

48  
29



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA



EXAMENES PROFESIONALES  
FAC. DE QUIMICA

**Valoración de Tabletas Masticables de  
Vitamina C, Manufacturadas por  
Comprensión Directa**

**T E S I S**  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA  
P R E S E N T A  
*Lilian Guevara Flores*



México, D F.

1995

FALLA DE ORIGEN

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

**JURADO ASIGNADO:**

**PRESIDENTE**

**I.Q. JOAQUIN PEREZ RUELAS**

**VOCAL**

**Q.F.B. JOSÉ LUIS IBARMEA  
ÁVILA**

**SECRETARIO**

**Q.F.B. GABRIEL RENE GUZMAN  
MARTINEZ**

**1er SUPLENTE**

**Q.F.B JOSÉ MANUEL CÁRDENAS  
GUTIÉRREZ**

**2o SUPLENTE**

**Q.F.B. ADRIANA ESPERANZA  
PARDAVE MEJIA**

**SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:**

**LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA  
FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM**

**ASESOR**

**I.Q. JOAQUIN PEREZ RUELAS**

**SUPERVISOR TÉCNICO**

**Q.F.B MARÍA DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS**

*Lilián Guevara Flores*  
**SUSTENTANTE**  
**LILIÁN GUEVARA FLORES**

" BUSQUEN Y ENCONTRARÁN, TOQUEN Y SE LES ABRIRÁ"

CRISTO

A DIOS:

por todo lo que me ha dado y me sigue dando, por enseñarme  
muchísimas cosas que todavía no alcanzo a comprender, por todas  
las grandezas de su creación, por ser infinitamente bueno.

A mis padres:

ANDRÉS Y MANUELA por todo lo que me enseñaron a cerca de la vida que gracias ha eso me ha servido y me servirá como impulso para continuar realizando lo que me gusta

Con todo mi cariño a mis cuatro hermanos: OFE, ARTURO ANDRÉS Y A LA PEQUEÑITA, así como a sus respectivas parejas, por todo el apoyo ( de todo tipo) que me dieron durante mi carrera y en el transcurso de mi tesis

A los pequeños que me dieron grandes sorpresas y satisfacciones y pequeños enfados ( mis sobrinos ): NOR, JAR, ANDY, NISA, JESSY, EVE y el más pequeño y más latoso ERICK.

Con todo mi amor a una persona que me ha estado apoyando incondicionalmente en todo momento SERGIO.

A los maestros JOAQUÍN PÉREZ, JOSÉ LUIS IBARRICA y GABRIEL GUZMÁN por sus valiosos comentarios los cuales fueron de vital importancia para llevar a término mi trabajo.

A una personita que me ha apoyado en mi carrera y me ha brindado su amistad: LA MAESTRA COCO, GRACIAS.

**A mis amigos:**

**LILIANA CORTÉS, PILY (VILLEGAS), GERARDO, ALMA, LAURITA, JOSÉ LUIS,  
ADRIANA ABUNDEZ, MARTHA HECHT, JORGE DECERRRA, MARIO ARELLANO, P.  
VICENTE FINERTT, LEONARDO, A LOS MUCHACHOS DEL CORO Y A OTROS  
QUE A LO MEJOR SE ME OLVIDARON pero ustedes saben que siguen en  
mi corazón, por sus porras para terminar mi carrera, por compartir  
sus alegrías y tristezas conmigo**

**A los compañeros del Laboratorio de Tecnología farmacéutica:  
MARY, MARÚ, LUPITA, ERICKA, PATT (LAS DOS), GABY, ANGÉLICA, etc. por  
compartir algunos momentos juntos y enseñarnos otras cosas**

**A las personas que ponen en movimiento el Laboratorio de  
Tecnología Farmacéutica y saben donde encontrar cada cosa:  
DON DANY, ESTHER y el SR. JOSÉ**

## ÍNDICE

I.-	OBJETIVO	5
II.-	INTRODUCCIÓN	6 -- 20
III.-	GENERALIDADES DE FORMAS FARMACÉUTICAS	21 -- 50
IV.-	FORMULACIONES	51 -- 65
V.-	DESARROLLO EXPERIMENTAL	66 -- 69
VI.-	RESULTADOS	70 -- 84
VII.-	ANÁLISIS DE RESULTADOS Y GRÁFICAS	85 -- 87
VIII.-	CONCLUSIONES	88 -- 90
VIII.-	BIBLIOGRAFÍA	91 -- 94

## OBJETIVO

Entre los métodos conocidos para la fabricación de tabletas, el más antiguo y probablemente el más utilizado es el método granulación por vía húmeda. Sin embargo, en años recientes se ha prestado especial atención a un método que ha venido a simplificar los procesos de manufactura de tabletas, **el método por compresión directa**. Con este proceso se obtiene un considerable ahorro, tanto en número de materias primas a utilizar, como el equipo, instalaciones y en el tiempo de fabricación. Sin embargo, para satisfacer estas ventajas es necesario que dichos excipientes tengan ciertas características que además de la pureza requerida, deberán ser sustancias fisiológicamente inertes y compatibles a los demás excipientes de la formulación, deberán comprimirse sin dificultad aún después de ser mezclados con los principios activos y los demás excipientes que forman las tabletas, deberán tener buenas propiedades de flujo con mínimas cantidades de lubricantes y deberán promover un rápida desintegración.

El objetivo del presente trabajo es comparar las tabletas obtenidas donde se usaron azúcares de compresión directa conocidos y azúcares de compresión directa nuevos manufacturados en la UNAM, Facultad de Química, en el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, los azúcares de compresión directa nuevos denominados: azúcar modificado I, azúcar modificado II, azúcar modificado III.

Las características evaluadas de las tabletas comerciales y las tabletas con los azúcares modificados fueron:

- 1) Dureza
- 2) Desintegración
- 3) Apariencia
- 4) Dimensiones
- 5) Valoración de principio activo
- 6) Friabilidad

Una vez que se obtengan los resultados se tendrá una evaluación completa de los azúcares modificados, además de una comparación entre tabletas comerciales y tabletas manufacturadas en Facultad de Química de la UNAM.

## INTRODUCCIÓN

Las vitaminas son compuestos requeridos para el crecimiento normal y mantenimiento de la vida en los animales y para el hombre. Como regla general, los hombres son incapaces de sintetizar estos compuestos.

Estos compuestos son efectivos en pequeñas cantidades, que no proporcionan energía y no son empleados como unidades en la formación de estructuras de los seres vivos, **pero son esenciales para la transformación de energía y para la regulación del metabolismo de las unidades estructurales.**

Además de carbohidratos, grasas, proteínas, sales minerales y agua es necesario que el alimento del hombre y de los animales contenga pequeñas cantidades de esta sustancia orgánicas denominadas **vitaminas.**

Si al menos una de las 13 vitaminas faltara en la dieta diaria se produce una reducción o detección total del crecimiento en los niños y con síntomas de desnutrición conocidos como **enfermedades carenciales o enfermedades por deficiencia.**

Las vitaminas se diferencian entre sí por su composición química y función, pero comparten la característica de que **ninguna de las vitaminas puede ser sintetizada completamente o por lo menos con la velocidad adecuada, en los tejidos de los animales y del hombre.**

Las vitaminas cumplen con 2 tipos de funciones :

- a) Mantenimiento de las estructuras normales.
- b) Funciones metabólicas normales.

Para un mejor estudio de las vitaminas se han dividido en dos grupos:

- 1) Vitaminas liposolubles
- 2) Vitaminas hidrosolubles

El grupo de vitaminas liposolubles contemplan a las vitaminas: A ,D ,E y K.

En el grupo de vitaminas hidrosolubles incluyen a la vitamina C o ácido ascórbico y las del complejo B.

La vitamina C o ácido ascórbico como ya se mencionó es una vitamina soluble en agua la cual está presente en frutas frescas y vegetales. Las frutas cítricas son una fuente principal de vitamina C. (9)

## MONOGRAFÍA DEL ÁCIDO ASCÓRBICO

### DESCRIPCIÓN. (12)

La nomenclatura química de el ácido ascórbico o vitamina C es:

- a) Ácido L-Ascórbico
- b) Ácido L-Xyloascórbico
- c) 3-Oxo-L-gulofuranolactona
- d) Ácido lactónico L-3-Cetotrehexurónico

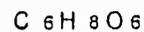
Los nombre genéricos son:

Vitamina C, ácido ascórbico.

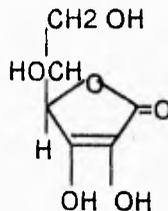
Los nombres comerciales son:

Adenex; Allercorb; Vitamina antiscorbútica; Ascorbicap; Ascorbajen; Ascoril; Ascorin; Ascorvit; Cebiture; Cecon; Cellin; Cetan; Cevex; Cevimin; Cevalin; Cevitamin; Cimin; Cevitamin; Cevitex; Clamin; Erivit C ; Megascorb; Redoxon; Ribena; Vicelat; Vitace; Vitacimin; Vitacin; Vitascorbol; Vitix.

La fórmula empírica del ácido ascórbico es:



La fórmula estructural es:



Aspecto: cristales, estables al contacto con el aire seco.

Color: blancos o amarillentos.

Sabor: ácido.

Olor: inoloros.

## ESTEREOQUIMICA

El sistema natural de anillos en el ácido ascórbico fue determinado por un estudio de derivados metilados de el ácido. Por estos diferentes caminos se completó la conformación obteniendo así con precisión , concerniente a la configuración estereoquímica de la molécula y la naturaleza de la reactividad de los grupos enólicos.(2)

El **peso molecular** del ácido ascórbico es de : 176.12 gramos y su **composición elemental** es de:

Carbono: 40.19 %

Hidrógeno: 4.58 %

Oxígeno: 54.51 %

### 2. PROPIEDADES FÍSICAS.

El cristal se presenta en sistema de cristales monocíclicos.

#### **Difracción de rayos X.**

Los datos que se tienen de los rayos X revelan que el total de carbonos son 12 y que todos los átomos de oxígeno pero menos uno que puede ser acomodado en plano sin una apreciable tensión de valencia.

El **punto de fusión** del ácido ascórbico se encuentra entre 190-192°C con descomposición.

El compuesto es **soluble** a 20°C en: 3.5 partes de agua y 25 partes de alcohol (95 por ciento); 50 partes de alcohol absoluto, 100 ml de glicerol, 20 ml de propilenglicol. Es también soluble en agua caliente 40 % a 40°C, 80 % a 100°C. Es insoluble en éter, cloroformo, benceno y eter de petróleo .

El ácido ascórbico es un ácido orgánico moderadamente fuerte, con dos constantes de ionización:

pK1 = 4.17

pK2 = 11.57

### PRUEBAS DE IDENTIFICACIÓN. (19)

i) El ácido ascórbico en solución se decolora con una solución de 2,6-diclorofenol-indofenol.

ii) El ácido ascórbico en solución reduce al nitrato de plata produciendo un precipitado negro.

iii) Disolver 0.1 g de ácido ascórbico en suficiente agua para producir 100 ml y diluir 1 ml a 100 ml con 0.01 M de ácido clorhídrico. La máxima absorción de la solución resultante es en 244 nm, en el espectro UV.

iv) A 5 ml de 1 % P/V de solución se le adiciona 0.05 ml de una solución recién preparada de nitroprusiato de sodio al 5 % y 2 ml de hidróxido de sodio 2 M seguido por 0.6 a 0.7 ml de ácido clorhídrico, y con agitación se observará el cambio de color amarillo a un color azul.

v)  $[\alpha]_D^{20} = +20.5^\circ$  a  $+21.5^\circ$ , en una solución acuosa al 10 %.

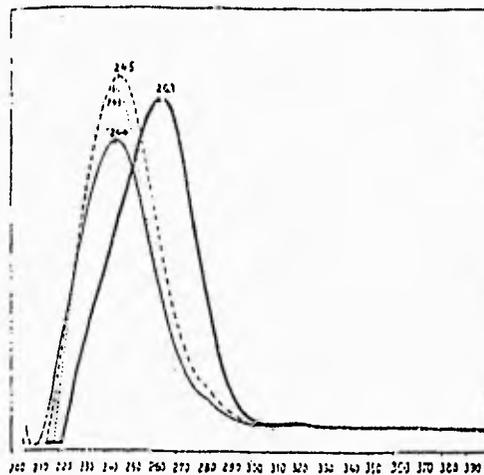
## PROPIEDADES ESPECTROSCÓPICAS.

### Espectro ultravioleta.

El espectro UV de ácido ascórbico ( 0.002 % ) en solución acuosa, ácido metanólico y ácido etanólico se realizó un barrido espectroscópico de 200 a 400 nm usando un equipo Varian Carry 119 Spectrophotometer. Los espectros UV tuvieron su máxima longitud de onda como sigue:

	Long. máxima
Solución acuosa	263
Metanol	244
Etanol	245

Espectro UV de ácido ascórbico



Espectro ultravioleta del ácido ascórbico.

- Acido ascórbico en agua
- - - - Acido ascórbico en etanol
- · - · - Acido ascórbico en metanol
- · · · · Acido ascórbico en solución

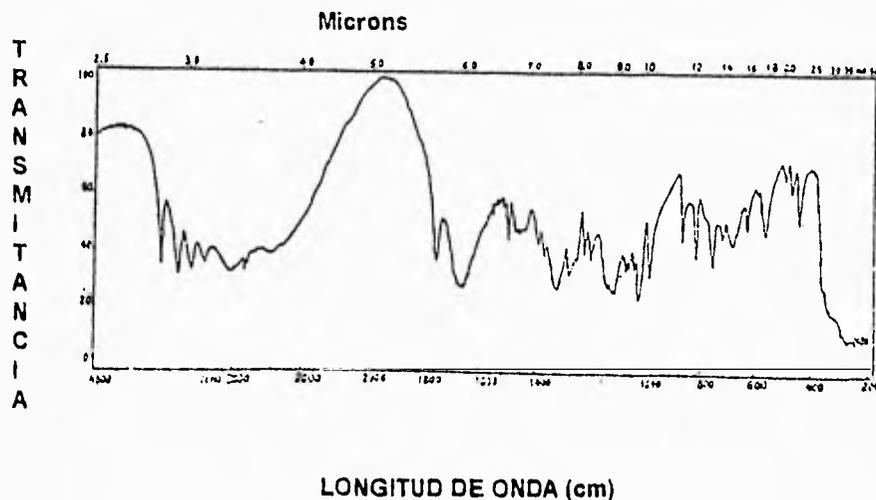
### Espectro Infrarrojo.

El espectro de rayos infrarrojo de ácido ascórbico en tableta de KBr fue analizado en un espectrofotómetro Perkin-Elmer modelo 580B FT.

La asignación de las estructuras se correlacionaron de acuerdo a las siguientes bandas de frecuencia:

Frecuencia en 1/cm	Estructura
3510 3405 3306	OH
1755 1670	C=O
1110 1025	C-O-C

Espectro Infrarrojo de ácido ascórbico en tableta de KBr

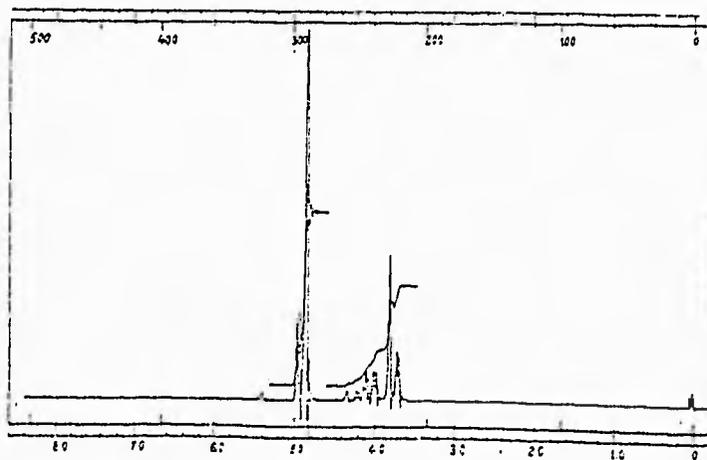


## **Espectro de resonancia magnética nuclear.**

### **Espectro de protón.**

El espectro resonancia magnética protónica de ácido ascórbico en óxido deuterado, en piridina y en piridina D5 fue corrida en un espectrofotometro Varian-T-60-A, 60 MHz usando sodio-2,2-dimetil-2-silanopentano-5-sulfonato y tetrametilsilano como referencia estándar respectivamente. Siguiendo las asignaciones para la molécula quedó de la siguiente manera:

### **Espectro del ácido ascórbico en D2O**



## MÉTODOS DE ANÁLISIS (10)

### 1) REACCIONES REDOX

El reactivo estándar redox utilizado para el análisis para diferentes tipos muestras es 2,6-diclorofenolindofenol (DCIP). El reactivo en solución es azul a un pH neutro y rosa a un pH ácido. La estequiometría de la reacción redox fue propuesta por primera vez por Tillmans. La reacción es rápida y es de primer orden con respecto a cada reactivo.

La primera aplicación de 2,6-diclorofenolindofenol en el análisis del ácido ascórbico fue reportado en 1932 Tillmans et al. Este método no es recomendable para muestras que presenta una acidez alta. Cuando una muestra presenta alta turbidez se puede minimizar por diálisis. Otra versión automatizada fue introducida por Egberg y colaboradores aplicado al ensayo de granos o bebidas. Este método requiere un paso de extracción de ácido meta fosfórico para reducir la turbidez de suspensiones coloidales. El límite de detección fue de 6 µg/ml y tuvo una respuesta lineal arriba de 200 µg/mL.

#### 1.a) Iones metálicos

Otra clase de reacciones colorimétricas involucra la reducción de iones metálicos para producir una solución coloreada estable. Por ejemplo el ácido ascórbico puede ser determinado en preparaciones farmacéuticas usando ferricianuro de potasio o tricloroacetato de ferricianuro.

Los métodos redox de iones metálicos más comunes involucra la reacción de hierro (III) a hierro (II) por la vitamina. Un complejo coloreado de hierro (II) se forma después de la adición de agente quelatante. La absorbancia es monitoreada por absorción máxima de el complejo y es directamente proporcional a la concentración de ácido ascórbico. El agente quelatante de hierro (II) común son alfa prima-dipiridina, 2,4,6-tripiridil-S-tracina (TPZ) y ferrocina.

Zannoni y colaboradores ha publicado un método micrométrico para la determinación de ácido ascórbico en plasma y en muestras de tejido.

Otro reporte de procedimientos de metal-quelatométricos incluye la formación de un complejo betafenantrolina-hierro (II) para determinar ácido ascórbico y ácido dehidroascórbico en muestras de tejido de rata y formación de un complejo de 2,2-bisquinolina-cobre (I) es en base a método para formas farmacéuticas. En general, los métodos redox quelatométricos presentan mucho más desventajas que el método DCIP por que la vitamina es medida indirectamente.

#### 1.b) Reacciones de derivación

Un método clásico colorimétrico involucra la medición de la absorbancia producida cuando la dinitrofenilhidrazina copula con la forma oxidada del ácido ascórbico. En este procedimiento el ácido ascórbico es transformado a ácido dehidroascórbico (DHAA) por medio de un agente oxidante. La dinitrofenilhidrazina es adicionada y después de un tiempo de incubación, se produce un color posteriormente se acidifica con ácido sulfúrico. La absorbancia es medida a 520 nm y es proporcional a la concentración original de ácido ascórbico y ácido dehidroascórbico.

La especificidad del método se atribuye a los siguientes factores: (1) El color es producido más fácilmente con derivados de la 2,4-dinitrofenilhidrazina de los 5 y 6, muy parecidos a los compuestos del azúcar; (2) El grado de copulación es mucho más rápido con ácido dehidroascórbico que con otros carbohidratos; y (3) la formación del cromógeno medible de sustancias que no son ácido ascórbico es minimizada por realizar la reacción a temperaturas bajas.

Wahba y colaboradores desarrollaron un método colorimétrico a determinar ácido ascórbico en preparaciones farmacéuticas. Este método consiste en la reacción de ácido ascórbico con cloruro de fenilhidrazina en solución ácida a 50°C, con una subsecuente medición a 395 nm. Se utiliza solamente para medir concentraciones de 25-100 µg.

#### **1.c) Diazonización**

Otra clase de métodos de copulación involucra la reacción de ácido ascórbico con 4-metoxi-2-nitroanilina diazotizada. La derivatización es rápida y la absorbancia de la solución alcalina azul (570 nm) es proporcional a la concentración original de ácido ascórbico. Otras vitaminas y el ácido dehidroascórbico no reaccionan con los agentes de diazonización, esta técnica se utiliza generalmente para realizar ensayos de medición de ácido ascórbico en ratón.

#### **1.d) Formación de quinoxalina**

Una reacción alternativa de la copulación incluye la formación de la condensación de productos de condensación derivados entre ácido dehidroascórbico y sus valorados por o-fenilendiaminas (OPDA). El método utilizado más comúnmente es el ensayo manual Deutsch y Weeks. Norit oxida al ácido ascórbico en ácido dehidroascórbico la cual reacciona con o-fenilendiamina a un derivado fluorescente de quinoxalina.

### **2) MÉTODOS ELECTROQUÍMICOS**

La electrooxidación del ácido ascórbico, involucra una pérdida de 2e<sup>-</sup> y 2 H<sup>+</sup> a la forma ácido dehidroascórbico. Este producto reacciona rápidamente por una vía de hidratación irreversible a la forma de ácido dicetoglucónico.

### **3) MÉTODOS ENZIMÁTICOS**

#### **3.a) Espectroscópicos**

Earlier ha reportado diferentes métodos enzimáticos usando la enzima ácido ascórbico oxidasa la cual se obtiene de plantas; dichos métodos sirven para la determinación de ascorbato; pero existe la limitante que la enzima no se encuentra comercialmente disponible

Los métodos enzimáticos se puede utilizar para cuantificar ascorbato en comidas de plantas y animales. Para una sensibilidad alta del método se requieren las siguientes condiciones: un pH de 5.5, (lo cual le da estabilidad a la enzima); así como 30 min. de incubación a 30 °C, teniendo el método una respuesta lineal entre 1-10 µg/ml.

Este tipo de métodos se utiliza principalmente en muestras biológicas ya que presenta las siguientes ventajas: los componentes endógenos en muestras biológicas no interfiere, no es necesaria una desprotección y el procedimiento se lleva a cabo durante 25 min en un laboratorio clínico con equipo.

También se ha utilizado la enzima peroxidasa, el tiempo requerido para la producción de un color estable es proporcional a la cantidad original de ácido ascórbico.

#### **4) MÉTODOS CROMATOGRÁFICOS**

Porque algunos de los métodos electroquímicos y espectroscópicos no tienen la capacidad para distinguir el ácido ascórbico y el ácido dehidroascórbico, di-isoascórbico (también conocido como ácido eritórbito) u otros compuestos oxidables, no es tan usual que los métodos de separación sean utilizados para incrementar la selectividad. Las técnicas cromatográficas que se han utilizado para el análisis del ácido ascórbico son las siguientes: cromatografía en papel y en capa, cromatografía en gas y cromatografía líquida.

##### **4.a Cromatografía en papel y en capa**

Numerosos métodos de cromatografía de papel ha sido reportado para la determinación cuantitativa y cualitativa del ácido ascórbico. Los métodos iniciales de cromatografía de papel fueron a la óptima elución de los solventes. La cromatografía en capa fina ha sido mucho más utilizada para la determinación cuantitativa de ácido ascórbico.

Se ha observado que en las determinaciones de ácido ascórbico por medio de cromatografía en capa fina tiene algunos atrasos, al paso de los años y que HPLC muestra mayores ventajas como: incremento de sensibilidad y resolución, habilidad de tener varios cromatogramas al mismo tiempo y la capacidad de utilizar detección fluorométrica.

##### **4.b Cromatografía de Gas**

El descubrimiento y la aplicación de la cromatografía de gas para trazas de análisis orgánicos tiene una gran aplicación debido a su sensibilidad y selectividad.

Los detectores de conductividad térmica y de ionización de flama son los detectores universales. Desafortunadamente los compuestos polares (por ejemplo el ácido ascórbico) no son fácilmente analizables por esta técnica.

El primer análisis reportado de ácido ascórbico fue de Sweeley y colaboradores, de donde se observó que el derivado del trimetilsililéter incrementaba la volatilidad.

##### **4.c Cromatografía líquida**

La cromatografía líquida se ha utilizado algunas veces para el análisis del ácido ascórbico. Esta técnica combina alta selectividad y sensibilidad.

El gran inconveniente de esta técnica se debe a que la columna es de tipo básica y como la muestra a analizar es de tipo ácida, entonces se va dando un desgaste de la columna, lo cual no nos puede dar resultados semejantes ya que se utiliza en cada análisis una columna diferente o desgastada.

## PREPARACION.

### Aislamiento

Diferentes métodos de aislamiento han sido reportados a partir de plantas. Sin embargo el método más popular es utilizando una solución recién preparada de ácido meta fosfórico al 5-6 %. Esta solución es muy buena como agente estabilizador por un periodo limitado por complejos metálicos iónicos y minimizando el grado de oxidación.

Se ha mencionado también que puede ser estabilizado por una solución de ácido perclórico diluido o 2,3-dimercapto-1,2-propanol. Un método alternativo para la extracción de ácido ascórbico a partir de comidas es mediante la formación de un precipitado con etanol absoluto y también se ha encontrado que es efectiva la extracción con ácido meta fosfórico. También se ha utilizado una mezcla de 8 % de ácido acético y 0.5 % de ácido oxálico.

### Síntesis

El ácido L-ascórbico es convencionalmente sintetizado por hidrogenación D-glucosa a D-sorbitol. Después es transformado a L-sorbitol por oxidación con *Acetobacter suboxydan*, seguido de la introducción de un grupo carboxi en C1 donde la L-sorbosa se encuentra en la forma de derivado dicetonico. El resultado del ácido glucónico-L-ceto-2- dicetona, es calentado con ácido clorhídrico para dar ácido ascórbico.

Una ruta alternativa es a partir de sorbosa por oxidación con peróxido de nitrógeno.

Otro método para síntesis del ácido L-ascórbico fue reportado, en el cual involucra un paso de oxidación de 1,2-O-isopropilideno- $\alpha$ -D-xilo-hexafuranurono-6,3-lactona-5-ulosa y seguido de un tratamiento con ácido para una reducción.

### Biosíntesis del ácido ascórbico.

En algunas plantas y animales el ácido ascórbico es formado a partir de ácido-D-glucurónico que es primero convertido a ácido D-glucurónico lactónico via D-glucurónico ácido l-fosfato.

Cuando en este compuesto es reducido el átomo de carbono 1 forma el ácido L-glucónico. Después de la conversión del ácido glucónico a la correspondiente g-lactona, el grupo hidroxil del átomo de carbono 2 es oxidado a un grupo ceto. El ácido 2-ceto-L-glucónico formado es subsecuentemente convertido a L-ácido ascórbico por enolización.

### **Estabilidad**

El ácido ascórbico es una lactona insaturada (ciclo éster). En solución acuosa es fácilmente oxidada a ácido dehidroascórbico. El grado de oxidación es dependiente del pH y concentración de oxígeno y es catalizada por iones metálicos, especialmente por Cu (II) y Fe (III) . El ácido dehidroascórbico puede sufrir una fuerte hidrólisis irreversible y dando los siguientes productos de degradación: ácido dicetogluconico y ácido oxálico.

El ácido ascórbico es también susceptible a degradación en condiciones anaeróbicas, dando como productos de degradación bióxido de carbono. El rango de pH para una degradación aeróbica y anaeróbica es mucho mayor si se tiene un pH = 4.

La máxima estabilidad del ácido ascórbico se encuentra entre un pH de 3 y pH 6.

La estabilidad del ácido ascórbico en formas sólidas es buena si se mantiene controladas las condiciones de humedad.

El ácido ascórbico se oscurece cuando es expuesto gradualmente a la luz. Sin embargo una coloración baja no le imparte algunas otras actividades terapéuticas. Las soluciones de ácido ascórbico son rápidamente oxidadas al exponerlas al aire y en medio alcalino, el principio activo debe estar protegida del aire y de la luz. En concentraciones grandes ( más de 100 mg./ml), el ácido ascórbico puede sufrir descomposición con producción de bióxido de carbono.

Existen reportes de que las inyecciones de ácido ascórbico puede ser incompatible con otras drogas. La incompatibilidad depende de diferentes factores: concentración, diluentes específicos, pH, temperatura.

### **Farmacodinamia (27)**

La acción fundamental del ácido ascórbico es la prevención y la curación de la avitaminosis C o escorbuto.

La administración de ácido ascórbico o de ascorbato de sodio previene y cura, el síndrome de carencia de vitamina C en los animales y en el hombre de forma rápida.

En el hombre, la administración de ácido ascórbico o ascorbato de sodio suprime rápidamente los síntomas de escorbuto en los niños en los adultos y a las 24 hrs., desaparece las hemorragias y rápidamente los trastornos de las encías; se normaliza la curación de las heridas y a los diez días se muestra una curación directa. En la sangre, la anemia existente desaparece, mientras que el nivel sanguíneo de ácido ascórbico nunca produce efectos beneficiosos.

### **Modo y mecanismo de acción (27)**

El ácido ascórbico es indispensable para el mantenimiento de la integridad de la sustancia intercelular de los tejidos mesenquimáticos, como lo demuestra el estudio histopatológico.

En el escorbuto existe la imposibilidad de los tejidos de sostén de producir y mantener las sustancias intercelulares, todas las alteraciones escorbúticas se explican por esos trastornos incluyendo hemorragias y la mala curación de las heridas; la administración de ácido ascórbico suprime rápidamente estas alteraciones.

No se conoce el mecanismo de la acción descrito, en la facilidad con que el ácido ascórbico sufre procesos de oxidación y reducción ha llevado a la suposición que la vitamina C desempeña un papel en dichos procesos en el organismo sea en la respiración celular, pero no existen datos experimentales que lo demuestren.

El ácido ascórbico es necesario para la metabolización completa de los aminoácidos aromáticos fenilalanina y tirosina y en la carencia de vitamina C se excreta en la orina ácido hidróxifenilpirúvico y ácido homogenístico.

Por otra parte, la misma por su acción reductora protege a la reductasa que reduce el ácido fólico, paso importante para su transformación en el metabolito activo, necesario para producción de los eritrocitos; eso puede explicar que la anemia que algunas veces aparece en el escorbuto se cura con el ácido ascórbico.

### **Farmacocinética**

#### **Absorción.**

El ácido ascórbico es rápidamente absorbido después de una administración oral; no obstante la absorción involucra un proceso activo y puede ser limitada por dosis muy largas.

En un estudio en sujetos normales solamente el 50 % de una única dosis vía oral de 1.5 g de ácido ascórbico fue absorbida.

La absorción gastrointestinal del ácido ascórbico fue reducida en pacientes con diarrea o enfermedades gastrointestinales.

Las concentraciones normales en plasma del ácido ascórbico son cerca de 10-20 µg/ml; las concentraciones en plasma que se encuentran en un rango de 1-1.5 µg/ml fueron asociadas al escorbuto.

Los signos clínicos de escorbuto usualmente comienza a ser evidente de 3-5 meses de deficiencia de ácido ascórbico.

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

#### **Distribución.**

El ácido ascórbico es ampliamente distribuido en tejidos del cuerpo. Altas concentraciones de vitamina fueron encontrados en el hígado, leucocitos, plaquetas, tejidos glandulares y en el lente cristalino. Cerca del 25 % del ácido ascórbico en plasma es unido a proteínas.

El ácido ascórbico que atraviesa la placenta.

Este ácido ascórbico es distribuido en la leche.

#### **Eliminación.**

El ácido ascórbico es reversiblemente oxidado a ácido dehidroascórbico. Algo de ácido ascórbico es metabolizado a componentes inactivos incluyendo ácido ascórbico 2-sulfato y ácido oxálico el cual es excretado en orina.

Cuando el cuerpo está saturado con ácido ascórbico y los niveles en la sangre son altos, el ácido ascórbico inalterado es excretado en la orina.

Cuando la cantidad de ácido ascórbico en tejidos y sangre es baja, al administrar vitaminas, es muy poco o nada la excreción de ácido ascórbico.

### **Ácido ascórbico y resfriado común.**

Desde hace más de cuarenta años se viene empleando el ácido ascórbico a dosis elevadas, en la prevención y tratamiento de resfriado común, basado en mecanismos de acción confusos y sin embargo es muy popular.

En 1975, el departamento de Drogas de la Asociación Médica Americana efectuó un análisis correspondiente a diversos estudios bien controlados. Este análisis no reveló diferencias estadísticamente significativas del ácido ascórbico sobre el placebo, en cuanto a la eficacia del primero en la profilaxis y el tratamiento del resfriado común. (27)

Chalmers (1975) revisó reportes y consideró que solo el 20% de estos estudios tenían el criterio básico para considerarlos como investigación científica. Así mismo los reportes no mostraban evidencia de efectos benéficos en el resfriado común. (28)

### **Ácido ascórbico y la prevención y terapia del cáncer.**

Se ha reportado en pacientes con cáncer avanzado un bajo nivel de ascorbato, se cree que un gran número de tumores pueden acumular ascorbato a expensas del paciente.

Cameron & Pauling publicaron una revisión del posible papel del ascorbato en la resistencia del paciente al cáncer y sugieren en base a un estudio que una dosis de 10 g de vitamina C incrementa la vida del paciente.

Un estudio controlado con pacientes con tumores primarios y metástasis y previo a un tratamiento de quimioterapia, demostraron los efectos benéficos de altas dosis en el tratamiento de cáncer avanzado. (28)

## **TOXICIDAD DE LOS METABOLITOS**

El ácido ascórbico cuando es metabolizado, el producto de la degradación es el ácido dehidroascórbico, el cual si se oxida a ácido oxálico y ácido dicetoglucónico.

Se reporta que el ácido dehidroascórbico tiene igual actividad que el ácido ascórbico de tipo antiescorbútico por ingestión oral.

Sin embargo a dosis elevadas es capaz de producir algunos trastornos digestivos y urinarios:

1) Las manifestaciones digestivas, consisten en diarrea que cede rápidamente al disminuir la dosis.

2) Se ha atribuido a dosis elevadas y continuas la formación de cálculos urinarios, pero esto no se ha demostrado.

## **INCOMPATIBILIDAD**

El ácido ascórbico es incompatible con: álcalis, metales iónicos pesados especialmente con cobre y hierro, materiales oxidantes, metenamina, nitrato de sodio, salicilato de sodio y salicilatos de teobromina.

## CAPITULO II

### GENERALIDADES DE LAS DIFERENTES FORMAS FARMACEUTICAS

Cuando existe un proceso de enfermedad y se requiere algún fármaco para eliminar dicha enfermedad, existe la opción de encontrar al fármaco en diferentes tipos de medicamentos ( sólido, líquido, emulsión etc.), llamándose formas farmacéuticas del medicamento, además que ofrecen diferentes vías de administración según lo requiera el paciente.

La mayoría de los principios activos son manufacturadas como tabletas. Debido a que ofrecen al consumidor ventajas como: manejo, identificación y la manufactura tiene un costo relativamente bajo y es una producción rápida.

Las tabletas existen en forma variable, de acuerdo a su aplicación en la mayoría tienen forma cilíndrica aplanada, existen redondas, oblongas o triangulares comunes. Las tabletas difieren en tamaños y pesos dependiendo de la cantidad de principio activo presente y de las características fisicoquímicas de éste, así como la vía de administración a que estén destinadas.

Se fabrican en diferentes colores, lo que les da un carácter de distinción. Los diámetros y formas de las tabletas comprimidas están determinadas por la matriz y punzones que se usan en la compresión. Algunos punzones tienen grabados resaltados que producen una impresión hueca sobre la superficie de la tableta. Otros punzones tienen grabados huecos, los cuales producen impresiones resaltadas como símbolos o monogramas en la superficie de la tableta. Los monogramas pueden colocarse en uno o en ambos lados de la tableta.

Algunas tabletas se marcan con ranuras que las dividen en medios o en cuartos, permitiendo romper la tableta para ser administrada fácilmente en cantidades parciales.

La vía de administración oral de una principio activo es la más importante debido a que se tienen efectos sistémicos. Excepto en casos de terapia insulínica, donde se debe tener control exacto de este tipo de terapia.

La vía de administración tópica ha sido recientemente empleada para liberar lentamente y producir efectos sistémicos, pero esta ruta esta limitada debido a la mala absorción que puede existir de la misma.

La vía de administración parenteral es importante en tratamiento médico de emergencias en donde el individuo se encuentra inconsciente o en coma además de que provee un tipo de mantenimiento para pacientes que se encuentran hospitalizados.

Sin embargo el 90 % del principio activo administradas por vía oral producen efectos sistémicos.

Cuando un nuevo fármaco es descubierto, la primera pregunta acerca de este es si se podrá administrar por vía oral.

Las tabletas y las cápsulas representan formas de dosificación única en donde la dosis puede ser medida exactamente. En comparación a las formas orales líquidas como los jarabe, emulsiones, suspensiones, soluciones y elixir que usualmente contienen una dosis en 5 a 30 ml.

Las formas líquidas presentan desventajas y limitaciones cuando son comparadas con las tabletas. Los líquidos son de mayor precio que las tabletas , además de no poder transportarse fácilmente y requieren más espacio por su envase.

Son menos estables los principios activos tanto física como químicamente en forma líquida que en forma sólida y la fecha de caducidad es más corta en formas líquidas que en forma sólida.

## CLASIFICACIÓN DE LAS TABLETAS (20)

La absorción de fármacos se considera como un proceso por el cual el principio activo o principios activos pasan a través de membranas biológicas al torrente circulatorio y por medio de la sangre se distribuyen a todo el organismo. Por lo tanto, la absorción de fármacos depende en forma muy marcada

ADMINISTRACION CLASIFICACION	TABLETAS	
<b>Vía oral</b>		
Tracto gastro- intestinal	comprimidas	Orales simples
	moldeadas	Efervecetes Bucales Masticables Sublinguales Solubles Acción prolongada Solubles
<b>Vía cutánea</b>		
Tópica	comprimidas	Para solución
<b>Vía vaginal</b>		
Vaginal	comprimidas	Vaginales
<b>Vía subcutánea</b>		
Parenteral	comprimidas	Pellets
<b>Vía intramuscular</b>		
	moldeadas	Hipodérmicas

En esta tesis se analizará las tabletas para la administración oral, debido a que las tabletas de vitamina C, son de ese tipo.

La vía oral es el método más común de administración de fármacos. Es cómodo y económico, pero puede presentar algunas desventajas como: irritación de la mucosa gastrointestinal, destrucción de algunos fármacos por la acción de enzimas digestivas o por el pH ácido del estómago y absorción potencialmente irregular e incompleta para fármacos poco solubles, que se absorben lentamente o que son inestables. Otra desventaja sería una posible degradación del fármaco por enzimas de la flora intestinal o del hígado antes de llegar a la circulación general.

La absorción en el tracto gastrointestinal depende de factores determinantes como son: la superficie y el estado fisiológico del sitio de absorción y concentración del fármaco en el sitio de absorción, propiedades fisicoquímicas del fármaco, flujo sanguíneo sitio de absorción y concentración del fármaco en el sitio de absorción.

Cabe diferenciar los términos fármaco o principio activo y forma farmacéutica. El fármaco o principio activo es una sustancia química pura que se utiliza con fines terapéuticos (de prevención, alivio o curación de enfermedades).

Forma farmacéutica es la presentación final del medicamento para su conveniente administración.

Las tabletas son formas sólidas dosificadas de sustancias medicinales que usualmente se preparan con la ayuda de coadyuvantes farmacéuticos o excipientes. Son manufacturados con máquinas tableteadoras capaces de ejercer gran presión para compactar polvos, cristales o materiales granulados, solos o en combinación con adyuvantes usando varias formas de punzones o matrices según el objetivo de su fabricación. Las tabletas comprimidas son la forma sólida dosificada que más ampliamente se utiliza en la actualidad. En el transcurso de los años las tabletas comprimidas han adquirido diversas formas específicas de acuerdo a su utilidad. En muchas ocasiones el nombre del tipo de tableta indica como se administra, por ejemplo: oral simple, masticable, sublingual, bucal, implantación y vaginal. Otros nombres como efervescentes, soluble o de acción prolongada se refieren a un modo específico de acción.

### **Tabletas orales simples**

El uso de medicación oral está lejos de introducir directamente el fármaco al torrente circulatorio. Cuando el principio activo se absorbe a través del tracto gastrointestinal atraviesa la membrana que reviste los capilares de la vena mesentérica superior, luego llega al hígado por la vena porta, introduciéndose a la vena cava inferior antes de llegar al corazón y a la circulación arterial de donde el fármaco se distribuye a todo el cuerpo.

### **Tabletas efervescentes**

La efervescencia se define como la producción de burbujas de gas en un líquido a partir de una reacción química. Las mezclas efervescentes ya se utilizaban medicinalmente desde hace muchos años; ofrecen la ventaja de dosis única y sabor placentero debido a la carbonatación, la cual ayuda a enmascarar el sabor objetable de algunas sustancias medicinales.

Originalmente, las mezclas efervescentes se presentaban como gránulos efervescente; cuando se desarrolló la mecánica de la compresión los materiales granulados se comenzaron a comprimir en tabletas.

Las tabletas efervescentes se preparan por la compresión de gránulos de sales efervescentes u otros materiales que tienen la capacidad de liberar gas en contacto con el agua. Contienen en adición a sus ingredientes activos, mezclas de ácidos orgánicos (como ácido cítrico, ácido tartárico) y bicarbonato de sodio con lo cual se libera bióxido de carbono al disolver la mezcla de agua este último actúa como un desintegrante y produce efervescencia.

El bióxido de carbono también actúa como anestésico suave a las papilas gustativas, enmascarando malos sabores y al llegar al estómago como carminativo.

Las tabletas efervescentes deben disolverse previa y totalmente en agua para su administración.

### **Tabletas bucales**

Como su nombre lo indica, son tabletas que se colocan en la cavidad bucal, de donde el principio activo se absorbe continuamente a través de la mucosa bucal.

Estas preparaciones contienen fármacos que se destruyen, inactivan o no se absorben en el tracto gastrointestinal, pero se absorben en el tracto gastrointestinal, pero que se absorben directamente a través de la mucosa bucal.

Se diseñan para disolverse lentamente manteniendo al fármaco en el sitio de absorción, ya que una desintegración conduce a deglutir parte del principio activo con la saliva e inactivarlo.

Usualmente son tabletas pequeñas, planas u ovales que se formulan como tabletas para chupar.

Las tabletas bucales en su elaboración se comprimen con una presión moderada para que se disuelvan en un período aproximado de 30 minutos. Ejemplo de principios activos usados para esta forma farmacéutica son las hormonas esteroidales.

La absorción de principios a través de la mucosa altamente vascular que revisten que el fármaco se transporte por los capilares y venas bucales a la yugular y a la vena cava superior directamente entre al corazón y a la circulación arterial.

Los fármacos, por lo tanto no pasan por el hígado que podría inactivarlos. Las tabletas bucales deben retenerse sobre la superficie para que se lleve a cabo la absorción.

### **Tabletas masticables**

Son tabletas comprimidas para masticarse antes de deglutirse.

La masticación hace que se obtenga una desintegración rápida y uniforme. Para el caso de pacientes que no puedan masticar, la tableta se disuelve en la boca.

Son útiles en formulaciones de tabletas para niños y comúnmente se emplean en la preparación multivitáminicos. Se usan también en la administración de antiácidos recomendados en personas que sufren dolores gástricos y requieren alivio inmediato.

Las tabletas masticables se recomiendan para personas con dificultad de deglutir tabletas o en infantes que no saben tragarlas con agua.

### **Tabletas sublinguales**

Son tabletas comprimidas que deben disolverse debajo de la lengua.

En la administración sublingual, la absorción por la mucosa bucal tiene especial significado; pese a que la superficie de absorción es pequeña.

Las tabletas sublinguales se preparan para disolverse rápidamente y proporcionar de esa manera el efecto terapéutico del principio activo. Considerando que estas preparaciones se diseñan de manera que el fármaco pueda mantenerse en el sitio de absorción. La disolución es lenta liberándose poco a poco, el principio activo, pues una desintegración rápida originaría el deglutir el fármaco e inactivarlo con la saliva al igual que en las tabletas bucales.

### **Tabletas solubles**

Son tabletas comprimidas que se componen de sustancias solubles. Se utilizan para la administración oral y absorción bucal. Las tabletas solubles se han usado ampliamente en la Industria Farmacéutica.

Las tabletas que entran en esta clasificación han sido denominadas como: de acción sostenidas, acción prolongada, acción retardada y liberación gradual entre otras.

### **Tabletas de acción prolongada**

Son tabletas comprimidas, las cuales siguen procedimientos especiales para su elaboración y liberan lentamente y gradualmente los principios activos en su pasaje a través del tracto gastrointestinal.

**Acción retardada**

Son aquellas tabletas que liberan el fármaco a intervalos de tiempo después de su administración y/o hasta que ciertas condiciones fisiológicas existan.

**Acción repetida**

Son tabletas que periódicamente liberan una dosis completa del fármaco a los fluidos gastrointestinales, por mecanismos de solubilidad o volumen de excipientes.

**Acción sostenida**

Son tabletas que liberan continuamente una concentración de fármaco a los fluidos gastrointestinales. La velocidad de absorción es igual a la velocidad de absorción es igual a la velocidad de eliminación en un período prolongado, generalmente de 10 a 12 horas.

## V E N T A J A S

De las dos formas farmacéuticas empleadas comúnmente para vía oral, que son tabletas y las cápsulas, las primeras muestran muchas ventajas sobre las segundas.

Una de las mayores ventajas de las tabletas con respecto a las cápsulas, la cual ha tenido una gran importancia es que las tabletas son formas farmacéuticas más estables. Además si existiera alguna adulteración de la tableta después de su manufacturar esta puede ser observada.

Al comparar estas dos formas farmacéuticas orales vemos que las cápsulas muestran costos de producción mucho mayor que con respecto a la tableta, debido a que los contenedores del principio activo son precisamente las cápsulas de gelatina ya sea dura o suave y estas incrementan el precio tomando en cuenta que aumenta si estas son impresas. Infiuye también el proceso de llenado de las cápsulas. Este tipo de llenado es de costo mayor que el costo normal de la producción de las tabletas. Mas aún el proceso de compresión directa es mucho muy rápido comparado con el llenado de cápsulas.

En consideración con algunas de las comparaciones anteriores con respecto a las cápsulas, a continuación se enuncian ventajas de las tabletas:

1. Son de dosis única, las cual tiene la característica precisión en la dosis
2. Su costo de producción es bajo con respecto a todas las formas farmacéuticas orales.
3. Son la formas farmacéuticas fáciles de transportar
4. La identificación del producto es simple y barato, no requiriendo pasos adicionales al proceso cuando se utilizan punzones grabados.
5. Posee gran facilidad para administrarse "deglutendo" la tableta.
6. Son los productos que se encuentran en el escalón más alto de la escala de producción.
7. Tienen la mejor combinación de propiedades químicas, mecánicas y estabilidad microbiológica de todas las formas orales.
8. Se pueden eliminar caracteres organolépticos indeseables.
9. Tienen elegancia .

## D E S V E N T A J A S

Las desventajas que presenta este tipo de forma farmacéutica son:

1. Algunos principios activos no resisten la compresión dando su forma amorfa o floculenta, con carácter de baja densidad.
2. Los principios activos que poseen: un peso muy bajo, propiedades de baja disolución, óptima absorción en el sistema gastrointestinal o combinación de algo de lo anterior podría causar problemas de formulación y manufactura afectando principalmente en la biodisponibilidad del principio activo.
3. Principios activos que presentan mal olor o que son sensibles al oxígeno. En algunos casos, las cápsulas puede ofrecer el mejor y más bajo costo de producción.
4. Imposibilidad de administración al paciente si se encuentra en estado de coma o es lactante y ancianos.

Si comparamos las ventajas y desventajas de tabletas con respecto a las cápsulas, las primeras proveen las mayores ventajas , en un mínimo de espacio de almacenamiento así como facilidad de administración y control; al paciente una conveniencia de uso, fácil transporte, bajo costo, precisión y exactitud de la dosis.

Es importante, que al manufacturar las tabletas exista un balance entre los factores que se necesitan para producir una tableta elegante y los factores que afectan al principio activo.

Algunas drogas e ingredientes farmacéuticos no pueden ser comprimidos directamente en la forma de tabletas. Esto puede ser por que el polvo o mezcla tiene un fluido pobre, nulas o casi nulas sus propiedades cohesivas. En consecuencia las formulaciones tienen que ser desarrolladas para la forma farmacéutica de tabletas, la cual debe satisfacer los siguientes requerimientos básicos:

1. El polvo o mezcla debe tener una adecuada fluidez en la máquina y así poder llenar los punzones uniformemente con facilidad.
2. Tener suficientes propiedades cohesivas para dar una forma muy bien definida a la tableta.
3. Tener propiedades lubricantes lo cual evitará la unión de las tabletas a los punzones y a las matrices.
4. Dosis uniforme del principio activo en cada tableta.
5. La capacidad de ser procesada en equipo de alta velocidad.

La tableta es un vehículo para dar un medicamento a el paciente y puede estar compuesto de diferentes materiales para que se pueda comprimir.

Los componentes de las tabletas son de dos tipos básicamente:

A. Ingrediente activo o fármaco

B. Ingredientes "no activos" o excipientes

**A. Ingrediente activo o fármaco**

Es el ingrediente responsable de la actividad terapéutica en la forma farmacéutica.

Los fármacos pueden clasificarse como:

a) Fármacos solubles que ejercen un efecto local, por ejemplo adsorbentes y antiácidos.

b) Fármacos solubles que ejercen un efecto sistémico.

**B. Ingrediente "no activo" o excipientes**

Son materiales inertes que ayudan a obtener la liberación satisfactoria del fármaco y las características físicas y mecánicas aceptables en la tableta que facilitan su manufactura.

De los excipientes que comúnmente se utilizan, pueden distinguirse cinco categorías principales:

1. Diluyente

2. Aglutinante

3. Desintegrante

4. Lubricante

5. Deslizantes

6. Saborizantes

7. Edulcorantes

8. Colorantes

## **Diluyente**

Excipientes que se consideran como material que se utiliza para el relleno en la elaboración de tabletas.

El diluyente también ayuda a evitar incompatibilidades que se presentan en los ingredientes de la formulación, alejando por dilución los posibles encuentros entre éstos. Cuando los fármacos tienen sensibilidad a la humedad se recomiendan no mezclarlos con diluyentes higroscópicos (31).

Entre los diluyentes que existen para la manufactura de tabletas pueden citarse:

**Lactosa.**-Es el diluyente de mayor uso en la formulación de tabletas. Es compatible con muchos fármacos.

La forma hidratada denominada alfa lactosa que comúnmente se usa en la formulación que sigue a la granulación vía húmeda y secado.

No es higroscópica, es soluble en agua. Se encuentra disponible en el mercado los tamaños de partícula de malla son 60-80 y 80-100. Tienen actividad reductora y con fármacos básicos como aminas y lubricantes alcalinos pueden formar compuestos coloridos (29,30).

La forma beta lactosa es anhidra y más hidrosoluble que la alfa lactosa. La forma anhidra ofrece mayores ventajas que la hidratada pues proporciona una rápida desintegración, buena friabilidad y una escasa variabilidad de peso en tabletas.

**Lactosa.**-(Secada por aspersion). Se usa en procesos de compresión directa, imparte fluidez y cohesividad en las formulaciones.

El tamaño de partículas esféricas es de malla 100 a 120. En altas temperaturas tiende a oscurecerse por formación de un compuesto aldehídico de gran reactividad con la humedad, aminas, fosfatos, lactatos y acetatos (32).

**Almidón.**-Proviene de fuentes de maíz, trigo o papa y tiene aplicación como diluyente, aglutinante, desintegrante y lubricante. Varía en su contenido de humedad de 11 a 14 %. Es un compuesto hidrófilo, insoluble en agua fría. Tiende a estabilizar fármacos higroscópicos.

Existen derivados del almidón que también actúan como diluyentes, un ejemplo es el STA RX 1500, almidón común, pero tiene mayor solubilidad en agua. Contiene alrededor de 10 % de humedad.

**Manitol.**-Diluyente que se emplea comúnmente para tabletas masticables por su sabor agradable y sensación fresca en la boca, lo que se debe a su calor de disolución negativo y lenta solubilidad. El manitol imparte poca fluidez en las formulaciones que lo contienen, por lo tanto, éstas requieren de altos niveles de lubricantes y deslizantes para lograr su compresión satisfactoria. Es un excipiente costoso.

**Sorbitol.**-Isómero óptico del manitol, difiere de éste por ser higroscópico y es más soluble en agua. Se presenta comercialmente en forma de solución al 70 % o en polvo. Puede combinarse con igual cantidad de fosfato dicálcico para formar un vehículo de compactación directa.

**Celulosa microcristalina.**-Comercialmente se le encuentra en diversas marcas, entre ellas: Avicel. Tiene gran aplicación en formulaciones de productos de compactación directa. Posee un máximo de humedad de 5 % y se obtiene a partir de alfa celulosa despolimerizada con ácidos minerales.

Los tipos de Avicel más comunes para tabletas son pH 101 (polvo) y 102 (gránulo), los cuales imparten buena dureza y friabilidad.

Las celulosas microcristalinas poseen capilaridad, por medio de la cual el agua penetra en la tableta, destruyendo la cohesividad de las partículas. Es un excipiente relativamente costoso. Puede funcionar como aglutinante y desintegrante en algunas formulaciones. Las tabletas que contienen una alta concentración de celulosa microcristalina pueden ablandarse debido a la exposición en un medio ambiente con alto contenido de humedad (33).

**Sacarosa.**-Es diluyente que si se presenta en niveles significativos requiere de granulación para impartir propiedades de cohesividad. Es hidrosoluble, no reductora, dulce y de gran compatibilidad. La necesidad de usarla en compresión directa, mejorando la fluidez y evitando captación de humedad hace posible el empleo de sus formas derivadas que actúan como diluentes y aglutinantes: Sugartab, Di-pac y Nutab.

Otros: sulfato de calcio dihidratado, lactato de calcio dihidratado, celutab, dextrosa, amilosa.

### **Aglutinante**

Es un excipiente que le imparte cohesividad a los polvos para la formación de gránulos. Estos últimos fluyen con mayor facilidad en la tolva de alimentación para un llenado uniforme en la tableteadora. Los gránulos tienden a capturar menor cantidad de aire que el polvo en la operación de compresión.

Los criterios básicos para la selección de un aglutinante son:

Compatibilidad con la formulación

Impartir adhesión suficiente a los polvos

Adecuada biodisponibilidad adecuada para la absorción de los fármacos

Se debe tener cuidado en la cantidad de aglutinante a utilizar en la formulación, ya que algunas veces si se utiliza demasiado aglutinante aumenta el tiempo de desintegración de la tableta.

Los aglutinantes que son utilizados más comúnmente son:

**Acacia.**-Es una goma natural que se emplea en soluciones del 10- 25 % para granular. Imparte una dureza moderada a las tabletas. Es muy utilizada para tabletas bucales, y posee una gran desventaja la cual es que se combina con bacterias.

Químicamente está constituida por una sal compleja de calcio, magnesio y potasio del ácido arábigo.

**Tragacanto.**-Es una goma natural que se emplea en formulaciones que pueden granularse por vía húmeda. En estos casos, el proceso de secado de llevarse a cabo lo antes posible para evitar la proliferación microbiana. Es escasamente soluble en agua y se prefiere agregar en seco, ya que es muy difícil de preparar.

**Gelatina.**-Se emplea en solución, en una concentración de 10-20 % para soluciones aglutinantes. Se considera un buen aglutinante y además proporciona a la tableta una dureza moderada. El uso de gelatina en ciertas formulaciones puede causar dureza y tiempo de desintegración elevados, así como problemas en el tiempo de disolución de la tableta.

Los gránulos que se obtienen al emplear solución de gelatina son de excelente elasticidad. Aunque puede presentar problemas de contaminación microbiana.

**Almidón.**-Polisacárido que se emplea para obtener una rápida desintegración, su película carece de plasticidad y tiene propiedades adherentes. La concentración que se utiliza normalmente es de 10-20 %, las tabletas que se obtienen generalmente son frágiles. Excepto en su aplicación puede provocar aumento en la desintegración de la tableta.

**Polivinilpirrolidona (PVP).**-Es soluble en alcohol y en agua. Las concentraciones que se utiliza son del 3-5 % como aglutinante. El granulado que se obtiene con el PVP en alcohol, es bueno, de secado rápido y excelente compresión.

Tiene aplicación particular en tabletas polivitamínicas masticables donde la humedad puede ocasionar problemas.

**Sacarosa.**- Es un azúcar que se usa en concentraciones de 50-75 % para jarabes. Tiene buenas propiedades aglutinantes y adhesivas.

**Otros.**-Entre este grupo se encuentran los derivados de la celulosa; así como combinaciones.

## DESINTEGRANTE

Es un excipiente que facilita el rompimiento de la tableta en unidades más pequeñas.

El mecanismo de acción de los desintegrantes , no se encuentra explicado, pero existen tres teorías que se acercan a la realidad:

- a) Hinchamiento de gránulos del desintegrante, los cuales se hidratan al absorber agua del medio, posteriormente superan fuerzas de cohesividad de los demás desintegrantes y pasan a pequeñas partículas con mayor superficie de contacto.
- b) Acción capilar y porosidad que son factores importantes para la penetración del agua y la desintegración de la tableta. la porosidad dependerá de la presión ejercida en la compresión y del material que se use en la manufactura de la tableta.
- c) Deformación de gránulos bajo presión, los cuales retornan a su forma y tamaño original al disminuir la presión por la exposición al agua.

Los desintegrantes pueden clasificarse esencialmente como: almidones, arcillas, celulosas, alginatos, gomas y mezclas.

**Almidones.**-Es un sustancia utilizada como desintegrante, la concentración adecuada es del 5 % o si se requiere una desintegración aún más rápida se puede incrementar al 10-15 %.

**Arcillas.**-Son desintegrantes muy poco utilizados ya que tienden a cambiar de color. Ejemplos de este tipo betonita y el Veegum HV que se utilizan en una concentración de 10 %

**Gomas.**-Este tipo de desintegrantes tienen la capacidad de hincharse con el agua, generalmente se utiliza la goma de tragacanto y el agar en una concentración de 1-10 %.

**Alginatos.**-Son sustancias de tipo coloidal hidrofílicas, disponibles como ácido algínico y sus sales, normalmente se usan concentraciones del 5-10 %.

## LUBRICANTE

Es una sustancia la cual tiene tres funciones las cuales son:

- 1)Función lubricante: reduce la fricción entre el granulado y la pared de la matriz durante la compresión y la eyección, facilitando el juego mecánico entre punzón y matriz evitando posibles desgastes de éstos.
- 2)Función antiadherente: Previene que el material se pegue a los punzones y a la pared de la matriz.
- 3)Función deslizando: Optimiza las características del flujo del granulado.

La lubricación ocurre principalmente por dos mecanismos:

La fricción fluida, proceso en el cual el lubricante separa las superficies de los gránulos, por ejemplo el aceite mineral. La fricción límite, la cual resulta de la adherencia de porciones polares de las moléculas con enlaces de carbono a la superficie metálica de la pared de la matriz, por ejemplo el estearato de magnesio.

Los lubricantes que ejercen un mecanismo de fricción límite son mejores que aquellos de fricción fluida, debido a que los gránulos se apoyan entre sí por pocos puntos de contacto y la presión de deslizamiento alcanza valores muy altos.

Existen dos tipos de lubricantes: lubricantes solubles en agua y los lubricantes insolubles en agua.

Los lubricantes insolubles son mas efectivos y se usan en niveles de concentraciones menores.

Ejemplos de lubricantes solubles en agua son: ácido bórico, carbowax 4000, carbowax 6000, cloruro de sodio etc.

Ejemplos de lubricantes insolubles en agua son: estearato de magnesio, ácido esteárico, talco.

En general los lubricantes sean solubles o insolubles, deberán ser de tamaño de partícula de malla 200 o mas finos y pasarse a través de tamices antes de adicionarse al granulado con el fin de romper agregados, si estos existen.

#### **ANTIADHERENTES**

Este tipo de sustancias se utiliza ya que en algunas formulaciones existe una alta tendencia a pegarse en la superficie de los punzones.

Algunos ejemplos son: Talco, estearato de magnesio, sílica coloidal, almidón de maíz etc.

#### **DESLIZANTES**

Este tipo de sustancias se utiliza para que los gránulos puedan fluir libremente a través de la tolva y así facilitar su compresión.

En general, aquellos materiales que son buenos deslizantes, tienen escasas propiedades lubricantes.

La concentración mas usual de los lubricantes: 1-5 %.

Algunos ejemplos de éstas sustancias son:

Estearato de magnesio, almidón de maíz, talco, sílica.

#### **COLORANTES**

Son sustancias que confieren color a las tabletas, haciendo su presentación más agradable.

Los colorantes pueden estar disponibles en forma de sales, así como en presentación de lacas. Para uso farmacéutico existen dos clases: orgánicos e inorgánicos.

Las lacas son colorantes adsorbidos normalmente en hidróxido de aluminio y son insolubles en agua.

Los colorantes en forma de sales son solubles en agua.

Los dos tipos de colorantes son fotosensibles.

## **SABORIZANTES Y EDULCORANTES**

Los saborizantes son sustancias que actúan sobre los cuatro sabores básicos: dulce, amargo, ácido y salado.

En la manufactura de tabletas comprimidas los saborizantes se agregan para impartir sabor a tabletas masticables. Pueden incorporarse como polvos o como aceites, generalmente en el paso previo a la lubricación, ya que tienen sensibilidad a la humedad y tienden a volatilizarse con el calentamiento.

Los saborizantes secos se manejan más fácilmente y son más estables que los aceites.

Los edulcorantes son saborizantes que imparten sabor dulce a la formulación. Se agregan a las tabletas masticables cuando los vehículos que comúnmente se usan como manitol, lactosa, sacarosa y dextrosa no tienen el poder suficiente de enmascarar sabores objetables. Algunos edulcorantes muy utilizados son: sacarina, ciclamato de sodio.

## **PROCESOS DE MANUFACTURA**

Las operaciones de manufactura se han considerado como variables capaces de influir en la eficacia terapéutica de las tabletas comprimidas, siendo críticos los aspectos biofarmacéuticos para esta forma farmacéutica.

El proceso de manufactura de tabletas pueden seguir cualquiera de los siguientes métodos en forma aislada o combinada.

### **a) Métodos secos**

a.1 Compresión directa

a.2 Granulación vía seca

### **b) Métodos húmedos**

b.1 Granulación húmeda

b.2 Procedimientos especiales

### **Métodos vía seca**

Es utilizado generalmente para sustancias cristalinas como: Sales inorgánicas las cuales pueden comprimirse directamente, pero la vasta mayoría de principios activos que se emplean en la manufactura de tabletas no cuentan con esta característica.

En adición, la compresión de una sola sustancia podría producir una tableta que no se desintegra. Por lo tanto son necesitados otros componentes, los cuales pueden interferir con la facilidad de comprimir el principio activo.

La mayoría de los materiales poseen relativamente atracciones intermoleculares débiles por lo que son recubiertas con capas para adsorber gases que tienden a ayudar para los efectos de compresión.

En algunas drogas, las dosis efectivas suelen ser pequeñas y la compresión directa resulta ser no práctica y no económica.

### **COMPRESIÓN DIRECTA**

Los pasos secuenciales que se siguen para la manufactura de tabletas comprimidas son:

- a) Tamizado de polvos obtenidos
- b) Pesada de polvos seleccionados
- c) Mezclado de polvos seleccionados
- d) Lubricación
- e) Compresión de la mezcla a tabletas

El término compresión directa se usó ampliamente para identificar la compresión de compuestos cristalinos, sin la adición de cualquier otra sustancia. Debido a los problemas de biodisponibilidad que implicó esto, la compresión directa no fue práctica en estos casos.

Este proceso se hizo posible debido a la biodisponibilidad de materiales farmacéuticos directamente compresibles.

Las ventajas que presenta este proceso son las siguientes:

- Proceso económico.
- Elimina el empleo de calor y humedad.
- Mantiene la estabilidad de los ingredientes de la formulación.
- Disminuye las etapas del proceso para obtener la forma farmacéutica.

- Optimiza la desintegración de la tableta, la cual depende de la cantidad suficiente de desintegrante y de su distribución uniforme de la tableta final.

Así mismo este proceso presenta las desventajas de:

- Cuando los medicamentos contienen los principios activos en concentraciones baja, pueden presentarse problemas de uniformidad de contenido por deficiencias del mezclado.

- No pueden emplearse fármacos que se administren en dosis altas que ocupen un volumen alto y que además posean baja compresibilidad y fluidez, ya que para poder tener una mezcla compresible del activo, el volumen de los excipientes deberá ser excesivamente alto.

- El empleo de micronización de fármacos con el objeto de incrementar su disolución y biodisponibilidad, decrementa la fluidez de los polvos debido a conglomeraciones o grumos por problemas electrolíticos y puede dar como resultado una baja compresibilidad y una dosificación poco uniforme a la matriz del punzón, lo cual imposibilita la utilización de esta vía de manufactura.

- Este proceso se emplea solamente con excipientes que posean tanto propiedades de fluidez como de compresibilidad.

- Puede haber una distribución no homogénea en la mezcla de los polvos en la tolva de la máquina tableteadora y por consecuencia dar variación del contenido de fármaco en la tableta final.

#### **Tamizado**

Es una operación unitaria la cual homogeneiza el tamaño de partícula y facilita su lubricación, se realiza por medio de tamices o mallas. El tamaño de orificio de la malla que se emplea depende del equipo a ser empleado y sobre todo del tamaño de la tableta a producir.

El siguiente criterio puede ser utilizado:

TAMAÑO DE TABLETA (mm)	TIPO DE MALLA
6/32"	20
7/32"	16
10/32"	14
14/42"	12

### **Lubricación**

En la lubricación de la mezcla de polvos para compresión directa debe considerarse:

- El tipo y cantidad de lubricante necesario para una lubricación adecuada.
- Los efectos resultantes de la lubricación.

Debido a que el tamaño de partícula de la mezcla de polvos es menor que aquel obtenido por granulaciones, se hacen necesarias altas concentraciones de lubricantes.

Un tamaño pequeño de partícula del lubricante es de gran importancia en la compresión directa, ya que existe en la mezcla de polvos el mayor número de superficies de partícula a recubrir.

Un parámetro de importancia en la lubricación es el tiempo de mezclado, el cual será determinante en las propiedades de la dureza, desintegración y disolución y uniformidad de contenido en las tabletas comprimidas.

### **Compresión**

Las tabletas que se elaboran por la compresión de una formulación que contiene fármaco o fármacos y excipientes. El proceso consiste en la aplicación de presión a los materiales sólidos farmacéuticos que pueden ser gránulos, cristales o polvos, para obtener una forma compactada firme.

La unidad básica funcional de las máquinas tableteadoras, consiste en una matriz y un juego de punzones: superior e inferior.

El ciclo de compresión consiste **cuatro pasos**:

El primer paso consiste en el **dosificado** de la cavidad de la matriz, para lo cual el punzón inferior desciende al punto del volumen correspondiente al peso correcto de la tableta.

El segundo paso consiste en la **compresión**: el punzón superior desciende aplicando presión o al mismo tiempo que el punzón inferior asciende y la compresión que los punzones ejercen sobre el material, formando la tableta.

El tercer y último paso consiste en la **liberación** de la tableta del interior de la cavidad de la matriz. El punzón superior asciende dejando espacio para que el punzón inferior ascienda al mismo nivel de la platina y la tableta sea retirada.

Durante el proceso de la compresión pueden considerarse varias etapas:

Reempaquetado transitorio o reordenamiento de partículas

Deformación de los puntos de contacto

Fragmentación

Enlazamiento

Deformación de un cuerpo sólido

Eyección

### **GRANULACION VÍA SECA**

Ha sido utilizada por años y es una técnica de valor en situaciones donde la dosis de la droga es grande para una compresión directa y la droga es sensible al calor, humedad o ambos lo cual excluye la granulación húmeda. Algunas formulaciones de aspirinas y vitaminas son preparadas para comprimirlas mediante compresión.

La granulación por vía seca se refiere a la granulación de una mezcla de polvos por compresión, sin el uso de calor y disolventes.

Es un método alternativo para elaborar tabletas, pero no es de gran uso. Este método ha sido útil para la granulación de aspirina, algunos antibióticos y productos efervescentes.

#### **Ventajas**

Es posible compactar el ingrediente activo con menor cantidad de lubricante y desintegrante.

Empleo de menor equipo, espacio y tiempo.

Elimina el uso de soluciones aglutinantes y el paso de secado.

Método alternativo para materiales sensibles a la humedad y el calor.

Ayuda a mejorar la desintegración ya que las partículas de polvo no están enlazadas tan fuertemente como cuando se utiliza aglutinación por vía húmeda.

### **Desventajas**

Requiere de equipo especial para obtener tabletas precomprimidas.

Permite una distribución menos uniforme de color que por vía húmeda.

El proceso tiende a obtener tabletas con mayores riesgos de laminación, problemas de friabilidad y fracturas.

La compresión por granulación involucra la compactación de los componentes de una formulación de tabletas por medio de la presión de una tableta o una maquinaria designada especialmente de una molienda y una revisión, esto para realizar una compresión de la tableta. Cuando la mezcla inicial de polvos es forzada en la matriz de gran capacidad para presionar tabletas y es compactada por medio de los punzones, la masa compactada es llamada "trosiscos". Los "trosiscos" cuando son molidos producen una forma granular del material de tableteado, lo cual ahora fluye más uniformemente que el polvo original de la muestra. Cuando el proceso de precompresión es insuficiente le confiere propiedades no deseables ha el material. El precompresión es justamente un método elaborado el cual aumenta el tiempo de compresión.

## **GRANULACION VÍA HÚMEDA**

La granulación por vía húmeda es un proceso que se utiliza ampliamente y tiene gran aplicación. Es un método que implica el uso de disolventes (acuosos, orgánicos o mezclas de ambos) para obtener el granulado.

### **Ventajas**

Agranda el tamaño de partícula del material sólido en forma de polvo.

La composición de cada gránulo permanece igual o muy cercana a la mezcla de polvos inicial al agregar la solución aglutinante. La granulación húmeda previene la segregación de componentes de una mezcla de polvo homogéneo.

Técnica alternativa para ingredientes de una formulación que no es directamente compresible, proporcionando características adecuadas a flujo y cohesividad.

Asegura la uniformidad del contenido en las tabletas resultantes.

Proceso en el cual pueden emplearse altas dosis de fármaco, ya que en una compresión directa el uso del diluyente en la cantidad necesaria para la compactación, incrementaría el tamaño de la tableta.

La operación de secado puede controlarse hasta obtener un granulado casi seco.

### **Desventajas**

Su costo se eleva debido a la utilización de solventes, equipo y recursos humanos

No se usa en principios activos y excipientes lábiles

No se utiliza en principios activos y excipientes higroscópicos

El tiempo necesario para obtener una tabletas con este método se incrementa, con respecto al de compresión directa.

### **MÉTODOS ESPECIALES**

El método de fusión se refiere a la preparación de dispersiones sólidas. Entendiéndose por dispersión la mezcla homogénea de fármaco y diluyente, que proveen una granulación por fusión. Se lleva a cabo por dispersión de uno o más ingredientes activos en un acarreador inerte aplicando calor, de manera que los ingredientes en estado sólido inicial pasan a estado líquido y posteriormente al enfriarse pasan nuevamente a estado sólido.

Este método se ha empleado por ejemplo, en la preparación de tabletas de esteroides y glucósidos cardíacos.

#### **Ventajas**

Método simple y económico

Método que puede emplearse para fármacos puros que no se descomponen a su punto de fusión.

Es posible lograr una liberación rápida del principio activo, empleando acarreadores solubles en agua. la selección del acarreador influye en la disolución del fármaco dispersado.

Se optimiza la biodisponibilidad del fármaco al incrementar la velocidad de disolución del mismo, por encontrarse en tamaño molecular, al pasar de sólido a líquido y al solidificarse, las fuerzas de unión entre partículas se modifican favorablemente.

Es posible obtener tabletas de liberación controlada combinando el uso de acarreadores hidrofílicos y lipofílicos.

Se logra una óptima uniformidad de contenido, sobre todo en fármacos que se emplean a dosis bajas.

### **Desventajas**

Las sustancias como fármacos y acarreadores pueden descomponerse o evaporarse durante el proceso de fusión de temperaturas altas, lo que puede minimizarse utilizando sistemas cerrados en el proceso

Puede llevarse a cabo la oxidación del fármaco o del acarreador durante la fusión, lo que puede minimizarse usando un gas inerte en el proceso.

Proceso limitado para activos termolábiles.

El método del disolventes (coprecipitado) se ha empleado en la preparación de dispersiones sólidas y en la mezcla de cristales de compuestos orgánicos e inorgánicos. Por ejemplo, se ha usado en la preparación de dispersiones de beta-caroteno, de griseofulvina y de sulfatiazol con PVP entre otros.

## PRINCIPALES PROBLEMAS QUE SE PRESENTAN EN LA MANUFACTURA

En los distintos procesos de manufactura se hace necesario controlar varios parámetros, tanto de formulación y equipo, como en cada etapa del proceso que se sigue. Los problemas comunes que resultan de estas situaciones son:

- 1) Enlazamiento o adhesión
- 2) Pegado
- 3) Decapado y laminado
- 4) Rompimiento y cuarteado
- 5) Expansión
- 6) Moteado
- 7) Variación de peso
- 8) Variación de dureza

Enlazamiento o adhesión.

La causa principal de este defecto es una lubricación insuficiente. La tableta puede adherirse a las paredes de la matriz y como consecuencia se dificulta la eyección. Los bordes de la tableta son ásperos, presentan estrías verticales irregulares o rayas marcadas, debido al desgaste que tiene durante la eyección.

Las tabletas pueden romperse, cuartearse y llegar a desmoronarse cuando la adhesión es excesiva.

Pegado.

Generalmente se debe a un secado incompleto o a una inadecuada lubricación. Todo o parte de la tableta se pega en la cara de los punzones, especialmente en aquellos que tienen grabados. Las tabletas pueden romperse si el pegado ocurre en el punzón inferior, en la etapa de eyección.

El pegado ocurre ya sea por la aplicación de presión insuficiente o por presión excesiva al material sólido.

Ingredientes de bajo punto fusión como ácido esteárico y polietilenglicol, a causa del calor generado en la compresión provoca el pegado.

Decapado.

El decapado es la separación en forma de capa, de un segmento o mitad de la superficie de la tableta. La expansión del aire atrapado durante la compresión provoca un rompimiento alrededor del borde de la tableta. El fenómeno generalmente sucede en la etapa de eyección, también puede ocurrir después de transcurridas unas horas o hasta días.

Entre los factores que causan el de capado de una tableta están: el exceso de polvos finos que se atrapan en la mezcla para comprimir, excesiva o muy poca humedad en la granulación, excesiva o muy poca lubricación, desgaste de la superficie de los punzones y cavidad de la matriz, empleo de punzones de gran concavidad y aplicación excesiva del material sólido.

Laminado

El laminado se presenta debido a los factores que causan el de capado pero exagerando las condiciones. La tableta se rompe en varias capas y se dice que se hojaidra.

### **Rompimiento**

El rompimiento es un defecto en el cual piezas de las tabletas se rompen desde los bordes. Los factores generales que causan rompimiento son: punzones defectuosos, pegado y ajuste incorrecto de la máquina al comprimir.

### **Cuarteado**

El cuarteado o agrietamiento es un defecto en el cual las tabletas se parten desde cualquier parte, pero frecuentemente lo hacen desde su parte central. Esto se debe a la expansión del aire atrapado como sucede en el decapado y en el laminado. Puede deberse también a fenómenos de enlazamiento o pegado. El empleo de punzones de gran concavidad o esféricos provoca el problema de cuarteado.

### **Expansión**

La expansión rápida o lenta de la tableta una vez terminado el ciclo de la compresión, es un problema que contribuye frecuentemente al decapado, laminado, rompimiento y cuarteado. Por lo que es importante llevar a cabo estudios de compresión considerando la formulación adecuada en el tamaño del gránulo, cantidad de finos y en la uniformidad de la granulación.

### **Moteado**

Es el problema ocasionado por la distribución no homogénea del color en la superficie de la tableta comprimida. Se caracteriza por la presencia de áreas claras y oscuras que difieren de la coloración final. Algunos de estos factores que causan el moteado son: fármacos que difieren en color con los demás ingredientes de la formulación, migración del colorante durante el secado del granulado y el empleo de dispersiones coloreadas que no son bien distribuidas en el granulado.

#### Variación de peso

Generalmente una variación de peso en los lotes de las tabletas manufacturadas, se debe a una granulación no satisfactoria. Los factores principales que generan este problema son:

El tamaño y la distribución del granulado. La uniformidad de los gránulos favorece la distribución homogénea del material en la matriz. Como el llenado de la matriz es volumétrico, el volumen aparente de gránulos de diferente tamaño puede ser el mismo que para un granulado uniforme, pero existe finalmente la variación de peso.

Fiujo escaso y mezclado no satisfactorio. Punzones inferiores de largo desigual.

#### Variación de dureza

Es un problema que se presenta generalmente por las mismas causas que la variación de peso. Depende principalmente del peso del material sólido y del espacio entre el punzón inferior y superior en el momento de la compresión. La dureza de las tabletas se ha asociado a propiedades como densidad y porosidad. Puede afectar los rangos de desintegración y además tiene la tendencia de aumentar en un período normal de almacenamiento.

## CONTROL DE CALIDAD DE LAS TABLETAS

Para evaluar la calidad de las tabletas en la Industria Farmacéutica, se deben considerar principalmente tres propiedades: físicas, químicas y biológicas. Estas propiedades describen la calidad total de una formulación dada, de acuerdo a su método de manufactura, acondicionado y condiciones de almacenamiento. La interrelación de las tres propiedades tiene un perfil significativo en la estabilidad del producto.

La evaluación de la forma farmacéutica tableta, puede ser resumida en el siguiente esquema:

### ESQUEMA DE EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LAS TABLETAS

#### FASE DE PLANEACIÓN

- A) Tamaño y forma
- B) Apariencia visual
- C) Marcas de identificación

#### FASE DE FACTIBILIDAD

- A) Peso
- B) Dureza
- C) Friabilidad
- D) Desintegración

#### FASE DE DESAROLLO

- A) Variación de peso
- B) Contenido de principio activo
- C) Biodisponibilidad
- D) Disolución
- E) Estabilidad del medicamento

### Tamaño y forma

Un control del tamaño y la forma de la tableta es esencial para su aceptación en el mercado, la uniformidad de lote a lote y la uniformidad de tableta a tableta.

El tamaño y la forma de una tableta influyen en la selección de :

La máquina tableteadora

El tamaño de partícula del granulado

Tamaño de lotes de producción

El método de manufactura

Las operaciones de acondicionado

El costo de producción

Las dimensiones físicas se determinan normalmente con un vernier o bien con un tornillo micro métrico.

### Apariencia visual

Muchas tabletas farmacéuticas se colorean para una identificación rápida y la aceptación del consumidor.

La uniformidad del color es un control importante en la producción, ya que va asociada a una apariencia estética y óptima calidad del producto. La evaluación del color de las tabletas es una prueba subjetiva, que depende de la habilidad de la persona que la realiza para discriminar las diferencias visuales del color.

Generalmente se hace la comparación de la muestra contra un color estándar.

### Dureza

La dureza se define como la fuerza necesaria para romper la tableta por el diámetro, para esta prueba se han diseñado una gran variedad de aparatos cuyo mecanismo de acción puede ser manual o mecánico mediante una bombita de aire, entre éstos están el strong- Cobb, Pfizer, Stokes- Monsanto, Heberlein y algunos más, en general la dureza se registra en Kg.

### **Friabilidad**

La friabilidad también llamada pérdida por abrasión es la pérdida de peso de las tabletas, ocasionada por choques entre sí. Una evidencia burda de friabilidad se puede tener, sacudiendo algunas tabletas entre las manos durante unos segundos y observar la cantidad de polvo o fragmentos de tableta que se desprenden. Para tener un control más específico de este parámetro se han diseñado aparatos como el friabilador Roche.

### **Tiempo de desintegración**

El tiempo de desintegración indica el tiempo requerido para que las tabletas se rompa y todas las partículas pasen a través de una malla del número 10.

Para esta prueba se utiliza el aparato oficial USP.

## FORMULACIONES

Como se enuncio en un principio la mayoría de las formulaciones de tabletas comerciales de vitamina C, utiliza excipientes para compresión directa, pero el excipiente mas común para ser utilizado en dichas tabletas, es el Di-pac, ya que presenta grandes ventajas.

A continuación se muestra una monografía de este agente de compresión directa así como también una monografía del azúcar que se utilizó en la tesis para obtener un azúcar modificado.

### AZUCAR COMPRESIBLE (SACAROSA)

**NOMBRE COMUN:**

NF: Azúcar compresible

**CATEGORIA FUNCIONAL:**

NF: Agente edulcorante para tabletas y /o  
diuente en tabletas

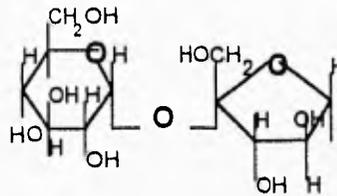
**SINONIMOS:**

Sacarosa para compresión directa Nu-Tab, Di-Pac,  
Sugartab.

**FORMULA EMPIRICA:**

Primaria  $C_{12} H_{22} O_{11}$ .  
Contiene no menos de 95.0 % y no más de  
98.0% de sacarosa.

FORMULA ESTRUCTURAL:



DISPONIBILIDAD COMERCIAL:

Amstar Corporation  
Desmo Chemical So.  
Edward Mendell  
Ingredientes Tecnology Corp.  
Sucrest Corporation

METODO DE MANUFACTURA:

NO REPORTADO

DESCRIPCION:

**Di-PAC:** Producto cristalizado consistente en aproximadamente 98 % de sacarosa y 2% de maltodextrinas.

**Nu-Tab:** Compuesto de sacarosa procesada, que contienen aproximadamente 4 % de azúcar invertido y 0.1 % - 0.2 % de almidón de maíz y estearato de magnesio.

**Surgartab:** Es un producto de aglomerado de azúcar conteniendo aproximadamente 90-93 % de sacarosa.

#### ESPECIFICACIONES FARMACOPEICAS:

##### Prueba:

Identificación - Positiva

Límites microbianos- Ausencia de *E. coli* y especies de tipo *Salmonella*.

Pérdida al secado: 0.25-1.0 % en peso

Residuo a la ignición: < 0.1%

Cloruros: < 0.014 %

Sulfatos: < 0.010 %

Calcio: No se reportan límites

Metales pesados: < 5 %

Ensayo: 95.0-98.0 %

#### ESTABILIDAD Y CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:

Los azúcares comprimidos deben ser guardados en recipientes muy bien cerrados. Los azúcares son estables en condiciones de temperatura ambiente normal y baja humedad relativa.

#### INCOMPATIBILIDADES:

Los ácidos diluidos causan la hidrólisis de las sacrosas de los azúcares invertidos. Los hidróxidos alcalinos reaccionan con la sacarosa para formar sucratos.

#### PRECAUCIONES:

La sacarosa está contraindicada en pacientes diabéticos. Puede tener efectos nocivos en la dentadura.

**PRECAUCIONES AL MANEJAR:**

**Ninguna**

**APLICACIONES EN TECNOLOGIA FARMACEUTICA:**

**USO Y CONCENTRACION**

Se utiliza como aglutinante en formulaciones de tabletas en una concentración de 5-20 %.

Se usa como diluyente en tabletas normales y masticables en una concentración de 20-60 %.

Se utiliza como agente edulcorante en formulaciones de tabletas masticables en una concentración del 10-50 %.

**COMENTARIOS:**

La sacarosa compresible es usada principalmente en la preparación de tabletas masticables manufacturadas por compresión directa. Las tabletas fabricadas con este tipo de azúcar compresible, pueden tener pequeños cambios debido a la humedad.

## LACTOSA

NOMBRE COMUN:

NF: Lactosa

BP: Lactosa

CATEGORIA FUNCIONAL:

USP: diluyente de tabletas o cápsulas

SINONIMOS:

Azúcar de leche, Sacarum lactis

NOMBRES QUIMICOS:

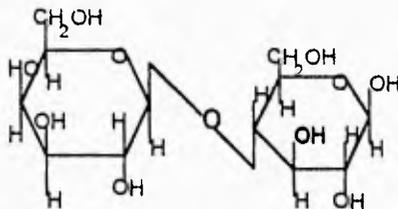
4-O-β-D- galactopiranosil-α-D-glucopiranososa

4-(β-D-galactosido)-D-glucosa

FORMULA EMPIRICA:

$C_{12}H_{22}O_{11}$

FORMULA ESTRUCTURAL:



#### DISPONIBILIDAD COMERCIAL:

Alba Chemical, Inc.  
Bage, Inc.  
FallecK Chemical Co.  
Foremost Whey Products, Div. Wisconsin Dairies  
Gallard-Schlesinger Chemical Mfg. Corp.  
Ingredients International, Inc.  
McKesson Chemical Co.  
Pflatz & Bauer, Inc.

#### METODO DE MANUFACTURA:

Se obtiene apartir de la leche; por medio de varios procesos de cristalización y secado. Las formas pueden variar en su contenido cristalino; en las cantidades de  $\alpha$  y  $\beta$  lactosa, y en su estado químico.

La forma más común es la  $\alpha$ - Lactosa, pero en grados comerciales de lactosa puede contener cierta cantidad de  $\beta$ -lactosa. La  $\beta$ - lactosa se puede obtener por cristalización de soluciones concentradas de  $\alpha$ -lactosa a temperaturas de aproximadamente 93.5 C.

#### DESCRIPCION:

Son partículas o polvo de color blanco a blanco opaco o blanco crema cristalino. Inoloros, de sabor dulce. La lactosa se encuentra en tres fromas:  $\alpha$ -monohidrato (conocida como  $\alpha$ - lactosa),  $\alpha$ -anhidra;  $\beta$ -anhidra (conocida como  $\beta$ -lactosa).

## ESPECIFICACIONES FARMACOPÉICAS:

### Pruebas:

Identificación- positiva  
Rotación específica en solución acuosa es

$$\left[ \alpha \right]_D^{20} = +54.8-+55.0$$

Cuenta total de límites totales microbiológicos- < 100 por g

Salmonella sp. -prueba negativa

Escherichia coli- prueba negativa

pH- 4.0-6.5 (10 % solución)

Residuo de ignición- < 0.1 %

Residuo en alcohol soluble- < 20 mg/10 g

Metales pesados: < 5 ppm

Solución claridad y color: Una solución de 3 g en 10 ml en agua hirviendo es clara, incolora y inolora.

## ESTABILIDAD Y CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:

Almacenar en contenedores bien cerrados para prevenir la absorción de humedad y de los olores. En almacenamiento la lactosa puede desarrollar una coloración café bajo condiciones de humedad (80 % Humedad relativa).

La lactosa puede desarrollar en almacenamiento. Esta reacción es acelerada por calentamiento. Una solución saturada de  $\beta$ -lactosa puede precipitar  $\alpha$ -lactosa en almacenamiento. Mostrando mutarrotación.

## INCOMPATIBILIDADES

Una reacción de condensación tipo Maillard puede ocurrir entre la lactosa y compuestos con un grupo primario amino formando productos coloreados de café. Esta reacción ocurre más fácilmente con lactosa amorfa que con lactosa cristalina y lactosa secada por aspersión.

Se pueden formar productos coloreados con compuestos que contengan arsénico y con trinitato de glicerido.

## PRECAUCIONES:

No se puede utilizar en personas con deficiencia con deficiencia de lactasa intestinal, provocando diarrea.

## PRECAUCIONES DE MANEJO:

No especificadas

## APLICACIONES EN LA FORMULACION FARMACEUTICA O EN TECNOLOGIA:

Formas sólidas: Diluyente, y excipiente para compresión y moldeo de tabletas y cápsulas; ingrediente de comidas de infantes, comidas para animales. Los grados de compresión ( particularmente en lactosa seca por aspersión y lactosa anhidra) de lactosa son más comunmente utilizadas en tabletas. Ese tipo de grados son más fluidos y mas compresibles que las lactosa cristalina o polvo.

La compresibilidad depende de el método de cristalización y el radio de las formas amorfas o cristalinas. Podrían ser combinada con celulosa microcristalina o almidón y usualmente requiere lubricantes para tabletas. Concentraciones de lactosa generalmente usado en esas formulaciones en una concentración de 65-85 %.

El grado de partícula seleccionado depende del tipo de maquina que se utiliza para encapsular. Usualmente se utiliza finos tamaños son usados en la preparación de tabletas por método de granulación seca o cuando durante el proceso de llenado.

#### COMENTARIOS:

Algunos fabricantes incluye límites para contenido de grasas y proteínas de esos productos. La lactosa esta descrita en farmacopeas de las siguientes ciudades: Argentina, Austria, Francia, Alemania, Hungría, India, Japón, Yugoslavia, México, Portugal, Rumania, España y la URSS.

## **POLIVINILPIRROLIDONA**

### **NOMBRE COMUN:**

USP: Povidona

BP: Povidona

### **CATEGORIA FUNCIONAL:**

USP: Agente para incrementar la viscosidad y agente para suspender, agente cohesivo.

BP: Excipiente Farmacéutico

### **SINONIMOS:**

Polividona, polivinilpirrolidona, PVP, kollidon, Plasdon.

### **NOMBRES QUIMICOS:**

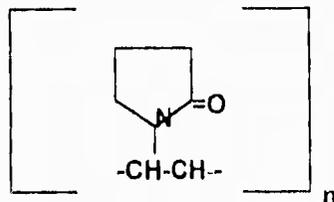
2-Pyrrolidona, 1-etenil-, homopolimero

### **FORMULA EMPIRICA Y PESO MOLECULAR:**

$(C_6H_9NO)_n$

Su peso molecular variá desde 10,00 a 700,000.

FORMULA ESTRUCTURAL:



DISPONIBILIDAD COMERCIAL:

BASF Wyandotte Corp., GAF Corp.

METODO DE MANUFACTURA:

La síntesis de la povidona consiste en seis pasos. El acetileno y el formaldehído reaccionan en la presencia de altas concentraciones del catalizador acetaldehído de cobre, el cual es hidrogenado a butanediol y luego a ciclodehidrogenado a la froma butirolactona. La pirrolidona es producida por reacción de la butirolactona con amonio. Esta reacción es seguido por una reacción de vinilización en la cual la pirrolidona y el acetileno reaccionan a bajo presión. El monomero vinilpirrolidona es finalmete polimerizado en presencia de una combinación de catalizadores para prodcucir la povidona.

DESCRIPCION:

Polvo blanco o blanco cremoso, sin olor y altamente higroscópico.

#### ESPECIFICACIONES FARMACOPEICAS:

##### Prueba:

Identificación- positiva

pH- 3.0 a 7.0

Agua- < 5.0 %

Residuo a la ignición- < 0.01%

Metales pesados—

Vinilpirrolidona- < 0.2%

Contenido de nitrógeno- 11.5-12.8 %

#### ESTABILIDAD Y CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:

Se debe tener un cuidado extremo de no calentarlo a una temperatura de 150 C. En soluciones es susceptible a que se produzca crecimiento microbiano y se requieren preservativos.

#### INCOMPATIBILDADES:

La povidona es compatible en solución y en amplio rango sales inorgánicas, resinas naturales y sintéticas y otros químicos.

#### PRECAUCIONES:

Químicamente la povidona es inerte y no tóxica. No tiene un efecto irritante a la piel y no causa sensibilización.

#### PRECAUCIONES DE MANEJO:

No especificadas.

## APLICACIONES EN FORMULACIONES FARMACEUTICAS O TECNOLOGÍA:

La povidona es utilizada en forma de solución como aglutinante en granulaciones de tableta.

## **FORMULACIONES DE LOS AZUCARES MODIFICADOS**

La lista de materias primas que se utilizaron para la manufactura de las tabletas fue:

Acido ascórbico

Ascorbato de sodio

Avicel pH 101

Color amarillo F.D.C No. 5

Estearato de magnesio

Sabor natural de limón

Lactosa

Sacarina

Amidex-20

**PROTOCOLO PARA LA MANUFACTURA DE TABLETAS DE VITAMINA C POR  
COMPRESION DIRECTA**

Acido ascórbico C-97	129.0 mg
Ascorbato de sodio SA-99	142.0 mg
Avicel PH 101	24.00 mg
Azúcar modificado I ó azúcar modificado II	300.0 mg
Color amarillo F.D.C No 5	1.200 mg
Estearato de magnesio	3.000 mg
Sabor natural de limón	0.800 mg
Sacarina	0.200 mg
<b>peso total por tableta</b>	<b>600 mg</b>

**Procedimiento.**

- 1) Pasar por malla No. 25, el ácido ascórbico, el ascorbato de sodio y el azúcar compresible correspondiente.
- 2) Por otra parte pasar 200 mg avicel PH 101 por una malla No. 30.
- 3) Incorporar ambos tamizados y mezclar por 5 minutos.
- 4) Por otra parte mezclar el color amarillo, con lo restante de avicel, durante 3 minutos e incorporar a la mezcla anterior y mezclar un total de 5 minutos (Mezcla A).
- 5) Por otra parte pasar por malla No. 30, el estearato de magnesio y el sabor limón y mezclarlos un minuto aproximadamente.
- 6) Posteriormente incorporar a la mezcla total (Mezcla A) y mezclar durante 1 minuto.

## DESARROLLO EXPERIMENTAL

Las tabletas que se utilizaron para los análisis fueron:

1) **Tabletas comerciales A.** Vitamina C 100 mg  
Infantil.  
Lote: 1 y 2  
Fecha de caducidad: 6-Enero-96

FORMULA:  
Cada comprimido contiene:  
Acido ascórbico 40 mg  
Ascorbato de sodio 67.42 mg  
Excipiente c.b.p. 1 comprimido

2) **Tabletas comerciales B.** Vitamina C 100 mg  
Acido ascórbico. Tabletas masticables 100 mg  
Lote: 1 y 2

FORMULA:  
Cada tableta contiene:  
Acido ascórbico 100 mg  
Excipiente c.b.p. 1 tableta masticable

3) Tabletas masticables de Vitamina C 125 mg  
**Azúcar modificado I: Lactosa- PVP**  
Lote: TFI-70794  
Tecnología Farmacéutica. Facultad de Química  
UNAM

FORMULA:  
Cada tableta contiene:  
Acido ascórbico 125 mg  
Excipiente c.b.p. una tableta masticable

4) Tabletas masticables de Vitamina C 125 mg  
**Azúcar modificado II: Lactosa-Amidex 20**  
Lote: TFII-70794  
Tecnología Farmacéutica. Facultad de Química  
UNAM

5) Tabletas masticables de Vitamina C 125 mg  
**Azúcar modificado III: Lactosa- Extracto de nopal**  
Lote: TFIII-70794  
Tecnología Farmacéutica. Facultad de Química  
UNAM

### **Equipo y material utilizado**

1 bureta de 50 ml  
4 matraces aforados de 1000 ml  
4 matraces aforados de 100 ml  
1 probeta de 250 ml  
4 pipeta volumétrica de 2 ml  
4 pipeta volumétrica de 25 ml  
2 pipetas graduadas de 5 ml  
4 embudos de filtración medianos  
8 matraces cónicos de 50 ml  
papel filtro whatman No. 3  
Durómetro FPI 112008 TN Sicoma. Schleuniger  
Medidor Vernier  
Desintegrador de tabletas ELECSA Mod. DSE30. Hecho en México  
Desintegrador de tabletas ESM-SA Proveedor Equipar  
Friabilizador ELECSA Modelo FE 30A  
Balanza Oertling NA164

### **Reactivos**

5 g de ácido ascórbico sustancia de referencia  
Solución de 2,6-Diclorofenol in fenol 0.1354 mg de ácido ascórbico/ ml de diclorofenol indofenol  
Solución de ácido aceticometafosfórico

Los análisis que se realizaron a las tabletas fueron los siguientes:

- 1) Valoración de principio activo
- 2) Dimensiones: Diámetro y altura
- 3) Dureza
- 4) Friabilidad
- 5) Desintegración

## TECNICA PARA LA VALORACIÓN DE PRINCIPIO ACTIVO

El procedimiento para realizar la valoración de principio activo fue el que reporta la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 6a edición, este método es de tipo volumétrico utilizando como titulante el reactivo 2,6-Diclorofenol Indofenol.

A continuación se describe el procedimiento para la valoración de vitamina C, así como el análisis de la función de los reactivos utilizados:

Pesar un número de tabletas equivalente a 2 g de ácido ascórbico, a un matraz volumétrico de 1,000 ml conteniendo 250 ml de solución de prueba de ácido acético metafosfórico, insertar el tapón en el matraz y agitar por medio mecánico durante 30 minutos o hasta que las tabletas se hayan desintegrado completamente; diluir con agua al volumen y mezclar.

Pasar una porción de la solución a un tubo de centrifuga y centrifugar hasta que la solución sobrenadante sea clara.

Pasar 25 ml de la solución anterior a un matraz volumétrico de 100 ml, agregar agua al volumen y mezclar. Pasar 4 ml de la solución anterior a un matraz cónico de 50 ml, equivalente alrededor de 2 mg de ácido ascórbico, adicionar 5 ml de solución de prueba de ácido aceticometafosfórico.

El ácido fosfórico tiene dos funciones las cuales son:

Digerir la muestra

Prevenir la oxidación del ácido ascórbico

El ácido acético se recomienda para muestras que contienen o podrían contener hierro y este pueda interferir en el procedimiento.

Cuando se diluye la muestra una vez que las tabletas se han desintegrado totalmente es para minimizar la oxidación y con la cantidad de ácido metafosfórico agregado se estabiliza el medio

Se filtra la dilución para evitar que los excipientes de las tabletas puedan interferir, formando algunas aglutinaciones, precipitaciones, etc., con el reactivo posteriormente en las determinaciones.

Se afora y se toma la alícuota especificada, por que contiene la cantidad de ácido ascórbico necesaria para realizar la valoración y así poder detectar fácilmente el punto final de valoración.

En la titulación se reduce el ácido ascórbico con 2,6-Diclorofenol Indofenol

## **DUREZA**

### **PROCEDIMIENTO:**

Pesar una muestra de aproximadamente 6.0 g y colocarla en el dispositivo del friabilizador el cual se pone a girar durante tres minutos. Medir por diferencia de peso la pérdida por abrasión de las tabletas expresadas en %.

## **DESINTEGRACIÓN**

### **Aparato y materiales:**

Aparato para desintegración USP XIX marca ELECSA vaso de precipitado de 1000 ml.

### **PROCEDIMIENTO:**

LLenar el baño metálico hasta la mitad de su capacidad con agua a 40 C, en el vaso de precipitado de 1000 ml, medir 900 ml de agua a 37 C  $\pm$  1 C, colocar la cesta una tableta, accionar el dispositivo mecánico de tal manera y registrar el tiempo de desintegración.

## RESULTADOS

### VALORACION DE LAS TABLETAS

#### Tabletas comerciales A.

Lote: 1 y 2

Analizado: 30- Marzo-1995

Realizó análisis: Lilián Guevara Flores

Supervisó análisis: Q.F.B. Ma. del Socorro Alpizar Ramos

Aprobó el análisis: I.Q. Joaquín Pérez ruelas

**TABLA No. 1**

LOTE:1		LOTE:2	
MUESTRA	% DE ACIDO ASCORBICO	MUESTRA	% DE ACIDO ASCORBICO
1	105.6	1	105.1
2	105.1	2	105.6
3	105.6	3	105.6
4	105.1	4	105.1

PROMEDIO: 105.3 % de ácido ascórbico

**TABLA No. 2**

#### Tabletas comerciales B.

Lote: 1 y 2

Fecha de análisis:30- Marzo-1995

Analizado: 30- Marzo-1995

Realizó análisis: Lilián Guevara Flores

Supervisó análisis: Q.F.B. Ma. del Socorro Alpizar Ramos

Aprobó el análisis: I.Q. Joaquín Pérez ruelas

LOTE:1		LOTE:2	
MUESTRA	% DE ACIDO ASCORBICO	MUESTRA	% DE ACIDO ASCORBICO
1	105.8	1	105.2
2	105.2	2	105.2
3	105.2	3	105.2
4	105.2	4	105.8

PROMEDIO: 105.3 % de ácido ascórbico

Tabletas masticables: **Azúcar modificado I.** 125 mg  
Lote: TFI-70795  
Tecnología Farmacéutica. Facultad de Química. UNAM  
Fecha de análisis: 6-Abril-95  
Realizó análisis: Lilián Guevara Flores  
Supervisó análisis: Q.F.B. Ma. del Socorro Alpizar Ramos  
Aprobó análisis: I.Q. Joaquín Pérez Ruelas

**TABLA No. 3**

MUESTRA	% DE ÁCIDO ASCÓRBICO
1	106.8
2	106.5
3	106.6
4	106.8

PROMEDIO: 106.7% de ácido ascórbico

Tabletas masticables: **Azúcar modificado II**  
Lote: TFI-70794  
Tecnología Farmacéutica. Facultad de Química. UNAM  
Fecha de análisis: 6-Abril-1995  
Realizó análisis: Lilián Guevara Flores  
Supervisó análisis: Q.F.B. Ma. del Socorro Alpizar Ramos  
Aprobó análisis: I. Q. Joaquín Pérez Ruelas

**TABLA No.4**

MUESTRA	% DE ÁCIDO ASCÓRBICO
1	106.4
2	106.7
3	106.9
4	106.7

PROMEDIO: 106.7 % de ácido ascórbico

TABLA No. 5

Tabletas masticables: **Azúcar modificado III** 125 mg  
Lote: TFIII-70794  
Tecnología Farmacéutica.Facultad de química.UNAM  
Fecha de análisis: 6- Abril-1995  
Realizó análisis: Lilián Guevara Flores  
Supervisó análisis: Q.F.B. Ma. del Socorro Alpizar Ramos  
Aprobó análisis: I.Q. Joaquín Pérez Ruelas

MUESTRA	% DE ÁCIDO ASCÓRBICO
1	106.6
2	106.3
3	106.6
4	105.9

PROMEDIO: 106.35 % de ácido ascórbico

## RESULTADOS DE DIÁMETRO Y ALTURA

### Tabletas comerciales A.

Lote:1

TABLA No.6

DIAMETRO (mm)	ALTURA (mm)
9.06	3.27
9.06	3.25
9.06	3.27
9.06	3.22
9.06	3.29
9.06	3.23
9.06	3.26
9.06	3.23
9.06	3.24
9.06	3.22
9.06	3.26
9.06	3.26
9.06	3.24
9.06	3.24
9.05	3.26
9.06	3.25
9.05	3.25
9.06	3.23
9.06	3.25
9.06	3.26
9.06	3.24

#### DIAMETRO

PROMEDIO: 9.059 mm

DESVIACION ESTANDAR: 0.003077

#### ALTURA

PROMEDIO: 3.2495 mm

DESVIACION ESTANDAR: 0.01761

**TABLA NO.7**

**Tabletas comerciales A.**

Lote: 2

DIAMETRO ( mm)	ALTURA (mm)
9.06	3.25
9.06	3.27
9.06	3.24
9.06	3.24
9.06	3.26
9.05	3.25
9.06	3.25
9.06	3.26
9.06	3.24
9.06	3.26
9.06	3.26
9.06	3.26
9.06	3.26
9.05	3.22
9.06	3.24
9.06	3.26
9.06	3.24
9.06	3.23
9.06	3.29
9.05	3.22
9.06	3.27

**DIAMETRO:**

PROMEDIO: 9.059 mm

DESVIACION ESTANDAR: 0.0030

**ALTURA:**

PROMEDIO: 3.24 mm

DESVIACION ESTANDAR: 0.017

**TABLA No.8**

**Tabletas comerciales B.**  
**Lote:1**

DIAMETRO (mm)	ALTURA (mm)
10.36	4.79
10.38	4.78
10.38	4.74
10.38	4.78
10.36	4.79
10.36	4.82
10.36	4.79
10.36	4.78
10.36	4.78
10.36	4.78
10.36	4.78
10.38	4.76
10.38	4.74
10.36	4.78
10.38	4.76
10.36	4.78
10.38	4.76
10.38	4.78
10.38	4.78
10.38	4.78

**DIAMETRO**

PROMEDIO: 10.37 mm

DESVIACION ESTANDAR: 0.0102

**ALTURA**

PROMEDIO: 4.77 mm

DESVIACION ESTANDAR: 0.0178

**TABLA No. 9**

**Tabletas comerciales B.**

Lote: 2

DIAMETRO (mm)	ALTURA (mm)
10.36	4.79
10.38	4.78
10.38	4.79
10.38	4.74
10.38	4.78
10.36	4.79
10.38	4.78
10.38	4.80
10.38	4.79
10.36	4.78
10.36	4.79
10.36	4.78
10.36	4.80
10.36	4.79
10.36	4.78
10.36	4.78
10.38	4.79
10.38	4.78
10.38	4.78
10.38	4.79

**DIAMETRO:**

PROMEDIO: 10.37 mm

DESVIACION ESTANDAR: 0.0102

**ALTURA:**

PROMEDIO: 4.78 mm

DESVIACION ESTANDAR: 0.0123

**TABLA No. 10**

Tabletas masticables: **Azúcar modificado I**, 125 mg  
Lote: TFI-70794  
Tecnología Farmacéutica, Facultad de Química, UNAM

DIAMETRO (mm)	ALTURA (mm)
9.08	3.30
9.08	3.27
9.1	3.30
9.09	3.30
9.1	3.36
9.09	3.30
9.08	3.30
9.1	3.30
9.09	3.32
9.1	3.26
9.1	3.29
9.1	3.29
9.09	3.30
9.09	3.30
9.09	3.32
9.09	3.30
9.09	3.32
9.09	3.32
9.09	3.32
9.09	3.32
9.09	3.32
9.1	3.32

**DIAMETRO**

PROMEDIO: 9.02

DESVIACION ESTANDAR: 0.00695

**ALTURA**

PROMEDIO: 3.3045

DESVIACION ESTANDAR: 0.02089

**TABLA No. 11**

Tabletas masticables: **Azúcar modificado II**, 125 mg  
Lote: TFII-70794  
Tecnología Farmacéutica, Facultad de Química, UNAM

DIAMETRO (mm)	ALTURA (mm)
9.06	3.14
9.08	3.19
9.07	3.14
9.08	3.17
9.07	3.18
9.07	3.22
9.07	3.22
9.07	3.15
9.07	3.22
9.14	3.16
9.07	3.22
9.06	3.20
9.06	3.19
9.08	3.16
9.06	3.19
9.08	3.20
9.06	3.22
9.06	3.19
9.07	3.13
9.06	3.20

**DIAMETRO**

PROMEDIO: 9.071 mm

DESVIACION ESTANDAR: 0.0177

**ALTURA**

PROMEDIO: 3.1845 mm

DESVIACION ESTANDAR: 0.02964

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

TABLA No. 12

Tabletas masticables: Azúcar modificado III, 125 mg  
Lote: TFIII- 70794  
Tecnología Farmacéutica, Facultad de Química, UNAM

DIAMETRO (mm)	ALTURA (mm)
9.09	3.42
9.1	3.42
9.09	3.42
9.1	3.42
9.1	3.40
9.1	3.50
9.1	3.40
9.1	3.47
9.1	3.40
9.1	3.42
9.08	3.37
9.1	3.37
9.1	3.47
9.1	3.42
9.1	3.52
9.1	3.40
9.1	3.50
9.1	3.42
9.08	3.42
9.08	3.38

**DIAMETRO**

PROMEDIO: 9.096 mm

DESVIACION ESTANDAR: 0.007593

**ALTURA**

PROMEDIO: 3.427 mm

DESVIACION ESTANDAR: 0.0429

## DUREZA

### Tabletas comerciales A

Lote:1

**TABLA No.13**

DUREZA (kp)
12.4
12.2
11.6
10.2
10.2
13.6
13.2
10.4
11.2

PROMEDIO: 11.86 Kp

DESVIACION ESTANDAR: 1.28

**TABLA No. 14**

### Tabletas comerciales A

Lote:2

DUREZA (Kp)
12.4
11.8
12.0
11.8
12.2
13.0
12.4
12.2
12.0
11.6

PROMEDIO: 12.14 Kp

DESVIACION ESTANDAR: 0.38

**Tabletas comerciales B**  
Lote:1

**TABLA No. 15**

DUREZA (Kp)
7.0
6.0
7.0
6.8
6.8
6.8
7.6
7.2
7.8
7.6

PROMEDIO: 7.06 Kp

DESVIACION ESTANDAR: 0.5253

**Tabletas comerciales B**  
Lote:2

**TABLA No 16**

DUREZA (Kp)
6.8
6.8
6.8
7.6
7.2
7.8
7.6
7.0
7.0
6.0

PROMEDIO: 7.06 Kp

DESVIACION ESTANDAR: 0.523

Tabletas masticables: **Azúcar modificado I** 125 mg  
Lote: TFI-70794  
Tecnología Farmacéutica. Facultad de Química. UNAM

**TABLA No. 17**

DUREZA (Kp)
7.4
7.2
6.6
9.0
8.6
7.4
8.2
8.8
8.8
9.4

PROMEDIO: 8.14 Kp

DESVIACION ESTANDAR: 0.928

Tabletas masticables: **Azúcar modificado II** 125 mg  
Lote: TFI-70794  
Tecnología Farmacéutica. Facultad de Química. UNAM

**TABLA No.18**

DUREZA (Kp)
7.0
7.8
6.8
6.6
8.4
7.4
8.2
7.6
8.8
8.0

PROMEDIO: 7.66 Kp

DESVIACION ESTANDAR: 0.6814

Tabletas masticables: Azúcar modificado III 125 mg  
Lote: TFIII-70794  
Tecnología Farmacéutica. Facultad de Química. UNAM

**TABLA No.19**

DUREZA (Kp)
8.2
9.2
8.2
7.4
10.2
8.8
8.0
7.8
7.6
8.0

PROMEDIO: 8.34Kp

DESVIACION ESTANDAR:0.834

### FRIABILIDAD

**TABLA No. 20**

TABLETAS MASTICABLES	% DE FRIABILIDAD
Tabletas comerciales A	1.34
Tabletas comerciales B	0.86
Azúcar modificado I	0.95
Azúcar modificado II	0.73
Azúcar modificado III	0.40

### TIEMPO DE DESINTEGRACION

**TABLA No. 21**

TABLETAS MASTICABLES	TIEMPO DE DESINTEGRACION (min)
Tabletas comerciales A	12
Tabletas comerciales B	16
Azúcar modificado I	14
Azúcar modificado II	17
Azúcar modificado III	17

## ANÁLISIS DE RESULTADOS Y GRÁFICAS.

El primer parámetro que se analizó tanto para las tabletas masticables de vitamina C comerciales, como para las tabletas masticables de vitamina C, que contienen los azúcares modificados fue la valoración de principio activo, es importante que las tabletas contengan la cantidad de principio activo que especifica la FEUM 6ª Ed., debido a que así tendrán la cantidad de principio activo necesario para aliviar la enfermedad así como lo indicado en el envase secundario, además de observar si había disminución o aumento del principio activo a consecuencia de la incorporación de los azúcares modificados en las tabletas, el análisis del parámetro antes mencionado reportó un promedio para las tabletas comerciales A fue 105.3 % en ambos lotes, para las tabletas comerciales B fue 106.7 % para ambos lotes, lo cual nos indica que existe una uniformidad de lote a lote en cuanto a las tabletas comerciales analizadas.

Para las tabletas de vitamina C, que contenían los azúcares modificados se encontraron valores que también están dentro de los límites establecidos por la FEUM 6ª Ed., mostrando también uniformidad de lote a lote.

Una vez que se verificó que este parámetro estuviera en los límites establecidos se procedió a realizar las siguientes pruebas: diámetro y forma, dureza, friabilidad y desintegración.

El parámetro de diámetro y altura es un parámetro importante para su aceptación en el mercado, debió a que si las tabletas presentan un tamaño y forma adecuada para " los pequeños consumidores", serán aceptadas y de fácil administración, también es importante mencionar que una vez determinados los parámetros anteriores se elige el envase primario y secundario.

En el parámetro de altura las tabletas comerciales en donde se tienen un control satisfactorio, son las tabletas comerciales B, como se puede ver en las gráficas las variaciones son mínimas, conservando la misma altura de lote a lote, lo que no se observa en las tabletas comerciales A.

En las tabletas que fueron manufacturadas con los azúcares modificados la altura tiene variaciones (como se puede ver en las gráficas) que se presentan como pequeños picos, estas variaciones pueden deberse a que durante la manufactura, no se tuvo un control satisfactorio de este parámetro

. De los tres azúcares modificados el lote de tabletas que muestra una altura no variable fueron las tabletas manufacturadas con el azúcar modificado II, así como el lote de tabletas manufacturadas con los azúcares modificados que muestran mayor variabilidad en cuanto al parámetro de altura son las tabletas que se manufacturaron con el azúcar modificado III.

La dureza es decir la resistencia durante el manejo en su manufactura, empaque y almacenamiento, los valores que se reportaron al realizar esta prueba fluctuaron para las tabletas comerciales A de dureza promedio entre 10-14 Kp., y las tabletas comerciales B tuvieron un valor de dureza promedio de 6-8 Kp., como se puede analizar los valores no son semejantes, ni cercanos, sin embargo este parámetro no afecta mucho debido a que la tableta fue diseñada para ser masticada.

Este mismo parámetro evaluado en las tabletas masticables de vitamina C que contenían los azúcares modificados dio valores promedio entre 6-10 Kp., si observamos las gráficas obtenidas, vemos que las tabletas que tienen un valor de

dureza uniforme es el lote de tabletas manufacturadas con el azúcar modificado III,

además cabe mencionar que al manufacturar estas tabletas, la fuerza de compresión usada fue menor que los demás lotes con azúcares modificados.

El parámetro de friabilidad de las tabletas comerciales A, no es aceptable ya que es mayor a 1% ( el valor aceptable debe de ser menor al 1% con respecto a su peso inicial ), además que estas tabletas en su envase primario antes de someterlas a la prueba de friabilidad, tenían exceso de polvo en su superficie y en su envase, era de esperarse que el valor de friabilidad fuera mayor a 1%, en cuanto a las tabletas comerciales B y las tabletas que contenían los azúcares modificados los valores encontrados se encuentran dentro de los límites establecidos, siendo el valor más pequeño de friabilidad, el de las tabletas que contienen el azúcar modificado III, lo cual indica que el azúcar modificado que posee mayores propiedades de tipo aglutinante es este y el que posee menores propiedades de tipo aglutinante es el de I.

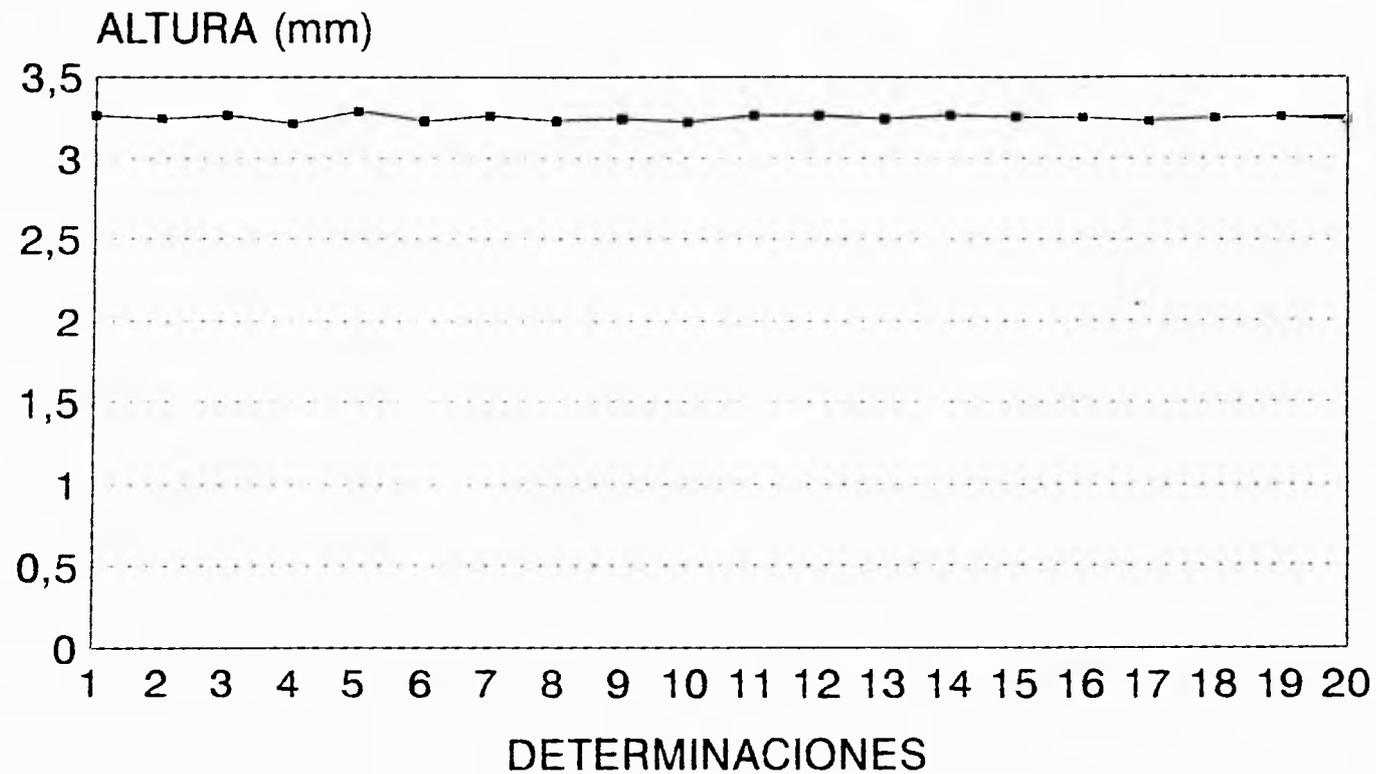
Los valores encontrados de desintegración de las tabletas fluctúan entre 12-17 minutos estos valores son mucho menores a los que nos reporta la FEUM 6ª Ed. para las tabletas de vitamina C.

# TABLETAS COMERCIALES A

RESULTADOS DE ALTURA

LOTE 1

---

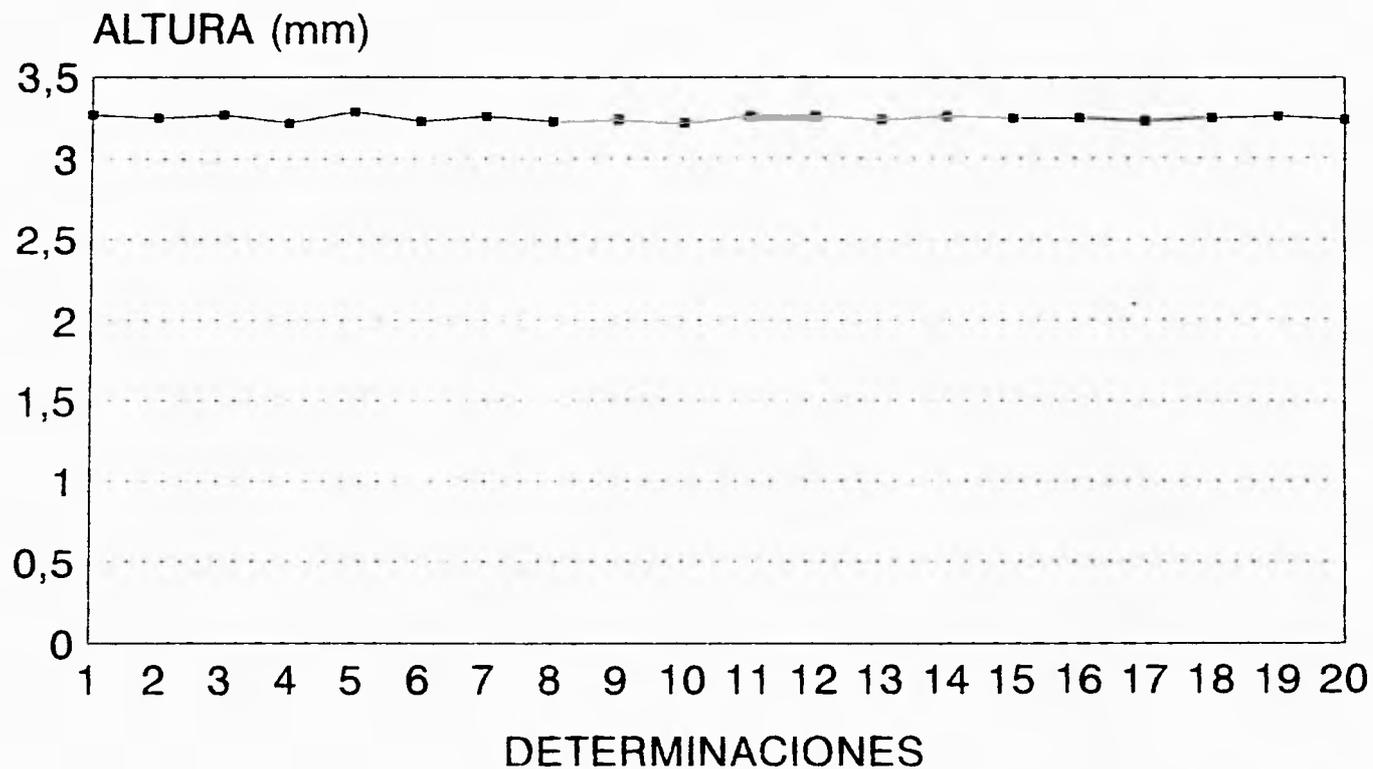


# TABLETAS COMERCIALES A

## RESULTADOS DE ALTURA

### LOTE 1

---

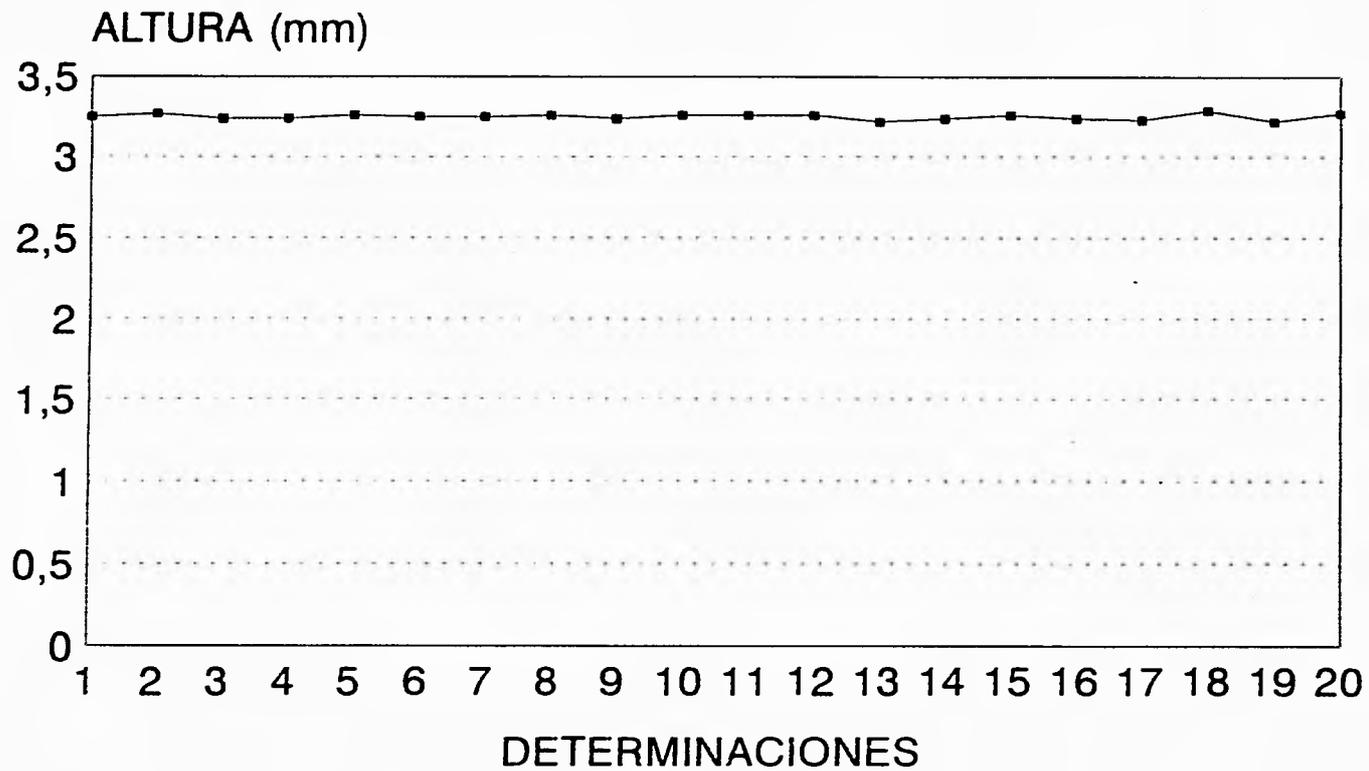


# TABLETAS COMERCIALES A

## RESULTADOS DE ALTURA

### LOTE 2

---

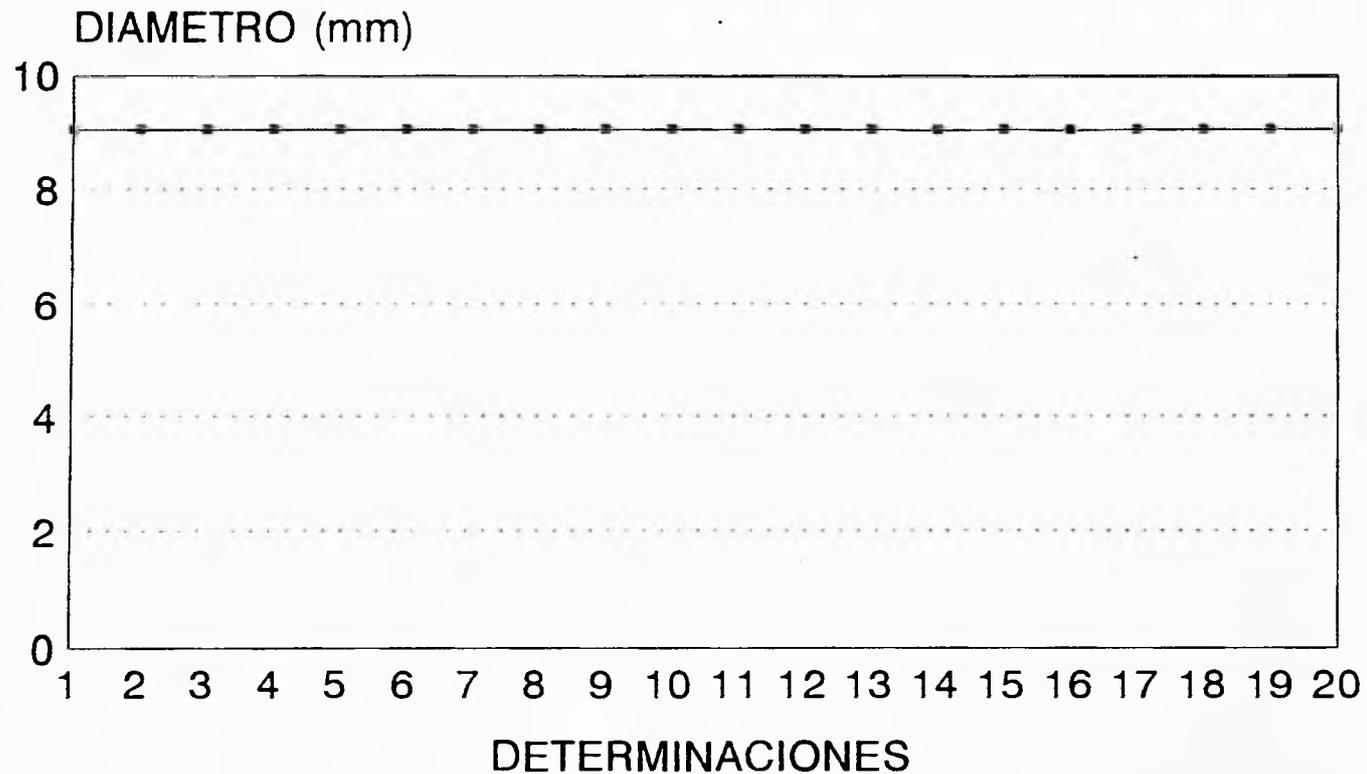


# TABLETAS COMERCIALES A

## RESULTADOS DE DIAMETRO

### LOTE 1

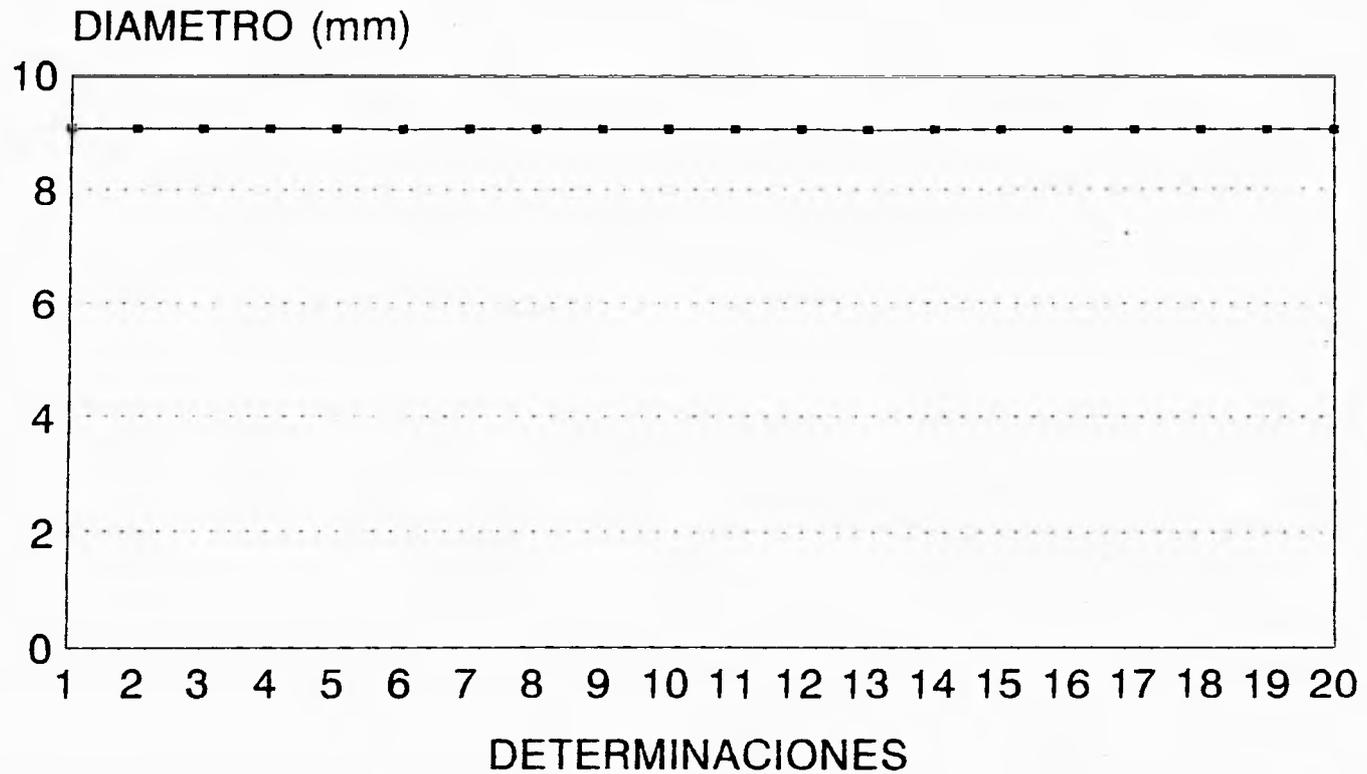
---



# TABLETAS COMERCIALES A

RESULTADOS DE DIAMETRO

LOTE 2

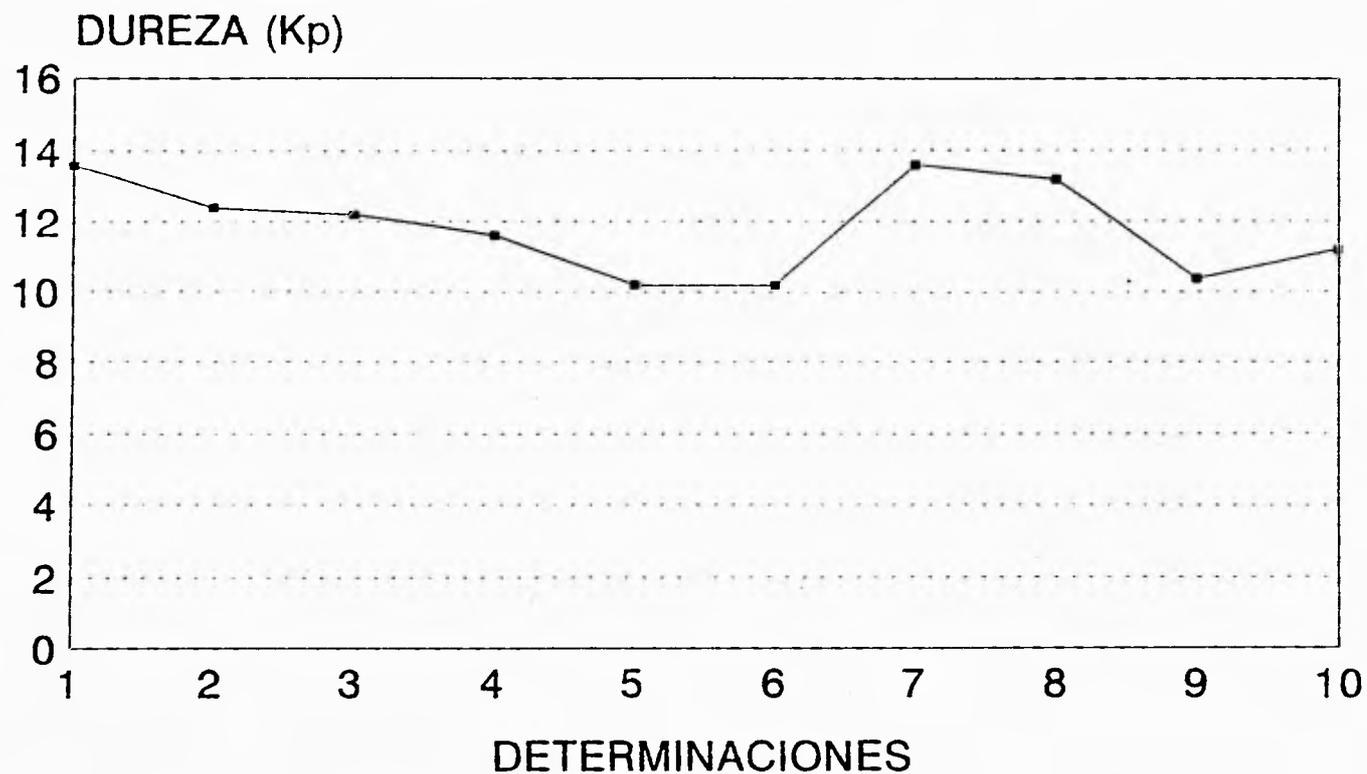


# TABLETAS COMERCIALES A

## RESULTADOS DE DUREZA

### LOTE 1

---

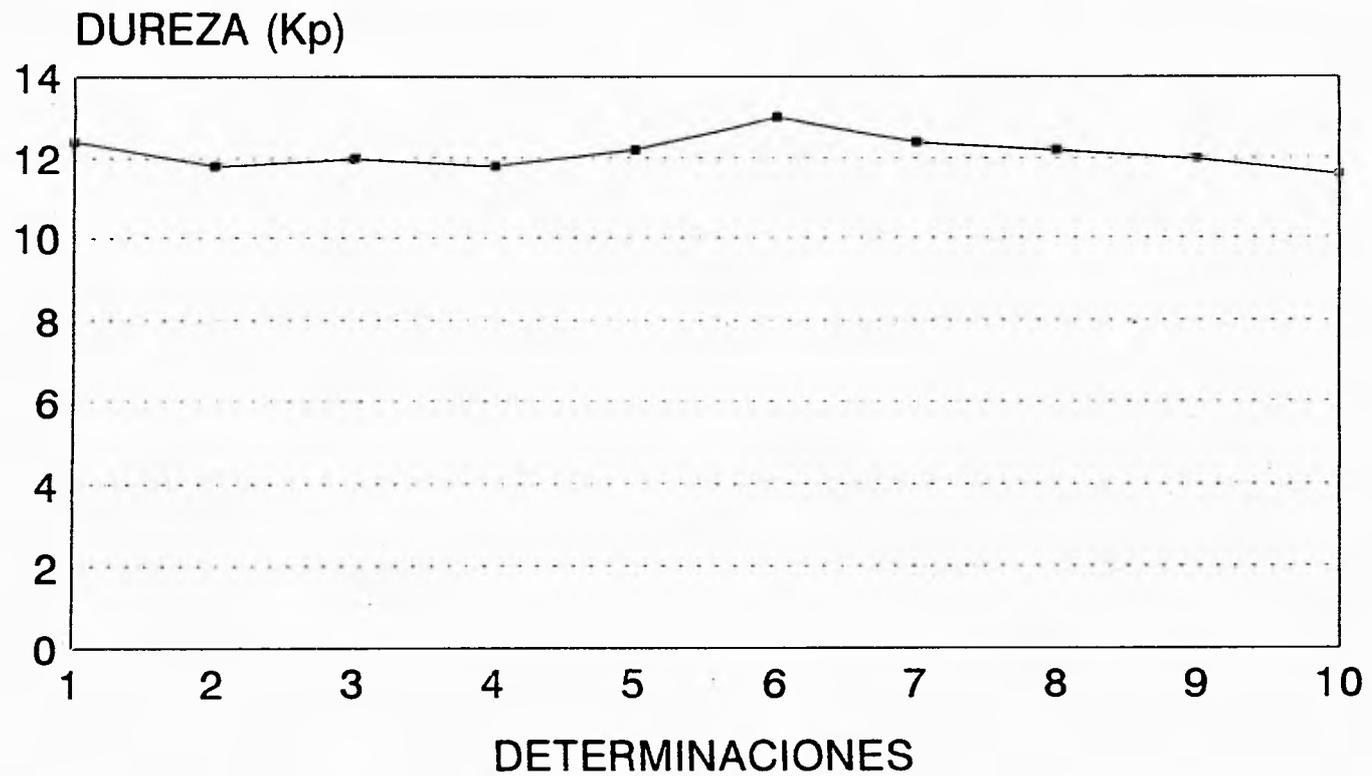


# TABLETAS COMERCIALES A

RESULTADOS DE DUREZA

LOTE 2

---

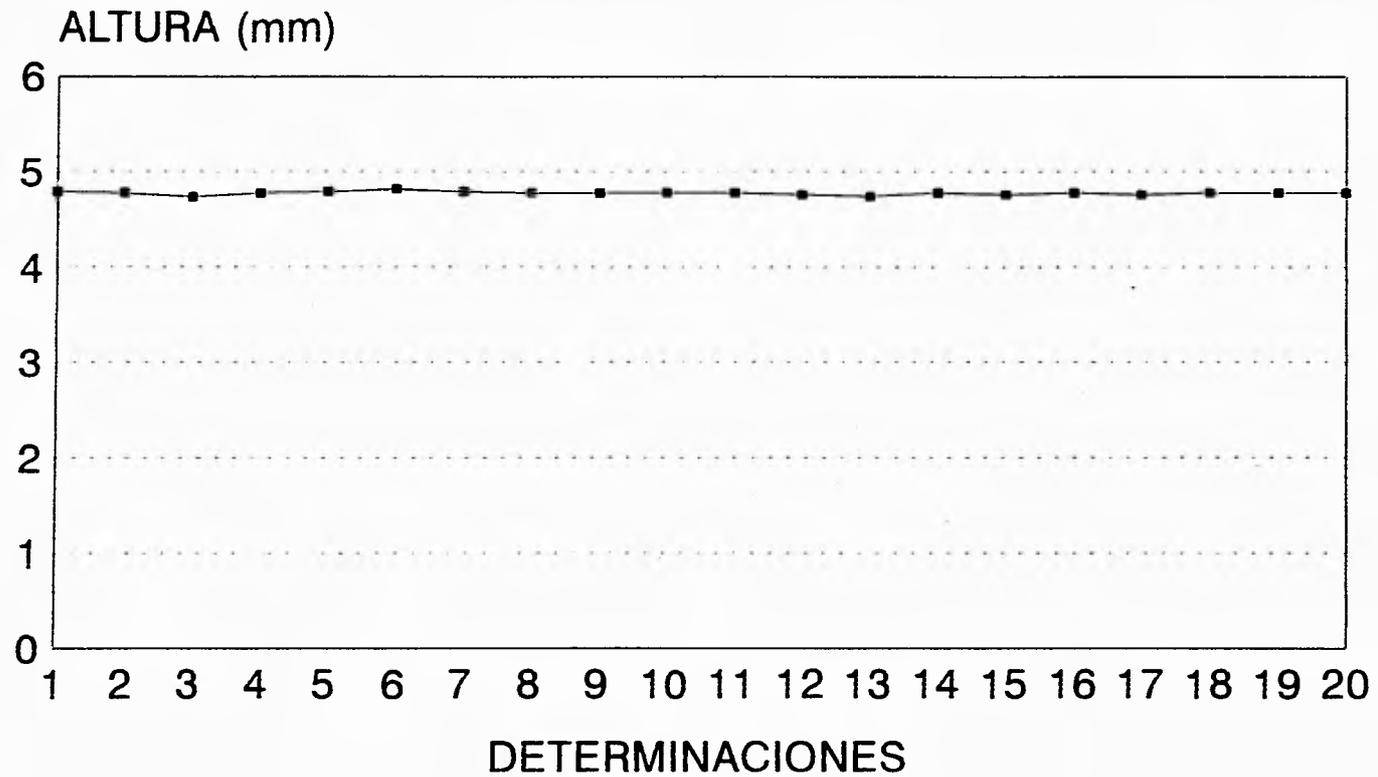


# TABLETAS COMERCIALES B

## RESULTADOS DE ALTURA

### LOTE 1

---

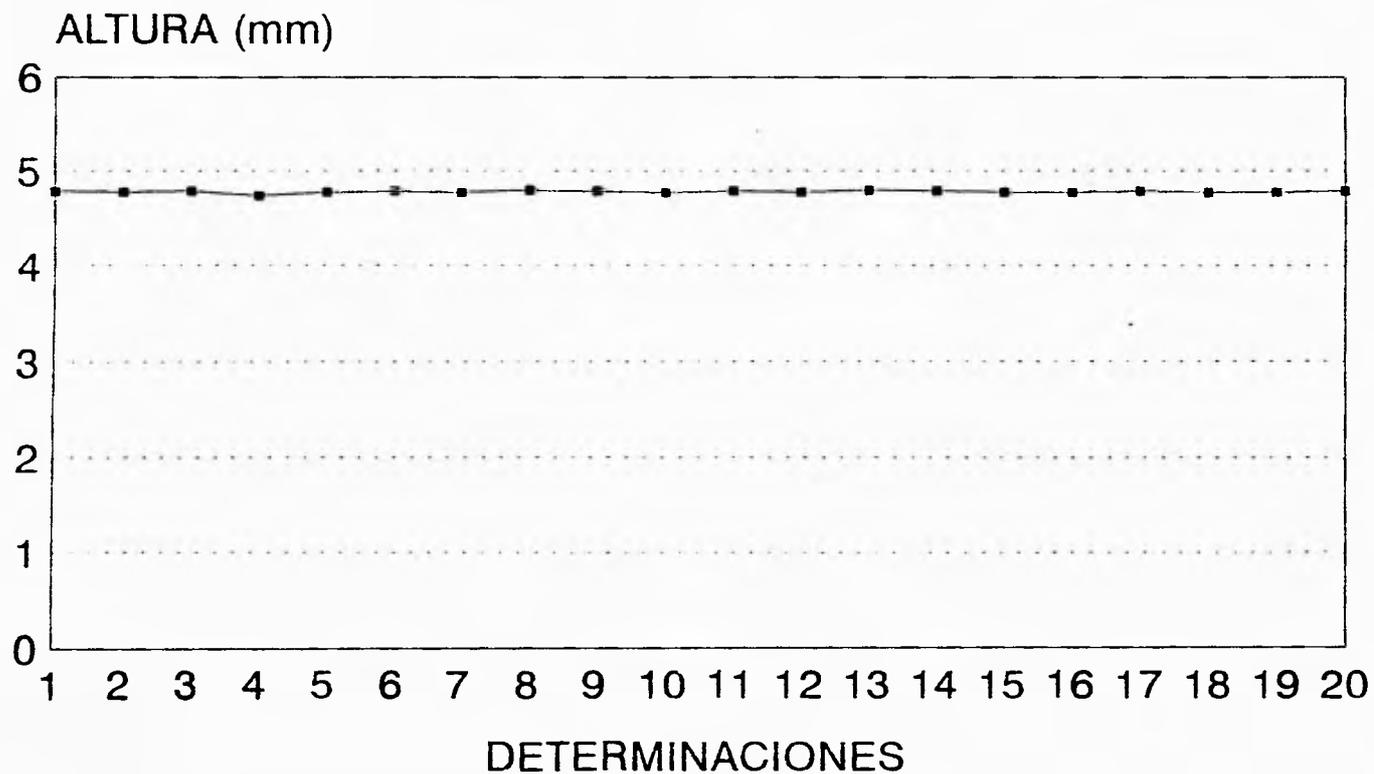


# TABLETAS COMERCIALES B

RESULTADOS DE ALTURA

LOTE 2

---

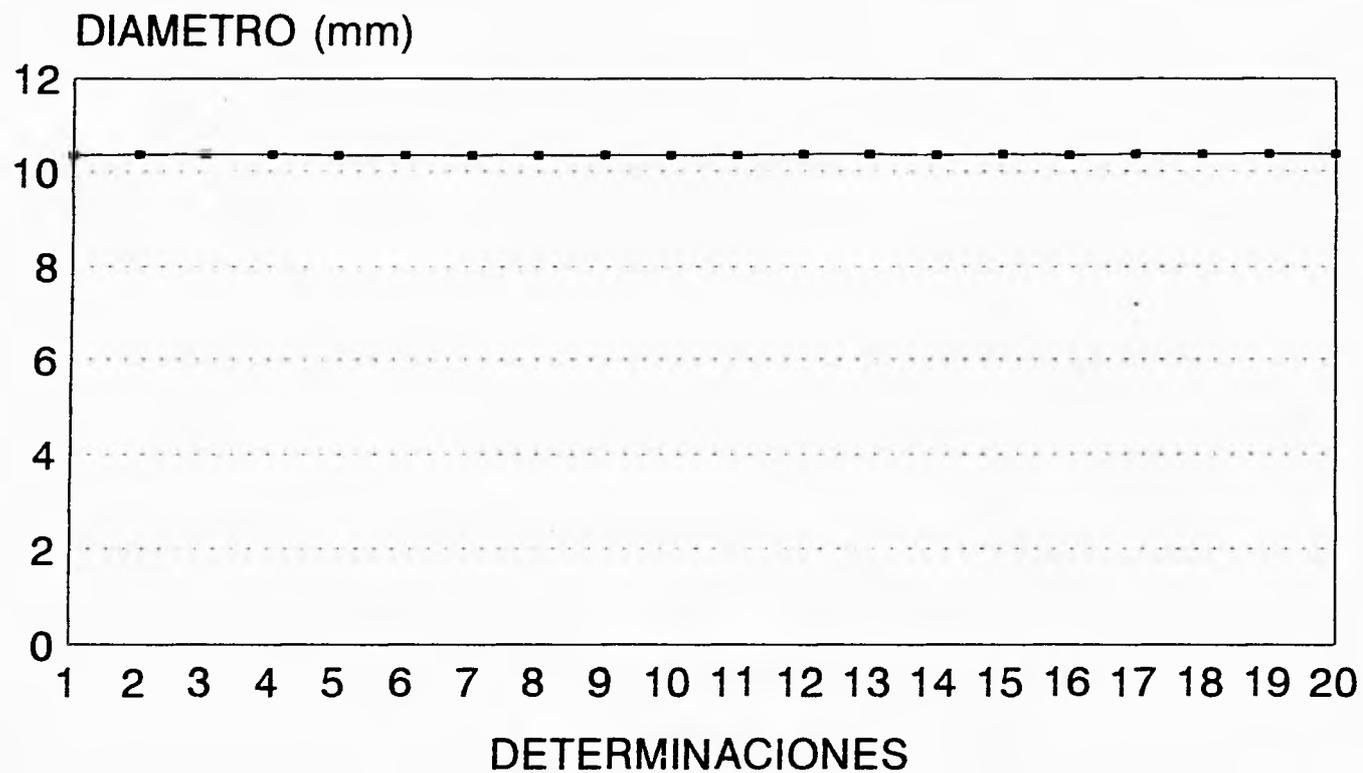


# TABLETAS COMERCIALES B

RESULTADOS DE DIAMETRO

LOTE 1

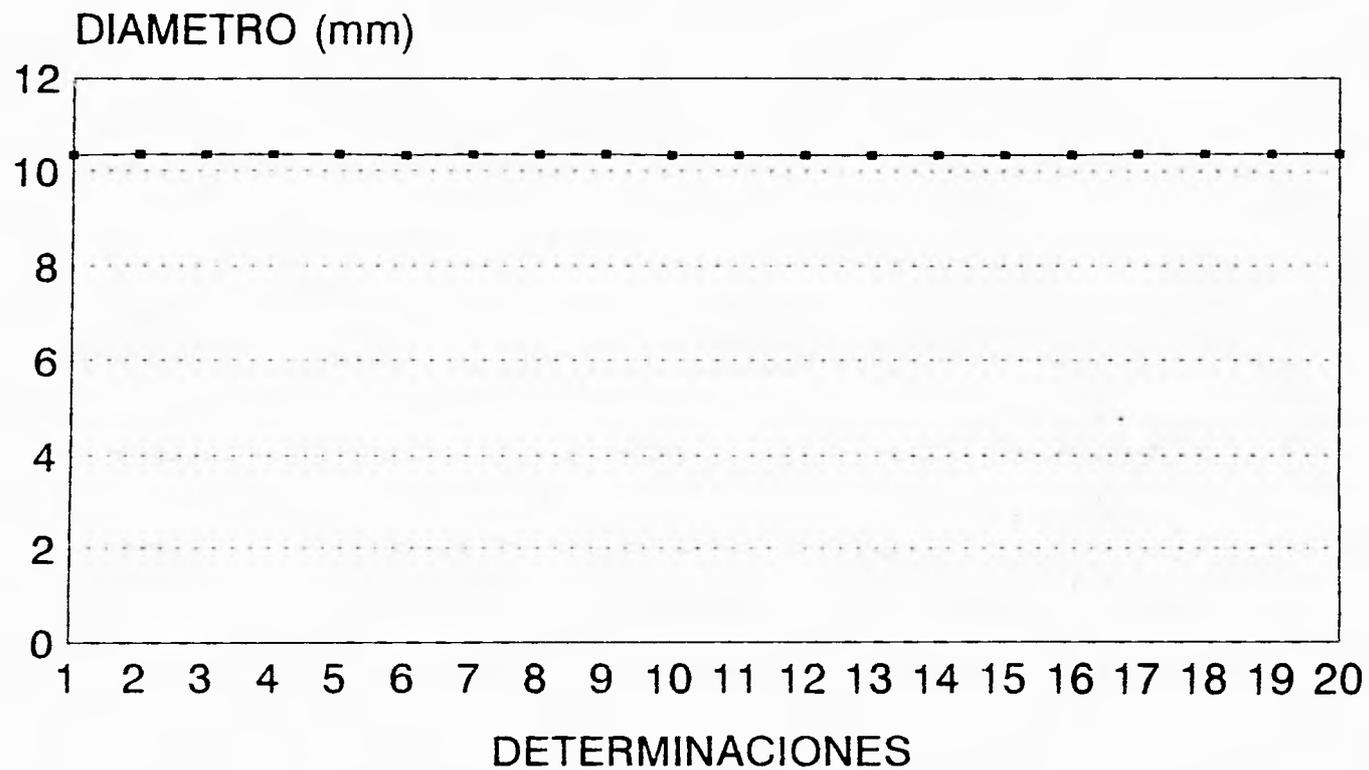
---



# TABLETAS COMERCIALES B

RESULTADOS DE DIAMETRO

LOTE 2

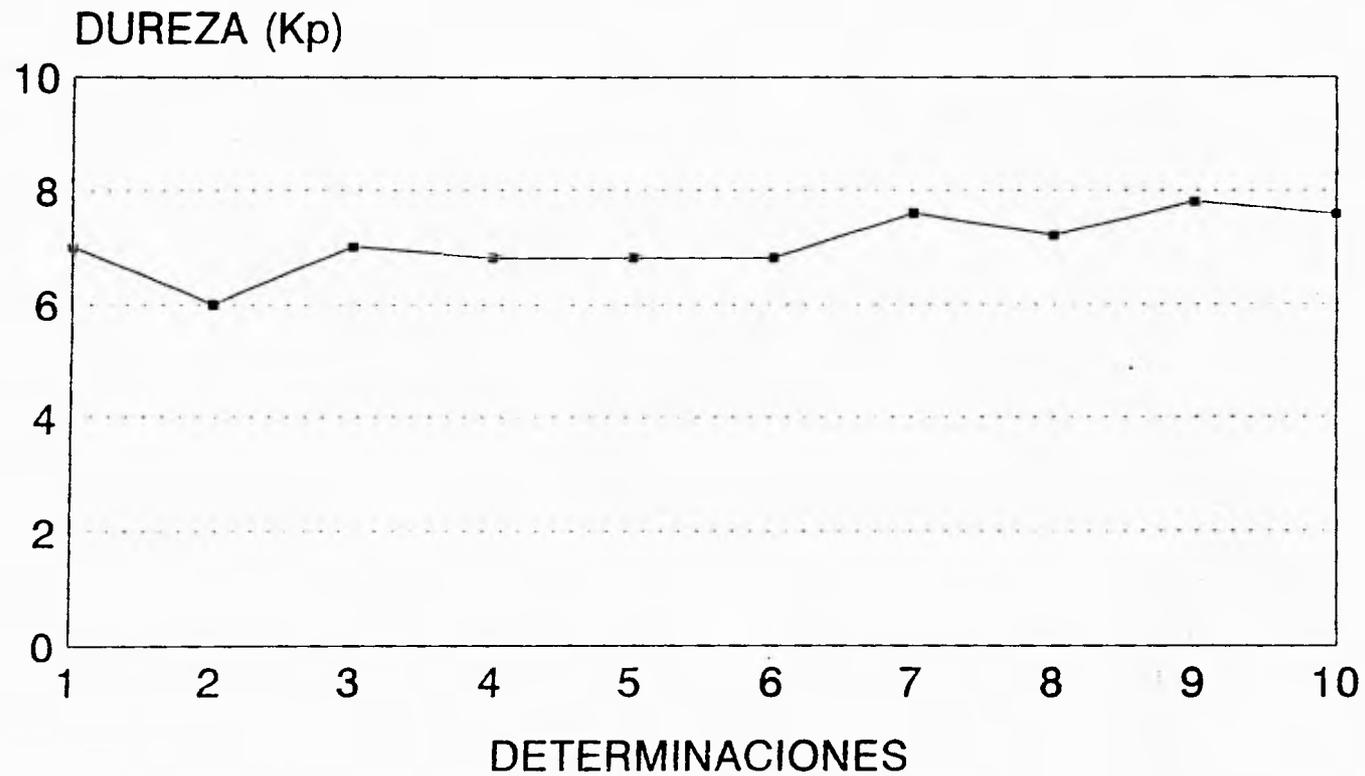


# TABLETAS COMERCIALES B

RESULTADOS DE DUREZA

LOTE 1

---

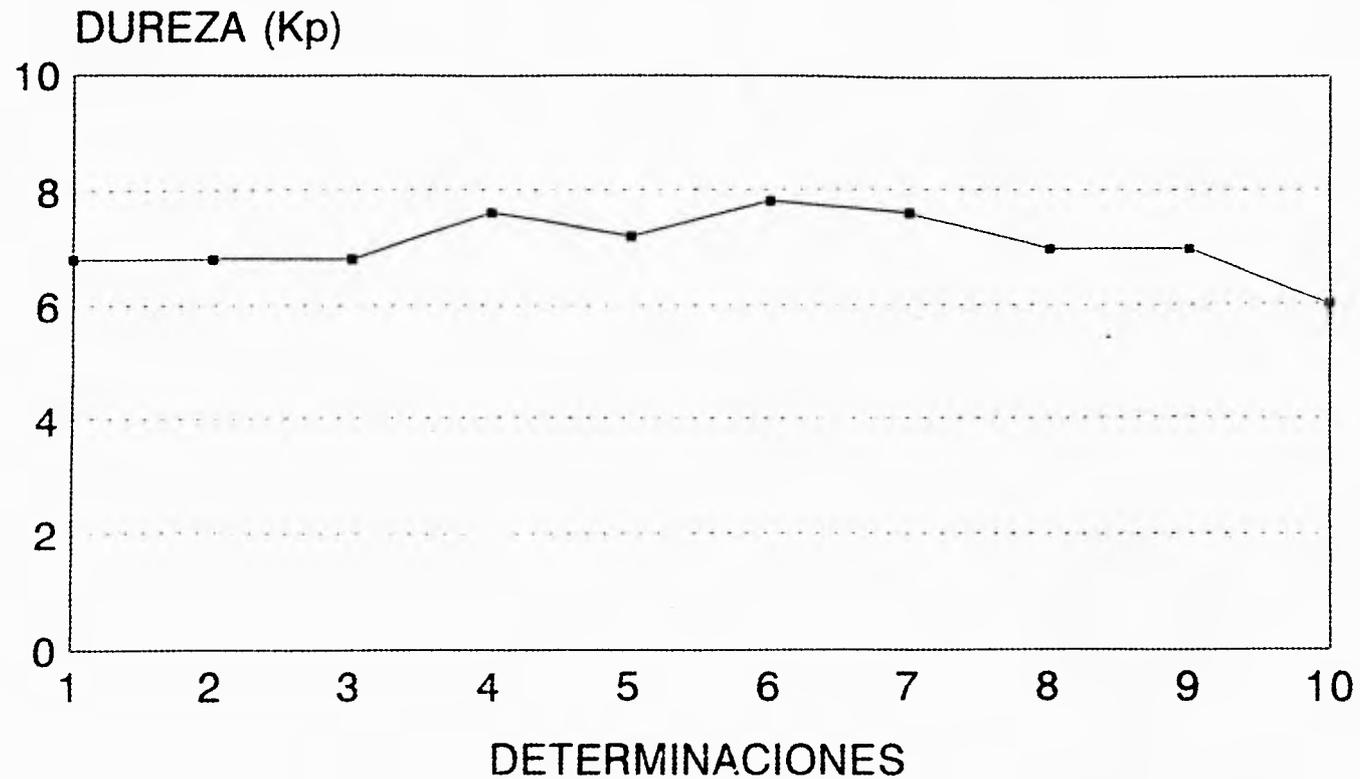


# TABLETAS COMERCIALES B

RESULTADOS DE DUREZA

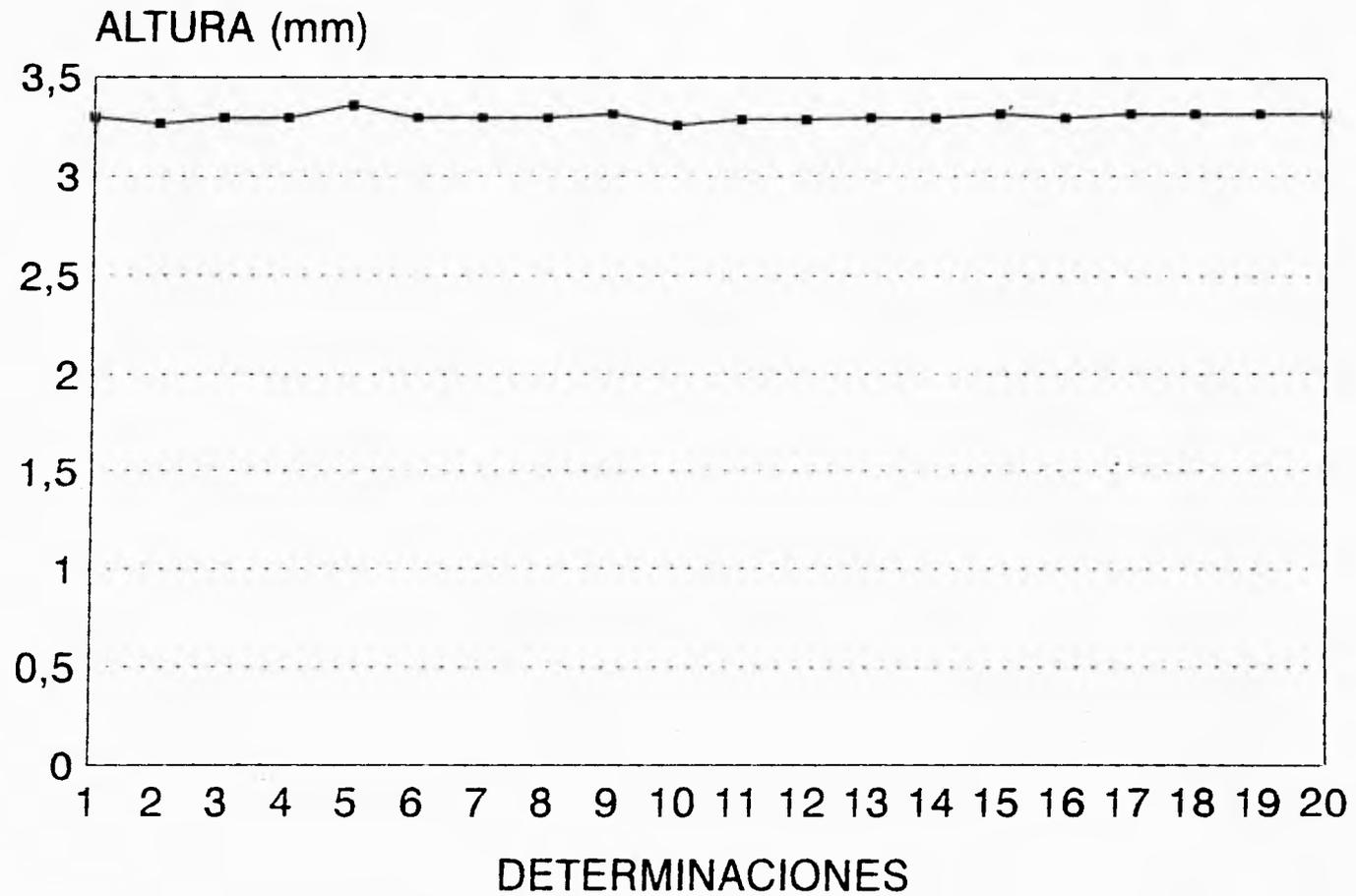
LOTE 2

---



# TABLETAS MANUFACTURADAS CON EL AZUCAR MODIFICADO I

RESULTADOS DE ALTURA  
LOTE TFI-70794

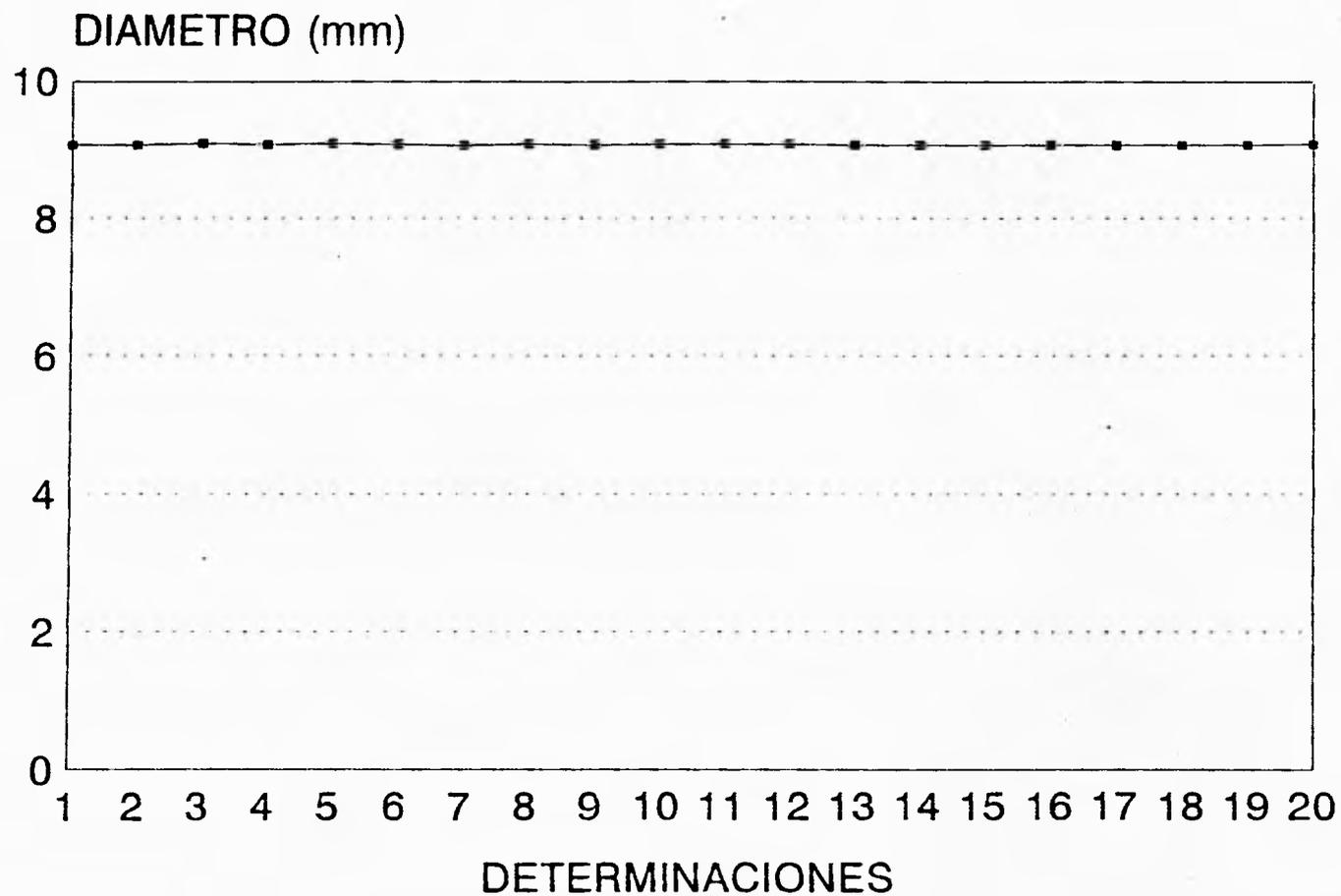


# TABLETAS MANUFACTURADAS CON EL AZUCAR MODIFICADO I

RESULTADOS DE DIAMETRO

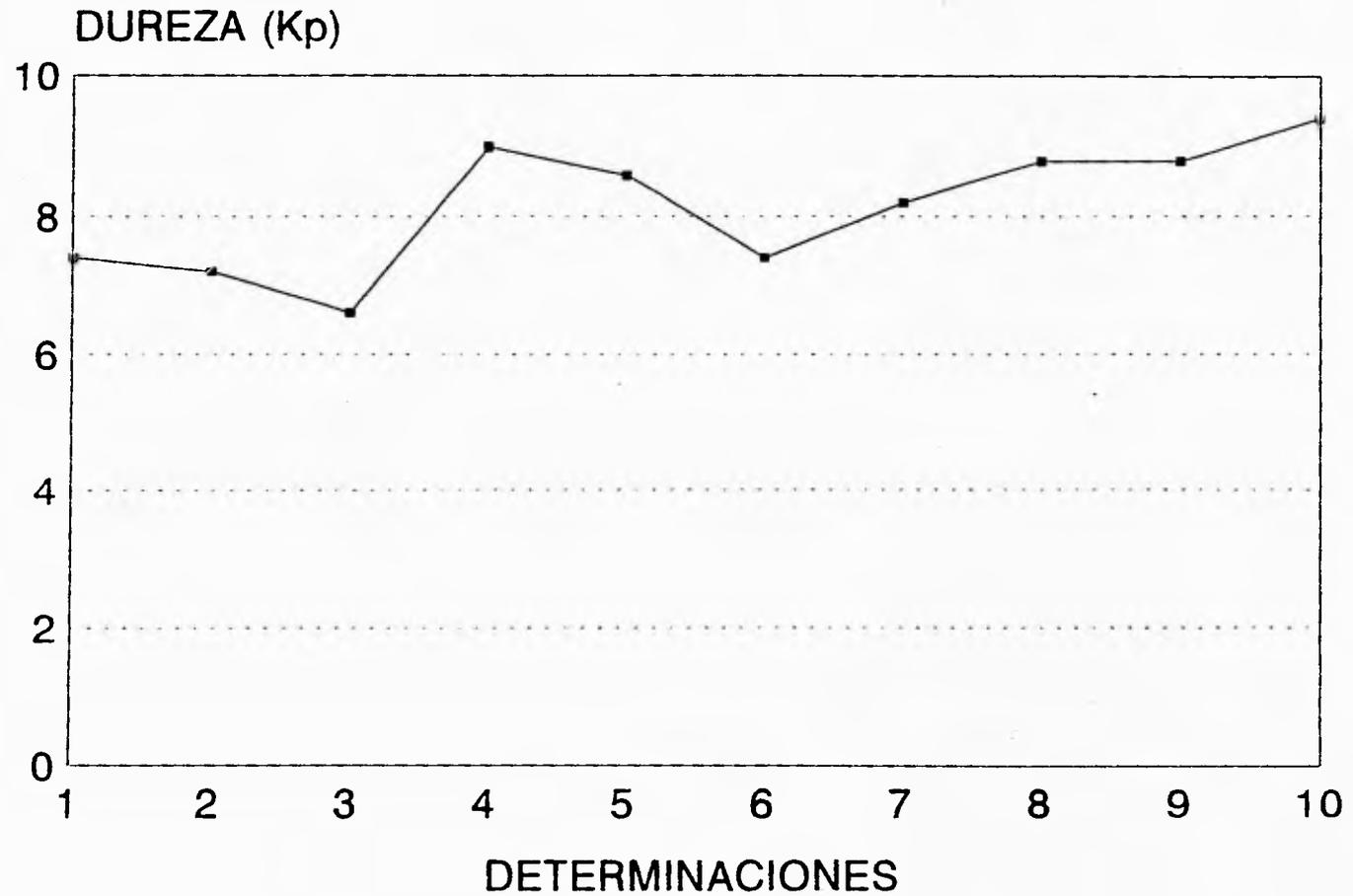
LOTE TFI-70794

---



# TABLETAS MANUFACTURADAS CON EL AZUCAR MODIFICADO I

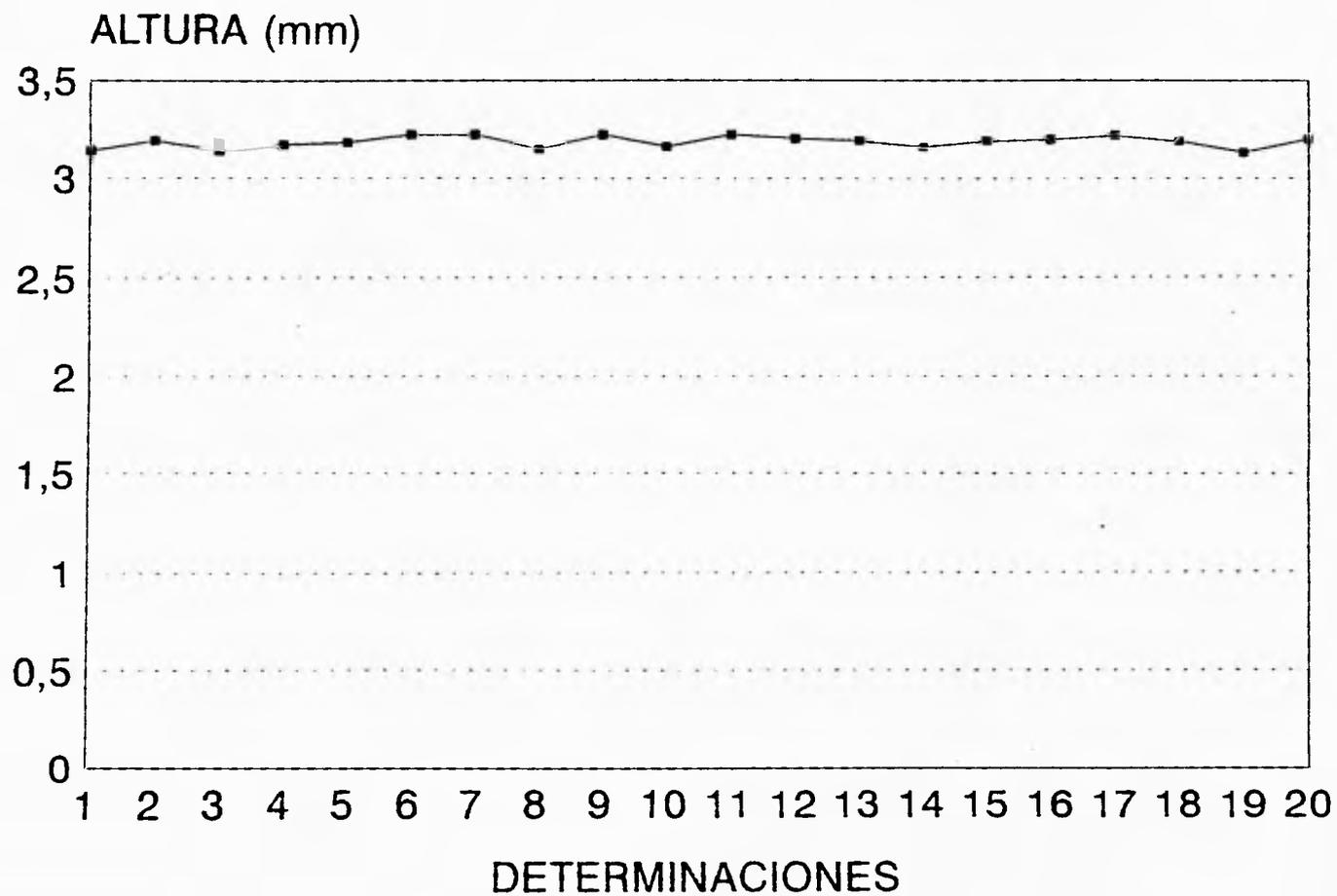
RESULTADOS DE DUREZA  
LOTE TFI-70794



# TABLETAS MANUFACTURADAS CON EL AZUCAR MODIFICADO II

RESULTADOS DE ALTURA

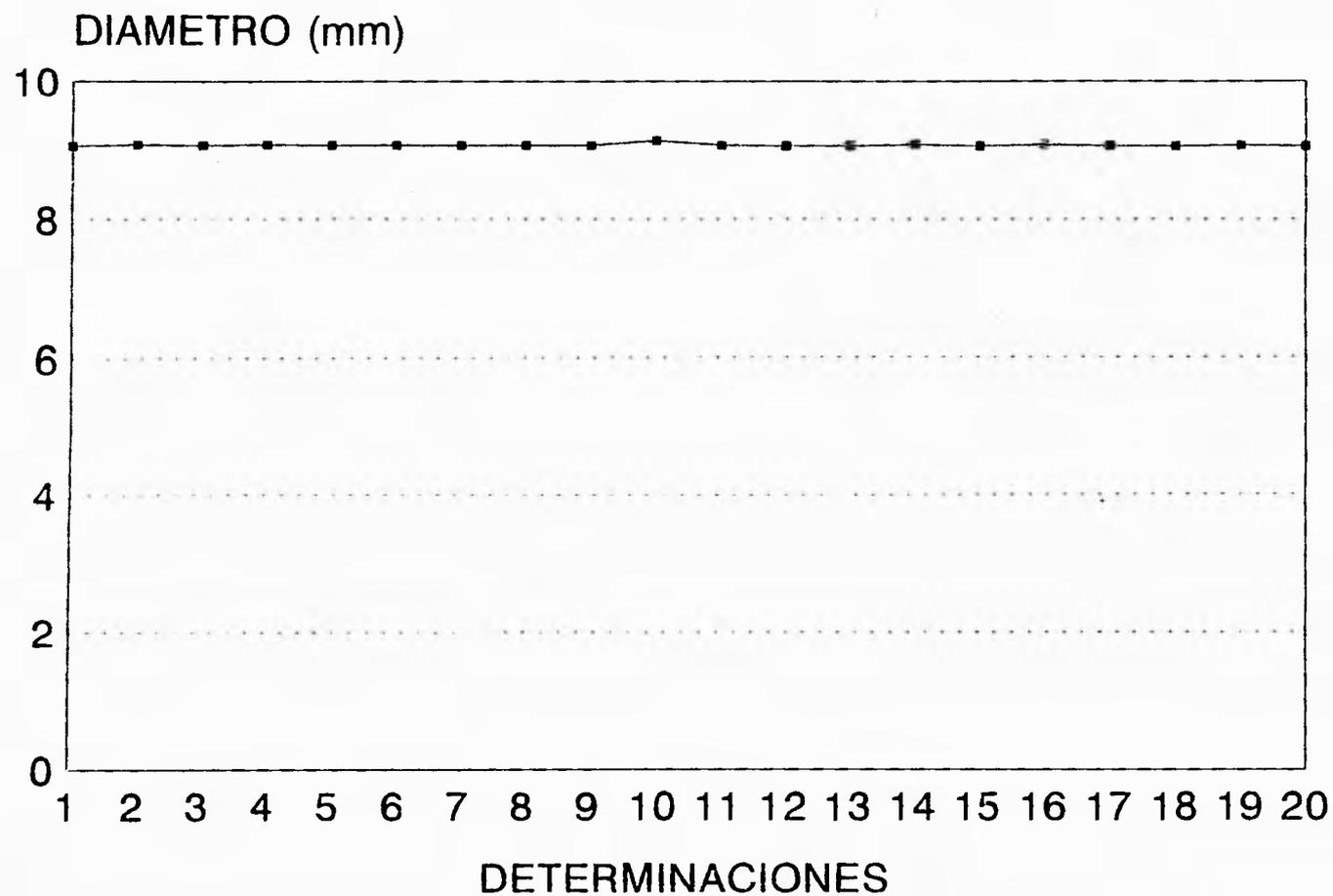
LOTE TFII-70794



# TABLETAS MANUFACTURADAS CON EL AZUCAR MODIFICADO II

RESULTADOS DE DIAMETRO

LOTE TFII-70794

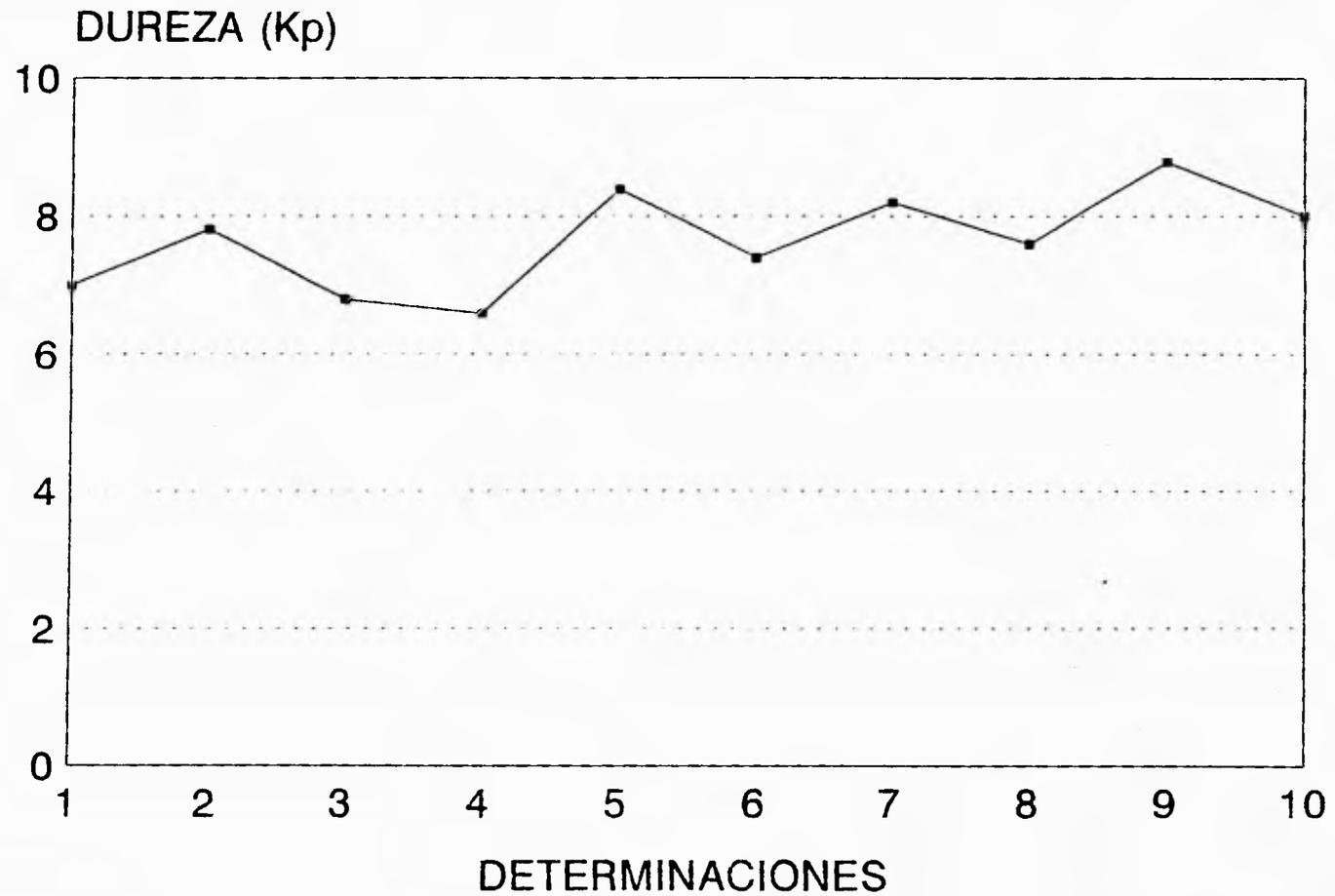


# TABLETAS MANUFACTURADAS CON EL AZUCAR MODIFICADO II

RESULTADOS DE DUREZA

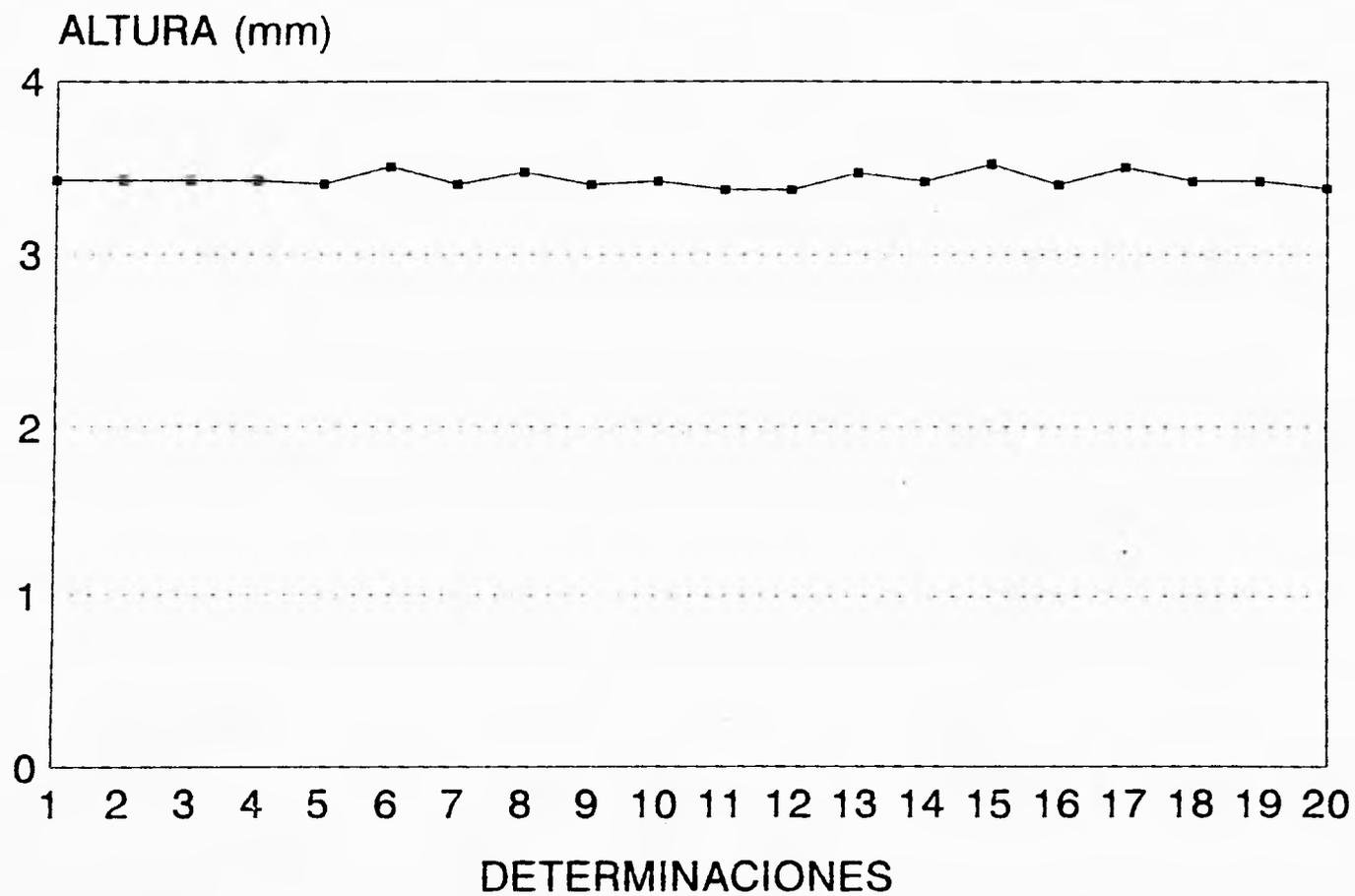
LOTE TFII-70794

---



# TABLETAS MANUFACTURADAS CON EL AZUCAR MODIFICADO III

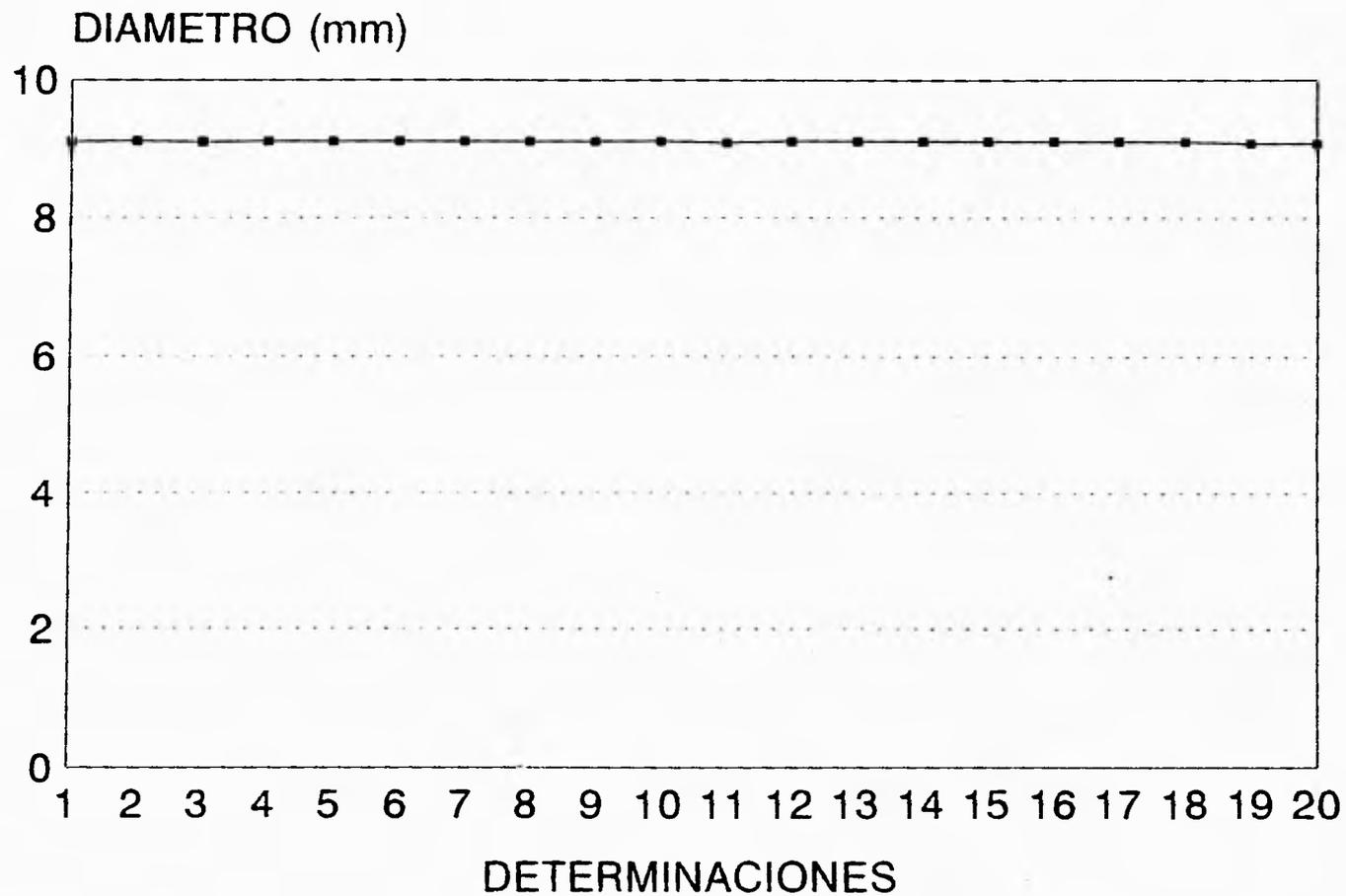
RESULTADOS DE ALTURA  
LOTE TFIII-70794



# TABLETAS MANUFACTURADAS CON EL AZUCAR MODIFICADO III

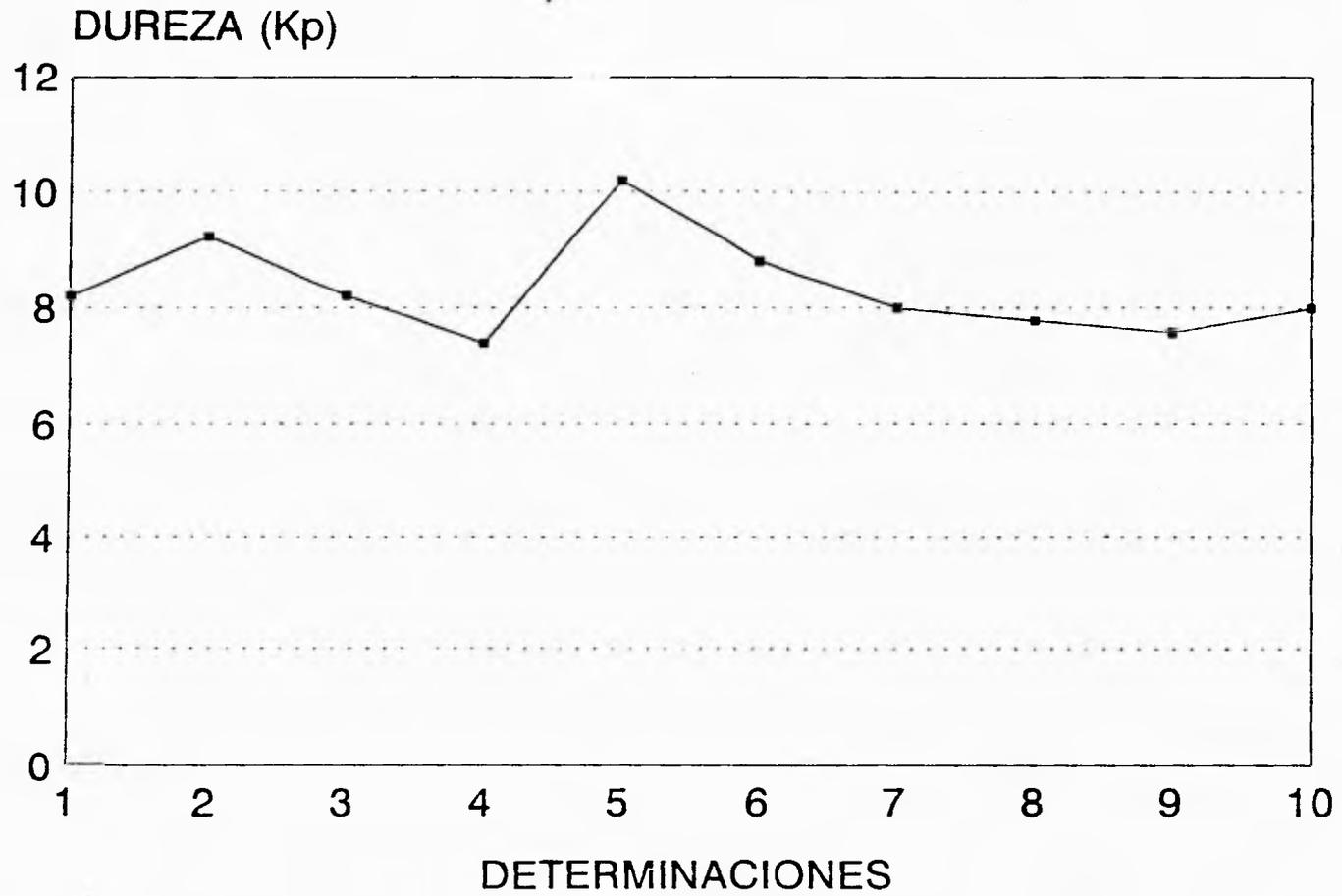
RESULTADOS DE DIAMETRO

LOTE TFIII-70794



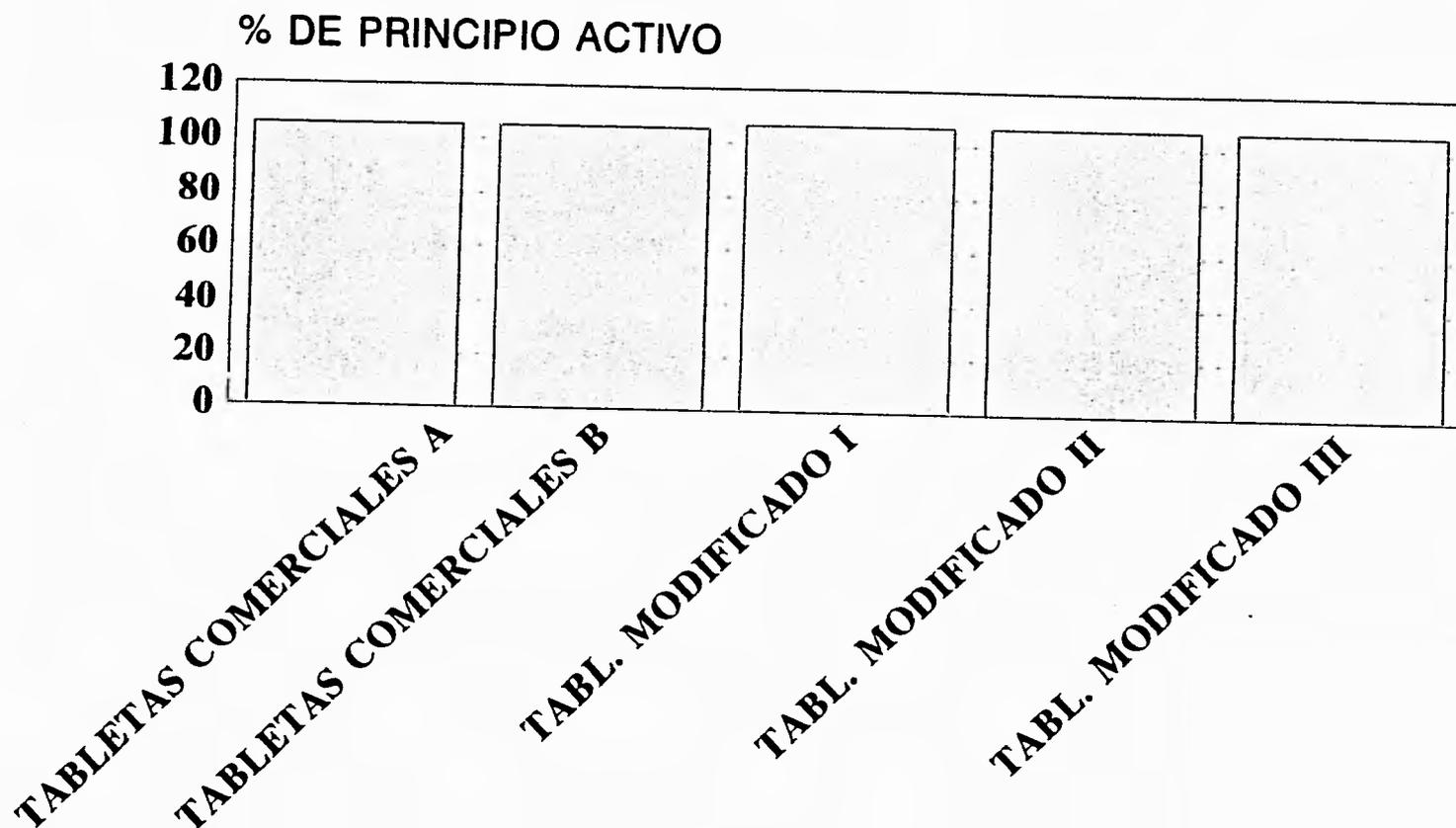
# TABLETAS MANUFACTURADAS CON EL AZUCAR MODIFICADO III

RESULTADOS DE DUREZA  
LOTE TFIII-70794

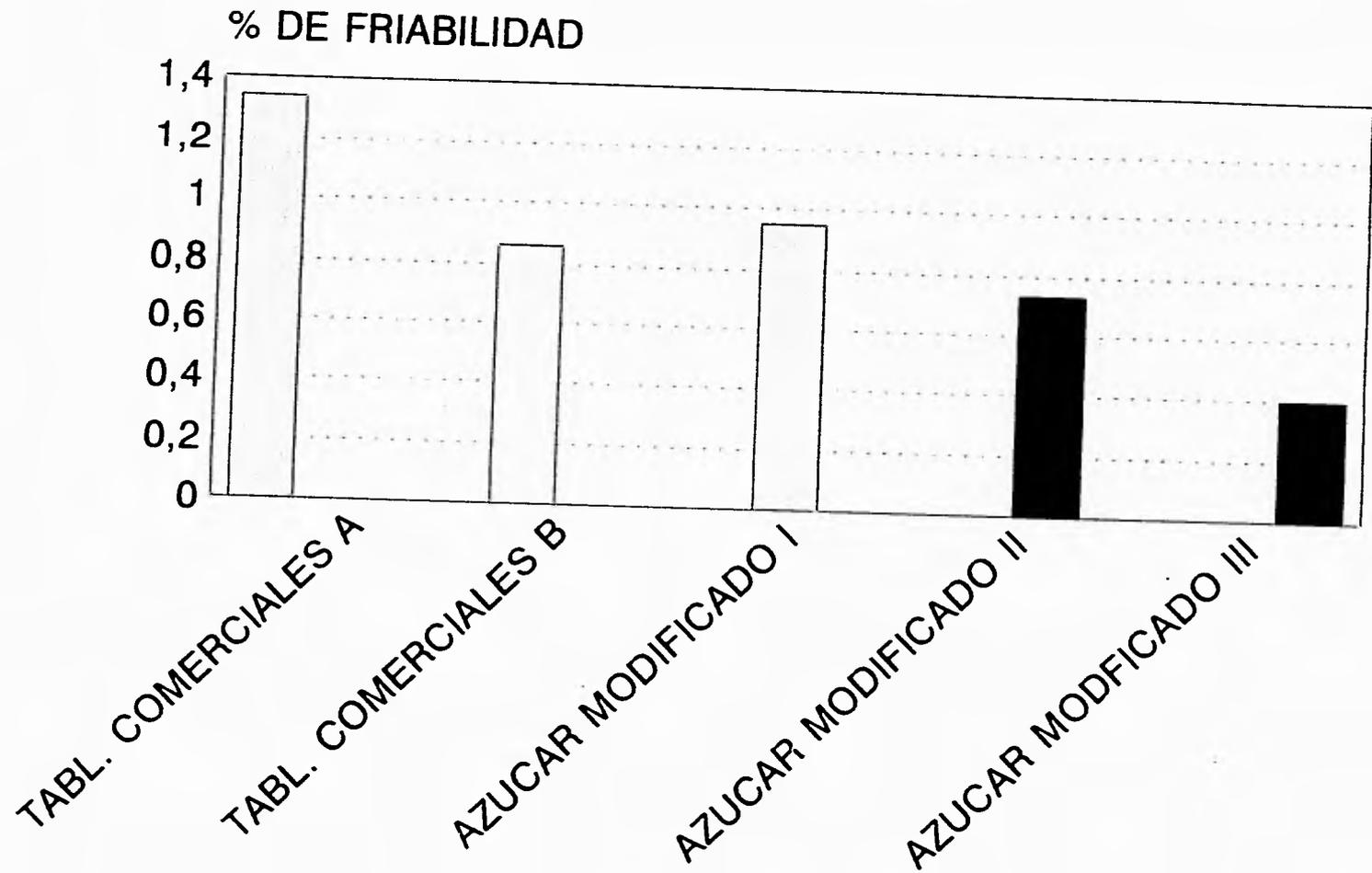


# CONTENIDO DE PRINCIPIO ACTIVO

---

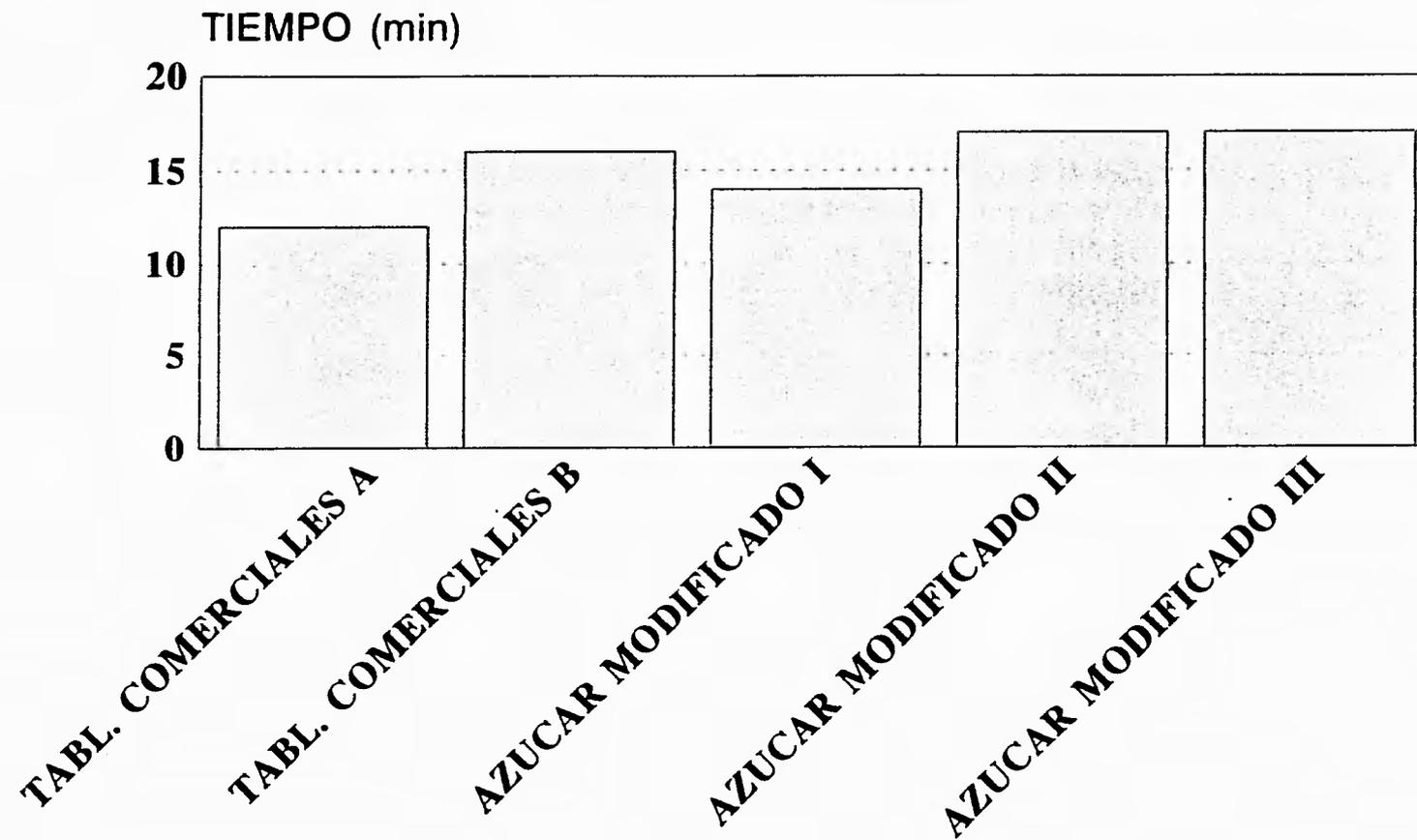


# RESULTADOS DE LA PRUEBA DE FRIABILIDAD



# RESULTADOS DEL TIEMPO DE DESINTEGRACION

---



## CONCLUSIONES

En México existen diferentes compañías farmacéuticas que fabrican tabletas masticables de vitamina "C", dentro de los cuales destacan dos cuya producción comprende el 70% del total.

Al realizar la evaluación fisicoquímica de las tabletas comerciales masticables de vitamina "C", las identificadas con la letra "A" son las únicas que no cumplen con la determinación de friabilidad.

Los resultados de las evaluaciones fisicoquímicas realizadas a las tabletas masticables de vitamina "C" fabricadas empleando los azúcares modificados I;II;III, son significativamente mejores que los obtenidos con las muestras de tabletas comerciales.

Los resultados obtenidos de las pruebas fisicoquímicas realizadas a las tabletas fabricadas con azúcares modificados elaborados en el laboratorio de Tecnología Farmacéutica son satisfactorios, en particular con el azúcar modificado tipo III.

Las ventajas que ofrecen el empleo de los azúcares modificados en la fabricación de tabletas masticables de vitamina C, manufacturadas por compresión directa son:

- \* Menor costo (se emplean un número menor de excipientes, se requieren menos operaciones unitarias y por tanto se disminuye el tiempo equipo y las horas hombre).
- \* Procedimiento de manufactura fácil
- \* Tiempo de proceso menor.
- \* Disminución en el gasto de energía.
- \* Uno de los azúcares modificados es producto natural (Fácilmente disponible en el mercado nacional).

Las desventajas son:

- \* Es indispensable la estandarización y su consecuente validación de los procesos de manufactura de los azúcares modificados y de las tabletas en los que se emplee.

En general este tipo de estudios que van dirigidos a la investigación y evaluación de nuevos azúcares para compresión directa, beneficiaran a la industria farmacéutica nacional , ya que actualmente el azúcar para compresión directa más usado es el Dipac y debido a que es de importación su costo se ha incrementado notablemente en el último año (consecuencia de la devaluación del peso frente al dolar). Esto por consecuencia ha incrementado el costo de los medicamentos .

Una sugerencia para mejorar las formulaciones en cuanto a aceptación en el mercado es la adición de colores en las tabletas; es decir, no sólo manufacturar tabletas de un sólo color sino también de otros colores, ya que entre los "pequeños consumidores" esto favorecería su aceptación.

Recomiendo también el evaluar la adición de otros edulcorantes y saborizantes acordes con la coloración que se diera a las tabletas de forma tal que se potenciara su aceptación.

Adicionalmente se lograría enmascarar el sabor ácido de la vitamina "C" con mayor eficacia.

Se recomienda que las tabletas de vitamina "C" se acondicionen en un envase primario de vidrio ambar o en su defecto en un envase de polietileno de alta densidad pigmentado opaco; ya que de esta forma se protege a la vitamina de la oxidación.

El espacio que quede libre es decir entre las tabletas masticables de vitamina C y el envase primario, se recomienda sea ocupado por material desecante o en su defecto con algodón para evitar posible acumulación de oxígeno y humedad.

Las evaluaciones que propongo para complementar el estudio realizado a estos azúcares modificados son : Estudio de Estabilidad Acelerada, ya que se podrá evaluar las condiciones tiempo y temperatura en el cual las tabletas conservan el 90 % de cantidad de principio activo y no hay productos de degradación tóxicos y el de Estabilidad a Largo Plazo o de Anaquel..

El método analítico utilizado para al determinar el contenido de principio activo fue el método volumétrico con diclorofenolindofenol. Este es un método rápido, fácil, barato y para el cual no se requiere de un entrenamiento previo, además de que los resultados obtenidos con este método son comparables en términos de precisión y exactitud a los obtenidos por HPLC.

## BIBLIOGRAFIA

1) Journal of Pharmaceutical Sciences, "**Stability of vitamin C in tablets**"; Rubin S.H, De Ritter E., Johnson J.B, Vol 65, 7 , (1976), 963-967.

2) AOAC. **Official Methods of Analysis** (1990), 15 ed., Vol. 2, p.p 1059.

3) USP XXII, **United States Pharmacopeical convention INC 1990**, p.p 109-110.

4) **Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos**, 6ª Ed., México 1998, p.p 103-105, 258-259, 1003.

5) Tsuji K., **GLC and HPLC determinations of vitamins** Dekker INC, USA 1979, p.p 1235-1239

6) Analytical Chemistry (1976), Vol. 48, 796, Sood S.P., Sartori E. L., Wittmer D.P., "**High-Pressure Liquid Chromatographic: Determinations of Ascorbic Acid in selected foods and multivitamin products**".

7) De Leenheer P.A., Lambert E.W., Nelis J.H. **Modern Chromatographic Analysis of vitamins** Ed. Marcel Dekker INC, 2a Edc., USA 1992, p.p. 253-261.

8) Drug Development and Industrial Pharmacy 16 (1) 165-174 (1990), Asker A.F., Harris C.W., "**Influence of storage under tropical conditions on stability on dissolution of acid ascorbic tablets**".

9) Remingtons A.W, **Farmacía**, Ed. The Philadelphia College of Pharmacy 1992, 17th edición , Vol. 2

10) Augustin J., Klein P. H., Becker B. et al  
**Methods of vitamin assay**, Ed. John Wiley  
USA 1987, 4a edición, p.p 303-347.

11) Martín A., Bustamante P., **Physical Chemical principles in the Pharmaceutical Sciences**  
Ed. Lea & Febier, Filadelfia 1992,  
4a edición p.p 312- 316.

12) Journal Assoc. Off. Anal. Chem.,(1985), 68,  
Pachla L. A., Reynolds A.,Kissinger P.T.  
**"Review method of analysis ascorbic acid"**

13) Norma oficial mexicana: NOM-SSA-19943.  
**"Estabilidad de medicamentos"**, Secretaria  
de Salud. Subsecretaría de regulación y  
fomento mexicano.

14) **Estabilidad de medicamentos**. Laboratorios Beckman, Valadés  
Maldonado L., Olivera Garcia H.

15) Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas  
(1980), Secretaria de Salud, Colegio Nacional  
Químicos Farmacéuticos Biólogos,"**Conclusiones de las mesas  
redondas sobre los requisitos mínimos para las pruebas de  
estabilidad de medicamentos"**.

16) **Estudios de estabilidad acelerada**. Laboratorios Wayne S.A.  
de C.V., Hernández J. E., Departamento de desarrollo.

**17) Journal of Pharmaceutical Sciences (1965),  
54, 281-284, Tardif R., "Reliability of accelerated Storage  
Test to predict stability of vitamins (A, B, C) in Tablets.**

**18) Apuntes de Seminario de validación de métodos  
analíticos. Facultad de Química. UNAM. 1994.**

**19) Connors K. A., Amidon G., Kenyon L., Chemical  
Stability of Pharmaceutical, Ed. Wiley & Sons, New York  
1979, p.p. 208-215.**

**20) Lachman L., Theory and practice of Industrial  
Pharmacy, Ed. Lea & Febiger, 2a Edc., Filadelfia 1976  
p.p. 136-159.**

**21) Tesis García F. "Formulación de tabletas por  
compresión directa empleando diferentes  
azúcares modificados", en trámite de revisión.**

**22) Apuntes de clase de Desarrollo Analítico, Q.F.B. Norma  
Gonzales Monzón, 1993.**

**23) Apuntes de clase de Tecnología Farmacéutica, Q.F.B. Ma. del  
Socorro Alpizar Ramos, 1993.**

**24) Sbarbati de Nudelman E. N., Estabilidad de medicamentos, Ed.  
ateneo, Argentina 1975, p.p 1-20, 62-73, 156-175.**

**25) Tesis: López Mendéz Gustavo, 1981" Estudio comparativo de  
excipientes para la fabricación de tabletas por compresión  
directa", p.p 10-16, 48-68**

26) Journal of Pharmaceutic Sciences (1963), Vol. 52, No. 10,  
Finholt P., Pulssen B., Higuchi T., **Rate of Anaerobic degradation  
of ascorbic acid in aqueous solution**

27) Litter M. M. **Farmacología experimental y clínica**, 7ª edc., Ed. El  
ateneo, Argentina 1988. p.p 1070-1074

28) Bender A.D. **Nutritional biochemistry of the vitamins**, Ed.  
Cambrige University Press, Gran Bretaña 1992, p.p. 360-388