

00524  
40



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**"DESARROLLO DE UNA  
FORMULACIÓN DE UNA TABLETA  
EFERVESCENTE VITAMÍNICA Y CON  
ELECTROLITOS".**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

**P R E S E N T A:  
OLIVER ABAD CHOREÑO TAPIA**



**EXAMENES PROFESIONALES  
FACULTAD DE QUÍMICA**

**MÉXICO, D. F.**

**2003.**





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

# PAGINACIÓN DISCONTINUA

### **Jurado Asignado**

<b>Presidente</b>	Prof. Joaquín Pérez Ruelas.
<b>Vocal</b>	Prof. María del Socorro Alpizar Ramos.
<b>Secretario</b>	Prof. Honoria Fuentes Sixtos.
<b>1er. Suplente</b>	Prof. Ernestina Hernández García.
<b>2do. Suplente</b>	Prof. Fernando Alcantar Magaña.

### **Sitio donde se desarrolló el tema:**

Laboratorio de Tecnología Farmacéutica  
Facultad de Química, UNAM

### **Nombre completo y firma del asesor del tema**

I.Q. Joaquín Pérez Ruelas

### **Nombre completo y firma del supervisor técnico**

Q.F.B. Liliana Aguilar Contreras

### **Nombre completo y firma del sustentante**

Oliver Abad Choreño Tapia

## **DEDICATORIA.**

*A Dios por recibir de ti varias bendiciones, por permitirme vivir dentro de un núcleo familiar el cual me inculcó los valores que forman a un hombre.*

*Por darme sentido a mi vida, por la fe depositada en ti para tratar de ser cada día mejor y alcanzar un grado espiritual lleno de luz y por todas las cosas buenas que haces que ocurran en mi vida.*

*A mi Mamá Matilde Tópia Valencia, gracias por su apoyo incondicional y por darme la oportunidad de vivir, soy el resultado de su dedicación, su amor y su cariño.*

*A la memoria de mi Papá Martiniano Chovero Bonilla, gracias por darme los mejores momentos en mi infancia de los cuales mantengo solo buenos recuerdos, sus ilusiones nunca han muerto, viven, y poco a poco se van cumpliendo.*

*A mis hermanos: Humberto, Yolanda, Agustín, Luz Elena, Luz Aurora, Alberto, José, Edith y Raymundo. Por brindarme su amistad y su apoyo incondicional.*

*A mi sobrina Paloma, por ser antes que nada mi amiga.*

*A Leticia Ramírez. Quien de alguna manera contribuyó en mi superación personal.*

*A Arely Aguilar Aranda por su amistad y su apoyo en el formato del tema*

*A la Facultad de Química por formarme como profesionalista.*

*A mis compañeros de la Facultad de Química.*

*A mis compañeros del departamento de Físicoquímico de Lambda Científica S. A. de C.V. por brindarme su amistad.*

*A mis compañeros de béisbol, por compartir tantos momentos importantes en los campeonatos y adquirir el espíritu de lucha y superación*

## **AGRADECIMIENTOS.**

*IQ. Joaquín Pérez Ruelas, por sus consejos y apoyo en el desarrollo del tema y en mi formación profesional.*

*Q.F.B. José Luis Ibarra Avila, por brindarme la oportunidad de colaborar a su lado y compartir su experiencia lo que contribuye a mi superación profesional.*

*Q.F.B. Liliana Aguilar Contreras, por guiarme en el trabajo experimental y por brindarme su amistad.*

*Q.F.B. Miguel Ángel Silva Jasso, de la empresa LAMBDA CIENTÍFICA S.A. DE C.V., por su apoyo en la identificación de las vitaminas.*

*Q.F.B. Iliana Bautista de la empresa RASF, S.A. DE C.V., por la contribución en información bibliográfica.*

*Ing. Elizabeth Zamora Aguilar del departamento de diseño y empaques, de Laboratorios SENOSLAIN. Por la contribución en información bibliográfica.*

*Q.F.B. Primitivo Tapia de Laboratorios COLUMBLA, S.A. DE C.V., por la contribución en la donación de materia prima para realizar el desarrollo de la formulación.*

## INDICE

### CAPÍTULO 1

1.0.0 Objetivos y desarrollo farmacéutico.	1
1.0.1 Objetivo general.	1
1.0.2 Objetivo particular.	1
1.0.3 Porque se desea realizar el desarrollo de esta formulación.	1
1.0.4 Ventajas que proporciona el producto.	2
1.0.5 Puntos importantes a considerar para el desarrollo y la producción de las tabletas efervescentes vitamínicas y con electrolitos.	3
1.0.6 Que es un desarrollo farmacéutico.	4
1.0.7 Etapas del desarrollo farmacéutico.	5

### CAPITULO 2

2.0.0 Antecedentes de preformulación.	12
2.0.1 Tabletas.	12
2.0.2 Fabricación de tabletas.	17
2.0.3 Tabletas efervescentes.	19
2.0.4 Formulación de una tableta efervescente.	22
2.0.5 Características de los activos y excipientes involucrados en la formulación.	24
2.0.6 Vitaminas.	36
2.0.7 Requisitos nutricionales y estándares dietéticos.	37
2.0.8 Importancia de las vitaminas A, C y E.	38
2.0.9 Electrolitos.	45

### **CAPITULO 3**

3.0.0 Investigación de mercado.	48
3.0.1 Encuesta.	51
3.0.2 Respuestas a las preguntas de la encuesta.	52
3.0.3 Toma de decisiones.	57

### **CAPITULO**

4.0.0 Formulación	58
4.0.1 Elección de los excipientes y activos	58
4.0.2 Solubilidad experimental de los activos y de los excipientes.	59
4.0.3 Elección de la tonalidad del color en 500 mL de agua.	60
4.0.4 Elección del sabor.	60
4.0.5 Cantidad de edulcorantes.	61
4.0.6 Cálculos para la cantidad de potasio (k).	63
4.0.7 Cálculos de la cantidad de ácido y base.	63
4.0.8 Cálculos de la cantidad de vitaminas.	64
4.0.9 Formulaciones.	65
4.1.0 Formulaciones de la 4 a la 7, con compresión de tabletas.	67
4.2.0 Elaboración de los procedimientos normalizados de fabricación de granulados de sorbitol, bicarbonato de sodio y fabricación de tabletas vitamínicas efervescentes con electrolitos.	73
4.3.0 Escalamiento con tres lotes piloto.	90
4.4.0 Acondicionamiento del producto.	90

## **CAPITULO 5**

5.0.0 Estabilidad.	100
5.0.1 Estudio de estabilidad acelerada	100
5.0.2 Reporte del estudio de estabilidad de tabletas efervescentes vitamínicas y con electrolitos.	101
5.0.3 Resultados según el estudio de estabilidad acelerada a temperatura y humedad ambiente (43 – 63 %) inicial y 90 días.	103
5.0.4 Resultados según el estudio de estabilidad acelerada a temperatura de 40 ° C +/- 2 °C a humedad ambiente (43 – 63%).	104
5.0.5 Identificación de vitaminas A y E (Mayo del 2002).	106

## **CAPITULO 6**

6.0.0 Análisis de resultados.	109
6.0.1 Análisis de cada formulación	109
6.0.2 Análisis de los estudios de estabilidad acelerada a temperatura y humedad ambiente (43 – 64 %) inicial y 90 días.	115
6.0.3 Análisis de los estudios de estabilidad acelerada a temperatura de 40 °C +/- 2 °C y humedad ambiente de (43 – 63 %) 30, 60 y 90 días.	116

## **CAPITULO 7**

7.0.0 Conclusiones.	119
7.0.1 Comentarios finales.	120
7.0.2 Bibliografía.	123
Anexos	

**1.0.0 OBJETIVOS Y DESARROLLO FARMACÉUTICO.****1.0.1 OBJETIVO GENERAL.**

Desarrollar una formulación de una tableta efervescente con vitaminas (A, C y E) con electrolitos, para utilizarse una vez disuelta en agua como bebida.

**1.0.2 OBJETIVO PARTICULAR.**

Desarrollar una formulación de una tableta efervescente con vitaminas, electrolitos, edulcorantes y con sabor. Como un complemento en la dieta diaria de un adulto.

**1.0.3 PORQUE SE DESEA REALIZAR ESTA FORMULACIÓN.**

La idea de realizar esta formulación surge por diversas razones. Una de ellas se debe a que aún no se han desarrollado tabletas efervescentes de éstas características comerciales, existen en el mercado formulaciones más éticas y de mayor cantidad en vitaminas y minerales pero son limitadas.

Proponer la alternativa de una tableta efervescente con vitaminas, electrolitos, edulcorantes y de sabor, para que se utilice como bebida y como un complemento alimenticio con la cantidad mínima de estos principios activos que requiere ingerir diario un adulto.

Este producto está dirigido a los adultos, los cuales no cubren las cantidades necesarias que deben ingerir en la vida diaria. La cantidad de electrolitos y vitaminas que contienen estas tabletas se tomaron de tablas que indican la cantidad de vitaminas y electrolitos que debe consumir un adulto (ver bibliografía: 11,12,18) y en algunas presentaciones de tabletas con vitaminas y electrolitos que se encuentran en el mercado.

La gran mayoría de productos con vitaminas, electrolitos y de sabor, se encuentran en forma líquida en envases de vidrio o plástico (material sintético) y en ocasiones existen productos que carecen de vitaminas o electrolitos.

Desarrollar un producto que se encuentre formulado con edulcorantes, que proporcionan una cantidad baja de calorías y que no contenga azúcares (sacarosa, fructosa), con vitaminas (A, C y E), electrolitos (sodio y potasio) que contenga un sabor agradable y aceptable; así como una buena apariencia fue uno de los principales objetivos.

Al desarrollar esta tableta efervescente, se pretende utilizar la ventaja de la efervescencia para una rápida desintegración y disolución de su contenido al contacto con el agua.

La efervescencia para una tableta se logra por la reacción ácido base, entre el bicarbonato de sodio y el ácido cítrico para producir el desprendimiento de dióxido de carbono.

Además para el desarrollo de este producto, es de gran importancia controlar la humedad relativa y la temperatura, variables críticas en la fabricación.

Es de gran importancia saber si en el laboratorio de tecnología farmacéutica se puede fabricar este producto por las condiciones del laboratorio y que su estabilidad cumpla con lo que establecen los organismos sanitarios correspondientes.

#### **1.0.4 VENTAJAS QUE PROPORCIONA EL PRODUCTO.**

El producto proporciona bajo contenido en calorías ya que no posee azúcares (sacarosa, fructosa), es un producto formulado con edulcorantes artificiales (aspartame, acesulfame de potasio) los cuales proporcionan bajo contenido en calorías, el acesulfame potásico no es metabolizado por el cuerpo humano y tal cual es excretado.

En comparación a las bebidas comerciales líquidas que contienen azúcares naturales (sacarosa, fructosa) que aportan una gran cantidad de calorías.

Este producto está formulado con vitaminas (A, C y E) las cuales son indispensables en un adulto con características antioxidantes (C y E) y también poseen otras propiedades en la prevención de algunas enfermedades, los electrolitos (sodio y potasio) son importantes como cationes extracelulares e intracelulares, para el buen funcionamiento del cuerpo humano, la ausencia de alguno de ellos causan un desequilibrio hídrico ocasionando un mal funcionamiento. Algunas bebidas que se encuentran en el mercado no contienen vitaminas ni electrolitos.

El poseer un sabor agradable así como la apariencia en solución hace que tenga buena aceptación para el consumidor, en algunas ocasiones existen bebidas insípidas y algunas con un sabor desagradable.

Los excipientes o aditivos y las cantidades utilizadas en esta formulación, no tienen un grado de riesgo tóxico para el organismo, son inocuos (ver capítulo 2 punto 2.0.5), la forma de tableta efervescente acondicionada en dosis únicas, permiten que se transporte fácilmente a diferencia de productos líquidos.

**1.0.5 PUNTOS IMPORTANTES A CONSIDERAR PARA EL DESARROLLO Y LA PRODUCCIÓN DE LAS TABLETAS EFERVESCENTES VITAMÍNICAS Y CON ELECTROLITOS.**

El producto debe desarrollarse y fabricarse en un laboratorio que cumpla con las especificaciones como lo establecen los organismos sanitarios con cuartos con humedad relativa controlada y temperatura.

Las variables más críticas que se tienen que controlar son: la humedad relativa y la temperatura. Siendo estas las más importantes en la fabricación de una tableta efervescente. Algunos excipientes se granulan por vía húmeda, lo que ocasiona un aumento de reactivos y de los procesos de fabricación.

Para el proceso de acondicionado, se debe contar con una tecnología en dónde se acondicione el producto en dosis únicas con el material adecuado para este producto.

La estabilidad de los excipientes y activos utilizados en el desarrollo de la formulación, principalmente la estabilidad de las vitaminas a temperaturas mayores de 30 °C.

Compatibilidad entre los activos y excipientes.

Los excipientes y activos utilizados en la formulación no deben ser de riesgo tóxico.

Estos puntos también deben de considerarse en el desarrollo farmacéutico de las tabletas efervescentes vitamínicas y con electrolitos.

### **1.0.0 QUE ES UN DESARROLLO FARMACÉUTICO**

Conjunto de actividades que se realizan dentro del conocimiento de la ciencia, la tecnología y la ética farmacéutica, destinado a obtener el máximo aprovechamiento de un fármaco como medicamento.

El grupo de investigación y desarrollo pretende efectuar descubrimientos en fármacos y desarrollarlos hasta su comercialización; sin embargo también se puede realizar investigación farmacéutica para el fármaco nuevo descubierto o para fármacos conocidos o existentes.

La innovación puede ser alcanzada mediante la selección, modificación o combinación de lo ya conocido, no necesariamente con el descubrimiento de una nueva molécula con propiedades farmacológicas.

#### **Estrategia de copiar**

La empresa en lo que se refiere a productos y tecnología, intentará crear sus propios equivalentes imitativos de los productos y tecnología innovadores creados por otros. Por lo que a través del conocimiento de las posibles técnicas del medicamento y de la metodología necesaria para su desarrollo permitirá efectuar las adaptaciones necesarias con eficiencia y con calidad adecuada y con la posibilidad de dar un valor agregado al producto con respecto al de la competencia

#### **Estrategia de comprar**

Busca conseguir licencias de productos y/o de su tecnología con los que se obtenga un beneficio competitivo por la exclusividad de comercialización de algo novedoso para el mercado.

#### **Estrategia de crear**

Involucra un equipo de investigación y desarrollo, requiere inversiones monetarias, el riesgo de no tener éxito en el mercado es elevado, competencia cerrada por exclusividad, es necesario complementar con el desarrollo de novedades propias.

Cualquiera de las tres estrategias de COPIAR, COMPRAR O CREAR, existe la necesidad de realizar alguna forma de investigación.

**Actividades del formulador**

El farmacéutico responsable del desarrollo del medicamento puede emplear varios recursos para conseguir el mejor producto tales como:

- La selección de la forma más adecuada del fármaco (hidratos, polimorfos, etc.).
- Modificar sus propiedades fisicoquímicas
- Unirlo a excipientes que mejoren sus propiedades farmacocinéticas.
- Escoger en forma adecuada, entre las presentaciones farmacéuticas tradicionales.
- Finalmente investigar nuevos métodos y sistemas para conseguir los atributos ideales del medicamento.

Dentro de las actividades de un formulador están: el establecimiento de los atributos funcionales del ingrediente activo, de los adyuvantes y de la forma farmacéutica.

El desarrollo de la fórmula para el sistema de liberación y administración más adecuados de los procesos y su transferencia a la escala industrial, la búsqueda de mejoras en la calidad o el costo de los productos existentes en la compañía, la preparación, el empaque, el seguimiento de la evaluación de cada producto, incluyendo su estabilidad y la recomendación de la mejor forma de conservarlo hasta su administración, la investigación de problemas y cualidades que presenta el equipo que se utilizará durante la manufactura, la selección del material de empaque más apropiado para conservar el medicamento.

**1.0.7 ETAPAS DEL DESARROLLO FARMACÉUTICO**

Para poder dar la forma en que el fármaco será presentado al consumidor, se debe considerar factores tales como las características intrínsecas del fármaco, la edad, el nivel intelectual y la condición esperada del paciente.

Partiendo de fármacos conocidos es necesario obtener la mayor cantidad de información posible, a través de buscar en la bibliografía especializada, caracterizar y evaluar, esto es lo que se conoce como *estudios de preformulación*, cuyo informe de resultados permitirá encontrar las técnicas analíticas apropiadas para el control del compuesto como materia prima y del producto, formular con los adyuvantes y los materiales de empaque más apropiados,

seleccionar la tecnología idónea y desarrollar los procesos correspondientes y después fabricar el producto en la escala que se determinó.

Las siguientes etapas del desarrollo farmacéutico son las siguientes:

- **Preformulación**
- **Formulación**
- **Optimización**
- **Estabilidad**
- **Escalación**

El alto grado de uniformidad, de biodisponibilidad fisiológica y de calidad terapéutica es el resultado de la experiencia y el esfuerzo del diseñador farmacéutico.

#### **Estudios de Preformulación**

**Definición:** Proceso ubicado dentro del desarrollo de medicamentos que involucra la aplicación de parámetros fisicoquímicos y biofarmacéuticos de un principio activo, con el objetivo de diseñar el mejor sistema para su aplicación dando como resultado una formulación eficaz, segura y estable.

Al iniciar la fase de preformulación se supone que el fármaco ya ha sido probado en su actividad terapéutica y que no presenta reacciones secundarias severas. Cuando es nuevo debe tener también comprobada compatibilidad fisiológica y de alguna manera ventajas sobre los fármacos del mismo tipo, ya existentes en el mercado. Cuando un fármaco llena estas condiciones, es entonces cuando se inicia el desarrollo de la forma farmacéutica.

#### **Revisión bibliográfica.**

Consiste en la recopilación de datos que son necesarios para el desarrollo de la formulación, es decir todo lo referente al principio activo, al producto y proceso, métodos de evaluación, propiedades farmacológicas y mercado a conseguir. Las fuentes de consulta se pueden clasificar en oficiales (farmacopeas) y fuentes no oficiales como revistas, patentes, información técnica, libros generales de tecnología.

**Estabilidad del principio activo.**

Los estudios de estabilidad son una herramienta indispensable para el formulador, durante la investigación bibliográfica es posible obtener información que oriente hacia la obtención de la formulación adecuada, el tipo de empaque, las condiciones de fabricación y almacenaje del fármaco, para que no se degrade ni cambie su forma cristalina o estado de hidratación y se obtenga un medicamento estable, seguro y biodisponible.

Las pruebas de estabilidad comprenden sobre todo cambios organolépticos, degradación química así como cambios cristalográficos.

**Caracterización del principio activo.**

Es muy importante durante la etapa de preformulación, realizar todas las pruebas necesarias y/o complementarias a la investigación bibliográfica para obtener mayor conocimiento del fármaco y su comportamiento bajo diferentes condiciones.

**Métodos de análisis del principio activo.**

La descripción de un fármaco incluye nombre, fórmula y peso molecular, apariencia, propiedades físicas y químicas. El uso de técnicas analíticas es fundamental para asegurar la identidad, la pureza y la calidad del fármaco que se pretende emplear. Las pruebas más comunes para su identificación son: punto de fusión, solubilidad, espectrofotometría UV e IR, cromatografía (HPLC, CCD, Gases).

**Degradación del principio activo.**

Consiste en realizar pruebas que ayuden a predecir rutas de degradación del fármaco bajo diversas condiciones.

Para demostrar la sensibilidad de un fármaco contra la oxidación u oxígeno del aire, se almacena en un recipiente abierto a temperatura ambiente y otra a temperatura elevada por ejemplo a 60 °C.

El tiempo de almacenamiento bajo estas condiciones será aproximadamente de tres semanas a un mes tiempo en el cual será posible conocer las condiciones que afectan a nuestro principio activo.

**Compatibilidad con excipientes.****Compatibilidad del principio activo:**

Física y química con excipientes tanto sólido como líquido.

Interacción con excipientes junto con material de empaque, sometido a diferentes condiciones de luz, humedad y temperatura. Se considera durante el estudio de ciclo térmico y en el estudio de estabilidad acelerada.

Se expone el principio activo con los posibles excipientes que puedan emplearse en la formulación, sometido a condiciones de temperatura ambiente y 60 °C, durante un tiempo determinado de tres semanas a un mes.

Durante el desarrollo de estas pruebas se analizarán las características organolépticas como color, olor y apariencia, se compara contra un estándar en cromatografía de capa fina.

La experiencia adquirida durante la preformulación nos posibilita con buena probabilidad de éxito y los intentos de formulación a partir de mezclas de excipientes que sean compatibles.

**FORMULACIÓN****Definición:**

Etapa en la cual se realizan las combinaciones necesarias de los excipientes que resultaron ser compatibles con el principio activo de acuerdo a la forma farmacéutica que se vaya a desarrollar. Se comienzan a realizar ensayos con pequeños lotes pilotos para elegir la formulación óptima, dichos ensayos dan la oportunidad de hallar las dificultades inherentes a la preformulación en materia de tiempo de hidratación, velocidad y tiempo de mezclado, tomando en cuenta la capacidad de tecnología de la empresa, la definición terapéutica y mercadotecnia del medicamento.

La preformulación nos indica si es necesario proteger a nuestro fármaco y cuales son los excipientes compatibles, por lo que nuestra selección de excipientes para la formulación está restringida.

A partir de los resultados obtenidos durante el estudio de preformulación se hará una selección de los componentes de la fórmula, se iniciará con una fórmula simple y con la mínima cantidad de componentes, solo los estrictamente necesarios para evitar costos innecesarios o evitar posibles fuentes de error al haber más componentes.

**La formulación consiste en:**

- **Elección de excipientes**
- **Formulación tentativa**
- **Evaluación del control del proceso**
- **Obtención de la fórmula con las características deseadas**
- **Definición de especificaciones**
- **Repetibilidad del proceso**

Se intentarán diversas formulaciones y procesos de fabricación, hasta llegar a la fabricación a nivel piloto.

**Desarrollo del método de fabricación.**

Es el estudio de los métodos de fabricación paso por paso o etapa con la finalidad de valorar su influencia sobre nuestro principio activo en un sistema de de varios componentes complejos (fórmula completa). Este método nos permite un rápido conocimiento de las etapas que sean críticas para nuestro método de fabricación.

Conforme se avanza en la obtención del producto final, es necesario realizar un sin número de pruebas que aseguren que lo que se está desarrollando cumple con los atributos de eficacia, seguridad, aceptación y estabilidad. Por lo que es importante contar con un apoyo analítico, dedicado específicamente al desarrollo y validación de las técnicas analíticas, el diseño y la realización de las pruebas necesarias para evaluar los componentes de la formulación empleados en cada experimento, la evaluación de la estabilidad del fármaco y del producto terminado, el establecimiento de las condiciones de almacenaje y uso, la fecha de caducidad del producto de las leyendas técnicas para los materiales de empaque primarios y secundarios. Resultados de la etapa final de la formulación.

- **Fórmula cuantitativa**
- **Procedimiento de manufactura**
- **Especificaciones preeliminares del producto y terminado a granel.**
- **Controles en proceso y producto terminado. Con soporte del método analítico.**
- **Fórmula con posibilidades de optimización.**

### **Optimización**

**Definición:** Es la etapa en la que se mejoran las propiedades de la forma farmacéutica desarrollada y/o proceso de manufactura.

Como por ejemplo:

- Apariencia de la forma farmacéutica (color, sabor, etc.).
- Perfil de disolución (sólidos).
- Agentes estabilizantes.
- Antioxidantes
- Condiciones de manufactura.
- Modificaciones de equipo.
- Variables de operación.

**Beneficios a final de la optimización.**

1. Tener una fórmula adecuada para estabilidad.
2. Condiciones de manufactura. Equipo. Instalaciones.
3. Especificaciones para materias primas y producto terminado.
4. Documentación para realizar una escalación a un nivel industrial.
5. Especificaciones para producto a granel terminado.

### **Escalamiento y adaptación industrial**

Los procedimientos de fabricación deberán garantizar la integridad tanto física como química del fármaco, siendo al mismo tiempo económicamente realizable y capaz de satisfacer los requerimientos del mercado actual.

El escalamiento puede definirse como el proceso de incrementar el tamaño de lote, es decir, es el desarrollo de una metodología para la producción de un medicamento a escala industrial, basado en la producción realizada a nivel piloto.

Una vez optimizadas las concentraciones de los ingredientes esenciales de la fórmula, se procede a elaborar lotes piloto con el objeto de:

- Comprobar que el método desarrollado en el laboratorio puede reproducirse a una escala de mayor tamaño.
- Descubrir operaciones que por diferentes razones sean aplicados en la planta de fabricación.
- Simular, evidenciar y neutralizar posibles fallas y dificultades del proceso a la fórmula.
- Adaptar la fórmula para su producción futura a gran escala.
- Caracterizar y retar al proceso para determinar los límites de tolerancia, dentro de lo que se conserva la calidad del producto y dentro de los que se optimiza.

La expresión de adaptación *scaling up* engloba todos los problemas que se generan al llevar las pruebas de laboratorio hasta la producción industrial, incluyendo la evaluación tanto de la fórmula, como del equipo, las materias primas, las velocidades de los procesos, la distribución física de los equipos y los requerimientos del personal.

El primer paso de una adaptación industrial será una planeación racional en la fase del laboratorio. Esto es, una minimización de los excipientes de la fórmula y de los pasos a seguir para su fabricación. Por eso ya en la formulación debe considerarse, que la fórmula final deberá ser adaptada a escala industrial. Cuantos más excipientes se usen y cuantos más pasos presente el procedimiento, será más difícil la adaptación industrial. (10)

**2.0.0 ANTECEDENTES DE PREFORMULACIÓN.****DEFINICIONES.**

**Tableta ó comprimido:** Preparado sólido que se obtiene por compresión o moldeado que contiene el o los principios activos y aditivos. Generalmente de forma discoide, plana, ranurado y de tamaño variado y que, cuando sea necesario, puede ser cubierto por una película que no modifica la forma original. Existen variedad de tabletas tales como; efervescentes, sublinguales de acción y liberación prolongada, vaginales multicapa y masticables (5).

Las tabletas se pueden definir como formas farmacéuticas sólidas de dosificación que contienen drogas junto con diluyentes apropiados o sin ellos y que se preparan mediante compresión o moldeado. (6)

**Vitamina:** Cualquiera de las sustancias orgánicas no relacionadas, presentes en pequeñas cantidades en numerosos alimentos, que son indispensables para el funcionamiento metabólico normal. Pueden ser hidrosolubles y liposolubles

**Electrolito:** Sustancia que se disocia en iones cuando está fundida o en solución, siendo así capaz de conducir la electricidad, en química clínica el término se usa para referirse a los principales iones distribuidos en los líquidos corporales.

**Sabor:** Sensación peculiar causada por el contacto de una sustancia soluble con la lengua y sus receptores o papilas gustativas. Existen cuatro básicos dulce, salado, agrio y amargo.

**Color:** Propiedad de un objeto, tonalidad de la luz que transmite o refleja al ser iluminado por la luz blanca, percepción, respuesta del aparato visual humano a la luz de diferente longitud de onda.

**2.0.1 TABLETAS**

Existen distintos tipos de tabletas y abreviaturas para designarlas.

Tabletas comprimidas (TC); se forman por compresión directa y no contienen revestimientos especiales.

Tabletas azucaradas (TA); Tablet as comprimidas que contienen una cubierta de azúcar.

Tabletas revestidas de película (TRP); son tabletas comprimidas cubiertas por una fina capa de película o material hidrosoluble. Se pueden usar diversas sustancias poliméricas que forman películas.

## **CAPITULO 2**

**Tabletas con cubierta entérica (TCE);** Son tabletas cubiertas con sustancias que resisten la disolución en el líquido gástrico pero se desintegran en el intestino.

**Tabletas comprimidas múltiples (TCM);** Estas tabletas comprimidas pasan por más de un ciclo de compresión.

**Tabletas de liberación controlada;** Las tabletas comprimidas se pueden formular para liberar la droga de una manera que provea el medicamento durante un lapso prolongado.

**Tabletas para disolver;** Las tabletas comprimidas que se usan para preparar soluciones deben rotularse para que se sepa que no se deben deglutir.

**Tabletas efervescentes;** Además del activo contienen bicarbonato de sodio y un ácido orgánico como tartárico o cítrico. En presencia de agua, estos aditivos reaccionan y liberan dióxido de carbono el cual actúa como desintegrador y produce efervescencia. Con excepción de la presencia de pequeñas cantidades de lubricantes, las tabletas efervescentes son solubles.

**Tabletas bucales y sublinguales;** Son pequeñas tabletas planas y ovales.

**Tabletas moldeadas o tabletas trituradas (TT);** Suelen hacerse con material húmedo usando un molde que les imparte la forma de la sección de corte de un cilindro, estas tabletas deben disolverse por completo y rápidamente.

**Tabletas para composición;** Proveen gran cantidad de activo potente que se puede incorporar rápidamente en polvos y líquidos, jamás se deben expedir como forma farmacéutica.

**Tabletas hipodérmicas (TH);** Son blandas y fácilmente solubles y antes se usaban para preparar soluciones inyectables. (6)

### **TABLETAS COMPRIMIDAS (TC)**

Existen tres métodos generales para preparar tabletas: 1) Método de granulación húmeda, 2) Método de granulación seca y 3) Método de compresión directa.

**Componentes de las tabletas**

Las tabletas contienen una cantidad de materiales inertes, conocidos como aditivos o excipientes y se les puede clasificar de acuerdo con la función que cumplen en la tableta determinada. El primer grupo contiene los materiales que contribuyen a impartir características de procesamiento y compresión satisfactorias a la formulación. Estos materiales son 1) Diluyentes, 2) Cohesivos, 3) Deslizantes y lubricantes.

El segundo grupo de sustancias añadidas contribuye a impartir características físicas deseables a la tableta terminada y comprende 1) Desintegrantes, 2) Colores y en algunos casos 3) Sabores y 4) Agentes edulcorantes.

#### **DILUYENTES**

Muchas veces la dosis única del constituyente activo es pequeña y se agrega una sustancia inerte para aumentar el bulto a los efectos de que la tableta tenga un tamaño práctico para comprimirla. Los diluyentes que usan para este fin comprenden fosfato dicálcico, sorbitol, lactosa, celulosa, caolín, manitol, cloruro de sodio, almidón seco y azúcar en polvo.

Los diluyentes que se usan como excipientes para fórmulas de compresión directa han sido sometidos a un procesamiento previo para que sean deslizables y compresibles.

#### **COHESIVOS**

Los agentes para impartir cohesión al material en polvo se llaman cohesivos o granuladores. Imparten a la formulación de la tableta una cohesividad que asegura que la tableta se mantenga intacta después de comprimirla y mejora las cualidades de fluidez. Los materiales que se suelen usar como cohesivos son las gomas naturales y sintéticas como acacia, alginato de sodio, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona. Otros agentes que se pueden considerar como cohesivos son polietilenglicoles, etilcelulosa, ceras, agua y etanol.

Si se usa demasiado cohesivo, se produce una tableta dura que no se desintegra con facilidad y desgasta demasiado los punzones y matrices. El etanol y el agua convierten el material pulverizado en gránulos y la humedad residual retenida permite que los materiales se adhieran entre sí al comprimirlas.

La polivinilpirrolidona puede usarse en solución acuosa o alcohólica y esta versatilidad le ha dado mayor popularidad. Las concentraciones van desde 2% y varían considerablemente.

#### **LUBRICANTES**

Los lubricantes cumplen varias funciones en la elaboración de las tabletas. Impiden que el material de las tabletas se adhiera a la superficie de las matrices y punzones, reducen la fricción entre las partículas, facilitan la eyección de las tabletas de la cavidad de la matriz y

## **CAPITULO 2**

pueden mejorar la fluidez de la granulación de las tabletas. El problema primordial en la preparación de una tableta hidrosoluble es la elección de un lubricante satisfactorio. Entre los lubricantes solubles que son eficaces figuran benzoato de sodio y acetato de sodio, cloruro de sodio, leucina y carbowax.

### **DESLIZANTES**

Es toda sustancia que mejora las características de fluidez de una mezcla de polvos. Estos materiales se agregan siempre en estado seco justo antes de la compresión (es decir en el paso de la lubricación). El dióxido de silicio coloidal es el deslizante que más se usa, por lo general en concentraciones del 1% o menos.

### **DESINTEGRANTES**

Es toda sustancia o mezcla de sustancias que se añade a una tableta para facilitar su disgregación o desintegración después de administrarla.

El desprendimiento de dióxido de carbono es una eficaz manera de causar la desintegración de las tabletas comprimidas. Las tabletas que contienen una mezcla de bicarbonato de sodio y un acidulante como ácido cítrico son efervescentes al ponerlas en agua, el inconveniente del desintegrador de tipo efervescente es que tales tabletas deben estar en un ambiente seco en todo momento durante su elaboración, almacenamiento y envasado. Las tabletas efervescentes solubles son una forma popular de expedir edulcorantes no calóricos.

### **AGENTES COLORANTES**

Los colores de las tabletas comprimidas cumplen otras funciones, además de mejorar el aspecto de la forma farmacéutica todos los colores que se usan en productos farmacéuticos deben ser aprobados y certificados por la FDA. El método más común para agregar color a una fórmula es disolver el colorante en la solución cohesiva antes del proceso de granulación.

**AGENTES EDULCORANTES**

Además de la dulzura que puede conferir el diluyente pueden incluirse edulcorantes artificiales, estos tienen la ventaja de reducir el volumen del producto, como existen en pequeñas cantidades, no influyen mayormente sobre las características físicas de la granulación de la tableta.

**CARACTERÍSTICAS DE LAS TABLETAS**

Las tabletas comprimidas pueden caracterizarse o describirse con una cantidad de especificaciones, como diámetro, forma, espesor, peso, dureza, tiempo de desintegración y características de disolución. Por lo general las tabletas son discoides aunque pueden ser ovales, oblongas, redondas, cilíndricas o triangulares. Sus superficies superior e inferior pueden ser planas, redondas, cóncavas o convexas en diversos grados.

**DUREZA**

La resistencia de la tableta a la picadura, abrasión o rotura en condiciones de almacenamiento, transporte y manipulación antes de uso, depende de su dureza. La dureza se mide en probadores de dureza. La fuerza se mide en kilogramos y cuando se usa en producción, se considera que la mínima para una tableta satisfactoria es una dureza de 4 Kg.

El aparato que más se usa para medir la dureza de las tabletas o fuerza de aplastamiento es el Scheuleuniger, también conocido como Hebertein.

Durante el tableteado se hacen determinaciones de la dureza para ajustar la presión en la máquina tableteadora.

**FRIABILIDAD**

Una propiedad relacionada con la dureza es la friabilidad de la tableta, que se mide con un aparato, este instrumento está diseñado para evaluar la capacidad de la tableta para soportar la abrasión durante el envasado, manipulación y transporte. Se pesan varias tabletas y se les coloca en el aparato volteador donde están expuestas a rodadas y choques reiterados por caídas libres dentro del aparato. Luego una cantidad dada de rotaciones se pesan las tabletas y la pérdida de peso indica su capacidad para soportar este tipo de desgastes.

**ESPESOR**

El espesor de la tableta se controla cuidadosamente en cada lote de producción. El espesor puede modificarse sin alteración del peso a causa de una diferencia en la densidad de la granulación y en la presión aplicada sobre las tabletas.

**DESINTEGRACIÓN**

La prueba de desintegración se usa para controlar tabletas que se han de administrar por la boca, salvo cuando se las debe masticar antes de deglutirlas o cuando están destinadas a liberar el activo en un período dado.

**2.0.2 FABRICACION DE TABLETAS****MÉTODOS DE PREPARACIÓN.****MÉTODO DE LA GRANULACIÓN SECA**

Cuando los componentes de las tabletas son sensibles a la humedad o no soportan temperaturas altas durante el secado y cuando los constituyentes de las tabletas poseen suficientes propiedades cohesivas intrínsecas, puede usarse el baleado para formar gránulos. Éste método se conoce como granulación seca, precompresión o doble compresión. Aunque eliminan varios pasos, todavía comprende: 1) pesada, 2) mezclado, 3) baleado, 4) tamizado en seco, 5) lubricación y 6) compresión.

Cuando se hace el baleado las tabletas grandes se forman como balas porque los polvos finos escurren mejor dentro de las cavidades grandes. Además la producción de balas grandes acorta el tiempo de producción; los tamaños más prácticos para las balas son de 2.2 a 2.5 cm. Los punzones deben de ser de faz plana. Las balas comprimidas se conminucionan a través de una malla o bien a mano, para cantidades grandes con un molino de conminución. El lubricante remanente se agrega a la granulación, se mezcla con suavidad y el material se comprime en tabletas.

También se obtienen resultados comparables a los del proceso de baleado mediante molinos compactados. En el método de la compactación el polvo que se ha de densificar pasa entre unos rodillos a gran presión que lo comprimen y eliminan el aire. El material densificado se reduce a un tamaño de gránulos uniformes y se comprime en tabletas tras la adición de un lubricante. A veces las presiones excesivas requeridas para obtener la cohesión de ciertos materiales prolongan el tiempo de disolución.

#### **COMPRESIÓN DIRECTA**

Consiste en comprimir los comprimidos directamente a partir del material en polvo sin modificar la índole física de éste.

Los vehículos para compresión directa tienen que poseer buenas características de escumamiento y compresibilidad. Estas propiedades se les imparten con paso previo como la granulación en seco, baleado, entre otros.

#### **PROCESOS DE GRANULACIONES AFINES**

**Esferonización:** Es una forma de compactación que consiste en la formación de partículas esféricas a partir de las granulaciones húmedas. Primero se pasa una granulación húmeda que contiene el activo, el diluyente y el cohesivo por una máquina extrusora para formar segmentos cilíndricos en bastones que tienen un diámetro de 0.5 a 12 mm. Los segmentos se colocan en un equipo, donde se les convierte en esferas mediante fuerzas centrífugas y de fricción en una placa rotatoria. Después los gránulos se secan con métodos convencionales, se mezclan con lubricantes apropiados y se les comprime en tabletas. Las ventajas del proceso comprenden la producción de gránulos regulares en cuanto a forma, tamaño y características superficiales: baja friabilidad, que produce menos polvillo, y la capacidad para regular el tamaño de las esferas dentro de un estrecho intervalo de distribución de tamaño de partículas.

**Secado al rocío:** Con el proceso de secado al rocío se han preparado diversos aditivos para tabletas que se prestan para compresión directa. El método consiste en unir un líquido muy dispersado con un volumen suficiente de aire caliente para producir la evaporación y secado de las gotitas de líquido. El líquido puede ser una solución, jalea, emulsión, siempre que se pueda bombear y se pueda atomizar.

En el proceso, el líquido se rocía en una corriente de aire caliente filtrado. El aire aporta el calor para la evaporación y lleva el producto seco al colector, para después salir al exterior con la humedad. Las partículas de polvo secado al rocío son homogéneas, más o menos de forma esférica, de tamaño casi uniforme y a menudo huecas. Esta última característica produce una baja densidad global y una disolución rápida. Siendo de tamaño uniforme y esférico. El secado al rocío es más económico que otros procesos porque produce un polvo seco directamente a partir de un líquido y elimina otros.

**Congelamiento al rocío:** También llamado enfriamiento al rocío, el enfriamiento al rocío es una técnica similar al secado al rocío que consiste en fundir sólidos y reducirlos a perlas o polvo rotando la sustancia fundida en una corriente de aire o de otro gas. Aunque se usa el mismo equipo básico que en el secado al rocío, no se requiere fuente de calor porque se usa aire ambiental o refrigerado, según el punto de congelación del producto. (6).

#### PRUEBAS QUE REQUIERE PASAR UNA TABLETA O COMPRIMIDO.

Entre las pruebas de uso general que un comprimido o tableta debe aprobar se encuentran: Identidad del o los ingredientes activos; sustancias relacionadas o de degradación; uniformidad de dosis; humedad o pérdida de secado (cuando se requiera); desintegración y prueba de disolución; valoración de el o los principios activos, asegurarse que los aditivos no afecten la estabilidad, velocidad de disolución, biodisponibilidad, incompatibilidad e interferencia con los análisis. (5).

#### 2.0.3 TABLETAS EFERVESCENTES.

La definición de tableta o comprimido según la FEUM 7ª. Ed. es aplicable a las tabletas efervescentes (5).

A diferencia de las tabletas convencionales, una tableta efervescente difiere en cuanto al contenido de sustancias ácidas (un ácido) y una base (carbonatos o bicarbonatos), que reaccionan en presencia de agua liberando bióxido de carbono. Disueltas previamente en agua antes de la administración. (16)

Preparados efervescentes han surgido desde hace más de doscientos años. (16).

La reacción entre el ácido y la base al contacto con el agua es rápida ocurre en pocos minutos. Se han desarrollado formulaciones de tabletas efervescentes de analgésicos (ácido acetilsalicílico, paracetamol, entre otros), antiácidas, antibióticos, vitaminas, minerales, entre otros. (16).

#### **ÁCIDOS UTILIZADOS EN LA REACCIÓN EFERVESCENTE.**

Por lo general se utilizan los ácidos orgánicos, ácidos anhídridos, y sales de ácidos.

##### **ÁCIDOS ORGÁNICOS:**

###### **ACIDO CITRICO**

El ácido cítrico se utiliza como un monohidrato o anhidro, el ácido cítrico monohidratado funde a 100 °C y es soluble en agua a 75°C, es anhidro a 135°C y funde a 153 °C.(21).

El ácido cítrico anhidro, absorbe cantidades insignificantes de humedad a 25°C a humedad relativa de 25 a 50% y en forma significativa en humedad relativa (HR) de 50 a 75% con formación del monohidrato. El ácido cítrico anhidro es fragmentado durante la compresión y ocurre también la deformación elástica. (16).

###### **ACIDO TARTÁRICO**

Es de comportamiento similar al del ácido cítrico anhidro, es fragmentado durante la compresión y ocurre la deformación elástica. En comparación con el ácido cítrico anhidro y el ácido ascórbico, forma la mayor parte de bióxido de carbono, pero el tiempo de desintegración es más prolongado. (16).

###### **ÁCIDO ASCÓRBICO**

Demuestra fragmentación durante la compresión. La dureza de la tableta es baja. Se utiliza como una alternativa, el ácido ascórbico es menos higroscópico que el ácido cítrico y el ácido tartárico. (16).

###### **ÁCIDO FUMÁRICO.**

No es higroscópico.

###### **ÁCIDO NICOTÍNICO.**

Se utilizó como medicamento (para reducir los niveles de lípidos en el suero, en hipercolesterolemia), el problema fue emplear gran cantidad de ácido nicotínico.

**ÁCIDO ACETILSALICÍLICO:** Se utiliza como analgésico, su principal inconveniente es de ser poco soluble en agua.

**ÁCIDO MÁLICO:** Higroscópico y soluble en agua.

**ÁCIDO ADÍPICO Y SUCCÍNICO:** Poco solubles en agua.

**ÁCIDOS ANHIDRIDOS:**

**ANHIDRIDO GLUTÁRICO:** Soluble en agua, con un sabor característico.

**SALES DE ÁCIDOS:**

**ÁCIDO AMINOHIDROCLORADO:** De liberación inmediata, la desventaja es de ser costoso e higroscópico.

**CITRATO DEHIDROGENADO DE SODIO:** No higroscópico.

**CITRATO HIDROGENADO DISÓDICO:** No higroscópico

**FOSFATO ÁCIDO DE SODIO:** Muy soluble en agua.

**BASES UTILIZADAS EN LA REACCIÓN EFERVESCENTE.**

**BICARBONATO DE SODIO:** a 50 °C se descompone y puede ser convertido a carbonato.

no se comprime fácilmente por lo que se utilizan aditivos como polivinil pirrolidona (PVP) y aceite de silicón para lograr una excelente compresión directa.

**CARBONATO DE SODIO:** Disponible como forma anhidra, como monohidrato o decahidrato soluble en agua, el anhidrato es higroscópico formando monohidrato, un hepta hidrato limita la estabilidad.

**BICARBONATO DE POTASIO:** Muy soluble en agua.

**CARBONATO DE POTASIO:** Altamente delicado con un sabor alcalino es higroscópico en humedad relativa de 2%, obteniendo diferentes hidratos.

**CARBONATO DE CALCIO:** No higroscópico, no muy compresible.

**CARBONATO GLICINA DE SODIO:** Más soluble que bicarbonato de sodio, no higroscópico, resiste el calor, el dióxido de carbono producido es menos (una tercera parte) que el producido por el bicarbonato de sodio. (16).

**2.0.4 FORMULACIÓN DE UNA TABLETA EFERVESCENTE.****LUBRICANTES.**

Un lubricante ideal para un producto efervescente, es el no ser tóxico, ser insípido, y soluble en agua. No se utilizan lubricantes como en tabletas convencionales (estearato de magnesio o calcio) o al menos rara vez utilizados en concentraciones mínimas en una tableta efervescente. La principal causa es su insolubilidad en agua y la apariencia desagradable, además proporcionan una baja disolución. **El estearato de sodio y el oleato de sodio, son solubles en agua en baja concentración pero tienen la característica de un sabor desagradable haciendo limitado su uso. Polietilenglicoles en una concentración de 3% se utilizan como lubricantes y cohesivos.**

Otros métodos de lubricación; es la de aplicar una capa en las caras de los punzones con poliuretano, aunque las capas desaparecen durante el tableado. También se aplican capas a los punzones con un spray que contiene el lubricante antes de la compresión de las tabletas.

**DESLIZANTES.**

Generalmente no se utilizan ya que algunos ingredientes son apropiados para la compresión (o son granulados previamente) directa. El gran diámetro de la tableta hace posible la fluidez del polvo.

**ANTIADHERENTES.**

Se pueden aplicar películas a los punzones con poliuretano en la superficie, permitiendo que no se adhiera el polvo en las caras de los punzones.

**COHESIVOS**

Son disueltos en un solvente apropiado por medio de una granulación vía húmeda. La mayoría son polímeros y aumentan la cohesión de la tableta.

Estos intervienen en la disolución de la tableta, la hacen más lenta por lo que se adicionan en una cantidad limitada. Entre algunos cohesivos se encuentran: polivinil pirrolidona y polietilenglicoles al 3%(para dar cohesión a la tableta y como lubricante).

**DESINTEGRANTES.**

Varían de acuerdo a las tabletas convencionales, ya que en este caso la tableta se disuelve previamente en agua. La propia reacción ácido-base proporciona la desintegración y disolución de la tableta. Otros desintegrantes utilizados son la dextrosa y/o sucrosa.

**DILUYENTES.**

No son necesarios en productos efervescentes, debido a la cantidad de materiales en la elaboración de las tabletas efervescentes (ácido-base), ellos mismos funcionan como diluentes **EDULCORANTES.**

En las tabletas efervescentes se utiliza sucrosa, sorbitol como edulcorantes naturales. Algunos edulcorantes artificiales como sacarina o sales de calcio y sodio, aspartame, acesulfame de potasio. Algunos dulcificantes artificiales se han restringido como el ácido ciclámico y ciclamato de sodio.

**SABORIZANTES.**

En algunas ocasiones un agente dulcificante no puede totalmente enmascarar el sabor de un activo por lo que se utiliza un saborizante como suplemento. Existen varios saborizantes en polvo que se adicionan a las tabletas efervescentes y la mayoría son solubles en agua.

**COLOR.**

Se adicionan para proporcionar una apariencia agradable a la tableta y al disolverse proporcionar un color a la solución. Deben ser solubles en agua.

**SURFACTANTES.**

En ocasiones se utilizan para aumentar la disolución de la tableta, aunque incrementa la formación de espuma.

**AGENTES ANTIESPUMANTES.**

Se utilizan para disminuir la formación de espuma y consecuentemente el adherirse el activo alrededor del vaso del nivel de agua, se utiliza el polimetilsilano. Generalmente no se utilizan en tabletas efervescentes. (16)

### 2.0.5 CARACTERÍSTICAS DE LOS ACTIVOS Y EXCIPIENTES INVOLUCRADOS EN LA FORMULACIÓN.

#### ACESULFAME DE POTASIO.

**Nombre genérico:** BAN: Acesulfame potassium.

INN: Acesulfame potassium.

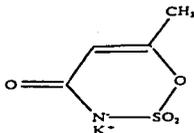
**Sinónimos:** Acesulfame K, E950, Sunnet.

**Nombre químico:** 6-metil-1, 2, 3-oxatiazin-4(3H)-one-2,2-sal de dióxido de potasio.

**Fórmula empírica:**  $C_6H_4KNO_4S$ .

**Peso molecular:** 201.4 g/mol.

**Fórmula estructural:**



**Clase funcional:** Agente edulcorante.

**Aplicaciones en formulaciones farmacéuticas:** Se utiliza como agente edulcorante intenso en cosméticos, alimentos, bebidas. En preparaciones farmacéuticas como; tabletas, mezclas de polvos, vitaminas. También se emplea para enmascarar algunos sabores desagradables y proporcionar sabor. Su poder edulcorante es más que la sucrosa.

**Descripción:** Polvo cristalino incoloro, sin olor, con un intenso sabor dulce.

**Estabilidad:** No presenta una significativa descomposición a temperatura ambiente por muchos años. La estabilidad a elevadas temperaturas es buena, aunque se ha observado mínima descomposición a 40 °C durante varios meses.

**Seguridad:** Estudios farmacocinéticos han reportado que acesulfame de potasio no es metabolizado y rápidamente es excretado sin cambios a través de la orina. Estudios en ratas revelan que no existe evidencia de que sea mutagénico o carcinogénico. (23).

#### ASPARTAME.

**Nombre genérico:** USPNF; Aspartame.

**Sinónimos:** APM, Canderel, NutraSweet, Senecta; Tri-Sweet.

**Nombre químico:** N- $\alpha$ -Aspartil-L-fenilalanina 1- metil-éster.

**Fórmula empírica:** C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

**Peso molecular:** 294.31 g/mol.

**Fórmula estructural.**



**Clase funcional:** Agente edulcorante.

**Aplicaciones en formulaciones farmacéuticas:** Se utiliza como un intenso agente edulcorante en bebidas, productos alimenticios y en preparaciones farmacéuticas como: tabletas, mezclas de polvos y preparados vitamínicos. Aumenta el sabor de los sistemas y también para enmascarar algunos sabores desagradables. Es metabolizado en el cuerpo humano, un gramo como valor nutritivo provee aproximadamente 17Kj (4 Kilo calorías).

La mínima cantidad de aspartame consumida en preparaciones farmacéuticas provee un mínimo efecto nutritivo.

**Descripción:** Polvo blanco cristalino, la mayoría es inodoro y con un intenso sabor dulce, poco soluble en agua.

**Estabilidad:** Es estable en condiciones secas, puede ocurrir la degradación en presencia de humedad, ocurre la hidrólisis produciendo productos de degradación como: L-aspartil-L-fenilalanina y 3-benzil-6-carboximetil-2,5- dicetopiperazina. Un tercer producto de degradación es  $\beta$ -L-aspartil-L-fenilalanina metil éster.

**Incompatibilidad:** Experimentos con algunos excipientes para la compresión directa de tabletas sugieren que el aspartame es incompatible con fosfato dibásico de calcio y además con el lubricante estearato de magnesio.

**Seguridad:** El cuerpo humano al metabolizar aspartame se produce fenilalanina, lo cual es de riesgo para los fenilcetonúricos. (23).

**BICARBONATO DE SODIO.**

**Nombre genérico:** BP: Sodium bicarbonatum.

PhEur: Natrii hidrogenocarbonas.

USP: Sodium bicarbonate.

**Sinónomos:** Baking soda, E500, monosodium carbonate, sodium acid carbonate, sodium hydrogen carbonate.

**Nombre químico:** sal de ácido monosódico carbónico.

**Fórmula empírica:**  $\text{NaHCO}_3$ .

**Peso molecular:** 84.01g/mol.

**Clase funcional:** Agente terapéutico, agente alcalino.

**Aplicaciones en formulaciones farmacéuticas:** Se utiliza en formulaciones farmacéuticas como una fuente de bióxido de carbono en tabletas efervescentes y en gránulos. Cuando las tabletas efervescentes entran en contacto con el agua ocurre la reacción química, se produce bióxido de carbono y el producto se desintegra. También se utiliza como un componente de sales orales para la rehidratación. En una tableta efervescente se utiliza en una concentración de 25-50%.

**Descripción:** Polvo cristalino blanco, sabor alcalino, sin olor.

**Estabilidad:** Cuando se calienta a 50 °C, el bicarbonato comienza a disociarse en bióxido de carbono y agua. En temperaturas ambiente, soluciones acuosas de bicarbonato de sodio se descomponen lentamente con una conversión parcial a carbonato. Es estable en aire seco, en aire húmedo se descompone lentamente.

**Incompatibilidad:** Reacciona con ácidos, muchas sales de ácidos con evolución a bióxido de carbono.

**Seguridad:** Es metabolizado a el catión sodio, el cual es eliminado por el cuerpo vía excreción renal.

La administración excesiva de bicarbonato de sodio puede causar disturbios en el balance de electrolitos. Cuando se utiliza como un excipiente no es irritante y no tóxico. (23).

**BIÓXIDO DE SILICIO (AEROSIL).**

**Nombre genérico:** BP: Colloidal anhydrous silica.

PhEur: Silica colloidalis anhydrica

USPNF: Colloidal silicon dioxide.

**Sinónimos:** Aerosil, Cab-o-sil, coloidal silica, fumed silica, light anhydrous silicic acid, silicic anhydride, silicon dioxide fumed. Wacker HDK.

**Nombre químico:** Silica.

**Fórmula empírica:** SiO<sub>2</sub>.

**Peso molecular:** 60.08 g/mol.

**Clase funcional:** Adsorbente, deslizante, desintegrante de tabletas.

**Aplicaciones en formulaciones farmacéuticas:** El dióxido de silicón coloidal se utiliza en productos farmacéuticos y alimentos. El tamaño pequeño de partícula mejora las propiedades de polvos. Además se utiliza como un desintegrante en tabletas.

**Estabilidad:** Es higroscópico, aumenta la viscosidad de un sistema en soluciones acuosas de pH entre 0-7.5.

**Incompatibilidad:** con preparaciones de dietilstilbestrol.

**Seguridad:** Se utiliza en productos farmacéuticos orales y tópicos. Es un excipiente no irritante y no tóxico. (23).

**CLORURO DE POTASIO.**

**Nombre genérico:** BP: Cloruro de potasio.

PhEur: Kalii chloridum.

USP: Cloruro de potasio.

**Sinónimos:** Cloruro de potasio, E508.

**Nombre químico:** Cloruro de potasio.

**Fórmula empírica:** KCl.

**Peso molecular:** 74.55 g/mol.

**Clase funcional:** Diluyente en cápsulas y en tabletas, agente terapéutico, agente tónico.

**Aplicaciones en formulaciones farmacéuticas:** El cloruro de potasio es ampliamente utilizado en una variedad de parenterales y no parenterales, además como diluyente en cápsulas, tabletas y en tratamientos como hipocalemia.

## CAPITULO 2

Existen muchas formas dosificadas sólidas de cloruro de potasio: tabletas preparadas por compresión directa y granulación; tabletas efervescentes; microcápsulas.

**Descripción:** El cloruro de potasio es inodoro, cristales incoloros o polvo cristalino blanco con un desagradable sabor salino.

**Estabilidad:** Tabletas de cloruro de potasio almacenadas a 76% de humedad relativa incrementan un mínimo la dureza.

**Incompatibilidad:** La presencia de ácido clorhídrico, cloruro de sodio y cloruro de magnesio disminuye la solubilidad de cloruro de potasio en agua.

**Seguridad:** Los iones potasio juegan un papel importante en el metabolismo celular, la deficiencia ocasiona serios efectos clínicos.

En forma oral el cloruro de potasio es absorbido desde el tracto gastrointestinal y excretado por el riñón. Altas concentraciones de cloruro de potasio puede causar irritación gastrointestinal, náusea, vómito, diarrea y ulceración en el tracto gastrointestinal. (23).

### **POLIETILENGLICOL (CARBOWAX 8000).**

**Nombre genérico:** BP; Macrogol(300,400, 1000, 1540, 4000).

PhEur; Macrogolum (300, 400, 1000).

USPNF; polietilenglicol.

**Sinónomos:** Breox PEG, Carbowax, Hodag PEG, Lutrol E, PEG, Polioxi(etileno glicol),Renex.

**Nombre químico:**  $\alpha$ -Hidro- $\omega$ -hidroxipoli (oxy-1,2- etanedil).

**Fórmula empírica:**  $\text{HOCH}_2(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_m\text{CH}_2\text{OH}$ . Donde m representa el número de grupos oxietileno.

**Clase funcional:** Base para ungüentos, plastificante, base para supositorios, lubricante para cápsulas y tabletas.

**Aplicaciones en formulaciones farmacéuticas:** En formas dosificadas sólidas, polietilenglicoles de alto peso molecular mejoran la compresión de tabletas e impartir plasticidad a gránulos, pueden prolongar la desintegración en concentraciones de más de 5% de peso en peso. Polietilenglicoles además se utilizan para mejorar la solubilidad de

## CAPITULO 2

compuestos poco solubles. Los grados de polietilenglicoles con pesos moleculares elevados, se utilizan como lubricantes, particularmente para tabletas solubles. La acción lubricante no es tan buena como la del estearato de magnesio..

**Descripción:** Los polietilenglicoles grado 200-600 son líquidos, grados mayores de 1000 son sólidos a temperatura ambiente (hojuelas cerosas blancas).

**Seguridad:** Se han reportado como materiales no tóxicos y no irritantes, con la mínima toxicidad. Administraciones orales de gran cantidad de polietilenglicoles tienen un efecto laxante.

La absorción de los polietilenglicoles de alto peso molecular en el tracto gastrointestinal es insignificante, se excretan a través de la orina sin cambios, los polietilenglicoles de bajo peso molecular son parcialmente metabolizados.

**Estabilidad:** Son químicamente estables al aire, los pesos moleculares bajos en 2000 son muy higroscópicos. El aire caliente a 150 °C por una hora puede inducir a la oxidación, oscurecimiento y la formación de productos de degradación, también ocurre la oxidación si se somete a largos periodos de temperatura de 50°C.

### **Incompatibilidad.**

Todos los grados pueden presentar alguna actividad oxidativa, también son incompatibles con algunos colores. (23).

## **SORBITOL.**

**Nombre genérico:** BP: Sorbitol.

PhEur: Sorbitolum.

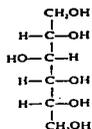
USPNF: Sorbitol.

**Sinónimos:** 1, 2, 3, 4, 5, 6-hexanexenol, E420, Midex, Neosorb, Sorbite, D-sorbitol, Sorbitol instant.

**Nombre químico:** D-Glucitol.

**Fórmula química:** C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub>.

**Peso molecular:** 182.17g/mol.

**Fórmula estructural:**

**Clase funcional:** Humectante, plastificante, agente edulcorante, diluyente en cápsulas y tabletas

**Aplicaciones en formulaciones farmacéuticas:** se utiliza excipiente en formulaciones farmacéuticas, además en cosméticos y productos alimenticios.

Se utiliza como diluyente en la formulación de tabletas fabricadas por granulación vía húmeda o compresión directa. En preparaciones líquidas como un vehículo en formulaciones libres de azúcar y como estabilizador de vitaminas, fármacos y suspensiones antiácidas.

**Descripción:** Sorbitol es D-glucitol, alcohol hexahídrico, isómero con manitol.

Es polvo blanco inodoro, polvo higroscópico cristalino. Se han identificado cuatro polifomas cristalinas y una amorfa, las cuales varían poco en cuanto a sus propiedades físicas.

**Estabilidad:** Químico inerte compatible con la mayoría de los excipientes, es estable al aire en la ausencia de catálisis y en frío, ácidos diluidos, en álcalis, no se descompone en la oscuridad o en temperaturas elevadas, resiste la fermentación.

**Seguridad:** Se absorbe más despacio en el tracto gastrointestinal que la sucrosa y es metabolizado en el hígado a fructosa y glucosa. Es mejor tolerado por diabéticos que la sucrosa y es ampliamente utilizado en muchos vehículos líquidos libres de azúcar, sin embargo no es considerado a ser incondicionalmente seguro para diabéticos.

Estudios reportan hasta la fecha no ser carcinogénico. (23).

**POVIDONE (PVP).**

**Nombre genérico:** BP: Povidone

PhEur: Poyvidonum.

USP: povidone.

**Sinónimos:** E1201, Kollidón, Plasdone, Polividone, polivinilpirrolidona, PVP.

**Nombre químico:** 1-Etenil-2-pirrolidinona homopolimero.

**Fórmula empírica:**  $(C_6H_9NO)_n$ .

La USP XXII, describe **povidona** como un polímero sintético que consiste esencialmente de grupos lineales de 1-vinil-2-pirrolidina.

**Peso molecular:** 2500- 3000000.

**Fórmula estructural:**



**Clase funcional:** Agente compactador de tabletas.

**Aplicaciones en formulaciones farmacéuticas:** La PVP se utiliza en una variedad de formulaciones farmacéuticas, en formas sólidas (como tabletas) soluciones de PVP se utilizan como compactantes en procesos de granulación húmeda. La PVP se adiciona a mezclas de polvos secos y se granula por la adición de agua, alcohol o soluciones hidroalcohólicas.

**Descripción:** Es un polvo fino, de blanco a crema, sin olor e higroscópico.

**Estabilidad:** Es estable a ciclos cortos de exposición de calor (110-130 °C); esterilización por vapor de una solución acuosa no altera sus propiedades. A condiciones normales de almacenaje, la PVP no presenta descomposición.

**Incompatibilidad:** Es compatible en solución con un amplio intervalo de sales inorgánicas, resinas sintéticas, resinas naturales y otros químicos.

**Seguridad:** Se utiliza como excipiente, particularmente en tabletas orales y soluciones. Cuando se consume oralmente no se absorbe del tracto gastrointestinal, no tiene efecto irritante en la piel. (23).

**VITAMINA A PALMITATO** (producto de Basf Health & Nutrition)

**Dry vitamina A- palmitate 250 CWD, BHT estab.**

**Vitamina A palmitato en polvo seco, dispersable en agua fría, estabilizada con BHT.**



**Aplicaciones:** El producto ha sido desarrollado para fortificar productos alimenticios en polvo que se disuelven o dispersan en agua para usarse en varios productos lácteos en polvo

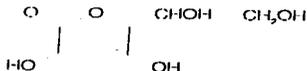
**VITAMINA C, (ACIDO ASCORBICO)** (producto de Basf Health & Nutrition)

Polvo para compresión directa.

**Nombre químico**

L- ácido ascórbico, L - (+)- ácido ascórbico.

**Fórmula estructural**



**Fórmula condensada**

$\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_6$

**Peso molecular**

176.1 g / mol

**Descripción**

Polvo blanco, cristales ligeramente amarillos, el polvo tiene un punto de fusión de 190° C prácticamente inodoro, con un sabor acre.

**Solubilidad**

Muy soluble en agua, en etanol, insoluble en aceites, grasas, éter, éter de petróleo., tolueno y cloroformo.

**ESPECIFICACIONES**

Acido oxálico máximo 0.2%

Rotación específica (10% en agua) + 20.5° a + 21.5°

Valor de PH

2.2-2.5 (5% en agua)

Metales pesados

Máximo 10mg/ kg

**Perdida por secado**

(3h, 105° C)	máximo	0.1%.
Cobre	máximo	5mg/ kg.
Hierro	máximo	2mg/ kg
Arsénico	máximo	3mg/ kg
Plomo	máximo	5mg/ kg
Mercurio	máximo	1mg/ kg

Impurezas volátiles Pasa la prueba USP.

**Densidad**

Aproximada 0.8g/ ml

**Estabilidad**

Los productos son estables en los últimos 18 meses si son almacenados en un contenedor original en un lugar con temperatura (máxima de 25 °C).

**Almacenaje**

Los productos van almacenados y transportados en contadores cerrados, protegidos de la luz y la humedad, en temperaturas por debajo de los 25 °C

El ácido ascórbico es un agente reductor fuerte. Se descompone en la presencia de *agua/ humedad* . El proceso de oxidación es catalizada por la luz y algunos iones metálicos por ejemplo hierro y cobre. Agentes oxidantes y sustancias alcalinas producen la rápida descomposición.

**APLICACIONES****Preparaciones farmacéuticas**

Como vitamina **C**, para la manufactura de formulaciones farmacéuticas (tabletas, cápsulas y granulaciones para beber, jugos etc.) y en formulaciones multivitamínicas y minerales Es muy importante tomar en cuenta en dosificación sólidos en tamaño de distribución de partícula.

**Productos alimenticios**

Como vitamina C, para fortificar una gran cantidad de productos alimenticios tales como bebidas y polvos instantáneos para beber, jugos de frutas, etc. Y en mezcla de vitaminas para la industria alimenticia.

Vitamina C, es adicionada a productos dietéticos alimenticios para la reducción de peso, productos alimenticios para bebés y niños, productos alimenticios para atletas.

Además es usada como un antioxidante para estabilizar jugos, bebidas, jugos vegetales, como estabilizador se adicionan entre 100-500 ppm (partes por millón).

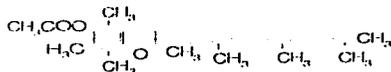
**VITAMINA E (producto de Basf Health & Nutrition)**

**Vitamina E acetato polvo seco 50% dispersable en agua fría**

**Nombre químico**

D-  $\alpha$  tocoferil acetato

D -  $\alpha$  tocoferol acetato

**Formula estructural****Formula condensada**

$\text{C}_{31} \text{H}_{52} \text{O}_2$

**Peso molecular.** 472.8g / mol

**Descripción.**

Fluye libremente, polvo color crema consistente de partículas esféricas, prácticamente inodoras

**Composición**

Las partículas de polvo contienen DL-  $\alpha$  tocoferil acetato en gotas de 1-2  $\mu\text{m}$  dentro de una matriz de gelatina y sucrosa cubierta con almidón. El producto contiene dióxido de silicón (E55i) como un agente anticompactante.

**Solubilidad**

Dispersable en agua fría para formar una emulsión lechosa.

**Especificaciones**

Perdida de secado  $\leq 5\%$  (4 horas a 105 °C)

**Monografía**

El producto cumple con lo actual en U S P, Ph, Eur.

**Densidad**

Aprox. 0,6 g / ml

**Estabilidad.**

El producto es estable en menos de 24 meses cuando es almacenado sin abrir los contenedores originales en un cuarto con temperatura máxima de 25 °C.

**Almacenaje.**

El producto debe de almacenarse en el contenedor original bien cerrado en un lugar fresco y seco (8 – 15 °C)

**Aplicaciones.****Propuestos alimenticios.**

El producto ha sido desarrollado para enriquecimiento de bebidas ligeras y además se puede utilizar en tabletas efervescentes y en productos alimenticios secos como productos dietéticos y leche en polvo. (2).

**2.0.6 VITAMINAS.**

Las vitaminas son compuestos requeridos para el crecimiento normal y el mantenimiento de la vida en los animales, incluido el hombre. Como regla general los animales son incapaces de sintetizar estos compuestos mediante procesos anabólicos independientes del medio. Estos compuestos son efectivos en pequeñas cantidades y no proporcionan energía y no son empleados como unidades en la formación de las estructuras del organismo, pero son esenciales para la transformación de energía y para la regulación del metabolismo de las unidades estructurales. (6).

Las vitaminas son sustancias orgánicas las cuales los seres humanos no pueden sintetizarlas o su velocidad de síntesis es inadecuada para preservar la salud. (7).

El cuerpo humano requiere de las vitaminas para mantener sus funciones vitales como: Desarrollo, reproducción y conversión de energía. (2).

La actividad de la mayoría de vitaminas es catalizar, controlar funciones como coenzimas, sustancias hormonales entre otras. (2).

Es por eso que solo se requieren cantidades pequeñas (miligramos o microgramos) durante el día. (2).

Las vitaminas son compuestos orgánicos de tipo hidrosolubles y liposolubles, las vitaminas hidrosolubles se almacenan en cantidad limitada y se requiere de un consumo frecuente para conservar la saturación de los tejidos, también participan como cofactores para enzimas específicas.

Las vitaminas liposolubles se pueden almacenar en grandes cantidades, algunas se comportan como hormonas. (7).

### **2.0.7 REQUISITOS NUTRICIONALES Y ESTÁNDARES DIETÉTICOS**

Para aplicar en forma práctica los conocimientos sobre los requerimientos de nutrientes, es decir para desarrollar normas dietéticas como metas para la selección de alimentos, es necesario incluir cantidades en exceso con respecto a los valores estimados para los nutrientes, como factores de seguridad para cubrir tanto las variaciones individuales como la falta de precisión a los valores determinados. Los valores resultantes se denominan raciones y los estándares dietéticos empleados en los E.U. Son Recommended Dietary Allowances (RDA) (Raciones dietéticas recomendadas) desarrollados por la Junta de Alimentos y Nutrición de la Academia Nacional de Ciencias-Consejo Nacional de Investigaciones (Food and Nutritional Board of de National Academy of Sciences-National Research Council). (6).

En 1941 se publicaron por primera vez las (RDA, Recommended Dietary Allowances) Raciones Recomendadas en la Dieta, las cuales sirven como un estándar para utilizar los complementos de vitaminas y minerales.

## **CAPITULO 2**

El uso de complementos vitamínicos es recomendable en circunstancias en las cuales es probable que sobrevengan deficiencias vitamínicas, que posteriormente ocasionen algún tipo de padecimiento o para mantenerse en los niveles adecuados de la ingesta diaria.

Las RDA actualmente son revisadas por la Junta de Alimentos y Nutrición de la Academia Nacional de Ciencias-Consejo Nacional de Investigaciones (Food and Nutritional Board of National Academy of Sciences-National Research Council). (Anexo 1). (7).

Otra institución que publica las recomendaciones dietéticas diarias es el Instituto de Nutrición de Centroamérica y Panamá (INCAP), (Anexo 2 tabla de recomendaciones dietéticas diarias de vitaminas y minerales.)

Existe un proyecto de norma oficial de la secretaría de salud NOM-086-SSA1-1994, Bienes y servicios, alimentos y bebidas no alcohólicas con modificaciones en su composición. Especificaciones nutrimentales. En la cual se agrega un apéndice normativo B. De la ingesta diaria recomendada) ( Anexo 3)

En México el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán, elabora las tablas de ingestión diaria recomendada para la población mexicana, conocidas como: Ingestión Diaria Recomendada (IDR) por el INNSZ de energía, proteína, vitaminas y minerales para la población mexicana (Anexo 4 ).

### **2.0.8 IMPORTANCIA DE LAS VITAMINAS A, C Y E**

#### **VITAMINA C (ACIDO ASCORBICO)**

Es una vitamina de tipo hidrosoluble, en el organismo se oxida de forma reversible hacia ácido deshidroascórbico. (7)

#### **CARACTERISTICAS FISIOLÓGICAS**

Funciona como cofactor en diversas reacciones de hidrolización y amidación, al transferir electrones a enzimas que proporcionan equivalentes reductores. (7).

Participa en gran número de procesos óxido- reducción, tales reacciones incluyen la síntesis de colágeno (para piel, tejido conectivo, huesos, cartilago, dientes) y la síntesis de neurotransmisores (serotonina, noradrenalina), hormonas esteroides y carnitina. (2).

Las reacciones de hidroxilación son muy importantes en la desactivación de drogas y toxinas. La vitamina C inhibe la formación de carcinógenos y nitrosaminas hepatotóxicas de nitritos y aminas biogénicas.

Como antioxidante soluble en agua apoya los mecanismos protectores antioxidantes de las células contra reacciones de radicales libres de oxígeno las cuales se asocian con el cáncer, envejecimiento, enfermedades cardiovasculares.

En conjunto con vitamina A, E y betacaroteno (provitamina A), remueven radicales libres desactivando y detoxificando. También junto con la vitamina E actúan como sinergistas, una vez que la vitamina E ha reaccionado con radicales peróxido de lípidos, ésta es regenerada por la vitamina C. (2).

La vitamina C es importante para la síntesis de hemoglobina, favorece la absorción de hierro ( $Fe^{3+}$ ), cuya biodisponibilidad es baja, en el intestino lo reduce a hierro ( $Fe^{2+}$ ) permitiendo ser almacenado. (2). En la forma de ferritina, al reducir el férrico no heme al estado ferroso en el estómago la vitamina C favorece la absorción intestinal del hierro.

#### **ABSORCION, DESTINO, ELIMINACION.**

La vitamina C se absorbe con facilidad desde el intestino por medio de un proceso de pendiente de energía, que es saturable y dependiente de las dosis.

Los seres humanos, coballos, murciélagos y otros primates son los únicos mamíferos que son incapaces de sintetizar vitamina C y requieren de vitamina C en la dieta. (6).

El ascorbato se oxida a bióxido de carbono en ratas y coballos, en seres humanos se detecta menos conversión. En seres humanos el metabolismo de vitamina C comprende la conversión a oxalato y la excreción en orina. (7).

#### **SINTOMAS DE DEFICIENCIA**

La deficiencia de vitamina C genera escorbuto (6), fatiga, sueño, irritabilidad, fragilidad de capilares con hemorragias; en la piel, en músculo, en membranas mucosas, órganos internos, cavidad pleural, miocardio con resultado de la insuficiencia de síntesis de colágeno, aflojamiento y pérdida de dientes, gingivitis, anemia. Estas causas de deficiencia se observan en una inadecuada ingesta de vitamina C, los cuales pueden derivarse por una dieta pobre en vitamina C, malnutrición, malabsorción, desordenes gastrointestinales, edad adulta, infecciones, estrés o en término largo en la administración de un medicamento. (2).

**TOXICIDAD**

Efectos mutagénicos en hombres no se han observado.

Después de la administración de 2 gramos por día no se observan efectos tóxicos.

Dosis de 30 a 40 gramos por día resulta en una diarrea transitoria y depende la disposición la formación de piedras en riñones. (2).

**PREVENCIÓN Y TERAPIA**

Como prevención en la enfermedad de escorbuto (deficiencia de vitamina C) y en las deficiencias antes mencionadas.

Se incrementa: en el embarazo, lactancia, fumadores y alcohólicos. (2).

**VITAMINA A**

Es de tipo liposoluble. Todos los trans- retinol (vitamina A alcohol), y sus ésteres (vitamina A – Acetato, vitamina A – palmitato, vitamina A – propionato). (2).

El término vitamina A se utiliza para denotar compuestos como retinol o sus ésteres, actualmente se utiliza como un nombre descriptivo para compuestos que muestran propiedades biológicas del retinol.

Existen diversos isómeros geométricos del retinol debido a las posibles configuraciones cis-trans alrededor de los dobles enlaces en la cadena lateral. En el organismo ocurre con facilidad la Interconversión. (7).

**CARACTERÍSTICAS FISIOLÓGICAS Y ACCIONES FARMACOLÓGICAS**

La vitamina A mantiene varias funciones importantes en el organismo. Es importante para el desarrollo, mantenimiento y función de la piel y membranas mucosas. Tiene un papel fundamental en la cicatrización de heridas traumáticas de tejidos, en la promoción de la rápida regeneración del epitelio. Es esencial para el desarrollo de huesos, interviene en los procesos de reproducción; en la mujer para el desarrollo de placenta y el feto, en el hombre; la reproducción de testosterona y mantener la producción de espermatozoides en los testículos. (2).

Es esencial en la función de la retina, en la formación de rodopsina la cual es requerida para la visión nocturna. (2).

Protege la cornea, protege el ojo del ataque: bacteriano, parasitario y viral. Además es importante en el sistema inmune formando anticuerpos y aumentando la resistencia a enfermedades.

## CAPITULO 2

La vitamina A se encuentra en organismos animales. En comidas de origen vegetal se encuentra como precursores de vitamina A (carotenoides). En los humanos estas provitaminas son convertidas por oxidación a vitamina A. (2).

### REQUERIMIENTOS

Recomendaciones del Food National Board del National Research Council, se basan en la cantidad necesaria para conservar la adaptación normal a la oscuridad, mas un factor adicional de seguridad adicional. Las raciones diarias recomendadas para varones y mujeres adultas normales son de mil ochocientos equivalentes de retinol (ER) al día, respectivamente (5000 y 4000 U.I.) suponiendo que 50% de vitamina A en la dieta se deriva del retinol y 50% del betacaroteno. (7).

### SINTOMAS DE DEFICIENCIA

Una de las enfermedades más graves de mundo por deficiencia nutricional es la de vitamina A. Los signos y síntomas de deficiencia de vitamina A pasan inadvertidos, la manifestación más notable es la ceguera nocturna. Los tejidos con proliferación rápida son más sensibles a la deficiencia de vitamina A que los tejidos con crecimiento lento. (7).

En ojos: la queratomalacia caracterizada por desecación, ulceración de la cornea y conjuntivas, sobreviene deterioro visual e incluso ceguera. En las vías broncorespiratorias: secreción de moco a queratinización generan incidencia de infecciones respiratorias, decremento de la elasticidad de pulmones y otros tejidos. Piel: hay queratinización y secado de la epidermis. Sistema genitourinario: cálculos urinarios, deterioro de la espermatogénesis, degeneración de los testículos, aborto, reproducción de descendencia con malformaciones. Tubo digestivo: reducción del número de células calcíformes, alteraciones en el epitelio intestinal originan diarrea. Huesos: modelamiento defectuoso del hueso, producción del hueso esponjoso en lugar de un hueso más compacto. Diversos: alteraciones en el olfato, gusto, oído y lesiones de nervios. (7).

Altas dosis de vitamina A pueden ser tóxicas (hipervitaminosis A) viajando a una toxicidad aguda y una toxicidad crónica.

**TOXICIDAD AGUDA**

Los signos y síntomas de intoxicación aguda comprenden: somnolencia, irritabilidad, deseo irresistible de dormir, dolor de cabeza intenso por aumento de la presión intracraneal, carencia de apetito, vómito, pérdida de pelo, mareos y exfoliación generalizada de la piel.

Dosis que pueden llevar a intoxicación aguda:

Niños, mayor a 100000 U.I. (Unidades Internacionales) de vitamina A

Adultos, mayor a 500000 – 1000000 U.I. (Unidades Internacionales) de vitamina A.

**TOXICIDAD CRONICA**

Incluye severos cambios en la piel y membranas mucosas, con enrojecimiento y descamación cutánea, incremento en el tamaño del hígado, dolor de huesos, anorexia, edema, fatiga, irritabilidad, hemorragia, dermatitis eritematosa.

Dosis que lleva a la intoxicación crónica:

Niños 12000 – 60000 U.I (Unidades Internacionales) de vitamina A por día.

Adultos 50000 – 10000 U.I (Unidades Internacionales) de vitamina A por día. (2).

**EFECTOS TERATOGENICOS**

La elevada ingesta de vitamina A durante el embarazo se evidencia con malformaciones del feto, las malformaciones típicas incluyen displasia y aplasias de los oídos, labio leporino, paladarabierto. (2).

**PRODUCTOS ALIMENTICIOS**

Productos alimenticios: para bebés, niños, dietas balanceadas, productos lácteos, productos dietéticos para reducción de peso.

Dosis recomendadas para prevención en forma oral; 1500-10000 U.I. por día.

La vitamina A es sensible al oxígeno y otros agentes oxidantes, particularmente cuando se expone a la luz y al calor al mismo tiempo. Se adicionan antioxidantes para prevenir la oxidación. (2).

**ABSORCION, DESTINO Y ELIMINACION**

Más del 90% del retinol en la dieta se encuentra como esteres (retinil palmitato).

Casi todos se hidrolizan en la luz intestinal mediante enzimas pancreáticas y dentro del borde en cepillo de las células epiteliales del intestino antes de la absorción. La captación del retinol por las células intestinales ocurre por medio de un proceso mediado por acarreador y es

facilitado por una proteína citosólica que se une de manera específica al retinol con alta afinidad.

Casi todo el retinol sufre reesterificación (hacia palmitato) dentro de esas células y se incorpora en quilomicrones.

Cuando se ingiere retinol en cantidades que se aproximan a los requerimientos diarios, la absorción es completa. Cuando se ingieren altas dosis, parte escapa hacia las heces.

La absorción del retinol se reduce en anomalías de la digestión de grasas, en personas con enfermedades pancreáticas o hepáticas.

Los retinil ésteres son captados y almacenados en el hígado por medio de remanentes de quilomicrón, posteriormente pasa a circulación, donde llega a sus órganos blanco. Los cuales metabolizan al retinol en metabolitos que finalmente se excretan en orina.

Preparaciones con retinol: la absorción es mayor para las preparaciones acuosas, intermedia para emulsiones y más baja para soluciones oleosas. Preparaciones liposolubles conducen a un mayor almacenamiento de vitamina A en hígado, preparaciones que pueden mezclarse con agua proporcionan cifras plasmáticas más altas. (7).

#### **VITAMINA E**

Tocoferoles son actividad de vitamina E. Se considera que el alfa tocoferol (5, 7, 8- trimetil tocol) es el de mayor importancia. (7).

#### **CARACTERISTICAS FISIOLÓGICAS**

La función principal de la vitamina E es la de antioxidante en la protección de oxidación de lípidos (por ejemplo en la membrana celular) y en la oxidación de vitamina A ocasionada por agresivos radicales libres de oxígeno. (2).

La vitamina E aumenta la absorción intestinal de la vitamina A y se observa un aumento de las cifras hepáticas y otras concentraciones celulares de la vitamina A. Este efecto se relaciona con la protección de la vitamina A por las propiedades antioxidantes de la vitamina E. También la vitamina E parece proteger contra varios efectos de la hipervitaminosis A. (7).

La vitamina E desactiva radicales formados por reacciones en cadena que dañan las membranas celulares acelerando el proceso de envejecimiento, también pueden dañar el ADN ocasionando cambios mutagénicos y un posible efecto carcinógeno. (2).

Prevee enfermedades trombóticas y reacciones de inflamación. Parece proteger la LDL- colesterol (lipoproteína de baja densidad) de la oxidación, de lo contrario llevaría a cambios ateroscleróticos.

El término de vitamina E abarca un grupo de ocho sustancias que son químicamente relacionadas entre sí (cuatro tocoferoles: alfa, beta, gama y épsilon) y cuatro tocotrianoles, los cuales difieren grandemente en la actividad de la vitamina E.

La vitamina E solo se sintetiza en plantas, particularmente en aceites vegetales. Los tocoferoles sintéticos son una mezcla de cuatro racémicos y son referidos a todos los rac- alfa tocoferol o DL- alfa tocoferol. (2).

#### **SINTOMAS DE DEFICIENCIA**

Sistema nervioso: se relaciona con distrofia axónica, aterosclerosis.

Aterosclerosis: dosis farmacológicas de vitamina E parecen proteger a las LDL de la oxidación.

Cáncer: las dietas que contienen vitaminas antioxidantes A, C y E se han relacionado con un menor riesgo de enfermedades malignas. (7).

Al existir una deficiencia de vitamina E, el número de radicales libres se incrementa y estos oxidan a lípidos llevando a numerosos síntomas de deficiencias en las áreas del metabolismo muscular, función de membrana y sistema nervioso. (2).

#### **TOXICIDAD**

La vitamina E resulta ser de baja toxicidad, casos de hipervitaminosis de vitamina E no han sido conocidos. Una dosis de 200-1000 miligramos por día en varias semanas no fue tóxica en adultos. En casos individuales se observaron síntomas de náusea, vómito, diarrea y dermatitis.

Actualmente no se conocen efectos mutagénicos, teratogénicos o carcinogénicos. (2).

#### **REQUERIMIENTOS EN SERES HUMANOS**

Se ha estimado que una ingestión diaria de 10 a 30 miligramos de vitamina E basta para conservar las concentraciones sanguíneas dentro de límites normales.

La recomendación de la Junta de Alimentos y Nutrición de la Academia Nacional de Ciencias-Consejo Nacional de Investigaciones (Food and Nutritional Board of the National Academy of Sciences-National Research Council), incluye 10 miligramos (D- alfa tocoferol) al día para varones adultos y 8 miligramos por día para mujeres adultas. (7).

**ABSORCIÓN, DESTINO Y ELIMINACIÓN**

La vitamina E se absorbe a partir del tubo digestivo. Cuando se administra como un éster, ocurre la hidrólisis en el intestino, la vitamina E entra en el torrente sanguíneo en quilomicrones. Es captada en remanentes de quilomicrones en el hígado y se secreta en lipoproteínas de muy baja densidad. La vitamina E se encuentra distribuida en todos los tejidos (reservas en hígado y tejido adiposo).

Una vez que ha ejercido su función antioxidante, la vitamina E queda oxidada, a partir de entonces puede regenerarse por medio de otros antioxidantes (vitamina C o glutatión).

La vitamina E se metaboliza y aparece en metabolitos en la orina como glucuronidos de ácido tocoferónico y su gama lactona. (7).

**2.0.9 ELECTROLITOS**

Cerca del 60% del peso del cuerpo de un ser humano se atribuye al agua. El agua se encuentra tanto dentro como fuera de las células y puede ser dividida en dos espacios principales o compartimentos: agua intracelular y agua extracelular.

Un adulto ingiere alrededor de 2,5 litros de agua diario (con alimentos). (8).

Los electrolitos son sustancias cuyas moléculas se disocian en iones cuando se encuentran en solución.

Un ion es un átomo o grupo de átomos con carga eléctrica.

Los electrolitos con carga positiva se denominan cationes; los que tienen carga negativa son aniones. Los principales cationes del cuerpo son sodio ( $\text{Na}^+$ ), potasio ( $\text{K}^+$ ), calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) y magnesio ( $\text{Mg}^{2+}$ ). Los principales aniones son  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{HCO}_3^-$ ,  $\text{HPO}_4^{2-}$ ,  $\text{SO}_4^{2-}$ , ácidos orgánicos y proteínas. La composición electrolítica del agua de los diversos compartimentos del organismo es diferente. Algunos electrolitos son principalmente intracelulares y otros predominantemente extracelulares. En cada compartimento hay un estado de electroneutralidad, el número total de cationes está equilibrado con un número igual de aniones. (15).

La concentración de electrolitos en agua intracelular y extracelular es notoriamente diferente.

## CAPITULO 2

El ion sodio ( $\text{Na}^+$ ) es el principal catión del fluido extracelular y comprende mas del 90% del total de cationes. El catión sodio tiene una baja concentración en el agua intracelular y solo constituye el 8% del total de los cationes intracelulares. El catión potasio ( $\text{K}^+$ ) por el contrario es el principal catión intracelular y tiene una baja concentración en el fluido extracelular, diferencias similares existen con los aniones  $\text{Cl}^-$  y  $\text{HCO}_3^-$ .

Estas diferencias en la concentración iónica se mantienen dentro de las células por el gasto de energía en la forma de mecanismos de transporte activo. (7).

### SODIO

El sodio es un catión que predomina en el líquido extracelular. Su principal función es preservar la distribución normal de agua y la presión osmótica en el plasma. (15).

El organismo de un adulto normal contiene 80g de sodio, 35g de los cuales están presentes en el fluido extracelular. (8).

Entre otras funciones del sodio se encuentra su participación para preservar el equilibrio ácido básico, la excitación de nervios y la excitación de músculos.

El consumo de sodio en la dieta es alrededor de 100 a 200 mmol/día. El sodio se absorbe en el intestino delgado, aunque en último término los riñones son los que regulan el contenido de sodio. El sodio se filtra en los glomérulos y la mayor parte de la resorción del sodio filtrado ocurre en el túbulo contorneado proximal mediante el proceso de transporte activo. La orina que se excreta está prácticamente libre de sodio. (15).

### HIPONATREMIA

Significa contenido plasmático anormalmente bajo de sodio. La hiponatremia se presenta cuando hay niveles bajos y cuando el volumen de líquido extracelular disminuye. Existen diversas clasificaciones de la hiponatremia. (15).

### HIPERNATREMIA

Ocurre cuando la concentración de sodio ( $\text{Na}^+$ ) plasmático es superior a 145 mmol / L. La hipernatremia puede deberse a pérdida de agua o aumento de sodio. Generalmente la hipernatremia se debe a que se pierde más agua que sodio. Las pérdidas frecuentes de agua suelen ocurrir en el aparato digestivo a consecuencia de vómito o diarrea y por sudoración excesiva, como en el caso de fiebre o ejercicio. (15).

## POTASIO

El potasio es el principal catión intracelular del organismo. La bomba activa de Na - K - ATP, que se localiza en la membrana celular, bombea sodio ( $\text{Na}^+$ ) hacia el exterior de la célula y potasio ( $\text{K}^+$ ) hacia el interior para preservar una concentración extracelular alta de sodio ( $\text{Na}^+$ ) y una concentración intracelular alta de potasio ( $\text{K}^+$ ).

El potasio tiene dos funciones fisiológicas principales. Desempeña un papel importante en el metabolismo celular porque participa en la regulación de muchos procesos celulares. Cuando se produce desequilibrio de potasio ( $\text{K}^+$ ), se afectan diversas funciones celulares. El potasio también es importante para la excitación muscular. (15).

Aproximadamente dos a tres gramos de potasio ( $\text{K}^+$ ) son ingeridos y excretados diariamente en la forma de sales. Las sales de potasio en la dieta son absorbidas rápidamente del lumen intestinal, el remanente es excretado por el riñón. (8).

La excreción de potasio en orina depende en parte de la cantidad de sodio disponible para resorción. El riñón es menos eficaz para conservar potasio que sodio. Aún en estados de deficiencia de potasio el riñón continúa excretando una pequeña cantidad del mismo. (15).

## HIPOKALEMIA

Ocurre como un resultado en la disminución de la concentración de potasio en suero, como un resultado de baja ingesta de potasio sobre un periodo de tiempo, por los niveles de potasio a través del vómito, diarrea o en prolongadas terapias con diuréticos. Algunos diuréticos promueven la excreción de potasio. (8).

## HIPERKALEMIA

Se produce cuando la concentración plasmática de potasio es mayor a 5.0 mmol/L. El consumo mayor de potasio en la dieta es una causa poco frecuente y la enfermedad no ocurre a menos que exista alguna otra afección simultánea, como colapso renal. El incremento de la descomposición de tejidos con liberación de potasio intracelular también provoca hiperkalemia. También hay fugas de potasio en tejidos dañados durante procedimientos quirúrgicos.

Los síntomas de hiperkalemia se asocian con debilidad muscular y conducción cardíaca anormal. La hiperkalemia reduce el potencial de membrana en reposo de las células, lo que da lugar a debilidad muscular o parálisis. Los efectos cardíacos de la hiperkalemia son graves y pueden producir paro cardíaco. (15).

**3.0.0 INVESTIGACION DE MERCADO****PERFIL DEL CONSUMIDOR.**

**EDAD:** 16 a 27 años.

**SEXO:** masculino y femenino.

**OCUPACION:** estudiantes y trabajadores.

**HABITOS DE CONSUMO:** tiendas y supermercados.

**NIVEL SOCIOECONOMICO:** medio superior en adelante.

**INGRESOS:** 3 salarios mínimos.

**SEGMENTACION DE MERCADO.**

Escogimos como zona geográfica la delegación Coyoacan, porque es la que reúne las características deseadas del perfil del consumidor. Esta delegación cuenta con 653 489 habitantes.

De todas las colonias que la conforman tomamos en consideración las siguientes:

- ↳ Romero de Terreros.
- ↳ El Carmen Coyoacan.
- ↳ Villa Coyoacan.
- ↳ Pedregal de Santo Domingo.
- ↳ Campestre Churubusco.
- ↳ Prados de Coyoacan.
- ↳ El Reloj.
- ↳ Pedregal de San Francisco.

**VIAS DE COMUNICACION.**

Las ocho avenidas que están ubicadas en el sentido norte-sur formando una trama con las siete vías que corren de oriente-poniente. Además existen vías con corto alcance y que sirven de conexión con algunas de las principales:

CALZADA DE TLALPAN	AV. RIO CHURUBUSCO
Insurgentes sur	Anillo Periférico Sur
Av., Universidad	Av. Miguel Ángel de Quevedo
Av. División del Norte	Av. Tasqueña
Canal de Miramontes	Av. Del Imán
Av. Cafetales	Av. de las torres
Esc. Naval militar	Av. Aztecas
Av. México	Av. Santa Ana
Av. Pacífico	Calzada de la Virgen
Av. Centenario	Calzada de las bombas
Boulevard Cataratas	Av. Dallas

## PRESUPUESTO DE VENTAS

Población Total = 653 489 habitantes.

Mercado Meta = 17.14 % (112 008 cumplen las características del perfil del consumidor).

Mercado Potencial = 80% (89 606.41 son los que comprarían el producto).

Competencia Directa = 100% (No hay un producto en el mercado igual al desarrollado).

## COMPETENCIA INDIRECTA



02 04 03 01 0 Producto desarrollado

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### CAPITULO 3

Competencia Indirecta =

Precio = \$ 5.00

#### OPERACIONES:

$$PT = 653\,489 \times .1714 = 112\,008.01$$

$$MM = 112\,008.01 \times .80 = 89\,606.408$$

$$MP = 89\,606.40 \times 1.00 = 89\,606.408$$

$$CD = 89\,606.408 \times .10 = 8\,960.6408$$

$$CI = 8960.64 \times \$ 5.00 = 44803.204$$

$$P = 44803.204 - 4.2 = 320\,022.88 \text{ Producción por unidad.}$$

$$X - 30$$

$$\text{Ganancia} = 320\,022.88 \times \$ 5.00 = \$ 1\,600\,114.4 \text{ mensual.}$$

$$1600114.4 \times 12 = \$ 19\,201\,372.8 \text{ anual.}$$

## 3.0.1 ENCUESTA

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
 FACULTAD DE CONTADURÍA Y ADMINISTRACIÓN

EDAD:	SEXO:	OCCUPACIÓN:
-------	-------	-------------

- ¿Le gusta el agua con sabor?  
 A) Si                      B) No
- ¿Consumes agua embotellada fuera de casa?  
 A) Si                      B) No
- ¿Consumes saborizantes artificiales?  
 A) Si                      B) No
- ¿En qué presentación consumes el agua embotellada?  
 A) 1/2 litro              B) 1 litro              C) 1 1/2 litro
- ¿Con qué frecuencia la consumes?  
 A) diario              B) 1 vez por semana              C) 3 veces por semana              D) 1 vez al mes
- Al preparar agua embotellada, ¿qué es lo que más le molesta?  
 A) Capacidad de saborizar              B) Disolución (grumos)              C) Que no caiga en la boquilla
- ¿Le agradaría un nuevo saborizante que fuese más práctico y fácil de llevar?  
 A) SI                      B) NO
- ¿Qué sabores le gustan?  
 naranja      mango      jamaica      horchata      manzana  
 mandarina      toronja      uva      tamarindo      limón      otros
- De los saborizantes ya existentes, ¿qué es lo que no le gusta?  
 A) Presentación      B) Tamaño      C) Capacidad

### CAPITULO 3

10. ¿En qué lugares te gustaría encontrar el nuevo producto?

- A) Supermercados      B) tienditas de la esquina      C) Puestos de periódicos      D) Otros

11. ¿Cuánto pagaría por él?

- A) \$3.00 - \$4.00      B) \$5.00 - \$6.00      C) \$7.00 - \$8.00

12. ¿Por qué medio informativo ve u oye más publicidad?

- A) Televisión      B) Radio      C) Periódico  
D) Revistas      E) Espectaculares

13. ¿Cuál es el medio donde escucha o ve anuncios de saborizantes?

#### 3.0.2 RESPUESTAS A LAS PREGUNTAS DE LA ENCUESTA

1. ¿LE GUSTA EL AGUA CON SABOR?.

B) No	A) Si
0 %	100 %

1.1 Con este resultado, se puede sostener que la gente prefiere el agua con sabor (ya sea artificial o de frutas naturales), que beber agua natural.

2. ¿CONSUME AGUA EMBOTELLADA FUERA DE CASA?

A) Si	B) No
97.0 %	3.0 %

2. Los resultados arrojados por esta pregunta nos dan la pauta para afirmar que nuestro producto podrá llegar a tener gran utilidad.

## 3. ¿CONSUME SABORIZANTES ARTIFICIALES?

A) Si	B) No
98.0 %	2.0 %

3.1 Esta respuesta al igual que la anterior nos ayuda a afirmar que la utilidad de nuestro producto, ya que como se puede observar la gente encuestada no tiene el tiempo necesario para preparar agua de frutas naturales prefiriendo los saborizantes artificiales.

## 4. ¿EN QUÉ PRESENTACIÓN CONSUME EL AGUA EMBOTELLADA?

A) 1/2 litro	B) 1 litro	C) 1 1/2 litro
37.0 %	18.0 %	45.0 %

4.1 Con estos resultados se podrá determinar la capacidad para saborizar que deberá tener nuestro producto.

## 5. ¿CON QUÉ FRECUENCIA LA CONSUME?

A) diario	B) 1 vez por semana	C) 3 veces por semana	D) 1 vez al mes
28.0 %	26.0 %	40.0 %	8.0 %

5.1 Con los datos anteriores se pretende conocer la frecuencia de consumo que llegará a tener nuestro producto, al ser relacionado con la del agua embotellada.

## 6. AL PREPARAR AGUA EMBOTELLADA, ¿QUÉ ES LO QUE MÁS LE MOLESTA?

A) Capacidad de saborizar	B) Disolución (grumos)	C) Que no caiga en la boquilla
18	55	27

6.1 Con la información recabada se llegó a saber cuales son las características que la gente buscaría en nuestro producto.

## 7. ¿LE AGRADARÍA UN NUEVO SABORIZANTE QUE FUESE MÁS PRÁCTICO Y FÁCIL DE LLEVAR?

A) SI	B) NO
100	0

7.1 Con base en la gráfica anterior se llegó a la conclusión de que las personas encuestadas prefieren los productos (saborizantes) prácticos e innovadores, por lo que se determina que nuestro producto será del agrado del público consumidor.

## 8. ¿QUÉ SABORES LE GUSTAN?

mango	jamaica	horchata	manzana	mandarina	toronja	uva
14.0 %	16.0 %	10.0 %	14.0 %	6.0 %	9.0 %	6.0 %
limón	tamarindo	otros				
12.0 %	10.0 %	3.0 %				

8.1 Los datos obtenidos, nos servirán para determinar él o los sabores que se podrán utilizar para el lanzamiento del producto.

### CAPÍTULO 3

#### 9. DE LOS SABORIZANTES YA EXISTENTES, ¿QUÉ ES LO QUE NO LE GUSTA?

A) Presentación	B) Tamaño	C) Capacidad
31.0 %	23.0 %	46.0 %

9.1 Nuestro público consumidor, con base en lo anterior, busca que un solo producto (saborizante) pueda tener una presentación, tamaño y capacidad que sean adecuados a sus necesidades.

#### 10. ¿EN QUÉ LUGARES LE GUSTARÍA ENCONTRAR EL NUEVO PRODUCTO?

A) Supermercados	B) tienditas de la esquina	C) Puestos de periódicos	D) Otros
37.0 %	52.0 %	8.0 %	3.0 %

10.1 Estos datos nos ayudarán a determinar en que lugares de consumo se distribuirá nuestro producto con mayor movilidad, siendo estos las tiendas pequeñas y los supermercados respectivamente.

#### 11. ¿CUÁNTO PAGARÍA POR ÉL?

A) \$3.00-\$4.00	B) \$5.00-\$6.00	C) \$7.00-\$8.00
66.0 %	22.0 %	12.0 %

11.1 Tomando en cuenta los resultados obtenidos, se puede observar que la gran mayoría de los encuestados sólo destinaría entre \$3.00 y \$4.00 para la adquisición de un saborizante artificial.

#### 12. ¿POR QUÉ MEDIO INFORMATIVO VE U OYE MÁS PUBLICIDAD?

A) Televisión	B) Radio	C) Periódico	D) Revistas	E) Espectaculares
73.0 %	22.0 %	2.0 %	3.0 %	0.0 %

**CAPITULO 3**

12. 1 Los resultados recopilados, nos permiten conocer en que medio informativo tendría más éxito.

13. ¿CUÁL ES EL MEDIO DONDE ESCUCHA O VE ANUNCIOS DE SABORIZANTES?

A) Televisión	C) Periódico	B) Radio	D) Revistas	E) Espectaculares
56.0 %	0.0 %	40.0 %	2.0 %	2.0 %

**3.0.3 TOMA DE DECISIONES.**

Con los resultados obtenidos podemos tomar las siguientes decisiones:

En la pregunta de que si les gusta el agua con sabor, que consumen agua embotellada y que si les gustaría un nuevo producto con nuevas características podemos decidir que el producto tendría buena aceptación y por lo tanto podemos empezar la elaboración del producto.

En los resultados de los sabores, hubo una gran variedad de respuestas, pero los sabores que gustan más a los consumidores son los que tomaremos en cuenta, por eso decidimos que sólo seis sabores sacaremos al mercado como inicio de ventas, los que son: jamaica, naranja, tamarindo, manzana, limón y mandarina.

En el presente trabajo contamos con la donación del sabor cereza y con el se realizó el desarrollo de la formulación.

Decidimos que el empaque debe de ser más práctico y transportable para los consumidores y no debemos caer en lo tradicional, como lo son los sobrecitos.

Otra importante decisión es en donde lo vamos a distribuir y decidimos que será en:

- ↳ súper mercados
- ↳ tienditas de la esquina
- ↳ puestos de periódicos
- ↳ autoservicios.

(Ver bibliografía17)

**4.0.0 FORMULACIÓN****4.0.1 ELECCIÓN DE EXCIPIENTES Y ACTIVOS****ELECCION DEL ACIDO**

El ácido cítrico anhidro, es un ácido orgánico el cual es muy soluble en agua y no posee efectos farmacológicos en el organismo humano.

Los ácidos mencionados (2.0.3 Tabletas efervescentes) tienen algunas desventajas por ejemplo, en la elaboración de tabletas aumentan el tiempo de desintegración, algunos poseen efectos farmacológicos o sus costos económicos son elevados.

**ELECCION DE LA BASE**

El bicarbonato de sodio presenta problemas de compresión, estos pueden evitarse el granularse con una solución etanol-polivinilpirrolidona mejorando notablemente la compresibilidad en tabletas efervescentes. El bicarbonato de sodio es muy soluble en agua, mejora la efervescencia y promueve la desintegración.

**LUBRICANTES**

Para poder llevar acabo la buena compresión de las tabletas es necesario adicionar un lubricante entre los lubricantes que son solubles en agua se encuentran los polietilenglicoles de alto peso molecular.

**DESLIZANTES**

Elegir un deslizante que sea soluble en agua.

**COMPACTADOR**

Los polietilenglicoles y la granulación con polivinilpirrolidona, funcionan como compactadores de la tableta.

**DESINTEGRANTES**

La reacción que produce la efervescencia (ácido-base) actúa como desintegrante y desintegración de la tableta.

**DILUENTE**

La cantidad de ácido y base, actúan como diluentes.

**DULCIFICANTES**

Edulcorantes artificiales como aspartame y acesulfame de potasio producen un efecto sinergista. El sorbitol también aumenta el poder dulcificante.

**SABORIZANTES**

Entre varios sabores de diferentes marcas comerciales elegir el que proporcione las características de un sabor aceptable.

**COLOR**

La elección de un color que sea certificado para medicamentos y alimentos, que sea soluble en agua y que el polvo sólido pueda comprimirse.

**ACTIVOS**

Vitaminas: A, C, y E. Electroitos sodio y potasio.

**4.0.2 SOLUBILIDAD EN AGUA DE LOS EXCIPIENTES Y ACTIVOS**

EXCIPIENTE	SOLUBLE	LIGERAMENTE SOLUBLE	INSOLUBLE
Acesulfame de potasio	✓		
Acido cítrico	✓		
Aerosil (dióxido de silicio)		✓	
Avicel			✓
Aspartame	✓		
Bicarbonato de sodio	✓		
Cloruro de potasio	✓		
Color rojo	✓		
Estearato de magnesio			✓
Lactosa	✓		
Polietilenglicol 8000	✓		
Polietilenglicol 6000		✓	
Polietilenglicol 4000		✓	
Sabor cereza	✓		
Sorbitol	✓		
Vitamina A		✓	
Vitamina C	✓		
Vitamina E		✓	

#### 4.0.3 ELECCION DE LA TONALIDAD DEL COLOR EN 500 m L DE AGUA (CON EXCIPIENTES)

La especificación en concentración que se recomienda para una formulación según el fabricante es de 1%. (Color rojo cereza).

Si la tableta contiene 1.2 gramos, se agregará 12 miligramos de color por tableta es decir.

$$1\% \left( \frac{1200\text{mg}}{100\%} \right) = 12\text{mg} / \text{tabletas}$$

INCREMENTO POR ENSAYO Y ERROR EN FORMULACIONES HASTA OBTENER UN COLOR ROJO CEREZA

PREFORMULACION	CANTIDAD POR TABLETA	VOLUMEN DE AGUA	OBSERVACIONES
1	12 mg	500 ml	Rosa pálido
1	20 mg	500 ml	Rosa poco fuerte
2	40 mg	500 ml	Rojo pálido
3, 4, 5, 6	60 mg	500 ml	Rojo fuerte
7	80 mg	500 ml	Rojo intenso aceptable visualmente (color cereza).

#### 4.0.4 ELECCION DEL SABOR

Se evaluaron varias marcas comerciales y se utilizó la que proporcionó un mejor resultado en cuanto al sabor de cereza.

La concentración recomendada según el fabricante para una formulación de tabletas es de 0.1%. Partiendo de esa concentración se realizaron pruebas de ensayo y error hasta obtener el sabor deseado.

$$0.1\% \left( \frac{1200\text{mg}}{100\%} \right) = 1.2\text{mg}/\text{tabletas}$$

PREFORMULACION	% DE SABOR	CANTIDAD EN 500ml DE AGUA CON EXCIPIENTES	OBSERVACIONES
1	0.1	1.2 mg	Insípido e inodoro
1	1.0	12 mg	Insípido e inodoro
1	2.0	24 mg	Insípido e inodoro
1	4.0	48 mg	Insípido e inodoro
1	6.0	72 mg	Insípido e inodoro
1	8.0	96 mg	Insípido e inodoro
2	10.0	120 mg	Sabor tenue ligero a cereza
3	12.0	144 mg	Incrementó el sabor, no agradable
3	14.0	168 mg	Incrementó el sabor, no agradable
4, 5, 6	16.0	192 mg	Sabor agradable a cereza (sabor tenue en la No. 6)
7	16.7	200 mg	Sabor y olor agradable a cereza

#### 4.0.5 CANTIDAD DE EDULCORANTES

El aspartame y acesulfame de potasio, edulcorantes artificiales, ambos en combinación aumentan el poder dulcificante.

La información de ambos en un producto comercial líder en el mercado es por cada 200 mL con 2.2 g contiene 0.051 g de aspartame y 0.02 g de acesulfame de potasio.

Los porcentajes en 2.2 g respectivamente en ese producto son:

$$0.051\text{g\_de\_aspartame} \left( \frac{100\%}{2.2\text{g\_de\_producto}} \right) = 2.32\% \text{de\_aspartame}$$

0.02 g de acesulfame de potasio

$$\left( \frac{100\%}{2.2g\_de\_producto} \right) = 0.91\%\_de\_acesulfame\_de\_potasio$$

Para 500 mL

$$500\text{ mL de agua} \left( \frac{2.2g\_de\_producto}{200\_mL\_de\_agua} \right) = 5.5\text{ g de producto}$$

Cálculos de aspartame y acesulfame de potasio en 500 mL de agua.

$$2.32\% \text{ de aspartame} \left( \frac{5.5g\_de\_producto}{100\%} \right) = 0.13g\_de\_aspartame$$

0.91% de acesulfame de potasio

$$\left( \frac{5.5g\_de\_producto}{100\%} \right) = 0.05g\_de\_acesulfame\_de\_potasio$$

CALCULOS PARA UNA TABLETA DE 1.2 g.

$$2.32\%\_de\_aspartame \left( \frac{1.2g}{100\%} \right) = 0.03g\_de\_aspartame$$

$$0.91\%de\_acesulfame\_de\_potasio \left( \frac{1.2g}{100\%} \right) = 0.011g\_de\_acesulfame\_de\_potasio$$

RESULTADOS EN LA EVALUACION DEL PODER EDULCORANTE

PREFORMULACION	CANTIDAD DE ASPARTAME	CANTIDAD DE ACESULFAME DE POTASIO	OBSERVACIONES
1	0.03 g	0.011 g	Amargo
2	0.06 g	0.022 g	Ligeramente dulce
3	0.08 g	0.03 g	Ligero, no agradable
4	0.13 g	0.05 g	Intenso (se adhiere a punzones)
5	0.08 g	0.06 g	Agradable
6	0.08 g	0.06 g	Agradable
7	0.08 g	0.06 g	Agradable

#### 4.0.6 CALCULOS PARA LA CANTIDAD DE POTASIO (K')

Valores recomendados en la ingesta diaria varían según las actividades que se realizan, por lo que no existe un valor indicado. En algunos complementos vitamínicos comerciales para un adulto, la ingesta que se recomienda es de 8 mg al día como potasio (K')

Peso molecular del cloruro de potasio: 74.6 g / mol.

K = 39.1 g / mol

Cl = 35.5 g / mol

8 mg K' = 0.008 g K'

$$0.008g\_K' \left( \frac{1mol\_KCl}{39.1g\_K'} \right) \left( \frac{74.6g\_KCl}{1mol\_KCl} \right) = 0.015g\_KCl$$

#### 4.0.7 CALCULOS PARA LA CANTIDAD DE ACIDO Y BASE.

##### CALCULO EN CUANTO A PESOS MOLECULARES

Reacción química.

Bicarbonato de sodio + Ácido cítrico anhidro  $\rightleftharpoons$  Citrato de sodio + Agua + bióxido de carbono



**Peso molecular**

84.0 g/mol

192.12 g/mol

= 0.003322 moles

0.001103 moles

de NaHCO<sub>3</sub>

de ácido cítrico

= 0.279 g NaHCO<sub>3</sub>

= 0.212 g de ácido cítrico

**CALCULO EXPERIMENTAL EN CUANTO A INFORMACION DE UN PRODUCTO COMERCIAL EFERVESCENTE**

Bicarbonato de Sodio	Acido cítrico	Sin excipiente	Con excipiente	% Fórmula
2.485 g	1.85 g	4.335 g	5.0 g	86.7
0.5964 g	0.444 g	1.0404 g	1.2 g	86.7
0.379 g	0.282 g	0.661 g	1.2 g	55.1
0.279 g	0.212 g	0.491 g	1.2 g	41.0

NOTA: Elección sobre la reacción química balanceada con 0.279 g de bicarbonato de sodio y 0.212 g de ácido cítrico a 41% sobre fórmula.

#### 4.0.8 CALCULOS PARA CANTIDAD DE VITAMINAS

De acuerdo a la información de las tablas de ingesta diaria (1000 equivalentes de retinol) 5000 U.I. de vitamina A.

**Vitamina A:**

$$(5000 \text{ U.I. vitamina A}) \left( \frac{0.55 \text{ mcg de vitamina A - palmitato}}{1 \text{ U.I. vitamina A}} \right) = 2750 \text{ mcg vitamina A palmitato}$$

= 2.75 mg vitamina A – palmitato (5).

**Vitamina E (acetato de alfa tocoferol):**

1 mg de acetato de alfa tocoferol = 1 U.I. de vitamina E

De acuerdo a la información (tablas de ingesta diaria). 10 mg de alfa tocoferol (vitamina E).

**Vitamina C**

En las tablas de ingesta diaria se recomiendan 60.0 mg de ácido ascórbico para un adulto.

**4.0.8 FORMULACIONES****FORMULACION No. 1 (polvo sin comprimir)**

EXCIPIENTE	CANTIDAD (gramos)	PORCENTAJE (%)
Acesulfame de potasio	0.011	0.9
Acido cítrico	0.289	24.1
Aspartame	0.03	2.5
Avicel	0.125	10.4
Bicarbonato de sodio	0.379	31.6
Color	0.012	1.0
Estearato de magnesio	0.014	1.2
Lactosa	0.3368	28.2
Sabor	0.0012	0.1
Total	1.2	100

**RESULTADOS**

Se pesó 1.2 g de polvo y se adicionaron a 500 mL de agua y se obtuvo:

Color: Rosa muy tenue y pálido

Dulce: No dulce y poco amargo

Efervescencia: Se llevó a cabo la efervescencia en la superficie

Sabor: Insípido e inodoro

Residuos: Capas en la superficie y en el fondo no disueltos

**FORMULACION No. 2 (polvo sin comprimir)****AJUSTES DE LA FORMULA.**

- Color incrementar a 3.3 %
- Edulcorantes incrementar aspartame a 5% y acesulfame de potasio a 1.8%
- Sabor incrementar al 10%
- Disminuir la concentración de estearato de magnesio 0.8% (a menores concentraciones es soluble).

EXCIPIENTE	CANTIDAD (gramos)	PORCÉNTAJE (%)
Acesulfame de potasio	0.022	1.8
Ácido cítrico	0.289	24.1
Aspartame	0.06	5.0
Avicel	0.125	10.4
Bicarbonato de sodio	0.379	31.6
Color	0.04	3.3
Estearato de magnesio	0.01	0.8
Lactosa	0.155	13
Sabor	0.12	10
Total	1.2	100

**RESULTADOS**

Se pesó 1.2 g de polvo y se adicionaron a 500 mL de agua y se obtuvo:

Color: Rojo pálido

Dulce: Ligeramente dulce

Efervescencia: Buena efervescencia en la superficie

Sabor: Ligeramente dulce

Residuos: Capas en la superficie del vaso mínima en comparación de la formulación anterior y restos insolubles en el fondo del vaso.

FORMULACION No. 3 (polvo sin comprimir)

**AJUSTES DE LA FORMULA.**

- Se decidió eliminar el avicel y se sustituye por aerosil
- Incrementar el color a un 5%
- Incrementar el sabor a un 12%
- Incrementar edulcorantes: Aspartame 6.7% y acesulfame de potasio a 2.5%
- Eliminar el estearato de magnesio.

EXCIPIENTE	CANTIDAD (gramos)	PORCENTAJE (%)
Acesulfame de potasio	0.03	2.5
Ácido cítrico	0.289	24.1
Aerosil	0.008	0.6
Aspartame	0.08	6.7
Bicarbonato de sodio	0.379	31.6
Color	0.06	5
Lactosa	0.21	17.5
Sabor	0.144	12
Total	1.2	100

**RESULTADOS**

Se pesó 1.2 g de polvo y se adicionaron a 500 mL de agua y se obtuvo:

Color: La tonalidad aumentó, ligeramente pálido

Dulce: Se incrementó el dulce, pero es ligero y no agradable

Efervescencia: Presentó buena efervescencia

Sabor: Aumentó el sabor pero aún no es agradable, ligeramente amargo

Residuos: Se eliminaron los residuos en la superficie y en el fondo del vaso, aunque la solución permanece un poco turbia en cuanto a la anterior

**4.1.0 FORMULACIONES DE LA 4 A LA 7 CON COMPRESIÓN DE TABLETAS****FORMULACION No. 4****AJUSTES DE LA FORMULA.**

- Para eliminar ese ligero sabor amargo: Disminuir la cantidad de ácido y base (bicarbonato de sodio y ácido cítrico), ambos mantenían un porcentaje de 55.7%, por lo que se disminuye a un 41%, obteniendo 0.279 g de bicarbonato de sodio y 0.212 g de ácido cítrico.
- Aumentar el sabor ligeramente a 16%
- Aumentar los edulcorantes ligeramente (establecidos para 500 mL de agua de una fórmula comercial), aspartame 10.8% y acesulfame de potasio 4.2%
- Incrementar el aerosil a 1.5%

- Mantener la cantidad de color

EXCIPIENTE	CANTIDAD (gramos)	PORCENTAJE (%)
Acesulfame de potasio	0.05	4.2
Acido cítrico	0.212	17.7
Aerosil	0.018	1.5
Aspartame	0.13	10.8
Bicarbonato de sodio	0.279	23.3
Color	0.06	5
Lactosa	0.259	21.5
Sabor	0.192	16
Total	1.2	100

#### RESULTADOS

Se pesó 1.2 g de polvo y se adicionaron a 500 mL de agua y se obtuvo:

Color: Rojo ligeramente pálido

Dulce: Excesivamente dulce

Efervescencia: Buena efervescencia

Sabor: No se percibe por lo dulce, se elimino lo amargo

Residuos: Solución poco turbia sin residuos en la superficie ni en el fondo del vaso

De acuerdo con la formula anterior se calculó una cantidad de mezcla para 50 tabletas.

#### DIMENSIONES DE LA TABLETA

- La tableta debe ser de un diámetro de 18 mm y de un peso de 1.2 g por tableta.

- Cantidad de polvo para 50 tabletas (60g) y posteriormente comprimir.

#### RESULTADOS (tabletas comprimidas)

- No fluye el polvo en la tolva de la tableteadora.

- El polvo se pega a los punzones (se observa que el aspartame se adhiere).

- La compresión no es buena, se obtiene una dureza entre 3 – 4 Kp (Kilopascal) y las tabletas se desintegran al manipularse.

- No se mantiene el peso.

## FORMULACION No. 5

## AJUSTES DE LA FORMULA.

- Disminuir la cantidad de edulcorantes por exceso de dulce y además se observa que el aspartame se adhiere a punzones. Se disminuye la concentración en un 6.6% de aspartame y 5% de acesulfame de potasio.
- Mantener el porcentaje del sabor, al disminuir los edulcorantes el sabor aumentará.
- Mantener el porcentaje del color.
- Adicionar un lubricante y deslizante que tenga las características de ser soluble en agua. El polietilenglicol 8000, es un lubricante y deslizante y además soluble en agua.
- Granular el bicarbonato de sodio con una solución de polivinilpirrolidona – etanol al 5%, para mejorar la fluidez del polvo en la tolva y proporcionar características de compactamiento a la tableta.
- Cambiar la lactosa por sorbitol que es más soluble en agua y tiene poder dulcificante, granularlo previamente con una solución polivinilpirrolidona – etanol al 5% para ayudar a fluir el polvo en la tolva.

EXCIPIENTE	CANTIDAD (gramos)	PORCENTAJE (%)
Acesulfame de potasio	0.06	5.0
Acido cítrico	0.212	17.7
Aerosil	0.018	1.5
Aspartame	0.08	6.6
Bicarbonato de sodio	0.279	23.3
Color	0.06	5.0
Polietilenglicol 8000 (carbomax)	0.03	2.5
Sabor	0.192	16.0
Sorbitol	0.269	22.4
Total	1.2	100

**RESULTADOS**

Se pesó 1.2 g de polvo y se adicionaron a 500 mL de agua y se obtuvo:

Color: Rojo fuerte

Dulce: Agradable y no intenso

Efervescencia: Buena efervescencia

Sabor: Cereza agradable y olor agradable

Residuos: Sin residuos en la superficie ni en el fondo del vaso, no hay turbidez en la solución

De acuerdo con la fórmula anterior se calculó una cantidad de mezcla para 50 tabletas.

**RESULTADOS (tabletas comprimidas)**

- El polvo se desliza y fluye en la tolva.
- El polvo no se adhiere a los punzones.
- Aumentó notablemente la dureza, se encuentra entre 4.7 – 5.2 Kp (Kilopascal)
- Peso promedio = 1.2302 g.
- El tiempo de desintegración de una tableta en 500 mL de agua, fue de 3 minutos.

**FORMULACION No. 6**

En esta formulación ya se incorporaron las vitaminas (A, C y E) en la mínima dosis adecuada, además se adicionó en electrolito potasio ( $K^+$ ), no se incluyó el electrolito de sodio porque se encuentra implícito en el bicarbonato de sodio.

**AJUSTES DE LA FORMULA.**

- Incorporación de vitaminas A, C y E.
- En la incorporación de vitaminas y del electrolito potasio se disminuyó en forma proporcional el contenido de sorbitol.

EXCIPIENTE	CANTIDAD (gramos)	PORCENTAJE (%)
Acesulfame de potasio	0.06	5.0
Acido cítrico	0.212	17.7
Aerosil	0.018	1.5
Aspartame	0.08	6.6
Bicarbonato de sodio	0.279	23.3
Cloruro de potasio	0.015	1.3
Color	0.08	5.0
Poliálcool 8000 (carbowax)	0.03	2.5
Sabor	0.192	16.0
Sorbitol	0.1813	15.1
Vitamina A	0.0027	0.2
Vitamina C	0.08	5.0
Vitamina E	0.01	0.8
Total	1.2	100

#### RESULTADOS

Se pesó 1.2g de polvo y se adicionaron a 500 mL de agua y se obtuvo:

Color: Rojo pálido

Dulce: Agradable

Efervescencia: Buena efervescencia

Sabor y olor a cereza agradable

Residuos: Ninguno, la solución presenta poca turbidez debido a las vitaminas adicionadas.

De acuerdo con la fórmula anterior se calculó una cantidad de mezcla para 50 tabletas.

#### RESULTADOS

- Buena compresión.
- El polvo se desliza y fluye en la tolva.
- El polvo no se adhiere a los punzones.

**CAPITULO 4**

- La dureza se encuentra entre 4.5 – 7.8 Kp (Kilopascal).
- Peso promedio = 1.228 g.
- El tiempo de desintegración de una tableta en 500 mL de agua, fue de 3 minutos con 9 segundos.
- De acuerdo a la formulación anterior el sabor cereza disminuyó.
- El color fue rojo pálido.
- No se detectaron residuos en la superficie ni en el fondo del vaso.

**FORMULACION No. 7****AJUSTES DE LA FORMULA.**

- Aumentar ligeramente el sabor (200 mg/tableta)
- Aumentar ligeramente el color (0.08 g/tableta)
- Disminuir proporcionalmente el sorbitol

EXCIPIENTE	CANTIDAD (gramos)	PORCENTAJE (%)
Acesulfame de potasio	0.06	5.0
Acido cítrico	0.212	17.7
Aerosil	0.018	1.5
Aspartame	0.08	6.6
Bicarbonato de sodio	0.279	23.3
Cloruro de potasio	0.015	1.3
Color	0.08	6.6
Poliethylenglicol 8000 (carbobox)	0.03	2.5
Sabor	0.2	16.7
Sorbitol	0.1533	12.8
Vitamina A	0.0027	0.2
Vitamina C	0.06	5.0
Vitamina E	0.01	0.8
Total	1.2	100

**RESULTADOS**

Se pesó 1.2 g de polvo y se adicionaron a 500 mL de agua y se obtuvo:

Color: Cereza con un rojo intenso

Dulce: Aceptable y agradable

Efervescencia: Buena efervescencia

Sabor: Mejoró notablemente a la formulación anterior, sabor y olor aceptable

Residuos: No hay residuos en la superficie ni en el fondo del vaso, la solución presenta una ligera turbidez (debido a vitaminas)

De acuerdo con la fórmula anterior se calculó una cantidad de mezcla para 50 tabletas.

**RESULTADOS**

- Buena compresión.
- El polvo se desliza y fluye en la tolva.
- El polvo no se adhiere a los punzones.
- La dureza se encuentra entre 5.0 – 8.0 Kp (Kilopascal).
- Peso promedio = 1.2213 g.
- El tiempo de desintegración de una tableta en 500 mL de agua, fue de 3 minutos con 20 segundos.
- El pH de la solución final se encuentra entre 6 – 7.
- La solución presenta una buena aceptación visual y un sabor agradable.

De esta formulación se partió para fabricar los siguientes lotes piloto.

**4.2.0 ELABORACIÓN DE LOS PROCEDIMIENTOS DE FABRICACIÓN DE GRANULADOS DE SORBITOL, BICARBONATO DE SODIO Y FABRICACIÓN DE TABLETAS VITAMÍNICAS EFERVESCENTES CON ELECTROLITOS.**



Facultad de Química, UNAM

CAPÍTULO 4



## Tecnología Farmacéutica

GRANULADO DE SORBITOL CON SOLUCIÓN POLIVINILPIRROLIDONA/ETANOL.			PEO. DE MANUFACTURA	
			Paq:	Pág: 1 de 4
Escrita por: OLIVER ABAD CHOREÑO TAPIA	Revisada por: C.F.B. LILIANA AGUILAR CONTRERAS	Aprobada por: ING. JOAQUIN PEREZ RIVERAS	En vigor: JULIO 2001	
			Substituto a:	Nuevo
<b>1.- TAMAÑO ESTÁNDAR DE LOTE: 100 g.</b>				
<b>2.- DESCRIPCIÓN: Granulado de color blanco.</b> Tamaño de partícula malla No. 20.				
<b>3.- FORMULACIÓN:</b>				
<b>COMPONENTE</b>		<b>Para 100 gramos.</b>		
Etanol		100 mL.		
Polivinilpirrolidona (PVP)		5.0 g.		
Sorbitol		100 g.		
<b>4.- MATERIAL Y EQUIPO</b>				
- Agitador magnético con magneto.				
- Balanza analítica Sartorius.				
- Balanza granataria.				
- Charola de plástico de 26 x 40 x 9 cm.				
- Charola para horno de secado J. M. Ortiz.				
- Gucharón chico de plástico.				
- Espátula de acero inoxidable.				
- Horno para secado J.M. Ortiz.				



Facultad de Química, UNAM

CAPÍTULO 4



## Tecnología Farmacéutica

GRANULADO DE SORBITOL CON SOLUCION POLIVINILPIRROLIDONA/ETANOL.			PRO DE MANUFACTURA	
			Pen	Página 2 de 4
Escrita por: OLIVER ABAD CHOREÑO TAPIA	Revisada por: Q.F.B. LILIANA AGUILAR CONTRERAS	Aprobada por: ING. JOAQUIN PEREZ RUIFAS	En vigor: 11/10/2001	
			Substitutivo a:	Nuevo

- Papel manila.

- Probeta de vidrio graduada de 100 mL.

- Tamiz de acero inoxidable No. 20.

- Termobalanza.

- Vaso de precipitados de 250 mL.

**5.- SEGURIDAD:**

El personal involucrado en la manufactura y control de granulado, de sorbitol con solución polivinilpirrolidona/etanol, deberá portar bata blanca, limpia en buen estado, cerrada (abotonada); cofia, cubre bocas y guantes de cirujano en buen estado. No debe portar ningún tipo de joyería o maquillaje (esto incluye barniz para uñas).

El personal que opere los equipos requeridos en este proceso, deberá observar cuidadosamente las instrucciones de seguridad del equipo y las señaladas por el profesor responsable de supervisar la operación.



Facultad de Química, UNAM



**Tecnología Farmacéutica**

<b>GRANULADO DE SORBITOL CON SOLUCION POLIVINILPIRROLIDONA/ETANOL.</b>			<b>PEO. DE MANUFACTURA</b>	
			Pág:	Pág: 3 de 4
Escrita por: OLIVER ABAD CHOREÑO TAPIA	Revisada por: Q.F.B. LILIANA AGUILAR CONTRERAS	Aprobada por: ING. JOAQUIN PEREZ RIFIAS	En vigor: JULIO 2001	
			Sustituye a:	Nuevo
<p><b>6.- PROCEDIMIENTO:</b></p> <p><b>6.1</b> Verificar el orden y la limpieza de la central de pesadas asignadas.</p> <p><b>6.2</b> Verificar la identidad de cada uno de los contenedores de las materias requeridas.</p> <p><b>6.3</b> Verificar que las materias primas que va a emplear estén aprobadas.</p> <p><b>6.4</b> Verificar la pesada de las materias primas.</p> <p><b>6.5</b> Identificar cada una de las materias primas pesadas.</p> <p><b>6.6</b> En una probeta de 100 mL . llevar al aforo con etanol.</p> <p><b>6.7</b> Adicionar 50 mL . de etanol en un vaso de precipitados de 250 mL .</p> <p><b>6.8</b> Agregar la mitad de PVP el vaso y poner a agitar en el agitador magnético hasta la disolución.</p> <p><b>6.9</b> Adicionar el etanol restante a la solución PVP/ etanol en agitación.</p> <p><b>6.10</b> Adicionar la P V P restante al vaso en agitación hasta la disolución total.</p> <p><b>6.11</b> Colocar los 100 gramos de sorbitol en una charola de plástico de 25 x 40 x 9 cm.</p> <p><b>6.12</b> Adicionar 20 mL . de solución PVP/etanol al sorbitol.</p>				



Facultad de Ciencias, UNAM



## Tecnología Farmacéutica

<b>GRANULADO DE SORBITOL CON SOLUCION POLIVINILPIRROLIDONA/ETANOL.</b>			<b>PRO. DE MANUFACTURA</b>	
			Pan:	Pág. 4 de 4
Escrita por: OLIVER ABAD CHOREÑO TAPIA	Revisada por: Q.F.B. LILIANA AGUILAR CONTRERAS	Aprobada por:  ING. JOAQUIN PEREZ RIEFAS	Fecha: 11/10/2001	
			Substitutivo a:	Nuevo
<p><b>6.13 Amasar el sorbitol con la solución P V P/etanol, adicionando cada vez que se requiera mezclar con solución PVP/etanol hasta obtener el granulado deseado (98 mL. de solución PVP/etanol).</b></p> <p><b>6.14 Tamizar el granulado húmedo obtenido por malla 20.</b></p> <p><b>6.15 Colocar el granulado en una charola del horno de secado distribuido uniformemente sobre el papel.</b></p> <p><b>6.16 Secar el granulado en el horno de charoles, durante 2.5 horas; a una temperatura de 37°C.</b></p> <p><b>6.17 Transcurrido el periodo de secado determinar el contenido de humedad del granulado (condiciones de operación de la termobalanza: 60 °C, 15 minutos). El granulado debe tener una humedad de 1.0 a 1.3%.</b></p> <p><b>6.18 Tamizar el granulado seco por malla 20.</b></p> <p><b>6.19 Pesar la cantidad final de granulado obtenido.</b></p>				



Facultad de Química, UNAM

**CAPÍTULO 4**



## Tecnología Farmacéutica

GRANULADO DE BICARBONATO DE SODIO CON SOLUCIÓN POLIVINILPIRROLIDONA/ETANOL.			PEO. DE MANUFACTURA	
			Peo:	Páa.: 1 de 4
Escrita por: OLIVER ABAD CHOREÑO TAPIA	Revisada por: Q.F.B. LILIANA AGUILAR CONTRERAS	Aprobada por: ING. JOAQUIN PEREZ RUELAS	En vigor: JULIO 2001	
			Substituye a:	Nuevo
<b>1.- TAMAÑO ESTÁNDAR DE LOTE: 100 g.</b>				
<b>2.- DESCRIPCIÓN: Granulado de color blanco.</b>				
Tamaño de partícula malla No. 20.				
<b>3.- FORMULACIÓN:</b>				
<b>COMPONENTE</b> <span style="float: right;"><b>Para 100 gramos.</b></span>				
Etanol <span style="float: right;">100 mL .</span>				
Polivinilpirrolidona (PVP) <span style="float: right;">5.0 g.</span>				
Bicarbonato de sodio <span style="float: right;">100 g.</span>				
<b>4.- MATERIAL Y EQUIPO</b>				
- Agitador magnético con magneto.				
- Balanza analítica Sartorius.				
- Balanza granataria.				
- Charola de plástico de 26 x 40 x 9 cm.				
- Charola para horno de secado J. M. Ortíz.				
- Cucharón chico de plástico.				
- Espátula de acero inoxidable.				
- Horno para secado J.M. Ortíz.				



Facultad de Química, UNAM

**PARCIAL**



### Tecnología Farmacéutica

GRANULADO DE BICARBONATO DE SODIO CON SOLUCIÓN POLIVINILPIRROLIDONA/ETANOL.			PEO. DE MANUFACTURA	
			Pco:	Pág.: 2 de 4
Escrita por: OLIVER ABAD CHOREÑO TAPIA	Revisada por: Q.F.B. LILIANA AGUILAR CONTRERAS	Aprobada por: ING. JOAQUIN PÉREZ RUELAS	En vigor: JULIO 2001	
			Substitute a:	Nuevo
<ul style="list-style-type: none"><li>- Papel manila.</li><li>- Probeta de vidrio graduada de 100 mL.</li><li>- Tamiz de acero inoxidable No. 20.</li><li>- Termobalanza.</li><li>- Vaso de precipitados de 250 mL.</li><li>-</li><li>- <b>5.- SEGURIDAD:</b></li></ul> <p>El personal involucrado en la manufactura y control de granulado de Bicarbonato de sodio con solución polivinilpirrolidona/etanol, deberá portar bata blanca, limpia, en buen estado, cerrada (abotonada); cofia, cubre bocas y guantes de cirujano en buen estado. No debe portar ningún tipo de joyería o maquillaje (esto incluye barniz para uñas).</p> <p>El personal que opere los equipos requeridos en este proceso, deberá observar cuidadosamente las instrucciones de seguridad del equipo y las señaladas por el profesor responsable de supervisar la operación.</p>				



Facultad de Química, UNAM

CAPÍTULO 4



## Tecnología Farmacéutica

<b>GRANULADO DE BICARBONATO DE SODIO CON SOLUCIÓN POLIVINILPIRROLIDONA/ETANOL.</b>			<b>PEO. DE MANUFACTURA</b>	
			Peo:	Pág.: 3 de 4
Escrita por: OLIVER ABAD CHOREÑO TAPIA	Revisada por: G.F.B. LILIANA AGUILAR CONTRERAS	Aprobada por: ING. JOAQUIN PEREZ RUELAS	En vigor: JULIO 2001	
			Substitute e :	Nuevo
<b>6.- PROCEDIMIENTO:</b>				
6.1 Verificar el orden y la limpieza de la central de pesadas asignadas.				
6.2 Verificar la identidad de cada uno de los contenedores de las materias requeridas.				
6.3 Verificar que las materias primas que va a emplear estén aprobadas.				
6.4 Verificar la pesada de las materias primas.				
6.5 Identificar cada una de las materias primas pesadas.				
6.6 En una probeta de 100 mL . Nevar al aforo con etanol.				
6.7 Adicionar 50 mL . de etanol en un vaso de precipitados de 250 mL .				
6.8 Agregar la mitad de PVP al vaso y poner en agitación con el agitador magnético hasta la disolución.				
6.9 Adicionar el etanol restante a la solución PVP/ etanol en agitación.				
6.10 Adicionar la PVP restante al vaso en agitación hasta la disolución total.				
6.11 Colocar los 100 gramos de Bicarbonato de sodio en una charola de plástico de 26 x 40 x 9 cm.				
6.12 Adicionar 20 mL . de solución PVP/etanol al Bicarbonato de sodio.				



Facultad de Química, UNAM

CAPÍTULO 1



## Tecnología Farmacéutica

<b>GRANULADO DE BICARBONATO DE SODIO CON SOLUCIÓN POLIVINILPIRROLIDONA/ETANOL.</b>			<b>PEO. DE MANUFACTURA</b>	
			Peo:	Páa.: 4 de 4
Escrita por: OLIVER ABAD CHOREÑO TAPIA	Revisada por: Q.F.B. LILIANA AGUILAR CONTRERAS	Aprobada por: ING. JOAQUIN PÉREZ RUELAS	En vigor: JULIO 2001	
			Substituto a: Nuevo	
<p><b>6.13 Amasar el Bicarbonato de sodio con la solución PVP/etanol, adicionando cada vez que se requiera mezclar con solución PVP/etanol hasta obtener el granulado deseado (98 mL. de solución PVP/etanol).</b></p> <p><b>6.14 Tamizar el granulado húmedo obtenido por malla 20.</b></p> <p><b>6.15 Colocar el granulado en una charola del horno de secado distribuido uniformemente sobre el papel.</b></p> <p><b>6.16 Secar el granulado en el horno de charolas, durante 2.5 horas; a una temperatura de 37°C.</b></p> <p><b>6.17 Transcurrido el periodo de secado determinar el contenido de humedad del granulado (condiciones de operación de la termobalanza: 60°C, 15 minutos). El granulado debe tener una humedad de 1.0 a 1.3%.</b></p> <p><b>6.18 Tamizar el granulado seco por malla 20.</b></p> <p><b>6.19 Pesar la cantidad final de granulado obtenido.</b></p>				



Facultad de Química, UNAM

CAPÍTULO 4



## Tecnología Farmacéutica

TABLETAS EFERVESCENTES VITAMINICAS Y CON ELECTROLITOS (1.2 g) COMPRESION DIRECTA			PEO. DE MANUFACTURA																																					
			Peo:	Pág.: 1 de 8																																				
Escrita por: OLIVER ABAD CHOREÑO TAPIA	Revisada por: Q.F.B. LILIANA AGUILAR CONTRERAS	Aprobada por: ING. JOAQUIN PEREZ RUELAS	En vigor: JULIO 2001																																					
			Substituye a:	Nuevo																																				
<p>1.- Tamaño estándar de lote: <b>112 tabletas.</b></p> <p>2.- Tableta redonda, plana, cóncava, lisa, de color rojo intenso.</p> <p>3.- FORMULACIÓN:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>COMPONENTE:</th> <th>p/a una tableta (g)</th> <th>p/a 112 tabletas (g)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Acido cítrico</td> <td>0.212</td> <td>23.74</td> </tr> <tr> <td>Acesulfame de Potasio</td> <td>0.06</td> <td>6.72</td> </tr> <tr> <td>Aerosil</td> <td>0.018</td> <td>2.02</td> </tr> <tr> <td>Aspartame</td> <td>0.08</td> <td>8.96</td> </tr> <tr> <td>Bicarbonato de sodio (previamente granulado con solución al 5% PVP en etanol)</td> <td>0.278</td> <td>31.25</td> </tr> <tr> <td>Color rojo cereza</td> <td>0.08</td> <td>8.96</td> </tr> <tr> <td>Cloruro de potasio</td> <td>0.015</td> <td>1.68</td> </tr> <tr> <td>Sabor cereza (Firmenich)</td> <td>0.20</td> <td>22.4</td> </tr> <tr> <td>Sorbitol (previamente granulado con solución al 5% PVP en etanol)</td> <td>0.1533</td> <td>17.17</td> </tr> <tr> <td>Polietilenglicol(Carbowax 8000)</td> <td>0.03</td> <td>3.36</td> </tr> <tr> <td>Vitamina A</td> <td>0.0027</td> <td>0.3</td> </tr> </tbody> </table>					COMPONENTE:	p/a una tableta (g)	p/a 112 tabletas (g)	Acido cítrico	0.212	23.74	Acesulfame de Potasio	0.06	6.72	Aerosil	0.018	2.02	Aspartame	0.08	8.96	Bicarbonato de sodio (previamente granulado con solución al 5% PVP en etanol)	0.278	31.25	Color rojo cereza	0.08	8.96	Cloruro de potasio	0.015	1.68	Sabor cereza (Firmenich)	0.20	22.4	Sorbitol (previamente granulado con solución al 5% PVP en etanol)	0.1533	17.17	Polietilenglicol(Carbowax 8000)	0.03	3.36	Vitamina A	0.0027	0.3
COMPONENTE:	p/a una tableta (g)	p/a 112 tabletas (g)																																						
Acido cítrico	0.212	23.74																																						
Acesulfame de Potasio	0.06	6.72																																						
Aerosil	0.018	2.02																																						
Aspartame	0.08	8.96																																						
Bicarbonato de sodio (previamente granulado con solución al 5% PVP en etanol)	0.278	31.25																																						
Color rojo cereza	0.08	8.96																																						
Cloruro de potasio	0.015	1.68																																						
Sabor cereza (Firmenich)	0.20	22.4																																						
Sorbitol (previamente granulado con solución al 5% PVP en etanol)	0.1533	17.17																																						
Polietilenglicol(Carbowax 8000)	0.03	3.36																																						
Vitamina A	0.0027	0.3																																						



Facultad de Química, UNAM



### Tecnología Farmacéutica

<b>TABLETAS EFERVESCENTES VITAMINICAS Y CON ELECTROLITOS (1.2 g) COMPRESION DIRECTA</b>			<b>PEO. DE MANUFACTURA</b>	
			Pao:	Pág.: 2 de 8
Escrita por: <b>OLIVER ABAD          CHOREÑO          TAPIA</b>	Revisada por: <b>Q.F.B. LILIANA          AGUILAR          CONTRERAS</b>	Aprobada por: <b>ING. JOAQUIN          PEREZ RUELAS</b>	En vigor: JULIO 2001	
			Substituye a : Nuevo	
<b>Vitamina C</b>			<b>0.06</b>	<b>6.72</b>
<b>Vitamina E</b>			<b>0.01</b>	<b>1.12</b>
			<hr style="width: 100px; margin: 0 auto;"/>	<hr style="width: 100px; margin: 0 auto;"/>
			<b>1.2 g.</b>	<b>134.4 g.</b>
<b>4.- MATERIAL Y EQUIPO</b>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Balanza analítica Sartorius.</li> <li>- Balanza Granataria.</li> <li>- Bolsa de polietileno de varios tamaños.</li> <li>- Charolas de plástico de 28 x 40 x 9 cm. (3).</li> <li>- Cronómetro.</li> <li>- Cucharón chico de plástico.</li> <li>- Determinador de friabilidad Elecsa.</li> <li>- Espátula de acero inoxidable con mango de madera (15 cm).</li> <li>- Homo para secado (J.M. Ortiz).</li> <li>- Juego de punzones y matriz de 18 mm.</li> <li>- Mechero de Bunsen.</li> <li>- Medidor de dureza.</li> </ul>				



Facultad de Química, UNAM



## Tecnología Farmacéutica

<b>TABLETAS EFERVESCENTES VITAMINICAS Y CON ELECTROLITOS (1.2 g) COMPRESION DIRECTA</b>			PEO. DE MANUFACTURA	
			Pao:	Pág.: 3 de 8
Escrita por: <b>OLIVER ABAD          CHOREÑO          TAPIA</b>	Revisada por: <b>Q.F.B. LILIANA          AGUILAR          CONTRERAS</b>	Aprobada por: <b>ING. JOAQUIN          PEREZ RUELAS</b>	En vigor: JULIO 2001	
			Substitute a : Nuevo	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mortero con pistilo.</li> <li>- Tableteadora Killian. Modelo SK.</li> <li>- Tamiz de acero inoxidable No. 20.</li> <li>- Termohigrómetro.</li> <li>- Termómetro.</li> <li>- Vaso de precipitado de 600 mL.</li> <li>- Vidrio de reloj.</li> <li>-</li> </ul> <p><b>5.- SEGURIDAD:</b></p> <p>El personal involucrado en la manufactura y control de tabletas debe portar bata blanca, limpia, en buen estado, cerrada (abotonada), cofia (cubre pelo), cubre bocas y guantes de cirujano en buen estado. No debe portar ningún tipo de joyería o maquillaje (esto incluye barniz para uñas).</p> <p>El personal que opere los equipos requeridos en este proceso, deberá observar cuidadosamente las instrucciones e indicaciones de seguridad del equipo y las señaladas por el profesor.</p>				



Facultad de Química, UNAM



### Tecnología Farmacéutica

<b>TABLETAS EFERVESCENTES VITAMINICAS Y CON ELECTROLITOS (1.2 g) COMPRESION DIRECTA</b>			<b>PEO. DE MANUFACTURA</b>	
			Pao:	Pág.: 4 de 8
Escrita por: <b>OLIVER ABAD          CHOREÑO          TAPIA</b>	Revisada por: <b>Q.F.B. LILIANA          AGUILAR          CONTRERAS</b>	Aprobada por: <b>ING. JOAQUIN          PEREZ RUELAS</b>	En vigor: JULIO 2001	
			Substitute a : Nuevo	
<p><b>6.- PROCEDIMIENTO:</b></p> <p><b>NOTA:</b> Verificar durante todo el proceso la humedad relativa y la temperatura, ambas deben de ser bajas, para controlar dentro del cubículo donde se van a comprimir las tabletas, se emplea el mechero de bunsen y el termohigrómetro para ver la humedad, la cual debe ser menor de 45% de humedad relativa.</p> <p><b>6.1. SURTIDO Y PESADO DE MATERIAS PRIMAS.</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Verificar el orden y la limpieza de la central de pesadas asignadas.</li> <li>Verificar la identidad de cada uno de los contenedores de las materias requeridas.</li> <li>Verificar que las materias primas que va a emplear estén aprobadas.</li> <li>Verificar la pesada de cada una de las materias primas requerida.</li> <li>Identificar cada una de las materias primas pesadas.</li> <li>Trasladar las materias primas una vez que han sido verificadas al cubículo de manufactura asignado.</li> <li>Verificar el orden y la limpieza de la central de pesadas una vez terminado el proceso de pesado y surtido.</li> </ol>				



Facultad de Química, UNAM

CAPÍTULO 4



**Tecnología Farmacéutica**

TABLETAS EFERVESCENTES VITAMINICAS Y CON ELECTROLITOS (1.2 g) COMPRESION DIRECTA			PEO. DE MANUFACTURA	
			Peo:	Pág.: 5 de 8
Escrita por: OLIVER ABAD CHOREÑO TAPIA	Revisada por: O.F.B. LILIANA AGUILAR CONTRERAS	Aprobada por: ING. JOAQUIN PEREZ RUELAS	En vigor: JULIO 2001	
			Substitute a: Nuevo	
<p><b>6.2. MANUFACTURA DEL GRANEL:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>a) Verificar el orden y la limpieza del cubículo y del equipo asignado.</li><li>b) Identificar el cubículo asignado.</li><li>c) Triturar en un mortero limpio y seco el carbowax 8000 (PEG) polietilenglicol.</li><li>d) En una bolsa de polietileno, agregar todos los excipientes y los activos excepto el color rojo.</li><li>e) Tamizar por malla 20.</li><li>f) Colocar el polvo en una bolsa de polietileno y agregar el color.</li><li>g) Mezclar con movimientos circulares durante un tiempo de 10 minutos.</li><li>h) En una charola del horno de secado, cubierta con un papel de manila, distribuir el polvo mezclado en toda la superficie.</li><li>i) Introducir la charola en el horno de secado y secar el polvo durante 15 minutos de 30 - 35 °C.</li><li>j) Transferir el polvo a una bolsa de polietileno, identificar y pesar.</li></ul>				



Facultad de Química, UNAM

CAPITULO 4



**Tecnología Farmacéutica**

<b>TABLETAS EFERVESCENTES VITAMINICAS Y CON ELECTROLITOS (1.2 g) COMPRESION DIRECTA</b>			<b>PEO. DE MANUFACTURA</b>	
			Pao:	Pág.: 6 de 8
Escrita por: <b>OLIVER ABAD          CHOREÑO          TAPIA</b>	Revisada por: <b>Q.F.B. LILIANA          AGUILAR          CONTRERAS</b>	Aprobada por: <b>ING. JOAQUIN          PEREZ RUELAS</b>	En vigor: <b>JULIO 2001</b>	
			Substituto s : <b>Nuevo</b>	
<p><b>CONCILIACION PARCIAL:</b></p> <p><b>Peso teórico: 134.4 g.</b></p> <p><b>Peso obtenido: 133.6 g.</b></p> <p><b>Mermas: 0.8 g</b></p> <p><b>RENDIMIENTO</b> = <math>\frac{133.6g.}{134.4g.} \times 100 = 99.4\%</math></p> <p><b>6.3 COMPRESION.</b></p> <p>a) Verificar el orden y la limpieza del equipo y cubículo asignado.</p> <p>b) Identificar el cubículo asignado.</p> <p>c) Ajustar la tableteadora signada empleando punzones de 18.0 mm. de diámetro cóncavos.</p> <p>d) Comprimir con las siguientes especificaciones:</p> <p><b>DUREZA: 6 – 10 kg/cm<sup>2</sup></b>                      <b>FRIABILIDAD: Máximo 1.0%</b></p> <p><b>PESO PROMEDIO: 1.2 g. +/- 5%</b>    <b>TIEMPO DE DESINTEGRACION: Máximo 5 min.</b></p> <p>e) Una vez que la tableteadora esté ajustada, proceder a tabletear (comprimir). Verificando cada 5 minutos el peso promedio, dureza y friabilidad.</p>				



Facultad de Química, UNAM

CAPITULO 4



### Tecnología Farmacéutica

<b>TABLETAS EFERVESCENTES VITAMINICAS Y CON ELECTROLITOS (1.2 g) COMPRESION DIRECTA</b>			<b>PEO. DE MANUFACTURA</b>	
			Pao:	Páa.: 7 de 8
Escrita por: OLIVER ABAD CHOREÑO TAPIA	Revisada por: Q.F.B. LILIANA AGUILAR CONTRERAS	Aprobada por: ING. JOAQUIN PEREZ RUELAS	En vigor: JULIO 2001	
			Substitute a : Nuevo	
<p>f) Registrar los resultados obtenidos en la gráfica de control en proceso correspondiente.</p> <p>g) Al finalizar la compresión verificar el orden y la limpieza del equipo y cubículo empleados.</p> <p>h) Recibir el granel (tabletas a granel), en bolsa doble de polietileno, identificar y pesar.</p> <p>i) Registrar en las BITACORAS de cubículos y maquinaria (equipo) la información solicitada.</p> <p><b>CONCILIACION PARCIAL (COMPRESION):</b></p> <p>Peso teórico: 134.4 g. = 112 tabletas</p> <p>Peso obtenido: 110.8 g. = 88 tabletas obtenidas</p> <p><b>MERMAS:</b></p> <p><b>MUESTRAS PARA CONTROL DE CALIDAD = 12 tabletas.</b></p> <p><b>AJUSTE DE EQUIPO = 10 tabletas</b></p> <p><b>RENDIMIENTO = <math>\frac{88tab}{112tab} \times 100 = 78.6\%</math></b></p> <p><b>MERMAS: 24 tabletas</b></p> <p>Se utilizaron muestras para las pruebas antes mencionadas, para ajuste de equipo y durante el proceso.</p>				



Facultad de Química, UNAM



### Tecnología Farmacéutica

<b>TABLETAS EFERVESCENTES VITAMINICAS Y CON ELECTROLITOS (1.2 g) COMPRESION DIRECTA</b>			<b>PEO. DE MANUFACTURA</b>	
			Pao:	Páq.: 8 de 8
Escrita por: OLIVER ABAD CHOREÑO TAPIA	Revisada por: Q.F.B. LILIANA AGUILAR CONTRERAS	Aprobada por: ING. JOAQUIN PEREZ RUELAS	En vigor: JULIO 2001	
			Substituye a: Nuevo	
<p><b>CONCILIACION FINAL:</b></p> <p><b>Cantidad Teórica: 112 tabletas</b></p> <p><b>Cantidad Obtenida: 88 tabletas</b></p> <p><b>Rendimiento final = <math>\frac{88tab}{112tab} \times 100 = 78.6\%</math></b></p> <p><b>NOTA: Tan pronto vayan saliendo las tabletas efervescentes y vitamínicas con electrolitos, deben protegerse de la humedad.</b></p>				

**4.3.0 ESCALAMIENTO CON TRES LOTES PILOTO.**

LOTES PILOTO

CANTIDAD 112 TABLETAS

**RESULTADOS**

LOTE	DUREZA (Kp)	PESO PROMEDIO (g)	DESINTEGRACIÓN EN 500 mL DE AGUA	FRIABILIDAD (%)
TF11240501OACHT-1	5.8 – 7.5	1.2380	3'2"	4.05
TF11240501OACHT-2	3.5 – 7.8	1.2400	3'20"	0.9
TF11240501OACHT-3	4.8 – 7.0	1.2240	3'8"	0.6

**4.4.0 ACONDICIONADO DEL PRODUCTO.**

Según la NOM- 072 Etiquetado de Medicamentos, la definición de envase primario:

Los elementos del sistema de envase que están en contacto con el medicamento.

Envase secundario: Los componentes que forman parte del empaque en el cual se comercializa el medicamento y no están en contacto directo con él.

Una definición literaria sobre empaque farmacéutico es: La combinación de componentes necesarios para contener, preservar, proteger y entregar un producto farmacéutico seguro y eficaz. Actualmente existe gran cantidad de materiales que se utilizan en el envasado de productos farmacéuticos, varios proveedores ofrecen una variedad de nuevos materiales sintéticos de empaque que en algunas ocasiones han desplazado al vidrio.

En las últimas tres décadas se ha tenido un prolongado desarrollo de los empaques desde artículos de investigación a capítulos de libros.

El material de empaque debe garantizar mantener el producto, protegerlo contra factores ambientales como: humedad, temperatura, luz, abrasión y gases (principalmente oxígeno) que puedan alterar su integridad.

## **CAPITULO 4**

Para el empaque de productos farmacéuticos sólidos (tabletas, cápsulas, polvos, grageas entre otros.), existen materiales de empaque para dosis múltiples como: frascos de vidrio, frascos de material sintético polietileno de alta densidad HDPE, polietileno de baja densidad LDPE, polipropileno PP, polivinil clorado PVC, polivinil diclorado PDVC y algunas combinaciones de éstos). Además de frascos estos materiales sintéticos se utilizan en la elaboración de blisters, sobres para polvos, películas de sellado para tapas de frascos, tapas para frascos, películas para sobres de dosis únicas, tubos. Existen también tubos, blister y sobres totalmente de aluminio.

Cada tipo material posee ventajas y desventajas en cuanto a factores económicos, protección en cuanto a factores ambientales.

Un ejemplo son los frascos de vidrio con los frascos de materiales sintéticos. El frasco de material sintético es más económico que el envase de vidrio, es menos denso, más ligero, menos pesado, de bajo riesgo a fracturarse, pero no nos proporciona una barrera inerte a la humedad y gases.

En los frascos, la única fuente potencial de transmisión de gas y humedad es en la boca del frasco, por lo que es muy importante elegir una tapa adecuada provista de rosca, ya sea de material sintético o metalizado. Además de una tapa (una o varias películas de material sintético ó de aluminio) que se adhiere a la boca del frasco por una capa adhesiva o por calor.

Cuando el frasco se ha llenado con tabletas ó cápsulas y existe un espacio entre la superficie y la tapa, es posible adicionar material en la boca del frasco que absorbe la humedad como: algodón, poliéster entre otros. En ocasiones se acondiciona con un desecante como cloruro de calcio ó sílica gel, pero puede alterar las propiedades de la tableta como dureza ó fragilidad.

La humedad y el aire pueden ser suficientes para iniciar la reacción de un producto efervescente, si éste no es debidamente protegido. El tipo de empaque utilizado en una tableta efervescente es muy importante.

### **EMPAQUE UTILIZADO EN LAS TABLETAS EFERVESCENTES VITAMÍNICAS Y CON ELECTROLITOS.**

- 1.- FRASCO DE VIDRIO CON ROSCA INCOLORO.
- 2.- TAPA METALIZADA CON PELÍCULA INTERIOR DE LINER.

**3.- PAPEL DE ALUMINIO.****4.- ALGODÓN.****PROCEDIMIENTO DE ACONDICIONADO.**

- 1.- Verificar que el área de trabajo se encuentre limpia.
- 2.- Contar con el uniforme del laboratorio.
- 3.- Llevar el material granel (Tabletas) y el material de empaque a ésta área.
- 4.- encender el mechero.
- 5.- Colocar 10 tabletas en un papel aluminio y envolver en forma de tubo.
- 6.- Colocar dos tubos dentro del frasco, posteriormente llenar el espacio sobrante con algodón.
- 7.- Cerrar el frasco con la tapa.
- 8.- Una vez terminado de acondicionar todo el granel, limpiar el área.

Nota: Se utilizó este tipo de empaque por ser más accesible a los demás y porque el laboratorio no cuenta con la tecnología ni con el material adecuado para acondicionar esta forma farmacéutica.

La razón de utilizar un frasco de vidrio es de ser inerte a la humedad y gas, la película de aluminio que envuelve a las tabletas es una barrera contra la humedad, el gas y la luz, lo que aumenta la vida del producto.

**ALTERNATIVAS DE EMPAQUE PARA UNA TABLETA EFERVESCENTE.**

Entre los empaques para dosis múltiples de tabletas efervescentes, se encuentran los tubos metálicos de aluminio, el tubo contiene una tapa con cierre a prueba de humedad, las tabletas se disponen a lo largo del tubo una sobre otra, envueltas con un papel de aluminio y por consiguiente una menor cantidad de aire las rodea, los tubos no contienen costura ni soldadura. La tapa del tubo es de material sintético que entra a presión y que contiene una cámara desecante. Existen tubos de material sintético (PVC ó propileno) que han sido probados en tabletas efervescentes y la estabilidad fue aceptable.

Los empaques para dosis únicas, son más convenientes para una tableta efervescente y otros productos sensibles a la humedad, son de mayor conveniencia para el vendedor y consumidor, se adquieren dosis únicas cuando se requiere ingerir una tableta por tiempos prolongados (12 a 24 horas). Existen empaques tipo blíster y empaque en tiras.

En el proceso de blíster se forma la burbuja, se deposita la tableta y se sella, el material del blíster varía en grados de películas, existen blísters totalmente de aluminio que ofrece buena hermeticidad a varios factores ambientales. (A continuación se mencionan algunas alternativas de envases que existen en el mercado, ver bibliografía 22)

#### MATERIAL ESTÁNDAR PARA BLISTERS DE ALUMINIO

Constituido por las siguientes películas: Película de 25 micras, película de aluminio de 45 a 50 micras. PVC de 60 micras con opción a PP, identificación comercial ALUFILM 25PA-45-PVC60.

#### PROPIEDADES.

- Barrera total a factores ambientales por la película de aluminio.
- Para aplicaciones específicas el PVC (polivinil clorado) puede ser reemplazado por una película de PP (polipropileno).



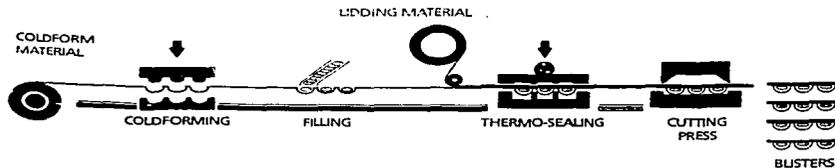
ALUFILM 25PA-45-PVC 60



PROCESO



PRINCIPIO DE LA MAQUINARIA DE EMPAQUE (SISTEMA DE LLENADO Y SELLADO)



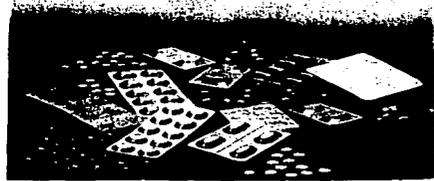
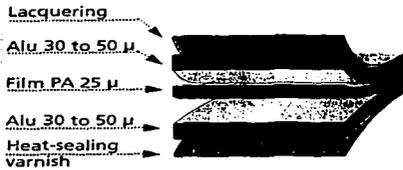
MATERIALES PARA BLISTERS DE ALUMINIO CON DOBLE PELÍCULA

Constituido por las siguientes películas: Laca, película de aluminio de 30 a 25 micras, película de aluminio de 30 a 50 micras, película de barniz para el sellado en caliente.

PROPIEDADES.

- Barrera total a factores ambientales por la película de aluminio.
- Hermeticidad basada en la doble película de aluminio.

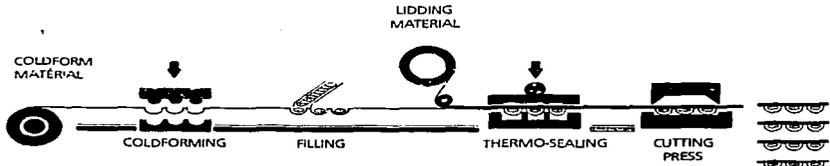
TESIS CON FALLA DE ORIGEN



PROCESO



PRINCIPIO DE LA MAQUINARIA DE EMPAQUE (SISTEMA DE LLENADO Y SELLADO)



TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN

**MATERIALES DE EMPAQUES PARA DOSIS ÚNICAS.**

Es el de mayor uso para una tableta efervescente, involucra varias películas de diferentes materiales y espesor en micras.

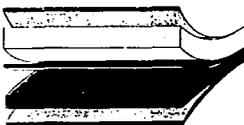
Principio, dos películas se unen por calor alrededor de la tableta, se realiza un sellado hermético, ofreciendo una completa protección de la luz y calor.

Constituido por las siguientes películas: Película para la impresión, papel de 40 g., película de polímero, película de aluminio de 25 micras, película de polímero con un pegamento adherido.

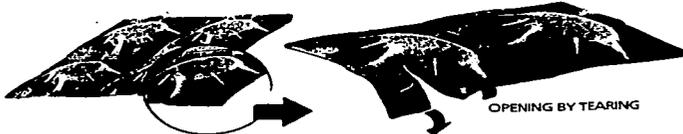
**PROPIEDADES.**

- Material con buena rigidez.
- Barrera total a la transmisión de humedad y gas aumentando la vida del producto.

Printing  
 Paper 40 g/sqm  
 Polymer  
 extrusion  
 coating or glue  
 Alu 25 μ  
 Polymer  
 extrusion or coex.  
 coating sealable  
 layer



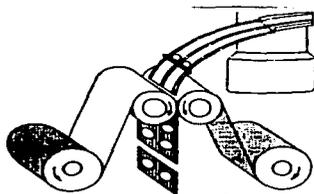
**PROCESO**



OPENING BY TEARING

TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN

## PRINCIPIO DE LA MAQUINARIA DE EMPAQUE



## MATERIALES DE EMPAQUES PARA DOSIS ÚNICAS.

Constituido por las siguientes películas: Película para la impresión, película de aluminio de 30 micras, película de polímero con un pegamento adherido de 25 a 30 g.

Nombre comercial: Aluteno 30-11

## PROPIEDADES.

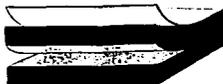
- Para empaquetar tabletas efervescentes.
- Barrera total a la transmisión agua y gas aumentando la vida del producto.

Lacquering  
or printing

Alu 30  $\mu$

Polymer  
sealable layer  
25 to 30 g/sqm

ALUTHENE 30-II

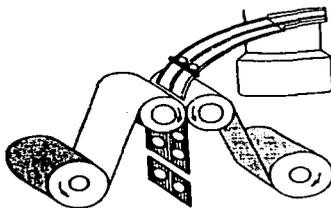


TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

PROCESO



PRINCIPIO DE LA MAQUINARIA DE EMPAQUE



MATERIALES ESTÁNDAR PARA BLISTERS TROPICALIZADOS.

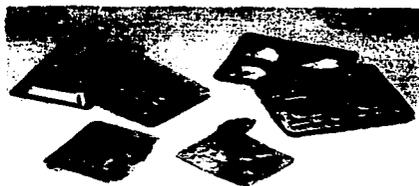
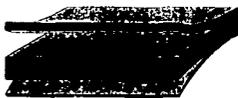
Constituido por las siguientes películas: Película PA 15 A 25 micras, película de barniz de sellado caliente.

PROPIEDADES.

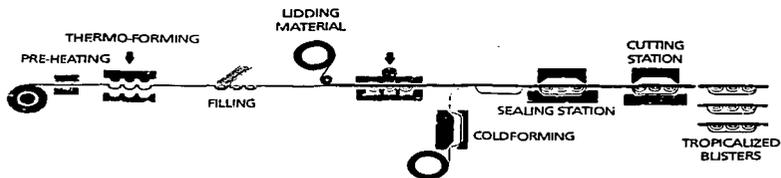
- Barrera total a la transmisión de humedad y gas aumentando la vida del producto.
- Doble protección por la película externa. (22)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Film PA  
15 to 25  $\mu$   
Alu 45 to 50  $\mu$   
Heat-sealing  
varnish



PRINCIPIO DE LA MAQUINARIA DE EMPAQUE



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**5.0.0 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, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas entre los límites especificados.

**Estudios de estabilidad:** Pruebas que se efectúan a un medicamento para determinar el periodo de caducidad y las condiciones de almacenamiento en que sus características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas permanecen dentro de límites especificados, bajo la influencia de diversos factores ambientales como temperatura; humedad y luz.

**Estabilidad acelerada:** Estudios diseñados para incrementar la velocidad de degradación química y/o biológica o el cambio físico de un medicamento, por medio del empleo de condiciones exageradas de almacenamiento.

**Lote piloto:** Fabricación de un medicamento, por un procedimiento representativo y que simule aquel que será utilizado durante la producción rutinaria para comercialización.

**Protocolo de estabilidad:** Conjunto de indicaciones relativas al manejo de las muestras, a las pruebas, métodos analíticos y condiciones del estudio de estabilidad (tiempo, temperaturas, humedad, luz, frecuencia de los análisis).

**5.0.1 ESTUDIOS DE ESTABILIDAD ACCELERADA**

Para registro de un medicamento o modificaciones a las condiciones de registro. Se deben llevar a cabo en tres lotes piloto o de producción con la formulación y el material de envase sometido a registro, de acuerdo al siguiente cuadro. (14)

Medicamentos con fármacos conocidos.

Condiciones de almacenamiento	Análisis
40°C +/- 2°C con 75% de humedad relativa +/- 5% para formas farmacéuticas sólidas.	30, 60, 90 días
30°C +/- 2°C a humedad ambiente para todas las formas farmacéuticas.	Inicial y 90 días

**5.0.2 REPORTE DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE TABLETAS EFERVESCENTES  
VITAMÍNICAS Y CON ELECTROLITOS**

**INFORMACIÓN GENERAL**

Las tabletas efervescentes contienen vitaminas A, C y E. En las cantidades mínimas que requiere ingerir un adulto en la ingesta diaria, en la prevención de las enfermedades que ocasionan una ingesta baja de estas vitaminas, además se adicionan electrolitos sodio y potasio que son de gran importancia en el balance de los electrolitos en el organismo, la deficiencia de ellos ocasionan diversos trastornos en el equilibrio hídrico.

**EXCIPIENTES Y ACTIVOS UTILIZADOS EN LA FABRICACION DE LAS TABLETAS.**

Los excipientes y activos utilizados en la fabricación de las tabletas cuentan con un certificado analítico expedido por el laboratorio de tecnología farmacéutica. (1)

ESTABILIDAD PARA TABLETAS EFERVESCENTES VITAMINICAS Y CON ELECTROLITOS			
FECHA DE INICIO	24 05 01	FECHA DE TÉRMINO	24 08 01
FÓRMA	TABLETAS		
FARMACÉUTICA			
ENVASE PRIMARIO	PAPEL DE ALUMINIO		
ENVASE	FRASCO		
SECUNDARIO			

## FORMULA:

EXCIPIENTES Y ACTIVOS	CANTIDAD (g)
Acesulfame de potasio	0.06
Acido cítrico	0.212
Aerosil	0.018
Aspartame	0.06
Bicarbonato de sodio (granulado)	0.279
Carbowax	0.03
Cloruro de potasio	0.016
Color rojo cereza	0.06
Sabor cereza	0.20
Sorbitol (granulado)	0.1533
Vitamina A	0.0027
Vitamina C	0.06
Vitamina E	0.01

## CONDICIONES ESPECÍFICAS:

No se realizó la prueba de estabilidad con las condiciones como lo describe la Norma de estabilidad, por no contar en el laboratorio con una estufa con humedad relativa de 75%  $\pm$  5%, solo cuenta con una estufa con una temperatura ajustada de 40 °C  $\pm$  2 °C

TIEMPO	NOM - 073 - SSA I - 1993 (MODIFICADA)	
DÍAS	TEMP. 40 °C, 41-63% HUMEDAD AMBIENTE	TEMP. AMBIENTE HUMEDAD AMBIENTE
0		
30		
60		
90		

LOTES PILOTO

CANTIDAD 112 TABLETAS POR LOTE

**5.0.3 RESULTADOS SEGÚN EL ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADA  
A TEMPERATURA Y HUMEDAD AMBIENTE (43-63%) INICIAL**

LOTE	DUREZA (Kp)	PESO PROMEDIO (g)	DESINTEGRACIÓ N EN 500 mL DE AGUA	FRIABILIDAD (%)
TFII240501OACHT -1	5.8 – 7.5	1.238	3'2"	4.05
TFII240501OACHT -2	3.5 – 7.8	1.240	3'20"	0.9
TFII240501OACHT -3	4.8 – 7.0	1.224	3'8"	0.8

**REVISIÓN DE LOS TRES LOTES DESPUES DE TRANSCURRIR 15 DIAS**

Los tres lotes, permanecen con una buena apariencia sin presentar algún tipo de fusión.

**RESULTADOS SEGÚN EL ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADA  
TEMPERATURA Y HUMEDAD AMBIENTE (43-63%) 90 DIAS**

LOTE	DUREZA (Kp)	PESO PROMEDIO (g)	DESINTEGRACIÓ N EN 500 mL DE AGUA	FRIABILIDAD (%)
TFII240501OACHT -1	5.6 – 15.3	1.340	4'00"	0.148
TFII240501OACHT -2	10.5 – 15.4	1.252	3'49"	0.318
TFII240501OACHT -3	4.9 – 8.9	1.269	3'25"	0.900

**CARACTERISTICAS FISICAS DE LAS TABLETAS DE CADA LOTE.**

Se encuentran en buen estado visualmente sin presentar fusión alguna.

**CARACTERISTICAS ORGANOLÉPTICAS DE UNA TABLETA DE 1.2 g. EN 500 mL. DE AGUA****LOTE 1, 2 y 3**

**COLOR:** La solución presenta un color rojo intenso cereza.

**SABOR:** Presenta un sabor agradable a cereza.

**OLOR:** Presenta un olor agradable a cereza.

La humedad ambiente en el estudio de estabilidad a temperatura ambiente, es variable y se encuentra entre 43% a 63% (en el periodo comprendido del 24 de mayo al 24 de agosto del 2001).

**5.0.4 RESULTADOS SEGÚN EL ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADA**

**40 °C +/- 2 °C A HUMEDAD AMBIENTE (43 – 63%) 30 DIAS**

LOTE	DUREZA (Kp)	PESO PROMEDIO (g)	DESINTEGRACIÓ NEN 500 mL DE AGUA	FRIABILIDAD (%)
TFII240501OACH T-1	17.4–24.7	1.363	6'	0.00
TFII240501OACH T-2	0.00	0.00	7'	0.00
TFII240501OACH T-3	8.3–15.8	1.261	4'	0.00

**RESULTADOS SEGÚN EL ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADA**

**40 °C +/- 2 °C A HUMEDAD AMBIENTE (43 – 63%) 60 DIAS**

**LOTE 1: TFII240501OACHT-1**

Las tabletas de cada paquete cubiertas con papel de aluminio, se encuentran prácticamente fundidas no totalmente, sino en el contorno de las tabletas.

Al destapar el frasco se libera una presión de gas.

**LOTE 2: TFII240501OACHT-2**

Las tabletas presentan una fusión parcial menos que las del lote 1 y se pueden manejar, la desintegración en 500 mL. de agua de una tableta de 1.2 g. es de 5 minutos.

Al destapar el frasco se libera una presión de gas.

**LOTE 3: TFII240501OACHT-3**

Al destapar el frasco se libera una presión de gas con un olor intenso a cereza.

Las tabletas presentan fusión parcial, la desintegración en 500 mL. de agua de una tableta de 1.2 g. es de 7 minutos.

Nota: En esta prueba no se contó con estufa de Humedad Relativa de 75% +/- 5%

**RESULTADOS SEGÚN EL ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADA**

**(40 °C +/- 2 °C A HUMEDAD AMBIENTE (43 – 63%) 90 DIAS)**

**LOTE 1: TFII240501OACHT-1****LOTE 2: TFII246501OACHT-2****LOTE 3: TFII240501OACHT-3**

Al destapar cada frasco del lote correspondiente se libera una fuerte presión de gas con un intenso olor a cereza, al destapar cada paquete de tabletas cubiertas con el papel de aluminio, se encuentran totalmente fundidas por lo que nos se les puede realizar ningún tipo de determinación a las tabletas.

Nota: Esta fusión parcial de la tableta puede deberse a los excipientes tales como: Aspartame, Polietilenglicol 8000 (Carbowax), Vitamina A, Vitamina E y la reacción ácido-base.

**BIBLIOGRAFIA**

(5, 3)

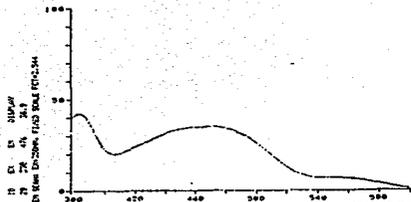
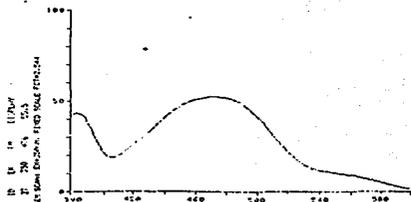
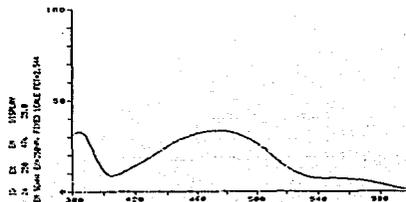
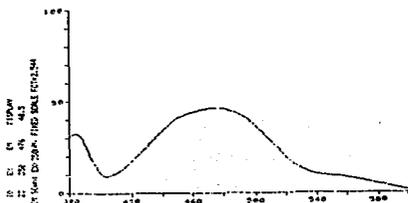
## 5.0.5 IDENTIFICACIÓN DE VITAMINAS A Y E (Mayo del 2002)

## IDENTIFICACIÓN DE VITAMINA "A"

Se realizó la identificación de la muestra el 09 Mayo del 2002. De las tabletas que se almacenaron a temperatura y humedad ambiente

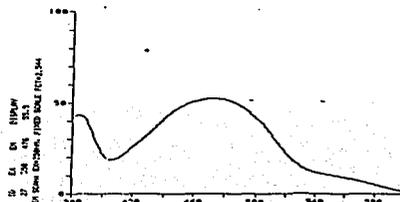
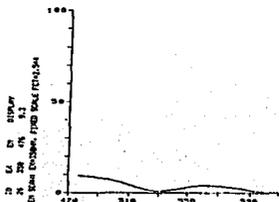
El método empleado para la identificación de vitamina "A", fue un método Fluorométrico, el cual se desarrolló en la empresa Lambda Científica S.A. de C.V.

Se anexa la curva patrón de la vitamina "A", con concentraciones conocidas y enseguida se muestra la curva obtenida de la muestra, indicativa de vitamina "A".



## CAPITULO 5

Muestra indicativa de vitamina "A", realizada a tabletas efervescentes vitamínicas y con electrolitos almacenadas a temperatura y humedad ambiente, realizada el 09 de Mayo del 2002.



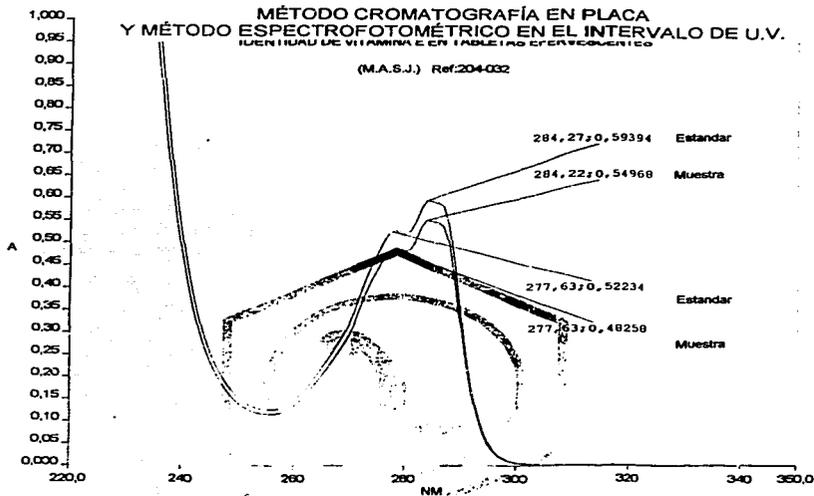
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

FALLA DE ORIGEN

## IDENTIFICACIÓN DE VITAMINA "E"

El método empleado para la identificación de vitamina "E", fue la cromatografía en capa fina (consultar método en la FEUM 7ª edición). Una vez identificada contra un estándar se procede a realizar el método espectrofotométrico en el intervalo de U.V.

Se anexa el cromatograma obtenido para la identificación de vitamina "E", con fecha 09 de Mayo del 2002.



ST-032.SP - 9/05/2

MT-032.SP - 9/05/2

LABORATORIO CLINICA, S.A. DE C.V.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**6.0.0 ANALISIS DE RESULTADOS**

**6.0.1 ANÁLISIS DE CADA FORMULACIÓN**

**FORMULACION No. 1 (polvo sin comprimir) ver parte Experimental.**

Se pesó 1.2 g de polvo (peso teórico de la tableta), se adicionaron a 500 mL de agua

**SE OBTUVIERON LOS SIGUIENTES DATOS:**

Color: Rosa muy tenue y pálido

Dulce: No dulce y poco amargo

Efervescencia: Se llevó a cabo la efervescencia en la superficie

Sabor: Insípido e inodoro

Residuos: Capas en la superficie y en el fondo no disueltos.

Características no deseadas

**FORMULACION No. 2 (polvo sin comprimir) Ver parte experimental.**

**AJUSTES DE LA FORMULA.**

- incrementar el color a 3.3 %
- Edulcorantes incrementar aspartame a 5% y acesulfame de potasio a 1.8%
- Sabor incrementar al 10%
- Disminuir la concentración de estearato de magnesio 0.8% (a menores concentraciones es soluble).

Se pesó 1.2g de polvo y se adicionaron a 500 mL de agua.

**SE OBTUVIERON LOS SIGUIENTES DATOS:**

Color: Rojo pálido

Dulce: Ligeramente dulce

Efervescencia: Buena efervescencia en la superficie

Sabor: Ligero a cereza muy tenue

Residuos: Capas en la superficie del vaso mínima en comparación de la formulación anterior y restos insolubles en el fondo del vaso.

**FORMULACION No. 3 (polvo sin comprimir) Ver parte experimental****AJUSTES DE LA FORMULA.**

- Se decidió eliminar el avicel y se sustituye por aerosil
- Incrementar el color a un 5%
- Incrementar el sabor a un 12%
- Incrementar edulcorantes: Aspartame 6.7% y acesulfame de potasio a 2.5%
- Eliminar el estearato de magnesio (porque no se disuelve totalmente en los 500 mL de agua)

Se pesó 1.2 g de polvo, se adicionaron a 500 mL de agua.

**SE OBTUVIERON LOS SIGUIENTES DATOS:**

Se pesó 1.2 g de polvo y se adicionaron a 500 mL de agua y se obtuvo:

Color: La tonalidad aumentó, ligeramente pálido

Dulce: Se incrementó el dulce, pero es ligero y no agradable

Efervescencia: Presentó buena efervescencia

Sabor: Aumentó el sabor pero aún no es agradable, ligeramente amargo

Residuos: Se eliminaron los residuos en la superficie y en el fondo del vaso, aunque la solución permanece un poco turbia en cuanto a la anterior

**FORMULACION No. 4 (polvo sin comprimir) Ver parte experimental****AJUSTES DE LA FORMULA.**

- Para eliminar ese ligero sabor amargo: Disminuir la cantidad de ácido y base (bicarbonato de sodio y ácido cítrico), ambos mantenían un porcentaje de 55.7%, por lo que se disminuye a un 41%, obteniendo 0.279 g de bicarbonato de sodio y 0.212 g de ácido cítrico.
- Aumentar el sabor ligeramente a 16%
- Aumentar los edulcorantes ligeramente (establecidos para 500 mL de agua de una fórmula comercial), aspartame 10.8% y acesulfame de potasio 4.2%
- Incrementar el aerosil a 1.5%
- Mantener la cantidad de color

**SE OBTUVIERON LOS SIGUIENTES DATOS:**

Se pesó 1.2 g de polvo y se adicionaron a 500 mL de agua y se obtuvo:

Color: Rojo ligeramente pálido

Dulce: Excesivamente dulce

Efervescencia: Buena efervescencia

Sabor: No se percibe por lo dulce, se elimino lo amargo

Residuos: Solución poco turbia sin residuos en la superficie ni en el fondo del vaso

De acuerdo con la formula anterior se calculó una cantidad de mezcla para 50 tabletas.

**DIMENSIONES DE LA TABLETA**

- La tableta debe ser de un diámetro de 18 mm y de un peso de 1.2 g por tableta.
- Cantidad de polvo para 50 tabletas (60 g) y posteriormente comprimir.

**RESULTADOS (tabletas comprimidas)**

- No fluye el polvo en la tolva de la tableteadora.
- El polvo se pega a los punzones.
- La compresión no es buena, se obtiene una dureza entre 3-4 Kp (Kilopascal) y las tabletas se desintegran al manipularse.
- No se mantiene el peso.

**FORMULACION No. 5 (polvo sin comprimir) Ver parte experimental****AJUSTES DE LA FORMULA.**

- Disminuir la cantidad de edulcorantes por exceso de dulce y además se observa que posiblemente el aspartame se adhiere a punzones. Se disminuye la concentración en un 6.6% de aspartame y 5% de acesulfame de potasio.
- Mantener el porcentaje del sabor, al disminuir los edulcorantes el sabor aumentará.
- Mantener el porcentaje del color.
- Adicionar un lubricante y deslizante que tenga las características de ser soluble en agua. El polietilenglicol 8000, es un lubricante y deslizante y además soluble en agua.
- Granular el bicarbonato de sodio con una solución de polivinilpirrolidona – etanol al 5%, para mejorar la fluidez del polvo en la tolva y proporcionar características de compactamiento a la tableta.

- Cambiar la lactosa por sorbitol que es más soluble en agua y tiene poder dulcificante, granularlo previamente con una solución polivinilpirrolidona – etanol al 5% para ayudar a fluir el polvo en la tolva.

Una vez realizados los ajustes de la formulación, Se pesó 1.2 g de polvo, se adicionaron a 500 mL de agua

**SE OBTUVIERON LOS SIGUIENTES DATOS:**

Color: Rojo fuerte

Dulce: Agradable y no intenso

Efervescencia: Buena efervescencia

Sabor: Cereza agradable y olor agradable

Residuos: Sin residuos en la superficie ni en el fondo del vaso, no hay turbidez en la solución

De acuerdo con la fórmula anterior se calculó una cantidad de mezcla para 50 tabletas.

**RESULTADOS (tabletas comprimidas)**

- El polvo se desliza y fluye en la tolva.
- El polvo no se adhiere a los punzones.
- Aumentó notablemente la dureza, se encuentra entre 4.7 – 8.2 Kp (Kilopascal)
- Peso promedio = 1.2302 g.
- El tiempo de desintegración de una tableta en 500 mL de agua (a temperatura ambiente), fue de 3 minutos.

**FORMULACION No. 6 (polvo sin comprimir) Ver parte experimental**

En esta formulación ya se incorporaron las vitaminas (A, C y E) en la mínima dosis adecuada, además se adicionó en electrolito potasio (K<sup>+</sup>), no se incluyó el electrolito de sodio porque ya lo lleva el bicarbonato de sodio.

**AJUSTES DE LA FORMULA.**

- Incorporación de vitaminas A, C y E.
- En la incorporación de vitaminas y del electrolito potasio se disminuyó en forma proporcional el contenido de sorbitol, porque una de las funciones del sorbitol es la de diluyente en la tableta.

Se pesó 1.2 g de polvo, se adicionaron a 500 mL de agua

**SE OBTUVIERON LOS SIGUIENTES DATOS:**

Color: Rojo pálido

Dulce: Agradable

Efervescencia: Buena efervescencia

Sabor y olor a cereza agradable

Residuos: Ninguno, la solución presenta poca turbidez debido a las vitaminas adicionadas.

De acuerdo con la formula anterior se calculó una cantidad de mezcla para 50 tabletas.

**RESULTADOS (tabletas comprimidas)**

- Buena compresión.
- El polvo se deslija y fluye en la tolva.
- El polvo no se adhiere a los punzones.
- La dureza se encuentra entre 4.5 – 7.8 Kp (Kilopascal).
- Peso promedio = 1.2280 g.
- El tiempo de desintegración de una tableta en 500 mL de agua, fue de 3 minutos con 9 segundos.
- De acuerdo a la formulación anterior el sabor cereza disminuyó.
- El color fue rojo pálido.
- No se detectaron residuos en la superficie ni en el fondo del vaso.

**FORMULACION No. 7 (polvo sin comprimir) Ver parte experimental**

**AJUSTES DE LA FORMULA.**

- Aumentar ligeramente el sabor (200 mg / tableta)
- Aumentar ligeramente el color (0.08 g / tableta)
- Disminuir proporcionalmente el sorbitol

Se pesó 1.2 g de polvo, se adicionaron a 500 mL de agua

**SE OBTUVIERON LOS SIGUIENTES DATOS:**

Color: Cereza con un rojo intenso

Dulce: Aceptable y agradable

Efervescencia: Buena efervescencia

**Sabor:** Mejoró notablemente a la formulación anterior, sabor y olor aceptable

**Residuos:** No hay residuos en la superficie ni en el fondo del vaso, la solución presenta una ligera turbidez (debido a vitaminas)

De acuerdo con la formula anterior se calculó una cantidad de mezcla para 50 tabletas.

**RESULTADOS (tabletas comprimidas)**

- Buena compresión.
- El polvo se desliza y fluye en la tolva.
- El polvo no se adhiere a los punzones.
- La dureza se encuentra entre 5.0 – 8.0 Kp (Kilopascal).
- Peso promedio = 1.2216 g.
- El tiempo de desintegración de una tableta en 500 mL de agua a 23 °C, fue de 3 minutos con 20 segundos.
- El pH de la solución final se encuentra entre 6 – 7.
- La solución presenta una buena aceptación visual y un sabor agradable.

De esta formulación se partió para fabricar los siguientes lotes piloto.

**LOTES PILOTO**

Es importante mencionar que los valores obtenidos de dureza en cada lote piloto varían, esta variación puede ser debido a la una mala fluidez del polvo en la tolva y que no dosifique a la matriz adecuadamente o por la tableteadota por el movimiento de coleo hace que el polvo no se dosifique adecuadamente, en un lote la friabilidad fue de 4% y no cumple con el criterio de menos de 1 %.

No se realizó la prueba de estabilidad con las condiciones como lo describe la Norma de estabilidad, por no contar en el laboratorio con una estufa con humedad relativa de 75% +/- 5%, solo cuenta con una estufa con una temperatura ajustada de 40 °C +/- 2 °C.

Las tabletas se acondicionaron en paquetes de diez tabletas colocadas en forma vertical, bien selladas y se colocaron en frascos de vidrio, dos paquetes por frasco con tapa metálica sello interior liner, (un polímero) y se sometieron a las siguientes pruebas:

**6.0.2 ANÁLISIS DE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD ACELERADA A TEMPERATURA AMBIENTE Y HUMEDAD AMBIENTE (43 – 63 %), INICIAL Y 90 DÍAS.**

**TEMPERATURA Y HÚMEDAD AMBIENTE (43 – 63 %) INICIAL**

LOTE	DUREZA (Kp)	PESO PROMEDIO (g)	DESINTEGRACIÓ N EN 500 mL DE AGUA	FRIABILIDAD (%)
TFH240501OACH T-1	5.8 – 7.5	1.238	3'2"	4.05
TFH240501OACH T-2	3.5 – 7.8	1.240	3'20"	0.9
TFH240501OACH T-3	4.8 – 7.0	1.224	3'8"	0.8

**REVISIÓN DE LOS TRES LOTES DESPUES DE TRANSCURRIR 15, 30 Y 60 DIAS**

Los tres lotes, permanecen con una buena apariencia sin presentar algún tipo de fusión.

**TEMPERATURA Y HUMEDAD AMBIENTE (43 – 63 %) 90 DIAS**

LOTE	DUREZA (Kp)	PESO PROMEDIO (g)	DESINTEGRACIÓ N EN 500 mL DE AGUA	FRIABILIDAD (%)
TFH240501OACHT -1	5.6 – 15.3	1.340	4'00"	0.148
TFH240501OACHT -2	10.5 – 15.4	1.252	3'49"	0.318
TFH240501OACHT -3	4.9 – 8.9	1.269	3'25"	0.900

**CONDICIONES DE LAS TABLETAS DE CADA LOTE.**

Se encuentran en buen estado sin presentar fusión alguna.

**CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS DE UNA TABLETA DE 1.2 g. EN 500 mL. DE AGUA**

**LOTE 1, 2 y 3**

**COLOR:** La solución presenta un color rojo intenso cereza.

**SABOR:** Presenta un sabor agradable a cereza.

**OLOR:** Presenta un olor agradable a cereza.

La humedad relativa en el estudio de estabilidad a temperatura ambiente, es variable y se encuentra entre 41% a 63%. (En el lapso comprendido a partir del 24 Mayo de 2001 al 24 Agosto de 2001)

Así podemos observar que las tabletas acondicionadas con el empaque establecido previamente, colocadas en un lugar fresco y seco a una temperatura menor de 30 °C y humedad ambiental en ésta época del año, mantienen en buenas condiciones al producto sin presentar ningún tipo de fusión.

**6.0.3 ANÁLISIS DE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD ACELERADA A TEMPERATURA DE 40 °C +/- 2 °C Y HUMEDAD AMBIENTE (43 - 63 %), 30, 60 Y 90 DÍAS.**

**TEMPERATURA DE 40 °C +/- 2 °C Y HUMEDAD AMBIENTE (43 - 63%) 30 DIAS**

LOTE	DUREZA (Kp)	PESO PROMEDIO (g)	DESINTEGRACIÓ N EN 500 mL DE AGUA	FRIABILIDAD (%)
TFII240501OACH T-1	17.4- 24.7	1.363	6'	0.00
TFII240501OACH T-2	0.00	0.00	7'	0.00
TFII240501OACH T-3	8.3-15.8	1.261	4'	0.00

Los lotes 1 y 3 presentan fusión parcial, el lote 2 presenta en todas las tabletas mayor número de fusión, por lo que no se les puede determinar la prueba de dureza y friabilidad.

**TEMPERATURA DE 40 °C +/- 2 °C HUMEDAD AMBIENTAL (43-63%) 60 DIAS**

**LOTE 1: TFII240501OACHT-1**

Las tabletas de cada paquete cubiertas con papel de aluminio, se encuentran prácticamente fundidas no totalmente, sino en el contorno de las tabletas.

Al destapar el frasco se libera una presión de gas, producto de la liberación de bióxido de carbono por la reacción efervescente.

**LOTE 2: TFII240501OACHT-2**

Las tabletas presentan fusión parcial menos que las del lote 1 y se pueden manejar, la desintegración en 500 mL. de agua de una tableta de 1.2 gr. es de 5 minutos.

Al destapar el frasco se libera una presión de gas, producto de la liberación de bióxido de carbono por la reacción efervescente.

**LOTE 3: TFII240501OACHT-3**

Al destapar el frasco se libera una presión de gas con un olor intenso a cereza.

Las tabletas presentan fundición parcial, la desintegración en 500 mL. de agua de una tableta de 1.2 gr. es de 7 minutos.

Aumentó notablemente el tiempo de desintegración debido a la fusión de las tabletas.

**TEMPERATURA DE 40 °C +/- 2 °C Y HUMEDAD AMBIENTE (43- 63%) 90 DIAS**

**LOTE 1: TFII240501OACHT-1**

**LOTE 2: TFII240501OACHT-2**

**LOTE 3: TFII240501OACHT-3**

Al destapar cada frasco del lote correspondiente se libera una fuerte presión de gas con un intenso olor a cereza, al destapar cada paquete de tabletas cubiertas con el papel de aluminio, se encuentran totalmente fundidas por lo que nos se les puede realizar ningún tipo de determinación a las tabletas.

**ANALIZANDO LOS RESULTADOS DE ESTABILIDAD ACCELERADA A 40 +/- 2 °C  
HUMEDAD AMBIENTE (43 – 63 °C) EN 30, 60 Y 90 DIAS**

Se observa que la fusión de las tabletas se debe principalmente a que las vitaminas que se utilizan en esta formulación no son estables a temperaturas mayores de 30 °C, la temperatura de la estufa de estabilidad mantiene siempre los 40 °C lo que provoca que las vitaminas sufran la fusión.

Los productos de degradación que se generan producen la aceleración de la reacción efervescente lo que ocasiona la producción gradual de gas al transcurrir el tiempo. El tiempo de desintegración se incrementa debido a que en toda el área superficial de las tabletas permanecen totalmente fundidas lo que hace difícil su desintegración al contacto con el agua

**7.0.0 CONCLUSIONES**

- Se desarrollo una formulación de tabletas efervescentes vitamínicas, con electrolitos, edulcorantes y de sabor cereza. Con las características deseadas cumpliendo con el objetivo general del presente estudio.
  
- No se realizó el acondicionamiento adecuado para este tipo de tabletas, debido a que no contamos con la tecnología y el material adecuado, no cumpliendo con el objetivo particular planteado.

**7.0.1 COMENTARIOS FINALES.**

- En el laboratorio de tecnología farmacéutica se fabricaron este tipo de tabletas con las condiciones de temperatura y humedad ambiente, en una época del año en dónde la humedad del ambiente es baja y no interfiere con el producto (mes de mayo) aún cuando estas tabletas tienen que fabricarse en condiciones de humedad y temperatura controlada con los equipos ideales.
- Se demostró que el empaque de acondicionamiento utilizados en este producto almacenado a temperatura ambiente, en un lugar fresco y seco mantienen íntegro al producto y en buenas condiciones, aún después de haber transcurrido el estudio de estabilidad acelerada.
- El producto final mantiene las mismas características organolépticas antes, durante y al final del estudio de estabilidad acelerada a temperatura y humedad ambiente, cumpliendo con el objetivo principal de obtener una bebida de color y sabor agradable.
- Se demostró que el proceso de fabricación con la cantidad de un lote piloto, se puede realizar sin ningún problema con las condiciones especificadas siguiendo el procedimiento normalizado de operación en la fabricación de tabletas efervescentes vitamínicas y con electrolitos.
- La producción a grandes escalas requiere de otro estudio ya que con los resultados del presente no se puede generalizar para fabricar una mayor cantidad de tabletas.

- A una temperatura de  $40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2.0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Se demostró que las tabletas presentan una fusión parcial al inicio (30 días) y total (a los 60 y 90 días). Esta fusión de las tabletas se debe principalmente a las vitaminas A y E, polietilenglicol (carbowax 8000) y a la interferencia de los demás excipientes como el sabor. Esto conocido previamente por la bibliografía consultada, las vitaminas involucradas en este estudio funden a temperaturas mayores de  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ , por lo que se recomienda mantenerlas a temperaturas menores de  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  en lugares frescos y secos.
- A una temperatura de  $40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2.0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Se demuestra la aceleración en la producción de bióxido de carbono gradualmente (30, 60 Y 90 días), producto de la reacción entre el bicarbonato de sodio y el ácido cítrico (reacción efervescente), la humedad intrínseca de los excipientes también reacciona produciendo la reacción efervescente y la interacción con los productos de degradación de los mismos.
- Se demuestra que la temperatura y la humedad son variables críticas en el desarrollo de la formulación, aun cuando no se cumplieron las condiciones de estabilidad como lo establece la norma 073 de estabilidad de medicamentos, por no poseer una estufa con la humedad relativa de  $75 \pm 5\%$  y mantener solo la temperatura de  $40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$  y sin un previo estudio de validación.
- Para optimizar el proceso de la fabricación de las tabletas efervescentes vitamínicas y con electrolitos, se debe implementar una tecnología en cuanto al acondicionado (empaques con dosis únicas o una tableta en un sobre individual con el papel adecuado), y nueva tecnología implementada con controladores de humedad y temperatura en las áreas de producción.
- Se demuestra que el mismo procedimiento en la fabricación de tabletas efervescentes es aplicable a otros sabores, los cuales solo se realizaron con la formulación final y no en lotes piloto.

- 
- El producto cumple algunas de las pruebas de control de calidad que se establecieron en el procedimiento correspondiente (en el inicio de la prueba de la estabilidad acelerada un lote no cumple con la prueba de friabilidad), por lo que es necesario realizar la optimización de la fórmula buscando otros excipientes.
- Se elaboró un procedimiento de operación normalizado para la fabricación y acondicionamiento de las tabletas efervescentes, al igual que un procedimiento normalizado de operación granulación vía húmeda de dos excipientes.
- El método utilizado en el presente estudio para poder obtener producto con las características deseadas, fue el ensayo y error el cuál resultó muy práctico.
- Para el desarrollo de este tipo de tabletas es indispensable contar con un laboratorio que se tengan las variables críticas de humedad y temperatura controladas, en este estudio realizado en el laboratorio de tecnología farmacéutica los resultados que obtuvimos podrían mejorar.
- Es importante adicionar una cantidad mayor de las vitaminas ya que presentan una baja en la concentración después del análisis efectuado.

**7.0.2 BIBLIOGRAFÍA**

- 1) Alpizar, Ramos Ma. Del Socorro y Joaquín, Pérez, Ruelas, *Manual de Prácticas de laboratorio: tecnología farmacéutica II*, Departamento de Farmacia, 1997.
- 2) *Basf & Nutrition, Products for the food and pharmaceutical industry*, technical information, Estados Unidos de America, Basf, 1999.
- 3) *British pharmacopoeia, vols. I y II Published on the recomendation of the medicine commision Pursuant to the medicine act 1968*, London her magesty's office, printed in the United Kingdom for her magesty's stationery office, 1988.
- 4) *Diccionario de especialidades farmacéuticas, ediciones PLM S.A. de C.V.*, cuadragésimo sexta edición 2000, impreso en México, Litografía monográfica, 1999.
- 5) *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*, séptima edición, México, D.F. Talleres gráficos de publicaciones e impresiones de calidad, 2000.
- 6) Genero, Alfonso R. *Remington Farmacia, vol. 1, 17ª ed.* Remington's Pharmaceutical Sciences, Philadelphia Collage of Pharmacy and Sciences, Médica Panamericana, 1985.
- 7) Hardman, Joel G and Lee E, Limbird, and Goodman Gilman, Alfred, *The pharmacological basis of the Therapeutics*, Trad. Blengio, Pinto, Rafael. Rivera;muñoz Bernardo, Sapiña Renard, Santiago. 8ª. ed. Impreso en México, Mc Graw Hill editores S. A de C.V, 1996

- 8) Kaplan, Alex. et al., *Clinical Chemistry, interpretation and techniques*. 4ª. ed. Estados Unidos de América, Williams & Wilkins, 1995.
- 9) L. Bennington, James M.D. *Diccionario enciclopédico del laboratorio clínico*, Traducción por la editorial, impreso en Buenos Aires, Médica panamericana, 1992.
- 10) Maldonado Nava, Reina Mima. *Estudios de preformulación y formulación de una suspensión oral de subsalicilato de bismuto*. Facultad de Química. 2002.
- 11) Menchú , Ma. Teresa. et al., *Recomendaciones dietéticas diarias del INCAP (instituto nacional de nutrición de Centroamérica y Panamá)*, 45ª. ed. Guatemala, publicación INCAP/057, 1994.
- 12) Morales, León, Josefina. et al., *Tablas de composición de alimentos mexicanos, instituto de nacional de ciencias médicas y nutrición Salvador Zubirán*, edición 2000, impreso en México D.F, publicaciones del instituto nacional de ciencias médicas y nutrición Salvador Zubirán, 1999.
- 13) Norma Oficial Mexicana, NOM 072- SSA1- 1993. Etiquetado de medicamentos. Lunes 10 de Abril del 2000.
- 14) Norma Oficial Mexicana 073- SSAI- 1993, Estabilidad de Medicamentos, viernes 8 de Marzo de 1996.
- 15) Sauna, C. Anderson. Cockayne, Susan, *Química Clínica*. Mc Graw Hill. México D.F. Interamericana 1995.

- 16) Swarbrick, James, and C. Boylan, James. *Encyclopedia of pharmaceutical technology*, Vol. 5. New York, Marcel Dekker inc. 1992.
- 17) Programa emprendedores. Materia: Creación de empresas. Metodología: Elaboración de un plan de negocios (Carlos Tovar Vázquez, Ma. De los Angeles Morales Cruz). Facultad de Contaduría y Administración UNAM 2002.
- 18) Proyecto de Norma Oficial Mexicana Norm-086-SSAI-1994, Bienes y servicios. Alimentos y bebidas no alcohólicas con modificaciones en su composición. Especificaciones nutrimentales.
- 19) *Revista del consumidor, jugos y néctares*, México, Año 1999, Número 226, Abril de 1999.
- 20) S. Banker, Gilbert y Christopher, T. Rhodes, *Modern Pharmaceutics, Drug pharmaceutical sciences a series of the textbook an monographs*, 4<sup>a</sup>. ed. Wilmington North Carolina, Marcel Dekker, 1996.
- 21) *The Merck Index, Encyclopedia of chemicals, Drugs and Biologicals*, 12<sup>a</sup>. ed. white house station N.J. Estados Unidos de America, Merck Research Laboratories. 1996.
- 22) *Vaw europack. Cold Formed Blisters, Concep of simulations and rapid Prototyping*, Vaw Europack Gmbh, Fedrich-Meyer-Strasse 23 79331, Teningen Germany
- 23) Wade, Ainley and Weller, Paul J. *Hand book of pharmaceutical excipients*, 2<sup>a</sup>. ed. Whashington D.C. American phamaceuticall Association, 1994

Raciones diarias recomendadas en la dieta\*

Categoría	Edad (años)	Peso (kg)	Etila		Pterina		Vitamina A	Vitamina D	Vitamina E	Vitamina K	Vitamina C	Tiamina	Riboflavina	Niacina	Vitamina B <sub>6</sub>	Folato	Vitamina B <sub>12</sub>	Calcio	Magnesio	Hierro	Zinc	Cobalto	Selenio		
			(g)	(g)	(g)	(g)	(mg RE <sup>†</sup> )	(mg <sup>‡</sup> )	(mg o TE <sup>§</sup> )	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)	
Hombres	0 a 4	5	13	60	24	13	375	2.5	3	5	30	0.3	0.4	5	0.3	25	0.1	400	300	40	6	5	40	10	
	4.5 a 10	9	20	71	28	14	375	10	4	10	35	0.4	0.5	6	0.6	35	0.5	600	500	60	10	5	50	15	
	1 a 1	13	29	90	35	16	400	10	6	15	40	0.7	0.8	9	1.0	50	0.7	800	800	80	10	10	70	20	
	4 a 6	20	41	112	44	24	500	10	7	20	45	0.9	1.1	12	1.1	75	1.0	900	900	120	10	10	90	20	
Varones	7 a 10	28	62	132	52	28	700	10	7	30	45	1.0	1.2	13	1.4	100	1.4	900	900	170	10	10	120	30	
	11 a 14	45	99	157	62	45	1000	10	10	45	50	1.3	1.5	17	1.7	150	2.0	1200	1200	270	12	15	150	40	
	15 a 18	66	145	176	69	59	1000	10	10	65	60	1.5	1.8	20	2.0	200	2.0	1200	1200	400	12	15	150	50	
	19 a 24	72	160	177	70	58	1000	10	10	70	60	1.5	1.7	19	2.0	200	2.0	1200	1200	350	10	15	150	70	
Mujeres	25 a 50	79	174	176	70	63	1000	5	10	80	60	1.5	1.7	19	2.0	200	2.0	800	800	350	10	15	150	70	
	51+	77	170	173	68	63	1000	5	10	80	60	1.2	1.4	15	2.0	200	2.0	800	800	350	10	15	150	70	
	11 a 14	46	101	157	62	46	800	10	8	45	50	1.1	1.3	15	1.4	150	2.0	1200	1200	280	15	12	150	45	
	15 a 18	55	120	163	64	44	800	10	8	55	60	1.1	1.3	15	1.5	180	2.0	1200	1200	300	15	12	150	50	
Embarazadas	19 a 24	58	128	164	65	46	800	10	8	60	60	1.1	1.3	15	1.6	180	2.0	1200	1200	280	15	12	150	35	
	25 a 50	63	138	163	64	50	800	5	8	65	60	1.1	1.3	15	1.6	180	2.0	800	800	280	15	12	150	55	
	51+	65	143	160	63	50	800	5	8	65	60	1.0	1.2	15	1.6	180	2.0	800	800	280	10	12	150	55	
Alimentamiento	Primeros seis meses						60	1000	10	10	65	7.0	1.6	17	2.2	400	2.2	1200	1200	320	30	15	175	65	
	Siguientes seis meses						65	1300	10	12	65	9.5	1.6	18	2.1	280	2.6	1200	1200	355	15	19	200	75	
							62	1200	10	11	65	9.0	1.6	1.7	2.0	2.1	260	2.6	1200	1200	340	15	16	200	75

\*Las raciones, expresadas como el consumo diario promedio sobre el tiempo, toman en cuenta variaciones individuales entre la mayoría de los estadounidenses normales que viven en situaciones ambientales habituales que generan estrés. La dieta debe basarse en diversos alimentos de consumo frecuente para proporcionar otros nutrientes para los cuales los requerimientos en seres humanos se encuentran menos bien definidos.

<sup>†</sup>Equivalentes de retinol. 1 equivalente de retinol = 1 µg de retinol o 6 µg β-caroteno. Véase en el texto el cálculo de la actividad de vitamina A en la dieta como equivalentes de retinol.

<sup>‡</sup>Como colecalciferol. 1 µg de colecalciferol = 400 IU de vitamina D.

<sup>§</sup>Equivalentes de α-tocoferol. 1 mg de α-tocoferol = 1 α-TE. Véase en el texto la variación de las raciones y el cálculo de la actividad de vitamina E en la dieta como equivalentes de α-tocoferol.

<sup>||</sup>1 NE (equivalente de niacina) es igual a 1 mg de niacina o 60 mg de triptófano en la dieta.

(Con autorización del Food and Nutrition Board, National Research Council, 1989).

**RECOMENDACIONES DIETÉTICAS DIARIAS DE VITAMINAS Y MINERALES (INCAP)**  
**Sugeridas para mantener una buena nutrición en prácticamente toda la población.**

EDAD	A mcg ER	Tia mg	Rib. mg	Nia. mg EN	B6 mg	Fol. mcg	B12 mcg	C mg	D mcg	E mg	Ca mg	P mg	Mg mg	Fe <sup>a</sup> A B mg mg	Zn <sup>b</sup> A B mg mg	I mcg	F mg	Cu mg	Se mcg
<b>NIÑOS</b>																			
<b>meses</b>																			
0-2.9	350	0.2	0.3	4	0.2	17	0.1	20	8	3	500 <sup>b</sup>	300 <sup>b</sup>	30	c c c	2 <sup>b</sup> 3	40	0.3	0.2	10
3-5.9	350	0.2	0.3	4	0.2	25	0.1	20	8	3	500 <sup>b</sup>	300 <sup>b</sup>	45	7 <sup>b</sup> 10	3 <sup>b</sup> 5	40	0.3	0.3	10
6-11.9	350	0.4	0.4	6	0.4	35	0.1	20	7	4	500	300	60	10 10	4 6	50	0.5	0.3	12
<b>años</b>																			
1-2.9	400	0.5	0.6	8	0.7	40	0.5	30	7	5	400	300	75	7 10	5 8	65	1.0	0.4	15
3-6.9	400	0.7	0.8	11	0.9	65	0.8	35	5 <sup>d</sup>	6	500	400	110	7 10	7 10	85	1.5	0.6	20
7-9.9	400	0.8	1.0	13	1.0	100	0.9	40	d	7	800	600	160	8 12	7 10	120	2.0	0.7	30
<b>HOMBRES</b>																			
10-11.9	500	0.9	1.1	15	1.2	100	1.0	45	d	9	1000	800	200	8 12	9 14	150	2.0	0.8	35
12-13.9	600	1.1	1.2	16	1.4	170	1.0	50	d	10	1000	800	250	12 18	12 18	150	2.0	0.9	45
14-17.9	600	1.1	1.4	19	1.5	185	1.0	60	d	10	1000	800	340	10 15	12 18	150	2.0	1.0	60
18-64.9	600	1.2	1.5	20	1.4	200	1.0	60	d	10	1000	800	310	8 11	12 18	150	3.0	1.2	70
65+	600	0.9	1.2	15	1.4	200	1.0	60	10	8	800 <sup>a</sup> 800 <sup>a</sup>	600 <sup>a</sup>	300	8 11	12 18	150	3.0	1.2	70
<b>MUJERES</b>																			
10-11.9	500	0.8	1.0	13	1.0	100	1.0	45	d	8	1000	800	220	8 12	9 14	150	2.0	0.8	40
12-13.9	600	0.9	1.0	13	1.1	170	1.0	50	d	8	1000	800	260	13 20	9 14	150	2.0	0.9	45
14-17.9	500	0.9	1.1	14	1.2	170	1.0	60	d	8	1000	800	290	15 22	9 14	150	2.0	1.0	55
18-64.9	500	0.8	1.1	14	1.2	170	1.0	60	d	8	1000	800	240	16 24	9 14	150	3.0	1.2	60
65+	500	0.7	1.0	12	1.2	170	1.0	60	10	6	800 <sup>a</sup> 800 <sup>a</sup>	600 <sup>a</sup>	250	6 9	9 14	150	3.0	1.2	60

- a A: Dieta con abundantes alimentos de origen animal. B: Dieta con predominio de alimentos vegetales.  
b RDD para niños alimentados con exclusiva o primordialmente al pecho: 300mg CA, 125 mg de P, 25 mg de Fe, 1.3 mg de Zn.  
c Necesidades de hierro son satisfechas por la disminución fisiológica de hemoglobina y la movilización de reservas corporales de hierro.  
d Entre 4 y 64 años: 5 mg de vitamina D/día solo donde la luz solar no es adecuada, y para individuos o grupos a riesgo de hipovitaminosis D.  
e Hasta 25 años: 1000 mg de Ca y 800 mg P/día.  
f RDD para mujeres que no mestruan (e.g. después de menopausia o histerectomía): 6mg/día con dieta A y 9mg/día con dieta B

**APENDICE NORMATIVO B  
B. DE LA INGESTA DIARIA RECOMENDABLE.**

<b>NUTRIMENTOS</b>	<b>VALORES</b>
Energía KJ (Kcal)	2750
Proteína g	80
Vitamina A µg ER	1000
Vitamina D µg	5
Vitamina E mg	20
Vitamina C mg	60
Tiamina mg	1.5
Riboflavina mg	1.7
Niacina mg	25
Vitamina B6 mg	2
Folacina µg	400
Vitamina B12 µg	5
Calcio mg	700
Fósforo mg	800
Hierro mg	18
Magnesio mg	350
Zinc mg	15
Yodo µg	150

INGESTION DIARIA RECOMENDADA (I D R) POR EL INSTITUTO NACIONAL DE NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN DE ENERGIA, PROTEINAS Y MINERALES PARA LA POBLACION MEXICANA.

RECOMMENDED DAILY DIETARY INTAKES (R D I) OF ENERGY, PROTEIN, VITAMINS, AND MINERALS FOR THE MEXICAN POPULATION.

COMPONENTE	INFANTES INFANTS		NIÑOS Y PÚBERES CHILDREN			ADULTOS ADULTS	EMBARAZADAS	MUJERES LACTANTES
	0-5 meses	6-11 meses	1-3 años	4-6 años	7-18 años			
Energía [KJ/(Kcal)] Kg peso de ref.	460 (110)	418 (100)	418 (100)	-	-	-	+ 1250 (300)	+ 2100 (500)
Proteína (g).	13	14	20	56	75	75	+ 8	+20
Vitamina A ((µg eq retinol).	400	400	400	450	1000	1000	800	1300
Vitamina D ((µg) <sup>a</sup> .	10	10	10	5	-	-	10	10
Vitamina E (mg eq toc).	3	4	6	7	10	10	10	12
Vitamina C (mg).	35	40	40	45	60	60	70	95
Tiamina (mg) <sup>b</sup> .	0.35	0.45	0.7	0.8	1.2	1.5	1.5	1.6
Riboflamin (mg) <sup>b</sup> .	0.45	0.55	0.8	1.0	1.5	1.7	1.7	1.8
Niacina (mg eq) <sup>c</sup> .	6	7	9	11	16	19	19	20
Vitamina B <sup>5</sup> (mg).	0.3	0.6	1.0	1.1	1.7	2.0	2.2	2.1
Vitamina B <sup>12</sup> ((µg).	0.3	0.5	0.7	0.9	1.7	2.0	2.2	2.6
Folicina ((µg).	25	35	50	65	180	200	400	280
Calcio (mg).	450	600	800	800	1000	800	1200	1200
Fósforo (mg).	350	500	700	800	1000	800	1200	1200
Hierro (mg).	10	10	15	10	15 <sup>d</sup>	15 <sup>d</sup>	30	15
Magnesio (mg).	40	60	80	100	400	350	320	355
Cinc (µg).	5	5	15	10	15	15	15	19
Yodo (mg).	40	50	70	80	150	150	175	200
Cobre (mg).	0.6	0.6	1	1	2	2	-	-
Fluor (mg).	0.5	0.5	1.5	1.5	2	2	-	-

**ENERGIA:** No se dan I D R para 4 años de edad ó mas ya que técnicamente es impropcedente hacerlo. La proporción deseable de cada fuente (H de C / lípidos / proteína) en infantes y niños es de 55% / 30% / 15% y en adultos 60 a 63% / 25% / 60 a 63% / 25% / 12 a 15%.

**PROTEINAS:** La cifra para infantes se refiere a proteína de alta conversión; para los demás grupos. se refiere a la proteína de una dieta mixta en la que el 70% es de origen vegetal. A partir de los 4 años la I D R corresponde a un 15% de la ingestión energética suponiendo arbitrariamente, 1500 y 2000 Kcal. por lo que el margen de seguridad es muy alto.

**LÍPIDOS:** La composición porcentual deseable es: 26% AG saturados, 47% AS monoinsaturados, 20% AG polinsaturados n-6 y 7% AG polinsaturados n-3 (la mitad de alimentos marinos si es posible).

**FIBRAS:** 15g/1000 Kcal (por lo menos 7g/1000Kcal de fibras solubles)

**SACAROSA:** No mas de 10% de la ingestión de energía en adultos y niños no mas del 15% .

- a) Debido al grado de exposición al sol no se dan valores de vitamina D para niños mayores, púberes y adultos pero se recomiendan 10 µg para adultos de mas de 65 años de edad.
- b) Si la actividad física es intensa considerar 0.5 mg de tiamina, 0.6 mg de Riboflavina y 8 mg eq de niacina por cada 1000 Kcal. de gasto energético.
- c) para los grupos de 7 a 18 años y para adultos los valores son 15 mg, en las mujeres y 10 mg en los hombres.