



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLÁN**

**CARACTERIZACIÓN DE MEZCLAS CELULOSA  
MICROCRISTALINA (AVICEL PH 102) SORBITOL, PARA LA  
FORMULACIÓN DE TABLETAS ORALMENTE DISPERSABLES  
(ODT).**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

**PRESENTA:**

**BACA CUEVAS ROBERTO CARLOS**

**ASESOR: DESS RODOLFO CRUZ RODRÍGUEZ**

**CUAUTITLÁN IZCALLI, EDO. DE MEX**

**2011**



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.



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN  
 UNIDAD DE ADMINISTRACION ESCOLAR  
 DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

U. N. A. M.  
 FACULTAD DE ESTUDIOS  
 SUPERIORES CUAUTITLAN  
 ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS



DRA. SUEMI RODRIGUEZ ROMO  
 DIRECTORA DE LA FES CUAUTITLAN  
 PRESENTE

ATN: L.A. ARACELI HERRERA HERNANDEZ  
 Jefa del Departamento de Exámenes  
 Profesionales de la FES Cuautitlán.

Con base en el Art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la Tesis:

Caracterización de mezclas celulosa microcristalina (AVICEL PH 102) sorbitol,  
 para la formulación de tabletas oralmente dispersables (ODT)

Que presenta el pasante Roberto Carlos Baca Cuevas

Con número de cuenta: 098027985 para obtener el título de:  
 Químico Farmacéutico Biólogo

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE  
 "POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"  
 Cuautitlan Izcalli, Mex. a 25 de marzo de 2011

PRESIDENTE DESS. Rodolfo Cruz Rodríguez

VOCAL Dra. Flora Adriana Ganem Rondero

SECRETARIO MI. Claudia Mariano Hernández

1er SUPLENTE MC. Luis Mendoza Romero

2º SUPLENTE MC. Néstor Mendoza Muñoz

**Esta tesis fue realizada en la FES-Cuautitlán, en el edificio de LEM-Farmacia, bajo la dirección del DESS. Rodolfo Cruz Rodríguez.**

**Parte del trabajo fue presentado en la modalidad de trabajo libre el 4 de mayo del 2011 como parte de la sesión de carteles, en el 1<sup>er</sup> SIMPOSIO DE CIENCIAS FARMACEUTICAS de la FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN.**

## ***AGRADECIMIENTOS***

**Mi más profundo agradecimiento por la oportunidad concedida durante este tiempo a:**

**Mi alma mater la UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**A la FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES-CUAUTITLÁN, al LEM-Farmacia**

**Al DESS. Rodolfo Cruz Rodríguez por brindarme la oportunidad de poder realizar este y otros proyectos, por apoyarme con sus conocimientos y gran experiencia y ser un ejemplo a seguir como profesional y como persona, por brindarme su amistad y confianza, mil gracias.**

**A la profesora Adriana Gil García por todo su apoyo durante mi estancia en el LEM-Farmacia, así como a los laboratoristas; Malvina, Eva, Baldo y Reina.**

**A todos mis profesores de la FES-C.**

**En especial a mi novia Melissa García Balderas y a toda su familia por el gran apoyo que siempre me brindaron.**

**A toda mi familia que siempre me apoyaron.**

**A mis amigos del CCH que siempre me apoyaron; Raffles, Arturo, Paquito, Gabriel, Luis Palomares, Sergio, Oscar, Victor y los que me faltaron. A José Hrndz que si le pedía algo siempre me ayudaba.**

**A mis amigos de FES-C; Pablo Arturo Martínez, Pedro García, José Luis, Noé, Abraham, Anabel, Ema, Gazelem, Gaby, María, Jorge Cruz, Daniel, Víctor Licea, Aida, Flavio, Félix, Dr. Quintanar, Julius, Profe Martínez y los que me faltan.**

**A FMC BioPolymer por todo el apoyo brindado.**

**A mis hermanos; Teresa, Daniel, Diana y Sandra por su apoyo.**

**A mi abuela María que siempre me cuidó.**

**Y finalmente a mis Padres: Guadalupe Cuevas Rivera y Humberto Baca Quintanar que nunca dejaron de apoyarme durante mi estancia en la universidad, mil gracias.**

## **DEDICATORIAS**

**Le dedicó esta tesis a:**

**Toda mi familia, mis padres, hermanos, tíos, tías, primos, primas, sobrinos.**

**A mis amigos de la Facultad y del CCH.**

**A todas las personas que les sea de utilidad mi trabajo.**

## ÍNDICE

## LISTA DE ABREVIATURAS

INTRODUCCIÓN.....	1
OBJETIVOS.....	3
HIPÓTESIS.....	3
1. TABLETAS.....	4
1.1. Ventajas y Desventajas.....	4
1.2. Tipo de tabletas.....	6
2. TABLETAS ORALMENTE DISPERSABLES (ODT's).....	8
2.1. Definición.....	9
2.2. Características.....	10
2.3. Ventajas y Desventajas.....	12
2.4. Una alternativa para la industria farmacéutica.....	14
3. TECNOLOGÍAS PARA ELABORACIÓN DE ODT's.....	15
3.1. Método clásico de fabricación de comprimidos.....	16
3.1.1. Tecnología Flashtab®.....	16
3.1.2. Tecnología Wowtab®.....	17
3.1.3. Tecnología Orasolv®.....	17
3.1.4. Tecnología Durasolv®.....	19
3.1.5. Método basado en el empleo de técnicas de liofilización.....	20
3.1.6. Tecnología Zydis®.....	22
3.1.7. Método de polisacáridos entrecruzados.....	23
4. EXCIPIENTES.....	26
4.1. Definición y funcionalidad.....	26

---

4.2. Aglutinantes.....	27
4.3. Desintegrantes.....	28
4.4. Lubricantes.....	28
4.5. Excipientes varios.....	29
4.5.1 Sabores.....	29
4.5.2 Edulcorantes.....	29
5. TEORÍA DE LA COMPRESIÓN.....	30
5.1. Introducción.....	30
5.2. Ciclo de compresión.....	30
5.3. Tableteadoras o prensas.....	31
5.4. Tableteadora de troquel único (prensa excéntrica).....	31
5.5. Instrumentación en tableteadoras.....	33
5.6. Aspectos fundamentales de la compresión de polvos.....	34
5.7. Evaluación del comportamiento en la compresión.....	37
5.8. Perfiles de dureza y desplazamiento.....	39
6. MATERIALES Y METODOS.....	40
6.1. Materiales.....	40
6.2. Equipo e instrumentos.....	40
6.3. Métodos.....	41
6.3.1. Elaboración de mezclas para comprimir.....	42
6.3.2. Evaluación de mezclas.....	43
6.3.3. Compresión de mezclas.....	44
6.3.4. Evaluación de comprimidos.....	44
6.3.5. Cálculo de resistencia a la fractura.....	46

---

6.3.6. Cálculo de Presión de compactación.....	46
6.3.7. Cálculo de la R relación de absorción de agua.....	46
6.3.8. Colección de datos de presión.....	47
<b>7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....</b>	<b>49</b>
7.1. Reología de polvos.....	49
7.2. Evaluación a comprimidos.....	52
7.2.1. Dureza.....	52
7.2.2. Presión de compactación.....	53
7.2.3. Friabilidad.....	55
7.2.4. Espesor.....	56
7.2.5. Tiempo de desintegración pasivo.....	57
7.2.6. Tiempo de humectación.....	59
7.2.7. Cantidad de agua retenida.....	60
7.2.8. Coeficiente “R” de relación de agua absorbida.....	61
7.2.9. Desintegración.....	66
<b>8. CONCLUSIONES.....</b>	<b>67</b>

**REFERENCIAS**

**APÉNDICES**

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

**Ac-Di-Sol®.-** Croscarmelosa sódica.

**API.-** Ingredientes Activos Farmacéuticos

**DDS.-** Drug Delivery System

**DC.-** Compresión directa

**CDER.-** Centro para Evaluación e Investigación de Medicamentos

**EDA.-** Extended Data Analysis Software

**FDA.-** *Food and Drug Administration*

**Ha.-** Altura del comprimido

**Hc.-** Altura del cilindro del comprimido

**HPC.-** Hidroxipropil celulosa

**I.C.-** Índice de Carr

**I.H.-** Índice de Hausnner

**MTI.-** Maquina Tableteadora Instrumentada

**ODT's.-** Tabletas Oralmente Dispersables

**p. A.-** Principio activo

**PAD.-** Almohadilla de algodón

**PEG.-** Polietilenglicol

**PMA 3.-** Pharmaceutical Messwert Analyse Ver. 3

**PVC.-** Cloruro de Polivinilo

**PVP.-** Polivinilpirrolidona

**USP.-** *United States Pharmacopea*

**R F.-** Resistencia a la fractura

## INTRODUCCIÓN

El concepto de sistemas de liberación de fármacos (Drug Delivery System) de disolución en la boca, surge como una alternativa a los pacientes que tienen dificultad de tomar sus medicamentos. Es difícil para muchos pacientes que puedan deglutir comprimidos o cápsulas de gelatina dura, por lo tanto no cumplen con la prescripción, lo que provoca la alta incidencia de incumplimiento y que el tratamiento sea ineficaz. En algunos casos como mareos, episodios repentinos de ataques de alergia, tos o la falta de disponibilidad de agua para deglutir los comprimidos convencionales pueden ser una dificultad para cumplir su tratamiento.<sup>1</sup>

La dificultad para ingerir o disfagia se considera que afecta a casi el 35% de la población en general. Muchas personas de edad avanzada tienen dificultades en la administración de formas de dosificación convencionales (soluciones, suspensiones, tabletas y cápsulas) a causa de sus temblores en las manos y o disfagia<sup>2</sup>. Los problemas para deglutir también son comunes en personas jóvenes, debido al bajo desarrollo del sistema muscular y nervioso. Otros grupos, que pueden experimentar problemas en la deglución de formas farmacéuticas sólidas son enfermos mentales, pacientes que no cooperan o tienen una baja ingesta de líquidos. La disfagia esta también asociada con varias condiciones médicas, incluyendo accidente cerebrovascular, enfermedad de Parkinson, SIDA, radioterapia en cabeza y cuello y otros trastornos neurológicos como parálisis cerebral. Con el fin de ayudar a estos pacientes, se han desarrollado algunos sistemas de rápida disolución de fármacos.<sup>3</sup>

Los ODT's se desintegran o disuelven rápidamente en la saliva, sin necesidad de agua. Algunas tabletas están diseñadas para disolverse en la saliva de forma rápida, en pocos segundos. Otros contienen agentes para aumentar la desintegración de la tableta en la cavidad oral y son apropiadamente llamados como de rápida desintegración, ya que pueden tardar menos de un minuto para desintegrarse completamente. Cuando se colocan en la lengua, esta tableta se desintegra al instante, el fármaco

se disuelve o se dispersa en la saliva. Algunos medicamentos son absorbidos por la boca, faringe y esófago, cuando la saliva desciende hasta el estómago. En tales casos, la biodisponibilidad del fármaco es significativamente mayor que los observados en forma de tabletas convencionales. Con el fin de permitir la rápida disolución de tabletas para desintegrarse en la boca, los materiales que se comprimen son muy porosos o se comprimen a muy bajas fuerzas de compactación, lo cual hace que las tabletas sean friables y / o frágiles, difíciles de manejar y a menudo requieran de empaques especializados.<sup>4-7</sup>

La vía de compresión directa para la elaboración de ODT's es una forma económica y fácil a diferencia de las ya existentes.

## Objetivos

- Evaluar la factibilidad de aplicación de una mezcla con sorbitol e isomaltosa para la formulación de tabletas oralmente dispersable.
- Caracterizar las propiedades de compactabilidad para las formulaciones que presenten mejor desempeño.
- Evaluar la resistencia mecánica, la desintegración, la capacidad de absorción y el tiempo de penetración de agua.
- Mejorar la percepción organoléptica de las tabletas oralmente dispersables a través de la combinación de sorbitol, isomaltosa, edulcorante y saborizante.

## Hipótesis

A través de una combinación adecuada de celulosa microcristalina, sorbitol, isomaltosa, croscarmelosa sódica, así como de edulcorante y saborizante se podrán obtener tabletas oralmente dispersables que cumplan con los parámetros de calidad establecidos para esta forma farmacéutica.

## 1. TABLETAS

Son formas farmacéuticas sólidas que contienen, en cada unidad, uno o varios principios activos (p. A.) que se obtienen por aglomeración, por compresión, de un volumen constante de partículas. Se administran generalmente por deglución, aunque algunos de ellos deben disolverse previamente en agua (comprimidos efervescentes) o bien deben permanecer en la cavidad bucal, con el fin de ejercer una acción local sobre la mucosa.

Las definiciones que dan las diferentes farmacopeas no son unánimes al respecto, como tampoco lo son en la nomenclatura.

El CODEX los llaman comprimidos, y lo define como “preparaciones de consistencia sólida, obtenidos por aglomeración bajo presión, de una o varios p. A. adicionadas o no de adyuvantes. Son de forma variable, siendo la más frecuente la cilíndrica de cara plana”.

En cambio, para USP las tabletas son: “formas posológicas sólidas que contienen p. A. con o sin diluyentes adicionales. Pueden clasificarse de acuerdo al método de manufactura en tabletas moldeadas o tabletas comprimidas”.<sup>8</sup>

### 1.1. Ventajas y Desventajas

Ventajas: La practicidad de esta forma para administrar fármacos que son activos por la vía oral, presentan una serie de propiedades:

- ❖ Posología. Esta es inequívoca, versátil y razonablemente exacta. Con fundamento de una fórmula adecuada, cada comprimido contiene la cantidad de p. A. que indica el marbete. No hay equivoco en la indicación, ya que un comprimido representa una dosis.
- ❖ Características organolépticas. Diversos p. A. y adyuvantes poseen características peculiares y a veces desagradables para los sentidos.

---

Es posible y de modo fácil en los comprimidos enmascarar su olor, sabor, atenuar o anular su color, utilizando técnicas de recubrimiento, o bien de micro encapsulación, compresión en multicapas, etc. La adición de sabores, esencias y colores, pueden hacerse atractivos para el consumidor.

- ❖ Administración. Son de fácil administración, no requieren medidas, pueden transformarse en otras formas farmacéuticas.
- ❖ Características farmacotécnicas:
  - Pocas incompatibilidades. Bajo contenido acuoso y posibilidad de separar materiales reactivos entre sí, constituyen la forma de menos incompatibilidad, dado que la superficie libre que exponen es mucho menor.
  - Mejor conservación. La estabilidad de estas formas es superior a la de las formas líquidas.
  - Elegancia farmacéutica. Presentación con lo cual pueden dar un sello de individualización.
  - Identificación. Se emplean marcas, palabras, numerosas combinaciones de estos que permiten identificar con naturaleza y categoría del producto.

Desventajas. Algunas limitaciones alejan a los comprimidos de la forma posológica ideal, y aunque es posible minimizar, puede que en algunas circunstancias se transforme en genuinos inconvenientes:

- ❖ Muchas personas no pueden ingerir comprimidos, como son los lactantes o personas en estado de coma.
- ❖ Son de manufactura compleja. Pese a que constantemente se trata de perfeccionar las operaciones para su elaboración, exigen muchas manos y equipos, por lo cual deben de multiplicarse los controles para reducirlos al mínimo.
- ❖ Son de biodisponibilidad permanentemente cuestionada. Para poder ejercer su efecto terapéutico, debe disgregarse los

---

comprimidos en los fluidos entéricos, de los p. A. que los componen, para la transferencia al medio interno.

## 1.2. Tipo de tabletas

Existen otros tipos de comprimidos que van a administrarse por una vía diferente a la entérica. Entre ellos se encuentran: los de vía sublingual, van a permitir el tránsito directo del p. A. a la circulación sistémica. También existen comprimidos destinados a colocarse en otras cavidades naturales del organismo, e incluso subcutáneamente (implantes). Todos estos comprimidos tendrán unas exigencias específicas, dependiendo de su vía de administración.

Los comprimidos destinados a la administración oral pueden clasificarse en:

- ❖ Comprimidos no recubiertos: Obtenidos por simple compresión. Están compuestos por el fármaco y los excipientes (diluyentes, aglutinantes, disgregantes, lubricantes).
- ❖ Comprimidos de capas múltiples: obtenidos por múltiples compresiones con lo que se obtienen varios núcleos superpuestos, con distinta compactación en cada uno de ellos. Este tipo de comprimidos se utiliza para administrar dos o más fármacos incompatibles entre sí, o bien para obtener una acción más prolongada de uno de ellos. Otras veces, se pretende administrar un solo fármaco, pero compactados en núcleos concéntricos de diferente velocidad de liberación.
- ❖ Comprimidos recubiertos o grageas: El recubrimiento puede ser de azúcar o de un polímero que se rompe al llegar al estómago. Sirven para proteger al fármaco de la húmeda y del aire, así como para enmascarar sabores y olores desagradables.

- ❖ Comprimidos con cubierta gastro resistente o entérica: Resisten las secreciones ácidas del estómago, disgregándose finalmente en el intestino delgado. Se emplean para proteger fármacos que se alteran por los jugos gástricos o para proteger a la mucosa gástrica de fármacos irritantes.
  
- ❖ Comprimidos de liberación controlada: Son sistemas que ejercen un control sobre la liberación del p. A. en el organismo, bien de tipo espacial controlando el lugar de liberación (por ejemplo; los sistemas flotantes o mucoadhesivos), o temporal (se pretende liberar el fármaco al organismo de una forma planificada y a una velocidad controlada). Existen diversos sistemas que permiten la liberación temporal controlada del fármaco, el más popular es el llamado sistema OROS o “Microbomba osmótica”.
  
- ❖ Comprimidos efervescentes: Se obtienen por compresión de un granulado de sales efervescentes, generalmente un ácido (ácido cítrico) y un álcali (bicarbonato sódico). Estas sustancias, en contacto con el agua, originan anhídrido carbónico que va descomponiendo la masa del comprimido y liberando el principio activo. Se suele emplear para administrar analgésicos (aspirina efervescente), preparados antigripales y sales de calcio y potasio.
  
- ❖ Comprimidos bucales: Son comprimidos destinados a disolverse íntegramente en la boca, con objeto de ejercer una acción local sobre la mucosa. Se administran así fármacos antifúngicos (anfotericina B), antisépticos (clorhexidina), antiinflamatorios (succinato de hidrocortisona).

## 2. TABLETAS ORALMENTE DISPERSABLES (ODT's)

Las tabletas es la forma más popular entre todas las formas de dosificación existentes en la actualidad debido a su propia conveniencia de la administración, con un diseño compacto y de fácil fabricación, sin embargo la administración en pacientes con temblores en las manos, disfagia en el caso de los pacientes geriátricos, los sistemas subdesarrollados muscular y nervioso en los individuos jóvenes y el caso de pacientes que no colaboran, el problema de la deglución es un fenómeno común que lleva a los pacientes a no administrar el medicamento.<sup>9</sup>

Para superar estos inconvenientes, ha surgido como alternativa de las formas de dosificación oral; las tabletas oralmente dispersables (ODT's). Estos son los tipos de comprimidos que se desintegran, disuelven o se dispersión en la saliva en segundos. De acuerdo con la Farmacopea Europea, la ODT's debe dispersar o desintegrar en menos de tres minutos.<sup>10</sup>

Una rápida disolución del sistema de administración de medicamentos, en la mayoría de los casos, es una tableta que se disuelve o desintegra en la cavidad oral sin la necesidad de agua o masticar.<sup>11-13</sup>

Los ODT's presentan una serie de ventajas que mejoran su eficiencia sobre las formulaciones de comprimidos tradicionales.

En los últimos años se han lanzado al mercado múltiples formulaciones ODT's son numerosos los trabajos encaminados al diseño de nuevas tecnologías adecuadas para su desarrollo. La Tabla 1 resume los beneficios generales de este tipo de comprimidos.

## 2.1. Definición

La Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) define una tableta de desintegración oral como “una forma de dosificación sólida conteniendo sustancias medicinales o fármacos con rápida desintegración usualmente en unos segundos cuando se coloca sobre la lengua.<sup>13</sup> **Tabla 1. Beneficios de los comprimidos ODT's.<sup>12</sup>**

### ❖ Aspectos biofarmacéuticos:

- ✚ **Mejor absorción del principio activo.**
- ✚ **Rápida instauración del efecto.**
- ✚ **Disminución del efecto de primer paso**
- ✚ **Biodisponibilidad mejorada**

### ❖ Mejora del cumplimiento:

- ✚ **Discreta administración**
- ✚ **Sabor agradable**
- ✚ **No existe la necesidad de deglutir una unidad de dosificación entera.**
- ✚ **Se evita la necesidad de ingestión de agua.**
- ✚ **Seguridad y eficacia mejorada**

El CDER (Centro para Evaluación e Investigación de Medicamentos) de la FDA ha recibido y revisado las formulaciones de diferentes solicitudes de registro elaborado en 1998 la siguiente definición para las ODT's:

“Una forma de dosificación sólida conteniendo sustancias medicinales con rápida desintegración, usualmente en materia de segundos cuando se colocan sobre la lengua”. La API (Ingredientes Activos Farmacéuticos) menciona que los candidatos para ser formulados en ODT's son aquellos que hayan sido formulados para administración por vía oral y de preferencia no deben presentar sabor u olor desagradables.

Las ODT's se caracterizan por su alta porosidad, baja densidad, baja fragilidad y moderada dureza.

## **2.2. Características**

- ❖ Desintegran rápidamente, en cuestión de segundos cuando se colocan sobre la lengua, sin necesidad de líquidos o masticar (<30 segundos USP).<sup>13</sup>
- ❖ Tamaño de tableta relativamente pequeño (<500 mg).
- ❖ Tener suficiente fuerza mecánica (dureza).
- ❖ Baja friabilidad para asegurar su integridad física durante el empaqueo, transporte y manejo del paciente.
- ❖ Dejar poco o ningún residuo en la boca.
- ❖ Buena capacidad de compactación.
- ❖ Ser poco sensible a la humedad ambiental.
- ❖ Alta capacidad de enmascaramiento de sabor.
- ❖ No afectar las propiedades del fármaco.
- ❖ Alta velocidad de captación de agua.
- ❖ Dejar sensación placentera en la boca (Palatabilidad).
- ❖ Ausencia de sensación arenosa.

- ❖ Exhibir baja sensibilidad a condiciones ambientales, procesos y equipos de acondicionamiento.

## ODT's en el mercado

Algunos de los ODT's que se encuentran en el mercado (Tabla 2)

Tabla 2. Resumen de las ODT's actualmente en el mercado.<sup>13</sup>

Categoría de Medicamentos	Nombres comerciales	Principio Activo	Dosis (mg)
AINE's	Tempra Quiclets, Febrectol, Jr. Tylenol Meltaways, Cibalgina due FAST, Nurofen Meltlets, Nimulid MD, Feldene fast melt, Valus	Acetaminofen, Ibuprofeno, Nimesulida, Piroxicam, Valdecoxib	10-500
Antihistamínico	Benadryl Fast melt, UNISOM Sleep Melts, Allegra ODT, Clarinex RediTabs, Loratadine Redidose, Zotacet MD, Claritin redi Tab, Benadryl Fastmelt	Difenhidramina, Fexofenadina, Desloratadina, Loratadina, Cetrizina	5-30
Inhibidor de COX-2	Torrox MT, Rofaday MT, Dolib MD, Orthoref MD	Rofecoxib	12.5
Antiemético	Zofran ODT, Ondansetron ODT, Mosid MT, Propulsid	Ondansetron, Mosaprida, Cisaprida	2.5-8
Antipsicótico	Olanex Instab, Zyprexa, Abilify Discmelt, FazaClo, Risperdal MTab	Olanzepina, Aripiprazol, Clozapina, Risperidona	2-30
Antidepresivo	Mirtazapine ODT, Remeron SolTab,	Mirtazapina	15-45
Antiácido	Domray MD, Prevacid SoluTab, Pepcid RPD	Domperidona, Lansoprazol, Famotidina	10-30
Antiespasmódico	Imodium Instant melts	Loperamida, Hiosciamina	.125-2
Inhibidor de la MAO-B	Zeplar TM, Zelapar	Selegilina	.125-5
Anticonvulsivante	Klonopin Wafers	Clonaxepam	2
Analgésico/ Relajante muscular	Maxalt MLT, Kemstro	Rizatriptan Baclofen	5-25
Antagonista de los leucotrienos	Romilast	Montelukast	5-10
Antiinflamatorio	Orapred ODT	Prednisolona	10-30
Precursor de dopamina	Parcopa	Carbidopa/ levodopa	10/100-50/200

## 2.3 Ventajas y Desventajas

### Ventajas de los ODT's

Ventajas; Estos comprimidos combinan las ventajas de las formas líquidas y de las formas sólidas orales. Presentan la exactitud en la uniformidad de dosificación de dichas formas sólidas, mientras que permiten una fácil deglución, como las formas líquidas. En el desarrollo tecnológico de estos comprimidos se buscan formulaciones que presentan una rápida disolución y/o disgregación en contacto con la saliva con tiempos de disolución/disgregación inferiores a un minuto. Otros requisitos que han de cumplir estas formulaciones son:

- Sabor y sensación agradable en la boca. Normalmente se consigue mediante el empleo de azúcares como excipientes ya que la mayoría presentan sabor agradable y se disuelven rápidamente en la boca y también contribuye a la sensación agradable que origina una solución de baja viscosidad en contacto con la saliva. Esto permite una máxima aceptación por parte del paciente. Si el principio activo presenta sabor desagradable, los métodos habituales de enmascaramiento del sabor en comprimidos consisten en la incorporación de edulcorantes y saborizantes, pero esto no es suficiente para enmascarar los sabores amargos de algunos p. A. incorporados en ODT's, por lo que las últimas tecnologías incorporan nuevas formas de enmascaramiento.
- Suficiente resistencia mecánica tanto para su acondicionamiento en blíster como para su manipulación.

## Desventajas o limitaciones de los ODT's

- ❖ Una primera limitación para la difusión de las ODT's en terapéutica es que la mayoría de los pacientes conocen poco de estas nuevas formas de dosificación y se sorprenden cuando los comprimidos empiezan a desintegrarse en su boca. Los farmacéuticos deben familiarizarse con ellas y educar a los pacientes para así evitar confusiones o malentendidos.<sup>14-21</sup>
- ❖ Algunas de las formulaciones comercializadas carecen de la resistencia mecánica común de los comprimidos tradicionales. Por esta fragilidad pueden requerir ser empaquetados individualmente y no deben almacenarse en acondicionamientos diferentes a los recomendados. Algunas también son más susceptibles a la degradación por temperatura y humedad. Un exceso de humedad provocaría una desintegración inicial.
- ❖ Existen ciertos grupos de pacientes que no son los candidatos ideales para este tipo de formulaciones buco dispersable: aquellas personas con síndrome de Sjögren o con sequedad de boca o bien pacientes tratados con p. A. anti colinérgicos, ya que la disminución en la producción de saliva puede afectar a la disgregación de estos comprimidos pudiendo afectar en último término a la biodisponibilidad.
- ❖ Otra limitación de estas formulaciones la encontramos en la formulación de ODT's genéricos, ya que para que éstos sean comercializados se debe comprobar su bioequivalencia con la formulación de referencia. En aquellos casos de p. A. que sufren un significativo efecto de primer paso

hepático, pudiera verse aumentada la biodisponibilidad en magnitud al producirse, junto con la absorción gastrointestinal, absorción bucal del p. A.<sup>22</sup>

- ❖ Por último, otro de los principales inconvenientes de los ODT's es que no resultan útiles para obtener liberaciones prolongadas o retardadas del p. A. a no ser que se parta de gránulos o pellets de éste que se recubran con una película que controle la liberación y que posteriormente sean comprimidos. En este caso, como consecuencia de la disgregación oral del comprimido quedarían liberados los pellets que serían deglutidos. Así mismo, se debe tener en cuenta que este tipo de comprimidos resultan difíciles de desarrollar cuando se formulan p. A. con un marcado sabor desagradable ya que en ciertos casos resulta complicado su enmascaramiento.

#### **2.4. Una alternativa para la industria farmacéutica**

La formulación de un principio activo ya conocido en una ODT's es una alternativa para la industria farmacéutica que conduce a una importante mejora en el ciclo de vida de estas sustancias, ya que estas formulaciones pueden suponer un incremento en la duración de las patentes asociada a nuevas indicaciones terapéuticas. También pueden suponer una ampliación en la cuota de mercado de ciertos productos debido a las ventajas que presentan, es de gran interés sobre todo en el desarrollo de formulaciones de medicamentos libres de patentes, ya que suponen una novedad tecnológica y de aceptación del paciente frente al medicamento ya comercializado.

### 3. TECNOLOGÍAS PARA ELABORACIÓN DE ODT's

A nivel tecnológico, existen varios procesos que se pueden aplicar en la elaboración de ODT's. En cuanto a los excipientes, la elección de los mismos depende de su rápida disolución en agua, sabor dulce, baja viscosidad (para mejorar la palatabilidad) y elevada compactibilidad. Lo habitual es usar azúcares porque tienen un sabor agradable y son buenos para enmascarar sabores. Además son muy solubles en agua y se disuelven rápidamente en saliva.<sup>23</sup> Aunque los excipientes utilizados en la elaboración de ODT's son muy similares en las distintas formulaciones, los procesos tecnológicos de fabricación pueden ser muy variados. Tenemos los métodos clásicos de elaboración de comprimidos, el empleo de técnicas de liofilización dando lugar a los denominados comprimidos FLAS, y la tecnología basada en la elaboración de comprimidos de polisacáridos entrecruzados.<sup>24</sup> En la tabla 3 se enlistan las principales tecnologías de elaboración de ODT's y las características propias de cada una.<sup>25</sup>

**Tabla 3. Tecnologías de elaboración de ODT's<sup>25</sup>**

Tecnología	tiempo de desintegración (in vitro) seg	Resistencia	Emblistado	Dosis recomendada de p.A. en mg
DuraSolv® (CIMA labs)	<30	Resistentes	Blíster o bote	<500
OraSolv® (CIMA labs)	<30	Blandos y friables	Blíster especial	>750
FlashDose® (Biovail)	5-15	Blandos y friables	Blíster especial	<600
FlashTab® (Ethyfasm)	30-60	Relativamente resistentes	Blíster especial	<650
Lyoc® (Cephalon)	<10	Blandos y friables	Blíster	<1000
QuickSolv® (Janssen Pharm)	<10	Frágiles	Blíster	<600
WOWTAB® (Yamanouchi)	<30	Relativamente resistentes	Blíster	<500
Zidis® (Scherer)	3-5	Muy blandos	Blíster especial	<400

### **3.1. Método clásico de fabricación de comprimidos**

En el método clásico se emplean las técnicas habituales en la elaboración de comprimidos convencionales, es decir, compresión directa y granulación por vía seca/húmeda. Los comprimidos convencionales obtenidos por estas técnicas poseen suficiente dureza para resistir la manipulación y transporte, sin embargo, no suelen presentar una rápida desintegración en la cavidad oral ya que no están diseñados para esto. Por eso cuando se utilizan estas técnicas para elaborar ODT's, se emplean excipientes que se caracterizan por su elevada capacidad de disgregación (superdesintegrantes) así como diluyentes y enmascarantes de sabor con capacidad para aportar un gusto agradable al paladar. Mediante la correcta selección de los excipientes y de las variables de la etapa de compresión se han de obtener unos comprimidos en los que exista un equilibrio entre dureza y desintegración: los comprimidos han de ser lo suficientemente resistentes y poco friables como para que se puedan emblistar con las máquinas automáticas y por otro lado, en contacto con la saliva se han de disgregar rápidamente liberando el p. A.<sup>19</sup> Dentro del método clásico han surgido una serie de tecnologías novedosas.

#### **3.1.1. Tecnología Flashtab®**

La tecnología Flashtab® utiliza prácticamente los mismos excipientes que para obtener un comprimido convencional. Los comprimidos se obtienen por compresión directa a partir de cristales del p. A. recubiertos (con el fin de enmascarar el sabor), y microgránulos que contienen sólo agentes desintegrantes con alta capacidad de hinchamiento (por ejemplo celulosa modificada) y con baja capacidad de hinchamiento (por ejemplo almidón).<sup>24-29</sup>

### 3.1.2. Tecnología Wowtab®

La tecnología WOWTAB® está basada en el uso de ciertos azúcares que presentan óptimas propiedades en cuanto a desintegración y compactabilidad se refieren, con lo que resultan comprimidos con características adecuadas de dureza que permiten un manejo más fácil a la hora de realizar el acondicionamiento de estas formas farmacéuticas. En este proceso se utilizan azúcares con características poco plásticas (manitol, lactosa, glucosa, sacarosa y eritriol) pero que presentan rápidas velocidades de disolución, junto con otros azúcares con un mejor comportamiento plástico (maltosa, sorbitol, trehalosa, y maltitol), dando como resultado una mezcla de excipientes con muy buen comportamiento a la hora de comprimir y una velocidad de desintegración adecuada a las características de estos comprimidos.<sup>25</sup> Esta mezcla de azúcares se realiza mediante granulación, en la cual el azúcar con peores características plásticas pero más soluble es recubierto por el otro azúcar con una mayor plasticidad. Este proceso requiere un nivel de humedad específico, consiguiendo una mezcla de azúcares con alta capacidad de disgregación. El p. A. se puede añadir junto con otros excipientes durante el proceso de granulación o en una etapa de mezclado posterior. Los comprimidos obtenidos por este sistema tienen durezas de 30 a 50 N y disgregaciones que oscilan entre 20 y 40 segundos. La proporción de azúcares con alta plasticidad para obtener resultados óptimos es de un 5 a 10% del peso total del comprimido.<sup>29</sup>

### 3.1.3. Tecnología Orasolv®<sup>30</sup>

La tecnología Orasolv® emplea la compresión directa, utilizando excipientes efervescentes y agentes enmascaradores de sabor sin requerimientos tecnológicos especiales.

En contacto con la saliva se produce la disgregación del comprimido, debido a una efervescencia casi imperceptible, quedando libre el p. A. recubierto. Por definición, la efervescencia es una reacción química entre

un ácido orgánico (ácido cítrico, fumárico o málico) y una base (bicarbonato sódico, potásico o magnésico) con la producción de CO<sub>2</sub>. Este proceso de efervescencia es bien conocido y es ampliamente utilizado en la formulación de comprimidos efervescentes, pero en este caso es optimizado para la obtención de ODT's. En la tecnología Orasolv<sup>®</sup>, para enmascarar el sabor del principio activo, se parte de unas micropartículas elaboradas a partir de polímeros como etilcelulosa, metilcelulosa o resinas acrílicas o metacrílicas en las cuales se dispersa el principio activo con otros excipientes como manitol y óxido de magnesio. El manitol y el óxido de magnesio se añaden con el fin de facilitar la liberación del p. A. de la capa de polímero, y se consideran como promotores de la liberación del p. A. Esta mezcla se seca una hora a 50 °C, se tamiza y se vuelve a secar una hora a 60 °C. Las micropartículas formadas, los excipientes efervescentes y otros excipientes, como saborizantes, aromas y lubricantes, se mezclan y comprimen. Los comprimidos obtenidos poseen tiempos de disgregación que varían de 6 a 40 segundos, dependiendo del tamaño del comprimido y de la presión aplicada en la compresión, que en general es baja, dando lugar a comprimidos con una elevada porosidad, lo que permite acelerar la disgregación del comprimido y la disolución de los excipientes hidrosolubles. Las bajas presiones aplicadas en la compresión evitan que se produzca la ruptura de las microcápsulas, empeorando el sabor del producto. Como inconveniente, los comprimidos obtenidos tienen muy poca dureza por lo que se acondicionan en blíster aluminio-aluminio, utilizando una máquina emblistadora especial. Existe una variante de la tecnología Orasolv<sup>®</sup> en la que los excipientes efervescentes se incorporan en forma de partículas recubiertas en las que el núcleo está constituido por los cristales del ácido orgánico y la cubierta por la base que ha reaccionado parcialmente con el ácido.

### 3.1.4. Tecnología Durasolv®<sup>28</sup>

Es una tecnología de segunda generación que da lugar a comprimidos de mayor dureza (hasta 100 N) que la tecnología Orasolv® manteniendo los tiempos de disgregación menores al minuto. Eso hace que su acondicionamiento sea mucho más sencillo y económico, pudiéndose utilizar maquinas emblistadoras que se emplean para acondicionar formas sólidas tradicionales. Durasolv® utiliza técnicas de compresión directa, se emplean excipientes hidrosolubles en forma de pequeñas partículas que tienen una gran área superficial, lo que incrementa la velocidad de disolución. La incorporación de gran proporción de estas partículas provoca la disgregación del comprimido debido a la disolución de sus componentes mayoritariamente. Este proceso esta favorecido por la incorporación de agentes absorbentes que introducen el solvente (saliva) en el interior del comprimido. Pequeñas cantidades de compuestos efervescentes podrían incorporarse, opcionalmente, para enmascarar sabores desagradables pero en pequeña concentración de manera que no sea suficiente para desencadenar una rápida disgregación por una reacción de efervescencia. Los comprimidos obtenidos por esta técnica pueden tener una mayor dureza que los obtenidos en la tecnología Orasolv®, ya que esta técnica permite emplear presiones más altas durante el proceso de compresión. Así se logra una producción más rápida y con un menor costo. El aumento en la fuerza de compresión reduce la porosidad del comprimido lo cual disminuiría la velocidad de disolución pero esto se ve compensado por la elevada área superficial de los excipientes. Un inconveniente de esta tecnología es que no permite incorporar altas dosis de p. A., ya que se podría formar una estructura menos soluble que retrasaría la disgregación del comprimido.<sup>29</sup> Además, la integridad estructural de gránulos recubiertos o microcápsulas que puedan utilizarse para el enmascaramiento del sabor del p. A. puede verse comprometida con las altas presiones de la compresión, dejando expuesto el sabor amargo del fármaco. Este riesgo es mayor cuanto mayor es la dosis de p. A.

### 3.1.5. Método basado en el empleo de técnicas de liofilización

Uno de los métodos más utilizados en la elaboración de tabletas oralmente dispersables es el basado en la liofilización. Este método es uno de los más empleados a nivel industrial a la hora de elaborar ODT's, aunque presenta como desventaja su alto costo. Este proceso se ha utilizado con numerosos p. A. como desloratadina, diazepam, piroxicam, loperamida, loratadina, enalapril, clonazepam, rizatriptan, domperidona, famotidina, clorfeniramina, ondansetron.

El proceso de liofilización implica una pérdida de agua por sublimación posterior a una congelación hasta muy bajas temperaturas.<sup>30</sup> El comprimido formado tiene un alto grado de porosidad y se disuelve muy rápidamente en contacto con la saliva. Esta tecnología requiere algunas características especiales de los principios activos seleccionados: en principio debe ser insoluble en agua (aunque esto no supone una limitación, sí que incrementa la dificultad del proceso), con pequeño tamaño de partícula y estable en suspensión. En el caso de que optemos por una técnica de liofilización para obtener ODT's, se debe tener en cuenta la limitación de dosis para p. A. hidrosolubles de 400 mg, y de 600 mg para los insolubles en agua. La dosis de estos últimos puede aumentarse pero ello provoca un descenso de la porosidad del comprimido final y aumenta el tiempo de desintegración, aunque generalmente nunca supera los 10 segundos. La dosis máxima de fármacos hidrosolubles está más limitada. Por ello habitualmente, para aumentar la dosis en la formulación se selecciona la forma del p. A. menos soluble, en forma de ácido o base libre o usando excipientes modificadores del pH que minimicen la solubilidad o provocando la conversión, durante el proceso de elaboración, a la forma menos soluble. En efecto, la liofilización de sustancias hidrosolubles supone un reto de formulación debido a la tendencia de estas sustancias a formar mezclas eutécticas durante la rápida congelación, que conlleva la formación de una estructura cristalina inestable que se rompe durante la posterior sublimación. Esa ruptura, durante el proceso de liofilización, de la

estructura cristalina formada durante la previa congelación a la que se somete a estas sustancias hidrosolubles puede evitarse mediante la adición de ciertas sustancias con un alto grado de cristalinidad como es el caso del manitol. Otra posibilidad, consiste en unir a estas sustancias hidrosolubles resinas de intercambio iónico, para ser liofilizadas posteriormente. Esta unión a resinas de intercambio es también bastante útil cuando queremos enmascarar sabores desagradables. Para formar un comprimido por liofilización, al p. A. se incorporan distintas sustancias formándose una suspensión que dará lugar, una vez sublimada el agua, a una matriz porosa. La formación de esta matriz con el principio activo es una de los puntos más importantes en la técnica de liofilización. Las sustancias que más comúnmente se utilizan son gelatina, dextranos o alginatos cuyas mezclas forman la estructura de la matriz. Esta matriz debe contener el resto de excipientes de la formulación como edulcorantes y agentes saborizantes. El tamaño de partícula es otro aspecto a tomar en cuenta. Cuando utilizamos las técnicas de liofilización, el tamaño ideal debe ser menor de 50  $\mu\text{m}$  para evitar problemas de sedimentación de los componentes de la suspensión. En este caso, el uso de agentes viscosizantes en la matriz (gelatinas, alginatos, gomas) puede solucionar este problema al reducir la velocidad de sedimentación. Los comprimidos liofilizados se colocan en blíster de PVC o aluminio que permiten una adecuada protección frente a la humedad externa. La desventaja de estas formas liofilizadas es su fragilidad y bajo peso que hacen que su acondicionamiento deba tener características que garanticen su integridad y eviten al máximo el contacto con la humedad ambiental. Dentro de estos métodos de liofilización tenemos algunas tecnologías especiales patentadas como son Lyoc (Farmalyoc, ahora Cephalon, Franzer, PA) y QuickSolv® (Janssen Pharmaceutica, Beerse, Bélgica). El método Lyoc está basado en la liofilización de una emulsión O/W depositada directamente en el blíster que es sellada posteriormente.<sup>31</sup> Por otra parte, la tecnología QuickSolv® crea una matriz porosa sólida por congelación de una dispersión acuosa con los componentes de dicha matriz, y la posterior eliminación del agua se

realiza mediante extracción por solvente (alcohol) en exceso.<sup>32</sup> El p. A. debe ser insoluble en este solvente.

### 3.1.6. Tecnología Zydis® <sup>32, 33</sup>

Es el método de elaboración de ODT's más conocido. Fue comercializado en 1986 y actualmente hay 30 productos en el mercado obtenidos por esta tecnología. Los p. A. incluidos en estas formulaciones son principalmente oxazepam, lorazepam, loperamida y enalapril. Se elaboran por liofilización de una matriz que contiene el fármaco. Esta matriz debe estar formada por un material que pueda liofilizarse y que aporte suficiente dureza para que permita su acondicionamiento posterior en blister. También debe ser compatible con un amplio rango de p. A. Por lo general la estructura de la matriz está formada por una combinación de polímeros solubles en agua (gelatina) y un poliol (manitol). Se requiere una baja concentración de la solución de la matriz para lograr un producto con una rápida disgregación. Dicha solución tiene baja viscosidad y por lo tanto, ofrece baja resistencia a la sedimentación de la suspensión del principio activo. Este es un punto crítico a la hora de realizar una producción industrial ya que se ha de mantener la suspensión del p. A. homogénea mientras se llenan los blíster. Esto se logró mediante el diseño de un sistema de recirculación con una apropiada hidrodinámica que asegura una suspensión uniforme en la bomba de llenado. Para que el proceso fuera viable comercialmente, era necesario desarrollar un liofilizador capaz de desecar rápidamente 100.000 comprimidos por lote. Fue necesario diseñar y construir un liofilizador de 100 m<sup>2</sup>. La liofilización da lugar a un producto altamente poroso que es la causa de su rápida disgregación ya que permite que la saliva penetre rápidamente y se disuelvan los excipientes liberando las partículas del fármaco dando lugar a una disolución o suspensión en la boca. La suspensión se deglute y el fármaco se absorbe de forma convencional. El producto obtenido se disuelve en la boca de dos a tres segundos y no necesita conservantes ya que la concentración de agua

final es tan baja que no permite el desarrollo microbiano. Se utilizan edulcorantes y aromatizantes para optimizar el sabor del comprimido. Además se puede emplear la microencapsulación con polímeros específicos o la formación de complejos con resinas de intercambio iónico para enmascarar el sabor amargo de algunos principios activos. La tecnología Zydis® también presenta inconvenientes. Como ya hemos comentado, el proceso de liofilización es un proceso de elaboración es caro y los productos obtenidos son fotosensibles y frágiles (0,1-0,4 Nmm-2) por lo que requieren un blíster especial de aluminio laminado. Además presentan una baja estabilidad a temperaturas y humedades altas. Rápidamente absorben agua y se alteran a humedades superiores al 65%. Los pacientes deben tomar el comprimido elaborado por esta tecnología inmediatamente después de sacarlo de su blíster.

### **3.1.7. Método de polisacáridos entrecruzados.**

Como última aportación tecnológica tenemos el método FlashDose®<sup>34</sup>, basado en la formación de una matriz de hilos de azúcares entrelazados, también llamados “floss”, generalmente sacarosa, dextrosa, fructosa o lactosa a modo de algodón. Estos hilos de azúcar se obtienen por un rápido calentamiento mientras son sometidos a una fuerza centrífuga de manera similar a como se obtiene el algodón de azúcar. Las fibras formadas generalmente poseen una estructura amorfa, aunque pueden estar parcialmente cristalizadas. A estas fibras se les añade el p. A. y el resto de excipientes, y la mezcla es posteriormente sometida a un proceso de compresión. Para la preparación de fibras de sacarosa se necesitan temperaturas de 82-130 °C, pero otros polisacáridos como polimaltodextrinas y polidextrosa pueden transformarse en fibras con una temperatura un 30-40% más baja. Esto permite la incorporación de fármacos termolábiles en la formulación. Se obtienen comprimidos con una elevada capacidad de disgregación. Este método FlashDose® se desarrolla con los siguientes pasos:<sup>33</sup>

1. Mezclado de los azúcares: Se utiliza un 80% de sacarosa en combinación con manitol y dextrosa, junto con un agente surfactante al 1 % para formar la mezcla. Este agente surfactante actúa como un agente que ayuda a mantener la estructura y la integridad de las fibras de polisacáridos, además de ayudar a la conversión de azúcares amorfos en cristalinos. Este proceso de cristalización de la mezcla va a ayudar a mantener disperso el principio activo dentro de la mezcla evitando su migración fuera de ella.

2. Formación de las fibras: En este paso vamos a someter a la mezcla de azúcares a un rápido calentamiento y fuerza centrífuga. El aparato utilizado es similar a una máquina para hacer algodón de azúcar y consiste en un elemento giratorio que trabaja a altas temperaturas. Esta temperatura junto con la fuerza centrífuga ejercida genera una matriz de hilos en la mezcla de azúcares. La cabeza rotatoria gira a una velocidad que oscila entre 2000 y 3600 revoluciones/minuto, mientras que las fuentes de calor están colocadas a modo de circunferencia en el perímetro de dicha cabeza rotatoria. Una serie de surcos colocados en el diámetro interior de la cabeza rotatoria a modo de corona son los encargados de marcar el camino por donde salen las fibras de azúcar formadas. Estas fibras se calientan en contacto con las fuentes de calor mientras giran y fluyen por las ranuras de salida gracias a la fuerza centrífuga, formando unos hilos largos y delgados.

3. Procesado de las fibras: Estas largas fibras obtenidas se rompen en otras de menor tamaño mediante un sistema de cizalla a alta velocidad, y son tratadas con una solución de etanol al 1% que se pulveriza y luego es evaporada, para mejorar las propiedades cohesivas y de flujo de las fibras obtenidas. Existe una modificación de este proceso que consiste en un proceso de “curado” de la matriz de hilos de polisacáridos, en el cual ésta se somete a una temperatura de 40 °C durante 15 minutos con una humedad

relativa del 80%. Este paso favorece la cristalización de la matriz de hilos entrecruzados, mejorando la estabilidad de esta estructura.

4. Mezclado con otros excipientes y compresión: A la mezcla de fibras anteriores se le somete a un mezclado junto con el principio activo y excipientes clásicos de comprimidos (lubricantes, endulzantes, antiadherentes), y la mezcla obtenida es comprimida finalmente. El p. A. también puede ser añadido durante el proceso de formación de fibras una vez sometidas éstas al proceso de calentamiento, evitando así su degradación debido a las altas temperaturas que se llegan a alcanzar.

## 4. EXCIPIENTES

Un excipiente es generalmente una sustancia farmacológicamente inactiva, se utiliza como soporte para el p. A. de un medicamento.

### 4.1. Definición y funcionalidad

Es un componente de un medicamento terminado, diferente de los ingredientes farmacéuticos activos API (Active Pharmaceutical Ingredients) siendo adicionado durante la etapa de formulación con un propósito específico. En un medicamento, los excipientes son las sustancias auxiliares que ayudan a que el p. A., que es el que presenta la acción terapéutica, pueda formularse de manera eficaz y agradable para el paciente. Se trata de una o más sustancias que se incorporan al medicamento para facilitar su preparación, conservación o administración, por lo tanto, aunque forman parte del medicamento, al no ser activos farmacológicamente no actúan sobre la enfermedad ni sobre sus síntomas.

Están presentes en todas las formas farmacéuticas y son sustancias por ejemplo, como el almidón, que se incorpora para dar volumen y forma a los comprimidos, el azúcar de los jarabes, o los colorantes. Son igualmente los que permiten que la sustancia activa pueda presentarse en distintas formas farmacéuticas (cápsulas, jarabes, supositorios, inyectables, etc).

Normalmente, se clasifican en función de la actividad que realizan en el medicamento: solubilizantes, desintegrantes, antioxidantes, colorantes, lubricantes, aromatizantes. Hay que tener en cuenta que algunos excipientes pueden tener más de una función al mismo tiempo.

Aunque no tengan actividad terapéutica, los excipientes no están totalmente exentos de efectos: algunos de ellos pueden ser origen de alergias o reacciones de intolerancia.<sup>34</sup>

## 4.2. Aglutinantes

Los aglutinantes garantizan que las tabletas y los gránulos se pueden formar con la resistencia mecánica requerida, y dar volumen al comprimido de baja dosis de p. A. Los aglutinantes son:

- Sacáridos y sus derivados:
  - Disacáridos: sacarosa, lactosa.
  - Polisacáridos y sus derivados: almidones, celulosa o celulosa modificada como la celulosa microcristalina y éteres de celulosa como la hidroxipropil celulosa (HPC).
  - Alcohol-azúcares como el xilitol, sorbitol o maltitol.
  - Proteínas: la gelatina.
  - Polímeros sintéticos: polivinilpirrolidona (PVP), polietilenglicol (PEG)

Los aglutinantes se clasifican según su aplicación:

- Aglutinantes en solución: se disuelven en un solvente (por ejemplo en agua o alcohol, se puede utilizar en los procesos de granulación húmeda). Algunos ejemplos son la gelatina, celulosa, derivados de la celulosa, almidón, sacarosa y el PEG.
- Aglutinantes en seco: se añaden a la mezcla de polvos, ya sea después de un paso granulación húmeda, o como parte de una compresión en polvo directa (DC). Ejemplos incluyen la celulosa, la metil celulosa, PVP y el PEG.

### 4.3. Desintegrantes

Con la ayuda de los desintegrantes se incrementa la disolución cuando este entra en contacto con el medio de disolución, fragmentando las tabletas en el tracto digestivo, liberando los p. A. para la absorción. Una variedad de agentes de desintegración obtenidos por modificaciones de la estructura de productos naturales (almidón) o poliméricos. Debido a su alta capacidad de desintegración, a estos productos se les conoce como "superdesintegrantes".

Mecanismo de acción de los desintegrantes:

- Facilitadores de captación de agua
- Promotor de la ruptura de tabletas

Aseguran que cuando la tableta está en contacto con el agua, rápidamente se fragmenta en partes más pequeñas, lo que facilita la disolución.

Ejemplos de disgregantes incluyen:

- Polímeros: PVP (crospovidona), carboximetil celulosa de sodio (croscarmelosa de sódica).
- El almidón modificado; glicolato sódico de almidón.

Ejemplos de desintegrantes: Primogel® o Explotab®, Avicel®, Poliplasdon XL®, Ac-Di-Sol®.

### 4.4. Lubricantes

A veces se les denomina, de manera global, agentes antifricción, pues una de sus funciones principales consiste en reducir o eliminar la fricción entre la mezcla para comprimir y la superficie de la matriz y los punzones (acción antiadherente), así como la facilidad de la expulsión de los

comprimidos. También actúan como reguladores de flujo de la mezcla en la cámara de compresión, lo que constituye propiamente su efecto deslizante. La acción radica en la disminución de la fricción entre las partículas durante la compresión, mejorando así la transmisión de la fuerza de compresión en la masa de polvo o granulado. El lubricante más usado es el estearato de magnesio.<sup>34</sup>

## **4.5. Excipientes varios**

### **4.5.1. Sabores**

Los sabores se puede utilizar para enmascarar un sabor desagradable de p. A. y mejorar la probabilidad de que el paciente complete el tratamiento. Los aromas que van acompañados de los sabores pueden ser naturales (por ejemplo, extractos de frutas) o artificiales.<sup>35</sup>

Por ejemplo:

- Un producto amargo - se puede utilizar menta, cereza o el anís
- Un producto salado - se puede utilizar melocotón, albaricoque o el regaliz
- Un producto ácido - puede ser utilizado frambuesa
- Un producto excesivamente dulce - se puede utilizar vainilla

### **4.5.2. Edulcorantes**

Sustancia que sirve para endulzar alimentos y medicamentos.<sup>36</sup> Los edulcorantes se agregan a los medicamentos para hacerlos más aceptable, sobre todo en tabletas masticables. Los edulcorantes pueden ser sustancias naturales (azúcar, miel de abejas, etc.) o sintéticas (sacarina).

## 5. TEORÍA DE LA COMPRESIÓN

### 5.1. Introducción

Los comprimidos se preparan forzando a las partículas a mantenerse estrechamente unidas entre sí por compresión del polvo, que permite que las partículas cohesionen en una muestra porosa sólida de una geometría definida. La compresión se produce en una matriz por la acción de dos punzones o troqueles, el inferior y el superior, a través de los cuales se aplica la fuerza de compactación. La compactación del polvo se define como la reducción del volumen de un polvo por la aplicación de una fuerza. Dada la proximidad de las superficies de las partículas mediante compresión, se forman enlaces entre ellas que proporcionan la cohesión del polvo, es decir, se forma una estructura compacta. La compactación se define como la formación de una muestra porosa de una geometría definida mediante la compresión del polvo.

### 5.2. Ciclo de compresión

El proceso de tableteado se puede dividir en tres etapas (ciclo de compresión):

- Llenado de matriz

Se realiza normalmente por un flujo gravitacional del polvo desde una tolva hacia la cámara de llenado o matriz. La cámara de llenado está cerrada en su extremo inferior por el punzón inferior.

- Formación del comprimido

El punzón superior desciende entra en la matriz y el polvo se comprime hasta formar el comprimido. Durante la fase de compresión, el punzón inferior puede estar fijo o desplazarse hacia arriba dentro de la matriz. Después de alcanzar la fuerza máxima

aplicada, el punzón superior asciende, en la denominada fase de descompresión.

- Eyección del comprimido

Durante esta fase se eleva el punzón inferior hasta que su punta alcanza el nivel de la parte superior de la matriz. El comprimido se expulsa a continuación de la matriz y de la matriz por un dispositivo de empuje.

### 5.3. Tableteadoras o prensas

Hay dos tipos de prensas o tableteadoras de uso habitual durante la producción de comprimidos: la tableteadora de troquel único o monopunzónica y la rotatoria, Figura 1. Además, en trabajos de investigación y desarrollo se usan Tableteadoras hidráulicas como equipo avanzado para la evaluación de las propiedades de tableteado de los polvos y para predicción del efecto del escalado sobre las propiedades de los comprimidos formados.



Figura 1. Tableteadora rotativa y monopunzónica. [www.kirschenhofer-ag.ch](http://www.kirschenhofer-ag.ch)

### 5.4. Tableteadora de troquel único o monopunzónica (prensa excéntrica)

Una tableteadora de troquel único posee una matriz y un par de punzones Figura 2. El polvo se mantiene en una tolva que está conectada a una zapata situada en la mesa de la matriz. La zapata de la tolva se desliza

acercándose y alejándose de la matriz, por movimiento giratorio o traslacional. Cuando la zapata de la tolva se sitúa sobre la matriz, el polvo se introduce en ella por gravedad. La cantidad de polvo que se introduce en la matriz se controla por la posición del punzón inferior. Cuando la zapata de la tolva se encuentra al lado de la matriz, el punzón superior desciende y el polvo se comprime. El punzón inferior se mantiene fijo durante la compresión y la presión se aplica entonces a través del punzón superior y se controla por el desplazamiento del punzón superior. Después de la eyección, la zapata de la tolva aleja el comprimido cuando retrocede hasta la matriz para formar el siguiente.

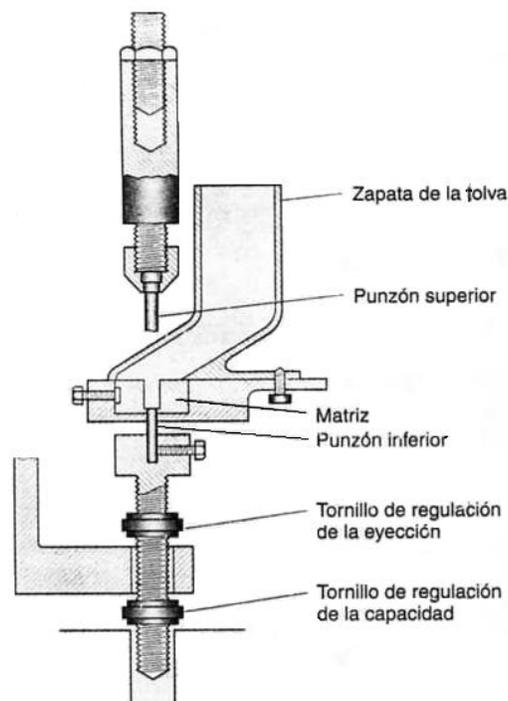


Figura 2. Diagrama de tableteadora monopunzónica.<sup>37</sup>

La producción de comprimidos en una tableteadora de este tipo es de aproximadamente 200 comprimidos por minuto, por lo que una prensa de punzón único tiene su uso principal en la producción de lotes pequeños de comprimidos, por ejemplo, durante el desarrollo de la formulación y durante la producción a pequeña escala.

## 5.5. Instrumentación en tableteadoras

En la investigación de procesos para la preparación de comprimidos es de suma importancia el uso de tableteadoras instrumentales. Con esta instrumentación se puede registrar las fuerzas implicadas en el proceso de compactación, es decir, las fuerzas de presión ejercidas desde el punzón superior e inferior y la fuerza transmitida a la matriz, así como el desplazamiento de ambos punzones desde las fases de compresión y eyección.

Las tableteadoras instrumentales se usan en investigación y desarrollo en la producción de comprimidos en el primer caso, estas máquinas se usan para obtener información fundamental sobre las propiedades mecánicas y de compactación de los polvos que se deberían usar en las formulaciones de comprimidos. Con esta aplicación, el trabajo se realiza normalmente con tableteadoras instrumentales de punzón único o con prensas hidráulicas instrumentales (simuladores de compactación). Las dos aplicaciones principales de una tableteadora instrumental de investigación y desarrollo son:

1. Preparar comprimidos en condiciones definidas, por ejemplo, en cuanto a la fuerza aplicada durante la compactación. A continuación estos comprimidos se identifican por diferentes procesos, como técnicas de imagen, medición de la superficie y análisis de resistencia a la tensión.
2. Describir y analizar las propiedades de compresión de los materiales mediante el estudio de las fuerzas y el desplazamiento de los punzones durante las fases de compresión y descompresión. Están involucrados varios procedimientos diferentes, por ejemplo, la evaluación de la conducta de deformación de las partículas durante la compresión y las propiedades de fricción durante la eyección.

## 5.6. Aspectos fundamentales de la compresión de polvos

Mecanismos de compresión de partículas.

Inicialmente, las partículas de la matriz se redistribuyen con un acercamiento de la estructura de relleno y una menor porosidad. Bajo una carga determinada, la reducción del espacio y el aumento de la fricción entre partículas impedirán que se desplacen entre sí. La reducción de volumen del comprimido se asocia, en consecuencia, con cambios en las dimensiones de las partículas.

Toda o una parte de una partícula puede cambiar su forma temporalmente por la deformación elástica y de forma permanente por la deformación plástica Figura 3. Las partículas también se pueden fragmentar en varias partículas separadas de menor tamaño. Estos fragmentos pueden encontrar entonces nuevas posiciones que disminuirán aún más el volumen del lecho de polvo. Cuando la presión que se aplica aumenta aún más, las partículas más pequeñas que se han formado podrían sufrir una nueva deformación. De esta manera, una sola partícula puede sufrir este ciclo de sucesos varias veces durante la compresión y, como resultado de la compresión, las superficies de las partículas se acercan estrechamente entre si y se pueden formar enlaces entre ellas.

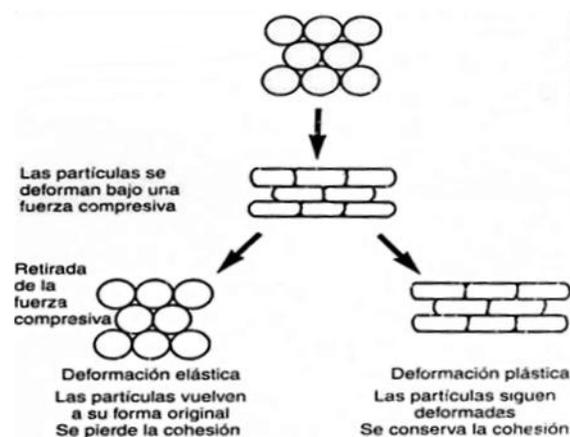


Figura 3. Deformación plástica y elástica.<sup>37</sup>

La deformación elástica y plástica de las partículas son procesos independientes del tiempo, es decir, el grado de deformación está relacionado con la fuerza aplicada y no con el tiempo que dure la carga. Sin embargo; también pueden depender del tiempo cuando el grado de deformación está relacionado con la tensión aplicada y el tiempo que dure la carga. Este comportamiento ante la deformación se denomina deformación viscoelástica y viscosa de un material. Como resultado, el comportamiento ante la compresión de un material podría depender de las condiciones de carga que se aplican durante la formación de un comprimido, específicamente el desplazamiento del punzón en el tiempo.

La deformación elástica se puede describir como un aumento de densidad de las partículas debido a un pequeño movimiento de los grupos de moléculas o iones que forman la partícula. Se considera que se produce una deformación plástica por deslizamiento de las moléculas en los planos de deslizamiento que aparecen en el interior de las partículas.

La mayoría de los polvos que se manejan en la producción de la industria farmacéutica no están formados por partículas primarias no porosas sino por gránulos, es decir, partículas porosas secundarias formadas a partir de partículas densas primarias más pequeñas. Los gránulos requieren un número mayor de procesos para su compresión, que se pueden clasificar en dos grupos:

- Cambios físicos de los gránulos, es decir, de las partículas secundarias.
- Cambios físicos de las partículas primarias a partir de las cuales se forman los gránulos.

Estos últimos cambian las dimensiones de las partículas primarias por deformación elástica, plástica y fragmentación. Estos procesos pueden tener gran importancia para la resistencia de los comprimidos. No obstante, los cambios físicos de los gránulos que se producen durante la compresión tienen una gran importancia para la evolución de la estructura del comprimido.

La reducción del volumen del lecho de gránulos puede producirse con fuerzas de compresión bajas, cuando se redistribuyen en la matriz. No obstante, los gránulos son normalmente bastante gruesos, lo que significa que forman espontáneamente un lecho de polvo con un espacio muerto relativamente bajo (es decir, la porosidad de los espacios intergranulares). En consecuencia, es probable que esta fase de redistribución inicial tenga una escasa importancia de cara al cambio total del volumen de la masa. Cuando aumenta la carga se requieren cambios en la estructura de los gránulos para conseguir una mayor reducción de volumen del lecho. Los gránulos se pueden deformar, tanto elástica como permanentemente, pero también pueden aumentar su densidad, es decir, reducir su porosidad intragranular. Con estos procedimientos, los gránulos se pueden describir aun como unidades coherentes, pero cambiaran su forma y porosidad.

Los gránulos también se pueden fragmentar en unidades más pequeñas por mecanismos diferentes:

1. Las estructuras primarias podrían eliminarse de los gránulos cuando se deslizan unos con otros o contra la pared de la matriz. Es lo que se describe como desgaste o erosión, más que rotura. Este mecanismo se produce principalmente en los gránulos que tienen una superficie de textura rugosa.
2. Los gránulos se pueden fragmentar en varios gránulos más pequeños, es lo que se denomina fragmentación del granulo.

Los estudios efectuados sobre propiedades de compresión de los gránulos formados a partir de sustancias farmacéuticas han indicado que los gránulos no son propensos a fragmentarse en unidades más pequeñas durante la compresión en un intervalo normal de presiones. En consecuencia, la deformación y el aumento de densidad son los procesos dominantes en la compresión. Sin embargo, cuando los gránulos son irregulares y rugosos podría ocurrir cierto desgaste. Se ha sugerido que podría ocurrir una deformación y aumento de densidad de los gránulos

cuando se recolocan las partículas primarias en su interior, es decir, estos procesos implicarían un flujo interno de partículas primarias. En este contexto se han usado los términos *grado* y *modo* de deformación para describir la deformación del granulo. El grado de deformación se refiere a un determinado cambio cuantitativo en la forma de los gránulos, mientras que el modo de deformación se refiere al tipo de cambio de la forma que se obtiene, como el aplanamiento del granulo o un cambio más complicado hacia gránulos irregulares.

Tabla. 4. Mecanismos predominantes de compresión de partículas densas y gránulos (partículas porosas).<sup>37</sup>

<b>Partículas densas.</b>	<b>Gránulos.</b>
<b>Recolocación de las partículas.</b>	Recolocación de los gránulos.
<b>Deformación de la partícula.</b>	Deformación del granulo (permanente).
<b>Elástica.</b>	
<b>Plástica.</b>	Aumento de densidad del granulo.
<b>Viscosa o viscoelástica.</b>	Desgaste del granulo.
<b>Fragmentación de la partícula.</b>	Deformación de las partículas primarias.

La ocurrencia relativa de fragmentación y deformación de las partículas sólidas durante la compresión está relacionada con las características mecánicas básicas de la sustancia, como su elasticidad y porosidad. En cuanto a los gránulos, tanto las propiedades mecánicas de las partículas a partir de las que se forman como la estructura física del granulo, es decir, su porosidad y su forma, afectaran a la importancia relativa de cada mecanismo de compresión.

## 5.7. Evaluación del comportamiento en la compresión

### Procedimientos

Los procedimientos que se usan en los trabajos de investigación y desarrollo para evaluar el comportamiento de las partículas ante la

compresión y los mecanismos de compresión implicados en el proceso de reducción de volumen son de dos tipos:

- Identificación de los comprimidos eyectados.
- Identificación de los pasos de compresión y descompresión.

Con respecto a la identificación de los comprimidos eyectados, los procedimientos más importantes son la inspección y la determinación de la estructura del poro en el comprimido, su tamaño medio, distribución del tamaño del poro y superficie específica. Un método menos utilizado consiste en calcular la relación entre las resistencias mecánicas de los comprimidos medidas en direcciones diferentes.

Con respecto a la identificación de los pasos de compresión y descompresión, ambos procedimientos se basan en unas relaciones entre los parámetros que se pueden derivar del proceso de compactación (tabla 5).

Tabla. 5. Parámetros usados para describir los procesos de compresión y descompresión.<sup>37</sup>

<b>Fuerza y presión del punzón superior frente a tiempo de compresión*.</b>
<b>1. Fuerza y presión del punzón inferior frente a tiempo de compresión.+</b>
<b>2. Fuerza y presión del punzón superior frente a fuerza y presión del punzón inferior.</b>
<b>3. Fuerza del punzón superior frente a fuerza de la pared de la matriz.</b>
<b>4. Fuerza del punzón frente a desplazamiento del punzón (principalmente, del punzón superior).</b>
<b>5. Volumen del comprimido frente a presión y fuerza del punzón superior.</b>
<b>6. Porosidad del comprimido frente a presión o fuerza del punzón superior.</b>
<b>*se usa durante la compresión normal y también durante la carga prolongada después de que se han alcanzado el máximo de fuerza o presión aplicada (se conoce como medición de la relajación ante la tensión). +se usa principalmente para describir la fase de eyección.</b>

## 5.8. Perfiles de dureza y desplazamiento

La relación entre la fuerza y el desplazamiento del punzón superior durante la compresión, que se conoce como perfil de dureza y desplazamiento, se ha usado como medio para obtener información sobre el comportamiento ante la compresión de un polvo y predecir su capacidad para formar un comprimido.<sup>37</sup>

## 6. MATERIALES Y MÉTODOS

### 6.1. Materiales

Los materiales usados en la experimentación fueron (tabla 6):

Tabla 6. Materiales para la elaboración de las mezclas.

Identidad	Función	Procedencia
Avicel PH 102®	Diluyente	FMC BioPolymer
Sorbitol	Edulcorante	LEM Farmacia
Galen IQ 721®	Edulcorante	DVA México
Ac-Di-Sol®	Desintegrante	FMC BioPolymer
Aspartame	Edulcorante	LEM Farmacia
Saborizante piña-vainilla	Saborizante	LEM Farmacia
Polietilenglicol 6000	Lubricante hidrosoluble	LEM Farmacia

### 6.2. Equipo e instrumentos

#### Equipos

- Malla # 16, 30 marca Mon-inox®
- Cilindro de acero con base de goma
- Medidor de flujo marca Erweka®
- Friabilador marca Erweka®
- Desintegrador Kinet®

#### MATERIAL DE VIDRIO

- Cristalizador
- Vaso de precipitados de 250mL, 1000ml
- Vidrio de reloj
- Mortero con pistilo
- Probeta de 100mL

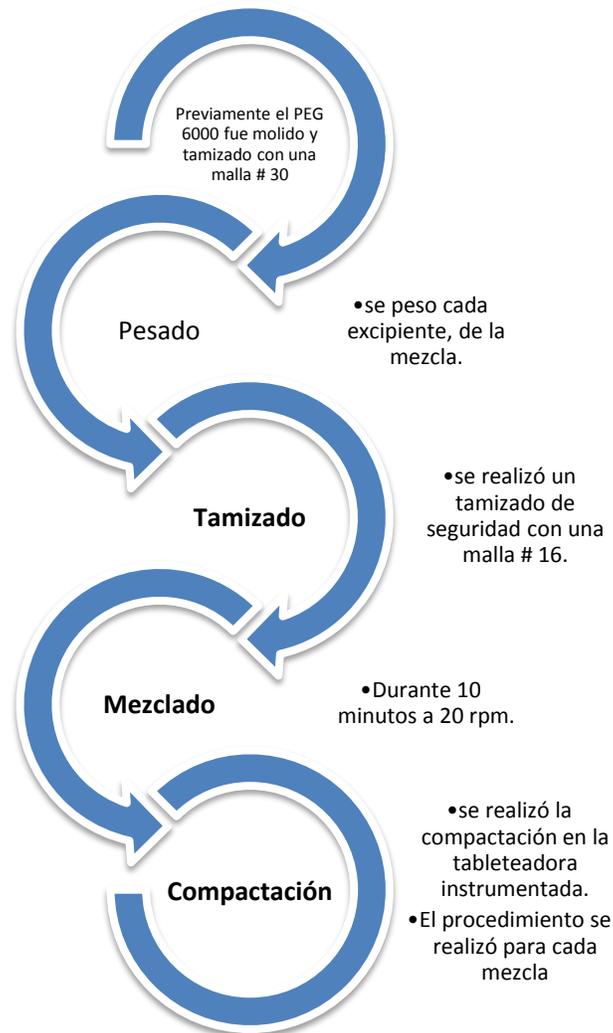
## INSTRUMENTOS

- Tableteadora excéntrica instrumentada Korsch® EK-0/DMS.
- Vernier marca Mitutoyo®
- Balanza analítica Mettler Toledo modelo PG503-S
- Durómetro Varian® VK200
- Cronómetro

### 6.3. Métodos

Previamente para la selección de los excipientes y las formulas se realizó un estudio exploratorio con diferentes aglutinantes como el Avicel PH® 102, 102 HFE, 200, desintegrantes como la croscaramelosa sódica y el Explosol, lubricante como el estereato de magnesio, PEG 6000, edulcorantes como el manitol, sorbitol, isomaltosa y aspartame, así como saborizantes. Realizando formulaciones a diferentes proporciones de masa/masa, a diferentes fuerzas y tiempos de compactación tomando como parámetro el tiempo de desintegración que fuese menor a los 30 segundos así como la palatabilidad y de ahí poder seleccionar las mezclas que cumplieran los parámetros establecidos y en función a estos se realizó la experimentación final.

### 6.3.1. Elaboración de mezclas para comprimir



**Figura 4. Proceso de elaboración**

Se prepararon 3 mezclas; cada mezcla constó de un lote de 150 g, se elaboró según las formulaciones especificadas en las tablas 7 y 8. El PEG 6000 se llevó a molienda y se tamizó con una malla del # 30. Después del pesado de los polvos se realiza un tamizado de seguridad con una malla del # 16, en seguida los polvos se colectan y se mezclaron: 20 rpm por 10 minutos.

Tabla 7. Variación de la proporción de Avicel PH 102/Sorbitol, expresado en %p/p

	<b>M<sub>1</sub></b>	<b>M<sub>2</sub></b>	<b>M<sub>3</sub></b>
<b>Avicel PH 102®</b>	100%	87.5%	75%
<b>Sorbitol</b>	0%	12.5%	25%

Tabla 8. Formulaciones propuestas para la experimentación dadas en %p/p

	<b>M<sub>1</sub></b>	<b>M<sub>2</sub></b>	<b>M<sub>3</sub></b>
<b>Avicel PH 102®</b>	90	87.5	75
<b>Sorbitol</b>	0	12.5	25
<b>Galen IQ 721</b>	5	5	5
<b>Ac-Di-Sol®</b>	2	2	2
<b>Aspartame</b>	0.5	0.5	0.5
<b>Saborizante piña-vainilla</b>	1	1	1
<b>PEG 6000</b>	1.5	1.5	1.5
	100%	100%	100%

### 6.3.2. Evaluación de mezclas

- **Angulo de reposo estático:** Se colocó el polvo, sin compactar, en un cilindro de acero con base de goma; tras ser llenado se libera el polvo mediante la elevación del cilindro, se midió el ángulo de reposo con un transportador; se realizó por triplicado.
- **Velocidad de flujo:** Se llenó con el polvo el embudo del aparato de velocidad de flujo y accionarlo. Se midió el tiempo con un cronómetro y se pesó la muestra, la velocidad de flujo se determinó con la relación de gramos/tiempo; se realizó por triplicado.
- **Densidad:** Se llenó con polvo, sin compactarlo, la probeta (previamente pesada), se pesó la probeta con el polvo, se determinó la densidad aparente( $\rho_a$ ) con la ecuación 1. Se equilibró la superficie del polvo nivelándola muy suavemente con un platillo circular. Se midió el volumen que ocupa el polvo después de 200

asentamientos (volumen final). La prueba se realizó por triplicado y se calculó los índices de Hausnner (I.H) y Carr (I.C).<sup>38</sup>

$$\rho_a = (\text{masa del polvo})/(\text{volumen inicial}) \dots\dots\dots\text{ecuación 1}$$

$$\rho_c = (\text{masa del polvo})/(\text{volumen final}) \dots\dots\dots\text{ecuación 2}$$

$$\text{I.H.} = \rho_c / \rho_a \dots\dots\dots\text{ecuación 3}$$

$$\text{I.C.} = [(\rho_c - \rho_a) / \rho_c] \times 100 \dots\dots\dots\text{ecuación 4}$$

### 6.3.3. Compresión de las mezclas

Las mezclas de polvos se comprimieron en la MTI, la velocidad de compresión de la tableteadora se ajustó para comprimir 30 tabletas/minuto, todas las mezclas se comprimieron con fuerzas de compresión que ajustaron a 4, 8, 12 y 16 kp de dureza; la masa de los comprimidos se controló a 400 mg. Durante la compresión de las mezclas se utilizaron los Software PMA 3, al que se le programa para que registrara las lecturas de 5 ciclos de compresión en cada fuerza de compresión aplicada.

### 6.3.4. Evaluación de los comprimidos

Después de la obtención de los comprimidos se realizaron las pruebas correspondientes para ODT:

Uniformidad de masa: Se pesó 10 comprimidos, uno por uno, cada comprimido debe de tener una masa de 400 mg  $\pm$ 5 %.

Espesor: Se tomó 10 comprimidos para evaluar con el vernier, la altura del comprimido (ha), así como la altura del cilindro del comprimido (hc).

Dureza: Se le evaluó a 10 comprimidos la dureza con el fracturador de tabletas marca Varian® VK200, registrando el valor y promediando para el cálculo de resistencia a la fractura.

Friabilidad: Se tomó 10 comprimidos, registrando su peso inicial, posteriormente se colocó en el equipo de friabilidad durante 5 minutos a 25 rpm, ya transcurrido el tiempo se retiró y se volvió a pesar, y se calculó el porcentaje de masa que se pierde durante la prueba.

Tiempo de desintegración pasivo: Se colocó un cristalizador en una superficie lisa y fija, se le agregó 100 mL de agua destilada, a temperatura ambiente, posteriormente se colocó el comprimido con unas pinzas y se tomó el tiempo que tarda en desintegrar sin movimiento.

Tiempo de humectación: Para la humectación de la almohadilla de algodón (PAD), se pesó previamente el PAD, se sumergió la almohadilla en una solución de color azul, durante 15 segundos y se suspendió en el aire durante otros 15 segundos, se volvió a pesar en un vidrio de reloj. Para realizar la prueba, se colocó el comprimido previamente pesado en el PAD (el cual ya está humectado) se tomó el tiempo que tarda en cubrirse el comprimido con la solución azul en su totalidad, después se retira el comprimido con extremo cuidado y se pesó para poder obtener la R (relación de agua absorbida).

Tiempo de desintegración. Por el método 701 de la USP; se colocó 6 comprimidos en el equipo disolutor de canastilla, en baño maría a  $37^{\circ}\text{C}\pm 1^{\circ}$ , se colocó la canastilla con los comprimidos y se tomó el tiempo que tardan en desintegrar los comprimidos y pasar por la rejilla de la canasta.

### 6.3.5. Cálculo de la resistencia a la fractura

Para realizar el cálculo se realizó una investigación bibliográfica para poder obtener la ecuación con la cual se realiza el cálculo de la resistencia a la fractura en tabletas de caras convexas;

$$R F = 10P / \pi D^2 [(2.84ha/D) - (0.126ha/hc) + (3.15hc/D) + 0.01]^{-1} \dots \dots \dots \text{ecuación 5}$$

R F= resistencia a la fractura (kpmm<sup>-2</sup>) ó (MPa)

P= presión ejercida para la ruptura de la tableta (kp)

D= diámetro del comprimido (mm)

ha= altura del comprimido (mm)

hc= altura del cilindro (mm)

### 6.3.6. Cálculo de la Presión de compactación<sup>39</sup>

$$PC = 4F / \pi D^2$$

PC= presión de compactación (MPa)

F= Fuerza de compactación (N)

D= Diámetro (cm)

### 6.3.7. Cálculo de la R relación de absorción de agua

Para el cálculo se realizó una revisión bibliográfica, con la cual se pudo obtener la relación de agua absorbida en la tableta.<sup>40</sup>

$$R = 100 [(P_f - P_i) / P_i] \dots \dots \dots \text{ecuación 6}$$

R= factor de relación de agua absorbida (%)

$P_f$ = peso de la tableta con agua absorbida (mg)

$P_i$ = peso de la tableta (mg).

### **6.3.8. Colección de datos de presión**

Tras la compresión de las mezclas se recopilaron los datos de la MTI, utilizando el software EDA con el que se obtiene el valor de la fuerza de compactación de los punzones, el tiempo que dura cada ciclo de compresión y la fuerza de eyección de la tableta así como los ciclos de compresión. Posteriormente los datos fueron tratados con una hoja de cálculo de Microsoft Office Excel® para aplicar las ecuaciones de resistencia a la fractura y la R relación de absorción de agua.

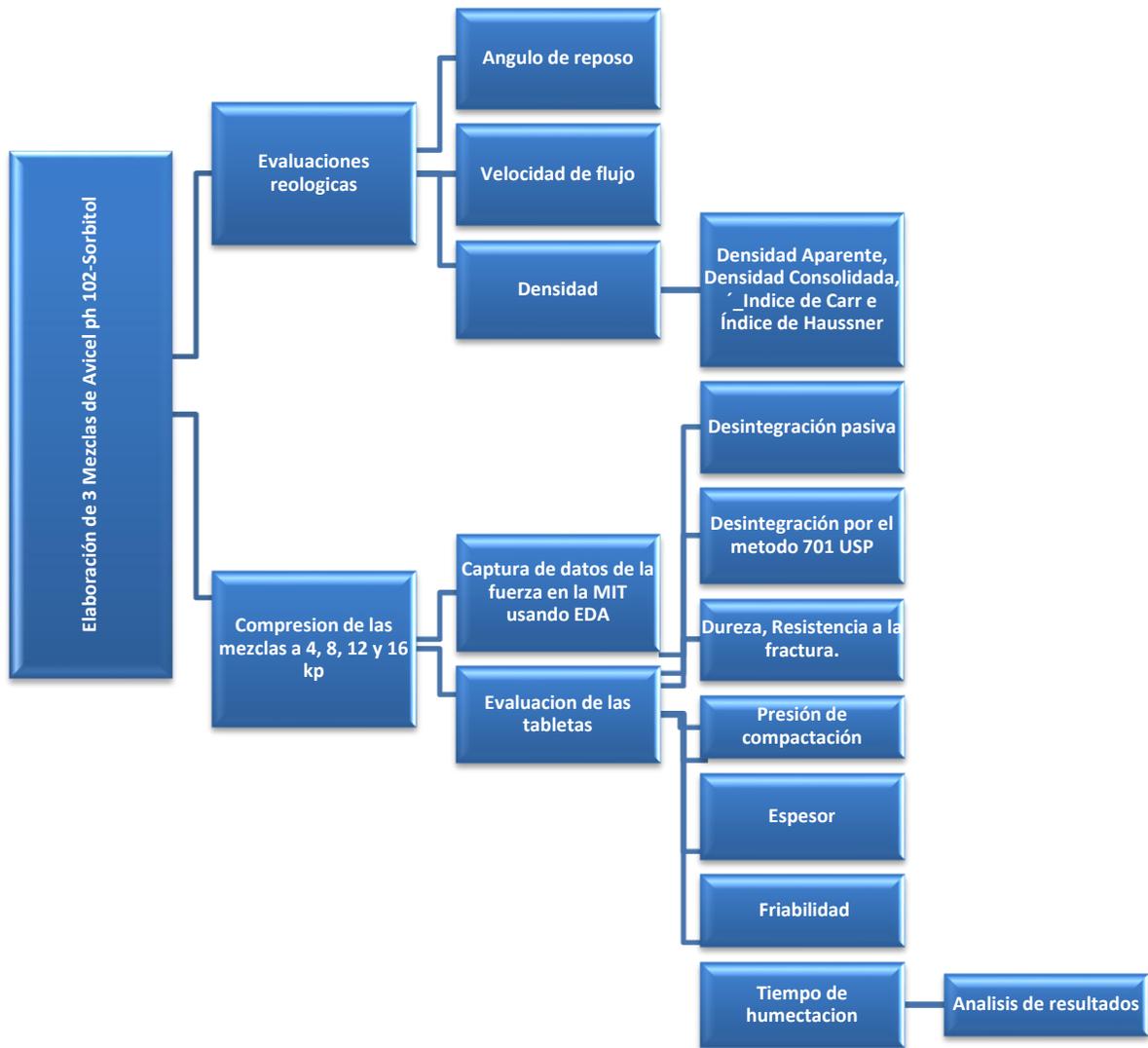


Figura 5. Diagrama general de las actividades realizadas

## 7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 7.1. Reología de los polvos

En la tabla 9 y 10 se muestran los valores promedio obtenidos de las evaluaciones realizadas a las tres mezclas de los polvos. Los valores particulares se pueden consultar en el apéndice A.

Tabla 9. Valores de velocidad de flujo y ángulo de reposo.

Mezcla	Velocidad de flujo (g/seg)	Angulo de reposo (°)
M <sub>1</sub>	<b>8.538</b>	<b>65</b>
M <sub>2</sub>	<b>11.070</b>	<b>64.333</b>
M <sub>3</sub>	<b>7.394</b>	<b>64</b>

Tabla 10. Valores de densidad, Í. H., Í. C. y porosidad.

Mezcla	Densidades (g/cm <sup>3</sup> )		I.H	I.C.	Porosidad
	$\rho_a$	$\rho_c$			
M <sub>1</sub>	<b>0.354</b>	<b>0.495</b>	<b>1.39</b>	<b>28.48</b>	<b>28.48</b>
M <sub>2</sub>	<b>0.370</b>	<b>0.537</b>	<b>1.45</b>	<b>31.09</b>	<b>31.09</b>
M <sub>3</sub>	<b>0.382</b>	<b>0.582</b>	<b>1.52</b>	<b>34.38</b>	<b>34.38</b>

En el ángulo de reposo se observó una disminución de este, favorecido por la adición de sorbitol en las mezclas 2 y 3, esto así como el incremento en la velocidad de flujo en la mezcla 2 pero con una disminución en la mezcla 3.

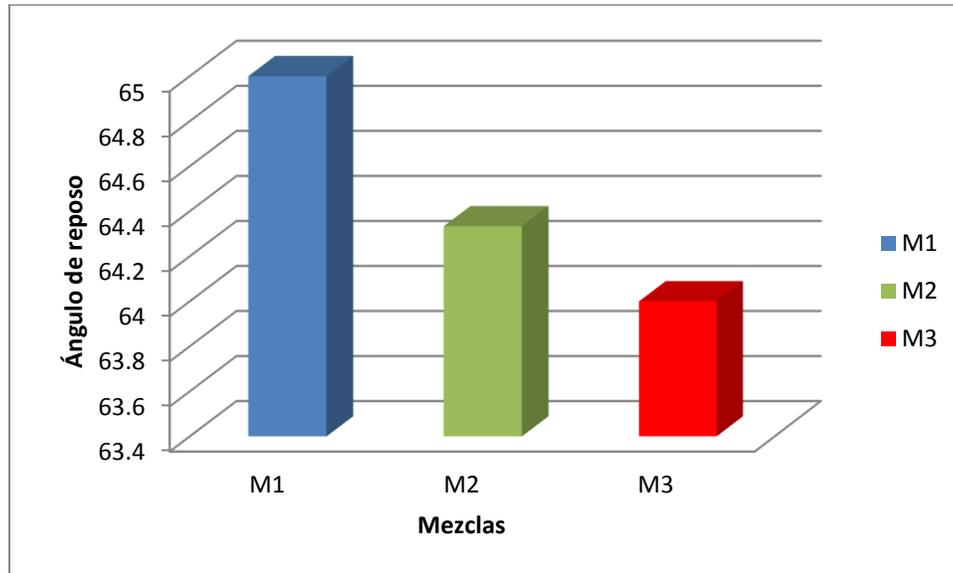


Figura 6. El ángulo de reposo decrece con la adición de Sorbitol.

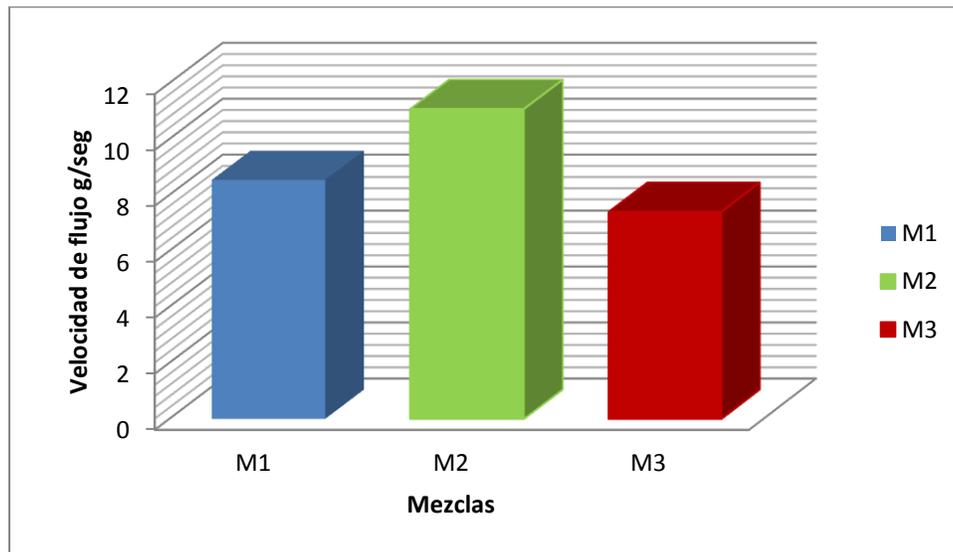


Figura 7. Incremento de la velocidad de flujo

Los ángulos de reposo indican poca fluidez, mientras los valores de I.H. califican de pobre la fluidez de los polvos. Los valores de I.C. indican que la compresibilidad de las mezclas es pobre para todas ellas.

Tabla 11. Evaluación de los valores de I.H. y el I.C.

Mezclas	I.H	I.C
M <sub>1</sub>	Pobre	Pobre
M <sub>2</sub>	Pobre	Pobre
M <sub>3</sub>	Pobre	Pobre

El I.H. es un valor indicativo de la fricción inter-partícula, cuando los valores son cercanos a la unidad indican que el material presenta buena fluidez, y por el contrario altos valores indican la cohesión inter-partícula la cual reduce las propiedades de flujo, así que las mezclas de acuerdo con este criterio tienen cierto grado de cohesión que puede afectar su fluidez. Con el I.C. se evalúa la tendencia del polvo a modificar su densidad o volumen bajo el efecto de asentamiento, es decir su volumen por la acción de una fuerza, por lo cual los polvos de las mezclas tienen pobre compresibilidad por lo que indica el I.C. Sin embargo en la experimentación que se llevó a cabo no se presentó ninguna complicación causada por la fluidez de las mezclas y presentando buenas propiedades de compresibilidad. La fluidez en la experimentación no se ve afectada ya que la uniformidad de masa de los comprimidos se mantiene por el buen llenado de la cámara de la tableteadora. En la compresibilidad, no se ve afectada ya que los comprimidos no presentan laminación al realizar la evaluación de dureza.

## 7.2. Evaluación a los comprimidos.

### 7.2.1. Dureza

A partir de los valores experimentales se construyen gráficos de Dureza en función de la fuerza de compactación.

#### Comparación de la Dureza para las mezclas en función de la fuerza aplicada.

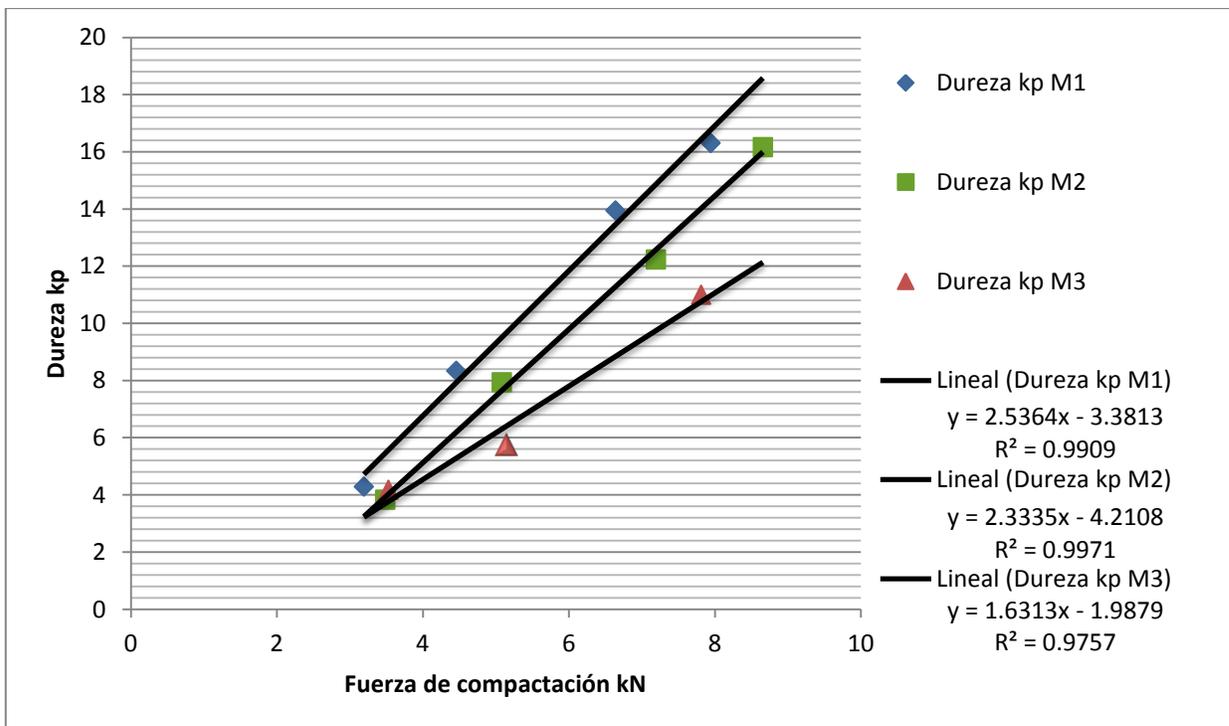


Figura 8. Variación de la dureza para las tres mezclas en función de la fuerza máxima aplicada.

Como se puede observar en la figura 8 la fuerza de compactación en todos los casos presenta una buena determinación lineal entre ambas variables observándose un mayor valor de pendiente para la formulación a base de Avicel PH 102. Los valores particulares se pueden consultar en el apéndice B.

## 7.2.2. Presión de compactación

A partir de los valores experimentales se construyeron gráficos de resistencia a la ruptura en función a la presión de compactación aplicada.

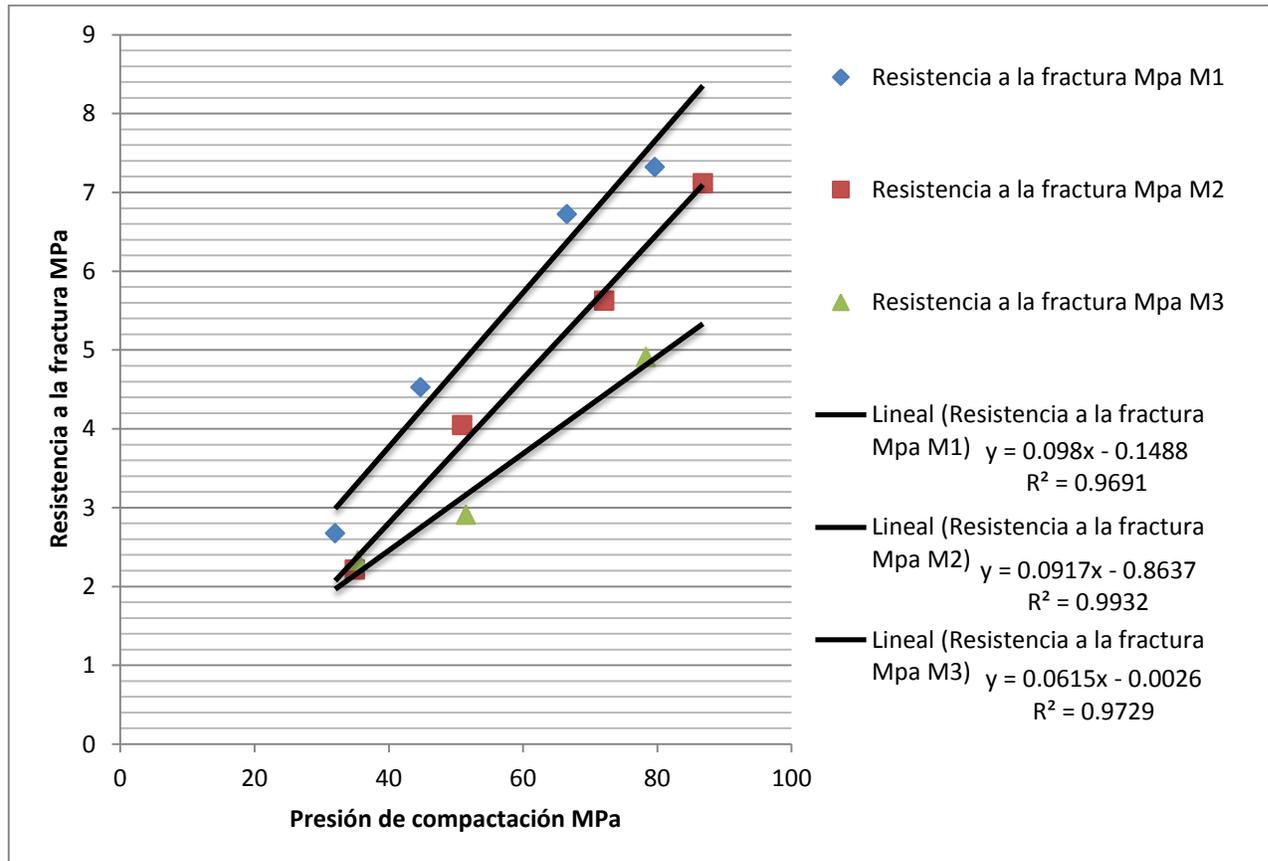


Figura 9. Variación de la resistencia a la fractura para las tres mezclas en función de la presión de compactación aplicada.

En este gráfico de compactabilidad de manera similar a la gráfica anterior se tiene una buena determinación para el modelo lineal y de esta forma los valores de las pendientes los podemos considerar como una constante de compactabilidad la cual puede ser un parámetro cuantitativo de comparación entre las diferentes mezclas. De esta manera podemos observar que la formulación que presenta las mejores características de compactabilidad es la M<sub>1</sub>, que está hecha a base de Avicel PH 102 sin la incorporación de sorbitol.

A partir de las constantes obtenidas del gráfico de la Figura 9 se construye otro gráfico en función del porcentaje adicionado de sorbitol. En el gráfico donde se muestra la caída de la pendiente de compactación en función de la proporción de sorbitol.

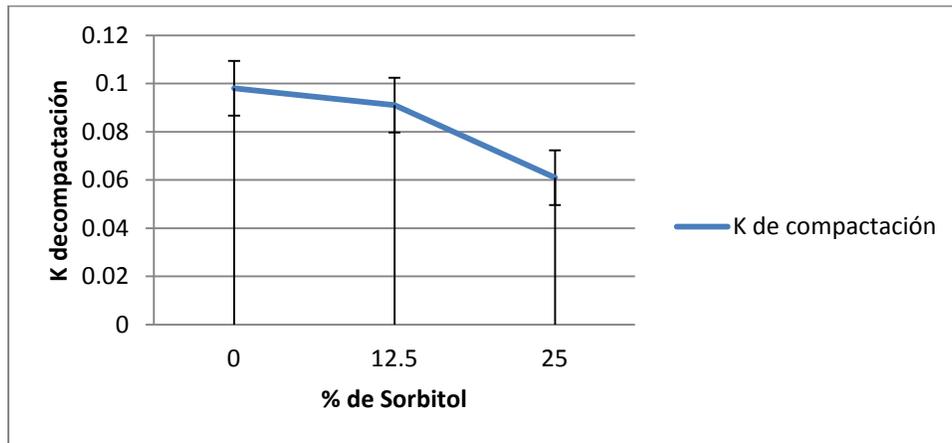


Figura 10. Gráfico de la variación de la pendiente en función del % de Sorbitol.

Las Figuras 8 y 9 son perfiles de compactación, recordando que la compactabilidad es la capacidad de un material para formar un compacto; lo que implica que entre menos energía requiera un material para formar un compacto, tendrá mejores propiedades de compactabilidad. La pendiente es una constante para una función dada, y es representativa y puede ser considerada como una constante de compactabilidad ( $K_c$ ) en cada mezcla:

$$R_f = K_c P_c + R_{f0}$$

Donde la resistencia a la fractura  $R_f$  es igual a  $Y$ , la constante de compactación es  $K_c$ ,  $X$  es la presión de compactación  $P_c$  y  $R_{f0}$  es la ordenada al origen. Por lo cual se construye el gráfico con las  $K_c$  obtenidas de la Figura 9 de cada mezcla, observando en la Figura 10 como se tiene un decaimiento de los valores de las pendientes al adicionar el sorbitol. La pérdida de compactabilidad se puede explicar por las características de los materiales empleados, cuando los materiales tienen preferencia a la formación del compacto por fractura, tienen como característica el requerir una mayor fuerza de compactación que los materiales por

deformación plástica; así que al incrementar el Sorbitol en la formulación, tiene como consecuencia el incrementar la presión de compactación y obteniendo una menor respuesta en resistencia mecánica que podemos observar en la Figura 11.

### 7.2.3. Friabilidad.

A partir de los valores experimentales se construyeron gráficos de friabilidad en función a la fuerza de compactación aplicada.

#### Comparación de la friabilidad para las mezclas en función de la fuerza aplicada.

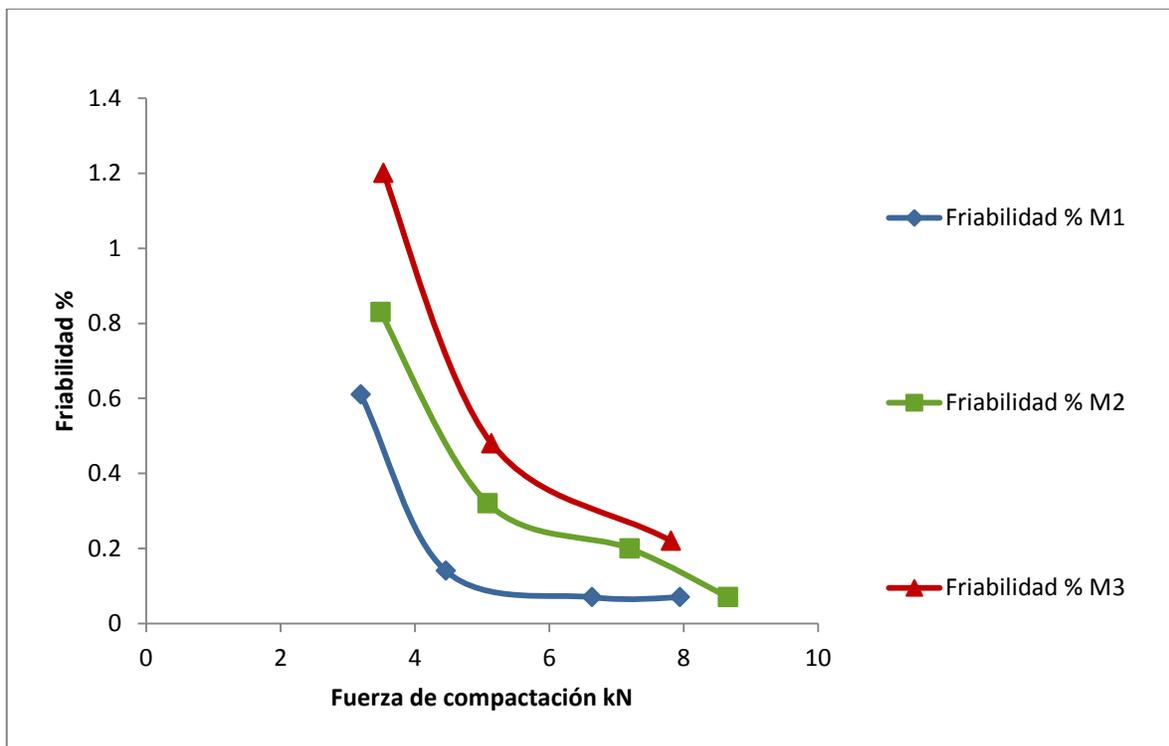


Figura 11. Variación de la friabilidad para las tres mezclas en función de la fuerza máxima aplicada.

En la Figura 11 se muestra la friabilidad de las tres mezclas. Se observa una disminución en el desgaste de los comprimidos de las 3 mezclas conforme se va incrementando la fuerza de compactación presentando un menor desgaste a la prueba, siendo un buen resultado menor del 1% de desgaste a excepción del primer punto de la mezcla 3 que rebasa el 1%.

### 7.2.4. Espesor

A partir de los valores experimentales se construyeron gráficos de espesor en función a la fuerza de compactación aplicada.

#### Comparación del espesor para las mezclas en función de la fuerza aplicada.

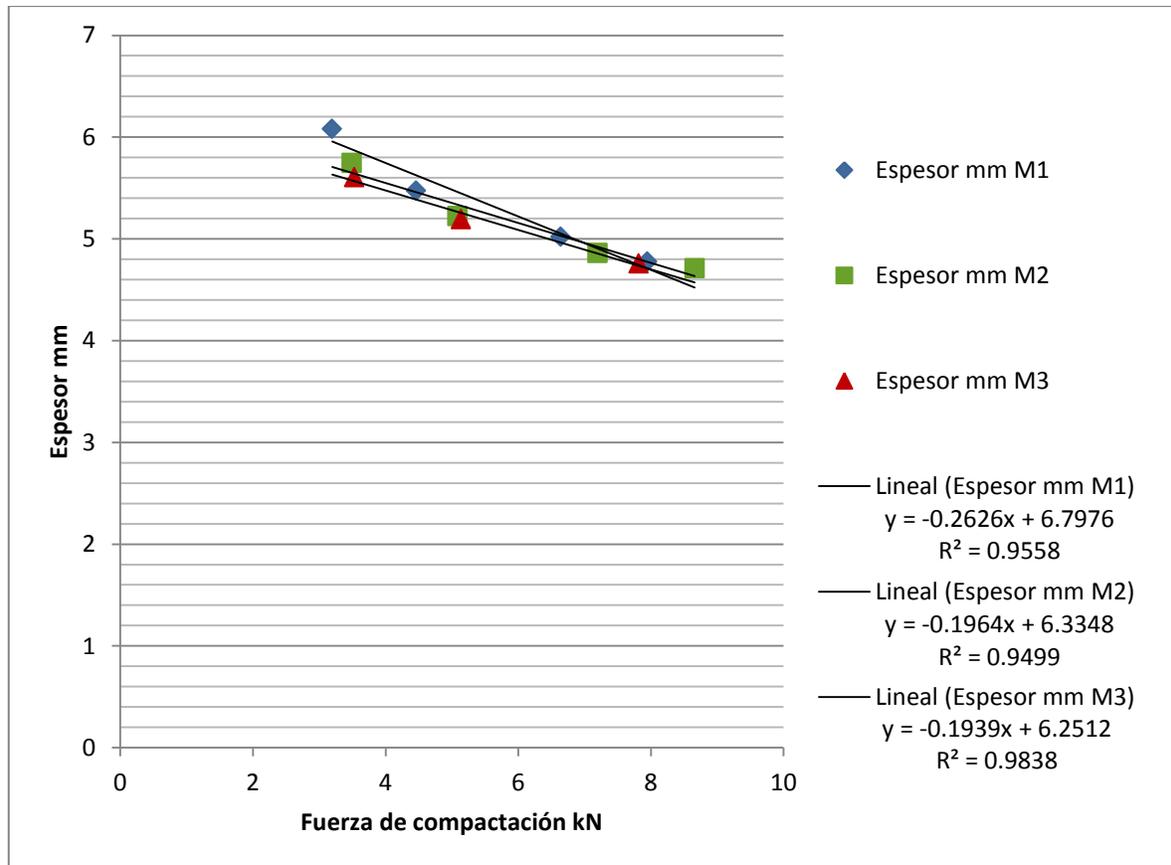


Figura 12. Variación de la espesor para las tres mezclas en función de la fuerza máxima aplicada.

En la Figura 12, se puede observar un comportamiento lineal en cuanto a la fuerza de compactación que es inversamente proporcional al espesor, siendo semejante el comportamiento de las 3 mezclas. Esto nos permite inferir que conforme incrementamos la fuerza de compactación, los comprimidos se van densificando, lo cual influye en el tiempo de desintegración pasivo así como en el tiempo de humectación, el cual al

densificar los comprimidos tienen un menor espacio para poder absorber el agua.

### 7.2.5. Tiempo de desintegración pasivo

A partir de los valores experimentales se construyeron gráficos del tiempo de desintegración pasiva en función a la dureza.

#### Comparación de tiempo de desintegración pasiva para las mezclas en función de la dureza.

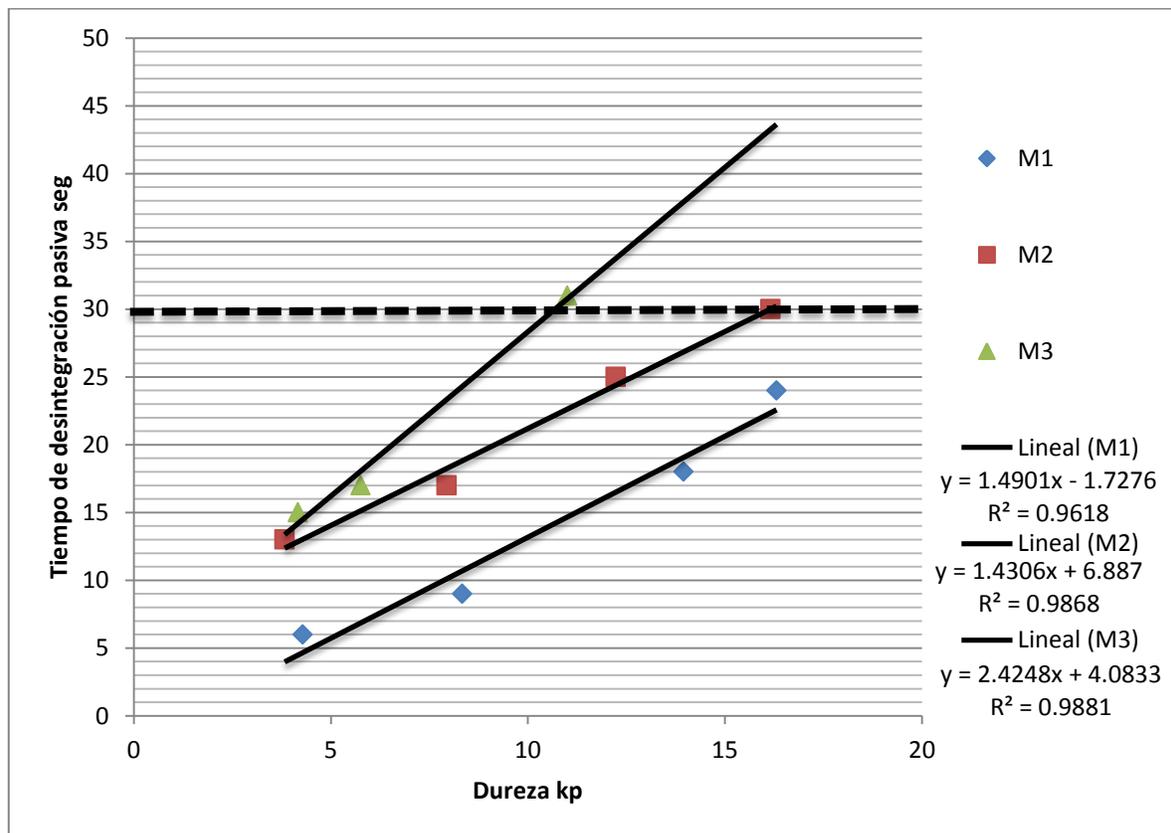


Figura 13. Variación del tiempo de desintegración pasivo para las tres mezclas en función de la dureza.

En la Figura 13, la fuerza de compactación es de determinación lineal en las M<sub>2</sub> y M<sub>1</sub>, en M<sub>3</sub> es menor la r<sup>2</sup> de 0.99 pero sigue una tendencia

lineal, presentando una desintegración más rápida para la mezcla 1. El tiempo de desintegración pasivo, es considerado como el tiempo necesario para que las tabletas disgreguen sin movimiento o ayuda alguna, sin que esto implique la disolución. En los comprimidos se incrementa el tiempo de desintegración al adicionar e incrementar el Sorbitol a las mezclas, así como al incrementar la fuerza de compactación por lo cual da una mayor respuesta en cuanto a dureza y densifica al comprimido. En cada mezcla a pesar del incremento en el tiempo de desintegración pasivo se puede observar en la figura 10 como todas mezclas presentan un tiempo menor a los 30 segundos. Como podemos recordar para disminuir el tiempo de desintegración se le adiciona el superdesintegrante Ac-Di-Sol® el cual ayuda a desintegrar más rápido, ya que su mecanismo de hinchamiento y recuperación de su forma incrementa la velocidad de ruptura de los comprimidos, además de que el Avicel® PH 102 tiene propiedades de desintegrante al absorber agua e hincharse también incrementa la velocidad para desintegrar, pero al densificar los comprimidos requieren de un mayor tiempo para que absorba el agua, retardando el tiempo para desintegrar.

### 7.2.6. Tiempo de humectación

A partir de los valores experimentales se construyeron gráficos del tiempo de humectación en función a la dureza.

#### Comparación del tiempo de humectación para las mezclas en función de la dureza.

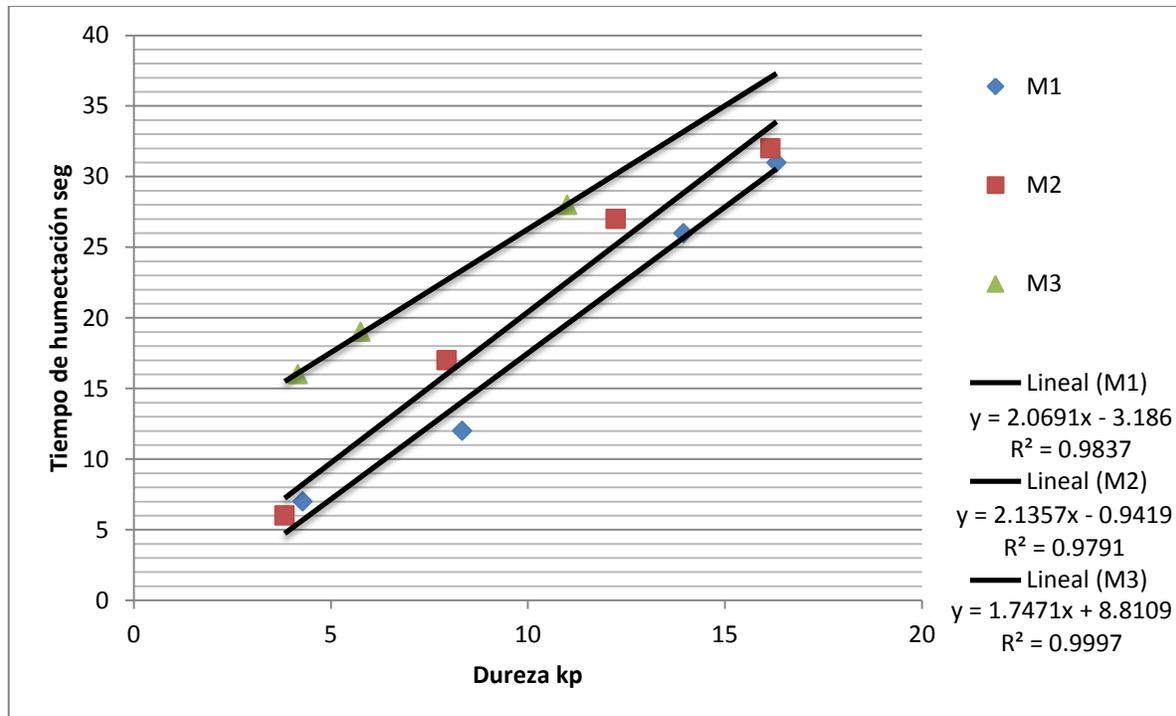


Figura 14. Variación del tiempo de humectación para las tres mezclas en función de la fuerza máxima aplicada.

En la Figura 14 podemos observar que el tiempo de humectación es directamente proporcional a la dureza de los comprimidos, de este modo podemos considerar que la mezcla que mejores tiempos de humectabilidad tuvo fue  $M_1$  la cual es a base exclusivamente de Avicel PH 102®. El tiempo de humectación sigue siendo más rápido en  $M_1 > M_2 > M_3$ , a pesar de tener un incremento en la porosidad, con la adición del Sorbitol. Es más rápida la humectación en  $M_1$  debido a la cantidad de Avicel® PH 102 la cual absorbe más rápido el medio para desintegrar que las que contienen sorbitol.

### 7.2.7. Cantidad de agua retenida

A partir de los valores experimentales se construyeron gráficos de cantidad de agua retenida en función a la fuerza de compactación aplicada.

#### Comparación de agua retenida para las mezclas en función de la fuerza aplicada.

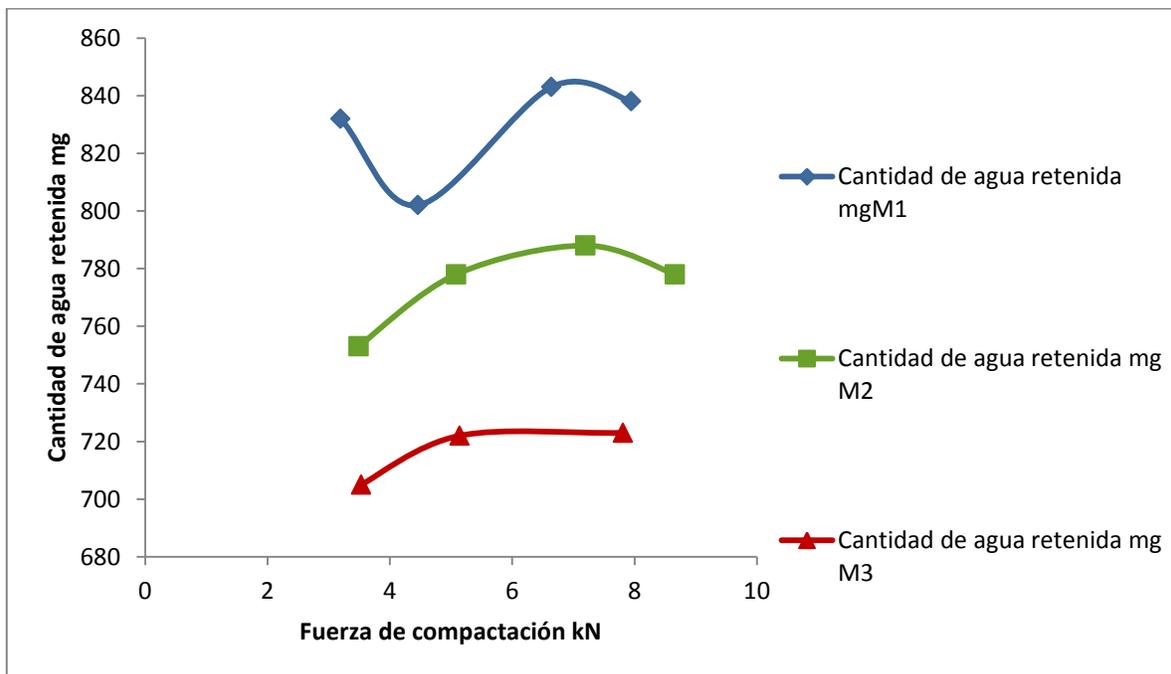


Figura 15. Variación de agua retenida para las tres mezclas en función de la dureza.

En la Figura 15 podemos observar que el orden asociado a la capacidad de retención de agua de las diferentes mezclas es:

$$\text{Mezcla}_1 > \text{Mezcla}_2 > \text{Mezcla}_3$$

Siendo los comprimidos a base de Avicel PH102 los que presentaron la mayor retención de agua. Al tener una mayor cantidad de Avicel PH 102®, retiene una mayor cantidad de agua, teniendo así un coeficiente de R de

cantidad de agua retenida mayor, que al disminuir la proporción de Avicel® se tiene un menor R de cantidad de agua retenida.

### 7.2.8. Coeficiente de R relación de agua absorbida

**Comparación del coeficiente de R de agua absorbida para las mezclas en función de su dureza.**

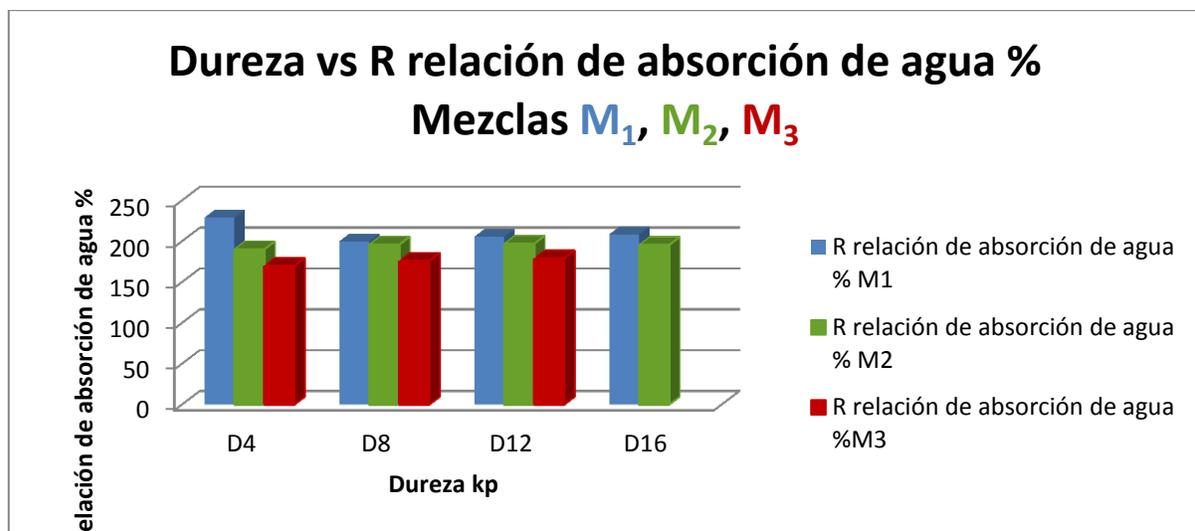


Figura 16. Variación del coeficiente R relación a la absorción de agua para las tres mezclas en función de la dureza.

En términos generales podemos observar en la tabla 12 los resultados en cuanto la adición e incremento de sorbitol en las Mezclas 2 y 3.

Tabla 12. Resultados generales

Tabla de resultados generales	
Presión de Compactación.	$M_1 > M_2 > M_3$
Friabilidad	$M_1 < M_2 < M_3$
Tiempo de Desintegración Pasiva	$M_1 > M_2 > M_3$
Tiempo de Humectación	$M_1 > M_2 > M_3$
Cantidad de Agua Retenida	$M_1 > M_2 > M_3$
Coeficiente de R de Agua Absorbida	$M_1 > M_2 > M_3$
Porosidad	$M_1 < M_2 < M_3$

En la presión de compactación al adicionar e incrementar el Sorbitol disminuye la  $K_c$ . La friabilidad se incrementa al adicionar el Sorbitol. El tiempo de desintegración pasiva, el de humectación, cantidad de agua retenida y el coeficiente R de la misma forma se va incrementando con la adición del Sorbitol y densificación de los comprimidos.

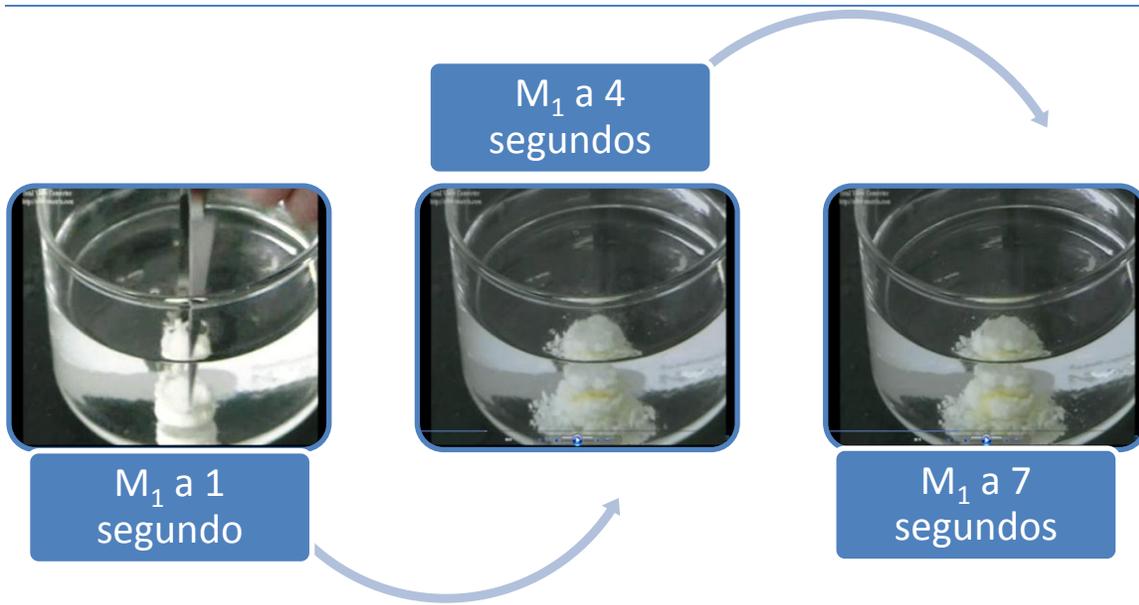


Figura 17. Seguimiento fotográfico de la desintegración pasiva en  $M_1$  con una dureza de 4kps.

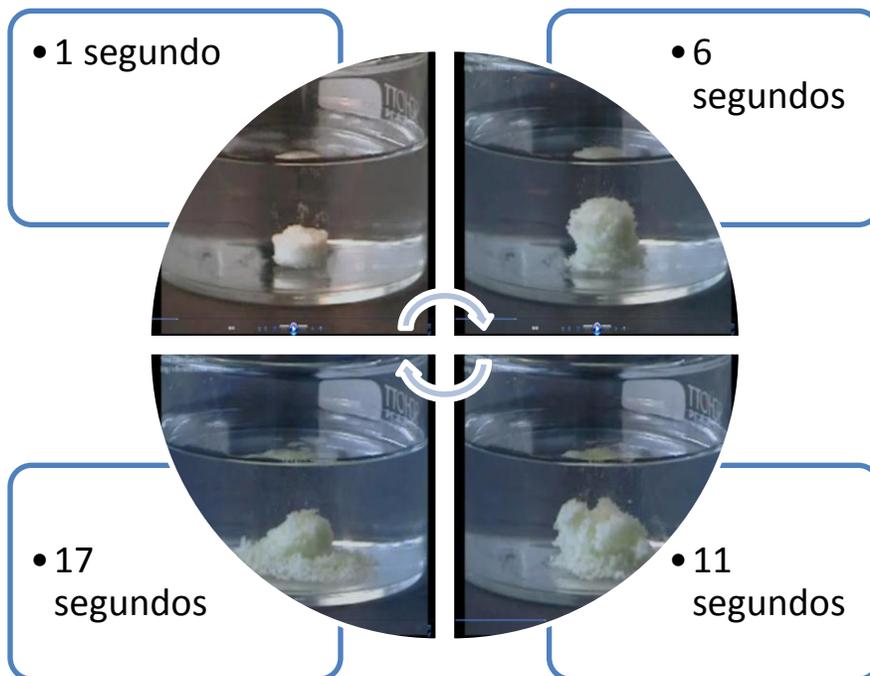


Figura 18. Seguimiento fotográfico de la desintegración pasiva en  $M_2$  con una dureza de 8kps.

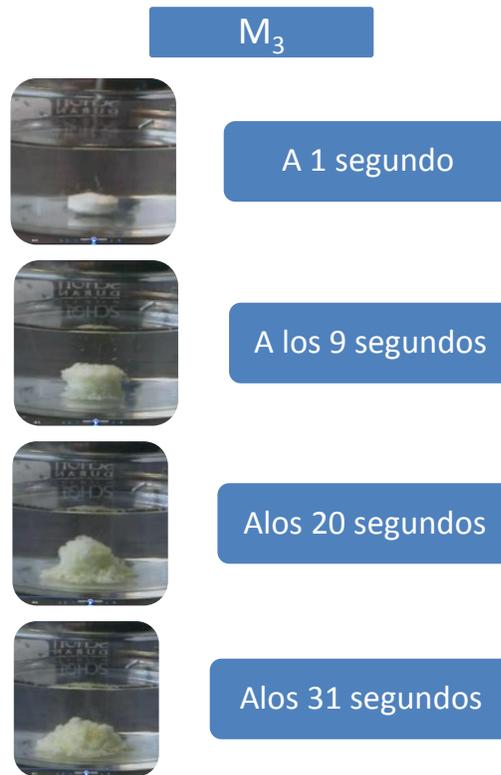


Figura 19. Seguimiento fotográfico de la desintegración pasiva en M<sub>1</sub> con una dureza de 12kps.



Figura 20. Seguimiento fotográfico del tiempo de humectación M<sub>1</sub> con una dureza de 4kps.



Figura 21. Seguimiento fotográfico del tiempo de humectación  $M_2$  con una dureza de 4kps.



Figura 22. Seguimiento fotográfico del tiempo de humectación  $M_3$  con una dureza de 12kps.

### 7.2.9. Desintegración

Los resultados que se muestran en la tabla 11, corresponde a la prueba de desintegración por el método USP 701

Tabla 13. Desintegración por el método USP 701

MEZCLA	Resultado
M <sub>1</sub> D4	<b>Aprobado</b>
M <sub>1</sub> D8	<b>Aprobado</b>
M <sub>1</sub> D12	<b>Aprobado</b>
M <sub>1</sub> D16	<b>Aprobado</b>
M <sub>2</sub> D4	<b>Aprobado</b>
M <sub>2</sub> D8	<b>Aprobado</b>
M <sub>2</sub> D12	<b>Aprobado</b>
M <sub>2</sub> D16	<b>Aprobado</b>
M <sub>3</sub> D4	<b>Aprobado</b>
M <sub>3</sub> D8	<b>Aprobado</b>
M <sub>3</sub> D12	<b>Aprobado</b>

Es una prueba únicamente demostrativa, que se calificó solamente como aprobatoria o no aprobada de acuerdo a las siguientes especificaciones: si la desintegración es menor a los 30 segundos, a condiciones del medio (agua) 37° +/- 1°C, sin dejar residuos en la canastilla, se considera como aprobada.

## 8. CONCLUSIONES

A partir de estudios preliminares realizados, se evaluaron diferentes formulaciones Placebo a base de celulosa microcristalina (Avicel PH 102®) con cantidades crecientes de sorbitol.

La formulación a base de celulosa microcristalina (MCC) sin sorbitol fue la que presentó el mejor desempeño en compactabilidad, resistencia mecánica, tiempo de desintegración pasivo y farmacopeico, mejor tiempo de humectación así como una mayor capacidad de retención de agua.

No obstante lo anterior las otras formulaciones con cantidades crecientes de sorbitol también presentan características convenientes para ser utilizadas como ODT.

La adición del sorbitol, isomaltosa, aspartame y el saborizante mejoran la palatabilidad de los comprimidos, obteniéndose una forma farmacéutica atractiva para su ingesta en tabletas orodispersables.

---

**REFERENCIAS**

- 1) Saatry SV, Nyshadham JR, Fix JA. Recent technological advances in oral drug delivery: a review. *Pharm Sci Technol Today* 2000; 3:138-145.
- 2) Lindgren S, Janzon L. Dysphagia: prevalence of swallowing complaints and clinical finding. *Med Clin North Am* 1993; 77:3-5.
- 3) Habib W, Khankari RK, Hontz J, Fast-dissolve drug delivery systems. *Crit Rev Ther Drug Carrier Sys* 2000; 17:61-72.
- 4) Habib W, Khankari RK, Hontz J. Fast-dissolve drug delivery systems. *Crit Rev Ther Drug Carrier Sys* 2000; 17:61-72.
- 5) Kovacic M, Milovac J, Cvelbar P, Stalac A, Trost Z, Kopitar Z. Dispersible cimetidine Tablets. US Patent 5,069,910; 1991.
- 6) Mizumoto T, Masuda Y, Kajiyama A, Yanagisawa M, Nyshadham JR. Tablets quickly disintegrating in the oral cavity and process and producing the same. US Patent 6,589,554; 2003.
- 7) Dobbetti L. (Eurand International), Fast disintegrating tablets, PCT Patent WO 99/44580-A1; 1999.
- 8) Herman, José; *Farmacotecnia Teórica y Práctica*; Tomo VI; Editorial Continental, S. A. de C. V. México, 3ra impresión 1982; pag 1678-1692.
- 9) Habib, W., Khankari, R., Hontz, J., 2000, Fast-dissolving drug delivery systems, critical review in therapeutics, *Drug Carrier Systems*, 17(1):61-72.
- 10) Dobbetti, L., 2001, Fast-Melting Tablets: Developments and Technologies, *Pharm. Tech., (Suppl.)*, 44-50.
- 11) Guidance for Industry Orally Disintegrating Tablets. 2008. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Pág.2.<http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>
- 12) McLaughlin R., Banbury S. and Crowley K. 2009. Orally disintegrating tablets. The effect of recent FDA guidance on ODT technologies and applications. *Pharmaceutical Technology*. September p.p. 1-7.

- 13) Garfias, A., Amador, E., Hernández, E. "Qué sabe ud acerca... tabletas oralmente dispersable(ODT's)". Revista Mexicana de Ciencias "Farmacéuticas", volumen 41, número 2, abril- junio 2010, pag 50-55.
- 14) Fu Y, Yang S, Jeong SH, Kimura S, Park K (2004). "Orally fast disintegrating tablets: Development, technologies, taste-masking and clinical studies". Critical Review Therapy Drug Carrier System, 21: 433-76.
- 15) Lindgren S, Janzon L (1993). "Dysphagia: Prevalence of swallowing complaints and clinical findings". Medical Clinic of North America; 73:3-5.
- 16) Maureen Mistry (2009). "Application-related properties of a new fast dispersable excipient". Pharmaceutical Technology Europe, Vol.21 N° 1.
- 17) Grace Uko-Ekpenyong. (2006). "Improving medication adherence with orally disintegrating tablets". Nursing, volume 36. n° 9, 20-21.
- 18) Pfister, William R.; Ghosh, Tapash K (2005). "Orally disintegrating tablets: products, technologies, and development issues: this review article discusses orally disintegrating tablets and their manufacturing technologies, development issues, and future trends". Pharmaceutical Technology.
- 19) Srikonda Venkateswara Sastry, Janaki Ram Nyshadham, Joseph A. Fix (2000). "Recent technological advances in oral a drug delivery - a review". PSTT Vol. 3, No. 4, 138 -145.
- 20) Chatap V.K., Gupta R.D., Jaiswal N.R., Patidar V.S. and Gupta V.B (2007). "Recent advances in mouth disintegratin tablet technology". Asian Journal Of Pharmaceutics.
- 21) Robin H. Bogner, Megan F. Wilkosz (2002). "Fast-Dissolving Tablets". U.S. Pharmacist. 34-43.
- 22) Bogner RH, Wilkosz, MF (2009). Fast-Dissolving Tablets. U.S. Pharmacist.Fast Dissolving disintegrating tablets with isomalt. Pharmaceutical Technology Europe. 25-28

- 23) Sandri, Guiseppina; Bonferoni, Maria Cristina; Ferrari, Franca; Rossi Silvia; Caramella, Carla (2006). "Differentiating Factors between Oral Fast-Dissolving Technologies". American Journal of Drug Delivery. Vol. 4(4) 249-262.
- 24) Dali Shukla, Subhashis Chakraborty, Sanjay Singh, Brahmeshwar Mishra (2009). "Mouth Dissolving Tablets I: An overview or Formulation Tecnology". Scientia Pharmaceutica.
- 25) Suresh Bandari, Rajendar Kumar Mittapalli, Ramesh Gannu, Yamsani Madhusudan Rao (2008). "Orodispersible tablets: An overview". Asian Journal Of Pharmaceutics.
- 26) <http://www.cimalabs.com/technology/orasolv> (20/9/2010)
- 27) <http://www.cimalabs.com/technology/durasolv> (20/9/2010)
- 28) Michael J. Rathbone, Jonathan Hadgraft, Michael S. Roberts. "Modified-Release Drug Delivery Technology". Cap. 15: The Zydis Oral Fast-Dissolving Dosage Form. 191-199. Editorial Marcel Dekker, NY.
- 29) Fast Dissolving Drug Delivery Sitems: An Update.
- 30) Kurt H. Bauer (2007). "A new economical method for producing fast-melting lamina-like dosage forms". Pharmaceutical Technology Europe.
- 31) Deepak Kaushik, Harish Dureja, and T.R. Saini (2004). "Orally Disintegrating tablets". Tablet capsules.
- 32) Michael J. Rathbone, Jonathan Hadgraft, Michael S. Roberts. "Modified-Release Drug Delivery Technology". Cap. 16: Orasolv and Durasolv. 204-215. Editorial Marcel Dekker, NY.
- 33) Manufacturing technology choices for mouth dissolving tablets: mouth dissolving tablets have great potential in the pharmaceutical industry and are prepared using various techniques such as freeze-drying, spray drying and tablets molding. Pharmaceutical Technology, 2003.
- 34) [http://www.farmaceuticonline.com/cast/medicament/medicament\\_excipients\\_c.html](http://www.farmaceuticonline.com/cast/medicament/medicament_excipients_c.html)(26/27/2010)

- 
- 35) [http://healthtech.who.int/pq/trainingresources/pq\\_pres/TrainingZA-April07/Excipients.\(25/06/2010\)](http://healthtech.who.int/pq/trainingresources/pq_pres/TrainingZA-April07/Excipients.(25/06/2010))
- 36) [http://ciencia.glosario.net/agricultura/edulcorante-\(11/01/2010\)](http://ciencia.glosario.net/agricultura/edulcorante-(11/01/2010))
- 37) Vila Jato JL. Tecnología Farmacéutica. Volumen II: Formas Farmacéuticas. Madrid: Síntesis; 1997.
- 38) Mendoza, C. S. (2000). Manual Básico para la caracterización de sólidos farmacéuticos. Tesis de licenciatura QFB. FESC-Cuautitlán, UNAM. México, Estado de México.
- 39) Haririan. I, Newton. J. M.(1999) Tensile strength of circular flat and convex-faced AVICEL PH 102 tablets. Daru, 36-39.
- 40) Sunil Kumar Battu., Michael A. Repka., Soumyajit Majumdar ., Rao Y. "Formulation and Evaluation of Rapidly Disintegrating Fenoverine Tablets: Effect of Superdisintegrants" Madhusudan ca Department of Pharmaceutics, School of Pharmacy, The University of Mississippi, MS, USA. " The National Center for Natural Products Research, The University of Mississippi, MS, USA c Center for Biopharmaceutics and Pharmacokinetics, University College of Pharmaceutical Sciences, Katatiya University, Warangal (A.P.), India. Online Publication Date: 01 November 2007

# APÉNDICES

## Apéndice A

Datos particulares obtenidos de las pruebas de Reología realizadas a los polvos.

Tabla 1-A. Angulo de reposo<sup>39</sup>

	Ángulo° de reposo M1	Ángulo° de reposo M2	Ángulo° de reposo M
	70	65	62
	60	63	63
	65	65	67
<b>Promedio</b>	65	64.3333333	64

Tabla 2-A. Velocidad de flujo<sup>39</sup>

	Velocidad de Flujo g/seg M1	Velocidad de Flujo g/seg M2	Velocidad de Flujo g/seg M3
	8.502	9.138	5.561
	8.504	11.888	6.88
	8.61	12.185	9.742
<b>Promedio</b>	8.53866667	11.0703333	7.39433333

Tabla 3-A. Densidad aparente<sup>39</sup>

	Densidad Aparente g/cm3 M1	Densidad Aparente g/cm3 M2	Densidad Aparente g/cm3 M3
	0.357	0.369	0.389
	0.354	0.366	0.378
	0.353	0.376	0.38
<b>Promedio</b>	0.35466667	0.37033333	0.38233333

Tabla 4-A. Densidad consolidada<sup>39</sup>

	Densidad consolidada g/cm <sup>3</sup> M1	Densidad consolidada g/cm <sup>3</sup> M2	Densidad consolidada g/cm <sup>3</sup> M3
	0.489	0.542	0.581
	0.492	0.531	0.582
	0.504	0.538	0.585
Promedio	0.495	0.537	0.58266667

Tabla 5-A. Criterio de interpretación del ángulo de reposo<sup>39</sup>

Angulo de reposo	Fluidez
<25	Excelente
25-30	Bueno
30-40	Regular
>40	Pobre

Tabla 6-A. Criterio de interpretación del índice de Hausnner (I.H)<sup>39</sup>

I.H. %	Interpretación
>1.25	Pobre fluidez
1.25	Regular
1.18-1.19	Bueno
1.14	Muy Bueno
1.1-1.09	Excelente

Tabla 7-A. Criterio de interpretación del índice de Carr (I.C.) o factor de compresibilidad<sup>39</sup>

I.C. %	Interpretación
5-15	Excelente
12-16	Bueno
18-21	Regular
23-25	Pobre
35-38	Muy Pobre
>46	Sumamente pobre

## Apéndice B

Tabla 1-B Datos recolectados de las M<sub>1</sub> a una dureza de 4

Masa mg a D4	D	Dureza kp		Espesor mm		Friabilidad	Tiempo de desintegración pasivo	Resistencia a la fractura	Presión de compactación MPa
404	404	3.8	3.8	6.11	6.11	pi= 4.060 g	6 seg	0.273 kpmm <sup>-2</sup>	32.028
406	406	4.3	4.3	6.07	6.07	pf= 4.035 g		2.675 MPa	
401	401	3.8	3.8	6.07	6.07	0.61%			
404	404	4.6	4.6	6.07	6.07				
407	407	4.9	4.9	6.11	6.11				
407	407	4.9	4.9	6.06	6.06				
409	409	4	4	6.08	6.08				
406	406	4.3	4.3	6.07	6.07				
405	405	4.3	4.3	6.07	6.07				
407	407	4	4	6.09	6.09				
405.6	2.221	4.29	0.385	6.08	0.016				

Tabla 2-B Datos recolectados de las M<sub>1</sub> a una dureza de 8

Masa mg a D8	D	Dureza kp		Espesor mm		Friabilidad	Tiempo de desintegración pasivo	Resistencia a la fractura	Presión de compactación MPa
407	407	7.9	7.9	5.45	5.45	pi= 4.063 g	9seg	0.462 kpmm <sup>-2</sup>	44.719
402	402	7.9	7.9	5.47	5.47	pf= 4.057 g		4.527 MPa	
398	398	8.6	8.6	5.47	5.47	0.14%			
404	404	8.1	8.1	5.48	5.48				
408	408	8.8	8.8	5.48	5.48				
404	404	8.2	8.2	5.47	5.47				
407	407	8.2	8.2	5.47	5.47				
410	410	8.6	8.6	5.48	5.48				
409	409	9.2	9.2	5.47	5.47				
408	408	7.9	7.9	5.49	5.49				
405.7	3.683	8.34	0.442	5.473	0.010				

Tabla 3-B Datos recolectados de las M<sub>1</sub> a una dureza de 12

Masa mg a D12	Dureza kp	Espeor mm	Friabilidad	Tiempo de desintegración pasivo	Resistencia a la fractura	Presión de compactación MPa			
412	412	14	14	5	5	pi= 4.044 g	18seg	0.686 kpmm <sup>-2</sup>	66.562
403	403	12.5	12.5	5.04	5.04	pf= 4.042 g		6.722 MPa	
411	411	13.4	13.4	5.02	5.02	0.07%			
401	401	15.1	15.1	5.03	5.03				
405	405	14.1	14.1	5.02	5.02				
404	404	14.2	14.2	5.02	5.02				
399	399	14.8	14.8	5.02	5.02				
395	395	14.6	14.6	5.02	5.02				
409	409	13.1	13.1	5.02	5.02				
405	405	13.7	13.7	5.01	5.01				
404.4	5.316	13.95	0.798	5.02	0.01				

Tabla 4-B Datos recolectados de las M<sub>1</sub> a una dureza de 16

Masa mg a D16	Dureza kp	Espeor mm	Friabilidad	Tiempo de desintegración pasivo	Resistencia a la fractura	Presión de compactación MPa			
397	397	18	18	4.79	4.79	pi= 4.037 g	24seg	0.747 kpmm <sup>-2</sup>	79.654
406	406	16	16	4.77	4.77	pf= 4.034 g		7.32 MPa	
402	402	16	16	4.79	4.79	0.07%			
406	406	15.8	15.8	4.77	4.77				
403	403	15.7	15.7	4.78	4.78				
402	402	16.5	16.5	4.77	4.77				
410	410	16.9	16.9	4.77	4.77				
402	402	15.2	15.2	4.78	4.78				
400	400	17.1	17.1	4.77	4.77				
403	403	15.9	15.9	4.77	4.77				
403.1	3.573	16.31	0.822	4.776	0.008				

Tabla 5-B Datos recolectados de las M<sub>2</sub> a una dureza de 4

Masa mg a D4	Dureza kp	Espesor mm	Friabilidad	Tiempo de desintegración pasivo	Resistencia a la fractura	Presión de compactación MPa			
396	396	3.6	3.6	5.75	5.75	pi= 3.941 g	13 seg	0.226 kpmm <sup>-2</sup>	34.97
390	390	3.6	3.6	5.74	5.74	pf= 3.908		2.214 MPa	
393	393	4.1	4.1	5.74	5.74	0.83%			
395	395	3.8	3.8	5.75	5.75				
390	390	4.1	4.1	5.77	5.77				
396	396	3.7	3.7	5.71	5.71				
396	396	3.8	3.8	5.74	5.74				
390	390	3.9	3.9	5.74	5.74				
393	393	3.9	3.9	5.77	5.77				
395	395	3.8	3.8	5.74	5.74				
393.4	2.590	3.83	0.176	5.745	0.017				

Tabla 6-B Datos recolectados de las M<sub>2</sub> a una dureza de 8

Masa mg a D8	Dureza kp	Espesor mm	Friabilidad	Tiempo de desintegración pasivo	Resistencia a la fractura	Presión de compactación MPa			
396	396	7.8	7.8	5.22	5.22	pi= 3.980 g	17seg	0.413 kpmm <sup>-2</sup>	50.95
398	398	7.3	7.3	5.21	5.21	pf= 3.967 g		4.047 MPa	
399	399	8.1	8.1	5.23	5.23	0.32%			
396	396	8.2	8.2	5.23	5.23				
398	398	7.9	7.9	5.21	5.21				
398	398	8.1	8.1	5.24	5.24				
395	395	8	8	5.21	5.21				
365	365	7.6	7.6	5.23	5.23				
402	402	8.3	8.3	5.22	5.22				
400	400	8.1	8.1	5.23	5.23				
394.7	10.635	7.94	0.302	5.223	0.010				

Tabla 7-B Datos recolectados de las M<sub>2</sub> a una dureza de 12

Masa mg a D12	Dureza kp	Espesor mm	Friabilidad	Tiempo de desintegración pasivo	Resistencia a la fractura	Presión de compactación MPa			
398	398	12.1	12.1	4.86	4.86	pi= 3.992 g	25seg	0.574 kpmm <sup>-2</sup>	72.13
397	397	12.5	12.5	4.86	4.86	pf= 3.984 g		5.625 MPa	
402	402	11.6	11.6	4.86	4.86	0.20%			
400	400	11.9	11.9	4.87	4.87				
395	395	12.6	12.6	4.85	4.85				
398	398	12.3	12.3	4.87	4.87				
400	400	12.1	12.1	4.84	4.84				
399	399	12.9	12.9	4.87	4.87				
402	402	12.1	12.1	4.88	4.88				
397	397	12.2	12.2	4.85	4.85				
398.8	2.250	12.23	0.368	4.861	0.011				

Tabla 8-B Datos recolectados de las M<sub>2</sub> a una dureza de 16

Masa mg a D16	Dureza kp	Espesor mm	Friabilidad	Tiempo de desintegración pasivo	Resistencia a la fractura	Presión de compactación MPa			
396	396	17.6	17.6	4.71	4.71	pi= 3.995 g	30seg	0.726 kpmm <sup>-2</sup>	86.81
401	401	15.4	15.4	4.72	4.72	pf=3.992 g		7.114 MPa	
400	400	16.2	16.2	4.71	4.71	0.07%			
395	395	16.4	16.4	4.72	4.72				
400	400	15.9	15.9	4.72	4.72				
402	402	16.4	16.4	4.7	4.7				
399	399	16.3	16.3	4.7	4.7				
400	400	16.4	16.4	4.7	4.7				
400	400	15.7	15.7	4.71	4.71				
397	397	15.3	15.3	4.73	4.73				
399	2.260	16.16	0.655	4.712	0.0103				

Tabla 9-B Datos recolectados de las M<sub>3</sub> a una dureza de 4

Masa mg a D4	Dureza kp	Esesor mm	Friabilidad	Tiempo de desintegración pasivo	Resistencia a la fractura	Presión de compactación MPa			
411	411	4.7	4.7	5.6	5.6	pi= 4.062 g	15seg	0.238 kpm <sup>-2</sup>	35.39
413	413	3.7	3.7	5.58	5.58	pf= 4.013 g		2.332 MPa	
413	413	5	5	5.61	5.61	1.20%			
411	411	4.2	4.2	5.59	5.59				
410	410	4.2	4.2	5.61	5.61				
415	415	4.4	4.4	5.59	5.59				
415	415	3.9	3.9	5.63	5.63				
407	407	3.1	3.1	5.62	5.62				
409	409	3.8	3.8	5.61	5.61				
352	352	4.7	4.7	5.61	5.61				
405.6	19.00	4.17	0.565	5.605	0.015				

Tabla 10-B Datos recolectados de las M<sub>3</sub> a una dureza de 8

Masa mg a D8	Dureza kp	Esesor mm	Friabilidad	Tiempo de desintegración pasivo	Resistencia a la fractura	Presión de compactación MPa			
374	374	8.2	8.2	5.17	5.17	pi= 3.930 g	17seg	0.297 kpm <sup>-2</sup>	51.52
392	392	5.1	5.1	5.2	5.2	pf= 3.911 g		2.91 MPa	
411	411	4.8	4.8	5.19	5.19	0.48%			
405	405	6.6	6.6	5.2	5.2				
404	404	5.4	5.4	5.2	5.2				
410	410	6.5	6.5	5.2	5.2				
407	407	5.7	5.7	5.18	5.18				
369	369	5.2	5.2	5.21	5.21				
363	363	6.9	6.9	5.18	5.18				
391	391	3.2	3.2	5.2	5.2				
392.6	17.99	5.76	1.368	5.193	0.012				

Tabla 11-B Datos recolectados de las M<sub>3</sub> a una dureza de 12

Masa mg a D12	Dureza kp		Espesor mm		Friabilidad	Tiempo de desintegración pasivo	Resistencia a la fractura	Presión de compactación MPa	
394	394	5.6	5.6	4.75	4.75	pi= 4.004 g	31seg	0.501 kpm <sup>-2</sup>	78.34
406	406	12.9	12.9	4.77	4.77	pf= 3.995 g		4.909 MPa	
399	399	5	5	4.76	4.76	0.22%			
399	399	8.3	8.3	4.78	4.78				
406	406	11.6	11.6	4.75	4.75				
405	405	13.4	13.4	4.76	4.76				
366	366	11.8	11.8	4.75	4.75				
413	413	14.4	14.4	4.77	4.77				
410	410	13.8	13.8	4.75	4.75				
398	398	13.2	13.2	4.75	4.75				
399.6	13.175	11	3.448	4.759	0.011				

Tabla 12- B Datos recolectados del tiempo de humectación

Formula	Dureza	Pat mg	Pat con solución mg	Tableta	Tableta humectada	mg de solución absorción.	Tiempo de humectación. Seg	R relación de absorción de agua %
M <sub>1</sub>	D4	811	14172	407	1339	832	7	228.99
M <sub>1</sub>	D8	813	14681	401	1203	802	12	200
M <sub>1</sub>	D12	816	14214	410	1253	843	26	205.609
M <sub>1</sub>	D16	835	14204	402	1240	838	31	208.457
M <sub>2</sub>	D4	857	15184	396	1149	753	6	190.151
M <sub>2</sub>	D8	838	14900	397	1175	778	17	195.969
M <sub>2</sub>	D12	806	15120	400	1188	788	27	197
M <sub>2</sub>	D16	812	14423	398	1176	778	32	195.477
M <sub>3</sub>	D4	869	15259	415	1120	705	16	169.879
M <sub>3</sub>	D8	894	15985	410	1132	722	19	176.097
M <sub>3</sub>	D12	911	14449	404	1127	723	28	178.96