

50524  
29



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

DISEÑO DE UN APARATO PARA MEDIR DIOXIDO DE CARBONO GENERADO A PARTIR DE FORMAS FARMACEUTICAS EFERVESCENTES

T E S I S  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO  
P R E S E N T A I  
NORMA CHONG RAMIREZ

DIRECTOR: Q.F.B. MARIA MARTHA UGALDE HERNANDEZ  
ASESOR: Q.F.B. IDALIA LETICIA FLORES GOMEZ

MEXICO, D. F.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

2003  
1



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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



ZARAGOZA  
 ZARAGOZA  
 ZARAGOZA

FACULTAD DE ESTUDIOS  
 SUPERIORES "ZARAGOZA"

JEFATURA DE LA CARRERA DE QUÍMICO  
 FARMACÉUTICO BIÓLOGO

ASUNTO: ASIGNACIÓN DE SINODALES

ESTIMADOS MAESTROS:

La Dirección de la Facultad de Estudios Superiores "Zaragoza", ha nombrado a ustedes como Sinodales del Examen Profesional del (la) señor (ita):

CHONG RAMÍREZ NORMA

para obtener el Título de Químico Farmacéutico Biólogo.

Les agradeceré se sirvan revisar el trabajo escrito intitulado: **Diseño de un aparato para medir dióxido de carbono generado a partir de formas farmacéuticas efervescentes.**

Y asistir en la fecha que después se les hará saber al Examen de Recepción Profesional.

\*  
 PRESIDENTE Q.F.B. IDALIA LETICIA FLORES GÓMEZ  
 VOCAL Q. SUSANA RODRÍGUEZ BARBERO  
 SECRETARIO Q.F.B. MARÍA MARTHA UGALDE HERNÁNDEZ  
 SUPLENTE M. en C. VICENTE JESÚS HERNÁNDEZ ABAD  
 SUPLENTE Q.F.B. LIDIA SÁNCHEZ ORTIZ

\_\_\_\_\_  
  
 \_\_\_\_\_  
  
 \_\_\_\_\_  
  
 \_\_\_\_\_  
  
 \_\_\_\_\_

ATENTAMENTE,  
 "POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"  
 México, D.F. a 14 de octubre de 2002.

Q.F.B. ROBERTO CRUZ GONZÁLEZ MELÉNDEZ  
 JEFE DE LA CARRERA

c c p Departamento de Control de Egresados  
 c c p Interesado

TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN

2

## DEDICATORIAS

A Dios ...

Gracias por la vida y concederme llegar.

A mi Madre...

Por que eres maravillosa y el amor que das, gracias por compartir mis logros a pesar de los momentos difíciles.

A mi Padre † ...

Por ser mi ángel, un ejemplo de fortaleza ante la adversidad, eso es lo que ha hecho lo que soy, siempre estas en mi corazón.

A mi Hermano...

Por apoyarme en todo momento en este largo camino, gracias, sin tu ayuda no podría haber sido así.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## AGRADECIMIENTOS

A la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza de la Universidad Nacional Autónoma de México, por la oportunidad de pertenecer a ella y ser orgullosamente universitaria.

A la Q.F.B. María Martha Ugalde Hernández y Dr. Andrés Navarrete Castro, por la oportunidad de realizar este trabajo, gracias.

A los Q.F.B. Idalia Leticia Flores Gómez y César Escamilla por su apoyo y asesoría.

Al M. en C. Vicente Jesús Hernández Abad por permitirme realizar este trabajo en el Laboratorio de Investigación Farmacéutica, por contar con su apoyo, confianza y amistad.

A Elizabeth, Rocio y Moisés, por su invaluable amistad.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

A mis compañeros del Laboratorio de Investigación Farmacéutica, por su colaboración, en especial a Adriana.

A Patricia, porque una hermana difícilmente puede ser una amiga, pero una amiga siempre es una hermana, gracias.

Al Q.F.B. Juan Silva Triste y Psicóloga Laura Díaz por su amistad, el apoyo recibido desde siempre y las enseñanzas, gracias por siempre.

A la Maestra Rosalinda Escalante Pliego por el apoyo y confianza, gracias.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## PRESENTACIÓN

Este trabajo fue presentado en el marco del XXXV Congreso Nacional de Ciencias Farmacéuticas (6 de Noviembre, Los Cabos, Baja California Sur): Chong N., Navarrete A., Ugalde M., Flores I., Hernández V; Diseño y evaluación de un aparato para medir el dióxido de carbono generado a partir de formas farmacéuticas efervescentes, Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, Volumen 33, Número especial, Octubre 2002, Pp. 15.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## ÍNDICE

<b>RESUMEN</b>	i
<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	ii
<b>2. ANTECEDENTES</b>	1
2.1. Historia	1
2.2. Ventajas de la forma farmacéutica	1
2.2.1. Estabilidad	3
2.2.2. Otras presentaciones efervescentes	3
2.3. Fisiología del estómago	4
2.3.1. Antiácidos	4
2.4. Sistema efervescente	5
2.4.1. Reacción de efervescencia	6
2.4.2. Función farmacéutica de los componentes para el sistema efervescente	6
2.4.2.1. Bicarbonato de sodio	6
2.4.2.2. Ácido cítrico monohidratado	7
2.4.2.3. Ácido tartárico	8
2.5. Formas farmacéuticas con sistema efervescente	8
2.5.1. Sólidos farmacéuticos	8
2.5.1.1. Polvos	8
2.5.1.2. Tabletas	8
2.5.1.2.1. Tabletas efervescentes	9
2.5.1.2.2. Métodos de fabricación	9
2.5.1.2.3. Componentes de la formulación de tabletas efervescentes	10
2.5.1.2.3.1. Fuente de ácido	10

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



2.5.1.2.3.2. Fuente de carbonatos	11
2.5.1.2.3.3. Aglutinantes	11
2.5.1.2.3.4. Diluyentes	12
2.5.1.2.3.5. Lubricantes	13
2.6. Métodos de determinación de CO <sub>2</sub> en sistemas efervescentes	13
2.6.1. Método gravimétrico	14
2.6.2. Método manométrico	16
2.6.3. Método volumétrico	18
2.6.4. Método espectrofotométrico o colorimétrico	19
2.6.5. Método gasométrico	19
2.7. Teoría de los gases	22
2.7.1. Ley de los gases ideales	22
2.7.2. Volumen molar	23
2.7.3. Principio de Avogadro	23
<b>3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>25</b>
<b>4. HIPÓTESIS</b>	<b>27</b>
<b>5. OBJETIVOS</b>	<b>28</b>
5.1. Objetivo general	28
5.2. Objetivos particulares	28
<b>6. METODOLOGÍA</b>	<b>29</b>
6.1. Material	29
6.1.1. Equipo	29
6.1.2. Reactivos	29

6.1.3. Soluciones	29
6.1.4. Material	30
6.1.5. Instrumento	30
6.1.6. Medicamentos efervescentes	30
<b>7. DIAGRAMA DE FLUJO</b>	<b>31</b>
<b>8. PROCEDIMIENTO</b>	<b>32</b>
8.1. Evaluación del Gasómetro I	32
8.1.1. Condiciones mecánicas	32
8.1.2. Condiciones de reacción	39
8.1.3. Condiciones de la muestra	39
8.2. Evaluación del método	41
8.3. Modificaciones	41
8.3.1. Modificaciones mecánicas	41
8.3.2. Modificaciones de la reacción	42
8.3.3. Modificaciones de las muestras	42
8.4. Rediseño Gasómetro II	43
8.5. Evaluación Final	43
<b>9. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS</b>	<b>44</b>
9.1. Evaluación del Gasómetro I	44
9.1.1. Condiciones mecánicas	44
9.1.2. Condiciones de reacción	44
9.1.3. Condiciones de la muestra	44
9.2. Evaluación del método	44
9.3. Modificaciones	48
9.3.1. Modificaciones mecánicas	48

9.3.2. Modificaciones de la reacción	60
9.3.3. Modificaciones de las muestras	60
9.4. Rediseño Gasómetro II	62
9.5. Evaluación Final	63
<b>10. CONCLUSIONES</b>	66
<b>11. PERSPECTIVAS</b>	67
<b>12. BIBLIOGRAFÍA</b>	68

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## RESUMEN

Anteriormente no existía un equipo que permitiera conocer la cantidad de dióxido de carbono generado por la reacción química de efervescencia. En este trabajo se presentan los resultados obtenidos del diseño y evaluación del aparato diseñado para medir el dióxido de carbono generado a partir de formas farmacéuticas efervescentes utilizando para evaluarlo dos medicamentos efervescentes: Alka-Seltzer® y Sal de Uvas Picot®.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## INTRODUCCIÓN

El dióxido de carbono es un gas incoloro, que es generado en los sistemas farmacéuticos efervescentes por la reacción química del bicarbonato de sodio más una fuente ácida, ya sea ácido cítrico, ácido tartárico ó ambos. El consumo y producción de medicamentos efervescentes ha ido en aumento gracias a las ventajas que presenta en comparación con otras formas farmacéuticas, como son: dosis única, de uso rápido, están empacados individualmente para conservar sus propiedades físicas y químicas durante el almacenamiento, el principio activo se encuentra disuelto cuando se ingiere el medicamento, por lo que es adecuado para niños y ancianos y para personas con problemas de deglución.

Actualmente en el mercado se encuentran analgésicos, vitamínicos, antigripales, suplementos con calcio y potasio con el sistema efervescente, que además favorece la absorción y por ende la biodisponibilidad de los mismos (Diccionario de Especialidades Farmacéuticas, 2001).

Los productos efervescentes son sensibles a la humedad, y el desarrollo de presión de gas dentro del empaque es un símbolo específico de inestabilidad, ya que indica una reacción efervescente prematura, por lo cual es necesario realizar estudios de estabilidad para garantizar la vida útil del medicamento conservando su eficacia y seguridad.

Se evaluó el aparato previo existente en la Planta Piloto Farmacéutica de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza para medir la producción de CO<sub>2</sub> generado por medicamentos efervescentes: Alka-Seltzer® y Sal de Uvas Picot®; tomando en cuenta que son de los medicamentos efervescentes más conocidos y consumidos a nivel general por la población ya que son de libre venta, con esto se

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

definieron las variables que pueden afectar la medición del gas. A partir de los resultados obtenidos se consideraron las modificaciones necesarias para el diseño físico del nuevo Gasómetro II, con esto minimizando el efecto de las fuentes de variación, para así finalizar con la evaluación del funcionamiento del Gasómetro II, ya que servirá para los fines que fue diseñado.

Por lo tanto se logró tener el aparato que permita la determinación del dióxido de carbono generado a partir de los sistemas efervescentes.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## 2. ANTECEDENTES

### 2.1. Historia

Uno de los primeros efervescentes reportados es la famosa sal de Rochelle, que contenía tartrato de sodio y potasio, y fue desarrollada a principios de 1731, utilizándose como sal catártica. La preparación fue tan famosa como los "polvos efervescentes compuestos", sinónimo del polvo Seidlitz; posteriormente, los granulados fueron comprimidos a tabletas mediante la maquinaria disponible (Lachman y Lieberman, 1986).

En 1928 los laboratorios Picot lanzan el **Sal de Uvas Picot**, un polvo efervescente compuesto de ácido tartárico, ácido cítrico y bicarbonato de sodio, posicionándolo como un remedio rápido y eficaz para agruras, indigestión y acidez.

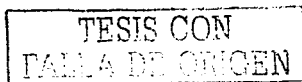
En 1997 Bristol Myers Squibb compra Picot, en este año se consumen casi 300 millones de dosis (Bristol-Myers Squibb, 2001).

Originalmente las mezclas efervescentes se emplearon en productos farmacéuticos en forma de granulados; ahora ya se pueden encontrar en forma de tabletas, como el Alka-Seltzer® (ácido acetilsalicílico) y Cevalín® (ácido ascórbico), entre otros, y en forma de polvos efervescentes, como el Sal de Uvas Picot® y algunos antigripales como Tabcin®.

### 2.2. Ventajas de la forma farmacéutica

La producción de formas farmacéuticas efervescentes en los últimos años ha ido en aumento, gracias a las ventajas que brindan al paciente, como son:

- Se administra como una solución oral,
- Dosis única,
- Fácil de preparar (Shangraw, 1990),
- Adecuada para todo tipo de pacientes (niños –ancianos),



- El bicarbonato de sodio genera una sensación agradable y de alivio estomacal, que es uno de los objetivos del medicamento y es la diferencia sobre otros,
- Por estar empacados de forma individual, se mantienen sus propiedades durante el almacenamiento (Mohrle, 1990),
- Provee fármacos biodisponibles en solución para personas con dificultad de deglución (Danish, Kottke, 1996).

Los doctores Baterman y Uccellini (1984) han reportado que la vitamina B<sub>2</sub> se absorbe más rápidamente y está biodisponible cuando se libera el fármaco, es decir, se encuentra ya disuelto al llegar al estómago. "Por el incremento de la solubilidad y velocidad de disolución de los nutrientes y los excipientes en una solución, se encuentran disponibles para la absorción. Este es probablemente el mecanismo fundamental del incremento drástico en la biodisponibilidad en la vitamina B<sub>2</sub> (para la absorción rápida de estas formulaciones). Aunque esta clase de vitaminas es soluble en agua, la solubilidad es demasiado lenta y, por eso, con este tipo de preparaciones se mejora la absorción."

Las preparaciones efervescentes son una opción en formas farmacéuticas para las vitaminas, debido a la disminución de las complicaciones relacionadas con la ingesta o la absorción. Por ejemplo, al administrar las tabletas de liberación inmediata de vitamina C, se han presentado problemas de inflamación y diarrea, mismos que son reducidos al administrarse en forma efervescente.

También se ha visto mejorada la absorción en productos que contienen vitaminas debido a que la absorción comienza en la boca, durante la permanencia en el estómago y termina en el duodeno (Yung *et al.*, 1982; Bateman y Uccellini, 1984; Morrison y Chapman, 1959).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



### **2.2.1. Estabilidad**

Los productos efervescentes son sensibles a la humedad. El desarrollo de presión de gas dentro del empaque es un símbolo específico de inestabilidad, indicando que hay una reacción efervescente prematura (USP, 1975).

Hoy en día, el estudio y la determinación de la estabilidad de los medicamentos se ha convertido en una necesidad de la industria farmacéutica, a fin de poder garantizar la venta de los productos en el mercado, con una vida útil adecuada que les permite permanecer en la red de distribución con la eficacia y seguridad requeridas. Su importancia ha aumentado al punto de que ya se considera como requisito indispensable en la mayoría de los países productores de medicamentos para su registro y venta, y es tema obligado en las principales farmacopeas (Singh, 1999).

Actualmente los materiales de empaque utilizados para este tipo de preparados están diseñados de tal forma que no permiten que se pueda dañar con la humedad la forma farmacéutica y evitan que comience la formación del CO<sub>2</sub>.

### **2.2.2. Otras presentaciones efervescentes**

Solamente dos tabletas efervescentes farmacéuticas están listadas en la United States Pharmacopeia XXI; sin embargo, a través de los años, se han formulado nuevas tabletas efervescentes con analgésicos y otras preparaciones de prescripción farmacéutica conteniendo antibióticos, ergotamina, digoxina, metadona y L-dopa, así como en la industria alimenticia existen tabletas edulcorantes de bebidas y dulces efervescentes; para la limpieza en general y para limpieza de lentes de contacto; en el campo odontológico existen preparados que contienen enzimas, tabletas masticables dentífricas, limpiadores de dentaduras postizas y formulaciones para esterilización de instrumentos quirúrgicos;

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

recientemente se han desarrollado preparaciones para uso veterinario (Mohrle, 1990).

### **2.3. Fisiología del estómago**

Para comprender la función de estos medicamentos, es necesario conocer el funcionamiento del estómago, ya que es el órgano en el que se puede llevar a cabo el efecto terapéutico para algunas de estas formulaciones.

El estómago tiene una doble función en el proceso digestivo. En primer lugar, la actividad motora, al servir como receptáculo del alimento ingerido y facilitar su paso al intestino. En segundo término, está encargado de comenzar la digestión de los alimentos, con el fin de facilitar la absorción de los diversos nutrientes. Para ello, secreta el jugo gástrico, una mezcla de diversas sustancias, entre las que destacan el ácido clorhídrico (HCl) y la pepsina (Goodman, 1996).

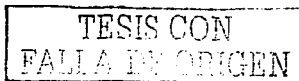
La presencia del ácido es el elemento común en una serie de enfermedades ulcerativas del tracto gastrointestinal alto (esofagitis por reflujo, úlcera gástrica y úlcera duodenal) que, con independencia de su distinta etiopatogenia y localización anatómica, tiene un enfoque farmacológico similar. Las sustancias empleadas para su tratamiento son los antiácidos.

#### **2.3.1. Antiácidos**

Los antiácidos son un grupo de compuestos cuya característica común y base de su acción terapéutica, es neutralizar el HCl en la luz gástrica (Velázquez, 1993).

Existen antiácidos gástricos que son bases débiles y reaccionan con el HCl para formar una sal y agua.

La mayoría de los antiácidos en uso actual son combinaciones de sales de aluminio, magnesio y calcio.



El bicarbonato de sodio ( $\text{NaHCO}_3$ ) debido a su solubilidad, ejerce una acción antiácida inmediata y rápida en el estómago, pero cualquier exceso penetra rápidamente en el intestino, de modo que la sustancia tiene una acción más breve que otros antiácidos (Velázquez, 1993).

El uso antes muy difundido del  $\text{NaHCO}_3$  es ahora mucho menor, debido no sólo a la promoción "de venta libre" de otros antiácidos, sino también a la preocupación médica por sus efectos sistémicos. El uso crónico de  $\text{NaHCO}_3$  por sí solo como antiácido (junto con leche) puede causar el síndrome lacto-alcalino. La toxicidad sistémica del  $\text{NaHCO}_3$  en personas con función renal normal se ha exagerado posiblemente (Goodman, 1996).

#### **2.4. Sistema efervescente**

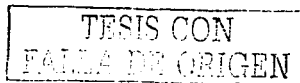
El sistema efervescente está constituido por bicarbonato de sodio, ácido cítrico y ácido tartárico los cuales, mezclados en condiciones específicas y controladas de fabricación (humedad relativa máxima de 25% y control de la temperatura de 25°C), son los componentes de tabletas y polvos farmacéuticos efervescentes (Yanzen *et al.*, 2000).

La efervescencia se define como la evolución de burbujas de gas a partir de un líquido como resultado de una reacción química.

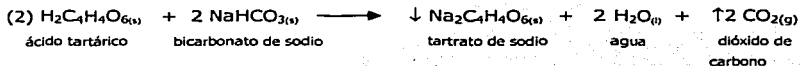
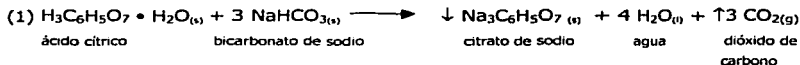
En muchos aspectos, los principios aplicados a la producción de tabletas convencionales no efervescentes son aplicados a la elaboración de tabletas efervescentes, con algunas modificaciones (Mohrle, 1990).

Tanto los procesos como los equipos son los mismos, sólo que el control extremo de la humedad en cada una de las operaciones durante el proceso marca la diferencia.

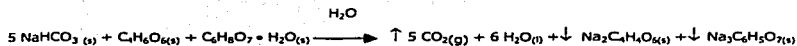
Así mismo, las materias primas empleadas deben de tener un bajo contenido de humedad y una alta solubilidad.



### 2.4.1. Reacción de efervescencia:



### (3) Reacción general



Se requieren tres moléculas de bicarbonato de sodio para neutralizar una molécula de ácido cítrico (reacción 1) Y dos moléculas de bicarbonato de sodio para neutralizar una molécula de ácido tartárico (reacción 2) (Ansel, 1985).

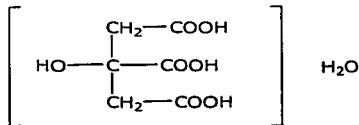
### 2.4.2. Función farmacéutica de los componentes para el sistema efervescente

#### 2.4.2.1. Bicarbonato de sodio ( $\text{NaHCO}_3$ )

Es la fuente de carbonatos y se usa generalmente en formulaciones farmacéuticas para formar dióxido de carbono en tabletas efervescentes y granulados; el bicarbonato de sodio se usa ya sea con ácido cítrico, ácido tartárico

o ambos. En las formulaciones se utiliza como amortiguador de los ácidos, incrementando así la velocidad de disolución y reduciendo la irritación gástrica. Terapéuticamente es usado en los antiácidos y es componente en soluciones orales rehidratantes. Sus propiedades físicas son:  $\text{pH}=8.3$  en solución acuosa  $0.1 \text{ M}$  a  $25^\circ\text{C}$ , es higroscópico a  $80\%$  de humedad relativa, su punto de fusión es de  $270^\circ\text{C}$  con su descomposición. (Kibbe, 2000).

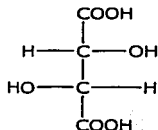
#### 2.4.2.2. Acido cítrico monohidratado ( $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7 \cdot \text{H}_2\text{O}$ )



Es la fuente de ácido y se usa en formulaciones farmacéuticas en la preparación de gránulos y tabletas efervescentes, y en productos alimenticios para ajustar el  $\text{pH}$  de la solución. Terapéuticamente se usan las preparaciones que contienen ácido cítrico para disolver cálculos renales. Sus propiedades físicas son:  $\text{pH}=2.2$  (en soluciones acuosas de  $1\% \text{ w/v}$ ), constante de acidez  $\text{pK}_{a1}$ : 3.128,  $\text{pK}_{a2}$ : 4.761,  $\text{pK}_{a3}$ : 6.396 a  $25^\circ\text{C}$ , es higroscópico entre  $65\text{-}75\%$  de humedad relativa (Kibbe, 2000).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### 2.4.2.3. Acido tartárico ( $C_4H_6O_6$ )



En formulaciones farmacéuticas es un acidificante, usado en combinación con bicarbonatos, es el componente ácido en gránulos, polvos y tabletas efervescentes. Sus propiedades físicas son:  $\text{pH}=2.2$  (en soluciones acuosas 1.5 % w/v); constante de acidez  $\text{pK}_{a1}$ : 2.93 y  $\text{pK}_{a2}$ : 4.23 a 25°C, punto de fusión 168-170°C (Kibbe, 2000).

## 2.5. Formas farmacéuticas con sistema efervescente

### 2.5.1. Sólidos farmacéuticos

#### 2.5.1.1. Polvos

Los polvos son formas sólidas que contienen el o los principios activos y aditivos finamente molidos y mezclados para asegurar su homogeneidad; como un ejemplo de ésta forma farmacéutica se encuentran el Sal de Uvas Plus (ácido acetilsalicílico), Estomacrurol (antiácidos), Fybogel (laxante), se dosifican en sobres (sachet), (Secretaría de Salud, 2000).

#### 2.5.1.2. Tabletas

Las tabletas son preparados sólidos que se obtienen por compresión o moldeado, que contienen él o los principios activos y aditivos. Generalmente de forma discoide, plana, ranurado y de tamaño variado y que, cuando sea necesario, puede ser cubierto por una película que no modifica la forma original. Existen

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

variedad de tabletas tales como: efervescentes, sublinguales, de acción y liberación prolongada, vaginales, multicapa y masticables (Secretaría de Salud, 2000).

#### **2.5.1.2.1. Tablet as efervescentes**

Son tabletas que generalmente contienen sustancias ácidas y además carbonatos y bicarbonatos, los cuales reaccionan rápidamente en presencia de agua liberando dióxido de carbono (British Pharmacopeia, 1993).

La preparación clásica de tabletas efervescentes es la mezcla de ácidos orgánicos, como ácido cítrico o ácido tartárico, con bicarbonato de sodio.

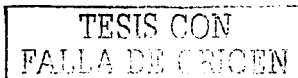
#### **2.5.1.2.2. Métodos de fabricación**

Existen dos métodos de fabricación de tabletas efervescentes:

- Fusión húmeda
- Fusión con calor

En el **método de fusión húmeda** se mezcla el ácido cítrico con el bicarbonato de sodio, después sigue una fusión parcial donde se forman los gránulos, éstos gránulos se mezclan con un poco más de ácido cítrico como lubricante, se secan en lecho fluidizado a 70-75°C para que adquieran dureza y después sean tableteados.

Por otro lado el **método de fusión con calor**, requiere agregar de 15 a 25 % de ácido cítrico monohidratado; el lote es calentado y se mezcla una mol de agua para la liberación del ácido cítrico y formar así el gránulo. El calentamiento y la limitación de agua presente retienen la reacción de efervescencia (Lachman y Lieberman, 1986).



### **2.5.1.2.3. Componentes de la formulación de tabletas efervescentes**

Los excipientes empleados son:

- 1) Fuentes de ácido
- 2) Fuentes de carbonatos
- 3) Aglutinantes
- 4) Diluyentes
- 5) Lubricantes
- 6) Principio activo

Y sus ejemplos son los siguientes:

#### **2.5.1.2.3.1. Fuentes de ácido**

La acidez necesaria para la efervescencia puede derivarse de tres fuentes:

- ácidos alimenticios
- anhídridos de ácido y
- sales de ácido

Los **ácidos de alimentos** son los más comúnmente usados, estos se encuentran en la naturaleza y son usados como aditivos: ácido málico, tartárico, fumárico y cítrico, siendo este último el más comúnmente usado.

Los **anhídridos de ácidos** de los alimentos pueden contribuir en la efervescencia cuando son mezclados con agua, ya que se hidrolizan al ácido correspondiente, el cual reacciona con la fuente de carbonato para producir la efervescencia. Si la velocidad hidrolítica es controlada, el ácido continuamente producido en la solución incrementará el volumen, es decir, el producto de la efervescencia. En la fabricación de efervescentes que contenga anhídridos no se puede usar agua, porque pueden producir el ácido; un ejemplo de estos es el anhídrido succínico que se encuentra disponible comercialmente.



Ciertas **sales ácidas** son usadas en la formulación de productos efervescentes, como el dihidrógeno fosfato sódico. Este compuesto, llamado comúnmente fosfato monosódico, está disponible comercialmente en granulados y polvos. Es fácilmente soluble en agua, produce una solución ácida de un pH aproximado a 4.5 y reacciona con carbonato y bicarbonato para producir efervescencia cuando está disuelto. El pirofosfato disódico, compuesto también llamado pirofosfato ácido de sodio, es otra sal ácida empleada en las tabletas efervescentes; cuando está soluble en agua produce una solución ácida (Mohrle, 1990).

#### **2.5.1.2.3.2. Fuentes de carbonatos**

Las sales de carbonatos proveen la efervescencia en muchas tabletas efervescentes, interactuando con una especie ácida y produciendo dióxido de carbono, son usados tanto el bicarbonato como el carbonato.

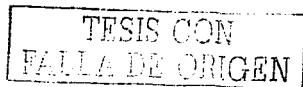
El bicarbonato de sodio o carbonato ácido de sodio es el más utilizado en los sistemas efervescentes de dióxido de carbono.

Es completamente soluble en agua, no higroscópico y disponible comercialmente en cinco tamaños de partículas. Producen aproximadamente 52.0% en peso de  $\text{CO}_2$  (Mohrle, 1990).

#### **2.5.1.2.3.3. Aglutinantes**

Los aglutinantes son excipientes que ayudan para mantener unidos otros materiales. Comparando con las tabletas convencionales, el uso de aglutinantes en la formulación de tabletas efervescentes es limitado, no porque los aglutinantes sean innecesarios, sino porque hay dos vías de acción entre ellos.

En la granulación se requiere un aglutinante para tabletear, que debe proporcionar balance y cohesividad al gránulo.



Existen aglutinantes naturales como: goma de celulosa, gelatina y pasta de almidón; generalmente no son usados por su baja solubilidad y alto contenido de agua residual. Los aglutinantes secos son: lactosa, dextrosa y manitol, pueden ser usados pero con frecuencia no son efectivos en bajas concentraciones, normalmente permisibles en tabletas efervescentes. Polivinilpirrolidona (PVP) es un aglutinante efectivo para las tabletas efervescentes. Este excipiente es usado en los polvos para granulación por vía seca y subsecuentemente con la granulación húmeda, en solución con agua, solución alcohólica o granulación hidroalcohólica.

El isopropanol y el etanol tienen efectos aglutinantes; sin embargo en la granulación se pueden usar solventes para el secado del aglutinante PVP (Mohrle, 1990).

#### **2.5.1.2.3.4. Diluyentes**

Son productos inertes cuya finalidad es dar volumen a la tableta cuando el principio activo por sí solo, no es suficiente para producirlo. En algunas ocasiones la dosis del principio activo es tan alta que no se requiere el uso de diluyentes (Banker y Anderson, 1988; King y Schwartz, 1995).

Debido a la naturaleza de los ingredientes en una tableta efervescente, normalmente es necesario adicionar diluyentes en cantidades pequeñas, debido a que los materiales efervescentes ocupan la mayor parte de la formulación.

Otros compuestos que presentan las características de alta solubilidad y disponibilidad en partículas de tamaño similar y naturaleza cristalina adecuada para la compresibilidad son: cloruro de sodio y sulfato de sodio, ambos son relativamente densos y pueden producir tabletas más densas por compactación (Mohrle, 1990).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### **2.5.1.2.3.5. Lubricantes**

Son compuestos que se adicionan a la mezcla de polvos o granulados, para reducir la fricción entre la tableta y las paredes de la matriz durante la compresión, facilitando la expulsión de la tableta. El mecanismo de los lubricantes, resulta de reducir la adherencia de la porción polar de moléculas con largas cadenas de carbono a la superficie metálica de las paredes de la matriz (Banker y Anderson, 1988; King y Schwartz, 1995).

De todos los excipientes que constituyen una tableta efervescente, el lubricante es el más importante debido a que el proceso de tableteado debe ser rápido, así como el magnesio, calcio, sales de zinc y ácido esteárico son los más comúnmente usados. Los talcos y polvos de tetrafluoroetileno no son empleados debido a que producen soluciones turbias (Mohrle, 1990).

### **2.6. Métodos de determinación de CO<sub>2</sub> en sistemas efervescentes**

Existen diferentes métodos para determinar el dióxido de carbono producido a partir de los sistemas efervescentes, considerando la estequiometría de la mezcla de ácido L-tartárico y bicarbonato de sodio.

Los métodos se clasifican en:

- 1) Gravimétricos
- 2) Manométricos
- 3) Volumétricos
- 4) Espectrofotométricos o colorimétricos
- 5) Gasométricos

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### **2.6.1. Método gravimétrico**

En el Análisis Gravimétrico el elemento, radical o compuesto que se desea determinar en una muestra dada, se separa del resto de los constituyentes en forma de un compuesto poco soluble, el cual debe de obedecer a la ley de las proporciones definidas, es decir, que los elementos que lo constituyen deben de guardar entre sí una relación invariable. Solamente sobre esta base es posible determinar, a partir del peso del compuesto separado, o de otro en que se transforma al secarlo, la cantidad de elemento, radical o compuesto, contenida en la muestra que se analizó.

Las principales etapas de un análisis gravimétrico son:

- 1) pesada;
- 2) disolución de la muestra;
- 3) aparición de una sustancia poco soluble en el seno de la disolución que contiene a la muestra;
- 4) aislamiento de esta sustancia insoluble, generalmente por filtración;
- 5) determinación del peso de la sustancia aislada o de algún derivado formado por calcinación.

Aunque lo más cómodo para analizar un carbonato o bicarbonato es utilizar un método volumétrico, existen también dos métodos gravimétricos para la determinación de los mismos por medio del dióxido de carbono que desprenden al ser tratados con ácido fuerte.

Existe un método indirecto y uno directo para la determinación gravimétrica del dióxido de carbono.

El **método indirecto** o por volatilización, se basa en descomponer la sustancia, dentro de un aparato de pequeñas dimensiones, por medio de un ácido

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

diluido, midiéndose la pérdida del peso conjunto del aparato, reactivo y muestra debida al dióxido de carbono liberado que se deja escapar a la atmósfera.

El método no es tan exacto como el directo y su uso se limita al análisis de carbonatos que se descomponen fácilmente por los ácidos fuertes. Sin embargo, el procedimiento se utiliza mucho para el análisis de muestras que contengan gran cantidad de carbonatos.

El método indirecto es la determinación del  $\text{CO}_2$  por sustracción del peso de la muestra después de la reacción de efervescencia.

La manera más sencilla de determinar el contenido en dióxido de carbono de un carbonato alcalino o alcalino-térreo, es averiguando la pérdida de peso que sufre al calcinarlo en un crisol; este método no es exacto, sobre todo cuando quiere aplicarse al análisis de carbonatos naturales, como las rocas calizas, debido a la posible presencia de agua, grafito, materia orgánica, compuestos de hierro o pirritas que sufren cambios de peso al volatilizarse o alterarse durante la calcinación. Por esto, lo más conveniente para la determinación indirecta del dióxido de carbono en un carbonato, es el liberarlo por medio de un ácido, dentro de un pequeño aparato que recibe el nombre de *alcalímetro* o *calcímetro* y que consta de una cámara de reacción.

Dado que en este método es preciso pesar un aparato de cierto peso y gran volumen, se cometerán ya errores notables en la pesada del mismo, si no se utiliza como contrapeso otro aparato similar.

El **método directo** o por absorción se basa en liberar el dióxido de carbono de un carbonato por acción de un ácido y, el gas liberado, una vez desecado, se absorbe sobre un par de tubos llenos con cal sodada u otro fijador del  $\text{CO}_2$ . La

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

cantidad de dióxido de carbono se determina por el aumento del peso que sufren estos tubos.

Para la determinación directa del dióxido de carbono es preciso disponer de un aparato de montaje más complicado que el utilizado para su determinación indirecta.

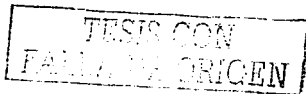
Los absorbentes para el dióxido de carbono utilizan comúnmente las propiedades ácidas del gas y por ello suelen ser bases fuertes, lo que hace que no sean específicos y retengan todos los gases ácidos que puedan desprenderse, como el HCl, H<sub>2</sub>S, SO<sub>2</sub> y HCN. Los que se utilizan desde hace más tiempo son el Hidróxido de sodio y potasio, en ocasiones se emplea también el de bario. Como lo que se trata es de pesar estos absorbentes, lo mejor es que estén en estado sólido; pero entonces tienen el inconveniente de que como suelen obtenerse en forma de barras o lentejas, presentan una superficie de absorción muy pequeña; para aumentar ésta se dispersan los hidróxidos sobre un material inerte.

El método de determinación directa del dióxido de carbono da mejores resultados que el procedimiento indirecto y la mayor parte de los errores que puedan cometerse se deben a defectos de manipulación o a las deficiencias ya citadas de los agentes absorbentes (Bermejo, 1991; Day y Underwood, 1989).

### 2.6.2. Método manométrico

Las propiedades de un gas que más fácilmente se miden son su temperatura, volumen y presión. Por consiguiente, los primeros estudios de los gases estuvieron enfocados a las relaciones entre estas propiedades.

En términos generales, el concepto de presión implica una fuerza, algo que tiende a mover a un objeto en una dirección determinada. En efecto, la presión,  $P$ , es la fuerza,  $F$ , que actúa sobre un área dada,  $A$ :



$$P = \frac{F}{A}$$

Los gases ejercen una presión sobre cualquier superficie con la que estén en contacto.

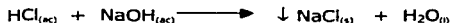
Un manómetro de tubo abierto, se emplea para medir presiones cercanas a la presión atmosférica. La diferencia entre las alturas de los niveles de mercurio en los dos brazos del manómetro relacionan la presión del gas con la presión atmosférica. Si la presión del gas confinado es la misma que la presión atmosférica, los niveles en las dos ramas son iguales. Si la presión del gas es mayor que la presión atmosférica, el mercurio sube a una mayor altura en la rama expuesta a la atmósfera. Por otro lado, si la presión atmosférica es mayor que la presión del gas, el mercurio sube en la rama expuesta al gas. Aunque el mercurio es el líquido que se usa con más frecuencia en un manómetro, se pueden emplear otros líquidos. Para una determinada diferencia de presión, la diferencia en la altura de los niveles del líquido en las dos ramas del manómetro, es inversamente proporcional a la densidad del líquido. Es decir, a mayor densidad del líquido, menor diferencia en la altura de las columnas. La elevada densidad del mercurio (13.6 g/ml) nos permite construir manómetros más pequeños que si se emplean líquidos menos densos (Brown *et al.*, 1991).

Es la relación entre el volumen del dióxido de carbono con respecto a la presión generada en un sistema cerrado en donde se produce la reacción. Anderson *et al.* diseñaron un aparato para tabletas efervescentes usando este principio (Amela *et al.*, 1993).

TESIS CON  
FACILIDAD DE ORIGEN

### 2.6.3. Método volumétrico

Los métodos del Análisis Volumétrico difieren de los anteriormente expuestos, en que la pesada final de un compuesto de composición centesimal fija es sustituida por la medida del volumen de una disolución de concentración exactamente conocida (disolución valorada), que reacciona directa o indirectamente con la sustancia que se trata de determinar. De esta manera, la concentración de una disolución de ácido clorhídrico puede determinarse midiendo el volumen de una disolución valorada de hidróxido de sodio necesario para que se efectúe la neutralización siguiente:



Esta operación recibe el nombre de valoración.

A veces, lo que se mide es el volumen de un gas, p. ej., cuando el componente a analizar es de esta naturaleza o puede reaccionar con un gas. Este caso, aunque pertenece al Análisis Volumétrico, se suele considerar de manera aislada y se estudia bajo el nombre de "Análisis de Gases".

Es mucho más fácil y rápida la medida del volumen de un líquido que el recoger y pesar un precipitado, de ahí la sencillez de los métodos volumétricos y el ahorro de tiempo que se consigue con su utilización en lugar de los métodos gravimétricos, a los que, sin embargo, son equiparables en exactitud.

La determinación del  $\text{CO}_2$  generado se basa en la reacción ácido - base por medio de una titulación. Esta técnica fue usada por Hepburn en 1926 para la determinación de dióxido de carbono en carbonatos.

Hadgraft y Smith usaron este procedimiento para los estudios de tabletas efervescentes con sales de potasio.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Edwards *et al.* modificaron esta metodología en 1935 para la aplicación en el análisis de polvos para hornear y harinas esponjosas (Amela *et al.*, 1993).

#### **2.6.4. Método espectrofotométrico o colorimétrico**

Se basa en la reacción del CO<sub>2</sub> producido y se observa un cambio de color con un indicador ácido/base originado por un cambio de pH, que después se determina por absorbancia en comparación con un estándar a 430 nm, (Amela *et al.*, 1993), la sustancia absorbe a cierta longitud de onda de la luz blanca, y el ojo humano detecta las longitudes de onda no absorbidas (reflejadas).

La importancia de la absorbancia estriba en que es directamente proporcional a la concentración de especie absorbente en la muestra:

$$A = \epsilon bc$$

La ley de Lambert-Beer, la absorbancia, A, es adimensional. La concentración de la muestra, c, suele expresarse en moles por litro (M). La longitud del trayecto óptico, b, se expresa comúnmente en centímetros. La cantidad  $\epsilon$  se llama absorptividad molar (o anteriormente, coeficiente de extinción) y sus unidades son M<sup>-1</sup> •cm<sup>-1</sup>, (Harris, 1992).

#### **2.6.5. Método gasométrico**

Se basa en la determinación directa del volumen del gas producido en la reacción de efervescencia.

Rattray aplica este método en el caso de tabletas efervescentes en 1932. El método usado en este trabajo es basado en el de la asociación oficial de química agrícola, usado en los polvos de hornear (Amela *et al.*, 1993)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Recientemente, la USP XXII lo modificó y la metodología se emplea para determinar el contenido de carbonato en el bicarbonato de sodio.

Faguet *et al.* y Joachim *et al.* aplicaron esta técnica para evaluar preparaciones efervescentes. El método gasométrico es el más eficiente entre los reportados anteriormente, ya que es más rápido, tiene pequeñas variaciones y es útil en el caso de tener varias determinaciones (Amela *et al.*, 1993).

El aparato que se utilizaba en las determinaciones gasométricas en el artículo de Amela *et al.* es el representado en la figura 1, en donde A es la llave de paso del gas, B contenedor de la solución para desplazar y C es la escala de respuesta.

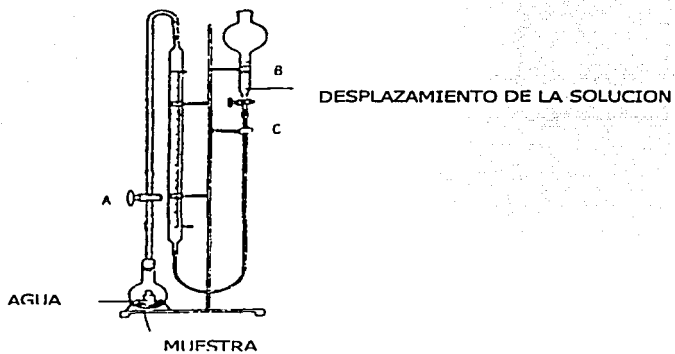
Funciona de la siguiente manera:

- Abrir la llave A, nivelar la solución para desplazar en cero, (posición B), luego cerrar la llave.
- se colocan 0.2641 g de bicarbonato de sodio y 0.2358 g de ácido tartárico dentro del matraz balón, pesados con una precisión de 0.01 mg.
- Introducir un vial conteniendo 10 ml de agua dentro del matraz.
- Conectar el matraz al aparato y abrir la llave A; después de 1 minuto, verificar que el nivel de la solución para desplazar no se haya modificado.
- Nivelar el bulbo en la posición C para reducir la presión del aparato, después de 1 minuto agitar el matraz para que el agua toque la muestra, dejar que se produzca la reacción de efervescencia por 5 minutos.
- Agitar el matraz mientras que el nivel de la solución para desplazar decrece.
- Leer en la marca del tubo graduado donde se nivelo el bulbo de la posición B que corresponde al dióxido de carbono producido.
- Y se calcula el porcentaje en relación del valor teórico:

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

$$\% = \frac{\text{V CO}_2 \text{ liberado}}{70.45818 \text{ mL}} * 100$$

70.45818 mL = es el volumen de CO<sub>2</sub> producido con respecto a la cantidad de bicarbonato de sodio colocado al inicio, ya que se encuentran 1 a 1 estequiométricamente el bicarbonato de sodio y el dióxido de carbono.



**Figura 1. Aparato para la determinación de dióxido de carbono en sistemas efervescentes (Amela *et al.*, 1993).**

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## 2.7. Teoría de los gases

La evaluación se va a llevar a cabo por medio de la ecuación de los gases ideales:

$$P V = n R T$$

$$P = 1 \text{ atm}$$

$$V = 22.4 \text{ litros}$$

$$n = \text{mol}$$

$$R = 0.0821 \text{ litros atm mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$$

$$T = 273^\circ \text{ K}$$

El comportamiento de un gas se halla controlado por su volumen, presión, temperatura y número de moles.

El volumen de un gas está dado especificando solo el volumen del recipiente donde se encuentra.

### 2.7.1. Ley de los gases ideales

El valor de la constante es directamente proporcional al número de los moles del gas; si se duplica el número de moles, se duplicará el valor de la constante. Si se representa el número de moles de gas por el símbolo  $n$ , la ecuación se convierte en:

$$PV / T = n \times (\text{otra constante})$$

La otra constante se representa por el símbolo  $R$  y se llama la constante universal de los gases. Cuando se utiliza este símbolo, la ecuación se convierte en

$$PV / T = nR \quad \text{ò} \quad PV = nRT$$

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### 2.7.2. Volumen molar

Se llama volumen molar al obtenido en condiciones de temperatura y presión normales (TPN 1 atm y 0° C o 273° K), para un mol de gas. Si esto se repite con muchos gases, se hallará que los valores fluctúan en una cierta cantidad debido a que los gases reales no son "iguales". De los resultados de muchas mediciones se determina que el volumen promedio ocupado por un mol de un gas TPN es de 22.4 litros y, por consiguiente, se toma este valor como el volumen molar de un gas ideal a TPN. Utilizando dicho valor, se puede calcular el valor de R.

$$R = PV / nT \quad \text{ò} \quad R = 0.0821 \text{ litros atm mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$$

Debido al hecho de que el volumen de un gas a temperatura y presión constante es proporcional al número de moles, cuando haya una relación de moles de 2 a 1 deberá haber también una relación de volumen de 2 a 1 (Brady, 2000).

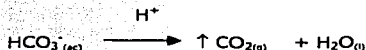
### 2.7.3. Principio de Avogadro

En el principio de Avogadro, los volúmenes de gases a la misma temperatura y presión contienen un número igual de moléculas. Lo sorprendente es que esta simple idea fue la que permitió a los químicos establecer las fórmulas de algunos de los gases más importantes y condujo, por último, a la actual tabla de masas atómicas. Cuando los volúmenes son medidos a la misma T y P, los problemas de estequiometría que implican gases, resultan simples. Números iguales de moléculas de gas que ocupen el mismo volumen a la misma temperatura ejercen la misma presión (Brady, 2000).

$$PV = nRT, \text{ despejando el volumen} \quad V = \frac{nRT}{P}$$

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

El volumen es proporcional al número de moles, por lo tanto a mayor número de moles, mayor volumen.



En la reacción de efervescencia la fuente de carbonatos reacciona con la fuente de ácido para producir el dióxido de carbono, en tal reacción se encuentran estequiométricamente 1 a 1 el  $\text{HCO}_3^-$  y la formación del  $\text{CO}_2$ ; por lo tanto, a mayor concentración de  $(\text{HCO}_3^-)$  mayor será el  $\text{CO}_2$  liberado, si hay mayor  $\text{CO}_2$  (gas), entonces mayor será el volumen, siempre y cuando la temperatura y presión sean constantes.

$$V = n R K \quad RK = KI,$$

Entonces

$$V = nKI$$

En donde:

V = es el volumen

n = número de moles

R = constante de los gases

KI = constante

Lo anterior, permite fundamentar el desarrollo de un método gasométrico para la determinación de  $\text{CO}_2$  liberado a partir de sistemas efervescentes.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los efervescentes son formas farmacéuticas que presentan ventajas tales como: dosis única, fácil de preparar, son de uso rápido, por estar empacados en forma individual se mantienen sus propiedades durante su almacenamiento, se utilizan para pacientes geriátricos, ya que les proporcionan una forma rápida de deglutir los medicamentos.

Debido a las ventajas que presentan, en la actualidad se ha dado un incremento del 80% en la producción de formas farmacéuticas efervescentes, siendo 60% de tabletas y 20% en polvos farmacéuticos efervescentes. Los vitamínicos son los que se encuentran en mayor proporción: 50%, seguido de los analgésicos 30%.

La desintegración y disolución de las tabletas efervescentes se presenta por la reacción química entre el ácido cítrico y el bicarbonato de sodio en agua, los cuales producen la liberación de dióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ ). En la British Pharmacopoeia (1993) se encuentra la prueba de desintegración para estos preparados, la cual sólo evalúa cualitativamente la efervescencia, a través de la formación de abundantes burbujas de gas, sin saber a ciencia cierta la cantidad de  $\text{CO}_2$  liberado. Por esta razón es necesario diseñar un equipo en el cual se pueda llevar a cabo la reacción de efervescencia y así cuantificar el  $\text{CO}_2$  liberado, puesto que es un indicativo de estabilidad, de que no ha presentado una reacción de efervescencia prematura y este resultado asegura que el medicamento conserva la eficacia y seguridad requerida. Tomando como base el equipo preliminar existente en la Planta Piloto Farmacéutica de la FES Zaragoza y considerando las variables que puedan afectar al sistema efervescente, se planteó el diseño de un nuevo aparato cuyas mediciones sean confiables para cuantificar el  $\text{CO}_2$  liberado de formas

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

farmacéuticas efervescentes, para evaluar la calidad de los mismos en cuanto a su sistema desintegrante y aportando un equipo versátil a la Tecnología Farmacéutica que pueda patentarse.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



#### 4. HIPÓTESIS

Tomando como base el aparato existente en la Planta Piloto Farmacéutica de la FES Zaragoza en el Área Farmacéutica, y considerando las variables que pueden afectar el volumen de  $\text{CO}_2$  liberado, se contará con un equipo que permita una medición confiable para evaluar la calidad de las diferentes formas farmacéuticas efervescentes.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **5. OBJETIVO**

### **5.1. Objetivo general**

- Diseñar un aparato para medir el dióxido de carbono generado a partir de formas farmacéuticas efervescentes.

### **5.2. Objetivos particulares**

- Evaluar las condiciones de funcionamiento del equipo diseñado para la evaluación de la efervescencia existente en la Planta Piloto de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, a partir del volumen desplazado durante la reacción de efervescencia con sistemas efervescentes de productos comerciales (Alka-Seltzer® y Sal de Uvas Picot®).
- Identificar las variables que influyen en la reacción de efervescencia y proponer la forma de controlarlas.
- Proponer un aparato confiable para medir efervescencia, para aplicarlo en el control de calidad y la estabilidad de formas farmacéuticas efervescentes.
- Diseñar el equipo y evaluarlo con los mismos sistemas efervescentes para su estandarización.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## 6. METODOLOGÍA

### 6.1. Material

#### 6.1.1. Equipo:

- Parrilla de agitación Marca *Magnestir Scientific Products S8290*
- Cronómetro Marca Timex
- Equipo para la evaluación de la efervescencia existente en la Planta Piloto de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza (Gasómetro I)
- Equipo nuevo diseñado con las modificaciones propuestas para la evaluación de la efervescencia (Gasómetro II)
- Potenciometro *Cole Parmer*
- Baño recirculador *Scientific Products 1430 Waukegan Road*

#### 6.1.2. Reactivos:

- Bicarbonato de sodio REACTIVO ANALITICO Lote MPIE 469 I.M. BRULUART
- Ácido cítrico REACTIVO ANALITICO Lote MPIL 1485 I.M. BRULUART
- Ácido tartárico REACTIVO ANALITICO Lote 00643 Merck
- Agua de reacción<sup>(1)</sup>
- HCl REACTIVO ANALITICO Lote H07125 J.T. Baker

#### 6.1.3. Soluciones:

- Indicador Anaranjado de Metilo: Se preparó disolviendo 100 mg de anaranjado de metilo en 100 mL de agua y filtrando si era necesario, rango de vire pH = 3 rojo a pH = 5 amarillo, (Secretaría de Salud, 2000).

<sup>(1)</sup> Agua de reacción: es agua destilada que se utiliza dentro del matraz para que se lleve a cabo la reacción de efervescencia.

- Solución diluida de anaranjado de metilo<sup>(2)</sup>, (solución DAM): Se disolvieron 100 g de NaCl en 350 mL de agua, se adicionaron 1 g de NaHCO<sub>3</sub> y 2 mL de anaranjado de metilo (SI), después se adicionó suficiente ácido clorhídrico (1 + 2) para alcanzar un color rosa (Amela *et al.*, 1993), se realizaron los cálculos para preparar 2000 mL de la solución DAM.

#### 6.1.4. Material:

- Papel poroso (punta)
- Papel indicador de pH Universalindikator pH 0-14 MERCK
- Agitador magnético
- Soporte universal
- Pinzas de tres dedos con nuez
- Probeta de 100 mL PYREX
- Probeta de 2000 mL PYREX
- Embudo de tallo largo PYREX
- Matraz balón de dos bocas 250 mL PYREX
- Matraz con dos bocas (24/40 y 45/50)
- Pinzas para juntas
- Mangueras para agua *NALGENE PREMIUM TUBING NON-TOXIC AUTOCLAVABLE LAB/FDA/USP VI GRADE (1/4"ID)*
- Vaso de acero inoxidable

#### 6.1.5. Instrumento:

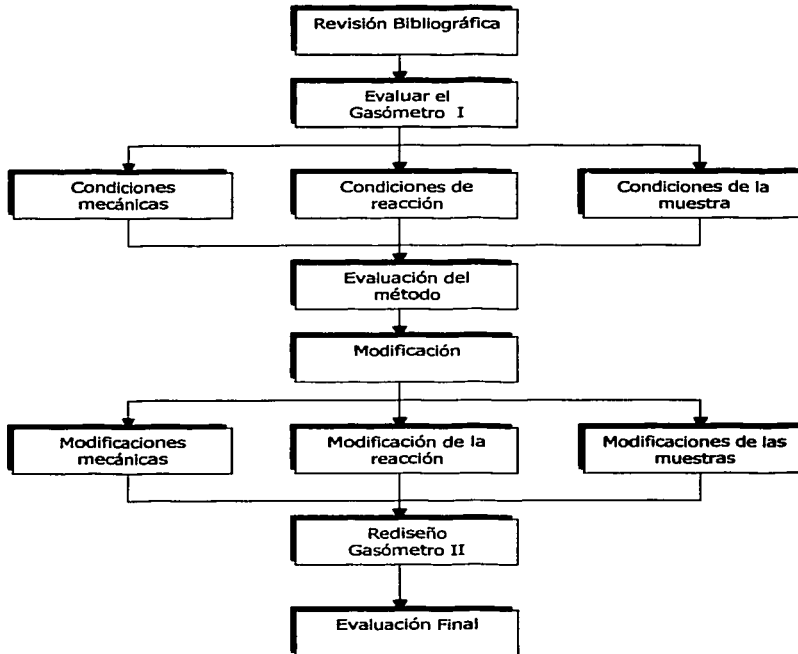
- Termómetro Brannan 76mm 1mm de -20 a 110°C

#### 6.1.6. Medicamentos efervescentes:

- Alka-Seltzer<sup>®</sup> Lote 2CO9H2
- Sal de Uvas Picot<sup>®</sup> Lote F1354

<sup>(2)</sup> Es la solución que se coloca en el tanque del gasómetro I y gasómetro II a su vez es la que se mide cuando se desplaza al terminar la reacción de efervescencia.

## 7. DIAGRAMA DE FLUJO



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## 8. Procedimiento

### 8.1. Evaluación del Gasómetro I.

#### 8.1.1. Condiciones Mecánicas:

El equipo empleado se muestra en la figura 2.

- Se preparó un matraz balón de dos bocas (juntas 24/40) con capacidad de 250 mL con 30 mL de agua de reacción (este volumen fue el que desplazó mayor volumen de solución), provisto de una barra magnética de 1 pulgada. Se sujetó el equipo con pinzas de tres dedos con nuez al soporte universal (f) en la posición de la entrada del tanque (g) y se llenó con la solución para desplazar.
- Del brazo de conexión (d) del gasómetro I se ajustó una de las bocas del matraz balón previamente acondicionado con la pinza de tres dedos que lo sujetaba al soporte universal (e).
- Abajo del matraz balón se colocó la parrilla de agitación (a), con una velocidad de 240 rpm. Para la determinación de la velocidad se realizó la evaluación de la parrilla de agitación obteniéndose los siguientes resultados.

Tabla I. Resultados de la evaluación de la velocidad de la parrilla de agitación.

	<i>Nivel de la parrilla de agitación</i>			
	1	2	3	4
rpm	60	120	180	<b>240</b>

rpm: revoluciones por minuto.

- En el tubo de desagüe (j) se adaptó una probeta de 2000 mL (k) para coleccionar el volumen de la solución DAM.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

- La adición del polvo se realizó doblando el papel "punta" que contenía el polvo y se depositó en la entrada de la boca del matraz balón (c), se colocó el tapón y la pinza para juntas; y se desplazó el papel con el polvo hacia el agua que estaba en constante agitación.
- Se tomó el tiempo de reacción de efervescencia desde el preciso momento en que el polvo hizo contacto con el agua, hasta el término de 3 minutos el tiempo en que la reacción ha terminado, utilizando un cronómetro. Para conocer el tiempo en que termina la reacción de efervescencia se tomaron los tiempos en cada determinación con lo que se considera tres minutos el tiempo en que se realizará la lectura del volumen desplazado.

Tabla II. Tiempo de la reacción de efervescencia

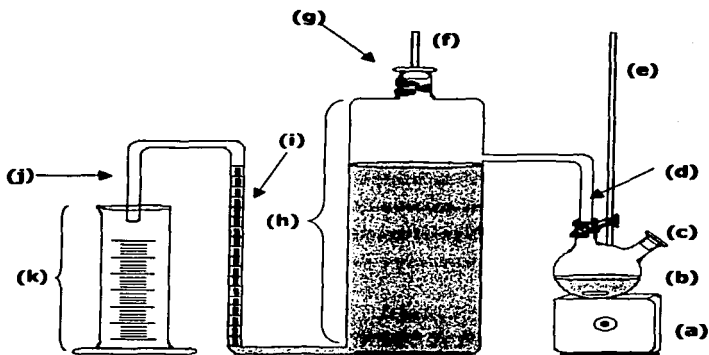
<i>Tiempo (min)</i>			
1	2	3	4
+++	++	-	.

+ : indica efervescencia

- : terminación de la reacción de efervescencia

- La toma de la lectura del volumen de la solución DAM se realizó en la escala de respuesta (1).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



- (a). Parrilla de agitación.
- (b). Matraz balón de dos bocas.
- (c). Adición del polvo.
- (d). Brazo de conexión.
- (e). y (f). Soporte universal.
- (g). Entrada del tanque.
- (h). Contenedor de la solución para desplazar.
- (i). Escala de respuesta.
- (j). Tubo para desagüe.
- (k). Recolector de solución desplazada.

**Figura 2. Instalación del Gasómetro I.**

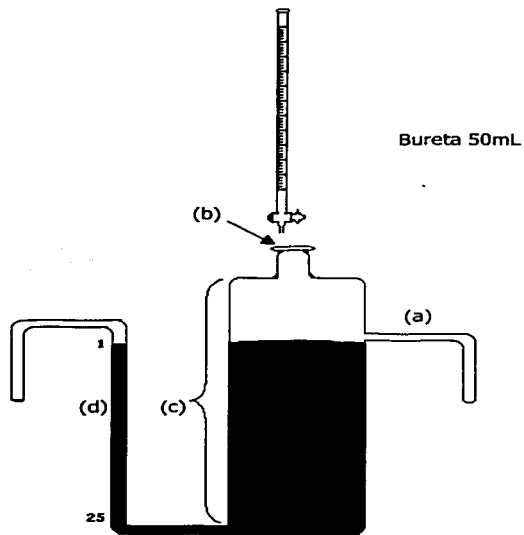
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Para conocer la cantidad real desplazada de volumen de la solución DAM, se realizó la calibración del Gasómetro I de la siguiente manera:

Se utilizó una bureta de 50 mL para adicionar la solución DAM en la entrada del tanque del Gasómetro I (b), nivelando la solución en el número 25 de la escala de respuesta (d) y de ahí se adicionó la solución al tanque (c) hasta nivelar la solución a la siguiente marca que correspondió al número 24, así sucesivamente hasta llegar al número 1 que era en donde se nivelara la solución con respecto al tanque, sin llegar a derramarse la solución para desplazar al otro brazo conector (a), se anotaron las cantidades de la solución para realizar una regresión lineal con tales datos, demostrando la forma de hacerlo en la figura 3.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



- (a). Brazo conector
- (b). Entrada del tanque
- (c). Contenedor de la solución para desplazar
- (d). Escala de respuesta

**Figura 3. Forma en que se montó el equipo para realizar la calibración del Gasómetro I.**

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Tabla III. Capacidad del Gasómetro I en Volumen con los datos de tres días consecutivos.

ESCALA DE RESPUESTA	VOL. DESPLAZADO PROMEDIO	* EEM	C.V. (%)
1	0	-	-
2	55.1	0.53	1.68
3	110.7	0.52	0.81
4	165.2	0.77	0.81
5	219.8	0.72	0.56
6	274.6	0.73	0.46
7	330.0	0.85	0.44
8	385.8	0.61	0.27
9	440.5	1.35	0.53
10	496.1	1.38	0.48
11	550.9	1.04	0.32
12	606.6	1.38	0.39
13	662.2	1.59	0.41
14	716.4	1.59	0.38
15	772.2	1.67	0.37
16	827.3	1.70	0.35
17	882.5	2.11	0.41
18	937.4	1.41	0.26
19	994.2	1.99	0.34
20	1048.8	1.63	0.27
21	1105.3	1.78	0.27
22	1162.0	2.10	0.31
23	1218.9	2.05	0.29
24	1274.7	2.16	0.29
25	1329.9	1.65	0.21

\* EEM Error estándar de la muestra

Para corroborar que los datos obtenidos de la calibración del Gasómetro I eran confiables, se les realizó un análisis estadístico, una prueba de utilidad del modelo en la regresión lineal simple para  $\beta = b$  ( $\beta$  es igual a  $b$ , la pendiente).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA COMPARACIÓN DE LOS 3 DÍAS CONSECUTIVOS DE LA CAPACIDAD DEL GASÓMETRO I.**

La ecuación que mejor representa los datos es lineal.

Promedio de los 3 días

$$a = -57.04666667$$

$$b = 55.37261538$$

$$r^2 = 0.99995612$$

**PRUEBA DE HIPÓTESIS**

$$1) \quad n=75 \quad \chi=13 \quad b=55.37261538 \quad S_x=7.25966273 \quad S_y=401.9953311$$

$$S^2_x=52.7027027 \quad S^2_y=161600.2462$$

$$2) \quad H_0: \beta = 0$$

$$H_a: \beta \neq 0$$

$$3) \quad \alpha = 0.05$$

$$4) \quad S_b = \delta b \quad gl=n-2 \quad t = b - \beta_0 / S_b$$

$$S^2_{y/x} = n-1/n-2 (S^2_y - b^2 S^2_x)$$

$$\therefore S_{y/x} = \sqrt{n-1/n-2 (S^2_y - b^2 S^2_x)}$$

$$\therefore S_{y/x} = \sqrt{74/73 (161600.2462 - (55.37261538^2 * 52.7027027)}$$

$$S_{y/x} = 2.681070119$$

$$5) \quad S_{y/x}$$

$$S_b = \frac{S_{y/x}}{\sqrt{n-1} (S_x)}$$

$$S_b = 2.681070119 / \sqrt{74} * 7.259662713$$

$$\sqrt{n-1} (S_x)$$

$$S_b = 0.04293148$$

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

- 6) Se rechaza  $H_0$  si  $t < -2.0687$  ó si  $t > 2.0687$
- 7)  $t = 55.37261538 - 0 / 0.04293148$   
 $t = 1289.790508$
- 8) Se rechaza  $H_0$  por que  $t$  es  $1289.790508$
- 9) Se concluye que la pendiente de la recta de regresión verdadera es diferente de cero ∴ "y" depende de "x" significativamente al 95% de confianza.

Esto significa que existe una asociación entre la solución para desplazar con la escala de respuesta, es decir, al aumentar la escala el volumen es proporcional a ese aumento. La información aportada por el análisis estadístico indica que al realizar los experimentos en el Gasómetro I los resultados obtenidos serán confiables.

#### 8.1.2. Condiciones de reacción:

- El pH del agua de reacción se deberá mantener entre 5-7.
- Se preparará la solución DAM como se indicó en soluciones.

#### 8.1.3. Condiciones de las muestras:

Se consideró **sistema efervescente I** el consistente de  $\text{NaHCO}_3$ , ácido cítrico y ácido tartárico, que corresponden a la formulación de Sal de Uvas Picot<sup>®</sup> (tabla IV); y **sistema efervescente II** al que consta de  $\text{NaHCO}_3$  y ácido cítrico, que a su vez corresponde a la del marbete del Alka-Seltzer<sup>®</sup> tabletas efervescentes (tabla V).

- Estandarización del sistema con el **sistema efervescente I**, como sigue:

La curva de calibración se construyó de 1-7 g de sistema efervescente. Según la información reportada en el marbete se hicieron los cálculos con el porcentaje de la mezcla de efervescencia ( $\text{NaHCO}_3$ , ácido cítrico y ácido tartárico), indicada en la tabla VI.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Tabla IV. Datos reportados en el marbete del Sal de Uvas Picot® por sobre y en porcentaje con respecto a la formulación, para el sistema efervescente I.

<b>MATERIA PRIMA</b>	<b>Cantidad (g)</b>	<b>% EN LA FORMULACIÓN</b>
<b>NaHCO<sub>3</sub></b>	2.4850	49.7
<b>Ácido tartárico</b>	0.2165	4.3
<b>Ácido cítrico</b>	1.9485	38.97
<b>Excipiente c.b.p.</b>	5.000	7.03

Tabla V. Datos reportados en el marbete del Alka-Seltzer® en gramos por tableta y en porcentaje con respecto a la formulación, para el sistema efervescente II.

<b>MATERIA PRIMA</b>	<b>Cantidad (g)</b>	<b>% EN LA FORMULACIÓN</b>
<b>Bicarbonato de sodio (NaHCO<sub>3</sub>)</b>	1.976	56.45
<b>Ácido cítrico</b>	1.000	28.57
<b>Ácido acetilsalicílico</b>	0.324	9.25
<b>Excipiente c.b.p.</b>	1 tableta	5.73

Tabla VI. Cantidad pesada de materia prima del sistema efervescente I para realizar la curva de calibración.

<b>MATERIA PRIMA</b>	<b>GRAMOS</b>						
	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>
<b>NaHCO<sub>3</sub></b>	0.497	0.994	1.491	1.988	2.485	2.982	3.479
<b>Ac. Tartárico</b>	0.0433	0.0866	0.1299	0.1732	0.2165	0.2598	0.3031
<b>Ac. Cítrico</b>	0.3897	0.7794	1.1691	1.5588	1.9485	2.3382	2.7279

Se midió el volumen desplazado en la escala de respuesta (i) del sistema.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Se realizó otra curva de calibración con el sistema efervescente II, según la tabla VII.

Tabla VII. Cantidad pesada de materia prima del sistema efervescente II para realizar la curva de calibración.							
MATERIA PRIMA	GRAMOS						
	1	2	3	4	5	6	7
<b>NaHCO<sub>3</sub></b>	0.5645	1.129	1.6935	2.258	2.8225	3.387	3.9515
<b>Ac. Cítrico</b>	0.2857	0.5714	0.8571	1.1428	1.4285	1.7142	1.9999

### 8.2. Evaluación del método

- ▶ Se midieron 30 mL de agua de reacción y se colocaron en el matraz ya sujetado al soporte.
- ▶ Se llenó el tanque del gasómetro con la solución DAM, colocando el tapón y la pinza para juntas.
- ▶ Se mantuvo la agitación constante durante toda la reacción.
- ▶ Se adicionó la muestra como se indicó anteriormente, tapando y colocando la pinza para juntas e inmediatamente después, para evitar fugas de gas.
- ▶ Transcurrido el tiempo de reacción (3 minutos), se midió el volumen desplazado por el CO<sub>2</sub>, en la escala de respuesta (I).
- ▶ Se repitió la operación por sextuplicado con cada muestra.

### 8.3. Modificación

#### 8.3.1. Modificaciones mecánicas:

El gasómetro se modificará a partir de las siguientes consideraciones.

- ▶ Como existe una incomodidad en la forma de drenar el gasómetro, se optará por colocar una llave para desagüe en la parte inferior de la escala de respuesta, para facilitar así tal operación.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

- ▶ Para que todo el gas producido sea el que diera el impulso a la solución, se cambiará la posición del brazo donde se colocaba el matraz, inclinándolo en un ángulo de 45° y reduciéndolo.
- ▶ Con motivo de tener el equipo estandarizado a una condición de temperatura constante, se evaluará el efecto de la temperatura del agua de reacción y la de la solución DAM por medio de un diseño factorial tres factores, el factor peso de la muestra tiene cuatro niveles, la temperatura del agua de reacción tres niveles y la temperatura de la solución DAM también tres niveles, para considerar el posible uso de una chaqueta de calentamiento.
- ▶ Con la estandarización del volumen (calibración del gasómetro) se determinará que el otro brazo del gasómetro (la escala de respuesta) tenga una graduación con mayor precisión (de 30 en 30 mililitros).

### 8.3.2. Modificación de reacción:

- ▶ Además de que el agua de reacción fuera destilada, también deberá ser hervida para eliminar los carbonatos que puedan interferir en la reacción y mantener la temperatura de 25°C con pH entre 5 – 7.
- ▶ La solución DAM deberá tener un pH = 4, para asegurar que todo el CO<sub>2</sub> que se genera sea de la reacción de efervescencia y no de la solución, ya que contiene sales que pueden interferir si no se controla el pH.

### 8.3.3. Modificación de las muestras:

- ▶ La curva de calibración se propuso modificar realizándose con 0.25, 0.5, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0, 6.0, 7.0 g, para poder evaluar otras formas farmacéuticas, tales como Disprina®, Cevalín®, Redoxon®, Alka-Seltzer®, Sal de Uvas®, etc., ya que las evaluaciones anteriores solo se hacían para 1.0 – 7.0 g de peso de la muestra.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



- Con la fabricación de un matraz nuevo se propondrá que tenga una entrada 45/50 en donde se introduce la muestra que favorecerá la adición de la muestra.

#### **8.4. Rediseño Gasómetro II.**

Con los datos del análisis estadístico, se propondrá un diseño con las modificaciones y las dimensiones del gasómetro.

#### **8.5. Evaluación final.**

Ya con el diseño físico del Gasómetro II se procederá a la evaluación con los mismos sistemas y medicamentos efervescentes para su posterior estandarización.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## 9. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

### 9.1. Evaluación del Gasómetro I.

#### 9.1.1. Condiciones mecánicas.

El volumen del agua de reacción se estableció haciendo pruebas en las cuales se colocaban diferentes cantidades de agua en el matraz de reacción y observando el mayor desplazamiento de la solución DAM después de cada experimentación en el gasómetro I.

#### 9.1.2. Condiciones de reacción.

Para asegurar que el  $\text{CO}_2$  generado de la reacción de efervescencia no se disuelva en el agua de reacción, el pH del agua de reacción deberá mantenerse entre 5-7. También la solución DAM se preparará como se indico en la metodología verificando el pH cada vez que se utilice ya que la solución DAM tiene una caducidad de 100 determinaciones o menos según el cuidado que se le tenga, es decir, que no se contamine con residuos de los recipientes que lo contenga.

#### 9.1.3. Condiciones de la muestra.

Se mantiene los mismos cálculos para las curvas de calibración tanto para el sistema efervescente I y II, ya que son los datos reportados del marbete de los medicamentos efervescentes de mayor consumo.

### 9.2. Evaluación del método.

Para la evaluación del Gasómetro I se realizó una curva de calibración para conocer las condiciones en las que se encontraba el Gasómetro I y así poder generar las modificaciones en un nuevo equipo. Se observó que cuando se utilizaba la forma farmacéutica pesada directamente del empaque (tabla VI), el volumen iba aumentando conforme la muestra aumentaba en peso. Esta información es importante ya que indica que el Gasómetro I funciona y que es

TESIS CON  
FALLA DE ORDEN

posible establecer el rango en que se va a trabajar las diferentes formas farmacéuticas, es decir, los medicamentos efervescentes que se evalúen deben pesar entre 1g a 7 g para que el resultado sea reproducible, porque el tanque del Gasómetro I tiene una capacidad de 1 500 mL, esto significa que muestras que pesen diferente a lo establecido en este rango el aparato no será confiable para la determinación ya que la muestra no tendrá al fuerza suficiente (CO<sub>2</sub>) para impulsar la solución DAM.

La determinación se realizó utilizando una curva de calibración con las siguientes cantidades: 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7 g de los sistemas efervescentes I y II por triplicado, reportados en las tablas (VIII y IX).

Tabla VIII. Comparación de los datos del volumen desplazado de la curva estándar, utilizando como muestra Sal de Uvas Picot® pesado directamente del sobre (forma farmacéutica) y pesando las materias primas del sistema efervescente I (tabla VI).

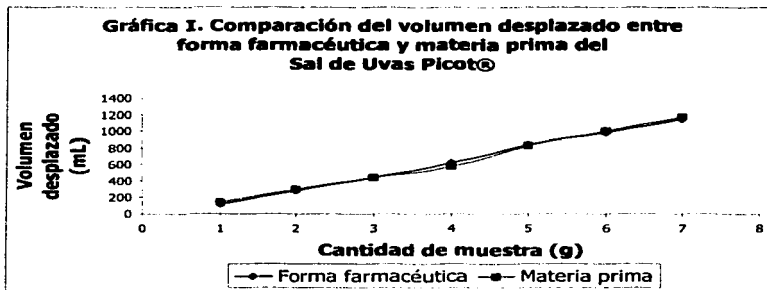
<b>Cantidad</b> <b>(g)</b>	<b>Volumen desplazado (mL)</b>		<b>C.V. (%)</b>	
	f.f.	m.p.	f.f.	m.p.
1	118	140	2.5	1.5
2	280	300	1.4	2.8
3	440	440	6.7	5.1
4	620	580	5.8	6.3
5	840	830	4.2	4.5
6	980	1000	1.6	1.7
7	1150	1170	5.8	5.3

f.f. Forma farmacéutica

m.p. Sistema efervescente I

n = 3 por punto.

TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN



De la misma manera se construyó una curva de calibración para el sistema efervescente II tanto con forma farmacéutica Alka-Seltzer® como pesando materias primas con los datos de la tabla VII, representando los resultados de la evaluación en las tablas IX y gráfica II.

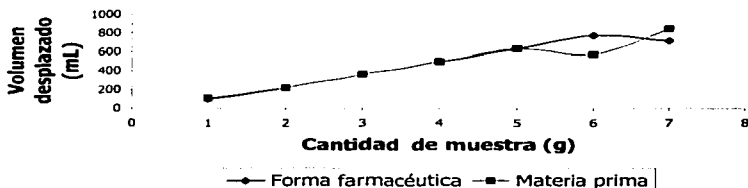
Tabla IX. Comparación de los datos del volumen desplazado de la curva estándar, utilizando como muestra Alka-Seltzer® pesado directamente del sobre (forma farmacéutica) y pesando las materias primas del sistema efervescente II (tabla VII).

Cantidad (g)	Volumen desplazado (mL)		C.V. (%)	
	f.f.	m.p.	f.f.	m.p.
1	98	110	3.2	3.5
2	220	220	5.1	4.9
3	360	360	1.4	1.6
4	500	500	3.5	4.4
5	640	580	6.3	6.5
6	720	639	4.7	3.8
7	780	850	6.8	5.1

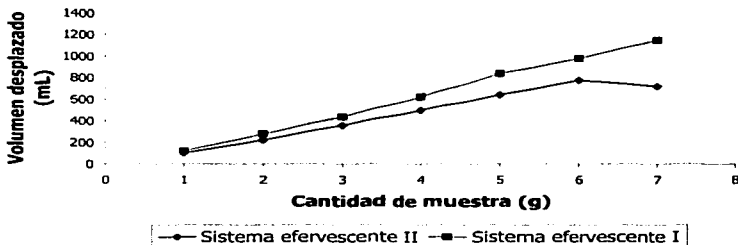
f.f. Forma farmacéutica, m.p. Sistema efervescente II, n = 3 por punto.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Gráfica II. Comparación del volumen desplazado entre forma farmacéutica y materia prima del Alka-Seltzer®**



**Gráfica III. Comparación del volumen desplazado del sistema efervescente I y II**



A partir de los resultados anteriores se nota que va aumentando el volumen de la solución desplazante conforme el peso de la muestra aumenta, dando como resultado que al comparar los datos de las dos formas farmacéuticas (Sal de Uvas Picot® y Alka-Seltzer®) se decidió el considerar el sistema efervescente I, ya que el

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

que mayor volumen de solución desplaza (gráfica III), esto porque al pesar las materias primas por separado se está asegurando la cantidad exacta de muestra para generar la efervescencia. También el sistema efervescente I permite poder evaluar otras formas farmacéuticas, tanto polvos, como tabletas.

Estos experimentos sirvieron para conocer las condiciones de trabajo del Gasómetro I y, a su vez, especificar el sistema efervescente que se utilizó en los siguientes experimentos.

### **9.3. Modificaciones.**

#### **9.3.1. Modificaciones mecánicas.**

El estudio estadístico para decidir si se diseña el nuevo Gasómetro con chaqueta de calentamiento se realizó en tres diferentes temperaturas, que fueron: 10° C, 22° C y 30° C, con muestras del sistema efervescente I de los siguientes pesos: 1, 3, 5 y 7g, con seis repeticiones de cada una.

La razón por la cual se utilizaron tales temperaturas se debe a que 10° C es una temperatura extrema, ya que se pueden presentar estas condiciones en un laboratorio, lo cual es de interés para evaluar cualquier cambio en el volumen desplazado, a 22° C porque se pueden considerar condiciones ambientales, ya que después de realizar un control de temperatura en el lugar de desarrollo de este experimento se concluyó que esta temperatura es constante, y por último a 30° C se consideró por las temporadas calurosas en las que también se trabaja en el laboratorio. Para tal estudio se propuso un modelo estadístico para poder analizar los datos obtenidos, representado en la tabla X.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Tabla X. Modelo para la evaluación de las temperaturas de la solución para desplazar y la del agua de reacción, con los diferentes pesos de la muestra.

<b>Temperatura del agua de reacción</b>	<b>Temperatura de la solución para desplazar</b>			
		<b>10° C</b>	<b>22° C</b>	<b>30° C</b>
	<b>10° C</b>	1, 3, 5, 7g	1, 3, 5, 7g	1, 3, 5, 7g
<b>22° C</b>	1, 3, 5, 7g	1, 3, 5, 7g	1, 3, 5, 7g	
<b>30° C</b>	1, 3, 5, 7g	1, 3, 5, 7g	1, 3, 5, 7g	

El modelo utilizado para el análisis de los datos obtenidos de la reacción de efervescencia fue factorial que consiste en tres factores: el peso de la muestra, la temperatura del agua de reacción y la temperatura de la solución para desplazar. Los resultados se indican en las tablas XI a la XIV.

Tabla XI. Evaluación de la temperatura adecuada del agua de reacción y la solución DAM con muestra de 1 g, con los datos del volumen desplazado interpolados en la calibración del Gasómetro I (tabla III).

	<b>TEMPERATURA DE LA SOLUCIÓN PARA DESPLAZAR</b>						
		<b>10° C</b>		<b>22° C</b>		<b>30° C</b>	
	<b>TEMPERATURA DEL AGUA DE REACCIÓN</b>	<b>10° C</b>	114.4	120.0	125.5	120.0	131.1
		86.8	114.4	125.5	114.4	120.0	125.5
		75.7	92.3	131.1	131.1	125.5	131.1
	<b>22° C</b>	120.0	125.5	131.1	136.6	131.1	147.7
		125.5	125.5	136.6	131.1	142.1	136.6
		131.1	114.4	136.6	142.1	142.1	142.1
	<b>30° C</b>	136.6	125.5	142.1	142.1	142.1	136.6
		131.1	131.1	142.1	142.1	192.0	147.7
		192.0	25.8	142.1	142.1	136.6	136.6

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Tabla XII. Evaluación de la temperatura adecuada del agua de reacción y la solución DAM con muestra de 3 g, con los datos del volumen desplazado interpolados en la calibración del Gasómetro I (tabla III).

		<b>TEMPERATURA DE LA SOLUCIÓN PARA DESPLAZAR</b>					
		10° C		22° C		30° C	
<b>TEMPERATURA DEL AGUA DE REACCIÓN</b>	10° C	452.2	446.7	479.9	474.4	485.5	485.5
		419.0	446.7	468.9	463.3	468.9	491.0
		452.2	457.8	479.9	468.9	485.5	485.5
	22° C	413.5	457.8	485.5	457.8	513.2	507.6
		446.7	452.2	474.4	413.5	513.2	507.6
		435.6	446.7	424.6	468.9	513.0	502.1
	30° C	474.4	474.4	496.5	496.5	513.2	513.2
		468.9	474.4	496.5	496.5	513.2	474.4
		463.3	474.4	491.0	496.5	513.2	507.6

Tabla XIII. Evaluación de la temperatura adecuada del agua de reacción y la solución DAM con muestra de 5 g, con los datos del volumen desplazado interpolados en la calibración del Gasómetro I (tabla III).

		<b>TEMPERATURA DE LA SOLUCIÓN PARA DESPLAZAR</b>					
		10° C		22° C		30° C	
<b>TEMPERATURA DEL AGUA DE REACCIÓN</b>	10° C	779.0	718.0	812.2	729.1	817.7	839.9
		784.5	568.5	779.0	828.8	856.5	839.9
		734.7	612.8	817.7	718.0	839.9	834.3
	22° C	817.7	784.5	828.8	806.6	856.5	701.4
		679.3	718.0	812.2	812.2	823.3	806.6
		773.4	801.1	801.1	751.3	834.3	784.5
	30° C	806.6	806.6	839.9	839.9	862.0	845.4
		790.0	751.3	828.8	845.4	856.5	850.9
		806.6	779.0	839.9	828.8	834.3	834.3



Tabla XIV. Evaluación de la temperatura adecuada del agua de reacción y la solución DAM con muestra de 7 g, con los datos del volumen desplazado interpolados en la calibración del Gasómetro I (tabla III).

		<b>TEMPERATURA DE LA SOLUCIÓN PARA DESPLAZAR</b>					
		10° C		22° C		30° C	
<b>TEMPERATURA DEL AGUA DE REACCIÓN</b>	10° C	895.2	812.2	1161.0	1155.5	1177.7	1155.5
		812.2	850.9	1022.6	1133.4	1177.7	1116.7
		873.1	801.1	1116.7	1155.5	1116.7	1094.6
	22° C	1055.8	1022.6	1127.8	1177.7	1083.5	1144.4
		1011.5	1072.4	1122.3	1127.8	856.5	1150.0
		961.7	1044.8	1150.0	1094.6	823.3	1127.8
	30° C	884.2	1116.7	1050.3	1006.0	1188.7	1199.8
		1094.6	950.6	1111.2	1177.7	1188.7	1188.7
		1022.6	1127.8	1138.9	1166.6	1183.2	1188.7

A estos datos se les realizó un análisis estadístico para determinar la temperatura adecuada para realizar las determinaciones posteriores y saber si necesita chaqueta de calentamiento y tener la temperatura constante.

En la siguiente tabla se representa el efecto estimado del volumen de la solución desplazada en la reacción de efervescencia del error estándar.

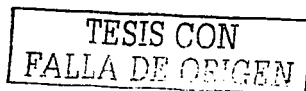


Tabla XV. Efecto estimado con respecto del volumen de la solución DAM en base a los datos reportados en las tablas XI a la XIV.

Fuente de variación	Promedio	EEM
<b>A</b>	=16.8883	±0.17201
<b>B</b>	=0.808866	±0.156506
<b>C</b>	=1.3922	±0.156506
<b>AA</b>	=-1.44375	±0.286591
<b>AB</b>	=0.513268	±0.207915
<b>AC</b>	=1.21985	±0.207915
<b>BB</b>	=0.39294	±0.283329
<b>BC</b>	=-0.61216	±0.188546
<b>CC</b>	=-0.648727	±0.283329

Donde A es peso de la muestra, B es temperatura del agua de reacción y C es temperatura de la solución DAM, AA, BB, CC son interacciones entre las mismas variables y AB, AC, y BC son interacciones.

A partir del análisis realizado con el programa Statgraphics en el diagrama de Pareto se observa el efecto estandarizado de las interacciones del peso, la temperatura del agua de reacción y la temperatura de la solución para desplazar.

Grafica IV. Diagrama de Pareto del volumen desplazado.



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

En la grafica se observan las variables involucradas en la determinación de la efervescencia. Las variables que sobrepasan la línea de respuesta acumulada son las que afectan en la determinación. Esta línea de respuesta acumulada es la que ayuda a destacar las pocas categorías de importancia que contienen la mayor parte de los casos, observándose que las únicas variables que no afectan son la interacción de la temperatura de la solución- solución y la temperatura del agua de reacción- agua de reacción. Estos datos son importantes para el decidir el diseño del tanque del gasómetro I con la chaqueta de calentamiento.

El diagrama de Pareto se usa para determinar el punto inicial en la solución de problemas, vigilancia de cambios o identificación de la causa básica de un problema (Kenett y Zacks, 2000).

Se realizó el análisis de varianza para el volumen desplazado con respecto al efecto del peso, la temperatura del agua de reacción y la temperatura del la solución para desplazar, para conocer cuales de estas variables influyen significativamente en la respuesta.

Tabla XVI. Tabla de análisis de varianza del volumen desplazado de la reacción de efervescencia.

<i>Fuente</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>gl</i>	<i>Medio de los cuadrados</i>	<i>Fcal/Ftab</i>	<i>P</i>
<b>A</b>	8445.37	1	8445.37	9639.75	<0.0001
<b>B</b>	23.4016	1	23.4016	26.71	<0.0001
<b>C</b>	69.3258	1	69.3258	79.13	<0.0001
<b>AA</b>	22.2337	1	22.2337	25.38	<0.0001
<b>AB</b>	5.33912	1	5.33912	6.09	0.0144
<b>AC</b>	30.1573	1	30.1573	34.42	<0.0001
<b>BB</b>	1.68509	1	1.68509	1.92	0.1670
<b>BC</b>	9.23517	1	9.23517	10.54	0.0014
<b>CC</b>	4.59299	1	4.59299	5.24	0.0231
<b>Total del error</b>	180.476	206	0.876098		

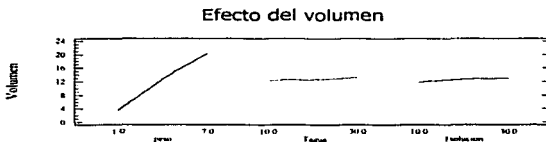
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Donde A es peso de la muestra, B es temperatura del agua de reacción y C es temperatura de la solución para desplazar, AA, BB, CC son interacciones entre las mismas variables y AB, AC, y BC son interacciones.

**Total de correlación = 9018.56    gl = 215     $r^2 = 97.9988$**

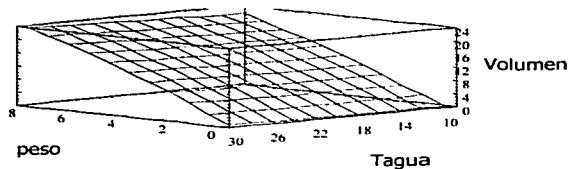
En la tabla se observa que ocho fuentes de variación tienen una P menor a 0.05, indicando que existe efecto significativo reflejado en el volumen desplazado de tales fuentes de variación. Así mismo, el alto nivel de correlación muestra que el cuadrático es el mejor modelo para explicar el efecto de los factores con el volumen desplazado.

Gráfica V. Efecto del volumen desplazado con respecto al peso de la muestra, temperatura del agua de reacción<sup>(1)</sup> y temperatura de la solución para desplazar<sup>(2)</sup>.

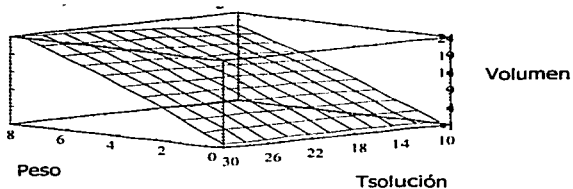


En la gráfica V se observa que el aumento del peso de la muestra trae como consecuencia un notorio incremento al volumen desplazado, en comparación con la temperatura del agua de reacción y la temperatura de la solución DAM.

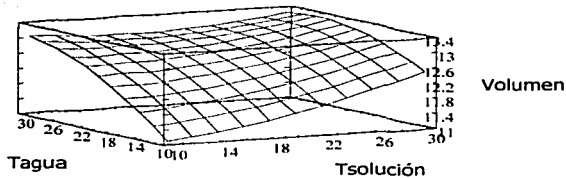
Gráfica VI. Superficie de respuesta manteniendo constante la temperatura a 20° C de la solución DAM (T solución).



Gráfica VII. Superficie de respuesta manteniendo constante la temperatura a 20° C del agua de reacción (T agua).

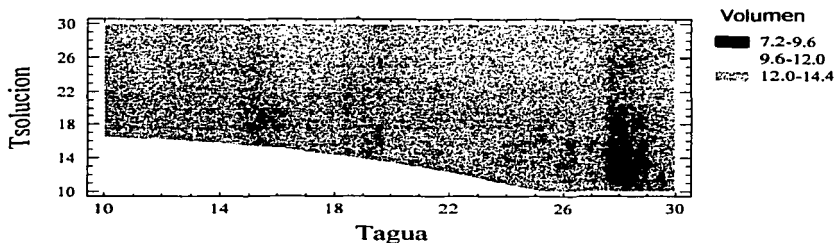


Gráfica VIII. Superficie de respuesta manteniendo constante el peso de la muestra a 4.0 gramos.



Al mantener constante la temperatura de la solución DAM a 20° C parece que se incrementa el volumen desplazado, por efecto del peso de la muestra, pero no por la temperatura del agua de reacción (gráfica VI). Así mismo, cuando se mantiene constante la temperatura del agua de reacción a 20° C, se incrementa el volumen desplazado por el peso de la muestra, pero no por la temperatura de la solución DAM (gráfica VII). De esta forma, se observa que en cambio, cuando se mantiene constante el peso a 4.0 gramos (peso medio) la temperatura del agua de reacción y de la solución DAM incrementan el volumen desplazado (gráfica VIII), por lo tanto, es necesario mantener controladas ambas temperatura por medio de una chaqueta de calentamiento, ya que el efecto observado en la variable de respuesta es notable.

Gráfica IX. Contornos de respuesta manteniendo constante el peso de la muestra a 4.0 gramos.



Si se trabaja la temperatura de solución DAM y del agua de reacción a  $10^{\circ}\text{C}$  nos encontramos en la región del volumen desplazado de  $9.6 - 12.0$ , al mantenerlas a  $30.0^{\circ}\text{C}$  el volumen desplazado es de  $12.0-14.0$ , se pueden trabajar en ambas condiciones pero el gasto energético es mayor, observando entonces que a  $22^{\circ}\text{C}$  se obtiene el mismo volumen desplazado ( $12.0-14.0$ ) y por ser la temperatura considerada como ambiental es la recomendada por el estudio para las evaluaciones de las formas farmacéuticas efervescentes.

a) Ahora cuenta con una llave para desagüe en la parte inferior de la escala de respuesta, facilitando así la limpieza del gasómetro II.

b) Se cambió la posición del brazo donde se coloca el matraz, es inclinado en un ángulo de  $45^{\circ}$  y de largo mide 15 cm, disminuyendo así la distancia que el  $\text{CO}_2$  formado de la reacción de efervescencia tiene que recorrer y tenga la fuerza suficiente para empujar la solución DAM.

TESIS CON  
FALLA DE CALIFICACION

c) Para mantener estandarizada la temperatura tanto del agua de reacción como de la solución DAM, por medio de los datos del análisis estadístico realizados, se le colocó una chaqueta de calentamiento al tanque del gasómetro II y el matraz también tiene chaqueta de calentamiento, con la chaqueta de calentamiento se estarán asegurando los resultados ya que conectado a un baño recirculador se tendrá la temperatura controlada.

d) Cuenta con un dispositivo para el termómetro, que sirve para verificar que sea constante la temperatura dentro del tanque del gasómetro II, ya que anteriormente cuando no se contaba con éste dispositivo era incómodo el verificar la temperatura puesto que se tenía que introducir el termómetro en la entrada del tanque y sostener el termómetro, esta operación se repetía en cada determinación.

Con la calibración del gasómetro en cuanto al volumen se refiere, la escala de respuesta tiene una graduación tipo regla que va del 0 a 30 cm, ya esta estandarizada, para saber a que volumen equivale cada marca de la escala de respuesta.

También se realizó la calibración del Gasómetro II para conocer el volumen desplazado para posteriormente al realizar las determinaciones se conozca el volumen real.

TESIS CON  
FALLA DE CRISIS



Tabla XVII. Calibración del Gasómetro II

ESCALA	VOLUMEN PROMEDIO	E.E.M.	C.V. (%)
0	0	0	0
1	42.8	0.9525	4.9743
2	86.7	0.4662	1.2014
3	128.4	0.7882	1.3719
4	169.0	0.7392	0.9779
5	210.8	1.1087	1.1760
6	252.6	1.28	1.1385
7	294.0	0.9211	0.7005
8	335.0	1.2342	0.8236
9	376.1	1.3271	0.7888
10	416.4	1.3872	0.7448
11	458.6	1.2106	0.5902
12	501.0	1.2365	0.5518
13	542.1	1.2727	0.5250
14	582.9	1.7390	0.6670
15	624.4	1.6496	0.5906
16	666.5	1.7630	0.5915
17	707.4	1.6800	0.5310
18	749.5	1.8095	0.5398
19	790.7	1.8848	0.5329
20	832.2	1.9280	0.5180
21	874.0	1.9813	0.5069
22	914.9	2.3162	0.5661
23	956.1	2.0657	0.4831
24	998.2	2.2068	0.4944
25	1039.3	2.5221	0.5426
26	1079.2	2.4485	0.5073
27	1120.6	2.6477	0.5283
28	1162.4	2.6327	0.5064
29	1201.8	2.8735	0.5346
30	1244.5	2.3154	0.4160

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Estos resultados de la calibración del Gasómetro II servirán para conocer el volumen real desplazado en las determinaciones realizadas con el nuevo Gasómetro.

### **9.3.2. Modificaciones de reacción.**

El agua de reacción utilizada es también hervida, con esto se eliminó las posibles fuentes de variación que podría ser los carbonatos existentes en el agua y manteniendo el pH entre 5 – 7.

### **9.3.3. Modificaciones de la muestra.**

La entrada para la adición de la muestra es una junta de 45/50, facilitando la adición de las muestras, e incluso la tableta completa entra sin necesidad de romperla, lo que podía ser un factor que altera.

En cuanto a la curva de calibración, después de realizar la experimentación se observó que no es adecuado realizarla desde 0.25 y 0.5g del sistema efervescente, ya que el Gasómetro II no tiene la sensibilidad adecuada.

Dentro de las modificaciones planteadas al inicio de la experimentación se propuso el realizar una curva de calibración del Gasómetro I para otras formas farmacéuticas de menor peso que la Sal de uvas Picot<sup>®</sup> y el Alka-Seltzer<sup>®</sup>, con una curva de calibración de 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7 g, pesando las materias primas del sistema efervescente I. Esta evaluación se realizó controlando el pH del agua de reacción = 5.0 y la solución DAM pH = 4.0 y una temperatura 24°C ± 2°C, el dato que se utilizó después de cada determinación fue la lectura de la escala de respuesta que se interpoló en la regresión lineal de la calibración del Gasómetro I (tabla III). La modificación a la curva de calibración se debió a que se desea utilizar el nuevo gasómetro para evaluar formas farmacéuticas tales como: la Disprina<sup>®</sup>, Cevalín<sup>®</sup>, Redoxon<sup>®</sup>, que son presentaciones que con las

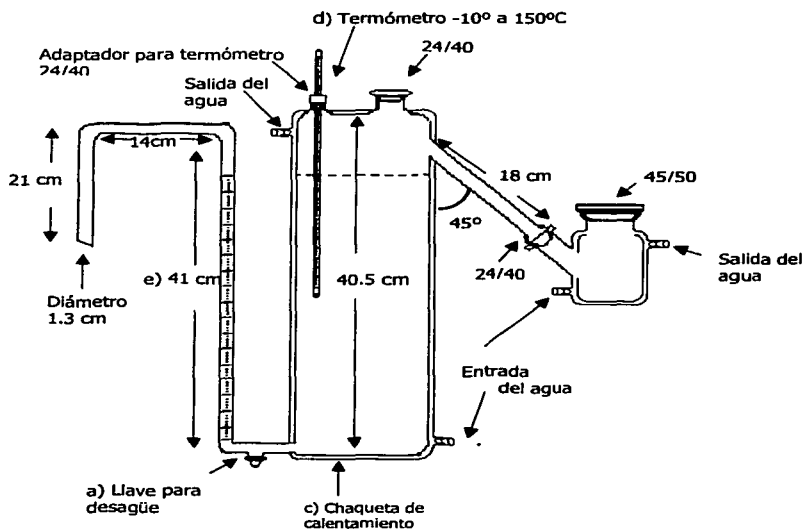
condiciones anteriores no se podían evaluar. La siguiente tabla indica los resultados obtenidos de la curva de calibración del sistema efervescente I con el Gasómetro I, ya con los datos interpolados para conocer el volumen real desplazado en cada punto.

Tabla XVIII. Datos de la curva de calibración con el sistema efervescente I.

<b>CURVA DE CALIBRACIÓN (PROMEDIO DE SEIS REPETICIONES)</b>		
Cantidad (g)	Volumen desplazado (mL)	C.V. (%)
0.25	6.5	46.5
0.5	39.7	11.6
1	136.6	2.5
2	314.7	1.3
3	474.4	9.8
4	655.3	1.4
5	670.1	6.9
6	868.5	6.4
7	1038.3	5.9

Para 0.25 g se pesaron: 0.0108g de ácido tartárico, 0.0974g de ácido cítrico y 0.1242g de bicarbonato de sodio; para 0.5g se pesaron: 0.0216g de ácido tartárico, 0.1948g de ácido cítrico y 0.2485g de bicarbonato de sodio, los demás pesos fueron los reportados en la tabla IV.

## 9.4. Rediseño Gasómetro II.



**Figura 4. Diseño del nuevo equipo con las modificaciones propuestas para la evaluación de la eferescencia.**

La figura 4 muestra el diseño final del nuevo gasómetro<sup>2</sup>, con las modificaciones necesarias para la cuantificación de la efervescencia de productos comerciales efervescentes, con la llave para desaguar, adaptador para termómetro, la inclinación del brazo conector al matraz de reacción y chaqueta de calentamiento en todo el equipo.

### 9.5. Evaluación final.

Tabla XIX. Comparación del volumen desplazado teórico y experimental del Alka-Seltzer® y Sal de Uvas Picot® con el gasómetro II.

<i>Forma farmacéutica</i>	<i>Cantidad (g)</i>	<i>Volumen desplazado (mL)</i>		<i>* EEM</i>	<i>C.V. (%)</i>
		Teórico	Experimental		
<b>Sistema Efervescente I</b>	1	132.6	114.4	3.1	6.63
	2	265.2	262.8	0.87	0.81
	3	397.7	413.3	3.02	1.79
	4	530.3	560.9	2.04	0.89
	5	662.9	696.9	3.33	1.17
	6	795.5	839.1	5.06	1.47
	7	928.1	982.7	6.82	1.7
<b>Sistema Efervescente II</b>	1	150.6	131.1	3.64	6.81
	2	301.2	248.2	1.08	1.32
	3	451.8	398.1	2.3	1.42
	4	602.4	568.4	0.32	0.58
	5	753	699.2	2.72	1.69
	6	903.6	845.6	3.01	2.56
	7	1054.2	923.1	4.9	0.94

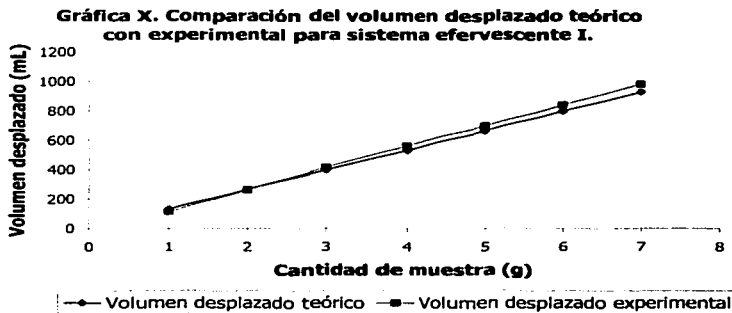
\* EEM error estándar de la muestra

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

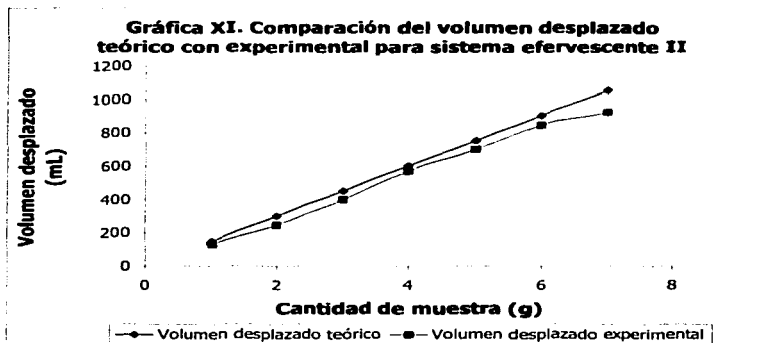
El volumen teórico se cálculo con la reacción de efervescencia en donde:  
 Para 1 g = 0.497 g  $\text{NaHCO}_3$  de la curva de calibración con sistema efervescente I  
 $0.497 \text{ g} \left( \frac{1 \text{ mol}}{84.01 \text{ g NaHCO}_3} \right) \times (22.4 \text{ litros/1 mol}) \times (1000 \text{ mL/1 litro})$   
 $= 132.6 \text{ mL CO}_2$ .

También se realizaron así los cálculos para el sistema efervescente II.

Se realizó la evaluación del gasómetro II comparando los resultados obtenidos experimentalmente de los sistemas efervescentes I y II, con los datos teóricos del volumen desplazado reportados en la tabla XIX y representados en las gráficas X y XI.



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



En la gráfica X se observa que es ligeramente mayor el volumen experimental desplazado que el teórico, esto se debe a que consta en la mezcla efervescente de ácido tartárico, ácido cítrico y bicarbonato de sodio los cuales están reportados en la literatura, y generan más  $\text{CO}_2$ , conformando así el sistema efervescente I, por otro lado se observó en la gráfica XI que el volumen teórico es mayor comparado al experimental, debido a que la formulación del sistema efervescente II contiene solo ácido cítrico y bicarbonato de sodio los cuales genera menos  $\text{CO}_2$ , ya que el ácido tartárico también participa en la reacción y favorece la generación del gas, pero aun así el volumen desplazado con ambos sistemas efervescentes esta muy cercano al teórico.

Con estos resultados se comprobó que el gasómetro II sirve para los fines que fue diseñado que es el medir el  $\text{CO}_2$  generado a partir de la reacción de efervescencia.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## 10. CONCLUSIONES

Se llevó a cabo la evaluación del gasómetro I para determinar las variables que afectan en la medición del  $\text{CO}_2$  generado en la reacción de efervescencia. A partir de los resultados obtenidos de la evaluación, se realizó el diseño físico de un nuevo gasómetro II, con las modificaciones necesarias observadas durante el desarrollo del trabajo experimental, con la finalidad de minimizar el efecto de las fuentes de variación. El siguiente paso a seguir fue la evaluación del funcionamiento de este aparato construido de vidrio y provisto de la chaqueta de calentamiento tanto el tanque del gasómetro II como el matraz de reacción, que fue parte importante en la medición del  $\text{CO}_2$  ya que se logró tener la temperatura controlada tanto del agua de reacción como la solución DAM que era una variable que influía en la medición. A demás se favoreció la adición de la muestra gracias a que el nuevo matraz de reacción cuenta con la entrada de una junta 45/50, así tanto la tableta como el polvo efervescente no tienen problemas de atorarse en la entrada o en el cuello del matraz que anteriormente se tenía.

Además de lo anterior, en la evaluación del Alka-Seltzer® y Sal de Uvas Picot® en el gasómetro II se observó que este equipo es útil para medir el volumen desplazado a partir de la reacción de efervescencia.

Se logró tener el aparato que permita la determinación del dióxido de carbono generado a partir de los sistemas efervescentes, ya que no existe un aparato que aporte estas facilidades, por lo que puede incluirse en los métodos generales de análisis en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, representando una aportación importante en las ciencias farmacéuticas, ya que los medicamentos efervescentes han ido en aumento, gracias a las ventajas que presenta frente a otras formas farmacéuticas.

TESIS CON  
FALLA DE CUBIEN



## 11. PERSPECTIVAS

La innovación se inicia cuando se recopilan constantemente ideas de forma sistemática, se seleccionan de acuerdo a criterios y se convierten en proyectos dotados de recursos. El equipo diseñado se considera como una innovación debido a que:

1. Da solución a un problema: se partió de la idea de medir CO<sub>2</sub> generado de formas farmacéuticas efervescentes, una vez diseñado el equipo y evaluado, se cuantificó la liberación de este gas como medida de estabilidad de dichas formas farmacéuticas.
2. Aprovechamiento del equipo: la industria farmacéutica requiere conocimientos nuevos, muchos de los productos de la investigación básica aplicados a la producción de bienes o servicios, con el objetivo de poder competir en el mercado internacional, el equipo para medir el gas generado puede ser incorporado a la industria farmacéutica como medida de control de calidad, así mismo la Universidad que opera bajo premisas básicas mantiene, preserva y difunde conocimientos nuevos sobre estabilidad de las formas farmacéuticas efervescentes.
3. Mejora el estado de la técnica: el equipo diseñado y estandarizado (bajo condiciones de temperatura) contribuye a una innovación incremental, debido a que el equipo anterior presentaba desventajas de modelo que repercutía en resultados con un grado de error mayor, así mismo el equipo permite obtener resultados confiables para incorporarlos como medida de control de calidad.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## 12. BIBLIOGRAFÍA

- Amela J., Salazar R., Cemeli J. (1993). Methods for the determination of the carbon dioxide evolved from effervescent systems. Drug Development and Industrial Pharmacy, 19, pp:1019-1036.
- Anderson N. R., Banker G. S., and Peck G. E., (1982) Quantitative Evaluation of Pharmaceutical Effervescent Systems I: Design of Testing Apparatus. Journal of Pharmaceutical Sciences January, 71, pp:3-6.
- Anderson N. R., Banker G. S., and Peck G. E., (1982) Quantitative Evaluation of Pharmaceutical Effervescent Systems II: Stability Monitoring by Reactivity and Porosity Measurements. Journal of Pharmaceutical Sciences January, 71, pp: 7-13.
- Ansel C. H., (1985), Introduction to Pharmaceutical dosage forms, 4<sup>a</sup>. ed., Lea & Febiger, Philadelphia, pp:123-126.
- Banker, G., Anderson, N., (1988), Tablets. The theory and practice of Industrial Pharmacy. Lea & Febiger. Lachman and Lieberman. Philadelphia Pa. Cap. 11.
- Bateman N.E. and Uccellini D.A., (1984), "Effect of Formulation on the Bioavailability of Riboflavin", J. Pharm. Pharmacol., pp:461.
- Bermejo F. (1991). Química Analítica General, cuantitativa e Instrumental Vol.1, 7<sup>a</sup>. ed., Paraninfo, Madrid, pp.121, 377-382, 555 – 558, 573 – 575.
- Brady J.E., (2000), Química Básica, Principios y Estructura, 2<sup>a</sup>. ed., Editorial Limusa Wiley, pp: 365 – 397.
- Bristol-Myers Squibb México  
<<http://www.bms.com.mx/farmaceutica/historiapiicot.html>> (9 Septiembre 2001).
- British Pharmacopoeia (1993), Her Majesty's Stationary Office, London, pp:753-754.
- Brown T.L., Le May H.E., Bursten B.E., (1991), Química La Ciencia Central, Prentice – Hall Hispanamericana, S.A., pp: 369 – 373.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

- Burgos M., "Cómo citar referencias obtenidas en la Internet", <<http://sistemasdeoficina.com/artcita1.html>> (26 Diciembre 2001).
- Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos., Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 7ª. ed. (2000), Secretaría de Salud, México.
- Danish M., Kottke M.K., (1996), Capítulo 21 Pediatric and Geriatric Aspects of Pharmaceuticals, Banker G.S., Rhodes C.T., Modern Pharmaceuticals, 3ª. ed., Marcel Dekker, Inc., New York, pp: 829 – 830.
- Day R., Underwood A., (1989), Capítulo 3 Método de análisis volumétrico y Capítulo 4 Método de Análisis Gravimétrico, Química Analítica Cuantitativa, 5ª. ed., Prentice-Hall Hispanoamericana, S.A., México, pp: 90 – 93.
- Diccionario de Especialidades Farmacéuticas, (1993), PLM, 39. ed., México.
- Diccionario de Especialidades Farmacéuticas, (1994), PLM, 40. ed., México.
- Diccionario de Especialidades Farmacéuticas, (1995), PLM, 41. ed., México.
- Diccionario de Especialidades Farmacéuticas, (1996), PLM, 42. ed., México.
- Diccionario de Especialidades Farmacéuticas, (1997), PLM, 43. ed., México.
- Diccionario de Especialidades Farmacéuticas, (1998), PLM, 44. ed., México.
- Diccionario de Especialidades Farmacéuticas, (1999), PLM, 45. ed., México.
- Diccionario de Especialidades Farmacéuticas, (2000), PLM, 46. ed., México.
- Diccionario de Especialidades Farmacéuticas, (2001), PLM, 47. ed., México.
- Goodman, (1996), Las bases farmacológicas de la terapéutica, 9ª. ed. Panamericana, México D.F., pp:675-690, 973-985.
- Harris D.C., (1992), Análisis Químico Cuantitativo, Editorial Iberoamericana, pp: 495 – 501, 505 – 508.
- Kenett R.S., Zacks S., (2000), Estadística Industrial Moderna-Diseño y Control de la Calidad y la Confiabilidad, Internacional Thomson Editores, México, pp:343-348.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

- Kibbe A.H., (2000), Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3ª. ed., Pharmaceutical Press, London, United Kingdom, pp: 140 – 142, 475 – 477, 558 – 559.
- King R., Schwartz J., (1995), Formas Farmacéuticas Sólidas Orales, Remintong Farmacia, 19ª. Ed., Editorial Médica Panamericana, Madrid España.
- Lachman L., Lieberman, A. (1986) The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. Philadelphia, Lea & Febiger, pp: 503-524.
- Mohrle R.,(1990), Capítulo 6 Effervescent Tablets Inc, Lachman L., Lieberman, A., Pharmaceutical Dosage Forms Tablets, Vol.1, 2ª. ed. New York, Marcel Dekker Inc, pp: 285-326.
- Montejo V., (1979), Tecnología Farmacéutica texto para el Ingeniero Farmacéutico, 4ª. Ed. Acribia, pp: 287-303.
- Morrison A.B. y Chapman D.G., (1959), Further studies on the relation between in vitro disintegration times of tablets and the urinary excretion rates of riboflavin, J. Amer. Pharm. Assoc., 68, pp. 634.
- Shangraw R., (1990), Capítulo 11, Specialty Tablets and Capsules, Banker G.S., Rhodes C.T., Modern Pharmaceutics, 2ª. ed., Marcel Dekker, Inc., New York, pp: 433 – 435.
- Singh S., (1999), Prueba de estabilidad de fármacos y determinación de la vida de anaquel conforme a los lineamientos internacionales. Pharmaceutical Technology, pp:35-47.
- United States Pharmacopoeia XIX (USP), (1975), Marck Easton.
- Velázquez, (1993), Farmacología, 16ª. ed. , Mc Graw Hill, Madrid España, pp:719-722.
- Voigt H.R., Bornschein M., (1982), Tratado de tecnología Farmacéutica, Acribia, España, pp: 208 – 210.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

- Yanze F. M., C. Duru, y M. Jacob. (2000). A Process to produce effervescent Tablets: Fluidized Bed Dryer Melt Granulation. Drug Development and Industrial Pharmacy, 26, pp:1167-1176.
- Yung S., Mayersohn M. and Robinson J.B., (1982), "Ascorbic Acid Absorption in Humans: A Comparison Among Several Dosage Forms", J. Pharm. Sciences, pp:242.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN