



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**“DESARROLLO DE UNA GOMITA CON  
NAPROXENO SÓDICO Y ÁCIDO ASCÓRBICO”**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**QUÍMICA EN ALIMENTOS**

P R E S E N T A:

**DANIELA XIMENA ZARUR ROLDÁN**



MÉXICO D.F.

2007



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

JURADO ASIGNADO :

PRESIDENTE

PROF. LILIANA AGUILAR CONTRERAS

VOCAL

PROF. RAÚL LUGO VILLEGAS

SECRETARIO

PROF. ERNESTINA HERNÁNDEZ GARCÍA

1<sup>er</sup> SUPLENTE

PROF. ÁNGEL ÁVILA VILLAGRAN

2<sup>do</sup> SUPLENTE

PROF. RODOLFO FONSECA LARIOS

Sitio donde se desarrolló el tema : Instituto Nacional de Pediatría, Laboratorio  
de Farmacología

---

ASESOR

M. en F. Ernestina Hernández García

---

SUSTENTANTE

Daniela Ximena Zarur Roldán

A mi abuela  
por cuidar mis pasos  
desde el cielo

A mi hermano  
por hacerlo aquí  
en la tierra

A Dios por la vida...

A mis padres por impulsarme día a día y formar a la mujer que ahora soy.

A toda mi familia por su amor y por formar parte de mi vida.  
Especialmente a mi Tia Emilia y a mi Tio Tony por su ejemplo de vida.

A mis sobrinos por ser la luz de mi vida.

A Tina por su tiempo, enseñanza, paciencia y porque a pesar de las adversidades tuvo la confianza en mi para sacar este proyecto adelante.

A Rodolfo Fonseca por el apoyo que en todo momento me brindo, por compartirme todos sus conocimientos.

Al Departamento de Farmacología del Instituto Nacional de Pediatría por abrirme sus puertas y por el apoyo en el desarrollo de este proyecto.

A la familia Lares por dejarme ser parte de ellos.  
Especialmente al Dr. Ismael Lares por su ejemplo y a Mary por ser mucho mas que una amiga; quiero decirte que me siento bendecida de tener a alguien como tu en mi vida, gracias por estar siempre a mi lado y por hablarme con la verdad por mas dura que esta sea, te quiero mucho.

A todos los profesores de la Facultad de Química que de alguna u otra forma formaron a la profesional que ahora soy.

A mis amigos Luis, Erika, Rodrix, Mabeto, Nico, Yon, Bruno, Valeria, Laura, Ernesto, Ran, Christian, Sergio, Ana Karina, Ruben, Carmen, Ebrik, Vlad, Aarón, Pécoro, Ioscani, Mau, Mario, Miriam, Fran, Marco, Pablo, Brujis, Turco, Diego, Brócoli, Memo, gracias por provocar mis risas y consolar mi llanto, gracias por compartir conmigo toda clase de momentos, todos sin importar el orden en el que han sido mencionados forman una parte indispensable de mi vida y mi corazón.

A mi sensei Erik por toda una vida juntos, por su compañía, por compartir conmigo una pasión, por su cariño y sus consejos. iiiiii, mijo te quiero mucho.

A Ricardo por compartir conmigo tantos momentos, por llenar de felicidad mi corazón, por su compañía, su paciencia, su amor.

A la UNAM por ser mas que un Templo de sabiduría, por abrir mis perspectivas, por enseñarme a sobresalir en el mundo real, por acogerme hasta convertirse en mi hogar.

Y por último pero el más importante por ser mi cómplice, mi sostén, mi compañero, mi fortaleza y mi debilidad, eres el motor de mi vida, Dios me premió al hacerte mi hermano te amo con todo mi corazón.

	<b>Página</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b>	2
<b>OBJETIVOS</b>	6
<b>HIPÓTESIS</b>	7
<b>ANTECEDENTES</b>	9
Materias Primas	13
Desarrollo Farmacéutico	31
<b>METODOLOGÍA GENERAL</b>	34
Revisión Bibliográfica	35
Preformulación	
Caracterización de los Principios Activos	
Degradación de los Principios Activos	36
Compatibilidad Fármacos-Excipientes	37
Determinación de la Dosis	38
Desarrollo de la Formulación	
Pruebas de Estabilidad (Ciclado)	39
<b>RESULTADOS Y ANÁLISIS</b>	41
Caracterización de los Principios Activos	
Degradación de los Principios Activos	42
Compatibilidad Fármacos-Excipientes	43
Determinación de la Dosis	45
Desarrollo de la Formulación	46
Pruebas de Estabilidad (Ciclado)	51
<b>CONCLUSIONES Y PROPUESTAS</b>	55
Conclusiones	
Propuestas	56
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	58
<b>ANEXOS</b>	59

# **INTRODUCCIÓN**

## INTRODUCCIÓN

La humanidad desde sus comienzos se ha preocupado por buscar formas que ayuden a conservar la salud y aliviar el dolor.

Existen padecimientos como la artritis reumatoide juvenil, que son tratados con fármacos anti-inflamatorios no esteroides, entre los cuales se encuentra el naproxeno sódico, que puede ser administrado en niños en edad escolar.

Por otro lado, en México se presentan enfermedades muy comunes en invierno, como son los resfriados o infecciones agudas de las vías respiratorias superiores con reacciones febriles; los cuales llevan a complicaciones. Es común que se recomiende la administración de ácido ascórbico como preventivo o profiláctico en los primeros síntomas de la gripe; aunado a esto se utiliza como terapia concomitante el naproxeno sódico, cuando se presentan dolores musculares agudos.

En el mercado existen por separado diversas presentaciones farmacéuticas de estos dos principios activos; en el caso de ácido ascórbico se puede encontrar como tabletas masticables, tabletas efervescentes, gomas de gelatina, etc. Para el naproxeno sódico se encuentra en la presentación de tabletas y suspensión. Aún no se tienen antecedentes de medicamentos en la presentación de gomita que contengan ambos principios activos; aunque ya se conocen las gomitas que contienen vitamina C.

Dentro de las diversas presentaciones mencionadas anteriormente, existen varias desventajas como por ejemplo: las tabletas requieren ser administradas con un líquido, no son fáciles de deglutir para los pacientes pediátricos y la liberación del fármaco no es rápida.

En ocasiones al paciente no le agrada o no puede administrársele alguna de las presentaciones, es por ello, que se pretende desarrollar una nueva alternativa farmacéutica de uso pediátrico, en presentación de gomita suave, que contenga tanto naproxeno sódico como ácido ascórbico; esto porque se han encontrado estudios en



donde el ácido ascórbico en presencia de fármacos anti-inflamatorios no esteroides (AINE'S) reduce el daño gástrico provocado por el uso prolongado de éstos actuando como antagonista ante los efectos de inhibición en la síntesis de la ciclooxigenasa uno provocada por el naproxeno sódico que pertenece a este grupo.

El desarrollo de esta forma farmacéutica, involucra la investigación de las propiedades físicas y químicas de los principios activos por sí solos y en combinación con los excipientes.

No debemos olvidar que este producto es muy versátil, ya que puede ser utilizado para diversas indicaciones terapéuticas en pacientes pediátricos, como: artritis reumatoide juvenil, resfriados, extracciones dentales y cirugía.

El presente trabajo consiste en el desarrollo de la formulación para las gomitas con naproxeno sódico y ácido ascórbico. Dicha forma farmacéutica tendrá como ventajas principales la facilidad de administración (debido a sus características físicas y sensoriales) y la liberación del fármaco.

Dado que la administración de los medicamentos en los niños se complica debido a su sabor y su presentación, la gente siempre busca todo lo que sea fácil, sencillo y rápido, es por eso; que este producto innovador representa una forma de administración más efectiva; ya que no se necesita de agua para poderlo administrar y aunado a esto, el proceso de masticación provocará que los fármacos sean liberados de la gomita y los principios activos se disuelvan inicialmente con la saliva, para que posteriormente pasen por el tracto gastrointestinal ya disueltos y se absorban rápidamente.

Hasta la fecha no se ha desarrollado alguna presentación en donde se encuentren los dos principios activos (naproxeno sódico y ácido ascórbico), los cuales dan versatilidad al nuevo producto y este puede ser utilizado para toda una gama de enfermedades.

Las gomitas pueden tener un gran impacto no sólo a nivel nacional si no también a nivel internacional, ya que, si se consigue el apoyo de un Laboratorio Farmacéutico

transnacional de tal forma que se realicen los estudios complementarios en el desarrollo de esta nueva forma farmacéutica que sirva para el tratamiento de diversos padecimientos que se presentan en niños.

## **OBJETIVOS E HIPÓTESIS**

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo General**

- Desarrollar una forma farmacéutica en presentación de gomita, que contenga naproxeno sódico y ácido ascórbico y pueda ser utilizada en el tratamiento de la artritis reumatoide y la artritis reumatoide juvenil, o como profiláctico en los primeros síntomas del resfriado común y otros padecimientos comunes en los pacientes pediátricos.

### **Objetivos Particulares**

#### Preformulación

- Identificar las características más importantes de los fármacos y de los excipientes para determinar cuáles son las condiciones adecuadas en el desarrollo de la gomita.

#### Desarrollo de la formulación

- Seleccionar la mejor formulación utilizando ensayos de uno a la vez para obtener una gomita suave, de buena apariencia, de buen sabor, con una adecuada liberación del principio activo y que sea agradable al paciente.

#### Pruebas de ciclado

- Obtener un producto que sea estable a bajas temperaturas como 0-4°C y a temperaturas altas como 37-40°C, con el fin de que esta gomita mantenga sus características fisicoquímicas, funcionales y sensoriales.

## **HIPÓTESIS**

- Si se realizan los estudios de preformulación para determinar las condiciones bajo las cuales el principio activo sea compatible con los excipientes, entonces se podrá proceder al desarrollo de la nueva forma farmacéutica.
- Si se aplica la metodología de variar un factor a la vez durante el desarrollo de la forma farmacéutica en presentación de gomitas, entonces se podrá seleccionar la mejor formulación en donde se logre obtener una gomita suave, de buena apariencia, de buen sabor, con una adecuada liberación del principio activo y que sea agradable al paciente.
- Si se realizan las pruebas de ciclado a la forma farmacéutica seleccionada, entonces se podrá determinar de manera preeliminar si el producto es estable a cambios bruscos de temperatura y éstos resultados servirán de base para continuar con los estudios posteriores al desarrollo de un medicamento.

## **CAPÍTULO 1**

### **ANTECEDENTES**

## **ANTECEDENTES**

A finales de la edad media, aparecen las preparaciones medicamentosas a base de extractos vegetales y sustancias arcillosas, dando inicio a lo que actualmente se conoce como Industria Farmacéutica. (1)

A lo largo de muchos años la Industria Farmacéutica ha estudiado la forma de lograr la prevención y tratamiento de diferentes padecimientos entre los que podemos mencionar la artritis reumatoide y los resfriados.

La artritis reumatoide juvenil (ARJ) es una forma de artritis que se presenta en los niños de hasta 15 años y que produce inflamación y rigidez de las articulaciones durante más de seis semanas. A diferencia de la artritis reumatoide del adulto, que es crónica y dura toda la vida, los niños suelen superar la ARJ. Sin embargo, la enfermedad puede afectar al desarrollo de los huesos en los niños en edad de crecimiento.

La enfermedad puede clasificarse en tres categorías basándose en la cantidad y el tipo de articulaciones afectadas, en los síntomas y su duración, y en la presencia o no de anticuerpos específicos producidos por el sistema inmune.

**Pauciarticular:** Es una forma común de la artritis reumatoide juvenil (ARJ) que compromete hasta cuatro articulaciones. Suele afectar a las articulaciones grandes, como por ejemplo las rodillas, los tobillos o los codos. Este tipo de enfermedad afecta con mayor frecuencia a las niñas de hasta siete años de edad y a los niños mayores de ocho años.

**Poliarticular:** Casi el 50 por ciento de los niños con ARJ padecen esta forma de la enfermedad, que afecta a cinco o más de cinco articulaciones. La variedad poliarticular es más grave y tiende a afectar a las articulaciones pequeñas, como las de las manos o los pies, y con frecuencia aparece en ambos lados del cuerpo. Este tipo de ARJ afecta a las niñas con mayor frecuencia que a los varones.

Sistémica: La ARJ sistémica (también llamada enfermedad de Still) aunque es la forma más grave de la enfermedad es la menos común. Afecta a una o más articulaciones y causa inflamación de los órganos internos, incluidos el corazón, el hígado, el bazo y los ganglios linfáticos. Los niños y las niñas tienen las mismas probabilidades de sufrir ARJ sistémica.

Al igual que la artritis reumatoide del adulto, la ARJ es una enfermedad autoinmune, lo que significa que el sistema inmune del cuerpo ataca a sus propias células y tejidos sanos. El tratamiento puede incluir: medicamentos anti-inflamatorios no esteroides (AINE'S) para aliviar los síntomas; medicamentos antirreumáticos para lograr que la enfermedad progrese más lentamente, como por ejemplo el metotrexato; corticosteroides para reducir la inflamación y controlar los síntomas severos; fisioterapia para mejorar y mantener la función de los músculos y las articulaciones; terapia ocupacional para mejorar la capacidad para realizar las actividades de la vida cotidiana; evaluación del estado nutricional por parte de un nutricionista y orientación permanente, en caso de que sea necesario, para asegurar la ingesta alimentaria del paciente, cuyo apetito puede verse perjudicado por el proceso mismo de la enfermedad o por determinados medicamentos administrados durante el tratamiento; examen periódico de la vista para detectar cambios tempranos de las inflamaciones oculares; educación del paciente para ayudar a disminuir la frecuencia y la gravedad de los brotes y evitar complicaciones, entre los que se incluyen los siguientes temas educacionales: ejercicio, control de peso y descanso adecuado. (2)

Los fármacos anti-inflamatorios, analgésicos y antipiréticos no esteroides (AINE'S) incluyen muy diversos compuestos que casi nunca tienen una relación química alguna (aunque casi todos son ácidos orgánicos). El compuesto prototipo sería el ácido acetilsalicílico (aspirina), y en algunos señalamientos se les conoce como "fármacos



similares a la aspirina”, pero el nombre más usado es el de anti-inflamatorios no esteroides, y como tales son nombrados.

Los anti-inflamatorios no esteroides inhiben muy diversas reacciones in vitro, pero antes de 1971, no se habían definido sus efectos anti-inflamatorios, antipiréticos y analgésicos. En esa fecha, se tenían algunas pruebas de que las prostaglandinas participan en la patogenia de la inflamación y la fiebre, y ello reforzó la hipótesis de que la inhibición de la biosíntesis de dichos autacoides podría explicar diversas acciones clínicas de esos medicamentos.

Los AINE´S son inhibidores de la enzima ciclooxigenasa, la cual es responsable en la inhibición directa de la biosíntesis de las prostaglandinas y de los tromboxanos provenientes del ácido araquidónico.

Como antipiréticos, los AINE´S aminoran la temperatura corporal en estados febriles; todos los productos de este tipo son antipiréticos y analgésicos, pero algunos no son idóneos en el empleo sistemático o duradero dada su toxicidad.

La aplicación clínica principal de estos compuestos es como anti-inflamatorios en el tratamiento de trastornos músculo-esqueléticos como la artritis reumatoide.

En términos generales, los AINE´S brindan únicamente alivio sintomático del dolor y de la inflamación que acompañan las enfermedades y no detienen la evolución de la lesión patológica de tejidos durante episodios graves. (3)

Durante los últimos años, los fármacos anti-inflamatorios no esteroides más recientes han conquistado en grado dominante la aceptación médica para la reducción de la inflamación y el dolor de la artritis reumatoide y otros padecimientos reumáticos. Algunos han ganado preferencia al grado de haber desplazado al ácido acetilsalicílico de su posición tradicional como el fármaco de elección en una diversidad de indicaciones. (4)

Estos compuestos han demostrado tener un orden elevado de eficiencia en aliviar la inflamación y el dolor en un amplio espectro de padecimientos reumáticos. Más

recientemente se ha encontrado que el naproxeno y el naproxeno sódico son potentes inhibidores de las agregaciones plaquetarias, por lo tanto, útiles en la profilaxis de los ataques de migraña. (5)

El naproxeno sódico es un anti-inflamatorio no esteroide administrado oralmente, el cual tiene propiedades analgésicas y antipiréticas. Es administrado generalmente para el tratamiento de la artritis reumatoide, osteoartritis y artritis juveniles.

Las vitaminas son sustancias orgánicas de naturaleza y composición variada; imprescindibles en los procesos metabólicos que tienen lugar en la nutrición de los seres vivos; no aportan energía, ya que no se utilizan como combustible, pero sin ellas el organismo no es capaz de aprovechar los elementos constructivos y energéticos suministrados por la alimentación. Normalmente se utilizan en el interior de las células como antecesoras de las coenzimas, a partir de las cuales se elaboran los miles de enzimas que regulan las reacciones químicas de las que viven las células. Su efecto consiste en ayudar a convertir los alimentos en energía. La ingestión de cantidades extras de vitaminas no eleva la capacidad física, salvo en el caso de existir un déficit vitamínico (debido, por ejemplo, a un régimen de comidas desequilibrado y a la fatiga). Entonces se puede mejorar dicha capacidad ingiriendo cantidades extras de vitaminas. Las necesidades vitamínicas varían según las especies, con la edad y con la actividad.

Tradicionalmente se establecen 2 grupos de vitaminas según su capacidad de disolución: vitaminas hidrosolubles y liposolubles.

La vitamina C es necesaria para producir colágeno que es una proteína necesaria para la cicatrización de heridas. Es importante en el crecimiento y reparación de las encías, vasos, huesos y dientes, y para la metabolización de las grasas, por lo que se le atribuye el poder de reducir el colesterol.

El déficit de vitamina C produce escorbuto, que se caracteriza por hinchamientos, hemorragias en las encías y caída de los dientes.

Algunos otros efectos atribuidos a esta vitamina son: mejor cicatrización de heridas, alivio de encías sangrantes, reducción de alergias, prevención del resfriado común, y en general fortalecimiento del organismo.

Entre otras desventajas que implican las presentaciones farmacéuticas que actualmente están en el mercado se pueden mencionar por ejemplo, las tabletas masticables por las características de dureza, no son fáciles de fraccionar, además de quedar adheridas en los dientes hasta la desintegración completa para que el principio activo se disuelva. Una desventaja que presentan las tabletas efervescentes es que al ser disueltas en un vaso con agua, se pierde el principio activo que se adhiere a las paredes del vaso.

Este es un producto que va enfocado directamente a los niños ya que como sabemos muchas veces rechazan los diversos medicamentos debido a su mal sabor, es por ello que se pretende elaborar una forma farmacéutica que enmascare el sabor de los fármacos, que facilite su administración y que sea atractiva para los pequeños.

Hasta la fecha no se ha desarrollado una presentación de naproxeno sódico como esta; en gomita, la más conocida es en forma de tableta, la cual, presenta diversas desventajas, ya que muchos pacientes en especial los niños no la pueden deglutir fácilmente y tienen que recurrir al fraccionamiento de ésta, aunado a esto el sabor del fármaco es amargo, por lo que el enmascaramiento es difícil.

## **Materias primas**

### Naproxeno sódico (6,7)

Descripción: Clasificado como un fármaco derivado del ácido propiónico que corresponde a un anti-inflamatorio no esteroide, con propiedades anti-inflamatorias, analgésicas y antipiréticas. Su acción analgésica es 20 veces mayor que la presentada por el ácido acetilsalicílico. Las características más destacadas del naproxeno consisten en la relación óptima entre su actividad terapéutica y su escasa toxicidad y al contrario de lo que se

creía en los primeros años de empleo terapéutico, las propiedades analgésicas están separadas de sus efectos anti-inflamatorios. En efecto, su actividad analgésica central y periférica se ha visto confirmada en numerosos trabajos, en estudios doble ciego controlados, comprobando su eficacia en el post-operatorio, ortopedia y contracciones dolorosas uterinas, trastornos asociados al síndrome dismenorreico, odontalgias y afecciones traumáticas y músculo-esqueléticas dolorosas.

Acción Terapéutica: Analgésico, antipirético, anti-inflamatorio no esteroide.

Indicaciones: Alivio del dolor leve a moderado; tratamiento sintomático de la inflamación leve a moderadamente severa, aguda y crónica de tejido músculo-esquelético y blando, dismenorrea primaria y secundaria.

Usos: Dolor de cabeza, dolores musculares, dolor de espalda, odontalgia, artritis reumatoide, contusiones, esguinces, luxaciones, desgarres musculares, post-quirúrgicos y para bajar la fiebre.

Mecanismo de acción: Al igual que otros anti-inflamatorios no esteroides, el naproxeno sódico es un activo inhibidor de la ciclooxigenasa, responsable de la biosíntesis de las prostaglandinas y tromboxanos desde el ácido araquidónico. La actividad anti-inflamatoria está relacionada con la inhibición sobre prostaglandinas sintetetasas específicas en varios tejidos, actuando periféricamente sobre el tejido inflamado (PEG2) y con distinta actividad sobre endoperóxidos cíclicos (PGG2) que actúan sobre la función plaquetaria. Su actividad sobre el dolor se explicaría porque justamente la inhibición de la prostaglandina sintetasa y posiblemente la inhibición de la síntesis o las acciones de otras sustancias bloquea la generación de impulsos dolorosos y sensibiliza los receptores del dolor a la estimulación mecánica o química. Su acción analgésica incluye la prevención y mejoría de la cefalea que es causada por dilatación o constricción de vasos sanguíneos cerebrales inducida por prostaglandinas. Su efectividad en trastornos dismenorreicos también está relacionada con la disminución de la síntesis de prostaglandinas

intrauterinas. Las prostaglandinas son sintetizadas por el endometrio al término del ciclo menstrual, cuando disminuyen los niveles de progesterona plasmática. La PGF2 produce vasoconstricción y contracción muscular a nivel uterino y condicionando isquemia y dismenorrea. A nivel sistémico es capaz de producir trastornos como irritabilidad, mareos, náuseas, vómitos y diarrea, todos componentes del síndrome dismenorreico. La PEG2 produce vaso dilatación en el endometrio junto con la PGI2, que inhibe la agregación plaquetaria e induce la menorragia. La acción central de naproxeno sódico incluye también la inhibición de prostaglandinas sintetasa en el hipotálamo.

**Absorción y biodisponibilidad:** La absorción de naproxeno sódico es rápida y completa. La concentración plasmática máxima es de 99.4mcg/mL (para una dosis de 550mg) y de 77.4mcg/mL (para una dosis de 275mg). La máxima concentración plasmática se alcanza después de 1 hora de haberlo administrado. A dosis superiores a 500mg, el aumento en la concentración plasmática no es proporcional a la dosis ingerida. La absorción puede acelerarse con la administración simultánea de bicarbonato de sodio, o reducirse con óxido de magnesio o hidróxido de aluminio.

**Distribución:** Naproxeno sódico presenta una unión a proteína de un 99%.

**Metabolismo y eliminación:** La vida media plasmática de naproxeno sódico es de 13 horas. La eliminación de la dosis administrada ocurre principalmente por vía urinaria, el 70% se elimina de manera inalterada o conjugada, y el 28% sufre una 6-desmetilación.

**Población especial:** Esta cinética se puede ver alterada por la edad, por lo cual se deben tomar las precauciones correspondientes en personas mayores. El naproxeno cruza la placenta y aparece en la leche materna de las mujeres que amamantan aproximadamente con el 1% de la concentración plasmática materna.

**Efectos Colaterales:** Los efectos secundarios más usuales consisten en molestias abdominales, dispepsia, cefaleas, náuseas, edema periférico moderado, tinnitus y vértigo.

Otros efectos secundarios que pueden presentarse ocasionalmente son: alopecia,

angioedema, anemia aplásica y hemolítica, meningitis aséptica, disfunción cognoscitiva, colitis, neumonitis eosinofílica, necrólisis epidérmica, eritema multiforme, hepatitis fatal, hemorragia y/o perforación gastrointestinal, granulocitopenia, hipoacusia, hematuria, hiperpotasemia, dificultades para la concentración, insomnio, ictericia, nefropatía (agudas y/o tóxicas), ulceración péptica, ulceración gastrointestinal no péptica, reacciones de fotosensibilidad incluyendo casos raros en que la piel toma un aspecto de porfiria cutánea tarda o de epidermolisis bullosa, rash cutáneo, síndrome de Stevens-Johnson, trombocitopenia, estomatitis ulcerativa, vasculitis, alteraciones visuales y vómitos. Pueden producirse reacciones anafilácticas, normalmente en pacientes con una historia de hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico, otros anti-inflamatorios no esteroideos o al naproxeno aunque también pueden producirse en pacientes sin exposición previa o historia de hipersensibilidad a estos fármacos. El naproxeno podría ejercer un efecto de retención hidrosalina, es posible que los pacientes con una función cardíaca comprometida estén expuestos a un riesgo superior al tomarlo.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al naproxeno o al naproxeno sódico. A causa de la posibilidad de presentación de reacciones de hipersensibilidad cruzada, este medicamento no debe administrarse a pacientes en los que el ácido acetilsalicílico u otros anti-inflamatorios no esteroides provoquen reacciones alérgicas graves. Úlcera gastroduodenal activa, insuficiencia renal severa, insuficiencia hepática severa, embarazo y lactancia.

Advertencias: El naproxeno sódico no debe administrarse en pacientes con úlcera péptica activa. Se administrará con precaución en antecedentes de úlcera o alteraciones gastrointestinales. Al igual que con otros anti-inflamatorios pueden producirse reacciones adversas graves, cuya incidencia aumenta con la duración y dosis del tratamiento o edad y estado del paciente. Aunque no se han identificado grupos de riesgo, los pacientes ancianos o debilitados toleran peor la ulceración o sangrado gastrointestinal. La mayoría

de los efectos gastrointestinales fatales asociados a un AINE'S se han presentado en este tipo de pacientes. El naproxeno sódico puede interferir en la determinación urinaria del ácido 5-HIA y de 17-cetoesteroides, por lo que se recomienda discontinuar temporalmente el tratamiento 48 horas antes de llevar a cabo estas determinaciones. La actividad antipirética y anti-inflamatoria del naproxeno puede reducir la fiebre y la inflamación y, por tanto, disminuir su utilidad como signos diagnósticos. El naproxeno sódico disminuye la agregación plaquetaria y prolonga el tiempo de coagulación, por lo que deberá tenerse en cuenta este efecto cuando se determine dicho parámetro. En pacientes que presenten alteraciones en la coagulación o están tratados con fármacos que interfieren la hemostasis deberá tenerse especial precaución si se administra naproxeno sódico conjuntamente. En aquellos pacientes que reciban tratamiento anticoagulante (por ej.: heparina o derivados del dicumarol), puede verse incrementado el riesgo de sangrado si reciben naproxeno concomitantemente. Asimismo, deberá tenerse en cuenta que los anti-inflamatorios no esteroideos pueden producir una elevación de los parámetros de la función hepática. En pacientes con cirrosis hepática se recomienda administrar naproxeno sódico a la dosis mínima efectiva, puesto que en estos casos se ha observado una disminución de la concentración total de naproxeno en plasma ligada a un aumento de su fracción libre, sin que se conozca la implicación que ello pueda tener. Debido a que el naproxeno y sus metabolitos se excretan en su mayor parte (95%) por la orina, mediante filtración glomerular, se recomienda utilizar naproxeno con gran precaución en pacientes con una función renal significativamente disminuida, aconsejándose en tal caso un control de la creatinina sérica y/o del aclaramiento de creatinina. Así pues, no se recomienda un tratamiento crónico con naproxeno sódico en pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a los 20mL/min. En algunos pacientes, especialmente aquellos con un descenso del flujo sanguíneo renal (reducción del volumen extracelular, cirrosis hepática, dieta asódica, insuficiencia cardiaca

congestiva y nefropatías preexistentes), deberá evaluarse la función renal antes y durante la terapia con naproxeno sódico. En esta categoría podría incluirse a los pacientes ancianos y aquellos tratados con diuréticos en los que puede presumirse una insuficiencia renal. En tales casos, se recomienda disminuir la dosis diaria de naproxeno sódico para evitar una excesiva acumulación de metabolitos del naproxeno. Usar con precaución en pacientes con alteraciones cardiovasculares. Por lo tanto, deberá usarse con precaución y a la dosis mínima efectiva en geriatría, por la posibilidad existente de insuficiencia renal y por los mayores niveles plasmáticos de naproxeno libre que se registran en este tipo de pacientes. El naproxeno sódico contiene 50 mg de sodio (aproximadamente 2mEq). Este hecho se deberá tener en cuenta en aquellos pacientes en los que la ingesta de sodio se encuentre restringida. Además se usará con precaución en pacientes anémicos, alcohólicos, diabéticos, hemofílicos, afectados de lupus eritematoso sistémico, con estomatitis y en fumadores.

**Embarazo y lactancia:** Como en otros medicamentos de este tipo, el naproxeno retrasa el parto en animales y afecta el sistema cardiovascular fetal humano (cierre del ductus arteriosus). Por lo tanto, no debe administrarse el fármaco durante el embarazo salvo en los casos donde, a estricto juicio médico, esté justificado, debiéndose en todo caso valorar los posibles efectos beneficiosos frente a los riesgos potenciales para la madre y el feto, especialmente en el primer y tercer trimestre del embarazo. El naproxeno pasa a la leche materna, por lo que no debe utilizarse en madres lactantes.

**Masa molecular:** 252.24g/mol.

**Nombre químico:** Sal sódica del ácido (d)-2-(6-metoxi-2-naftil) propiónico.

**Aspecto físico:** Polvo cristalino, blanco o ligeramente crema, sabor amargo y picante, sin olor o casi inodoro. Moderadamente higroscópico, absorbe un promedio de 1% a 35% de humedad relativa.



Solubilidad: Muy soluble en agua y metanol, soluble en etanol, ligeramente soluble en acetona y cloroformo y muy ligeramente soluble en tolueno y benceno.

Punto de fusión: 255°C con descomposición.

Estudios de estabilidad:

- Estabilidad acelerada. En condiciones de calor (60°C) y humedad (79% H.R.) durante 6 semanas, no se presenta descomposición o cambio de apariencia que afecte su estabilidad.
- Estabilidad a largo plazo. No presenta ningún cambio a temperaturas de 25°, 37° y 45°C por un periodo de 31 meses.

#### Ácido ascórbico (vitamina C) (6,7)

Definición: Es una vitamina hidrosoluble necesaria para el crecimiento y desarrollo normales.

Funciones: La vitamina C se requiere para el crecimiento y reparación de tejidos en todas las partes del cuerpo. Es necesaria para formar el colágeno, una proteína importante utilizada para formar la piel, el tejido cicatricial, los tendones, los ligamentos y los vasos sanguíneos. La vitamina C es esencial para la cicatrización de heridas y para la reparación y mantenimiento de cartílago, huesos y dientes.

La vitamina C es uno de muchos antioxidantes, al igual que otros dos antioxidantes bien conocidos como la vitamina E y el beta-caroteno.

Los antioxidantes son moléculas que bloquean parte del daño causado por los radicales libres, los cuales son subproductos que resultan cuando el cuerpo transforma alimentos en energía.

La acumulación de estos subproductos con el tiempo es ampliamente responsable del proceso de envejecimiento y puede contribuir al desarrollo de varias condiciones médicas tales como cáncer, enfermedad cardíaca y muchas condiciones inflamatorias como la

artritis. Los antioxidantes también ayudan a reducir el daño corporal causado por los químicos y contaminantes tóxicos como el humo del cigarrillo.

La deficiencia de vitamina C puede llevar al resecamiento y formación de horquilla en el cabello, gingivitis (inflamación de las encías) y encías sangrantes, piel áspera, reseca y descamativa, disminución de la tasa de cicatrización de heridas, tendencia a la formación de hematomas, sangrados nasales, debilitamiento del esmalte de los dientes, dolor e inflamación de las articulaciones, anemia, disminución de la capacidad para detener infecciones y posiblemente aumento de peso debido a la baja tasa metabólica y bajo gasto de energía. Una forma grave de deficiencia de vitamina C se conoce como escorbuto, que afecta principalmente a adultos de edad y desnutridos.

El cuerpo no fabrica la vitamina C por sí solo, ni tampoco la almacena. Por lo tanto, es importante incluir muchos alimentos que contengan vitamina C en la dieta diaria.

Fuentes alimenticias: Todas las frutas y verduras contienen alguna cantidad de vitamina C. Los alimentos que tienden a ser las mayores fuentes de vitamina C son, entre otros, el pimentón verde, las frutas y jugos de cítricos, las fresas, las guayabas, los jitomates, el brócoli, los nabos y otras verduras de hoja verde, la papa o patata blanca y la dulce (camote) y el melón cantalupo.

Otras fuentes excelentes abarcan: la papaya, el mango, el melón, la col de Bruselas, la coliflor, el repollo, los pimentones rojos, la frambuesa, los arándanos, la piña y los arándanos agrios.

Efectos secundarios: La vitamina C es hidrosoluble y es regularmente excretada por el cuerpo, por lo tanto, la toxicidad es muy poco común. Sin embargo, no se recomiendan cantidades superiores a 2000mg/día, dado que tales dosis altas pueden llevar a malestar estomacal y diarrea.

Recomendaciones: La mejor forma de obtener los requerimientos de las vitaminas esenciales, incluyendo la vitamina C, es consumiendo una dieta balanceada que contenga una variedad de los alimentos de los grupos básicos de alimentos.

La vitamina C se debe consumir todos los días, ya que no es una vitamina liposoluble y, por lo tanto, no se puede almacenar para uso posterior.

Masa molecular: 176.13g/mol.

Nombre químico: Ácido L-ascórbico. 3,4-Dihidroxi-5-[(R)-1,2-hidroxietil]-2,5-dihidroxifuran-2-ona.

Aspecto físico: Cristales blancos (generalmente en placas o agujas) o polvo muy ligeramente amarillo.

Solubilidad: Soluble en agua, ligeramente soluble en alcohol, insoluble en éter, cloroformo, benceno, éter de petróleo, aceite y grasas, estable al aire cuando está seco.

Punto de fusión: 192°C.

Absorción: Después de administración oral, el ácido ascórbico se absorbe con facilidad. Después de dosis muy altas, la absorción puede limitarse porque la absorción es un proceso activo. La absorción también puede reducirse en pacientes con diarrea o con enfermedades gastrointestinales. Las concentraciones plasmáticas normales de ácido ascórbico son de unos 10-20µg/mL. Aquellas por debajo de 1.5µg/mL coinciden con escorbuto. Sin embargo, las concentraciones de leucocitos (aunque no suelen medirse), pueden reflejar mejor la saturación de tejidos con ácido ascórbico. En el cuerpo se almacena aproximadamente 1.5g de ácido ascórbico. En unos 3 a 5 meses de deficiencia de ácido ascórbico se vuelven objetivos los signos clínicos del escorbuto.

Distribución: El ácido ascórbico se distribuye ampliamente en el cuerpo, con grandes concentraciones presentes en el hígado, leucocitos, plaquetas, tejidos glandulares y en el cristalino del ojo. El ácido ascórbico cruza la placenta, las concentraciones en la sangre del cordón umbilical suelen ser de 2 a 4 veces más que las de la sangre materna. El ácido

ascórbico se distribuye en la leche materna. El almacenamiento se realiza en todos los órganos, pero su concentración es mayor en los de gran actividad metabólica como: la hipófisis, suprarrenal, timo, hígado, riñón, cerebro, glándulas sexuales y tiroides.

Metabolismo: El ácido ascórbico se metaboliza en el hígado.

Excreción: El ácido ascórbico se oxida reversiblemente en ácido deshidroascórbico. Algo se metaboliza a compuestos inactivos que se excretan en la orina. El umbral renal es de aproximadamente 14µg/mL. Cuando el cuerpo está saturado y las concentraciones en sangre exceden las del umbral, se excreta en la orina ácido ascórbico sin cambios. La excreción renal es directamente proporcional a las concentraciones sanguíneas. El ácido ascórbico también es extraído mediante hemodiálisis.

Mecanismo de acción: La vitamina C es esencial para la activación de la propilhidralasa, la cual, induce la hidroxilación de la prolina, elemento indispensable en la formación de la colágena; por lo que la presencia de esta vitamina es indispensable para la formación adecuada y el mantenimiento del tejido conjuntivo en general, el cartílago, los huesos, los dientes, etc. y previene el escorbuto.

#### Agua (8)

El agua tiene infinidad de usos y aplicaciones en la industria alimentaria y su consumo aumenta cada día más.

En muchas ocasiones el agua utilizada en la industria alimentaria puede ser la causa de algunas de las reacciones dañinas que reducen las propiedades sensoriales y el valor nutritivo, por lo que es muy importante tener un control adecuado de su calidad, sobre todo de la que está en contacto directo con los alimentos: debe tener una cuenta microbiana baja y un número reducido de microorganismos lipolíticos y proteolíticos, ya que de otra manera, pueden actuar en alimentos ricos en lípidos y proteínas.

La molécula de agua está constituida por dos átomos de hidrógeno unidos en forma covalente a uno de oxígeno, es altamente polar, no es lineal y crea estructuras tridimensionales.

Debido a sus cargas parciales, cada molécula de agua tiene dos sitios que actúan como receptores y dos como donadores de electrones, responsables de sus propiedades físicas tan peculiares.

Cabe indicar que los puentes de hidrógeno no sólo se inducen en el agua, sino con cualquier sustancia que tenga características polares, como son las proteínas y los hidratos de carbono, con sus diversos grupos hidrófilos. Mediante este mecanismo, los polímeros y algunos compuestos de bajo peso molecular retienen agua y le confieren a los alimentos propiedades reológicas muy particulares. Las temperaturas bajas los favorecen mientras que las altas los inhiben.

El agua es un buen disolvente debido a su alta constante dieléctrica.

El agua también disuelve diversas sustancias no iónicas pero con carácter polar, como los azúcares, alcoholes, aldehídos, cetonas, aminoácidos y otros; cabe mencionar que la disolución se efectúa cuando la concentración del agua es muy superior a la del soluto, sin embargo, cuando ésta es baja, las sustancias no se disuelven, solamente se hidratan, y forman fluidos muy viscosos o incluso geles, en los que el agua queda retenida también por puentes de hidrógeno.

Apariencia: Líquido incoloro.

Peso molecular: 18g/mol.

Punto de fusión: 0°C.

Punto de ebullición: 100°C.

## Sacarosa (8)

La sacarosa ( $\beta$ -D-fructofuranosil- $\alpha$ -D-glucopiranosido) está integrada por una glucosa cuyo carbono aldehído se une al cetónico de la fructosa, estableciendo un enlace glucosídico  $\beta(1,2)$  que impide que este disacárido sea un reductor por carecer de grupos aldehído o cetona libres. La fructosa que contiene está como furanosa pensionada, lo que hace que el enlace glucosídico sea muy lábil al calor y a los ácidos y se pueda hidrolizar fácilmente, produciendo una mezcla altamente reductora de los correspondientes monosacáridos, de hecho, entre todos los disacáridos, esta unión es de las más sensibles.

La sacarosa tiene un grado de solubilidad muy alto, una gran capacidad de hidratación y es menos higroscópica que la fructosa, todas estas características hacen que se emplee en la elaboración de diversos alimentos.

Comercialmente se obtiene de la caña de azúcar y de la remolacha, abunda en forma natural en la mayoría de las frutas, de las raíces y de los granos, en concentraciones que varían de manera considerable según el grado de madurez de estos productos.

Desde hace tiempo se conoce la relación directa que existe entre el consumo de azúcares, principalmente sacarosa y la caries dental, esta enfermedad es el resultado del crecimiento de bacterias tales como *Streptococcus mutans* y *S. sanguis* que utilizan el disacárido y lo transforman en los ácidos pirúvico, acético y láctico, agentes que disuelven el esmalte de los dientes. Estos microorganismos sintetizan, además, dextranas (polímeros de glucosa) que les sirven de soporte y crean un micro-ambiente adecuado para su desarrollo.

Por otra parte, la sacarosa es un azúcar que se utiliza fácilmente en el intestino y se convierte en sus correspondientes monosacáridos, la glucosa se absorbe rápidamente e incrementa de manera violenta la concentración en la sangre, lo cual puede provocar problemas en el sistema hormonal que la regula.

Fórmula empírica:  $C_{12}H_{22}O_{11}$ .

Peso molecular: 342.30g/mol.

Categoría funcional: base para confitería médica, agente de granulación, recubrimiento de azúcar, agente de suspensión, agente edulcorante diluyente de tabletas y cápsulas, agente incrementador de la viscosidad.

Propiedades típicas: cristales o polvo de sabor dulce y de tamaño irregular, muy estable a temperatura ambiente y a una moderada humedad relativa. Soluciones diluidas son susceptibles de fomentarse por microorganismos, pero resistente a descomposición a altas concentraciones.

Densidad: 1.56g/cm<sup>3</sup>.

Punto de fusión: 160-186°C.

#### Pectina (8)

Las sustancias pécticas comprenden un grupo extenso de polisacáridos vegetales cuya estructura básica está integrada por moléculas de ácido D-galacturónico unidas por enlaces glucosídicos  $\alpha$ -D-(1,4), y en la cual algunos de los carboxilos pueden estar esterificados con metilos o en forma de sal. Se encuentran asociadas con otros hidratos de carbono, principalmente hemicelulosas, en las paredes celulares de los vegetales y son responsables de la firmeza de algunos productos. La disolución de los componentes de dicha pared celular, sobre todo de las pectinas, se ha relacionado con el ablandamiento de diversos alimentos.

Se pueden distinguir dos clases principales de sustancias pécticas: los ácidos pectínicos, que tienen parte de sus ácidos galacturónicos como ésteres metílicos, y los ácidos pécticos, que sólo contienen moléculas de ácido sin esterificación. Por definición, las pectinas son ácidos pectínicos con diferentes grados de esterificación.

Las pectinas son muy abundantes e importantes, están en mayor cantidad en los frutos inmaduros y especialmente en algunos tejidos suaves, como en la cáscara de los cítricos,

en las manzanas, las peras, etc. Aun dentro del propio vegetal existe una distribución de las pectinas; las más esterificadas están en la parte más interna y las menos esterificadas, en la periferia.

Las pectinas desempeñan un papel muy importante en la industrialización de las frutas, sobretodo en lo relacionado con la elaboración de bebidas y conservas.

A pesar de que las pectinas están presentes en muchos vegetales, no cualquiera sirve para su producción industrial.

Su característica química más importante es que, a diferencia de la gran mayoría de los polisacáridos, éstos contienen grupos carboxilo que pueden estar protonados; en forma ionizada, o como ésteres metílicos, en cada caso las pectinas tiene diferente capacidad de interacción con los otros constituyentes de los alimentos.

Las pectinas se usan mucho por su capacidad de gelificar, propiedad que está determinada por factores intrínsecos, como su peso molecular y su grado de esterificación y por factores extrínsecos tales como el pH, las sales disueltas y la presencia de azúcares. La viscosidad de sus dispersiones, al igual que la de otros polisacáridos, se incrementa a medida que aumenta el peso molecular; en el caso de las pectinas, la viscosidad es mayor cuando mas se incrementa el grado de esterificación.

Su metoxilación es muy importante, razón por la cual las pectinas comerciales se han dividido en dos grande grupos: las consideradas como de alto metoxilo, que contienen de 55 a 80% de sus grupos carboxilo de manera esterificada y las de bajo metoxilo que sólo presentan de 18 a 45% de esterificación.

La gelificación de estos hidratos de carbono se debe a que tienen una gran facilidad de producir una red tridimensional estabilizada por dos mecanismos diferentes, de los cuales predomina uno, de acuerdo con el grado de metoxilación. En el caso de las de baja esterificación se requiere de la presencia de iones calcio y de un pH de 2.8 a 6.5, ya que en estas condiciones los carboxilos se encuentran ionizados y pueden establecer uniones



iónicas con otras moléculas mediante el calcio. Para su gelificación no se necesita sacarosa. Este tipo de pectina es el que se emplea en la elaboración de postres y de otros productos con textura de gel destinados a los diabéticos, y en los cuales el azúcar se sustituye por un edulcorante sintético, como la sacarina o el aspartame.

Por su parte, las pectinas de alto metoxilo gelifican dentro de un intervalo de pH de 2.0 a 3.5 y con 60 a 65% de sacarosa, los geles de esta manera están estabilizados por un gran número de enlaces débiles. En general, las pectinas más metoxiladas producen geles más rígidos y sólidos que los de menos esterificación.

#### Colorantes (8)

El color es una propiedad de la materia directamente relacionada con el espectro de la luz, y que por tanto, se puede medir físicamente en términos de su energía radiante o intensidad y por su longitud de onda.

La industria emplea diferentes materiales sintéticos y naturales para colorear los alimentos y así hacerlos mas aceptables para el consumidor.

Las características y proporciones en las que se utilizan los colorantes dependen del tipo de colorante que se esté utilizando.

#### Saborizantes (8)

La aceptación de un alimento depende de muchos factores, entre los que destacan sus propiedades sensoriales en las que se incluye entre otras características el sabor.

El sabor tiene significados diferentes entre las personas, implica una percepción global integrada por excitaciones causadas en los sentidos del gusto y el olfato, sin embargo, estrictamente hablando, es sólo la sensación que ciertos compuestos producen en el órgano del olfato y gusto, esto es la percepción que se lleva a cabo exclusivamente en la boca -de manera específica- en la superficie de la lengua, el paladar y en el tracto retronasal.

Las características y proporciones en las que se usan los saborizantes dependen de muchos factores, como el alimento, objetivo de la saborización, el proceso de elaboración del mismo y del tipo de saborizante que se esté utilizando.

### Ácido Cítrico (8)

Nombre químico: 2-hidroxi-1,2,3-propano tricarboxílico ácido.

Fórmula empírica:  $C_6H_8O_7$ .

Peso molecular: 210.14g/mol.

Categoría funcional: Agente acidulante, agente buffer, agente quelante, mejorador del sabor.

Aplicaciones: Es comúnmente usado en formulaciones y productos alimenticios principalmente para lograr un ajuste en el pH del mismo. También es usado en la preparación de gránulos efervescentes. En alimentos es usado para mejorar el sabor, dar una nota ácida, también es empleado como secuestrante y como un antioxidante sinergista.

Descripción: Se encuentra como cristales incoloros o translúcidos o como cristales blancos, polvo eflorescente. Es inodoro y con fuerte sabor ácido. La estructura cristalina es ortorrómbica.

pH: 2.2 (en solución acuosa al 1%).

Densidad: 1.542 g/cm<sup>3</sup>.

Punto de fusión:  $\approx 100^\circ\text{C}$ .

Seguridad: Se encuentra naturalmente en el cuerpo y es consumido comúnmente como parte de la dieta normal. La ingesta oral de ácido cítrico es absorbida y generalmente es considerado como un material no tóxico, cuando se usa como excipiente de forma frecuente o extensiva puede asociarse con la erosión de los dientes.

### Grenetina (gelatina) (8)

Es una de las proteínas de origen animal más ampliamente empleadas como ingrediente en la elaboración de un gran número de productos, incluyendo muchos que no son alimentos; se obtiene a partir de la colágena del tejido conectivo, principalmente de la piel y del hueso de los animales, una vez que se ha eliminado todo el material contaminante.

El lavado de la materia prima se puede efectuar con soluciones ácidas o alcalinas, para después someterla a una cocción en agua a una temperatura menos de 80°C y a pH ácido o básico; en esta etapa ocurre una alteración de la triple hélice de la colágena en la que se rompen enlaces intermoleculares e intramoleculares y se producen cadenas menos estructuradas, que corresponden propiamente a la gelatina. Cuando la colágena se calienta en exceso, más allá de la temperatura óptima, se obtiene un producto amorfo, sin ninguna ordenación, que se usa como pegamento y que comúnmente se llama cola.

Las condiciones de procesamiento influyen decididamente en las características de la gelatina; en general, se persigue tener cadenas de alto peso molecular que faciliten la gelificación. La formación de sus geles termorreversibles se afecta con el pH, la fuerza iónica, la concentración, el punto isoeléctrico de la gelatina, etc., por su naturaleza química, esta proteína está sujeta a reacciones de deterioro, como la hidrólisis, por acción de ácidos, enzimas y microorganismos, que pueden destruir la estructura tridimensional que conforma el gel.

### Jarabe de Glucosa (8)

Molécula carbohidrogenada que en cadenas ordenadas forma celulosa y en asociación amorfa almidón. Ésta ( $C_6H_{12}O_6$ ) es una hexosa (monosacárido de seis átomos de carbono) y además es un aldehído (contiene un grupo -CHO).

Es el componente fundamental del azúcar o sacarosa.

La glucosa existe en dos formas llamadas anómeros, éstas se designan con los prefijos alfa y beta.

Es el compuesto principal de degradación catabólica para obtención de energía en las células humanas.

(C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub>) es una aldohexosa (aldehído pentahidroxilado) y monosacárido. Es el compuesto orgánico más abundante de la naturaleza. En su forma (D-Glucosa) sufre una ciclación hacia su forma hemiacetálica para lograr sus formas furano y pirano (D-glucofuranosa y D-glucopiranosa) que a su vez presentan anómeros alpha y beta. Estos anómeros no presentan diferencias de composición estructural, pero si difieren en sus características físicas y químicas. La D-(+)-glucosa es uno de los compuestos más importantes para los seres vivos, incluyendo a seres humanos.

En su forma β -D-glucopiranosa, una molécula de glucosa se une a otra gracias a los -OH de sus carbonos 1-4 para formar Celobiasa[1-4] a través de un enlace β , y al unirse varias de estas moléculas, formar Celulosa.

Los jarabes son líquidos de consistencia viscosa por lo general contienen soluciones concentradas de azúcares, como sacarosa, en agua o en otro líquido.

Si se utiliza agua purificada solamente para preparar una solución de sacarosa, la preparación se conoce con el nombre de jarabe simple.

#### Citrato de Sodio (8)

Nombre químico: 2-hidroxiopropano-1,2,3.tricarboxilato trisódico.

Fórmula condensada: C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>O<sub>7</sub>Na<sub>3</sub> 2H<sub>2</sub>O.

Riesgos más importantes: No son conocidos ni esperados daños para la salud en condiciones normales de uso.

Estado físico: Polvo cristalino.

Color: Blanco, incoloro.

Olor: Ninguno.

pH solución (5%) (25°C): 7.5 – 9.5.

Temperatura de fusión: No aplicable

Temperatura de descomposición: > 230°C.

Densidad relativa: 1.76g/cm<sup>3</sup>.

Densidad aparente: 750 – 1050Kg/m<sup>3</sup>.

Solubilidad (25°C): En agua 42.5% p/p, insoluble en etanol.

### **Desarrollo Farmacéutico**

En el proceso de desarrollo de nuevos productos así como en el de desarrollo de nuevos medicamentos la preformulación involucra parámetros físicos, químicos y biológicos que permitan analizar las propiedades de los ingredientes y el principio activo, con la finalidad de detectar las posibles incompatibilidades que se puedan presentar al desarrollar el producto.

La finalidad de los estudios de preformulación es diseñar el mejor sistema para su aplicación dando como resultado una formulación estable, eficaz, de fácil administración y segura que además cumpla con las características deseadas y con la finalidad para la cual se desea desarrollar el producto. (9,10)

Para poder llevar a cabo los estudios de preformulación es necesario primero realizar una búsqueda bibliográfica. Gracias a esta revisión se tendrá la información necesaria que permita conocer las propiedades físicas, químicas, farmacológicas y toxicológicas de los ingredientes y los principios activos.

En estas pruebas además de llevar a cabo la caracterización de todos los componentes, se efectúan pruebas de degradación y pruebas de compatibilidad, las cuales proporcionarán la información necesaria para llevar a cabo la formulación más adecuada así como la elección del proceso de manufactura más viable.

La importancia de estos estudios radica en que permite saber cual es la forma farmacéutica más conveniente para desarrollarse, así como los posibles problemas que se puedan presentar durante el desarrollo.

Durante la formulación se debe llevar a cabo la selección de los ingredientes que en este caso serán excipientes, tomando en cuenta la información derivada de los estudios de preformulación. Como parte de la etapa de formulación se selecciona la forma farmacéutica a desarrollar, así como el proceso de manufactura más adecuado. (10)

La evaluación se llevará a cabo con la finalidad de saber si el producto cumple con las características para las cuales está siendo diseñado. Las pruebas para esta evaluación se apoyan en la gran diversidad de métodos analíticos y sensoriales existentes.

Es necesario que durante el proceso de desarrollo se cuente con diferentes métodos que apoyen con el análisis del principio activo, así como con los diferentes estudios, ejemplo de ello: evaluación de los excipientes, estudios de cinética de descomposición, evaluación sensorial, evaluación de la estabilidad del medicamento, establecimiento de las condiciones de almacenaje y uso, así como, fecha de caducidad del producto.

El objeto de los estudios de estabilidad es de contar con evidencia documentada de las características físicas, químicas, microbiológicas y biológicas del medicamento, las cuales varían con el tiempo. Los factores que van a estar involucrados en estos cambios son la temperatura, la humedad y la luz.

Es importante considerar la durabilidad del principio activo, excipientes y producto final, ya que este tiene que ser capaz de soportar las condiciones a las cuales podría estar expuesto tales como: calor, frío, luz, humedad, condiciones de transporte y almacenamiento, así como su uso.

Debido a que se pretende elaborar un producto innovador, es necesario que se desarrolle un método analítico y que éste mismo sea validado, ya que es importante demostrar que se ha obtenido un producto confiable porque cuenta con un control de calidad, el cual avala que puede ser administrado libremente, pero será objeto de un trabajo posterior.

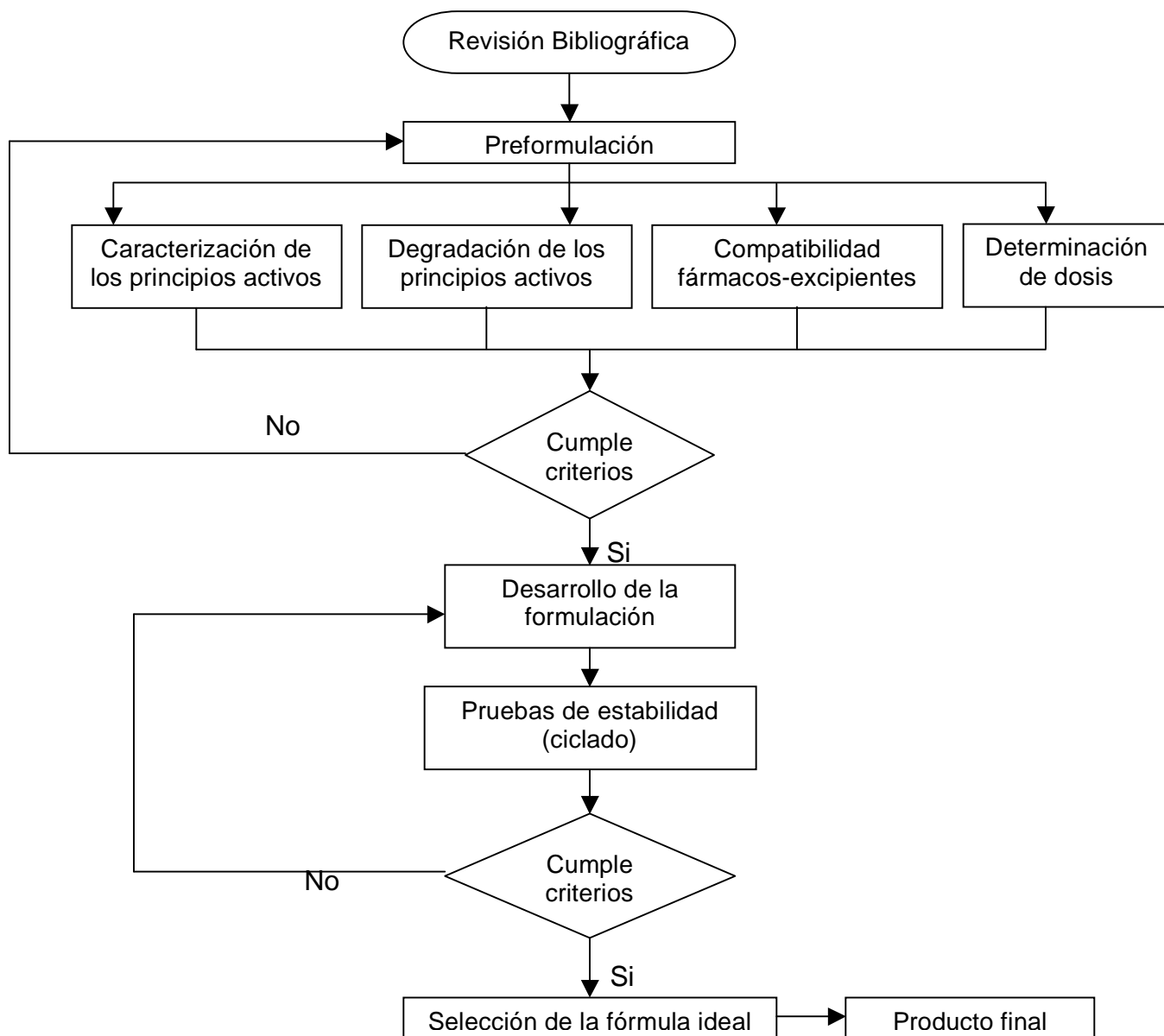
## **CAPÍTULO 2**

### **PARTE EXPERIMENTAL**

## METODOLOGÍA GENERAL

El desarrollo de esta forma farmacéutica, involucra la investigación de las propiedades físicas y químicas y de los principios activos por si solos y en combinación con los excipientes; estos estudios se definen como aquellos que preceden al establecimiento de la fórmula final y de las especificaciones que guían la fabricación del producto.

Anexo se muestra un diagrama de flujo que describe las etapas que se siguieron para el desarrollo de la forma farmacéutica en gomitas.





## Revisión bibliográfica

Con esta revisión se recopiló la información necesaria que permitió conocer las propiedades físicas, químicas, farmacológicas y toxicológicas de los ingredientes y los principios activos.

## Preformulación

Fue importante hacer pruebas preeliminares para la identificación de los principios activos y de los excipientes, para saber que tan factible podría ser la elaboración del nuevo producto. Estas pruebas serán descritas tales como se llevaron a cabo.

## Caracterización de los principios activos

Descripción: En este punto se contempló la descripción del principio activo abarcando color, olor, apariencia, estas características fueron la base para comparar con futuros lotes. Se pesaron 5g del principio activo, se colocaron en una caja petri y se extendieron perfectamente para poder determinar sus características organolépticas.

MATERIAL
Caja petri
Espátula
Balanza analítica

REACTIVOS
Naproxeno sódico
Acido ascórbico

Solubilidad: La solubilidad de una sustancia se define como la cantidad de soluto que se disuelve para formar una solución saturada, siempre que se menciona la solubilidad, debe entenderse que se toma a la temperatura de 25°C. Estas pruebas se realizaron a partir de la siguiente tabla:

**Tabla 1. Términos de solubilidad**

Términos	Partes del disolvente en volumen Requeridos para 1 parte de soluto
Muy soluble	Menos de una parte
Fácilmente soluble	De 1 a 10 partes
Soluble	De 11 a 30 partes
Poco soluble	De 31 a 100 partes
Ligeramente soluble	De 101 a 1000 partes
Muy ligeramente soluble	De 1001 a 10000 partes
Casi insoluble	Más de 10000 partes

Para determinar esta característica se colocó una cantidad conocida del compuesto en una cantidad conocida de disolvente y posteriormente se interpretó el resultado del mismo.

MATERIAL
Vasos de precipitados de 50mL
Espátula
Pipetas de 1 y 3mL
Probeta de 20mL
Balanza analítica

REACTIVOS
Naproxeno sódico
Acido ascórbico
Agua destilada
Etanol
Metanol
Acetona
Cloroformo

Punto de fusión: fue importante conocer este dato como referencia para la caracterización del principio activo, ya que indicó la pureza e identificación del fármaco.

Para determinar esta característica, se colocó una cantidad visible entre los cubreobjetos del principio activo y posteriormente se colocaron en la plancha y así se determinó el punto de fusión.

MATERIAL
Cubreobjetos
Espátula
Aparato de Fischer

REACTIVOS
Naproxeno sódico
Acido ascórbico

### Degradación de los principios activos

En esta prueba los principios activos fueron sometidos a condiciones extremas de acidez, basicidad y oxidación, con el fin de conocer la descomposición por hidrólisis y oxidación.

El procedimiento para los productos de degradación fue el siguiente: pesar 100mg de principio activo dentro de un frasco vial, posteriormente someter a las condiciones presentadas en la siguiente tabla, adicionando 1mL de cada uno de los reactivos. Se realizó la evaluación de las muestras 24 horas después, mediante una cromatografía de capa fina.

**Tabla 2. Reactivos para productos de degradación**

REACTIVOS
NaOH 7N
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 7N
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> al 30%

Para eluir la cromatoplaca fue necesario determinar el sistema de elusión más adecuado para los principios activos, por lo tanto, para el naproxeno sódico el sistema de elusión fue: Tolueno : Tetrahydro-furano : Ácido acético glacial (30:3:1), y para el ácido ascórbico el sistema de elusión fue: Hexano : Acetato de etilo (70:30).

<b>MATERIAL</b>
Frasco vial
Espátula
Pipeta de 3mL
Balanza analítica
Cromatoplas
Capilares
Cámara de elución
Lámpara de luz U.V.

<b>REACTIVOS</b>
Naproxeno sódico
Acido ascórbico
NaOH 7N
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 7N
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> al 30%
Tolueno
Tetrahydrofurano
Acido acético glacial
Hexano
Acetato de etilo

### **Compatibilidad fármacos-excipientes**

Se elaboró un lote que fue sometido a 40°C en estufa por un tiempo de diecinueve días y a temperatura ambiente por un periodo de ocho meses. Se evaluaron cambios físicos y químicos.

Los cambios físicos se determinaron al comparar las características de apariencia, consistencia, color y sabor con un lote control el cual se mantuvo a temperatura ambiente. Los cambios químicos se evaluaron mediante cromatografía en capa fina (CCF), comparando el RF o las características de la mancha con respecto a una sustancia de referencia.

<b>MATERIAL</b>
Fascos viales
Capilares
Cámara de elusión
Cromatoplas
Lámpara UV
Papel aluminio
Fresco de vidrio transparente
Frasco ámbar
Tubos de aluminio con tapa hermética

<b>REACTIVOS</b>
4 lotes de gomitas
Hexano
Acetato de etilo
Etanol
Agua destilada

### **Determinación de la dosis**

En este punto se llevó a cabo una revisión bibliográfica para determinar las dosis que contienen los productos elaborados con estos fármacos y que se encuentran en el mercado, para que de esta forma se estableciera la concentración de principio activo que tendría cada gomita.

Es importante destacar que no solo se tomó en cuenta la dosis con la que están formulados otros medicamentos, si no la cantidad con la cual se logra un mejor enmascaramiento.

### **Desarrollo de la Formulación**

En esta parte se llevó a cabo la selección de los excipientes, tomando en cuenta la información derivada de los estudios de preformulación. El primer paso fue determinar la formulación tentativa para el desarrollo del producto.

El punto de partida para el desarrollo del producto fue una formulación encontrada en la revisión bibliográfica, en donde se indican los componentes (en este caso excipientes) y sus proporciones.

Para obtener la mejor formulación fue necesario hacer uso de las herramientas que nos permitían cumplir con este objetivo como fue la evaluación sensorial.

<b>MATERIAL</b>
Recipientes de vidrio
Espátulas
Cucharas
Balanza analítica
Parrilla eléctrica
Probeta de 50mL
Refractómetro
Termómetro
Vaso de precipitados de 50mL
Moldes
Papel aluminio
Bolsas de celofán
Guantes de latex
Cofias
Cubrebcas
Papel indicador de pH

<b>REACTIVOS</b>
Naproxeno sódico
Acido ascórbico
Grenetina de 275°Bloom
Agua potable
Pectina de alto metoxilo
Sacarosa (azúcar)
Acido cítrico
Colrantes
Saborizantes
Jarabe de glucosa
Citrato de sodio
Almidon de maíz

## Pruebas de estabilidad

La prueba preliminar de estabilidad (estudios de ciclado), consistió en someter a los productos fabricados a cambios extremos de temperatura en un determinado periodo de tiempo para evaluar su estabilidad fisicoquímica.

Una vez propuesta la formulación óptima, se fabricaron tres lotes los cuales fueron sometidos a las pruebas de ciclado, en lo que se evaluó su estabilidad fisicoquímica. En este caso los lotes fueron expuestos a 37-40°C (estufa) y 0-4°C (refrigeración), por un periodo de nueve días, alternando las temperaturas cada 24 horas. Se observaron cambios físicos y químicos.

Los cambios físicos se determinaron al comparar las características de apariencia, consistencia, color y sabor con un lote control el cual se mantuvo a temperatura ambiente.

Los cambios químicos se evaluaron mediante cromatografía en capa fina (CCF), comparando el RF o las características de la mancha con respecto a una sustancia de referencia.

<b>MATERIAL</b>
Frascos viales
Capilares
Cámara de elusión
Cromatoplacas
Lámpara UV
Papel aluminio
Bolsas de celofán
Frasco ámbar
Tubos de aluminio con tapa hermética

<b>REACTIVOS</b>
4 lotes de gomitas
Hexano
Acetato de etilo
Etanol
Agua destilada

## **CAPÍTULO 3**

### **RESULTADOS Y ANÁLISIS**

## RESULTADOS Y ANÁLISIS

### CARACTERIZACIÓN DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS

#### Ácido ascórbico

- Descripción: ligeramente amarillo, sabor ácido, inodoro. La materia prima utilizada para este ensayo tiene las mismas características de descripción que lo indicado en la literatura.
- Solubilidad: se probaron solo dos disolventes, el primero fue agua destilada, en la cual se observó que el principio activo es soluble; el segundo disolvente fue etanol, de éste fue necesario una cantidad mayor ya que el ácido ascórbico es poco soluble en él. Debido a que el ácido ascórbico es casi insoluble en cloroformo y éter según se indica en la literatura, no se realizó este ensayo.
- Punto de fusión: en el caso del ácido ascórbico se reporta un punto de fusión de 192°C y el determinado en este trabajo fue de 192-194°C.

Estas tres características nos llevan a analizar que la materia prima que se está utilizando, verdaderamente es ácido ascórbico y que no ha sufrido algún tipo de cambio o contaminación.

#### Naproxeno sódico

- Descripción: polvo cristalino, blanco o ligeramente crema, sabor amargo y picante, sin olor o casi inodoro. Se observa que este principio activo cumple con la descripción mencionada en la literatura.
- Solubilidad: en el caso de esta materia prima se probaron cuatro diferentes disolventes: agua destilada, metanol, acetona y cloroformo. En los dos primeros se observó que el principio activo se solubiliza completamente, en el caso de acetona fue ligeramente soluble y en el último disolvente fue totalmente insoluble.

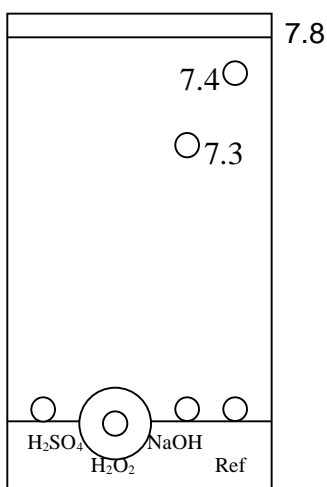
- Punto de fusión: en el caso del naproxeno sódico se obtuvo un punto de fusión de 255-257°C; y en la literatura se indica un valor de 255°C, por esto se dice que nuestro principio activo no ha sufrido ni descomposición, ni contaminación.

Estas tres características nos llevan a analizar que la materia prima que se está utilizando, verdaderamente es naproxeno sódico y que no ha sufrido algún tipo de cambio o contaminación.

## DEGRADACIÓN DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS

### Ácido ascórbico

Se llevó a cabo la determinación de los productos de degradación del principio activo sometido a condiciones ácidas, básicas y oxidantes. La técnica utilizada para esta determinación fue cromatografía en capa fina.



Fase móvil: Hexano : Acetato de etilo

Referencia:  $R_f = 7.4 / 7.8 = 0.94$

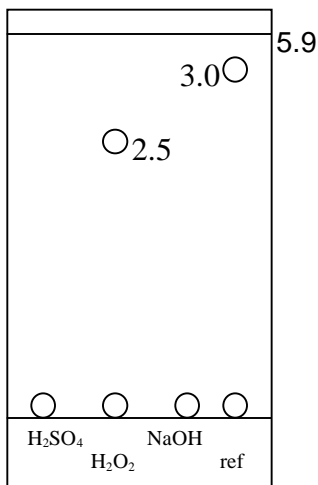
NaOH:  $R_f = 7.3 / 7.8 = 0.93$

Se observó que el  $R_f$  de la muestra en medio alcalino y el de la referencia tienen una diferencia mínima, se puede decir que el principio activo es estable en medio alcalino. En condiciones oxidantes se observó una mancha alrededor del punto de aplicación y como se sabe el ácido ascórbico es fácilmente oxidable por lo que en este medio no es estable. En el tercer medio, no se observa ningún cambio, por lo que se puede pensar que tampoco exista estabilidad en medios ácidos.



### Naproxeno sódico

Al igual que el ácido ascórbico, el naproxeno sódico también fue sometido a diferentes condiciones ácidas, básicas y oxidantes. También se realizó una cromatografía en capa fina y se observó lo siguiente:



Fase móvil: Tetrahidrofurano : Ácido acético

Referencia:  $R_f = 3.0 / 5.9 = 0.50$

NaOH:  $R_f = 2.5 / 5.9 = 0.42$

Se puede decir que no ha diferencia significativa entre la referencia y el medio oxidante, por lo que la muestra es estable en H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y no así en medio ácido y básico ya que no se nota corrimiento del principio activo.

### **COMPATIBILIDAD FÁRMACOS-EXCIPIENTES**

Se formaron 3 lotes de gomitas de la siguiente manera:

Lote 1: 10 gomitas en un frasco de vidrio color ámbar.

Lote 2: 10 gomitas en un frasco de vidrio transparente.

Lote 3: 10 gomitas en un tubo de aluminio con tapa hermética (control).

Nota: Las gomitas se envolvieron individualmente con papel aluminio.

Los dos primeros lotes se sometieron a temperaturas de 40°C (calor en estufa) por un periodo de 19 días, y luego se mantuvieron a temperatura ambiente por 8 meses.

El lote 3 fue el control y se mantuvo por el mismo periodo de tiempo a temperatura ambiente.

De esta prueba se obtuvieron los siguientes resultados:

### CAMBIOS FÍSICOS

#### Lote 1.

APARIENCIA	No hay cambio
CONSISTENCIA	No hay cambio
COLOR	No hay cambio
SABOR	No hay cambio
OBSERVACIONES	El azúcar se fusionó con la gomita, es decir, el azúcar con la que se escarchó la gomita inicialmente se veía blanca y una vez terminada la prueba ésta se cristalizó tornándose transparente.

#### Lote 2.

APARIENCIA	No hay cambio
CONSISTENCIA	Si hay cambio
COLOR	No hay cambio
SABOR	No hay cambio
OBSERVACIONES	El azúcar se fusionó con la gomita, es decir, el azúcar con la que se escarchó la gomita inicialmente se veía blanca y una vez terminada la prueba ésta se cristalizó tornándose transparente. La consistencia es pegajosa.

#### Lote 3.

APARIENCIA	No hay cambio
CONSISTENCIA	No hay cambio
COLOR	No hay cambio
SABOR	No hay cambio
OBSERVACIONES	Las gomitas permanecen escarchadas.

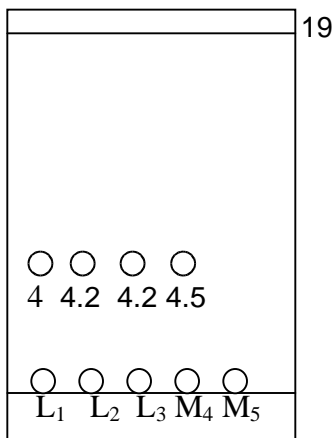
### CAMBIOS QUÍMICOS

Los cambios químicos se evaluaron mediante cromatografía de capa fina.

Los disolventes que se utilizaron fueron: Agua : Etanol – 50 : 50.

Los eluyentes que se utilizaron fueron: Hexano : Acetato de etilo – 70 : 30.

Las cromatoplacas se revelaron a 254nm.



$$\text{Referencia Rf: } 4.5 / 19 = 0.24$$

$$L_1: 4 / 19 = 0.21$$

$$L_2: 4.2 / 19 = 0.22$$

$$L_3: 4.2 / 19 = 0.22$$

L<sub>1</sub> = Lote 1, gomitas en frasco ámbar.

L<sub>2</sub> = Lote 2, gomitas en frasco transparente.

L<sub>3</sub> = Lote 3, gomitas en tubo de aluminio con tapa hermética (control).

M<sub>5</sub> = Muestra 5, Naproxeno sódico puro.

M<sub>6</sub> = Muestra 6, Ácido ascórbico puro.

De acuerdo con los resultados anteriores se puede decir que la temperatura no afecta las características físicas ni químicas de los componentes de la formulación.

También se puede decir que de los empaques utilizados el que dio los mejores resultados fue el tubo de aluminio con tapa hermética por lo que se piensa que éste puede ser una buena opción una vez que se tenga desarrollada por completo la nueva forma farmacéutica.

## **DETERMINACIÓN DE LA DOSIS**

En cuanto a las dosis que se utilizarán en la elaboración de estas gomitas se determinó mediante una investigación bibliográfica (ANEXO I) que cada gomita contendrá 50mg de naproxeno sódico y 10mg de ácido ascórbico.

Cabe mencionar que la adición de ácido ascórbico en este producto se debe a que se han encontrado estudios que demuestran que el ácido ascórbico tiene un efecto gastro-protector sobre el naproxeno sódico, ya que contrarresta los problemas de acidez estomacal que en ocasiones produce el naproxeno sódico, debido a que inhibe la función del naproxeno en cuanto a la síntesis de prostaglandinas en el estómago y de esta forma hay un control sobre la cantidad de HCl que se produce.

Es necesario realizar estudios diseñados especialmente para corroborar esta información.

## DESARROLLO DE LA FORMULACIÓN

Las características de la formulación ideal fueron:

Apariencia	Agradable
Consistencia	Suave
Color	Agradable
Sabor	Bueno
°Brix	80-83
pH	3-5
Humedad	17-20

### GRUPO 1. FORMULACIONES BASADAS EN LA REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

INGREDIENTES	FORMULACIÓN EXPERIMENTAL 1 (%)	FORMULACIÓN EXPERIMENTAL 2 (%)	FORMULACIÓN EXPERIMENTAL 3 (%)
Grenetina	2.54	2.50	-----
Pectina	0.76	0.75	0.75
Goma Xantana	-----	-----	0.19
Glucosa Líquida	32.42	-----	-----
Sacarosa Granulada	-----	31.82	31.75
Miel Karo	19.07	18.71	18.68
Ácido Cítrico	0.71	0.69	0.68
Agua	44.50	43.67	46.08
Sabor y Color*	-----	1.87 / uva	1.87 / piña
Total	100	100	100

\*En todas las formulaciones evaluadas, el sabor y el color se encontraban en la misma solución.

### GRUPO 1. FORMULACIONES BASADAS EN LA REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

RESULTADOS	FORMULACIÓN EXPERIMENTAL 1	FORMULACIÓN EXPERIMENTAL 2	FORMULACIÓN EXPERIMENTAL 3
Apariencia	Mala	Buena	Mala
Consistencia	Mala	Buena	Mala
Color	-----	Intenso pero no desagradable	-----
Sabor	-----	Bueno	-----
Modificaciones mas Importantes	-----	Se cambió la glucosa líquida por sacarosa granulada. Se agregó sabor y color.	Se sustituyó la grenetina por goma xantana.
Observaciones, Conclusiones ó Recomendaciones	Se utilizó harina (maizena) para los moldes. No se evaluaron sensorialmente. La harina no sirvió para despegarlas del molde.	Se utilizó aceite vegetal para el molde. Al desprenderlas del molde quedo un exceso de aceite pero fue mejor el desprendimiento en este caso que con la harina.	Se utilizó aceite vegetal para el molde. Las gomitas evaluadas no gelificaron y por lo tanto no se evaluaron.

**GRUPO 2. FORMULACIONES DE GOMITAS DE PECTINA SIN PRINCIPIOS ACTIVOS**

INGREDIENTES	FORMULACIÓN EXPERIMENTAL 4 (%)	FORMULACIÓN EXPERIMENTAL 5 (%)	FORMULACIÓN EXPERIMENTAL 6 (%)
Sacarosa granulada	49.3913	43.3819	44.3901
Agua potable	23.2272	18.6876	20.8753
Jarabe de glucosa	24.1617	36.0404	21.7151
Pectina de alto metoxilo	1.4617	1.0038	6.7185
Ácido cítrico	1.0145	0.6674	3.6472
Citrato de sodio	0.5340	0.0694	1.9196
Colorante	0.0534 / rojo allura	0.0534 / rojo allura	0.1919 / amarillo tartrazina
Saborizante	0.1495 / fresa	0.0961 / fresa	0.5423 / E. piña
Naproxeno sódico	-----	-----	-----
Ácido ascórbico	-----	-----	-----
Total	100	100	100

**GRUPO 2. FORMULACIONES DE GOMITAS DE PECTINA SIN PRINCIPIOS ACTIVOS**

RESULTADOS	FORMULACIÓN EXPERIMENTAL 4	FORMULACIÓN EXPERIMENTAL 5	FORMULACIÓN EXPERIMENTAL 6
Apariencia	Mala	Mala	Regular
Consistencia	Mala	Mala	Mala
Color	-----	-----	Bueno
Sabor	-----	-----	Muy ácido
°Brix	81	80	81
pH	4	4	4
Humedad (%)	19	20	19
Modificaciones mas Importantes	-----	Se aumentó la proporción de pectina.	Se aumentó la proporción de pectina, de ácido cítrico, de citrato de sodio, de colorante y de saborizante.
Observaciones, Conclusiones ó Recomendaciones	Se utilizó almidón para el molde. Las gomitas elaboradas no gelificaron y por lo tanto no se evaluaron.	Se utilizó almidón para el molde. Las gomitas elaboradas no gelificaron y por lo tanto no se evaluaron.	Se utilizó una cama de almidón impresa con el molde para formar las gomitas. Las gomitas si gelificaron pero se deforman con facilidad, es decir, no tienen una estructura firme.

**GRUPO 3. FORMULACIONES DE GOMITAS DE GRENETINA SIN PRINCIPIOS ACTIVOS**

INGREDIENTES	FORMULACIÓN EXPERIMENTAL 7 (%)	FORMULACIÓN EXPERIMENTAL 8 (%)	FORMULACIÓN EXPERIMENTAL 9 (%)	FORMULACIÓN EXPERIMENTAL 10 (%)	FORMULACIÓN EXPERIMENTAL 11 (%)
Sacarosa granulada	36.7097	32.0376	32.3642	32.2477	32.1958
Agua potable	23.7613	23.3607	23.5990	23.5139	23.4761
Jarabe de glucosa	28.7003	35.3748	35.7355	35.6068	35.5495
Grenetina	9.3443	8.5434	7.5516	7.5245	7.7806
Ácido cítrico	0.7475	0.4005	0.4046	0.4031	0.4024
Citrato de sodio	0.5340	0.1335	0.1349	0.1344	0.1341
Colorante	0.0534 / rojo allura	0.0320 / rojo allura	0.0332 / amarillo tartrazina	0.0322 / rojo allura	0.0322 / rojo allura
Saborizante	0.1495 / fresa	0.1175 / fresa	0.1780 / piña	0.5375 / B. cereza	0.4293 / fresa
Naproxeno sódico	-----	-----	-----	-----	-----
Ácido ascórbico	-----	-----	-----	-----	-----
Total	100	100	100	100	100

**GRUPO 3. FORMULACIONES DE GOMITAS DE GRENETINA SIN PRINCIPIOS ACTIVOS**

RESULTADOS	FORMULACIÓN EXPERIMENTAL 7	FORMULACIÓN EXPERIMENTAL 8	FORMULACIÓN EXPERIMENTAL 9	FORMULACIÓN EXPERIMENTAL 10	FORMILACIÓN EXPERIMENTAL 11
Apariencia	Regular	Regular	Buena	Buena	Muy buena
Consistencia	Dura	Regular	Suave	Suave	Muy buena
Color	Bueno	Bueno	Bueno	Bueno	Muy bueno
Sabor	Insípidas	Insípidas	Insípidas	Excesivo, pungente	Muy bueno
°Brix	82	81	82	82	82
pH	3	3	3	4	4
Humedad (%)	18	19	18	18	18
Modificaciones mas Importantes	-----	Se disminuyó la proporción de grenetina.	Se disminuyó la proporción de grenetina. Se aumentó la proporción de sabor.	Se aumentó la proporción de saborizante.	Se aumentó la proporción de saborizante y de grenetina.
Observaciones, Conclusiones ó Recomendaciones	Se utilizó una cama de almidón impresa con los moldes. Les falta sabor.	Les falta sabor.	Les falta sabor	El sabor en este caso fue demasiado, lo cual puede deberse a que se cambio.	Se considero que en cuanto a todos los aspectos físicos y sensoriales esta es la formulación que será la base para la elaboración de las gomitas ya con los fármacos.

**GRUPO 4. FORMULACIONES DE GOMITAS DE GRENETINA CON PRINCIPIOS ACTIVOS**

INGREDIENTES	FORMULACIÓN EXPERIMENTAL 12 (%)	FORMULACIÓN EXPERIMENTAL 13 (%)	FORMULACIÓN EXPERIMENTAL 14 (%)	FORMULACIÓN EXPERIMENTAL 15 (%)	FORMULACIÓN EXPERIMENTAL 16 (%)	FORMULACIÓN EXPERIMENTAL 17 (%)	FORMULACIÓN EXPERIMENTAL 18 (%)	FORMULACIÓN EXPERIMENTAL 19 (%)
Sacarosa granulada	31.6356	31.6356	31.6356	31.4416	30.9199	30.7629	30.7629	38.8896
Agua potable	23.0676	23.0940	22.8303	22.6904	22.5457	22.4262	22.4262	22.5220
Jarabe de glucosa	34.9309	34.9309	34.9309	34.7168	34.1407	33.9623	33.9623	34.1056
Grenetina	7.6453	7.3816	7.3816	7.3364	8.6576	8.6136	8.6136	8.6491
Ácido cítrico	0.3954	0.5273	0.6591	1.0061	0.9894	0.9844	0.9844	0.9885
Citrato de sodio	0.1318	0.1318	0.1318	0.1310	0.1288	0.1231	0.1231	0.1270
Colorante	0.0316 / rojo allura	0.0316 / rojo allura	0.0316 / rojo allura	0.0314 / amarillo tartrazina	0.0309 / rojo allura	0.0308 / rojo allura y azul No. 1	0.0308 / rojo allura	0.0309 / rojo allura y azul No. 1
Saborizante	0.4218 / fresa	0.5273 / fresa	0.6591 / fresa	0.9170 / jugo de naranja	0.9018 / fresa	1.4253 / jugo de uva	1.4253 / fresa	1.0056 / jugo de uva
Naproxeno sódico	1.4500	1.4500	14500	1.4411	1.4017	1.3946	1.3946	1.4003
Ácido ascórbico	0.2900	0.2900	0.2900	0.2882	0.2834	0.2769	0.2769	1.2814
Total	100	100	100	100	100	100	100	100

**GRUPO 4. FORMULACIONES DE GOMITAS DE GRENETINA CON PRINCIPIOS ACTIVOS**

RESULTADOS	FORMULACIÓN EXPERIMENTAL 12	FORMULACIÓN EXPERIMENTAL 13	FORMULACIÓN EXPERIMENTAL 14	FORMULACIÓN EXPERIMENTAL 15	FORMILACIÓN EXPERIMENTAL 16	FORMULACIÓN EXPERIMENTAL 17	FORMULACIÓN EXPERIMENTAL 18	FORMULACIÓN EXPERIMENTAL 19
Apariencia	Buena	Buena	Buena	Buena	Buena	Buena	Buena	Muy buena
Consistencia	Buena	Buena	Buena	Un poco suave	Buena	Buena	Buena	Muy buena
Color	Opaco / agradable	Opaco / agradable	Opaco / agradable	Opaco / agradable	Opaco / agradable	Muy oscuro	Bueno	Bueno
Sabor	Regular	Regular	Regular	Bueno	Bueno	Bueno	Bueno	Bueno
°Brix	82	82	82	81	81	82	82	81
pH	4	4	5	4	4	4	4	4
Humedad (%)	18	18	18	19	19	18	18	19
Modificaciones mas Importantes	Se agregaron los principios activos.	Se aumentó la proporción de ácido cítrico y de sabor.	Se aumentó la proporción de ácido cítrico y de sabor.	Se aumentó la proporción de ácido cítrico y de sabor. Se decidió utilizar un sabor cítrico como es la naranja ya que por las características que se observan en las formulaciones anteriores, en donde a pesar de agregar una mayor cantidad de ácido cítrico no se conseguía el sabor acidito característico de las gomitas.	Se aumentó la proporción de ácido cítrico y de sabor.	Se aumentó la proporción de sabor.	Se aumentó la proporción de sabor.	Se aumentó la proporción de sabor.
Observaciones, Conclusiones ó Recomendaciones	Se utilizó una cama de almidón impresa con el molde. La opacidad de color seguramente se debe al naproxeno sódico que es un polvo blanco. Les hace falta sabor ácido y saborizante.	Les hace falta sabor ácido y saborizante. Al final queda un resabio amargo que probablemente de debe al naproxeno sódico.	Les hace falta sabor ácido y saborizante. Sigue quedando el resabio amargo.	La consistencia suave puede deberse a una hidrólisis de los azúcares provocada por el ácido. Las gomitas se escarcharon con azúcar ya que se consideró que esto podía favorecer tanto el sabor como la apariencia.	El sabor ácido es agradable pero les hace falta saborizante.	Hay que mejorar la proporción de los colorantes para conseguir un mejor color. Les falta un poco de saborizante.	Les falta un poco de saborizante.	Se consideró que de acuerdo con las características físicas y sensoriales de estas gomitas esta es la formulación ideal.



**PRUEBAS DE ESTABILIDAD (CICLADO)**

Se formaron 4 lotes de gomitas de la siguiente manera:

Lote 1: 10 gomitas en un frasco de vidrio color ámbar.

Lote 2: 10 gomitas en una bolsa de celofán.

Lote 3: 10 gomitas en un tubo de aluminio con tapa hermética.

Lote 4: 10 gomitas en un tubo de aluminio con tapa hermética (control).

Nota: Las gomitas se envolvieron individualmente con papel aluminio.

Los tres primeros lotes se sometieron a temperaturas de 0-4°C (refrigeración) y 37-40°C (calor en estufa) por un periodo de un periodo de 9 días, alternando la temperatura cada 24 horas.

El lote 4 fue el control y se mantuvo por el mismo periodo de tiempo a temperatura ambiente.

De esta prueba se obtuvieron los siguientes resultados:

**CAMBIOS FÍSICOS****Lote 1.**

APARIENCIA	Si hay cambio
CONSISTENCIA	Si hay cambio
COLOR	No hay cambio
SABOR	No hay cambio
OBSERVACIONES	Están pegajosas, el azúcar se fusionó por completo con la gomita, es decir, el azúcar con la que se escarchó la gomita inicialmente se veía blanca y una vez terminada la prueba ésta se cristalizó tornándose transparente. No se ven tan brillosas.

**Lote 2.**

APARIENCIA	No hay cambio
CONSISTENCIA	No hay cambio
COLOR	No hay cambio
SABOR	No hay cambio
OBSERVACIONES	El azúcar se fusionó; es decir, se ven brillosas por el escarchado pero no se ve el azúcar blanca cubriendo las gomitas.

**Lote 3.**

APARIENCIA	No hay cambio
CONSISTENCIA	No hay cambio
COLOR	No hay cambio
SABOR	No hay cambio
OBSERVACIONES	Se fusionó el azúcar aunque mucho menos que como ocurrió en el caso del celofán, quedaron brillosas.

**Lote 4.**

APARIENCIA	No hay cambio
CONSISTENCIA	No hay cambio
COLOR	No hay cambio
SABOR	No hay cambio
OBSERVACIONES	Las gomitas permanecen escarchadas.

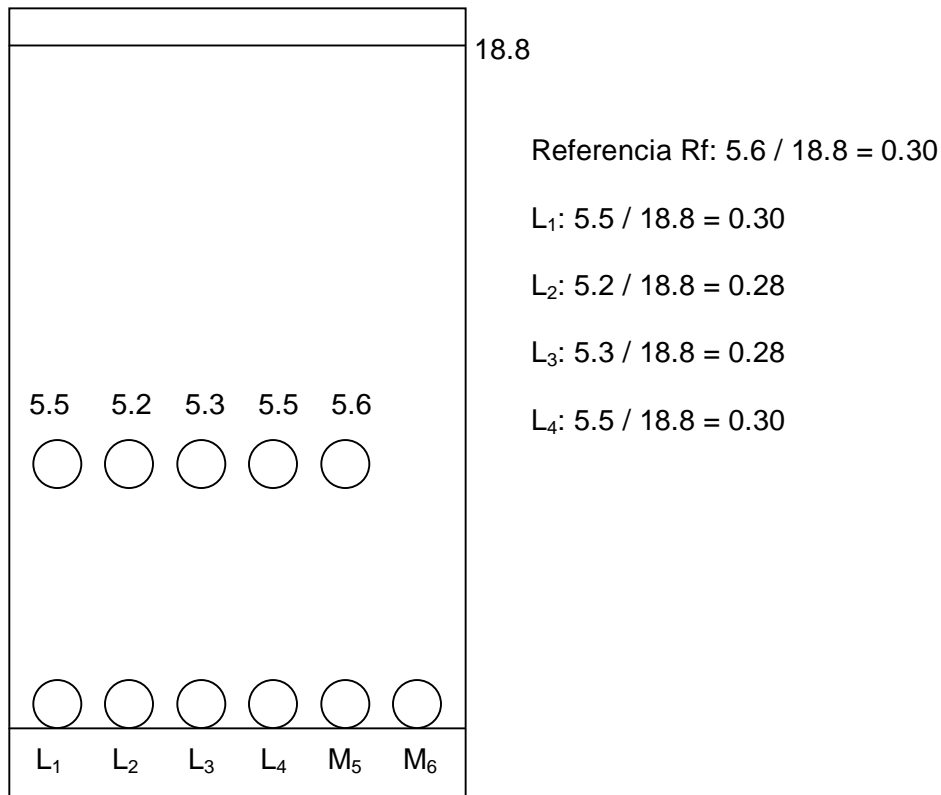
**CAMBIOS QUÍMICOS**

Los cambios químicos se evaluaron mediante cromatografía de capa fina.

Los disolventes que se utilizaron fueron: Agua : Etanol – 50 : 50.

Los eluyentes que se utilizaron fueron: Hexano : Acetato de etilo – 70 : 30.

Las cromatoplasas se revelaron a 254nm.



L<sub>1</sub> = Lote 1, gomitas en frasco ámbar.

L<sub>2</sub> = Lote 2, gomitas en bolsa de celofán.

L<sub>3</sub> = Lote 3, gomitas en tubo de aluminio con tapa hermética.

L<sub>4</sub> = Lote 4, gomitas en tubo de aluminio con tapa hermética (control).

M<sub>5</sub> = Muestra 5, Naproxeno sódico puro.

M<sub>6</sub> = Muestra 6, Ácido ascórbico puro.

De acuerdo con los resultados anteriores se puede decir que los cambios de temperatura no afectan las características físicas ni químicas de los componentes de la formulación.

También se puede decir que de los empaques utilizados el que dio los mejores resultados fue el tubo de aluminio con tapa hermética por lo que se piensa que éste puede ser una buena opción una vez que se tenga desarrollada por completo la nueva forma farmacéutica.

## **CAPÍTULO 4**

### **CONCLUSIONES Y PROPUESTAS**

## CONCLUSIONES

De acuerdo con los resultados obtenidos podemos mencionar que:

- ✓ La forma farmacéutica de gomitas con naproxeno y ácido ascórbico no existe en el mercado por lo que resulta ser un medicamento novedoso.
- ✓ En el mercado no existen medicamentos que contengan naproxeno y ácido ascórbico conjuntamente para el tratamiento de padecimientos reumáticos en niños, es por ello que se hace hasta cierto punto indispensable el desarrollo de una presentación con características aceptables para su fácil administración.
- ✓ El seguimiento de los pasos del desarrollo farmacéutico ayudan efectivamente a realizar sólo los experimentos necesarios para llegar a la formulación que se necesita. La revisión bibliográfica aporta mucha información que nos ahorra tiempo y esfuerzo. Es muy importante considerar la información fisicoquímica reportada de los principios activos para comenzar con la preformulación de la forma farmacéutica.
- ✓ Con los estudios de preformulación se determinaron las características de los principios activos, se eligieron los excipientes más adecuados; así como se evaluó la compatibilidad entre los principios activos y los excipientes. También se determinó la dosis adecuada para cada gomita.
- ✓ Por lo tanto los estudios de preformulación nos dieron las bases para el desarrollo experimental de la forma farmacéutica desarrollada.
- ✓ Por otra parte las características fisicoquímicas de los principios activos sirvieron como base para el desarrollo de las formulaciones posteriores.
- ✓ Con los estudios de formulación se determinaron las proporciones en las que se debían de encontrar cada uno de los excipientes tanto en la formulación base como en la formulación ideal.

- ✓ De las diecinueve formulaciones desarrolladas se seleccionó aquella que cumplió con las especificaciones planteadas al inicio; las cuales son: un producto suave, de buena apariencia y de buen sabor.
- ✓ Al aplicar la metodología de variar un factor a la vez, se puede determinar la formulación ideal para una forma farmacéutica en gomitas que contiene naproxeno sódico y ácido ascórbico.
- ✓ La formulación seleccionada cumplió con las pruebas de ciclado al conservar sus propiedades organolépticas y fisicoquímicas.
- ✓ Con las pruebas de ciclado se determinó que a corto plazo no hay cambios químicos en los principios activos ni físicos en las características sensoriales de la gomita.
- ✓ Las pruebas de ciclado sirven como estudios preliminares para saber si el producto que se ha desarrollado puede continuar con las etapas siguientes del desarrollo farmacéutico (pruebas de estabilidad bajo la norma oficial) o es necesario realizar cambios a la formulación evaluada.

De lo anterior se puede concluir que se cumplieron tanto con los objetivos como con las hipótesis planteadas al inicio.

## **PROPUESTAS**

- ✓ Debido a las características de la forma farmacéutica desarrollada se puede suponer una buena aceptación por parte del paciente pediátrico hacia el medicamento y el apego al tratamiento.
- ✓ Deben realizarse estudios pertinentes que comprueben la liberación de los fármacos para que presenten su efecto terapéutico.

- ✓ Realizar estudios de estabilidad acelerada y a largo plazo del producto final (forma farmacéutica y material de empaque).
- ✓ Desarrollar un método analítico indicador de estabilidad y validarlo.
- ✓ Llevar a cabo una evaluación sensorial en niños, utilizando placebo para determinar si alguno de los sabores que mejor han funcionado en el enmascaramiento del sabor es más aceptado.
- ✓ Realizar estudios de farmacocinética en voluntarios (adultos) sanos.
- ✓ Realizar estudios de farmacocinética en pacientes pediátricos.
- ✓ Realizar estudios de eficacia y seguridad del medicamento con fines de registro.

**BLBLOGRAFÍA**

1. Remington. "Remington's Pharmaceutical Sciences". 17<sup>th</sup> Edition. Editorial Mack Publishing Company. USA. 1985. Págs 3-26.
2. [www.healthsystem.virginia.edu](http://www.healthsystem.virginia.edu).
3. Rasgado H L. "Desarrollo y Validación de un Método Analítico para determinar Naproxeno en granulado". Tesis de Licenciatura. ENEP Zaragoza México D.F. 1992. Págs. 15-60.
4. Vinod P. Shah. "Analytical Methods used in Bioavailability Studies a Regulatory Viewpoint". Clin. Res. Practics & Drug Res. AFFAIRS. 1987. Págs. 5, 51-60.
5. Naproxen: A review of its Pharmacological Propieties and Therapeutic Efficacy and use.1975. Drugs 9: 326-363.
6. Goodman & Gillman. "Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica". 9<sup>a</sup> Edición. Editorial McGraw-Hill Ineramericana. México. 1996. Págs. 661, 662, 684, 1670-1672.
7. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 7<sup>a</sup> Edición. Secretaría de Salud. México. 2000. Págs. 643, 644, 877-878.
8. Badui, D. S. "Química de los Alimentos", 3<sup>a</sup> Edición, Alhambra Mexicana, México, D.F. Págs. 17, 39-40, 62-65, 105-109, 379, 448.
9. Remington. "Farmacia". 19<sup>a</sup> Edición. Editorial Médica Panamericana S.A. Argentina. 1999. Págs. 1735-1748, 2291-2308.
10. Lachman, L. Lieberman, H. "The theory and Practice of Industrial Pharmacy". 2<sup>nd</sup> Edition. Editorial Lea & Febiger. USA. 1976. Cap. 1. Págs. 1-31.



## ANEXOS

## ANEXO I

NOMBRE COMERCIAL	PRESENTACIÓN	INDICACIONES
Naprodil	Tabletas de 275mg Suspensión de 2.5mg/100mL	Niños mayores de 12 años según edad y peso deben administrarse en dosis de 5 a 10mg/kg/día dividido en cada 8 horas
Naprodil-B	Tabletas de 250 y 500mg	Niños mayores de 12 años según edad y peso deben administrarse en dosis de 5 a 10mg/kg/día dividido en cada 8 horas
Naxen	Tabletas de 250 y 500mg	10mg/kg como dosis inicial, seguido por 2.5 a 5mg/kg cada 8 horas. La dosis no deberá exceder de 15mg/kg al día después del primer día de tratamiento. No se administre en niños menores de 2 años
Neonaxil	Tabletas de 250mg	10mg/kg como dosis inicial, seguido por 2.5 a 5mg/kg cada 8 horas. La dosis no deberá exceder de 15mg/kg al día después del primer día de tratamiento. No se administre en niños menores de 2 años
Novaxen	Tabletas de 250mg	10mg/kg como dosis inicial, seguido por 2.5 a 5mg/kg cada 8 horas. La dosis no deberá exceder de 15mg/kg al día después del primer día de tratamiento. No se administre en niños menores de 2 años
Pronaxil	Tabletas de 250 y 500mg	10mg/kg como dosis inicial, seguido por 2.5 a 5mg/kg cada 8 horas. La dosis no deberá exceder de 15mg/kg al día después del primer día de tratamiento. No se administre en niños menores de 2 años
Proxem	Tabletas de 350 y 500mg	Para artritis juvenil: la dosis recomendada de naproxeno es de 10mg/kg, administrada en dos dosis divididas, se puede usar media tableta de 250mg para proporcionar la dosis aproximada
Deflamox	Tabletas de 275 y 550mg Suspensión de 2.5g/100mL	11mg/kg como dosis inicial, seguida de 2.75 a 5.5mg/kg cada 8 horas. Después del primer día de tratamiento la dosis no deberá exceder de 16.5mg/kg/día
Flanax	Tabletas de 275 y 550mg Cápsulas 100mg	11mg/kg como dosis inicial, seguida por 2.75 a 5.5mg/kg cada 8 horas. La dosis no deberá exceder 16.5mg/kg/día después del primer día de tratamiento.