



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

DESARROLLO DE UNA FORMULACION DE TABLETAS MASTICABLES EMPLEANDO SORBITOL PARA COMPRESION DIRECTA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO PRESENTA ELIZABETH BASULTO JASSO



ABRIL 1997

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

---

*A mis padres:*

*Arturo Carlos y Elizabeth*

*... por haberme dado la vida, por todo su amor  
y apoyo en cada una de las decisiones y momentos difíciles;  
y por ser además mis mejores amigos ...*

*A mis abuelos:*

*W. Carlos y Ernestina*

*... por enseñarme tantas cosas y valores de la vida,  
por todo su amor y comprensión ...*

*A Elmerin Uslé de Aja*

*... por su amistad, cariño y apoyo invaluable ...*

---

---

*Con un agradecimiento muy especial a :*

*Q. F. B. Idalia Leticia Flores Gómez por su asesoramiento y consejos .*

*Q. F. B. César Escamilla Flores por sus consejos y apoyo para la realización de este proyecto.*

*Merck México y en especial a la Q. F. B. Miriam Pérez por su colaboración en la Validación del Método Analítico.*

---

---

*Trabajo realizado en la Planta Piloto de la Facultad de Estudios Superiores  
Zaragoza y en el laboratorio de Asistencia Técnica de Merck México*

---

# CONTENIDO

---

## DESARROLLO DE UNA FORMULACIÓN DE TABLETAS MASTICABLES EMPLEANDO SORBITOL PARA COMPRESIÓN DIRECTA

1. Fundamentación Teórica	
1.1. Tabletas Masticables	1
1.1.1. Generalidades	1
1.1.2. Formulación y Manufactura	4
1.2. Factores críticos en el desarrollo de Formulaciones Sólidas	10
1.2.1. Temperatura y calor	10
1.2.2. Humedad	11
1.2.3. Aire y Oxígeno	12
1.2.4. Luz y Radiación	13
1.2.5. Estabilidad frente a excipientes	14
1.3. Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución	15
1.3.1. Generalidades	15
1.3.2. Componentes de los sistemas CLAR	18
1.4. Validación de Métodos Analíticos	27
1.4.1. Parámetros de la Validación de Métodos Analíticos para Control de Calidad	28
1.5. Generalidades del Sorbitol	30
1.6. Generalidades del Ácido Ascórbico	34
2. Planteamiento del Problema	39
3. Objetivos	40
4. Hipótesis	41
5. Metodología	42
5.1. Material	43
5.2. Métodos	
5.2.1. Estudios de preformulación	
5.2.1.1. Evaluación de algunas propiedades del Sorbitol	45
5.2.1.1.1. Evaluación organoléptica	45
5.2.1.1.2. Evaluación química y fisicoquímica	45
5.2.1.1.3. Evaluación Física	46
5.2.1.2. Evaluación de algunas propiedades del Ácido Ascórbico	49
5.2.1.2.1. Evaluación organoléptica	49
5.2.1.2.2. Evaluación química y fisicoquímica	50
5.2.1.2.3. Evaluación Física	51
5.2.2. Desarrollo y Validación del Método Analítico	

5.2.2.1. <i>Especificidad</i>	52
5.2.2.2. <i>Linealidad del Sistema</i>	52
5.2.2.3. <i>Precisión del Sistema</i>	53
5.2.2.4. <i>Linealidad del Método</i>	53
5.2.2.5. <i>Exactitud y Repetibilidad al 100%</i>	53
5.2.2.6. <i>Reproducibilidad</i>	53
5.2.2.7. <i>Estabilidad de la muestra analítica</i>	54
5.2.3. <i>Pruebas de Compatibilidad fármaco - excipiente</i>	54
5.2.4. <i>Formulación</i>	
5.2.4.1. <i>Propuestas de Formulaciones</i>	55
5.2.4.2. <i>Determinación de condiciones de mezclado</i>	57
5.2.4.3. <i>Curva de segregación</i>	58
5.2.4.4. <i>Mezclado de las formulaciones propuestas</i>	58
5.2.4.5. <i>Determinación de las propiedades reológicas de las formulaciones</i>	59
5.2.4.6. <i>Tabletado</i>	59
5.2.4.7. <i>Pruebas de sabor y color</i>	59
5.2.5. <i>Tabletado de la Formulación final</i>	
5.2.5.1. <i>Escalamiento</i>	61
5.2.6. <i>Evaluación de las Tabletas</i>	
5.2.6.1. <i>Pruebas físicas realizadas a las Tabletas</i>	61
5.2.6.2. <i>Pruebas químicas realizadas a las Tabletas</i>	63
<b>6. Resultados y Discusión</b>	
6.1. <i>Propiedades determinadas para Sorbitol Instant</i>	64
6.2. <i>Propiedades determinadas para Ácido Ascórbico recubierto</i>	68
6.3. <i>Resultados de la Validación del Método Analítico</i>	71
6.3.1. <i>Linealidad del Sistema</i>	72
6.3.2. <i>Precisión del Sistema</i>	73
6.3.3. <i>Linealidad del Método</i>	74
6.3.3.1. <i>Prueba de hipótesis para la ordenada al origen</i>	75
6.3.3.2. <i>Prueba de hipótesis para la pendiente</i>	75
6.3.3.3. <i>Análisis de varianza para la regresión lineal</i>	76
6.3.4. <i>Exactitud y Repetibilidad al 100%</i>	77
6.3.4.1. <i>Prueba de hipótesis para exactitud</i>	77
6.3.4.2. <i>Prueba de hipótesis para repetibilidad</i>	78
6.3.5. <i>Reproducibilidad</i>	78
6.3.5.1. <i>Prueba de hipótesis</i>	79
6.3.6. <i>Estabilidad de la muestra analítica</i>	80
6.3.7. <i>Especificidad</i>	81
6.4. <i>Estudios de compatibilidad</i>	81
6.5. <i>Formulación</i>	
6.5.1. <i>Curva de mezclado</i>	84
6.5.2. <i>Curva de segregación</i>	85
6.5.3. <i>Formulaciones con Arvel y Pharmatose</i>	86
6.5.3.1. <i>Reología de las mezclas propuestas</i>	86
6.5.3.2. <i>Tabletado</i>	87

<b>6.5.4. Formulaciones con Atícel y Aerosil</b>	<b>90</b>
6.5.4.1. <i>Reología de las mezclas propuestas</i>	<b>90</b>
6.5.4.2. <i>Tableteado</i>	<b>91</b>
<b>6.5.5. <i>Curva de mezclado para formulación final</i></b>	<b>94</b>
<b>6.5.6. <i>Pruebas de sabor y color</i></b>	<b>95</b>
6.5.6.1. <i>Sabor</i>	<b>95</b>
6.5.6.2. <i>Color</i>	<b>96</b>
<b>6.5.7. <i>Propiedades reológicas de la formulación final</i></b>	<b>97</b>
<b>6.5.8. <i>Tableteado de la formulación final</i></b>	<b>97</b>
<b>6.5.9. <i>Escalaiento</i></b>	<b>98</b>
<b>6.5.10. <i>Perfiles de Disolución</i></b>	<b>99</b>
<b>7. Conclusiones</b>	<b>101</b>
<b>8. Sugerencias</b>	<b>102</b>
<b>9. Bibliografía</b>	<b>103</b>
<b>10. Anexo A: Pruebas Farmacopéicas</b>	<b>109</b>
<b>11. Anexo B: Espectros y Cromatogramas</b>	<b>112</b>



## **Introducción**

Desde el advenimiento de la compresión directa como proceso de manufactura de tabletas, han surgido diferentes excipientes especiales para tal proceso; no obstante, en formas farmacéuticas como las tabletas masticables siempre ha sido difícil encontrar excipientes que además de permitir el proceso de compresión favorezcan otras propiedades del producto tales como el sabor. Aunado a ello es poco común encontrar este tipo de tabletas para uso de pacientes diabéticos debido principalmente a que la mayoría de los edulcorantes presentan un metabolismo en el organismo dependiente de la glucosa.

Aunque el sorbitol ha sido antes empleado para la formulación de tabletas masticables por cumplir con las características antes mencionadas, se planteó el presente proyecto utilizando un sorbitol con propiedades mejoradas: el Sorbitol Instant; para el desarrollo de una Formulación de Tabletas Masticables con ácido ascórbico recubierto.

El proyecto se inició con la determinación de las principales propiedades tanto del Sorbitol Instant como del ácido ascórbico, que incluyen la caracterización y estudios de compatibilidad. Con los excipientes elegidos del estudio de compatibilidad se propusieron dos tratamientos en los cuales se modificaron los excipientes y la concentración de los mismos, para llegar a la formulación deseada. En el primer caso se

prepararon cuatro formulaciones probando Avicel<sup>®</sup> y Pharmatose<sup>®</sup> en niveles de 8 y 16%, y en segundo caso se trabajó con nueve formulaciones variando entre Avicel<sup>®</sup> (0, 4 y 9%) y Aerosil<sup>®</sup> (0, 0.5 y 1%). En ambos casos se mantuvieron constantes la cantidad de activo (50%) y la concentración del lubricante (1%), el sorbitol se empleó como diluyente variando su concentración entre 30 y 50%. La elección de los excipientes empleados se efectuó mediante las pruebas reológicas de las formulaciones propuestas y el análisis estadístico de la dureza resultante de cada formulación tableteada. Para la elección de sabor y color se tomaron en consideración criterios de aceptabilidad organoléptica.

Asimismo, se efectuó el desarrollo y validación del método analítico para cuantificación de ácido ascórbico por Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución utilizando fase reversa para la separación y detección por arreglo de diodos.

Las tabletas obtenidas se evaluaron por los controles establecidos oficialmente por la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (6a ed.) para tabletas convencionales.

## 1. Fundamentación Teórica

### 1.1. Tabletas Masticables

#### 1.1.1. Generalidades

Las Tabletas Masticables, tienen como principal objetivo proporcionar una dosificación única disminuyendo al máximo la dificultad en la deglución de las tabletas intactas [1], lo que favorece su empleo en productos geriátricos y pediátricos, siendo también más estables que otra de las formas farmacéuticas recomendadas para estas poblaciones: las formas farmacéuticas líquidas [2]. Es por ello que las principales aplicaciones de las Tabletas Masticables se encuentran limitadas al mercado de medicamentos de libre venta (OTC: over-the-counter) en el campo de los productos analgésicos, vitamínicos y antiácidos [2].

En productos vitamínicos y analgésicos son preferidas las formas masticables por su gran aceptación y estabilidad; no obstante, en el caso de los analgésicos más comunes: ác. acetil salicílico, acetaminofén, fenilpropanolamina, pseudoefedrina y dextrometorfano, el principal inconveniente es su sabor desagradable y en algunos casos los problemas de compresibilidad que obligan al empleo de procesos de manufactura complicados que incluyen recubrimiento del fármaco a emplear y/o granulación por vía húmeda [1]. En el caso de productos vitamínicos, aunque los procesos de manufactura comúnmente

empleados son más sencillos, la complejidad del proceso se ha visto favorecido por las necesidades mercadotécnicas de utilizar formas extremadamente detalladas como animales, caracteres de caricaturas, etc; con el fin de aumentar las ventas en el campo pediátrico [7].

En el caso de antiácidos, el empleo de tabletas masticables se justifica ya que al necesitarse dosis grandes de activo (*ver tabla I*), es casi imposible que la tableta resultante sea deglutida; además de que la actividad del antiácido, al encontrarse relacionada con el tamaño de partícula se ve favorecida con la masticación al lograrse una mejor neutralización del ácido gástrico [8].

*Tabla I. Fármacos y rangos de dosis más comunes de antiácidos [7].*

<i>Fármaco</i>	<i>Dosis (mg)</i>
Hidróxido de Aluminio	80 - 600
Carbonato de Calcio	194 - 850
Hidróxido de Magnesio	65 - 400
Trisilicato de Magnesio	20 - 500

Según Mendes y Anaebonam, la gran conveniencia de las formas farmacéuticas masticables se debe a la eliminación en la necesidad de agua para la toma, a su utilidad como sustituto de formas líquidas orales y a su gran aceptación por el sabor agradable; aunado al favorecimiento de la biodisponibilidad del fármaco empleado, consecuencia del proceso de masticación que elimina el proceso de desintegración a nivel gastrointestinal y favorece la disolución del fármaco [7].

Uno de los principales inconvenientes de esta forma farmacéutica es que los fármacos de sabor amargo o desagradable no son buenos candidatos, es por ello que se han empleado técnicas de enmascaramiento de sabor, tales como:

- Recubrimiento de las partículas del fármaco con agentes inertes como almidón, povidona de varios pesos moleculares, gelatina, polímeros como metil celulosa, celulosa microcristalina (utilizada para el caso del ácido ascórbico) y otros derivados de la celulosa [2], incluso han sido empleados ácidos policarboxílicos como adsorbatos de resinas de intercambio iónico para recubrir el sabor [9], independientemente del material, uno de los métodos más eficientes para el recubrimiento es el lecho fluidizado, donde el fármaco es recubierto con el agente en solución [2].
- Preparación de derivados del fármaco, como el caso del acetaminofén donde el desarrollo del profármaco que disminuye la solubilidad acuosa (sin sacrificar la biodisponibilidad), ha permitido la incorporación del acetaminofén en tabletas masticables, lo cual se encontraba restringido por su sabor acre [5].
- Formación de complejos de inclusión utilizando ciclodextrinas [5].

Otros inconvenientes de las tabletas masticables se encuentran relacionados con la aceptación del producto ya que estas se encuentran muy sujetas al arbitrio del consumidor; es por ello que propiedades como el sabor, la consistencia y la dureza son factores críticos, aunque no afecten de manera considerable la desintegración o la biodisponibilidad. Para que una formulación mantenga sus propiedades de consistencia y

dureza a lo largo del tiempo, deben incluirse excipientes que favorezcan tales propiedades sin que se vean comprometidas otras características importantes como estabilidad, sabor y masticabilidad [6].

### *1.1.2. Formulación y Manufactura*

Con el fin de eliminar al máximo los inconvenientes de las tabletas masticables, se debe hacer hincapié en los aspectos de *formulación*. En el desarrollo de cualquier formulación, el primer paso es obtener un perfil completo del principio activo, el cual se obtiene generalmente mediante estudios de *preformulación*, los cuales son definidos por Wadke y Serajuddin como una investigación de las propiedades físicas y químicas del fármaco solo y en combinación con excipientes, teniendo como objetivo principal generar información útil para el formulador con la finalidad de desarrollar formas farmacéuticas estables y biodisponibles [6]. Fiese y Hagen mencionan que estos estudios inician a partir de que un fármaco es sintetizado y se ha demostrado un efecto farmacológico promisorio en modelos animales que permita su evaluación en humanos [7].

Según Mendes y Anaebonam; en la formulación de Tabletas Masticables, el perfil del fármaco debe contener los siguientes puntos:

- *Propiedades Físicas*
  - Color
  - Olor
  - Sabor, sensación en la boca
  - Forma física
  - Temperatura de fusión y congelamiento

- Existencia de polimorfos
- Contenido de Humedad
- Solubilidad acuosa
- Compresibilidad
- *Propiedades químicas*
  - Estructura química y clase química
  - Reacciones más comunes de la clase química
  - Principales incompatibilidades con compuestos
- *Nivel de dosis con sus límites*

La determinación del perfil del fármaco permite proponer excipientes que sean compatibles química y físicamente con el fármaco, y que además favorezcan las propiedades organolépticas del mismo; considerando además que la elección de los excipientes debe ser juiciosa, evaluando costo y funcionalidad [7].

Los componentes de la formulación dependen en gran medida del proceso de manufactura elegido, aunque este está relacionado con las propiedades fisicoquímicas del fármaco. Las técnicas comúnmente empleadas para la manufactura de tabletas masticables, según Mendes son: granulación por vía húmeda, microencapsulación, dispersiones sólidas, formación de adsorbatos, intercambio iónico, recubrimiento y congelamiento por spray, compresión directa e inclusión de complejos [7].

De los procesos mencionados, uno de los más empleados es la *compresión directa* por sus ventajas relevantes (tabla II); Shangraw menciona que la ventaja más significativa es que el proceso no requiere de humedad ni calor que es inherente a los procesos de

granulación por vía húmeda, y se evitan las elevadas fuerzas de compactación requeridas en procesos de doble compresión o precompresión [9]. asimismo Basedow y Möschl señalan que la compresión directa es el método más económico ya que involucra el menor manejo de los materiales y el ahorro de energía en el proceso, presentando además como ventaja la optimización de la desintegración de la tableta [10]. Para que pueda llevarse a cabo un proceso de compresión directa, tanto el activo como los excipientes deben presentar preferentemente fácil compresibilidad y flujo libre, propiedad que está influida de manera significativa por cambios en el tamaño de partícula, densidad, forma, cargas electrostáticas, y humedad adsorbida [8].

Mendes agrega que el advenimiento de la compresión directa ha sido posible por la disponibilidad comercial de nuevos excipientes; como los diluentes introducidos comercialmente en la década de los sesenta: Avicel™ (celulosa microcristalina), Almidón 1500, Emcompress™ (fosfato dicálcico de flujo libre), y azúcares para compresión directa como Nutab™, Di-Pac™ y una variedad de productos de manitol y sorbitol [7]; estos excipientes son sustancias que en la mayoría de los casos han sido modificados en el proceso químico de manufactura para proporcionarles mayor fluidez y compresibilidad [9].



**Tabla II. Comparación de los procesos más empleados para manufactura de tabletas [9].**

<i>Granulación húmeda</i>	<i>Compresibilidad</i>	<i>Compresión Directa</i>
Tabletas más duras para sustancias pobremente compresibles		Problema potencial para dosis elevadas
Excelente en la mayoría de los casos	<i>Fluidez</i>	Muchas formulaciones pueden requerir un lubricante
Mayor con rango amplio	<i>Tamaño de partícula</i>	Menor con rango estrecho
Amasado y secado incluido	<i>Uniformidad de contenido</i>	Puede ocurrir segregación en el transporte y manejo del polvo
Corte bajo o alto	<i>Mezclado</i>	Corte bajo con mezclado ordenado
Menos sensible al demezclado	<i>Lubricante</i>	Mezclado mínimo con lubricante para evitar el demezclado
Problemas frecuentes con granulos	<i>Desintegración</i>	Usualmente problemas mínimos
1. Fármaco humedecido durante el proceso 2. La disolución del fármaco a partir de gránulos puede ser un problema 3. Generalmente más lenta que en compresión directa	<i>Disolución</i>	1. Poca humectación, se puede necesitar un agente surfactante 2. La disolución puede ser menor si se utilizan cristales de fármaco de gran tamaño 3. Generalmente más rápida que en granulación húmeda
Incremento en equipo, tiempo, trabajo, energía y validación del proceso	<i>Costo</i>	Incremento en materias primas y control de calidad de las mismas
La granulación cubre los defectos de las materias primas	<i>Flexibilidad de formulación</i>	Las propiedades de las materias primas influyen considerablemente, por lo que deben ser definidas de manera cuidadosa
1. Problemas con calor o humedad 2. La velocidad de disolución puede disminuir con el tiempo	<i>Estabilidad</i>	1. Ninguna utilización de calor o humedad 2. La velocidad de disolución difícilmente cambia
Puede ser rápida	<i>Velocidad de tableteaje</i>	Puede requerir velocidades menores
Menor presencia de finos	<i>Polvo</i>	Mayor presencia de finos

Los excipientes; que son definidos como cualquier otro componente diferente a la sustancia activa, adicionada intencionalmente a la formulación de la forma farmacéutica, juegan un papel muy importante en el desarrollo de un producto farmacéutico y contribuyen a la calidad -en un sentido bastante amplio- del mismo. Estos favorecen la eficacia terapéutica de la sustancia activa beneficiando su estabilidad química y física, y optimizando o modificando la absorción del fármaco en el producto farmacéutico [17].

Los excipientes pueden clasificarse como:

- Favorecedores de la estabilidad; agrupados como antioxidantes, agentes quelantes, conservadores, estabilizadores (crioprotectores y lioprotectores), amortiguadores y modificadores del pH [17].
- Modificadores de la absorción del fármaco; agrupados como desintegrantes, plastificantes, agentes humectantes, formadores de película, polímeros biodegradables, bioadhesivos, agentes encapsulantes y disolventes [17, 18].
- Categoría funcional, relacionada con la manufactura del producto farmacéutico; por ejemplo, en el caso de formas farmacéuticas sólidas, son críticos los excipientes que favorecen las propiedades de flujo, compactación y lubricación [17].

Debido a la enorme importancia de los excipientes en cualquier formulación, se recomienda su estudio en la incorporación de formulaciones [18]. Es importante que dicho estudio se realice sólo después de los estudios de preformulación de tal manera que el número de componentes que requieran caracterización se reduzca considerablemente;

con base en esto, son ahorrados tiempo y dinero, al no invertirlos inútilmente en caracterizar componentes que no son compatibles con el activo [13].

Al realizar la caracterización de excipientes no sólo debe hacerse hincapié en la calidad química (pureza, identidad); es necesario resaltar las características físicas que presentan (tabla III), ya que además de ser el primer criterio de inclusión en una formulación particular [14], la mayor parte de su funcionalidad se encuentra asociada a su naturaleza física [12].

*Tabla III. Factores que influyen en la elección de un excipiente [9].*

<i>Características físicas en excipientes para compresión directa</i>	
1. Compresibilidad	6. Compatibilidad con ingrediente activo
2. Flujo	7. Solubilidad en agua
3. Tamaño de partícula	8. Estabilidad en el producto terminado
4. Contenido de humedad	9. Inocuidad tóxica
5. Densidad	10. Costo y disponibilidad

En el desarrollo de tabletas masticables, además de los factores ya mencionados, es importante considerar el empleo de excipientes que proporcionen masticabilidad y dulzura. En general, estas características caen dentro de la categoría de azúcares, aunque combinaciones de excipientes blandos con edulcorantes artificiales pueden proporcionar una alternativa satisfactoria; de los excipientes más empleados en la manufactura de tabletas masticables, pueden mencionarse los siguientes: miel compresible, azúcar compresible, dextrosa, lactosa, manitol, sorbitol y edulcorantes artificiales como sacarina, aspartame y ciclamatos [2].

Aunque el sorbitol es uno de los excipientes más ampliamente usados como diluyente en tabletas, se ha limitado su uso básicamente por su higroscopicidad elevada y por los variados estados cristalinos que presenta; con el desarrollo de nuevos procesos de preparación de excipientes que han logrado la disminución de la higroscopicidad y modificaciones en los estados cristalinos se ha logrado obtener sorbitol con propiedades de tableteado superiores como es el caso del *Sorbitol Instant* [10].

## *1.2. Factores críticos en el desarrollo de Formulaciones Sólidas.*

Los factores críticos en el desarrollo de una formulación farmacéutica pueden ser entendidos en términos simples como los elementos claves que frecuentemente desestabilizan la formulación o incluso dificultan la manufactura del producto. La identificación y optimización de estos factores durante la etapa de desarrollo del producto pueden contribuir de manera significativa a la obtención de un producto farmacéutico estable [15, 16].

### *1.2.1. Temperatura y calor*

El calor es uno de los factores degradativos más significativos para un ingrediente activo; si en adición, éste es extremadamente susceptible a la rápida degradación (aún a temperatura ambiente: 25-35°C), deben tomarse consideraciones en el proceso de manufactura del producto y el producto terminado debe ser almacenado en un lugar fresco (<25°C) o en refrigeración (2-8°C); por ejemplo, en formas farmacéuticas sólidas, si los fármacos son altamente termolábiles pueden degradarse como resultado del calor de

compresión generado durante el proceso de tableteado, siendo entonces preferible el desarrollo del producto en forma de cápsulas, de tal manera que se elimine completamente la influencia del calor inherente al proceso de manufactura [15].

### **1.2.2 Humedad**

La estabilidad de una formulación se ve influida de manera muy significativa por la absorción de humedad [17]. La humedad puede ser de enlace y de no enlace, ésta última es la que juega un papel importante en la descomposición ocasionada por humedad, ya que la de enlace no se encuentra disponible en tales reacciones. La humedad además, puede proporcionar una capa absorbida que se comporta como una fase líquida, en la cual el fármaco puede formar una solución saturada [15].

La presencia moderada de humedad tiende a disminuir el flujo de polvos por incremento de la fuerza tensil; en cambio, la humedad excesiva disminuye la fuerza tensil del polvo dando como consecuencia tabletas de baja dureza. La capa de humedad absorbida actúa como lubricante de baja viscosidad durante la compresión y disminuye la adhesión de las tabletas a las matrices. En adición, el efecto plastificante de la humedad sobre los materiales amorfos y poliméricos, y el efecto de recristalización en algunos materiales cristalinos contribuyen a la formación de tabletas duras, mientras que el exceso de humedad, en general produce tabletas blandas. No obstante, los efectos observados dependen grandemente de la formulación [15].

Un factor que es independiente de la formulación y que tiene un efecto considerable sobre la estabilidad del producto, es el nivel de humedad en el área de manufactura. Muchos fármacos; especialmente las sales hidrosolubles, tienen tendencia a absorber la humedad atmosférica e incluso con muchos materiales higroscópicos, los cambios en el nivel de humedad pueden influenciar grandemente parámetros tales como estabilidad química, propiedades de flujo y compactabilidad. En general la elevación de humedad relativa disminuye la estabilidad, particularmente para aquellos compuestos muy sensibles a la hidrólisis, asimismo puede acelerar el proceso de envejecimiento por medio de interacciones con los excipientes [15].

La humedad óptima puede ser determinada de acuerdo a los resultados de estabilidad obtenidos de estudios con muestras expuestas a un rango de ambientes de humedad relativa, preparados con soluciones acuosas saturadas [16]. El aumento de humedad en las muestras debe ser monitoreado en puntos representativos de manejo (0-24 horas) y almacenamiento (0-12 semanas). Los métodos analíticos para determinar el nivel de humedad (gravimétrico, termogravimétrico, titulación Karl Fischer, o cromatografía de gases), dependen de la precisión deseada y de la porción de humedad adsorbida en la superficie del fármaco [15].

### *1.2.3. Aire y Oxígeno.*

Aunque el aire y el oxígeno no son factores tan críticos para formas farmacéuticas sólidas como en las líquidas, suelen influir en moléculas muy reactivas. La forma más

común de descomposición oxidativa es la autooxidación, la cual implica un proceso de radicales libres. En general, la autooxidación es la reacción de un compuesto con oxígeno molecular. El producto de la recombinación de radicales podía contener energía suficiente para redisociar la molécula, por lo que es recomendable incluir en las formulaciones inhibidores de los radicales libres. Aunado a lo anterior; el deterioro oxidativo puede ser catalizado por metales pesados, particularmente por aquellos que poseen dos o más estados de valencia con un potencial de oxido-reducción apropiado (cobre, hierro, cobalto y níquel); estos metales reducen la longitud del periodo de inducción<sup>1</sup> e incrementa la velocidad máxima de oxidación, por lo que es recomendable evitar la presencia de metales pesados en las formulaciones [76].

#### **1.2.4. Luz y Radiación**

Una gran cantidad de compuestos farmacéuticos son extremadamente sensibles a la luz y como consecuencia, son susceptibles a degradación fotoquímica por luz solar o luz fluorescente; tales reacciones son llamadas fotolíticas, y los fármacos sensibles a la luz son llamados fotolábiles. Para que se lleve a cabo una reacción fotolítica, la energía de la radiación luminosa debe ser absorbida por las moléculas; si la energía absorbida es suficiente para alcanzar activación, la degradación de la molécula es posible. En algunos casos, las moléculas que absorben la luz no están por sí mismas involucradas en la reacción pero pasan su energía incrementada a otras moléculas, las cuales se degradan; éstas moléculas son llamadas fotosensibilizadoras [76]. La descomposición fotolítica puede

---

<sup>1</sup> periodo de inducción: tiempo en el cual no ocurre oxidación medible

prevenirse empleando contenedores hechos de vidrio opaco, de polietileno de alta densidad o cualquier otro material que imparta resistencia a la degradación de productos farmacéuticos fotolábiles [16].

#### *1.2.5. Estabilidad frente a excipientes.*

En una tableta, el fármaco se encuentra en contacto íntimo con uno o más excipientes, los cuales pueden afectar su estabilidad. El conocimiento de las interacciones fármaco-excipiente es muy útil en la selección de los excipientes adecuados [7, 2]. Una tableta típica contiene al menos excipientes de la categoría de diluyente, desintegrante y lubricante por lo que en los estudios de compatibilidad deben considerarse mínimo dos excipientes para cada una de ellas, a una relación determinada. Cabe mencionar que la relación entre el fármaco y el excipiente para estas pruebas se encuentra muy sujeta al criterio del formulador. Para la realización de los estudios de compatibilidad es recomendable someter las mezclas fármaco/excipiente a factores como temperatura elevada, humedad e incluso luz, las muestras deben ser examinadas periódicamente en su apariencia y deben ser analizadas por algún método que detecte descomposición como Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución (CLAR) o Cromatografía en Capa Fina (CCF), utilizando como control muestras no sometidas a las condiciones del estudio. Cualquier cambio en el cromatograma como aparición de una nueva señal, cambio en los valores de  $R_t$  o en los tiempos de retención, es indicativo de una interacción [7].



### 1.3. Cromatografía de líquidos de Alta Resolución.

#### 1.3.1. Generalidades.

La *Cromatografía de líquidos de Alta Resolución (CLAR)* se hizo popular al final de la década de los sesenta, pero no fue totalmente aceptada en la Industria Farmacéutica hasta que los primeros equipos capaces de realizar análisis cuantitativos se encontraron disponibles en el comercio. Anteriormente los tipos de cromatografía que se encontraban perfectamente establecidos y aceptados eran: Cromatografía en Columna (CC), Cromatografía de Gases (CG), Cromatografía en papel (CP) y Cromatografía en Capa Fina (CCF). En la actualidad, la técnica cromatográfica que presenta mayor aceptación es CLAR; lo que se atribuye principalmente a las siguientes características:

- Gran selectividad y eficiencia para separar moléculas de fármacos no volátiles
- Detección muy sensible
- Precisión elevada
- Rapidez en el análisis
- Reproducibilidad

Tales características permiten la utilización de CLAR en las etapas de investigación, desarrollo y control de calidad de productos farmacéuticos, monitoreo de la estabilidad de fármacos, identificación de los mismos y otros componentes de las formulaciones, impurezas y productos de degradación de nuevas entidades químicas [19, 20].

Los sistemas CLAR se encuentran constituidos por los siguientes componentes:

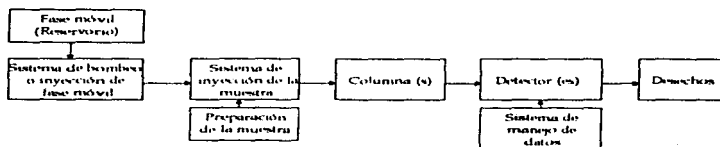


Fig. 1 Diagrama de los principales componentes de un sistema CLAR [19, 20, 21].

El principal objetivo de CLAR es obtener una separación analítica, la cual puede ser alcanzada optimizando las condiciones de elución, empaque y configuración de la columna. Aunque la experimentación es la mejor manera de determinar las variables óptimas, frecuentemente se utiliza un modelo teórico que ayuda en la obtención de la óptima separación; en tal modelo, los factores que afectan la separación se dividen en:

**a) Factores químicos**

**Selectividad ( $\alpha$ ).** Medida de la retención relativa de dos componentes en una mezcla.

**Capacidad ( $k'$ ).** Medida de la retención de la molécula de interés por la columna durante una separación isocrática.

Ambos se ven afectados por el empaque de la columna y las condiciones de elución.

**b) Factores físicos**

**Eficiencia o número de platos teóricos (N).** Es una medida de la eficiencia del sistema CLAR completo, no sólo de la columna.

La interrelación entre los factores teóricos, las variables prácticas y los objetivos cromatográficos con relación a la columna se observan en la fig. 2.

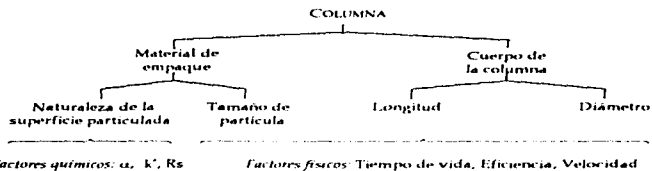
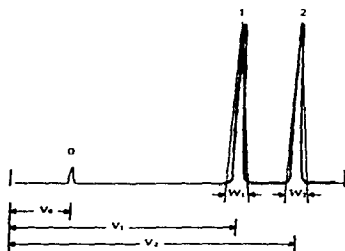


Fig. 2 Los componentes de una columna y su contribución en la separación cromatográfica [19].

La interrelación entre factores químicos y físicos se describe matemáticamente con ecuaciones (fig. 3), las cuales pueden ser utilizadas a lo largo de la experimentación para desarrollar una separación óptima.



- $R_s$ : Retención entre dos picos
- $V_0$ : Volumen al cual un componente no retenido eluye
- $V_1$  y  $V_2$ : Volúmenes de retención al punto más alto de cada pico
- $W$ : Amplitud del pico obtenida dibujando tangentes a los lados y midiendo la amplitud entre estas y su intercepto en la línea basal

- Resolución

$$R_s = \left( \frac{\sqrt{N}}{4} \right) \times \left( \frac{\alpha - 1}{\alpha} \right) \times \left( \frac{k'_2}{k'_2 + 1} \right)$$

- Selectividad

$$\alpha = \frac{k'_2}{k'_1} = \frac{V_2 - V_0}{V_1 - V_0}$$

- Factor de capacidad

$$k'_2 = \frac{V_2 - V_0}{V_0}$$

- Eficiencia

$$N = 16 \times \left( \frac{V_2}{W_2} \right)^2$$

Fig. 3 Partes de un Cromatograma y definición de Resolución [19, 21].

### *1.3.2. Componentes de los Sistemas CLAR.*

*a) Fase móvil.* La elección de la fase móvil depende de los siguientes factores:

- Miscibilidad; el disolvente o disolventes a emplear deben ser miscibles con la fase móvil previamente utilizada, de no ser así debe considerarse una fase intermedia soluble con la fase previa y la fase deseada; ignorar la miscibilidad ocasiona variaciones en el detector e impide la reproducibilidad en los resultados.
- Viscosidad de los disolventes.
- Cuando se trabaja con gradientes de elución debe tenerse cuidado con la variación de la concentración y los periodos de tiempo en que se realiza para prolongar el tiempo de vida de la columna.
- La muestra debe ser soluble en la fase móvil, de no ser así puede ocurrir precipitación y obturación de la jeringa o la válvula de inyección de la muestra. Para evitar este problema en ocasiones es recomendable disolver la muestra en la fase móvil a emplear.
- La calidad del disolvente afecta la reproducibilidad del método ya que diferencias en el contenido de agua, purezas orgánicas y la ausencia de un estabilizador ocasionan cambios en el comportamiento del sistema y pueden favorecer la aparición de productos no deseables y peligrosos [19, 20].

En la preparación de la fase móvil el primer paso es el filtrado de la misma para eliminar las partículas e impurezas; la elección del medio filtrante va a depender de la compatibilidad química, por lo que se recomienda el empleo de diferentes filtros para

cada disolvente así como el enjuagado del filtro descartando el primer filtrado. Durante el filtrado es preferible emplear vacío de tal manera que se facilite el filtrado y se realice simultáneamente el degasificado, el cual evita la producción de burbujas dentro del sistema que producen resultados erróneos; para lograr el degasificado puede ser también empleada una simple aspiración por 5-20 minutos en sistemas acuosos. Otros métodos muy comunes para realizar la degasificación es el empleo de una corriente de gases como el helio, la agitación e incluso la sonificación.

En la mayoría de los casos la fase móvil es un sistema binario o terciario, por lo que se deben tomar mayores precauciones como el filtrado de cada componente de manera individual y la sistematización en la medición y mezclado de los componentes. Asimismo, la fase móvil debe ser preparada diariamente para asegurar que no ocurran cambios en la misma, especialmente en el caso de disolventes muy volátiles [19, 20].

El reservorio de la fase móvil debe:

- Contener una pequeña abertura cubierta que evite las pérdidas por evaporación y la recuperación de gases.
- Ser de un material adecuado para cada fase móvil de manera que se eviten las interacciones.
- Contener una corriente de nitrógeno sobre la fase móvil cuando se trate de disolventes sin estabilizadores.

- Contar con un sistema de agitación que permita el mezclado de la fase móvil, de tal manera que se asegure la homogeneidad de la misma.
- Ser colocado en un sitio adecuado para evitar los gradientes de temperatura y los cambios drásticos de presión.
- Contener un tubo de teflón o acero puro que se conecte en el sistema CLAR.
- Contener un filtro que no impida el flujo de la fase móvil y que prevenga la entrada de partículas al sistema CLAR [19, 20].

b) *Sistema de bombeo de la fase móvil.* En la elección del sistema de bombeo se toman en consideración los criterios que se plantean en la *tabla IV*.

*Tabla IV. Criterios de selección de la bomba [19]*

---

1. Facilidad en el cambio de la fase móvil, especialmente cuando la nueva fase móvil es inmiscible con la original
2. Reproducibilidad de la velocidad de flujo de la fase móvil
3. Mínima pulsación de la línea basal
4. Habilidad de operar a presiones elevadas (3000-6000 psi)
5. Habilidad de operar a velocidades de flujo bajas (0.5-2 ml/min) pero con la capacidad de hacerlo a 0-10 ml/min para separaciones analíticas y trabajo preparativo a pequeña escala
6. Resistencia química
7. Límite de presión seguro
8. Facilidad de medir el flujo y/o establecer la velocidad de flujo
9. Adaptabilidad para trabajar con gradiente
10. Habilidad para utilizar pequeños volúmenes de fase móvil
11. Presión instantánea de trabajo al encender
12. Poca pérdida de volumen en el sistema de bombeo (puede ser deseable el recetado)
13. Bajo calendario de mantenimiento y costo
14. Adaptable a la composición de operación constante (% de composición deseado)
15. Elevada capacidad de reservorio y/o facilidad de adición al reservorio
16. Evaporación mínima de la fase móvil para el reservorio el cual puede causar cambios en la composición de la fase móvil

---

Los sistemas de bombeo de la fase móvil se dividen en dos grandes categorías, de flujo o volumen constante y de presión constante. Las bombas de flujo constante son

sistemas manejados mecánicamente, que comúnmente emplean jeringas o pistones reciprocantes, las bombas de presión constante son controladas por presión de gas.

c) *El sistema de inyección de la muestra.* Para que la muestra pueda ser introducida al sistema primeramente debe ser preparada de una manera determinada, la cual va a depender del tipo de muestra:

- Las muestras sólidas deben ser disueltas y la elección del disolvente es crítica; como ya se mencionó anteriormente, se recomienda disolver la muestra en la fase móvil ya que esto minimiza la aparición en el cromatograma de un pico debido al disolvente que pudiera enmascarar otros picos de interés en el análisis, sobre todo cuando se analizan muestras desconocidas; asimismo al disolver la muestra en la fase móvil se evita la posible precipitación de la muestra en la columna.
- Las muestras líquidas permiten la opción de ser inyectadas al sistema directamente, siempre y cuando sea compatible el medio de disolución con el sistema de elución elegido, de no ser así deben realizarse las modificaciones pertinentes al sistema para no afectar la separación.

En ambos casos debe tomarse en consideración la complejidad, las posibles interferencias y los niveles de concentración de la muestra [19, 20].

Una vez que se tiene la muestra en solución debe ser filtrada de la misma manera que la fase móvil. La elección del filtro a emplear va a depender de la naturaleza de la muestra, su solubilidad, e interferencias o contaminantes. Asimismo la muestra debe ser **degasificada**; no obstante para análisis cuantitativos se recomienda filtrar el disolvente

antes de disolver la muestra ya que la degasificación causa evaporación del disolvente, lo que puede modificar la concentración de la muestra [19].

Una vez preparada la muestra se realiza la inyección, la cual comúnmente es realizada por medio de una jeringa hacia el torrente de la fase móvil (fig. 4), o por el uso de válvulas de inyección (fig. 5). La variable más crítica en la introducción de la muestra es la precisión y reproducibilidad en la inyección, ya que la respuesta de los picos depende de ella [19, 20].

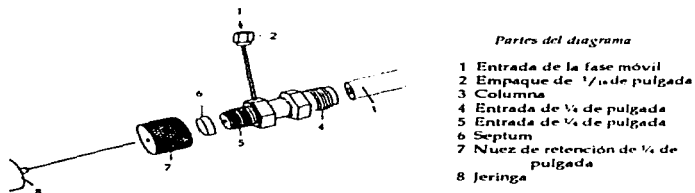


Fig. 4 Diagrama de inyección de la muestra por medio de jeringa [19].

Las inyecciones con jeringa mediante un septum trabajan particularmente bien a presiones poco elevadas, el límite de presión del sistema CLAR depende del tipo de septum, la nuez de retención y el tipo de aguja. No obstante, las inyecciones a presiones superiores de 1200-1500 psi se dificultan demasiado [19].



El uso de válvulas de muestreo de alta presión para CLAR es el método actualmente más empleado para la introducción de la muestra ya que presentan un límite mayor de presión para realizar la separación -1500, 3000, 6000, y 7000 psi-, además de permitir el muestreo automático [19].

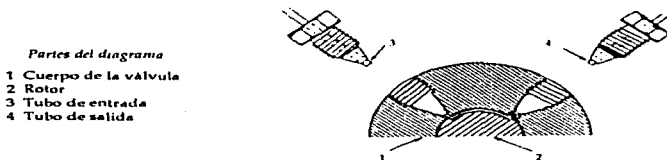


Fig. 5 Diagrama de una de las válvulas de muestreo más comunes :  
Válvula rotatoria de volumen cero [19].

d) *Columna*. La columna se conoce como el "corazón" del sistema cromatográfico ya que es donde se lleva a cabo la separación; la relación de cada uno de los componentes de la columna con respecto a la separación se señalaron previamente (ver fig. 2). Para que dicha separación se lleve a cabo de manera adecuada debe realizarse una correcta selección de la columna a emplear. Cuando no se tiene información de separaciones previas de la sustancia en estudio, se deben considerar sus propiedades químicas para la elección de la columna. Es recomendable considerar los siguientes pasos (ver fig. 6):

- Determinar el peso molecular de la muestra en estudio.
- Determinar el rango de solubilidad, tanto cualitativamente como cuantitativamente.
- Seleccionar un modo de separación basado en la estructura molecular de la muestra.



\* Recorrido de una clasificación de Calcular Características  
 \* Recorrido vertical para comprender el texto

Existen diferentes tipos de detectores (tabla VI), los cuales presentan diferentes características y la elección de los mismos dependerá principalmente del tipo de análisis a realizar.

Tabla VI. Especificaciones típicas para los detectores más usados en HPLC [80]

Parámetro	Ultravioleta (Absorbancia)	Índice de Refracción (unidades RI)	Radioactividad	Electroquímica (µamp)	Infrarrojo (Absorbancia)	Fluorómetro	Conductividad (mMho)
Tipo	Selectivo	General	Selectivo	Selectivo	Selectivo	Selectivo	Selectivo
Útil para gradiente	Si	No	Si	No	Si	Si	No
Límite superior de rango lineal dinámico	2-3	10 <sup>3</sup>	N. D.*	2x10 <sup>5</sup>	1	N. D.	1000
Rango lineal (max)	10 <sup>9</sup>	10 <sup>4</sup>	Grande	10 <sup>6</sup>	10 <sup>4</sup>	10 <sup>11</sup>	2x10 <sup>4</sup>
Sensibilidad al 1% de ruido	0.002	2x10 <sup>4</sup>	N. D.	2x10 <sup>4</sup>	0.01	0.005	0.05
Sensibilidad favorable a la muestra	2x10 <sup>-10</sup> g/ml	1x10 <sup>-7</sup> g/ml	50 cpm <sup>14</sup> C/ml	10 <sup>-11</sup> g/ml	10 <sup>-4</sup> g/ml	10 <sup>-11</sup> g/ml	10 <sup>-4</sup> g/ml
Flujo inherente a la sensibilidad <sup>o</sup>	No	No	No	Si	No	No	Si
Sensibilidad a la temperatura	Bajo	10 <sup>-4</sup> C	---	1.5%/C	Bajo	Bajo	2%/C

\* N. D., no disponible

<sup>o</sup> Debido a la sensibilidad a los cambios en la temperatura, algunos detectores son sensibles al flujo

El detector más versátil y moderno para HPLC es el espectrofotómetro UV-Visible, el cual ofrece una amplia selección de longitudes de onda UV y visibles. El detector ultravioleta para CLAR (figura 7), requiere para las mediciones UV una energía continua lograda por una lámpara de deuterio que va directamente hacia un medio holográfico de difracción; la longitud de onda deseada es proyectada en una fibra óptica por rotación del medio a un ángulo de incidencia apropiado, se producen dos rayos de luz separados de igual intensidad y son juntadas en celdas de flujo duales por lentes de cuarzo simples. Las celdas para la muestra y la referencia son iluminadas alternativamente por interposición de un disco óptico rotativo que permite una operación de doble haz, la energía generada pasa a través de la muestra hasta el fotomultiplicador y es comparada a la energía que pasa a través de la celda de referencia por circuitos electrónicos procesadores de señales, designados para producir una señal que es lineal con la concentración del soluto [20].

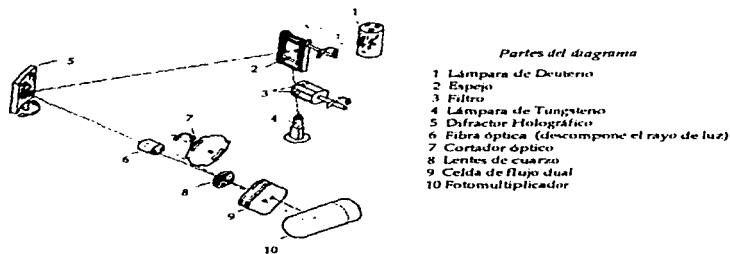


Fig. 7 Diagrama de un detector UV de longitud de onda variable [19]

#### *1.4. Validación de Métodos Analíticos.*

La validación de métodos analíticos es una parte integral del desarrollo del mismo y se define como el proceso de comprobar que una metodología determinada satisface los requisitos para las aplicaciones analíticas deseadas [22, 23]; asimismo se plantea que su principal objetivo es ofrecer evidencia de que el método realiza lo que se pretende de forma fiable y reproducible [24].

Más que la simple medición de un proceso, la validación implica que se tenga la seguridad que el método, instrumentos, disolventes, reactivos y todo lo demás usado durante el análisis son adecuados para el compuesto por analizar [25]; así por ejemplo, en el caso de métodos cromatográficos deben considerarse todas las variables del método que incluyen el procedimiento de muestreo, preparación de la muestra, separación cromatográfica, detección y evaluación de datos [24].

Dentro de la Validación de Métodos Analíticos es muy importante hacer hincapié en la aplicación del método, ya que dependiendo de ello se establecen los parámetros a evaluar dentro de la Validación (ver *tabla VII*).

**Tabla VII. Parámetros a evaluar dependiendo de la aplicación del método [22].**

Parámetro	Control de calidad	Indicadores de Estabilidad		Biodisponibilidad
		Bajas concentraciones	Altas concentraciones	
Linealidad y Precisión del Sistema	X	X	X	X
Límite de Detección		X		X
Límite de Cuantificación		X		X
Exactitud y Repetibilidad al 100%	X	X	X	X
Linealidad del Método	X	X	X	X
Precisión	X	X	X	X
Especificidad (Control de calidad)	X			X
Especificidad (Estabilidad)		X	X	
Tolerancia del Sistema		X	X	X
Estabilidad de la Muestra	X	X	X	X

#### **1.4.1. Parámetros en la Validación de Métodos Analíticos para Control de Calidad.**

Dentro del desarrollo y la validación de un método analítico, lo primero que se debe evaluar es el sistema de medición con el que se está trabajando de acuerdo con los siguientes parámetros:

a) *Linealidad.* Es la variación de la respuesta del sistema de medición con respecto a la concentración del analito de interés, se realiza para asegurar la proporcionalidad directa sobre el intervalo de trabajo preestablecido.

b) *Precisión.* Es el grado de concordancia entre los resultados de las pruebas individuales. Este parámetro considera sólo la contribución al error atribuible al sistema de operación o medición [22, 23].

Una vez comprobado que el sistema cumple con los requisitos antes mencionados, debe iniciarse la validación del método, la cual empieza con un propósito bien definido basado en los siguientes requisitos:

- Ser específico; esto significa que el procedimiento no sólo debe ser capaz de detectar al fármaco en estudio entre diversos excipientes, sino que debe distinguir su molécula de la de otros fármacos de diferente naturaleza
- Ser preciso; debe revelar dentro de los límites aceptables que la cantidad de fármaco está presente en una forma farmacéutica [25].

Para verificar que el método cumpla con estos requisitos antes planteados, deben determinarse ciertos parámetros que indiquen el comportamiento del método:

a) *Linealidad*. Se define como la habilidad del método para asegurar que los resultados analíticos (obtenidos directamente o por medio de una transformación matemática definida), son proporcionales a la concentración de la sustancia dentro de un intervalo determinado .

b) *Exactitud*. Es la concordancia entre un valor obtenido experimentalmente y el valor de referencia del 100%. Se expresa como el porciento de recobro obtenido del análisis de muestras a las que se les ha adicionado cantidades conocidas de sustancia.

c) *Precisión*. Es el grado de concordancia entre resultados analíticos individuales cuando el procedimiento se aplica repetidamente a diferentes muestreos de una porción homogénea del producto. Usualmente se expresa en términos de desviación estándar o

del coeficiente de variación. La precisión es una medida del grado de reproducibilidad y/o repetibilidad del método analítico bajo las mismas condiciones de operación:

- Repetibilidad; es la precisión de un método analítico expresada como la concordancia obtenida entre determinaciones independientes realizadas bajo las mismas condiciones (analista, tiempo, aparato, laboratorio, etc.).
- Reproducibilidad; es la precisión de un método analítico expresada como la concordancia entre determinaciones independientes realizadas bajo condiciones diferentes (diferentes analistas, diferentes días, diferentes laboratorios, diferentes equipos, etc.).

*d) Especificidad.* Es la habilidad de un método analítico para obtener una respuesta debida únicamente a la sustancia de interés y no a otros componentes de la muestra.

*e) Estabilidad de la muestra.* Es la propiedad de una muestra preparada para su cuantificación, de conservar su integridad fisicoquímica y la concentración de la sustancia de interés después de almacenarse durante un tiempo determinado bajo condiciones específicas [22].

### *1.5. Generalidades del Sorbitol*

El sorbitol ha sido conocido como una entidad química desde que J. Boussingault lo descubrió y le dio nombre en 1868 al investigar las bebidas alcohólicas obtenidas de las frutas de la montaña Ash (*Sorbus aucuparia L.*) y encontrar una discrepancia entre los



azúcares presentes en las frutas de que se obtiene el alcohol [25]. Después del siglo XIX, varios investigadores ayudaron a elucidar su estructura identificándolo como un alcohol azúcar hexahídrico (hexitol) con fórmula química de  $C_6H_{14}(OH)_6$  y un peso molecular de 182.2, cuya síntesis comercial se realiza por hidrogenación de la glucosa (Fig. 8) en solución acuosa utilizando níquel como catalizador a  $150^{\circ}C$  aproximadamente y más de 200 atmósferas de presión [26].

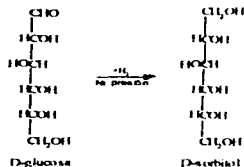


Fig. 8 Estructura y síntesis de D-sorbitol a partir de D-glucosa

El Sorbitol, en su forma sólida, es un polvo blanco con un punto de fusión de  $96-98^{\circ}C$ , presenta un poder edulcorante de aproximadamente la mitad del de la sucrosa y posee un calor de disolución de  $-26.5 \text{ cal/g}$  [7], el cual favorece la sensación de efecto refrescante en la boca [27]. El sorbitol tiene un nivel calorífico de  $2.4 \text{ kcal (10 kJ)}$  por gramo como glucosa. En general, el sorbitol no es tóxico y los únicos efectos adversos que son identificados son:

- La producción de diarrea osmótica a dosis elevadas, ya que es absorbido muy lentamente del intestino por difusión facilitada [28]. Por ejemplo, en niños de 8-12

años se ha reportado diarrea y dolores abdominales al ingerir de 3 a 16 piezas de caramelos dietéticos conteniendo 3 g/pieza de sorbitol [29].

- Daño hepático y renal, que en casos graves puede culminar con muerte en individuos con intolerancia a la fructosa o 1,6-difosfatasa fructosa, trastorno poco frecuente (1 de cada 40,000 personas) que se presenta al ingerir sorbitol debido a que éste azúcar es metabolizado a fructosa en el hígado [29].

Por las características que presenta el sorbitol como: sabor refrescante, poder edulcorante y propiedades estabilizadoras análogas al glicerol, se han abierto nuevos campos de posible uso como auxiliar tecnológico (Tabla VIII).

**Tabla VIII. Usos tecnológicos del Sorbitol [25, 29]**

<i>Industria</i>	<i>Utilizado como:</i>
Alimentaria	Agente suavizante y refrescante para fabricar frutas cristalizadas, dulces, goma de mascar, helados y componente en la manufactura de productos derivados del pescado.
Cosmética	Estabilizador de humedad en cremas, pastas de dientes, lociones, colonias y otros productos acuosos.
Técnica	Estabilizador acuoso para papel, piel, textiles, adhesivos, pegamentos y productos de gelatina.
Farmacéutica	Humectante y vehículo para productos orales y tópicos, diluyente en formas farmacéuticas sólidas y edulcorante en diversos productos libres de azúcar.
	Los niveles aceptados por la <i>Food &amp; Drug Administration</i> son:
	<i>Forma farmacéutica</i> <i>Cantidad de Sorbitol (%)</i>
	Suspensiones            70 - 72
	Soluciones                6 - 35
	Jarabes                    5 - 25
	Elixires                    5 - 20

Es importante mencionar que su empleo como edulcorante en preparaciones tanto farmacéuticas como alimenticias, se extiende hasta el campo de productos especiales para diabéticos, ya que el organismo humano no utiliza a la insulina para metabolizar al

sorbitol. Con esta característica, sus propiedades humectantes y la acidogenicidad considerablemente baja que lo hace nocariogénico (aunque no le da propiedades cariostáticas?) [30], es considerado un excipiente adecuado para formulaciones farmacéuticas de uso oral como es el caso de las tabletas masticables.

El *Sorbitol Instant* es preparado por un sistema de *spray-drying* especialmente desarrollado para este compuesto y que se conoce como *instantanización*, donde es usada una solución de sorbitol concentrada de pureza elevada, la cual después de secar produce un sólido con más del 90% de la forma  $\gamma$ -polimórfica [10]. El producto final son cristales filamentosos, aglomerados, y aleatoriamente orientados [26]. Möschl y Schmidt mencionan que la higroscopicidad se ve disminuida considerablemente al grado que incluso es menor que para la lactosa y la sucrosa [10], incluso Burgess menciona que al comparar con los materiales convencionales cristalinos, las tabletas producidas con *Sorbitol Instant* presentaron una higroscopicidad del 50% [26]. Las fuerzas de compactación requeridas para obtener tabletas de dureza aceptables son considerablemente menores que las requeridas para lactosa y dextrosa para compresión directa y celulosa microcristalina, lo que se debe a la compresión de los filamentos y la naturaleza plástica del sorbitol mismo [26]. Por lo anterior, se espera que las propiedades de las tabletas manufacturadas con diferentes tipos de sorbitol varíen de manera significativa; tal como lo señala Schmidt al trabajar con dos tipos de sorbitol que cumplieran con los requerimientos farmacopéicos, encontrando diferencias en el tamaño de partícula, estructura, y en la densidad dando como consecuencia diferencias en el tableteado [32].

---

<sup>1</sup> nocariogénico: agente que no induce u origina caries dental

<sup>2</sup> cariostático: agente que retarda o detiene la aparición de caries dental

---

La estrecha distribución del tamaño de partícula del *Sorbitol Instant*, que se encuentra en un rango de 200  $\mu\text{m}$  a 850  $\mu\text{m}$ , permite excelentes propiedades de flujo y produce una mínima cantidad de finos, problema muy frecuente en algunos materiales cristalinos [10, 26]. La estructura de las partículas de sorbitol y el tamaño de partícula también está relacionado con el grado de adsorción de los fármacos en muchas formulaciones, tal es el caso del trabajo realizado por Schmidt y Benke, donde observaron que las partículas de sorbitol irregulares adsorben mayores porciones de vitaminas comparadas con las partículas regulares [52], alcanzándose una saturación; aspecto que es muy importante para la compresión directa de vitaminas, especialmente en lo referente a uniformidad de contenido. La adsorción explica en gran medida el favorecimiento en la absorción corporal de varios agentes nutricionales como hierro y vitaminas, reportada en años anteriores [35]. De igual manera ha sido estudiada la capacidad del *Sorbitol Instant* de combinarse con el ácido ascórbico comparando con sorbitol cristalino, encontrándose que en el primer caso tiene una capacidad de unirse del 70% comparado con el 30% que corresponde al material convencional [26]. Con otro tipo de fármacos, el *Sorbitol Instant* también ha demostrado tener mejor capacidad de adsorción que el sorbitol cristalino como lo plantea el estudio con antibióticos realizado por Nikolakakis y Newton [36].

### *1.6. Generalidades del Ácido Ascórbico.*

El Ácido Ascórbico (Vitamina C) es una lactona insaturada (éster cíclico) de características hidrosolubles que se encuentra en frutas y vegetales frescos, siendo las

frutas cítricas la principal fuente de Vitamina C [35]. Para su utilización como fármaco el Ácido Ascórbico es sintetizado a nivel industrial por hidrogenación de D-glucosa a D-sorbitol (Ver fig. 8). El producto formado es convertido a L-sorbitol por oxidación con *Acetobacter suboxydans*, posteriormente se lleva a cabo la introducción del grupo carbonilo a C<sub>1</sub>, por último el ácido diacetona-2-ceto-L-gulónico es calentado con ácido clorhídrico para producir ácido ascórbico [36].

Por su estructura el Ácido Ascórbico ha sido clasificado incluso como carbohidrato (fig. 9) y debido a la alta funcionalización que presenta tiende a degradarse rápidamente tanto en condiciones aerobias como anaerobias, obteniéndose diferentes productos de descomposición [37].

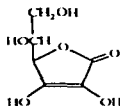
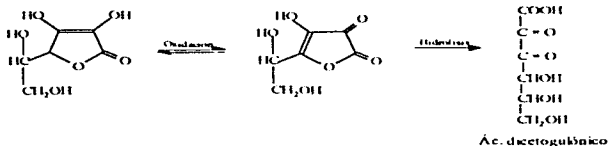


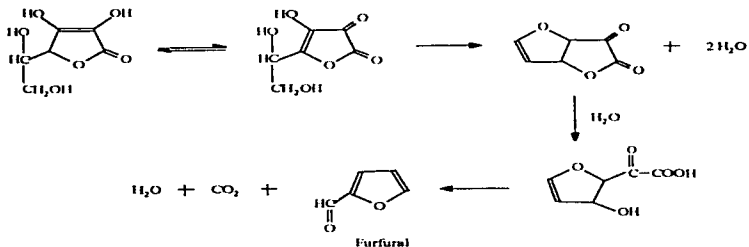
Fig. 9 Estructura del Ác. Ascórbico

Bajo condiciones aerobias, se presenta deshidratación e hidrólisis para formar ácido dicetogulónico y ácido oxálico (Fig. 10a) y bajo condiciones anaerobias (Fig. 10b) se presenta deshidratación e hidrólisis produciendo furfural y dióxido de carbono [38]. La velocidad de descomposición al pH de máxima estabilidad (pH 6) es aproximadamente 20 veces más rápida bajo condiciones aerobias.

**Rutas degradativas del Ácido Ascórbico**



*Fig. 10a Degradación en condiciones aerobias*



*Fig. 10b Degradación en condiciones anaerobias*

El ácido ascórbico se oxida mucho más rápidamente en solución que en estado sólido, por lo que la estabilidad de las soluciones han recibido mayor atención [59]. La oxidación en solución acuosa es reversible y produce ácido dehidroascórbico. La velocidad de oxidación es dependiente del pH y de la concentración de oxígeno y es

catalizada por iones metálicos, especialmente por  $\text{Cu}^{2+}$  y  $\text{Fe}^{3+}$ . El ácido dehidroascórbico puede sufrir hidrólisis para dar como productos de oxidación irreversibles al ácido dicetogulónico y ácido oxálico [57].

En estado sólido la estabilidad del ácido ascórbico se ve comprometida a elevados niveles de humedad, siendo más significativa para el ascorbato de sodio [40]. La magnitud del efecto debido a excipientes es dependiente de: pH, capacidad de enlazamiento de agua del adyuvante, y contenido de trazas metálicas [57]. Es por ello que para formulaciones en estado sólido se ha recomendado el uso de ácido ascórbico recubierto o "blindado", el cual reduce la susceptibilidad de la Vitamina C a influencias externas y elimina la acción de factores desfavorables. Además el proceso de recubrimiento tiene la capacidad de enmascarar el sabor fuertemente ácido de la Vitamina C y le proporciona una mejor apariencia y aceptabilidad [40].

La película protectora es lograda con el empleo de un compuesto fisiológicamente seguro, el cual permite que el ácido ascórbico sea liberado cuantitativamente en el tracto gastrointestinal. Comercialmente el ác. ascórbico se encuentra disponible con varias cubiertas como son: alcohol estearílico, resina de silicona o etilcelulosa, que son empleados para la fabricación de tabletas y cápsulas; y con grasa vegetal endurecida que se emplea para alimentos [40].

La importancia del ácido ascórbico en la dieta es grande ya que además de ser útil para prevenir y tratar el escorbuto, también es esencial para otros procesos corporales, por esta razón y debido a los hábitos alimenticios pobres se recomienda la administración de preparaciones multivitamínicas que contengan ác. ascórbico en pacientes con deficiencias nutricionales [56]. No obstante, el tipo de administración y dosis es diferente para cada caso individual (Ver tabla IX).

**Tabla IX. Indicaciones Médicas, Dosis y Administración de Vitamina C [40-42].**

Indicación	Dosis	Admón.	Comentarios
Aborto	200-500 mg	oral	Para profilaxis
Alergias	800-2000 mg	oral	Asma bronquial y Fiebre del heno
Anemias	200-500 mg	oral	Conjuntamente con productos que contengan hierro
Arteriosclerosis	500-1000 mg	IV	Efectividad dudosa
Hemorragias de ojos	1000 mg	IV	Antes y después de la operación
Hemorragias	100-500 mg	IV	Acción selladora de capilares
Úlceras corneales	1000 mg	oral	
Úlceras decubitales	1.5%	local	
Resfriados	>1000 mg	oral	Profilaxis y Terapia
Glaucoma	500-1000 mg	IV	Disminuye la presión intraocular
Insuficiencia cardíaca	500-1000 mg	IV o IM	Incrementa la efectividad de los agentes cardíacos
Enfermedades infecciosas	500-1000 mg	IV u oral	Incrementa los requerimientos del organismo
Desórdenes menstruales	200-1000 mg	oral	Incrementa los requerimientos del organismo, especialmente durante la ovulación
Ardor muscular	500 mg	oral	Profilaxis en deportes
Edemas			Efecto diurético a dosis elevadas
Psoriasis	500-1000 mg	oral	
Escorbuto	500-1000 mg	oral	
Estrés	500 mg	oral	El estrés produce un vaciamiento de la Vitamina C almacenada en las adrenales
Tumores	1000-2000 mg	oral	Junto con 150 000-300 000 U.I. de Vitamina A
Quemaduras	500-1000 mg	IV	2-4 veces diariamente durante la primera semana
Envenenamiento	1000-2000 mg	oral	e.g. metales pesados, sulfonamidas, benceno, etc.
Dientes	500-1000 mg	local	Para gingivitis y parodontitis
Cura de heridas y fracturas	500-1000 mg	oral	Promoción de la formación de colágeno

IV: intravenosa, IM: intramuscular



## 2. Planteamiento del problema

Las tabletas masticables, una de las formas farmacéuticas de mayor aceptación en el mercado libre de medicamentos; presentan grandes ventajas ya que evitan los problemas asociados con la deglución, favorecen la biodisponibilidad y poseen un característico sabor agradable, el cual generalmente está dado por azúcares, edulcorantes o incluso saborizantes artificiales[1-5]. Como el edulcorante por excelencia es la glucosa, la gran incidencia de diabetes en la población y el desarrollo de caries dental son algunas de las limitantes para la utilización de tabletas masticables. Por estos inconvenientes, existe la necesidad de desarrollar formulaciones que además de minimizarlos, faciliten la manufactura por métodos convencionales como la *compresión directa*, proceso que permite abatir costos, tiempo y disminuir el riesgo de inestabilidad de la formulación.

De los excipientes que se proponen para la manufactura de tabletas masticables destaca el *sorbitol*, azúcar de poder edulcorante aceptable, y agradable poder refrescante en la boca; cuyas principales cualidades son:

- a) que el cuerpo no requiere insulina para su metabolismo, haciéndolo un azúcar seguro como sustituto en productos para diabéticos, y
- b) que no incrementa la formación de placa dentobacteriana, ya que las bacterias orales lo fermentan lentamente produciendo una cantidad de ácido muy limitada.

Con la introducción en el mercado nacional del *Sorbitol Instant*, -una modificación química del sorbitol que le proporciona mejores propiedades de flujo y compactación-, y debido a la poca existencia de trabajos referentes al comportamiento de dicho excipiente en formulaciones por compresión directa; se propone un estudio que comprende su inclusión en una formulación de tabletas masticables conteniendo como principio activo *ácido ascórbico recubierto*, para su manufactura por compresión directa.

### 3. Objetivos

#### 3.1. Objetivo General

Desarrollar una formulación de tabletas masticables de ácido ascórbico por compresión directa utilizando como principal excipiente Sorbitol Instant

#### 3.2. Objetivos Específicos

3.2.1. Establecer los estudios de preformulación y formulación para tabletas masticables de ác. ascórbico empleando sorbitol instant.

3.2.2. Desarrollar y validar un método por Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución para la cuantificación de ác. ascórbico recubierto para Control de Calidad.

3.2.3. Determinar las características físicas y químicas de las tabletas resultantes.

#### 4. Hipótesis

De acuerdo a las propiedades reportadas para el Sorbitol Instant, se espera que posea las características adecuadas para permitir la manufactura de tabletas masticables con ácido ascórbico por compresión directa; proceso que permitiría reducir tiempos y costos en la producción. Asimismo se espera que tal excipiente favorezca las propiedades organolépticas del producto final.

## 5. Metodología

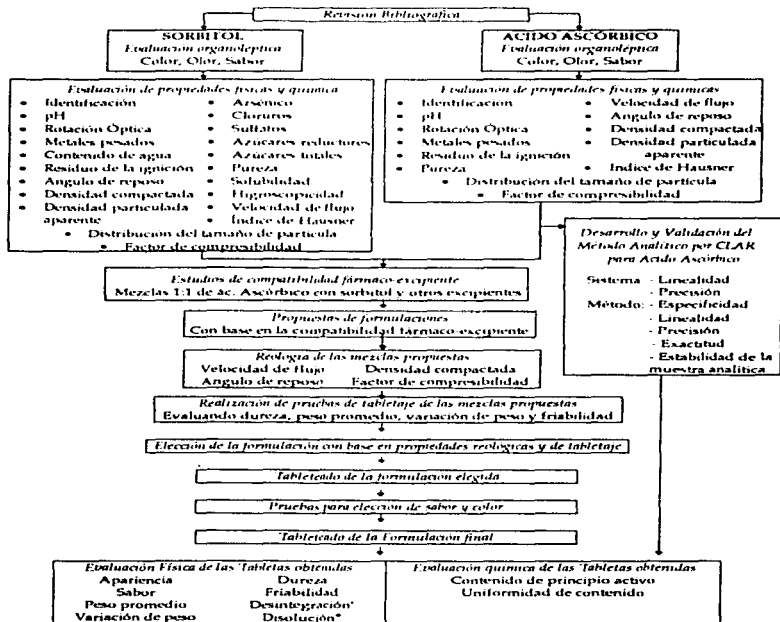


Fig. 11 Esquema general de la metodología empleada

\* Pruebas realizadas para determinar si se presenta la desintegración y disolución de la tableta en caso de ser deglutida intacta.

## 5.1 Material

- A) Básico:**
- Celdas de cuarzo para espectrofotómetro Beckman
  - Cámaras de elución
  - Crisoles
  - Cronómetro
  - Dispositivo para determinación de arsénico
  - Embudos de acero inoxidable
  - Espátulas
  - Gradilla para tubos de ensayo
  - Matraces volumétricos de diferentes capacidades Pyrex
  - Mecheros Bunsen y Fisher
  - Papel glassine
  - Pinzas para crisol
  - Pipetas graduadas y volumétricas de varios volúmenes Pyrex
  - Pipetas Pasteur
  - Probetas graduadas con/sin tapón esmerilado Pyrex
  - Soportes Universal
  - Triángulo de asbesto
  - Tubos capilares
  - Tubos de ensayo 13x100
  - Vasos de precipitados Kimax
- B) Equipos:**
- Agitador Vórtex
  - Desintegrador ELECSA
  - Disolutor convencional ELECSA
  - Durómetro manual Stokes
  - Estufas de estabilidad CAISA
  - Friabilizador ERWEKA TA3R
  - Lámpara de IR para determinación de humedad AND. AD-4714
  - Mezclador de corazas gemelas para 1 Kg y 5 Kg ERWEKA
  - Mufla Thermolyne 1500 Purnace
  - Placas de agitación y calentamiento Corning
  - Tableteadora rotativa Chuang Yung Co. Mod. CY-RT-11
  - Tamizador Ro-Tap Model B. Tyler Industrial Products
- C) Instrumentos:**
- Aparato para determinación de Punto de Fusión Fisher Johns
  - Balanza Analítica Digital OHAUS
  - Balanza semianalítica Mettler PC 2000
  - Espectrofotómetro UV-Visible Lambda 2 Perkin-Elmer
  - Higrómetro Taylor
  - Microscopio Óptico Rossbach
  - Cromatógrafo de Líquidos de Alta Resolución Merck Hitachi con detector de arreglo de diodos

Columna Li-Chrospher 100 RP-18 5  $\mu$   
Polarímetro ATAGO Polax-1.  
Potenciómetro Corning Modelo 7  
Titulador Karl Fischer Aqua Star C2000 EM Science  
Espectro Infrarrojo Nicolet

D) *Reactivos*

Acetato de etilo Merck	Metanol Merck
Ácido Sulfúrico J. T. Baker	Metaperyodato de sodio J. T. Baker
Ácido Acético glacial J. T. Baker	Nitrato de plata J. T. Baker
Ácido ortofosfórico Merck	1-Propanol J. T. Baker
Ácido Clorhídrico J. T. Baker	Permanganato de Potasio J. T. Baker
Benzaldehído Merck	Peroxido de hidrógeno, J. T. Baker
Bicarbonato de sodio J. T. Baker	Piridina Merck
Cloruro de Bario J. T. Baker	Reactivo de Karl Fischer Merck
Diethylitocarbamato de plata Merck	Silica gel para CCF 60 GF <sub>24</sub> Merck
Fosfato dibásico de amonio Merck	Sulfuro de Hidrógeno
Hidróxido de sodio J. T. Baker	Trióxido de arsénico Merck
	Yodo J. T. Baker

E) *Materias primas:*

- Ác. L(+)-Ascórbico EC recubierto Merck Lite. K18352057
- Sorbitol Instant Merck 3140 Lite. M394840
- Avicel PH 101 FMC
- Pharmatose DLC 11 Helm de México
- Dióxido de Silicón coloidal (Aerosil) Degussa
- Croscarmellose (AC-DI-SOL), FMC Corp.
- Estearato de Magnesio, Química del centro
- Talco, Química Valchem
- Esencia de Menta Polvo Aceites y Esencias, S. A.
- Limón Polvo DM-837 Vaudan-Roure
- Piña Polvo DM-533 Vaudan-Roure

## 5.2. Métodos

### 5.2.1. Estudios de preformulación.

#### 5.2.1.1. Evaluación de algunas propiedades del Sorbitol

##### 5.2.1.1.1. Evaluación organoléptica [45]

a) Color. Se realizó visualmente, observando que el color se encontrara homogéneamente distribuido en todas las superficies visibles de la sustancia y que el color observado correspondiera con el de una muestra de comparación.

b) Olor. Se llevó a cabo mediante comparación de olores con una muestra de sorbitol de identidad conocida.

c) Sabor. Se efectuó mediante comparación con una muestra de sorbitol de identidad conocida.

##### 5.2.1.1.2. Evaluación química y fisicoquímica.

Se basó en las pruebas propuestas por FEUM 6a ed. para sorbitol, las cuales se plantean en el anexo A. En todos los casos las determinaciones se realizaron por triplicado y se reportó el promedio de las determinaciones:

a) Identificación.

b) Solubilidad.

c) pH.

d) Rotación Óptica.

e) Metales Pesados.

- f) Contenido de agua.
- g) Residuo de la ignición.
- h) Arsénico.
- i) Cloruros.
- j) Sulfatos.
- k) Azúcares Reductores.
- l) Azúcares Totales.
- m) Pureza.

#### 5.2.1.1.3. Evaluación Física.

a) Distribución del tamaño de partícula. Se efectuó por el método de tamices [43, 44, 46], los cuales fueron colocados de manera que se presentó cada vez menor apertura de los mismos, en la parte superior se colocaron 200 g de Sorbitol y se sometió a una acción de sacudimiento por 10 minutos. La porción retenida en cada tamiz, correspondiente a los diferentes tamaños de partícula, se determinó por pesada; los resultados fueron graficados obteniéndose el histograma de frecuencia de la distribución y el diámetro medio de las partículas. Se emplearon mallas no. 10, 30, 40, 50, 60, 80 y 100.

b) Higroscopicidad. Se colocaron muestras de 500.0 mg de Sorbitol en frascos viales abiertos para permitir la exposición atmosférica máxima, exponiendo las muestras a una humedad relativa controlada de 32% (20°C) y 40%(5°C) con soluciones salinas acuosas saturadas de  $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  [47]. La prueba se realizó por triplicado y se expresó la higroscopicidad en términos del incremento en peso de las muestras [48].



c) Velocidad de flujo ( $V_f$ ). Se determinó empleando un embudo de acero inoxidable fijo a 10 cm de altura sobre una superficie horizontal plana, se adicionó cuidadosamente el polvo hasta llenar el embudo y se registró el tiempo en que tardó en fluir, posteriormente el polvo fue pesado y se reportó la velocidad de flujo como el cociente de la masa y el tiempo como el promedio de tres determinaciones [45].

d) Ángulo de reposo ( $\alpha$ ). Se determinó empleando el mismo dispositivo antes mencionado para velocidad de flujo, midiendo la altura ( $H$ ) de la cama de polvo formada después de fluir por el embudo y el radio ( $R$ ) de la misma; determinando el ángulo mediante la relación matemática siguiente:

$$\alpha = \arctan \frac{H}{R}$$

Se reportó el promedio de tres determinaciones y se tomó en cuenta el criterio de la *tabla X* para establecer el tipo de flujo que presentaron los polvos.

*Tabla X. Clasificación de los ángulos de reposo  
en relación al tipo de flujo [45]*

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

e) Densidad aparente ( $\rho_a$ ). Se determinó llenando una probeta graduada previamente tarada con una cantidad de polvo previamente pesada (alrededor de 20.0 g de sorbitol), midiendo el volumen que ocupó dicha cantidad;  $\rho_a$  se expresó como el

cociente de la masa en gramos y el volumen en centímetros cúbicos. Se reportó el promedio de tres determinaciones.

f) Densidad compactada ( $\rho_c$ ): Esta determinación se realizó mediante llenado de una probeta graduada previamente tarada con una cantidad de polvo previamente pesada (alrededor de 20.0 g de sorbitol) y dejándola caer verticalmente sobre una superficie plana a una altura de 5 cm y a una velocidad constante de 1 golpe/segundo hasta que el volumen de la muestra no experimente cambio. Se tomó en consideración el volumen final que ocupó dicha cantidad;  $\rho_c$  se expresó como el cociente de la masa en gramos y el volumen en centímetros cúbicos. Se reportó el promedio de tres determinaciones.

g) Densidad particulada aparente ( $\rho_{pa}$ ): Se realizó mediante la utilización de un picnómetro de líquidos y cloroformo como líquido de intrusión. Esta determinación se efectuó pesando primeramente el picnómetro limpio y seco; posteriormente se llenó con la sustancia y se pesó nuevamente, por último se adicionó cuidadosamente el líquido de intrusión para llenar los espacios vacíos y se pesó. La relación de estos tres pesos permitieron el cálculo de la ( $\rho_{pa}$ ), mediante la ecuación matemática siguiente:

$$\rho_{pa} = \frac{G}{C - B/F} ; \quad \text{donde G: peso de los gránulos (g)}$$

C: capacidad del picnómetro (cm<sup>3</sup>)  
B: peso del fluido de intrusión (g)  
F: gravedad específica del CHCl<sub>3</sub> (g/cm<sup>3</sup>)

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

$$\% \text{ Compresibilidad} = \left( \frac{P_c - P_a}{P_r} \right) \times 100$$

Se reportó el promedio de tres determinaciones y se clasificó el flujo de los polvos de acuerdo al criterio de la *tabla XI*.

i) Índice de Hausner. Se calculó a partir de la densidad aparente y la densidad compactada:

$$I.H. = \frac{P_c}{P_a}$$

*Tabla XI. Clasificación del Factor de compresibilidad y del Índice de Hausner en relación al tipo de flujo [x. 46].*

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

#### 5.2.1.2. *Evaluación de algunas propiedades del Ácido Ascórbico.*

##### 5.2.1.2.1. *Evaluación organoléptica.*

a) Color.

b) Olor.

c) Sabor. (Ver pág. 45)

5.2.1.2.2. *Evaluación química y fisicoquímica.*

Se basó en las pruebas propuestas por FEUM 6a ed. para ácido ascórbico, las cuales se plantean en el anexo A. En todos los casos las determinaciones se realizaron por triplicado y se reportó el promedio de las determinaciones:

- a) Identificación.
- b) pH.
- c) Rotación óptica.
- d) Metales Pesados.
- e) Residuo de la ignición.

f) Pureza. Se determinó mediante el método de CLAR desarrollado y validado (Ver *Desarrollo y Validación del Método Analítico*, pág. 51). Se pesaron 125.0 mg de ác. ascórbico recubierto con etilcelulosa y se disolvieron en 50.0 ml de la fase móvil: Fosfato dibásico de amonio 0.1 M (pH 2.5); se tomó una alícuota de 1.0 ml y se aforó a 100.0 ml (concentración final: 25.0 µg/ml). La muestra se filtró por membrana 5 µ y se inyectó manualmente (20 µl). Se trabajó con separación en fase reversa (columna RP-18), con detección a 231 nm con un detector de arreglo de diodos y a una velocidad de flujo de 2.0 ml/min. El % de pureza se calculó relacionando los valores de área bajo la curva obtenidos de la muestra problema y un estándar de ác. Ascórbico preparado bajo las mismas condiciones y analizado el mismo día.

5.2.1.2.3. *Evaluación Física.*

- a) Distribución del tamaño de partícula. Se emplearon mallas no. 30, 40, 50, 60, 80, 100, y 120.
- b) Velocidad de flujo (V<sub>f</sub>).
- c) Ángulo de reposo ( $\alpha$ ).
- d) Densidad aparente ( $\rho_a$ ).
- e) Densidad compactada ( $\rho_c$ ).
- f) Densidad particulada aparente ( $\rho_{pa}$ ).
- g) Factor de compresibilidad (%C).
- h) Índice de Hausner (IH) (Ver pág. 46 - 49).

5.2.2. *Desarrollo y Validación del Método Analítico.*

El método analítico se desarrolló eligiendo primeramente el tipo de separación cromatográfica a realizar; conforme a las propiedades del ác. Ascórbico, la separación más adecuada fue la fase reversa (ver fig. 6). Por consiguiente, las fases móviles probadas fueron polares especialmente soluciones acuosas para evitar el empleo de disolventes tóxicos o de costo elevado. Las fase móviles que mejor respuesta presentaron fueron las que contenían sales de amonio, no obstante la más adecuada fue Fosfato dibásico de amonio 0.1 M, a la cual se le ajustó el pH a 2.5 con ác. ortofosfórico, la longitud de onda elegida para realizar la cuantificación (231 nm), fue a la cual se observó la máxima absorción en la región ultravioleta (ver *anexo B*). En la Validación del Método los parámetros evaluados fueron los especificados para una análisis de control de calidad de

rutina: Especificidad; Linealidad y Precisión del sistema; Linealidad, Exactitud, Repetibilidad y Reproducibilidad del Método; y Estabilidad de la muestra analítica.

#### 5.2.2.1. Especificidad.

Se efectuó la inyección al sistema cromatográfico de las siguientes muestras:

- Estándar de ácido ascórbico
- Ácido ascórbico recubierto con etilcelulosa
- Ácido ascórbico recubierto con etilcelulosa y excipientes (placebo cargado)

Se evaluó que no hubiera respuesta del placebo y que la materia prima presentara la misma respuesta que el estándar.

#### 5.2.2.2. Linealidad del sistema.

Se determinó construyendo una curva de calibración (concentración vs. Unidades de área) con cinco diferentes niveles de concentración (80, 90, 100, 110 y 120%), cada uno por triplicado y obtenidos a partir de una solución patrón de ác. ascórbico, de acuerdo a las siguientes diluciones:

$\frac{125.0 \text{ mg}}{50 \text{ ml}}$	$\Rightarrow 2 \text{ ml} / 250 \text{ ml}^*$	$\Rightarrow [20.0 \text{ } \mu\text{g/ml}]$
	$\Rightarrow 0.9 \text{ ml} / 100 \text{ ml}^*$	$\Rightarrow [22.5 \text{ } \mu\text{g/ml}]$
	$\Rightarrow 1 \text{ ml} / 100 \text{ ml}^*$	$\Rightarrow [25.0 \text{ } \mu\text{g/ml}]$
	$\Rightarrow 1.1 \text{ ml} / 100 \text{ ml}^*$	$\Rightarrow [27.5 \text{ } \mu\text{g/ml}]$
	$\Rightarrow 3 \text{ ml} / 250 \text{ ml}^*$	$\Rightarrow [30.0 \text{ } \mu\text{g/ml}]$

\*Volumenes medidos con bureta

#### 5.2.2.3. Precisión del sistema.

Se realizó el análisis por sextuplicado partiendo de una misma solución patrón correspondiente al 100%, de acuerdo a las siguientes diluciones:

$$\frac{125.0 \text{ mg}}{50 \text{ ml}} \Rightarrow 1 \text{ ml}/100 \text{ ml} \Rightarrow [25.0 \mu\text{g}/\text{ml}]$$

#### 5.2.2.4. Linealidad del Método.

Se efectuó partiendo de muestras preparadas de manera independiente, realizando el análisis por triplicado para cada nivel de concentración, de acuerdo a la siguiente serie de diluciones:

$$\begin{array}{l} 80\% \quad \frac{100.0 \text{ mg}}{50 \text{ ml}} \Rightarrow 1 \text{ ml}/100 \text{ ml} \Rightarrow [20.0 \mu\text{g}/\text{ml}] \\ 100\% \quad \frac{125.0 \text{ mg}}{50 \text{ ml}} \Rightarrow 1 \text{ ml}/100 \text{ ml} \Rightarrow [25.0 \mu\text{g}/\text{ml}] \\ 120\% \quad \frac{150.0 \text{ mg}}{50 \text{ ml}} \Rightarrow 1 \text{ ml}/100 \text{ ml} \Rightarrow [30.0 \mu\text{g}/\text{ml}] \end{array}$$

#### 5.2.2.5. Exactitud y repetibilidad al 100%.

Se prepararon muestras de manera independiente por sextuplicado correspondientes al 100%:

$$\frac{125.0 \text{ mg}}{50 \text{ ml}} \Rightarrow 1 \text{ ml}/100 \text{ ml} \Rightarrow [25.0 \mu\text{g}/\text{ml}]$$

#### 5.2.2.6. Reproducibilidad.

Se determinó preparando tres muestras de manera independiente correspondientes al 100% (como en el caso anterior), por cada día y por cada analista (dos

días y dos analistas diferentes); por consiguiente, se tuvieron doce determinaciones diferentes.

#### *5.2.2.7. Estabilidad de la muestra analítica.*

Se realizó mediante la comparación de los resultados de tres análisis iniciales con los resultados obtenidos después de someter las muestras a dos condiciones diferentes:

- Muestras protegidas de la luz a temperatura ambiente, que se cuantificaron a 90 y 180 minutos; y
- Muestras protegidas de la luz en refrigeración, que se cuantificaron a los 90 minutos.

#### *5.2.3. Pruebas de compatibilidad fármaco-excipiente.*

El estudio de compatibilidad se realizó sometiendo las mezclas propuestas en la tabla XII y a las siguientes condiciones: 40°C, 60°C, 40°C/75% HR y luz blanca en proporciones 1:1; tomando como referencia muestras de ác. Ascórbico y sorbitol sometidas a las mismas condiciones. Las muestras se colocaron en ampollitas selladas para prevenir cualquier escape de humedad (a excepción de las muestras sometidas a una humedad relativa controlada) y se examinaron cada 15 días durante mes y medio mediante la observación de la apariencia y por CCF sobre sílica gel.

El sistema de elución para las mezclas ác. ascórbico - excipientes fue: etanol-agua (70:30) y las placas se revelaron al ultravioleta. Para las mezclas sorbitol-excipiente, se



empleó un sistema de elución: propanol-acetato de etilo-agua (70:20:10) y se revelaron con soln. de permanganato de potasio al 1%.

**Tabla XII. Mezclas propuestas para el estudio de compatibilidad**

Clave de muestra	Mezcla (Relación 1:1)
A <sub>1</sub>	Ac. ascórbico
A <sub>2</sub>	Ac. ascórbico-AC-DI-SOL
A <sub>3</sub>	Ac. ascórbico-Aerosil
A <sub>4</sub>	Ac. ascórbico-Avicel PH101
A <sub>5</sub>	Ac. ascórbico-Estearato de magnesio
A <sub>6</sub>	Ac. ascórbico-Pharmatose
A <sub>7</sub>	Ac. ascórbico-Sorbitol Instant
A <sub>8</sub>	Ac. ascórbico-Talco
S <sub>1</sub>	Sorbitol
S <sub>2</sub>	Sorbitol-AC-DI-SOL
S <sub>3</sub>	Sorbitol-Aerosil
S <sub>4</sub>	Sorbitol-Avicel PH101
S <sub>5</sub>	Sorbitol-Estearato de magnesio
S <sub>6</sub>	Sorbitol-Pharmatose
S <sub>7</sub>	Sorbitol-Talco

Paralelo al estudio de compatibilidad se introdujeron frascos ampula conteniendo ácido ascórbico bajo tres condiciones diferentes: con HCl 0.1 N, NaOH 0.1 N y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 30%. Las muestras se sometieron a 60°C y se muestrearon de la misma manera antes establecida.

#### **5.2.4. Formulación.**

##### **5.2.4.1. Propuestas de Formulaciones.**

Mediante el resultado de los estudios de compatibilidad se eligieron los siguientes excipientes: Aerosil, Avicel PH 101, Estearato de magnesio y Pharmatose. Tomando como

critério inicial la formulación básica recomendada (tabla XIII), se propusieron las posibles formulaciones a manufacturar.

**Tabla XIII. Formulación básica recomendada para la manufactura de tabletas conteniendo Sorbitol Instant [10].**

Componente	Cantidad
Ac Ascórbico	50%
Sorbitol Instant	30 - 80%
Atancel PH 101	5 - 10%
Aerosil	3 - 7%
Estearato de magnesio	1%

Primeramente; los excipientes elegidos mediante el estudio de compatibilidad, se combinaron con el Ácido Ascórbico y el Sorbitol Instant en cuatro formulaciones diferentes (tabla XIV).

**Tabla XIV. Formulaciones propuestas de acuerdo a los estudios de compatibilidad.**

Materia prima	Formulación			
	1	2	3	4
Ac. Ascórbico (%)	50.0	50.0	50.0	50.0
Sorbitol Instant (%)	40.0	32.0	40.0	32.0
Atancel PH 101 (%)	8.0	16.0	0.0	0.0
Pharmatose (%)	0.0	0.0	8.0	16.0
Aerosil (%)	1.0	1.0	1.0	1.0
Estearato de magnesio (%)	1.0	1.0	1.0	1.0

De acuerdo a los resultados observados al manufacturar las formulaciones antes propuestas (tabla XIV), se modificaron los niveles de concentración de los excipientes y se propusieron nueve formulaciones diferentes (tabla XV).

**Tabla XV. Formulaciones propuestas modificando el tipo de excipientes y el nivel de concentración empleado.**

Materia prima	Formulación								
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
Ac. Ascórbico (%)	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0
Sorbitol Instant (%)	49.0	48.5	48.0	45.0	44.5	44.0	41.0	40.5	40.0
Aticel PH 101 (%)	0.0	0.0	0.0	4.0	4.0	4.0	8.0	8.0	8.0
Aerosil (%)	0.0	0.5	1.0	0.0	0.5	1.0	0.0	0.5	1.0
Estearato de magnesio (%)	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0

#### 5.2.4.2. Determinación de condiciones de mezclado.

Debido a que los polvos que fluyen rápidamente, especialmente aquellos que presentan partículas grandes y esféricas favorecen la segregación y como consecuencia el demezclado [9]; la presencia de excipientes con buenas propiedades de flujo en las formulaciones propuestas generan la necesidad de determinar las condiciones óptimas de mezclado con el fin de eliminar al máximo este problema.

Aunque la velocidad de mezclado depende básicamente del tipo y tamaño del mezclador, se tomó en consideración el límite mínimo comúnmente empleado para mezcladores de corte (rango: 30-100 rpm [97]) con el fin de minimizar lo mayor posible el efecto de segregación de los polvos.

Para la realización de la curva de mezclado se pesaron las cantidades correspondientes a la formulación 1 (tabla XIV), el peso total de la mezcla fue de 300.0 g. La velocidad de mezclado establecida fue de 32 rpm y los tiempos de muestreo se establecen en la tabla XVI.

**Tabla XVI. Condiciones para curva de mezclado.**

Tiempo de muestreo (minutos)	32 rpm
4.0	•
8.0	•
12.0	•
16.0	•
20.0	•
24.0	•
28.0	•

• Los muestreos se realizaron en tres puntos del mezclador:  
pierna derecha, pierna izquierda y centro.

#### 5.2.4.3. Curva de segregación.

Una vez determinadas las condiciones de mezclado, se preparó una mezcla correspondiente a la formulación 2 (tabla XIV) bajo tales condiciones; inmediatamente después se colocó el polvo en una bolsa de plástico y se dejó en un lugar fijo y protegido de la luz. Se realizaron muestreos al tiempo inicial, 1, 2 y 4 horas (cada tiempo por triplicado), las muestras fueron analizadas y se construyó una gráfica tiempo vs. contenido de activo.

#### 5.2.4.4. Mezclado de las formulaciones propuestas.

Las formulaciones propuestas se mezclaron bajo las condiciones establecidas mediante la curva de mezclado, el lubricante se adicionó cinco minutos antes del término del mezclado, el total de la mezcla fue de 300.0 g.

#### 5.2.4.5. *Determinación de las propiedades reológicas de las formulaciones.*

Una vez mezclados los polvos, se les determinaron las propiedades reológicas antes especificadas:

- % de Humedad. Se efectuó en una lámpara de IR
- Velocidad de flujo.
- Ángulo de reposo.
- Densidad aparente.
- Densidad compactada.
- Índice de compactación.
- Índice de Hausner (Ver *pág. 49 - 51*).

#### 5.2.4.6. *Tabletado.*

Las formulaciones fueron sometidas a tabletaje manteniendo la fuerza de compresión constante y se realizaron los controles de dureza y peso durante el proceso.

#### 5.2.4.7. *Pruebas de sabor y color.*

Una vez que se eligió la formulación VII (tabla XV), como la que presentó mejores características se realizó nuevamente una curva de mezclado bajo las mismas condiciones planteadas en el punto 5.2.5.2. Posteriormente se probaron tres saborizantes: piña y menta en un nivel de concentración de 0.5% por tableta, por lo que el nivel de concentración que se modificó fue el de Avicel (ver tabla XVII).

**Tabla XVII. Formulación propuesta para las pruebas de sabor.**

<b>Componente</b>	<b>Cantidad</b>
Ac Ascórbico	50.0%
Sorbitol Instant	41.0%
Avicel PH 101	7.5%
Saborizante	0.5%
Estearato de magnesio	1.0%
	100.0%

El panel de sabor se realizó en diez individuos voluntarios adultos. La prueba se efectuó bajo las siguientes criterios (basados en [7]):

- Ningún participante de la prueba se encontraba familiarizado con el proyecto
- El orden de toma de muestra se realizó al azar para cada individuo.
- El tiempo de masticación se estableció en 20 segundos para todas las muestras y todos los individuos; al transcurrir este tiempo, la tableta se retiró de la boca.
- Para evitar la pérdida temporal del sentido del gusto, se efectuó un tratamiento de lavado con 200 ml de agua entre cada toma de muestra dejando un lapso de tiempo de 10 minutos entre cada toma.

Las posibles respuestas fueron agradable o desagradable y se eligió el saborizante que mayor número de respuestas agradables presentó.

En la elección del color se probaron colorantes vegetales: amarillo y verde limón, evaluándose apariencia.

#### **5.2.5. Tableteado de la Formulación final.**

La formulación final elegida se tableteó por duplicado a 500.0 g y se evaluaron las propiedades establecidas.

##### **5.2.5.1. Escalamiento.**

Se mezcló un lote de 2 Kg. de polvo a una velocidad de 15 rpm con un tiempo de mezclado de 20 minutos. La elección del tiempo de mezclado se realizó muestreando en tres puntos del mezclado y evaluando las muestras, dicha mezcla se tableteó.

#### **5.2.6. Evaluación de las Tabletas.**

##### **5.2.6.1. Pruebas físicas realizadas a las tabletas.**

a) **Apariencia.** Se realizó por análisis visual, evaluando uniformidad de color y forma [43].

b) **Sabor.** Se realizó en cinco individuos siguiendo los mismos criterios que la prueba antes mencionada (elección de saborizante).

c) **Friabilidad.** Se realizó con veinte tabletas, las cuales fueron pesadas y colocadas en el tambor del friabilizador. Las condiciones de la prueba fueron: 5 minutos a una velocidad de 20 r.p.m. (el equivalente a 100 revoluciones del tambor), una vez que el equipo se detuvo automáticamente, se retiraron las tabletas, se limpió el exceso de polvo en ellas y se pesaron nuevamente, la friabilidad se reportó como el porcentaje de la diferencia en peso de las tabletas [43].

d) Dureza. Se realizó midiendo la fuerza requerida (en kilogramos) para romper las tabletas, mediante la aplicación de una fuerza diametral, lograda con un durómetro manual. Se reportó el promedio de diez tabletas.

e) Peso promedio y Variación de peso. Se determinó el peso promedio pesando veinte tabletas; considerando que al pesarse la tabletas de manera individual, el peso de no más de una se desviara más o menos del cinco por ciento del peso promedio y que ninguna tableta se desviara más o menos del diez por ciento del mismo.

f) Desintegración. Aunque esta prueba no es oficial para tabletas masticables, se realizó basada en las especificaciones farmacopeicas para tabletas no recubiertas [44].

g) Disolución. Esta prueba se realizó de dos maneras:

- Como tabletas intactas que representarían la disolución obtenida por deglución accidental de las tabletas intactas [7] y se realizó por el método 2 (paleta rotatoria) propuesto por especificaciones farmacopeicas [42]; y
- Parcialmente rotas que representaría la disolución de las tabletas sometidas a un proceso de masticación, que se realizó por el método 1 (canastilla rotatoria) de especificaciones farmacopeicas [42]. La ruptura de las tabletas se realizó de manera sistematizada mediante el método de Sandell [43].

La prueba se realizó con 800.0 ml de agua destilada como medio de disolución y manteniendo una temperatura de  $37 \pm 1$  °C y tiempos de muestreo de 2, 4, 6, 8, 10, 12, 15, 20, 25 y 30 minutos. En las dos determinaciones se se calculó el porcentaje disuelto para cada vaso y tiempo y se reportó el promedio de los mismos.



5.2.6.2. Pruebas químicas realizadas a las tabletas.

a) Contenido de principio activo. Se realizó mediante CLAR empleando Columna RP-18, fase móvil fosfato dibásico de amonio 0.1 M (pH 2.5), vel. de flujo 2.0 ml/min. y detección a 231 nm. Se pulverizaron 5 tabletas y se pesó el equivalente a 125.0 mg de ácido ascórbico, posteriormente se disolvió en la fase móvil y se aforó a 50 ml. Antes de efectuar la siguiente dilución, se filtró por gravedad para eliminar los excipientes, del filtrado obtenido se tomó cuantitativamente 1 ml y se aforó a 100 ml. La solución resultante se filtró por membrana 5  $\mu$  y se inyectó manualmente (20  $\mu$ l). El % de activo por tableta se calculó relacionando los valores de área bajo la curva obtenidos de la muestra problema y del estándar, y considerando la masa inicial pesada; el análisis se realizó por triplicado y se reportó el promedio de las determinaciones.

b) Uniformidad de contenido. Esta prueba se encuentra relacionada con el % de principio activo y variación de peso. Se determinó el contenido de principio activo y de acuerdo al peso promedio de las tabletas se calculó el % de ác. ascórbico para cada tableta [1.48].

## 6. Resultados y Análisis

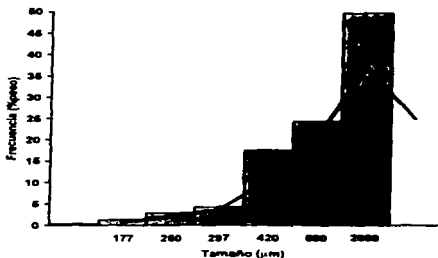
### 6.1. Propiedades determinadas para Sorbitol Instant.

Tabla XVIII. Propiedades determinadas para Sorbitol Instant

Propiedad medida	Valores esperados	Resultados
Propiedades organolépticas	Color: Polvo higroscópico blanco, gránulos u hojuelas	Conforme
	Olor: Inodoro	Conforme
	Sabor: dulce	Conforme
Solubilidad	Muy soluble en agua, ligeramente soluble en EtOH, Me-OH y AcOH; prácticamente insoluble en CHCl <sub>3</sub> y éter	Conforme
Ensayo de identidad	El derivado formado presenta como p. f. 174-179 °C El espectro IR presenta los mismos máximos que una muestra de referencia	p. f. 175-178 °C Conforme (Ver anexo B)
pH	7.0	7.1
Rotación Óptica	+4.0 - +7.0	+5.0
Contenido de Agua	≤ 1.0%	0.54%
Residuo de la Ignición	≤ 0.1%	0.024%
Arsénico	≤ 3 ppm	< 3 ppm
Cloruros	≤ 50 ppm	< 50 ppm
Sulfatos	≤ 0.01%	< 0.01%
Metales Pesados	≤ 0.001%	< 0.001%
Azúcares Reductores	El peso de óxido cuproso debe ser ≤ 50 mg	16.7 mg
Azúcares Totales	El peso de óxido cuproso debe ser ≤ 50 mg	10.4 mg
Pureza	91.0 - 100.5%	99.0%
Velocidad de flujo (gseg <sup>-1</sup> )	-----	6.2384
Angulo de reposo (°)	-----	31°40'
Densidad particulada aparente (g/cm <sup>3</sup> )	-----	0.5306
Densidad aparente (g/cm <sup>3</sup> )	-----	0.4092
Densidad compactada (g/cm <sup>3</sup> )	-----	0.4869
Factor de compresibilidad (%)	-----	15.7647
Índice de Hausner	-----	1.1899

**Tabla XIX. Datos para la distribución de Tamaño de partícula  
para Sorbitol Instant**

Tamaño ( $\mu\text{m}$ )	%Frecuencia de Distribución	% Acumulado
<149	0.35	0.35
149-177	1.26	1.61
177-250	2.80	4.41
250-297	4.19	8.60
297-420	17.52	26.12
420-590	24.17	50.30
590-2000	49.64	99.94
>2000	0.06	100.00
	100.0	



**Fig.12 Histograma de frecuencia para el tamaño de partícula  
de Sorbitol Instant (datos en Tabla XIX).**

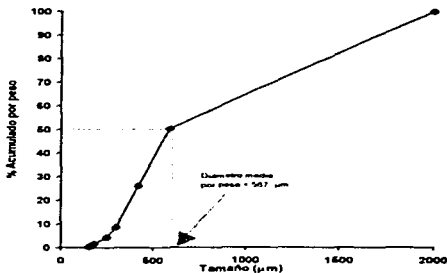


Fig. 13 Gráfica de frecuencia acumulada para el tamaño de partícula de Sorbitol Instant (datos presentados en la Tabla XIX)

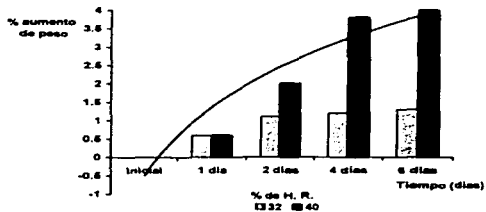


Fig. 14 Representación gráfica del aumento de peso con relación a la humedad relativa para Sorbitol Instant (Higroscopicidad).

De acuerdo a las propiedades determinadas, se comprueba que la sustancia en estudio: *Sorbitol Instant*, cumple con las especificaciones establecidas por FEUM 6a ed.; asimismo los valores obtenidos para propiedades reológicas tales como: Angulo de reposo, Factor de compresibilidad e Índice de Hausner, permiten clasificarlo como un polvo de flujo bueno, lo que lo hace un buen candidato como excipiente de compresión directa.

Por otro lado, cabe resaltar que la distribución de tamaño de partícula es bastante estrecha y con poca presencia de finos. El diámetro medio de las partículas, al ser mayor de 580  $\mu\text{m}$ , tiende a comportarse como un granulado, lo cual ayudaría en el proceso de compactación; no obstante esta característica pudiera favorecer la presencia de espacios que permitirían el atrapamiento de aire y humedad que sería poco recomendable porque afectaría las propiedades de las tabletas fabricadas con sorbitol.

En lo concerniente a higroscopicidad cabe hacer notar que la sustancia absorbe humedad de una manera considerable, lo que hace que la humedad se convierta en un factor crítico durante el desarrollo de la formulación deseada.

## 6.2. Propiedades determinadas para Ác. ascórbico recubierto.

Tabla XX. Propiedades determinadas para Ác. Ascórbico recubierto

Propiedad medida	Valores esperados	Resultados
Propiedades organolépticas	Color: Cristales o polvo blanco o ligeramente amarillo Olor: Inodoro Sabor: ácido	Conforme
Ensayos de identidad	a) Su espectro IR presenta máximos a las mismas $\lambda$ que una referencia de Ác. ascórbico b) Su solución ácida exhibe solo un máximo a 244 nm c) Formación de ppt. gris oscuro d) Vire de la solución de amarillo a azul e) Reduce una soln. de tartrato cúprico alcalino	Conforme (Ver Anexo B) Conforme (Ver Anexo B) Conforme Conforme Conforme
Rotación Óptica	+20.5° y +21.5°	+21.0°
pH	Entre 2.2 y 2.5	2.3
Metales Pesados	< 20 ppm	< 20 ppm
Residuo de la Ignición	< 0.1%	0.066%
Pureza	99.0 - 100.5%	99.95%
Velocidad de flujo (gseg <sup>-1</sup> )	-----	14.2133
Angulo de reposo (°)	-----	22°34'48"
Densidad particulada aparente (g/cm <sup>3</sup> )	-----	0.8191
Densidad aparente (g/cm <sup>3</sup> )	-----	0.9069
Densidad compactada (g/cm <sup>3</sup> )	-----	1.0858
Factor de compresibilidad (%)	-----	15.3882
Índice de Hausner	-----	1.1972

Tabla XXI. Datos para la distribución de Tamaño de partícula para Ác. ascórbico recubierto

Tamaño (µm)	% Frecuencia de Distribución	% Acumulado
<125	31.80	31.80
125-149	4.35	36.15
149-177	16.63	52.78
177-250	12.32	65.10
250-297	8.99	74.09
297-420	16.23	90.33
420-590	6.16	96.48
>590	3.51	100.0
	100.0	

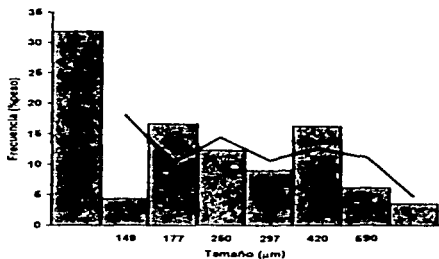


Fig. 15 Histograma de frecuencia para el tamaño de partícula de Ac. Ascórbico recubierto (datos en Tabla XXI).

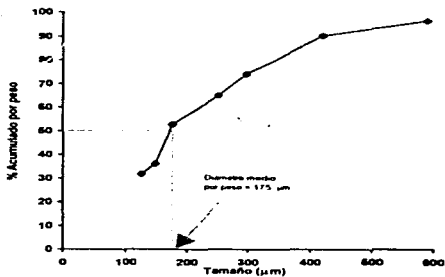


Fig. 16 Gráfica de frecuencia acumulada para el tamaño de partícula de Ac. Ascórbico recubierto (datos presentados en la Tabla XXI)

El ácido ascórbico recubierto con etilcelulosa cumple con las especificaciones planteadas por FEUM 6a ed. para la materia prima sin recubrir ; de acuerdo con los resultados obtenidos para ángulo de reposo, factor de compresibilidad e Índice de Hausner, el polvo presenta excelentes propiedades de flujo, lo que aunado a las buenas propiedades de flujo que presenta el *Sorbitol Instant* se favorecería la fabricación de las tabletas por un proceso de compresión directa.

De acuerdo a los resultados obtenidos para la distribución del tamaño de partícula; se observa que éste no es homogéneo y que presenta una gran cantidad de partículas pequeñas, lo que podría ocasionar problemas en la manufactura de las tabletas específicamente en el proceso de mezclado ya que se podría ver favorecido el demezclado, sobre todo por la gran diferencia de tamaños de partícula entre el Sorbitol y el ác. Ascórbico; para disminuir éstos problemas al máximo, se realizó un tamizado del ácido separando las partículas menores a 250  $\mu\text{m}$ , de manera tal que en las pruebas sucesivas se emplearon los dos componentes más importantes de la formulación a desarrollar con tamaños de partícula más semejantes.



### 6.3. Resultados de la Validación del Método Anulítico

Tabla XXII. Evaluación del Sistema

LINEALIDAD DEL SISTEMA	
<i>Obtenidos</i>	<i>Esperados</i>
CV = 1.43%	CV < 1.5%
r = 0.9960	r > 0.99
r <sup>2</sup> = 0.9921	r <sup>2</sup> > 0.98
PRECISIÓN DEL SISTEMA	
<i>Obtenidos</i>	<i>Esperados</i>
CV = 0.37%	CV < 1.5%

Tabla XXIII. Evaluación del Método

ESPECIFICIDAD DEL MÉTODO	
<i>Obtenidos</i>	<i>Esperados</i>
Cumple	Específico
LINEALIDAD DEL MÉTODO	
<i>Obtenidos</i>	<i>Esperados</i>
m = 1.0277	m = 1
b = -4.36x10 <sup>-1</sup>	b = 0
r <sup>2</sup> = 0.9981	r <sup>2</sup> > 0.98
R = 99.20%	98% ≤ R ≤ 102%
CV = 0.96%	CV ≤ 2%
EXACTITUD Y REPETIBILIDAD AL 100%	
<i>Obtenidos</i>	<i>Esperados</i>
R = 99.04%	98% ≤ R ≤ 102%
CV = 1.25%	CV ≤ 2%
REPRODUCIBILIDAD	
<i>Obtenidos</i>	<i>Esperados</i>
CV = 0.89%	CV ≤ 2%
ESTABILIDAD DE LA MUESTRA ANALÍTICA	
<i>Obtenidos</i>	<i>Esperados</i>
a) Intervalo de confianza	
Temp. Ambiente/90 min.* -2.5405 < IC < 2.2671	Debe incluir el valor de cero para cualquier condición
Temp. Ambiente/180 min.* -5.4046 < IC < 2.0512	
Refrigeración/90 min.* -3.9938 < IC < 2.0404	
b) Factor I	
TA/90 min.* I = 99.87%	98% ≤ I ≤ 102%
TA/180 min.* I = 98.29%	
Refr./90 min.* I = 99.16%	

\* Muestras protegidas de la luz

### 6.3.1. Linealidad del Sistema

Tabla XXIV. Resultados para la linealidad del sistema

Concentración (mg/ml) a partir de la solución patrón (x)	Unidades de área (y)		
$x_1 = 19.93$	$y_{11} = 337685$	$y_{12} = 338895$	$y_{13} = 335682$
$x_2 = 22.42$	$y_{21} = 383895$	$y_{22} = 383195$	$y_{23} = 383177$
$x_3 = 24.91$	$y_{31} = 425070$	$y_{32} = 425495$	$y_{33} = 422727$
$x_4 = 27.40$	$y_{41} = 464910$	$y_{42} = 463525$	$y_{43} = 464097$
$x_5 = 29.895$	$y_{51} = 494458$	$y_{52} = 490323$	$y_{53} = 490336$

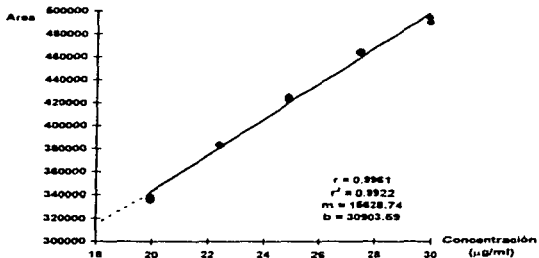


Fig. 17 Representación gráfica de la correlación concentración-unidades de área

Tabla XXV. Capacidad predictiva del modelo empírico

$x_i$	$\hat{y}_i$	$e_i (x10^{-4})$
19.93	342384.5401	-3.47
22.42	381300.1224	-3.18
24.91	420215.7046	-3.89
27.40	459131.2868	-4.60
29.895	498125.0128	-4.70
		$\bar{e} = -3.97 \times 10^{-4}$

Modelo empírico:  $y = 30903.5948 + 15628.7479x - 3.97 \times 10^{-4}$

#### 6.3.1.1. Análisis de Varianza para la Regresión lineal

H<sub>0</sub>: Y no presenta dependencia lineal con X

H<sub>1</sub>: Y presenta dependencia lineal con X

**Tabla XXVI. Análisis de varianza para regresión lineal**

Fuente de Variación	Suma de Cuadrados	Grados de libertad	Cuadrados Medios	F <sub>calc</sub>
Regresión	$4.54 \times 10^{10}$	1	$4.54 \times 10^{10}$	1627.8397
Error	363118910	13	2732223.85	
Total	$4.58 \times 10^{10}$	14		

Criterio de aceptación

$$F_{\text{calc}} \leq F_{\text{tab}}(\alpha, \nu)$$

$$1627.8397 > 2.160, \text{ con } \alpha = 0.05$$

Se rechaza H<sub>0</sub>, por consiguiente Y (unidades de área) depende linealmente de X (concentración), con un nivel de significancia de 0.05

### 6.3.2. Precisión del Sistema.

**Tabla XXVII. Respuesta del sistema frente a una misma concentración**

Unidades de Área
416307
416602
415900
412427
414622
415895

Coefficiente de variación:

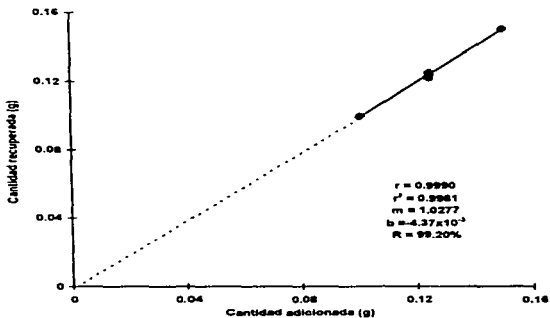
$$\%CV = (1557.9938/4152921667) \times 100 = 0.37\%$$

De acuerdo al CV obtenido se cumple con el criterio de precisión del sistema.

**6.3.3. Linealidad del Método.**

**Tabla XXVIII. Resultados para linealidad del método**

	Cantidad adicionada (g) x	Cantidad recuperada (g) y	% Recobro
80%	0.1006	0.0991	98.51
	0.1008	0.0993	98.51
	0.1006	0.0998	99.20
100%	0.1251	0.1252	100.08
	0.1254	0.1240	98.88
	0.1250	0.1218	97.44
120%	0.1503	0.1502	99.93
	0.1503	0.1506	100.20
	0.1501	0.1502	100.07



**Fig. 18 Representación gráfica de la correlación cantidad adicionada-cantidad recuperada**

**Modelo empírico:  $y = -4.37 \times 10^{-3} + 1.0277 - 6.33 \times 10^{-4}$**

6.3.3.1. Prueba de hipótesis para la ordenada al origen

$$H_0: b = 0$$

$$H_a: b \neq 0$$

Criterio de aceptación

$$|t_{calc}| \leq t_{tab}(1 - \alpha/2)$$

$$|-2.0422| < 2.365$$

Por consiguiente, se acepta  $H_0$  comprobándose que la ordenada al origen es igual a cero con un nivel de significancia de 0.05

$$\text{Intervalo de confianza: } (-4.35 \times 10^{-3} < -4.36 \times 10^{-3} \leq -4.37 \times 10^{-3})$$

6.3.3.2. Prueba de hipótesis para la pendiente

$$H_0: m = 1$$

$$H_a: m \neq 1$$

Criterio de aceptación

$$|t_{calc}| \leq t_{tab}(1 - \alpha/2)$$

$$1.6266 < 2.365$$

Se acepta  $H_0$ , por lo tanto la pendiente es significativamente igual a uno, con  $\alpha = 0.05$ .

$$\text{Intervalo de confianza: } (1.0260 \leq 1.0277 \leq 1.0294)$$

### 6.3.3.3. Análisis de varianza para la Regresión lineal

$H_0$ : Y no presenta dependencia lineal con X

$H_a$ : Y presenta dependencia lineal con X

*Tabla XXIX. Análisis de varianza para regresión lineal*

Fuente de Variación	Suma de Cuadrados	Grados de libertad	Cuadrados Medios	$F_{calc}$
Regresión	$3.89 \times 10^{-3}$	1	$3.89 \times 10^{-3}$	3628.82
Error	$7.51 \times 10^{-6}$	7	$1.07 \times 10^{-6}$	
Total	$3.90 \times 10^{-3}$	8		

Criterio de aceptación

$$F_{calc} \leq F_{table}(n, \alpha)$$

$$3628.82 > 8.07, \text{ con } \alpha = 0.05$$

Se rechaza  $H_0$ , por consiguiente Y (cantidad recuperada) depende linealmente de X (cantidad adicionada), con un nivel de significancia de 0.05.

$$\text{Coeficiente de variación: } \%CV = (0.9494/99.20) \times 100 = 0.9570$$

Ya que CV obtenido es menor del 1.5 por ciento, el método cumple con el criterio para linealidad.

#### 6.3.4. Exactitud y Repetibilidad al 100%.

**Tabla XXXI. Resultados para Exactitud y Repetibilidad**

<b>% Recobro</b>
98.39
98.40
98.30
97.94
100.36
100.86
R = 99.0417
$s_{m1} = 1.2365$
%CV = 1.2484

##### 6.3.4.1. Prueba de Hipótesis para exactitud

$$H_0: \mu = 100\%$$

$$H_a: \mu \neq 100\%$$

**Criterio de aceptación**

$$|t_{\text{calc}}| \leq t_{\text{tab}}(\alpha/2)$$
$$|-1.8985| \leq 2.571, \text{ con } \alpha = 0.05$$

Se acepta  $H_0$ ; por consiguiente la media no es significativamente diferente del 100% con un nivel de significancia de 0.05.

$$\text{Intervalo de confianza: } (97.7438 \leq 99.0417 \leq 100.3395)$$

#### 6.3.4.2. Prueba de Hipótesis para repetibilidad

$$H_0: \sigma_0 = 2\%$$

$$H_a: \sigma_0 \neq 2\%$$

Criterio de aceptación

$$\chi^2_{2, \alpha/2} \leq \chi^2_{2, 1-\alpha/2}$$

$$1.9111 \leq 12.832, \text{ con } \alpha = 0.05 \text{ y g.l.} = 5$$

Se acepta  $H_0$ ; por tanto la varianza no es significativamente diferente del 2% con un nivel de significancia de 0.05.

$$\text{Intervalo de confianza: } (0.7718 \leq 1.2484 \leq 3.0333)$$

#### 6.3.5. Reproducibilidad.

**Tabla XXXI. Resultados para Reproducibilidad**

		Dia	
		1	2
Analista	1	98.40	100.40
		100.36	99.99
		100.86	99.96
2		99.58	98.01
		100.62	100.28
		99.04	99.33



### 6.3.5.1. Prueba de Hipótesis

$H_0$ : No hay efecto del analista

$H_a$ : Hay efecto del analista

$H_0$ : No hay efecto del día

$H_a$ : Hay efecto del día

$H_0$ : No hay efecto de la interacción analista-día

$H_a$ : Hay efecto de la interacción analista-día

**Tabla XXXII. Análisis de varianza para reproducibilidad**

Fuente de Variación	Suma de Cuadrados	Grados de Libertad	Cuadrados Medios	F <sub>tab</sub>
Analista	0.8059	1	0.8059	12.2105
Día	0.0660	1	0.0660	0.1434
Interacción	0.4602	1	0.4602	0.4981
Error	7.3914	8	0.9239	
Total	8.7236	11		

#### Criterio de aceptación

$$F_{tab} \leq F_{tab(\alpha)}$$

Para analista:  $12.2101 \leq 647.8$ , con  $\alpha = 0.05$  y g.l. = 1,1

Para día:  $0.1434 \leq 647.8$ , con  $\alpha = 0.05$  y g.l. = 1,1

Para interacción analista-día:  $0.4981 \leq 7.57$ , con  $\alpha = 0.05$  y g.l. = 1,8

Se observa que el método es reproducible ya que no se presentó efecto del analista, del día o de la interacción analista-día.

Coefficiente de variación

$$\%CV = (0.8905/99.7358) = 0.8929$$

### 6.3.6. Estabilidad de la muestra analítica.

La muestra analítica resultó no ser estable ni a 48 ni a 24 hrs aún en refrigeración y protegida de la luz.

**Tabla XXXIII. Resultados para estabilidad de la muestra analítica**

Inicial (%)	T. ambiente* 90 minutos (%)	T. ambiente* 180 minutos (%)	Refrigeración* 90 minutos (%)
100.08	99.85	99.98	99.91
98.87	97.80	96.34	97.07
97.47	98.36	95.07	96.97

\*Muestras protegidas de la luz

**Tabla XXXIV. Intervalos de Confianza para cada condición de Estabilidad**

Condición de Almacenaje	Tiempo de muestreo (minutos)	Intervalo de Confianza	Factor I (%)
Oscuridad (T. ambiente)	90.0	(-2.5405 a 2.2671)	99.87
Oscuridad (T. ambiente)	180.0	(-5.4046 a 2.0512)	98.29
Oscuridad (Refrigeración)	90.0	(-3.9938 a 2.0404)	99.16

La muestra analítica es estable a temperatura ambiente y protegida de la luz por 90 y 180 minutos ya que el intervalo de confianza incluye el valor de cero y porque el valor de la media para el factor I se encuentra entre 98-102%, que es el criterio establecido para métodos cromatográficos. Asimismo, la muestra es estable a refrigeración y protegida de la luz por 90 minutos por cumplir con los mismos criterios.

### 6.3.7. Especificidad.

Las muestras de placebo no presentaron respuesta en la separación cromatográfica con fase móvil de Fosfato de dibásico de amonio 0.1 M (pH = 2.5) y detección a 231 nm. (Ver apéndice A).

## 6.4. Resultados de los estudios de Compatibilidad .

**Tabla XXXVI. Estabilidad del principio activo**

Condiciones	Resultado
Ácidas (HCl 0.1 N)	+
Básicas (NaOH 0.1 N)	+
Oxidación (H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ) al 30%	-

+ Degradación - Ausencia de degradación

**Tabla XXXVII. Estudios de compatibilidad Ác. Ascórbico - Excipiente**

Mezclas	Condición			
	40°C	60°C	40°C/75% HR	Luz
Ac. ascórbico	-	+	+	-
Ac. ascórbico-AC-DI-SOL	+	+	+	+
Ac. ascórbico-Acrosil	-	-	+	-
Ac. Ascórbico-Avicel PH101	-	-	+	-
Ac. Ascórbico-Estearato de magnesio	-	-	+	-
Ac. ascórbico-Pharmatose	-	-	+	-
Ac. Ascórbico-Sorbitol Instant	-	-	+	-
Ac. ascórbico-Talco	-	+	+	-

+ Degradación - Ausencia de degradación

**Tabla XXXVIII. Estudios de compatibilidad Sorbitol Instant - Excipientes**

Mezclas	Condición			
	40°C	60°C	40°C/75% HR	Luz
Sorbitol	-	-	++	-
Sorbitol-AC-DI-SOL	-	-	++	-
Sorbitol-Aerosol	-	-	++	-
Sorbitol-Aticel PH101	-	-	++	-
Sorbitol-Estearato de magnesio	-	-	++	-
Sorbitol-Pharmatose	-	-	++	-
Sorbitol-Talco	-	-	++	-

+ Degradación - Ausencia de degradación ++ Pérdida total del estado sólido

Primera mente se observó que el ácido ascórbico presenta degradación frente a condiciones ácidas y básicas; esta degradación se puede atribuir a que en ambos casos se llevó a cabo una hidrólisis, provocando como consecuencia la apertura del anillo lactona que caracteriza al ác. ascórbico, debido a dicha ruptura de anillo, muy posiblemente el producto de degradación formado es el ác. dicetogulónico (ver fig. 10a) o incluso el ácido oxálico. Asimismo, la degradación se atribuye también a la elevada inestabilidad que presenta el ác. Ascórbico en solución.

El hecho de que frente a peróxido de hidrógeno no se observó degradación aparente se explica por el hecho de que la reacción de oxidación del ácido ascórbico normalmente es reversible en solución; por consiguiente, es factible que al encontrarse la reacción en equilibrio se haya dificultado la detección de la degradación.

En cuanto a las mezclas ácido ascórbico-excipiente; se observó que ninguna fue estable a 40°C/75% HR lo cual se atribuye básicamente a la inestabilidad del ác. Ascórbico

frente a la humedad, ya que incluso la sustancia sola presentó degradación. Cabe destacar que la mezcla de ác. Ascórbico-AC-DI-SOL se degradó en todas las condiciones probadas, situación atribuida a que el excipiente catalizó la reacción de degradación del ácido, en el caso de 60°C, el activo solo presentó degradación y algunas mezclas no, esta situación se pudo presentar debido a un efecto "protector" de los excipientes, aunque muy posiblemente este efecto únicamente retardó la degradación ya que en un estudio más largo es muy probable que el ácido sufra degradación aún en combinación con los excipientes. En el caso específico del talco, la incompatibilidad se atribuye a la presencia de trazas metálicas que comúnmente contiene dicho excipiente; las cuales aceleraron el proceso degradativo.

En el caso del *Sorbitol Instant* la variable crítica que ocasionó la degradación fue la humedad ya que las muestras incluso perdieron su estado sólido, formándose en todos los casos una suspensión; por consiguiente, tanto para el activo como para el sorbitol, la humedad resultó ser un factor crítico, por lo que a lo largo del trabajo de formulación se trató de controlar la exposición de los polvos a la humedad ambiental de las áreas de trabajo con el fin de eliminar es riesgo de degradación.

Del estudio de compatibilidad se eligieron las siguientes materias primas, las cuales no favorecieron la degradación del activo ni del sorbitol:

- Aerosil<sup>®</sup>
- Avicel PH 101<sup>®</sup>
- Pharmatose<sup>®</sup>
- Estearato de Magnesio

## 6.5. Formulación.

### 6.5.1. Curva de mezclado.

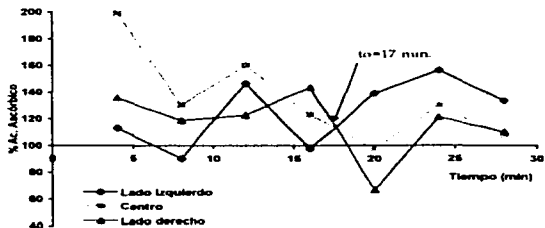


Fig. 19. Representación gráfica que presenta los resultados promedio en la determinación de la curva de mezclado (Velocidad de mezclado 32 rpm)

El tiempo de mezclado se determinó gráficamente y fue el punto en que el % de activo determinado era más homogéneo y más cercano a 100%. El tiempo determinado fue de 17 minutos a 32 rpm y se empleó para el mezclado de las formulaciones propuestas adicionando el lubricante 5 minutos antes de del total del tiempo.

Las variaciones tan considerables en el % de activo se atribuye a las diferencias en el tamaño de partícula entre los componentes mayoritarios de la formulación: sorbitol y ác. Ascórbico y al libre flujo del polvo que favorece la segregación.

#### 6.5.2. Curva de segregación.

Debido a que durante la manufactura de las formulaciones se observó que el polvo presentaba demezclado; se realizó una curva de segregación con el fin de establecer el límite de tiempo en que el mezclado del polvo se mantenía uniforme (ver fig. 20).

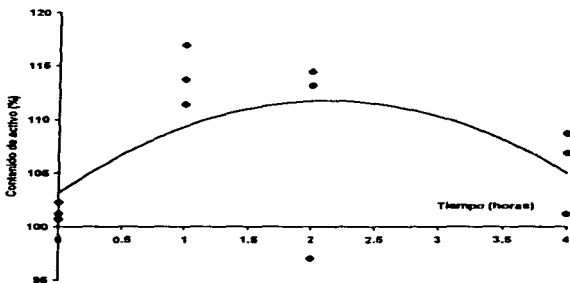


Fig. 20 Curva de segregación

Aunque el % de activo se mantuvo en un rango aceptable 100-115%; se observa que la mezcla empezó a perder su homogeneidad a una hora de haber realizado el

mezclado, por lo que se estableció que para todas las formulaciones se realizara el mezclado e inmediatamente realizarse las pruebas de reología y el tableteado.

El comportamiento parabólico de la curva de segregación se atribuye básicamente a la diferencia en el tamaño de partícula e incluso la forma de las mismas. Primeramente se observa un aumento en el contenido de ác. Ascórbico lo cual se debe a que el sorbitol por presentar partículas más grandes y por ser gránulos redondos tienden a segregarse más rápido que las del activo. No obstante la segregación del ácido también se presenta y ocasiona que la curva tienda a bajar nuevamente.

Debido al problema de la segregación se consideró recomendable la adición de otros excipientes además del sorbitol como los propuestos en las formulaciones con el fin de llenar los espacios vacíos entre las partículas y disminuir la posibilidad de demezclado.

### 6.5.3. Formulaciones con Avicel y Pharmatose

#### 6.5.3.1. Reología para las mezclas propuestas

**Tabla XXXVIII. Reología para las mezclas propuestas variando el tipo de excipiente: Avicel y Pharmatose; y el % del mismo: 8% y 16%**

Propiedad medida	Formulación			
	1	2	3	4
Velocidad de flujo ( $\text{gsec}^{-1}$ )	8.36	7.82	7.59	9.09
Angulo de reposo ( $^{\circ}$ )	31°40'	26°55'	27°45'	24°04'
Densidad inicial ( $\text{gcm}^{-3}$ )	0.6056	0.6355	0.6554	0.6884
Densidad compactada ( $\text{gcm}^{-3}$ )	0.7210	0.7785	0.7232	0.7765
Factor de compresibilidad (%)	16.00	18.37	9.37	11.34
Índice de Hausner ( $\text{gcm}^{-3}$ )	1.1905	1.2250	1.1034	1.1279
Humedad (%)	0.8	0.9	1.0	1.1



Aunque de acuerdo a los resultados obtenidos todas las formulaciones presentan buenas propiedades de flujo que permitirían la manufactura de las tabletas por compresión directa; se observa que con base en el factor de compresibilidad y ángulo de reposo, las formulaciones 3 y 4 que contienen Pharmatose al 8 y 16% respectivamente, son las que presentan mejores propiedades de flujo. Este favorecimiento en las propiedades de flujo se atribuye a que el Pharmatose presentó menor cohesividad en los polvos.

#### 6.5.3.2. *Tabletenido.*

**Tabla XXXIX. Propiedades determinadas para las tabletas obtenidas variando el tipo de excipiente: Avicel y Pharmatose; y el % del mismo: 8% y 16%**

Propiedad medida	Formulación			
	1	2	3	4
Peso promedio (mg)	500.8	486.0	532.0	514.5
Variación de peso	3.15%	2.27%	7.90%	7.13%
Dureza (Kg)	5.15	6.55	6.4	6.95
Friabilidad (%)	0.67	2.10	2.34*	4.55
Humedad (%)	2.1	3.0	2.0	2.4

\* Se presentó laminado

Aunque las propiedades de flujo de las formulaciones con Pharmatose fueron mejores, las tabletas elaboradas con estas mezclas no cumplieron con los criterios aceptables ya que presentaron una variación de peso y friabilidad muy elevadas que se atribuye a la poca cohesividad de los polvos ya que tienden a dispersarse fácilmente. No obstante para evaluar si existe o no diferencia entre un excipiente y otro así como la influencia de la concentración se realizó una inferencia estadística (Ver tabla XL).

**Tabla XL. Diseño factorial 2x2 comparando tipo de excipiente y nivel de concentración del mismo**

		Factor B: % de Excipiente				
		8%		16%		
Factor A: Tipo de excipiente	Avicel	1	2			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Factores constantes:</li> <li>• Dosis del activo 50.0%</li> <li>• Proporción de lubricante 1.0%</li> <li>• Fuerza de compresión</li> <li>• Velocidad de tableteaje</li> </ul>
		5.5	5.0	6.0	7.0	
		5.0	5.0	6.0	7.0	
		5.0	5.5	7.0	6.0	
		5.0	4.5	6.5	6.0	
		3	4			
Pharmatose		5.5	6.5	9.0	6.0	Variable de respuesta: Dureza
		7.0	7.0	8.0	5.0	
		7.0	6.0	5.0	6.0	
		4.5	7.5	8.5	8.0	
		7.5	5.5	6.0	8.0	

1-4: No. de formulación

*Pruebas de hipótesis*

Ho: No existe efecto del tipo de excipiente

Ha: Existe efecto del tipo de excipiente

Ho: No existe efecto del nivel de concentración

Ha: Existe efecto del nivel de concentración

**Tabla XLI. Tabla de ANADEVa para el diseño 2x2 comparando tipo de excipiente y nivel de concentración.**

Fuente de Variación	Suma de Cuadrados	Grados de libertad	Cuadrados Medios	F <sub>0</sub>
Tipo de excipiente	6.8062	1	6.8062	25.31
Nivel de concentración	9.5062	1	9.5062	35.35
Error	9.6812	36	0.2689	
Total	25.9937	39		

**Criterio de aceptación**

$$F_{calc} \leq F_{tab}(a, n, \alpha)$$

*Para el tipo de excipiente:* 25.31 < 647.8

*Para el nivel de concentración:* 35.35 > 5.48

Se acepta la hipótesis nula para el tipo de excipiente por lo tanto se concluye que no existe un efecto significativo al 0.05% sobre la dureza; en cambio se rechaza la hipótesis nula para el nivel de concentración, concluyéndose por consiguiente que existe un efecto significativo al 0.05% del nivel de concentración sobre la dureza de las tabletas.

El excipiente elegido fue Avicel PH 101; de las dos formulaciones propuestas con este excipiente, la formulación 1 fue la que mejores propiedades de flujo y de tableteaje presentó, por consiguiente se propusieron nueve formulaciones comparando entre Avicel PH 101 y dos diferentes niveles de concentración.

6.5.4. Formulaciones con Avicel y Aerosil.

6.5.3.1. Reología para las mezclas propuestas.

Tabla XLII. Reología para las mezclas propuestas variando el tipo de excipiente: Avicel y Aerosil y el % concentración empleado.

Propiedad medida	Formulación								
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
Velocidad de flujo (gseg <sup>-1</sup> )	9.14	8.86	9.07	10.62	8.76	9.11	8.48	8.75	8.58
Angulo de reposo (°)	27°38'	29°24'	27°48'	30°39'	27°17'	27°31'	24°23'	24°51'	31°10'
Densidad inicial (gcm <sup>-3</sup> )	0.6537	0.6296	0.6238	0.6219	0.6242	0.6227	0.6035	0.6289	0.6055
Densidad compactada (gcm <sup>-3</sup> )	0.7660	0.7434	0.7369	0.7404	0.7362	0.7355	0.7066	0.7439	0.7209
Factor de compresibilidad (%)	14.70	15.31	15.35	15.99	15.21	15.34	14.59	15.46	16.01
Indice de Hausner (gcm <sup>-3</sup> )	1.1718	1.1807	1.1813	1.1905	1.1794	1.1811	1.1708	1.1828	1.1906
Humedad (%)	0.9	0.9	1.1	0.9	0.9	1.0	1.1	1.2	1.0

Las propiedades reológicas de las nueve formulaciones fueron muy semejantes y en todos los casos el flujo fue bueno. Las formulaciones que presentaron mejores propiedades de flujo de acuerdo al ángulo de reposo, el factor de compresibilidad y el Índice de Hausner fueron la formulación I y la VII; las cuales tienen en común que no contienen aerosil. Aunque el aerosil se empleó como adyuvante para evitar la absorción elevada de humedad, no se observó gran influencia de este excipiente sobre los valores de humedad de las formulaciones.

6.5.3.2. *Tabletado.*

**Tabla XLIII. Propiedades determinadas para las tabletas obtenidas variando el tipo de excipiente: Avicel y Aerosil y el % de concentración empleado.**

Propiedad medida	Formulación								
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
Peso promedio (mg)	494.3	519.0	475.4	498.9	559.7	437.4	562.7	462.1	506.86
Variación de peso	2.87	3.03	7.75	3.65	3.16	4.78	3.15	3.74	3.15
Dureza (Kg)	6.2	7.85	5.8	4.7	5.35	2.6	7.1	2.9	1.95
Friabilidad (%)	2.87	3.99	5.61*	2.97	3.75	16.53*	1.51	12.86*	0.67
Humedad (%)	1.9	2.0	1.9	2.0	2.0	2.0	1.9	1.8	2.1

\* Se presentó lamulado

De las formulaciones tableteadas, las formulaciones III, VI y VIII fueron las que no cumplieron con los criterios aceptables ya que presentaron valores de friabilidad muy elevados y coinciden en que contienen aerosil, en los primeros dos casos la concentración de aerosil fue de 1% y en el otro del 5%, por consiguiente se observa que el aerosil ocasiona problemas y sobre todo no presenta resultados reproducibles, ya que la formulación IX contiene los mismos componentes que la formulación 1 en el estudio anterior y los valores varían considerablemente especialmente en lo que concierne a dureza. Con el fin de evaluar si existe o no diferencia significativa entre el tipo de excipiente y el nivel de concentración, se efectuó una inferencia estadística (Ver *tabla XLIV*).

**Tabla XLIV. Diseño factorial 2<sup>3</sup> comparando tipo de excipiente y nivel de concentración.**

		Factor B: Aerosil						
		0%		0.5%		1.0%		
Factor A: Avicel PH 101	0%	I		II		III		• Factores constantes: • Dosis del activo 50.0% • Proporción de lubricante 1.0% • Fuerza de compresión • Velocidad de tableteaje  Variable de respuesta: Dureza
		6.0 7.0	8.0 7.5	5.5 5.5	6.0 6.0			
		7.0 5.0	8.0 6.0	6.0 6.0	6.0 6.0			
	4%	6.0 6.5	7.0 10.0	6.0 6.0	5.0 5.5			
		6.5 6.5	8.5 8.5	5.0 5.5	6.0 6.5			
		5.5 6.0	5.5 8.5	6.0 6.5				
	8%	IV		V		VI		
		5.0 4.0	6.5 6.5	2.5 3.0	3.0 2.0			
		5.0 4.0	7.0 5.0	3.0 2.0	2.5 2.5			
	5.5 5.0	4.0 6.0	3.0 2.5	4.0 6.0				
	4.0 5.5	4.5 4.0	2.0 3.0	4.0 6.0				
	VII		VIII		IX			
	7.0 7.5	3.0 3.0	2.0 1.5	2.0 3.0				
	7.0 7.0	3.5 2.5	2.0 3.0	2.0 3.0				
	7.0 6.5	3.5 3.5	1.5 2.0	2.5 1.5				
	6.0 7.0	3.0 2.0	2.5 1.5	3.0 2.0				
	8.0 8.0	3.0 2.0	2.0 1.5	3.0 2.0				

I - IX: no. de formulación

*Pruebas de hipótesis*

- H<sub>0</sub>:** No existe efecto del Avicel PH 101 sobre la dureza  
**H<sub>a</sub>:** Existe efecto del Avicel PH sobre la dureza
- H<sub>0</sub>:** No existe efecto del Aerosil sobre la dureza  
**H<sub>a</sub>:** Existe efecto del Aerosil sobre la dureza
- H<sub>0</sub>:** No existe efecto de la interacción Avicel PH 101-Aerosil sobre la dureza  
**H<sub>a</sub>:** Existe efecto de la interacción Avicel PH 101-Aerosil sobre la dureza

**Tabla XLV. Tabla de ANADEVIA para el diseño 2<sup>3</sup> comparando tipo de excipiente y nivel de concentración.**

Fuente de Variación	Suma de Cuadrados	Grados de libertad	Cuadrados Medios	F <sub>0</sub>
<b>Avicel PH 101 (A)</b>	127.4884	2	63.7444	102.1
(A <sub>1</sub> )	(104.0167)	1	(104.0167)	166.75
(A <sub>2</sub> )	(23.4722)	1	(23.4722)	37.63
<b>Aerosil (B)</b>	105.7722	2	52.8861	84.78
(B <sub>1</sub> )	(97.5375)	1	(97.5375)	156.36
(B <sub>2</sub> )	(8.2347)	1	(8.2347)	113.20
<b>Interacción (AB)</b>	109.3778	4	27.3434	43.83
(AB <sub>11</sub> )	(56.4062)	1	(56.4062)	90.42
(AB <sub>12</sub> )	(40.2521)	1	(40.2521)	124.31
(AB <sub>21</sub> )	(1.5187)	1	(1.5187)	2.43
(AB <sub>22</sub> )	(11.2007)	1	(11.2007)	17.95
<b>Error</b>	50.5250	81	0.6238	
<b>Total</b>	393.1639	89		

\* Interacciones obtenidas por contrastes ortogonales.

#### Criterio de aceptación

$$F_{calc} \leq F_{tab}(a/2)$$

1	102.1 > 39.00
2	84.78 > 10.65
3	43.83 > 2.79

Se rechazan las tres hipótesis nulas; por consiguiente, existe efecto significativo (con  $\alpha = 0.05$ ) del avicel PH 101, del aerosil, de la interacción avicel PH 101- aerosil y de la concentración sobre la dureza de las tabletas.

La formulación que presentó mejores propiedades de tableteaje y se relaciona con las propiedades de flujo fue la formulación VII, la cual se eligió como formulación base para continuar con la elección de sabor y color.

### 6.5.5. Curva de mezclado para la Formulación final.

Una vez que se eligió la Formulación VII como la que mejores características presentó, se realizó una nueva curva de mezclado, encontrándose que el tiempo óptimo (determinado gráficamente) fue a los 9 minutos (fig. 21)

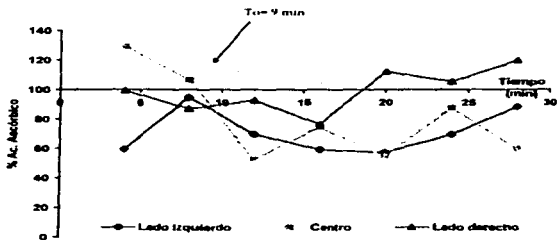


Fig. 21. Representación gráfica que presenta los resultados promedio en la determinación de la curva de mezclado (Velocidad de mezclado 32 rpm)



### 6.5.6. Pruebas de sabor y color.

#### 6.5.6.1. Sabor.

De los tres diferentes sabores el que mayor aceptación presentó fue menta, elegido mediante un panel de sabor constituido por diez individuos (ver tabla XLVI). Este sabor favoreció además la sensación de frescura proporcionada por el sorbitol.

Tabla XLVI. Panel de sabor

Clave de Individuo	Sabores		
	Limón	Menta	Piña
X <sub>1</sub>	D	A	D
X <sub>2</sub>	A	A	D
X <sub>3</sub>	A	D	D
X <sub>4</sub>	D	A	D
X <sub>5</sub>	D	A	D
X <sub>6</sub>	D	A	A
X <sub>7</sub>	A	D	D
X <sub>8</sub>	A	A	A
X <sub>9</sub>	A	D	D
X <sub>10</sub>	D	A	D
	A = 5 D = 5	A = 7 D = 3	A = 2 D = 8

A = sabor agradable  
D = sabor desagradable

Los individuos comentaron que el sabor era agradable pero que no era muy intenso por lo que se aumento el porcentaje de sabor menta a 2.0%.

#### 6.5.6.2. Color.

De los colores más empleados y aceptados en la elaboración de tabletas se encuentran el amarillo 5 y 6, pero no se consideró apropiado su uso debido a que se ha reportado que presenta incompatibilidad con el ácido ascórbico [45], por consiguiente se propusieron colores vegetales como el amarillo limón y el verde limón, encontrándose que ocasionaban un moteado considerable en las tabletas, lo que les daba una apariencia muy desagradable; por consiguiente se optó por eliminar el colorante y se propuso el empleo de dióxido de titanio en un 0.5%, el cual ofreció un resultado aceptable favoreciendo la apariencia lisa de las tabletas. Con la adición de dióxido de titanio se concluyó la formulación (Ver tabla XLVII).

**Tabla XLVII. Formulación final propuesta de acuerdo con los resultados obtenidos**

<b>Componente</b>	<b>Cantidad</b>	<b>mg/tableta</b>
Ac Ascórbico	50.0%	250.0
Sorbitol Instant	41.0%	205.0
Avicel PH 101	5.5%	27.5
Dióxido de Titanio	0.5%	10.0
Sabor menta polvo	2.0%	2.5
Estearato de magnesio	1.0%	5.0
	100.0%	500.0 mg

### **6.5.7. Propiedades reológicas de la formulación final.**

**Tabla XLVIII. Propiedades Reológicas para el lote final**

<b>Propiedad medida</b>	<b>Resultado</b>
Velocidad de flujo ( $g \cdot g^{-1}$ )	8.58
Angulo de reposo ( $^{\circ}$ )	23°22'
Densidad inicial ( $g \cdot cm^{-3}$ )	0.5964
Densidad compactada ( $g \cdot cm^{-3}$ )	0.7098
Factor de compresibilidad (%)	15.97
Indice de Hausner	1.19
Humedad (%)	1.1

De acuerdo con las propiedades reológicas determinadas, la formulación final presenta excelentes propiedades de flujo y un % de humedad aceptable; no obstante cabe hacer notar que la formulación absorbía humedad rápidamente.

### **6.5.8. Tableteado de la Formulación Final.**

Para observar si la formulación propuesta presentaba reproducibilidad, se prepararon dos lotes de 500.0 g cada uno, tratados bajo las mismas condiciones en dos días diferentes y se observó que las propiedades evaluadas fueron muy similares y se mantenían dentro de las especificaciones para tabletas (ver *tabla XLIX*). No obstante, el valor de contenido de principio activo fue muy elevado y se atribuye a que el activo no se distribuyó de manera homogénea, de hecho los CV para uniformidad de contenido son bastante elevados.

**Tabla XI.VIX. Propiedades determinadas para el lote final**

<b>Propiedad medida</b>	<b>Lote A</b>	<b>Lote B</b>
Peso promedio (mg)	471.2	503.1
Variación de peso (%)	CV=3.91%	CV= 2.99%
Dureza (Kg)	5.65	5.32
Friabilidad (%)	0.89	0.61
Humedad (%)	3.9	3.3
Contenido de principio activo (%)	114.97 (CV= 0.44%)	113.13 (CV= 1.67%)
Uniformidad de contenido	114.98 (CV= 3.91%)	113.13 (CV=2.99%)
Tiempo de desintegración (min.)	9.0	8.7

Aunque la prueba de desintegración no es necesaria en el caso de tabletas masticables, la prueba se realizó para conocer el comportamiento de las tabletas en caso de ser deglutidas intactas de manera accidental y se observa que aún en ese caso el tiempo de desintegración es muy aceptable.

#### **6.5.8. Escalamiento.**

Posteriormente se llevó a cabo un escalamiento a 2000.0 g, obteniéndose un total de 1062.0 g de tabletas, de las cuales se tomaron muestras al azar y se les realizaron las evaluaciones pertinentes (tabla L).

**Tabla L. Resultados promedio de la evaluación de las tabletas**

Propiedad medida	Resultado
Peso promedio (mg)	513.8 (CV=5.27%)
Dureza (Kg)	6.45
Friabilidad (%)	0.59
Humedad (%)	2.5
Contenido de principio activo (%)	105.73 (CV= 1.34%)
Uniformidad de contenido	105.74 (CV=5.27%)
Tiempo de desintegración (min.)	9.0

**Tabla LI. Resultados de sabor**

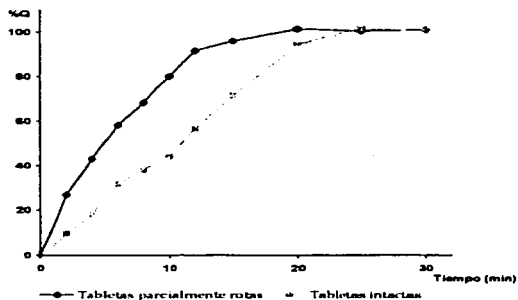
Individuo	
X <sub>11</sub>	A
X <sub>12</sub>	A
X <sub>13</sub>	D
X <sub>14</sub>	A
X <sub>15</sub>	D

A = sabor agradable  
D = sabor desagradable

### 6.5.10. Perfiles de Disolución.

**Tabla LII. Resultados promedio para los perfiles de disolución**

Tiempo (minutos)	% Disuelto	
	Tabletas parcialmente rotas	Tabletas intactas
2	26.93	9.56
4	43.04	17.94
6	58.22	31.82
8	68.51	38.12
10	80.15	43.96
12	91.63	56.80
15	96.11	71.48
20	101.50	94.72
25	100.66	101.66
30	101.20	100.66



*Fig. 22. Perfiles de disolución promedio para tabletas masticables de ácido ascórbico*

Los perfiles de disolución obtenidos se compararon mediante la representación gráfica; comprobándose que la disolución es más lenta para las tabletas intactas que para las tabletas parcialmente rotas (ver fig. 22). No obstante, aún en el caso de las tabletas intactas el tiempo de disolución es bastante corto; en ambos casos el fármaco se encontró disuelto en menos de 30 minutos.

## **7. Conclusiones**

1. La formulación de tabletas masticables conteniendo:

50% de ácido ascórbico recubierto con etilcelulosa

41.0% de Sorbitol Instant

5.5% de Avicel PH 101

0.5% de Dióxido de Titanio

2% de sabor menta; y

1% de Estearato de Magnesio, fue la que mejores resultados

presentó cumpliendo con los controles establecidos.

2. La formulación desarrollada debe ser protegida de la luz y humedad incluso en el proceso de manufactura de las tabletas.

3. El método analítico desarrollado es confiable para la determinación de ácido ascórbico recubierto con etikelulosa.

4. El Sorbitol Instant favoreció la manufactura de tabletas masticables de ácido ascórbico por compresión directa, pero no puede ser empleado como único excipiente.

## 8. Sugerencias

1. Emplear para la manufactura de la tabletas masticables, ácido ascórbico recubierto con una distribución del tamaño de partícula más estrecha.
2. Realizar la Validación del Método Analítico para cuantificación de ácido ascórbico de acuerdo a los parámetros establecidos para método indicativo de estabilidad.
3. Efectuar la manufactura de las tabletas masticables bajo condiciones controladas de humedad
4. Almacenar las tabletas protegidas de la luz y la humedad.
5. Llevar a cabo estudios de estabilidad como producto terminado para la determinación de fecha de caducidad.



## 9. Bibliografía

1. Mendes R. W.; Anaebonam A. D.; Daruwala J. B. "Chewable Tablets" in *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*. Vol. 1, Lieberman H.; Lachman L.; Schwartz J. B., Eds. 2nd ed. Marcel Dekker, Inc. USA, 1989 pp 367-516.
2. Mendes R. W.; Anaebonam A. D. "Chewable Tablets" in *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. Vol. 2, Swarbrick J.; Boylan J. C., Eds. Marcel Dekker, Inc. USA, 1990 pp 397-417.
3. Konkel P.; Mielck J. B. "A Compaction Study of Directly Compressible Vitamin Preparations for the Development of a Chewable Tablet: Part I" *Pharmaceutical Technology* 16(3): 138-146 (1992).
4. Borodkin S.; Sundberg D. P. "Polycarboxylic Acid Ion-Exchange Resin Adsorbates for taste Coverage in Chewable Tablets" *J. Pharm. Sci.* 60 (10): 1523 (1971).
5. Bhatta D. V.; Lalla J. K. "Chewable Tablets of Acetaminophen-Prodrug Approach" *Drug Development & Industrial Pharmacy* 16 (1): 115-135 (1990).
6. Davis J. D. "Alteration of Hardness Gain in Sorbitol-based Tablets" *Drug & Cosmetic Industry* 128 (1): 38-45 (1981).
7. Wadke D. A.; Serajuddin A. T. M.; Jacobson H.; "Preformulation Testing" in *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*. Vol. 1, Lieberman H.; Lachman L.; Schwartz J. B., Eds. 2nd ed. Marcel Dekker, Inc. USA, 1989 pp 1-57.

8. Fiese E.; Hagen T. A.; "Preformulation" in *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, Lachman L.; Lieberman H.; Kanig J. L., Eds. 3rd ed. Lea & Febiger Philadelphia, 1986 pp 171-195.
9. Shangraw R. F.; "Compressed Tablets by Direct Compression" in *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, Vol. 1, Lieberman H.; Lachman L.; Schwartz J. B., eds. 2nd ed. Marcel Dekker, Inc. USA, 1989 pp 195-229.
10. Basedow A.; Möschl G. A.; Schmidt P. C. "Sorbitol Instant an excipient with Unique Tableting Properties" *Drug Development & Industrial Pharmacy* **12** (11-13): 2061-2089 (1986).
11. Chowan Z. T. "Excipients and their functionality in drug products development" *Pharmaceutical Technology* **17** (9): 72-82 (1993).
12. Brittain H. G.; Sachs C. J.; Fiorelli K. "Physical characterization of pharmaceutical excipients: practical examples" *Pharmaceutical Technology* **15** (19) 38-52 (1991).
13. Chambliss W. G. "The characterization of raw materials" *Pharmaceutical Technology* **8**(6): 88-90 (1984).
14. Brittain H. G.; "Functionality Testing of excipients materials" *Pharmaceutical Technology* **17** (7): 66-70 (1993).
15. Kumar V.; Sunder N.; Poidar A. "Critical Factors in Developing Pharmaceutical Formulations- An Overview, Part I" *Pharmaceutical Technology* **16** (3): 94-102 (1992).
16. Kumar V.; Sunder N.; Poidar A. "Critical Factors in Developing Pharmaceutical Formulations- An Overview, Part II" *Pharmaceutical Technology* **16** (4): 86-92 (1992).

- 17.** Ahlneck C.; Lundgren P. "Methods for the evaluation of solid state stability and compatibility between drug and excipient" *Acta Pharmaceutica Suecica* **22** (6): 305-313 (1985).
- 18.** Valadés M. M.; Olivera G. H. "Estabilidad de Medicamentos" *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas* **1**(4): 19-26 (1969).
- 19.** Runser D. J. **Maintaining and Troubleshooting HPLC Systems. A user's guide.** John Wiley & Sons USA, 1981
- 20.** L. R. Snyder; J. J. Kirkland, **Introduction to Modern Liquid Chromatography**, 2nd ed., Wiley-Interscience, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1979.
- 21.** Michaelis A. F.; Connish D. W.; Vivilecchia C. R. "HPLC" *Journal Pharmaceutical Sciences* **62**(9): 1399-1415 (1973).
- 22.** *Manual de Validación de Métodos Analíticos* Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos, México A. C
- 23.** Guerra J. "Validation of Analytical methods by FDA laboratories. Part I" *Pharmaceutical Technology* **10** (3): 74, 76, 77 (1986).
- 24.** Huber L. **Buenas Prácticas de Laboratorio y Buenas Prácticas de fabricación actuales. Conceptos básicos para cromatografía, electroforesis capilar y espectroscopia UV-Visible** Hewlett-Packard Holanda, 1994 pp 54-64
- 25.** Vogel R.; Merck E. "A note on the History of Sorbitol and its occurrence in Nature", Merck **Technical Information**, 4-7

26. Burgess S. "Sorbitol Instant a unique excipient" *Manufacture Chemistry* **58**: 55, 57, 59, (1987).
27. "Sorbitol Merck and its application". Merck Technical Information. Federal Republic of Germany, 4-9
28. Reynolds J. E. MARTINDALE. *The Extra Pharmacopoeia* 30th ed. The Pharmaceutical Press London, 1993 pp 1047-1048.
29. Smolinske S. C. *Handbook of Food, Drug & Cosmetic Excipients* CRC Press USA, 1992 pp 371-379
30. Birkhead D.; Bär A. "Sorbitol and Dental Caries" *World Rev. Nutr. Diet.* **65**: 1-37, (1991).
31. Schmidt P. C. "Tableting characteristics of Sorbitol" *Pharmaceutical Technology* **7**: 65 (1983).
32. Schmidt P. C.; Benke K. "Supersaturated" *Ordered Mixtures on the Basis of Sorbitol" Drugs Made in Germany* Vol. XXVIII: 49-55, (1985).
33. "For Better Absorption" *Chemical & Engineering News* **36**, 59 (Feb. 24, 1958).
34. Nikolakakis I.; Newton J. M. "Solid State Adsorption of Antibiotics onto Sorbitol" *J. Pharm. Pharmacol.* **41**: 145-148 (1989).
35. *HHFS Drug Information American Hospital Formulary Service.* American Society of Hospital Pharmacists. USA, 1992 pp 2228-2230.
36. Al-Meshal I. A.; Hassan M. A. "Ascorbic Acid" in *Analytical Profiles of Drug Substances.* Vol 11 Florey K. Ed. Academic Press, Inc. USA, 1982 pp 45-78.

37. Connors K. A.; Amdon G. L.; Stella V. J. **Chemical Stability of Pharmaceuticals. A Handbook of Pharmacists** John Wiley & Sons USA, 1986 pp 208-220
38. Blang S. M.; Hajratwala "Kinetics of Aerobic Oxidation of Ascorbic Acid" **Journal Pharmaceutical Science** 61(4): 556-562.
39. DeRitter E.; Magid L.; Osadca M.; Rubin S. H. "Effect of Silica Gel on Stability and Biological Availability of Ascorbic Acid" **Journal Pharmaceutical Science** 59 (2): 229-232 (1970).
40. "Vitamin C" Merck Technical Information. Federal Republic of Germany, 1-11.
41. P.I.M Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. 42 ed. Mex P.I.M México, 1996 pp 575-576
42. Davies M. B.; Austin J.; Partridge D.; Vitamin C: Its Chemistry and Biochemistry The Royal Society of Chemistry Great Britain, 1991
43. Colombo B. M. Control of Physical Properties in Pharmaceutical Forms Organizzazione Editoriale Medico-Farmaceutica Italia, 1976 pp 112, 121-122, 138-139, 157, 201-202, 211, 217.
44. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 6a ed. Secretaria de Salud. México, 1994 pp 391-392, 792-793, 906-907.
45. Handbook of Pharmaceutical Excipients American Association London, 19
46. Gordon R. E.; Rosenske T. W.; Former D. E.; Anderson N. R.; Banker G. S.; "Granulation Technology and Tablet Characterization" in **Pharmaceutical Dosage Forms:**

**Tablets. Vol. 2**, Lieberman H.; Lachman L.; Schwartz J. B., Eds. 2nd ed. Marcel Dekker, Inc. USA, 1990.

47. Rippie E. G. "Mixing" in the Theory and Practice of Industrial Pharmacy., Lachman L.; Lieberman H.; Kanig J. L., eds. 3rd de. Lea & Febiger USA, 1986. pp 3-20.

48. Sandell E. "Crushability-an important tablet property" *Acta Pharm. Suec.* **12**: 499-502, 1975.

## Anexo A: Pruebas Farmacopéicas

### 1. Pruebas realizadas a Sorbitol Instant [40]

#### a) Identificación. Se realizó de dos maneras:

- Mediante la formación de un derivado: el sorbitol monobencilideno. Se preparó una solución con 5.0 g de sorbitol y 4 ml de agua, se agregaron 7 ml de metanol, 1 ml de benzaldehído y 1 ml de á.c. clorhídrico; se agitó mecánicamente hasta la aparición de cristales los cuales se filtraron a vacío y se disolvieron en una solución que contenía 20 ml de agua hirviendo y 1 g de bicarbonato de sodio, se filtró aún caliente y se dejó enfriar el filtrado para posteriormente filtrar a vacío y los cristales resultantes se lavaron con 5 ml de una mezcla de partes iguales de metanol y agua. Después de secar al aire se determinó el punto de fusión del sólido.
- Por espectro de absorción en la región infrarroja, se preparó una dispersión de la muestra en bromuro de potasio al 5%. Los máximos observados se compararon con un espectro de infrarrojo de una muestra de referencia.

b) **Solubilidad.** Se realizó con cantidades de 50.0 mg de sorbitol y se probaron como disolventes: agua destilada, etanol, metanol, á.c. acético, cloroformo y éter a 25°C.

c) **pH.** Se preparó una solución al 5% m/v en agua destilada y se determinó el pH empleando un potenciómetro previamente calibrado.

d) **Rotación óptica.** Se utilizó una solución al 10.0% m/v de la muestra y se efectuó la determinación inmediatamente utilizando un polarímetro a 25°C y empleando la línea D del espectro de sodio.

e) **Metales pesados.** Se disolvieron 2.0 g de sorbitol en 25 ml de agua y se determinó el contenido de impurezas metálicas por comparación con una soln. de referencia de plomo. La determinación se realizó por el método I (para sustancias puras e incoloras). Con el color comparado con una muestra de referencia .

f) **Contenido de agua.** Se realizó por el método de Karl Fischer mediante la reacción de bióxido de sulfuro y yodo (se empleó el reactivo exento de piridina) .

g) **Residuo de la ignición.** Se pesó 1.0 g de sustancia y se colocó en un crisol previamente puesto a peso constante; después de someter a incineración y calcinación, se dejó enfriar el crisol hasta temperatura ambiente en un desecador y se pesó. El % del residuo de ignición se calculó por medio de la fórmula siguiente:

$\% R = (Pr/Pi) \times 100$ ; donde %R: porcentaje del residuo de ignición

Pr: Peso del residuo

y Pi: Peso de la muestra inicial

h) **Arsénico.** Esta prueba se realizó pesando 1.0 g de sorbitol, el cual se sometió a una secuencia de dos reacciones químicas cuantitativas; primero la formación de arsina como consecuencia de la reacción entre el arsénico posiblemente presente en la muestra e hidrógeno, y segundo la formación de un compuesto colorido mediante la arsina formada y una solución de dietiltiocarbamato de plata. El compuesto formado fue valorado espectrofotométricamente a 540 nm.

i) **Cloruros.** Esta prueba se realizó comparando la formación de un precipitado de cloruro de plata en una solución conteniendo 1.5 g de muestra, y una solución conteniendo 0.10 ml de ác. clorhídrico 0.02 N (ambas soluciones en 40 ml). La formación del precipitado se llevó a cabo después de la adición de solución de nitrato de plata a ambas muestras; la aparición del precipitado se detectó visualmente.

j) **Sulfatos.** Se efectuó mediante comparación de la formación de un precipitado de sulfato de bario en una solución conteniendo 1.5 g de muestra, y una solución conteniendo 0.10 ml de ác. sulfúrico 0.02 N (ambas soluciones en 40 ml). La formación del precipitado se llevó a cabo después de la adición de solución de cloruro de bario a ambas muestras; la aparición del precipitado se detectó visualmente.

k) **Azúcares reductores.** Se llevó a cabo utilizando 7.0 g de muestra en 35 ml de agua y posterior adición de 50.0 ml de una solución de tartrato cúprico alcalino; la mezcla formada se dejó hervir por 4 minutos y el precipitado formado, identificado como óxido cuproso después de someterse a lavados sucesivos con agua caliente, alcohol y éter, se dejó secar y se pesó el precipitado.

l) **Azúcares totales.** Una solución de 2.1 g de muestra en 40 ml de soln. 0.1 N de ác. clorhídrico se sometieron a reflujo simple durante 4 horas; la solución resultante fue transferida a un vaso de precipitados y neutralizada con soln. 6 N de hidróxido de sodio, posteriormente se procedió como se describe en azúcares reductores y se determinó la cantidad de óxido cuproso formada.

m) **Pureza.** Se disolvieron 400.0 mg de la muestra en 100.0 ml de agua, 10 ml de esta solución fueron transferidos a un matraz generador de yodo y se agregaron 20.0 ml de soln. al 2.14% de metaperiodato sódico y 2.0 ml de ác. Sulfúrico y se calentó sobre baño maría durante 15 minutos y se dejó enfriar; posteriormente se agregaron 3.0 g de carbonato ácido de sodio en



$\% R = (Pr/Pi) \times 100$ ; donde %R: porcentaje del residuo de ignición

Pr: Peso del residuo

Y Pi: Peso de la muestra inicial

h) **Arsénico**. Esta prueba se realizó pesando 1.0 g de sorbitol, el cual se sometió a una secuencia de dos reacciones químicas cuantitativas; primero la formación de arsina como consecuencia de la reacción entre el arsénico posiblemente presente en la muestra e hidrógeno, y segundo la formación de un compuesto colorido mediante la arsina formada y una solución de dietiliocarbamato de plata. El compuesto formado fue valorado espectrofotométricamente a 540 nm.

i) **Cloruros**. Esta prueba se realizó comparando la formación de un precipitado de cloruro de plata en una solución conteniendo 1.5 g de muestra, y una solución conteniendo 0.10 ml de ác. clorhídrico 0.02 N (ambas soluciones en 40 ml). La formación del precipitado se llevó a cabo después de la adición de solución de nitrato de plata a ambas muestras; la aparición del precipitado se detectó visualmente.

j) **Sulfatos**. Se efectuó mediante comparación de la formación de un precipitado de sulfato de bario en una solución conteniendo 1.5 g de muestra, y una solución conteniendo 0.10 ml de ác. sulfúrico 0.02 N (ambas soluciones en 40 ml). La formación del precipitado se llevó a cabo después de la adición de solución de cloruro de bario a ambas muestras; la aparición del precipitado se detectó visualmente.

k) **Azúcares reductores**. Se llevó a cabo utilizando 7.0 g de muestra en 35 ml de agua y posterior adición de 50.0 ml de una solución de tartrato cúprico alcalino; la mezcla formada se dejó hervir por 4 minutos y el precipitado formado, identificado como óxido cuproso después de someterse a lavados sucesivos con agua caliente, alcohol y éter, se dejó secar y se pesó el precipitado.

l) **Azúcares totales**. Una solución de 2.1 g de muestra en 40 ml de soln. 0.1 N de ác. clorhídrico se sometieron a reflujo simple durante 4 horas; la solución resultante fue transferida a un vaso de precipitados y neutralizada con soln. 6 N de hidróxido de sodio, posteriormente se procedió como se describe en azúcares reductores y se determinó la cantidad de óxido cuproso formada.

m) **Pureza**. Se disolvieron 400.0 mg de la muestra en 100.0 ml de agua, 10 ml de esta solución fueron transferidos a un matraz generador de yodo y se agregaron 20.0 ml de soln. al 2.14% de metaperiodato sódico y 2.0 ml de ác. Sulfúrico y se calentó sobre baño maría durante 15 minutos y se dejó enfriar; posteriormente se agregaron 3.0 g de carbonato ácido de sodio en

pequeñas cantidades y 25.0 ml de solución 0.1 M de arsenito de sodio y se mezcló, se agregaron 5.0 ml de soln. al 20.0 % m/v de yoduro de potasio y se dejó reposar durante 15 minutos. La titulación se realizó con solución 0.05 M de yodo previamente estandarizada hasta la aparición de la primera traza de color amarillo. Se empleó un blanco para la corrección.

2. Pruebas realizadas a ácido ascórbico (40) (Ver sección de pruebas realizadas a Sorbitol)

a) Identificación. Se realizó de dos maneras:

- Por espectro de absorción en la región infrarroja.
- Mediante espectro de absorción en la región ultravioleta. Se disolvieron 100.0 mg de la muestra en 100.0 ml de agua, se diluyó 1.0 ml de esta solución a 100.0 ml con soln. 0.01 M de ac. clorhídrico y se comparó la respuesta con una solución estándar preparada bajo las mismas condiciones.

b) pH. Se filtró la muestra por gravedad empleando papel filtro de poro fino para eliminar la fracción no soluble (etilcelulosa).

c) Rotación óptica. Se filtró la muestra por gravedad empleando papel filtro de poro fino para eliminar la fracción no soluble (etilcelulosa).

d) Metales pesados.

e) Residuo de la ignición.

## Anexo B: Espectros y Cromatogramas

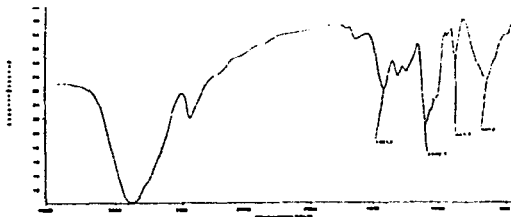


Fig. 23 Espectro de absorción infrarroja para Sorbitol Instant

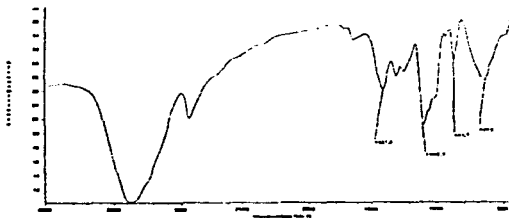
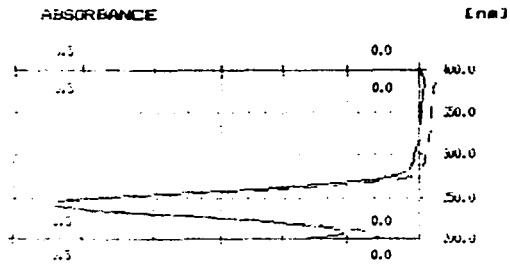
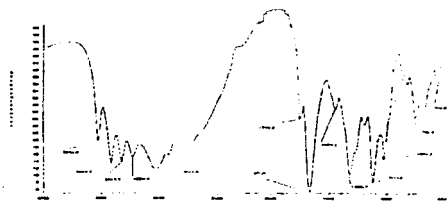


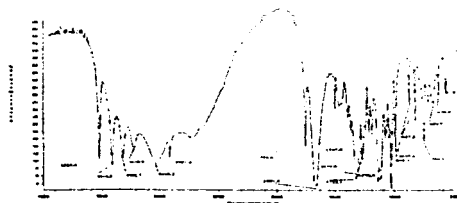
Fig. 24 Espectro de absorción infrarroja para Sorbitol muestra de referencia



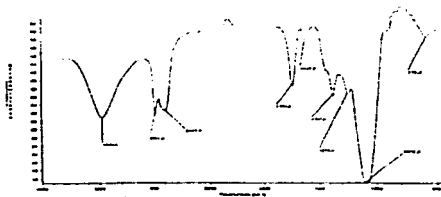
**Fig. 25** Espectro de absorción ultravioleta para ácido ascórbico recubierto y ácido ascórbico muestra de referencia (Ensayo de identidad).



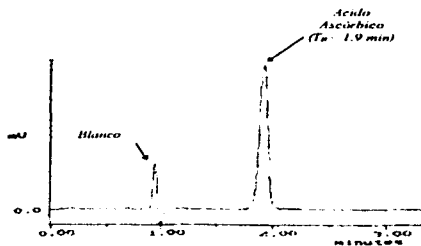
**Fig. 26** Espectro de absorción infrarroja para ácido ascórbico recubierto con etilcelulosa



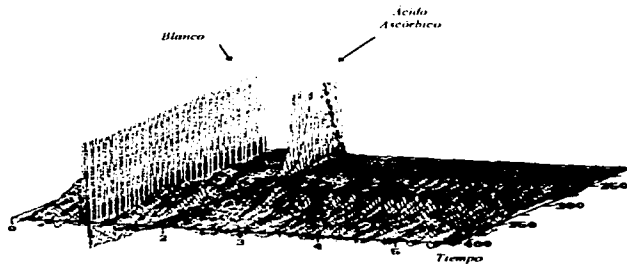
**Fig. 27** Espectro de absorción infrarroja para ácido ascórbico muestra de referencia



**Fig. 28** Espectro de absorción infrarroja para etilcelulosa



*Fig. 29 Cromatograma que presenta el tiempo de retención para ácido ascórbico a 231 nm con detector de arreglo de diodos (Especificidad)*



*Fig. 30 Cromatograma que presenta la absorción a 231 nm con detector de arreglo de diodos*