);
- 3) proteínas;
- 4) alcoholes polihídricos (sorbitol, xilitol, etc.).

Por la parte de los edulcorantes sintéticos, y de mayor uso, se encuentran la dulcina, dietilenglicol, acetosulfame K y un edulcorante muy usado comercialmente en un sinnúmero de productos farmacéuticos y alimenticios, el *aspartame*.

6. ASPARTAME

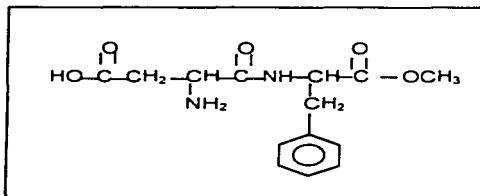


Figura 2. Estructura química del aspartame

Es un dipéptido que proviene de la síntesis química entre el ácido aspártico y la L-fenilalanina, dando al L-aspartil-L-fenilalanina metiléster, fue descubierto accidentalmente en 1965 cuando la sustancia en estudio se pretendía utilizar como tratamiento de úlcera.

Los componentes del aspartame se encuentran en alimentos consumidos diariamente, como lácteos, carne, frutas, verduras y cereales, por lo tanto el aspartame se metaboliza de la misma manera que cualquier proteína. Al digerirse se descompone en sus componentes aminoácidos (ácido aspártico y fenilalanina) y una pequeña cantidad de la sustancia orgánica metanol, el organismo utiliza los componentes protéicos y el metanol de la misma manera que aquellos que provienen de otros alimentos que se consumen diariamente.^{9,10}

En 1974 The Food and Drug Administration (FDA) aprobó el aspartame para su uso como edulcorante en alimentos bajo ciertos límites y fue completamente aprobado en 1983.¹¹

6.1 PROPIEDADES

El aspartame es un edulcorante artificial nutritivo sustituto del azúcar y de alta intensidad. Su dulzura relativa varía con la concentración, siendo muy alta a bajas concentraciones, de esta forma 1g reemplaza cerca de 200 g de azúcar, aunque provee 4 cal/gramo su contribución es nula ya que se usa en niveles menores del 0.1%, reduciendo el valor calórico un 90% en relación con el azúcar. Es soluble en agua a 25° C en solución al 1%, dependiendo del pH y temperatura, no puede ser consumido por personas con fenilcetonuria, quienes deben limitar su consumo de productos proteicos para reducir su consumo de fenilalanina.^{12,13}

El cuidado en el uso de aspartame se ha realizado en un sinnúmero de estudios en seres humanos y animales en los últimos 25 años. El aspartame ha sido probado por los organismos de salud de más de 90 países, incluyendo México, entre estos están la Organización Mundial de la Salud (OMS), The Food and Drug Administration (FDA), el Comité Conjunto de Expertos en Aditivos Alimentarios de las Naciones Unidas (FAO/OMS), y en nuestro país por la Secretaría de Salud (SS), la Asociación Americana de Diabetes, la Federación de Asociaciones Mexicanas de Diabetes y la Asociación Mexicana de Medicina del Deporte, A.C., entre otros quienes confirman su seguridad.^{14,15,16}



Algunos de los muchos estudios de aspartame indican que no presenta alteraciones en el sistema nervioso central, sistema gastrointestinal, endocrino, reproductor o respuesta inflamatoria; en dosis de 2 000 a 4 000 mg/kg de peso no se observan efectos toxicológicos, carcinogénesis o mutagénesis, asimismo no altera parámetros clínicos, puede ser administrado desde 1 año de edad, siendo metabolizado con la misma efectividad que los adultos, no afecta el control glucémico en personas con diabetes insulino dependientes y no insulino dependientes incluso en elevadas cantidades y es bien tolerado. ^{9,17}

Al realizar estudios para encontrar el consumo diario aceptable (ADI) para el aspartame se encontró una dosis aceptable de 40 mg/kg/día según el World Health Organization y autoridades regulatorias en Europa y Canadá, la FDA le asignó un ADI de 50 mg/kg/día, siendo también aceptado el primer ADI mencionado por otras organizaciones como The Scientific Committee for Food of the European Economic Community, Joint Expert Committee on Food Additives y The Canadian Health Protection Branch, valor que también corresponde al consumo diario aceptable en México. ^{18,19}

Canadá ha reportado estudios que afirman el empleo de aspartame en concentraciones menores de 10 mg/kg/día a una población diabética que sustituye el azúcar por aspartame encontrándose dicho consumo por debajo del ADI. ¹⁹

Por otra parte FDA se ha preocupado en monitorear el consumo de aspartame en diferentes subpoblaciones incluso diabéticos, niños, obesos, fenilcetonúricos, etc. estimando en términos generales un consumo de 2-10 mg/kg/día, que es menor al ADI establecido. ¹⁹

6.2 ESTABILIDAD

Algunas limitantes de la estabilidad del aspartame derivan de su identidad química como el éster metílico del dipéptido aspartilfenilalanina. La molécula de éste tiene dos grupos que en forma individual condicionan el comportamiento y la estabilidad; uno es el grupo carboxílico libre del ácido aspártico y el otro es el grupo carboxílico esterificado de la fenilalanina.



El grupo carboxílico permite la formación de la sal del aspartame, generalmente de sodio o potasio; facilitando la solubilidad de éste en agua.

La estructura del aspartame contiene un par de enlaces de los cuales depende la estabilidad del sistema donde se use, el más sensible de éstos enlaces es la unión del éster bajo ciertas condiciones de humedad, temperatura y pH este enlace puede hidrolizarse para producir aspartilfenilalanina o reciclar el hidrolizado y producir dicetopiperazina (DKP), la DKP puede abrirse para regresar a fenilalanina y por último ésta se puede hidrolizar para dar los aminoácidos individuales; ácido aspártico y fenilalanina. Ninguno de éstos productos de conversión es dulce.

Las reacciones químicas, hidrólisis y ciclización de aspartame son rápidas a altas temperaturas, ésta característica limita el potencial de uso para éste edulcorante en productos que llevan un proceso de cocinado o que involucra el emplear altas temperaturas por tiempo prolongado, en algunos casos debido a esta característica del aspartame para poderlo emplear en ciertos productos es necesario adicionar una cantidad extra para compensar el que se descomponga.

La estabilidad del aspartame en forma seca o en polvo es completamente buena, siempre bajo condiciones menos severas que las que se pueden manejar en su aplicación. No hay evidencia de pérdida significativa de éste o conversión a DKP cuando es almacenado en bolsas de polietileno contenidas en bidones de fibra a una temperatura de 22-25° C y una humedad relativa del 50%.

El aspartame y los productos que lo contengan pueden ser almacenados en frío en una área seca. Sin embargo a 105° C solo el 5% del aspartame se descompone pero a 120° C la descomposición es sustancial.

Cuando el tiempo se incrementa a una temperatura dada, el porcentaje del aspartame hidrolizado aumenta. Similarmente cuando aumenta la temperatura para un proceso de tiempo dado, la cantidad de aspartame hidrolizado aumenta. La descomposición sigue una cinética de primer orden.²⁰



El pH es especialmente importante en la estabilidad de éste ya que la mayoría de los productos alimenticios líquidos o húmedos se encuentran en un intervalo de pH ácido débil entre 3 y 5 donde se ha determinado que el aspartame es más estable. A 25° C la estabilidad de éste se encuentra mayor a un pH de 4.3 donde tiene la mayor vida media.

Cuando se probó a un pH de 4.3 el cual es de máxima estabilidad solo una pequeña fracción de aspartame se descompuso en 80 horas a 80° C y a un pH de 6-7 se observa más de un cambio y por lo mismo se encuentra la pérdida casi total; estas condiciones son interesantes ya que se aproximan a las condiciones de pasteurización de alta temperatura por corto tiempo, las cuales se aplican a ciertos alimentos, sin embargo el aspartame puede soportar un proceso de ultrapasteurización en productos alimenticios. Aunque aspartame no sea muy estable en sistemas líquidos esto no es una causa convincente para que no tenga seguridad y confianza el edulcorante, una de las razones principales de mantener la máxima estabilidad del aspartame en los productos donde se usa, es que al hidrolizarse o descomponerse disminuye el rendimiento del poder edulcorante del producto. ^{11,20}

6.3 METABOLISMO DE ASPARTATO

El aminoácido carboxílico ocupa una posición importante en el metabolismo intermediario; altos niveles de este aminoácido pueden encontrarse en varios tejidos del cuerpo, particularmente en la mitocondria, donde juega un papel importante en el metabolismo de nitrógeno y en la producción de energía; esto es porque interviene en la mayoría de los pasos del ciclo del ácido tricarbóxico (Ciclo de Krebs).

El aspartato puede entrar al metabolismo por varias rutas, una de ellas es la transaminación, convirtiéndose en oxalacetato y oxidándose hasta CO₂ y energía.. Su concentración es alta en el cerebro donde representa del 25% al 30% del total de aminoácidos encontrados en esta zona. ²⁰



6.4 DIGESTIÓN Y ABSORCIÓN

El aspartato se encuentra en un 20% a 25% del total de aminoácidos en las proteínas de la dieta. La absorción de aspartame en la entrada intestinal difiere, dependiendo de la forma en que son ingeridos, ya sea libres o enlazados como péptidos. Si se absorben libres los aminoácidos es porque el aspartame se hidroliza en el tracto gastrointestinal como aminoácidos y se absorben por transporte activo. Cuando se encuentran en una proteína, los péptidos sufren una proteólisis interna para posteriormente ser hidrolizados por peptidasas específicas intracelulares.^{10,13,14,20}

Al parecer el aspartame es bien tolerado por los diabéticos insulino dependientes y no insulino dependientes con remarcable seguridad de acuerdo a diferentes estudios reportados, por lo que bien puede ser reemplazado el azúcar por aspartame en la población diabética para reducir de manera significativa la cantidad de calorías y de carbohidratos consumida en diabéticos que requieren dieta estricta.^{18,19,21,22,23}

6.5 USOS

Al probar la FDA al aspartame como edulcorante comprobó que se puede usar en muchos productos, en la actualidad se usa en cereales para desayuno, goma de mascar, mezclas de polvos secos para bebidas, té y café instantáneos, gelatinas, budines rellenos, jugos de fruta, bebidas refrescantes, sabores no alcohólicos, yogurt, entre otros alimentos.

En la industria farmacéutica se usa en productos farmacéuticos como antiácidos, analgésicos, antibióticos, antitusivos, laxantes, vitamínicos, etc., a través de las formas farmacéuticas de comprimidos, tabletas masticables, efervescentes, polvos suspendibles o efervescentes, fibras laxantes y suplementos dietéticos. Todo esto debido a las ventajas del aspartame de reducir el tamaño y costo de productos y empaques, calidad microbiológica óptima, alto poder edulcorante, intensificación de algunos sabores frutales, enmascaramiento de notas amargas, puede ser consumido prácticamente por todas las poblaciones y no produce caries además de no requerir cambios de equipo de proceso para su uso.¹⁶



7. DIABETES MELLITUS

La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica y debido a la inadecuada secreción de insulina por las células β del páncreas se caracteriza por hiperglucemia, hiperlipemia, cetonuria y azouria; cuando la deficiencia es severa puede haber cetoacidosis diabética.⁶

7.1 FISIOPATOLOGÍA

La diabetes es un síndrome que abarca perturbaciones metabólicas que producen alteraciones neurológicas, renales, vasculares, etc. Se han propuesto varios métodos para la clasificación de la diabetes mellitus, uno de ellos lo describe como:

- 1) insulino dependiente (antes llamada de iniciación juvenil) (tipo 1);
- 2) insulino independientes (antes llamada de iniciación adulta o madura) (tipo 2);
- 3) diabetes madura o insulino independiente en los jóvenes, un tipo de enfermedad rara y leve con herencia dominante;
- 4) diabetes mellitus o intolerancia a los hidratos de carbono asociada a ciertos síndromes genéticos;
- 5) diabetes mellitus secundaria (inducida por drogas, enfermedades pancreáticas, hormonal, anomalía de receptores, etc.); y
- 6) diabetes mellitus gestacional. Las dos primeras formas de la enfermedad representan la gran mayoría de los pacientes.

La secreción de insulina estructuralmente anormal que posee una menor actividad biológica también ha sido descrita como una rara causa de diabetes.⁶

7.1.1 DEFICIENCIA DE INSULINA

La deficiencia de insulina provoca una serie de trastornos ya mencionados como son: la hiperglucemia, que es consecuencia de la subutilización y sobreproducción de glucosa ya que se reduce su transporte a través de ciertas membranas celulares.



Un índice alto de conversión de proteínas en glucosa produce azouria con el consiguiente aumento de amoniaco y urea.

La hiperlipemia que es la concentración anormalmente elevada de ácidos grasos libres en el plasma, pues la insulina inhibe la lipasa que interviene en la movilización de ácidos grasos y el hígado los capta oxidándolos a acetil coenzima A (CoA), aumentando el desplazamiento de los substratos a cuerpos cetónicos (acetona, acetoacetato y beta-hidroxibutirato) que es la cetonemia. Estos ácidos son relativamente fuertes y producen acidosis. ⁶

7.2 DIAGNÓSTICO

Entre los criterios para el diagnóstico de diabetes mellitus en un adulto no gestante se encuentran:

- 1) Elevación inequívoca de las concentraciones de glucosa plasmática junto con los síntomas clásicos de diabetes;
- 2) Índice alto de glucemia en ayunas en más de una ocasión (glucosa en plasma venoso de 140 mg/dl o superior, glucosa en sangre completa capilar o venosa de 120 mg/dl o superior);
- 3) Concentración de glucosa en ayunas inferior a la que es característico de diabetes pero observándose valores permanentemente elevados durante la prueba de tolerancia a la glucosa (TTGO). ⁶

7.3 TRATAMIENTO

La reducción de peso, la terapéutica dietética, el ejercicio y la educación del paciente son factores de fundamental importancia en el tratamiento de la diabetes. ⁶



7.3.1 DIETA

Los principios fundamentales de la terapia antidiabética son similares para los pacientes de todas las edades. Más importante que la concentración de carbohidratos, proteínas o grasas, es la cantidad total de calorías en la dieta. En la mayoría de los casos es suficiente la dieta de 1000 a 1200 calorías por día. El régimen debe componerse de un 40-55% de hidratos de carbono, 15-20% de proteínas y 25-35% de grasas. Hay que disminuir la ingesta de grasa animal saturada, colesterol y azúcares simples y aumentar la cantidad de fibra.⁸

7.3.2 EJERCICIO

En el manejo de la diabetes a cualquier edad, también es importante un programa de ejercicio regular. El movimiento físico proporciona sensación de bienestar, ayuda a perder peso, mejora la utilización periférica de glucosa y aumenta los receptores insulínicos.⁸

7.3.3 VALORACIÓN DEL CONTROL DE DIABETES MELLITUS

El control de la diabetes a corto plazo suele llevarse a cabo mediante la comprobación de glucosa en orina y determinaciones periódicas de glucemia. El control de la diabetes a largo plazo se estima mediante mediciones de hemoglobina A_{1c}.⁸

7.3.4 HIPOGLUCEMIANTES E INSULINA

El paciente libre de síntomas diabéticos experimenta hiperglucemia postprandial persistente entre 250 y 300 mg/dl y que no responde a la dieta puede requerir hipoglucemiantes orales o insulina. Aunque los primeros son menos eficaces que la dieta y la insulina, son muy cómodos y bien aceptados por los pacientes. La insulina constituye el tratamiento de elección para aquellos diabéticos con hiperglucemia y los síntomas mencionados.⁸



8. POBLACIÓN GERIÁTRICA

La población geriátrica se ha incrementado en años recientes porque los factores médicos están a favor de la proliferación de la vida. En el país más económicamente desarrollado, aproximadamente el 12% de la población tiene más de 65 años de edad y el porcentaje continuamente aumenta. A consecuencia de éste incremento en la población geriátrica se observa un incremento en los costos de salud. Este tipo de población usa más fármacos por su gran incidencia a enfermedades crónicas que son tratadas con una terapia de múltiples fármacos la cual produce, en algunos casos, interacciones fármaco-fármaco.

Los factores que influyen en reacciones adversas de fármacos incluyen:

- a) Empeoramiento del sistema farmacocinético;
- b) Decremento en mecanismo hemostático, como la capacidad de respuesta a cambios en la actitud, presión sanguínea, glucosa en sangre, temperatura y rendimiento cardiaco,
- c) Cambios de sensibilidad.²⁴

Por otra parte en estudios de seguridad con dosis agudas de aspartame han incluido poblaciones geriátricas y no se han observado diferencias importantes en cuanto a los análisis hematológicos y química clínica en hombres y mujeres.

8.1 MANEJO DE FÁRMACOS EN POBLACIÓN GERIÁTRICA

8.1.1 ABSORCIÓN DE FÁRMACOS

No hay un dato sustancial que soporte la disminución o incremento de la capacidad de absorción de un fármaco en el tracto gastrointestinal en un paciente geriátrico. No obstante la disminución en la fluidez de sangre a nivel intestino, el aumento del pH gástrico y la disminución en la motilidad intestinal muestran un efecto en la absorción de un fármaco en éstos pacientes.



Aunque esto es evidencia de una disminución en el transporte activo en el tracto gastrointestinal, más fármacos son absorbidos por difusión pasiva.²⁴

8.1.2 DISTRIBUCIÓN DE FÁRMACOS

Un número de cambios fisiológicos relacionados con la edad pueden influir en la distribución del fármaco.

Estos cambios incluyen una disminución en el apoyo del cuerpo (encorvamiento), un incremento en el tejido adiposo de 18% a 36% en hombres y de 33% a 48% en mujeres; esto favorece la disposición de fármacos lipofílicos. Fármacos hidrosolubles alcanzan niveles más altos en plasma porque hay una alta cantidad de agua en el cuerpo para distribuirse.

La capacidad y rendimiento cardíaco, puede disminuir en éstos pacientes, porque las enfermedades del corazón se derivan de arteriosclerosis, hipertensión o diabetes mellitus; dando como resultado una redistribución del fármaco.

La unión del fármaco a proteínas del plasma es inactiva, estas son principalmente enlazadas a la albúmina del suero. La unión del fármaco es una función de la concentración de albúmina en el plasma y de la acidez natural del fármaco. La concentración de fármaco libre es determinante de su distribución y eliminación. Alteraciones en los enlaces del fármaco a proteínas del plasma, glóbulos rojos en la sangre y otros tejidos del cuerpo pueden ser importantes causas de alteraciones farmacocinéticas en pacientes de edad avanzada; es importante resaltar que la albúmina del suero es significativamente menor conforme aumenta la edad.^{8,24,25}

8.1.3 FLUJO SANGUÍNEO REGIONAL

Cambios en el flujo sanguíneo pueden alterar significativamente el transporte del fármaco en el paciente, afectando la distribución, metabolismo y excreción; conociéndose esto como *disminución en circulación periferal* con edad avanzada.



En adición a los datos de enfermedad, la edad por sí misma esta asociada con cambios en flujo sanguíneo regional con los cambios a la respuesta farmacológica a edad avanzada.

El flujo sanguíneo local es controlado por una multitud de elementos locales y remotos, incluyendo nervios vasoconstrictores y vasodilatadores, flujo sanguíneo, factores excitatorios e inhibitorios, metabolitos en tejidos locales y respuesta de algunos receptores.

El potencial cardiaco disminuye porque un número elevado de enfermedades afectan al corazón; y una distribución de flujo sanguíneo al cerebro, corazón y músculo. ²⁴

8.1.4 METABOLISMO HEPÁTICO

Los fármacos son metabolizados por un sistema de enzimas del hígado y en menor grado en el riñón, pulmón y tracto gastrointestinal. Este sistema de enzimas convierte en compuestos liposolubles (no polares) a otros más hidrosolubles (compuestos polares).

Datos de estudios indirectos en humanos indican que el envejecimiento está asociado con una reducción en la capacidad de metabolizar ciertos fármacos. El hígado es alrededor del 2.5% del peso del cuerpo en adultos y un 1.6% en ancianos. Esto representa un 36% de disminución en tamaño acompañado de un anticipado decremento en la capacidad del hígado de metabolizar fármacos.

La reducción del tamaño del hígado y la disminución en el flujo sanguíneo hepático es debida a grandes variaciones basadas genéticamente en el metabolismo de fármacos encontrados en la población geriátrica.

Una baja en el flujo sanguíneo hepático del 40% al 45% ocurre entre los 25 y 65 años de edad. Esto puede deberse en parte a la disminución en la capacidad cardiaca.

Los resultados de análisis de rutina de la función del hígado son bilirrubina en suero, fosfatos alcalinos y enzimas del hígado, observando que estos no cambian con la edad.

Las enzimas hepáticas son las responsables de la oxidación del fármaco, reducción, hidrólisis y reacciones conjugadas. ²⁴



8.1.5 ELIMINACIÓN DEL FÁRMACO

La eliminación del fármaco es cuantitativamente descrita en términos de aclaramiento del fármaco en el cuerpo. Las rutas de eliminación son principalmente las rutas del riñón e hígado. La eliminación del fármaco por éstos órganos puede ser descrito como el producto del flujo sanguíneo hacia el órgano y la extracción del fármaco hacia el mismo.

En general el riñón e hígado tienen suficiente capacidad de eliminar niveles terapéuticos en plasma del fármaco. La eliminación cuantitativa del fármaco es una función del flujo sanguíneo a través del hígado y/o riñón y de todo el metabolismo o sistema de transporte que tiene efecto en la eliminación.

Si el aclaramiento intrínseco de un fármaco es largo, éste es un aclaramiento por el hígado o riñón y es una función del flujo sanguíneo al órgano; si es pequeño, el aclaramiento del fármaco es independiente del flujo sanguíneo.

Compuestos de baja liposolubilidad son realmente excretados por el riñón y los tiempos de eliminación son principalmente dependientes de la filtración glomerular.²⁸

En su mayoría los fármacos liposolubles son reabsorbidos por el túbulo renal y su eliminación es efectuada por conversión a un derivado hidrosoluble por la vía de metabolismo oxidativo, catalizado por enzimas microsomales metabolizadoras del fármaco en el hígado.

El riñón juega un importante papel en la eliminación de fármacos activos del cuerpo y es un determinante de los niveles del mismo en sangre y tejidos. La excreción renal de fármacos puede ser alterada por cambios en el flujo de sangre renal, tiempo de filtración glomerular, secreción tubular o reabsorción.

Una progresiva reducción en el número de nefronas en funcionamiento y el decaimiento del flujo plasmático en el riñón con incremento de la edad se demuestra en la función renal. Entre los 20 y 90 años, el flujo plasmático renal disminuye en un 53% y el tiempo de filtración glomerular también lo hace en un 46%. La capacidad máxima de túbulos renales cambia en reabsorción y secreción al aumentar la edad. La disminución en una función renal al aumentar la edad se refleja con un decaimiento en la eliminación de creatinina (solo en orina, no en plasma).



El decremento de las funciones renales provoca un alto nivel desordenado de fármaco en sangre cuando se administra a ancianos en dosis terapéuticas.²⁴

8.2 DIABETES MELLITUS EN ANCIANOS

Dentro de las principales causas de mortalidad en México, la diabetes mellitus ocupa el tercer lugar en personas de 45 a 65 años, en hombres de ésta edad ocupa el quinto lugar y en mujeres el segundo. Para personas mayores de 65 años se encuentra en un tercer orden y en cuanto a hombres con edad mayor a 65 años tiene un cuarto sitio y un tercer en mujeres con la mencionada edad, según estadísticas reportadas en 1995.^{26,27}

El índice de mortalidad efectivo por diabetes es difícil de conocer, pues las estadísticas sobre mortalidad en general no especifican las causas que contribuyeron a la muerte.²⁵

La tolerancia a la glucosa se deteriora progresivamente con el paso de los años, éste efecto no posee trascendencia clínica y permite el empleo de tal parámetro en el diagnóstico de diabetes en el anciano. Como explicación del descenso progresivo en la tolerancia a la glucosa que acompaña al envejecimiento, se han propuesto motivos tales como alteraciones en la secreción de insulina, disminución del volumen corporal, aumento del tejido adiposo, malnutrición, inactivación física, aumento en la secreción de proinsulina y resistencia a la insulina.⁸

Para el tratamiento en el diabético geriátrico la hipoglucemia sintomática resulta mucho más problemática a causa de su alta frecuencia de patología cardiovascular y cerebrovascular. El problema terapéutico ha de tener en cuenta los hábitos de los individuos, los imperativos socioeconómicos y étnicos y los factores emocionales ya que el diabético geriátrico se encuentra habitualmente solo y deprimido, se siente aislado y generalmente su alimentación no es adecuada. Para ser eficaz, la terapia en éstos pacientes debe ser individualizada y simple, con el menor trastorno posible de la vida cotidiana del paciente.⁸

Si se recomienda el ejercicio al diabético geriátrico debe ser de acuerdo con su edad y situación cardiovascular; un ejercicio ligero como pasear es ideal para el enfermo mayor.²⁴





II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En los últimos años las estadísticas sobre salud han revelado que en la tasa de mortalidad general de la población mexicana la diabetes mellitus ocupa el cuarto lugar. La población que padece esta enfermedad se caracteriza por una deficiencia de insulina efectiva, la cual controla el nivel sanguíneo de glucosa principalmente. El hecho de que sólo se puedan tratar los síntomas de la diabetes mellitus y no la enfermedad en sí misma nos lleva a diferentes complicaciones lo cual implica a otros órganos durante el proceso de evolución, y su importancia se refleja al observar que conforme aumenta la edad de la población, la tasa de mortalidad por diabetes mellitus también aumenta, esto es en la población de 45 a 65 años, que ocupa un tercer lugar, así como mayores de 65 años.²⁷

El tratamiento de diabetes mellitus se restringe a un ejercicio físico, un tratamiento oral con hipoglucemiantes y principalmente una dieta que limita el uso de azúcar (sacarosa), debido a que los pacientes diabéticos no controlan los niveles de glucosa sanguínea a causa de problemas en el metabolismo de la misma, hecho que no sucede si se ingiere aspartame como edulcorante artificial por asimilarse como aminoácido libre.

En la población geriátrica, las enfermedades más frecuentes, además de la diabetes, son de tipo degenerativo tal como enfermedades infecciosas de diversos tipos, ya sea del aparato respiratorio (virales y bacterianas); procesos infecciosos de vías altas, neumonías, bronconeumonías, bronquitis, tuberculosis, etc. La población geriátrica frecuentemente presenta enfermedades respiratorias en diferente grado, que no provocan su muerte, pero pueden alterar el metabolismo del paciente y uno de los síntomas de estos padecimientos es la tos; al haber complicaciones médicas del aparato respiratorio, generalmente se administran medicamentos por vía oral, ya que resultan menos traumáticos y su administración se facilita, aunque se encuentran diferentes restricciones ya que el metabolismo de los ancianos es más lento y particularmente los diabéticos no toleran la glucosa, de ahí que la administración de jarabes en los diabéticos conlleva la restricción de los mismos; es por ello que se plantea la formulación de un jarabe antitusivo para diabéticos en el cual se emplea aspartame como edulcorante, ya que no tiene efectos adversos sobre el paciente diabético por llevar a cabo un metabolismo diferente.²⁴



Considerando los problemas metabólicos de los diabéticos así como la tos que padece la población geriátrica como síntoma de alguna enfermedad respiratoria se formulará un jarabe con Citrato de oxolamina como agente antitusígeno partiendo de una formulación ya establecida en la planta piloto de la FES Zaragoza; en dicha formulación se sustituirán algunos excipientes para establecer su compatibilidad con la finalidad de obtener una formulación que posea las características propias de la forma farmacéutica al ser endulzada con aspartame.





III. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Formular un jarabe antitusivo de Citrato de oxolamina para diabéticos geriátricos utilizando aspartame como edulcorante estableciendo el material de empaque apropiado.

OBJETIVOS PARTICULARES

1. Realizar los análisis correspondientes de las materias primas y principio activo.
2. Evaluar la estabilidad química del citrato de oxolamina como materia prima.
3. Establecer la compatibilidad del Citrato de oxolamina con el aspartame y el viscosante goma xantano.
4. Formular con el aspartame y goma xantano en la formulación propuesta
5. Validar el método analítico espectrofotométrico para cuantificar citrato de oxolamina como materia prima y en jarabe
6. Determinar una formulación apropiada del jarabe.
7. Establecer el tipo de material de empaque apropiado para el jarabe por por medio de un reto acelerado.





IV. HIPÓTESIS

Un punto importante para el tratamiento de diabetes mellitus es la dieta restringida a un 40-55% de carbohidratos ingeridos, por esto los pacientes geriátricos diabéticos deben emplear sustitutos del azúcar como edulcorantes.

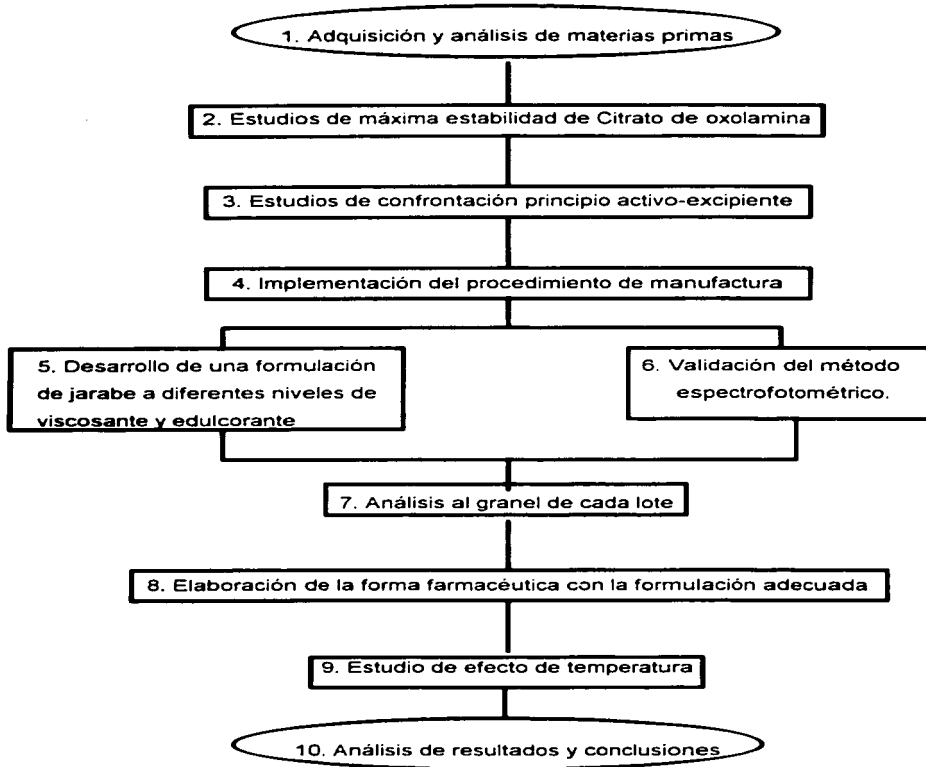
Al realizar estudios de confrontación de excipientes y Citrato de oxolamina como principio activo y encontrar la concentración adecuada de edulcorante y viscosante, se podrá sustituir, de una formulación ya establecida, la sacarosa por aspartame como edulcorante, que con el viscosante adecuado resultará un jarabe que cumpla con las especificaciones propias de la forma farmacéutica para ser dirigido a diabéticos geriátricos.





V. METODOLOGÍA

1. DIAGRAMA DE FLUJO



MATERIAL

Ampolletas de vidrio transparente de 5ml

Cámara de elución 20x20 cm

Cámara de 75% de humedad relativa

Espátula

Frascos de vidrio ámbar , plástico ámbar y plástico transparente de 135ml

Mechero fisher

Micropipetas de vidrio 10 µl PYREX

Papel glassine

Pinzas de disección

Placas de vidrio para cromatografía en capa fina de 20x20 cm

Vasos de acero inoxidable (500 y 1000 ml)

EQUIPO

Agitador caframo OASIMUM No. Inv. 1228182 con propela de moño

. Estufas de estabilidad CAISA Modelo INC 242TR de 20°C (7924786), 40°C (7924783)
y 60° C (7924785)

Placa de calentamiento DARNFTEAD Thermolyne Tipo 1000 Stir Plate Mod.

SPA10258 No. Inv. 4639208141

Refrigerador NIETO Inv. 1430746

Soporte con pinzas para caframo

Tacómetro



REACTIVOS Y MATERIAS PRIMAS

Ácido cítrico
Agua destilada
Aspartame
Citrato de oxolamina
Color rojo No. 6
Disolventes orgánicos
Etanol
Goma xantano
Metilparabeno
Ninhidrina
Sabor cereza
Silica Gel
Solución reguladora de fosfatos pH 4.0

INSTRUMENTOS

Balanza analítica OHAUS Analytical Standar Mod. A5120 No. Inv. 1468720
Balanza semianalítica METTLER TC 2000 No. 815506 No. Inv. 537523
Espectrofotómetro PERKIN ELMER Lambda 2. UV - VIS No. Inv. 876951
Picnómetro para líquidos de 25 ml PYREX
Potenciómetro COLE PARMER pH-Mv-°C METER No. Inv. 1515158
Viscosímetro Cannon PYREX



2. PROCEDIMIENTO TECNOLÓGICO

Como todo estudio de preformulación primeramente se adquirieron y analizaron de acuerdo al anexo I, todas las materias primas que se involucraron en el estudio partiendo de una formulación establecida proporcionada por la Planta Piloto del lugar de trabajo.

A esta lista de excipientes se unieron el aspartame como edulcorante y la goma xantano como viscosante, excipientes opcionales para la formulación.

EXCIPIENTE	PORCENTAJE
Ácido cítrico	0.1-0.3
Aspartame	0.5-1.0
Color rojo no. 6	0.003-0.008
Goma xantano	0.1-0.3
Metil parabeno	0.1-0.3
Oxolamina citrato	0.5-1.5
Sabor cereza	0.05-0.15
Solución reguladora de fosfatos pH 4.0	c. b. p. 100 ml

Tabla 2. Formulación propuesta para el jarabe

ESTUDIOS DE CONFRONTACIÓN

Primeramente se conoció el nivel de degradación y máxima estabilidad del principio activo, analizando éste bajo diferentes condiciones físicas. Se prepararon 14 ampollita con 200 mg de citrato de oxolamina, de las cuales 2 ampollitas se introdujeron a una cámara de luz directa, 4 ampollitas se colocaron en una cámara a 40°C/75% HR y a las restantes se les agregó 3 ml de una solución reguladora de fosfatos para obtener los siguientes pH: 2.0, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0, 6.0, 7.0 y 8.0; se sellaron y almacenaron a 20°C. Finalmente 1g de la muestra se sometió a condiciones de oxidación acelerada con 20 ml de peróxido de hidrógeno bajo reflujo durante 4 hr, evaluando la degradación por cromatografía en capa fina cada 30 minutos.



La evaluación física y química del principio activo en estas pruebas se mencionarán más adelante llevándose a cabo semanalmente.

La confrontación del citrato de oxolamina (principio activo) con cada excipiente se llevó a cabo colocando en ampolletas de vidrio transparente 2g de una mezcla 1:1 de acuerdo a la siguiente tabla:

MEZCLA	REPRESENTACIÓN
1. Citrato de oxolamina-Aspartame	Principio activo-edulcorante
2. Citrato de oxolamina-Goma xantano	Principio activo-viscosante
3. Goma xantano-Aspartame	Viscosante-edulcorante

Tabla 3. Mezclas sometidas al estudio de confrontación de excipientes

A cada ampolleta se le adicionaron 3 ml de agua destilada y se procedió a sellar con calor. Todas las ampolletas se almacenaron a 60° C y se realizaron muestreos a los 15, 30 y 45 días.

Para comprobar la estabilidad de los polvos y comparar los resultados con los de las mezclas se sometieron los excipientes mencionados de manera individual almacenándolos a 60°C y realizando muestreos a los 15, 30 y 45 días.

Transcurrido el tiempo de muestreo, se analizó físicamente cada mezcla y polvo individual por observación directa en la ampolleta y la degradación química o incompatibilidad se evaluó por cromatografía en capa fina (CCF), como se indica a continuación.

Procedimiento cromatográfico.

En cromatoplasacas de 20cm x 20cm con Silica Gel HF 254 como fase estacionaria, se aplicaron con micropipetas 10 µl de las mezclas a una concentración de 1mg/ml. La fase móvil y revelado de las placas varió de acuerdo a la siguiente tabla:



Excipiente	Fase móvil	Revelador
Aspartame	Solución reguladora de fosfatos pH 4	Solución etanólica de ninhidrina 0.1 %
Oxolamina, citrato de	Solución reguladora de fosfatos pH 4	Solución etanólica de ninhidrina 0.1 %
Goma xantano	.	.

Tabla 4. Sistemas cromatográficos del estudio

* No se observó por ningún sistema cromatográfico

ESTUDIOS DE FORMULACIÓN

Con los excipientes seleccionados de acuerdo al estudio de compatibilidad y la tabla 2 de formulación propuesta, se efectuó el estudio de formulación para el cual se llevó a cabo un procedimiento de manufactura.

PROCEDIMIENTO DE MANUFACTURA

1. Se adicionó en un vaso de acero inoxidable de 2 000 ml el 50% de la cantidad del ácido cítrico en agua destilada agitando a 1500 rpm hasta su disolución.
2. Se agregó el aspartame mezclando con agitación por 3 min.
3. Se incorporó el 100% de citrato de oxolamina, previamente seco, mezclando con agitación durante 10 min.
4. Por otra parte se disolvió la cantidad especificada de metilparabeno en 10 ml de etanol absoluto y se adicionó a la mezcla anterior con agitación durante 5 min., adicionando 100 ml de agua destilada.
5. Se agregó el resto del ácido cítrico con la goma xantano haciendo una mezcla de polvos que se incorporó y disolvió con agitación de 2500 rpm por 10 min.
6. Se disolvió el color rojo # 6 en el sabor cereza agregando la solución al jarabe y agitando por 5 minutos a 1500 rpm.
7. Se aforó el jarabe a 1 000 ml con solución reguladora de fosfatos pH 4 y se agitó el jarabe por 5 minutos para incorporar totalmente los excipientes.



8. Se acondicionó el jarabe en un frasco color ámbar de boca ancha con la etiqueta de "Cuarentena".

9. Se realizaron los controles a granel de acuerdo al anexo II.

Este procedimiento se realizó en la elaboración de cuatro formulaciones diferentes donde sólo se variaron las concentraciones de aspartame y goma xantano. Las concentraciones correspondieron a los niveles alto y bajo para los cuales se recomienda su uso.

La tabla 5 presenta las formulaciones elaboradas y posteriormente analizadas por un diseño factorial 2^2 ^{29,30}.

LOTE	ASPARTAME	GOMA XANTANO
1	Alto (1.0 %)	Bajo (0.2 %)
2	Alto (1.0 %)	Alto (0.5 %)
3	Bajo (0.5 %)	Alto (0.5 %)
4	Bajo (0.5 %)	Bajo (0.2 5)

Tabla 5. Niveles de edulcorante y viscosante empleados en cada lote elaborado.

Una vez elaborado cada lote se procedió a realizar los análisis del producto terminado propios de los jarabes como formas farmacéuticas que son: apariencia, propiedades organolépticas, pH final, límites microbianos, densidad, viscosidad, contenido del fármaco y valoración del mismo; de acuerdo a como lo indica el anexo I. Los resultados de viscosidad fueron empleados para analizar los resultados por un diseño estadístico con un modelo bifactorial de efectos fijos.



EFECTO DE TEMPERATURA

Contando con la formulación establecida, se procedió a someterla a un estudio de efecto de temperatura de 4°C, 20°C y 40°C, en donde se analizó el efecto de tres materiales de empaque diferentes bajo tres tiempos de muestreo. El panorama general del estudio es el siguiente:

TIEMPO	MATERIAL DE EMPAQUE		
	Plástico ámbar/tapa de plástico*	Plástico transparente/tapa plástico*	Vidrio ámbar/tapa de baquelita*
7	4°C	40°C	20°C
14	20°C	4°C	40°C
21	40°C	20°C	4°C

Tabla 6. Cédula de efecto de temperatura

* Retapa de polietileno espumado

Se envasaron 100 ml del producto en los diferentes materiales de empaque a estudiar y según fue el caso se almacenaron a una temperatura establecida, siendo 40°C y 20°C en estufas de estabilidad y a 4°C en refrigerador. Los frascos se almacenaron de forma invertida y en posición normal para conocer si existía alguna interacción entre la tapa del frasco y el producto.

Transcurrido el tiempo de muestreo y antes de cambiar los frascos a la siguiente condición de temperatura, se tomaron muestras para realizar los controles descritos en el anexo II. Solo en el caso de las pruebas de contenido de fármaco y valoración del mismo, las pruebas se realizaron al final del estudio, para conocer su variación con respecto al producto inicial.

Se registraron los resultados generales y con los datos de viscosidad, como variable de respuesta y se analizó estadísticamente el estudio para conocer el material de empaque que menos afectara al producto por medio de un diseño bifactorial de efectos fijos.³⁰



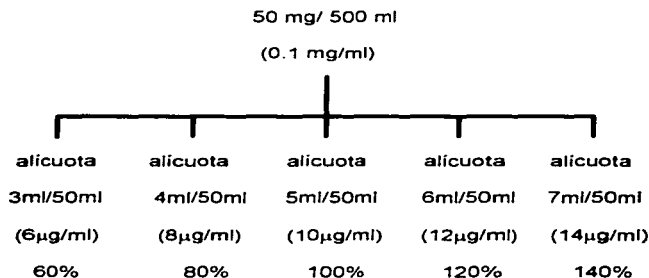
3. PROCEDIMIENTO ANALÍTICO

VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO ESPECTROFOTOMÉTRICO PARA CUANTIFICAR CITRATO DE OXOLAMINA COMO MATERIA PRIMA

LINEALIDAD DEL SISTEMA

Se determinó construyendo una curva de calibración (concentración vs respuesta medida) utilizando cinco diluciones preparadas a partir de una misma solución patrón, incluyendo la dilución seleccionada al 100% y haciendo un análisis quintuplicado para cada dilución, y utilizando agua destilada como disolvente para toda la validación.

Curva de calibración:



PRECISIÓN DEL SISTEMA

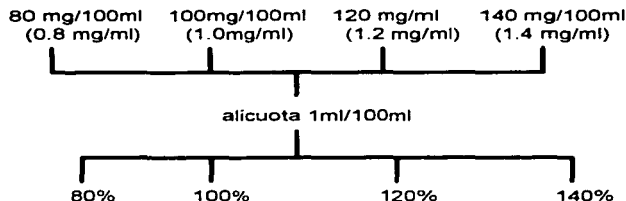
Se determinó por el análisis sextuplicado de una misma solución estándar correspondiente al 100% establecido en la linealidad del sistema.



LINEALIDAD DEL MÉTODO

Se determinó a partir de cuatro placebos adicionados de citrato de oxolamina, cada uno de manera independiente, el análisis se realizó por triplicado y comparando con un estándar al 100%, realizándolo un solo analista.

Niveles para evaluar linealidad del método:



Preparación del estándar: Se pesaron 100 mg de citrato de oxolamina (referencia), aforando a 100 ml, se tomó una alícuota de 1 ml y de aforó a 100 ml.

100 mg/100 ml (1mg/ml) \Rightarrow 1ml/100 ml (10 μ g/ml).

Nota: Al evaluar los resultados se tomó en cuenta que el estándar se encontraba con una pureza del 99.15%.

EXACTITUD Y REPETIBILIDAD AL 100%

Se determinó a partir de seis placebos cargados de manera independiente con la cantidad necesaria de citrato de oxolamina (materia prima), para obtener la concentración al 100%, realizando el procedimiento un solo analista y comparando los resultados con un estándar al 100%.



PRECISIÓN (REPRODUCIBILIDAD)

Se determinó de una muestra homogénea del producto cercana al 100% de la concentración teórica, se analizó por dos analistas, en dos días diferentes y por triplicado. Se comparó con un estándar al 100 %.

ESPECIFICIDAD PARA MÉTODO DE CONTROL DE CALIDAD

Se preparó una muestra al nivel 100% y se sometió a un barrido espectrofotométrico junto con la muestra de estándar al 100%. El barrido se realizó de 200 nm a 300 nm y de 0.0 a 1.0 de absorbancia, para identificar la respuesta del activo.

VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO ESPECTROFOTOMÉTRICO PARA CUANTIFICAR CITRATO DE OXOLAMINA EN UN JARABE COMO PRODUCTO TERMINADO

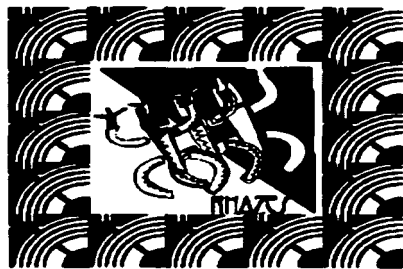
La validación se llevó a cabo fabricando primeramente un lote de jarabe de 500 ml como placebo, los parámetros a evaluar se realizaron con placebos cargados del principio activo con alícuotas de 10 ml de jarabe, con diluciones directas utilizando agua destilada como disolvente y analizando por un método espectrofotométrico siguiendo la misma metodología empleada para materia prima.

ESPECIFICIDAD

Primeramente se evaluó la especificidad del principio activo contra cada uno de los excipientes, realizando barridos de muestras a concentraciones cercanas a los 10 µg/ml de los excipientes y principio activo por separado y combinaciones activo-excipiente.

Se pesaron 100 mg de cada producto y se llevaron al aforo cada uno a 100 ml, se tomó una alícuota de 1 ml y se llevó al aforo a 100 ml.³¹





VI. RESULTADOS

1. RESULTADOS TECNOLÓGICOS

CONFRONTACIÓN DE EXCIPIENTES

Condición	Semana 1	Semana 2	Semana 3
	Rf	Rf	Rf
Luz directa	0.27	0.26	
	0.27	0.26	
	0.27	0.25	
40°C / 75%HR	0.28	0.27	0.22
	0.29	0.26	0.22
Oxidación	0.58,0.80		
	0.59, 0.80		
	0.58,0.80		

Tabla 7. Perfil de máxima estabilidad del Citrato de oxalamina
Valores de Rf de citrato de oxalamina observados bajo diferentes condiciones y tiempos de muestreo. El principio activo es estable si se compara con un valor de referencia de Rf= 0.27.

pH	Valores de Rf			
	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4
2.0	0.38	0.45	0.21	0.36
3.0	0.26	0.58	0.34	0.38
3.5	0.26	0.46	0.33	0.37
4.0	0.28	0.51	0.28	0.37
4.5	0.33	0.50	0.31	0.35
5.0	0.29	0.31	0.32	0.39
6.0	0.27	0.54	0.32	0.38
7.0	0.26	0.52	0.31	0.37
8.0	0.26	0.55	0.34	0.37

Tabla 8. Perfil de pH de máxima estabilidad de Citrato de oxalamina
Valores de Rf de citrato de oxalamina, observados bajo diferentes valores de pH y tiempos de muestreo. El principio activo es estable si se compara con un valor de referencia de Rf=0.26.



Tiempo de muestreo Días	Citrato de oxolamina Rf	Aspartame Rf
15	0.29	0.74
	0.29	0.74
30	0.22	0.72
	0.22	0.72
45	0.17	0.67
	0.19	0.68

Tabla 9. Estabilidad individual

Valores de Rf de los excipientes individualmente a 60°C en polvo donde no se observa degradación en base a valores de solución de referencia Rf=0.22 para Citrato de oxolamina y 0.74 para Aspartame.

Tiempo de muestreo (Días)	Mezcla Aspartame-Citrato de oxolamina		
	Valores Rf ₁	Valores Rf ₂	Valores Rf ₃
15	0.84	0.58	0.26
	0.86	0.59	0.23
	0.86	0.59	0.23
30	0.81	0.71	0.23
	0.81	0.71	0.22
	0.80	0.69	0.22
45	0.91	0.61	0.16

Tabla 10. Valores de Rf de la mezcla Aspartame- Citrato de oxolamina

Valores de Rf de la mezcla Aspartame - Citrato de oxolamina donde se observa la degradación del edulcorante desde el primer muestreo, con valores de referencia de 0.75 para Aspartame, 0.26 para Citrato de oxolamina y 0.75, 0.26 para la mezcla de ambos.



Tiempo de muestreo Días	Muestras Goma xantano-Oxolamina C. Rf
15	0.18
30	0.46
45	0.38

Tabla 11. Valores de Rf de la mezcla Goma xantano - Citrato de oxolamina
Valores de referencia estables de Citrato de oxolamina en las mezclas ya que Goma Xantano no se observa en el sistema cromatográfico empleado frente a Rf= 0.30 de referencia para Citrato de Oxolamina.

Tiempo de muestreo Días	Muestras Goma xantano-Aspartame Rf
15	0.72 0.74
30	0.74 0.73
45	0.65

Tabla 12. Valores de Rf de la mezcla Goma xantano - Aspartame
Valores de Rf de Aspartame que presenta compatibilidad con Goma xantano en base a valores de referencia de Rf= 0.73 para Aspartame.
La Goma Xantano no se observa en el sistema cromatográfico.



Mezcla	15 Días		30 Días		45 Días	
	F	Q	F	Q	F	Q
Aspartame	+	+	+	+	+	+
Oxolamina	+	-	+	-	+	-
Goma xantano	-	*	-	*	-	*
Oxolamina	-	-	-	-	-	-
Goma xantano	+	+	+	+	+	+
Aspartame	+	-	+	-	+	-

Tabla 13. Resultados generales de confrontación

Resultados agrupados en base a las tablas 10-12

F= Cambio físico

Q= Cambio químico

(+) Degradación o alteración física

(-) Sin cambio

* No se observó



FORMULACIÓN

ANÁLISIS	LOTE 1	LOTE 2	LOTE 3	LOTE 4	LÍMITE	REF.
Apariencia	Cumple	No cumple	No cumple	Cumple	Solución líquida poco viscosa, translúcida, sin partículas extrañas, olor y sabor cereza, dulce.	Juicio de expertos
Prop. Organolépticas	Cumple	Color rojo, ligeramente amargo	Color rojo, sabor astringente, amargo, poco dulce	Color rojo, sabor astringente, amargo, poco dulce, bajo olor y sabor cereza	Color rojo olor y sabor cereza, dulce.	3
pH	3.81	3.92	4.06	4.03	3.5-4.0	9
Límites microbianos	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Menos de 100 UFC/ml de mesófilos aerobios. Menos de 10 UFC/ml hongos y levaduras	3
Densidad (g/ml)	1.0093	1.0117	1.0060	1.0062	1.2 - 1.4	33
Viscosidad (cstock)	6.67918	89.1051	71.7804	9.7768	100	33
Contenido de fármaco (mg/ml)	9.3939	9.8682	9.8647	10.1786	9.8-10.2	3
Valoración (%)	93.939	98.682	98.647	101.786	98 - 102	3

.Tabla 14. Resultados comparativos de las propiedades generales de los 4 diferentes lotes elaborados



MODELO BIFACTORIAL 2² DE EFECTOS FIJOS BALANCEADO

ASPARTAME (A)	GOMA XANTANO (B)	
	BAJA	ALTA
BAJA	9.8451	72.0880
	9.8451	71.6231
	9.6537	71.6505
	9.7631 (Lote 4)	71.7599 (Lote 3)
ALTA	6.7275	89.0982
	6.6454	88.8520
	6.5634	88.1529
	6.7822 (Lote 1)	89.3170 (Lote 2)

Tabla 15. Resultados de viscosidad en las diferentes combinaciones de Aspartame y Goma xantano

$$F_{0.975(1,2)} = 4.75 < F_A = 20.5347$$

$$F_{0.975(1,2)} = 4.75 < F_B = 1642.1904$$

$$F_{0.975(1,2)} = 4.75 < F_{AB} = 24.2336$$

CONCLUSIÓN:

Se concluye que existe una interacción significativa entre goma xantano y aspartame porque $F_{0.05(1,2)} = 4.75$. Además también son significativos los efectos principales de aspartame y goma xantano por el mismo valor.



EFEECTO DE TEMPERATURA

ANÁLISIS	RESULTADO
Apariencia	Líquido translúcido poco viscoso sin partículas extrañas suspendidas, color rojo, olor cereza sabor cereza ligeramente astringente.
pH	4.34 - 4.38
Densidad (g/ml)	1.0087- 1.0090
Viscosidad (cstock)	7.11 - 7.25
Variación de volumen (ml)	99.5 -100
Contenido de fármaco (mg/ml)	10.2 - 10.3
Valoración del fármaco (%)	102.0 - 103.0

Tabla 16. Resultados iniciales de efecto de temperatura

ANÁLISIS	TIEMPO					
	7 DÍAS		14 DÍAS		21 DÍAS	
	↑	↓	↑	↓	↑	↓
Apariencia	Frasco con sudoración interna		Cumple		Cumple	
pH	3.82	4.00	3.36	3.38	3.34	3.34
Densidad (g/ml)	1.0088	1.0079	1.0084	1.0078	1.0084	1.0091
Viscosidad (cstock)	8.9113	8.9960	9.57	9.09	9.16	9.42
Variación de volumen (ml)	97.0	97.5	98.0	96.5	95.0	96.0
Contenido de fármaco (mg/ml)					10.38	10.42
Valoración del fármaco (%)					103.86	104.20

Tabla 17. Resultados de efecto de temperatura para frasco de plástico transparente / tapa de plástico retapa de polietileno espumado

↑ Frasco en posición normal
↓ Frasco en posición invertida



ANÁLISIS	TIEMPO					
	7 DÍAS		14 DÍAS		21 DÍAS	
	↑	↓	↑	↓	↑	↓
Apariencia	Cumple		Cumple		Frasco con sudoración interna	
pH	3.36	3.23	3.40	3.40	3.39	3.33
Densidad (g/ml)	1.0073	1.0077	1.0081	1.0086	1.0085	1.0087
Viscosidad (cstock)	9.54	9.63	9.66	9.66	9.85	10.04
Variación de volumen (ml)	99.0	99.0	97.0	98.0	97.0	97.5
Contenido de fármaco (mg/ml)					10.23	10.26
Valoración (%)					102.34	102.60

Tabla 18. Resultados de efecto de temperatura para frascos de plástico ámbar/ tapa de plástico retapa de polietileno espumado.

↑ Frasco en posición normal
↓ Frasco en posición invertida

ANÁLISIS	TIEMPO					
	7 DÍAS		14 DÍAS		21 DÍAS	
	↑	↓	↑	↓	↑	↓
Apariencia	Cumple		Frasco con sudoración interna		Cumple	
pH	3.86	3.27	3.38	3.38	3.30	3.32
Densidad (g/ml)	1.0085	1.0086	1.0081	1.0082	1.0087	1.0093
Viscosidad (cstock)	9.36	9.18	9.16	8.93	9.68	9.35
Variación de volumen (ml)	99.0	98.5	97.0	97.0	96.5	98.0
Contenido de fármaco (mg/ml)					10.26	10.25
Valoración del fármaco (%)					102.67	102.56

Tabla 19. Resultados de efecto de temperatura para frasco de vidrio ámbar / tapa de baquelita retapa de polietileno espumado.

↑ Frasco en posición normal
↓ Frasco en posición invertida



TIEMPO (días)	MATERIAL DE EMPAQUE		
	A	B	C
7	9.44	9.29	9.29
	9.73	9.57	9.29
	9.73	9.29	9.29
14	9.57	9.84	9.24
	9.57	9.57	9.02
	9.57	9.57	9.24
21	9.05	9.40	9.39
	9.31	9.57	9.48
	9.13	10.59	10.09

Tabla 20. Análisis estadístico para un modelo bifactorial de efectos fijos correspondiente al estudio de efecto de temperatura de frascos en posición normal (T)

Variable de respuesta: Viscosidad (cstock)

A Plástico transparente / tapa de plástico

B Plástico ámbar / tapa de plástico

C Vidrio ámbar / tapa de baqueita

Tiempo $F_c 0.4798 < F_{0.975(2,18)} = 4.56$

Material de empaque $F_c 2.1566 < F_{0.975(2,18)} = 4.56$

Interacción $F_c 3.4760 < F_{0.975(4,18)} = 3.61$

CONCLUSIÓN:

No hay efecto por el tiempo, material de empaque o interacción de ambos sobre la viscosidad en el estudio de efecto de temperatura para los frascos en posición normal.



TIEMPO (días)	MATERIAL DE EMPAQUE		
	A	B	C
7	9.02	9.57	9.29
	8.75	9.57	9.02
	9.02	9.57	9.02
14	9.02	9.57	8.75
	9.24	9.84	9.02
	9.02	9.57	9.02
21	9.49	10.89	9.45
	9.21	9.56	9.05
	9.56	9.64	9.56

Tabla 21. Análisis estadístico para un modelo bifactorial de efectos fijos correspondiente al estudio de efecto de temperatura de frascos en posición invertida (↓)

Variable de respuesta: Viscosidad (cStoek)

A Plástico transparente / tapa de plástico

B Plástico ámbar / tapa de plástico

C Vidrio ámbar / tapa de baquelita

Tiempo Fc $5.1880 > F_{0.975(2,18)} = 4.56$

Material de empaque Fc $13.1202 > F_{0.975(2,18)} = 4.56$

Interacción Fc $0.3082 < F_{0.975(2,18)} = 3.61$

CONCLUSIÓN:

Hay efecto de tiempo y material de empaque ambos sobre la viscosidad. Para la interacción no hay efecto en el estudio de efecto de temperatura para los frascos en posición invertida.



COMPARACIÓN DE PAREJAS MEDIAS DE TRATAMIENTOS POR EL MÉTODO DE LA MEDIA DIFERENCIA MÍNIMA SIGNIFICATIVA (DMS), PARA EL ESTUDIO DE EFECTO DE TEMPERATURA DE FRASCOS EN POSICIÓN NORMAL

MATERIAL DE EMPAQUE	7 DÍAS			14 DÍAS			21 DÍAS		
A	9.44	9.73	9.73	9.57	9.57	9.57	9.05	9.31	9.13
B	9.29	9.57	9.29	9.84	9.57	9.57	9.40	9.57	10.59
C	9.29	9.29	9.29	9.24	9.02	9.24	9.39	9.48	10.09
Fc	1.5729			1.1952			2.5260		

Tabla 22. Valores de viscosidad y Fc para DMS

A Plástico transparente / tapa de plástico

B Plástico ámbar / tapa de plástico

C Vidrio ámbar / tapa de baquelita

$$F_c 1.5729 < F_{0.975(2,8)} = 4.46$$

CONCLUSIÓN:

La H_0 se rechaza y \therefore no hay efecto por el material de empaque sobre la viscosidad a los 7 días.

$$F_c 1.19525 < F_{0.975(2,8)} = 4.46$$

CONCLUSIÓN:

La H_0 se rechaza y \therefore no hay efecto por el material de empaque sobre la viscosidad a los 14 días.

$$F_c 2.526051 < F_{0.975(2,8)} = 4.46$$

CONCLUSIÓN:

La H_0 se rechaza y \therefore no hay efecto por el material de empaque sobre la viscosidad a los 21 días.



DATOS	7 DÍAS	14 DÍAS	21 DÍAS
DMS	0.219106	0.598613	0.715108
DIFERENCIA DE PROMEDIOS			
$y_1 - y_2$	$9.63-9.38=0.2500$	$9.57-9.66=-0.09$	$9.16-9.85=-0.69$
$y_1 - y_3$	$9.63-9.29=0.3400$	$9.57-9.16=0.41$	$9.16-9.65= -0.49$
$y_2 - y_3$	$9.38-9.29=0.0900$	$9.66-9.16=0.50$	$9.85-9.65= 0.20$

Tabla 23. Resultados de DMS de frascos en posición normal

Una pareja de medias difiere significativamente si el valor absoluto de la diferencia de promedios en los tratamientos correspondientes es mayor que su valor de DMS

CONCLUSION

A los 7 días el material de empaque A produce cambios sobre la viscosidad, significativamente mayores que los otros tratamientos; a los 14 y 21 días ningún material de empaque (tratamiento) produce cambios significativos sobre la viscosidad.



COMPARACIÓN DE PAREJAS DE MEDIAS DE TRATAMIENTOS
MÉTODO DE LA MEDIA DIFERENCIA MÍNIMA SIGNIFICATIVA (DMS) PARA EL
ESTUDIO DE EFECTO DE TEMPERATURA DE LOS FRASCOS EN POSICIÓN
INVERTIDA

MATERIAL DE EMPAQUE	7 DÍAS			14 DÍAS			21 DÍAS		
A	9.02	8.75	9.02	9.02	9.24	9.02	9.49	9.21	9.56
B	9.57	9.57	9.57	9.57	9.84	9.57	10.89	9.56	9.64
C	9.02	9.02	9.02	8.75	9.02	9.02	9.45	9.05	9.56
Fc	1.0670			1.1470			2.5882		

Tabla 24. Valores de viscosidad y Fc para DMS

A Plástico transparente / tapa de plástico

B Plástico ámbar / tapa de plástico

C Vidrio ámbar / tapa de baquelita

$$F_c 1.067 < F_{0.975(2,8)} = 4.46$$

CONCLUSIÓN:

No hay efecto por el material de empaque sobre la viscosidad a los 7 días.

$$F_c 1.147006 < F_{0.975(2,8)} = 4.46$$

CONCLUSIÓN:

No hay efecto por el material de empaque sobre la viscosidad a los 14 días.

$$F_c 2.588246 < F_{0.975(2,8)} = 4.46$$

CONCLUSIÓN:

No hay efecto por el material de empaque sobre la viscosidad a los 21 días.



DATOS	7 DÍAS	14 DÍAS	21 DÍAS
DMS	0.146753	0.239524	0.881580
DIFERENCIA DE PROMEDIOS			
$y_1 - y_2$	8.93-9.57=-0.64	9.09-9.66=-0.56	9.42-10.03=-0.61
$y_1 - y_3$	8.93-9.02=-0.09	9.09-8.93= 0.16	9.42- 9.35 = 0.07
$y_2 - y_3$	9.57-9.02= 0.55	9.66-8.93= 0.73	10.03-9.35= 0.68

Tabla 25. Resultados de DMS de frascos en posición invertida.

Una pareja de medias difiere significativamente si el valor absoluto de la diferencia de promedios en los tratamientos correspondientes es mayor que su valor de DMS.

CONCLUSIÓN

El material de empaque B produce cambios sobre la viscosidad, significativamente mayores que los tratamientos A y C a los 7 días; los tres materiales de empaque (tratamientos) producen cambios significativos sobre la viscosidad a los 14 días y a los 21 días ningún material de empaque (tratamiento) produce cambios significativos sobre la viscosidad.



2. RESULTADOS ANALÍTICOS

VALIDACIÓN PARA CUANTIFICAR CITRATO DE OXOLAMINA COMO MATERIA PRIMA

PARÁMETRO	RESULTADO	CRITERIO
LINEALIDAD	C.V. = 1.4493 % b = 0.0013 m = 0.0275 r ² = 0.9982	C.V. ≤ 1.5% b ≈ 0 m ≈ 1 r ² ≥ 0.98
PRECISIÓN	0.1952%	C.V. ≤ 1.5%

Tabla 26. Resultados de validación del sistema

Ecuación de la recta de ajuste: $Y = 0.0013 + 0.0275X$

PARÁMETRO	RESULTADO	CRITERIO
LINEALIDAD	C.V. = 1.6546% b = -6.7927 m = 1.0295 r ² = 0.9985 R = 96.53%	C.V. ≤ 3.0% b ≈ 0 m ≈ 1 r ² ≥ 0.98 97-103%
EXACTITUD Y REPETIBILIDAD 100%	C.V. = 1.7567 %	C.V. ≤ 3.0%

Tabla 27. Resultados de validación del método

Ecuación de la recta de ajuste: $Y = -6.7927 + 1.0295X$



PRECISIÓN (REPRODUCIBILIDAD)

Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Media de cuadrados	Fc
Analista	1	3.7162	3.7162	0.6046
Día anidado en analista	2	12.2926	6.1463	0.0296
Error	8	1659.6181	207.4522	

$$F_{0.975(1,2)} = 38.51$$

Tabla 28. ANDEVA para un modelo de factores anidados

MODELO ESTADÍSTICO:

$$Y_{ijk} = \mu + A_i + D_{(i)} + E_{k(ij)}$$

HIPÓTESIS:

Ho: Hay efecto por el analista $F_c \geq F_{0.975(1,2)}$
 Ha: No hay efecto por el analista $F_c < F_{0.975(1,2)}$
 $F_c 0.6046 < F_{0.975(1,2)} = 38.51$

CONCLUSIÓN.

La hipótesis nula se rechaza y \therefore no hay efecto por el analista

HIPÓTESIS:

Ho: Hay efecto por el día anidado en el analista $F_c \geq F_{0.975(2,8)}$
 Ha: No hay efecto por el día anidado en el analista $F_c < F_{0.975(2,8)}$
 $F_c 0.0296 < F_{0.975(2,8)} = 6.06$

CONCLUSIÓN:

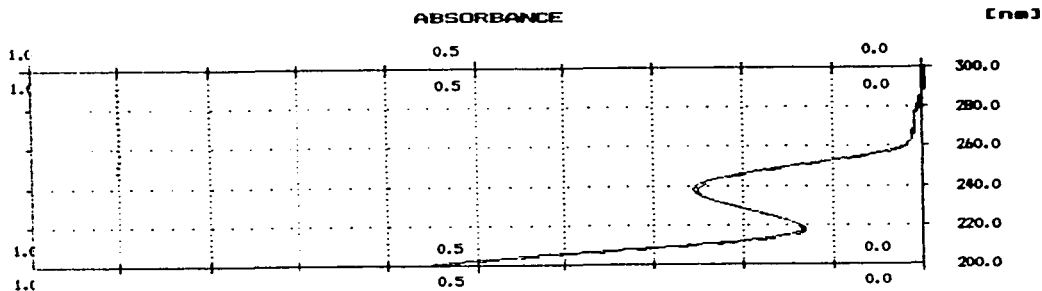
La hipótesis nula se rechaza y \therefore no hay efecto por el día anidado en el analista.

El método es reproducible por dos analistas en dos días diferentes.



ESPECIFICIDAD:

Figura 3. Barrido de un estándar de citrato de oxolamina y de una muestra como materia prima y placebo.



LONGITUD DE ONDA	ABSORBANCIA
299.1 nm (MIN)	-0.005
299.0 nm (MAX)	-0.005
297.3 nm (MIN)	-0.005
296.5 nm (MAX)	-0.005
295.3 nm (MIN)	-0.005
273.6 nm (MAX)	0.011
272.3 nm (MIN)	0.011
<u>238.2 nm (MAX)</u>	<u>0.257</u>
218.3 nm (MIN)	0.135
295.1 nm (MIN)	-0.005
274.3 nm (MAX)	0.010
272.3 nm (MIN)	0.010
<u>238.2 nm (MAX)</u>	<u>0.252</u>
218.4 nm (MIN)	0.131



VALIDACIÓN PARA CUANTIFICAR CITRATO DE OXOLAMINA EN JARABE

PARÁMETRO	RESULTADO	CRITERIO
LINEALIDAD	C.V. = 1.6489 % b = -0.0168 m = 0.0377 r ² = 0.9994	C.V. ≤ 1.5% b ≈ 0 m ≈ 1 r ² ≥ 0.98
PRECISIÓN	0.2890%	C.V. ≤ 1.5%

Tabla 29. Resultados de validación del sistema

Ecuación de la recta de ajuste: $Y = -0.0168 + 0.0377X$

PARÁMETRO	REULTADO	CRITERIO
LINEALIDAD	C.V. = 0.2637% b = 0.5156 m = 0.9977 r ² = 0.9998 R = 99.41%	C.V. ≤ 3.0% b ≈ 0 m ≈ 1 r ² ≥ 0.98 97-103%
EXACTITUD Y REPETIBILIDAD 100%	C.V. = 2.5551 %	C.V. ≤ 3.0%

Tabla 30. Resultados de validación del método

Ecuación de la recta de ajuste: $Y = 0.5156 + 0.9998X$



PRECISIÓN (REPRODUCIBILIDAD)

Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Media de cuadrados	Fc
Analista	1	0.005610	0.005610	0.011759*
Día anidado en el analista	2	0.954150	0.477075	1.880558*
Error	8	2.029500	0.253688	

*F_{0.975(1,2)} = 38.51

Tabla 31. ANDEVA para un modelo de factores anidados

MODELO:
$$Y_{ijk} = \mu + A_i + D_{j(i)} + E_{k(ij)}$$

HIPÓTESIS:

Ho: Hay efecto por el analista Fc ≥ F_{0.975 (1,2)}
 Ha: No hay efecto por el analista Fc < F_{0.975 (1,2)}
 Fc 0.011759 < F_{0.975 (1,2)} = 38.51

CONCLUSIÓN:

La hipótesis nula se rechaza y ∴ no hay efecto por el analista

HIPÓTESIS:

Ho: Hay efecto por el día anidado en el analista Fc ≥ F_{0.975 (2,8)}
 Ha: No hay efecto por el día anidado en el analista Fc < F_{0.975 (2,8)}
 Fc 1.880558 < F_{0.975 (2,8)} 6.06

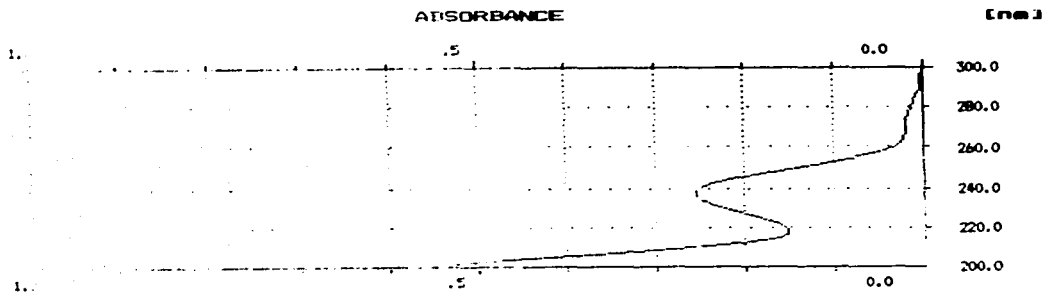
CONCLUSIÓN:

La hipótesis nula se rechaza y ∴ no hay efecto por el día anidado en el analista.
 El método es reproducible por dos analistas en dos días diferentes.



ESPECIFICIDAD:

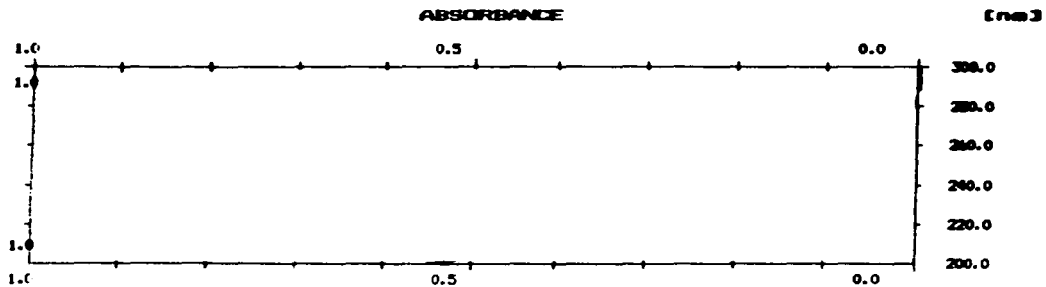
Figura 4. Barrido de placebo y jarabe de citrato de oxolamina.



LONGITUD DE ONDA	ABSORBANCIA
299.6 nm (MIN)	0.003
298.5 nm (MAX)	0.003
298.0 nm (MIN)	0.003
<u>237.6 nm (MAX)</u>	<u>0.256</u>
218.3 nm (MIN)	0.153



Figura 5. Barrido de excipientes individuales





VII. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

ESTUDIOS DE CONFRONTACIÓN DE EXCIPIENTES

Partiendo de la formulación propuesta que se muestra en la tabla 2, donde se sustituyó el edulcorante y viscosante conforme a los objetivos del estudio, se propusieron las mezclas binarias presentadas en la tabla 3 para llevar a cabo el estudio de confrontación investigando bajo qué condiciones se mantienen las propiedades físicas y químicas del citrato de oxolamina, aspartame y goma xantano.

Sistemas cromatográficos

Para realizar la confrontación de excipientes fue necesario conocer sus características cromatográficas empleando la técnica de Cromatografía en Capa Fina, conforme a los sistemas reportados en la tabla 4, utilizando como fase estacionaria Silica Gel HG 254 disuelta en agua y aplicada en placas de vidrio de 20x20 cm las cuales se activaron previamente a su empleo, utilizando un volumen de aplicación de 10 μ l de muestra a una concentración aproximada de 1 mg/ml.

Para observar cromatográficamente al aspartame se utilizó un sistema regulador de pH ya que el Rf varía a diferente pH por lo cual se empleó el pH de máxima estabilidad del edulcorante; el revelador fue ninhidrina por ser una solución útil para observar aminas y aminoácidos por esta técnica.

Para el citrato de oxolamina se utilizó el mismo sistema cromatográfico que en el caso del aspartame ya que contiene aminas en su estructura molecular, con un comportamiento similar al del edulcorante.

En el caso de la goma xantano por ser un polímero de peso molecular alto permaneció adsorbido en el punto de aplicación del cromatograma y no se encontró un sistema cromatográfico y revelador adecuados, sin embargo su efecto se observó indirectamente en muestras binarias con el activo y con el edulcorante.^{32,33,34}



Estudios para citrato de oxolamina

El principio activo antitusivo empleado en el estudio fue citrato de oxolamina y debido a su importancia se realizaron estudios para conocer la máxima estabilidad de éste que se presenta en la tabla 7 considerándolo inestable si su valor de Rf difiere con el valor de la solución de referencia. Bajo condiciones de luz directa durante 2 semanas y 40°C/75%HR por 3 semanas se consideró estable al citrato de oxolamina; con respecto a los resultados de oxidación, se encontró que efectivamente fue susceptible debido a que presenta 2 valores de Rf diferentes a la solución de referencia. Tomando en cuenta que el aspartame tiene un rango de pH estable entre 3.0 y 4.5, se realizó un perfil de máxima estabilidad para el citrato de oxolamina mostrados en la tabla 8, con la finalidad de encontrar un rango en el cual ambos fueran estables, la tabla 8 muestra los resultados donde se observa que a pH entre 3.5 -4.5 los valores de Rf de citrato de oxolamina no fueron considerablemente diferentes al valor de referencia siendo óptimos para la estabilidad del mismo.³²

Estabilidad individual de los excipientes

Para verificar que los efectos observados durante los estudios de confrontación fueran debidos a la interacción de las mezclas binarias y no a los cambios intrínsecos en la estabilidad de alguno de los excipientes, estos se analizaron individualmente reportando en la tabla 9 que bajo las condiciones de estudio, el citrato de oxolamina y aspartame fueron estables sin evidencia de Rf correspondientes a productos de degradación de acuerdo con sus referencias.^{32,33,34}



Mezclas binarias

El estudio de las mezclas binarias se basó en la importancia de los excipientes sustituidos en la formulación propuesta, resaltando el interés de conocer la estabilidad del citrato de oxolamina con un edulcorante y viscosante diferentes. Para el análisis de las mezclas binarias se corrieron referencias en mezcla e individuales para cada tiempo de muestreo, se consideraron incompatibles aquellas mezclas que al analizarlas cromatográficamente su valor de R_f difiriera de el R_f de referencia o bien al observar más de un valor que evidenciara productos de degradación.

De acuerdo con la tabla 10 de la mezcla aspartame-citrato de oxolamina, a partir del primer muestreo se identificó la degradación del aspartame al observar tres R_f en el sistema cromatográfico y se verificaron sus productos de degradación sometándolo a hidrólisis y analizando cromatográficamente, se resolvió que dos de los tres R_f de la mezcla correspondieron a los productos de degradación del aspartame. Es importante considerar que las reacciones de degradación se aceleran al elevar la temperatura tal como en el caso del aspartame sin embargo su degradación fue lenta a 60°C durante el tiempo de estudio ya que el principal valor de R_f se observó con una mayor concentración que el correspondiente a la degradación, y ambos permanecieron constantes. Por otra parte el citrato de oxolamina no presentó alteraciones cromatográficas que reflejaran incompatibilidad.

En los resultados de la mezcla goma xantano-citrato de oxolamina presentados en la tabla 11 únicamente se observó al activo y la justificación se reportó en la discusión de los resultados de sistemas cromatográficos de la tabla 4. El citrato de oxolamina fue estable durante los tres muestreos y no se observó incompatibilidad en la mezcla.

Para la mezcla goma xantano-aspartame mostrados en la tabla 12 solo se observaron valores de R_f del aspartame, cabe mencionar que la justificación se dio en la discusión de resultados de la tabla 4 de sistemas cromatográficos. Comparando con las referencias la mezcla es estable bajo las condiciones de estudio y por lo tanto ambos excipientes son compatibles.



En la tabla 13 se reportaron los resultados del estudio de confrontación para las diferentes mezclas agrupando sus cambios físicos y/o químicos, considerando el análisis de las tablas 10-12. En la mezcla aspartame-citrato de oxolamina el edulcorante sufrió degradación observando sus productos con baja concentración al término del análisis, físicamente se observó alteración con una ligera coloración amarilla en la superficie de la mezcla, considerando este cambio debido a la temperatura. La mezcla goma xantano-citrato de oxolamina es compatible al no haber presentado cambios físicos o químicos. En la mezcla goma xantano-aspartame química o físicamente no se observó alteración. Los resultados de confrontación dieron la pauta para establecer el procedimiento de manufactura a realizar, pues al observar que el aspartame se degrada a 60°C, se estableció un procedimiento que evitara esta temperatura al agregar el edulcorante o procedimiento de disolución sin calor. En este caso el calor de disolución no fue necesario, pues el aspartame se emplea en concentraciones pequeñas (0.5%-1.0%) y es muy soluble en agua fría o caliente, al igual que goma xantano y citrato de oxolamina.

FORMULACIÓN

El proceso de fabricación se implementó de acuerdo a las características del citrato de oxolamina, aspartame y goma xantano y al analizar cada lote elaborado con este proceso se encontró que efectivamente no se alteran las características de ninguno de estos excipientes, de no haber sido así, las propiedades generales del jarabe se habrían alterado.

Con éste procedimiento de manufactura se elaboraron cuatro lotes con niveles diferentes de aspartame y goma xantano como lo muestra la tabla 14, los resultados de análisis de cada lote indican que los lotes elaborados con altos niveles de goma xantano presentan apariencia inadecuada debido a la poca disolución del viscosante en el procedimiento de manufactura y a que el tiempo establecido para la disolución es corto tomando en cuenta la cantidad del mismo. De igual manera a estos niveles la viscosidad se ve considerablemente aumentada en comparación con los lotes de bajos niveles de viscosante. Sin embargo se observó que la goma xantano no altera considerablemente la densidad del producto ya que varía muy poco en los cuatro lotes.



De los cuatro lotes observados el lote número 1 es el que presentó resultados más semejantes a los de referencia. Este lote cumplió con la apariencia y propiedades organolépticas adecuadas para la fácil aceptación del jarabe. En cuanto a sus propiedades fisicoquímicas, el análisis de pH y límites microbianos cumplieron con los límites establecidos. La densidad del producto en este lote fue baja en cuanto a la referencia, pero debe considerarse adecuada debido a la sustitución del azúcar por aspartame, que en comparación con el azúcar no proporciona viscosidad ni densidad al producto. "

Por medio de la experimentación se logró observar que un producto muy viscoso tiene problemas al envasar por los grumos que forma el viscosante, que dificulta la dosificación, su aspecto es desagradable e incluso la coloración es más intensa, sin obtener las características agradables que se buscan tener en este tipo de productos; por el contrario un producto poco viscoso es traslúcido, de envasado y dosificación fácil. Por esta razón y por razones farmacológicas del metabolismo de los ancianos se consideró que es mejor usar niveles inferiores de viscosante que superiores.

Al observar los valores de contenido y valoración del fármaco, se resalta que el lote 1 muestra niveles inferiores al límite, estos valores se deben a que el citrato de oxolamina se encontraba húmedo al elaborar el lote siendo necesario establecer en el procedimiento de manufactura el uso del citrato de oxolamina seco observando que al secarlo los valores de contenido y valoración del activo cumplen con los límites, como lo muestran el resto de los lotes.

Esta tabla permite comparar de forma general las características de los lotes elaborados. Estadísticamente esto también se comprobó por medio de un modelo bifactorial de efectos fijos empleando los valores de viscosidad como variable de respuesta pues éste parámetro determina el efecto del nivel de viscosante y edulcorante empleado.

Al observar la tabla 15 de análisis de varianza para los resultados de viscosidad se muestra que la goma xantano tiene un efecto mucho mayor que el aspartame y su interacción con éste, por lo tanto estadísticamente los niveles de goma xantano si afectan la viscosidad y las propiedades del producto final.

De acuerdo a lo anterior se estableció la formulación del lote 1 como la más adecuada.



EFECTO DE TEMPERATURA

Para seleccionar un material de empaque idóneo del jarabe antitusivo con la formulación propuesta se realizó un estudio de efecto de temperatura. Al inicio del estudio se realizaron los análisis de apariencia, pH, densidad, viscosidad, variación de volumen, contenido y valoración del fármaco que se encuentran agrupados en la tabla 16, estos resultados se utilizaron para conocer y establecer las propiedades del jarabe así como los rangos de cada análisis, tomándolos como referencia para los subsecuentes muestreos.

Las tablas 17, 18 y 19 muestran los resultados agrupados del estudio de efecto de temperatura, en donde se observa que al someter los tres materiales de empaque a 40°C presentan sudoración interna, como producto de la evaporación del jarabe, pero su color no cambia ni su apariencia y propiedades organolépticas. Los resultados de pH varían observándose una ligera disminución de los valores probablemente debido a que al paso del tiempo la solución reguladora de fosfatos pierde estabilidad, pero los valores bajos de pH no alteran las características del producto sin descender el pH a un valor menor de 3.0, considerándose aceptables dichos valores aun cuando hay cambios bruscos de temperatura. y se almacenan en diferentes materiales de empaque.

Los resultados de densidad varían respecto al tiempo cero y se atribuye a la evaporación del solvente, también se refleja en los valores de contenido del fármaco así como la valoración del mismo, los cuales aumentan ligeramente.

Al analizar los valores de viscosidad se observa el posible efecto del material de empaque ya que en los tres muestreos si hay diferencias para el tratamiento tiempo sobre la viscosidad (que involucra los cambios bruscos de temperatura y material de empaque). Es importante mencionar que los valores de viscosidad se obtuvieron en viscosidad absoluta (cstoks), es decir, tomando en cuenta la densidad del jarabe.



MODELO BIFACTORIAL DE EFECTOS FIJOS

Se realizó un análisis estadístico con un modelo de efectos fijos aplicado a un diseño bifactorial para el estudio de efecto de temperatura con la finalidad de determinar el efecto por el tiempo- material de empaque utilizando tres diferentes materiales (plástico transparente/tapa de plástico, plástico ámbar/tapa de plástico, vidrio ámbar/tapa de baquelita) y/o la interacción. En el análisis estadístico la tabla 20 muestra los resultados para los frascos en posición vertical normal y, no se determinó algún efecto sobre la viscosidad; para los frascos en posición vertical invertida mostrados en la tabla 21 hay efecto por el tiempo y material de empaque sobre la viscosidad, por lo que se requirió realizar un análisis estadístico para determinar el material de empaque adecuado.

COMPARACIÓN DE MEDIAS DE TRATAMIENTOS

Para definir el material de empaque adecuado se realizó un análisis para saber si existían diferencias significativas sobre la viscosidad para cada periodo de muestreo y posición de los frascos. Se empleó un análisis de comparación de parejas de medias de los tratamientos por el método de la Media Diferencia Mínima Significativa (DMS) y la viscosidad fue la variable de respuesta (cstock) para el jarabe de citrato de oxolamina acondicionado en tres diferentes materiales de empaque. De acuerdo con las tablas 22 a la 25, a los 21 días de análisis ningún material de empaque produce cambios significativos sobre la viscosidad para los frascos en posición vertical normal e invertida, los materiales vidrio ámbar/tapa de baquelita y plástico ámbar/tapa de plástico producen cambios significativos sobre la viscosidad a los 7 y 14 días de análisis en posición normal pero a los 21 días ningún material de empaque refleja cambios significativos sobre la viscosidad en la misma posición, por lo que se consideró adecuado elegir al frasco de plástico transparente/tapa de plástico como el material de empaque idóneo.



VALIDACIÓN

Cuantificación de citrato de oxolamina como materia prima.

Simultáneamente al estudio de formulación se realizó la validación del método espectrofotométrico para cuantificar al citrato de oxolamina como materia prima y, posteriormente, en jarabe. Este método se estableció conociendo las propiedades de la oxolamina como su solubilidad, productos de degradación, grupos funcionales y longitud de onda aproximada en la cual pudiera leerse espectrofotométricamente, ya que en la literatura no se encontró reportado su método de cuantificación.

Al realizar la metodología propuesta como materia prima se pudo determinar que, para el sistema y método empleados los resultados de absorbancia son proporcionales a la concentración de citrato de oxolamina en un intervalo de 60% - 140% y que los resultados individualmente a un mismo nivel concuerdan entre sí, según los resultados de las tablas 26 y 27, además de ser un método reproducible en el cual cualquier analista y día en que se lleve a cabo no afectaran la respuesta, tal como se observa en los resultados de la tabla 28.

En cuanto a la especificidad del método el barrido de la figura 3 muestra que el método fue capaz de cuantificar al citrato de oxolamina de igual forma que a la referencia, ya que el estándar preparado al 100% y la muestra al mismo nivel absorbieron a una longitud de onda de 238.2 nm y no se observó respuesta de un placebo.

Un análisis estadístico adicional se muestra en el anexo IV.



Cuantificación del citrato de oxolamina en jarabe

De igual forma que lo anteriormente nombrado se validó el método espectrofotométrico para cuantificar al activo en el jarabe elaborado con la formulación adecuada. En las tablas 29, 30 y 31 se observa que los resultados son muy semejantes a los valores de la validación como materia prima, llegando así a las mismas conclusiones.

La especificidad en éste caso fue muy importante, pues se mostró que ningún excipiente y el placebo absorbe a 238.2 nm, según la figura 4, por lo que el método es específico para el antitusivo.

Un análisis estadístico adicional para la validación se muestra en el anexo IV, aplicando los mismos parámetros que para materia prima.





VIII. CONCLUSIONES

1. Las materias primas analizadas cumplen en general con sus especificaciones por lo cual pueden emplearse en el estudio.
2. El citrato de oxolamina es estable a la luz, temperatura, humedad, pH entre 3.5-4.5 y es susceptible a la oxidación en condiciones drásticas.
3. El aspartame se degrada a 60°C en pequeña proporción cuando se presenta en mezcla con citrato de oxolamina 1:1; es compatible en cambio con goma xantano al igual que el activo. El citrato de oxolamina y aspartame son estables a 60°C por 45 días si no están en mezcla.
4. Los niveles altos de goma xantano proporcionan una mala apariencia al jarabe y dificultad de dosificación, los niveles bajos dan una apariencia traslúcida y agradable. En cuanto a sabor, los niveles altos de aspartame producen sabores agradables y los niveles bajos no enmascaran adecuadamente la nota amarga del citrato de oxolamina.
5. El método espectrofotométrico para cuantificar citrato de oxolamina como materia prima o en jarabe es lineal, exacto, reproducible, preciso y específico a 238.2 nm.
6. Cuando se emplea aspartame al 1% y goma xantano al 0.2% el jarabe de citrato de oxolamina cumple con especificaciones de control de calidad propias de la forma farmacéutica.
7. De acuerdo con el análisis estadístico de la media diferencia significativa (MDS) se concluye que el material de empaque de plástico transparente (polietileno tereftalato)/ tapa de plástico/ retapa de polietileno espumado, es el adecuado para almacenar el jarabe de citrato de oxolamina, porque no produce cambios significativos en la viscosidad del mismo.





IX. SUGERENCIAS

1. Para confirmar la compatibilidad de los excipientes en este estudio, se sugiere realizar el análisis por calorimetría de las mezclas.
2. El uso del edulcorante acetosulfame k en combinación con el aspartame en la formulación, es una opción para favorecer el sabor dulce en el jarabe.
3. Es necesario contar con una sustancia de referencia de alta pureza de aspartame para comparar los resultados obtenidos en los estudios de preformulación, formulación y ciclaje.
4. Determinar la fecha de caducidad del producto con estudios de estabilidad acelerada.



ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA



X. ANEXOS

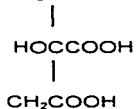
ANEXO I

REPORTE DE ANÁLISIS A MATERIAS PRIMAS

Nombre del producto: **Ácido cítrico**

Reporte número: 01

Fórmula estructural: CH_2COOH



Análisis	Resultado	Limites	Evaluó	Fecha	Ref.
Descripción	Pasa la prueba	Polvo cristalino inodoro	Verónica Mtz.	19-02-96	3
Solubilidad	Pasa la prueba	Muy soluble en agua, fácilmente soluble en alcohol	Verónica Mtz.	23-02-96	3
Agua	Pasa la prueba	No más del 8.8% en forma hidratada	Verónica Mtz.		3
Residuo de la ignición	0.2%	No más del 0.5%	Verónica Mtz.	23-02-96	3
Oxalatos	Pasa la prueba	No se produce turbidez	Verónica Mtz.	23-02-96	3
Sulfatos	Pasa la prueba	No se produce turbidez	Verónica Mtz.	23-02-96	3
Arsénico	Menos de 3 ppm	No más de 3 ppm	Verónica Mtz.	01-03-96	3
Metales Pesados	Menos de 10 ppm	No más de 10 ppm	Verónica Mtz.	15-03-96	3
Sustancias fácilmente carbonizables	Pasa la prueba	La coloración de la muestra preparada no es mayor que la solución de referencia	Verónica Mtz.	19-02-96	3
Valoración	99.79%* 99.59%	No menos del 99.5% y no más del 100.5%	Verónica Mtz.	19-02-96	3
Ensayos de identidad	A Pasa la prueba	A:Reacción positiva para citratos	Verónica Mtz.	24-02-96	3
	B: pH: 2 C: Cumple Ver anexo III	B:Solución al 10% fuertemente ácida C: El espectro infrarrojo es similar al estándar		24-02-96	3

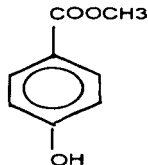
* No cumple con especificaciones



Nombre del producto: **Metilparabeno**

Reporte número: 03

Fórmula estructural:



Análisis	Resultado	Límites	Evaluó	Fecha	Ref.
Descripción	Pasa la prueba	Cristales o polvo blanco, inodoro sabor quemante levemente	Rocio Ventura	21-02-96	3
Solubilidad	Pasa la prueba	Fácilmente soluble en alcohol y éter	Rocio Ventura	27-02-96	3
Identidad	A Cumple ver anexo III B 212°C-213°C	A El espectro infrarrojo es similar al estándar B 213°C - 217°C	Rocio Ventura	29-02-96	3
Residuo de la ignición	0.02%	No más del 0.5%	Rocio Ventura	14-03-96	3
Temperatura de fusión	125°C-126°C	125°C-128°C	Rocio Ventura	29-02-96	3
Acidez	Pasa la prueba	Solución amarilla	Rocio Ventura	29-02-96	3
Perdida por secado	0.13%*	No más de 0.5%	Rocio Ventura	28-02-96	3
Valoración	61.27%*	99.0% a 100.5%	Rocio Ventura	13-05-96	3

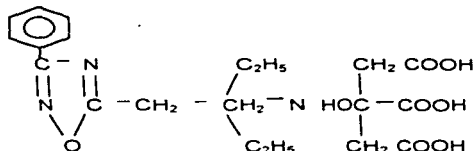
* No cumple con especificaciones



Nombre del producto: **Oxclamina, citrato de**

Reporte número: 04

Fórmula estructural



Análisis	Resultado	Limites	Evalúo	Fecha	Ref
Descripción	Pasa la prueba	Polvo cristalino blanco	Rocio Ventura	10-06-96	38
Identificación	Pasa la prueba, ver anexo III para análisis I.R.	El examen cromatográfico y espectro infrarrojo debe revelar que la muestra es igual al estándar	Verónica Mtz.	10-06-96	38
Punto de fusión	140-145°C	140°C-143°C	Rocio Ventura	11-06-96	38
Apariencia de la sol. 1% en agua	Pasa la prueba	Clara e incolora	Rocio Ventura	11-06-96	38
pH al 1% en agua	pH = 3.5	pH = 3.5-3.9	Rocio Ventura	11-06-96	38
Sustancias fácilmente carbonizables	Pasa la prueba	La solución preparada no debe ser más oscura ni más intenso que la referencia	Verónica Mtz	25-06-96	38
A en UV 239nm E1%, 1cm	275 nm	255nm - 275 nm	Verónica Mtz	25-06-95	38
Perdida por secado	0.16 %	No más del 0.5 %	Rocio Ventura	01-07-96	38
Metales pesados	Menos de 20 ppm	No más de 20 ppm	Rocio Ventura	01-07-96	38
Cloruros	Menos de 300 ppm	No más de 300 ppm	Rocio Ventura	19-06-96	38
Sulfatos	Pasa la prueba	No más de lo que corresponde a 0.05% de sulfato de calcio	Verónica Mtz	20-06-96	38
Sustancias sol. en éter /benceno	Pasa la prueba	No mayor a 0.15%	Verónica Mtz	20-06-96	38
Valoración	96.59 %*	99.0% - 101%	Verónica Mtz.	25-06-96	38

* No cumple con especificaciones



AÑEXO II

ANÁLISIS AL GRANEL

PRUEBA	MÉTODO
Apariencia	Agregar 20 ml del jarabe en un tubo Nessler de 50 ml y observar su apariencia bajo luz directa
pH	Vaciar 30 ml de jarabe en un vaso de precipitados de 50 ml y tomar el pH en un potenciómetro
Valoración y contenido del fármaco	Con una pipeta volumétrica de 10 ml tomar una alícuota de este volumen del jarabe y vaciarlo a un matraz aforado de 100 ml. Aforar al volumen mencionado. Tomar una alícuota de esta solución de 1 ml y vaciar a un matraz aforado de 100 ml. aforar y leer al espectrofotómetro la solución final a 238 nm, comparando con un estándar de 10µg/ml
Densidad	Ref. 3 p. 112
Viscosidad	Ref. 3 p. 276
Límites microbianos	Ref. 3 p. 189
Propiedades organolépticas	Por medio de los sentidos se perciben las propiedades del producto, realizando la prueba diferentes personas.
Variación de volumen*	Vaciar el contenido del frasco en una probeta de 100 ml graduada. Dejar el frasco invertido sobre la probeta por 3 minutos y leer la cantidad real del jarabe.

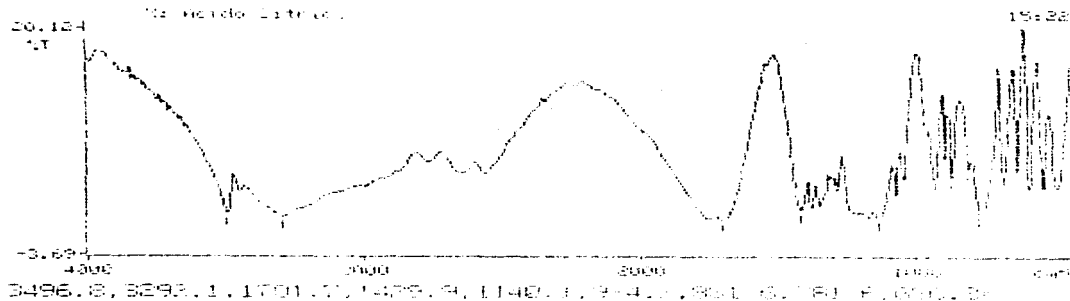
* Solo para estudios de ciclaje



ANEXO III

ANÁLISIS INFRAROJO DE MATERIAS PRIMAS³⁶

a) ACIDO CÍTRICO

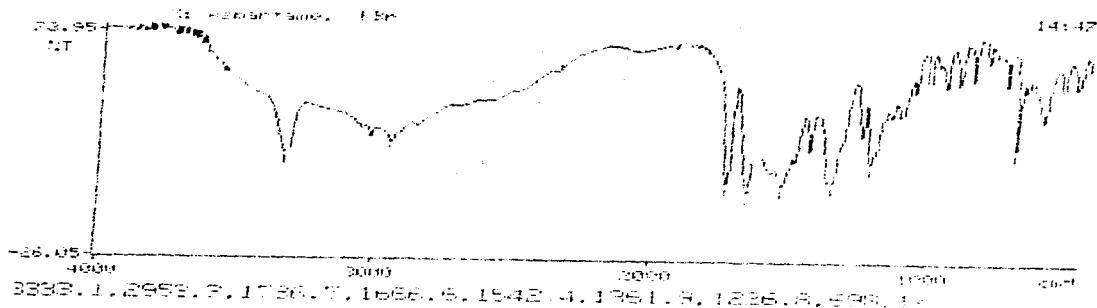


Acido cítrico

Región localizada (cm ⁻¹)	Grupo funcional	Región reportada (cm ⁻¹)
1701.7	RCOOH	1700-1725
3496.8	OH (Del ácido)	3000-3700
3292.1	C-H	2800-3300
1429.9	C-C	1450-1600



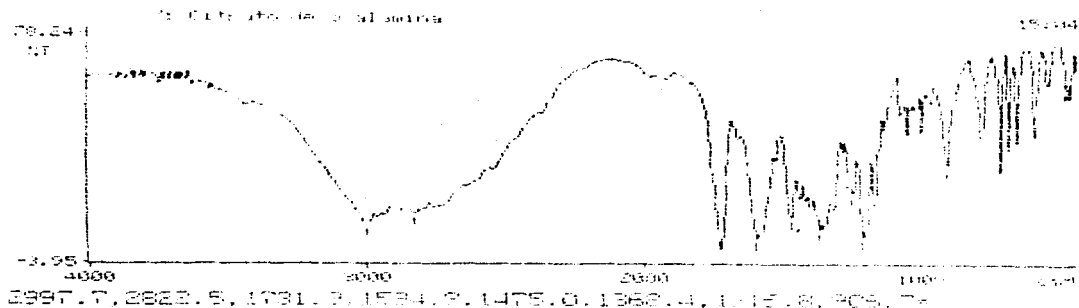
b) ASPARTAME



Aspartame		
Región localizada (cm ⁻¹)	Grupo funcional	Región reportada (cm ⁻¹)
1542.4	C-C ARILICO	1450-1600
1736.5	RCOOR	1735-1750
698.1	CH bencenos	690-710
1226.8	C-N	1030-1230
3333.1	OH	3000-3700



c) CITRATO DE OXOLAMINA

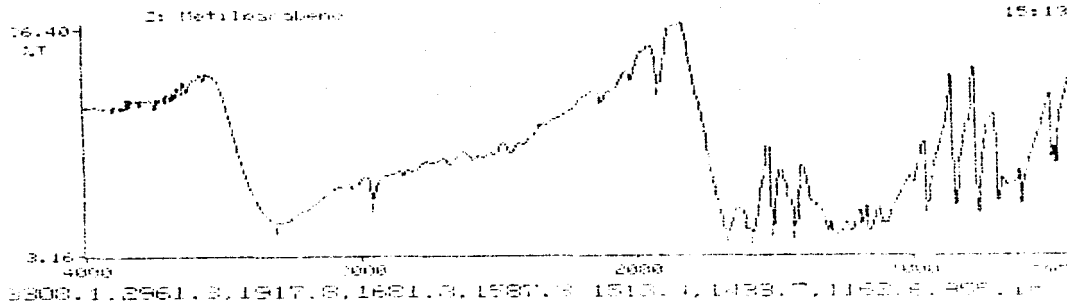


Citrato de oxolamina

Región localizada (cm ⁻¹)	Grupo funcional	Región reportada (cm ⁻¹)
1594.9, 1475.0	C-C arílicos	1450-1600
2822.5	aminas aromáticas	2700-2800
1731.9	amidas cíclicas	1710-1790



e) METILPARABENO



Metilparabeno

Región localizada (cm ⁻¹)	Grupo funcional	Región reportada (cm ⁻¹)
3308.1	OH	3000-3700
2961.3	-CH ₃	2800-3300
1681.8	Carbonilos	1640-1820
1513.4, 1587.3, 1433.7	C-C arílico	1450-1600



ANEXO IV

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

FORMULACIÓN

MODELO BIFACTORIAL 2² DE EFECTOS FIJOS BALANCEADO PARA LOS RESULTADOS DE VISCOSIDAD DE LOS DIFERENTES LOTES EN EL PROCESO DE FORMULACIÓN

ANÁLISIS ESTADÍSTICO :

MODELO: $Y_{ijk} = \mu + \tau_i + \beta_j + (\tau\beta) + \epsilon_{ijk}$

HIPÓTESIS:

Ho : $\tau_1 = \tau_2 = \tau_3 = \tau_4$
 Ha : $\tau_1 \neq \tau_2 \neq \tau_3 \neq \tau_4$ (Al menos una $\tau_i \neq 0$)

Ho : $\beta_1 = \beta_2 = \beta_3 = \beta_4$
 Ha : (Al menos una $\beta_j \neq 0$)

Ho : $(\tau\beta)_{ij} = 0$ para toda i,j
 Ha : (Al menos una $(\tau\beta)_{ij} \neq 0$)

Fuente de variación	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Medias de cuadrados	Fo
Aspartame (A)	268.1137	1	268.1137	20.5347
Goma xantano (B)	21441.4228	1	21441.4228	1642.1904
Interacción (AB)	316.4084	1	316.4081	24.2336
Error	156.6792	12	13.0566	
Total	22182.6241	15		

Tabla 32. ANDEVA de los datos de viscosidad de los cuatro lotes elaborados.
 $F_{0.05(1,2)} = 4.75$

CONCLUSIÓN

Existe una interacción significativa entre goma xantano y aspartame ya que $F_{0.05(1,2)} = 4.75$. Además, también son significativos los efectos principales de aspartame y goma xantano de acuerdo al valor anterior.



CICLAJE

ANÁLISIS ESTADÍSTICO PARA UN MODELO BIFACTORIAL DE EFECTOS FIJOS
CORRESPONDIENTE AL ESTUDIO DE EFECTO DE TEMPERATURA DE FRASCOS
EN POSICIÓN NORMAL (†)MODELO ESTADÍSTICO:
$$Y_{ijk} = \mu + \tau_i + \beta_j + (\tau\beta)_{ij} + \varepsilon_{ijk}$$

HIPÓTESIS:

Ho : Hay efecto por el tiempo $F_c \geq F_t$ Ha : No hay efecto por el tiempo $F_c < F_t$ Ho : Hay efecto por el material de empaque $F_c \geq F_t$ Ha : No hay efecto por el material de empaque $F_c < F_t$ Ho : Hay efecto por la interacción material de empaque/tiempo $F_c \geq F_t$ Ha : No hay efecto por la interacción material de empaque/tiempo $F_c < F_t$

Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de Cuadrados	Media de Cuadrados	Fc
Tiempo	2	0.071607	0.035804	0.4798*
Material de empaque	2	0.321874	0.160937	2.1566*
Interacción	4	1.037571	0.259393	3.4760*
Error	18	1.343200	0.074622	
Total	26	2.774252		

*F_{0.975(2,18)} = 4.56*F_{0.975(4,18)} = 3.61

Tabla 33. ANDEVA para los datos de efecto de temperatura de frascos en posición normal

CONCLUSIÓN

Se rechazan las Ho y ∴ no hay efecto por el tiempo, material de empaque o interacción de ambos sobre la viscosidad en el estudio de efecto de temperatura para los frascos en posición normal.



ANÁLISIS ESTADÍSTICO PARA UN MODELO BIFACTORIAL DE EFECTOS FIJOS CORRESPONDIENTE AL ESTUDIO DE EFECTO DE TEMPERATURA DE FRASCOS EN POSICIÓN INVERTIDA (↓)

MODELO ESTADÍSTICO: $Y_{ijk} = \mu + \pi_i + \beta_j + (\tau\beta)_{ij} + \epsilon_{ijk}$

HIPÓTESIS:

Ho : Hay efecto por el tiempo $F_c \geq F_t$
 Ha : No hay efecto por el tiempo $F_c < F_t$

Ho : Hay efecto por el material de empaque $F_c \geq F_t$
 Ha : No hay efecto por el material de empaque $F_c < F_t$

Ho : Hay efecto por la interacción material de empaque/tiempo $F_c \geq F_t$
 Ha : No hay efecto por la interacción material de empaque/tiempo $F_c < F_t$

Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de Cuadrados	Media de Cuadrados	Fc
Tiempo	2	0.894607	0.447304	5.1880*
Material de empaque	2	2.262407	1.131204	13.1202*
Interacción	4	0.106305	0.026576	0.3082*
Error	18	1.551933	0.086219	
Total	26	4.815252		

* $F_{0.975}(2,18) = 4.56$
 * $F_{0.975}(4,18) = 3.61$

Tabla 34. ANDEVA para los datos de efecto de temperatura de frascos en posición invertida

CONCLUSIÓN

Se aceptan las Ho para tiempo y material de empaque y ∴ hay efecto de ambos sobre la viscosidad. Para la interacción se rechaza la Ho y ∴ no hay efecto en el estudio de efecto de temperatura para los frascos en posición invertida.



COMPARACIÓN DE PAREJAS DE MEDIAS DE TRATAMIENTOS POR EL MÉTODO DE LA MEDIA DIFERENCIA MÍNIMA SIGNIFICATIVA (DMS), PARA EL ESTUDIO DE EFECTO DE TEMPERATURA DE FRASCOS EN POSICIÓN NORMAL

HIPÓTESIS:

Ho: Hay efecto por el material de empaque sobre la viscosidad $F_c \geq F_t$

Ha: No hay efecto por el material de empaque sobre la viscosidad $F_c < F_t$

Fuente de variación	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Media de Cuadrados	Fc
Tratamientos	0.189089	8		
Total	0.297422	2		1.5729*
Error	0.108333	8	0.013542	

$F_{0.975(2,8)} = 4.46$

Tabla 35. Resultados de DMS a los 7 días

CONCLUSIÓN

Ho se rechaza y \therefore no hay efecto por el material de empaque sobre la viscosidad.

Fuente de variación	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Media de Cuadrados	Fc
Tratamientos	0.414156	8		
Total	0.495022	2		1.19525
Error	0.080866	8	0.10108	

$F_{0.975(2,8)} = 4.46$

Tabla 36. Resultados de DMS a los 14 días

CONCLUSIÓN

Ho se rechaza y \therefore no hay efecto por el material de empaque sobre la viscosidad.

Fuente de variación	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Media de Cuadrados	Fc
Tratamientos	0.7562	8		
Total	1.9102	2		2.526051*
Error	1.1540	8	0.144250	

$F_{0.975(2,8)} = 4.46$

Tabla 37. Resultados de DMS a los 21 días

CONCLUSIÓN

Ho se rechaza y \therefore no hay efecto por el material de empaque sobre la viscosidad.



COMPARACIÓN DE PAREJAS DE MEDIAS DE TRATAMIENTOS POR EL MÉTODO DE LA MEDIA DIFERENCIA MÍNIMA SIGNIFICATIVA (DMS), PARA EL ESTUDIO DE EFECTO DE TEMPERATURA DE FRASCOS EN POSICIÓN INVERTIDA

HIPÓTESIS:

Ho: Hay efecto por el material de empaque sobre la viscosidad $F_c \geq F_t$

Ha: No hay efecto por el material de empaque sobre la viscosidad $F_c < F_t$

Fuente de variación	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Media de Cuadrados	Fc
Tratamientos	0.7202	8		
Total	0.7688	2		1.0674*
Error	0.0486	8	0.006075	

$F_{0.975(2,8)} = 4.46$

Tabla 38. Resultados de DMS a los 7 días

CONCLUSIÓN

Ho se rechaza y \therefore no hay efecto por el material de empaque sobre la viscosidad.

Fuente de variación	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Media de Cuadrado	Fc
Tratamientos	0.880689	8		
Total	0.010156	2		1.147006*
Error	0.129467	8	0.016183	

$F_{0.975(2,8)} = 4.46$

Tabla 39. Resultados de DMS a los 14 días

CONCLUSIÓN

Ho se rechaza y \therefore no hay efecto por el material de empaque sobre la viscosidad.



Fuente de variación	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Media de Cuadrados	Fc
Tratamientos	0.834422	8		
Total	2.159689	2		2.588246*
Error	1.753824	8	0.219228	

$F_{0.075(2,8)} = 4.46$

Tabla 40. Resultados de DMS a los 21 días

CONCLUSION

Ho se rechaza y ∴ no hay efecto por el material de empaque sobre la viscosidad.



VALIDACIÓN

MATERIA PRIMA

Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Media de Cuadrados	Fc
Regresión	1	0.151250	0.151250	13328.54406*
Error	23	0.000261	0.000011	
Total	24	0.151511		
Falta de ajuste	3	0.000251	0.000083	167.40*
Error puro	20	SC.EP=0.000010	5X10 ⁻⁸	

* $F_{0.95(1,23)} = 4.28$

Tabla 41. ANDEVA para regresión lineal simple del sistema

HIPÓTESIS:

H₀: Y no depende de X $F_c < F_{0.95(1,23)}$

H_a: Y depende de X $F_c \geq F_{0.95(1,23)}$

$$F_c 13328.54406 > F_{0.95(1,23)} = 4.28$$

CONCLUSIÓN:

La hipótesis nula se rechaza y \therefore Y depende significativamente de X ; el modelo lineal es correcto para describir la relación entre la cantidad adicionada (X) y la propiedad medida (Y).

Prueba de hipótesis para la falta de ajuste

HIPÓTESIS:

H₀: El modelo no describe adecuadamente los datos $F_c < F_{0.95(1,23)}$

H_a: El modelo describe adecuadamente los datos $F_c \geq F_{0.95(1,23)}$

$$F_a 167.40 > F_{0.95(1,23)} = 3.10$$

CONCLUSIÓN:

La hipótesis nula se rechaza y \therefore El modelo lineal describe adecuadamente los datos.



EXACTITUD DEL MÉTODO AL 100%

$$\begin{aligned}\Sigma y &= 604.528300 \\ \Sigma y^2 &= 60924.74194 \\ \bar{Y} &= 100.754717 \\ S &= 1.76992\end{aligned}$$

Intervalo de confianza del 95% para μ

$$\begin{aligned}\alpha &= 0.05 \\ t(5, 0.975) &= 2.5706 \\ IC &= (98.897211 < \mu < 102.612223)\end{aligned}$$

Prueba de hipótesis

$$\begin{aligned}\alpha &= 0.05 \\ H_0: \mu &= 100 \quad t_c < t_{(5, 0.975)} \quad \text{El método es exacto} \\ H_a: \mu &\neq 100 \quad t_c \geq t_{(5, 0.975)} \quad \text{El método no es exacto} \\ t_c &= 1.044452 \\ t_c &1.044452 < t_{(5, 0.975)} = 2.5706\end{aligned}$$

CONCLUSIÓN:

La H_0 se acepta y el método es exacto ya que el nivel medio del por ciento de recobro no es significativamente diferente de 100% al 5% del nivel de significación.



Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Media de cuadrados	Fc
Regresión	1	6359.8021	6359.8021	5976.3533*
Error	10	10.6416	1.0641	
Total	11	6370.4437		
Falta de ajuste	2	9.4509	4.7254	31.7499*
Error puro	8	1.1906	0.1488	

$$F_{0.95(1,10)} = 4.96$$

Tabla 42. ANDEVA para regresión lineal simple del método

HIPÓTESIS:

Ho: Y no depende de X $F_c < F_{0.95(1,10)}$

Ha: Y depende de X $F_c \geq F_{0.95(1,10)}$

$$F_c 5976.3533 > F_{0.95(1,10)} = 4.96$$

CONCLUSIÓN:

La hipótesis nula se rechaza y \therefore Y depende significativamente de X ; el modelo lineal es correcto para describir la relación entre la cantidad adicionada (X) y la propiedad medida (Y).

Prueba de hipótesis de la falta de ajuste.

HIPÓTESIS:

Ho: El modelo no describe adecuadamente los datos $F_c < F_{0.95(2,8)}$

Ha: El modelo describe adecuadamente los datos $F_c \geq F_{0.95(2,8)}$

$$F_c 31.7499 > F_{0.95(2,8)} = 4.46$$

CONCLUSIÓN:

La hipótesis nula se rechaza y \therefore El modelo lineal describe adecuadamente los datos.



ESTIMACIÓN Y PRUEBA DE HIPÓTESIS ACERCA DE LA PENDIENTE DE LA RECTA DE REGRESIÓN POBLACIONAL, B.

HIPÓTESIS:

$$H_0: B = 0 \quad t_c < t_{(10, 0.975)}$$

$$H_a: B \neq 0 \quad t_c \geq t_{(10, 0.975)}$$

$$\alpha = 0.05, g.l = 10$$

$$t_c = 76.4321$$

$$t_c 76.4321 < t 2.2281$$

CONCLUSIÓN:

La H_0 se rechaza y \therefore Y depende significativamente de X en forma lineal.

El intervalo de confianza del 90% para B es:

$$IC = (1.0051 < B < 1.0539) = 0.90$$

ESTIMACIÓN Y PRUEBA DE HIPÓTESIS ACERCA DE LA ORDENADA AL ORIGEN DE LA RECTA DE REGRESIÓN POBLACIONAL, A.

HIPÓTESIS:

$$H_0: A = 0 \quad t_c < t_{(10, 0.975)}$$

$$H_a: A \neq 0 \quad t_c \geq t_{(10, 0.975)}$$

$$\alpha = 0.05$$

$$g.l = 10$$

$$t_c = -4.4048$$

$$t_c -4.4048 < t 2.2281$$

CONCLUSIÓN:

La H_0 se rechaza y \therefore la ordenada al origen es diferente de cero.

El intervalo de confianza del 90% para A es: $IC = (-10.8431 < B < -2.7422) = 0.90$



JARABE

Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Media de Cuadrados	Fc
Regresión	1	0.284862	0.284862	38998.96428*
Error	23	0.000168	7×10^{-5}	
Total	24	0.285030		
Falta de ajuste	3	0.000157	0.000052	52.33*
Error puro	20	0.000011	0.000001	

* $F_{0.95(1,23)} = 4.28$

Tabla 43. ANDEVA para regresión lineal simple del sistema

HIPÓTESIS:

Ho: Y no depende de X $F_c < F_{0.95(1,23)}$
 Ha: Y depende de X $F_c \geq F_{0.95(1,23)}$

$$F_c 38998.96428 > F_{0.95(1,23)} = 4.28$$

CONCLUSIÓN:

La hipótesis nula se rechaza y \therefore Y depende significativamente de X ; el modelo lineal es correcto para describir la relación entre la cantidad adicionada (X) y la propiedad medida (Y).

Prueba de hipótesis para la falta de ajuste

HIPÓTESIS:

Ho: El modelo no describe adecuadamente los datos $F_c < F_{0.95(3,20)}$

Ha: El modelo describe adecuadamente los datos $F_c \geq F_{0.95(3,20)}$

$$F_c 52.3333 > F_{0.95(3,20)} = 3.10$$

CONCLUSIÓN:

La hipótesis nula se rechaza y \therefore El modelo lineal describe adecuadamente los datos.



EXACTITUD DEL MÉTODO AL 100%

$$Y = 97.0994$$

$$s = 1.76992$$

Intervalo de confianza del 95% para μ

$$\alpha = 0.05$$

$$t_{(5, 0.975)} = 2.5706$$

$$IC = (94.5690 < \mu < 99.6298)$$

Prueba de hipótesis

$$H_0: \mu = 100 \quad t_c < t_{(5, 0.975)} \quad \text{El método es exacto}$$

$$H_a: \mu \neq 100 \quad t_c \geq t_{(5, 0.975)} \quad \text{El método no es exacto}$$

CONCLUSIÓN:

La H_0 se acepta y \therefore el método es exacto ya que el nivel medio del porcentaje de recobro no es significativamente diferente de 100% al 5% del nivel de significación.



Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Media de cuadrados	Fc
Regresión	1	5962.6951	5962.6951	5407.0911*
Error	10	11.0275	1.10275	
Total	11	5973.7226		
Falta de ajuste	2	10.4463	5.2231	71.8918*
Error puro	8	0.5812	0.0726	

$F_{0.95(1,10)} = 4.96$

Tabla 44. ANDEVA para regresión lineal simple del método

HIPÓTESIS:

Ho: Y no depende de X $F_c < F_{0.95(1,10)}$
 Ha: Y depende de X $F_c \geq F_{0.95(1,10)}$

$F_c 5407.0911 > F_{0.95(1,10)} = 4.96$

CONCLUSIÓN:

La hipótesis nula se rechaza y ∴ Y depende significativamente de X ; el modelo lineal es correcto para describir la relación entre la cantidad adicionada (X) y la propiedad medida (Y).

Prueba de hipótesis de la falta de ajuste

HIPÓTESIS:

Ho: El modelo no describe adecuadamente los datos $F_c < F_{0.95(2,8)}$
 Ha: El modelo describe adecuadamente los datos $F_c \geq F_{0.95(2,8)}$

$F_{fa} 71.891897 > F_{0.95(2,8)} = 4.46$

CONCLUSIÓN

La hipótesis nula se rechaza y ∴ El modelo lineal describe adecuadamente los datos.



ESTIMACIÓN Y PRUEBA DE HIPÓTESIS ACERCA DE LA PENDIENTE DE LA RECTA DE REGRESIÓN POBLACIONAL, B.

HIPÓTESIS:

$$H_0: B = 0 \quad t_c < t_{(10, 0.975)}$$

$$H_a: B \neq 0 \quad t_c \geq t_{(10, 0.975)}$$

$$\alpha = 0.05$$

$$g.l = 10$$

$$t_c = 766.7104$$

$$t_c 766.7104 < t_{(10, 0.975)} = 2.2281$$

CONCLUSIÓN:

La H_0 se rechaza y $\therefore Y$ depende significativamente de X en forma lineal.

El intervalo de confianza del 90% para B es:

$$IC = (0.9953 < B < 1.0000) = 0.90$$

ESTIMACIÓN Y PRUEBA DE HIPÓTESIS ACERCA DE LA ORDENADA AL ORIGEN DE LA RECTA DE REGRESIÓN POBLACIONAL, A.

HIPÓTESIS:

$$H_0: A = 0 \quad t_c < t_{(10, 0.975)}$$

$$H_a: A \neq 0 \quad t_c \geq t_{(10, 0.975)}$$

$$\alpha = 0.05$$

$$g.l = 10$$

$$t_c = 3.461094$$

$$t_c 3.461094 < t_{(10, 0.975)} = 2.2281$$

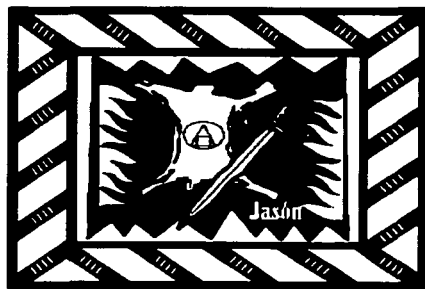
CONCLUSIÓN:

La H_0 se rechaza y \therefore la ordenada al origen es diferente de cero.

El intervalo de confianza del 90% para A es:

$$IC = (0.5156 < B < 0.7856) = 0.90$$





XI. BIBLIOGRAFÍA

1. Swarbick, J., Boylan, J., "Enciclopedia of pharmaceutical technology". Marcel Decker, Inc. USA, 1994: 41
2. Remington, Farmacia. 17° ed. Buenos Aires: Editorial Medica Panamericana, 1987: vol 2: 1907-1928, 2032-2036.
3. FEUM. 6ª edición, México: Secretaria de Salud, 1985: 17
4. Lachman L. The theory and practice of industrial pharmacy. 3ª ed. Filadelfia: Lea & Febiger, 1986: 171-176
5. Guía profesional de medicamentos. 2ª ed. México: Editorial El Manual Moderno, 1987: 400
6. Goodman L., Gilman A. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 8ª ed. México: Editorial Médica Panamericana, 1991: 508-509, 1422-1425
7. Diccionario de especialidades farmacéuticas. 42ª ed. Ediciones PLM, S. A. de C. V. México:, 1996: 472
8. Walshe T. Manual de problemas clínicos en medicina geriátrica. México: Nueva Editorial Interamericana, 1987: 15465-147, 155, 157
9. NutraSweet®. Información técnica. México 1995
10. Aspartame: Review of recent research. Com Tox 1989; 3:253-278
11. Council of scientific affairs. Aspartame review of safety issues. JAMA 1985: 253
12. Sortwell D. Edulcorantes naturales y artificiales. VI Semana de Ingeniería y Tecnología de alimentos. México: NutriQuim, 1993
13. Rodríguez F., Iturbe F., Valle P. Edulcorantes. Tecnol Aliment 1986; 21: 12-17



14. NutraSweet®. Información técnica. México 1994
15. NutraSweet®. Información técnica. México 1996
16. NutraSweet®. Información técnica. México 1995
17. Kullessa J., Kobe P., McLean P., et al. Aspartame use by persons with diabetes. *Diabetes Care* 1985; 8: 415-417
18. Velasco L., Zuñiga S., Topete L., Butchko H. Aspartame: revisión clínica. *Mundo medico* 1993; 20:45-52
19. Butchko H., Kotsonis F. Acceptable daily intake vs actual intake: the aspartame example. *Am J Clin Nutr* 1991;10:258-266
20. Gomez L., Aspartame: generalidades, propiedades, usos y aplicaciones. Facultad de Química UNAM; México 1987: 61-75
21. Bleicher S., Flores A., Gombos G., et al. Administration of aspartame in non-insulin-dependent diabetics. *J Tox Env Hlth* 1976; 2:429-439
22. Leon A., Hannenghake D., Boll C., *Arch Intern Med* 1989; 149:2318-2324
23. Schiffman S., Backley E., Sampson H. Aspartame and ausceptibility to headache. *N Engl J Med* 1987; 317: 1181-1185
24. Salgado A., Guillen T. *Manual de geriatría*. México: Editorial Salvat, 1990: 160-161
25. Carnevall D., Patrick M. *Tratado de enfermería geriátrica*. 2ª ed. México: Editorial Interamericana Mc Graw Hill, 1984:477
26. *Estadísticas históricas de México*. México:INEGI,1994; I:182,185,186



27. Información estadística del sector salud y seguridad social. México: INEGI, 1995; 11: 152
28. Rácz I. Drug formulation. Singapore: John Wiley & Sons, 1989: 1-27
29. Marqués M. Probabilidad y estadística para ciencias químico biológicas. México: Mc Graw Hill, 1991: 214-215, 247, 428-455.
30. Montgomery D. Diseño y análisis de experimentos. México: Grupo Editorial Iberoamericana, 1991: 66-67, 177-197, 441-444.
31. Métodos Analíticos. Validación. Comité de elaboración de Guías oficiales de validación de la Dirección General de Control de Insumos para la Salud. SSA. 1991.
32. Touchstone J., Dobbins M. Practice of thin layer chromatography. 2ª edición. New York: Jhon Wiley and Sons Inc, 1979: 1-15, 103-183.
33. Pine S., Cram D., Hammand Q. Química Orgánica. 4ª edición. México: Mc Graw Hill. 1982: 333.
34. Fessenden R. Química Orgánica. 2ª edición. México. Grupo editorial iberoamérica, 1983: 320-336, 462-464.
35. Parrott E. Pharmaceutical technology. Minneapolis: Burgess Publishing Co, 1970: 171-175.
36. Nakanishi K. Infrared absorption spectroscopy. USA. Holden-Day, 1977: 25-28, 33-35, 38-43.
37. Información técnica. Laboratorios Columbia S. A. Abril 22, 1996
38. Información confidencial. Organon Mexicana S. A. de C. V. 1996

