

72



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

APLICACION DEL COLORANTE DEL  
MUICLE (JUSTICIA SPICIGERA) EN EL  
DESARROLLO DE FORMULAS FARMA-  
CEUTICAS SOLIDAS Y COSMETICAS

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

P R E S E N T A :

CLAUDIA LOMELI BARBIER

MEXICO, D. F.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FAC. DE QUIMICA

2001

289 577



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

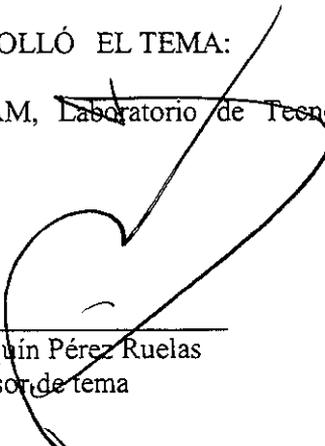
## FACULTAD DE QUÍMICA

### CURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Prof. Joaquín Pérez Ruelas  
VOCAL: Prof. José Benjamín Robles García  
SECRETARJO: Profa. María del Socorro Alpizar Ramos  
1er. SUPLENTE: Profa. Ana Ingrid Keller Wutz  
2o SUPLENTE: Profa. Eva Eloina Hernández Avitia

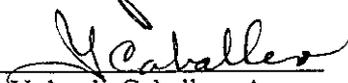
### INICIO DENEDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

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



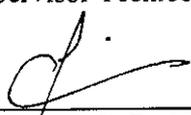
---

I.Q. Joaquín Pérez Ruelas  
Asesor de tema



---

Dra. Yolanda Caballero Arroyo  
Supervisor Técnico



---

Claudia Lomelí Barbier  
Sustentante

## GRACIAS:

A la máxima casa de estudios UNAM, Facultad de Química quien fue durante 5 años mi segundo hogar.

A todos mis profesores quienes me transmitieron sus conocimientos para avanzar como profesionista.

Al Ing. Joaquín Pérez Ruelas, por haber confiado en mi, y por su apoyo para la realización de este trabajo.

A la Dra. Yolanda Caballero por toda su ayuda brindada no solo en esta tesis, si no a lo largo de mi carrera.

Por su contribución en este estudio:

- QFB Liliana Aguilar Contreras
- Prof. Raquel Pérez
- Dra. Brosla Naranjo
- Dra. Yolanda Caballero Arroyo

Por su ayuda para la realización esta tesis:

- QFB Benito Quintero
- Dra. Yolanda Caballero
- QA Rafael Nava
- QFB Roberto González
- QFB Ivan Cruz

A Doña Vicky y Don Dany por su amabilidad

**GRACIAS:**

Al QFB Benito Quintero por toda su ayuda a lo largo de mi vida como estudiante, por todos sus consejos, por ser un amigo más.

Al QFI Oscar Castañeda por todas las oportunidades brindadas.

A Julieta Rosas por su ayuda y consejos

A todos mis amigos de otras épocas, con quienes en su momento fueron esenciales y si algún día el destino hace que tengan en sus manos esta Tesis, recuerden que son importantes en mi vida:

Yanin Pérez, Andrés Salatíel, Pablo Montero, Ricardo Medina, Sergio Figueroa, Nadia Franco Montes, Selene Luna Flores, Luis Ignacio Velásquez Galván, Marco A. Vazquéz Martínez, Guillermo Arcinas Fausto, Cesar Lima Montoya, Juan Carlos Pineda, Patricia Sánchez Treviño, Marilu e Elizabeth Juárez.

**GRACIAS:**

A Rafael Vicente Nava Ruíz.

“ Por todas las veces que me escuchaste y por que a pesar de todos los errores que pude haber cometido, siempre, absolutamente siempre estas a mi lado. T.Q. “

A Carlos Rivera Balcazar.

“ Por haberme enseñado que a pesar de que los caminos a veces se separan, los verdaderos amigos siempre están hasta el final. Gracias por continuar aquí.... T.Q.”

A Cesar Edgar Juárez Nicolas.

“ Por haber creído siempre en mi, y por haberme enseñado a tener confianza en mi misma. T.Q.”

**GRACIAS:**

A Roxana Serrano Wong.

“ Por ser una AMIGA incondicional y por compartir conmigo tus secretos”

A Claudia Conde Robredo.

“ Por enseñarme que así como es de humanos cometer errores, también es de humanos el saber perdonar. Gracias por ser como eres “

A Yazbeth López Ortíz .

“ Por todo tu apoyo. Gracias por estar conmigo AMIGA”

A Iliana Morales Barrientos .

“ Por los recuerdos que tienen fe de seguir formando un nuevo mañana”

A Roberto González Espinosa.

“ Por tu ternura, por ser como eres conmigo, y por que nunca supe que era un “no” de ti como respuesta”

**GRACIAS:**

A Gabriela Juárez Centeno.

“ Por ser más que una amiga, por tantos años de amistad”

A todas aquellas personas que hicieron especial esta época, por todas las risas traídas a mi vida... Gracias...

- \* Luis Fernández Hurtado.
- \* Erik Fulgueira Rangel.
- \* Martha Arroyo López.
- \* Rodrigo Castillo Mercado
- \* Ivan V. Cruz Barrera
- \* Eduardo G. Quiroz Hernández.
- \* Jessica Monrroy Mondragon.
- \* Luis A. Bolaños López.
- \* Bellatrix Montiel.
- \* Nelly Pompa Mera.
- \* Diana Cárdenas Hernández.
- \* Blanca Sánchez.
- \* Nelly Cid Rocha.
- \* Alejandra Barrios.
- \* Araceli Pelcastre García.

**GRACIAS :**

ADios y a la Virgen de Guadalupe.

Por ponerme en este camino maravilloso y por darme la fuerza necesaria para seguir adelante.

A Mamá Paquis.

Por iluminarme mi vida, por tu confianza, por tu esfuerzo, por ser la mejor AMIGA. Te Quiero.

A mi Papá Güero.

Por todo su apoyo, por consentirme. Te Quiero.

A Mi hermano Carlos.

Por hacer de mi vida algo especial. Te Quiero.

A Mamá Mía .

Por caminar siempre junto a mí. "Lo hemos logrado..."

A toda Mi Familia Barbier

Por todo su cariño y comprensión, especialmente a mi tía Guille, Ina, May y Luci.

" ATRÉVETE A REALIZAR LO QUE TE ATREVAS A  
SOÑAR "

Dedicada a:

Carlos Alberto Lomelí Barbier, Javier Herrera Barbier, Karla I. Barbier Gil, Rosa Ma. Herrera Barbier, Victor R. Garibay Barbier, Marco A. Barbier Gil, Miguel A. Garibay Barbier, Sandi N. Rosales Barbier.

Con quines he pasado los mejores momentos en mi vida.

A todos mis primos de la segunda generación como un estímulo para que ellos también realicen sus sueños.

" DE MI DEPENDE COMO SERÁ MI VIDA, POSITIVA O  
NEGATIVA, SI ME DEJO ARRASTRAR MENTALMENTE POR  
LAS NOTICIAS MALAS O TENGO LA CAPACIDAD PARA  
VER LO BELLO DE LA VIDA"

## ÍNDICE.

	<u>Página</u>
CAPITULO 1. INTRODUCCIÓN.	4
1.1. El empleo de colorantes en la industria farmacéutica cosmética.	5
CAPITULO 2. GENERALIDADES.	8
2.1. Importancia de la utilización de aditivos	9
2.2. Aditivos.	10
2.2.1. Saborizantes.	10
2.2.2. Edulcorantes.	10
2.2.3. Antioxidantes.	12
2.2.4. Aromatizantes.	14
2.2.5. Conservadores.	16
2.2.6. Colorantes.	20
CAPITULO 3. JUSTICIA SPICIGERA.	28
3.1. Antecedentes.	29
3.2. Identificación botánica.	30
3.2.1. Clasificación.	30
3.2.2. Distribución geográfica.	30
3.3. Extracción del colorante.	33

3.4. Toxicología.	36
3.4.1. Prueba de toxicidad con Artemia salina.	36
3.4.2. Estudio de toxicidad aguda en ratones.	37
APITULO 4.                   PARTE EXPERIMENTAL	38
4.1. Ensayo de coloración con placebo.	39
4.1.1. Solución colorante de muicle 5%.	39
4.1.2. PNO de manufactura de granulado placebo.	40
4.1.3. Ensayo de coloración sobre granulado placebo.	43
4.2. Empleo del colorante de muicle en formas farmacéuticas sólidas.	45
4.2.1. PNO de manufactura. Fabricación de tabletas de vitamina C.	45
4.2.2. PNO de manufactura. Fabricación de tabletas de paracetamol.	49
4.2.3. PEO de manufactura. Fabricación de tabletas de Ácido acetil salicílico.	53
4.3. Empleo del colorante de muicle en cosméticos.	57
4.3.1. PNO de manufactura. Fabricación de shampoo.	57
4.3.2. PNO de manufactura. Fabricación de sombras.	61
4.3.3. PNO de manufactura. Loción refrescante facial.	64
4.3.5. PNO de manufactura. Agua de colonia.	67

4.4. Estabilidad.		70
4.4.1 Protocolos de estabilidad		72
CAPITULO 5.	RESULTADOS	96
CAPITULO 6.	ANÁLISIS DE RESULTADOS Y CONCLUSIONES.	99
CAPITULO 7.	ANEXOS.	88
CAPITULO 8.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.	109

# CAPITULO

## 1

## EL EMPLEO DE LOS COLORANTES EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA Y COSMÉTICA

Los colorantes están presentes en una gran cantidad de productos como son los alimentos, las pinturas, medicamentos, textiles, cosméticos, etc.

Para la industria farmacéutica y cosmética es muy importante el uso de los colorantes, ya que son sustancias que no son empleadas con un fin terapéutico o clínico, pero que son adicionados a ciertas formulaciones con el objeto de mejorar su presentación, así ser más agradable para el consumidor, así como identificar algún medicamento evitando alguna confusión cuando va a ser administrado, o en el momento de acondicionamiento en la industria.

Existen muchos colorantes, sin embargo pocos son los aceptados para uso farmacéutico y cosmético; este tipo de colorantes en su gran mayoría suelen ser sintéticos, pero la tendencia actual de la industria farmacéutica y cosmética es sustituir los colorantes sintéticos por colorantes naturales los cuales se encuentran ampliamente distribuidos en el reino vegetal, teniendo como ventaja que existe en nuestro país una gran diversidad de productos naturales que pueden ser utilizados por este tipo de industrias. (31,1)

Se busca desarrollar colorantes que no sean tóxicos, que sean económicos, y que puedan sustituir a los colorantes artificiales.

Muchas plantas contienen principios colorantes que pueden extraerse y usarse como colorantes (33)

Los colorantes pueden ser clasificados dependiendo de su origen: (13)

### A. Colorantes orgánicos

#### a. naturales

Los colorantes orgánicos naturales, son pigmentos o sustancias que se obtienen a partir de materia vegetal o animal, con un limitado proceso químico o sin él y sometidos posteriormente a pruebas de identidad y pureza que les permita ser utilizados en productos, en alguna parte de estos o en todo y que es directamente o a través de su reacción con otras sustancias, es capaz de impartir el color que lo caracteriza (28).

- \* cochinilla
- \* cúrcuma

- \* clorofila
- \* caramelo
- \* beta-caroteno
- \* rocú

#### b. sintéticos

Los colorantes orgánicos sintéticos, son compuestos derivados del carbón, obtenidos por síntesis química que se emplea como aditivo de color (24).

- \* colorantes mozaicos
  - amaranto
  - azorrubina
  - ponceau 6R
  - escarlata
  
- \* colorantes disazoicos
  - negro brillante
  - trifenilmetano
  - violeta de bencilo
  
- \* indigoides
  - indigotina

#### B. Colorantes inorgánicos (10)

Los colorantes inorgánicos, son compuestos de origen mineral o artificial, que tienen estabilidad a luz, soluble en agua y en disolventes orgánicos, presentan resistencia a los álcalis y ácidos débiles, y que se emplean como aditivos (27)

- \* hidróxido de aluminio
- \* óxidos de fierro
- \* dióxido de titanio

En 1906, el Departamento de Agricultura de USA, por medio de la Ley de Alimentos y fármacos (33), estableció reglamentos por los cuales algunos colorantes pueden ser utilizados en la industria farmacéutica, cosmética y alimentaria, sin embargo, solo bajo la certificación de la FOOD & DRUG ADMINISTRATION, quien aprueba si pueden ser utilizados en alimentos, fármacos y cosméticos, y determina las restricciones para su empleo (18).

Es importante mencionar que el Químico profesionalista que se encargue de formular nuevas y mejores formulaciones tiene que tener en cuenta, que cada país tiene su propia lista de colorantes aprobados al planificar productos para el mercado internacional.

En México los colorantes que pueden ser empleados para la industria farmacéutica, se encuentran enlistados en la Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos (10).

# CAPITULO

## 2

## IMPORTANCIA DE LA UTILIZACIÓN DE ADITIVOS.

Al paso de los años, se observa en la mercadotecnia la búsqueda de productos con mejores caracteres organolépticos, ya que es de mucha importancia el presentar medicamentos y cosméticos, agradables para el consumidor.

Hablando desde el punto de vista farmacéutico, se trata de que el enfermo que *suma un medicamento no tenga ningún tipo de rechazo* y por consiguiente no provocar una modificación fisiológica digestiva que modifique la absorción de los fármacos. Por cual se desea fabricar medicamentos con color, sabor, olor y textura que sea aceptable para los enfermos, y así conseguir la colaboración especialmente de los ancianos y niños la toma o uso de la medicación prescrita.

Para el mejoramiento de estos caracteres organolépticos se emplea el uso de colorantes, saborizantes, aromatizantes, edulcorantes, etc., los cuales no ofrecen ninguna acción terapéutica, pero tienen importancia psicológica como se mencionó anteriormente.

Como las exigencias de la industria son mayores en cuanto a la variedad de sabores, olores, y a la estabilidad de sus productos, se ha incrementado estudios científicos y técnicos para adaptar, crear o modificar una formulación farmacéutica o cosmética para *enmascarar el sabor, olor, o color.*

Podemos definir a un aditivo (32) , como una sustancia que se adiciona directamente a los productos. durante su elaboración. para proporcionar o intensificar aroma, color o sabor, para mejorar su estabilidad o para su conservación.

Dentro de los aditivos quedan comprendidos los siguientes (32)

- Acentuadores de sabor.
- Acidulantes, alcalinizantes o reguladores del pH
- Antiespumantes
- Antihumectantes
- Antioxidantes
- Colorantes y pigmentos
- Conservadores
- Edulcorantes
- Emulsificantes
- Enzimas (catalizadores biológicos)
- Humectantes
- Oxidantes
- Saborizantes o aromatizantes

## 2 ADITIVOS.

### 2.1.SABORIZANTES.

La palabra sabor significa una sensación mixta de gustación, tacto, olfatación, visión y audición, en que todos los elementos sensoriales se combinan para producir una percepción de una sustancia (33)

Los saborizantes son sustancias que actúan sobre los cuatro sabores básicos: salado, dulce, amargo y ácido, sin embargo, existen otro tipo de sensaciones llamadas “táctiles” relacionadas a sensaciones como: fresco, picante, astringente, etc (13)

El enmascaramiento de algún sabor desagradable se lleva a cabo mediante el empleo de saborizantes. Hablando de formas farmacéuticas sólidas, los saborizantes son usualmente limitados a tabletas masticables o a tabletas que se disuelven en la boca (19). En la industria farmacéutica sólo el sabor amargo es el que comúnmente se debe modificar, por lo cual el campo de aplicación de los saborizantes está limitado. De esta forma los edulcorantes son los más importantes saborizantes utilizados en la industria farmacéutica.

#### 2.1.1.EDULCORANTES.

El primer recurso que se emplea para enmascarar el sabor amargo, es el uso de sacarosa, que también ayuda a la conservación del producto. .

Todos los azúcares poseen la característica de tener un sabor dulce, pero su poder dulcificante es diferente en cada caso, cuya intensidad puede variar dependiendo de la concentración, temperatura o la presencia de otros compuestos.

Se pueden clasificar estos por su poder dulcificante (13), en edulcorantes de bajo poder dulcificante y en edulcorantes de mediano y alto poder dulcificante, como se muestra en la tabla 2.1.

CUADRO 2.1.

Edulcorantes de bajo poder dulcificante		Edulcorantes de mediano y alto poder dulcificante	
Sorbitol	0.5	Aspartame	200
Manitol	0.40	Glicirrina	120
Xilitol	1.3	Ciclamatos	30
Glicerina	0.5	Sacarinas	500
Lactosa *	0.2	Dulcina	250
Maltosa*	0.3		

☒ Poder dulcificante con referencia a la sacarosa (valor=1)

Referencia: (18)

\* Referencia: (12)

La sacarosa se emplea muy frecuentemente en el área Farmacéutica debido a su sabor dulce, el cual es aceptado por los consumidores, es agradable, con la ventaja de su gran solubilidad en agua, y la preservación de los jarabes del desarrollo de microorganismos; con excepción en medicamentos que son destinados a personas diabéticas.

Otros edulcorantes utilizados, es el sorbitol el cual tiene un sabor suave y agradable. Este también se ha citado como cosolvente y modificador de la viscosidad. La glucosa líquida es poco empleada como edulcorante principal.

También se emplean edulcorantes sintéticos como es el caso de la sacarina sódica y el ciclamato sódico. El sabor dulce de la sacarina sódica se considera aproximadamente 300 veces mayor que la sacarosa, la desventaja de la utilización de este es que deja un sabor residual metálico que es eliminado empleando una mezcla de sacarina y ciclamato.

El ciclamato sódico tiene un poder edulcorante 10 veces menor que la sacarina, pero no presenta el sabor metálico.

Para obtener una buena cobertura edulcorante, se recomienda emplear primero, edulcorantes de bajo poder, y completar el proceso con edulcorantes de mediano y alto poder.

Existen en la actualidad sustancias llamadas sustitutos de azúcar (12), las cuales son empleadas para remplazar los edulcorantes convencionales, en productos dirigidos a personas diabéticas, como es el caso de la sucrosa, del acesulfame K y del aspartame.

La sucrosa fue sintetizada clorando a la sacarosa, tiene un sabor dulce agradable similar al de la sacarosa, no es calórica, y en el CFR (7) se encuentra la lista de categorías por las cuales el uso de la sucrosa ha sido propuesta, como: gomas de mascar, café, tabletas, dulces, jarabes, etc.

El acesulfame K tiene un sabor dulce que puede ser percibido rápidamente, pero su sabor no es duradero. Este compuesto puede ser usado como edulcorante en una gran cantidad de productos de bajas calorías, alimentos para diabéticos, preparaciones para higiene oral, formas farmacéuticas y como alimentos para animales.

El aspartame imparte dulzura, pero no imparte otras propiedades físicas las cuales están eventualmente asociados los edulcorantes carbohidratos (textura, volumen, solubilidad, acción conservadora, viscosidad, etc.).

Entre las pruebas de control de calidad que se deben realizar a estas sustancias se encuentran: contenido de agua, metales pesados, residuos de ignición, arsénico, etc. (13)

## 2.2. ANTIOXIDANTES

La oxidación es el resultado de una reacción en la que esta presente el oxígeno, que puede producirse espontáneamente en condiciones normales, o con ayuda de la luz, calor, radiaciones o agentes catalíticos. Esta oxidación ocasiona cambios en las características fisicoquímicas, tóxicas u organolépticas de los productos; por lo cual es necesario el empleo de sustancias que inhiban a la oxidación, a estas sustancias se les conoce como antioxidantes, las cuales ayudan a estabilizar productos y sustancias oxidables.

Un antioxidante, es una sustancia o mezcla de sustancias destinadas a retardar o impedir la oxidación de los productos. (12)

Las condiciones básicas que rigen su uso son las siguientes (13)

Ser inocuos por sí o a través de su acción.

Deben figurar en la lista de aditivos autorizados.

Deben emplearse en los productos específicamente mencionados.

Deben responder a las condiciones de designación, composición, identificación y pureza.

Los antioxidantes pueden ser clasificados por medio de su origen y forma de actuar (13)

Antioxidantes naturales.

resina de benjuí.

aceite de germen de trigo.

ácido nordihidroguayarático.

Antioxidantes sintéticos.

monofenoles y derivados. (1-terbutil-4-metoxifenol(fenil-1,1-demetiletíl)-4-metoxi)

difenoles y derivados.

trifenoles y derivados.

ácido ascórbico y sus ésteres.(ácido L-Ascórbico 6-palmitato)

compuestos sulfurados.(bisulfito de potasio, metabisulfito de sodio)

Antioxidantes sinérgicos.

ácido cítrico

ácido citracónico

derivados del ácido etilendiaminotetracético.

citrato de estearilo.

### 3.AROMATIZANTES.

Un aromatizante es una sustancia la cual es incorporada a los medicamentos de uso interno o a productos cosméticos, que producen una modificación en el conjunto de sensaciones olfato-gustativas y olfato, respectivamente.

En las farmacopeas solo incluyen a unos ciertos tipos de aromatizantes como los aceites esenciales, extractos y compuestos sintéticos para ser utilizados en la fabricación de medicamentos, la industria farmacéutica también emplea aromatizantes utilizados en la industria alimenticia.

Estas sustancias se dividen en aromatizantes naturales y aromatizantes sintéticos, como se muestra en el cuadro 2.2. (13)

CUADRO 2.2.

AROMATIZANTES	
Naturales	Sintéticos
Aceites esenciales.	* Compuestos químicos sintéticos.
Extractos.	* Mezcla de compuestos químicos sintéticos.
Compuestos aislados	
Bálsamos y Oleorresinas.	* Mezcla de compuestos químicos sintéticos y naturales.

.. Aromatizantes naturales.

Aceites esenciales.

on compuestos aromáticos volátiles que se encuentran en las plantas de naturaleza compleja, que pueden ser obtenidos por medio de la destilación, escudrilla, enfloraje, expresión; tienen una enorme aplicación en la industria farmacéutica, alimentaria y perfumería(23)

Entre algunos aceites esenciales utilizados en este campo se encuentran descritos en cuadro 2.3. (35)

CUADRO 2.3.

ESENCIA	COMPONENTES QUIMICOS
Canela	Aldehído cinámico
Anís	Anetol
Limón	(-) Limoneno
Naranja	(+) Limoneno
Eucalipto	Citronelal
Cilantro	Linalol
Nuez moscada	Miristicina
Clavo	Eugenol

..Extractos.

En la mayoría son sustancias obtenidas por un proceso de separación de los principios solubles de las materias primas de origen natural. mediante la acción de un disolvente.

Compuestos aislados.

Son compuestos con una estructura química definida, que pueden ser obtenidos a partir de extractos o aceites esenciales mediante de procesos de separación física. Entre los compuestos se pueden encontrar el anetol, eucaliptol y el mentol.

Balsamos y oleorresinas.

Son sustancias que pueden ser obtenidas por exudación del tronco de ciertas plantas, y son muy empleadas en perfumería y en medicamentos de uso oral.

Aromatizantes artificiales.

Sustancias químicas obtenidas mediante una síntesis  
Mezclas de compuestos sintéticos o sintéticos y naturales.

## 2.4. CONSERVADORES.

La conservación de preparados farmacéuticos y productos cosméticos e higiene es importante, por el alto riesgo y peligro para los consumidores debido a la contaminación microbiana que pudiera presentarse en estos, provocando un daño a la salud.

También refiriéndose a que una contaminación puede cambiar la estabilidad de los productos, modificando así su calidad, por lo cual es importante tanto el control de calidad, como el emplear las Buenas Prácticas de Fabricación respecto a instalaciones, personal, equipo, el uso de PNO's, control de fabricación, limpieza, etc. para asegurar la seguridad y eficacia de estos (25).

Los conservadores antimicrobianos son adicionados a preparaciones, para matar o inhibir el crecimiento de microorganismos, ya sea durante la manufactura de los productos, o en su uso. Estos son empleados en preparaciones estériles, pero pueden ser adicionados en formas farmacéuticas no estériles como líquidos orales y cremas, o en productos cosméticos y alimenticios (22).

importante tomar en cuenta varios aspectos para la elección de conservadores:

Por si mismo tiene que preservarse.

La preservación tiene que darse desde la fabricación del producto hasta su consumo.

No presentar alguna incompatibilidad física o química con los demás componentes de la formulación.

Fisiológicamente inactivos.

Inocuo (toxicidad, irritabilidad, sensibilización)

Inodoro e insípido.

Caracteres organolépticos.

Naturaleza química

Solubilidad adecuada

Efectivo contra un amplio espectro de microorganismos.

No sensibilizante

Química, física y microbiológicamente estable.

Permitirá una saborización y coloración adecuada en la preparación.

Los conservadores se pueden clasificar en (13) : Ver cuadro 2.4.

CUADRO 2.4.

CONSERVADORES	
1. Agentes con actividad superficial	( anionicos, cationicos, no ionicos, anfoteros
2. Esteres del ácido p-hidroxibenzoico	
3. Vainillatos	
4. Ácidos orgánicos	
5. Alcoholes	
6. Agentes fenolicos	

## A. Agentes con actividad superficial.

### a. Aniónicos.

- jabones (ej. sales de ácidos grasos)
- Agentes tensoactivos aniónicos de síntesis (ej. sal sódica del ácido sulfosuccinilo)

### b. Cationicos.

Las sales cuaternarias de amonio son los únicos compuestos que tienen una significación en farmacia, y su actividad varia con la estructura (longitud de la cadena alquílica). (ej. Bromuro de alquiltrimetilamonio, cloruro de benzalconio)

### c. No ionicos.

Este tipo de compuestos son muy utilizados en el campo farmacéutico y cosmético como agentes estabilizadores, de solubilización y emulsificantes.

La mayoría de estos son poliésteres integrados por polímeros del óxido de etileno, aunque también son utilizados los ésteres de sorbitán. (ej. Fenoxietanol)

### d. Anfóteros.

No son recomendables para ser empleados como conservadores por si solos, y son más ampliamente utilizados en el área cosmética, como los shampoos y cremas tópicas: como es el caso de las alquilbentaínas.

## B. Esteres del ácido p-hidroxibenzoico

Comúnmente son llamados parabenos, y son ampliamente utilizados en productos tanto farmacéuticos como cosméticos.

Los esterres del ácido p-oxibenzoico son los que se emplean con mayor frecuencia debido a sus propiedades físicas, químicas y antimicrobianas, lo que conduce a su utilización en todo tipo de formas farmacéuticas; seguidos por el ácido benzoico, su sal sódica y el ácido ascórbico. (ej. Metilparabeno, propilparabeno)

Vainillato.

Este tipo de conservadores son más empleados en alimentos que en el área farmacéutica o cosmética debido a su fuerte aroma. (ej. Ácido vainillico, vainillato de etilo)

Ácidos orgánicos.

El ácido benzoico, el ácido salicílico y el ácido clorobenzoico son los principales compuestos de este tipo de conservadores que son utilizados en la industria farmacéutica en preparados tópicos.

Alcoholes.

El etanol es muy utilizado ya que no solo es empleado como conservador sino también como solvente.

Otros alcoholes empleados son:

- propilenglicol.
- alcohol bencílico.
- alcohol fenílico.
- alcohol etilbencílico.

F. Agentes fenólicos.

- Fenol. Empleado en preparados parenterales en concentraciones muy bajas.
- 2-hidroxidifenilo. Empleado en productos cosméticos.
- Clorocresol. Empleado en preparados parenterales.

G. Aceites esenciales.

En raras ocasiones se emplean como únicos conservadores, sin embargo algunos tienen una relevante acción antibacteriana, sobre todo si se trata de compuestos fenólicos como la esencia de clavo (eugenol), o la del tomillo (timol). Otros aceites esenciales que se emplean como conservadores son: linalol, geraniol, eugenol, aldehído cinámico, alcanfor, mentol, etc.

En el Martindale “ The Extra Pharmacopoeia” (21), se encuentran descritas las propiedades de solubilidad, incompatibilidades, efectos adversos, precauciones, así como administración y uso de distintos conservadores. En el anexo V se incorporan algunos de los conservadores y su uso hallados en este libro.

## 2.5. COLORANTES.

Según la USP 24 (37) el color puede ser definido como la percepción o subjetiva respuesta para un observador hacia un estímulo objetivo de energía radiante dentro del espectro visible extendiéndose en un rango de 400-700 nm.

Sin embargo, para nuestras necesidades en este estudio, es necesario definir a un colorante en términos de una sustancia dentro de la clasificación de aditivo.

En general se considera un colorante como cualquier sustancia que imparte color a un objeto (4), por lo cual los colorantes como aditivos, se pueden definir como “*compuestos que se emplean en la farmacia como la única finalidad de impartir color*” (5).

*“Un colorante aditivo... es una tintura, pigmento u otra sustancia producida por un proceso de síntesis o algún artificio similar, o extraído, aislado o derivado de otra manera, con o sin cambio intermedio o final de identidad, a partir de un vegetal, animal, mineral u otra fuente y que, cuando adicionado o aplicado a un alimento, o cosmético en el cuerpo humano o alguna parte de él, es capaz (solo o a través de una reacción con otra sustancia) de impartir un color a eso...” (7)*

*“Son sustancias adicionadas empleadas solamente para impartir color, puede ser incorporado en preparaciones oficiales, excepto para uso parenteral u oftálmico, en concordancia con las regulaciones pertinentes para el uso de colorantes incluidos por la FOOD & DRUG ADMINISTRATION proveyendo que tal sustancia adicionada es apropiada en todos los aspectos” (37)*

En general los colorantes que son empleados para la industria cosmética y farmacéutica tienen que ser:

- inocuos.
- estables a cambios de pH, luz, calor, y oxígeno.
- compatible con los demás componentes de la formulación.
- alto grado de coloración, para disminuir la cantidad que se utilizará.

Los colorantes son incorporados a los productos con los siguientes propósitos:

Para identificar visualmente productos similares dentro de una misma línea de producción.

Para identificar productos de apariencia similar existentes en las diferentes líneas de producción.

Para dar un aspecto estético e impartir una apariencia agradable al producto, previendo una ventaja en la mercadotecnia.

Para enmascarar la no uniformidad del color de las materias primas.

Para disminuir la posibilidad de confusión durante la producción.

Para complementar la relación color-sabor usados en una formulación farmacéutica.

Los colorantes certificados se clasifican en tres grupos (33)

Colorantes FD&C que se pueden usar legalmente en alimentos, medicamentos y cosméticos.

Colorantes D&C que se pueden usar legalmente en medicamentos y cosméticos.

Colorantes D&C externos que sólo se pueden usar legalmente en drogas y cosméticos

Las regulaciones que cubren todos los aspectos de los colorantes como aditivos. Incluyendo sus usos y restricciones están descritas en el CODE OF FEDERAL REGULATION No 21 (7).

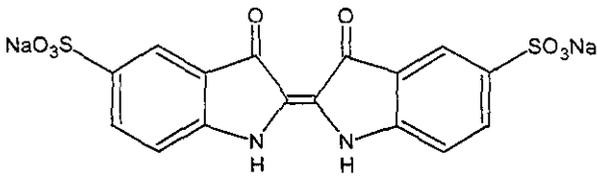
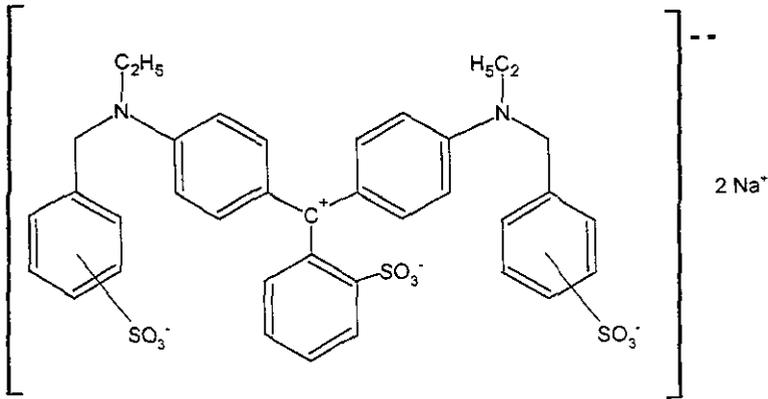
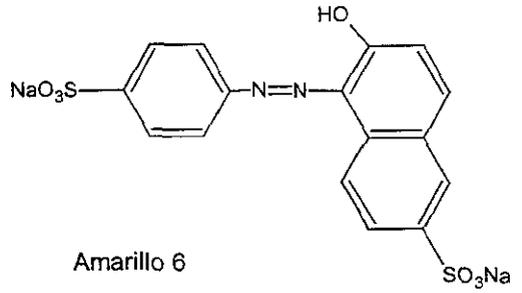
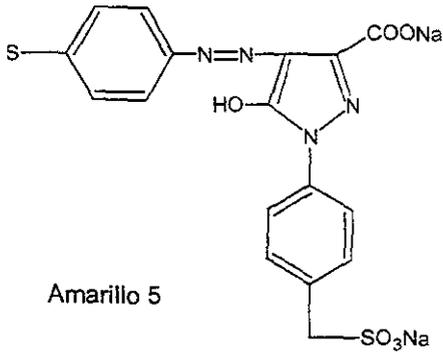
En la FEUM (10) se encuentran enlistados los colorantes que son utilizados en México, en la sección de Aditivos; ahí también se encuentra registrado sus sinónimos, especificaciones sobre límites de plomo, arsénico, materia insoluble en agua, mercurio, color total, usos y restricciones.

Los colorantes permitidos para ser utilizados según la FEUM (10) se muestran en tabla 2.5.

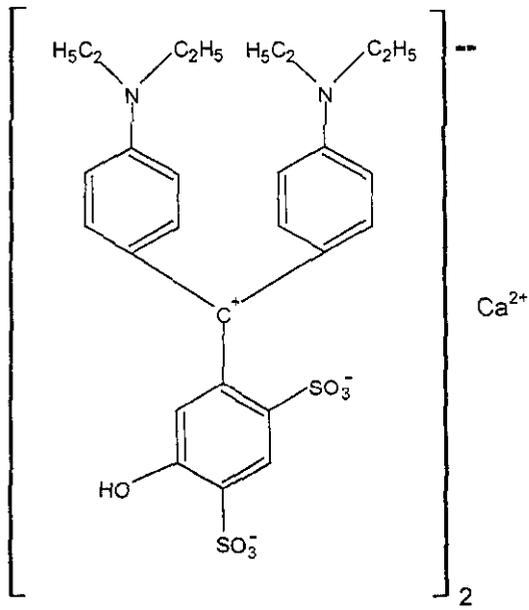
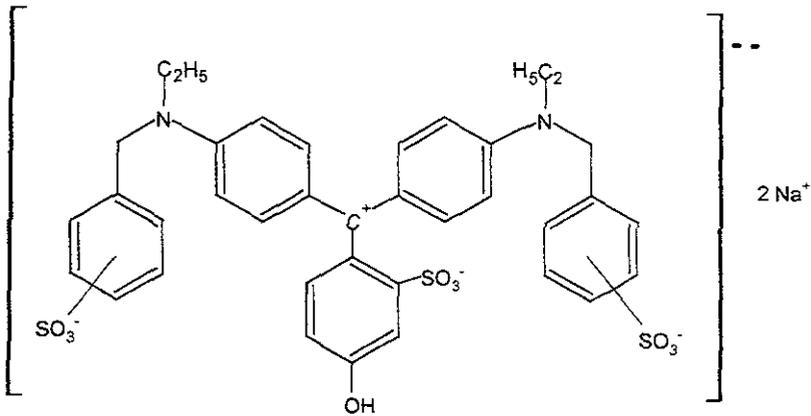
En los anexos I, II, III y IV se muestra la lista de colorantes que pueden ser utilizados para medicamentos y cosméticos según el CFR. (7).

Cabe mencionar que estos colorantes se encuentran también descritos en el Artindale (21).

ESTRUCTURAS QUÍMICAS DE ALGUNOS COLORANTES



ESTRUCTURAS QUÍMICAS DE ALGUNOS COLORANTES



CUADRO 2.5. (a)

COLORANTES	FÓRMULA	USOS
Achiote, colorante de	Producto natural obtenido de los frutos de <i>Bixa orellana</i> .	Colorante para alimentos y medicamentos, incluyendo su uso en el área de los ojos
Aluminio, hidróxido de	Polvo amorfo blanco, inodoro, insaboro, constituido esencialmente por hidróxido de aluminio ( $Al_2O_3 \cdot xH_2O$ )	Colorante de medicamentos (grageas) principalmente)
Amarillo 5	Es principalmente la sal trisódica del ácido 4,5-dihidro-5-oxo-(1-4-sulfofenil)-4-[(4-sulfofenil)azol]-1H-pirazol-3-carboxílico	Colorante para medicamentos, alimentos y cosméticos.
Amarillo 6	Es principalmente la sal disódica del ác. 6-hidroxi-5-[(4-sulfofenil)azo]-2-naftalen sulfónico.	Colorante para medicamentos, alimentos y cosméticos.
Azul 1	Es principalmente la sal disódica de etil [4-[p-etil (m-sulfoencil)-amino]- $\alpha$ -(o-sulfoencil)enciliden]-2,5-ciclohexadien-1-íden](m-sulfoencil) hidróxido de amonio	Colorante para medicamentos, alimentos y cosméticos.

## ADRO 2.5.(b)

COLORANTES	FÓRMULA	USOS
ul 2	Sal disódica del ácido 2-(1,3-dihidro-3-oxo-5-sulfo-2-H-indol-2-iliden)-2,3-dihidro-3-oxo-1-H-indol-5-sulfónico.	Colorantes para medicamentos, para la prueba de funcionamiento renal y para colorear suturas quirúrgicas de nylon
ul 4	Sal disódica del ácido 2-(1,3-dihidro-3-oxo-5-sulfo-2-H-indol-2-iliden)-2,3-dihidro-3-oxo-1-H-indol-5-sulfónico.	Colorante para medicamentos y cosméticos de uso externo.
ul 9	Es principalmente la sal de diamonio de etil [4-[p [etil(m-sulfobencil)amino]- $\alpha$ -(o-sulfofenil)benciliden]-2,5-ciclohexadien-1-iliden](m-sulfobencil) hidróxido de amonio.	Colorante para medicamentos y cosméticos. Para suturas quirúrgicas de algodón y seda, incluyendo suturas oftálmicas.
azul patente	Es principalmente 7,16-dicloro-6,15-dihidro-5,9,14,18,7,16-dicloro-6,16-dihidro-5,9,14,18-antrazinatetrona.	Colorante de contraste y de suturas.
Beta caroteno	Bis[[[(dietilamino)-4-fenil] [(dietil iminio)-4-ciclohexadieno-2,5-iliden]metil]-4-hidroxi-6-bencendisulfonato-1,3] de calcio.	Colorante en medicamentos, alimentos y cosméticos.
Caramelo	Principio colorante no determinado.(9)	

ADRO 2.5. (c)

COLORANTES	FÓRMULA	USOS
verde 3	Es principalmente la sal disódica del hidróxido de N-etil-N-[4-[[4-etil[(3-sulfofenil)metil]amino]fenil](4-hidroxi-2-sulfofenil)metil]-2,5-ciclohexadien-1-iliden]-3-sulfobencenmetanamo.	Colorante para medicamentos.
verde 5	Es principalmente la sal disódica del ác. 2,2'-(9,10-dihidro-9,10-dioxo-1,4-antracenedil)di-imino]-bis(5-metil-bencensulfónico).	Colorante para suturas quirúrgicas y medicamentos.
verde 6	1,4-bis[(4-metilfenil)amino]-9,10-antracendiona.	Colorante para medicamentos de aplicación externa. lentes de contacto y suturas.
verde 8	Es principalmente la sal del ác. 8-hidroxi-1.3.6-pirentrisulfónico.	Colorante para medicamentos de uso externo

CUADRO 2.5. (d)

COLORANTES	FÓRMULA	USOS
Clorofila-potasio-sodio-cobre, complejo de	Principio colorante (9): -clorofila a -clorofila b	Para colorear dentríficos
Hierro, óxidos de	Consisten en uno o la combinación de varios óxidos de hierro preparados sintéticamente, incluyendo las formas hidratadas.	Colorante para medicamentos ingeribles o tópicos.
Rojo 6	Es principalmente la sal disódica del ácido 3-hidro-4-[(4-metil-2-sulfofenil)azo]-2-naftalen carboxílico.	Colorante para medicamentos y cosméticos.
Rojo 40	Es principalmente la sal disódica del ácido 6-hidroxi-5-[(2-metoxi-5-metil-4-sulfofenil)azo]-2-naftalensulfónico.	Colorante para medicamentos.
Titanio, dióxido de	Óxido de titanio preparado sintéticamente.	Colorante para medicamentos ingeribles y aplicación externa (incluyendo área de ojos, lentes de contacto y alimentos).

# CAPITULO

## 3

## 1. ANTECEDENTES:

El interés por las plantas, ha resurgido una vez más tanto para la economía como para la ciencia, debido a que desde los inicios de la Farmacia esta fue apoyada con hierbas y plantas usadas en las técnicas de lo religioso y lo curativo para restablecer la salud del hombre primitivo (15) (16)

Desde las más antiguas culturas, el hombre a utilizado las raíces, hojas, corteza, semillas, flores y frutos que su medio ambiente le brinda para aliviar sus males, embellecerse, obtener alimentos fragancias, colorantes, etc.

Francisco Hernández . en su obra “Historia de las plantas de Nueva España, cita a una planta llamada “mohuitli”, la cual es descrita en los siguientes términos: “*Es una yerba con raíces ramificadas, de donde nacen tallos de dos palmas, sarmentosas, torcidas cilíndricas, y flores escarlata alargadas; hojas como yerbamora algo blanquecinas por abajo, que tienen un sabor exactamente como de pepinillo. Es de naturaleza fría o templada y glutinosa...Nace en los lugares planos o en las alturas de Oaxtepec...*” (4)

*Justicia spicigera* Schlecht ( también llamada *Jacobina spicigera* Bailey mencionado por la M. en C. Abigail Aguilar) es una planta que popularmente recibe el nombre de muicie en varios estados como Sinaloa, Puebla, Veracruz, Estado de México, Hidalgo, Morelos, Tlaxcala. Así mismo suele ser llamado de distinta manera en otras partes de la República como Mouait (Mecapalapa), Mouel (Quixtlan Pue), Moutl (Quixtlan Pue), etc.

Es un arbusto que se mantiene verde en todas las estaciones del año, crece alrededor de 1 a 1.5 metros de altura, le crecen flores de color naranja en verano, es tolerante a la sequía y atrae a los colibrís (38) (11)

Esta planta goza de atributos medicinales, por lo cual los pobladores de los distintos estados la emplean en la medicina popular (1) (29) (34) (30)

Adelgazar, diarrea, sarna, vómito. (Culiacán Sin.).

Hemorragia vaginal. (Mecapalapa. Pantepec Pue).

Alferecía. (Quimixtlan Pue)

Fortalecer sangre, estreñimiento, quemadas por animales. (Misatla Ver).

Anemia, engrosar la sangre (Panoaya Hgo).

Fiebre del estómago, mal de ojo (Xolotla, Pahuatlan Pue).

Trastornos de la mente (Sn Pablito, Pahuatlan Pue)

Salpullido (Capultitla, Xolotla, Pahuatlan Pue).

En la Ciudad de México se le nombra muicle y es recomendado (según el Mercado de Sonora, el cual es el principal proveedor de esta planta) para quitar los cólicos producidos por la regla y para disminuir la menstruación.

Martínez, en el Catálogo de nombres vulgares y científicos de plantas mexicanas (7), menciona una importante propiedad de esta planta " *las hojas maceradas en agua caliente comunican coloración azul* ". Y en el estudio químico de *Justicia spicigera* realizado por Azpeitia (4), en la parte de estabilidad - efecto del pH-, indica que una solución acuosa preparada por maceración en agua fría, a pH bajo, forma una coloración naranja-rojizo; y a pH alto, forma una coloración azul; y que la temperatura, la luz y el aire parecen no ser elementos determinantes en la decoloración y composición del pigmento en solución acuosa; en este trabajo, también está indicado que este colorante pertenece a la familia de las Antocianinas, las cuales son las responsables de los colores de las plantas y frutos. Fig 3.1:

Todo esto proporciona una gran información para motivar a la realización de un estudio para la aplicación del colorante del muicle en formas farmacéuticas y cosméticas.

México es uno de los países de mayor tradición y con conocimientos sobre herbolaria, por lo cual es importante el estudio y la investigación de las plantas por los Profesionistas Químicos (6).

## 2.IDENTIFICACIÓN BOTÁNICA

### 2.1.CLASIFICACIÓN (4).

Reino: vegetal
Subdivisión: Angiospermae
Orden: Turbiflorae
Clase: Dycotiledoneae
Familia: Acanthaceae
Género: Justicia
Especie: Justicia spicigera Schlecht

### 2.2.DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA

Planta nativa de México y Centroamérica, ampliamente cultivada en zonas de clima templado y tropical del país (4).

Anillo A

Anillo B

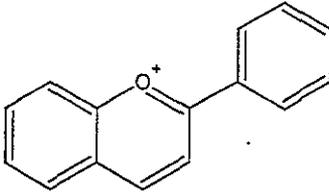


Fig 3.1. Antocianidina  
Estructura química responsable de los colores de las plantas y frutos

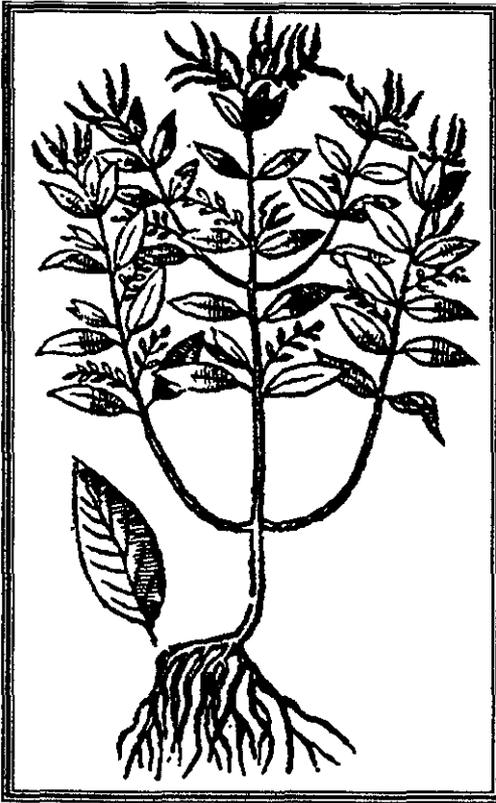


Fig 3.2. Mohuitli (10)

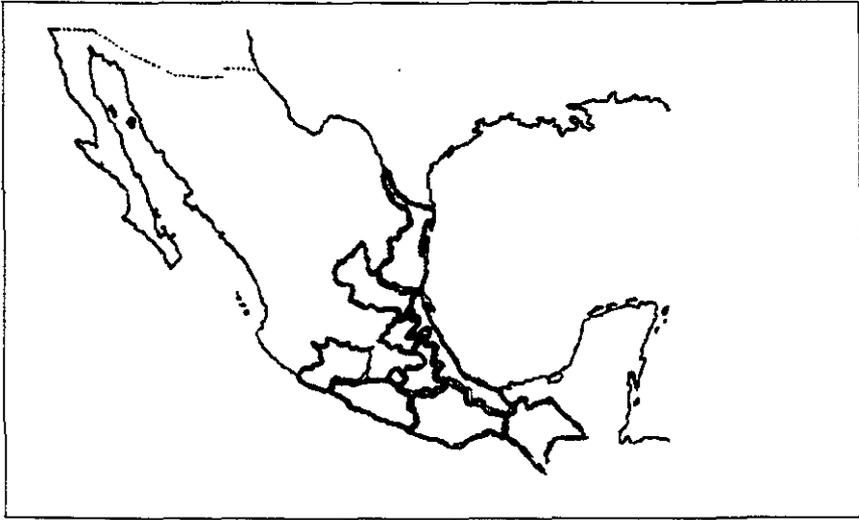


Fig 3.3 Distribución geográfica basada en muestras de herbario (14).

### 3.3. EXTRACCIÓN DEL COLORANTE.

En el cuadro 3.1. que muestra a continuación, se incluyen las etapas involucradas en el proceso de obtención del colorante de la especie *Justicia spicigera*:

CUADRO 3.1.

- |   |
|---|
| a) Recolección.<br>b) Limpieza.<br>c) Deseccación.<br>d) Molienda.<br>e) Extracción.<br>f) Concentración. |
|---|

#### a) RECOLECCIÓN:

Acto de tomar el material vegetal a partir del cual se obtienen los compuestos de interés (23)

\* La planta de muicle utilizada para esta investigación fue comprada en el tradicional Mercado de Sonora.

#### b) LIMPIEZA:

Selección del material más adecuado para la obtención de los compuestos, es decir, que el material privado de tierra, sustancias extrañas y que no presente daño alguno (23)

Consiste en remover materia extraña, así como otras partes de las plantas, suciedad y adulterantes (9)

\* Se separaron las hojas de la planta, ya que solo se trabajó con ellas.

#### DESECACIÓN:

Privar a los materiales recolectados y seleccionados, de su agua de vegetación, garantizando así la calidad de la materia prima, evitando el enmohecimiento y ataque de bacterias (23).

Remover la superficie húmeda para asegurar una buena continuación de la calidad, prevenir el enmohecimiento, la acción de enzimas, la acción de bacterias y químicos u otros posibles cambios (9)

\* La desecación se llevó a cabo sometiendo las hojas a una estufa a 40°C.

#### FRAGMENTACIÓN:

Desintegración y/o división del material vegetal, con la finalidad de facilitar la extracción de los compuestos, debido a que hay mayor superficie de contacto (23).

\* El material vegetal se molió en una licuadora.

#### EXTRACCIÓN:

Proceso de separación de los compuestos solubles de las materias primas de origen natural, mediante la acción de un disolvente (23).

OPERACIÓN	
1	El material vegetal molido se colocó en un matraz Enlermeyer, adicionando agua a una temperatura aproximada de 80°C. rebasando el volumen del material vegetal.
2	Se agito el matraz manualmente.
3	El contenido del matraz, se pasó a través de un paño poroso, para separar la solución del material vegetal.

4	Los pasos anteriores fueron repetidos en dos ocasiones más con el mismo material vegetal, con el fin de extraer una mayor cantidad de colorante.
5	Una vez filtrada, se añadió a la solución colorante los siguientes conservadores a) Nipagin sódico (metilparabeno sódico) al 0.1% b) Nipasol (propilparabeno) al 0.03%

:

Después de obtener la solución del colorante, se procedió a eliminar aquellas sustancias que no fueron solubles al agua.

6	Se sometió la solución colorante obtenida en la OP 5, a una centrifugación con las siguientes condiciones: Tiempo: 10 minutos. Velocidad: 2500rpm.
7	Se recuperó la fase líquida por medio de una decantación.
8	Las muestras fueron colocadas en la estufa hasta la evaporación del agua a una temperatura de 40°C, con agitación ocasional manual.

## 3.4 TOXICIDAD

### 3.4.1 TOXICIDAD SOBRE ARTEMIA SALINA

El efecto biológico o fisiológico observado en un compuesto es fundamental para el descubrimiento de principios activos con actividad terapéutica o farmacológica.

Dentro de los procedimientos para llevar a cabo un bioensayo de toxicidad, se cuenta con animales, órganos, tejidos o células aisladas, pero resultan complicados y caros, y muchos de los ensayos sencillos de carácter general permiten detectar de manera preliminar actividades Biológicas de mayor complejidad.

Una de las respuestas más simples, rápidas y de bajo costo a monitoriar es la mortalidad, procedimiento para ensayar la toxicidad que no requiere especialización es el ensayo sobre el crustáceo *Artemia salina*.

Este ensayo es predictor de la actividad de compuestos aislados de plantas, sintetizados o modificados químicamente; esta prueba no es selectiva para compuestos con cierta estructura química, pero es útil, rápida y simple para monitorear o detectar extractos o compuestos puros que pudieran tener cierta actividad terapéutica o farmacológica que por tanto requerirían un estudio más profundo.

Esta prueba fue realizada por el Q.F.B Alejandro Ortiz Osorno, bajo la dirección de la Dra. Elia Brosla Naranjo-Rodríguez.

La prueba se realizó con artemias de 48 hr. De vida, las cuales se obtuvieron haciendo eclosionar los huevecillos de la misma en el medio salino.

Para este experimento se utilizó el extracto acuoso de muicle (*Justicia spicigera*) seco, el cual fue proporcionado por la Dra. Yolanda Caballero. Este extracto seco se disolvió en agua destilada.

Para la determinación se pesaron 30.8 mg del extracto y se diluyeron en 3 mL de agua destilada, posteriormente se tomaron alícuotas de 5, 25, 50, 250 y 500  $\mu$ L de esta solución y se colocaron en frascos viales por triplicado, aforando a 5mL con el medio salino para artemias y colocando en cada frasco vial 10 artemias.

Las artemias se dejaron en presencia del compuesto por 24 hr. Después de las cuales se hace el conteo de artemias vivas y muertas en cada concentración. Los resultados obtenidos se presentan en la tabla 5.2. y las gráficas 5.1. y 5.2.

# CAPITULO

## 4

## 1. ENSAYO DE COLORACIÓN CON PLACEBO.

### 1.1. SOLUCIÓN COLORANTE DE MUICLE.

A partir del colorante extraído y purificado de la planta de muicle como se explica en la sección 3.3. y 3.4. respectivamente, se prosiguió a realizar una solución al 5%, por ejemplo:

\* Para los lotes de 200 tabletas se emplearon 0.5g de colorante de muicle los cuales fueron disueltos y aforados en un volumen total de 10 ml.

\* Para los lotes de 500 tabletas se emplearon 1 g de colorante de muicle los cuales fueron disueltos y aforados en un volumen total de 20 ml.

## 4.1.2. PNO DE MANUFACTURA DE GRANULADO PLACEBO (2)

GRANULADO PLACEBO			PEO DE MANUFACTURA	
			PEO TFTE-008	Pag 1 de 3
Escrita por	Revisada por	Aprobada por.	En vigor	
REYNA A	M.S. ALPIZAR	J. PEREZ RUELAS	ENERO, 1997	
LUIS A. GARCÍA			Substituye a NUEVO	
1.- TAMAÑO DEL LOTE: 1.0 Kg.				
2.- DESCRIPCIÓN. Granulado color blanco				
3 - FORMULACIÓN:				
INGREDIENTES Para 1000 g				
-Almidón de maíz FEUM 6a. 100.00 g				
-Lactosa USP (malla 200) 860.00 g				
-PVP K-30 30.00 g				
-Estearato de magnesio USP 10.00 g				
-Agua purificada				
4.- MATERIAL Y EQUIPO				
4.1 MATERIAL				
- Tamices de acero inoxidable malla 20 y 12.				
- Charola de plástico de 26 X 40 X9 cm.				
- Espátula de acero inoxidable.				
- 2 Cucharones de plástico				
- 1 Vaso de precipitados de 250 ml.				
- Papel manila				
- 1 Probeta de vidrio graduada de 250 ml.				
- 1 Cronómetro.				
- 1 Agitador magnético con magneto.				
- 2 Charolas para el horno				
- 1 Termómetro.				

<b>GRANULADO PLACEBO</b>			<b>PEO DE MANUFACTURA</b>	
			PEO FFTE-008	Pag 2 de 3
Elaborada por:	Revisada por	Aprobada por:	En vigor	
REYNA A.	M.S ALPIZAR	J. PEREZ RUELAS	ENERO. 1997	
IS A. GARCÍA			Substituye a NUEVO	

## 2.- EQUIPO

Mezcladora planetana.  
 Balanza analítica.  
 Termobalanza.  
 Homo de sacado  
 Mezcladora de doble liston

## - SEGURIDAD

El personal involucrado en la manufactura y control del producto debe portar bata blanca, limpia y en buen estado, cerrada (abotonada), cofia, cubrebocas y guantes de cirujano en buen estado. No debe portar ningún tipo de joyeria ni maquillaje  
 El personal que opere los equipos requeridos en este proceso, deberá observar cuidadosamente las instrucciones de uso, limpieza y seguridad.

## 3.- PROCEDIMIENTO

### 3.1.- PESADO Y SURTIDO DE MATERIAS PRIMAS

- ) Verificar el orden y limpieza del cuarto de pesadas
- ) Verificar la identidad de cada uno de los contenedores de las materias primas por pesar.
- ) Verificar que las materias primas requeridas estén aprobadas
- ) Verificar la pesada de cada una de las materias primas requeridas e identificarlas.
- ) Transferir las materias primas al cubiculo de manufactura asignado.
- ) Verificar el orden y limpieza del cuarto de pesadas una vez que ha terminado el proceso. pesado y surtido.
- ) Transferir los contenedores de las materias primas a la central de pesadas

### 3.2.- MANUFACTURA

- ) Verificar el orden y limpieza del cubiculo de manufactura designado.
- ) Identificar el cubiculo de manufactura designado
- ) Verificar las materias primas surtidas contra la orden de producción

<b>GRANULADO PLACEBO</b>			PEO DE MANUFACTURA	
			PEO TFTE-008	Pag 3 de 3
escrita por:	Revisada por:	Aprobada por	En vigor	
REYNA A LUIS A. GARCÍA	M.S ALPIZAR	J. PEREZ RUELAS	ENERO, 1997	
			Substituye a NUEVO	

### 6.3.- PROCESO

- 1) Tamizar el almidón de maíz y la lactosa a través de malla #20. Depositar en la mezcladora planetaria y mezclar durante 5 minutos a velocidad media
- 2) Preparar la suspensión aglutinante ( 30 g de PVP en 150 ml de agua purificada)
- 3) Adicionar la suspensión aglutinante lentamente a la mezcla de polvos obtenida en el paso 1, procurando transferir el total de la suspensión. Si se requiriese, adicionar al contenedor de la suspensión aglutinante, 20 ml de agua purificada con ella transferir los residuos del aglutinante al granulado en formación. Repetir esta operación en no mas de 2 ocasiones  
Mantener la mezcladora operando mientras se adiciona el aglutinante (vel media)
- 4) Tamizar el granulado húmedo obtenido por malla #12
- 5) Secar el granulado en el horno de charolas, durante 2.5 h.: a una temperatura de 37°C
- 6) Transcurrido el período de secado, determinar el contenido de humedad del granulado (Cond de operación de la termobalanza: 60°C, 15 min.) El granulado debe tener una humedad de 1.0 a 1.3%
- 7) Tamizar el granulado seco por malla #20. Adicionar el estearato de magnesio a la mezcla y transferir la mezcla a una mezcladora de listón y mezclar.
- 8) Pesarse la cantidad final de granulado obtenido.
- 9) Calcular el rendimiento obtenido.
- 10) Evaluar la reología del granulado obtenido ( Ref. PEO TFTV001)

### 4.1.3. ENSAYO DE COLORACIÓN SOBRE GRANULADO PLACEBO.

Se realizaron cuatro ensayos de coloración sobre granulados placebos ya preparados como se indica en la sección 4.1.2.

#### ENSAYO A.

TFII310798-CLBa Ensayo con 30 g.

\* Sustancias requeridas:

Granulado placebo (lote: TFII240698-CLB5)

Solución colorante de muicle 5%

\* Descripción del proceso:

Se molió en un mortero el granulado placebo del lote TFII240698-CLB5, a este se fue incorporando poco a poco la solución colorante de muicle al 5%. Se tamizo el granulado húmedo por un tamiz de malla #20. Se prosiguió a secar el granulado en la estufa a una temperatura de 30 °C, hasta que el granulado se encontrará en peso constante.

\* Características obtenidas:

- Granulado color gris.

#### ENSAYO B.

\* TFII310798-CLBa1 Ensayo con 30 g.

\* Sustancias requeridas:

- Granulado placebo (lote: TFII310798-CLBa).

- Solución de ác. cítrico 5%.

\* Descripción del proceso:

Se incorporo poco a poco la solución de ác. cítrico al 5% al granulado final obtenido en el ensayo A ( lote TFII310798-CLBa). Se tamizo el granulado húmedo por un tamiz de malla #20. Se prosiguió a secar el granulado en la estufa a una temperatura de 30 °C, hasta que el granulado se encontrará en peso constante.

\* Características obtenidas:

- Granulado color rosa.

## ENSAYO C.

\* TFII310798-CLBb Ensayo con 20 g.

\* Sustancias requeridas:

- Granulado placebo (Lote: TFII240698-CLB5).
- Solución colorante de muicle 5%.

\* Descripción del proceso:

Se molió en un mortero el granulado placebo del lote TFII240698-CLB5, a este se le fue incorporando poco a poco la solución colorante de muicle 5%. Se tamizo el granulado húmedo por una tamiz de malla # 20. Se prosiguió a secar el granulado en la estufa a una temperatura de 30 °C, hasta que el granulado se encontrará en peso constante.

\* Características obtenidas:

- Granulado color gris.

## ENSAYO D.

\* TFII310798-CLBb1 Ensayo con 20 g.

\* Sustancias requeridas:

- Granulado placebo (TFII310798-CLBb).
- Solución de ác. citrico 5%.

\* Descripción del proceso:

Se incorporo poco a poco la solución de ác. citrico 5%. al granulado final obtenido en el ensayo C (lote TFII310798-CLBb). Se tamizo el granulado húmedo por un tamiz de malla # 20. Se prosiguió a secar el granulado en la estufa a una temperatura de 30 °C, hasta que el granulado se encontrará en peso constante.

\* Características finales:

- Granulado color rosa.

## 2. EMPLEO DEL COLORANTE DE MUCLE EN FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS.

### 2.1. PNO DE MANUFACTURA. FABRICACIÓN DE TABLETAS DE VITAMINA C

TABLETAS MASTICABLES DE VITAMINA C.			PEO DE MANUFACTURA	
			PEO	Pag 1 de 4
			CLB-4.2.1.	
Elaborada por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor	
			05.08.98	
LOMELÍ	M.S ALPIZAR	J. PEREZ RUELAS	Substituye a NUEVO	
- TAMAÑO DEL LOTE:	500 tabletas			
- DESCRIPCIÓN:	Tableta redonda, plana, lisa, de color rosa, sabor uva.			
- FORMULACION:				
INGREDIENTES	p/a unidad	p/a 200 tab	p/a 500 tab	
orbitol	127 mg	25.4 g	63.5 g	
lactosa anhidra USP	252.6 mg	50.52 g	126.3 g	
ácido cítrico pH 101	126.3 mg	25.2 g	63.15 g	
ácido ascórbico C-97	84.0 mg	16.8 g	42 g	
carbón activo USP	3.4 mg	0.68 g	1.7 g	
borato de sodio SA-99	50.5 mg	10.1 g	25.25g	
acetato de magnesio FEUM	7.0 mg	1.4 g	3.5 g	
aroma uva	1.3 mg	0.26 g	0.36 g	
solución colorante de mucle 5%	c.s	c.s.	c.s.	
solución modificada el pH(3) con solución de ác. Cítrico 5%				
- MATERIAL Y EQUIPO:				
2.1.1 MATERIAL				
Placa de acero inoxidable #20				
Placa de acero inoxidable # 8				
Charolas de plástico de 28 x 40 x 9 cm (2)				
Cucharón de plástico chico				
Cucharón de plástico mediano				
Termómetro				
vaso precipitado 1000 ml				
Reloj de vidrio				
Bolsas de polietileno				

<b>TABLETAS MASTICABLES DE VITAMINA C</b>			<b>PEO DE MANUFACTURA</b>	
			PEO	Pag 2 de 4
			CLB-4.2 1.	
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor	
			05.08.98	
			Substituye a NUEVO	
C. LOMELÍ	M.S ALPIZAR	J. PÉREZRUELAS		

**4.2 EQUIPO**

- Balanza analítica
- Medidor de dureza
- Determinador de friabilidad
- Desintegrador
- Calibrador Vernier
- Tableteadora
- Horno

**5 - SEGURIDAD**

El personal involucrado en la manufactura y control del producto debe portar bata blanca, ropa limpia y en buen estado, cerrada (abotonada), cofia, cubrebocas y guantes de cirujano en buen estado. No debe portar ningún tipo de joyería ni maquillaje.  
 El personal que opere los equipos requeridos en este proceso, deberá observar cuidadosamente las instrucciones de uso, limpieza y seguridad.

**6.- PROCEDIMIENTO:**

**6.1.- PESADO Y SURTIDO DE MATERIAS PRIMAS**

- OP 01 Verificar el orden y limpieza del cuarto de pesadas.
- OP 02 Verificar la identidad de cada uno de los contenedores de las materias primas por pesar
- OP 03 Verificar que las materias primas requeridas estén aprobadas.
- OP 04 Verificar lo pesado de cada una de las materias requeridas e identificarlas
- OP 05 Transferir las materias primas al cubículo de manufactura asignado
- OP 06 Verificar el orden y limpieza del cuarto de pesado una vez que ha terminado el proceso de pesado y surtido.
- OP 07 Transferir los contenedores de las materias primas a la central de pesadas

**6.2.- MANUFACTURA**

- OP 01 Verificar el orden y limpieza del cubículo de manufactura designado.
- OP 02 Identificar el cubículo de manufactura designado.
- OP 03 Verificar las materias primas surtidas contra la orden de producción.

<b>TABLETAS MASTICABLES DE VITAMINA C</b>			PEO	Pag 3 de 4
			CLB-4.2.1	
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor	
C. LOMELÍ	M.S. ALPIZAR	J. PÉREZ RUELAS	05.08.98	
			Substituye a NUEVO	

3.-PROCEDIMIENTO.

3.1.-MANUFACTURA DE GRANEL

OP 01 Mezclar en una bolsa de polietileno con movimientos circulares por 5 minutos

LACTOSA  
AVICEL

OP 02 Incorporar a la mezcla de la OP 01 poco a poco

SOLUCION COLORANTE DE MUICLE 5%

OP 03 Tamizar la mezcla de la OP 02 por un tamiz de malla #8

OP 04 Secar la mezcla de la OP 03 en un horno bajo las siguientes condiciones

Temperatura: 25-30 °C.  
Tiempo: hasta peso constante

OP 05 Tamizar el granulado seco de la OP 04 por un tamiz de malla #20

OP 06 Mezclar en una bolsa de polietileno

ÁC. ASCÓRBICO  
ASCORBATO  
SACARINA  
SORBITOL

OP 07 Adicionar poco a poco la mezcla de la OP 06

GRANULADO SECO de la OP 05

OP 09 Tamizar la mezcla de la OP 08 por un tamiz de malla #20

OP 10 Adicionar a la mezcla de la OP 09 y mezclar

ESTEARATO DE MAGNESIO

3.2.-COMPRESIÓN

OP 01 Verificar el orden y la limpieza del equipo y cubículo asignado

OP 02 Identificar el cubículo asignado

OP 03 Ajustar la tableteadora asignada, empleando punzones de 12 mm de diámetro, planos y lisos.

<b>TABLETAS MASTICABLES DE VITAMINA C</b>			PEO	Pag 4 de 4
			CLB-4.2.1	
Escrita por: C. LOMELI	Revisada por: M.S ALPIZAR	Aprobada por: J. PÉREZ RUELAS	En vigor	05.08.98
			Substituye a NUEVO	

OP 04 Comprimir bajo las siguientes especificaciones:

- Dureza: 8-10 kg/cm
- Peso promedio. 654.1 mg/tab +/- 3%
- Frabilidad max 1.0%
- Tiempo de desintegración. max 20 min

OP 05 Una vez que la tableteadora este ajustada, proceder a tabletear (comprimir)

3.3. CONCILIACIÓN FINAL

Peso teórico: \_\_\_\_\_ gramos = \_\_\_\_\_ tabletas (1)

Peso real: \_\_\_\_\_ gramos = \_\_\_\_\_ tabletas (2)

Muestras para Control de Calidad: \_\_\_\_\_ tabletas

Ajuste del equipo. \_\_\_\_\_ tabletas

Rendimiento: (1/2)X100 = \_\_\_\_\_ %

1.2.2. PNO DE MANUFACTURA. FABRICACIÓN DE TABLETAS DE PARACETAMOL (2)

TABLETAS DE PARACETAMOL			PEO DE MANUFACTURA	
			PEO CLB-4.2.2	Pag 1 de 4
Elaborada por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor	
			12.08.98	
			Substituye a NUEVO	
C. LOMELÍ	M.S ALPIZAR	J PEREZ RUELAS		

1.- TAMAÑO DEL LOTE: 500 tabletas.

2.- DESCRIPCIÓN: Tableta redonda, plana, lisa, de color grns.

3.- FORMULACIÓN:

INGREDIENTES	p/a unidad	p/a 200 tab	p/a 500 tab.
Paracetamol	0.250 g	50 g	125 g
Avicel pH 102	0.066g	13.2 g	33 g
Verosiil 200	0.0015 g	0.3 g	0.75 g
Estearato de magnesio	0.0075 g	1.5 g	3.75 g
Solución colorante de morde 5%	c.s.	c.s	c.s.
modificado el pH(3) con solución de ac. Citrico 5%			

4 - MATERIAL Y EQUIPO:

4.1 MATERIAL

- Tamiz de acero inoxidable # 20
- Tamiz de acero inoxidable # 8
- Charolas de plástico de 28 x 40 x 9 cm (2)
- 1 cucharón de plástico chico
- 1 Cucharón de plástico mediano
- Termometro
- Vaso precipitado 1000 ml
- Vidrio de reloj
- Espátula de acero inoxidable y mango de madera
- Bolsas de polietileno

4.2 EQUIPO

- Balanza analítica
- Medidor de dureza
- Determinador de friabilidad
- Desintegrador
- Calibrador Vernier
- Tableteadora
- Horno

<b>TABLETAS DE PARACETAMOL</b>			PEO DE MANUFACTURA	
			PEO CLB-4.2.2	Pag 2 de 4
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por	En vigor	
C. LOMELÍ	M.S ALPIZAR	J. PÉREZ RUELAS	12.08.98	
			Substituye a NUEVO	

## 5 - SEGURIDAD

El personal involucrado en la manufactura y control del producto debe portar bata blanca, limpia y en buen estado, cerrada (abotonada), cofia, cubrebocas y guantes de cirujano en buen estado. No debe portar ningún tipo de joyería ni maquillaje.

El personal que opere los equipos requeridos en este proceso, debera observar cuidadosamente las instrucciones de uso, limpieza y seguridad

## 6.- PROCEDIMIENTO.

### 6.1.- PESADO Y SURTIDO DE MATERIAS PRIMAS

- OP 01 Verificar el orden y limpieza del cuarto de pesadas.
  - OP 02 Verificar la identidad de cada uno de los contenedores de las materias primas por pesar
  - OP 03 Verificar que las materias primas requeridas esten aprobadas
  - OP 04 Verificar lo pesado de cada una de las materias requeridas e identificarlas.
  - OP 05 Transferir las materias primas al cubiculo de manufactura asignado
  - OP 06 Verificar el orden y limpieza del cuarto de pesado una vez que ha terminado el proceso
- De pesado y surtido
- OP 07 Transferir los contenedores de las materias primas a la central de pesadas

### 6.2.- MANUFACTURA

- OP 01 Verificar el orden y limpieza del cubiculo de manufactura designado
- OP 02 Identificar el cubiculo de manufactura designado.
- OP 03 Verificar las materias primas surtidas contra la orden de produccion

<b>TABLETAS DE PARACETAMOL</b>			PEO DE MANUFACTURA	
			PEO CLB-4.2.2	Pag 3 de 4
Escrita por	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor	
C. LOMELÍ	M.S ALPIZAR	J PEREZ RUELAS	12 08.98	
			Substituye a NUEVO	

## 6.2.-PROCEDIMIENTO

### 6.2.1.-MANUFACTURA DE GRANEL

- OP 01 Tamizar por un tamiz de malla #20,  
PARACETAMOL (la mitad)
- OP 02 Mezclar en una bolsa de polietileno con movimientos circulares  
PARACETAMOL de la OP 01  
AVICEL
- OP 03 Incorporar a la mezcla de la OP 02 poco a poco  
SOLUCIÓN COLORANTE DE MUICLE 5%.
- OP 04 Tamizar la mezcla de la OP 03 por un tamiz de malla #8
- OP 05 Secar la mezcla de la OP 04 en un horno bajo las siguientes condiciones  
Temperatura: 25-30 °C  
Tiempo hasta peso constante
- OP 06 Tamizar el granulado seco de la OP 05 por un tamiz malla #20
- OP 07 Mezclar el granulado de la OP 06 con  
PARACETAMOL (el resto)  
AEROSIL
- OP 08 Tamizar la mezcla de la OP 07 por un tamiz malla #20
- OP 09 Adicionar a la mezcla de la OP 08 y mezclar por 5 min.  
ESTEARATO DE MAGNESIO

### 6.2.2 -COMPRESIÓN

- OP 01 Verificar el orden y la limpieza del equipo y cubículo asignado.
- OP 02 Identificar el cubículo asignado.
- OP 03 Ajustar la tableteadora asignada, empleando punzones de 9 mm de diámetro, planos y lisos,

TABLETAS DE PARACETAMOL			PEO DE MANUFACTURA	
			PEO CLB-4.2.2	Pag 4 de 4
Escrita por: E. LOMELI	Revisada por: M.S ALPIZAR	Aprobada por: J PEREZ RUELAS	En vigor	
			12.08.98	
			Substituye a NUEVO	

OP 04 Comprimir con las siguientes especificaciones:

- \*Dureza: 4-7 Kg/cm
- \*Peso promedio: 325 mg/tab +/- 5%
- \*Friabilidad: Max 1.0%
- \*T. De desintegracion: Máx. 20 min.

OP 05 Una vez que la tableteadora este ajustada, proceder a tabletear (comprimir). Verificar cada 10 min. El peso promedio, dureza y friabilidad

2.3.CONCILIACIÓN FINAL

Peso teórico:	_____	gramos=	_____	tabletas	(1)
Peso real:	_____	gramos=	_____	tabletas	(2)
Muestras para el control de calidad=			_____	tabletas	
Muestra de equipo=			_____	tabletas	
Endimiento:	(1/2)x100=		_____		

4.2.3. PNO DE MANUFACTURA. FABRICACIÓN DE TABLETAS DE ÁC. ACETIL SALICÍLICO (2)

TABLETAS MASTICABLES INFANTILES DE ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO (100 mg)			PEO DE MANUFACTURA	
			PEO	Pag 1 de 4
			CLB-4.2.3	
Escrita por	Revisada por	Aprobada por.	En vigor	
			05.08.98	
			Substituye a NUEVO	
C.LOMELÍ	M.S. ALPIZRAR	J.PEREZ RUELAS		
1 - TAMAÑO DEL LOTE	500 tabletas			
2.- DESCRIPCIÓN.	Tableta redonda, plana, lisa, de color rosa, de sabor uva			
3.- FORMULACIÓN				
INGREDIENTES	p/ unidad	p/ 200 tab.	p/ 500 tab	
Acido acetil salicílico FEUM	100.00 mg	20.00 g	51.00 g	
Lactosa Anhidra FEUM	85.10 mg	17.00 g	42.55 g	
Avicel pH 101	41 10 mg	8.22 g	20.55 g	
Sorbitol	43.70 mg	8.74 g	21.85 g	
Sabor Uva	0.40 mg	0.08 g	0.2 g	
Estearato de Magnesio FEUM	1 50 mg	0.3 g	0.75 g	
Sacarina Sodica FEUM	0.92 mg	0 184 g	0 46 g	
-Solucion colorante de mucile 5% ( pH 3)	c.s	c.s	c.s	
4 - MATERIAL Y EQUIPO				
4.1 MATERIAL				
-Tamiz de acero inoxidable No. 20				
-Charolas de plastico 28 X 40 X 9 cm ( 2 )				
-Espátula de acero inoxidable y mango de madera ( 15 cm )				
-Cucharón de plastico chico				
-Cucharón de plastico mediano				
-Termómetro				
-Tamiz de acero inoxidable No. 8				
-Vaso de precipitado de 1000 ml				
-Vidrio de reloj				
4.2 Equipo				
-Horno				
-Tableteadora				
-Determinador de friabilidad				
-Medidor de dureza				
-Balanza analítica				

<b>TABLETAS MASTICABLES INFANTILES DE ACIDO ACETIL SALICILICO (100 mg)</b>			PEO DE MANUFACTURA	
			PEO CLB-4.2.3	Pag 2 de 4
Escrita por C.LOMELI	Revisada por: M.S. ALPIZAR	Aprobada por J.PEREZ RUELAS	En vigor 05.08.98	
			Substituye a NUEVO	
<p><b>5.- SEGURIDAD</b></p> <p>El personal involucrado en la manufactura y control del producto debe portar bata blanca, limpia y en buen estado, cerrada (abotonada), cofia, cubrebocas y guantes de cirujano en buen estado. No debe portar ningún tipo de joyería ni maquillaje.</p> <p>El personal que opere los equipos requeridos en este proceso, deberá observar cuidadosamente las instrucciones de uso, limpieza y seguridad.</p>				
<p><b>6.- PROCEDIMIENTO:</b></p>				
<p><b>6.1.- PESADO Y SURTIDO DE MATERIAS PRIMAS</b></p>				
<p>OP 01 Verificar el orden y limpieza del cuarto de pesadas.</p> <p>OP 02 Verificar la identidad de cada uno de los contenedores de las matenas primas por pesar</p> <p>OP 03 Verificar que las matenas primas requeridas esten aprobadas</p> <p>OP 04 Verificar la pesada de cada una de las matenas primas requeridas e identificarlas</p> <p>OP 05 Transferir las matenas primas al cubiculo de manufactura asignado.</p> <p>OP 06 Verificar el orden y limpieza del cuarto de pesadas una vez que ha terminado el proceso de pesado y surtido.</p> <p>OP 07 Transferir los contenedores de las matenas primas a la central de pesadas</p>				
<p><b>6.2.- MANUFACTURA</b></p>				
<p>OP 01 Verificar el orden y limpieza del cubiculo de manufactura designado.</p> <p>OP 02 Identificar el cubiculo de manufactura designado.</p> <p>OP 03 Verificar las materias primas surtidas contra la orden de producción</p>				

<b>TABLETAS MASTICABLES INFANTILES DE ACIDO ACETIL SALICILICO (100mg)</b>			PEO DE MANUFACTURA	
			PEO CLB-4.2.3	Pag 3 de 4
Escrita por:	Revisada por	Aprobada por	En vigor	
C.LOMELI	M.S.APIZAR	J.PEREZ RUELAS	05.08.98	
			Substituye a NUEVO	
<b>6.3 - PROCESO</b>				
OP 01 Mezclar en una bolsa de polietileno con movimientos circulares por 5 minutos				
LACTOSA AVICEL				
OP 02 Incorporar a la mezcla del OP 01				
SOLUCION COLORANTE DE MUCILE 5 %				
OP 03 Tamizar la mezcla de la OP 02 por un tamiz de malla No. 8				
OP 04 Secar la mezcla de la OP 03 en un horno bajo las siguientes condiciones:				
TEMPERATURA 20 – 25°C TIEMPO. Hasta peso constante				
OP 05 Tamizar el granulado seco de la OP 04 por un tamiz de malla No. 20				
OP 06 Mezclar en una bolsa de polietileno durante 5 minutos				
SORBITOL ACIDO ACETIL SALICILICO SACARINA				
OP 07 Adicionar poco a poco al granulado seco de la OP 05				
MEZCLA DE LA OP 06				
OP 08 Adicionar a la mezcla de la OP 07 y mezclar por 5 minutos.				
SABOR UVA				
OP 09 Tamizar la mezcla de la OP 08 por un tamiz de malla No. 20.				
OP 10 Adicionar a la mezcla de la OP 09 y mezclar durante 5 minutos				
ESTEARATO DE MAGNESIO				
<b>6.2.2 COMPRESIÓN</b>				
OP 01 Verificar el orden y la limpieza del equipo y cubiculo asignado.				
OP 02 Indicar el cubiculo asignado				
OP 03 Ajustar la tableteadora asignada, empleando punzones de .9 mm de diámetro, planos y lisos				

<b>TABLETAS MASTICABLES INFANTILES DE ACIDO ACETIL SALICILICO ( 100 mg)</b>			PEO DE MANUFACTURA	
			PEO CLB-4 2 3	Pag 4 de 4
Elaborada por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor	
LOMELÍ	M.S.APIZAR	J.PEREZ RUELAS	05.08 98	
			Substituye a NUEVO	

OP 04 Comprimir con las siguientes especificaciones:

Dureza 6 – 9 kg / cm<sup>2</sup>

Peso promedio: 273 mg + / - 3.0 %

Fracturabilidad máxima 1.0%

Tiempo de desintegración máximo: 20 min.

OP 05 Una vez que la tableteadora este ajustada, proceder a tabletear (comprimir). Verificar cada 10 min. el peso promedio, dureza y frabilidad.

OP 06 Al finalizar la compresión verifique que el orden y la limpieza del equipo y cubiculos empleados

### 2.3 CONCILIACIÓN FINAL

Peso teórico: \_\_\_\_\_ gramos = \_\_\_\_\_ tabletas ( 1 )

Peso real: \_\_\_\_\_ gramos = \_\_\_\_\_ tabletas ( 2 )

Muestras para control de calidad: \_\_\_\_\_ tabletas

Ajuste de equipo: \_\_\_\_\_ Tabletetas

Rendimiento:  $( 1 / 2 ) \times 100 =$  \_\_\_\_\_

### 4.3. EMPLEO DEL COLORANTE DE MUCLE EN COSMÉTICO.

#### 4.3.1. PNO DE MANUFACTURA. FABRICACIÓN DE SHAMPOO (3).

FABRICACIÓN DE SHAMPOO DE ACEITE JOJOBA			PEO DE MANUFACTURA	
			PEO	Pag 1 de 4
			CLB-4.3.1.	
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor	
			22.09.98	
			Substituye a NUEVO	
C.LOMELÍ	M.S. ALPIZZAR	J.PEREZ RUELAS		
1.- TAMAÑO DEL LOTE:	500 ml			
2 - DESCRIPCIÓN:	Líquido viscoso, transparente, de color rojo oscuro, con aroma herbal			
3.- FORMULACIÓN:				
INGREDIENTES	c/a 100 ml	c/a 250 ml	c/a 500 ml	
-Aceite de jojoba	1.00 ml	2.5 ml	5.0 ml	
-Lauril sulfato de sodio	30.00 ml	75 ml	150.0 ml	
-Dietanolamida de coco	4.00 ml	10 ml	20.0 ml	
-Cocoamidopropilbetaina	3.00 ml	7.5 ml	15.0 ml	
-Propilenglicol	1.00 ml	2.5 ml	5.0 ml	
-Metilparabeno	0.20 g	0.5 g	1.00g	
-Propilparabeno	0.20 g	0.5 g	1.00 g	
-Cloruro de sodio	1.50 g	3.75 g	7.50 g	
-Tween 20	1.00 g	2.5 g	5.00 g	
-EDTA	0.02 g	0.05 g	0.10 g	
-Ácido cítrico	cs pH6.0-7.0	cs pH6.0-7.0	cs pH6.0-7.0	
-Perfume	c.s.	c.s.	c.s.	
-Solución colorante de mucle 5%	c.s.	c.s.	c.s.	
-Agua destilada c.b.p.	100 ml	250 ml	500 ml	
4.- MATERIAL Y EQUIPO				
4.1 MATERIAL				
- 1 vaso de precipitado de 1000 ml				
- 2 vasos de precipitado de vidrio de 250 ml				
- 1 probeta graduada de vidrio de 100 ml				
- 1 probeta graduada de vidrio de 100 ml				
- 4 pipetas graduadas de vidrio de 5 ml				
- 2 pipetas graduadas de vidrio de 1 ml				
- 1 Espátula de acero inoxidable				
- 2 Agitadores de vidrio				
- 1 Termómetro				
- 3 vasos de precipitados de vidrio de 50 ml				

**FABRICACIÓN DE SHAMPOO DE ACEITE DE JOJOBA**

PEO DE MANUFACTURA

PEO

Pag 2 de 4

CLB-4 3 1

Escrita por.

Revisada por

Aprobada por

En vigor

C.LOMELI

M.S. ALPIZAR

J PEREZ RUELAS

22.09.99

Substituye a NUEVO

**4.2 Equipo**

- 1 Balanza analítica
- Pamilla con agitador magnético
- Potenciómetro
- Viscosímetro de Brookfield

**5.- SEGURIDAD**

El personal involucrado en la manufactura y control del producto debe portar bata blanca, limpia y en buen estado, cerrada (abotonada), cofia, cubrebocas y guantes de cirujano en buen estado. No debe portar ningún tipo de joyería ni maquillaje.

El personal que opere los equipos requeridos en este proceso, deberá observar cuidadosamente las instrucciones de uso, limpieza y seguridad.

**6.- PROCEDIMIENTO:****6.1.- PESADO Y SURTIDO DE MATERIAS PRIMAS**

- OP 01 Verificar el orden y limpieza del cuarto de pesadas.
- OP 02 Verificar la identidad de cada uno de los contenedores de las materias primas por pesar
- OP 03 Verificar que las materias primas requeridas estén aprobadas
- OP 04 Verificar la pesada de cada una de las materias primas requeridas e identificarlas
- OP 05 Transferir las materias primas al cubículo de manufactura asignado
- OP 06 Verificar el orden y limpieza del cuarto de pesadas una vez que ha terminado el proceso de pesado y surtido.
- OP 07 Transferir los contenedores de las materias primas a la central de pesadas

**6.2.- MANUFACTURA**

- OP 01 Verificar el orden y limpieza del cubículo de manufactura designado
- OP 02 Identificar el cubículo de manufactura designado.
- OP 03 Verificar las materias primas surtidas contra el orden de producción.

FABRICACIÓN DE SHAMPOO DE ACEITE DE JOJOBA			PEO DE MANUFACTURA	
			PEO CLB-4.3.1	Pag 3 de 4
Elaborada por	Revisada por	Aprobada por.	En vigor	
			22.09.99	
LOMELÍ	M.S APIZAR	J.PEREZ RUELAS	Substituye a NUEVO	

3.3.- PROCESO

OP 01 En un vaso de precipitados de 1000 ml colocar y agitar manualmente, muy suave con el agitador de vidrio hasta homogeneizar (cuidar de no producir espuma)

- LAURIL SULFATO DE SODIO
- DIETANOLAMIDA DE COCO
- COCOAMIDOPROPILBENTAINA

OP 02 En un vaso de precipitados de 50 ml colocar y agitar con un agitador de vidrio hasta incorporar el agitador con un agitador de vidrio hasta incorporar los ingredientes

- TWEEN 20
- ACEITE DE JOJOBA

OP 03 Adicionar a la mezcla de la OP 01 y agitar suavemente hasta homogeneizar

MEZCLA DE LA OP 02

OP 04 En un vaso precipitados de 50 ml verter y calentar hasta que se disuelva agitando suavemente con agitador de vidrio

- PROPILENGLICOL
- METILPARABENO

OP 05 Adicionar a la mezcla de la OP 04, y disolver agitación

PROPOILPARABENO

OP 06 Adicionar a la mezcla de la OP 05

MEZCLA DE LA OP 03

OP 07 En un vaso de precipitados de 250 ml verter 100.0 ml de agua destilada y calentar a ebullición, retirar del calentamiento y disolver

- CLORURO DE SODIO
- EDTA

OP 08 Adicionar a la mezcla de la OP 06

MEZCLA DE LA OP 07

OP 09 Agregar agua destilada hasta la mitad del aforo, añadir con agitación suave y constante con el agitador de vidrio hasta tener una mezcla uniforme.

- PERFUME
- SOLUCION COLORANTE DEL MUICLE

<b>FABRICACIÓN DE SHAMPOO DE ACEITE DE JOJOBA</b>			PEO DE MANUFACTURA	
			PEO CLB-4 3 1	Pag 4 de 4
Escrita por	Revisada por.	Aprobada por:	En vigor	
C.LOMELÍ	M.S.APIZAR	J PEREZ RUELAS	22.09.99	
			Substtuye a NUEVO	

- OP 10 Calentar la mezcla de la OP 09 hasta clarificar (aprox 70-75 °C), mantener la agitacion suave y constante con el agitador de vidrio.
- OP 11 Retrar del calentamiento y dejar enfriar a temperatura ambiente.
- OP 12 Verificar el pH y ajustarlo en caso de ser necesano utilizando una solución de ác. Cítrico al 50% (pH 6.0-7.0)
- OP 13 Aforar con agua destilada hasta 500 ml y mezclar con un agitador de vidrio suavemente sin formar burbujas hasta homogeneizar

**7.- DETERMINACIONES FISICOQUÍMICAS.**

- pH 5.5-7.0. \_\_\_\_\_
- Gravedad especifica: \_\_\_\_\_
- Color rojo: \_\_\_\_\_
- Olor: \_\_\_\_\_
- Apariencia: \_\_\_\_\_

2. PNO DE MANUFACTURA. FABRICACIÓN DE SOMBRAS (3)

<b>SOMBRAS COMPACTAS PARA OJOS.</b>			<b>PEO DE MANUFACTURA</b>	
			PEO CLB-4.3.2	Pag. 1 de 3
Elaborada por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor	
OMELI	M.S.APIZAR	J.PEREZ RUELAS	29.09.98	
			Substituye a NUEVO	

1.- TAMAÑO DEL LOTE: 100 g

2.- DESCRIPCIÓN: Polvo compacto formado por partículas muy finas, de textura suave de color gns, y aroma cosmético.

3.- FORMULACIÓN:

INGREDIENTES

c/a 100 g

Talco	68.0 g
Caolín	10.0 g
Carbonato de Calcio	5.0 g
Estearato de zinc	5.0 g
Aglutinante (aceite mineral)	2.0 g
Perfume	1.0 g
Colorante del mucíl	c.s.

4.- MATERIAL Y EQUIPO:

4.1 MATERIAL

- 1 mortero de porcelana con pistilo
- 1 Tamiz malla #20
- 1 Corta de tela de tafeta
- 1 Agitador de vidrio

**SOMBRA COMPACTA PARA OJOS.**

PEO DE MANUFACTURA

PEO

Pag 2 de 3

CLB-4 J.C.

Escrita por	Revisada por	Aprobada por	En vigor
C.LOMELÍ	M.S.APIZAR	J.PEREZ RUELAS	29.09.98
			Substítuye a NUEVO

**5 - SEGURIDAD**

El personal involucrado en la manufactura y control del producto debe portar bata blanca.

limpia y en buen estado, cerrada (abotonada), cofia, cubrebocas y guantes de cirujano en buen estado. No debe portar ningún tipo de joyería ni maquillaje.

El personal que opere los equipos requeridos en este proceso, debera observar cuidadosamente las instrucciones de uso, limpieza y seguridad.

**6.- PROCEDIMIENTO:**

**6.1 - PESADO Y SURTIDO DE MATERIAS PRIMAS**

OP 01 Verificar el orden y limpieza del cuarto de pesadas

OP 02 Verificar la identidad de cada uno de los contenedores de las materias primas por pesar

OP 03 Verificar que las materias primas requeridas estén aprobadas

OP 04 Verificar la pesada de cada una de las materias primas requeridas e identificarlas

OP 05 Trasladar las materias primas al cubiculo de manufactura asignado

OP 06 Verificar el orden y limpieza del cuarto de pesadas una vez que ha terminado el proceso de pesado y surtido

OP 07 Trasladar los contenedores de las materias primas a la central de pesadas

**6.2.- MANUFACTURA**

OP 01 Verificar el orden y limpieza del cubiculo de manufactura designado.

OP 02 Identificar el cubiculo de manufactura designado

OP 03 Verificar las materias primas surtidas contra la orden de producción

**SOMBRA COMPACTA PARA OJOS**

PEO DE MANUFACTURA

PEO  
CLB-4.3.2

Pag 3 de 3

Escrita por

Revisada por

Aprobada por

En vigor

29 09 98

Substituye a NUEVO

C. LOMELI

M.S. APIZAR

U. PEREZ RUELAS

6.3 - PROCESO

OP 01 Pasar a través de un tamiz de malla No 20

TALCO  
CAOLIN  
CARBONATO DE CALCIO  
ESTEARATO DE ZINC  
PERFUME

OP 02 Mezclar los polvos de la OP 01.

OP 03 Pasar a través de un tamiz de malla No 20

POLVOS DE LA OP 02

OP 04 Adicionar a la mezcla de la OP 03

ACEITE MENERAL  
PERFUME  
SOLUCION COLORANTE DEL MUICLE

OP 05 Pasar a través de un tamiz de malla No 20

MEZCLA DE LA OP 04

OP 06 Compactar sobre la charola de aluminio con ayuda de una trozo de tarata.

MEZCLA DE LA OP 05

7.- DETERMINACIONES FISICOQUIMICAS.

-pH: \_\_\_\_\_

-Color rojo: \_\_\_\_\_

-Olor: \_\_\_\_\_

-Apariencia: \_\_\_\_\_

8 - OBSERVACIONES



<b>FABRICACIÓN DE LOCIÓN FACIAL REFRESCANTE</b>			<b>PEO DE MANUFACTURA</b>
			PEO Pag 2 de 3
			CLB-4 3.3
Escrita por	Revisada por	Aprobada por	En vigor
			13.04 99
			Substituye a NUEVO
<b>C.LOMELÍ</b>	<b>M.S.APIZAR</b>	<b>J.PEREZ RUELAS</b>	
<p><b>5 - SEGURIDAD</b></p> <p>El personal involucrado en la manufactura y control del producto debe portar bata blanca, limpia y en buen estado, cerrada (abotonada), cofia, cubrebocas y guantes de cirujano en buen estado. No debe portar ningún tipo de joyería ni maquillaje.</p> <p>El personal que opere los equipos requeridos en este proceso, deberá observar cuidadosamente las instrucciones de uso, limpieza y seguridad.</p> <p><b>6.- PROCEDIMIENTO:</b></p> <p><b>6.1.- PESADO Y SURTIDO DE MATERIAS PRIMAS</b></p> <p>OP 01 Verificar el orden y limpieza del cuarto de pesadas.</p> <p>OP 02 Verificar la identidad de cada uno de los contenedores de las materias primas por pesar</p> <p>OP 03 Verificar que las materias primas requeridas esten aprobadas.</p> <p>OP 04 Verificar la pesada de cada una de las materias primas requeridas e identificarlas</p> <p>OP 05 Transferir las materias primas al cubículo de manufactura asignado.</p> <p>OP 06 Verificar el orden y limpieza del cuarto de pesadas una vez que ha terminado el proceso de pesado y surtido.</p> <p>OP 07 Transferir los contenedores de las materias primas a la central de pesadas</p> <p><b>6.2.- MANUFACTURA</b></p> <p>OP 01 Verificar el orden y limpieza del cubículo de manufactura designado</p> <p>OP 02 Identificar el cubículo de manufactura designado.</p> <p>OP 03 Verificar las materias primas surtidas contra la orden de producción</p>			

**RICACIÓN DE LOCIÓN FACIAL REFRESCANTE**

PEO DE MANUFACTURA

PEO

Pag 3 de 3

CLB-4 3 3

por

Revisada por

Aprobada por

En vigor

13.04 99

Substituye a NUEVO

ELI M. S. APIZAR

J. PEREZ RUELAS

**PROCESO**

01 En un vaso de precipitados de 1000 ml colocar

AGUA DESTILADA  
ALCOHOL ETILICO 96°  
BORATO DE SODIO  
GLICERINA  
TWEEN 20  
PERFUME

02 Agitar lentamente con un agitador de vidrio hasta completar homogeneización

03 Adicionar a la OP 02 y agitar hasta completa dispersión.

**SOLUCION COLORANTE DE MUCLE**

04 Pasar la solución a través de un papel filtro contenido en un embudo de vidrio hasta un tenedor.

05 Envasar y etiquetar.

**DETERMINACIONES FISICOQUIMICAS**

pH 5.5-7.0. \_\_\_\_\_

Gravedad específica. \_\_\_\_\_

Color rojo: \_\_\_\_\_

Olor: \_\_\_\_\_

Apariencia: \_\_\_\_\_

**8.- OBSERVACIONES**

#### 4.3.4. PNO DE MANUFACTURA. AGUA DE COLONIA (3).

FABRICACIÓN DE AGUA DE COLONIA			PEO DE MANUFACTURA																									
			PEO	Pag 1 de 3																								
Escrita por.	Revisada por	Aprobada por	En vigor																									
			09.03.99																									
C.LOMELÍ	M.S.APIZAR	J.PEREZ RUELAS	Substituye a NUEVO																									
<p>1.- TAMAÑO DEL LOTE: 500 ml</p> <p>2.- DESCRIPCIÓN: Solución hidroalcohólica de color rojo, transparente, sin material extraño suspendido.</p> <p>3.- FORMULACIÓN:</p> <p>INGREDIENTES</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>c/a 100 ml</th> <th>c/a 250 ml</th> <th>c/a 500 ml</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-Alcohol etílico</td> <td>75.00 ml</td> <td>187.5 ml</td> <td>375 ml</td> </tr> <tr> <td>-Propilenglicol</td> <td>0.5 ml</td> <td>1.25 ml</td> <td>2.5 ml</td> </tr> <tr> <td>-Perfume</td> <td>1.5ml</td> <td>3.75 ml</td> <td>7.5 ml</td> </tr> <tr> <td>-Agua desmineralizada</td> <td>23 ml</td> <td>57.5 ml</td> <td>115 ml</td> </tr> <tr> <td>-Solución colorante de mucile 5% pH 4</td> <td>c.s.</td> <td>c.s</td> <td>c.s</td> </tr> </tbody> </table> <p>4.- MATERIAL Y EQUIPO:</p> <p>4.1 MATERIAL</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 vaso de precipitado de 1000 ml</li> <li>- 2 vasos de precipitados de vidrio de 100 ml</li> <li>- 1 probeta graduada de vidrio de 100 ml</li> <li>- 1 matraz erlenmeyer de vidrio de 1000 ml</li> <li>- 1 pipeta de vidrio de 5 ml</li> <li>- 1 embudo de filtración de tallo largo de vidrio con estrias</li> <li>- 1 pipeta pasteur</li> <li>- 1 agitador de vidrio</li> <li>- 1 vaso de precipitado de 250 ml</li> </ul> <p>4.2 EQUIPO</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 potenciómetro</li> <li>- 1 refrigerador</li> </ul>						c/a 100 ml	c/a 250 ml	c/a 500 ml	-Alcohol etílico	75.00 ml	187.5 ml	375 ml	-Propilenglicol	0.5 ml	1.25 ml	2.5 ml	-Perfume	1.5ml	3.75 ml	7.5 ml	-Agua desmineralizada	23 ml	57.5 ml	115 ml	-Solución colorante de mucile 5% pH 4	c.s.	c.s	c.s
	c/a 100 ml	c/a 250 ml	c/a 500 ml																									
-Alcohol etílico	75.00 ml	187.5 ml	375 ml																									
-Propilenglicol	0.5 ml	1.25 ml	2.5 ml																									
-Perfume	1.5ml	3.75 ml	7.5 ml																									
-Agua desmineralizada	23 ml	57.5 ml	115 ml																									
-Solución colorante de mucile 5% pH 4	c.s.	c.s	c.s																									

<b>FABRICACIÓN DE AGUA DE COLONIA</b>			<b>PEO DE MANUFACTURA</b>
			PEO
			Pag 2 de 3
			CLB-4.3.3
Escrita por	Revisada por	Aprobada por	En vigor
			09 03 99
			Substituye a NUEVO
C LOMELI	M.S APIZAR	J.PEREZ RUELAS	

## 5 - SEGURIDAD

El personal involucrado en la manufactura y control del producto debe portar bata blanca, limpia y en buen estado, cerrada (abotonada), cofia, cubrebocas y guantes de cirujano en buen estado. No debe portar ningún tipo de joyería ni maquillaje

El personal que opere los equipos requeridos en este proceso, debera observar cuidadosamente las instrucciones de uso, limpieza y seguridad

## 6 - PROCEDIMIENTO.

### 6.1.- PESADO Y SURTIDO DE MATERIAS PRIMAS

- OP 01 Verificar el orden y limpieza del cuarto de pesadas.
- OP 02 Verificar la identidad de cada uno de los contenedores de las matenas primas por pesar
- OP 03 Verificar que las matenas primas requeridas esten aprobadas
- OP 04 Verificar la pesada de cada una de las matenas primas requeridas e identificarlas.
- OP 05 Transferir las matenas primas al cubiculo de manufactura asignado.
- OP 06 Verificar el orden y limpieza del cuarto de pesadas una vez que ha terminado el proceso de pesado y surtido.
- OP 07 Transferir los contenedores de las matenas primas a la central de pesadas

### 6.2 - MANUFACTURA

- OP 01 Verificar el orden y limpieza del cubiculo de manufactura designado
- OP 02 Identificar el cubiculo de manufactura designado.
- OP 03 Verificar las matenas primas surtidas contra la orden de producción.

**BRICACIÓN DE AGUA DE COLONIA**

PEO DE MANUFACTURA

PEO  
CLB-4.3.3

Pag 3 de 3

Elaborada por	Revisada por	Aprobada por	En vigor
			09.03.99
			Substituye a NUEVO
JMELÍ	M.S APIZAR	J PEREZ RUELAS	

**3.- PROCESO**

OP 01 Verter en el vaso de precipitados de 1000 ml, y mezclar perfectamente con la vainilla de vidrio la homogeneizar la mezcla

PROPILENGLICOL  
PERFUME  
ALCOHOL ETILICO

OP 02 Adicionar lentamente el agua con agitación hasta incorporarla perfectamente a la solución anterior.

OP 03 Adicionar a la solución de la OP 02 y mezclar.

**SOLUCION COLORANTE DE MUJCLE**

OP 04 Colocar en el refrigerador la solución de la OP 03 bajo las siguientes condiciones:

Temperatura 4 °C  
Tiempo 24 hrs.

OP 05 Pasar la solución de la OP 04 a través de un papel filtro hacia el matraz Erlenmeyer de 250 ml

OP 06 Repetir la OP 05 hasta obtener una solución clara y transparente, sin precipitado.

**7.- DETERMINACIONES FISICOQUÍMICAS:**

-pH: \_\_\_\_\_

-Color rojo: \_\_\_\_\_

-Olor: \_\_\_\_\_

-Apariencia: \_\_\_\_\_

**8 - OBSERVACIONES**

#### 4.4. ESTABILIDAD.

Estabilidad “es la propiedad de un medicamento contenido en un envase de determinado material para mantener durante el tiempo de almacenamiento y uso, las características físicas, químicas, microbiológicas y biológicas entre los límites especificados”. (26)

La prueba de estabilidad no es una rutina de Control de Calidad, sin embargo, sabemos que el objetivo de cualquier programa destinado a proveer la calidad de un producto ya sea farmacéutico o cosmético, es proponer y llevar a cabo procedimientos y sistemas que aseguren que nuestros productos tengan la capacidad de mantener sus características y propiedades (dentro de los límites aceptables) físicas, químicas, microbiológicas, terapéuticas y toxicológicas, en un sistema específico de envase; para tener la seguridad de su eficacia clínica en el caso de formas farmacéuticas, y la inocuidad de la formulación para formas tanto farmacéuticas como cosméticas, cuando un producto vaya a salir al mercado.

Cada ingrediente de la formulación, o la adición de otras materias primas, así como factores ambientales como la radiación, la luz, el aire y la humedad, pueden afectar la estabilidad de un producto (8)(37)

Según la USP 24 (37) existen cinco niveles aceptables de estabilidad :

1) Químico: En donde cada principio activo conserva tanto su integridad química como su potencia (dentro de los límites especificados).

2) Físico: Aquí las propiedades originales como apariencia, uniformidad, disolución, sabor y suspendabilidad son conservados.

3) Microbiológico: La estabilidad o la resistencia al crecimiento microbiano son conservados acordando con los requerimientos especificados.

4) Terapéutico: Los efectos terapéuticos no sufren cambios.

5) Toxicológico: Ningún incremento significativo en la toxicidad ocurre.

Las características físicas de los productos dan un perfil de la estabilidad, ayudando así al formulador a determinar que factores pueden afectar la apariencia organoléptica del producto y de como ocurren esos cambios, y poder eliminar alguna incompatibilidad que pueda influir en esa estabilidad.

¿Cuándo se realiza un estudio de estabilidad?

- Cuando un producto sea reprocesado e implique cambios significativos al proceso original.
- Para cualquier modificación significativa a la fórmula o al proceso de fabricación original del medicamento registrado.
- Para justificar cualquier cambio en el tipo de material de envase primario.
- En el desarrollo de un nuevo producto.
- Cuando el producto es nuevo en el mercado.
- Estudios usados para obtener una respuesta a un problema específico para un producto.

En este trabajo se tomo como base la NOM-073-SSA1-1993 ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS (26), en la cual se establecen los requisitos necesarios que se deben de seguir para realizar los estudios de estabilidad a los productos farmacéuticos y así asegurar la conservación de las características físicas, químicas, microbiológicas y biológicas durante el tiempo de almacenamiento y uso.

Se procedió a realizar un estudio de estabilidad acelerada, los cuales *“son diseñados para incrementar la velocidad de degradación química y/o biológica o el cambio físico de un medicamento, por medio de condiciones exageradas de almacenamiento.”* (26)

Se realizó este estudio en 3 lotes piloto de cada producto, tanto farmacéuticos como cosméticos, cuyas características de estudio se muestran en el cuadro 4.1 para las formas farmacéuticas y en el cuadro 4.2 para las formas cosméticas.

#### 4.4.1 PROTOCOLOS DE ESTABILIDAD

Producto: **Tabletas de vitamina C**

Objetivo del estudio: Comprobar la estabilidad física (organoléptica) del medicamento

Forma farmacéutica: Tabletas

Lotes:

TFII050898-CLB1

TFII170898-CLB1

TFII110199-CLB

Pruebas a realizar:

Pruebas Físicas (organoléptica, dureza, friabilidad, tiempo de desintegración).

Parámetros:

Organolépticos: tableta plana, lisa de color rosa pálido,  
sabor uva.

Dureza: 8-10 Kg/cm<sup>2</sup>

Friabilidad: máximo 1%

Tiempo de desintegración: máximo 20 min.

Comentarios: Prueba de estabilidad acelerada.

Condiciones de almacenamiento:

Cuadro 4.1 (a)

LOTE	TAMANO	CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO		
		TIEMPO	T (°C)	PRESENTACION
TFII050898-CLB1	200 tabletas	90 días	ambiente	Frasco ambar de vidrio con tapa de aluminio, conteniendo 20 tabletas
TFII050898-CLB1	200 tabletas	90 días	40 °C	Frasco ambar de vidrio con tapa de aluminio, conteniendo 20 tabletas
TFII170898-CLB1	500 taletas	90 días	ambiente	Frasco ambar de vidrio con tapa de aluminio, conteniendo 20 tabletas.
TFII170898-CLB1	500 tabletas	90 días	40 °C	Frasco ambar de vidrio con tapa de aluminio, conteniendo 20 tabletas.
TFII071098-CLB	500 tabletas	90 días	ambiente	Frasco ambar de vidrio con tapa de aluminio, conteniendo 20 tabletas
TFII071098-CLB	500 tabletas	90 días	40 °C	Frasco ambar de vidrio con tapa de aluminio, conteniendo 20 tabletas.
TFII110199-CLB1	500 tabletas	90 días	ambiente	Frasco ambar de vidrio con tapa de aluminio, conteniendo 20 tabletas
TFII110199-CLB1	500 tabletas	90 días	40 °C	Frasco ambar de vidrio con tapa de aluminio, conteniendo 20 tabletas.

CUADRO 4.1. (a) PRUEBA DE ESTABILIDAD

Producto: **Tabletas de ácido acetil salicílico**

Objetivo del estudio: Comprobar la estabilidad física (organoléptica) del medicamento.

Forma farmacéutica: Tabletas

Lotes:

TFH050898-CLB2

TFH170898-CLB2

TFH110199-CLB3

Pruebas a realizar:

Pruebas Físicas (organoléptica, dureza, friabilidad, tiempo de desintegración).

Parámetros:

Organolépticos: tableta redonda, plana, lisa de color rosa, sabor uva.

Dureza: 6-9 Kg/cm<sup>2</sup>

Friabilidad: máximo 1%

Tiempo de desintegración: máximo 20 minutos.

Comentarios:

Prueba de estabilidad acelerada.

Condiciones de almacenamiento:

Cuadro 4.1. (b)

LOTE	TAMAÑO	CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO		
		TIEMPO	T (°C)	PRESENTACIÓN
TFII050898-CLB2	200 tabletas	90 días	ambiente	Frasco ambar de vidrio, con tapa de aluminio, conteniendo 20 tabletas
TFII050898-CLB2	200 tabletas	90 días	40 °C	Frasco ambar de vidrio, con tapa de aluminio, conteniendo 20 tabletas
TFII170898-CLB2	500 tabletas	90 días	ambiente	Frasco ambar de vidrio, con tapa de aluminio, conteniendo 20 tabletas.
TFII170898-CLB2	500 tabletas	90 días	40 °C	Frasco ambar de vidrio, con tapa de aluminio, conteniendo 20 tabletas.
TFII110199-CLB3	500 tabletas	90 días	ambiente	Frasco ambar de vidrio, con tapa de aluminio, conteniendo 20 tabletas.
TFII110199-CLB3	500 tabletas	90 días	40 °C	Frasco ambar de vidrio, con tapa de aluminio conteniendo 20 tabletas.

CUADRO 4.1. (b) PRUEBA DE ESTABILIDAD

Producto: **Tabletas de paracetamol**

Objetivo del estudio: Comprobar la estabilidad física (organoléptica) del medicamento.

Forma farmacéutica: Tabletas

Lotes:

TFII120898-CLB  
TFII170898-CLB  
TFII110199-CLB2

Pruebas a realizar:

Pruebas Físicas (organoléptica, dureza, friabilidad, tiempo de desintegración).

Parámetros:

Organolépticos: tableta redonda, plana, lisa de color gris

Dureza: 4-7 Kg/cm<sup>2</sup>

Friabilidad: máximo 1%

Tiempo de desintegración: máximo 20 minutos.

Comentarios:

Prueba de estabilidad acelerada.

Condiciones de almacenamiento:

Cuadro 4.1. (c)

LOTE	TAMAÑO	CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO		
		TIEMPO	T (°C)	PRESENTACIÓN
TFII120898-CLB	200 tabletas	90 días	ambiente	Frasco ambar de vidrio con tapadera de aluminio, conteniendo 20 tabletas
TFII120898-CLB	200 tabletas	90 días	40 °C	Frasco ambar de vidrio con tapadera de aluminio, conteniendo 20 tabletas
TFII170898-CLB	500 tabletas	90 días	ambiente	Frasco ambar de vidrio con tapadera de aluminio, conteniendo 20 tabletas.
TFII170898-CLB	500 tabletas	90 días	40 °C	Frasco ambar de vidrio con tapadera de aluminio, conteniendo 20 tabletas.
TFII110199-CLB2	500 tabletas	90 días	ambiente	Frasco ambar de vidrio con tapadera de aluminio, conteniendo 20 tabletas
TFII110199-CLB2	500 tabletas	90 días	40 °C	Frasco ambar de vidrio con tapadera de aluminio, conteniendo 20 tabletas

CUADRO 4.1. (c) PRUEBA DE ESTABILIDAD

Producto: **Shampoo de aceite de jojoba.**

Objetivo del estudio: Comprobar la estabilidad física (organoléptica) del cosmético.

Lotes:

TFIII220998-LAC1

TFIII220998-LAC2

TFIII220998-LAC3

Pruebas a realizar:

Pruebas Físicas (organoléptica)

Parámetros:

Organolépticos: líquido viscoso, transparente, de color rojo oscuro, con aroma herbal.

Comentarios:

Prueba de estabilidad acelerada.

Condiciones de almacenamiento:

Cuadro 4.2. (a)

LOTE	TAMAÑO	CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO		
		TIEMPO	T (°C)	PRESENTACION
TFIII220998-LAC1	100 ml	90 dias	ambiente	Frasco de PVC transparente conteniendo aproximadamente 50 ml
TFIII220998-LAC1	100 ml	90 dias	40 °C	Frasco de PVC transparente conteniendo aproximadamente 50 ml
TFIII220998-LAC2	250 ml	90 dias	ambiente	Frasco de PVC transparente conteniendo aproximadamente 70 ml
TFIII220998-LAC2	250 ml	90 dias	40 °C	Frasco de PVC transparente conteniendo aproximadamente 70 ml.
TFIII220998-LAC3	500 ml	90 dias	ambiente	Frasco de PVC transparente conteniendo aproximadamente 125 ml.
TFIII220998-LAC3	500 ml	90 dias	40 °C	Frasco de PVC transparente conteniendo aproximadamente 125 ml.

CUADRO 4.2. (a) PRUEBA DE ESTABILIDAD

**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**

Producto: **Agua de colonia.**

Objetivo del estudio:

Comprobar la estabilidad física (organoléptica) del cosmético.

Notas:

TFIII090399-CLB1  
TFIII090399-CLB2  
TFIII090399-CLB3

Pruebas a realizar:

Pruebas Físicas (organoléptica)

Parámetros:

Organolépticos: solución hidroalcohólica de color rojo transparente, sin material extraño suspendido.

Comentarios:

Prueba de estabilidad acelerada.

Condiciones de almacenamiento:

Cuadro 4.2. (b)

LOTE	TAMAÑO	CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO		
		TIEMPO	T (°C)	PRESENTACIÓN
TFIII090399-CLB1	100 ml	30 días	ambiente	Frasco de vidrio transparente de 100 ml, con atomizador y tapon blanco
TFIII090399-CLB1	100 ml	30 días	40 °C	Frasco de vidrio transparente de 100 ml, con atomizador y tapón blanco
TFIII090399-CLB2	250 ml	30 días	ambiente	Frasco de vidrio transparente de 100 ml, con atomizador y tapon blanco
TFIII090399-CLB2	250 ml	30 días	40 °C	Frasco de vidrio transparente de 100 ml, con atomizador y tapón blanco
TFIII090399-CLB3	500 ml	30 días	ambiente	Frasco de vidrio transparente de 100 ml, con atomizador y tapon blanco
TFIII090399-CLB3	500 ml	30 días	40°C	Frasco de vidrio transparente de 100 ml, con atomizador y tapon blanco

CUADRO 4.2. (b) PRUEBA DE ESTABILIDAD

Producto: **Loción refrescante facial.**

Objetivo del estudio.

Comprobar la estabilidad física (organoléptica) del cosmético.

Lotes:

TFIII130499-CLB1

TFIII130499-CLB2

TFIII130499-CLB3

Pruebas a realizar:

Pruebas Físicas (organoléptica)

Parámetros:

Organolépticos: solución hidroalcohólica, aroma floral color rojo ladrillo transparente que deja una sensación de frescura en la piel y que remueve residuos de maquillaje y crema limpiadora de cara y cuello.

Comentarios:

Prueba de estabilidad acelerada.

Condiciones de almacenamiento:

Cuadro 4.2. (c)

LOTE	TAMAÑO	CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO		
		TIEMPO	T°(C)	PRESENTACION
TFIII130499-CLB1	100 ml	30 días	ambiente	Frasco de vidrio de 100 ml transparente, con atomizador y tapon blanco
TFIII130499-CLB1	100 ml	30 días	40 °C	Frasco de vidrio de 100 ml transparente con atomizador y tapon blanco
TFIII130499-CLB2	250 ml	30 días	ambiente	Frasco de vidrio de 100 ml transparente, con atomizador y tapon blanco
TFIII130499-CLB2	250 ml	30 días	40 °C	Frasco de vidrio de 100 ml transparente, con atomizador y tapon blanco.
TFIII130499-CLB3	500 ml	30 días	ambiente	Frasco de vidrio de 100 ml transparente, con atomizador y tapon blanco.
TFIII130499-CLB3	500 ml	30 días	40°C	Frasco de vidrio de 100 ml transparente, con atomizador y tapon blanco

CUADRO 4.2. (c) PRUEBA DE ESTABILIDAD

Producto. **Sombras compactas para ojos.**

Objetivo del estudio:

Comprobar la estabilidad física (organoléptica) del cosmético.

Lotes:

TFIII290998-LAC1

TFIII290998-LAC2

Pruebas a realizar:

Pruebas Físicas (organoléptica)

Parámetros:

Organolépticos: polvo compacto formado por partículas muy finas, de textura suave de color gris y aroma cosmético.

Comentarios:

Prueba de estabilidad acelerada.

Condiciones de almacenamiento:

Cuadro 4.2. (d)

LOTE	TAMAÑO	CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO		
		TIEMPO	T (°C)	PRESENTACIÓN
TFIII290998-LAC1	25 g	90 días	ambiente	Base de aluminio ovalado para sombras compactas
TFIII290998-LAC1	25 g	90 días	40 °C	Base de aluminio ovalado para sombras compactas
TFIII290998-LAC2	25 g	90 días	ambiente	Base de aluminio ovalado para sombras compactas
TFIII290998-LAC2	25 g	90 días	40 °C	Base de aluminio ovalado para sombras compactas

Cuadro 4.2. (d) PRUEBA DE ESTABILIDAD

# CAPITULO

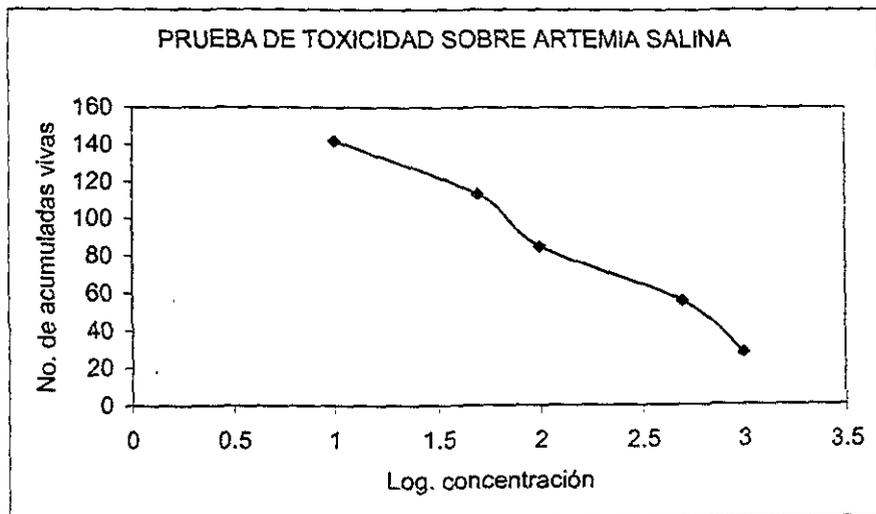
5

## RESULTADOS

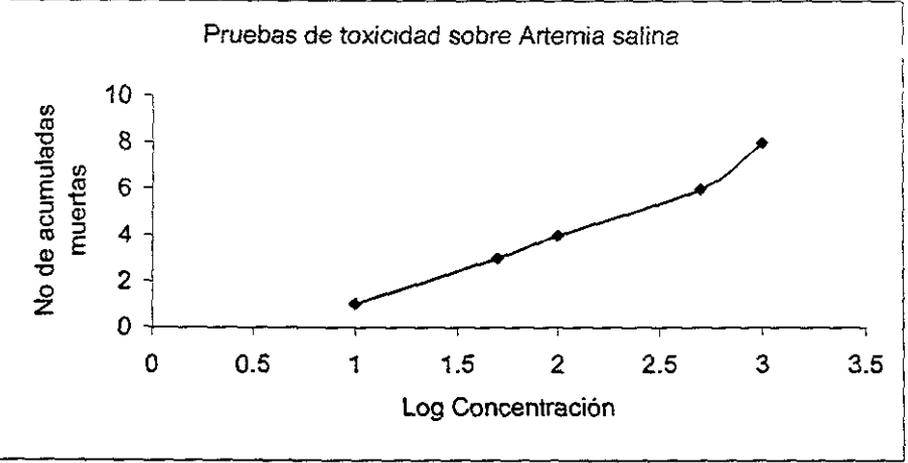
CUADRO 5.1 ENSAYO DE TOXICIDAD SOBRE ARTEMIA SALINA.

CONCENTRACION (ppm)	Log. CONC.	MUERTAS	MUERTAS ACUMULADAS	VIVAS	VIVAS ACUMULADAS
1000	3	1	8	29	28
500	2.6989	2	6	28	56
100	2	1	4	29	85
50	1.6989	2	3	28	113
10	1	2	1	28	142

GRÁFICA 5.1 ENSAYO DE TOXICIDAD SOBRE ARTEMIA SALINA



ÁFICA 5.2. ENSAYO DE TOXICIDAD SOBRE ARTEMIA SALINA



**BLAS DE RESULTADOS DE FORMAS FARMACÉUTICAS:**

PRODUCTO	LOTE	TIEMPO	T (°C)	CARACTERÍSTICAS FINALES
Tabletas de Vitamina C	TFII0508998-CLB1	90 días	ambiente	Tableta redonda, plana, lisa de color rosa pálido de 12 mm de diámetro sabor uva
Tabletas de Vitamina C	TFII050898-CLB1	90 días	40 °C	Tableta redonda, plana, lisa de color rosa pálido de 12 mm de diámetro sabor uva
Tabletas de Vitamina C	TFII170898-CLB1	90 días	ambiente	Tableta redonda, plana, lisa de color rosa pálido de 12 mm de diámetro sabor uva
Tabletas de Vitamina C	TFII170898-CLB1	90 días	40 °C	Tableta redonda, plana, lisa de color rosa pálido de 12 mm de diámetro sabor uva
Tabletas de Vitamina C	TFII071098-CLB	90 días	Ambiente	Tableta redonda, plana, lisa de color rosa pálido de 12 mm de diámetro sabor uva
Tabletas de Vitamina C	TFII071098-CLB	90 días	40 °C	Tableta redonda, plana, lisa de color rosa pálido de 12 mm de diámetro sabor uva
Tabletas de Vitamina C	TFII110199-CLB1	90 días	Ambiente	Tableta redonda, plana, lisa de color rosa pálido de 12 mm de diámetro sabor uva
Tabletas de Vitamina C	TFII110199-CLB1	90 días	40 °C	Tableta redonda, plana, lisa de color rosa pálido de 12 mm de diámetro sabor uva

CUADRO 5.2. (a) PRUEBA DE ESTABILIDAD

PRODUCTO	LOTE	TIEMPO	T (°C)	CARACTERÍSTICAS FINALES
Tabletas de paracetamol	TFII120898-CLB	90 días	Ambiente	Tableta redonda, de color gris plana, lisa, sabor uva.
Tabletas de paracetamol	TFII120898-CLB	90 días	40 °C	Tableta redonda, de color gris plana, lisa, sabor uva.
Tabletas de paracetamol	TFII170898-CLB	90 días	Ambiente	Tableta redonda, de color gris plana, lisa, sabor uva.
Tabletas de paracetamol	TFII170898-CLB	90 días	40 °C	Tableta redonda, de color gris plana, lisa, sabor uva.
Tabletas de paracetamol	TFII110199-CLB2	90 días	Ambiente	Tableta redonda, de color gris plana, lisa, sabor uva.
Tabletas de paracetamol	TFII110199-CLB2	90 días	40 °C	Tableta redonda, de color gris plana, lisa, sabor uva.

CUADRO 5.2. (b) PRUEBA DE ESTABILIDAD

PRODUCTO	LOTE	TIEMPO	T (°C)	CARACTERÍSTICAS FINALES
Tabletas de AAS	TFII050898-CLB2	90 días	Ambiente	Tableta redonda, de color rosa pálido, plana, sabor uva.
Tabletas de AAS	TFII050898-CLB2	90 días	40 °C	Tableta redonda, de color rosa pálido, plana, sabor uva.
Tabletas de AAS	TFII170898-CLB2	90 días	Ambiente	Tableta redonda, de color rosa pálido, plana, sabor uva.
Tabletas de AAS	TFII170898-CLB2	90 días	40 °C	Tableta redonda, de color rosa pálido, plana, sabor uva.
Tabletas de AAS	TFII110199-CLB3	90 días	Ambiente	Tableta redonda, de color rosa pálido, plana, sabor uva.
Tabletas de AAS	TFII110199-CLB3	90 días	40 °C	Tableta redonda, de color rosa pálido, plana, sabor uva.

CUADRO 5.2. (C) PRUEBA DE ESTABILIDAD

TABLAS DE RESULTADOS DE PRODUCTOS COSMÉTICOS:

PRODUCTO	LOTE	TIEMPO	T (°C)	CARACTERÍSTICAS FINALES
Shampoo de aceite de jojoba	TFIII220998-LAC1	90 días	Ambiente	Líquido viscoso, transparente, de color rojo oscuro, con aroma hierbal.
Shampoo de aceite de jojoba	TFIII220998-LAC1	90 días	40 °C	Líquido viscoso, transparente, de color rojo oscuro, con aroma hierbal.
Shampoo de aceite de jojoba	TFIII220998-LAC2	90 días	Ambiente	Líquido viscoso, transparente, de color rojo oscuro, con aroma hierbal.
Shampoo de aceite de jojoba	TFIII220998-LAC2	90 días	40 °C	Líquido viscoso, transparente, de color rojo oscuro, con aroma hierbal.
Shampoo de aceite de jojoba	TFIII220998-LAC3	90 días	Ambiente	Líquido viscoso, transparente, de color rojo oscuro, con aroma hierbal.
Shampoo de aceite de jojoba	TFIII220998-LAC3	90 días	40 °C	Líquido viscoso, transparente, de color rojo oscuro, con aroma hierbal.

CUADRO 5.3. (a) PRUEBA DE ESTABILIDAD

PRODUCTO	LOTE	TIEMPO	T (°C)	CARACTERÍSTICAS FINALES
Sombras compactas para ojos	TFIII290998-LAC1	90 días	Ambiente	Polvo compacto formado por partículas muy finas, de textura suave, color gris y aroma cosmético.
Sombras compactas para ojos	TFIII290998-LAC1	90 días	40 °C	Polvo compacto formado por partículas muy finas, de textura suave, color gris y aroma cosmético.
Sombras compactas para ojos	TFIII290998-LAC1	90 días	Ambiente	Polvo compacto formado por partículas muy finas, de textura suave, color gris y aroma cosmético.
Sombras compactas para ojos	TFIII290998-LAC1	90 días	40 °C	Polvo compacto formado por partículas muy finas, de textura suave, color gris y aroma cosmético.
Sombras compactas para ojos	TFIII220998-LAC1	90 días	Ambiente	Polvo compacto formado por partículas muy finas, de textura suave, color gris y aroma cosmético.
Sombras compactas para ojos	TFIII220998-LAC1	90 días	40 °C	Polvo compacto formado por partículas muy finas, de textura suave, color gris y aroma cosmético.

CUADRO 5.3. (b) PRUEBA DE ESTABILIDAD

PRODUCTO	LOTE	TIEMPO	T (°C)	CARACTERÍSTICAS FINALES
Loción facial refrescante	TFIII130499-CLB1	90 días	Ambiente	Solución hidroalcohólica, aroma floral, color rojo ladrillo transparente que deja una sensación de frescura en la piel.
Loción facial refrescante	TFIII130499-CLB1	30 días	40 °C	Solución hidroalcohólica, aroma floral, color rojo ladrillo transparente que deja una sensación de frescura en la piel.
Loción facial refrescante	TFIII130499-CLB2	90 días	Ambiente	Solución hidroalcohólica, aroma floral, color rojo ladrillo transparente que deja una sensación de frescura en la piel.
Loción facial refrescante	TFIII130499-CLB2	30 días	40 °C	Solución hidroalcohólica, aroma floral, color rojo ladrillo transparente que deja una sensación de frescura en la piel.
Loción facial refrescante	TFIII130499-CLB3	90 días	Ambiente	Solución hidroalcohólica, aroma floral, color rojo ladrillo transparente que deja una sensación de frescura en la piel.
Loción facial refrescante	TFIII130499-CLB3	30 días	40 °C	Solución hidroalcohólica, aroma floral, color rojo ladrillo transparente que deja una sensación de frescura en la piel.

CUADRO 5.3 (c) PRUEBA DE ESTABILIDAD

DUCTO	LOTE	TIEMPO	T (°C)	CARACTERÍSTICAS FINALES
ia	de TFIII090399-CLB1	90 días	Ambiente	Solución hidroalcohólica de color rojo, transparente, sin material extraño suspendido.
ia	de TFIII090399-CLB1	30 días	40 °C	Solución hidroalcohólica de color rojo, transparente, sin material extraño suspendido.
ma	de TFIII090399-CLB2	90 días	Ambiente	Solución hidroalcohólica de color rojo, transparente, sin material extraño suspendido.
onia	de TFIII090399-CLB2	30 días	40 °C	Solución hidroalcohólica de color rojo, transparente, sin material extraño suspendido.
lonia	de TFIII090399-CLB3	90 días	Ambiente	Solución hidroalcohólica de color rojo, transparente, sin material extraño suspendido.
lonia	de TFIII090399-CLB3	30 días	40 °C	Solución hidroalcohólica de color rojo, transparente, sin material extraño suspendido.

CUADRO 5.3. (d) PRUEBA DE ESTABILIDAD

# CAPITULO

## 6

## ANÁLISIS DE RESULTADOS Y CONCLUSIONES:

Los resultados obtenidos en la prueba de toxicidad sobre *Artemia salina* y en el estudio de toxicidad aguda en ratones, realizados por la Dra. Brosia Naranjo, fueron satisfactorios; al observar las gráficas 5.1. (No de acumuladas vivas vs Log de concentración) y 5.2. (No de acumuladas muertas vs Log de concentración), nos muestran que el extracto del muicle no presenta una toxicidad mayor a 1000 ppm, por lo cual se considera un extracto con actividad baja o nula.

En el estudio de toxicidad aguda en ratones, estos no presentaron alteraciones visibles (macroscópicas) tanto en su comportamiento, como en su aspecto físico en ninguna de las dosis utilizadas, lo que indica que el extracto del muicle no presenta toxicidad aparente al administrarlo en una dosis única en ratones de esta cepa.

Por lo cual se prosiguió a aplicar este colorante extraído del muicle a formas farmacéuticas y cosméticas como aditivo, después de realizar los correspondientes ensayos de coloración.

Al haberle incorporado la solución colorante de muicle al 5% al granulado placebo en ambos ensayos (A y C), se obtuvo un granulado de color gris, sin embargo este cambió a un color rosa, después de haber incorporado una solución de ácido cítrico al 5%; lo que indica que el colorante a pH básico desarrolla un color gris, y a pH ácido desarrolla un color entre rosa y rojo ladrillo.

Bajo estas características, primero se desarrollaron los Procedimientos Normalizados de Operación de los diferentes productos antes descritos (4.2, 4.3), después fabricaron 3 lotes de cada uno como indica la prueba de estabilidad, según la Norma Oficial Mexicana NOM-073 (26).

Muestras de estos lotes fueron colocadas bajo las condiciones de almacenamiento descritas en el cuadro 4.1. para las formas farmacéuticas y en cuadro 4.2. para las formas cosméticas.

A lo largo de los 90 días que estuvieron sometidos estos productos en la prueba de estabilidad (1), se estuvieron observando y registrando las características físicas que presentaban estos; pudiéndose observar como indica el cuadro 5.2. y 5.3. para productos farmacéuticos y cosméticos respectivamente, que los productos mantuvieron la misma apariencia física durante esta prueba.

---

Algunos de los productos solo pudieron estar en la estufa por 30 días debido al paro de labores en la UNAM

Gracias a estos resultados se puede indicar que tanto el colorante, como los productos farmacéuticos y cosméticos desarrollados en este trabajo, en donde se utilizó este colorante, presentan estabilidad física.

Por lo cual el colorante del muicle podría ser utilizado en diferentes formas farmacéuticas y cosméticas como otra opción organoléptica, y así poder mejorar la presentación de los productos, así como ser más agradables para el consumidor.

Así mismo poder utilizar los recursos naturales existentes en el país de una manera racional, ya que se cuenta con una gran cantidad de especies con una múltiple aplicación en el ámbito de la ciencia y de la economía.

Tomando en cuenta su importancia, así como su control, explotación y preservación de los recursos naturales.

Es importante mencionar, que se debe continuar con esta investigación sobre otros productos farmacéuticos y cosméticos, realizando una prueba de estabilidad química, para asegurar más afondo que los productos que contengan este colorante son seguros, efectivos e ino cuos, para poder ser registrados y sacados al mercado según los requerimientos de la SSA y/o FDA (7).

Sería conveniente tratar de industrializar estos procesos y encontrar alguna industria interesada en este tipo de colorantes naturales con una amplio uso en la industria cosmética, alimenticia y farmacéutica.

# CAPITULO

7

## ANEXO I.

LISTA DE COLORANTES EXCENTOS DE CERTIFICACIÓN UTILIZADOS PARA MEDICAMENTOS (2).

- Annato
- Caramelo
- Carmin
- Beta caroteno
- Citrato de bismuto
- Complejo de clorofilina- potasio-sodio-cobre
- Dihidroxiacetona
- Oxiclорuro de bismuto
- Guayazuleno
- Hena
- Oxido de fierro
- Ferrocianuro de amonio férrico
- Ferrocianuro férrico
- Hidróxido de cromo verde
- Oxido de cromo verde
- Guanina
- Acetato de plomo
- Pirofilina
- Mica
- Plata
- Dioxido de titanio
- Polvo de aluminio
- Polvo de bronce
- Ultramarina
- Violeta de manganesio
- Oxido de zinc

## ANEXO II

### LISTA DE COLORANTES EXCENTOS DE CERTIFICACIÓN UTILIZADOS PARA COSMÉTICOS (2).

- Extracto de Annato.
- Alumina
- Oxido de cromo-cobalto-aluminio
- Carbonato de calcio.
- Cantaxantina.
- Caramelo.
- Beta-caroteno.
- Carmin de cochinilla
- Complejo de clorofinila-potacio-sodio-cobre.
- Dihidroxiacetona.
- Oxiclورو de bismuto.
- Oxido de fierro sintético.
- Ferrocianuro de amonio férrico.
- Ferrocianuro férrico.
- Hidróxido de cromo verde.
- Oxido de cromo verde.
- Guanina.
- Pirogalol.
- Pirofinila.
- Mica.
- Talco.
- Dioxido de titanio.
- Polvo de aluminio.
- Polvo de bronce.
- Polvo de cobre.
- Oxido de zinc.

### ANEXO III

#### LISTA DE COLORANTES SUJETOS A CERTIFICACIÓN UTILIZADOS EN MEDICAMENTOS (2).

• FD&C Blue No 1	Sal disódica de etil[4-[p-[etil(m-sulfobenzil)amino]-α-(o-sulfofenil) benciliden]-2,5-ciclohexadien-1-iliden](m-sulfobencil) hidróxido de amonio.
• FD&C Blue No. 2	Sal disódica del ácido 2-(1,3-dihidro-3-oxo-5-sulfo-2H-indol-2-iliden)-2,3-dihidro-3-oxo-1H-indol-5-sulfónico
• D&C Blue No. 4	Sal dimonio de etil[4-[p[etil(m-sulfobenzil)amino]-α-(o-sulfofenil) benciliden]-2,5-ciclohexadien-1-iliden](m-sulfobencil) hidróxido de amonio.
• D&C Blue No. 9	7,16-dicloro-6,15-dihidro-5,9,14,18-antracentetrona.
• FD&C Green No. 3	
• D&C Green No.5	Sal disódica del ácido 2,2'-[(9,10-dihidro-9,10-dioxo-1,4-antracenedil) di-imino] bis-[5-metilbencensulfónico]
• D&C Green No. 6	1,4-bis[4-metilfenil]amino]-9,20-antracendiona
• D&C Green No.8	Sal del ácido trisódico 8-hidroxi-1,3,6-piren-trisulfónico
• D&C Orange No.4	Sal sódica del ácido 4-[(2-hidroxi-1-naftalenil)azo] benzensulfónico
• D&C Orange No. 5	Sal disódica de 4',5'-dibromoflouresceina Sal disódica de 2',4',5'-tribromoflouresceina Sal disódica de 2',4',5',7'-dibromoflouresceina
• D&C Orange No.10	4',5'-diiodoflouresceina 2',4',5'-triiodoflouresceina 2',4',5',7'-tetraiodoflouresceina
• D&C Orange No.11	Sal disódica de 4',5'-diiodoflouresceina 2',4',5'-triiodoflouresceina 2',4',5',7'-tetraiodoflouresceina

LISTA DE COLORANTES SUJETOS A CERTIFICACIÓN UTILIZADOS EN MEDICAMENTOS (2).

• FD&C Red No. 3	
• FD&C Red No 4	Sal disódica del ácido 3-[(2,4-dimetil-5-sulfofenil)azo]-4-hidroxi-1-naftalensulfónico
• D&C Red No. 6	Sal disódica del ácido 3-hidroxi-4-[(4-metil-2-sulfofenil)azo]-2-naftalencarboxílico
• D&C Red No. 7	Sal disódica del ácido 3-hidroxi-4-[(4-metil-2-sulfofenil)azo]-2-naftalencarboxílico
• D&C Red No. 17	1-[[4-(fenilazo)fenil]azo]-2-naftalenol
• D&C Red No. 21	2', 4', 5', 7'-tatrabromofluoresceína
• D&C Red No. 22	Sal disódica de 2', 4', 5', 7'-tatrabromofluoresceína
• D&C Red No. 27	2', 4', 5', 7'-tatrabromo-2', 4', 5', 7'-tatraclorofluoresceína
• D&C Red No. 28	2', 4', 5', 7'-tatrabromo-2', 4', 5', 7'-tatraclorofluoresceína
• D&C Red No. 30	6-cloro-2-(6-cloro-4-metil-3-oxobenzo [b]tien-2(3H)-iliden)-4-metil-benzo [b] tiofen-3(2H)-on
• D&C Red No. 31	Sal de calcio del ácido 3-hidroxi-4-(fenilazo)-2-naftalencarboxílico
• D&C Red No 33.	Sal disódica del ácido 5-amino- hidroxi-3-(fenilazo)-2,7-naftalendisulfónico
• D&C Red No. 34	Sal de calcio del ácido 3-hidroxi-4-[(1-sulfo-2-naftalenil)azo]-2-naftalencarboxílico
• D&C Red No. 36	1-[(2-cloro-4-nitrofenil)azo]-2-naftalenol
• D&C Red No. 39	Ácido $\alpha$ -[ $\rho$ ( $\beta$ - $\beta'$ -dihidroxi-dietilamino)-fenilazo]-benzóico
• FD&C Red No. 40	Sal disódica del ácido 6-hidroxi-5-[(2-metoxi-5-metil-4-sulfofenil)azo]-2-naftalensulfónico

LISTA DE COLORANTES SUJETOS A CERTIFICACIÓN UTILIZADOS EN MEDICAMENTOS (2).

• D&C Violet No. 2	1 -hidroxi-4 -[(4-metilfenil)amino]-9-10-antracendiona
• FD&C Yellow No. 5	Sal trisódica del ácido 6-hidroxi-5-oxo-1-(4-sulfofenil)-4-(4-sulfonenil-azo)-1H-pirazol-3-carboxílico
• FD&C Yellow No. 6	Sal disódica del ácido 6-hidroxy-5-[(4-sulfofenil)azo]-2-naftalensulfónico
• D&C Yellow No. 7	Fluoresceína
• Ext. D&C Yellow No. 7	Sal disódica del ácido 8-hidroxi-5,7-dinitro-2-naftalen sulfónico
• D&C Yellow No. 8	Sal disódica de fluoresceína
• D&C Yellow No. 10	Sal sódica de los ácidos 2-(2-quinolinil)-1-H-iden-1,3 (2H)-diona mono y disulfúrico.
• D&C Yellow No.11	2-(Z-quinolil)-1.3-indadiona

## ANEXO IV

### LISTA DE COLORANTES SUJETOS A CERTIFICACIÓN UTILIZADOS EN COSMÉTICOS (2).

• FD&C Azul No. 1	Sal disódica de etil[4-[p-[etil(m-sulfobenzil)amino]- $\alpha$ -(o-sulfofenil) benciliden]-2,5-ciclohexadien-1-liden](m-sulfobencil) hidróxido de amonio
• D&C Azul No. 4	Sal dimonio de etil[4-[p[etil(m-sulfobenzil)amino]- $\alpha$ -(o-sulfofenil) benciliden]-2,5-ciclohexadien-1-liden](m-sulfobencil) hidróxido de amonio.
• D&C Café No. 1	Sal disódica de 4[(5-[(dialquilfenil)-azo]-2,4-dihidroxifenil)azo]-benceno
• FD&C Verde No. 3	
• D&C Verde No. 5	Sal disódica del ácido 2,2'-[(9,10-dihidro-9,10-dioxo-1,4-antracenedil) diimino] bis-[5-metilbencensulfónico]
• D&C Verde No. 6	1,4-bis[4-metilfenil)amino]-9,20-antracendiona
• D&C Verde No. 8	Sal del ácido trisódico 8-hidroxi-1.3.6-piren-trisulfónico
• D&C Anaranjado No. 4	Sal sódica del ácido 4-[(2-hidroxi-1-naftalenil)azo] bencensulfónico
• D&C Anaranjado No. 5	Sal disódica de 4',5'-dibromofluoresceina Sal disódica de 2',4',5'-tribromofluoresceina Sal disódica de 2',4',5',7'-dibromofluoresceina
• D&C Anaranjado No. 10	4',5'-diiodofluoresceina 2',4',5'-triiodofluoresceina 2',4',5',7'-tetraiodofluoresceina
• D&C Anaranjado No. 11	Sal disódica de 4',5'-diiodofluoresceina 2',4',5'-triiodofluoresceina 2',4',5',7'-tetraiodofluoresceina
• FD&C Rojo No. 4	Sal disódica del ácido 3-[(2,4-dimetil-5-sulfofenil)azo]-4-hidroxi-1-naftalensulfónico

LISTA DE COLORANTES SUJETOS A CERTIFICACIÓN UTILIZADOS EN COSMÉTICOS (2).

• D&C Rojo No. 6	Sal disódica del ácido 3-hidroxi-4-[(4-metil-2-sulfofenil)azo]-2-naftalencarboxílico
• D&C Rojo No. 7	Sal disódica del ácido 3-hidroxi-4-[(4-metil-2-sulfofenil)azo]-2-naftalencarboxílico
• D&C Rojo No. 17	1-[[4-(fenilazo)fenil]azo]-2-naftalenol
• D&C Rojo No. 21	2', 4', 5', 7'-tatrabromofluoresceína
• D&C Rojo No. 22	Sal disódica de 2', 4', 5', 7'-tatrabromofluoresceína
• D&C Rojo No. 27	2', 4', 5', 7'-tatrabromo-2', 4', 5', 7'-tatraclorofluoresceína
• D&C Rojo No. 28	2', 4', 5', 7'-tatrabromo-2', 4', 5', 7'-tatraclorofluoresceína
• D&C Rojo No. 30	6-cloro-2-(6-cloro-4-metil-3-oxobenzo [b]tien-2(3H)-iliden)-4-metil-benzo [b] tiofen-3(2H)-on
• D&C Rojo No. 31	Sal de calcio del ácido 3-hidroxi-4-(fenilazo)-2-naftalencarboxílico
• D&C Rojo No. 33	Sal disódica del ácido 5-amino- hidroxi-3-(fenilazo)-2,7-naftalendisulfónico
• D&C Rojo No. 34	Sal de calcio del ácido 3-hidroxi-4-[(1-sulfo-2-naftalenil)azo]-2-naftalencarboxílico
• D&C Rojo No. 36	1-[(2-cloro-4-nitrofenil)azo]-2-naftalenol
• FD&C Rojo No. 40	Sal disódica del ácido 6-hidroxi-5-[(2-metoxi-5-metil-4-sulfofenil)azo]-2-naftalensulfónico
• D&C Violeta No. 2	1 -hidroxi-4 -[(4-metilfenil)amino]-9-10-antracenidona
• FD&C Amarillo No. 6	Sal disódica del ácido 6-hidroxi-5-[(4-sulfofenil)azo]-2-naftalensulfónico

LISTA DE COLORANTES SUJETOS A CERTIFICACIÓN UTILIZADOS EN COSMÉTICOS (2).

• FD&C Amarillo No. 7	Fluoresceína
• Ext D&C Amarillo No. 7	Sal disódica del ácido 8-hidroxi-5,7-dinitro-2-naftalen Sulfónico
• D&C Amarillo No. 8	Sal disódica de fluoresceína
• D&C Amarillo No. 10	Sal sódica de los ácidos 2-(2-quinolinil)-1-H-iden-1,3 (2H)-diona mono y disulfúrico.
• D&C Amarillo No. 11	2-(Z-quinolil)-1,3-indadiona

## ANEXO V

### CONSERVADORES ENCONTRADOS EN EL MARTINDALE (26)

CONSERVADORES	Concentración de uso farmacéutico	USOS
Benzoatos	<0.1%	Usados es cosméticos, alimentos y formas farmacéuticas.
Alcohol bencílico	<2%	Usado en preparaciones cosméticas, farmacéuticas y alimenticias.
Bronopol	0.01 a 0.1%	Usado en cosméticos (shampoo) y preparaciones farmacéuticas tópicas y orales.
Clorobutanol	0.5%	Usados en formas inyectables, gotas oftálmicas, así como cosméticos.
Cloroacetamida		Usado en formas farmacéuticas tópicas y cosméticas.
Dihidroacetato de sodio		Usado en cosméticos.
Hidrobenzoatos	<0.25%	Extensamente usados en preparaciones farmacéuticas, cosméticas y productos alimenticios.
Feniletanol	0.25 a 0.5%	Usado en soluciones oftálmicos y paraenterales, en conjunto con otros bactericidas. También usado en productos tópicos.
Etilenglicol	0.5 a 1%	Usado en formas farmacéuticas y cosméticas.
Sales fenilmercuriales	0.002% gotas oftálmicas	Usados en formas farmacéuticas y cosméticas.
Sorbatos	<0.2%	Usados en formas farmacéuticas, cosméticas y alimentos.

- 1.- Aguilar, A. et al: HERBARIO MEDICINAL DEL I.M.S.S. INFORMACIÓN ETNOBOTÁNICA. Ed. Redacta. México, 1994. pp. 11-12.
- 2.- Alpizar, S., Pérez, R.: MANUAL DE PRÁCTICAS. TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA II. Departamento de Farmacia. Facultad de Química. U.N.A.M., pp. 37-42, 49-60, 156-158.
- 3.- Alpizar, S., Pérez, R.: MANUAL DE PRÁCTICAS. TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA III. Departamento de Farmacia. Facultad de Química, U.N.A.M.
- 4.- Azpeitia, G.: ESTUDIO QUÍMICO DE JUSTICIA SPICIGERA. Tesis, México, UNAM, 1996, pp. 5-8, 68-71.
- 5.- Banker, S., Rhodes, C. : MODERN PHARMACEUTICS. USA, 1990, pp. 384-386.
- 6.- Caballero, Y., Azpeitia, G., Fernández, G.: CONTRIBUCIÓN AL ESTUDIO DE JUSTICIA SPICEGERA SCHLECHT. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas. Octubre-noviembre '95. Vol. 26. No. 4, pp. 125-126.
- 7.- CODE OF FEDERAL REGULATIONS. FOOD AND DRUG. No 21, parte 1. USA, 1999, pp. 284, 298, 342-343.
- 8.- Connors, K., Amidon, G., Stella, V.: CHEMICAL STABILITY OF PHARMACEUTICALS A HANDBOOK FOR PHARMACISTS. Ed. John Wiley & Sons. USA, 1986, pp. 3-5.
- 9.- Edward, C.: PHARMACOGNOSI. Ed. Lea & Febiger, USA. 1961, pp. 15-16, 18.

- 10.- FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS. 6a. edición. México.1994, pp. 16-18, 31-37
- 11.- File: A1///deshoneysuckle.htm (Justicia spicigera) (fecha de consulta: 09.11.99)
- 12.- Gutierrez, S.: PROPUESTA DE TRES FORMAS FARMACÉUTICAS ANTIGRIPALES EN JARABE PARA DIABÉTICOS UTILIZANDO EDULCORANTES NO CALÓRICOS DE RECIENTE APARICIÓN. Tesis. México, UNAM. 1998, pp. 24, 30, 53, 69-70, 79-80, 91-93, 97, 99, 102-103, 111.
- 13.- Helman, J.: FARMACOTÉCNIA TEÓRICA Y PRÁCTICA. Ed. Continental. Tomo V y VI. México, 1984, pp. 1439-1503, 1813-1820.
- 14.- Herbario Medicinal del I.M.S.S.: LA HERBOLARIA MEXICANA ACTUAL. Cartel de la Sala de Exposición.
- 15.- Islas, V., Sanchez, J.: BREVE HISTORIA DE LA FARMACIA EN MÉXICO Y EN EL MUNDO. Asociación Farmacéutica Mexicana. México. 1992, pp. 45-47.
- 16.- Kumate, J., Viesca, C., Linares, E.: LA INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA DE LA HERBOLARIA MEDICINAL MEXICANA. Secretaría de Salud. México. 1993, pp. 69-73.
- 17.- Lieberman, H., Lachman, L., Banker, G.: PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS: DISPERSE SYSTEMS. Ed. Marcel Dekker. USA. 1998. Vol. 2, 212-213. Vol. 3. 431-432.
- 18.- Lieberman, H., Lachman, L., Schwartz, J.: PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS: TABLETS. Ed. Marcel Dekker. USA. 1990. Vol. 1, pp. 116-120. 388-389. 392-395, 574, 576, Vol. 2, pp. 91-93. 337, 485, Vol. 3, pp. 320. 516-517.

19.- Lieberman, H., Lachman, L., Kaning, J.: THE THEORY AND PRACTICE OF INDUSTRIAL PHARMACY. Ed. Lea & Febiger. USA, 1986, pp. 328-329, 809.

20.- Linares, E. et al: SELECCIÓN DE PLANTAS MEDICINALES DE MÉXICO. Ed. Limusa. México, 1988, pp. 64-65.

21.- Martindale. THE EXTRA PHARMACOPOEIA. Ed. The Pharmaceutical Press. 30 ed.. London, 1993, pp. 698-701, 1132-1140.

22.- Martínez, M.: CATÁLOGO DE NOMBRES VULGARES Y CIENTÍFICOS DE PLANTAS MEXICANAS. Ed. Fondo de Cultura Económica. México, 1979, pp. 602.

23.- Mata, R.: MATERIAL DIDÁCTICO PARA EL CURSO TEÓRICO DE FARMACOGNOSIA. México, pp. 18-23,27.

24.- NORMA OFICIAL MEXICANA. NOM-038-SSA1-1993. Bienes y servicios. Materias primas para alimentos, productos de perfumería y belleza. Colorantes orgánicos sintéticos. Especificaciones sanitarias generales. 02-07-95.

25.- NORMA OFICIAL MEXICANA. NOM-059-SSA1-1993. Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la Industria Química Farmacéutica. Secretaría de Salud. Diario Oficial. viernes 24 de Noviembre de 1995.

26.- NORMA OFICIAL MEXICANA. NOM-073-SSA1-1993. Estabilidad de Medicamentos. Secretaría de Salud. Diario oficial, viernes 8 de marzo de 1996.

27.- NORMA OFICIAL MEXICANA. NOM-118-SSA1-1944. Bienes y servicios. Materias primas para alimentos, productos de perfumería y belleza. Colorantes y pigmentos inorgánicos. Especificaciones sanitarias.

- 28.- NORMA OFICIAL MEXICANA. NOM-119-SSA1-1994. Bienes y servicios. Materias primas para alimentos, y productos de perfumería y belleza. Colorantes orgánicos naturales. Especificaciones generales. 10-20-95.
- 29.- PLANTAS MEDICINALES DE MÉXICO. Herbario IMSS. Unidad de investigación biomédica en medicina tradicional y herbolaria.(Genero Jacobina y Justicia).
- 30.- PLANTAS MEDICINALES. VIRTUDES INSOSPECHADAS DE PLANTAS CONOCIDAS. Selecciones del Reader's Digest. pp. 265.
- 31.- Pérez R., Caballero A., Pérez R., Aguilar C., Lomelí B.: APLICACIÓN DEL COLORANTE NATURAL DEL MUICLE EN EL DESARROLLO DE NUEVAS FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS ( TABLETAS)Y COSMÉTICAS ( SHAMPOO Y SOMBRAS ). Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas. Enero-marzo '99, Vol. 30, No 1, pp. 15.
- 32.- REGLAMENTO DE CONTROL SANITARIO DE PRODUCTOS Y SERVICIOS. Diario oficial SSA. Lunes 9 Agosto 1999 .
33. - Remington. : FARMACIA. Ed Panamericana. Volumen 2. Argentina, 1992, pp. 1738-1740, 2184.
- 34.- Sánchez. M., Estrada, E.: PLANTAS MEDICINALES DE MÉXICO. DISTRIBUCIÓN DE 10 PLANTAS MEXICANAS. SU MEDIO ECOLÓGICO Y CULTURAL. Universidad Autónoma de Chapingo. 1995, pp. 307-313. 351-359.
35. - Trase, G., Evans, W. : TRATADO DE FARMACOGNOSIA. Ed. Interamericana. México. 1987, pp. 431-492.

36.- T. Wah. TOXICITY TESTING USING THE BRINE SHRIMP: ARTEMIA SALINA. BIOACTIVE NATURAL PRODUCTS: DETECTION, ISOLATION, AND STRUCTURAL DETERMINACIÓN. USA, 1993, pp.141-143.

37.- USP 24. THE UNITED STATES PHARMACOPEIA. Ed. National Publishing, USA. 1999, pp. 6, 1926, 2128-2129.

38.- webmaster plantadviser.com (*Justicia spicigera*). (fecha de consulta: 09.11.99)