
Diseño y Formulación de gomitas masticables utilizando carbonato de calcio para tratar la dispepsia en pacientes geriátricos.

Diego Prieto¹, Nicolle Gregory², María Angélica Velandia³

¹ Diego Prieto; dfprieto@unbosque.edu.co

² Nicolle Gregory; ngregory@unbosque.edu.co

³ María Angélica Velandia, mvelandiap@unbosque.edu.co, Tutor académico

Resumen: La dispepsia es una enfermedad crónica de alta prevalencia a nivel mundial, que afecta principalmente a pacientes geriátricos polimedicados. Es por esto que el objetivo de este trabajo fue diseñar y formular gomitas masticables empleando como principio activo el carbonato de calcio, como una alternativa terapéutica para el tratamiento de la dispepsia en pacientes geriátricos. Para llevar a cabo esto, se realizó un estudio bajo la metodología de búsqueda bibliográfica, donde se realizaron estudios de preformulación, formulación y caracterización del producto generando variaciones en las concentraciones del agente gelificante (gelatina) y espesante (pectina) obteniendo nueve formulaciones preliminares, de las cuales se seleccionaron las tres primeras mediante un método cualitativo para evaluar su influencia sobre las propiedades fisicoquímicas del producto final. La formulación destacada fue la de 16% de gelatina la cual mostró parámetros óptimos de dureza y textura, adicionalmente presentó un porcentaje de carbonato de calcio de 1,7% confirmando de esta manera una formulación estable y apropiada que permite cumplir los criterios de ser una alternativa farmacéutica adecuada para el consumidor.

Palabras claves: Dispepsia; Gomitas Masticables; Carbonato de Calcio; Gelatina; Pectina.

1. Introducción

La dispepsia comúnmente conocida como “gastritis” es definida como un trastorno clínico que describe a un grupo heterogéneo de síntomas en la zona central y superior del abdomen [1]. Según La Asociación Colombiana de Gastroenterología junto al comité Roma III, reconocen a la dispepsia como una enfermedad crónica de alta prevalencia a nivel mundial [2]. Donde afirman, que los síntomas de la dispepsia más comunes son: dolor, ardor, náuseas, pirosis y vómito [2]. Esta se puede clasificar como: **dispepsia no investigada** la cual hace referencia a la presencia de signos y síntomas en una persona que no se ha realizado ningún estudio diagnóstico. Por otro lado, se encuentra la **dispepsia orgánica** que hace referencia a la existencia de síntomas causados por otro tipo de patologías ya diagnosticadas como: H. pylori, y cáncer gástrico [2]. Finalmente, se encuentra la **dispepsia funcional** que es considerada como uno de los trastornos más frecuentes donde la prevalencia a nivel mundial en pacientes geriátricos oscila entre el 8% al 45% [3]; esta última se puede definir como la presencia de síntomas crónicos como: dolor, hinchazón, eructos excesivos, náuseas después de comidas y ardor epigástrico en la región gastroduodenal por un periodo de tiempo entre los 3 a 6 meses [2].

Cabe mencionar, que el origen de la dispepsia funcional surge de diversos acontecimientos tales como: ayuno prolongado, consumo excesivo de alcohol o grasas, así como también estimulantes irritantes y estrés [3]. Para el caso puntual de la población

geriátrica la polifarmacia es la causa más concurrente, debido a que los principales efectos adversos por parte de los medicamentos ocurren comúnmente a nivel gástrico lo que genera que el revestimiento del estómago se vea afectado generando un deterioro de la mucosa gástrica e impactando significativamente en la calidad de vida del paciente [4].

Los avances en la ciencia han permitido el uso adecuado de diversos tratamientos para la dispepsia funcional, los cuales dependen de la causa subyacente, mejorando la calidad de vida del paciente. Algunos tratamientos terapéuticos comunes incluyen: Inhibidores de la bomba de protones, antagonistas del receptor H_2 y finalmente los antiulcerosos [5,6]. Entre los fármacos antiulcerosos se encuentran los antiácidos que proporcionan un alivio rápido del dolor, así mismo disminuyen los síntomas, pero no favorecen la cicatrización ni impiden recaídas. Por lo anterior para que su efecto sea eficaz y continuo este se debe administrar una hora después de las comidas para así lograr un efecto neutralizante durante ocho horas [7]. Es importante aclarar que este grupo farmacológico está directamente relacionado con el desarrollo de esta investigación. Por otro lado, la Comisión Farmacoterapéutica para fármacos antiulcerosos afirma que en la actualidad existen dos tipos de antiácidos:

1. **Absorbibles o sistémicos:** Estos producen un efecto neutralizante rápido disminuyendo el dolor en un tiempo corto, pero su acción es poco duradera y existe la posibilidad de que se genere un efecto rebote [8]. A parte de esto, es importante tener en cuenta que pueden producir alcalosis metabólica la cual es compensada mediante su eliminación renal. Además, pueden producir retención de líquidos por sobrecarga de sodio, por lo que está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial o edemas. Por otro lado, la formación de CO_2 genera distensión gástrica, un ejemplo de esta línea farmacoterapéutica es el Bicarbonato sódico [7].
2. **No absorbibles:** Para este caso su acción terapéutica es lenta y sostenida en comparación a los anteriores (absorbibles), generando así la ventaja de que rara vez se produzca un efecto rebote, así mismo las reacciones adversas suelen ser leves en el ámbito digestivo [8]. En este grupo se encuentran: Hidróxido de Magnesio, Carbonato de calcio.
 - **Hidróxido de Magnesio:** Actúa de manera rápida y posee una capacidad neutralizante de baja a moderada intensidad. El magnesio forma sales no absorbibles con diferentes aniones del tubo digestivo. La reacción del magnesio con el ácido clorhídrico produce cloruro de magnesio el cual absorbe en una medida significativa del 5% al 10% del magnesio de sus respectivas formulaciones antiácidas [9]. Es importante aclarar que si se usa de forma continua puede ocasionar un cuadro de hipermagnesemia [9].
 - **Carbonato de Calcio:** El carbonato de calcio es una sal inorgánica que se utiliza como antiácido. Es un compuesto básico que actúa neutralizando el ácido clorhídrico en las secreciones gástricas [10], generando Cloruro de Calcio y Dióxido de Carbono. Produce además un efecto terapéutico rápido y prolongado. Se absorbe sólo del 15% al 30% del calcio [9]. Es importante resaltar que no se debe utilizar la dosis máxima durante más de 2 semanas ya que se tienen antecedentes de cálculos renales [11], por este motivo solo se debe usar por periodos breves de 1-2 días.

En la actualidad, el carbonato de calcio se comercializa en presentación de comprimidos y suspensiones orales, sin embargo, se han evidenciado diferentes inconvenientes en la administración de estas formas farmacéuticas; en el caso de los comprimidos por la dificultad para deglutir que caracteriza a los pacientes geriátricos [12], y respecto a las suspensiones sus principales desventajas están asociadas a la estabilidad física, química y microbiológica [13]. Lo anterior, puede dar lugar a una baja adherencia terapéutica por parte del paciente generando un efecto rebote en su tratamiento contra la sintomatología de la dispepsia [12].

Una solución innovadora y atractiva a los desafíos presentados por las formas farmacéuticas convencionales de carbonato de calcio, podría ser el desarrollo de gomitas masticables, con el fin de mejorar la adherencia terapéutica, y con esto solucionar así el problema del efecto rebote a causa de un tratamiento no culminado por parte del paciente en condiciones como la dispepsia [14].

Por ello, las gomas masticables son una buena alternativa farmacéutica la cual es económica, agradable y segura que garantiza una acción local y aumenta la adherencia terapéutica, así como disminuye los inconvenientes anteriormente mencionados por parte las formas farmacéuticas convencionales en el mercado como es el caso de los comprimidos [14, 15]. Razón por la cual, es importante mencionar las ventajas que presentan las gomitas masticables, tales como: fácil administración, sabor y textura agradable, presentando de esta manera un beneficio significativo para los pacientes con problemas de deglución [14].

Con base a lo anteriormente mencionado, se busca por medio de este trabajo diseñar y formular gomitas masticables utilizando como principio activo el Carbonato de Calcio para tratar la sintomatología de la dispepsia en pacientes geriátricos a partir de estudios de preformulación, formulación y caracterización del producto terminado como (pH, determinación del activo por titulación en retroceso, reología, dureza y textura). Actualmente, en la formulación de gomitas masticables se utilizan diversos excipientes para cumplir con ciertas funciones; por un lado, como vehículo se utilizan materias primas como: gelatina y la pectina, los cuales son fundamentales debido a que proporcionan la textura gomosa y la elasticidad adecuada para que la gomita tenga una buena consistencia, así mismo, son materiales biocompatibles y seguros para el consumo humano [15]. Por otro lado, se hace el uso de otros excipientes tales como: agentes preservantes, edulcorantes, estabilizadores de pH, humectantes y saborizantes que permiten una mejoría en las propiedades organolépticas de la formulación [15].

2. Resultados

2.1 Preformulación

2.1.1 Principio Activo (Carbonato de Calcio)

El estudio de preformulación se realizó basado en el principio activo carbonato de calcio el cual es un compuesto químico con fórmula (CaCO_3), conocido por ser una sal de catión divalente, presenta un peso molecular de 100,087 g/mol, su aspecto físico es un polvo cristalino de color blanco, adicionalmente es altamente soluble en medios ácidos y prácticamente insoluble en metanol y agua, su punto de fusión es de 825°C y se recomienda trabajar en un medio alcalino [16].

El fármaco en estado sólido es relativamente estable, aunque puede afectarse en función de diversas condiciones de estrés tales como, la presencia de temperaturas superiores a los 825 °C, ocasionando una reacción de descomposición térmica y formación de dióxido de carbono gaseoso CO_2 (g) y óxido de calcio CaO(S) como productos de reacción. Por otro lado, la presencia de ácidos fuertes junto con el carbonato de calcio genera la ionización del fármaco y dióxido de carbono gaseoso CO_2 (g) que se evidencia con la formación de efervescencia [16]. No obstante, el carbonato de calcio al ser una sal inorgánica no reacciona fácilmente con

compuestos polares de tipo orgánico como la gelatina y la pectina [17]. Asimismo, no interactúa con el sorbato de potasio, sucralosa, benzoato de potasio e hidróxido de potasio, debido a la inercia química que presentan [12,17].

2.1.2 Excipientes

- **Sorbitol**

El sorbitol ($C_6H_{14}O_7$) es un humectante, plastificante, agente estabilizador, agente edulcorante, su estado físico es polvo cristalino/sólido, cuenta con un peso molecular de 182,17 g/mol, registra un pH 6 – 7 en solución acuosa, es estable bajo condiciones ambientales normales y en condiciones previsibles de temperatura y presión durante su almacenamiento y manipulación. Entre los sustitutos de la sacarosa se encuentra el Sorbitol, producido a partir de glucosa mediante una reducción catalítica en presencia de níquel [18]. Este edulcorante tiene la capacidad de evitar la cristalización de otros azúcares, por lo cual es utilizado en la elaboración de caramelos, gomitas o derivados [17]. Por otro lado, pertenece a los polialcoholes los cuales tienen algunas funciones específicas como: control de viscosidad y textura, sustancias de relleno, retención de humedad, reducción de la actividad de agua y control de cristalización [18].

- **Gelatina**

La gelatina ($C_{102}H_{151}O_{39}N_{31}$) es una proteína fibrosa muy utilizada, ya que, es un compuesto que posee 18 aminoácidos entre los cuales está la glicina, prolina e hidroxiprolina [17]. Sus propiedades como excipiente farmacéutico lo definen como un agente gelificante y agente viscosante. Presenta un peso molecular entre 20.000 a 250.000 KDa, su estado físico es sólido y presenta un pH entre 3,8 - 7,6. Es importante resaltar que posee la capacidad de gelificación ya que, los geles con una baja concentración de gelatina poseen un carácter más líquido, mientras que a medida que aumenta la concentración tienden a presentar características sólidas [19]. A temperaturas superiores a unos 50 °C las soluciones acuosas de gelatina pueden sufrir una despolimerización lenta y puede producirse una reducción de la fuerza del gel al reajustarse [17].

- **Pectina**

La pectina es un polisacárido complejo, compuesto principalmente por residuos esterificados de ácido D-galacturónico ($C_6H_{10}O_7$), en una cadena α -(1-4) [20]. Se presenta como un polvo grueso o fino, blanco amarillento e inodoro de sabor mucilaginoso con un peso molecular entre 20000 a 300000 g/mol [40]. No obstante su categoría funcional a nivel farmacéuticos es: agente gelificante, agente espesante y agente estabilizante el cual es soluble en medio acuoso, con un punto de fusión sobre los 350 °C, presenta un pH que oscila de 6,0 a 7,2 sin olvidar que es considerado como un excipiente no reactivo y estable el cual debe almacenarse en un lugar fresco y seco [17].

- **Sorbato de Potasio**

El sorbato de potasio ($C_6H_7O_2K$) fue evaluado como un agente conservante dentro de la formulación, ya que cuenta con propiedades antimicrobianas y antifúngicas capaces de retrasar o prevenir el desarrollo de microorganismos como levaduras, bacterias, moho y hongos ya que inhiben el metabolismo de la membrana lo que conduce a la lisis celular debido a la incapacidad de mantener el equilibrio osmótico y de nutrientes el cual es un factor importante para la reproducción y la vida celular [17,41]. Este se presenta como un polvo cristalino blanco, soluble en medio acuoso, con un punto de fusión de 233 °C y un peso molecular de 150,22 g/mol [17]. Es importante resaltar que este excipiente no presenta ninguna interacción con el principio activo y los excipientes adicionales a la formulación.

- **Sucralosa**

El uso de edulcorantes en la formulación de gomitas masticables se debe principalmente a la aceptabilidad de las propiedades organolépticas del producto, donde se busca sustituir el uso de la azúcar refinada (sacarosa) en su elaboración [17]. Para el actual caso de estudio se empleó el uso de un edulcorante no calórico como la sucralosa ($C_{12}H_{19}C_{113}O_8$), la cual es un polvo cristalino de color blanco, soluble en medio acuoso, con un punto de fusión $669,4\text{ }^{\circ}\text{C}$ y un peso molecular de $397,64\text{ g/mol}$. Además, de estas características la sucralosa se considera no tóxica ni irritante. Asimismo, tiene un poder edulcorante aproximadamente de 300-1000 veces menor que la sacarosa, no presenta un valor nutricional y no produce respuesta glucémica [17].

- **Benzoato de Potasio**

El benzoato de potasio se utiliza principalmente como conservante antimicrobiano en una amplia gama de productos alimenticios y farmacéuticos, se presenta en forma de polvo o gránulos cristalinos blancos, e inodoros, su fórmula molecular es $C_7H_5OK_2$ cuenta con un peso molecular de $160,21\text{ g/mol}$ y un punto de fusión no superior a los $300\text{ }^{\circ}\text{C}$, presenta una buena solubilidad en medio acuoso y es estable a temperatura ambiente en condiciones normales de almacenamiento, es ligeramente higroscópico, por lo cual debe almacenarse en recipientes herméticos y con especial cuidado a la humedad y a temperaturas elevadas [17].

- **Hidróxido de Potasio**

El hidróxido de potasio (KOH) es considerado una base fuerte; sin embargo, es un material bastante utilizado en la industria farmacéutica debido a que su funcionalidad está dada como agente alcalinizante. Su presentación está dada en pequeños gránulos cristalinos de color blanco, con un peso molecular de $56,1056\text{ g/mol}$, es altamente soluble en medio acuoso y presenta un pH entre 12 - 13 [21]. Es una sustancia higroscópica, la cual se debe proteger de la humedad, por lo que debe mantenerse en un recipiente hermético y aislado de temperaturas elevadas, debido a sus propiedades exotérmicas al entrar en contacto con el agua [17].

Uno de los criterios con mayor relevancia durante la búsqueda bibliográfica fue determinar si existía alguna interacción entre el activo y los excipientes. Obteniendo como resultado que ninguna de las materias primas anteriormente mencionadas presentarían interacciones. Es importante resaltar que el Handbook de excipientes fue la principal fuente para evaluar este criterio tal como se evidencia en el Anexo 2.

2.2 Formulación y evaluación de las gomitas masticables

Para llevar a cabo la formulación final fue necesario realizar la variación del agente gelificante y espesante Tabla 4; donde se disminuyó el agente gelificante y aumentó el agente espesante, obteniendo de esta manera un total de 9 formulaciones preliminares. De las nueve formulaciones diseñadas solamente tres cumplieron con una buena apariencia y consistencia según la calificación obtenida en el Anexo 1, descartando de esta manera las seis formulaciones restantes.

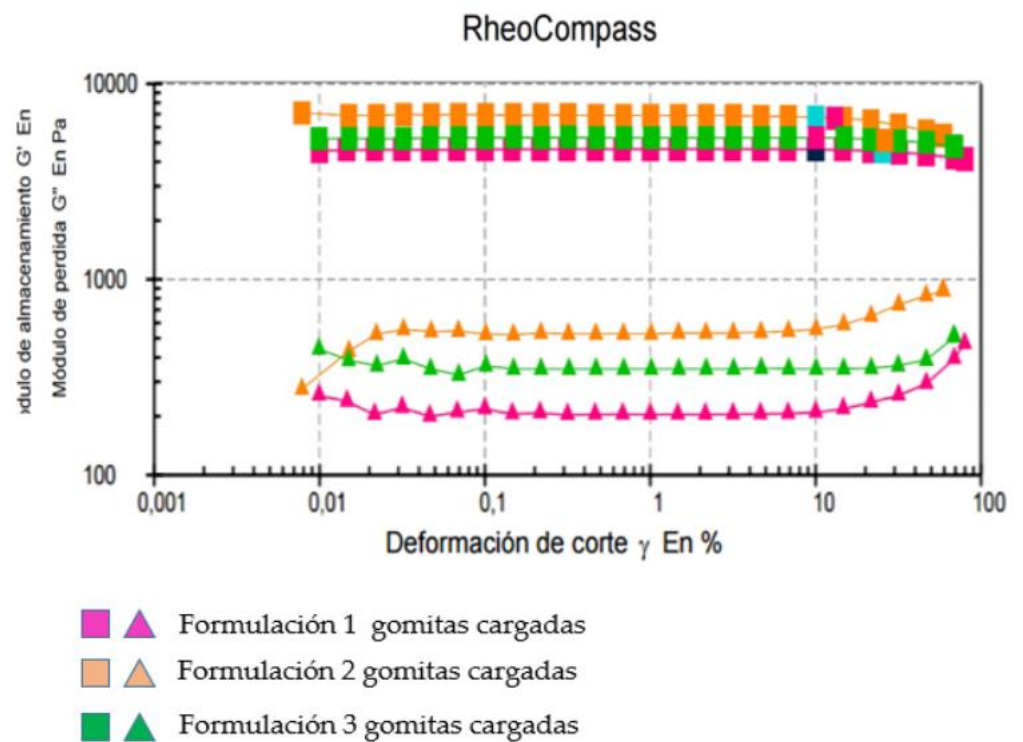
Tabla 1. Resultados de las características fisicoquímicas en las formulaciones cargadas y sin cargar.

| Formulación | pH | Dureza (N) | Texturometro Modulo de Young (kPa) |
|-------------|----|--------------|------------------------------------|
| Sin cargar | 1 | 11,87 ± 0,15 | 182 ± 31 |
| | 2 | 9,29 ± 0,03 | 180 ± 44 |
| | 3 | 0,82 ± 0,003 | 60 ± 10 |
| Cargadas | 1 | 12,27 ± 0,12 | 215 ± 61 |
| | 2 | 9,37 ± 0,05 | 122 ± 11,14 |
| | 3 | 10,70 ± 0,10 | 168 ± 38 |

2.2.1 Ensayo de Reología

Las gráficas obtenidas mediante este ensayo se encuentran en el apartado **Material suplementario**.

Gráfica 1. Formulaciones cargadas por triplicado.

**Gráfica 2.** Formulaciones sin cargar por triplicado.

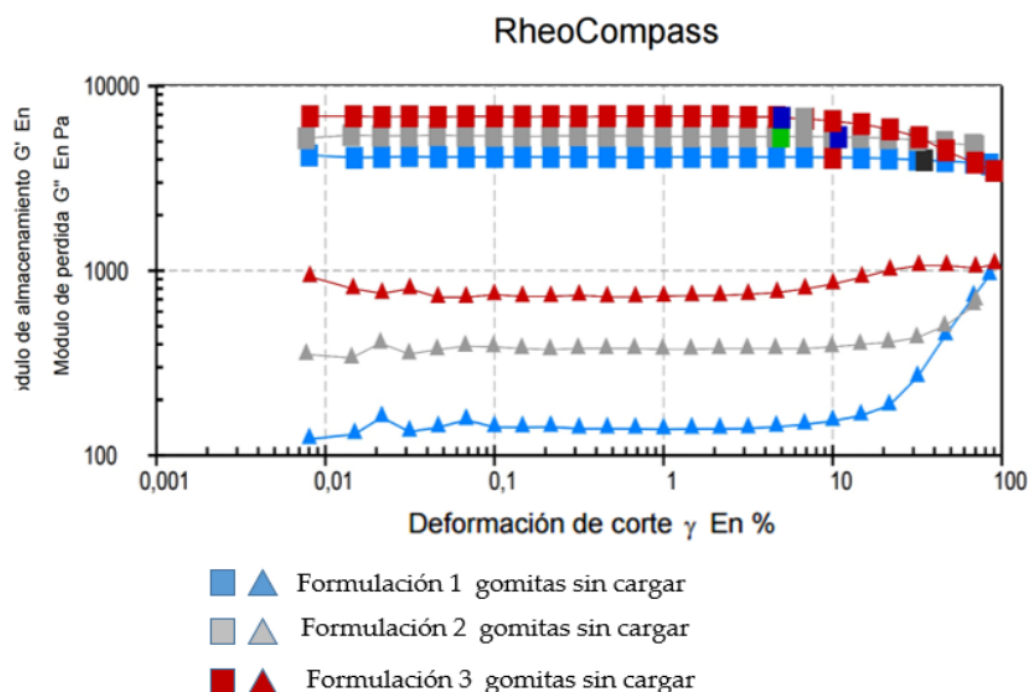


Tabla 2. Promedio de valores de los módulos de almacenamiento (G') de las gomitas sin cargar y cargadas.

| Formulación | | G' (Pa) |
|-------------|---|--------------|
| Cargadas | 1 | 8,54 E+02 Pa |
| | 2 | 5,93E+03 Pa |
| | 3 | 5,77E+03 Pa |
| Sin Cargar | 1 | 4,47E+03Pa |
| | 2 | 4,61E+03Pa |
| | 3 | 5,53E+03Pa |

2.2.2 Determinación de carbonato de calcio

Tabla 3. Porcentaje peso a peso de carbonato de calcio presente en la Formulación 1.

| Formulación 1 | Carbonato de Calcio (%p/p) | % En la formulación |
|---------------|----------------------------|---------------------|
| Cargadas | 1 | 1,7 |
| | 2 | 1,8 |
| | 3 | 1,6 |

3. Discusión.

3.1 Preformulación

Con el propósito de evaluar la influencia de cada uno de los excipientes de uso comercial en la elaboración de las gomitas masticables, se llevó a cabo un estudio de preformulación. Este estudio tuvo como objetivo seleccionar la opción más adecuada para la elaboración de gomitas masticables, las cuales fueron realizadas a base de gelatina.

Según los resultados obtenidos en la búsqueda bibliográfica demostraron que la gelatina es un material biocompatible con el organismo humano, ya que es un derivado de fuente animal, estable bajo condiciones ambientales de temperatura y presión, además de ser ampliamente utilizada en alimentos y productos farmacéuticos sin causar efectos adversos significativos en la mayoría de las personas [17], convirtiéndolo en un polímero eficaz y seguro para su consumo. Asimismo, por sus características fisicoquímicas hace que presente una baja reactividad con el principio activo [17], facilidad de procesamiento y un costo accesible para los experimentadores. Para la elaboración de las gomitas masticables se seleccionó la gelatina sobre otros polímeros (alginato de sodio y carboximetilcelulosa). En primer lugar, se descartó el Alginato de Sodio debido a su fuerte interacción con los iones metálicos divalentes, como el ion Ca^{2+} presente en el carbonato de calcio, dando lugar al alginato de calcio, el cual podría generar una estructura poco elástica a razón del entrecruzamiento químico del polímero [35] y adicionalmente generaría una descomposición del principio activo por el intercambio iónico que se genera afectando su efectividad. Adicionalmente, se excluyó la Carboximetilcelulosa sódica debido a su higroscopicidad, ya que, según el Handbook De Excipientes Farmacéuticos, afirma que este polímero debe contener un máximo del 8% de humedad, sin embargo, la carboximetilcelulosa sódica puede absorber más del 50% de agua, lo cual implicaría condiciones específicas de trabajo para los experimentadores, dificultando el proceso de producción y la calidad de las gomitas masticables [17]. Por otra parte, la carboximetilcelulosa sódica al tener una tendencia a aglomerarse en presencia de agua, dificulta su dispersión y aumenta el tiempo necesario para alcanzar su hidratación y generar la viscosidad adecuada. Así mismo presenta interacciones con Ácidos fuertes, sales de metales (en particular hierro, aluminio, mercurio, zinc, y plata), goma xantana, gelatina, pectina, y colágeno [36]. Finalmente, para la selección del polímero se tuvo en cuenta la guía de la farmacopea americana (USP) GC <1151>, la cual menciona a la pectina y/o la gelatina como los principales polímeros para la formulación de gomitas masticables [25] ya que la pectina funciona como agente gelificante al formar una red de polímeros que atrapan líquidos y crean una textura similar a un gel. Este proceso implica la adición de ácido y azúcar a la pectina para activar sus propiedades gelificantes [20,25]. Por otro lado, en la preformulación se seleccionaron excipientes adicionales, tales como agentes conservantes, humectantes, espesantes, alcalinizantes y edulcorantes que permitieron obtener la formulación final. Como agentes conservantes dentro de la formulación se seleccionaron el Benzoato de Potasio y el Sorbato de Potasio, debido a sus propiedades no tóxicas, seguras y eficaces en bajas concentraciones que impiden una proliferación microbiana y a la vez presentan una compatibilidad adecuada con el principio activo ya que el carbonato de calcio es una sal inorgánica y el benzoato de potasio es una sal orgánica, impidiendo entre ambos una reacción química [16]. Como agente humectante se eligió el sorbitol, debido a que este facilita la humectación de la formulación, y por sus cualidades permite reducir eficazmente la tensión superficial de la solución de gelatina junto con el principio activo [12]; adicionalmente, es un excipiente estable, seguro y el cual no presenta interacciones significativas con el activo y demás excipientes. Como agente espesante se seleccionó la pectina, gracias a su capacidad para mejorar la textura, consistencia y estabilidad de la formulación. Como agente alcalinizante se tuvo en cuenta el hidróxido de potasio, debido a que permite ajustar el pH de la solución gelatinosa hasta llegar al rango adecuado, mejorando la estabilidad de la

formulación y del activo. Finalmente, como agente edulcorante se seleccionó la sucralosa, ya que permite corregir las propiedades organolépticas del principio activo, sin provocar daños perjudiciales en la salud de los pacientes geriátricos gracias al bajo contenido calórico que este presenta. Lo que permite que sea un excipiente, seguro y de calidad y sin ninguna reacción significativa con el principio activo [17].

3.2 Formulación

Al llevar a cabo la formulación de las gomitas masticables, fue necesario establecer la concentración de cada uno de los excipientes presentes en la formulación, esto con el fin de garantizar la calidad y seguridad del producto, teniendo en cuenta las especificaciones estipuladas por el Handbook de Excipientes Farmacéuticos y el Codex Alimentarius. Para el actual caso de estudio se realizaron variaciones en las concentraciones del agente gelificante y espesante (gelatina y pectina), donde se obtuvieron un total de nueve formulaciones preliminares tal como se evidencia en el Anexo 1. Al variar las concentraciones de estos agentes en los ensayos preliminares, se puede determinar el efecto específico de cada cambio en las propiedades físicas de las gomitas masticables [38], en donde hubo disminución en la concentración del agente gelificante y el aumento del agente espesante; en el cual se observó que a medida que este último aumentaba se obtenían unas gomas sin rigidez, con mayor fragilidad y poca elasticidad afectando de esta manera a la seguridad, calidad y eficacia del producto final. Con base a lo anteriormente mencionado, se realizó una caracterización cualitativa en cuanto a la apariencia y consistencia de cada uno de las formulaciones obtenidas donde se descartaron seis formulaciones (4, 5, 6, 7, 8, 9) debido a que se observó que tenían una consistencia muy inestable causando que se fracturan con facilidad, poco resistentes y en algunos casos impidió que se pudieran desmoldar las gomitas tal como se evidencio en las formulaciones (7, 8, 9). Lo anterior, debido a una afectación en la firmeza y elasticidad de las gomitas ya que al tener un porcentaje mayor del agente espesante (pectina) la red tridimensional de la estructura del gel se vio afectada a razón del medio alcalino otorgado por el hidróxido de potasio el cual logró influir drásticamente en la ionización de los grupos funcionales de la pectina [38], afectando así la capacidad de mantener la estructura ideal en las formulaciones, este proceso de ionización ocasionó gomitas más endebles, tal como se evidencia en el Anexo 1. Debido a lo anteriormente mencionado, se seleccionaron las tres formulaciones restantes (1, 2, 3) ya que se observó que eran más resistentes, tenían una apariencia adecuada, una buena elasticidad y textura. Estos criterios fueron importantes debido a que se buscaba garantizar gomitas resistentes y que presentaran una buena estabilidad física [27].

3.3 Caracterización

- pH

La prueba de pH fue necesaria para garantizar la estabilidad química del principio Activo, motivo por el cual se utilizó el hidróxido de potasio como agente alcalinizante dentro de la formulación de gomitas masticables, cuya función era ajustar y a mantener el pH de la formulación dentro de un rango específico de 9 a 9,5 y así prevenir la inestabilidad y mantener la integridad del principio activo asegurando su actividad terapéutica. Asimismo, la precisión en la medición del pH es de suma importancia, ya que variaciones menores a las indicadas del activo, podrían generar impactos significativos en su estabilidad química [16]. Razón por lo cual, esta prueba permitió contribuir al cumplimiento de los estándares mínimos de calidad y seguridad del producto, y así generar que los pacientes de la tercera edad reciban un tratamiento eficaz y confiable.

Al realizar el análisis de pH en las tres formulaciones cargadas con Carbonato de Calcio, se obtuvo un promedio 9,37 lo cual demuestra que las formulaciones se encuentran

dentro del rango deseado. Es importante resaltar que este valor fue fundamental para la estabilidad del principio activo. A parte de esto, el promedio se encuentra dentro del rango establecido de 9 a 9,5 como lo indica el Handbook de excipientes farmacéuticos, donde se puede confirmar que el proceso de formulación es efectivo en mantener las condiciones óptimas para la estabilidad del producto. Por otro lado, se obtuvo una desviación estándar de 0,05, lo cual indica una baja variabilidad en las mediciones de pH, demostrando así la precisión del método de medición ya que los valores obtenidos son cercanos al promedio. Finalmente, se realizó el intervalo de confianza al 95% obteniendo resultados entre 9,32 y 9,42 lo que significa que se encuentra dentro del rango estipulado manteniendo un pH alcalino óptimo que previene la inestabilidad del principio activo generando la confiabilidad del agente alcalinizante presente en la formulación [16,17,19].

- **Dureza**

El análisis de dureza en las gomitas masticables busca asegurar una experiencia de consumo óptima para los pacientes, principalmente para la población de la tercera edad, quienes presentan necesidades particulares, tales como una facilidad de masticación y deglución [14]. La dureza en las gomitas masticables se relaciona directamente con la textura y la resistencia a la deformación bajo fuerza, siendo un atributo crítico que influye en la liberación del principio activo [26]. Los resultados obtenidos en las pruebas realizadas de dureza en las diferentes formulaciones cargadas con carbonato de calcio mostraron variaciones significativas, atribuibles a los diferentes porcentajes de los excipientes en la composición de cada formulación, concretamente en lo que respecta a los niveles de Gelatina y Pectina, ver tabla 1.

El análisis estadístico (Tabla 1) realizado con los datos obtenidos en la prueba de dureza para las tres formulaciones cargadas con carbonato de calcio, mostraron que la formulación 1 presentó el mayor valor promedio de dureza a comparación de las otras formulaciones, lo cual indica que presenta una textura más firme debido al alto porcentaje de gelatina y ausencia de pectina; ya que la gelatina produce un gel más firme y elástico, mientras que la pectina tiende a producir un gel más suave y viscoso [17,34]. Así mismo, presenta una baja desviación estándar, lo que sugiere una consistencia uniforme en la dureza del producto. Ahora bien, en cuanto a la formulación 2 se evidenció una disminución en el promedio a comparación de la formulación 1, presentando una textura más suave y ligera, todo esto debido a que presenta un menor porcentaje de gelatina, sin embargo, presenta una desviación estándar baja, lo que indica que cuenta con una buena uniformidad en las mediciones de dureza; esto se debe a su vez a la presencia de pectina de alto metoxilo ya que aporta viscosidad a la formulación [17,20,37]. Por último, al analizar la formulación 3, la cual cuenta con un bajo porcentaje de gelatina y un alto porcentaje de Pectina, se muestra un promedio bajo, lo que traduce a que presenta la textura más suave y ligera dentro de las tres formulaciones es la formulación más inestable con respecto a las demás.

Para las formulaciones 2 y 3 se evidenció que ambas formulaciones presentaron una desviación estándar baja, resultado que se da gracias a la presencia de la pectina, quien actuó como agente espesante y gelificante en la formulación, también al papel crucial del carbonato de calcio y la gelatina. El carbonato de calcio interactúa de manera específica con la pectina para facilitar la formación de geles, mientras que la gelatina, utilizada en concentraciones del 14% y 12% peso a peso contribuyó significativamente a la textura y firmeza deseada. Las combinaciones de estos componentes presentes en la formulación aseguraron que cada producto final (gomitas) cumplieran con las propiedades físicas homogéneas reflejando una baja variabilidad entre muestras [39,26]

Por otro lado, es importante resaltar, que uno de los mecanismos de gelificación de la pectina junto con el carbonato de calcio (API) se da por la formación de geles en medio ácido, lo que facilita la formación de una red tridimensional más estable, sin embargo, para el actual caso de estudio se obtuvieron geles más blandos debido a la presencia de

un medio básico en la formulación; con la finalidad de evitar la ionización del principio activo. [39]

Ahora bien, al observar y comparar los resultados con las formulaciones sin carbonato de calcio (Tabla 1) es preciso evidenciar una diferencia significativa en la prueba de dureza; debido a que las formulaciones que contienen carbonato de calcio presentaron valores de dureza más robustos, los cuales oscilan entre 10,7 Newtons y 12,3 Newtons, indicando formulaciones con una textura más firme y resistente. Lo anteriormente mencionado se debe principalmente a las propiedades fisicoquímicas del principio activo. Debido a su baja solubilidad en agua, que oscila entre 6,8 y 15 mg/L, el carbonato de calcio se dispersó como partículas sólidas dentro de la matriz gelatinosa de las gomitas. Esta incorporación de partículas no solubles contribuyó a un aumento de la dureza estructural de las gomitas [26]. Por otro lado, la interacción entre el principio activo junto con los demás, excipientes de la gomita como la Gelatina y la Pectina, contribuyeron a la formación de una red más estructurada y rígida de la formulación [17,38].

- **Textura**

El módulo de Young o bien conocido como módulo de elasticidad es una propiedad mecánica fundamental que caracteriza la rigidez de un material [12]. Para el actual caso de estudio, se evaluó el efecto en la adición de carbonato de calcio en diferentes formulaciones de gomitas masticables. Los resultados reportados en la Tabla 1 muestran variaciones en la textura de las gomitas para cada formulación, lo que apunta a que las variaciones en las concentraciones de gelatina y pectina presentan un impacto significativo en las propiedades elásticas del producto.

Como se puede evidenciar en Tabla 1, La formulación 1 referente a las gomitas cargadas con carbonato de calcio presentaron los valores mayores en cuanto al promedio del módulo de Young lo que sugiere una mayor rigidez en comparación con las otras formulaciones. De otra manera, se observó una amplia variabilidad, como se refleja en el intervalo de confianza y en la desviación estándar de dicha formulación, sin embargo, estos no afectan a la rigidez de la formulación. Ahora bien, para el caso de la formulación 2 y 3 se evidencio un valor promedio más bajo en el módulo de Young, con una variabilidad menor que la formulación anteriormente mencionada lo que indica una consistencia menos rígida de las gomitas masticables. Esto se debe principalmente a las propiedades fisicoquímicas que presentan cada uno de estos hidrocoloides. Para el caso de la gelatina es importante mencionar que es un agente gelificante el cual forma geles termorreversibles al enfriarse y tiene una secuencia de aminoácidos que le permite formar una red tridimensional con ciertas propiedades elásticas [17]. Por otro lado, la pectina puede formar geles en presencia de azúcar y ácido [17]. Su capacidad para formar una red de gel fuerte depende de dos atributos importantes como lo son: el grado de metoxilación que presenten y de las condiciones del entorno, como es el caso del pH; ya que un aumento del mismo da como resultado la presencia una red de gel más viscosa que rígida [34], tal y como se evidencio en la formulación 2 y 3.

- **Reología**

Las gráficas obtenidas por el software RheoCompass muestran los resultados de los ensayos reológicos realizados por triplicado para cada una de las formulaciones cargadas y sin cargar con carbonato de calcio, esto con la finalidad de ayudar con la reproducibilidad y la variabilidad de las medidas reológicas [28]. El módulo de pérdida, también conocido como G'' [28]. Es un parámetro crucial en la caracterización de materiales viscoelásticos como lo son las gomitas masticables. Este módulo de pérdida es reconocido por ser una medida de la energía que se disipa cuando un material es sometido a una deformación material bajo una fuerza constante [28]. Ahora bien, la viscosidad de

un material describe la resistencia al flujo o deformación bajo una tensión a la cual es sometida un material [37], razón por la cual se puede inferir que el módulo de pérdida está directamente relacionado con la viscosidad cuando se presenta un G' alto [37], lo que indica que una mayor proporción de la energía aplicada al material se disipa en lugar de almacenarse para su recuperación elástica. Garantizando que el material presenta un comportamiento más viscoso, es decir, es más propenso a fluir y deformarse de manera permanente bajo una carga [1,2]. Ahora bien, como se evidencia en cada una de las gráficas se representa la deformación de corte (γ) en porcentaje contra el módulo de almacenamiento (G') y módulo de pérdida (G'') estos dos últimos con unidades de medida en pascales.

El módulo de almacenamiento (G') indica la elasticidad de la gomita cargada con el activo y se representa como cuadrados en los gráficos. Ahora bien, para el caso del módulo de pérdida (G'') este indica la viscosidad del producto y se representa por medio de triángulos [37]. Así mismo, los valores otorgados en la deformación de corte indican cómo responden cada una de las formulaciones diseñadas a diferentes grados de estrés o deformación [28]. Es importante, mencionar que cada uno de los ejes presentes en las gráficas obtenidas se encuentran en escala logarítmica tanto para la deformación de corte como para los módulos anteriormente descritos; esto para denotar un amplio rango de valores, donde el comportamiento del material puede variar significativamente con la deformación aplicada.

Dentro de estas gráficas, es crucial identificar el límite de la región lineal viscoelástica (LVE) que se evidencia como el rango en el que el módulo de almacenamiento (G') y módulo de pérdida (G'') permanecen constantes a pesar de las variaciones en la deformación de corte [28]. La identificación precisa de la región lineal viscoelástica (LVE) fue fundamental, ya que proporcionó a los formuladores una información valiosa sobre la estabilidad en la red tridimensional de la gomita, asegurando que las características deseables del producto, como la textura y capacidad de recuperación, se mantengan durante el procesamiento, el almacenamiento y el consumo del mismo. En las gráficas obtenidas el fin de la región lineal viscoelástica (LVE) se puede deducir en el punto donde el módulo de almacenamiento (G') y el módulo de pérdida (G'') se desvían de su horizontalidad indicando el inicio de un comportamiento no lineal no viscoelástico [37].

Para la obtención de las gráficas otorgadas por el software RheoCompass se realizó un barrido de amplitud y así determinar la respuesta de las gomitas a diferentes niveles de deformación donde el aumento de la misma afectó su estructura interna. El comportamiento que presentan los módulos en las gráficas obtenidas es similar a los comportamientos teóricos que se reportan en patentes presente en las gomitas como starch jelly candy [29,30], es decir que el módulo de almacenamiento (G') en todas las formulaciones siempre fue alto y constante en comparación con el módulo de pérdida (G''), lo que indica una robustez en el comportamiento elástico de goma y este predomina sobre el comportamiento viscoso de la formulación [28]. De tal manera, es importante aclarar que las gomitas cargadas con el principio activo muestran un módulo de almacenamiento (G') mayor que las formulaciones no cargadas, tal como se observa en la Tabla 2, lo que traduce a que la adición de carbonato de calcio fortalece la red de gelatina debido a que aumenta la densidad de esta, reflejando un mayor módulo de almacenamiento lo que genera que las gomitas sean más elásticas y así mismo que puedan recuperar su forma después de ser deformadas [16,26, 28].

Finalmente, los resultados obtenidos por el Software RheoCompass para las tres formulaciones de gomitas masticables cargadas con carbonato de calcio, evidencian un aumento en el módulo de pérdida (G'') para las formulaciones 2 y 3, esto debido al efecto que tiene la pectina de alto metoxilo añadida sobre las formulaciones. La pectina de alto metoxilo al contener un elevado grado de esterificación y al ser un agente espesante, es capaz de modificar la reología de un material y favorecer un comportamiento viscoso del mismo, debido a la ionización de los grupos carboxílicos presentes en su estructura molecular [34]; este cambio en la conformación molecular fue notable cuando el pH de la

formulación aumento. Motivo por el cual se obtuvo una estructura más viscosa en las formulaciones 2 y 3. Lo anteriormente mencionado fue el motivo principal por el que se seleccionó a la formulación 1, ya que presentó un módulo de almacenamiento mayor y un módulo de viscosidad menor que las formulaciones anteriormente mencionadas. Es importante aclarar, que para las formulaciones 1, 2 y 3 cargadas con Carbonato de calcio siempre se trabajaron con un pH básico con la finalidad de mantener la estabilidad fisicoquímica del principio activo, para el caso de la formulación 2 y 3 cargadas con Carbonato de Calcio se vieron afectadas por la presencia de pectina ya que esta forma geles elásticos en presencia de un medio básico [26,39].

- **Determinación de carbonato de calcio**

La determinación de carbonato de calcio presente en gomitas masticables se estableció por medio de la técnica titulación ácido-base en retroceso [31]. Esta técnica fue fundamental, ya que permitió asegurar que la dosis del activo (800 mg equivalen al 1,7% de la masa total de la gomita) cumpliera con lo reportado en el proceso previo de formulación. El interés en esta medición fue de suma importancia ya que el carbonato de calcio actúa como principio activo en las gomitas masticables, y la precisión de este, es crucial para asegurar la efectividad y seguridad en su consumo.

El método de titulación por retroceso ácido-base se seleccionó debido a: su alta especificidad con el activo, simplicidad en el análisis sin necesidad de hacer uso de instrumentación sofisticada y costosa; lo que lo hace ser un método costo-efectivo que ofrece resultados precisos y exactos, cruciales para la cuantificación del principio activo [27,31,32]. Adicionalmente, este método fue seleccionado y llevado a cabo mediante la normativa vigente establecida por la USP-NF 42 <541 > Volumetría 2023 [33].

Los resultados obtenidos de las muestras analizadas en la Tabla 3 fueron comparados con la concentración esperada según la formulación establecida, Obteniendo un promedio de 1,7% de la concentración de carbonato de calcio en las gomitas, lo que indica una adherencia al valor teórico esperado según la formulación. Con base a lo anteriormente mencionado se puede determinar que el proceso de incorporación del principio activo en las gomitas masticables se realizó de manera precisa. Por otro lado, se obtuvo una desviación estándar de 0,10% lo cual refleja una variabilidad baja lo que significa que el resultado obtenido de la primera formulación por triplicado está muy cerca al valor promedio, siendo este un resultado favorable en el proceso de formulación. Finalmente, para el intervalo de confianza al 95% se calculó entre 1,6% y 1,8%, lo que garantiza la precisión en la concentración de carbonato de calcio presente en la formulación final. Por otro lado, la ausencia de viraje en las gomitas sin carga confirma que los excipientes no interfieren en la medición, validando así la especificidad del método.

4. Materiales y Métodos

4.1 Materiales

Las materias primas, y los reactivos se obtuvieron de fuentes comerciales. La gelatina tipo A, pectina (RS 461), sorbitol, sorbato de potasio, sucralosa, benzoato de potasio, carbonato de calcio y el saborizante de maracuyá en polvo se obtuvieron de la distribuidora Cimpa S.A.S. El hidróxido de potasio se obtuvo de Rodaquimicos S.A.S.

4.2 Preformulación

Con el propósito de encontrar artículos útiles para la investigación, se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica sobre la formulación de gomitas masticables, en bases de datos proporcionadas por la Universidad el Bosque tales como: Scopus, Science Direct, ProQuest, Pubmed, Scielo entre otras fuentes confiables. En la búsqueda bibliográfica se

tuvo como criterio de inclusión que los artículos contarán con el uso de palabras claves o términos mesh relacionadas con la investigación, tales como: (calcium carbonate, chewable gummies, formulations), haciendo uso de operadores booleanos tales como: (AND, OR y NOT). Asimismo, se tuvo en cuenta que los artículos seleccionados estuvieran escritos en español o inglés; con el fin de adquirir información publicada por diferentes asociaciones profesionales en el contexto internacional de investigación. Ahora bien, en cuanto a los criterios de exclusión se descartaron aquellos artículos con una fecha de publicación superior a la fecha límite establecida en los últimos diez años. Consecuentemente, para la selección se revisaron los resúmenes de cada artículo y en caso necesario los artículos completos con el fin de decidir si la información que contenía era pertinente.

4.3 Formulación

La elaboración de las gomitas sin cargar se realizó a partir de los siguientes pasos: En primer lugar, se le añadió agua destilada a la gelatina y se dejó humectar a temperatura ambiente durante 5 minutos, adicionalmente fue necesario dejar humectar la Pectina bajo agitación constante de acuerdo a las concentraciones establecidas en la Tabla 4 para cada formulación. Posterior a esto, la mezcla de agua/gelatina se calentó en un baño de maría a 50 °C, hasta la formación de un líquido viscoso homogéneo, luego se añadió la pectina, seguido de otros excipientes, como el sorbato de potasio (0,20%), sorbitol (10%), sucralosa (0,54%), benzoato de potasio (0,10%) y el hidróxido de potasio. Este último se empleó para ajustar el pH de la solución entre 8-9. Posteriormente, la solución se mezcló hasta total disolución de los excipientes y se vertió en un molde de silicona, el cual se dejó en refrigeración a - 4 °C durante 15 minutos. Por otro lado, para las tres formulaciones de las gomitas cargadas con carbonato de calcio se siguió la metodología mencionada anteriormente con la única diferencia de que el activo se adiciono después del ajuste del pH.

Tabla 4. Variables de la formulación de las gomitas sin cargar y cargadas.

| Formulaciones | Variable | | |
|-------------------|---------------------|--------------------|-------------------------------|
| | Gelatina (% p/p) | Pectina (% p/p) | Carbonato de Calcio (%p/p) |
| Sin Cargar | 1 | 16 | 0 |
| | 2 | 14 | 2 |
| | 3 | 12 | 4 |
| Cargadas | 1 | 16 | 0 |
| | 2 | 14 | 2 |
| | 3 | 12 | 4 |

4.4 Caracterización Fisicoquímica de las Gomas Masticables

4.4.1 Determinación de pH

La determinación de pH se realizó con un potenciómetro de la marca "AQUASEARCHER" el cual se calibró con soluciones buffer de pH (4.0, 7.0 y 10.0) a temperatura ambiente. Posteriormente, el electrodo del potenciómetro se introdujo en la muestra por varios segundos hasta la obtención de la estabilidad de la lectura de pH en la pantalla. Cabe resaltar que esta prueba se realizó por triplicado para las formulaciones cargas y sin carga.

4.4.2 Dureza

El ensayo se realizó con un durómetro de marca ezTab. Para esta prueba se ubicó una goma masticable sobre las mandíbulas del equipo, de tal manera que éstas ejercieran una fuerza progresiva y creciente de modo uniforme, para finalmente registrar el valor de la fuerza requerida generando la deformación de la gomita medida en Newtons [22]. Es importante resaltar, que esta prueba fue realizada por triplicado para las formulaciones cargas y sin carga.

4.4.3 Análisis de Textura

El análisis de textura se llevó a cabo utilizando el analizador de textura Lamy Rheology a temperatura ambiente. Para la prueba se introdujo una sonda plana con un diámetro de 50 mm, sobre cada muestra de gomita a una velocidad definida de 0.1 mm/s con una fuerza de inicio de 0,005 N, para medir la fuerza de compresión [23]. Una vez alcanzada la fuerza de inicio la muestra (gomitas masticables) fue comprimida por la sonda por un periodo de tiempo determinado dando como resultado una gráfica de fuerza-distancia, la cual identifica las características de firmeza y elasticidad de las gomitas. Dicho experimento se realizó por triplicado para las formulaciones con carga y sin carga del principio activo.

4.4.4 Reología

Para esta prueba, se utilizó el equipo Anton Paar MCR 92 junto con el software Anton Paar Rheo Compass 1,26; con un perfil de movimiento de Viscosidad. Asimismo, se empleó un plato medidor PP50, de tipo placa paralela de la marca Anton Paar número 79045, el cual cuenta con un diámetro de 49,958 mm.

Para el análisis de las muestras se establecieron ciertos parámetros en el equipo tales como: un GAP: 2,00 mm, una evaluación a temperatura ambiente y un sistema de medición de: PP50. Al establecer los parámetros anteriormente mencionados, se procedió a analizar cada una de las muestras. Inicialmente se posicionó la gomita en el plato, se procedió a bajar la placa paralela mediante el software hasta llegar al GAP deseado (2,00 mm), posterior a esto, se dio inicio, y se continuó con el proceso, en el cual se obtuvo una gráfica, de "Deformación de corte γ En %". Cabe resaltar que esta prueba se realizó por triplicado para las formulaciones cargas y sin carga.

4.4.5 Determinación de carbonato de calcio

La determinación de carbonato de calcio en las gomitas masticables, se determinó mediante una titulación por retroceso ácido base [24], en la cual, se pesó 1 gomita que contenía carbonato de calcio. Posteriormente, se trituró la gomita masticable en el mortero para reducir el tamaño. Luego de esto, se tomó 1 g de la muestra y se transfirió a un erlenmeyer de 250 mL, se adicionaron 20 mL de agua destilada y 25 mL de HNO₃

anteriormente estandarizados, seguido a esto, se llevó agitación continua durante unos minutos hasta la disolución total del sólido, adicionalmente se adicionaron tres gotas de fenolftaleína como indicador. Luego, se procedió a titular el exceso de HNO_3 con NaOH normalizado hasta la observación de un viraje en el indicador. Este procedimiento se realizó por triplicado, reportando la concentración de CaCO_3 . Es importante mencionar que esta prueba también se realizó con las gomitas sin cargar con el fin de determinar que los excipientes no generen ninguna interferencia al momento de realizar la titulación con las gomitas cargadas.

5. Conclusiones

- La búsqueda bibliográfica realizada durante la pre formulación permitió hacer la selección adecuada de cada uno de los excipientes presentes en la formulación con el fin de garantizar la estabilidad con el principio activo y la integridad del producto final.
- A partir de las nueve formulaciones preliminares fue posible determinar las concentraciones más adecuadas estipuladas por el Handbook de Excipientes Farmacéuticos y el Codex Alimentarius las cuales garantizan una adecuada apariencia, elasticidad y textura.
- La formulación 1 cargada con carbonato de calcio a una concentración al 16% de gelatina obtuvo los mejores resultados en dureza ($12,27 \pm 0,12$) textura (215 ± 61) y reología ($8,54 \text{ E}+02 \text{ Pa}$) lo que garantiza una formulación estable y adecuada que cumple con el objetivo de ser considerada una alternativa farmacéutica en pacientes geriátricos.
- Para futuros estudios se recomienda realizar ensayos de estabilidad química, física y microbiológica, aparte de esto se recomienda la cuantificación del principio activo presente en las gomitas masticables por medio de cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC).

6. Material Suplementario:

Para observar las gráficas de las pruebas de reología ingresar al siguiente link:










https://docs.google.com/document/d/11_ifoGTaF69KkYWDkIBOVGHSlubxolM1F4pu58SKn5E/edit?usp=sharing

Referencias

1. Gunther, Marc. Fisiopatología Humana. Elsevier, 2006.
2. Dr. Luis Sabbagh, Guías de práctica clínica basadas en la evidencia, Asociación Colombiana De Gastroenterología, consultado el 29 de enero de 2024, https://www.gastrocol.com/wp-content/uploads/2020/04/GPC2_Dispepsia.pdf.
3. Vanheel, H.; Carbone, F.; Valvekens, L.; Simren, M.; Tack, J. Pathophysiology of Functional Dyspepsia. United European Gastroenterol. J. 2018, 6 (3), 539–547.
4. Gisbert, Javier P., Juan Ferrándiz, Juanjo Mascort, Pablo Alonso-Coello, and Mercè Marzo. "Guía De Práctica Clínica Sobre El Manejo Del Paciente Con Dispepsia. Actualización 2012." Atención Primaria 44, no. 12 (December 1, 2012): 727.e1-727.e38. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2012.05.003>.
5. Fernández, Pedro Lorenzo. Velázquez. Farmacología Básica Y Clínica. Ed. Médica Panamericana, 2015.
6. Goodman, Louis Sanford, and Laurence L. Brunton. Las Bases Farmacológicas De La Terapéutica. McGraw-Hill Interamericana, 2007.
7. Alsasua Del Valle, A. Comisión de Farmacoterapéutica. Madrid España septiembre 2012; volumen 10. Disponible en: <https://www.ifth.es/AFT/Pdf/AFTV10N3-13%20comision%20farmacologia.pdf>
8. Pérez Roncero Laura, "Curso Básico Sobre Patologías Digestivas. Tema 2. Pirosis," Farmacia Profesional, March 1, 2016, <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-curso-basico-sobre-patologias-digestivas--X0213932416516178>.
9. Sangwan, Vandana, Prashant Narang, and Ritu Taneja. "Antacids Revisited: Review on Contemporary Facts and Relevance for Self-management." Journal of International Medical Research 50, no. 3 (March 1, 2022): 030006052210864. <https://doi.org/10.1177/03000605221086457>.
10. DrugBank. "Calcium Carbonate: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online," n.d. <https://go.drugbank.com/drugs/DB06724>.

11. "Roloids, Mylanta Supreme (Calcium Carbonate-magnesium Hydroxide) Dosing, Indications, Interactions, Adverse Effects, and More," n.d. <https://reference.medscape.com/drug/roloids-calcium-carbonate-magnesium-hydroxide-999886#5>.
12. Marmol, Luis Gabriel Castro. "Manual De Tecnología Farmaceutica Lozano." Uniatlantico, January 13, 2016. https://www.academia.edu/20230510/Manual_de_Tecnologia_Farmaceutica_Lozano.
13. "Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics, 7e | AccessPharmacy | McGraw Hill Medical," n.d. <https://accesspharmacy.mhmedical.com/book.aspx?bookID=1592>.
14. Rodríguez-Pombo, Lucía, Atheer Awad, Abdul W. Basit, Carmen Alvarez-Lorenzo, and Álvaro Goyanes. "Innovations in Chewable Formulations: The Novelty and Applications of 3D Printing in Drug Product Design." *Pharmaceutics* 14, no. 8 (August 18, 2022): 1732. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14081732>.
15. Lourdes, Erika. "Desarrollo De Una Formulación De Ácido Ascórbico, Gomas Para Uso Pediátrico." Universidad Nacional Autónoma De México, June 1, 2013. https://www.zaragoza.unam.mx/wp-content/Portal2015/Licenciaturas/qfb/tesis/tesis_trujillo_hernandez.pdf.
16. PubChem. "Calcium Carbonate." PubChem, n.d. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/calcium%20carbonate>.
17. Raymond C. Rowe, Paul J. Sheskey, and Marian E. Quinn, *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (Amer Pharmacists Assn, 2009).
18. Cáceres Paredes José Ramón, "Uso De Polioles En La Elaboración De Gomas Hipocalóricas Fortificadas Con Hierro Hemo," 2019, <https://repositorio.unac.edu.pe/handle/20.500.12952/5644>.
19. Pasquel Arauz Byron Alejandro, "Desarrollo De Una Gomita Masticable De Mora (Rubus Glaucus) Fortificada Con Carbonato De Calcio," CORE, January 1, 2013, <https://core.ac.uk/outputs/147381419>.
20. J. Visser and A.G.J. Voragen, *Pectins and Pectinases* (Elsevier, 1996).
21. PubChem, "Potassium Hydroxide," PubChem, n.d., <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Potassium-Hydroxide>.
22. "Hardness Tester - Tab Test 101 | Pharmag Instruments," n.d., <http://pharmaginst.com/hardness-tester-tabtest-301.php>.
23. "Flipbook - Lamy Rheology," Lamy Rheology, March 7, 2018, <https://www.lamyrheology.com/EN/flipbook/>.
24. Bryan Dario Gutierrez, "Análisis Químico Cuantitativo Harris," [www.academia.edu](https://www.academia.edu/44086924/Análisis_Químico_Cuantitativo_Harris), September 14, 2020, https://www.academia.edu/44086924/Análisis_Químico_Cuantitativo_Harris.
25. "USP Chewable Gels Monographs." USP, May 2018. <https://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/stakeholder-forum/chewable-gels.pdf>.
26. Ugnė Čižauskaitė et al., "Natural Ingredients-Based Gummy Bear Composition Designed According to Texture Analysis and Sensory Evaluation in Vivo," *Molecules* 24, no. 7 (April 11, 2019): 1442, <https://doi.org/10.3390/molecules24071442>.
27. Clark, Stephanie, Stephanie Jung, and Buddhi Lamsal. *Food Processing: Principles and Applications*. John Wiley & Sons, 2014.
28. Mezger, Thomas G. *The Rheology Handbook: For Users of Rotational and Oscillatory Rheometers*. Vincentz Network GmbH & Co KG, 2006.
29. Alfred E. Leighton, *A Text Book on Candy Making*, 1952.
30. Mariño Herrera José Ricardo and Farkas Herrera Ilonka, "Formulación Y Caracterización De Goma Masticable a Partir De Nanoemulsión Diseñada Para Dispersar Gotas De CBD (Cannabidiol) Con Objetivos Medicinales," Repositorio Institucional Séneca, 2018, <https://repositorio.uniandes.edu.co/entities/publication/7069bb4d-e698-4e84-8b07-ad09b076f1ad>.
31. Harris, Daniel C. *Análisis Químico Cuantitativo*. Reverte, 2003.
32. Skoog, Douglas A., Donald M. West, and F. James Holler. *Fundamentos De Química Analítica*. Reverte, 1997.
33. "Valoración De Carbonato De Calcio (Materia Prima) Por Titulación Potenciométrica Automática | HANNA Instruments Colombia," n.d. <https://www.hannacolombia.com/blog/post/947/valoracion-carbonato-calcio-materia-prima-por-titulacion-potenciometrica-automatica>.
34. María, Hernández Peñaranda Alicia. "Extracción Y Caracterización Reológica Y Funcional Del Hidrocoloide De Las Semillas Del Chan (Hyptis suaveolens)," December 1, 2020. <https://kerwa.ucr.ac.cr/handle/10669/82168>.
35. Soto, Diana. "MéTodos Para Preparar Hidrogeles Químicos Y Físicos Basados En Almidón: Una Revisión." *Scielo* 2, (2012). Accessed March 28, 2024. https://doi.org/https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0255-69522012000200002.
36. Acofarma . "Ficha De Información Técnica Carboximetilcelulosa Sódica." Acofarma (Estados Unidos), March 28, 2024. [f921caa6b2011bfc.pdf](https://www.acofarma.com/f921caa6b2011bfc.pdf) (acofarma.com)
37. Quesada, García. 2008. *Viscoelasticidad-Reología*. 3rd ed. Medellín-Colombia. <https://rua.ua.es/dspace/bitstream/10045/3624/1/tema3RUA.pdf>.
38. Amagua , Alex S. Lasso. 2015. *Desarrollo De Una Formulación De Gomas Con Miel De Abejas Y Propóleo*. Honduras. <https://doi.org/https://bdigital.zamorano.edu/server/api/core/bitstreams/c0b155f6-e214-4db3-85b2-1c2fdaa3e193/content>.
39. Nurul Saadah Said, Ibukunoluwa Fola Olawuyi, and Won Y Lee. 2023. "Pectin Hydrogels: Gel-Forming Behaviors, Mechanisms, and Food Applications." *Gels* 9 (9): 732–32. <https://doi.org/10.3390/gels9090732>.
40. Baltazar Flores, Roger . 2013. *Review of Optimización de Las Condiciones de Extracción de Pectina a Partir de Cáscara de Limón Francés (Citrus Medica) Utilizando La Metodología de Superficie de Respuesta*. Edited by Nilson Baca Rodríguez. Agroindustrial Science. December 10, 2013.
41. Brock, Thomas D, and Franco Tatò. 1995. *Microbiologia*. Torino: Cittastudi.

Anexo 1.**Tabla 5.** Variación en los porcentajes de Gelatina y Pectina

| Formulación | % Gelatina | % Pectina | Resultados | Consistencia | | | | |
|-------------|------------|-----------|--|--------------|---|---|---|---|
| | | | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 1 | 16% | 0% |  | | | | | X |
| 2 | 14% | 2% |  | | | | | X |
| 3 | 12% | 4% |  | | | | | X |
| 4 | 10% | 6% |  | | X | | | |
| 5 | 8% | 8% |  | | X | | | |
| 6 | 6% | 10% |  | | X | | | |
| 7 | 4% | 12% |  | X | | | | |
| 8 | 2% | 14% |  | X | | | | |
| 9 | 0% | 16% |  | X | | | | |

Anexo 2.**Tabla 6.** Componentes de la formulación

| Componente | Uso en la formulación | Porcentaje %P/P. | Solubilidad | Interacciones |
|----------------------|----------------------------|------------------|-------------|---------------|
| Sorbitol | Humectante | 10% | Soluble | No [17] |
| Benzoato de potasio | Preservante | 0,10% | Soluble | No [17] |
| Pectina | Espesante | 5-8% | Soluble | No [17] |
| Gelatina Tipo A | Gelificante | 2-23% | Soluble | No [17] |
| Agua | Solvente | 71% | Soluble | No [17] |
| Colorante amarillo | Propiedades organolépticas | 0,2% | Soluble | No [17] |
| Saborizante maracuyá | Propiedades organolépticas | 0,2% | Soluble | No [17] |
| Carbonato de calcio | Principio Activo | 1,7% | Insoluble | No [17] |
| Sorbato de potasio | Preservante | 0,2% | Soluble | No [17] |
| Sucralosa | Edulcorante | 0.5% | Soluble | No [17] |

Anexo 3.**Imagen 1.** Presentación del producto final de las gomitas cargadas con carbonato de calcio.