



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO.**

---

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
ZARAGOZA

**“PREFORMULACIÓN Y FORMULACIÓN  
DE TABLETAS ANTIÁCIDAS  
MASTICABLES”**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

P R E S E N T A:

**ARLETTE LOZADA SALAS**

DIRECTOR: QFB. FRANCISCA ROBLES LÓPEZ  
ASESOR: QFB. MA. DEL CONSUELO PÉREZ MORA



MÉXICO, D.F. 2004



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

**"ALGUNAS PERSONAS VEN LAS COSAS COMO SON Y DICEN  
¿POR QUÉ?, OTRAS SUEÑAN COSAS QUE NUNCA HAN  
SIDO Y DICEN ¿POR QUÉ NO?"**

Gracias Dios, por todo lo que me proporcionaste en este camino y sobre todo porque me permitiste un día más.

Adnaquiel, gracias por toda la ayuda que me brindaste en los momentos difíciles y felices y sobretodo porque nunca me abandonaste.

A mis padres y Hermanas, por todo su amor, amistad y comprensión, por toda la guía que me proporcionaron durante toda mi formación; Gracias y que Dios me los bendiga Siempre, los Amo. Papito gracias por ser mi mejor amigo. Te Amo.

A mis Abuelos por sus sabios consejos, por sus momentos de ternura, comprensión y apoyo. Gracias, yo se que les hubiera causado mucho gusto estar en este momento tan importante en mi vida, pero aunque ya no estén, este trabajo es parte de ustedes.

A todos mis tíos que siempre me brindaron palabras de aliento, para no desistir en el camino.

A mis padrinos Miguel y Clara, Gracias por siempre creer en mi y por estar siempre a mi lado en los momentos felices y difíciles.

A Reinita, Sandra, Blanch y Nere, Gracias por levantarme en los momentos que ya no podía y por darme siempre fe y esperanzas cuando ya no tenia nada.

A todos mis primos, en especial a Fer y Sandy, Gracias por quererme tanto y brindarme siempre sus hombros para sostenerme y su apoyo para continuar.

A todos mis amigos en general, pero principalmente Vidal, Gabriela, Isaac, Cesar, Haydee, Rosendo, Lucia y todos los de Ingeniería, Gracias por ayudarme y apoyarme cuando el aliento y la fuerza se me terminaban.

Al club de las chicas guapas (Mónica, Marisela y Refugio), Gracias por esos momentos tan felices que pasamos juntas.

A todas las personas que no creyeron en mi Gracias, ya que ustedes me brindaron mayor fuerza, ahínco y coraje para terminar. De verdad Gracias.

A ti CARLOS, Gracias por ayudarme a terminar este sueño, por darme buenos consejos y orientarme en mis decisiones. Pero sobretodo Gracias por quererme y cuidarme, y a enseñarme que cuando más oscuro se ve es que pronto va amanecer, Gracias por ser tan tolerante conmigo, pero sobretodo Gracias a Dios porque me dio uno de los mejores regalos y ese eres TÚ.

A Francisca Robles y Consuelo Pérez Mora, Gracias por ayudarme a concluir esta meta, por sus jalones de orejas, sus buenos consejos y por su tiempo.

A mis Sinodales QFB. Domitila Burgos, QFB. Ma de Lourdes Cervantes, QFB. Ma del Rosario Benítez, Gracias por su tiempo y colaboración para este proyecto.

A Modesta Pascual, Susana Téllez, Idalia Flores, Miguel Flores Galaz, Rosario Benítez, Amada, Eduardo Vázquez, Roberto Ramírez, etc. Gracias por darme su amistad y brindarme sus consejos y sobretodo por creer en mi, Roberto donde quiera que estés Gracias.

A la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, por brindarme la mejor preparación y educación. Por sus instalaciones, sus laboratorios y sobre todo por el personal que trabaja en el y su planta piloto.

## Contenido

<b>I. Introducción.....</b>	<b>1</b>
<b>1.0. Marco Teórico.....</b>	<b>3</b>
<b>1.1 Formas Farmacéuticas Sólidas.....</b>	<b>3</b>
<b>1.2 Tabletas.....</b>	<b>5</b>
<b>1.3 Procesos De Fabricación Para Formas Farmacéuticas</b>	
<b>Sólidas.....</b>	<b>6</b>
<b>1.3.1 Compresión Directa.....</b>	<b>9</b>
<b>1.3.2 Granulación Seca.....</b>	<b>9</b>
<b>1.3.3 Granulación Húmeda.....</b>	<b>10</b>
<b>1.3.4 Factores Que Afectan El Desarrollo De Las Formulaciones</b>	
<b>Sólidas.....</b>	<b>11</b>
<b>1.4 Tabletas Masticables.....</b>	<b>13</b>
<b>1.4.1 Excipientes Para Tabletas Masticables.....</b>	<b>14</b>
<b>1.5 Antiácidos.....</b>	<b>16</b>
<b>1.6 Preformulación.....</b>	<b>18</b>
<b>1.7 Compatibilidad.....</b>	<b>20</b>
<b>1.8 Formulación.....</b>	<b>21</b>
<b>2.0 Edulcorantes.....</b>	<b>22</b>
<b>2.1 Aspartame.....</b>	<b>22</b>
<b>2.1.1 Propiedades.....</b>	<b>24</b>
<b>2.1.2 Aspartame En La Diabetes.....</b>	<b>25</b>
<b>2.2. Fructosa.....</b>	<b>26</b>
<b>2.2.1 Propiedades.....</b>	<b>27</b>
<b>2.2.2. La Fructosa En La Diabetes.....</b>	<b>28</b>
<b>2.3 Manitol.....</b>	<b>29</b>
<b>2.3.1 Propiedades.....</b>	<b>30</b>
<b>2.3.2 El Manitol En La Diabetes.....</b>	<b>32</b>

<b>II. Planteamiento Del Problema.....</b>	<b>33</b>
<b>III. Objetivos.....</b>	<b>34</b>
<b>IV. Hipótesis.....</b>	<b>34</b>
<b>V. Material, Equipo Y Reactivos.....</b>	<b>35</b>
<b>VI. Metodología.....</b>	<b>37</b>
<b>6.1. Revisión Bibliográfica.....</b>	<b>38</b>
<b>6.2 Preformulación.....</b>	<b>38</b>
<b>6.3 Estabilidad De los Principio Activos en Solución.....</b>	<b>40</b>
<b>6.4 Compatibilidad Fármaco-Excipiente.....</b>	<b>43</b>
<b>6.5 Reología De Polvos.....</b>	<b>43</b>
<b>6.6 Selección De Componentes De La Formulación.....</b>	<b>47</b>
<b>6.7 Formulaciones Propuestas.....</b>	<b>47</b>
<b>6.8 Determinación De Condiciones De Mezclado.....</b>	<b>48</b>
<b>6.9 Pruebas De Sabor.....</b>	<b>49</b>
<b>VII. Procedimiento De Manufactura.....</b>	<b>50</b>
<b>VIII. Evaluación de Pruebas Físicas y Químicas de la formulación.....</b>	<b>54</b>
<b>8.1 Evaluación de las Pruebas Físicas de la Formulación Final.....</b>	<b>54</b>
<b>8.2 Evaluación Química de los Activos como Producto Terminado.....</b>	<b>56</b>
<b>IX. Resultados y Análisis de Resultados .....</b>	<b>58</b>
<b>9.1 Estudios De Preformulación.....</b>	<b>58</b>
<b>9.1.1 Caracterización De Los Principios Activos.....</b>	<b>58</b>
<b>9.2 Elección Del Edulcorante.....</b>	<b>59</b>
<b>9.3 Formulación Final.....</b>	<b>59</b>
<b>9.4 Reología De Polvos.....</b>	<b>60</b>
<b>9.5 Determinación Del Tiempo De Mezclado.....</b>	<b>60</b>
<b>9.6 Proceso De La Formulación Final.....</b>	<b>62</b>

<b>X. Análisis de Resultados.....</b>	<b>66</b>
<b>XI. Conclusiones.....</b>	<b>68</b>
<b>XII. Propuestas Y Recomendaciones.....</b>	<b>69</b>
<b>XIII. Anexo I.....</b>	<b>70</b>
<b>XIV. Referencias Bibliográficas.....</b>	<b>83</b>

## I. INTRODUCCIÓN

La industria farmacéutica, no fabrica la cantidad de medicamentos que se necesitan para pacientes diabéticos y de la tercera edad, que presentan problemas gástricos debido a la ingesta de medicamentos o bien por problemas debido a la enfermedad ácido péptica, para el caso de los diabéticos y por el consumo de AINES (Antinflamatorio no esteroideo) o AAS (Ácido Acetil Salicílico) en personas de la tercera edad.

Es por esto que se va a preformular y a formular una tableta antiácida masticable, que satisfaga las necesidades del paciente geriátrico, del diabético y personas con problemas de acidez, tomando en consideración que muchos de estos antiácidos que se encuentran actualmente en el mercado no son recomendables para los diabéticos por la presencia de azúcares en la formulación, así como también a personas de la tercera edad que sufren de intolerancia a la glucosa.

La preformulación y la formulación de este antiácido se realizará con hidróxido de aluminio, ya que el uso de sodio en personas que sufren de insuficiencia cardiaca puede provocar la disfunción renal y con esto llegar a un paro cardiaco, esto se ve reflejado sobre todo en pacientes geriátricos<sup>(1)</sup>.

El hidróxido de aluminio tiene la ventaja de que no produce alcalosis sistémica, pero como es un antiácido relativamente débil y no eleva el pH gástrico lo suficiente para inhibir la actividad de la pepsina se va a utilizar en combinación con el magnesio.

En la etapa de preformulación se evaluarán edulcorantes como la fructosa, manitol y aspartame. Con base a los resultados de compatibilidad entre cada uno de ellos con Hidróxido de Aluminio e Hidróxido de Magnesio individualmente y en combinación se procederá a proponer la formulación del antiácido con las mejores características.

## **1.0 MARCO TEORICO**

### **1.1 Formas farmacéuticas orales sólidas**

Los fármacos se administran con más frecuencia por vía oral, por medio de formas farmacéuticas sólidas como los comprimidos y las cápsulas. Los excipientes se incluyen en las formulaciones para hacer más sencillo el manejo, mejorar el aspecto físico y la estabilidad y facilitar la liberación del fármaco en la corriente sanguínea, influyen sobre la absorción o la biodisponibilidad de los fármacos (1).

Los comprimidos pueden definirse como formas farmacéuticas sólidas, que contienen fármacos, con diluyentes adecuados o sin ellos, y que se preparan por métodos de compresión o de moldeado. El término de tableta comprimida se cree que fue utilizado por primera vez por John Wyeth Brother's de Filadelfia. Durante el mismo periodo se introdujeron los comprimidos moldeados para utilizarse como comprimido hipodérmico para la preparación extemporánea de soluciones para inyecciones. Los comprimidos siguen siendo una forma farmacéutica popular debido a las ventajas que ofrece al fabricante (p.ej., simplicidad y economía de la preparación, estabilidad y conveniencia para envasar, enviar y dispersar) y al paciente (p.ej., exactitud en la dosis, compactación, facilidad de transporte, sabor suave y facilidad de administración)(1).

Los comprimidos se forman por compresión, no contienen cubiertas especiales y consisten de materiales en polvo, cristalinos o granulares, solos o en combinación con aglutinantes, desintegrantes, polímeros de liberación controlada, lubricantes, diluyentes, y en muchos casos colorantes.

Los cuales pueden clasificarse de la siguiente manera:

- ✎ *Comprimidos recubiertos con azúcar (CRA).*
- ✎ *Comprimidos recubiertos por películas (CRP).*
- ✎ *Comprimidos con cubierta entérica (CCE).*
- ✎ *Comprimidos bucales y sublinguales.*
- ✎ *Comprimidos moldeados o comprimidos triturados (CT).*
- ✎ *Comprimidos por compresión múltiple (CCM).*

## 1.2 Tabletas<sub>(1)</sub>

Son formas farmacéuticas sólidas de dosificación única que contienen principios activos y excipientes y se preparan mediante compresión o moldeo. Son de diferentes tipos: tabletas recubiertas o grageas, bucales o sublinguales, efervescentes, masticables, vaginales.

### Ventajas:

- ◆ Sencillez y economía en la manufactura a gran escala.
- ◆ Estabilidad y fácil manejo.
- ◆ Facilidad para transportar y vender.
- ◆ Exactitud en la dosis.
- ◆ Facilidad de administración.
- ◆ Versatilidad en la presentación: es factible de fabricar en diversas formas y rótulos para hacerlas identificables.
- ◆ Permiten el diseño de distintos sistemas de liberación.
- ◆ Factible de recubrir para: enmascarar malos sabores y olores, protección del principio activo, evitar el contacto directo con alguna sustancia que puede ser irritante para las mucosas del estómago, reducir efectos por incompatibilidad entre activos, controlar la liberación del principio activo, dar al núcleo una apariencia agradable.

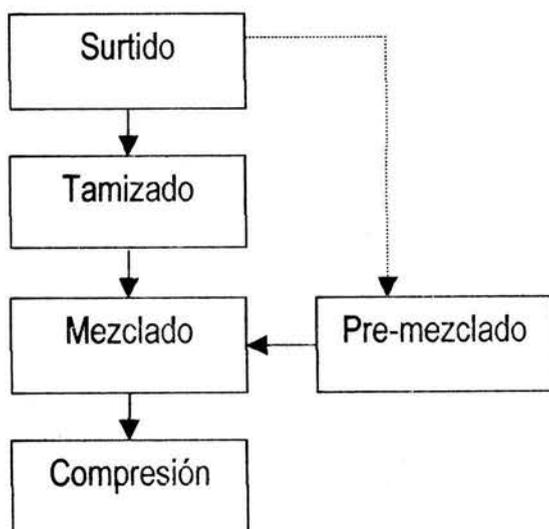
### **1.3 Procesos de fabricación para formas farmacéuticas sólidas<sub>(1)</sub>**

Al plantear un estudio de preformulación debemos estar conscientes de cuáles son las características o aspectos que nos darán información suficiente para diseñar el proceso de fabricación más adecuado; los resultados de las pruebas que hagamos nos permitirán decidir cuál de los diferentes procesos disponibles es el más conveniente en términos de costos, manipulación y resultados.

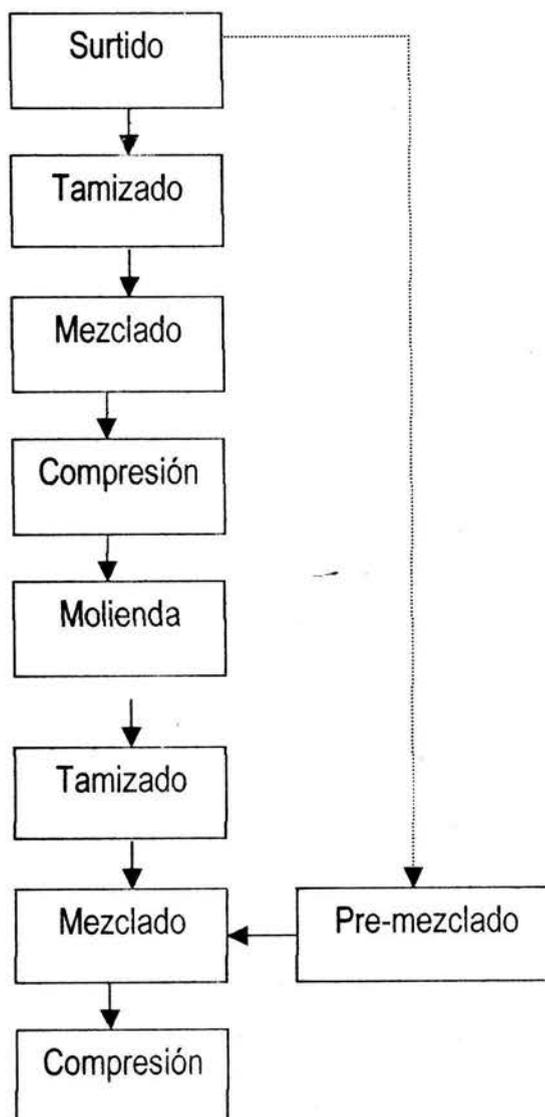
Para el desarrollo de tabletas tenemos como opción tres procesos de fabricación: granulación vía seca , granulación vía húmeda y compresión directa. Para la fabricación de otras formas farmacéuticas sólidas contemplamos prácticamente los mismos procesos obviamente sustituyendo la operación de compresión ya sea por llenado de cápsulas o, en el caso de algunos polvos, llenado de recipientes herméticos o directamente acondicionamiento.

A continuación se muestran las diferentes operaciones llevadas a cabo en cada uno de estos procesos.

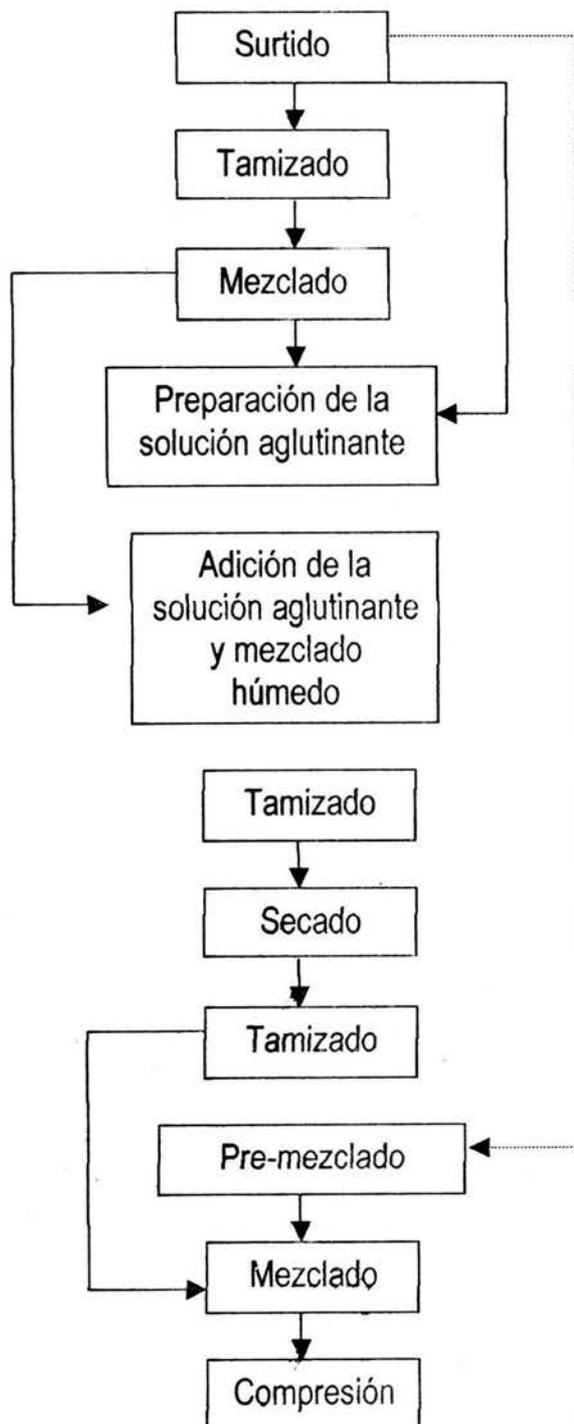
### Compresión Directa



### Granulación vía seca



### Granulación vía Húmeda



### **1.3.1 Compresión directa**

- Es el proceso más simple y menos costoso, por el menor número de etapas.
- Impactan de manera importante las propiedades de compresión y flujo del fármaco y los excipientes, sobre todo para fármacos en alta dosis.
- Llega a ser problemático para fármacos en baja dosis, por la uniformidad de contenido.
- Se emplean excipientes para compresión directa que llegan a ser más costosos.

### **1.3.2 Granulación seca**

- Se emplea cuando los fármacos son sensibles al proceso de secado o al empleo de disolventes, y se desea aumentar el tamaño del granulo.
- No todas las sustancias presentan buenas propiedades de compresión por lo que el proceso puede aumentar la posibilidad de laminación, friabilidad y baja dureza.
- Existe una mayor manipulación del fármaco que puede generar contaminación o degradación.

### **1.3.3 Granulación húmeda**

- Es un proceso más complejo y por lo tanto más costoso por el mayor número de etapas.
- Permite la adición de sustancias líquidas.
- Puede mejorar la disolución de polvos hidrofóbicos.
- Favorece una uniformidad de contenido por la etapa de mezclado húmedo.
- Aumenta la cohesividad entre las partículas mejorando así el comportamiento de algunas sustancias durante la compresión.
- Después del tamizado y secado adecuados se obtienen una población de gránulos de tamaño y forma homogéneos, mejorando el flujo del polvo y disminuyendo la posibilidad de segregación.
- No puede emplearse si el fármaco es sensible a la humedad (por el uso de disolventes acuosos) o al calor.

### **1.3.4 Factores que afectan el desarrollo de las formulaciones sólidas.**

Estos factores son elementos claves que desestabilizan la formulación o dificultan la manufactura del producto (2-3).

#### **Temperatura y calor:**

Las temperaturas elevadas y el calor son factores degradativos muy significativos para los principios activos, deben de tomarse en cuenta estos factores en el proceso de manufactura del producto y en lo que es producto terminado, éste si es labil o fácilmente degradable por la temperatura y el calor se debe almacenar en un lugar fresco o en refrigeración(2).

#### **Humedad:**

La estabilidad de una formulación se altera de manera muy significativa por la humedad, ya que puede provocar reacciones en el fármaco (Hidrólisis). De igual manera el proceso se puede ver afectado, ya sea en la reología de polvos, o durante la compresión ya que disminuye la adhesión de las tabletas masticables(2).

### **Luz y Radiación:**

Existen grandes cantidades de compuestos farmacéuticos sensibles a la luz y por lo tanto son susceptibles a la degradación fotoquímica por luz solar o por luz fluorescente, estos fármacos se conocen como fotolábiles. Y las reacciones que sufren estos fármacos son llamadas fotolíticas. La descomposición fotolítica puede prevenirse empleando recipientes de vidrio opaco o de polietileno de alta densidad ya que estos imparten resistencia a la degradación de productos farmacéuticos fotolábiles<sup>(3)</sup>.

#### **1.4 Tabletas masticables.**

Las tabletas masticables, tienen como principal objetivo proporcionar una dosificación única disminuyendo al máximo la dificultad en la deglución de las tabletas intactas (4), las tabletas masticables están destinadas a desintegrarse en la boca a una velocidad moderada, con o sin ninguna masticación (5).

En el caso de antiácidos, el empleo de tabletas masticables se justifica ya que al necesitarse dosis grandes del activo, es casi imposible que una tableta resultante sea deglutida; además de que la actividad del antiácido, al encontrarse relacionada con el tamaño de partícula se ve favorecida con la masticación al lograrse una mejor neutralización del jugo gástrico(4).

La gran conveniencia de las formas farmacéuticas masticables se debe a la eliminación del agua para la toma, a su utilidad como sustituto de las formas líquidas orales y a su aceptación por el agradable sabor que queda en la boca.

#### 1.4.1 Excipientes para tabletas masticables<sup>(1, 6)</sup>.

Los excipientes están definidos como cualquier otro componente diferente a la sustancia activa, adicionada intencionalmente a la formulación de la forma farmacéutica, ya que juegan un papel muy importante en el desarrollo de un producto farmacéutico y contribuyen a la calidad del mismo. Estos favorecen la eficacia terapéutica de la sustancia activa, beneficiando su estabilidad química y física, y optimizando o modificando la absorción del fármaco en el producto farmacéutico

**Diluyentes:** Ciertos diluyentes, como manitol, lactosa, sorbitol, sacarosa e inositol, cuando están presentes en cantidad suficiente, pueden impartir a algunos comprimidos compactados propiedades que les permiten desintegrarse en la boca al masticarlos, por lo que se denominan comprimidos masticables. Con la masticación, los comprimidos preparados en forma adecuada, se desintegran de manera uniforme en una proporción satisfactoria, con grato sabor y sin dejar después una sensación desagradable en la boca.

**Aglutinantes:** Estas sustancias otorgan a las formulaciones de los comprimidos una cohesividad que asegura que éstos permanezcan intactos después de la compresión, pero también mejoran las cualidades de libre flujo para las formulaciones de gránulos de la dureza y el tamaño deseado.

**Lubricantes:** Evitan la adhesión del material de los comprimidos a la superficie de las matrices y los punzones, reducen la fricción entre las partículas, facilitan la eyección de los comprimidos de la cavidad matriz y pueden mejorar la velocidad de flujo de la granulación del comprimido.

**Deslizantes:** Es una sustancia que mejora las características del flujo de una mezcla de polvos. Estos materiales siempre se agregan en el estado seco justo antes de la compresión.

**Desintegrantes:** Es una sustancia, o una mezcla de ellas, agregada a un comprimido para facilitar su ruptura o desintegración después de su administración.

**Colorantes:** Los colorantes en los comprimidos compactados, tienen la función de mejorar la apariencia estética de esta forma farmacéutica.

**Saborizantes:** Además de la dulzura que puede ser conferida por el diluyente del comprimido masticable, por ejemplo manitol o lactosa, pueden incluirse agentes saborizantes artificiales

## 1.5 Antiácidos

Los antiácidos gástricos son agentes que neutralizan o remueven ácido del contenido gástrico. Los antiácidos son comparados cuantitativamente en términos de su capacidad de neutralizar ácidos (CNA), definida por el número de miliequivalentes de 1 N HCl que pueden ser llevados a un pH de 3.5 en 15 minutos. Este valor temporal refleja el hecho de que algunas formulaciones pueden reaccionar tan lentamente con los ácidos que solo una cantidad insignificante es neutralizada durante la permanencia del preparado en el estómago<sup>(1)</sup>.

Entre las bases que son responsables de la neutralización ácida, el hidróxido es el más comúnmente empleado. Otros aniones básicos utilizados en los antiácidos incluyen el bicarbonato y el carbonato, el citrato y el trisilicato<sup>(2)</sup>. Sin embargo, el uso de los productos de sodio no se utiliza en enfermos con insuficiencia cardiaca ya que puede provocar una disfunción renal y con esto llevar a un paro cardiaco o a un daño de este tipo<sup>(1)</sup>.

Tabla 1. Fármacos y dosis más comunes de antiácidos <sup>(8)</sup>.

<b>Fármaco</b>	<b>Dosis (mg)</b>
Hidróxido de Aluminio	80-600
Hidróxido de Magnesio	65-400
Trisilicato de Magnesio	20-500

## **1.6 Preformulación.**

Para diseñar apropiadamente un producto farmacéutico se requiere considerar cierta información básica al inicio del proyecto, y es durante la etapa de la preformulación que se recopila la información útil ya sea de fuentes bibliográficas o de pruebas experimentales. Involucra la investigación de las propiedades físicas y químicas del principio activo por sí sólo y en combinación con excipientes<sup>(9)</sup>, o en sentido más amplio, estos estudios se definen como aquellos que preceden al establecimiento de la fórmula final y de las especificaciones que guían la fabricación del producto<sup>(10)</sup>.

Así, además de la caracterización del principio activo debe incluirse también una evaluación preliminar de excipientes así como una revisión de las directrices propias a la forma farmacéutica a desarrollar. Un buen trabajo de preformulación permite reducir los riesgos y aumentar la probabilidad de éxito en el desarrollo de un medicamento. Los estudios de preformulación deben proporcionar información que cubra básicamente los siguientes aspectos:

- I. Compatibilidad: Parámetros que permiten inferir el comportamiento químico, físico y microbiológico del principio activo sólo o en combinación con excipientes.
- II. Proceso: Características que permitan diseñar y definir un proceso a nivel laboratorio e industrial, potencialmente validable.
- III. Desempeño biológico: Parámetros que sean un indicativo del comportamiento del fármaco en el organismo.
- IV. Aceptación del paciente y el médico: Aspectos que hacen el medicamento atractivo para su consumo.
- V. Identificación y pureza: Parámetros que indican la calidad de la materia prima para ser empleada en la fabricación de medicamentos.

### **1.7 Compatibilidad.**

Durante la preformulación los estudios de compatibilidad son de carácter preliminar y generalmente son estudios bajo condiciones aceleradas, que por un lado permiten contar con un resultado más rápido y disminuyen el riesgo de que al realizar un estudio de estabilidad el producto terminado muestre algún efecto de inestabilidad bajo las condiciones a largo plazo.

El conocimiento de las interacciones fármaco- excipiente es muy útil en la selección de excipientes. Para la realización de los estudios de compatibilidad es recomendable someter las mezclas fármaco-excipiente a factores como temperatura elevada, humedad y luz, las muestras deben ser examinadas periódicamente en su apariencia y deben ser analizadas por algún método que detecte su descomposición<sup>(1)</sup>.

## 1.8 Formulación.

Con la información generada a partir de los estudios de preformulación se inician las actividades para desarrollar la forma farmacéutica especificada. Los estudios de formulación se enfocan en los siguientes puntos<sup>(1)</sup>:

- A. Fórmula cuantitativa. Involucra la selección de excipientes, la proporción y características de éstos.
- B. Establecimiento de especificaciones de materias primas, especificaciones preliminares de producto a granel y producto terminado.
- C. Diseño de proceso de fabricación y establecimiento de controles en proceso.
- D. Definición de las variables críticas sobre las cuales puede realizarse la optimización.
- E. Selección del material de empaque basado tanto en las necesidades de protección del producto a factores ambientales a los que puede estar expuestos como en aspectos de compatibilidad, estéticos y de mercadeo.

## 2.0 Edulcorantes

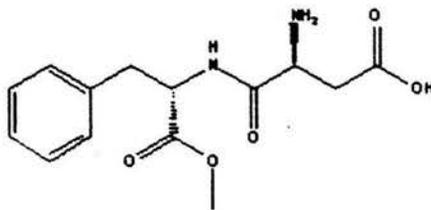
Los edulcorantes pueden ser de dos tipos, artificiales como la sacarina, ciclamatos, aspartame, etc. Que no aportan calorías y naturales como la fructosa, el sorbitol, etc. que si lo hacen, aunque en menor cantidad<sup>(12)</sup>.

**2.1. El aspartame** es uno de los edulcorantes más utilizado en los alimentos, se metaboliza en el aparato gastrointestinal en tres componentes dietéticos naturales: el ácido aspártico, la fenilalanina y el metanol, debido a que el aspartame proporciona el sabor dulce del azúcar sin sus calorías, puede usarse en alimentos para reducir de manera significativa la cantidad de calorías y de carbohidratos consumida. Esto es especialmente importante para los diabéticos y para las personas que desean bajar de peso.

Tiene un poder edulcorante muy alto (200 veces superior al de la sacarosa o azúcar de mesa) y, probablemente, sea el mejor sustituto del azúcar. Su dulzor es muy similar al de éste, aunque tiene el inconveniente de que cuando es sometido a altas temperaturas (superiores a 120 - 140°), durante un tiempo prolongado, se

desnaturaliza, perdiendo su dulzor y produciendo un sabor amargo en lugar de endulzar.

Mientras que una cucharadita de aspartame aporta sólo 2 calorías, una de azúcar aporta 16 ó 17. Por ello se necesita sólo una pequeña cantidad de aspartame para endulcorar sus alimentos y bebidas, permitiendo de esta forma, una reducción significativa de calorías. El consumo de aspartame debe limitarse en las personas que padecen fenilcetonuria<sup>(13,21)</sup>.



Fórmula desarrollada del aspartame (20)

(N-α-L-Aspartyl-L-phenylalanine 1-methyl ester)

### **2.1.1 PROPIEDADES:** (14,15)

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

*Peso molecular:* 294.31

*Descripción:* polvo blanco cristalino de sabor dulce.

*Usos:* principalmente se utiliza como agente edulcorante.

*Solubilidad:* moderadamente soluble en agua, ligeramente soluble en alcohol.

*Estabilidad:* es estable en condiciones secas. En presencia de humedad sufre hidrólisis, la degradación de aspartame ocurre durante el tratamiento de calor prolongado. Se debe de almacenar en recipientes bien cerrados, en un lugar seco y fresco.

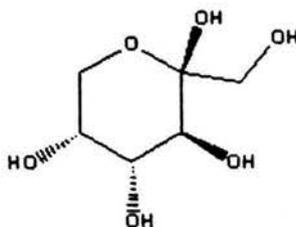
*Inestabilidad:* es incompatible con fosfato de calcio bivalente.

### **2.1.2 El Aspartame en la diabetes:**

Con base en los registros de la salud pública, la diabetes se ha convertido en uno de los problemas más importantes en México. Entre 1976 y 1984 se cuadruplicó el número de muertes atribuidas a la diabetes, por lo que el tratamiento médico y dietético de este padecimiento es de vital importancia. La restricción del consumo de azúcares simples generalmente representa una parte fundamental del tratamiento dietético de los individuos con diabetes, en tanto que la reducción de peso es indispensable en el tratamiento médico del diabético obeso no insulino dependiente. Los alimentos y bebidas que contienen aspartame pueden desempeñar un papel importante para ayudar a estas personas a cumplir con sus restricciones dietéticas, mientras siguen gozando de alimentos dulces y agradables. Por ejemplo, una lata de 335 ml de refresco con azúcar contiene aproximadamente 150 cal y 30 g de carbohidratos, mientras que una lata de 355 ml de refresco endulzado con aspartame contiene solamente 1-2 cal y 0 g de carbohidratos<sup>(16)</sup>.

## 2.2 Fructosa<sup>(18)</sup>.

Es el azúcar que está en forma natural en todas las frutas. También se llama levulosa o azúcar frutal. Suele conocerse como "azúcar para diabético". Tiene pocas ventajas sobre la glucosa, se utiliza en la elaboración de postres y productos para diabético pero hay que tener cuidado con su consumo ya que se transforma en glucosa. La fructosa se metaboliza más lentamente.



Fórmula desarrollada de la Fructosa<sup>(20)</sup>

(D-Fructose)

### 2.2.1 PROPIEDADES: (14,15)

*Fórmula empírica:* C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub>

*Peso molecular:* 180.16

*Descripción:* polvo blanco cristalino de sabor dulce.

*Usos:* principalmente se utiliza como agente edulcorante.

*Solubilidad:*

Tabla 2. Solubilidad de la fructosa a 20° C.

Disolvente	Solubilidad a 20°C
Etanol (95%)	1 en 15
Metanol	1 en 14
Agua	1 en 0.3

*Estabilidad:* la fructosa es higroscópica y por lo tanto absorbe humedad (HR mayores de 60%). Si se mantiene empaquetada a condiciones de 25°C y una HR menor de 60%, se puede considerar que ésta mantendrá su estabilidad por lo menos 1 año.

*Inestabilidad:* La fructosa reacciona con aminas, aminoácidos, péptidos y proteínas.

### **2.2.2. La fructosa en la diabetes: (17,19,21)**

Estudios realizados por Crapo, Kolterman y Olefsky en los años ochenta, mostraron que los sujetos normales, no insulino dependientes e intolerantes a la glucosa al consumir fructosa presentan niveles bajos de glucosa en sangre y estos no aumentaron como en el caso de ingesta de glucosa.

La fructosa es un endulzante proveedor de energía. Se encuentra en diferentes fuentes naturales (frutas, bayas y vegetales) o bien se adiciona a bebidas, productos de panadería y dulces. La cantidad actual de fructosa en la dieta del diabético parece estar dentro de las recomendaciones. Debido al bajo índice de glicemia que manifiesta la fructosa, puede ser una alternativa para endulzar en el caso de los diabéticos que gusten de los alimentos dulces y que a su vez son propensos a niveles post prandiales altos de glucosa en sangre.

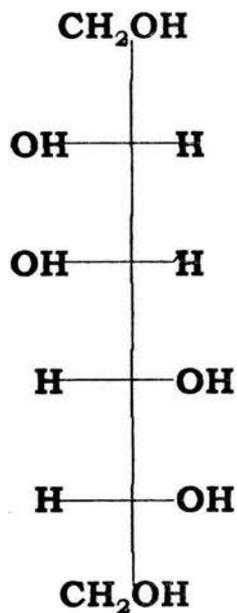
En los pacientes con diabetes mellitus no dependiente de insulina (DMNDI) moderada, el uso de la fructosa puede resultar en menores niveles post prandiales de glucosa y de insulina comparándola con casi cualquier otra fuente de hidratos de carbono.

En los estudios clínicos, la fructosa ha tenido dos tipos de efectos: ya sea que ha mejorado el control metabólico del paciente diabético o bien no ha causado cambios.

### **2.3 Manitol** (19,22)

Ha existido como un producto comercial por más de 60 años. Hoy el manitol es usado en: comida, dulces, productos bucales, y en productos farmacéuticos.

El manitol es 50% más dulce que la sacarosa. Es muy estable, tanto en estado sólido, como en soluciones acuosas estériles, así como con ácidos y bases, de la misma manera el oxígeno atmosférico y la humedad no lo afectan.



Fórmula desarrollada del Manitol (22)  
(D-Mannitol)

### 2.3.1 PROPIEDADES: (14,15)

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

Peso molecular: 182.17

*Descripción:* Polvo cristalino blanco.

*Usos:* como agente edulcorante y diluyente.

*Solubilidad:*

Tabla 3. Solubilidad del manitol a 20° C.

Disolvente	Solubilidad a 20°C
Álcalis	Soluble
Etanol (95%)	1 en 83
Éter	Prácticamente insoluble
Glicerina	1 en 18
Agua	1 en 5.5

Estabilidad: el manitol es estable en estado seco y en soluciones acuosas. Las soluciones pueden ser esterilizadas por filtración o por autoclave. En solución el manitol no se ve afectado por temperaturas bajas, ni por ácidos ni por bases. El oxígeno atmosférico no lo afecta.

Inestabilidad: El manitol es incompatible con Xilitol y puede formar complejos con algunos metales (Fe, Cu).

### **2.3.2 El manitol en la diabetes<sup>(19,22)</sup>.**

Se obtiene a partir de glucosa o sacarosa por lo que se relaciona con los azúcares que se usan frecuentemente en la elaboración de productos dietéticos para diabéticos, pues se absorben muy lentamente. Otro beneficio importante es que no contribuye al desarrollo de la caries dental, pues las bacterias cariogénicas no pueden metabolizarlo tan rápidamente como el azúcar; además, apenas modifican el pH. Por ello, se emplea con frecuencia para edulcorar chicles, caramelos y, en general, productos que pueden permanecer mucho tiempo en la boca. Consumido en exceso pueden tener un efecto laxante.

## II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las tabletas masticables es una de las formas farmacéuticas de mayor aceptación en el mercado libre de medicamentos; estas presentan grandes ventajas ya que evitan los problemas asociados con la deglución, favorecen la biodisponibilidad y poseen un sabor agradable, el cual generalmente está dado por azúcares, edulcorantes o incluso saborizantes artificiales<sup>(4)</sup>.

En el mercado se encuentran diversos productos antiácidos, principalmente en suspensión y aunque hay algunos productos masticables, presentan el inconveniente de que no pueden ser consumidos por personas diabéticas ya que el edulcorante más utilizado es la sacarosa; debido a la gran incidencia de diabetes y personas de la tercera edad intolerantes a la glucosa, son algunas de las limitantes para la utilización de las tabletas masticables comunes. Por estos inconvenientes existe la necesidad de desarrollar formulaciones que sustituyan la sacarosa por azúcares sintéticos como el aspartame y el manitol o un azúcar de origen natural como la fructosa para así favorecer a esta población.

### **III. OBJETIVOS**

- ✍ Realizar la preformulación y la formulación de un antiácido en tabletas masticables con azúcares sintéticos o naturales adecuados para personas de la tercera edad, personas diabéticas o intolerantes a la glucosa.
  
- ✍ Comprobar que el empleo de fructosa, manitol o aspartame no interferirá con la estabilidad de la formulación propuesta.

### **IV. HIPÓTESIS**

Con el desarrollo de la preformulación, se seleccionaron los constituyentes adecuados principalmente los edulcorantes, para obtener la formulación de un antiácido en tabletas masticables que favorezca a personas diabéticas, de la tercera edad o intolerantes a la glucosa con problemas gástricos menores.

## V. MATERIAL EQUIPO Y REACTIVOS

Tabla 4. Material y Reactivos

MATERIAL	MARCA	REACTIVOS	MARCA
Frascos viales transparentes.	Vitromex	Aspartame	Donación SEARLE De MEXICO
Vaso de precipitado 50, 100, 250 mL.	Pyrex	Ácido clorhídrico	JT. Baker
Matraz volumétrico. 100, 200, 1000 mL	Pyrex	Cloruro de amonio	Merck
Matraz Erlenmeyer 125, 250 mL.	Pyrex	Hidróxido de amonio	JT. Baker
Soporte Universal		Ácido acético glacial	JT. Baker
Parrilla de Calentamiento.	Magnestir 58290	Etanol	JT. Baker
Bureta 50 mL	Pyrex	Ditizona	Técnica Química
Probeta 50 mL.	Kymax	Sulfato de zinc	Merck
Pinzas dobles para bureta.		Acetato de amonio	JT. Baker
Pipeta graduada 10 mL	Pyrex	Trietanolamina	JT. Baker
Agitadores de vidrio	Pyrex	EDTA	JT. Baker
Frascos de vidrio 500, 1000 mL.		Negro de eriocromo T	Sigma
Papel glassene		Metanol	JT. Baker
Matraz kitazato 250 mL.	Pyrex	Clorhidrato de hidroxilamina	JT. Baker
Papel filtro poro abierto.		Hidróxido de Aluminio	Química y Farmacia
Guantes de latex.		Hidróxido de Magnesio	Montana Tec
Cofias		Polivinil pirrolidona	Axiton
Cubrebocas		Aerosil	Droguería Mercurio

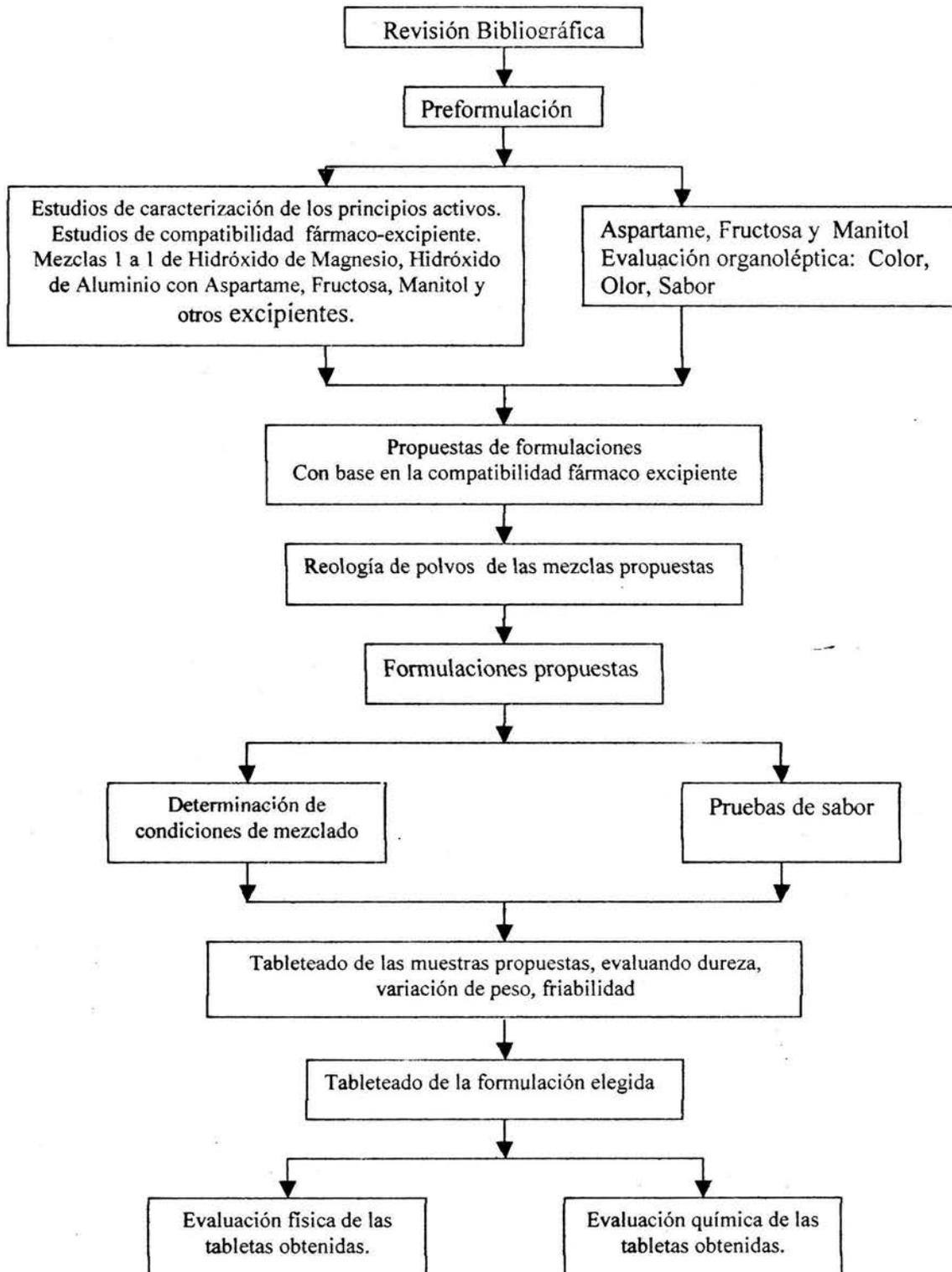
Continuación Tabla 4

Espátula		Estearato de magnesio	Casa avasco
Pizeta 500 mL		Manitol	Droguería Cosmopolitan
Gotero 5 mL		Fructosa	Apimaya S.A de C.V.
Etiquetas blancas		Agua destilada	Planta piloto

Tabla 5. Instrumentos y equipos.

<b>INSTRUMENTOS</b>	<b>MARCA</b>	<b>EQUIPO</b>	<b>MARCA</b>
Balanza analítica	OHAUS AS-120	Mezclador de corazas gemelas	Equinox
Termómetro graduado -10 a 250°C	Termolab	Granulador	Erweka
		Tableteadora rotativa	Chuan Yung
		Desintegrador	Elexa
		Durometro	Erweka
		Friabilizador	Erweka
		Campana de Extracción	
		Estufa de estabilidad	Caisa
		Cámara de luz blanca	
		Estufa	Mapsa HDP-334
		Lampara de Infra Rojo	

## VI. METODOLOGÍA



## 6.1 Revisión Bibliográfica

Realizar la revisión bibliográfica de las características físicas de las tabletas masticables, así como también las propiedades fisicoquímicas, estabilidad y compatibilidad del Hidróxido de aluminio, Magnesio, Aspartame, manitol y Fructosa.

## 6.2 Preformulación

### Caracterización de los principios activos.

Dado que la naturaleza de los principios activos es inorgánica, se hizo necesario tomar como base los métodos de valoración de la FEUM 7ª edición para evaluar la estabilidad de éstas sales y la interacción con excipientes.

#### *Valoración del Principio activo*

**Hidróxido de Aluminio:** Pasar una cantidad de la muestra equivalente a 1.5 g de hidróxido de aluminio a un vaso de precipitados, agregar 15mL de ácido clorhídrico, calentar cuidadosa y lentamente hasta completa disolución. Enfriar, pasar a un matraz volumétrico de 500 mL, llevar al volumen con agua y mezclar. Pasar 20 mL de esta solución a un vaso de precipitados de 50mL y agregar con agitación constante, en el orden indicado, 25mL de solución 0.05M de edeteato disódico y 20mL de solución reguladora de acetato de amonio – ácido acético. Enseguida calentar la solución a ebullición durante 5 minutos.

Enfriar, agregar 50mL de alcohol y 2mL de SR de ditizona. Titular con solución 0.05M de sulfato de zinc hasta el vire del indicador. Cada mililitro de solución 0.05M de edetato disódico equivale a 3.9mg de hidróxido de aluminio.

**Hidróxido de Magnesio.**

Pasar 75mg de la muestra, previamente seca, a un matraz Erlenmeyer. Agregar 2 mL de solución 3N de ácido clorhídrico, agitar y disolver. Agregar 100 mL de agua, ajustar la solución a pH 7 con una solución 1N de hidróxido de sodio, agregar 5 mL de solución reguladora de amonio-cloruro de eriocromo negro, y titular con solución 0.05M de EDTA, hasta un punto final azul. Cada mililitro de 0.05M de EDTA equivale a 2.916 mg de Hidróxido de Magnesio.

### **6.3 Estabilidad de los principios activos en solución.**

- a. Hidrólisis ácida: Colocar aproximadamente 0.5g del principio activo en cada uno de los ocho frascos viales transparentes. Adicionar 4 mL de una solución 10% de HCl. Someter las muestras a 60°C por 8 semanas. Determinar la degradación del activo por medio de titulación, evaluando 1 vial por semana.
- b. Hidrólisis básica: Colocar aproximadamente 0.5g del principio activo en cada uno de los ocho frascos viales transparentes. Adicionar 4 mL de una solución 10% de NaOH. Someter las muestras a 60°C por 8 semanas. Determinar la degradación del activo por medio de titulación, evaluando 1 vial por semana.
- c. Oxidación: Colocar aproximadamente 0.5g del principio activo en cada uno de los ocho frascos viales transparentes. Adicionar 5 mL de una solución 10% de Peroxido de Hidrógeno. Someter las muestras a 60°C por 8 semanas. Determinar la degradación del activo por medio de titulación, evaluando 1 vial por semana.
- d. Reducción: Colocar aproximadamente 0.5g del principio activo en cada uno de los ocho frascos viales transparentes. Adicionar 1g de Zinc metálico y 5 mL de una solución de HCl 10%. Someter las muestras a 60°C por 8 semanas. Determinar la degradación del activo por medio de titulación, evaluando 1 vial por semana.

e. Luz Blanca: Colocar aproximadamente 0.5g del principio activo en cada uno de los ocho frascos viales transparentes. Someter la muestra a luz blanca durante dos meses. Determinar la degradación del activo por medio de titulación, evaluando 1 vial por semana.

f. *Temperatura:*

**40° C.** Colocar aproximadamente 0.5g del principio activo en un frasco vial transparente. Someter la muestra en una estufa de estabilidad de 40° C por 2 meses. Determinar la degradación del activo por medio de titulación.

**60° C.** Colocar aproximadamente 0.5g del principio activo en un frasco vial transparente. Someter la muestra en una estufa de estabilidad de 60° C por 2 meses. Determinar la degradación del activo por medio de titulación.

*g. Temperatura/ Humedad Relativa:*

**40° C/75% Humedad Relativa.** Colocar aproximadamente 0.5g del principio activo en un frasco vial transparente. Someter la muestra en una estufa de estabilidad de 40° C y colocarla en una cámara de humedad al 75% por 2 meses. Determinar la degradación del activo por medio de titulación.

#### **6.4 Compatibilidad fármaco excipiente.**

Utilizar los siguientes excipientes: Polivinil pirrolidona, Aerosil, Estearato de Magnesio, Fructosa, Manitol y Aspartame. Realizar combinaciones 1:1 para la determinación de los más factibles. Someter dichas combinaciones a las siguientes condiciones: 40° C, 40° C/75% HR, 60° C, Luz blanca y Oscuridad.

#### **6.5 Reología de polvos.**

Obteniendo la formulación final realizar la reología de la siguiente manera.

*Humedad:* Se determinó empleando la lámpara de Infra rojo, donde se colocaron 3 muestras de aproximadamente 5 gramos, exponiendo cada muestra a 5 minutos por la lámpara de I R.

*Velocidad de flujo:* Se determinó empleando un embudo de acero inoxidable fijo a 10 cm de altura de una superficie horizontal plana, se fue colocando poco a poco el polvo hasta llenar el embudo al ras y se registro el tiempo en que tardó en fluir, consecutivamente después se peso el polvo y se reportó la velocidad de flujo como el cociente de la masa y el tiempo como el promedio de las tres determinaciones.

*Ángulo de reposo:* Se determinó utilizando el mismo método antes mencionado (Velocidad de flujo), midiendo la altura (H) de la base del polvo formada después de fluir por el embudo, y el radio (R) de la misma; obteniendo el ángulo de reposo mediante lo siguiente:

$$\alpha = \arctan H/R$$

Se tomó en cuenta el criterio de la tabla 4 para establecer el tipo de flujo que presenta dicho polvo.

Tabla 4. Clasificación de los ángulos de Reposo en relación al tipo de flujo.

<b>Ángulo de Reposo (°)</b>	<b>Tipo de flujo</b>
20-25	Excelente
25-30	Bueno
30-40	Regular
>40	Pobre

*Densidad aparente:* Se determinó llenando una probeta graduada previamente tarada con una cantidad de polvo previamente pesada, midiendo el volumen que ocupó dicha cantidad; esta densidad se expresó como el cociente de la masa en gramos y el volumen en centímetros cúbicos. Se reportó el promedio de tres determinaciones.

*Densidad compactada:* Se realizó mediante el llenado de una probeta graduada previamente tarada con una cantidad de polvo previamente pesada y dejándola caer verticalmente sobre una superficie plana a una altura de 5 cm y a una velocidad constante de 1 golpe/ segundo hasta que el volumen de la muestra no experimente ningún cambio. Se tomó en cuenta el volumen final que ocupó dicha cantidad ; esta densidad se expresó como el cociente de la masa en gramos y el volumen en centímetros cúbicos. Se reportó el promedio de tres determinaciones.

*Factor de compresibilidad:* Se determinó relacionando la densidad aparente ( $\rho_a$ ) y la densidad compactada ( $\rho_c$ ); mediante la siguiente relación matemática.

$$\% \text{Compresibilidad} = \left[ \frac{\rho_c - \rho_a}{\rho_c} \right] * 100$$

*Índice de Haussner.* Se calculó a partir de la densidad aparente y la densidad compactada:

$$IH = \frac{\rho_c}{\rho_a}$$

Tabla 7. Clasificación del Factor de compresibilidad y del Índice de Haussner en relación al tipo de flujo.

<b>% Compresibilidad</b>	<b>Índice de Haussner</b>	<b>Tipo de flujo</b>
5-15	<1.25	Excelente
12-16	1.25-1.5	Bueno
18-21	-----	Aceptable
23-35	>1.5	Pobre
33-38	-----	Muy pobre
>40	-----	Extremadamente pobre

## 6.6 Selección de componentes de la formulación.

Con base a los resultados obtenidos, en la compatibilidad Fármaco excipiente, elegir la combinación de excipientes con mejores características y proponer el procedimiento de manufactura.

## 6.7 Formulaciones propuestas

Se propusieron 2 formulaciones en las cuales, se evaluaron diferentes proporciones del agente edulcorante.

<b>COMPONENTE</b>	<b>F1</b>	<b>COMPONENTE</b>	<b>F2</b>
<b>Al(OH)3</b>	19.4%	<b>Al(OH)3</b>	19.4%
<b>Mg(OH)2</b>	40.5%	<b>Mg(OH)2</b>	40.5%
<b>PVP</b>	37.6%	<b>PVP</b>	37.6%
<b>AEROSIL</b>	0.97%	<b>AEROSIL</b>	0.97%
<b>ASPARTAME</b>	<b>0.5,0.10,0.15%</b>	<b>MANITOL</b>	<b>3.5,4.0,4.5%</b>
<b>ESTEARATO DE MAGNESIO</b>	0.97%	<b>ESTEARATO DE MAGNESIO</b>	0.97%
<b>MENTOL</b>	0.024%	<b>MENTOL</b>	0.024%

Tabla 8. Formulaciones Propuestas.

El proceso de fabricación de las tabletas se encuentra en el apartado número VII.

### **6.8 Determinación de condiciones de mezclado**

Es difícil tener una mezcla perfecta para un producto farmacéutico debido a las interacciones entre partículas y fuerza de gravedad que se presentan; sin embargo durante el desarrollo del producto se buscará lograr una distribución homogénea (los) principio (s) a través de una evaluación adecuada de las características del principio activo, además de la correcta selección de excipientes y método de mezclado.

Las características como el tamaño, forma, área superficial y densidad de las partículas en un polvo son los principales factores que determinan la efectividad de un mezclado, aunque los diferentes equipos (por el mecanismo de mezclado en el que se fundamente) así como el tiempo son variables que también influyen en este proceso. Aunado a ello, se debe contemplar que las mezclas de partículas sólidas tienen la posibilidad de segregarse cuando se manipulan en tolvas, cuñetes, etc.

Aunque la velocidad y tiempo de mezclado depende básicamente del tipo y tamaño del mezclador. Es por esto que se tomaron los siguientes parámetros, donde la velocidad fue constante:

Tabla 9. Velocidad y tiempos empleados para la obtención de un mezclado óptimo.

<b>Tiempo min.</b>	<b>Velocidad rpm</b>
10	20
15	20
20	20

Y se tomaron muestras en las tres partes (lado izquierdo, centro, lado derecho) del mezclador de corazas gemelas para hacer las determinaciones pertinentes y conocer en cual tiempo el porcentaje de activo era más homogéneo y más cercano a 100%.

### **6.9 Pruebas de sabor**

Una vez que se eligió la formulación, se probaron tres concentraciones de sabor menta por tableta, las cuales son:

Tabla 10. Concentraciones de sabor.

0.0010g	0.0015g	0.0020g
---------	---------	---------

## **VII. PROCEDIMIENTO DE MANUFACTURA**

### PARTE I

Colocar las siguientes materias primas en el mezclador de corazas gemelas.

#### **MATERIA PRIMA**

Hidróxido de magnesio

Hidróxido de aluminio

Mezclar en mezcladora de corazas gemelas por 15 min.

### PARTE II

Preparar la solución aglutinante.

#### **MATERIA PRIMA**

Polivinil pirrolidona

Etanol 70%

Agua destilada 30%

### PARTE III

Adicionar lentamente la parte II a la parte I, mezclando constantemente hasta uniformidad de la masa.

Granular la pasta utilizando una malla No. 20 en el granulador Erweka.

Secar el granulado en la estufa MAPSA HDP-33V a 60° C por 40 min.

Al termino, determinar la humedad del granulado la cual debe de ser entre 2 - 2.5%.

### PARTE IV

Tamizar la parte III en malla número 15.

## PARTE V

Colocar las siguientes materias primas en el mezclador de corazas gemelas (previamente tamizadas por malla No 15).

### **MATERIA PRIMA**

Aerosil

Aspartame

Mentol

Granulado del paso IV.

Mezclar durante 10 min.

Agregar al mezclador de corazas gemelas Estearato de magnesio tamizado por malla No 15.

### **MATERIA PRIMA**

Estearato de magnesio.

Mezclar durante 5 minutos, para hacer un tiempo de mezclado de 15 min.

## PARTE VI

Tabletear el granulado parte V en la tableteadora rotativa CHUAN YUNG.



Fig 1. Tableteadora rotativa

Colocar el granulado en la tableteadora:

Ajustar la tableteadora a un peso de  $620 \text{ mg} \pm 5\%$  y una dureza de 5-7

Kgf, y comprimir.

## VIII. EVALUACIÓN DE PRUEBAS FÍSICAS Y QUÍMICAS EN LA FORMULACIÓN

### 8.1 Evaluación de pruebas físicas de la formulación final.

#### Evaluación de las tabletas

- a) Apariencia: Se realizó por análisis visual, evaluando uniformidad de color y forma.
- b) Friabilidad: Se realizó con veinte tabletas, las cuales fueron pesadas y colocadas en el tambor del friabilizador. Las condiciones de la prueba: fueron 5 minutos a una velocidad de 20 r.p.m (el equivalente a 100 revoluciones del tambor), una vez que el equipo se detuvo automáticamente, se retiraron las tabletas, se limpió el exceso de polvo en ellas y se pesaron nuevamente, la friabilidad se reportó como el porcentaje de la diferencia en peso de las tabletas.
- c) Dureza: se realizó midiendo la fuerza requerida (en Kilogramos) para romper las tabletas, mediante la aplicación de una fuerza diametral, lograda con un durómetro eléctrico. Se reportó el promedio de diez tabletas.
- d) Peso promedio y Variación de peso: Se determinó el peso promedio pesando veinte tabletas; considerando que al

pesarse las tabletas de manera individual, las cuales no deben de quedar fuera de especificación.

- e) Desintegración: Aunque esta prueba no es oficial para tabletas masticables, se realizó basada en las especificaciones farmacopéicas para tabletas recubiertas como se indica a continuación: En cada uno de los seis tubos de la canastilla, depositar una tableta, en caso de que en la monografía lo indique colocar en cada tubo un disco y poner el aparato en movimiento, usando como líquido de inmersión agua a  $37^{\circ} \text{C} \pm 2^{\circ} \text{C}$ , o bien el líquido especificado en la monografía respectiva. Cuando a transcurrido el tiempo indicado, elevar la canastilla para separarla del líquido de inmersión y observar las tabletas. Todas deben de haberse desintegrado completamente. Si no sucede así con una o dos tabletas, repetir la prueba con otras doce tabletas, no menos de dieciséis de las dieciocho tabletas deben desintegrarse completamente.

## **8.2 Evaluación química de los activos como producto terminado.**

Contenido de principio activo: No debe de contener menos del 90% y no más del 110% de activos.

### **Valoración de Hidróxido de Aluminio**

Preparación de la muestra: pesar no menos de 20 tabletas, calcular su peso promedio, pulverizarlas, pesar una cantidad de polvo equivalente a 1.2 gramos de hidróxido de aluminio, pasar a un vaso deprecitados de 150mL, adicionar 20mL de agua, agitar y agregar lentamente de solución 3 N de ácido clorhídrico, si es necesario calentar hasta disolución, enfriar y filtrar, recibir el filtrado en un matraz volumétrico de 200mL, lavar el filtro con agua, recibir el lavado en el mismo matraz, llevar al aforo y mezclar.

Procedimiento: Para una alícuota de 10 mL de la preparación de la muestra a un matraz Erlenmeyer de 300 mL, agregar 20 mL de agua y adicionar con agitación continua, en el siguiente orden, una alícuota de 25 mL de la solución 0.05 M de EDTA y 20 mL de solución reguladora de acetato de amonio – ácido acético y calentar casi a punto de ebullición durante 5 minutos. Enfriar, adicionar 50 mL de etanol y 2ml de SR de ditizona, preparada el día de uso, mezclar.

Titular con solución 0.05 M de sulfato de zinc hasta cambio de color verde violeta a rosa. Cada mililitro de solución 0.05 M de EDTA consumida es equivalente a 3.9 mg de hidróxido de aluminio.

**Valoración de Hidróxido de magnesio.**

Procedimiento: pasar una alícuota de 10 mL de la preparación de la muestra a un matraz Erlenmeyer de 500 mL, adicionar 200 mL de agua y 20 mL de trietanolamina, agitar. Agregar 10 mL de solución reguladora de amoniaco-cloruro de amonio y 3 gotas de SI de negro de eriocromo T.

Enfriar la solución entre 3° C y 4 ° C, por inmersión del matraz en un baño de hielo, sacar el matraz del baño y titular con solución 0.05 M de EDTA hasta punto final azul. Cada mililitro de solución 0.05 M de EDTA es equivalente a 2.916 mg de hidróxido de magnesio.

## IX. RESULTADOS

### 9.1 ESTUDIOS DE PREFORMULACION

#### 9.1.1 Caracterización del Principio Activo.

#### HIDROXIDO DE ALUMINIO

Tabla 11. Pruebas empleadas para la caracterización del Hidróxido de Aluminio.

<b>PRUEBAS</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>LIMITES ESPECIFICOS</b>
Forma	Polvo amorfo	Polvo amorfo
Color	Blanco	Blanco
Olor	Inodoro	Inodoro
Apariencia	Polvo amorfo	Polvo amorfo
Solubilidad	Soluble en ácidos e hidróxidos alcalinos fijos. Casi insoluble en agua y alcohol.	Soluble en ácidos e hidróxidos alcalinos fijos. Casi insoluble en agua y alcohol.
Punto de fusión	300° C	300° C
Valoración	100.70%	90-110%

#### HIDROXIDO DE MAGNESIO

Tabla 12. Pruebas empleadas para la caracterización del Hidróxido de Magnesio.

<b>PRUEBA</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>LIMITES ESPECIFICOS</b>
Forma	Polvo	Polvo
Color	Blanco	Blanco
Olor	Inodoro	Inodoro
Apariencia	Polvo amorfo	Polvo amorfo
Solubilidad	Ácidos muy diluidos Casi insoluble en agua	Ácidos muy diluidos Casi insoluble en agua
Punto de fusión	350° C	350° C
Valoración	99.83	95-100.5%

## 9.2 ELECCIÓN DEL EDULCORANTE DE ACUERDO AL SABOR

### ASPARTAME

Tabla 13. Concentraciones empleadas de acuerdo a la intensidad de sabor.

0.05%	0.10%	0.15%
+++	+++++	+++++

### MANITOL

Tabla 14. Concentraciones empleadas de acuerdo a la intensidad de sabor.

3.5%	4%	4.5%
+++	+++	++++

## 9.3 FORMULACIÓN FINAL

Tabla 15. Principios activos y excipientes compatibles entre si para dar la formulación, así como sus cantidades.

PRINCIPIOS ACTIVOS Y EXCIPIENTES	CANTIDADES PARA UNA TABLETA
Al(OH)3	19.4%
Mg(OH)2	40.5%
PVP	37.6%
AEROSIL	0.97%
ASPARTAME	0.15%
ESTEARATO DE MAGNESIO	0.97%
MENTOL	0.024%

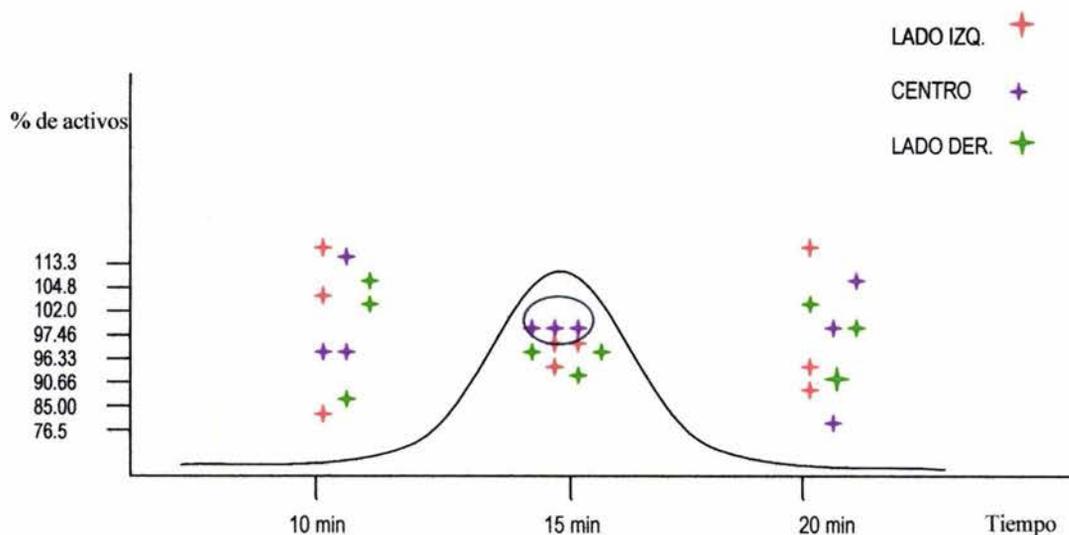
## 9.4 RESULTADOS OBTENIDOS EN LA REOLOGÍA DE POLVOS.

Tabla 16. Valores de la reología de polvos obtenidos en el laboratorio.

<b>Velocidad de flujo</b>	12 segundos
<b>Ángulo de Reposo</b>	32°
<b>Índice de Haussner</b>	1.1904
<b>Índice de Carr</b>	0.16005

## 9.5 DETERMINACIÓN DEL TIEMPO DE MEZCLADO

### CURVA DE MEZCLADO



Gráfica 1. Representación gráfica que presentan los resultados promedio en la determinación de la curva de mezclado (Velocidad de mezclado 20 rpm).

El tiempo de mezclado se determinó gráficamente y fue el punto en el que el porcentaje de activo determinado por valoración complejométrica era más homogéneo y la cantidad de activos más cercanos al 100% de cantidad de principio activo. El tiempo determinado fue de 15 minutos a 20 revoluciones por minuto, el cual se empleó para el mezclado de la formulación propuesta adicionando el lubricante 5 minutos antes del total del tiempo.

### 9.6 Proceso de la formulación final

Se llevó de acuerdo al procedimiento de manufactura ubicado en las paginas 50-53 capítulo VII.

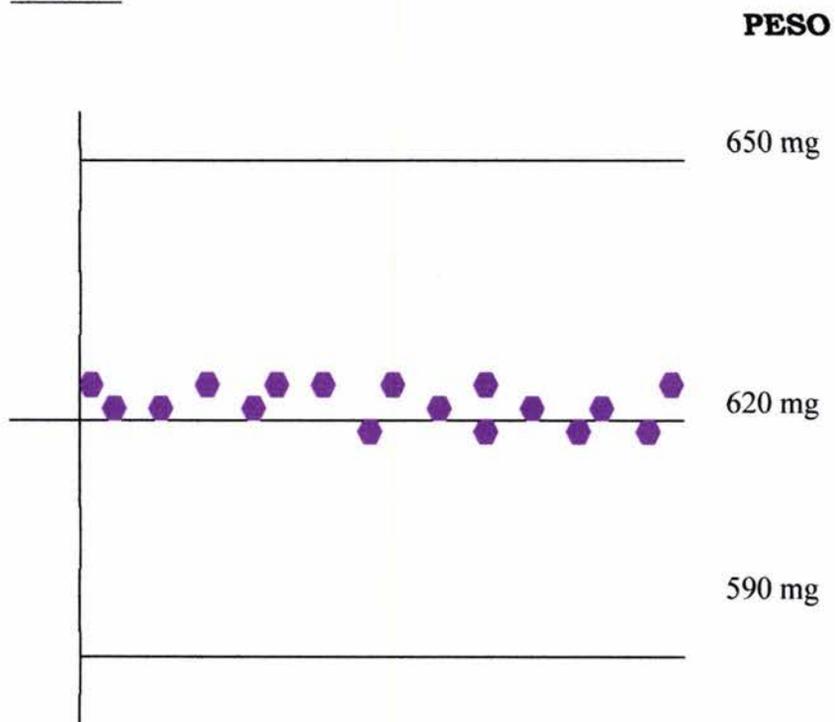
Se realizaron tres lotes de la formulación final, los cuales se tabletearon en una tableteadora rotativa, controlando Peso, Dureza, Friabilidad y Desintegración, obteniendo los resultados, se fabricaron tres lotes de 500 tabletas y se enviaron al laboratorio de control de calidad, para evaluar las especificaciones establecidas. Encontrándose lo siguiente:

Tabla 17. Resultados obtenidos de los 3 lotes en la determinación de pruebas físicas, realizadas a las tabletas, durante la fabricación.

PRUEBA	RESULTADO			ESPECIFICACIÓN
	Lote 1	Lote 2	Lote 3	
<b>FRIABILIDAD</b>	0.51%	0.62%	0.58%	<b>no más del 1%</b>
<b>DESINTEGRACIÓN</b>	12 min	12 min	11 min	<b>no más de 30 min</b>
<b>DUREZA</b>	5.25 a 6.2 Kgf	5 a 5.9 Kgf	5.7 a 6.3 Kgf	<b>No más de 7 Kgf</b>

## VARIACIÓN DE PESO

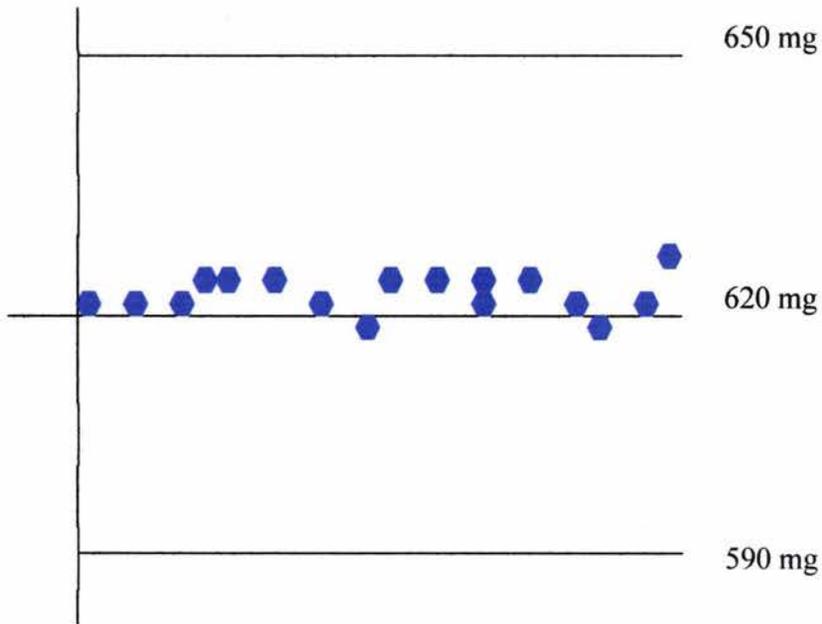
**LOTE 1**



Gráfica 2. Gráfico de control de peso de las tabletas como producto terminado.

**LOTE 2**

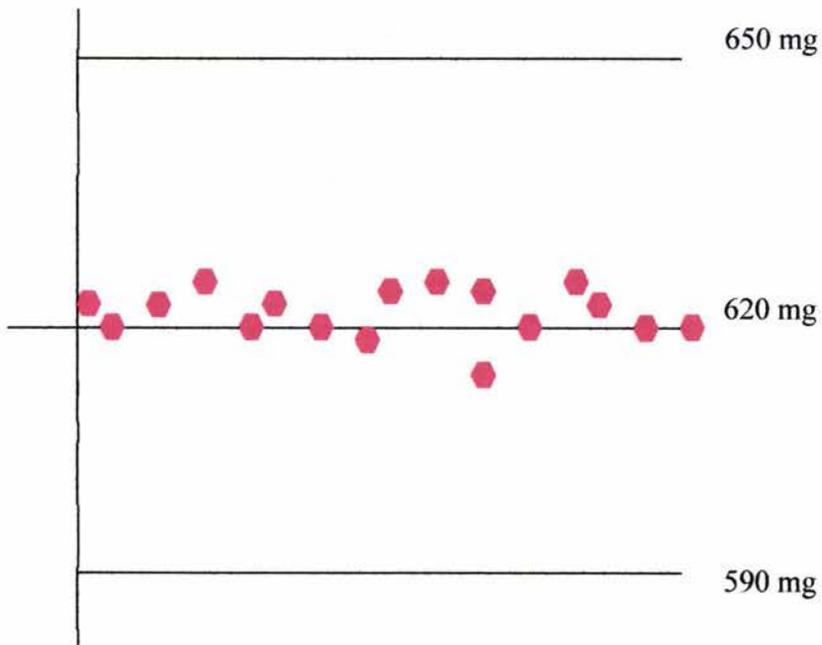
**PESO**



Gráfica 3. Gráfico de control de peso de las tabletas como producto terminado

**LOTE 3**

**PESO**



Gráfica 4. Gráfico de control de peso de las tabletas como producto terminado

## CONTENIDO DE PRINCIPIO ACTIVO

### Hidróxido de Magnesio

Tabla 18. Resultados en porcentaje de la titulación complejométrica para evaluar al Hidróxido de Magnesio.

<b>1er lote</b>	<b>2do lote</b>	<b>3er lote</b>	<b>ESPECIFICACION</b>
100.70%	99.83%	95.23%	<b>No menos del 90% y No más del 110% de activo</b>
100.10%	99.95%	97.00%	
99.7%	100.2%	96.3%	

### Hidróxido de Aluminio

Tabla 19. Resultados en porcentaje de la titulación complejométrica para evaluar al Hidróxido de Aluminio.

<b>1er lote</b>	<b>2do lote</b>	<b>3er lote</b>	<b>ESPECIFICACION</b>
102.89%	108.29%	107.30%	No menos del 90% y No más del 110% de activo
96.40%	102.00%	106.5%	
104.83%	104.6%	102.40%	

## **X. ANÁLISIS DE RESULTADOS**

En este trabajo se realizaron los estudios de preformulación para conocer las características tanto físicas como químicas de los principios activos (Hidróxido de Aluminio e Hidróxido de Magnesio) Tabla 11 y 12; siendo estos óptimos para la formulación, debido a que no hubo interacción fármaco-excipiente en los estudios de compatibilidad (Anexo 1) y presentando estabilidad durante su caracterización, debido a que se sometieron a hidrólisis ácida, hidrólisis básica, oxidación y reducción a una temperatura de 60° C. El Hidróxido de Magnesio presentó hidrólisis ácida a las cuatro semanas del estudio. El Hidróxido de Aluminio presentó problemas de degradación en la hidrólisis ácida a la tercera semana, con las demás pruebas no se detectó degradación durante el tiempo de muestreo, por lo que no se sospecha de degradación.

Se sometieron a prueba para la formulación tres edulcorantes diferentes los cuales son: Aspartame, Manitol y Fructosa, en donde el Aspartame presentó mejores características para la formulación, debido a que no presentó ninguna incompatibilidad tanto con los activos como con los excipientes. La Fructosa se descartó debido a que no soporta altas temperaturas y se observó la posible degradación en

la mezcla con los principios activos. El Manitol se eliminó debido a que tiene poca intensidad de sabor con respecto al Aspartame.

Una vez seleccionados los excipientes con mejores características se propuso la formulación. Se realizó la reología de polvos, en donde los valores se salieron de especificación; por lo tanto se llevo a cabo un Proceso de Granulación Vía Húmeda para mejorar el tamaño de partícula y con esto favorecer la reología y proceder al tableteado.

La tableteadora empleada fue la tableteadora rotativa CHUAN YUNG, ubicada en la Planta Piloto de la FES-Zaragoza; controlando el peso y la dureza en las tabletas (Tabla 17, Graficas 2,3,4).

Los controles de calidad que se le realizaron a cada uno de los lotes fueron: Valoración de los activos, Degradación, Dureza, Variación de Peso, Peso promedio y Friabilidad. Los cuales fueron óptimos para la fabricación de estas tabletas (Tablas 11,12, 17, 18, 19, Graficas 2,3,4) pudiendo en un futuro desarrollarse pruebas como la estabilidad del mismo, para probar el consumo de estas.

## **XI. CONCLUSIONES**

Con los estudios realizados, se obtuvo una formulación que cumple con los controles adecuados de acuerdo a los edulcorantes en de tabletas antiácidas masticables, dirigidas a toda persona que sea intolerante a la sacarosa, así como personas diabéticas y personas geriátricas.

En cuanto a las pruebas de control de calidad FEUM 7<sup>a</sup> Edición, las tabletas cumplen con las pruebas mínimas para tabletas.

Con esto se asegura la total satisfacción de las características de este producto (tabletas antiácidas masticables), ya que puede ser parte del tratamiento para enfermedades ácido pépticas en pacientes de la tercera edad y diabéticos sin ningún percance.

En cuanto a las propiedades organolépticas de las tabletas, específicamente el sabor, puede ser del gusto de la gente por su agradable sabor a menta y su toque de dulzor.

Por último, se obtuvo una formulación alterna, utilizando un edulcorante sintético, con principios activos ya conocidos, que beneficiaría a gran parte de la población.

## **XII. PROPUESTAS Y RECOMENDACIONES**

1.- Evaluar otros sabores tales como<sub>(4)</sub> :

- Menta
- Anís /Menta
- Vainilla

Para satisfacer los diferentes gustos de la población.

2.- Realizar evaluaciones del material de empaque para seleccionar el material que se empleara en la comercialización del producto.

3.- Se propone realizar los estudios de estabilidad acelerada y a largo plazo, de acuerdo con la NOM-073-SSA1-1993.

4.- Se sugiere llevar a cabo la Validación del proceso, para completar el proyecto.

5.- Realizar el Escalamiento para posteriormente producirlo como una Patente o como Genérico Intercambiable.

# **XII. ANEXO I.**

**CARACTERIZACIÓN DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS.**

**CÉDULA DE CARACTERIZACIÓN DEL HIDRÓXIDO DE ALUMINIO.**

CONDICIÓN	28//X/02	04/XI/02	11/XI/02	18/XI/02	25/XI/02	02/XII/02	09/XII/02	16/XII/02
HIDRÓLISIS ÁCIDA	↓	↓	x					
HIDRÓLISIS BÁSICA	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
OXIDACIÓN	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
REDUCCIÓN	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
40° C	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
40° C /75% HR	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
50° C	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
60° C	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
LUZ BLANCA	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
OSCURIDAD	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓

(x) CON DEGRADACIÓN

(↓) SIN DEGRADACIÓN

**CÉDULA DE CARACTERIZACIÓN DEL HIDRÓXIDO DE MAGNESIO.**

CONDICIÓN	28//X/02	04/XI/02	11/XI/02	18/XI/02	25/XI/02	02/XII/02	09/XII/02	16/XII/02
<b>HIDRÓLISIS ÁCIDA</b>	↓	↓	↓	x				
<b>HIDRÓLISIS BÁSICA</b>	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
<b>OXIDACIÓN</b>	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
<b>REDUCCIÓN</b>	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
<b>40° C</b>	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
<b>40° C /75% HR</b>	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
<b>50° C</b>	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
<b>60° C</b>	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
<b>LUZ BLANCA</b>	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
<b>OSCURIDAD</b>	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓

(x) CON DEGRADACIÓN

(↓) SIN DEGRADACIÓN

## CEDULAS DE COMPATIBILIDAD FÁRMACOS CON EXCIPIENTES

### I. CÉDULA DE COMPATIBILIDAD DEL HIDRÓXIDO DE ALUMINIO, HIDRÓXIDO DE MAGNESIO Y POLIVINIL PIRROLIDONA.

ANÁLISIS	CONDICION	Inicial	Muestreo 1	Muestreo 2	Muestreo 3	Muestreo 4	Muestreo 5
Valoración	40° C/ 75% HR	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	60° C	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Apariencia	40° C/ 75% HR	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	60° C	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Color	40° C/ 75% HR	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	60° C	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Olor	40° C/ 75% HR	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	60° C	↓	↓	↓	↓	↓	↓

(✕) CON DEGRADACIÓN

(↓) SIN DEGRADACIÓN

**II. CÉDULA DE COMPATIBILIDAD DEL HIDRÓXIDO DE ALUMINIO,  
HIDRÓXIDO DE MAGNESIO Y AEROSIL.**

<b>ANALISIS</b>	<b>CONDICION</b>	<b>Inicial</b>	<b>Muestreo 1</b>	<b>Muestreo 2</b>	<b>Muestreo 3</b>	<b>Muestreo 4</b>	<b>Muestreo 5</b>
Valoración	40° C/ 75% HR	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	60° C	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Apariencia	40° C/ 75% HR	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	60° C	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Color	40° C/ 75% HR	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	60° C	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Olor	40° C/ 75% HR	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	60° C	↓	↓	↓	↓	↓	↓

(✕) CON DEGRADACIÓN

(↓) SIN DEGRADACIÓN

**III. CÉDULA DE COMPATIBILIDAD DEL HIDRÓXIDO DE ALUMINIO,  
HIDRÓXIDO DE MAGNESIO Y ESTEARATO DE MAGNESIO.**

<b>ANALISIS</b>	<b>CONDICION</b>	<b>Inicial</b>	<b>Muestreo 1</b>	<b>Muestreo 2</b>	<b>Muestreo 3</b>	<b>Muestreo 4</b>	<b>Muestreo 5</b>
Valoración	40° C/ 75% HR	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	60° C	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Apariencia	40° C/ 75% HR	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	60° C	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Color	40° C/ 75% HR	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	60° C	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Olor	40° C/ 75% HR	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	60° C	↓	↓	↓	↓	↓	↓

(X) CON DEGRADACIÓN

(↓) SIN DEGRADACIÓN

**IV. CÉDULA DE COMPATIBILIDAD DEL HIDRÓXIDO DE ALUMINIO,  
HIDRÓXIDO DE MAGNESIO Y ASPARTAME.**

**EN CONDICIONES DE TEMPERATURA Y HUMEDAD: 40° C/ HR y 60 °C**

<b>ANALISIS</b>	<b>CONDICION</b>	<b>Inicial</b>	<b>Muestreo 1</b>	<b>Muestreo 2</b>	<b>Muestreo 3</b>	<b>Muestreo 4</b>	<b>Muestreo 5</b>
Valoración	40° C/ 75% HR	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	60° C	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Apariencia	40° C/ 75% HR	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	60° C	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Color	40° C/ 75% HR	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	60° C	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Olor	40° C/ 75% HR	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	60° C	↓	↓	↓	↓	↓	↓

(x) CON DEGRADACIÓN

(↓) SIN DEGRADACIÓN

**V. CÉDULA DE COMPATIBILIDAD DEL HIDRÓXIDO DE ALUMINIO,  
HIDRÓXIDO DE MAGNESIO Y ASPARTAME.**

**EN CONDICIONES DE TEMPERATURA Y LUZ : 40° C y LUZ BLANCA**

<b>ANALISIS</b>	<b>CONDICION</b>	<b>Inicial</b>	<b>Muestreo 1</b>	<b>Muestreo 2</b>	<b>Muestreo 3</b>	<b>Muestreo 4</b>	<b>Muestreo 5</b>
Valoración	40° C	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	Luz Blanca	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Apariencia	40° C	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	Luz Blanca	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Color	40° C	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	Luz Blanca	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Olor	40° C	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	Luz Blanca	↓	↓	↓	↓	↓	↓

(✕) CON DEGRADACIÓN

(↓) SIN DEGRADACIÓN

**VI. CÉDULA DE COMPATIBILIDAD DEL HIDRÓXIDO DE ALUMINIO,  
HIDRÓXIDO DE MAGNESIO Y MANITOL.**

**EN CONDICIONES DE TEMPERATURA Y HUMEDAD: 40° C/ HR y 60 °C**

<b>ANALISIS</b>	<b>CONDICION</b>	<b>Inicial</b>	<b>Muestreo 1</b>	<b>Muestreo 2</b>	<b>Muestreo 3</b>	<b>Muestreo 4</b>	<b>Muestreo 5</b>
Valoración	40° C/ 75% HR	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	60° C	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Apariencia	40° C/ 75% HR	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	60° C	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Color	40° C/ 75% HR	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	60° C	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Olor	40° C/ 75% HR	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	60° C	↓	↓	↓	↓	↓	↓

(X) CON DEGRADACIÓN

(↓) SIN DEGRADACIÓN

**VII. CÉDULA DE COMPATIBILIDAD DEL HIDRÓXIDO DE ALUMINIO,  
HIDRÓXIDO DE MAGNESIO Y MANITOL.**

**EN CONDICIONES DE TEMPERATURA y LUZ : 40° C y LUZ BLANCA.**

<b>ANALISIS</b>	<b>CONDICION</b>	<b>Inicial</b>	<b>Muestreo 1</b>	<b>Muestreo 2</b>	<b>Muestreo 3</b>	<b>Muestreo 4</b>	<b>Muestreo 5</b>
Valoración	40° C	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	Luz Blanca	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Apariencia	40° C	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	Luz Blanca	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Color	40° C	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	Luz Blanca	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Olor	40° C	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	Luz Blanca	↓	↓	↓	↓	↓	↓

(x) CON DEGRADACIÓN

(↓) SIN DEGRADACIÓN

**VIII. CÉDULA DE COMPATIBILIDAD DEL HIDRÓXIDO DE ALUMINIO,  
HIDRÓXIDO DE MAGNESIO Y FRUCTOSA.**

**EN CONDICIONES DE TEMPERATURA Y HUMEDAD: 40° C/ HR y 60 °C**

<b>ANALISIS</b>	<b>CONDICION</b>	<b>Inicial</b>	<b>Muestreo 1</b>	<b>Muestreo 2</b>	<b>Muestreo 3</b>	<b>Muestreo 4</b>	<b>Muestreo 5</b>
Valoración	40° C/ 75% HR	↓	↓	x	x	x	x
	60° C	↓	x	x	x	x	x
Apariencia	40° C/ 75% HR	↓	↓	x	x	x	x
	60° C	↓	x	x	x	x	x
Color	40° C/ 75% HR	↓	↓	x	x	x	x
	60° C	↓	x	x	x	x	x
Olor	40° C/ 75% HR	↓	↓	x	x	x	x
	60° C	↓	x	x	x	x	x

**(x) CON DEGRADACIÓN**

**(↓) SIN DEGRADACIÓN**

**IX. CÉDULA DE COMPATIBILIDAD DEL HIDRÓXIDO DE ALUMINIO,  
HIDRÓXIDO DE MAGNESIO Y FRUCTOSA.**

**EN CONDICIONES DE TEMPERATURA Y LUZ : 40° C y LUZ BLANCA**

<b>ANALISIS</b>	<b>CONDICION</b>	<b>Inicial</b>	<b>Muestreo 1</b>	<b>Muestreo 2</b>	<b>Muestreo 3</b>	<b>Muestreo 4</b>	<b>Muestreo 5</b>
Valoración	40° C	↓	↓	x	x	x	x
	Luz Blanca	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Apariencia	40° C	↓	↓	x	x	x	x
	Luz Blanca	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Color	40° C	↓	↓	x	x	x	x
	Luz Blanca	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Olor	40° C	↓	↓	x	x	x	x
	Luz Blanca	↓	↓	↓	↓	↓	↓

(x) CON DEGRADACIÓN

(↓) SIN DEGRADACIÓN

**X. COMPATIBILIDAD FÍSICA DE PRINCIPIOS ACTIVOS Y EXCIPIENTES,  
PARA LA FORMACIÓN DEL BLANCO.**

**EN CONDICIONES DE TEMPERATURA Y HUMEDAD: 40° C/75% HR y 60 °C**

<b>Al(OH)<sub>3</sub></b>	<b>Mg(OH)<sub>2</sub></b> ↓	<b>PVP</b> ↓	<b>Aerosil</b> ↓	<b>Estearato de Mg</b> ↓	<b>Fructosa</b> ×	<b>Manitol</b> ↓	<b>Aspartame</b> ↓
<b>Mg(OH)<sub>2</sub></b>		<b>PVP</b> ↓	<b>Aerosil</b> ↓	<b>Estearato de Mg</b> ↓	<b>Fructosa</b> ×	<b>Manitol</b> ↓	<b>Aspartame</b> ↓
<b>PVP</b>			<b>Aerosil</b> ↓	<b>Estearato de Mg</b> ↓	<b>Fructosa</b> ×	<b>Manitol</b> ×	<b>Aspartame</b> ↓
<b>Aerosil</b>				<b>Estearato de Mg</b> ↓	<b>Fructosa</b> ↓	<b>Manitol</b> ↓	<b>Aspartame</b> ↓
<b>Estearato de Mg</b>					<b>Fructosa</b> ↓	<b>Manitol</b> ↓	<b>Aspartame</b> ↓

(×) CON DEGRADACIÓN

(↓) SIN DEGRADACIÓN

#### XIV. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Remington. Farmacia; Tomo 2; 19a edición; Editorial Médica Panamericana; 1995, pp 2470-2503.
2. Kumar V.; Sunder N.; Potdar A. "Critical Factors in Developing Pharmaceutical Formulations - An Overview, Part I. Pharmaceutical Technology 16 (3): 94-102. 1992.
3. Kumar V.; Sunder N.; Potdar A. "Critical Factors in Developing Pharmaceutical Formulations - An Overview, Part II. Pharmaceutical Technology 16 (4): 94-102. 1992.
4. Mendes R. W.; Anaebonam A.D.; Chewable Tablets in Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Vol. II, Swarbrick J.; Boylan J.C., Eds. Marcel Dekker, Inc. USA, 1990 pp 397-417.
5. Lachman L.; The Theory and Practice of Industrial Pharmacy; Lea and Febirger, Philadelphia 1986 pp 164, 332.
6. Norma Oficial Mexicana, NOM-073-SSA1-1993, ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS.

7. Chowan Z.T. Excipients and Their Functionality in Drug Product Development, *Pharmaceutical Technology* 17 (9): 72-82 (1993).
8. Mendes R. W.; Anaebonam A.D.; Chewable Tablets in Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. Vol. I, Lieberman H.; Lachman L.; Schwartz J. B., Eds. 2<sup>nd</sup> ed. Marcel Dekker, Inc. USA, 1989 PP 367-516.
9. Graffner C.; et al.; Preformulation studies in a drug development program for tablet formulations; *Journal of pharmaceutical Sciences*; 1985; 74 (Jan); 16-20.
10. Rácz, I; *Drug Formulation*; John Wiley and Sons; Hungary; 1989.
11. Brittain H.G.; Sachs C. J.; Fiorelli K. Physical characterization of pharmaceutical excipients: practical examples. *Pharmaceutical Technology* 15 (10) pp 38-52 (1991).
12. <http://www.adezaragoza.org/diabetes/index.htm>
13. <http://www.caloriecontrol.org/aspartame.html>

14. Kibbe H.A.; Handbook of Pharmaceutical Excipients; third Edition; American CRC Press; USA; 1970.
15. Secretaria de Salud. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos; 7<sup>a</sup> ed; SSA.2000.
16. Velasco C; Zúñiga G; et al. Aspartame: Revisión Clínica; Mundo Médico 1993; 20 (232); pp 45-50.
17. <http://www.fructosa.com/nv.html>
18. Nabors L; Alternative Sweeteners; third Edition, USA.
19. <http://www.dietetica-visual.com.ar>
20. Butchko H; Stargel W; ET AL; Aspartame in Nabors L; Alternative Sweeteners: Third Edition, USA.2000.
21. White J; Osberger T; Crystalline Fructose in Nabors L; Alternative Sweeteners: Third Edition, USA.2000.
22. Bowe K; et al; Sorbitol and Mannitol in Nabors L; Alternative Sweeteners: Third Edition, USA.2000.

23. Wadke D; Serajuddin A.; Preformulation Testing in Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. Vol 1, Lieberman H.; Lachman L.; Schwartz J. B., Eds. 2<sup>nd</sup> ed. Marcel Dekker, Inc. USA, 1989 PP 1-57.
24. James I.; Pharmaceutical Preformulation: The Physicochemical Properties of Drug Substances; Ellis Horwood Limited; England; 1988.
25. Carstensen J.; Drug Stability. Principles and Practices; Drugs and the Pharmaceutical Sciences; Vol. 43; Marcel Dekker; USA; 1990.
26. Volker B; Generic Drug Formulations; BASF Fine Chemicals 1997.
27. Goodman and Gilman; Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica; 7<sup>a</sup> Edición; Buenos Aires; Ed. Panamericana 1986 pp 934-941.
28. Walshe T; Manual de Problemas Clínicos en Medicina Geriátrica; Ed. Iberoamericana pp: 202-203.

29. Guillen F; Salgado A,; Manual de Geriatria; Ed. Salvat; México; D.F. 1992 pp 234-237.
30. Smith J; Food Additive User's Handbook, 1991 pp 64,65,206,207.
31. Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA-1993. Buenas practicas de fabricación para establecimientos de la industria químico-farmacéuticas dedicados a la fabricación de medicamentos. Diario Oficial. México, Julio 1998.
32. Díaz. QA. El desarrollo de nuevos fármacos y el proceso de aprobación por FDA, Boletín Informativo. PQF. Julio-Agosto 2003; 7-8.
33. Forcinio H. Diseñando un nuevo empaque farmacéutico. Pharmaceutical Technology, Enero-Febrero, 2004; 1:42-45.
34. Guidance for Industry Q1A (R2) Stability Testing of New Drug Substances and products ICH, November 2003.