



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

DESARROLLO DE UNA FORMULACIÓN DE ÁCIDO  
ASCÓRBICO, GOMITAS PARA USO PEDIÁTRICO

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A:

ERIKA LOURDES TRUJILLO HERNÁNDEZ

DIRECTOR DE TESIS: M. en F. LETICIA HUERTA FLORES

ASESOR DE TESIS: M. en F. IDALIA LETICIA FLORES GÓMEZ

MÉXICO, D.F.

JUNIO 2013





## INDICE

INTRODUCCIÓN	
1. MARCO TEÓRICO	2
1.1. DESARROLLO FARMACÉUTICO	2
1.1.1. Estudio de preformulación	3
1.1.1.1. Ensayos realizados sobre el principio activo	4
1.1.2. Estudio de formulación	14
1.1.2.1. Desarrollo de una formulación	14
1.1.2.2. Escalamiento	14
1.1.2.4. Ciclaje	15
1.2. ÁCIDO ASCÓRBICO	16
1.2.1. Estructura y fórmula química	16
1.2.2. Nombre químico	16
1.2.3. Nombre genérico	16
1.2.4. Propiedades físicas	16
1.2.5. Propiedades químicas	17
1.2.6. Rutas de degradación	17
1.2.6.1. Condiciones aerobias	17
1.2.6.2. Condiciones anaerobias	17
1.2.7. Propiedades fisicoquímicas	18
1.2.7.1. Solubilidad	18
1.2.7.2. pKa	18
1.2.7.3. Punto de fusión	19
1.2.7.4. pH	19
1.2.8. Propiedades biológicas	19
1.2.8.1. Acción farmacológica	19
1.2.8.2. Metabolismo	19
1.2.8.3. Dosis y vías de administración	20
1.2.8.4. Reacciones adversas	20
1.3. FORMA FARMACÉUTICA	21
1.3.1. Gomas	21
1.3.2. Componentes	21
1.3.3. Ventajas y desventajas	27
1.3.4. Método de fabricación	28
1.3.4.1. Diagrama del método general de fabricación	29
1.3.5. Problemas de fabricación	30
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	31
3. OBJETIVOS	32
4. HIPÓTESIS	32
5. MATERIAL Y EQUIPO	33
5.1. REACTIVOS SÓLIDOS (GRADO ANALÍTICO)	34



5.2. PREPARACIÓN DE SOLUCIONES	36
6. METODOLOGÍA GENERAL	37
6.1. PREFORMULACIÓN	38
6.1.1. Caracterización del principio activo	38
6.1.2. Estabilidad del principio activo	41
6.1.3. Compatibilidad del principio activo con excipientes	43
6.2. FORMULACIÓN	44
6.3. ESCALAMIENTO DE LA FORMULACIÓN	44
6.4. PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD A PRODUCTO TERMINADO	44
6.5. CICLAJE	47
7. RESULTADOS	48
7.1. PREFORMULACIÓN	48
7.2. FORMULACIÓN	51
7.3. ESCALAMIENTO	53
7.4. CONTROL DE CALIDAD PARA PRODUCTO TERMINADO	53
7.5. CICLAJE	55
8. ANÁLISIS DE RESULTADOS	57
9. CONCLUSIONES	59
10. SUGERENCIAS	60
11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	61



## INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estructura química del ácido ascórbico	16
Figura 2. Reacción de degradación en condiciones aerobias	17
Figura 3. Reacción de degradación en condiciones anaerobias	18
Figura 4. Diagrama del método general de la fabricación de gomitas	29
Figura 5. Diagrama de flujo de la metodología para el desarrollo de gomitas con ácido ascórbico.	37

## INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Reacciones de Incompatibilidad de principios activos con excipientes por grupo funcional	13
Tabla 2. Solubilidad	18
Tabla 3. Formulación en estudio	21
Tabla 4. Usos y aplicaciones de los conservadores	23
Tabla 5. Usos y aplicaciones de los edulcorantes	25
Tabla 6. Solubilidad del ácido ascórbico	39
Tabla 7. Estabilidad del ácido ascórbico en solución	42
Tabla 8. Estabilidad del ácido ascórbico en estado sólido	42
Tabla 9. Lista de excipientes para compatibilidad	43
Tabla 10. Pruebas de control de calidad	46
Tabla 11. Condiciones del ciclaje	47
Tabla 12. Resultados de caracterización del ácido ascórbico	48
Tabla 13. Resultados de estabilidad en solución	49
Tabla 14. Resultados de estabilidad en sólido	49
Tabla 15. Resultados de compatibilidad	50
Tabla 16. Formulaciones propuestas	51
Tabla 17. Determinación de temperatura para la adición del ácido ascórbico en la formulación	52
Tabla 18. Formulaciones obtenidas	52
Tabla 19. Formulación final	53
Tabla 20. Pruebas de control de calidad para producto terminado	54
Tabla 21. Pruebas de control de calidad para las gomitas por sabor	55
Tabla 22. Resultado del estudio de ciclaje	56



ABREVIATURAS

<b>°C</b>	Grado Celsius	<b>N<sub>2</sub></b>	Nitrógeno
<b>AsA</b>	Ácido ascórbico	<b>nm</b>	Nanómetro
<b>c.b.p</b>	Cuanto baste para	<b>NaOH</b>	Hidróxido de sodio
<b>C</b>	Carbono	<b>NMP</b>	Número más probable
<b>CCF</b>	Cromatografía en capa fina	<b>NOM</b>	Norma Oficial Mexicana
<b>CO<sub>2</sub></b>	Dióxido de carbono	<b>p.f.</b>	Punto de fusión
<b>CV</b>	Coefficiente de variación	<b>PE</b>	Polietileno
<b>DAsA</b>	Ácido dihidroascórbico	<b>PM</b>	Peso molecular
<b>D.F.</b>	Distrito Federal	<b>O<sub>2</sub></b>	Oxígeno
<b>D65/ID65</b>	Lámpara fluorescente de luz artificial, la combinación de luz visible y UV, salidas de xenón, o una lámpara de halogenuros metálicos	<b>OH<sup>-</sup></b>	Iones hidroxilo
<b>FEUM</b>	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos	<b>pH</b>	Potencial de hidrógeno
<b>g</b>	Gramos	<b>pka</b>	Constante de disociación ácida
<b>g/mol</b>	Gramos por mol	<b>Q1B</b>	Guía de estudios de fotoestabilidad de nuevos fármacos y productos
<b>H<sup>+</sup></b>	Iones hidronio	<b>Rf</b>	Factor de resolución
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	Peróxido de hidrógeno	<b>S/E</b>	Sin especificación
<b>HDPE</b>	Polietileno de alta densidad	<b>SI</b>	Solución Indicadora
<b>%HR</b>	Porcentaje de humedad relativa	<b>SR</b>	Solución Reactivo
<b>INEGI</b>	Instituto Nacional de Estadística y Geografía	<b>SSA</b>	Secretaría de Salud
<b>ICH</b>	Conferencia Internacional de Armonización	<b>SV</b>	Solución Valorada
<b>IR</b>	Infrarrojo	<b>UFC</b>	Unidades formadoras de colonias
<b>M</b>	Solución molar	<b>UV</b>	Ultra violeta
<b>MGA</b>	Método General de Análisis	<b>Zn<sup>0</sup></b>	Zinc en reducción
<b>mg</b>	Miligramos		
<b>min</b>	Minutos		
<b>mL</b>	Mililitro		
<b>N</b>	Solución Normal		



## AGRADECIMIENTOS

*El siguiente trabajo se lo dedico a DIOS porque me ha dado vida, a mi familia, pues ellos han sido mi soporte en cada momento, en especial a mi hija Andrea quien me ha dado el motivo para seguir adelante. A mi esposo Roberto que ha estado conmigo dándome su apoyo incondicional en estos años y quien me ha brindado su ayuda en esta etapa profesional.*

*A mis amigos David, Paty, Oso, Lola e Ik'tanil, de los que he aprendido infinidad de conocimientos y con los que seguiré compartiendo sueños y maravillosos momentos. Gracias por estos años de gratos recuerdos con los que he aprendido a valorar la verdadera amistad.*

*Agradezco a mi directora de tesis Leticia Huerta y a mi asesora Idalia Flores por el apoyo para desarrollar este trabajo y sus consejos para mejorarlo. Además agradecerles todo el tiempo de dedicación para que este escrito fuera terminado. De igual manera agradezco a los sinodales Francisca Robles, Teresa Benítez y Alma Ibarra que a su vez han sido mis profesoras a lo largo de mi preparación.*

*Finalmente agradezco a la **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**, porque me ha dado la oportunidad que muchas personas desean, ser parte de la máxima casa de estudios, de sus aulas y de su historia. ¡ ¡ ¡GRACIAS!!!*



## INTRODUCCIÓN

El estilo de vida, el ambiente y la herencia son factores que intervienen en nuestra salud. Aunque es evidente que no podemos cambiar nuestra genética podemos al menos modificar nuestros hábitos alimenticios. Una forma segura de ingerir adecuadamente las cantidades necesarias de nutrientes, es incorporar a nuestra alimentación suplementos que los contengan.

Durante la etapa de 0 a 9 años ocurren los cambios más importantes en el crecimiento y desarrollo del niño. Es durante esta fase en la que se logra madurez inmunológica y se adquiere habilidad y destreza en el desarrollo psicomotor. Este periodo es importante para la formación del individuo, la alimentación y la nutrición ocupan un lugar central, al proporcionar la energía y los nutrimentos necesarios para soportar las exigencias del crecimiento propiciando las condiciones para que se manifieste un desarrollo óptimo.

La vitamina C o ácido ascórbico es una vitamina hidrosoluble, que desempeña funciones importantes en el cuerpo humano a esta edad, como la de elaborar y almacenar colágeno, ayuda a la cicatrización de heridas, protege de los radicales libres, disminuye la formación de coágulos, fomenta la salud del sistema inmunológico, preserva el tejido conectivo, entre otras funciones. Su déficit puede causar totalmente todo lo opuesto, además de una enfermedad llamada escorbuto que se manifiesta por el sangrado, hinchazón y enrojecimiento de las encías. Es por ello que durante la etapa de entre 4 a 10 años de edad, es recomendable administrar una dosis de 40 a 60 mg por día y así cubrir los requerimientos necesarios de la vitamina.

Generalmente esta vitamina es administrada en soluciones polivitamínicas, tabletas efervescentes y masticables, haciendo difícil su administración y consumo en la población infantil.

En este proyecto se desarrollaron gomitas de ácido ascórbico como una formulación atractiva hacia esta población, que cumpla con todas las especificaciones de calidad.



## 1. MARCO TEÓRICO

### 1.1. DESARROLLO FARMACÉUTICO

El desarrollo farmacéutico es el término que describe a la investigación que se realiza para obtener una mejor formulación del medicamento, con la finalidad de aumentar su biodisponibilidad, estabilidad y mejorar su apariencia, etc.<sup>1</sup>

Los estudios han demostrado que la fase de diseño inicial en realidad requiere de una inversión relativamente pequeña, lo que puede influir mucho en la naturaleza del producto y su éxito comercial definitivo. El retorno de la inversión de la fase de diseño conceptual es cinco veces mayor que el retorno de la inversión de trabajo para desarrollar y optimizar el producto además del proceso de fabricación.<sup>2</sup>

Una definición con la que se identifica el diseño del producto es como: Etapa inicial de desarrollo de productos, donde se requiere un acuerdo global sobre la naturaleza del producto a ser desarrollado. Para que pueda llevarse a cabo el proceso de desarrollo se consideran algunos puntos:

- Proporcionar una dirección clara y un objetivo para el equipo del proyecto.
- Ganar la aceptación de las aportaciones de todas las funciones clave en el inicio del desarrollo (como el de desarrollo farmacéutico, seguridad, operaciones clínicas, producción, aseguramiento de la calidad, normatividad y de mercado).
- Evaluar la viabilidad del proyecto en términos técnicos y comerciales.
- Identificar los posibles riesgos y por lo tanto gestionarlos para evitar el desperdicio de recursos valiosos en el desarrollo de un producto que no es necesario o deseado.
- Proporcionar una fuente de referencia para el plan de desarrollo.<sup>2</sup>

#### Consideraciones para el diseño de productos

Un instrumento útil para esta fase inicial del producto es la elaboración de un informe de diseño de producto. En el que se debe documentar la evaluación cuidadosa de los siguientes elementos:

- Objetivo del producto de perfil.
- Especificación de diseño y los parámetros críticos de calidad.
- Consideraciones comerciales.
- Cuestiones técnicas y de evaluación de riesgos.
- Evaluación de la seguridad y consideraciones.



- Consideraciones ambientales, de salud y seguridad.
- Consideraciones de propiedad intelectual.<sup>2,3</sup>

Durante la etapa de selección del fármaco, el producto es optimizado por una serie de pruebas en ensayos in vitro e in vivo. El objetivo es seleccionar uno o más fármacos para el desarrollo con las características deseadas. Entre las características farmacológicas podrían incluir la absorción, la duración de la potencia y la selectividad por un receptor o una enzima.<sup>2,3</sup>

En general, los estudios que se realizan durante el desarrollo de un medicamento comprenden dos etapas: 1) los estudios de preformulación y 2) formulación.<sup>1</sup>

### 1.1.1. Estudio de preformulación

Antes de la selección definitiva del fármaco debe someterse a una fase llamada preformulación.<sup>2</sup>

La preformulación puede describirse como una fase del proceso de investigación y desarrollo en la que el responsable caracteriza las propiedades físicas, químicas y mecánicas de un nuevo fármaco con el fin de desarrollar formas farmacéuticas estables, seguras y eficaces.<sup>1</sup>

Otra definición sobre preformulación es la que propone Akers (1976) en su forma muy particular y de la siguiente manera:

"Las pruebas de preformulación abarcan todos los estudios sobre la composición de un fármaco con el fin de generar información útil para la formulación de una forma medicamentosa de dosis estable y amplia biodisponibilidad del fármaco".<sup>2,3</sup>

El estudio consiste en llevar a cabo un perfil de estabilidad en relación al pH, evaluación de polimorfismos, coeficiente de partición, disolución, tamaño y forma de los cristales y compatibilidad con los excipientes a utilizar en la formulación.<sup>1</sup>

Así mismo es necesario identificar y cuantificar el mecanismo de degradación, separando los productos de degradación por procedimientos analíticos. Esta información es esencial para la formulación a fin de estabilizar la molécula del fármaco en su forma farmacéutica adecuada.<sup>1</sup>



A medida que progresan los estudios de preformulación, la información recolectada se analiza, se comunica a los miembros del equipo de desarrollo y se utiliza para formular una o varias formas farmacéuticas.<sup>1</sup>

### **Etapas a evaluar en la preformulación**

La preformulación comprende:

- A. Caracterización del principio activo.
- B. Estabilidad del principio activo.
- C. Compatibilidad del principio activo con excipientes.

#### **1.1.1.1 Ensayos realizados sobre el principio activo**

##### **A. Caracterización del principio activo**

Se refiere al establecimiento de las características de un fármaco determinado a partir del estudio de sus propiedades físicas, químicas, estructurales, etc. Una vez conocidas las características del principio activo puede establecerse la naturaleza del mismo, así como sus posibles aplicaciones.<sup>4</sup>

En general, las pruebas fisicoquímicas realizadas durante la preformulación para la elección de un fármaco son las siguientes:<sup>2</sup>

- Determinación de pKa.
- Coeficiente de Partición (log P).
- Solubilidad.
- Polimorfismo.
- Sales.
- pH.
- Cromatografía en capa fina.
- Cristalinidad.
- Higroscopicidad.
- Punto de fusión.
- Valoración.
- Disolución.
- Espectroscopia UV/Visible.
- Espectroscopia IR.



- Índice de refracción.
- Resonancia magnética nuclear.
- Espectroscopia de masas.
- Estabilidad en estado sólido y líquido.

## B. Estabilidad del principio activo

El conocimiento sobre la estabilidad química y física de un fármaco en estado sólido y el líquido es extremadamente importante en el desarrollo de medicamentos por una serie de razones. A largo plazo, la estabilidad de la formulación determinará la vida útil del producto comercializado, sin embargo, para lograr la formulación, el trabajo durante la preformulación se encargará de la caracterización del compuesto de tal manera que la elección de las condiciones y los excipientes estén disponibles para la formulación.<sup>2</sup>

Los fármacos elegidos se evalúan para el desarrollo y son a menudo parte de una serie de compuestos relacionados que pueden tener propiedades químicas y caminos similares de degradación. Sin embargo, rara vez indican la velocidad a la que se descompone, que es de mayor importancia en términos de desarrollo farmacéutico.<sup>2,3</sup>

Consiste en controlar e identificar las situaciones que pueden hacer que se pierda la estabilidad del principio activo exponiéndolo a permanecer en estado líquido o en estado sólido bajo ciertas condiciones que puedan acelerar su descomposición. La degradación que puede afectar al principio activo, está relacionado directamente con su naturaleza. Los factores que afectan son: tiempo, luz, oxígeno, humedad, condiciones del medio de la disolución como el pH, agitación, fuerza iónica.<sup>4</sup>

### **Estabilidad en solución**

#### a) Hidrólisis

La causa más frecuente de inestabilidad de un fármaco es la hidrólisis. Obviamente el agua tiene un rol dominante, pero en algunos casos implica pasividad, particularmente en formas farmacéuticas sólidas.<sup>5</sup>

Las reacciones hidrolíticas involucran un ataque nucleofílico en las extremidades inestables, ejemplo: anillos lactámicos>ésteres>amidas>iminas, por la acción del agua con el fármaco.<sup>5</sup>



La degradación por hidrólisis se ve afectada por una serie de factores, de los cuales el pH de la solución, las sales del buffer y la fuerza iónica son los más importantes. Además, la presencia de cosolventes, agentes formadores de complejos y de surfactantes.<sup>5</sup>

Como se ha indicado anteriormente, el pH de la solución es uno de los principales factores determinantes de la estabilidad de un compuesto. Los iones hidroxilo son nucleófilos más fuertes que el agua, por lo que las reacciones de degradación suelen ser más rápidas en soluciones alcalinas que en el agua, los iones  $\text{OH}^-$  catalizan la reacción. En soluciones de bajo pH, los iones  $\text{H}^+$  también pueden catalizar reacciones de hidrólisis: la catálisis por  $\text{H}^+$  y  $\text{OH}^-$  se denomina específica para catálisis ácido-base. Es bien sabido que los iones buffer, tales como acetato o el ácido cítrico puede catalizar la degradación, y en este caso el efecto es conocido como ácido-base general de la degradación. Por lo tanto, aunque se ajuste el pH hasta el valor deseado para optimizar la estabilidad, debe hacerse siempre con la concentración mínima necesaria.<sup>5</sup>

#### b) Oxidación

Mientras que en la hidrólisis interviene el agua, los disolventes, pH y la temperatura, la oxidación es consecuencia del entorno: la luz, los iones metálicos y oxígeno, donde se adquieren electrones. La reducción es la subsecuente reacción de electrones de cambio, es por tanto una pérdida de electrones. En química orgánica, la oxidación es sinónimo de deshidrogenación (la pérdida de hidrógeno).<sup>5</sup>

Cuando en la oxidación interviene el oxígeno molecular, se produce una reacción espontánea a temperatura ambiente que se conoce como auto-oxidación. Muchos derivados de fenol, grasas no saturadas y aceites se someten a este tipo de oxidación por el oxígeno atmosférico. Esta oxidación de los aceites se conoce como rancidez.<sup>5</sup>

Muchos fármacos están sujetos a la auto-oxidación. Por ejemplo, la oxidación del ácido ascórbico es de 10 veces más rápido en presencia cobre. Además de los iones hidroxilo, las trazas de algunos iones metálicos provocan la oxidación común en fármacos como: cobalto, cobre, hierro, manganeso, níquel y zinc.<sup>5</sup>

A diferencia de la hidrólisis, los productos de la oxidación son generalmente de color: rosa, ámbar, marrón o negro, y son los inactivos terapéuticamente, pero a veces tóxicos. En la ausencia de toxicidad, la generación de color puede dar lugar a un dilema



potencial en la evaluación de la estabilidad. El aspecto visual por la degradación química puede ser insignificante.<sup>5</sup>

c) pH

La degradación de algunos fármacos es catalizada por pH extremos. Gran cantidad de iones  $H^+$  o  $OH^-$  y algunos compuestos son muy estables entre pH 4 y 8. Los fármacos débilmente ácidos y básicos son más solubles cuando están ionizados y es probable que la inestabilidad se lleve a cabo porque las especies se modifican. Sin embargo muchos medicamentos son muy potentes y poco solubles, el pH es el método para producir una solución estable. Por lo tanto, la inclusión de un disolvente miscible con agua en la formulación aumentará la estabilidad por ionización, reducirá los cambios extremos de pH para lograr la solubilidad; así mismo disminuirá la actividad de agua mediante la reducción de la polaridad de la mezcla de solventes. Sin embargo, los disolventes puede aumentar la degradación.<sup>5</sup>

Las velocidades de reacción en una solución acuosa suelen ser catalizadas por el pH y el control es mediante la medición de las tasas de degradación (por lo general de pseudo-primer orden) frente al pH, manteniendo la temperatura, fuerza iónica y disolventes siempre constantes. Las soluciones buffer de mayor uso incluyen acetato, citrato, lactato, fosfato y ascorbato los cuales tienen actividad antioxidante intrínseca.<sup>5</sup>

### **Estabilidad en estado sólido**

Siempre que sea posible, los productos farmacéuticos comerciales deben tener una duración de cinco años. La potencia no debe ser inferior a 90 o 95% en las condiciones recomendadas de almacenamiento y el producto todavía debe verse y actuar como lo hizo la primera vez que se fabricó.<sup>5</sup>

Mediante la investigación de la estabilidad del fármaco, es posible guiar el método de formulación e indicar los tipos de excipientes, aditivos específicos de protección y embalaje, que son susceptibles de mejorar la integridad del fármaco y el producto.<sup>5</sup>

Monkhouse y Van Campen (1987) han revisado las reacciones en estado sólido y dejan claro que la descomposición en estado sólido es diferente a la de un líquido en la medida que los conceptos de concentración y el orden de la reacción son menos aplicables. Por otra parte, las reacciones de degradación en estado sólido pueden ser complejas y pueden involucrar la oxidación junto con la hidrólisis. Al igual que con las



soluciones, los sólidos también pueden presentar inestabilidad debido a los efectos de la luz. Lo cual se complica más por el hecho de que en los sólidos estas reacciones sólo se producen en la superficie.<sup>2,3</sup>

- ◆ En cuanto a la estabilidad química de los compuestos con respecto a la absorción de humedad, se describen las siguientes clases con respecto a la superficie:
- ◆ Limitación de agua: el agua se utiliza durante la reacción de degradación, y no hay suficiente presente para degradar el compuesto completo.
- ◆ Cantidad adecuada de agua: hay suficiente agua para descomponer el compuesto completo.
- ◆ Exceso de agua: se trata de una cantidad de agua igual o superior a la cantidad de humedad necesaria para disolver el fármaco. Como tal, esta se puede desarrollar como la masa de fármaco intacta que se descompone con el tiempo.<sup>2</sup>

En los estudios de preformulación, el protocolo que puede utilizarse para evaluar los efectos de estos factores es el siguiente: El compuesto es exactamente pesado en cada uno de los viales de vidrio. Estos se colocan (por duplicado) bajo las siguientes condiciones: luz (5000 lx / 25 °C), 40 °C y 75 %RH y 30 °C/60 %RH. Por lo general, la muestra se mantiene durante tres meses para determinar su estabilidad. Después de cierto tiempo, todas las muestras se evalúan visualmente y con un método analítico.<sup>2</sup>

### a) Temperatura

Los efectos térmicos se superponen a los cuatro procesos químicos (hidrólisis, oxidación, fotólisis, iones metálicos). Es evidente que una mayor disponibilidad de energía libre conduce a una reacción más rápida. Normalmente, a 10 °C produce un aumento de dos a cinco veces más la velocidad de reacción. El almacenamiento de  $\beta$ -lactámicos penicilinas en el refrigerador reduce la tasa de hidrólisis en un 90% de los que a temperatura ambiente.<sup>5</sup>

La ecuación de Arrhenius forma la base de muchas pruebas de estabilidad acelerada. Sin embargo, el mecanismo o la vía de la degradación química a menudo cambia con la temperatura. Esto conduce inevitablemente a conclusiones sobre su almacenamiento en temperatura ambiente o bajo refrigeración.<sup>5</sup>

La temperatura dentro de recipientes adecuados puede superar los 40 a 50°C durante la exposición. Lo cual podría conducir a reacciones térmicas no deseadas desde el estado fundamental o estado de excitación de la molécula del fármaco o de sus



fotoproductos, sublimación, fusión, o la evaporación. El efecto de calentamiento puede reducirse por la disminución en la intensidad de la lámpara (radiación reducida). Es difícil determinar la temperatura de la superficie exacta de la muestra expuesta de forma individual. Se puede utilizar un estándar térmico como blanco y así predecir la temperatura de la superficie reflectante.<sup>6</sup>

La temperatura de la superficie de las muestras de color varía entre el de una superficie blanca que refleja y de una que absorbe por completo (negro). Una tira de nivel térmico predice la temperatura de las muestras expuestas. Se coloca sobre la superficie de la muestra o en el interior de un contenedor. Un cambio de color indica la clasificación de la temperatura máxima que se ha alcanzado.<sup>6</sup>

### **b) Fotoestabilidad**

Teóricamente, los fármacos con máximos de absorción superior a 280 nm se pueden descomponer a la luz del sol. Sin embargo, la inestabilidad debido a la luz probablemente sólo es un problema si el medicamento que absorbe la luz de manera significativa con una longitud de onda es superior a 330 nm y, aún así, sólo si reacciona a un ritmo significativo. La inestabilidad de la luz es un problema tanto en el estado sólido y la solución, y por lo tanto, las formulaciones deben ser diseñadas para proteger el compuesto de sus efectos nocivos.<sup>2</sup>

La fotodegradación depende tanto de la intensidad y la longitud de onda de la luz, generalmente es mediada por los radicales libres que cambian a los productos de color oscuro, de una manera similar a la oxidación, siendo a menudo un precursor en la fase de iniciación.<sup>6</sup>

Hay una serie de grupos químicos que aceleran la descomposición. En los que se incluyen el grupo carbonilo, nitroarómicos, N-óxidos, el enlace C = C, el grupo de cloruro de arilo, grupos con un enlace CH débil, sulfuros, alquenos, polienos y fenoles.<sup>2</sup>

Cuando las moléculas son expuestas a la radiación electromagnética y absorben la luz en longitudes de onda características, como: UV / visible y espectroscopia IR, se aumenta el estado de energía del compuesto, lo que puede causar:

- ◆ Descomposición.
- ◆ Retención o la transferencia de electrones.
- ◆ Conversión en calor.



- ◆ Emisión de luz en una longitud de onda nueva (fluorescencia, fosforescencia).<sup>6</sup>

Por ello es importante establecer durante la preformulación aquellos fármacos que son propensos a descomponerse por efecto de la luz, ya que pueden tener consecuencias para su formulación y el embalaje. Una vez seleccionado el fármaco y después de establecer la sensibilidad a la luz es necesario tomar las medidas necesarias y especiales para proteger el medicamento de la luz.<sup>2</sup>

La fotólisis se evita con el material de envase adecuado: frascos de vidrio ámbar, contenedores envueltos de cartón, plástico y papel de aluminio. El vidrio absorbe > 80% en un rango de 290-320 nm, mientras que los de vidrio ámbar absorbe > 95%. Los envases de plástico, en cambio, absorben la mitad de la cantidad de esta radiación. En algunos casos, es posible incluir en la formulación un radical no libre que se forma por la absorción de luz UV, ej. Fenil salicilato, 2,4-dihidrobencofenona, o ácido 2,5 dinitrobenzoico.<sup>6</sup>

Para evitar que un fármaco se oxide fácilmente, es posible estabilizarlo con las siguientes opciones:

- ◆ Protección de la luz.
- ◆ pH ácido (3-4).
- ◆ Burbujeo de un gas inerte ( $N_2$ ,  $CO_2$ ↑) para desplazar a  $O_2$  atmosférico.
- ◆ Adición de antioxidantes.
- ◆ Agente quelante.<sup>5</sup>

Las pruebas de fotoestabilidad son una parte esencial en el desarrollo del producto y es necesario que mantenga satisfactoriamente la calidad del producto durante el tiempo de uso práctico.<sup>5</sup>

La Guía ICH sobre las Pruebas de Estabilidad del Fármaco y los Productos señala que las pruebas de la luz debe ser una parte integral de las pruebas de estabilidad.<sup>7</sup>

La guía Q1B de fotoestabilidad acerca de el Ensayo de Sustancias de Nuevos Fármacos y Productos, principalmente se ocupa de la generación de información de fotoestabilidad de las nuevas entidades moleculares y productos farmacéuticos, además del uso de datos para determinar si las medidas de precaución en la fabricación, etiquetado o acondicionamiento, son necesarias para mitigar la exposición a la luz.<sup>7,8</sup>



Las fuentes de luz que se describen a continuación pueden utilizarse para las pruebas de fotoestabilidad. En este caso es necesario mantener un control de temperatura para minimizar el efecto de los cambios de temperatura o de incluir un control de la oscuridad en el mismo entorno, a menos que se justifique otro.<sup>7,8,9</sup>

#### Opción 1

Cualquier fuente de luz que este diseñado para producir una salida similar a la norma de emisión son: D65/ID65, como una lámpara fluorescente de luz artificial, la combinación de luz visible y UV, salidas de xenón, o una lámpara de halogenuros metálicos. D65 es el estándar reconocido internacionalmente como la luz del día al aire libre que se define en la norma ISO 10977 (1993). ID65 es el equivalente al estándar interno de luz natural indirecta (emisión máxima 320 nm).<sup>8,9</sup>

#### Opción 2

La misma muestra se debe exponer tanto a la luz blanca fluorescente y cerca de lámpara de luz ultravioleta. La luz blanca fluorescente esta diseñada para producir una salida similar a la especificada en la norma ISO 10977 (1993), y cerca de la lámpara UV fluorescente que tiene una distribución espectral de 320 nm a 400 nm con una emisión de energía máxima entre 350 nm y 370 nm; una proporción significativa de los rayos UV debe ser en ambas bandas de 320 a 360 nm y 360 nm a 400.<sup>8,9</sup>

En los estudios de confirmación, las muestras se exponen a la luz proporcionando una iluminación general de no menos de 1,2 millones de horas lux y un sistema integrado de energía ultravioleta de no menos de 200 vatios-hora por metro cuadrado para permitir comparaciones directas entre la sustancia activa y excipientes.<sup>8,9</sup>

Las muestras pueden estar expuestas lado a lado con un sistema químico actinométrico validado para asegurar la exposición a la luz especificada por la duración de cierto tiempo o cuando las condiciones han sido controladas mediante radiómetros calibrados metros lux.<sup>9,10</sup>

El ensayo de fotosensibilidad conduce a la determinación de las vías de degradación, la identificación de los productos de degradación, y la evaluación de las propiedades de sensibilización del compuesto de origen así como sus impurezas o metabolitos en vivo.<sup>6</sup>



El conocimiento sobre las propiedades fotoquímicas y fotofísicas del compuesto es esencial para la manipulación, envasado y etiquetado del fármaco o del medicamento, también es necesario para predecir la fototoxicidad del principio activo.<sup>9,11,12</sup>

La degradación en formas farmacéuticas sólidas es generalmente de primer orden, por ejemplo: en tabletas de ácido ascórbico y de ácido acetilsalicílico en carboximetil celulosa, pero se convierte en orden cero, cuando los productos están húmedos, lo que indica el nivel de agua libre que resulta ser fundamental.<sup>5,10,12</sup>

Cuando los productos de degradación se detectan durante el almacenamiento, se debe presentar la siguiente información:

- ◆ Procedimiento para el aislamiento y purificación.
- ◆ Identidad y estructuras químicas vías de degradación.
- ◆ Propiedades físicas y químicas.
- ◆ Detección y niveles de cuantificación.
- ◆ Criterios de Aceptación (individual y total).
- ◆ Métodos de ensayo.<sup>6</sup>

### C. Compatibilidad del principio activo con excipientes

Se basa en mezclar el principio activo con los excipientes más comunes para la forma farmacéutica y estudiar la degradación de estas mezclas bajo condiciones aceleradas. Las mezclas se pueden analizar mediante diferentes técnicas, como cromatografía.<sup>4</sup>

Aunque ha habido cierto debate en la literatura sobre la naturaleza de las pruebas de compatibilidad y el valor de los resultados, se considera que todavía tiene alguna relevancia para la preformulación farmacéutica. Esencialmente, existen cuatro grandes etapas de estudios de compatibilidad excipiente-principio activo, pero antes de considerar tales estudios, es necesario verificar si hay incompatibilidades conocidas.<sup>2</sup>

A continuación se enlistan las cuatro etapas del estudio de compatibilidad:

1. Preparación de la muestra.
2. Diseño estático.
3. Condiciones de almacenamiento.
4. Métodos de análisis.<sup>2</sup>



Una forma farmacéutica sólida, estable y eficaz forma parte de una formulación exitosa la cual depende de la selección cuidadosa de los excipientes utilizados para facilitar la administración, promover la liberación constante y biodisponibilidad del fármaco, además de la protección de las diferentes rutas de degradación.<sup>5</sup>

En la siguiente tabla se mencionan algunos ejemplos de interacciones de incompatibilidad de algunos principios activos con excipientes de acuerdo al grupo funcional.

**Tabla 1. Reacciones de Incompatibilidad de principios activos con excipientes por grupo funcional<sup>13</sup>**

GRUPO FUNCIONAL	INCOMPATIBILIDAD	TIPO DE REACCIÓN
Amina primaria	Monosacáridos y disacáridos	Amina-aldehído y amina-acetal
Ester, lactona	Componentes básicos	Anillo abierto, base éster, hidrólisis
Carbonilo, hidroxilo	Silanol	Unión de hidrógenos
Aldehído	Aminas y carbohidratos	Aldehído-amina, base de Schiff para la formación de glucosilamina
Carboxilo	Bases	Formación de sales
Alcohol	Oxígeno	Oxidación de aldehídos y cetonas
Sulfhidrilos	Oxígeno	Dimerización
Fenol	Metales	Complejos
Cápsula de gelatina	Surfactantes catiónicos	Desnaturalización



### 1.1.2. Estudio de formulación

Para poder establecer una formulación adecuada es necesario contar con toda la información posible del fármaco el cual incluye estudios químicos, físicos y farmacéuticos hechos durante la preformulación.<sup>4</sup>

En esta etapa se elaboran matrices de diseño, mediante las cuales se harán diferentes formulaciones para decidir cuál es la más conveniente. Al final se evaluarán diferentes combinaciones del fármaco con los excipientes.<sup>4</sup>

La presentación final del medicamento deberá permitir la liberación conveniente y seguridad de una dosis exacta.<sup>4</sup>

#### 1.1.2.1. Desarrollo de una formulación

Durante esta etapa, los especialistas en desarrollo farmacéutico intentarán diversas formulaciones farmacéuticas y procesos de forma seleccionada, hasta llegar a la fabricación a nivel piloto considerando:

- ◆ Selección de componentes en base a las características del fármaco y excipientes.
- ◆ Definición del proceso o método de fabricación, secuencia de adición de los componentes y definición de condiciones del proceso.
- ◆ Definición de especificaciones como producto en proceso y producto terminado.
- ◆ Estabilidad del medicamento en diversos materiales de empaque tomando en cuenta la compatibilidad con oxígeno, humedad o sensibilidad a la luz y cualquier otro fenómeno que pudiera considerarse cuando se diseña el empaque.<sup>1</sup>

#### 1.1.2.2 Escalamiento

Comprende las actividades dirigidas a permitir la fabricación de lotes del tamaño adecuado a la comercialización en gran escala del producto. Esta etapa es el paso de lotes a escala piloto a lotes de tamaño real.<sup>1</sup>

Durante esta fase, se trabaja en el escalamiento del proceso, en el desarrollo de especificaciones y métodos para verificar la calidad del producto, también se preparan los materiales que se requieran para los estudios clínicos en la presentación farmacéutica definitiva.<sup>1</sup>



#### 1.1.2.4. Ciclaje

Es un estudio que evalúa los efectos de la variación de temperatura, particularmente apropiado para el transporte marítimo y las condiciones de almacenamiento de los productos de cierto medicamento. Los productos farmacéuticos sensibles a la fase de separación, pérdida de la viscosidad, precipitación y agregación deben ser evaluados en estas condiciones térmicas. Como parte de la prueba, el medicamento debe ser envasado en ciclaje a través de las condiciones de temperatura que simulan los cambios que puedan presentarse una vez que el medicamento salga a comercializarse.<sup>7,8,9</sup>

Existen varias condiciones para llevar a cabo un ciclaje:

- ◆ Estudio de ciclaje a medicamentos que pueden estar expuestos a variaciones de temperatura por encima de 0°C, puede consistir en tres ciclos de 2 días a temperatura de refrigeración (2-8 °C), seguido de 2 días en condiciones de almacenamiento acelerado (40 °C).<sup>7</sup>
- ◆ Estudio de ciclaje para fármacos que pueden estar expuestos a temperaturas bajo 0°C, puede consistir en tres ciclos de 2 días a temperatura de congelación (-10 a -20°C), seguido de 2 días bajo las condiciones de almacenamiento acelerado (40 °C).<sup>7</sup>
- ◆ Para aerosoles inhalables, el estudio recomienda un ciclaje que consta de tres o cuatro ciclos de 6 horas por día, entre la temperatura bajo 0°C y 40 °C (75 – 80 %RH) durante un período de hasta 6 semanas.<sup>7</sup>
- ◆ Para fármacos congelados, el estudio recomienda incluir una evaluación de los efectos causados por la descongelación acelerada en un microondas o un baño de agua caliente a menos que esté contraindicado en la etiqueta.<sup>7</sup>

Si existen alteraciones en las condiciones se pueden aceptar con justificación.<sup>7,8,9</sup>

## 1.2. ÁCIDO ASCÓRBICO

El ácido ascórbico, vitamina C o ácido L- ascórbico, es una vitamina hidrosoluble, emparentada químicamente con la glucosa, es un ácido de azúcar con propiedades antioxidantes.<sup>14</sup>

### 1.2.1. Estructura y fórmula química condensada

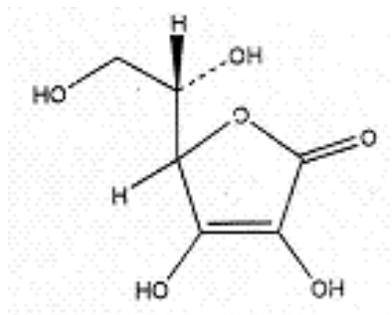


Figura 1. Estructura química del ácido ascórbico.<sup>11</sup>

### Fórmula química condensada



PM: 176g/mol<sup>15,16</sup>

### 1.2.2. Nombre químico

L-ácido ascórbico, (R) 5-{{(S)-1,2-dihidroxietil}-3,4-dihidroxi-5H-furan-2-ona.<sup>15</sup>

### 1.2.3. Nombre genérico

Vitamina C; ácido ascórbico.<sup>15</sup>

### 1.2.4. Propiedades físicas

Cristales o polvo blanco o ligeramente amarillo, por exposición a la luz se descompone gradualmente. En estado seco es estable al aire, pero en solución se oxida fácilmente.<sup>15,16</sup>

### 1.2.5. Propiedades químicas

En forma de polvo el ácido ascórbico es relativamente estable en aire. En ausencia de oxígeno y otros agentes oxidantes en calor, también es estable. El ácido ascórbico es inestable en solución, especialmente en soluciones alcalinas. El proceso de oxidación es acelerado por la luz y el calor y es catalizado por trazas de cobre y hierro.<sup>14</sup>

El ácido ascórbico presenta un pH de máxima estabilidad en 5.4. Es incompatible con soluciones alcalinas, iones de metales pesados, especialmente cobre y hierro, metenamina, fenilefrina, maleato de pirilamina, nitrato de sodio, salicilato de sodio.<sup>14,15</sup>

### 1.2.6. Rutas de degradación

#### 1.2.6.1. Condiciones aerobias<sup>15,17</sup>

La vía de degradación en condiciones aerobias se muestra en la figura 2.

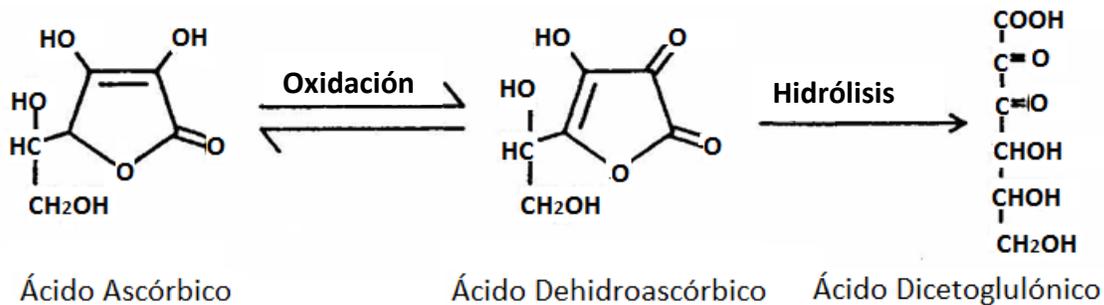


Figura 2. Reacción de degradación en condiciones aerobias<sup>15,17</sup>

#### 1.2.6.2. Condiciones anaerobias<sup>15,17</sup>

El ácido ascórbico en condiciones anaerobias también puede seguir una ruta distinta de degradación como se muestra en la figura 3.

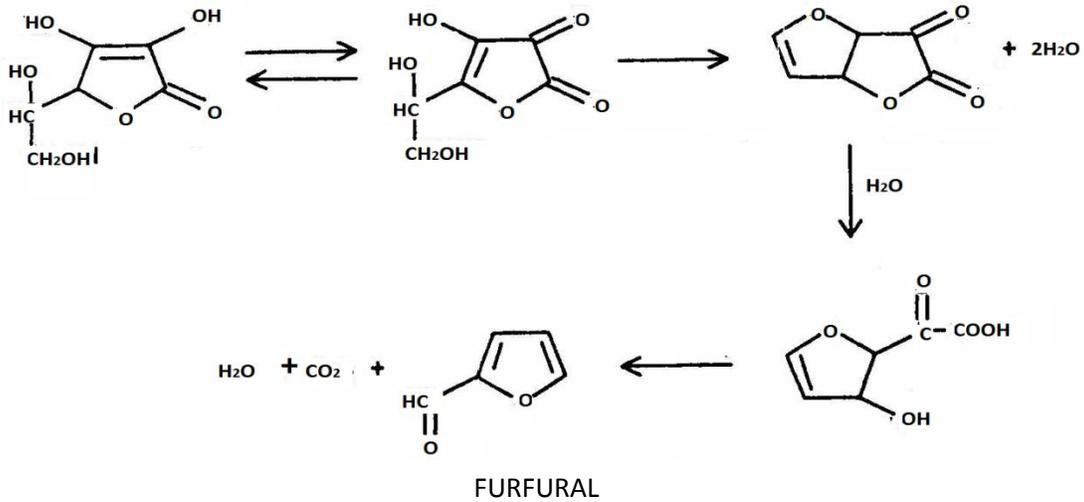


Figura 3. Reacción de degradación en condiciones anaerobias.<sup>15,17</sup>

### 1.2.7. Propiedades fisicoquímicas

#### 1.2.7.1. Solubilidad<sup>16</sup>

Tabla 2. Solubilidad <sup>16</sup>	
SOLVENTE	SOLUBILIDAD A 20 °C
Cloroformo	Prácticamente insoluble
Etanol	1 en 50
Etanol (95%)	1 en 25
Eter	Prácticamente insoluble
Aceites artificiales	Prácticamente insoluble
Glicerina	1 en 1000
Propilenglicol	1 en 20
Agua	1 en 3.5

#### 1.2.7.2. pKa<sup>15</sup>

pka<sub>1</sub>: 4.17

pka<sub>2</sub>: 11.57



### 1.2.7.3. Punto de fusión<sup>16</sup>

p.f.: 190 – 192°C

### 1.2.7.4. pH<sup>16</sup>

pH: 2.1 a 2.6

## 1.2.8. Propiedades biológicas

### 1.2.8.1. Acción farmacológica

La vitamina C es un azúcar ácido derivado del ácido glucónico, que se sintetiza a partir de la glucosa. Su principal característica es la de oxidarse el ácido-L-ascórbico para formar un sistema oxido-reducción que puede ser la base de sus principales acciones fisiológicas. La especie humana es incapaz de sintetizar el ácido ascórbico, por lo que necesita obtenerlo de la dieta.<sup>18,19,20</sup>

### 1.2.8.2. Metabolismo

El AsA es rápidamente absorbido y metabolizado. Sin embargo, después de la administración oral de grandes cantidades, sólo pequeñas cantidades se excretan en la orina, mientras que hay una constante ingestión la concentración plasmática se eleva a un máximo, después se produce una rápida excreción urinaria de una gran parte de la ingestión de ácido ascórbico.<sup>20</sup>

Los niveles de ácido ascórbico en la sangre a las 4 horas están al máximo después de su administración, pero en el caso del DAsA su concentración esta al máximo a las 2 horas después de su administración.<sup>20</sup>

La cantidad de AsA y DAsA se excreta en la orina en 6 horas entre el 60 y 70% de la cantidad excretada en 24 horas después de la administración respectivamente. Cerca del 30 y 40% de la dosis administrada excretada por hombres y mujeres respectivamente en 24 horas. La vitamina excretada después de la administración de AsA o DAsA, es cerca del 90 y 10% en forma de AsA y DAsA respectivamente.<sup>20</sup>

Los aminoácidos fenilalanina y tirosina no se metabolizan completamente en vitamina C. Bajo algunas condiciones se metaboliza sólo una parte, y se elimina por la orina como homogentísico, p-hidroxifenilpirúvico y ácidos p-hidroxifeniláctico.<sup>20</sup>



En este caso el ácido ascórbico se comporta como coenzima en el metabolismo de la tirosina a través de los productos diamínicos, porque el hígado no puede metabolizar este aminoácido en la ausencia de esta vitamina. En cantidades adecuadas retrasa la oxidación de la epinefrina en el organismo.<sup>20,21</sup>

### **1.2.8.3. Dosis y vías de administración**

Para impedir la aparición de escorbuto, se necesita una dosis diaria de 50-100 mg; En el periodo de embarazo se necesita algo más de 70-120 mg/día y en la lactancia es necesario 0.5 mg/ml en jugo de naranja fresco. En niños se requiere una dosis de 10-60 mg por día. En quemaduras, traumatismos e intervenciones quirúrgicas, aumentan los requerimientos siendo necesario consumir 150 mg/día.<sup>21,22</sup>

No evita la aparición de resfriados de naturaleza vírica, aunque la administración de 1-2mg/día durante varios meses puede reducir la gravedad de los síntomas.<sup>20,21</sup>

### **1.2.8.4. Reacciones adversas**

Es bastante inocuo. A dosis muy altas puede irritar el tubo digestivo o el epitelio urinario por la acción acidificante de la orina; en dosis excesivas pueden provocar hemólisis en enfermos deficitarios en G-6-PD. Puede alterar los resultados de laboratorio en enfermedades con glucosuria y dar falsos negativos en las hemorragias ocultas del carcinoma de colon.<sup>19,21</sup>

En edades tempranas, ayuda al desarrollo de dientes y encías, huesos, cartílagos, a la absorción del hierro, al crecimiento y reparación del tejido conectivo normal (piel más suave, por la unión de las células que necesitan esta vitamina para unirse), a la producción de colágeno (actuando como cofactor en la hidroxilación de los aminoácidos lisina y prolina), metabolización de grasas, la cicatrización de heridas.<sup>21,23</sup>



### 1.3. FORMA FARMACÉUTICA

#### 1.3.1. Gomas

##### Definición

Las gomas son productos de confitería, sólidas, unidos elaboradas principalmente con azúcares de rápida asimilación, utilizando diversos agentes gelificantes destinadas a ser masticadas y deglutidas. Mediante distintos aditivos se logra adicionar sabores y colores, además de proporcionar formas y tamaños variados.<sup>37</sup>

#### 1.3.2. Componentes

En general los componentes para elaborar gomas de gretina se observan en la Tabla 3.

COMPONENTE	CANTIDAD (%)
Principio activo	Dosis terapéutica
Gelificante	5-8
Edulcorante	65-70
Conservador	0.1
Acidulante	0.3-0.6
Saborizante	0.15-0.20
Colorante	0.15-0.20
Vehículo(agua)	22-25

##### Antioxidante

Los antioxidantes son sustancias capaces de retrasar la reacción de oxidación de productos farmacéuticos, a costa de destruirse ellos mismos. Evitan la aparición de olores y sabores a rancio, la alteración en el color y textura, además tiende a descender el valor nutritivo al perderse algunas vitaminas y ácidos grasos poliinsaturados. Las reacciones de oxidación pueden producir radicales libres que comienzan reacciones en cadena que



dañan las células. Los antioxidantes terminan estas reacciones quitando intermedios del radical libre e inhiben otras reacciones de oxidación oxidándose ellos mismos. Debido a esto es que los antioxidantes son a menudo agentes reductores tales como tioles o polifenoles. Algunos ejemplos de antioxidantes son: glutatión, vitamina C, y vitamina E, así como enzimas tales como la catalasa, superóxido dismutasa y varias peroxidasas.<sup>24,25,26</sup>

### Acidulante

Los acidulantes son utilizados como aditivos para resaltar el sabor de los alimentos y proporcionar un sabor especial, además modifica su acidez. También sirven para asentar geles y conservadores. Por ejemplo: ácido cítrico, ácido láctico y lactato de sodio.<sup>24,27</sup>

### Conservadores

La función de los conservadores es prevenir el crecimiento microbiano de hongos, levaduras y bacterias. Son sustancias que pueden inhibir, retardar o detener procesos de deterioro en los alimentos. Su efectividad depende principalmente de los siguientes factores:

- ♦ Especificidad de acción.
- ♦ Composición del alimento.
- ♦ Nivel inicial de contaminación.
- ♦ Manejo y distribución del producto terminado.
- ♦ Actividad de agua en el alimento.<sup>24,28</sup>

En la categoría de conservadores para alimentos destacan los siguientes: Benzonatos, parabenos, propionatos, acetatos, sorbatos, sulfitos, nitritos, nitratos, antibióticos, pirocarbonato de etilo y epóxidos. Con excepción de estos últimos, que tienen un efecto bactericida, todos los demás actúan fundamentalmente como inhibidores del crecimiento microbiano.<sup>28</sup>

Se establece una diferenciación entre los conservadores de uso externo (como tratamiento sanitario o higiénico externo al alimento) y los de uso directo (incorporados directamente en los alimentos y bebidas). De forma más general, se clasifican en función de su naturaleza química, como conservadores inorgánicos y orgánicos.<sup>28</sup>

En la siguiente tabla se muestran los usos y aplicaciones de los conservadores.



Usos	Aplicaciones
<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Extensores de vida de anaquel.</li> <li>◆ Control microbiano.</li> <li>◆ Control de los procesos de fermentación.</li> <li>◆ Agentes de curado en la elaboración de productos cárnicos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Panificación.</li> <li>◆ Cárnicos.</li> <li>◆ Nutrición animal.</li> <li>◆ Alimentos preparados.</li> <li>◆ Bebidas.</li> <li>◆ Lácteos.</li> <li>◆ Snacks y botanas.</li> <li>◆ Confitería.</li> <li>◆ Nutracéuticos.</li> <li>◆ Suplementos alimenticios.</li> </ul>

### Edulcorante

Sustancia que se emplea para sustituir el azúcar en la elaboración de productos alimenticios de valor energético reducido, de productos no cariogénos y de alimentos sin azúcares añadidos con el fin de prolongar el período de conservación, así como en la elaboración de productos dietéticos. Proporcionan una sensación de dulzor al paladar humano. Se clasifican de la siguiente manera:<sup>24,29</sup>

#### Naturales:

- ◆ Monosacáridos y oligosacáridos: glucosa, fructosa, sacarosa, lactosa, miel de abeja, azúcar invertido y jarabes de maíz.
- ◆ Glucósidos: filodulcina, esteviosido, osladina, glicirricina y los del frutos la pulpa.
- ◆ Alcoholes polihídricos: sorbitol y xilitol.
- ◆ Proteínas: miralina o miraculina, monelina y taumatina.<sup>23,26,29</sup>

#### Sintéticos:

- Aspartame.
- L-azúcares.
- Ciclamatos.
- Dihidrochalconas.
- Dulcina.
- Sacarina.<sup>23,24,29</sup>



Por otra parte los edulcorantes también se pueden dividir por el nivel de aportación calórica en:

Edulcorantes nutritivos o calóricos: son aquellos que aportan cerca de cuatro calorías por gramo, entre los que podemos encontrar:

- ◆ Azúcares: dextrosa, fructosa, glucosa, lactosa, maltosa, sacarosa, los azúcares refinados.
- ◆ Polioles o alcoholes de azúcar: sorbitol, manitol, xilitol, isomalt y los hidrolizados de almidón hidrogenados.<sup>28,29</sup>

Edulcorantes no nutritivos o no calóricos: también conocidos como edulcorantes de alta intensidad, pueden ofrecer a los consumidores una manera de disfrutar el sabor de la dulzura con poca o ninguna ingesta de energía o respuesta glucémica. Entre estos edulcorantes encontramos:

- ◆ Aspartame.
- ◆ Acesulfame K.
- ◆ Ciclamatos.
- ◆ Sacarina.
- ◆ Sucralosa.<sup>28,29</sup>

Cada una de estos agentes tiene un poder edulcorante diferente, es decir, la capacidad de una sustancia para causar dicha sensación, la cual se mide subjetivamente tomando como base de comparación la sacarosa, a la que se le da un valor arbitrario de 1 o de 100.<sup>28,29</sup>

En la tabla 5 se muestran los usos y aplicaciones de los edulcorantes.



Usos	Aplicaciones
<ul style="list-style-type: none"><li>♦ Aportar dulzor a un producto.</li><li>♦ Neutralizar sabores astringentes y picantes.</li><li>♦ Realzar sabor.</li><li>♦ Aprovechar el efecto preservativo (por su higroscopicidad), por lo que se reduce el crecimiento microbiano</li><li>♦ Se emplean como fuente de carbono para levaduras y otros microorganismos, en procesos de fermentación.</li><li>♦ Contribuyen en el desarrollo de color y sabor en productos debido a reacciones de caramelización y de obscurecimiento.</li><li>♦ Proveen cuerpo, palatabilidad y textura en jarabes, dulces, helados, productos de panificación, etc</li><li>♦ Mezclas de edulcorantes ayudan a mejorar propiedades funcionales, tales como el control del punto de congelación en productos congelados, cristalización en helados y dulces.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>♦ Alimentos preparados.</li><li>♦ Bebidas.</li><li>♦ Confitería.</li><li>♦ Farmacéutica.</li><li>♦ Lácteos.</li><li>♦ Panificación.</li><li>♦ Snacks y botanas.</li><li>♦ Suplementos alimenticios.</li><li>♦ Nutracéuticos.</li></ul>

### Gelificantes

Los agentes gelificantes se utilizan para espesar y estabilizar los alimentos líquidos, dándoles así textura. Aunque cumplen un propósito muy similar al de los espesantes, los agentes gelificantes, como sugiere su propio nombre, son capaces de formar geles. En general, los agentes gelificantes son proteínas o carbohidratos que, al disolverse en alimentos líquidos, forman una red tridimensional dentro del líquido. Así se crea un alimento único de apariencia sólida pero que sin embargo está compuesto en su mayoría por líquido, como las gelatinas, mermeladas y confituras. Entre los agentes gelificantes más comunes están la pectina (E440) y la carragenina (E407).<sup>24,28</sup>



## Saborizantes y colorantes

Los saborizantes son sustancias que, a las concentraciones que se utilizan normalmente, no aportan un sabor propio, sino que potencian el de los otros componentes presentes.<sup>24,30</sup>

Saborizantes certificados por la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria.

- ◆ Sabor Fresa A-11.
- ◆ Sabor Piña A-11.
- ◆ Sabor Naranja A-12.
- ◆ Sabor Lima Limón A-12.
- ◆ Sabor Mango A-12.

Los colorantes, son sustancias que pueden tener un origen natural o artificial y que se usan para potenciar el color de algunos alimentos, que han sufrido pérdida de color durante el tratamiento industrial o bien para hacerlo más atractivo.<sup>28</sup>

Colorantes certificados por la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria.

- ◆ Color Amarillo Claro C-11.
- ◆ Color Azul C-11.
- ◆ Color Naranja C-11.
- ◆ Color Rojo Fresa C-11.
- ◆ Color Uva C-11.
- ◆ Color Verde limón C-11.



### 1.3.3. Ventajas y desventajas

#### Ventajas

- Constituidas principalmente por azúcares simples.
- Sirven como reserva de energía.
- Fácil administración.
- Dosificaciones exactas.
- Bajo costo.
- Enmascara sabores desagradables.
- Atractivo para los niños.

#### Desventajas

- No aptas para el consumo de personas diabéticas.
- Administración bajo supervisión.
- Puede confundirse fácilmente con un dulce.
- Su consumo frecuente genera obesidad y caries.
- Administración a niños mayores de 3 años.



#### 1.3.4. Método general de fabricación

A continuación se describe el procedimiento para elaborar gomitas de grenetina aplicado a la industria alimenticia.<sup>31</sup>

- a. Humectar la grenetina en media taza de agua fría durante cinco minutos.
- b. Vertir en la cacerola el agua restante junto con la taza de azúcar y la miel de maíz. Calentar a fuego alto y mezclar con la cuchara hasta que adquiera una consistencia semejante al almíbar. Procurar limpiar las paredes del recipiente de vez en cuando para evitar que se adhiera el azúcar y se oscurezca.
- c. Retirar del fuego la mezcla y agrega la grenetina hidratada (del paso 1), el saborizante, el colorante y el ácido cítrico. Mezclar bien todos los ingredientes y deja enfriar unos minutos, cuidando que no se endurezca.
- d. Vaciar la fécula de maíz en el molde refractario formando una capa de dos centímetros de espesor. Sobre la fécula, con una cuchara o cualquier otro objeto hacer orificios del tamaño y forma que se requiera.
- e. Vertir un poco de la mezcla en cada uno de los orificios y esperar hasta que las gomitas estén secas (aproximadamente 30 minutos). Pasado ese lapso, con la cuchara retíralas una por una y retirar la fécula con una brocha.<sup>31</sup>

Es importante señalar que para llevar a cabo las buenas prácticas de manufactura se cambió el método de fabricación aplicándolo a la industria farmacéutica, es decir, se utilizó material y equipo de laboratorio. Por mencionar algunos: vasos de precipitados de 1000 mL, 250 mL y 50 mL, vasos de acero inoxidable, parrilla de calentamiento, espátulas, pipetas graduadas y pipetas pasteur, agitadores magnéticos, termómetros, entre otros.

### 1.3.4.1. Diagrama general de fabricación

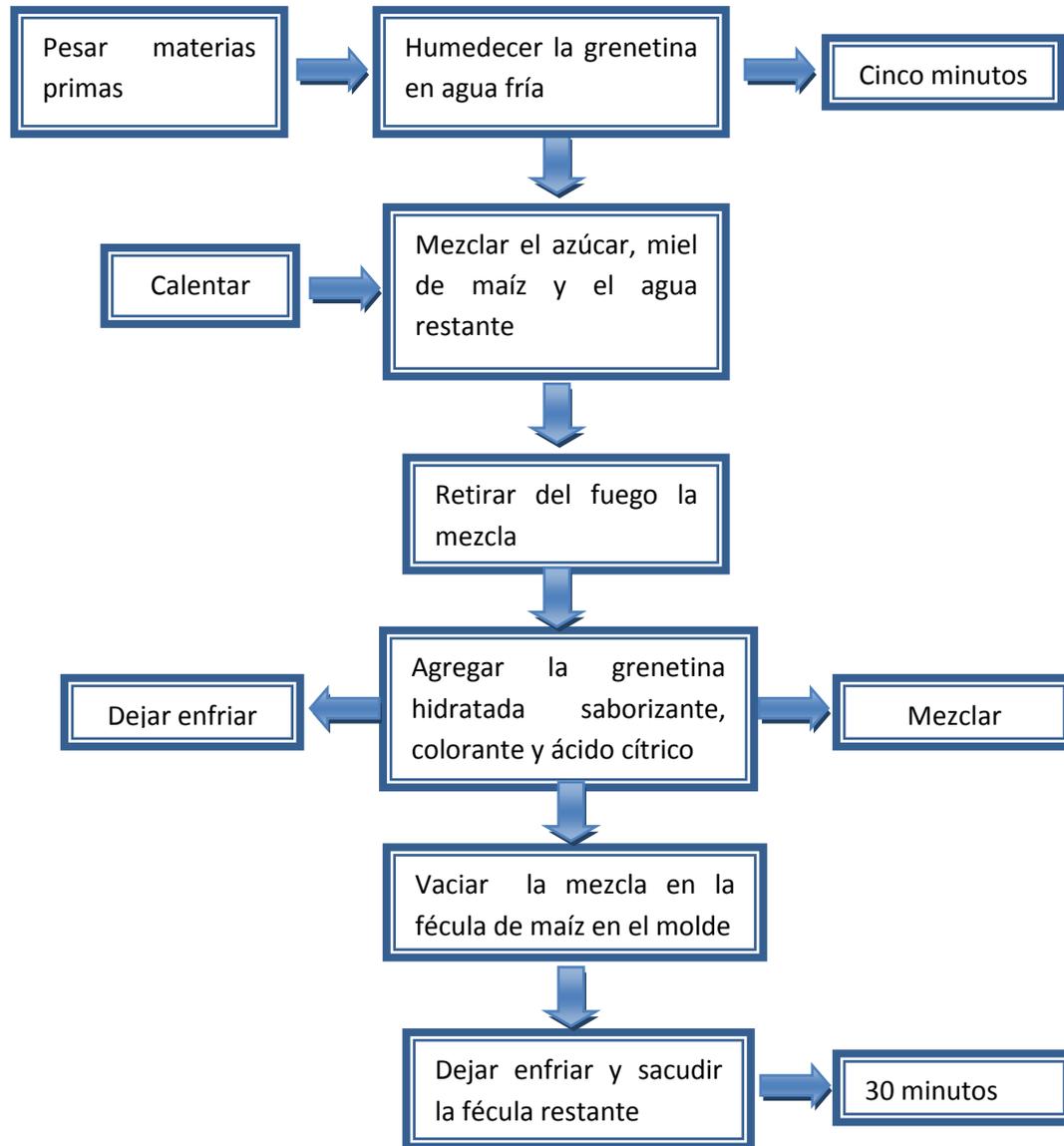


Figura 4. Diagrama del método general de la fabricación de gomitas.



### 1.3.5. Problemas de la fabricación

Durante la fabricación, análisis o almacenamiento de muchos medicamentos desarrollan una coloración que en ciertos casos mejora las propiedades sensoriales o las puede deteriorar.

Debido a la complejidad química del producto, pueden propiciarse diversas transformaciones, estos cambios son importantes ya que no solo se genera un color amarillo o café, sino que sintetizan sustancias que contribuyen al sabor y aroma que pueden alterar la calidad y apariencia del producto.<sup>2</sup>

Uno de los problemas frecuentes es la caramelización. La caramelización es una reacción de oscurecimiento, llamada pirólisis, ocurre cuando los azúcares se calientan por encima de su punto de fusión, efectuando cambios tanto a pH ácidos como alcalinos y que se acelera con la adición de ácidos carboxílicos y sales.<sup>14</sup>

Otro problema es la agitación, debe ser uniforme, pues debe permitir la entrada mínima de aire al producto, ya que posteriormente puede presentar una mala apariencia.

También suelen presentarse en caso de que no se agreguen las cantidades necesarias de aditivos.

Es necesario considerar la temperatura a la cual es incorporado el ácido ascórbico en la formulación y la temperatura a la cual se debe vaciar la mezcla para evitar el endurecimiento de la misma.



## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los principales problemas en los niños de preescolar son la desnutrición crónica o retardo en el crecimiento, la anemia y las deficiencias de vitaminas y minerales. Dichos problemas tienen efectos negativos en el desarrollo mental e inmunológico, lo que conduce a un aumento en el riesgo de enfermar. Además, tienen efectos adversos a largo plazo como menor desempeño escolar, intelectual y físico .<sup>32</sup>

En el D.F. y zona metropolitana, de acuerdo con la encuesta Nacional de Nutrición de 1999-2006 por parte del INEGI se observó una deficiencia estimada del 37 % de vitamina C en niños menores de 12 años de edad, en comparación con años anteriores según los resultados en pruebas bioquímicas. En la población infantil es recomendada la administración de 10 a 60 mg/día para cubrir los requerimientos necesarios; generalmente esta vitamina es administrada en soluciones polivitamínicas, tabletas efervescentes y masticables.<sup>32,33,34,35</sup>

El ácido ascórbico es conocido comúnmente como vitamina C, que forma parte del grupo de antioxidantes, elementos que se encargan de neutralizar las sustancias tóxicas que oxidan y destruyen a las células del organismo, de prevenir el escorbuto y enfermedades como sangrado en las encías, cicatrización tardía, piel reseca y otros padecimientos, así mismo es precursor del colágeno.<sup>21,22</sup>

Debido a esto es importante diseñar una forma farmacéutica agradable y atractiva, como las gomitas, que faciliten el consumo de la vitamina C en niños menores de 11 años pero mayores de 4 años, ya que tiene la apariencia de una golosina.



### **3. OBJETIVO**

Desarrollar una formulación de vitamina C, gomitas, a partir de los estudios de preformulación (caracterización y estabilidad del principio activo, además de la compatibilidad principio activo-excipientes), y establecer el material de empaque adecuado para el producto.

### **4. HIPÓTESIS**

Al terminar la etapa de preformulación, será factible desarrollar una formulación de gomitas de ácido ascórbico y se establecerán los parámetros para obtener un producto que cumpla con las características de calidad.



## 5. MATERIAL Y EQUIPO

### Equipo e instrumentos

#### A. EQUIPOS

- Cámaras de estabilidad a 40, 50 y 60°C Marca CAISA INC.
- Cámara marca RIOSSA.
- Lámpara de luz blanca.
- Placa de calentamiento y agitación CORNING.

#### B. INSTRUMENTOS

- Fishers-Johns Melting Point Apparatus Scientific Company FC 3381/06 con termómetro.
- Potenciómetro Marca EQUIPACK COLE-PARMER.
- Balanza analítica Marca OHAUS ANALYTICAL STANDARD.
- Balanza semianalítica Marca METTLER PC 2000.

#### C. MATERIAL

- Soporte universal.
- Pinzas para bureta.
- Bureta 25mL Marca PYREX.
- Probetas de 50 y 100mL Marca PYREX y KIMAX.
- Vasos de precipitado de 30, 50, 100, 250, 1000mL Marca PYREX y KIMAX.
- Matraces aforados de 100, 250 y 500 mL Marca PYREX y KIMAX.
- Pipetas graduada de 1,5 y 10mL Marca PYREX.
- Pipeta Pasteur.
- Tubos de ensaye 13X100 Y 18X150 Marca PYREX y KIMAX.
- Gradilla.
- Mechero Fisher.



- Mechero Bunsen.
- Tela de asbesto.
- Tripie para olla.
- Porta objetos Marca CORNING.
- Frascos viales.
- Cámaras de elución.
- Agitador de vidrio.
- Agitador magnético.
- Papel glasinne.
- Papel parafilm.
- Papel aluminio.
- Perillas.
- Bulbos.
- Mangueras de hule.
- Espátulas.

### 5.1 REACTIVOS SÓLIDOS (GRADO ANALÍTICO)

▪ Sílica gel (para cromatografía en capa fina)	MERCK	TA1644230050
▪ Hidróxido de sodio	MEYER	L0112011
▪ Zinc granulado	BAKER	J40708
▪ Yodo peso molecular bajo	BAKER	2208
▪ Yoduro de potasio	MEYER	J0212081
▪ Yoduro mercúrico rojo	MEYER	163213
▪ Trióxido de arsénico	BAKER	M28775



▪ Bicarbonato de sodio	BAKER	36509
▪ Almidón soluble	MERCK	6925368
▪ Ácido clorhídrico	BAKER	SIN LOTE
▪ Ácido sulfúrico	BAKER	C13C12
▪ Peróxido de hidrógeno	LAB ESTRELLA	03-2010
▪ Agua destilada (planta farmacéutica)		
▪ Butanol	MEYER	4568
▪ Ácido acético	BAKER	27647
▪ Alcohol etílico absoluto	MEYER	B08:2366
▪ Cloroformo	FISCHER CHEM	900061
▪ Éter dietílico	BAKER	5599

**A. Materias primas (grado farmacéutico)**

▪ Ácido ascórbico principio activo	FARMACIA PARIS	SIN LOTE
▪ Glucosa líquida	HELM	SIN LOTE
▪ Grenetina 275 bloom	HELM	A-1185
▪ Ácido cítrico	HELM	23A1010
▪ Sabor fresa	HELM	336
▪ Sabor lima-limón	HELM	7A2
▪ Sabor mango	HELM	678
▪ Sabor piña	HELM	098
▪ Azúcar refinada	DISTINMEX	F101056
▪ Agua purificada	BONAFONT	L081
▪ Colorantes verde, naranja, rojo	SIN PROVEEDOR	SIN LOTE
▪ Mantequilla	IBERIA	H7611



## 5.2 PREPARACIÓN DE SOLUCIONES

- A. Solución de ácido clorhídrico 2 M. Diluir 2.7 mL de ácido clorhídrico en agua destilada y llevar a 50 mL en un matraz aforado.<sup>16</sup>
- B. Solución de ácido sulfúrico 2.0 N. Diluir 10.5 mL de ácido sulfúrico en un matraz aforado de 200 mL y llevar al volumen con agua destilada.<sup>16</sup>
- C. Solución indicadora de almidón soluble. Mezclar 1.0 g de almidón soluble con 10 mg de yoduro mercúrico rojo y suficiente agua fría para hacer una pasta fina. Agregar 200 mL de agua en ebullición y dejar hervir durante 1 minuto con agitación constante, dejar enfriar. Usar únicamente la solución clara.<sup>16</sup>

Sensibilidad. A una mezcla de 1.0 mL de la solución de almidón soluble y 20 mL de agua, añadir 50 mg de yoduro de potasio y 0.05 mL de SV de yodo, 0.005 M. La solución cambiará de incolora a azul.<sup>16</sup>

- D. Solución de hidróxido de sodio 1 M. Pesar 2 g de hidróxido de sodio y disolver en 100 ml de agua destilada.<sup>16</sup>
- E. Solución de tartrato cúprico alcalino. (Reactivo de Fehling)<sup>16</sup>

Solución A. Disolver en agua 3.466 g de sulfato cúprico (cristales pequeños) cuidadosamente seleccionados, que no presenten señales de eflorescencia o humedad y llevar a 50 mL. Guardar esta solución en pequeños envases bien cerrados.

Solución B. Disolver 17.3 g de tartrato de sodio y potasio cristalizado, 5 g de hidróxido de sodio en agua y llevar a 50 mL. Guardar esta solución en envases pequeños resistentes a los álcalis. Mezclar volúmenes iguales de las soluciones A y B al momento de su uso.

- F. Solución valorada de yodo 0.1 N o 0.5 M. 12.69 g en 1000 mL. En un matraz volumétrico de 1000 mL disolver 14 g de yodo en una solución de 36 g de yoduro de potasio en 100 mL de agua, agregar 3 gotas de HCl y llevar a un volumen con agua. Valorar la solución como se indica a continuación: disolver 80 mg de trióxido de arsénico en 20 mL de hidróxido de sodio 1.0 M y 10 mL de ácido clorhídrico 2.0 M. Agregar 3 g de bicarbonato de sodio. Titular con SV de yodo, usando SI de almidón soluble.<sup>16</sup>
- G. Solución de yoduro de potasio. Disolver 16.5 g de yoduro de potasio en agua y llevar a 100 mL. Guardar en envases que eviten el paso de la luz.<sup>16</sup>

### 6. METODOLOGÍA GENERAL

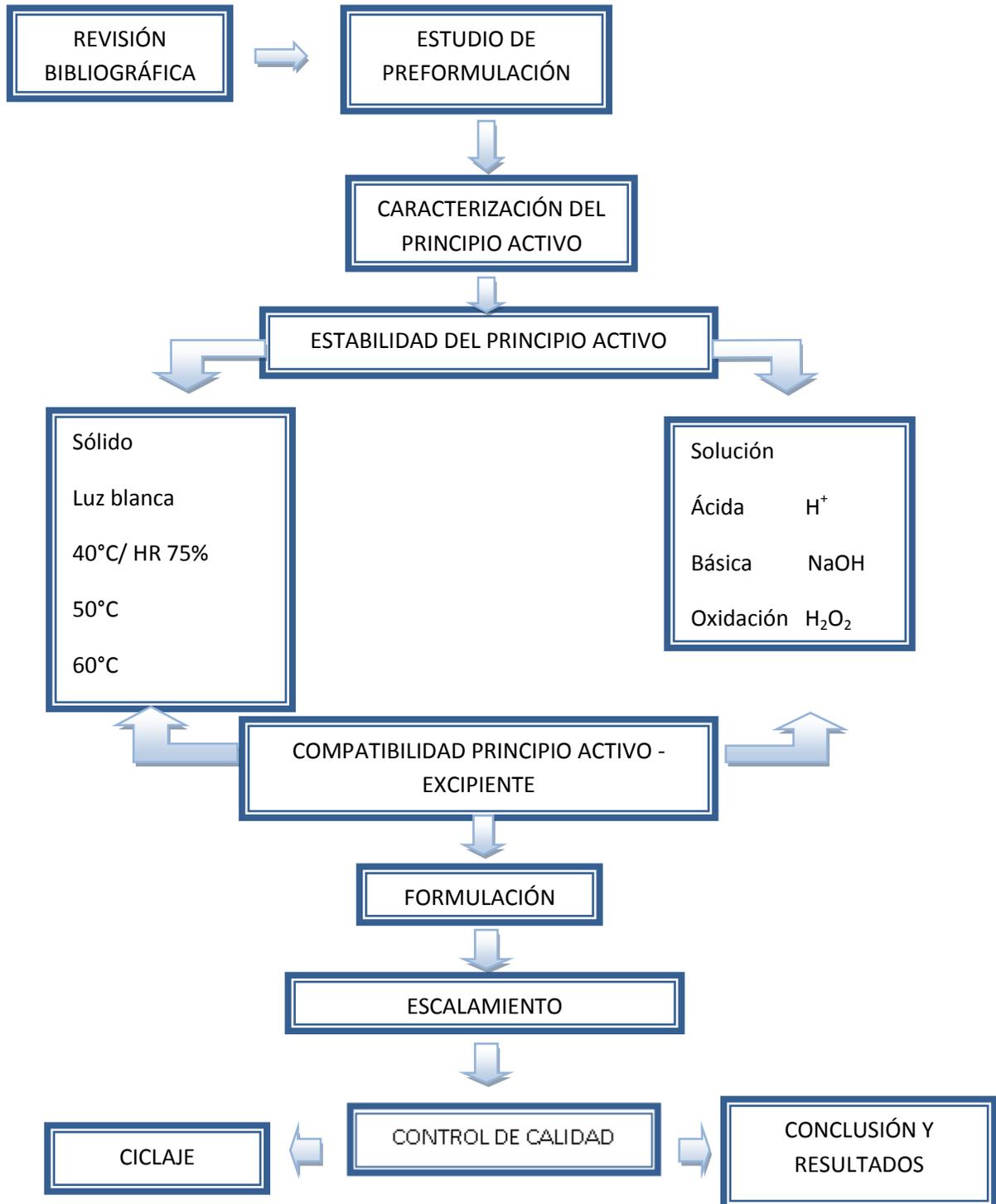


Figura 5. Diagrama de flujo de la metodología para el desarrollo de gomitas con ácido ascórbico.



A continuación se describe el método que se empleo durante los estudios de preformulación, formulación y ciclaje para vitamina C, gomitas.

### Revisión bibliográfica

Realizar una revisión bibliográfica completa de las propiedades tanto del principio activo como de los excipientes sobre su actividad farmacológica y forma farmacéutica. También se hace una revisión teórica fundamentada para realizar los estudios de preformulación y formulación.

## 6.1 PREFORMULACIÓN

### 6.1.1 Caracterización del principio activo

La caracterización del principio activo se lleva acabo considerando las pruebas que determina la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 10<sup>a</sup> Edición 2011, con respecto al ácido ascórbico.

#### a. Descripción del principio activo

Realizar una descripción física del ácido ascórbico, la cual debe coincidir con lo descrito en la FEUM 10<sup>a</sup> edición.

Descripción: Cristales o polvo blanco o ligeramente amarillo, por exposición a la luz se descompone gradualmente. En estado seco es estable al aire, pero en solución se oxida rápidamente.<sup>16</sup>

#### b. Solubilidad

Siempre que se menciona la solubilidad, debe entenderse que es al grado de disolución de un polvo dentro de 30 minutos en un disolvente a temperatura de 25°C, con agitación vigorosa durante 30 segundos a intervalos de 5 minutos.<sup>16</sup>

Solubilidad: El ácido ascórbico es fácilmente soluble en agua; poco soluble en alcohol; casi insoluble en cloroformo y éter dietílico.<sup>16</sup>



Tabla 6. Solubilidad del ácido ascórbico<sup>15,16</sup>

SOLVENTE	SOLUBILIDAD A 25°C
Cloroformo	Prácticamente insoluble
Etanol	Poco soluble
Éter dietílico	Prácticamente insoluble
Agua	Muy soluble

c. Temperatura de fusión

Con respecto al MGA 0471. Método de Fusión Instantánea.

Elevar la temperatura del bloque con rapidez hasta una temperatura aproximadamente de 10°C menor que la del punto de fusión esperado. Enseguida regular la temperatura en 1°C por minuto aproximadamente. Dejar caer a intervalos regulares y en la proximidad del termómetro, algunas partículas de la sustancia.<sup>16</sup>

Registrar la temperatura T<sub>1</sub> más baja a la que la sustancia funde instantáneamente desde el momento en que tiene contacto con el metal. Detener el calentamiento del equipo y durante su enfriamiento, dejar caer a intervalos regulares, algunas partículas de la muestra, limpiando la superficie después de cada ensayo. Registrar la temperatura T<sub>2</sub> a la que el compuesto deja de fundir instantáneamente, cuando entra en contacto con la superficie metálica del aparato (Fischer Jhones).

Interpretación. El punto de fusión instantáneo está determinado mediante la siguiente ecuación:

( T<sub>1</sub> + T<sub>2</sub> ) / 2 . . . . .ecuación 1

Donde:

T<sub>1</sub> = Primera temperatura registrada

T<sub>2</sub> = Segunda temperatura registrada

Temperatura de fusión del ácido ascórbico: Entre 190-192°C.<sup>16</sup>



**d. pH**

MGA 0701.

Efectuar las determinaciones a  $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  a menos que se indique otra cosa. Ajustar el aparato, lavar los electrodos y recipientes con la solución de prueba, posteriormente llenar el recipiente con esta solución y efectuar la determinación de pH. Repetir el procedimiento con una segunda muestra. La diferencia no deberá ser mayor a 0.05.<sup>15</sup>

Para el ácido ascórbico: Determinar en una solución de la muestra al 5.0 %.<sup>16</sup>

**e. Ensayos de identidad**

1. Disolver 100 mg de ácido ascórbico en 2 mL de agua; agregar 0.2 mL de ácido nítrico 2.0 M y 0.2 mL de solución de nitrato de plata 0.1 M. Se forma un precipitado gris oscuro.
2. Una solución (1:50) de ácido ascórbico reduce la SR de tartrato cúprico alcalino a temperatura ambiente más rápido cuando se calienta.<sup>16</sup>

**f. Cromatografía en capa fina**

Usar sílica gel para la preparación de la placa (fase estacionaria). Como sistema eluyente es butanol-ácido acético-agua (4:1:5).<sup>17</sup>

Tomar una porción de solución de referencia SR de ácido ascórbico y una de la muestra a analizar, disolver en un tubo de ensaye conteniendo 3mL de etanol al 95° GL cada una de las muestras, aplicar en una placa cromatográfica preparada previamente, eluir la placa en la cámara de elución hasta que la fase móvil avance 5.0 cm aproximadamente con respecto al punto de aplicación. Retirar la cromatoplaque de la cámara y dejar evaporar el disolvente, introducir en una cámara de Yodo y finalmente observar para reportar el Rf. Se determina el parámetro de Rf mediante la siguiente fórmula:<sup>16</sup>

$$R_f = \frac{\text{Distancia recorrida desde el origen por la muestra}}{\text{Distancia recorrida desde el origen por el disolvente}} \dots \dots \dots \text{ecuación 2}$$



### g. Valoración

Disolver 100 mg de ácido ascórbico en una mezcla de 100 mL de agua libre de dióxido de carbono y 25 mL de solución de ácido sulfúrico 2.0 N. Titular la solución inmediatamente con solución de yodo 0.1 N; agregar 3 ml de SI de almidón cuando se acerca al final. Cada mililitro de solución de yodo 0.1 N equivale a 8.806 mg de ácido ascórbico.<sup>16</sup>

### 6.1.2 Estabilidad del principio activo

#### A. En solución

Pesar por duplicado para cada reacción 500 mg de ácido ascórbico y colocarlos en tubos de ensaye adicionando los reactivos correspondientes para seguir el tratamiento. Observar la tabla 7.

1. Hidrólisis ácida: Adicionar 500 mg del principio activo (p.a) y 10 mL de HCl 0.1 N, en un tubo de ensaye, colocarlo en baño maría a 80°C por 5 horas realizando un monitoreo cada hora, por CCF.<sup>2</sup>
2. Hidrólisis básica: Adicionar 500 mg del p.a. y 10 mL de NaOH 0.1 N, en un tubo de ensaye, colocarlo en baño maría a 80°C por 5 horas realizando un monitoreo cada hora, por CCF.<sup>2</sup>
3. Oxidación: Adicionar 500 mg del p.a y 10 mL de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 30 %, en un tubo de ensaye, colocarlo en baño maría a 80 °C por 5 horas realizando un monitoreo cada hora, por CCF.<sup>2</sup>
4. Reducción: Adicionar 500 mg del p.a. y 10 mL de HCl al 0.1 N con Zn<sup>0</sup>, en un tubo de ensaye, colocarlo en baño maría a 80°C por 5 horas realizando un monitoreo cada hora, por CCF.<sup>2</sup>

El medio de elución que se utiliza es butanol-ácido acético-agua (4:1:5).<sup>17</sup>



**Tabla 7. Estabilidad del ácido ascórbico en solución<sup>2</sup>**

REACCIÓN	REACTIVO	TRATAMIENTO
Hidrólisis ácida	Adicionar 10 mL de ácido clorhídrico 0.1 N	
Hidrólisis básica	Adicionar 10 mL de hidróxido de sodio 0.1N	Calentar en baño maría a 80°C por un periodo de 5 horas*
Oxidación	Adicionar 10 mL de Peróxido de hidrógeno al 30 %	
Reducción	Adicionar 10 mL de ácido clorhídrico al 0.1 N con 10 mg de zinc granular	

\*Seguir la reacción por cromatografía en capa fina.

**B. En estado sólido**

Colocar 500 mg del principio activo en viales, exponer a 40°C/75% H.R., 50°C, 60°C y luz blanca durante 6 semanas. Dar seguimiento por semana, realizando cromatografía en capa fina para detectar los cambios. Observar la tabla 8.<sup>2,17</sup>

El medio de elución que se utiliza es butanol-ácido acético-agua (4:1:5).<sup>17</sup>

**Tabla 8. Estabilidad del ácido ascórbico en estado sólido<sup>2,17</sup>**

CONDICIÓN	TIEMPO
50°C	
60°C	Periodo de 6 semanas.
40°C/75% HR	Seguir el proceso por semana*
Luz blanca	

\*Seguir la reacción por cromatografía en capa fina.



**6.1.3 Compatibilidad del principio activo con excipientes**

Realizar el análisis mediante una relación 1:1 fármaco excipiente; colocando el ácido ascórbico con los excipientes seleccionados en viales de vidrio con capacidad de 10mL los cuales son sometidos a temperatura ambiente  $25^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ . Cada semana se monitorea con CCF para observar los distintos cambios ocurridos durante 6 semanas.<sup>2,5,6</sup>

Observar la tabla 9 para conocer la lista de excipiente utilizados en compatibilidad.

El medio de elución que se utiliza es butanol:ácido acético:agua (4:1:5).<sup>17</sup>

<b>Tabla 9. Lista de excipientes para compatibilidad<sup>2,5,6</sup></b>			
FUNCIÓN	EXCIPIENTE	CONDICIÓN	TIEMPO
Gelificante	Grenetina 275 bloom	Temperatura ambiente $25^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$	Seguir proceso cada semana por un periodo de 6 semanas.
	Grenetina Gary		
	Goma xantana		
Edulcorante	Sacarosa		
	Glucosa		
	Ácido cítrico		
Conservador	Benzoato de sodio	Temperatura ambiente $25^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$	Seguir proceso cada semana por un periodo de 6 semanas.
	Metilparabeno		
	Propilparabeno		
Saborizante	Lima-limón		
	Piña		
	Fresa		
	Mango		
	Chocolate		
Colorante	Amarillo N°6		
	Rojo N°6		
	Verde limón		
	Chocolate moreno		

\*Seguir la reacción por cromatografía en capa fina.

Descartar del estudio aquellos excipientes que muestren algún tipo de degradación física o química.



## 6.2 FORMULACIÓN

Seleccionar los excipientes que resulten ser compatibles con el ácido ascórbico para reproducir las formulaciones necesarias con la finalidad de establecer el tipo de concentración y forma de adición de los excipientes para obtener la formulación tentativa de las gomitas.

## 6.3 ESCALAMIENTO DE LA FORMULACIÓN

Una vez que se obtiene la formulación tentativa se realiza el escalamiento en el laboratorio para evaluar el método de fabricación que será reproducible a mayor escala. Finalmente elaborar el lote piloto (750 g) de la formulación en la planta piloto de los Laboratorios Farmacéutico Zaragoza y llevar a cabo el análisis de producto terminado.

## 6.4 PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD A PRODUCTO TERMINADO

- A. **Descripción.** Gomitas transparentes y homogéneas. Color rojo, verde o amarillo.<sup>35</sup>
- B. **Olor.** Agradable, dulce y frutal.<sup>35,36</sup>
- C. **Sabor.** Agridulce.<sup>36,37</sup>
- D. **Consistencia.** Blanda sin llegar a ser pegajosa.
- E. **Variación de peso.** Pesar con exactitud 10 gomitas individualmente. Calcular el peso promedio. Los requisitos se cumplen si el peso de no más de 2 gomitas difieren del peso promedio en más del porcentaje especificado de  $\pm 5\%$ . Método adaptado de acuerdo a las características del producto final.<sup>16,38</sup>
- F. **Desintegración.** Colocar una unidad de dosificación en cada una de las seis canastillas. Hacer funcionar el aparato, usando agua como líquido de inmersión, mantener a  $37 \pm 2^\circ\text{C}$ . Al final de 30 minutos, levantar la canastilla del líquido y observar las gomitas: todas las gomitas se han



desintegrado completamente, repetir la prueba con 12 unidades más. El requisito se cumple si se desintegran no menos de 16 gomitas del total de 18 gomitas analizadas. Método adaptado de acuerdo a las características del producto final.<sup>16,38,39</sup>

- G. Límites microbianos.** La cuenta total de organismos mesófilos aerobios no excede a 1000 UFC/g. Libre de patógenos.<sup>16</sup>
- H. Determinación de materia extraña.** Disolver 100 g de muestra en HCl al 70% y hervir, filtrar en caliente a través de embudo de Hirsh. Colocar el filtro con el residuo en una caja de Petri. Examinar al microscopio utilizando una luz suficientemente fuerte para que muestre los detalles en el papel filtro. Contar explorando con una aguja de disección sobre toda la superficie del papel, línea por línea, voltear y explorar cada pieza del material pues algunos fragmentos son irreconocibles a menos que se muevan. No contar material dudoso.<sup>37,38,40</sup>
- I. Valoración.** Tomar 10 gomitas y cortarlas en pequeños trozos, pesar con exactitud 2.4 g de muestra. Colocarlas en un matraz erlenmeyer de 250 mL, adicionar 100 mL de agua libre de dióxido de carbono (recientemente hervida y fría), calentar el matraz alrededor de 40°C hasta que se disuelvan los trocitos de gomitas, añadir 25 mL de una solución de ácido sulfúrico 2 N. Titular inmediatamente con solución valorada de yodo 0.1 N; agregar 3 mL de solución indicadora de almidón (recientemente preparada), cuando se acerca al punto final. Correr un blanco y hacer las correcciones necesarias. Cada mililitro de solución valorada yodo 0.1 N equivale a 8.806 mg de ácido ascórbico.<sup>16</sup> Método adaptado de acuerdo a las características del producto final.



6.3.1 Pruebas de control de calidad al producto terminado

Tabla 10. Pruebas de control de calidad

PRUEBA	ESPECIFICACIÓN	BIBLIOGRAFÍA
Descripción	Gomas transparentes y homogéneas. Color rojo, verde, naranja o amarillo	Método desarrollado durante el proceso
Olor	Agradable, dulce y frutal.	Método desarrollado durante el proceso
Sabor	Agridulce a fresa, limón y mango.	Método desarrollado durante el proceso
Consistencia	Blanda sin llegar a ser viscosa.	Método desarrollado durante el proceso
Variación de peso	2.4±5%	USP 34 NF 29 Tomo I 2011
Desintegración	No más de 30 minutos	USP 34 NF 29 Tomo I 2011
Límites microbianos	La cuenta total de organismos mesófilos aerobios no excede a 1000 UFC/g. Libre de patógenos.	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 10 <sup>a</sup> Edición, México; 2011.
Valoración	No menos de 90.0 % y no más de 110.0 % de ácido ascórbico	USP 34 NF 29 Tomo II 2011
Determinación de materia extraña	Presencia o ausencia de insectos enteros, fragmentos de insectos, pelos de roedor, excretas o cualquier materia extraña encontrada en gramos de muestra según corresponda	Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-217-SSA1-2002. Productos y Servicios. Productos de confitería. Especificaciones Sanitarias. Métodos de prueba.



### 6.5 CICLAJE

La formulación de gomitas se acondiciona en frascos de vidrio ámbar capacidad 30 mL, frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) 30 mL, bolsa de celofán 75 mm x 150 mm y polietileno 73 mm x 130 mm; se colocan en estabilidad por 7 días en un estudio de ciclaje para evaluar las características físicoquímicas de la formulación como: apariencia, consistencia, variación de peso, desintegración, valoración del principio activo y material de empaque de la formulación final, utilizando las siguientes condiciones:

**Tabla 11. Condiciones del ciclaje<sup>7,8,9</sup>**

CONDICIÓN	TRATAMIENTO	TIEMPO
4°C	Cada 72 horas cambiar la muestra de condición, de tal manera que abarque las tres condiciones a evaluar.	Período de 7 días
25°C		
40°C		

Realizar el análisis inicial, antes de comenzar el estudio y análisis final, verificar que no existan cambios significativos en las propiedades de la gomita.<sup>7,8,9</sup>



## 7. RESULTADOS

### 7.1 PREFORMULACIÓN

#### 7.1.1 Caracterización del principio activo

1) Se realizó la recopilación de información sobre el ácido ascórbico, características, actividad farmacológica y forma farmacéutica.

2) En la tabla 12 se presentan los resultados de la caracterización del principio activo.

**Tabla 12. Resultados de caracterización del ácido ascórbico**

PRUEBA	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
Descripción	Cristales o polvo blanco o ligeramente amarillo, por exposición a la luz se descompone gradualmente. En estado seco es estable al aire, pero en solución se oxida rápidamente.	Polvo blanco cristalino, estable al aire en estado seco, se oxida rápidamente en solución.
Solubilidad	Fácilmente soluble en agua; poco soluble en alcohol; casi insoluble en cloroformo y éter dietílico.	Fácilmente soluble en agua; poco soluble en alcohol, casi insoluble en cloroformo y éter dietílico
Punto de fusión	190°-192°C	190°C
pH	2.1-2.6	2.24
Ensayos de identidad A	Precipitado gris oscuro	Precipitado gris oscuro
Ensayo de identidad B	Precipitado rojo o rojo ladrillo	Precipitado rojo ladrillo
Valoración	No menos de 99.0% y no más de 100.5% de ácido ascórbico.	99.8% CV= 0.96%



**7.1.2 Estabilidad del principio activo**

**7.1.2.1 Estabilidad en solución**

Los resultados se observan en la tabla 13.

Estudio por 5 horas, evaluado por CCF, utilizando el siguiente sistema de elución: butanol-ácido acético-agua (4: 1: 5)<sup>17</sup>

**Tabla 13. Resultados de estabilidad en solución**

HORAS \ CONDICIONES	1		2		3		4		5	
	E	NE								
Hidrólisis ácida H <sup>+</sup>	X			X		X		X		X
Hidrólisis básica OH <sup>-</sup>	X			X		X		X		X
Reducción Zn/H <sup>+</sup>	X		X		X		X		X	
Oxidación H <sup>2</sup> O <sup>2</sup>		X		X		X		X		X

E= Estable                      NE =No estable

**7.1.2.2 Estabilidad en estado sólido**

Los resultados del estudio de estabilidad en estado sólido se observan en la tabla 14. Se llevó a cabo durante 6 semanas, evaluado por CCF utilizando el siguiente sistema de elución: butanol- ácido acético- agua (4: 1: 5).<sup>17</sup>

**Tabla 14. Resultados de estabilidad en sólido**

SEMANAS \ CONDICIONES	1		2		3		4		5		6	
	E	NE										
LUZ	X		X		X		X		X		X	
50°C	X		X		X		X		X		X	
60°C	X		X		X		X		X		X	
40°C/ humedad 75%	X		X		X		X		X		X	

E= Estable                      NE= No estable



### 7.1.3 Compatibilidad del principio activo con los excipientes

Los resultados de la mezcla de principio activo con algunos excipientes se muestran en la siguiente tabla. Estudio desarrollado en 6 semanas evaluado por CCF utilizando el siguiente sistema de elución: butanol- ácido acético- agua (4: 1: 5).<sup>17</sup>

FUNCIÓN	EXCIPIENTE	RESULTADO
Gelificante	Grenetina 275 bloom	COMPATIBLE
	Grenetina Gary	COMPATIBLE
	Goma xantana	COMPATIBLE
Edulcorante	Acido cítrico	COMPATIBLE
	Glucosa	COMPATIBLE
	Sacarosa	COMPATIBLE
	Benzoato de sodio	COMPATIBLE
Conservador	Metilparabeno	COMPATIBLE
	Propilparabeno	COMPATIBLE
Colorantes	Amarillo N°6	COMPATIBLE
	Verde limón	COMPATIBLE
	Rojo N° 6	COMPATIBLE
	Chocolate moreno	NO COMPATIBLE
Saborizantes	Lima-limón	COMPATIBLE
	Piña	NO COMPATIBLE
	Mango	COMPATIBLE
	Fresa	COMPATIBLE
	Chocolate	NO COMPATIBLE



## 7.2 FORMULACIÓN

En la tabla 16, se muestran las 9 formulaciones tentativas, la formulación I es la seleccionada para la elaboración de las gomitas de ácido ascórbico.

<b>Tabla 16. Formulaciones propuestas</b>									
MATERIA PRIMA	FORMULAS (%)								
	A	B	C	D	E	F	G	H	I
Ácido Ascórbico	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	<b>2.5</b>
Grenetina 275 bloom	5.05	4.5	4.2	0	5.05	5.05	5.55	6.05	<b>5.8</b>
Goma Xantana	0	0	0	5.05	0	0	0	0	<b>0</b>
Glucosa	39.3	39.3	40.1	39.3	39.3	35.0	39.3	39.3	<b>39.3</b>
Benzoato de sodio	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	<b>0.08</b>
Ácido cítrico	0.60	0.60	0.60	0.60	0.60	0.60	0.60	0.60	<b>0.60</b>
Sabor	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0	8.5	9.0	9.0	<b>9.0</b>
Color	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0	8.5	9.0	9.0	<b>9.0</b>
Sacarosa	32.3	32.3	32.3	32.3	32.3	32.3	32.3	32.3	<b>32.3</b>
Agua purificada c.b.p	100	100	100	100	100	100	100	100	<b>100</b>

Para establecer la temperatura a la cual se incorpora el ácido ascórbico fue necesario realizar una valoración a tres distintas temperaturas 70, 60 y 50°C, considerando el comportamiento del mismo principio activo, de la mezcla grenetina agua y glucosa-azúcar, los resultados se muestran en la siguiente tabla.



**Tabla 17. Determinación de temperatura para la adición del ácido ascórbico en la formulación**

TEMPERATURA	% DE CONTENIDO	% CV
70°C	45.20	5.70
60°C	93.83	4.62
50°C	100.81	0.86

De forma general en la tabla 18 se presentan las características consideradas para describir cada formulación.

<b>Tabla 18. Formulaciones obtenidas</b>									
Características	A	B	C	D	E	F	G	H	I
Apariencia	Mala	Muy mala	Muy mala	Muy mala	Muy mala	Buena	Buena	Buena	Muy buena
Consistencia	Dura	Muy pegajosa y sin forma	Blanda y pegajosa	Blanda y pegajosa	Muy dura	Pegajosa	Ligeramente dura	Dura	Buena
Color	Bueno	Malo	Muy colorido	Bueno	Muy malo	Bueno	Moteado	Bueno	Muy bueno
Sabor	Bueno	N/A	Malo	Malo	N/A	Bueno	Bueno	Bueno	Bueno
Observaciones	Goma dura y difícil vaciado	Se refrigeraron para que cuajara rápido, deformes	Exceso de agua y disminución de grenetina	Exceso de glucosa y disminución de grenetina, incremento de agua	Goma Xantana en lugar de grenetina. No se mezcla	Cantidad de Agua	Mal mezclado Aumento en 10 % la grenetina	Aumento en 20 % la grenetina	15% más de grenetina

N/A: No aplica



La tabla 19 da a conocer el contenido por gomita.

<b>Tabla 19. Formulación final</b>		
<b>ADITIVOS</b>	<b>CANTIDAD</b>	<b>PORCENTAJE (%)</b>
Ácido ascórbico	0.06 g	2.5
Grenetina bloom 275	0.14 g	5.8
Glucosa	0.9 g	39.3
Ácido cítrico	0.01 g	0.6
Benzoato de sodio	0.002g	0.08
Sabor	0.2 mL	9.1
Color	0.2 g	9.1
Sacarosa	0.8 g	32.3
Agua purificada	c.b.p	c.b.p

## 7.2 ESCALAMIENTO

Al obtener la formulación final se realizó un escalamiento a 750 g en el laboratorio, ya que todas las pruebas anteriores de la formulación se realizaron a 100 g por sabor. Al no mostrar cambios en las características evaluadas, se reprodujo el escalamiento a 250 g por sabor en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.

## 7.3 CONTROL DE CALIDAD PARA PRODUCTO TERMINADO

Después de haberse reproducido el proceso de fabricación se procedió a evaluar la calidad de las gomitas con ácido ascórbico. En la tabla 20, se muestran los resultados de forma general.



**Tabla 20. Pruebas de control de calidad para producto terminado**

PRUEBA	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
Descripción	Gomas transparentes y homogéneas. Color rojo, verde, naranja o amarillo	Gomas transparentes y homogéneas. Color rojo, verde, amarillo.
Olor	Agradable, dulce y frutal.	Agradable, dulce y frutal.
Sabor	Agridulce a fresa, limón y mango.	Agridulce.
Consistencia	Blanda sin llegar a ser viscosa.	Blanda sin llegar a ser viscosa.
Variación de peso	2.4±5%	2.4g CV=0.59%
Desintegración	No más de 30 minutos	9 minutos
Límites microbianos	La cuenta total de organismos mesófilos aerobios no excede a 1000 UFC/g. Libre de patógenos.	Menos de 1000 UFC/g. Libre de patógenos.
Valoración	90.0-110%	100.91% CV= 0.33%
Determinación de materia extraña	Presencia o ausencia de insectos enteros, fragmentos de insectos, pelos de roedor, excretas o cualquier materia extraña encontrada en gramos de muestra según corresponda.	Ausencia de materia extraña.



Este control se llevo a cabo por cada sabor, en la tabla 21 se muestran los resultados de las gomitas por sabor.

Tabla 21. Pruebas de control de calidad para las gomitas por sabor				
PRUEBA	ESPECIFICACIÓN	SABOR		
		Fresa	Limón	Mango
Descripción	Gomas transparentes y homogéneas Color rojo, verde, naranja o amarillo	Gomas transparentes y homogéneas Color rojo, verde, naranja o amarillo		
Olor	Agradable, dulce y frutal	Agradable, dulce y frutal		
Sabor	Agridulce a fresa, limón y mango	Agridulce a fresa, limón y mango		
Consistencia	Blanda sin ser viscosa	Blanda sin ser viscosa		
Variación de peso	2.4±5%	2.38 g CV= 0.29%	2.42 g CV= 0.43%	2.39 g CV=0.44%
Desintegración	No más de 30 minutos	9.23 min	9.04 min	9.41 min
Límites Microbianos	La cuenta total de organismos mesófilos aerobios no excede a 1000 UFC/g. Libre de patógenos.	Menos de 1000 UFC/g. Libre de patógenos.		
Valoración	90-110%	101.11% CV=1.67%	100.52% CV=1.21%	101.1% CV=0.81%
Determinación de materia Extraña	Presencia o ausencia de insectos enteros fragmentos de insectos, pelos de roedor, excretas o cualquier materia extraña encontrada en gramos de muestra según corresponda.	Ausencia de materia extraña		

## 7.5 CICLAJE

Para el desarrollo del estudio se realizaron las pruebas de control de calidad por cada material de acondicionamiento en frasco de polietileno de alta densidad (HDPE), frasco de vidrio ámbar, bolsas de celofán y bolsa de polietileno. Los resultados del estudio se muestran de la tabla 22.



Tabla 22. Resultados del estudio de ciclaje

PRUEBA	ESPECIFICACIÓN	INICIAL	MATERIAL DE EMPAQUE			
			Frasco HDPE	Frasco Ámbar	Bolsa Celofán	Bolsa PE
Descripción	Gomas transparentes y homogéneas Color rojo, verde, naranja o amarillo	Gomas transparentes y homogéneas Color rojo, verde, naranja o amarillo	Gomas transparentes y homogéneas. Color rojo, verde, naranja o amarillo			
Olor	Agradable, dulce y frutal	Agradable, dulce y frutal	Agradable, dulce y frutal		Agradable y frutal	
Sabor	Agridulce	Agridulce	Agridulce		Ligeramente amargo	
Consistencia	Blanda sin llegar a ser viscosa	Blanda sin llegar a ser viscosa	Blanda sin ser viscosa		Blanda y viscosa	
Variación de peso	2.4±5%	2.4 g	2.38 g CV=0.3%	2.4 g CV=0.6%	2.6 g CV=3.8%	3.01 g CV=5.9%
Desintegración	No más de 30 minutos	9 min	10 min	9 min	4.0 min	3.5 min
Límites Microbianos	La cuenta total de organismos mesófilos aerobios no excede a 1000 UFC/g. Libre de patógenos.	Menos de 1000 UFC/g. Libre de patógenos.	Menos de 1000 UFC/g. Libre de patógenos.			
Valoración	90-110%	101.2% CV=0.26%	100.5% CV=0.71%	100.93% CV=0.86%	45.89% CV=5.70%	42.08% CV=4.14%
Determinación de materia Extraña	Presencia o ausencia de insectos enteros fragmentos de insectos, pelos de roedor, excretas o cualquier materia extraña encontrada en gramos de muestra según corresponda	Ausencia de materia extraña	Ausencia de materia extraña			



## 8. ANÁLISIS DE RESULTADOS

Para la llevar a cabo la preformulación de las gomas de ácido ascórbico, fue importante realizar la caracterización del principio activo considerando las pruebas de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM), cumpliendo con los parámetros de descripción, solubilidad, ensayos de identidad, punto de fusión y pH. En la valoración se obtuvo un 99.8% y un CV de 0.96% en base húmeda. No se realizó la prueba de pérdida por secado. (Ver tabla 12).

El estudio de estabilidad en solución, no es estable en medio ácido por que se rompe el anillo lactónico y se descarboxila, en medio básico y de oxidación se oxida fácilmente, por ello después de haberse expuesto por 5 horas, el ácido ascórbico ya estaba totalmente degradado. No se redujo con el zinc y se mantuvo estable.<sup>13</sup>

La estabilidad en estado sólido, demuestra que es inestable a 50 y 60°C, ya que es un compuesto termolábil, inestable a la luz por ser fotosensible aunque su degradación fue gradual y a 40°C / 75% HR por la exposición a la humedad tiende a hidrolizarse y por lo tanto resulto inestable.<sup>5,13,14,15</sup>

Para la compatibilidad se utilizaron 18 excipientes, donde se detecto la incompatibilidad con tres de ellos, colorante chocolate moreno, saborizante de piña y chocolate, indicando que con estos aditivos el principio activo puede reaccionar y alterar la forma farmacéutica.

A partir de los excipientes compatibles se realizaron 9 formulaciones diferentes donde el principal problema fue la cantidad de agua adicionada, pues la consistencia y la apariencia no eran agradables. La goma estaba muy pegajosa y bastante blanda.

Al agregar goma xantana en lugar de grenetina se obtuvo una goma dura demostrando el poder gelificante de la goma xantana, y con mal apariencia porque no se logro la mezcla con los demás excipientes.

Por lo tanto, se probaron diferentes concentraciones de grenetina aumentando inicialmente un 20% de este excipiente obteniendo gomas con una consistencia mejor pero el vaciado en los moldes presentaba dificultades, aun así no cumplía con las características deseadas. Luego se probó con una concentración de 15% más, dando excelentes resultados de apariencia, consistencia y vaciado, la goma ya no estaba



pegajosa, flácida y ni dura. Cabe destacar que en cada formulación también se variaba la cantidad de agua conforme a las modificaciones que se realizaban con el contenido de grenetina.

Una vez obtenida la consistencia esperada se procedió a incorporar el ácido ascórbico en la formulación, encontrándose con el problema de la temperatura ya que si se deja enfriar la mezcla de la glucosa con el azúcar tiende a caramelizarse y hacerse bastante espesa empeorando el vaciado en los moldes, pero si se incorpora el activo a una temperatura de 78°C este se descompone.

Por lo que se realizó una valoración por cada lote fabricado con la dosis recomendada de 60 mg del ácido ascórbico por gomita, hasta obtener la cuantificación aproximada de la sustancia activa. De esta forma se verificó que la temperatura adecuada para incorporar el ácido ascórbico es entre 50 a 55°C, que evitan la descomposición del principio activo y el tiempo máximo de vaciado en los moldes es entre 15 y 20 minutos para evitar el endurecimiento de las mezclas grenetina-agua y glucosa-azúcar, sobre todo de la degradación del ácido ascórbico.

Con la formulación final se realizó un escalamiento de 250 g por sabor en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza, y así realizar los controles de calidad de las gomitas. De este estudio de calidad se obtuvo una formulación de gomas transparentes y homogéneas, de color rojo, verde y amarillo. Con olor agradable, dulce y frutal. Sabor agridulce, de consistencia blanda sin llegar a ser viscosa, peso de 2.4 g, sin presencia de coliformes totales y ausencia de materia extraña.

Con respecto a la valoración se obtuvo un 100.91 % de ácido ascórbico con un CV de 0.33%, aceptable con respecto al rango que se estableció durante el estudio y tomando en cuenta el valor establecido en la USP 34 Tomo II 2011. Dicho método se acopló conforme a las condiciones que presentó el producto final.

Finalmente, en el estudio de ciclaje se realizó el control de calidad de las muestras, evaluando las características físicoquímicas de las gomitas en cuatro diferentes materiales de empaque. Los resultados se observan en la tabla 22, obteniendo cambios considerables en dos de ellos: bolsa de celofán y bolsa de polietileno, afectando su apariencia y contenido de ácido ascórbico, además del peso, olor y sabor en un transcurso de siete días. En tanto a los otros dos materiales de empaque: frasco blanco de polietileno de alta densidad y frasco ámbar, no ocurrieron cambios significativos con respecto a los resultados iniciales del estudio.



## 9. CONCLUSIONES

- ◆ El estudio de estabilidad en solución del ácido ascórbico confirma su inestabilidad en medio ácido, básico y de oxidación en el transcurso de 5 hrs. En tanto en estado sólido confirma su inestabilidad en presencia de la luz, a temperaturas de 50°C, 60 °C y 40°C con 75% HR expuesto durante 6 semanas.
- ◆ Se llevó a cabo el estudio de compatibilidad determinando que el ácido ascórbico es incompatible con 3 de 18 excipientes, el color chocolate moreno, sabor piña y sabor chocolate.
- ◆ Se propusieron las pruebas de control de calidad para el producto terminado según la FEUM 10° edición, USP 34 Tomo II 2011 y el Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-217-SSA1-2002. Productos y servicios. Productos de confitería. Especificaciones sanitarias. Métodos de prueba, donde de 9 formulaciones tentativas, solo la formulación I, cumple con las especificaciones de calidad como descripción, olor, sabor, consistencia, variación de peso, desintegración, límites microbianos, valoración y determinación de materia extraña.
- ◆ Se realizó el escalamiento de la formulación seleccionada de un lote de 100 g a 750 g, conservando sus propiedades conforme a las especificaciones de calidad.
- ◆ Finalmente la formulación fue sometida a un estudio de ciclaje, obteniendo como resultado que en dos de los cuatro materiales de empaque no presento alteración en sus características de calidad (frasco blanco de polietileno de alta densidad y frasco de vidrio ámbar) con respecto a las iniciales.



## 10. SUGERENCIAS

1. Proponer orden de fabricación para la elaboración de ácido ascórbico, gomitas.
2. Someter la formulación a un estudio de estabilidad acelerada de acuerdo con las características de la formulación y en base a la Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-1993. Estabilidad de Fármacos y Medicamentos.
3. Mantener el producto en condiciones de almacenamiento a temperaturas menores de 30°C.



## 11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Martínez S, Elaboración de una Guía para el Desarrollo de un Medicamento. México D.F; 2004. [En español: tesina].
2. Gibson M, Pharmaceutical Preformulation and Formulation. A Practical Guide from Candidate Drug Selection to Commercial Dosage Form. Editorial Informa healthcare. USA; 2007.
3. Aulton M. Farmacia. La Ciencia del Diseño de las Formas Farmacéuticas. Editorial Elsevier. 2ª Edición. Madrid España; 2004. p .310-322.
4. Herrera M, ed. Preformulación de Medicamentos, [consulta 24 Sep 2009]. <http://161.116.168.77:8080/Prova/farmacia/tecnologiafarmaceutica/fitxers/temes/T.04-Preformulacio%20de%20medicaments.pdf>
5. James I. W, Pharmaceutical Preformulation the Physicochemical Properties of Drug Substance. Editorial Ellis Horwood. 2ª Edición. Inglaterra; 1993.
6. Tonnensen H, Photostability of Drugs and Drug Formulation. Editorial CRC PRESS. 2ª Edición. USA; 2004.
7. Food Drug Administration. Guidance for Industry: Stability Testing of Drug Substances and Drug Products; 1998.
8. ICH Q1B Guideline. Photostability Testing of New Drug Substances and Products. November; 1996.
9. Guidance for Industry QA1 (R2). Stability Testing of New Drug Substances and Products. February; 2003.
10. Noichinda S, Bodhipadma K, Mahamontri C, Narongruk T, Ketsa S. Light during storage prevents loss of ascorbic acid, and increases glucose and fructose levels in Chinese kale (*Brassica oleracea* var. *alboglabra*). *Postharvest Biology and Technology*; 2007; 44: 312–315.
11. Burdurlu H, Koca N, Karadeniz F. Degradation of vitamin C in citrus juice concentrates during storage. *Journal of Food Engineering*; 2006; 74: 211–216.



12. Zou C, Agar N, Lloyd G. Enhancement of glutathione-dependent haemin degradation by ascorbic acid. *Biochemical Pharmacology*; 2002; 64: 565-572.
13. Grim W. *Stability testing in the EU, Japan and the USA*; 1993. p. 70.
14. Niazi S. *Handbook Pharmaceutical Manufacturing Formulations Semisolid Products*. CRC PRESS. USA; 2004; 4: 54.
15. Florey Klaus. *Analytical Profiles of Drug Substances*. New York: ed. Academic Press inc., 1974; 3.
16. Secretaria de Salud Pública. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 10ª Edición*, México; 2011.
17. Connors K, Amidon G. *Chemical Stability of Pharmaceuticals a Handbook for Pharmaceutics*. Ed Wiley-Interscience. USA; 1986. p. 208-220.
18. PLM. *Diccionario de Especialidades Farmacéuticas*. Editorial Thompson PLM, Edición 51; 2005.
19. PLM. *Diccionario de Especialidades Farmacéuticas*. México: Ediciones PLM. S.A. 41ª ed.; 1995. p. 878.
20. Florez J. *Farmacología humana*. Ediciones científicas y técnicas. 2ª Edición Barcelona; 1994. p. 897-899.
21. Goodman G. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Editorial Mc Graw Hill. USA; 2006. p. 1670-1672.
22. Moret Y. *Vitamina C: Influencia que Ejerce en la Cicatrización y Alteraciones de la Cavidad Bucal*; 2007.
23. Calvo M. *Aditivos Alimentarios. Propiedades, Aplicaciones y Efectos sobre la Salud*. Mira Editores. Zaragoza; 1991. p. 155.
24. Genaro R. *Farmacia Remington*. Editorial médica Panamericana, 20ª Edición. Buenos Aires, Argentina; 1998; 2.
25. Rowe R. Sheskey P. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Editorial Pharmaceutical Press. 5ª Edición; 2006.



26. Arthur H., Kibbies. Handbook of Pharmaceutical excipients. APHA. 3<sup>a</sup> Ed; 2000. p. 49-50.
27. Merckogroup, ed. Aditives (internet). San Antonio, Texas, 2009. [consulta 24 Sep 2009]. Available from: <http://www.merckogroup.com/es/product/acidulantes.html>
28. Federation of European Food Additives (internet) The Varieties section.[ consulta el 27 de Sep 2009]. Food Enzymes and Food Cultures Industries. Available from: <http://www.elc-eu.org/html/alphalist.htm>
29. Edulcorantes (internet), Unión Europa; 2008. [consulta 24 Sep 2009]. Available from: [http://europa.eu/legislation\\_summaries/consumers/product\\_labeling\\_and\\_packaging/121069\\_es.htm](http://europa.eu/legislation_summaries/consumers/product_labeling_and_packaging/121069_es.htm).
30. Salud Pública, ed. (internet), El Ergonomista; 2005. [consulta 24 Sep 2009]. Available from: <http://www.elergonomista.com/saludpublica/color.htm>
31. Meza V. Procuraduría Federal del Consumidor. Revista del consumidor. Tecnología Doméstica PROFECO Gomitas. Validación técnica. Junio; 2008. [consulta 24 Sep 2009]. Available from: <http://www.revistadelconsumidor.gob.mx>.
32. Encuesta Nacional de Nutrición de 2006, Estado Nutricio de Niños y Mujeres de México, Instituto Nacional de Salud Publica 1<sup>a</sup> edición; 2006.
33. Gerald F. The vitamins. Fundamental Aspects in Nutrition and Health. Editorial Academic press. 2<sup>a</sup> Edición. San Diego; 1998. p. 52-63.
34. NORMA Oficial Mexicana NOM-031-SSA2-1999, Para la Atención a la Salud del Niño.
35. NORMA OFICIAL MEXICA NOM-008-SSA2-1993 Control de la Nutrición y Crecimiento.
36. NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-086-SSA1-1994, Bienes y Servicios. Alimentos y Bebidas no Alcohólicas con Modificaciones en su Composición. Especificaciones Nutrimientales.
37. PROYECTO de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-217-SSA1-2002, Productos y Servicios. Productos de Confitería. Especificaciones Sanitarias. Métodos de Prueba.



38. Farmacopea de los Estados Unidos de América, Formulario nacional. USP 34 NF 29. 2011; 1,2.
39. Navarro J, Cemeli J, Salazar R. Aportación Tecnológica de Comprimidos Efervescentes de Ácido Ascórbico; 1995.
40. NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-051-SCFI-1999. Especificaciones generales de etiquetado para alimentos y bebidas no alcohólicas, preenvasados.