

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA



EDULCORANTES EN UN ANTIGRI PAL
EN TABLETAS

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A

NORMA TRINIDAD GONZALEZ MONZON

México, D. F.

1980

M-21678



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 ORIGINALMENTE SEGUN EL TEMA

PRESIDENTE , Prof. ETELVINA MEDRANO DE JAIMES

V O C A L " MIGUEL ANGEL CEVALLOS LEAL

SECRETARIO " HECTOR JARA FARJEAT

1er.SUPLENTE " JOSE LUIS IBARMEA AVILA

2° SUPLENTE " MIGUEL LOT HELGUERAS

Sitio donde se desarrolló el tema: LABORATORIOS SCHERAMEX, S.A. DE C.V.

Sustentante: Norma Trinidad González Monzón

Asesor del tema :

QFB Héctor Jara Farjeat

Supervisor Técnico

QFB Graciela Salazar L.

A MIS PADRES

Con cariño, admiración
y gratitud.

AGRADEZCO A LA SRA. Q.F.B. GRACIELA SALAZAR
ASI COMO AL PERSONAL DEL LABORATORIO INTER-
NACIONAL DE DESARROLLO FARMACEUTICO DE LOS
LABORATORIOS SCHERAMEX, S.A. de C.V., SU -
VALIOSA COLABORACION EN LA REALIZACION DE
ESTE TRABAJO.

TAMBIEN AGRADEZCO LA AYUDA DE
LOS PROFESORES.

Q.F.B. HECTOR JARA FARJEAT.

ING. MIGUEL ANGEL CEVALLOS L.

INDICE

- 1 INTRODUCCION
 - 11 SABOR
 - 11.1. Los sabores básicos.
 - 11.3. Técnicas generales para el enmascaramiento de malos sabores.
 - 111 EDULCORANTES
 - 111.1. Su clasificación, antecedentes.
 - 111.2. Sistemas para determinar el poder edulcorante.
 - 111.3. Los edulcorantes sintéticos más importantes.
 - 111.4. Nuevos edulcorantes sintéticos.
- PARTE EXPERIMENTAL
- IV INFORMACION GENERAL SOBRE LA FORMULACION EN ESTUDIO.
 - V ELECCION DEL EDULCORANTE PROPUESTO PARA SUBSTITUIR A LA SACARINA DE LA FORMULACION INICIAL.
 - V1 ELABORACION DE LOS LOTES DE PRUEBA
 - V1.1. Estudios comparativos de estabilidad para determinar la influencia del nuevo edulcorante en la conservación de la formulación.
 - V1.2. Tablas, gráficas y resultados obtenidos.
 - V11 CONCLUSIONES
 - V111 BIBLIOGRAFIA

INTRODUCCION

El desarrollo comercial de edulcorantes artificiales data del descubrimiento de la sacarina en 1879 por Fahlberg e I. Remsen, seguido de su manufactura 5 años más tarde.

La sacarina provee un edulcorante no nutritivo alternativo al azúcar que imparte sabor dulce y es ampliamente utilizada en alimentos, bebidas y medicamentos.

El Departamento de Agricultura de E.U.A. estima que el uso de sacarina en alimentos equivale a 685,385 toneladas de azúcar anualmente (en años recientes) y que el consumo per cápita es alrededor de 3kg (en equivalentes de edulcorancia de azúcar).

En marzo de 1977 la FDA anunció su intención de retirar su aprobación para el uso de sacarina en alimentos(1); la decisión se basó en los resultados obtenidos de los estudios en ratas bajo el auspicio del gobierno de Canadá, los cuales mostraron evidencia de cáncer en la vejiga de los animales (2).

Existen estudios que reportan que la sacarina causa, y no carcinomas en la vejiga urinaria de los animales, por lo que los estudios se han encaminado a averiguar si el edulcorante artificial tiene el potencial de inducir tumores en el hombre(3,4,5,6).

Las controversias que ha suscitado la sacarina en cuanto a su empleo como edulcorante no calórico y sus posibles consecuencias nos inició en la tarea de encontrar un sustituto. El producto por estudiar(tabletas), originalmente tenía sacarina y se pensó en sustituirla por otro ingrediente que fuera inerte a los demás componentes de la formulación y que no alterara el sabor original del mismo .

El edulcorante sintético propuesto se incluyó en la formulación de las tabletas y se llevaron a cabo estudios comparativos de estabilidad para determinar la influencia del mismo en la formulación.

SABOR

La palabra sabor se refiere a una sensación mixta de gusto color, olor, y tacto que se combinan para producir un infinito número de variaciones en la apreciación de una sustancia(7).

El sentido del gusto nos permite percibir los sabores , tiene por órganos las papilas gustativas situadas en las membranas de la boca y principalmente en la superficie de la lengua; también se encuentran algunas en el epitelio de la cavidad bucal y de la faringe. En la parte superior de la lengua destacan las diversas papilas denominadas según su estructura: en el fondo de la lengua las papilas circundantes , en el borde de la lengua las papilas foliáceas y extendidas sobre toda la lengua las papilas fungiformes , en menor número las papilas filiformes.

El mecanismo fisiológico por el cuál se percibe el sabor es mediante los botones gustativos que se encuentran en las papilas gustativas . Estos pueden considerarse como transductores quimioeléctricos y responden en varios grados a la estimulación por varias sustancias químicas específicas en solución que entran en contacto con los botones gustativos (fig.1). Se cree que las fibras gustativas (al extremo de las células neuroepiteliales) son las superficies receptoras reales para el inicio de las sensaciones gustatorias. Las fibras nerviosas terminales son excitadas por las células neuroepiteliales : la estimulación química adecuada de una célula neuroepitelial conduce a una despolarización parcial de esa célula y a un cambio de su potencial de reposo hacia un valor umbral; este incremento en negatividad dentro de la célula, o potencial generador o de receptor, es proporcional al logaritmo de la concentración del estimulante.

No se conocen el mecanismo específico mediante el cual las células receptoras gustativas (neuroepiteliales) son despolarizadas por sustancias químicas, ni el mecanismo por el cual el

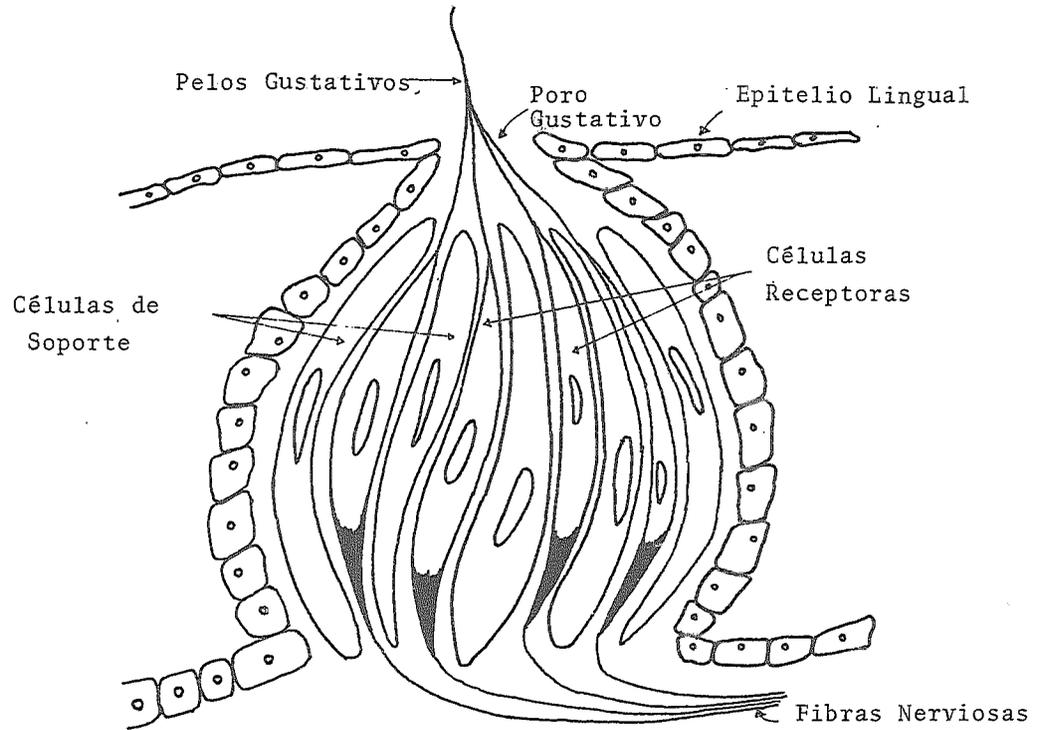


fig.1 Diagrama de un botón gustativo en sección transversal.

potencial generador induce impulsos en las fibras nerviosas terminales. Esto quizá se explique por la liberación de un neuro transmisor de las células neuroepiteliales que despolariza las fibras nerviosas terminales que las rodean.

Los impulsos aferentes generados van al cerebro por uno de tres caminos neurales cada uno de los cuales sirve a un área general diferente de la boca y de la lengua. Ellos son:

1.- Impulsos de los dos tercios anteriores de la lengua pasan al nervio trigeminal (5° par craneal), y de ahí, vía *chorda tympani* al nervio facial (7° par craneal) y, finalmente al *tractus solitarius* en el tallo cerebral.

2.- Las sensaciones gustativas de las papilas circunvaladas y regiones posteriores de la boca llegan, vía fibras aferentes del nervio glosofaríngeo (9° par craneal), al *tractus solitarius*.

3.- Algunos impulsos provenientes de la base de la lengua (y faríngeo) llegan al *tractus solitarius* vía nervio vago (10° par craneal).

Todas las fibras nerviosas que sirven a la sensación gustativa llegan al núcleo del *tractus solitarius* en la *médula oblongata dorsal* del canal central, a la altura del 4° ventrículo, donde hacen sinapsis con neuronas de segundo orden, las cuales pasan por el lazo intermedio a la parte intermedia del *nucleus ventralis-posteromedialis* en el tálamo.

Neuronas de tercer orden, que se originan en el tálamo, transmiten los impulsos gustativos a la corteza cerebral. En la región más caudal del *Gyrus postcentralis* en la fisura de Silvio (incluidas las zonas ocultas del *operculum* y de la *ínsula*).

LOS SABORES BASICOS.

Las cuatro sensaciones gustativas primarias son: amargo, ácido, salado y dulce. El sabor dulce lo percibimos a través de

las papilas gustativas de la punta de la lengua ; las sustancias saladas las aprecian las de la punta y de los lados .Las ácidas se perciben en los bordes laterales y las amargas en la parte posterior de la lengua (fig.2).

Acido.- Esta dado por sustancias que se ionizan en solución acuosa dando un anión y un catión (ión hidrógeno). La intensidad se la sensación es proporcional al pH . El ión hidrógeno es el responsable de activar los receptores correspondientes.

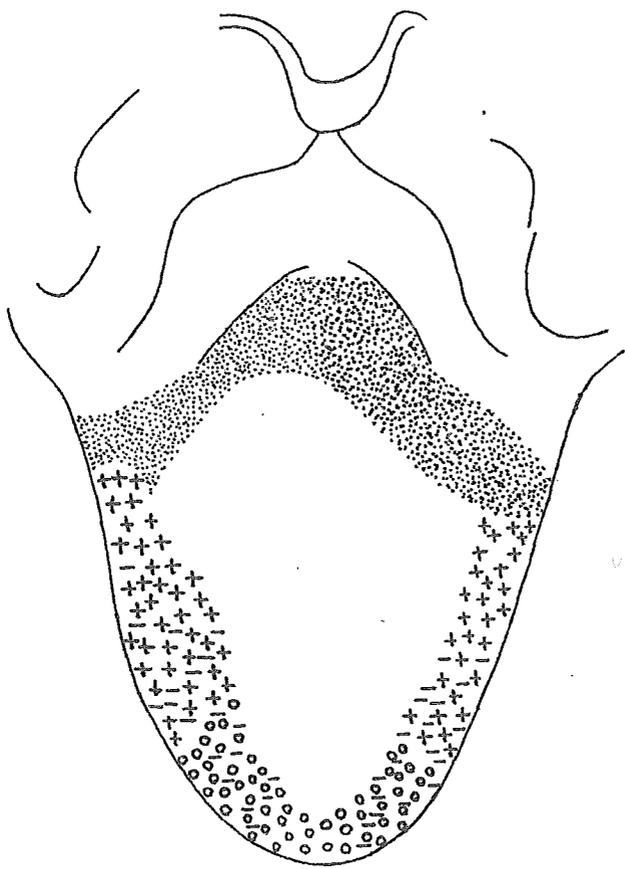
Salado.-Dado por el cloruro de sodio(que produce la sensación más pura);la intensidad producida por sales químicas comunes varía en función del anión(en carácter) o del catión(en intensidad);además de las sales inorgánicas(C_aCl_2 , KCl , NH_4Cl) otros compuestos orgánicos despiertan la sensación.

Amargo.- Compuestos químicamente distintos producen la sensación ; algunos de los más amargos son los alcaloides como cafeína,nicotina,quinina,brucina,morfina y estricnina;también lo son compuestos orgánicos de cadena larga y otros como urea, colchicina y sales de magnesio.A medida que aumenta el peso molecular en las sales,el sabor pasa gradualmente de salado a amargo;algunas sales tienen en su molécula el grupo nitro.

Dulce.- Es producido por sustancias que de manera general no se ionizan: en el resorcinol,glucosa,glicerina y sacarosa el grupo OH es el responsable del sabor dulce;sin embargo, no hay un grupo único de sustancias que despierten esta sensación. Un gran número de compuestos orgánicos pertenecientes a clases químicas muy diversas lo hacen,pueden mencionarse: glicoles , azúcares , aminoácidos,péptidos ,proteínas ,cetonas,aldehidos ácidos halogenados amidas y ésteres(8,9).

ESTIMULO MINIMO.- Se define como la menor cantidad de sustancia capaz de producir un sabor diferenciable.La sensibilidad de las papilas gustativas para percibir los sabores es la sig:

amargo → ácido → salado → dulce



Amargo



Salado



Acido



Dulce

- fig. 2 Regiones de la parte superior de la lengua relativamente específicas para la calidad.

-7
3
↓
↓
↓

si se utilizan agentes sintéticos el orden sera:
amargo → dulce → ácido → salado

TECNICAS GENERALES DE ENMASCARAMIENTO DE MALOS SABORES.

Los conocimientos actuales sobre sustancias aromáticas y gustativas permiten conferir sabor agradable a las preparaciones medicinales. Generalmente se debe conservar el sabor característico del principio activo ,pero hay que transformarlo de manera adecuada y enmascarar los sabores desagradables que lo acompañan.En la elección del saborizante debe tenerse en cuenta si se desea enmascarar el sabor desagradable de alguno de los ingredientes de la fórmula o si se le va a impartir un sabor predominante.

Según Eastland podemos enfrentar el problema mediante 4 formas:

1.- Usar sustancias que tengan algo que ver con el principio activo que se va a administrar.

2.- Emplear sustancias que produzcan ligera anestesia local (mentol).

3.-Se recomienda el uso de mucílagos coloidales.

4.- Usar concentraciones adecuadas de cloruro de sodio en las cuales el sabor amargo producido por algunos principios activos es disminuído.

El sabor puede aumentarse mediante la adición de trazas de glutamato monosódico , ácido cítrico,ácido málico y cloruro de sodio.

Se pueden administrar principios activos amargos y-salados mediante tabletas o gránulos efervescentes sin saborizante sólo se aprovecha la efervescencia que producen cuando entran en contacto con agua y la ligera anestesia de las papilas gustativas producida por el anhídrido carbónico que se desprende.

Los fármacos que son administrados en forma sólida no presentan problemas serios de sabor,pueden ser fácilmente administrados en forma de cápsulas , grageas y tabletas en las

cuales el sabor del medicamento se encuentra prácticamente cancelado .Se pueden utilizar derivados insolubles de los fármacos (que sean terapéuticamente activos) .La emulsificación de dos líquidos inmiscibles se ha sugerido para mejorar el sabor: un fármaco disuelto en aceite es emulsificado de manera que constituye la fase interna del sistema la que puede ser rodeada de una fase acuosa con sabor agradable.La emulsificación puede también eliminar la sensación desagradable que el aceite produce en la boca.

La dosis más favorable se determinará mediante los correspondientes ensayos y dependerá de la composición, de la forma farmacéutica y de la posología del medicamento.

No es necesariamente la sustancia activa de un medicamento la que produce el sabor u olor molestos en un medicamento, sino que puede serlo el excipiente empleado.

Al comprobar los productos medicinales con relación a su trastorno olfativo o gustativo ,primeramente se observarán sus propiedades características , es decir, su amargor ,regusto heterogéneo , sabor salado o ácido , olor etc. Si posee un sabor aceptable conviene observar el regusto que pueda tener.Al comprobar el olor o sabor de los medicamentos hay que tener en cuenta que existen personas con el sentido del gusto o del olfato atrofiados .

Muchas veces es suficiente con una escasa incorporación de edulcorantes naturales o artificiales , para mejorar el sabor desagradable de un medicamento.

La corrección de sabor para los diferentes grupos de medicamentos con saborizantes puede llevarse a cabo de la siguiente manera:

Antibióticos.-de sabor generalmente amargo ,requieren correctores que los dulcifiquen como:plátano,vainilla-banana chocolate,limón,arce,especies tipo menta,menta-naranja y cereza silvestre. Según Cook: cereza,plátano,piña americana, chocolate-vainilla,limón,frambuesa,fresa y lima.

Antihistamínicos.- con su característico olor picante y amargo-metálico, pueden ser mejorados con: anis-abadul, anis-menta grosella negra, limón, frambuesa, vainilla, cereza y cereza silvestre.]

Barbituratos.- saben a amargo y, en muchos casos son suministrados como elixir. Para mejorar su sabor se prestan los aromas frutales (cítricos) y los edulcorantes. Königsbacher propone : anis-limón, anis-menta, concentrado de naranja, frambuesa, uva-frambuesa. Cook recomienda: lima, limón, naranja, menta, fresa, frambuesa y anís. Barbituratos en forma de polvo o comprimidos quedan mejorados con la incorporación de algún ingrediente de sabor dulce, procurando que se disuelvan rápidamente en la boca y que su corrección gustativa sea eficaz. También pueden usarse: chocolate, menta anisada, naranja, frambuesa, vainilla y canela.

Preparados sulfamídicos.- tanto en suspensión acuosa como en forma de comprimidos pueden ser mejorados con: vainilla, naranja, limón, lima, frambuesa y aroma de coco. Una pequeña incorporación de ácido cítrico aumenta el efecto de los mejoradores de aromas y sabores.

Preparados salicílicos.- Cook propone: naranja, limón, anís, plátano. Como correctores del sabor se han acreditado: vainilla, chocolate-vainilla, cacao, nuez, coco, cereza-vainilla, fresa frambuesa y aroma de mantequilla.

Medicamentos cardioactivos.- anisete, naranja amarga, mora, cereza, cacao, uva, granadina y fresa.

Preparados vitaminados.- pueden mejorarse con: frambuesa, cereza, chocolate-menta, limón, piña americana, fresa y vainilla.]

Hidrolizados de proteínas y medicamentos antihipertensivos .- se recomienda la incorporación de edulcorantes y, como correctores del sabor : menta crespita, menta-anis, limón, frambuesa, cereza, chocolate.

Ciertos compuestos que no poseen ninguna o casi ninguna actividad de sabor , pueden reforzar la intensidad de sabor de con otras sustancias ej. glutamato sódico y maltol (7, 10, 11, 12 13).

EDULCORANTES

CLASIFICACION

Los edulcorantes pueden clasificarse según varios criterios: su origen, su contribución al aporte calórico, o bien, su estructura química.

Desde un punto de vista práctico el segundo criterio es más conveniente. De acuerdo al mismo los edulcorantes se clasifican en calóricos y no calóricos.

EDULCORANTES CALORICOS

Sustancias, tales como grasas, almidones y azúcares, se conocen como calóricas debido a que su contribución a la dieta es más de carácter calórico que nutricional.

El término edulcorantes calóricos excluye sustancias tales como sacarina y ciclamato que aún cuando brindan poder edulcorante, no brindan energía metabólica, e incluyen azúcares. Estos químicamente son monosacáridos o polímeros de peso molecular relativamente bajo (oligosacáridos) de los monosacáridos. Los monosacáridos son polihidroxialdehidos o cetonas que en general, existen en una estructura de anillo hemiacetal. Si tomamos la sacarosa como tipo de comparación y le adicionamos un poder edulcorante igual a 100 observaremos que los azúcares presentan los siguientes valores:

Fructuosa	173	Ramnosa	32
Glucosa	74	Galactosa	32
Xilosa	40	Rafinosa	23
Maltosa	32	Lactosa	16

Los azúcares más empleados como edulcorantes son los monosacáridos glucosa, fructuosa, galactosa, y el disacárido sacarosa.

Los monosacáridos están en frutas y algunas verduras constituyendo del 1 al 16 % de su peso. Tanto la glucosa como la fructuosa se encuentran en la miel.

La fructuosa o levulosa es el más dulce de los azúcares conocidos, tiene un espectro de propiedades que lo hacen un edulcorante muy interesante. Una lista breve de estas sería:

- Más dulce que la sacarosa.
- Mayor solubilidad que la sacarosa.
- Metabolizada sin necesidad inicial de insulina.
- No induce liberación de insulina.
- Menos cariogénica que la sacarosa.
- Posibilidades nuevas de producción disponibles.

La sacarosa el más común de los disacáridos esta compuesta de glucosa y fructuosa. Se obtiene tanto de caña de azúcar como de de remolacha. Los azúcares granulados han sido tradicionalmente 100% sacarosa, pero, con el incremento en los costos del azúcar crudo ha aparecido en el mercado una combinación de sacarosa y glucosa, formada por hidrólisis de almidón de maíz menos caro.

El azúcar café, un producto ligeramente menos refinado y con más sabor, preparado añadiendo algunas melazas ya sea al azúcar de caña o remolacha, contiene 97% de sacarosa.

La cantidad de energía suministrada por los monosacáridos y disacáridos es constante de manera que un gramo brinda 4 Kcal.

De manera similar a como los edulcorantes calóricos (azúcares) pueden agruparse en mono y disacáridos, los edulcorantes no calóricos también encuentran una agrupación.

EDULCORANTES NO CALORICOS

Llamados así porque no tienen valor calórico, pueden agruparse según sus estructuras químicas en: polioles, péptidos, proteínas, aminoácidos, dihidrochalconas, sacarina y derivados, ciclamato, derivados y análogos, glicirricina y otros; algunos ejemplos se resumen en la siguiente tabla.

ALGUNAS ESTRUCTURAS QUIMICAS	EJEMPLOS
Péptidos	Aspartil fenil alanin metil éster.
Proteínas	Monelina
Aminoácidos	Triptofáno y glicina.
Poliolés	Sorbitol y manitol.
Dihidrochalconas	Neohesperidina Dihidrochal cona.
Sacarina y derivados	Sacarina de sodio y calcio.
Ciclamatos	Ciclamato desodio y calcio.
Glicirricina	sal amónica.

Los poliolés más comunmente empleados son: sorbitol, manitol, propilenglicol y glicerol.

El sorbitol, el producto de reducci3n de glucosa, tiene un poder edulcorante similar; el humano es capaz de metabolizarlo y en realidad tiene el mismo poder cal3rico que los azúcares. No obstante, debido a su baja velocidad de absorci3n, ayuda a mantener los niveles sanguíneos de azúcar elevados después de una comida y en consecuencia retarda el establecimiento de la sensaci3n de hambre, es por ello que se ha empleado en dietas reductoras de peso y en alimentos para diabéticos. Así mismo parece tener un potencial cariogénico inferior al de la sacarosa.

El manitol, con un poder edulcorante similar al de la glucosa se absorbe parcialmente y brinda solamente la mitad de calorías por gramo (2Kcal.) que otros carbohidratos (4Kcal/g) (14,15).

Los edulcorantes según su origen se clasifican en:
EDULCORANTES NATURALES

Se llaman así porque se obtienen de fuentes naturales, entre ellos podemos mencionar: Fructuosa, glucosa, sacarosa, glicirricina, taumatina, monelina, xilitol, maltitol, triptofáno y glicina.

EDULCORANTES SINTETICOS

Mencionaremos algunos de los más importantes, tales como: aspartame del grupo de los dipéptidos, dihidrochalconas, sacarina de sodio y calcio ácido ciclámico, dióxidos de oxatiazinona, derivados del d-triptofano, aldoxima, aminas alcoxiaromáticas (dulcina).

ANTECEDENTES

Dulzura es una propiedad que poseen muchas sustancias además de los azúcares, por ejemplo el cloroformo descubierto en 1832, el sabor intensamente dulce de la raíz del orozú del cual se obtiene glicirricina fue conocido por los antiguos egipcios y actualmente es utilizado como potenciador del sabor.

El desarrollo de edulcorantes artificiales data del descubrimiento de la sacarina en 1879 época desde la cual se ha empleado. Otro edulcorante para-etoxi-fenil urea, fue descubierto el mismo año que la sacarina por J. Berlinerblau y 10 años después se manufacturó con el nombre de dulcina.

A fines del siglo pasado el azúcar fue aceptado como un artículo alimenticio básico. La sacarina provee una alternativa al azúcar, es un sustituto barato en lugar de edulcorantes calóricos o para incluirlo en dietas libres de azúcar; la demanda de sacarina y sus efectos particulares (un sabor ligeramente amargo y el sabor metálico que deja) significaban que el mercado estaba listo para una alternativa más aceptable. Esta fue provista por el ácido N-ciclohexil sulfámico (ciclamato) descubierta en 1937 por F. Audrieth y M. Sveda. El sabor del ciclamato se consideró singularmente placentero y libre del sabor metálico. En octubre de 1969 el uso del ciclamato fue prohibido en E.U.A., Canadá y Gran Bretaña. La sacarina se eliminó de la lista GRAS (Generally Recognized as Safe).

No obstante el intenso interés para el desarrollo de edulcorantes alternativos, el edulcorante no calórico ideal (soluble en agua , química y térmicamente estable , de sabor puro , no tóxico y de alto poder edulcorante)no ha sido descubierto . Mientras tanto una solución menos satisfactoria parece inevitable.

VENTAJAS

- Para diabéticos, no tienen el requerimiento de insulina de muchos azúcares.
- No tienen valor calórico alimenticio , lo que representa una ventaja para personas con problemas de obesidad o de dietas de reducción de peso.
- Tienen potenciales cariogénicos nulos o inferiores a los de muchos azúcares.
- Representan una fuente concentrada de poder edulcorante
- Por lo anterior y porque en algunos casos (sacarina) se tiene métodos de obtención económicos , el precio por gramo frente al de la sacarosa por ejemplo , esta muy reducido.
- No son higroscópicos y no caramelizan como los azúcares, en términos generales .

DESVENTAJAS

- En la mayoría de los casos no se cuenta con estudios toxicológicos que acrediten sin lugar a dudas su empleo seguro bajo condiciones normales de uso.

MÉTODOS PARA EVALUAR EL PODER EDULCORANTE

La mayoría de datos científicos se obtienen de instrumentos físicos (datos objetivos). En algunos casos no es así y se debe confiar en las reacciones de uno o más sujetos (personas) y tales reacciones se denominan respuestas subjetivas.

La respuesta a la sensación de dulzura causada por una sustancia en una persona constituye uno de estos casos y para poder correlacionar e interpretar datos útiles se hacen necesarios métodos que permitan medir el grado de respuesta subjetiva , así como la interpolación : las limitaciones de tiempo y dinero solo permiten al experimentador efectuar algunas de las muchas posibles variaciones sobre el producto en estudio y' debe ser capaz de predecir por interpolación los resultados esperados en el caso de hacer otras variaciones.

Cada uno de estos métodos consta de tres etapas que son:

- 1.- Forma de presentación de las muestras.
- 2.- Pregunta a plantear a el o los sujetos y forma que las respuestas deben tomar.
- 3.- El método de análisis de las respuestas conseguidas para cada método , el resultado de las tres etapas es un número que mide la respuesta subjetiva a la muestra. Los números obtenidos se conocen como valores de escala.

A continuación se describen brevemente algunos de los métodos más comunmente empleados para evaluar el poder edulcorante.

Los siguientes cuatro métodos requieren que el sujeto reaccione a una nueva muestra a la vez.

A) ESTIMACION DE MAGNITUDES

Se le pide al sujeto que responda con un número proporcional a su respuesta subjetiva. A la muestra patrón (que puede ser sacarosa) se le presenta en primer término y se le asigna un número arbitrario, lo que suministra una unidad de escala. Este puede ser asignado por el experimentador o por el sujeto. Se le pide al sujeto que asocie este primer número con la magnitud de su respuesta subjetiva a la muestra patrón. Entonces se le pide, conforme examina cada muestra subsiguiente (p.ej. el edulcorante bajo evaluación, en distintas concentraciones), que asigne a cada una un número proporcional a su respuesta subjetiva, teniendo en cuenta el número asignado a la muestra patrón. Estos números se conocen como estimados de magnitud y miden el grado de respuesta subjetiva sin necesidad de análisis posterior.

Quando es necesario combinar los datos de varias personas, los datos de cada persona pueden dividirse por el número asignado al patrón en cada grupo de datos de manera que para todas las personas se tendrá un punto basal de uno. Las ventajas del método son su rapidez y simplicidad. Sus desventajas son las dificultades que representa al sujeto: requiere que memorice la magnitud asignada a la muestra previamente evaluada y la reacción subjetiva asociada, así como el número asignado al patrón y la correspondiente reacción subjetiva, si es que se desea evitar errores acumulativos; la dificultad para recordar bien, conduce a que los valores de escala para cada muestra se corran, cuando esa misma muestra se repite entre otras muestras en una secuencia larga.

Los valores de escala(estimados) son afectados por los correspondientes a las respuestas subjetivas de las muestras más recientemente evaluadas, lo que no es una situación deseable.

Los sujetos ordinarios tienen ideas personales con respecto a la línea de los números reales : a dos muestras a las que se les asignan valores cercanos a diez y que difieran por una unidad pueden tener para un sujeto la misma diferencia aparente que dos muestras a las que se han asignado números que difieren en varias unidades pero cerca de los treintas.

B) ESTIMACION POR RELACIONES

Se le presenta al sujeto un par de muestras y se le pide que reporte la relación de sus respuestas subjetivas. En todos los pares presentados, una de las muestras (un patrón) es siempre la misma.

Se asigna un número arbitrario a la muestra común a cada par . A la otra muestra de cada par se le asigna el producto de ese número y la relación reportada con respecto al patrón. Estos productos miden el grado de respuesta subjetiva.

El método es tan rápido como el anterior y aún más puesto que el sujeto puede ser capaz de estimar una relación más rápidamente que un estimado de magnitud. El sujeto no tiene que recordar las muestras anteriores ni sus respuestas subjetivas correspondientes puesto que tiene las dos muestras frente a él. Así mismo, se previene el corrimiento de escala que ocurre en el método antes descrito.

No obstante, aún existe la posibilidad de que el valor de escala esté afectado por los apenas reportados y como en el caso anterior , el emplear números abre la opción de que conceptos personales sobre los números entren en juego en los datos conseguidos.

C) CLASIFICACION POR PATRONES

Se establece una serie de patrones distribuidos a lo

largo del rango de edulcorancia que se quiera evaluar. A éstos se les puede asignar números por parte del experimentador que sirven como puntos fijos. Se seleccionan en general de 5-10 patrones a los que se asignan los valores 0,1,2,3,... Las muestras patrón y sus números constituyen una escala de clasificación. El conjunto de patrones se mantiene cerca del sujeto y entonces se le presenta una de las muestras a evaluar. Se le pide que encuentre el par de patrones que limitan arriba y abajo su reacción subjetiva. Finalmente se le pide que estime un número entre los asignados a los dos patrones para representar la magnitud relativa de su reacción.

Es como los dos anteriores un método rápido en el que no hay necesidad de un análisis posterior.

Los números estimados pueden emplearse como medidas del grado de respuesta subjetiva. El corrimiento de los valores de escala está limitado en gran medida por la presencia de puntos fijos sobre la escala. A mayor número de patrones, el corrimiento se limita más efectivamente. La asignación arbitraria de valores numéricos a los patrones probablemente distorciona la escala de respuesta y aún cuando un conjunto de números para los patrones puede ser del todo correcto para un sujeto, casi seguramente estén relacionados equivocadamente para otros.

D) DIVISION EN INTERVALOS SUCESIVOS

Es similar al anterior: se presenta al sujeto un conjunto de muestras patrón las que el experimentador ordena de mayor a menor poder edulcorante. Los pares sucesivos de muestras en esta serie de patrones constituyen los intervalos sucesivos a lo largo de la escala de edulcorancia. El empleo de intervalos sucesivos difiere del método anterior en que no se asignan valores numéricos a los patrones y no se requiere que el sujeto de un número a cada muestra bajo evaluación, A cambio, se le pide al sujeto que coloque la muestra en uno de los

intervalos de forma que su respuesta subjetiva a la misma sea superior a sus respuestas a patrones para intervalos inferiores e inferior a sus respuestas para intervalos superiores. Por ejemplo supóngase que se emplean tres patrones , A,B,y C, y se establece $A < B < C$; para la muestra M bajo evaluación , el sujeto puede dar una de las siguientes respuestas:

M es menos dulce que A.

M es más dulce que A pero menos dulce que B.

M es más dulce que B pero menos dulce que C.

M es más dulce que C.

El método no requiere de interpolación dentro de los intervalos como en el caso anterior, sino que es necesario un análisis posterior para poder obtener valores numéricos de escala. En el análisis de datos de intervalos sucesivos los patrones juegan el mismo papel que las muestras divididas en los intervalos y como resultado se obtienen valores numéricos tanto para los patrones como para las muestras bajo evaluación .

COMPARACION POR PARES

Este tipo de métodos requiere que el sujeto reaccione a dos muestras a la vez.

El resultado de comparaciones de dos muestras (por pares) M_1 y M_2 puede ser : M_1 es más dulce que M_2 ó M_2 es más dulce que M_1 .

La ventaja de una comparación por pares es su no dependencia de sistemas de registro , memoria y respuestas subjetivas previas. El precio que debe pagarse es una mayor complejidad en el análisis de datos. Las comparaciones por sí mismas no conducen a números listos para interpolación . Los resultados de las comparaciones deben convertirse por alguna forma de análisis a valores de escala numérica para las muestras y entonces estos valores de escala pueden usarse para interpolación.

Para números pequeños de muestras (10-15) generalmente

no es difícil efectuar todas las comparaciones por pares . Para 15 muestras se pueden efectuar 105 comparaciones; para 20 son 190 . Para los métodos de análisis se requiere efectuar todas las comparaciones y con la misma frecuencia (los conjuntos de datos obtenidos de esta forma se conocen como comparaciones por pares balanceados), Cuando se tiene un gran número de muestras estos métodos se tornan engorrosos y tardados . Entre los métodos de análisis empleados están el de Bradley-Terry , el de Bliss, el de sumación de hileras , el de potenciación y el de Thurstone .

El método de Thurstone es similar a los métodos de comparación por pares(16).

EDULCORANTES SINTETICOS MAS IMPORTANTES

CICLAMATOS:

CICLAMATO DE SODIO .- NF X11, $C_6H_{11}NHSO_3Na$, es un polvo blanco cristalino , inodoro, de sabor intensamente dulce. Pureza mínima del 98 % después de haber sido expuesta a 105°C durante 1 h , a 140°C durante 2 h la pérdida al secado no debe ser mayor del 1 %. 1g se disuelve en alrededor de 5 ml de agua ó en alrededor de 24 ml de propilenglicol . Es insoluble en alcohol, benceno, cloroformo y éter . Sus soluciones acuosas son neutras.

CICLAMATO DE CALCIO .- NF X11, $(C_6H_{11}NHSO_3)_2Ca \cdot 2H_2O$, polvo cristalino blanco inodoro, de sabor intensamente dulce. Pureza mínima de 98% sobre base anhidra. A 140°C durante 2 h la pérdida al secado no debe ser mayor del 9 % . 1 g se disuelve en alrededor de 4 ml de agua, en 60 ml de alcohol etílico, ó en 1.5 ml de Propilenglicol . El ciclamato de calcio es insoluble en benceno cloroformo , éter. Sus soluciones acuosas son neutras.

ACIDO CICLAMICO.- $C_6H_{11}NHSO_3H$, es un sólido cristalino blanco inodoro de sabor dulce , de punto de fusión entre 170-180°C.Su pureza mínima sobre base anhidra deberá ser del 98%. A 105°C durante 1 h la pérdida al secado no deberá ser mayor del 1 %, 1 g se disuelve en alrededor de,25 ml de alcohol etílico,9 ml de glicerol, o 25 ml de propilen-glicol . El ácido ciclámico es ligeramente soluble en cloroformo e insoluble en hexano. El pH de una solución acuosa al 10% es de 0.8-1.6 .

Los ciclamatos tienen vida media prolongada,son compatibles con colores, sabores,ingredientes alimenticios,fármacos y excipientes farmacéuticos.La edulcorancia de los ciclamatos varía de 25-140 veces superior al de la sacarosa ,dependiendo del producto en que se usen .Los ciclamatos de sodio y calcio son comparables en edulcorancia.Las sales de potasio y magnesio son también solubles.

El ácido ciclámico tiene el sabor agrio de un ácido,y la edulcorancia de un ciclamato,tiene la propiedad de incrementar el sabor a niveles sub-umbrales abajo de concentraciones del 0.02%.

La edulcorancia de los ciclamatos se debe al anión ciclamato , de manera que las sales insolubles o sales que no se encuentren altamente ionizadas en solución no son muy dulces. El ciclamato de amonio es menos ionizable que la sal de sodio y considerablemente menos dulce.

SACARINA.- Sintetizada originalmente por Ira R. y C. Fahlberg. La forma insoluble generalmente se utiliza en tabletas .En productos líquidos y en alimentos se prefiere utilizar la sal de calcio o de sodio . La sacarina de amonio se utiliza ocasionalmente en soluciones edulcorantes.

SACARINA USP.- $C_6H_4CONHSO_2$, cristales blancos intensamente dulces , también se presenta como polvo cristalino blanco de pf 226-230°C , 1 g se disuelve en 290 ml de agua ó

en 31 ml de alcohol, en 12 ml de acetona, en alrededor de 50 ml de glicerol y en 25 ml de agua hirviendo; la sacarina es libremente soluble en soluciones de carbonatos alcalinos, y ligeramente soluble en cloroformo y éter. En soluciones diluidas, es alrededor de 500 veces más dulce que la sacarosa. En agua destilada, 60 mg es equivalente en poder edulcorante a alrededor de 30 g de sacarosa. Las soluciones de sacarina son ácidas al papel tornasol.

SACARINA DE SODIO.- $C_6H_4CONSO_2Na \cdot 2H_2O$, es un polvo cristalino blanco de un intenso sabor dulce. Contiene no menos del 98% de sacarina anhidra de sodio después de haber sido secada a $120^\circ C$ durante 4 h, 1 g es soluble en alrededor de 1.2 ml de agua o 50 ml de alcohol.

SACARINA DE CALCIO.- $(C_6H_4CONSO_2)_2Ca \cdot 3\frac{1}{2} H_2O$, cristales blancos o polvo cristalino blanco de intenso sabor dulce contiene no menos del 95 % de sacarina de calcio en base seca 1g se disuelve en alrededor de 1.5 ml de agua o 33 ml de alcohol etílico al 92%.

La sacarina es químicamente estable bajo condiciones ordinarias encontradas en la preparación y procesos de alimentos, en soluciones amortiguadoras de pH 3.3, 7.0 y 9.0, permanece estable a temperaturas arriba de $150^\circ C$ durante 1h. La edulcorancia de la sacarina es de 200-500 veces superior al de la sacarosa. Las sales de sodio y calcio son comparables en edulcorancia (17).

ASPECTOS TOXICOLÓGICOS DE LA SACARINA

Los primeros estudios acerca de la seguridad de sacarina fueron iniciados en ratas y ratones (1950), encontrándose que la implantación de gránulos con sacarina en la vejiga de animales de laboratorio (ratas), incrementa la aparición de tumores. En los siguientes años son conducidos experimentos que lo demuestran, por lo que la FDA elimina la sacarina de la GRAS (Generally Recognized as Safe Food Aditives). En 1975 la

National Academy of Sciences por conducto de la National Research Council reallizó un estudio para la FDA en el que concluye que: el empleo de la sacarina, presente y futuro en E.U.A., no constituye un riesgo, no obstante, recomienda la continuación de estudios en animales. Dos años más tarde experimentos realizados en Canadá indicaron que de 100 ratas alimentadas con dietas conteniendo 5 % de sacarina, 3 desarrollaron tumores de vejiga malignos, y de 100 crías alimentadas con la misma dieta, 14 desarrollaron los tumores; de otros 100 animales control alimentados con dieta sin sacarina sólo 2 desarrollaron tumores (2).

Existen otros estudios que demuestran la producción de carcinomas de vejiga urinaria en ratones debido a la sacarina (18,19).

Así mismo otros experimentos reportan que la sacarina químicamente puede estimular o inhibir la actividad de la guanilato ciclase de ratas (enzima que cataliza la conversión de guanosina trifosfato a guanosina 3',5' monofosfato GMP cíclico) esto parece tener importancia ya que, el GMP cíclico probablemente desempeñe un papel en el crecimiento normal y anormal de la célula (3).

La FDA ha anunciado que la prohibición de la sacarina tendría efecto en: dietas alimenticias, cosméticos y fármacos no prescritos. La razón es la Cláusula Delaney, que establece que un aditivo que demuestre ser cancerígeno en cualquier experimento con animales a cualquier dosis debe eliminarse del mercado (20).

NUEVOS EDULCORANTES SINTETICOS

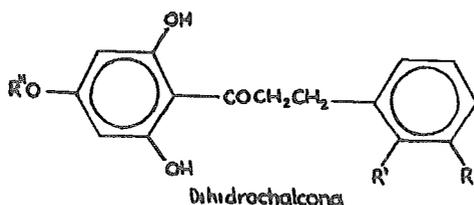
DIHIDROCHALCONAS

Se preparan del correspondiente glicósido flavón, mediante dos etapas: la conversión del glicósido flavona a la correspondiente chalcona y la reducción de este intermediario a la dihidrochalcona que es soluble en agua. Algunos de los derivados son los siguientes:

Dihidrochalcona Naringin.

Dihidrochalcona Neohesperidina.

Dihidrochalcona Prunin.



La variedad de edulcorancia depende de la naturaleza del grupo glicósido sobre el primer anillo, la naturaleza y el número de sustituyentes del 2° anillo.

El edulcorante dihidrochalcona hesperitin glucósido, obtenido por hidrólisis enzimática de la dihidrochalcona hesperidina, el compuesto resultante tiene un poder edulcorante igual al de la sacarina (21,22).

Estos edulcorantes parecen ser no tóxicos. Sin embargo su baja solubilidad a PH ácido además de dejar un sabor residual tipo anís pueden limitar su uso (17).

Las propiedades mutagénicas del edulcorante Neohesperidina dihidrochalcona (uno de los derivados) fueron estudiadas en bacterias (*Salmonella Typhimurium*), y no se detectó actividad mutagénica en ninguno de los ensayos llevados a cabo. (23).

DIPEPTIDOS

Grupo de edulcorantes derivados del ácido aspártico con un éster de un aminoácido apropiado para formar un dipéptido. Los dipéptidos que son edulcorantes son solubles en agua y se pueden utilizar en una variedad de formas tales como: tabletas jarabes, polvos, etc.

La propiedad de edulcorancia es afectada por la estereoquímica y las unidades individuales de aminoácidos en la estructura del dipéptido. El poder edulcorante varía de 50 - 400 veces mayor que el de la sacarosa. Algunos derivados son:

L-Aspartil-L-fenil alanin ésteres.

L-Aspartil-L-tirosin metil ésteres.

L-Aspartil-(B ciclohexil) alanin ésteres.

Uno de los derivados que presenta poder edulcorante es:
ASPARTAME

(1-metil N-L-aspartil -L-fenilalanina), $C_{14}H_{18}N_2O_5$, PM=294

Es un polvo cristalino que en presencia de humedad se hidroliza para formar Aspartil-fenil alanina y dicetopiperazina, además de la pérdida de la edulcorancia; estable en soluciones de pH alrededor de 4.3; su poder edulcorante varía en 100-200 veces mayor que el de la sacarosa en solución acuosa (21,22,24) Se decolora en presencia de ácido ascórbico y tartárico. Investigaciones acerca de la relación estructura-sabor demuestran que el ácido L-aspártico es crítico para la dulzura y no pueden llevarse a cabo modificaciones en él, sin embargo pueden tolerarse ciertas modificaciones en la porción de la fenilalanina (25).

TOXICOLOGIA

Raney, et al, efectuaron un estudio en el que se siguió el metabolismo del aspartame en ratas, conejos, perros y humanos el compuesto fué digerido en todas las especies de la misma manera que los constituyentes normales de la dieta. Esterasas intestinales hidrolizaron el grupo metílico para producir metanol que fué oxidado a CO_2 ; el dipéptido fué hidrolizado por

dipeptidasas intestinales y los aminoácidos libres se absor - bieron. El ácido aspártico se transformó en gran parte a CO_2 mediante el ciclo de Krebs ; finalmente la fenilalanina se incorporó como proteína corporal como tal o como tirosina(26).

Frey,G.H., condujo un estudio para determinar los efectos y las diferencias, de cualquier clase,resultantes de la ingestión de aspartame contra sacarosa. Un estudio doble ciego de 13 semanas se efectuó empleando 126 niños y adolescentes aparentemente saludables como participantes.Se asignó al azar a los individuos en un diseño doble ciego aspartame ó sacarosa en cada uno de 5 grupos de edades ; la dosificación se asignó a los grupos según su edad y peso.

Se efectuaron exámenes físicos y oculares especiales al principio y al final del estudio .Otros parámetros determinados incluyeron pruebas de laboratorio de funcionamiento renal y hepático , condiciones hematológicas y niveles plasmáticos de fenilalanina y tirosina . No pudieron demostrarse diferencias clínicamente significativas en los parámetros de laboratorio medidos;todos los valores medios estuvieron dentro de los límites normales,no se observaron hallazgos fuera de lo usual en los niveles de fenil alanina y tirosina; todas las determina - ciones de ácido fenilpirúvico y metanol fueron negativas y no se observaron cambios físicos importantes ni se reportaron efectos colaterales relacionados al producto (27).

Por otra parte,Knopp condujo un estudio de toxicidad por ingestión crónica de aspartame comparado con un placebo de lactosa.No se observaron desordenes hematológicos,hepáticos ó rena les .Los efectos colaterales estuvieron igualmente distribuídos entre los que ingirieron aspartame y el placebo de lactosa (28).

El aspartame también se ha administrado en niños y adul - tos fenilcetonúricos sin encontrarse efectos nocivos (29,30).

Otro estudio reportó que el edulcorante se toleró en .. pacientes diabéticos no dependientes de insulina durante 14 semanas.No se encontraron efectos nocivos (31).

Una nueva clase de edulcorantes son: los dioxidos de oxatiazinona, se reportó en 1973 por K. Clauss y H. Jensen, contiene un grupo sulfonamida y una parte lipofílica. El derivado B metil se ha encontrado ser el de mejor perfil y esta siendo desarrollado por Hoechst bajo el nombre de acetosulfan. Tiene aproximadamente una tercera parte del poder edulcorante de la sacarina.

Aunque varios aminoácidos se conocen por su sabor dulce, se descubrió accidentalmente por Kornfeld que algunos derivados, 6- substituidos del d-triptofano son intensamente dulces: el 6- clorotriptofano es 100 veces más dulce que la sacarosa. Este último se ha seleccionado para desarrollarlo como un nuevo edulcorante.

Un estudio de la relación entre el sabor y la estructura química de una serie de oximas de terpenos y compuestos relacionados se esta investigando. La intensa edulcorancia del ~~sin~~ oxima de perilartina fué reportada en 1920 por Furukawa en Japón. Aunque este compuesto es inadecuado para utilizarlo como edulcorante debido a su baja solubilidad en agua. Una oxima íntimamente relacionada se ha propuesto como un candidato (32).

Otro edulcorante es el 1',4,6'-triclóro tridesoxigalactosacarosa es 600 veces más dulce que la sacarosa, tiene un sabor puro aproximadamente igual al de la sacarosa y ha demostrado no ser tóxico en ratas y ser no calórico (20,22).

PARTE EXPERIMENTAL

El trabajo experimental se llevó a cabo de la siguiente manera : se determinó qué ingrediente de la formulación producía el sabor desagradable cubierto por la sacarina en las tabletas conteniendo ácido acetil salicílico y, maleato de clorfeniramina como principios activos.

Se sustituyó la sacarina por un edulcorante que cubre el sabor desagradable . Se determinó la dosis correspondiente para las tabletas y se fabricaron dos lotes piloto: un lote con edulcorante y otro sin edulcorante el cual sirvió como testigo en el experimento.

Las tabletas se sometieron a diferentes temperaturas para determinar la influencia del nuevo edulcorante en la estabilidad del maleato de clorfeniramina y del ácido acetil salicílico - mediante la valoración de los dos últimos por métodos indicadores de estabilidad.

La valoración del ácido acetil salicílico se llevó cabo por cromatografía en capa fina, el ácido salicílico liberado durante la descomposición del mismo por espectrofotometría visible y el maleato de clorfeniramina por cromatografía de gases.

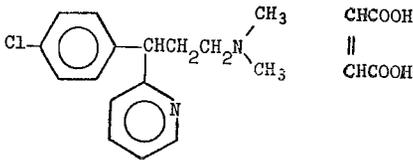
También se llevaron a cabo pruebas físicas como: dureza y tiempo de desintegración.

F O R M U L A C I O N
(Tabletas Masticables)

	mg/tableta
MALEATO DE CLORFENIRAMINA	1.0
ACIDO ACETIL SALICILICO	80.0
EXCIPIENTE CBP	325.0

CARACTERISTICAS DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS DE LA FORMULACION.

MALEATO DE CLORFENIRAMINA



El maleato de clorfeniramina es una mezcla racémica de isómeros y es conocida por los siguientes nombres químicos: 2-piridin propanamin, -(4-clorofenil)-N,N-dimetil-(z-2-butendioato (1:1)).

Es un sólido cristalino blanco e inodoro. 1 parte se disuelve en 3-4 partes de agua, en 10 partes de alcohol, 10 de cloroformo, ligeramente soluble en éter y benceno. Tiene un rango de fusión de 130-135°C. El pH de soluciones acuosas al 2% es cercano a 5.

Espectro ultravioleta.- La tabla muestra los datos espectrales obtenidos con maleato de clorfeniramina en varios disolventes.

DISOLVENTE	λ MAX	$\epsilon \times 10^{-3}$
CH ₃ OH	261 nm	5.38
H ₂ O	261 nm	5.76
1N N _a OH(aq.)	262 nm	5.77
1N HCl (aq.)	265 nm	8.39
CHCl ₃	263 nm	5.77

Al infrarrojo en disco de bromuro de potasio presenta los principales picos a $1,585\mu$, $1,465\mu$ ó $1,530\mu$.

ESTABILIDAD

La estabilidad de maleato de clorfeniramina se ha estudiado a temperaturas altas y luz sobre soluciones de pH variable. Los resultados obtenidos fueron los sig; Las soluciones sometidas a pH 2,4,6,8,10 y 13 a 95°C durante una semana tuvieron un recobro del 99,95,100,96,96 y 99 % respectivamente.

Las soluciones sometidas bajo la influencia de luz y variaciones de pH durante 3 meses a 25°C tuvieron los siguientes resultados (33).

pH	Solución	% Recobrado	
		Luz	Obscuridad
2	Amortiguadora ácido cítrico 0.1M	101	101
4	citrate de sodio 0.1M	103	101
8	fosfato de sodio 0.1M	102	100

METODOS ANALITICOS DE VALORACION

-La titulación es un método de valoración(USP), en la que el maleato de clorfeniramina es titulado con ácido perclórico en medio no acuoso.

- Métodos colorimétricos

Formación de la sal de Reinekato, el método tiene la desventaja de carecer de especificidad; los complejos coloreados que se forman pueden ser descompuestos por la presencia de agua.

Procedimientos para formar complejos de maleato de clorfeniramina con colorantes de sulfonftaleína tales como: verde de bromocresol, rojo de bromocresol ó azul de bromotimol.

-Métodos espectrofotométricos y fluorométricos (35).

-También pueden llevarse a cabo técnicas analíticas mediante la separación por cromatografía en papel, capa fina, columna y gases (36,37).

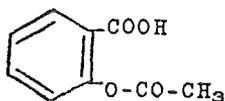
El maleato de clorfeniramina es uno de los más potentes antihistamínicos; su dosis usual es de 2-4 mg, 3-4 veces al día.

La dosis letal en el hombre es de 5-10 mg/kg (38).

El átomo de cloro actúa como amplificador de las propiedades de la molécula. Tiene un carbono asimétrico y por lo tanto, es ópticamente activo; la mezcla racémica se ha resuelto y se ha encontrado que la forma dextrógira es la que predomina la actividad; en cambio la toxicidad es igual que en la mezcla racémica.

Actúa previniendo o disminuyendo la acción de la histamina que provoca una fuerte vasodilatación de los capilares; en los pulmones la histamina actúa sobre el músculo liso provocando una constricción bronquiolar, origina un aumento en la secreción del ácido en el estomago y estimula las glándulas secretoras nasales y lagrimales. Se puede pensar, que como otros antihistamínicos, actúa por un mecanismo competitivo por un receptor tisular; al combinarse el agente antihistamínico con ese receptor imposibilita que la histamina ejerza su acción específica (39).

ACIDO ACETIL SALICILICO



El ácido acetil salicílico es conocido por los siguientes nombres : Aspirina, acetato de ácido salicílico, acetofén, 2-(acetoxi) ácido benzoico(21).

Se presenta como cristales monoclinicos usualmente elongados , en forma de cristales ortorómbicos y triclinicos y es casi inodoro. 1 gramo se disuelve en 300 ml de agua a 25°C, en 100 ml de agua a 37°C, 5 ml de alcohol, 17 ml de cloroformo, 10-15 ml de éter; se descompone en agua hirviendo .Su rango de fusión es de 135-138 °C.

Espectro Ultravioleta.- En ácido sulfúrico 0.1N, máximo a 299 nm (E%, 1cm 484) y 276 nm (E%, 1cm 65.5).

La valoración de ácido acetil salicílico puede llevarse a cabo mediante cromatografía en capa fina , cromatografía de líquidos ó por titulación ácido base (con hidróxido de sodio e indicador fenolftaleína).

Incompatibilidades.- El ácido acetil salicílico forma una masa pastosa húmeda cuando es triturado con acetofenetidina , antipirina, aminopirina, metenamida, fenol ó fenil salicilato. Los polvos que contienen ácido acetil salicílico con una sal alcalina , como bicarbonato de sodio llegan a ser gomosas cuando entran en contacto con la humedad atmosférica .La hidrólisis ocurre cuando se mezclan con sales que contengan agua de cristalización. Soluciones de los acetatos y citratos alcalinos así como los alcalis por si mismos disuelven a la aspirina, pero las soluciones resultantes la hidrolizan rápidamente para formar sales de ácido acético y salicílico. Azúcar y glicerol impiden la descomposición.

En presencia de aire húmedo se hidroliza a ácido acético

y ácido salicílico; la velocidad de hidrólisis aumenta con la temperatura y varía con el pH : a pH 2-3 , la hidrólisis disminuye ,de pH 5-8 la hidrólisis aumenta (40).

La irritación gástrica que produce (sangrado intestinal) puede ser debida a la formación de ácido salicílico, la acidez natural de la aspirina ó la adhesión de ésta (no disuelta) a la mucosa. Para contrarrestar la acidez se utilizan: bicarbonato de sodio, glicinato de amonio, citrato de sodio, hidróxido de aluminio, trisilicato de magnesio y glutamato de sodio.

El ácido acetil salicílico es un fármaco de acción anti-pirética , analgésica y antirreumática, cuyas dosis son: 0.3-1.0 g (máximo 4 g en 24 h) como analgésico-antipirético y 4-8 g diariamente en reumatismo agudo. En niños la dosis varía con la edad (24).

Los niveles terapéuticos en sangre generalmente no exceden de 5 mg pero las dosis altas dadas en el tratamiento de la artritis reumatoide pueden elevar un nivel de 25 mg % . Una sola dosis de 12g puede producir niveles de 35 mg % , junto con síntomas de envenenamiento en pocas horas.

Toxicidad.- La dosis letal estimada en el hombre esta en el rango de 5-15 g. Niveles de salicilato en el suero arriba de 30 mg % son indicativos de envenenamiento por aspirina . La DL_{50} en ratas es de 1.75 g/kg (38).

TECNICAS ANALITICAS EMPLEADAS PARA LA VALORACION DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS EN EL PRODUCTO TERMINADO.

ACIDO ACETIL SALICILICO

- 1.- Pesar y pulverizar 20 tabletas hasta obtener un polvo fino.
- 2.- Pesar exactamente una parte de este polvo equivalente a 100 mg de ácido acetil salicílico; transferirlo a un tubo de centrífuga.
- 3.- Añadir 25 ml de cloroformo-metanol ácido al 1%, dispersar la muestra y agitar durante 15 minutos.
- 4.- Centrifugar a 2000 rpm durante 5 minutos.
- 5.- Inmediatamente aplicar 300 ul de la muestra sobrenadante y 300 ul de un estándar (40 mg/10 ml de cloroformo-metanol ácido al 1 %), en una placa de sílica Gel F₂₅₄.
- 6.- Colocar las placas en una cámara que contiene como sistema de disolventes: tolueno/hexano/ácido acético glacial, 90:100:30. Desarrollar hasta que el disolvente alcance una altura de 15 cm.
- 7.- Marcar las bandas de aspirina, bajo luz ultravioleta de onda corta ($\lambda = 254 \text{ nm}$).
- 8.- Raspar las bandas correspondientes a las muestras, al estándar y a un blanco, y transferirlas a tubos de centrífuga.
- 9.- Añadir 15 ml de metanol ácido al 1% a cada tubo, agitar durante 15 minutos.
- 10.- Centrifugar.
- 11.- Inmediatamente, medir la absorbancia de la solución sobrenadante de 350-230 nm, utilizando metanol ácido al 1 % como blanco.
- 12.- Determinar la absorbancia al máximo 277 nm.

ACIDO SALICILICO

- 1.- Pesar una parte del polvo utilizado en el método anterior equivalente a 200 mg de aspirina y transferirlos a un tubo de centrífuga de 50 ml.
- 2.- Añadir 25 ml de metanol y agitar durante 15 minutos.
- 3.- Centrifugar a 2000 rpm durante 5 minutos.
- 4.- Transferir 5 alícuotas de 15 ml de sulfato amónico de fierro (se preparó disolviendo 2,28 g del reactivo en 200 ml de HCl 0.0055 N), en matraces Erlenmeyer de 50 ml (para 3 estándares, un reactivo blanco y una muestra).
- 5.- Transferir 15 ml de HCl 0.0055 N en otro matraz de 50 ml (para el blanco color).
- 6.- Colocar los matraces en hielo (10-15 °C).
- 7.- Añadir tres alícuotas de 10 ml de estándar de ácido salicílico (se preparó pesando 10mg/100 ml de metanol) , dentro de los matraces que contienen el sulfato amónico de fierro. Mezclar.
- 8.- Añadir 10 ml del sobrenadante de la muestra del paso número 2 , a los matraces que contienen el sulfato amónico de fierro .Mezclar.
- 9.- Inmediatamente determinar la absorbancia de cada una de las soluciones a una longitud de onda de 515 nm, utilizando metanol como blanco.
- 10.- Añadir 10 ml del sobrenadante de la muestra del paso número 2 , a el matraz del blanco color(que contiene HCl 0,0055N).
- 11.- Añadir 10 ml de metanol al reactivo blanco (que contiene el sulfato amónico de fierro). Mezclar.
- 12.- Determinar la absorbancia de las soluciones a una longitud de onda de 515 nm.

MALEATO DE CLORFENIRAMINA

Solución Estándar Interna:

Pesar exactamente alrededor de 42 mg de maleato de bromo-feniramina , disolver y llevar a un volumen de 50 ml con HCl 0.1N,mezclar.

Solución Estándar de Referencia:

Pesar exactamente alrededor de 63 mg de maleato de clor - feniramina,disolver y llevar a volumen con HCl 0.1 N (50 ml).

Procedimiento:

1.- De la muestra utilizada para las valoraciones anteriores ,pesar una porción equivalente a 2.5 mg de maleato de clorfeniramina en un tubo de centrífuga de 50 ml.

2.- Añadir a dos tubos , 2 ml de la solución estándar de referencia (para utilizarlos como estándares).

3.- Añadir a las muestras y a los estándares,5 ml de la solución estándar interna.

4.- Mezclar y agitar durante 20 minutos, (únicamente la muestra de tabletas).

5.- Añadir 5 ml de cloroformo.

6.- Agitar 10 minutos para separar las fases.

7.- Transferir el cloroformo (fase inferior) a un tubo de centrífuga de 12 ml.

8.- Añadir 2 ml de HCl 0.1N (al tubo de centrífuga de 12 ml), agitar durante 10 minutos y centrifugar para separar las fases.

9.-Transferir la fase acuosa al tubo de centrífuga de 50 ml

10.- Añadir 0.5 ml de HCl 0.1 N, mezclar durante 30 '' y cen trifugar para separar las fases.

11.- Transferir la fase acuosa, al tubo de centrífuga de 50 ml.

Nota: tratar muestras y estándares del paso 2 de igual ma- nera a partir del siguiente paso.

12.-Añadir 10 ml de n-heptano a cada tubo.

13.- Añadir a cada tubo 1 ml de hidróxido de sodio al 50%

14.- Agitar los tubos durante 10 minutos y centrifugar para separar las fases.

15.- Transferir el heptano(fase superior) a un matríz volumétrico de 25 ml.

16.- Realizar una extracción más de 10 ml y otra de 4 ml de heptano,agitar 10 minutos cada vez.Combinar los tres extractos en el matraz volumétrico de 25 ml.Diluir a volumen con heptano y mezclar.

17.-Inyectar por duplicado cada una de las muestras(un volumen de 2 ul) y de los estándares, en un cromatógrafo de gases equipado con una columna de Carbowax 20M al 1.2 % sobre cromosorb WHP 100/120,tratado con KOH al 0.1 %,longitud de 6 pies por 2 mm,de vidrio.

Temperatura del horno .- 205°C

Temperatura del detector- 250°C

Temperatura del inyector- 250°C

Gas acarreador: - Nitrógeno

con un flujo de - alrededor de 50 ml / minuto.

Modelo del cromatógrafo

de gases - Hewlett Packard 5840 A

FUNDAMENTO DE LAS TECNICAS ANALITICAS

ACIDO ACETIL SALICILICO

El principio común a todas las técnicas cromatográficas es el sig: un fluido circula a través de una fase estacionaria (sólida ó líquida); cuando una mezcla de sustancias se introduce en el sistema, se produce una serie de equilibrios de distribución entre las dos fases, generalmente de diferente magnitud para cada componente de la mezcla, por lo que cada uno se desplaza con diferente velocidad.

En este proceso de movimiento de la muestra a través de la fase estacionaria hay tendencia de los componentes de ésta a separarse unos de otros. En la cromatografía de adsorción, la fase estacionaria es un sólido adsorbente que de acuerdo a su superficie separa los componentes. La fuerza de adsorción, así como la velocidad de flujo del disolvente afectan la velocidad a la que se transporta el compuesto a lo largo de la placa mediante una atracción capilar(41,42).

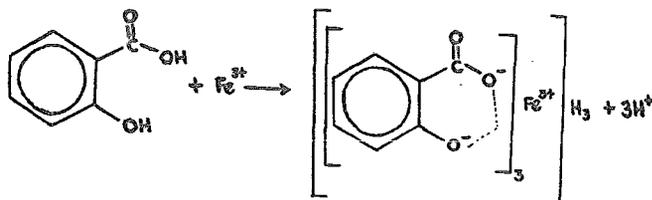
En el sistema de disolventes utilizados para la separación del ácido acetil salicílico el equilibrio se establece rápidamente y la separación se lleva a cabo en corto tiempo.

ACIDO SALICILICO

En este método aprovechamos las características del grupo fenólico del ácido salicílico, el cual reacciona con el ión férrico para formar compuestos coloreados. La formación e intensidad del color violeta producida por el complejo del salicilato-férrico, es la base de la determinación cuantitativa del ácido salicílico.

El máximo color desarrolla(durante la reacción) a pH=3.5 (43), por lo que, el medio ácido en la determinación es indispensable (44,45).

La reacción que se lleva a cabo es la siguiente:



MALEATO DE CLORFENIRAMINA

La cromatografía de gases es una técnica usada en la separación y medida de los componentes de una mezcla los cuales son transportados a través de un sistema de dos fases que producen diferencias en las velocidades de migración al ser arrastrados por un gas inerte en una columna cromatográfica formada por un tubo (de vidrio en este caso) empacado con partículas sólidas porosas recubiertas con la fase estacionaria. La muestra es introducida en el bloque de inyección, se volatiliza y mediante el gas de arrastre pasa a la columna en la que se produce la partición de las moléculas de la muestra entre las fases líquida y vapor. A la salida de la columna, los componentes de la muestra pasan a través de un detector que, da la señal, indicando la presencia de una sustancia diferente al gas de arrastre y que es proporcional a la concentración del componente; esta señal se transmite al registrador que proporciona la información en forma gráfica.

El principio básico del detector utilizado en esta técnica es que, un compuesto introducido en forma de vapor en una llama caliente, da lugar a iones que confieren a la llama una conductividad eléctrica. Un campo eléctrico situado en la proximidad de dicha llama permite observar una corriente de ionización que puede amplificarse y medirse (46).

El gas transportador se selecciona de acuerdo al sistema

y al detector empleado; para detectores de ionización de flama se recomienda el uso de nitrógeno.

El método de Estandarización Interna

Este método consiste en añadir una cantidad exacta de un estándar a la muestra antes de ser cromatografiada.

La ventaja de utilizar un estándar en un análisis cuantitativo es que no es necesario conocer cada una de las áreas de todos los picos presentes en la muestra(lo cual a veces es imposible) para conocer el área de la misma. Otra ventaja es que la proporción de la altura de los picos puede hacerse aproximadamente igual a la del compuesto que nos interesa(47,48).

Las características de un estandar interno son las sig:

- Tener un tiempo de retención cercano al de la muestra.
- Configuración conocida.
- Concentración cercana a la que se espera.
- Que no esté presente en la muestra, y que sea inerte a los componentes de ésta.
- Naturaleza química equivalente.

El estándar utilizado en la valoración del maleato de clorfeniramina cumple con los requisitos antes mencionados.

Los métodos analíticos para evaluaciones de estabilidad deben ser específicos y confiables para la molécula intacta y los productos de degradación , así se medirá la cantidad de sustancia presente,

Estos métodos pueden llevarse a cabo por determinaciones altamente selectivas del fármaco intacto en presencia de sus productos de descomposición o incompatibilidad. También pueden llevarse a cabo por estimación de sus productos de descomposición.

Las técnicas utilizadas en la valoración de los principios activos y productos de degradación de las tabletas, son indicadoras de estabilidad.

DETERMINACION DEL INGREDIENTE RESPONSABLE DEL SABOR
DESAGRADABLE EN LA FORMULACION.

Se determinó cual de los ingredientes de la formulación era responsable del mal sabor enmascarado originalmente por la sacarina, por lo que se probaron los principios activos de la formulación por separado, así como la mezcla de excipientes(*) determinándose el sabor que cada uno producía.

Enseguida se preparó una mezcla de los excipientes con el ácido acetil salicílico a la concentración del problema y se determinó el sabor producido. Luego se añadió a la mezcla el maleato de clorfeniramina a la concentración del problema y se determinó el sabor producido.

Como resultado de estos ensayos encontramos lo siguiente:

- Ninguno de los excipientes produce un sabor desagradable predominante en la formulación.

- Los excipientes con el ácido acetil salicílico tampoco son responsables del mal sabor.

- La mezcla de excipientes con los dos activos, produce un sabor amargo predominante en la formulación.

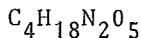
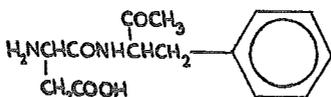
Por las razones anteriores concluimos que el maleato de clorfeniramina es el ingrediente que imparte un sabor amargo a la formulación.

Nota: (*) sin sacarina.

ELECCION DEL EDULCORANTE PROPUESTO PARA SUBSTITUIR
A LA SACARINA DE LA FORMULACION INICIAL.

ASPARTAME

(1-metil N-aspartil-L- fénilalanina)



PM 294.3

La sacarina que originalmente contenían las tabletas se sustituyó por el edulcorante aspartame (sintético no calórico) - que puede ser utilizado en tabletas. Las razones de la elección fueron las siguientes:

1.- Características organolépticas.- Es un polvo cristalino soluble en agua a pH 5.2, es más soluble en soluciones ácidas y en agua caliente, ligeramente soluble en alcohol, muy poco soluble en cloroformo , prácticamente soluble en aceites . Una solución de 0.8 % en agua tiene un pH alrededor de 4.3..

El aspartame tiene la propiedad de ser intensamente dulce, su poder edulcorante está entre 100-200 veces superior al de la sacarosa .

2.- El aspecto toxicológico del aspartame se mencionó anteriormente (ref. 26,27,28,29,30,31). Y los estudios realizados sugieren que es inócuo.

3.- Disponibilidad.- Existen otros edulcorantes que podrán

substituir a la sacarina en la formulación de las tabletas , los cuales así como el aspartame, no estan disponibles comercialmente .

El aspartame fué proporcionado por un laboratorio de desarrollo farmacéutico y de ésta manera fué posible incluirlo en la formulación.

Los argumentos mencionados fueron los que nos inclinaron a elegir al aspartame como sustituto de la sacarina en la formulación de las tabletas.

No obstante que la posible formación del producto cíclico de autocondensación llamado dicetopiperazina formado en soluciones almacenadas condujo a la supresión voluntaria por parte de los fabricantes del producto del mercado aún cuando la FDA lo había aprobado en 1974 para su uso como edulcorante de mesa. En diciembre de 1975 la FDA rescindió su aprobación indefinidamente en espera de una revisión adicional de la evidencia sobre seguridad, a pesar de ya no existir los temores iniciales sobre las propiedades de la dicetopiperazina (19).

DETERMINACION EXPERIMENTAL DE LA CONCENTRACION
EQUIVALENTE A LA SACARINA EN CUANTO AL PODER
EDULCORANTE

Esto se llevó a cabo preparando una solución al 2 % de sacrosa en agua la cual se considera arbitrariamente como patrón en la determinación del poder edulcorante de una sustancia y se le adjudica un valor de uno. De esta manera el poder edulcorante es igual a la concentración (g/100 ml) que da un poder edulcorante igual al de la sacarosa al 2 %.

Se prepararon las siguientes diluciones del aspartame:

- a) 0.0150
- b) 0.0140
- c) 0.0130
- d) 0.0120
- e) 0.0110
- f) 0.0100
- g) 0.0090
- h) 0.0080
- i) 0.0070
- j) 0.0060
- k) 0.0050

La solución que resultó tener un poder edulcorante similar al de la sacarosa al 2 % fué la solución de 0.0110 g/100 ml, resultando un poder edulcorante del aspartame de 181 veces mayor que el de la sacarosa ($2/0.011=181$).

El promedio del poder edulcorante de la sacarina es aproximadamente 300 veces mayor que el de la sacarosa ;esto nos permitió establecer una relación, entre el poder edulcorante de la sacarina y el del aspartame para darnos una idea de la cantidad de edulcorante que podría substituir la cantidad de sacarina adicionada a las tabletas originalmente . La relación se estableció de la siguiente manera.

p=poder edulcorante de la sacarina.

p' " " del aspartame.

[conc] = concentración de sacarina

[conc'] = concentración de aspartame.

$$[conc] \times P = [conc'] \times P' \quad (1)$$

sustituyendo en (1)

$$(*) \quad 4 \text{ mg} \times 300 = [conc'] \times 181$$

$$\frac{4 \text{ mg} \times 300}{181} = 6.62 = [conc']$$

6.62 mg de aspartame equivalen teóricamente a 4 mg de sacarina en cuanto a poder edulcorante ; la cantidad por adicionar a las tabletas en realidad se determinó de la siguiente manera:

Se preparó un lote con todos los ingredientes de la formulación sin edulcorantes y a este fueron añadiéndose cantidades desde 5 a 8 mg/tableta de aspartame. Se determinó la cantidad de edulcorante que cubría el sabor amargo. La cantidad resultó ser de 7.0 mg/tableta, y de este modo se preparó el lote como se indica posteriormente ; las tabletas resultantes de la formulación tenían un sabor agradable y no se percibió el sabor amargo en ellas después del cambio (se prepararon dos lotes, uno con edulcorante y otro sin edulcorante).

Nota: (*) 4 mg es la cantidad de sacarina que originalmente tenían los comprimidos.

ELABORACION DE LOS LOTES DE PRUEBA

FORMULACIONES:

Lote con edulcorante

	mg/tableta
Maleato de clorfeniramina	----- 1.025
Acido acetil salicílico	----- 80.0
Non pareil rojo, amarillo y verde (*)	-----123.0
Edulcorante (**)	----- 7.0
Sabor imitación cereza	----- 4.0
Sabor imitación limón	----- 1.0
Manitol	----- 87.07 ✓
Acido esteárico	----- 6.0
Almidón	----- 16.0 ✓
Color rojo N°3 FD&C	----- 00.005

(**)Aspartame(1-metil N-aspartil-L-fenilalanina).

Procedimiento de fabricación:

Disolver el color rojo N°3 en 6 ml de etanol. Añadir el almidón, manitol y el edulcorante a un mezclador planetario (capacidad de 5 litros).

Humedecer con la solución de etanol y mezclar durante 5' Disolver el maleato de clorfeniramina en 50 ml de agua destilada y añadir esta solución a la mezcla anterior para granular. Mezclar 10' (con 10 ml más de agua se obtuvo un granulado consistente). Tamizar por malla N°8 .Secar en horno a 35°C toda la noche. Tamizar por malla N°16 . Añadir el Non pareil , ácido acetil salicílico, el ácido esteárico y los sabores(imitación cereza y limón); mezclar durante 5' en un mezclador de corazas gemelas y tabletear el granulado de acuerdo a las siguientes

especificaciones:

$$\bar{p} = 325 \pm 5 \% ; (341.25 \text{ mg} - 308.75 \text{ mg}) / \text{tableta}$$

Lote sin edulcorante

Maleato de clorfeniramina	-----	1.025
Acido acetil salicílico	-----	80.0
Non pareil rojo, amarillo y verde (*), malla N°20	-----	123.0
Sabor imitación cereza	-----	4.0
Sabor imitación limón	-----	1.0
Manitol	-----	91.07
Acido esteárico	-----	6.0
Almidón	-----	18.9
Color rojo FD&C	-----	00.005

El procedimiento de fabricación fué el mismo que para el lote con edulcorante.

Las tabletas fueron sometidas a pruebas de estabilidad - para determinar la influencia del aspartame en la conservación de la formulación; el programa establecido para las mismas fué el siguiente:

Nota (*) Non Pareil es el nombre comercial que se asigna a microesferas (de diferente número de malla), compuestas de sacarosa 83% y almidón 16%.

PROGRAMA DE ESTABILIDAD

<u>CONDICIONES DE</u> <u>ALMACENAMIENTO</u>	<u>TIEMPO DE ANALISIS</u> <u>(MESES)</u>		
TEMPERATURA AMBIENTE	1	3	6
REFRIGERACION	1	3	6
35°C	1	3	6
45°C	1	3	6
60°C	1	3 (semanas)	

PRUEBAS FISICAS

DUREZA.- Se deteminó a 10 tabletas de cada muestra , en el aparato para medir dureza ERWEKA. La tableta se somete a la presión de un punzón que desciende sobre ella y la fuerza es aplicada sobre un borde lateral ya que la tableta se encuentra colocada en un pequeño canal, sobre su cara lateral o más angosta.

TIEMPO DE DESINTEGRACION.- Se determinó a 6 tabletas. Se utilizó el aparato de canastilla, de acuerdo a la técnica marcada por la U.S.P. , a 37°C en agua.

CONTENIDO DE AGUA.- Se determinó por el método de Karl Fischer(únicamente a los granulados empleados en la fabricación de las tabletas). Se obtuvo :1.56% y 1.52 % para el lote con edulcorante y sin edulcorante, respectivamente.

Valores obtenidos para la determinación de dureza en -
tabletas sometidas a diferentes condiciones.

	Tabletas <u>con</u> Edulcorante.	Tabletas <u>sin</u> Edulcorante.
Inicial	<u>5.4</u> kg/cm ²	<u>4.2</u> kg/cm ²
1 Semana, 60°C	2.3	3.8
3 Semanas, 60°C	2.2	3.2
1 Mes, Refrigeración	5.2	3.6
1 Mes, Temperatura Ambiente.	5.0	3.6
1 Mes, 35°C	4.8	3.7
1 Mes, 45°C	3.2	3.0
3 Meses, Refrigeración	5.0	4.0
3 Meses, Temperatura Ambiente.	5.0	3.5
3 Meses, 35 °C	5.0	3.6
3 Meses, 45 °C	3.0	2.6
6 Meses, Refrigeración	4.5	3.6
6 Meses, Temperatura Ambiente.	5.0	3.3
6 Meses, 35 °C	4.0	3.0
6 Meses, 45 °C	3.0	2.8

Valores obtenidos para la determinación de tiempo de -
desintegración en tabletas sometidas a las diferentes condiciones.

Inicial	Tabletas <u>con</u> Edulcorante.		Tabletas <u>sin</u> Edulcorante.	
	<u>3</u> min.	<u>4</u> seg.	<u>4</u> min.	<u>4</u> seg.
1 Semana, 60°C	11	14	4	5
3 Semanas, 60°C	12	10	3	27
1 Mes, Refrigeración	3	6	3	3
1 Mes, Temperatura Ambiente.	4	4	3	9
1 Mes, 35°C	6	3	3	7
1 Mes, 45°C	4	2	2	25
3 Meses, Refrigeración	4	4	3	2
3 Meses, Temperatura Ambiente.	5	3	3	4
3 Meses, 35 °C	4	7	2	0
3 Meses, 45 °C	3	9	2	0
6 Meses, Refrigeración	4	2	3	7
6 Meses, Temperatura Ambiente.	5	0	3	8
6 Meses, 35 °C	4	8	2	3
6 Meses, 45 °C	2	0	2	0

Valores obtenidos en la cuantificación de ácido acetil salicílico, para las tabletas sin edulcorante.(fig. 3-7)

Análisis Inicial : 81.0 mg/tableta

CONDICION	mg/tableta de ácido acetil salicílico				
	1 semana	3 semanas	1 mes	3 meses	6 meses
Refrigeración -----	-----	-----	81.3	81.3	81.0
Temperatura					
Ambiente -----	-----	-----	82.0	81.4	81.0
35°C -----	-----	-----	80.6	76.9	75.2
45°C -----	-----	-----	78.5	75.9	73.8
60°C	72.2	65.8	-----	-----	-----

Valores obtenidos en la cuantificación de ácido acetil salicílico, para las tabletas con edulcorante (fig. 3-7)

Análisis Inicial : 80.7 mg/tableta.

CONDICION	mg/tableta de ácido acetil salicílico				
	1 semana	3 semanas	1 mes	3 meses	6 meses
Refrigeración	-----	-----	79.4	79.5	78.9
Temperatura Ambiente.	-----	-----	80.0	77.5	74.3
35°C	-----	-----	78.0	76.5	71.2
45°C	-----	-----	70.0	56.6	48.1
60°C	52.7	35.3	-----	-----	-----

Valores obtenidos en la cuantificación del ácido salicílico libre en las tabletas sin edulcorante.

Análisis Inicial : 0.17%

CONDICION	% de ácido salicílico libre/tableta				
	1 semana	3 semanas	1 mes	3 meses	6 meses
Refrigeración	-----	-----	0.26	0.3	0.33
Temperatura Ambiente.	-----	-----	0,3	0.46	0.5
35°C	-----	-----	0.78	0.91	1.03
45°C	-----	-----	0.68	2.5	3.2
60°C	5.03	15.1	-----	-----	-----

Valores obtenidos en la cuantificación de ácido salicílico libre en las tabletas con edulcorante.

Análisis Inicial : 0.74 %

CONDICION	% de ácido salicílico libre/ tableta				
	1 semana	3 semanas	1 mes	3 meses	6 meses
Refrigeración	-----	-----	0.62	0.63	0.70
Temperatura Ambiente	-----	-----	1.1	1.32	1.84
35°C	-----	-----	1.8	3.9	4.3
45°C	-----	-----	7.4	32.0	36.0
60°C	21.3	54.3	----	-----	-----

Valores obtenidos en la cuantificación de maleato de clorfeniramina, para las - .
 tabletas sin edulcorante.(fig. 8-17)

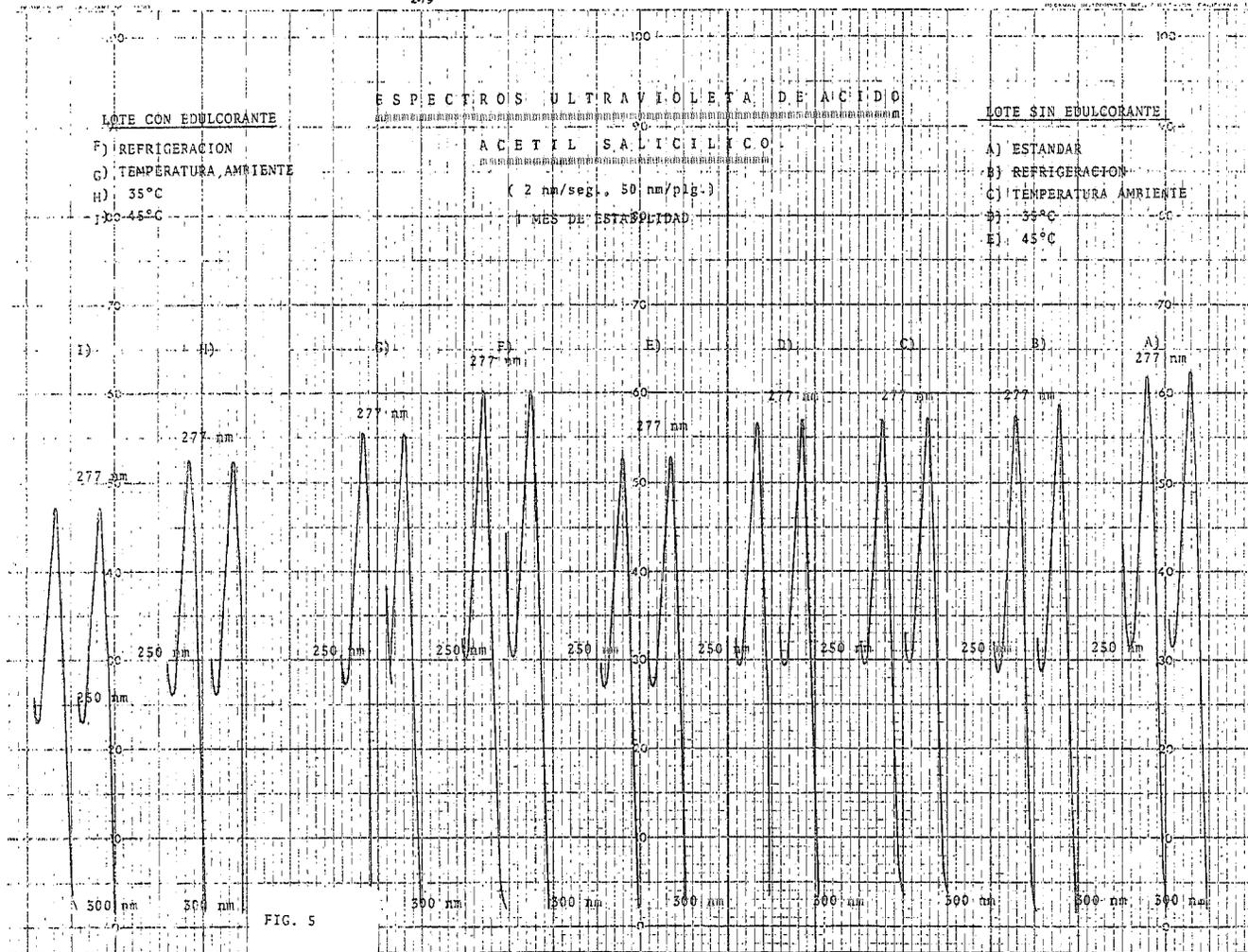
Análisis Inicial : 1.0 mg/tableta

CONDICION	mg/tableta de maleato de clorfeniramina.				
	1 semana	3 semanas	1 mes	3 meses	6 meses
Refrigeración	-----	-----	0.98	1.01	1.0
Temperatura Ambiente.	-----	-----	0.98	0.99	0.98
35°C	-----	-----	0.98	1.01	0.98
45°C	-----	-----	0.97	1.0	0.97
60°C	1.0	1.0	-----	-----	-----

Valores obtenidos en la cuantificación de maleato de clorfeniramina, para las -
 tabletas con edulcorante. (fig. 8-17)

Análisis Inicial : 1.0 mg/tableta

CONDICION	mg/tableta de maleato de clorfeniramina.				
	1 semana	3 semanas	1 mes	3 meses	6 meses
Refrigeración	-----	-----	1.0	1.01	1.0
Temperatura Ambiente.	-----	-----	1.0	1.01	1.0
35 °C	-----	-----	1.01	1.0	0.99
45 °C	-----	-----	1.01	0.99	0.98
60 °C	0.97	0.99	-----	-----	-----



ESPECTROS ULTRAVIOLETA DE ACIDO

ACETIL SALSICILICO

(2 nm/seg., 50 nm/plg.)
3 MESES DE ESTABILIDAD

LOTE CON EDULCORANTE

LOTE SIN EDULCORANTE

- F) REFRIGERACION
- G) TEMPERATURA AMBIENTE
- H) 35°C
- I) 45°C

- A) ESTANDAR
- B) REFRIGERACION
- C) TEMPERATURA AMBIENTE
- D) 35°C
- E) 45°C

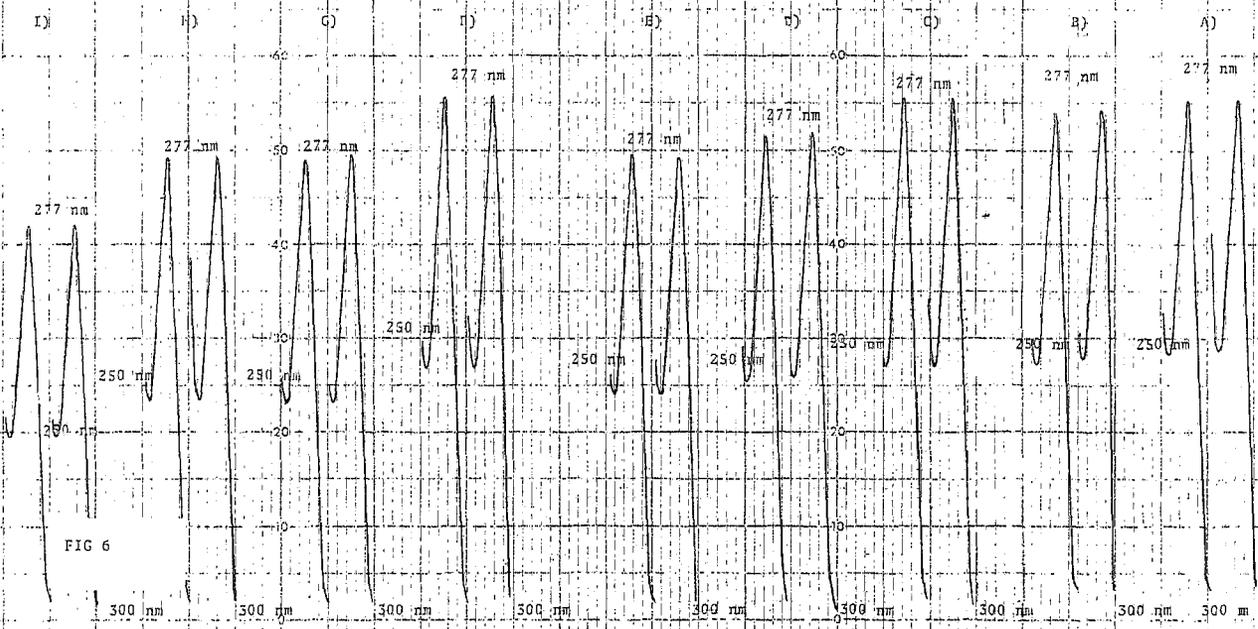


FIG 6

ESPECTROS ULTRAVIOLETA DE ACIDO

ACETILSALICILICO

(.2 nm/seg., 5d nm/pig.)
6 MESES DE ESTABILIDAD

LOTE CON EDULCORANTE

- F) REFRIGERACION
- G) TEMPERATURA AMBIENTE
- H) 35°C
- I) 45°C

LOTE SIN EDULCORANTE

- A) ESTANDAR
- B) REFRIGERACION
- C) TEMPERATURA AMBIENTE
- D) 35°C
- E) 45°C

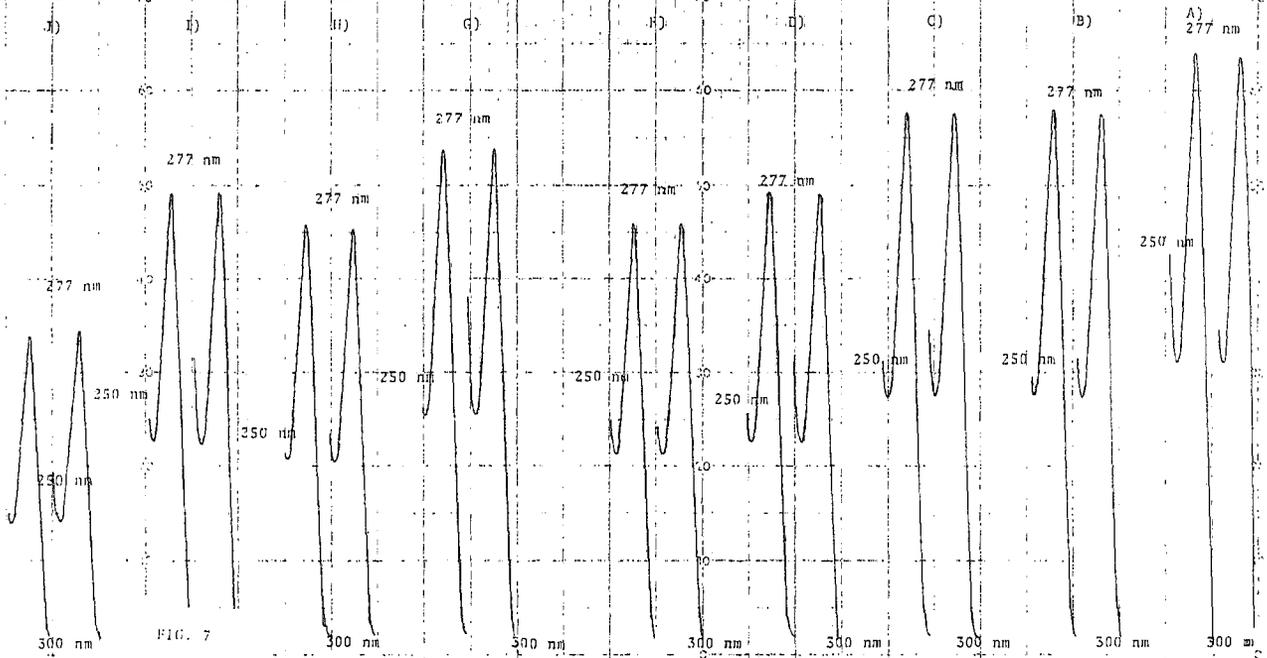
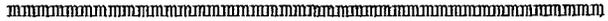


FIG. 7

CROMATOGRAMAS DE MABLEATO DE CLORFENIRAMINA

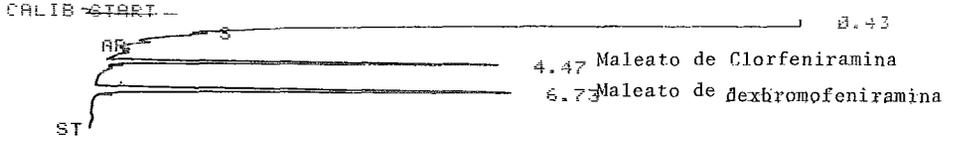


CONDICIONES DEL CROMATOGRAFO DE GASES

- 1) Límite máximo
- 2) Condición a que se fija
- 3) Condición actual
- 4) Flujo de nitrógeno en la columna que se esta utilizando (columna A).

	1)	2)	3)
TEMP1	400	205	205
TIME1	0.00		
INJ TEMP	400	250	250
FID TEMP	400	250	250
TCD TEMP	400	0	62
CHT SPD	0.25		
ZERO	10.0		
ATTN 2↑	8		
FID SGNL	A		
SLP SENS	5.00		
AREA REJ	999800000		
FLOW A	50.0	49.1	4)
FLOW B	0.0	1.5	
3.00 AREA REJ			5000
10.00 STOP			

ANALISIS INICIAL

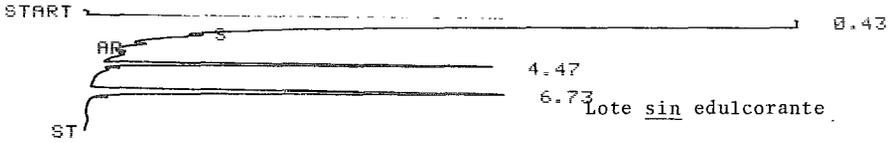


TIME 03:00:37

ESTANDAR

RT	AREA	AREA %
4.47	180500	38.859
6.73	284000	61.141

DIL FACTOR: 1.0000 E+ 0



TIME 03:12:32

RT	AREA	AREA %
4.47	179600	38.699
6.73	284500	61.301

DIL FACTOR: 1.0000 E+ 0



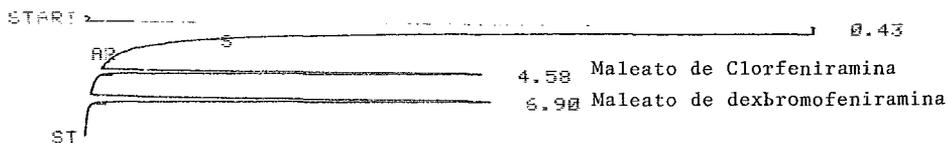
TIME 03:24:27

RT	AREA	AREA %
4.48	179300	39.157
6.74	278600	60.843

FIG 8

DIL FACTOR: 1.0000 E+ 0

1 SEMANA 60°C



TIME 2:49:33

RT	AREA	AREA %	ESTANDAR
4.58	173300	39.226	
6.90	268500	60.774	

DIL FACTOR: 1.0000 E+ 0



TIME 3:01:28

RT	AREA	AREA %	ESTANDAR
4.58	174000	39.207	
6.90	269800	60.793	

DIL FACTOR: 1.0000 E+ 0

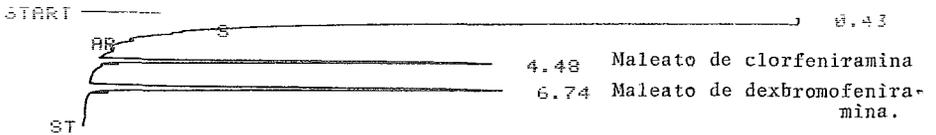


TIME 3:20:00

RT	AREA	AREA %	FIG 9
4.49	179200	39.376	
6.76	275900	60.624	

DIL FACTOR: 1.0000 E+ 0

3 SEMANAS 60°C

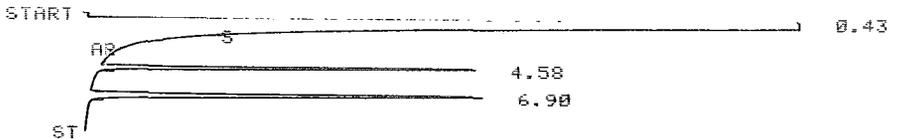


TIME 03:36:22

ESTANDAR

RT	AREA	AREA %
4.48	179900	39.280
6.74	278100	60.721

DIL FACTOR: 1.0000 E+ 0

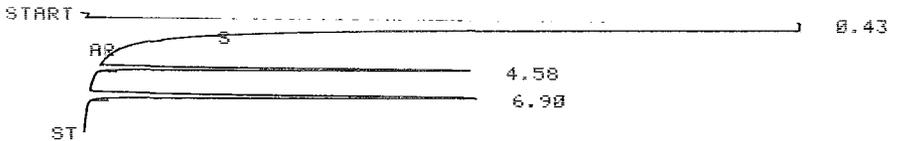


TIME 22:37:38

Lote sin edulcorante

RT	AREA	AREA %
4.58	174600	39.520
6.90	267200	60.480

DIL FACTOR: 1.0000 E+ 0



TIME 22:25:43

Lote con edulcorante.

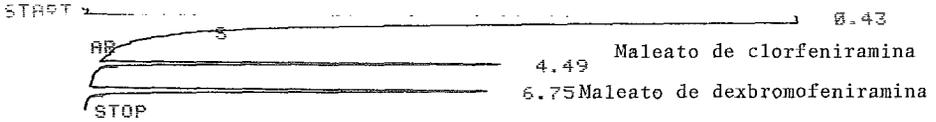
HP RUN # 46
BOTTLE 34
AREA %

RT	AREA	AREA %
4.58	174600	39.574
6.90	266600	60.426

FIG 10

DIL FACTOR: 1.0000 E+ 0

1,3 y 6 MESES DE ESTABILIDAD

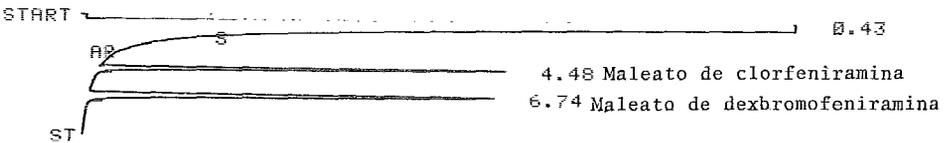


TIME 04:50:37

Estandar utilizado en la determinación de los activos a 1 mes de estabilidad.

RT	AREA	AREA %
4.49	186200	40.726
6.75	271000	59.274

DIL FACTOR: 1.0000 E+ 0

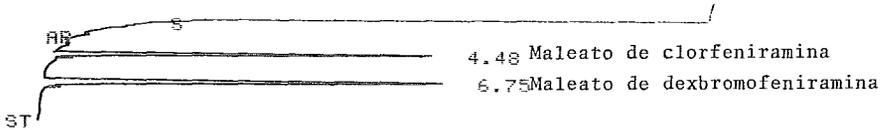


TIME 00:19:35

Estandar utilizado en la determinación de los activos a 3 meses de estabilidad.

RT	AREA	AREA %
4.48	199300	40.710
6.74	275700	59.290

DIL FACTOR: 1.0000 E+ 0



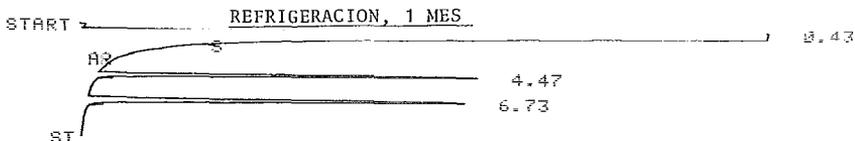
TIME 04:15:52

Estandar utilizado en la determinación de los activos a 6 meses de estabilidad.

RT	AREA	AREA %
4.48	176300	39.221
6.75	273200	60.779

DIL FACTOR: 1.0000 E+ 0

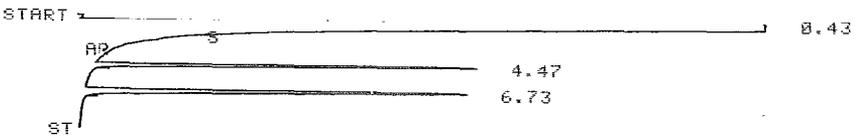
FIG 11



TIME 01:19:10
Lote sin edulcorante

RT	AREA	AREA %
4.47	182500	40.791
6.73	264900	59.209

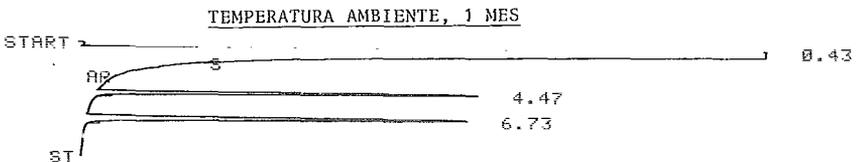
DIL FACTOR: 1.0000 E+ 0



TIME 01:31:05
Lote con edulcorante

RT	AREA	AREA %
4.47	185000	40.633
6.73	270300	59.368

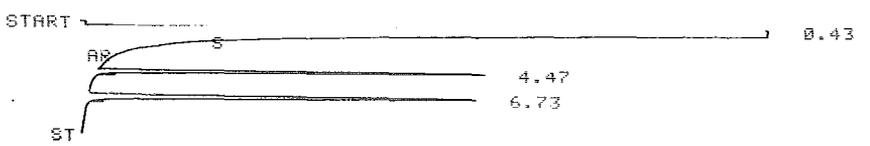
DIL FACTOR: 1.0000 E+ 0



TIME 01:43:00
Lote sin edulcorante

RT	AREA	AREA %
4.47	185200	40.811
6.73	268600	59.189

DIL FACTOR: 1.0000 E+ 0

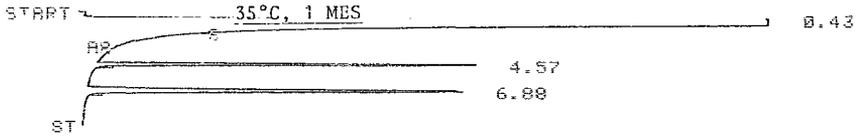


TIME 01:54:55
Lote con edulcorante

RT	AREA	AREA %
4.47	186300	40.677
6.73	271700	59.323

DIL FACTOR: 1.0000 E+ 0

FIG 12

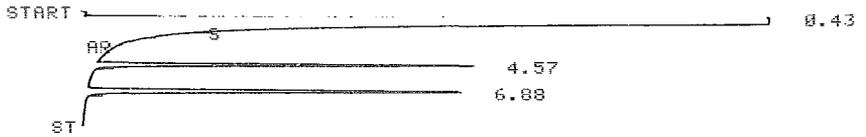


TIME 20:50:23

Lote sin edulcorante

RT	AREA	AREA %
4.57	183700	40.877
6.88	265700	59.123

DIL FACTOR: 1.0000 E+ 0

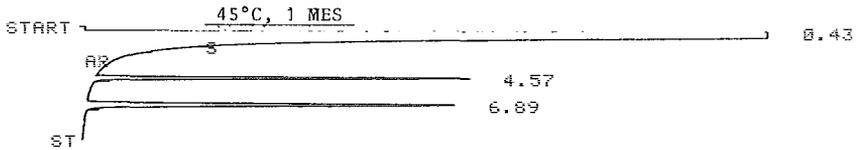


TIME 21:02:18

Lote con edulcorante

RT	AREA	AREA %
4.57	182400	40.778
6.88	264900	59.222

DIL FACTOR: 1.0000 E+ 0

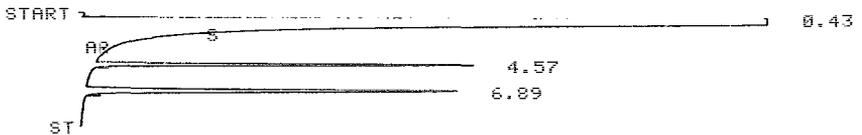


TIME 21:14:13

Lote sin edulcorante

RT	AREA	AREA %
4.57	181000	41.043
6.89	260000	58.957

DIL FACTOR: 1.0000 E+ 0



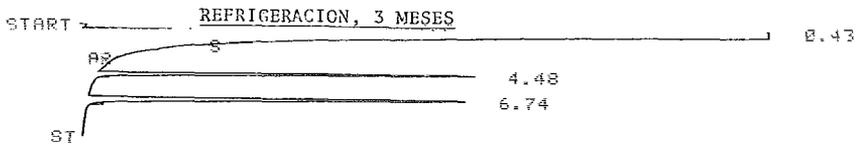
TIME 21:26:08

Lote con edulcorante

RT	AREA	AREA %
4.57	183100	40.971
6.89	263800	59.029

FIG 13

DIL FACTOR: 1.0000 E+ 0



TIME 00:31:30

Lote sin edulcorante

RT	AREA	AREA %
4.48	183900	40.740
6.74	267500	59.260

DIL FACTOR: 1.0000 E+ 0

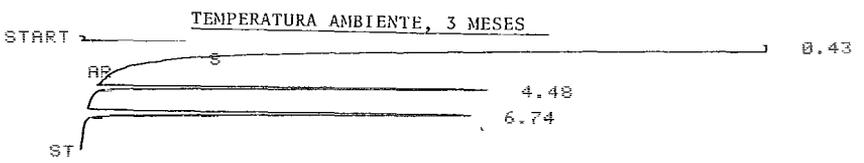


TIME 00:43:25

Lote con edulcorante

RT	AREA	AREA %
4.48	190400	41.026
6.74	273700	58.974

DIL FACTOR: 1.0000 E+ 0

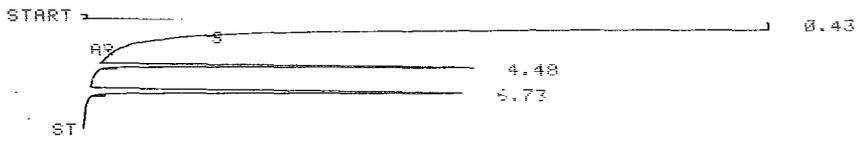


TIME 00:55:20

Lote sin edulcorante

RT	AREA	AREA %
4.48	190500	41.154
6.74	272400	58.846

DIL FACTOR: 1.0000 E+ 0



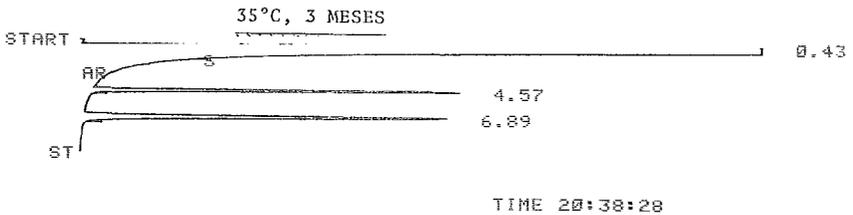
TIME 01:07:15

Lote con edulcorante

RT	AREA	AREA %
4.48	182900	40.899
6.73	264300	59.101

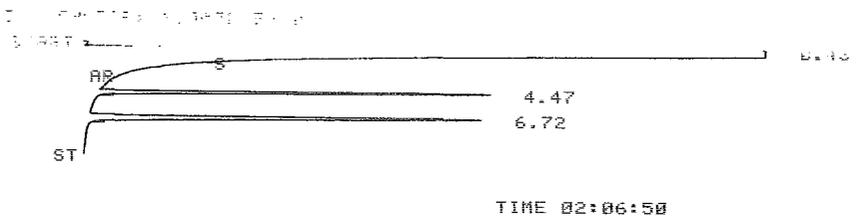
DIL FACTOR: 1.0000 E+ 0

FIG 14



Lote sin edulcorante

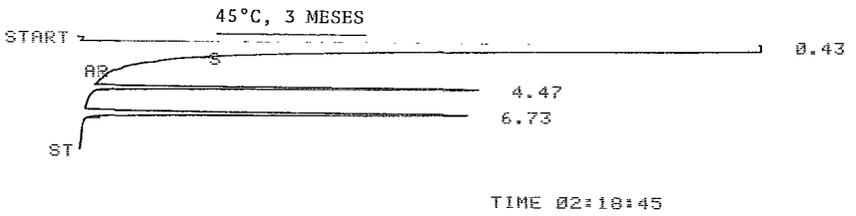
RT	AREA	AREA %
4.57	181100	40.899
6.89	261700	59.101



Lote con edulcorante

RT	AREA	AREA %
4.47	188700	40.598
6.72	276100	59.402

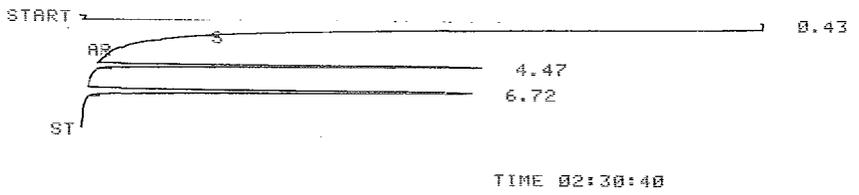
DIL FACTOR: 1.0000 E+ 0



Lote sin edulcorante

RT	AREA	AREA %
4.47	186500	40.712
6.73	271600	59.288

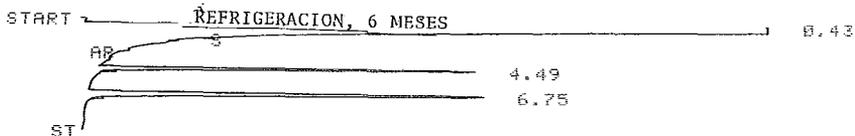
DIL FACTOR: 1.0000 E+ 0



Lote con edulcorante

RT	AREA	AREA %
4.47	186800	40.733
6.72	271800	59.267

DIL FACTOR: 1.0000 E+ 0



TIME 23:31:55

Lote sin edulcorante

RT	AREA	AREA %
4.49	181800	39.257
6.75	281300	60.743

DIL FACTOR: 1.0000 E+ 0

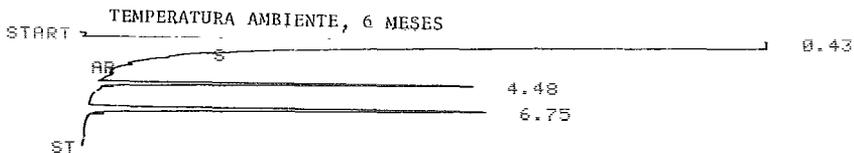


TIME 23:43:50

Lote con edulcorante

RT	AREA	AREA %
4.48	181300	39.276
6.75	280300	60.724

DIL FACTOR: 1.0000 E+ 0

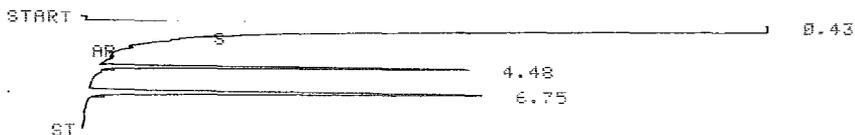


TIME 23:55:45

Lote sin edulcorante

RT	AREA	AREA %
4.48	181200	39.001
6.75	283400	60.999

DIL FACTOR: 1.0000 E+ 0

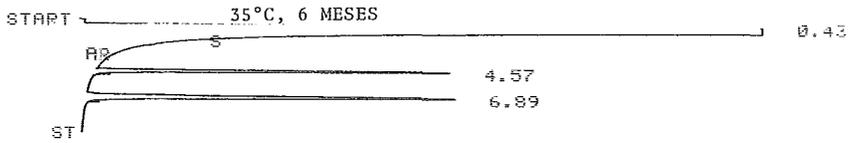


TIME 00:07:40

Lote con edulcorante

RT	AREA	AREA %
4.48	179900	38.976
6.75	280100	61.024

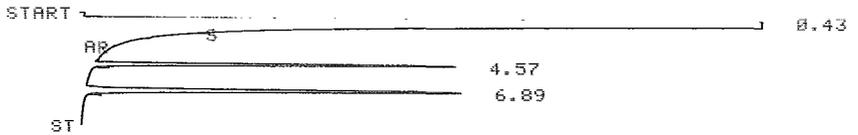
DIL FACTOR: 1.0000 E+ 0



TIME 21:38:03

RT	AREA	AREA %	Lote <u>sin</u> edulcorante
4.57	173900	39.730	
6.89	263800	60.270	

DIL FACTOR: 1.0000 E+ 0

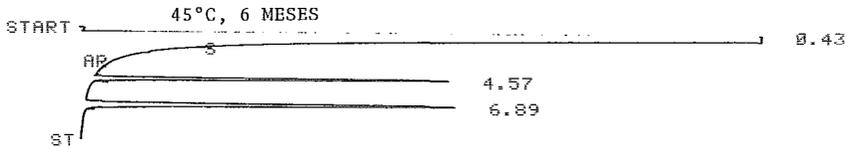


TIME 21:49:58

Lote con edulcorante

RT	AREA	AREA %
4.57	174900	39.624
6.89	266500	60.376

DIL FACTOR: 1.0000 E+ 0

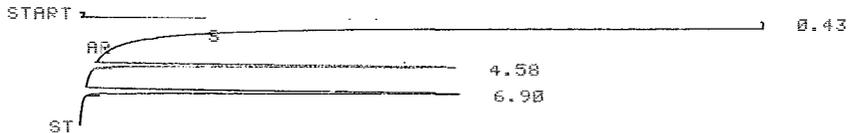


TIME 22:01:53

Lote sin edulcorante

RT	AREA	AREA %
4.57	172400	39.650
6.89	262400	60.350

DIL FACTOR: 1.0000 E+ 0



TIME 22:13:48

Lote con edulcorante

RT	AREA	AREA %
4.58	176600	39.632
6.90	263000	60.368

DIL FACTOR: 1.0000 E+ 0

CONCLUSIONES

1.- El maleato de clorfeniramina es el fármaco que produce el sabor amargo en las tabletas.

2.- A las condiciones de estabilidad a que fueron sometidas las tabletas no se observó degradación del maleato de clorfeniramina en ninguno de los dos lotes de tabletas.

3.- En el ácido acetyl salicílico se observa una diferencia significativa en los resultados entre el lote con edulcorante y el lote sin edulcorante sobre todo en las muestras que fueron sometidas a 60°C durante 1 y 3 semanas de estabilidad y las que fueron sometidas a 45°C durante 6 meses de estabilidad, el ácido salicílico en las tabletas aumenta considerablemente.

4.- El edulcorante utilizado como sustituto de la sacarina en la formulación de las tabletas cubre el sabor amargo producido por el maleato de clorfeniramina.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Drug and Cosmetic Industry , 98 (1977).
- 2.- Howe , G.R., J.D. Burch, Et Al, Lancet , 578 (1977).
- 3.- Sacch Veseley D.L., Levey S.G., Biochemical and Biophysical Research Communications, 81, 1384 (1978).
- 4.- Arnold, D., C.A., Modie, Science , 197 , 320 (1977).
- 5.- Choen, L.B., Nature, 271, 492 (1978).
- 6.- Roe, F.J.C., Levy, L.S., and Carter, P.L., Food Cosmetic Toxicology 8, 135 (1970).
- 7.- Anderson, Bendush Et Al, Remington's Pharmaceutical Sciences , - 15ed., Mack Publishing Co.
- 8.- Mc Namara , B.P. and Danker, W.H., Odor and Taste in Basic Principles of Sensory Evaluation, Special Technical Publication N°433, Philadelphia, Pa , 1968.
- 9.- Jensen, D., The Principles of Physiology, Appleton Century of Croffs, New York, 1976.
- 10.- Louise, L.B., and Ch.H. Becker, Journal of The American Pharmaceutical Association, 60, N°2 (1951.).
- 11.- Pareja, B., Farmacotecnia, Campodonio Ediciones S.A., Lima, 1967. 1
- 12.- Parrot, E., Pharmaceutical Technology, 3^aed., Burgess, 1971.
- 13.- Dragoco Report, Informaciones Sobre Sabores, 1/1971, Dragoco S.A. México.
- 14.- Andrews Guthrie H., Introductory Nutrition 3^aed., The C.V. Mosby Company , 1975.
- 15.- Sipple, H.L., and K.W. Mc Nutt, The Nutrition Foundation A Monograph Sugars in Nutrition, Academic Press, London, 1974.
- 16.- Doehlert, D.H., Basic Principles of Sensory Evaluation, Methods for Measuring Degree of Subjective Response, American Society for Testing and Materials , 1968.
- 18.- Kirk, O., Encyclopedia of Chemical Thecnology, 19, 2nd ed., Jhon Wiley & Sons , Inc., 1969.
- 19.- Bryan, G.T., Science 168 (1970).
- 20.- Wigle , D.T., Lancet (1978),

- 20 .- Parker , K.J.,Nature,271,493(1978).
- 21 .- The Merck Index,An Encyclopedia of Chemicals and Drugs , -
ninth edition,Merck & Co.Inc.,USA,1976.
- 22 .- Pintauro,D.N.,Sweeteners Enhancer,Review,N°40,Nores Data --
Corporation ,New Yersey USA,1977.
- 23 .- , Science,198,944(1977).
- 24 .- Wade,A.,Martindale,The Extra Pharmacopeia,twenty-seventh ed.
Pharmaceutical Press,London,1977.
- 25 .- Mazur,R.H.,J.M.,Schlatter,J.of The American Chemical Society
91:10,2684(1969).
- 26 .- Raney,R.E., S.A.,Oppermann,Joürnal Toxicology Environ.Health
2/2,441(1976).
- 27 .- Gunter,F., Journal Toxicology Environ.Health,2/2,401(1976).
- 28 .- Knopp, R.H., Journal Toxicology Environ. Health,2/2,417(1976)
- 29 .- Koch,R.Et A1,Journal Toxicology Environ. Health,2/2,453 -
1976.
- 30 .- Koch,R.Et A1,Journal Toxicology Environ. Health,2/2,459 -
1976.
- 31 .- Stern,S.B.,S.J.Bleicher, Journal Toxicology Environ Health-
2/2,429(1970).
- 32 .- Acton,E.M.,H.Stone,Science (1976).
- 33 .- Florey K., Analytical Profiles of Drug Substances,7,Academic
Press,New York,1978.
- 34 .- Jensen,R.E.,and R.T. Pflaum,J.Pharm.Sci.,53,835(1964).
- 35 .- Hamilton,J.L.,H.S.Noviasky,and W.M.,Ment,JAOC,55,N°6,1168 -
(1972).
- 36 .- Hart Meny A.,F.P.,Mahmand,J.E.Heveran,J,Pharm.Sci.,63,430 -
(1974).
- 37 .- Honinberg I.L.,J.T.Stewart and A.P. Smith , J. Pharm. Sci. -
63,766(1974).
- 38 .- Clark E.G.C., Isolation and Identification of Drugs , The -
Pharmaceutical Press,London,1969.
- 39 .- Hidalgo y Mondragón M^aDel Consuelo , Farmacia Química , Al -
hambra , S.A.,Madrid,1969.
- 40 .- Bean H.S.,Beckett,and J.E. Carless , Advances in Pharmaceu -
tical Sciences,3,Academic Press,New York,1971.

- 41.- Dabrio M.V.,Cromatografía de Gases ,Alhambra,S.A.,Madrid - 1971.
- 42.- Kirchner ,G.J.,Thin Layer Chromatography,2nd ed.,Wiley - Intersciences,New York,1978.
- 43.- Snell and Snell, Colorimetric Methods of Analysis,vol.111A D.Van Nostrand Company Inc.,New York,1961.
- 44.- De Marco D.J., and A.D.Marcus,J.Pharm.Sci.,51,1010(1962).
- 45.- Higuchi T.,and Brochmann,Pharmaceutical Analysis,Interscience Publishers,New York,1961.
- 46.- Littlewood A.B.,Gas Chromatography,2nd ed.,Academic Press, New York,1970.
- 47.- Purnell,Gas Chromatography,Jhon Wiley & Sons,Inc.USA,1962.
- 48.- Martin A.,Metodos Fisicoquímicos de Análisis,URMO,S.A. de Ediciones,España,1975.
- 49.- Chafetz L.,J.Pharm.Sci.,60,3(1971).
- 50.- The United States Pharmacopeia,XIX Revision,1975.

