

45  
2eje.



U. N. A. M.  
**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MEXICO**  
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLAN



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLAN  
Departamento de  
Exámenes Profesionales

**CARACTERIZACION DE CROSCARMELOSA SODICA  
TIPO "A" POR METODOS INSTRUMENTALES**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
**QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA**  
P R E S E N T A :  
**LUCIA NUÑEZ NARVAEZ**

ASESORA: DRA. RAQUEL LOPEZ ARELLANO

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEXICO

1994



## **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 está 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.



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AVENIDA DE  
MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN  
SECRETARIA ACADEMICA  
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR  
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

DR. JAIME KELLER TORRES  
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLAN  
P R E S E N T E .

AT'N: Ing. Rafael Rodríguez Ceballos  
Jefe del Departamento de Exámenes  
Profesionales de la F.E.S. - C.

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

Caracterización de croscarmelosa sódica tipo "A"  
por métodos instrumentales

que presenta la pasante: Lucia Núñez Narváez  
con número de cuenta: 8857336-8 para obtener el TITULO de:  
Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicha tesis reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

A T E N T A M E N T E .  
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"  
Cuautitlán Izcañi, Edo. de Méx., a 11 de Febrero de 1994

PRESIDENTE D.A.R. Juan José Díaz Esquivel  
VOCAL D.E.S.S. Rodolfo Cruz Rodríguez  
SECRETARIO Dra. Raquel López Arellano  
PRIMER SUPLENTE Q.F.B. David Quintanar Guerrero  
SEGUNDO SUPLENTE Q.F.B. Efren Hernández Baltazar

## **DEDICATORIA**

**DOY GRACIAS A DIOS POR PERMITIRME ALCANZAR UNA META, QUE ES EL RESULTADO DE UN ESFUERZO COLECTIVO.**

**A MI MADRE MARIA A. MARQUEZ LEDESMA QUE SIEMPRE ME HA DEMOSTRADO UN ESPIRITU DE LUCHA Y MEJORA. GRACIAS POR DARMETU APOYO, AMISTAD Y COMPRENSION.**

**A MI HERMANA CARMEN POR LA CONFIANZA QUE SIEMPRE ME HA TENIDO. GRACIAS POR ESTAR CONMIGO EN TODAS LAS ETAPAS DE MI VIDA.**

**A LA MEMORIA DE MI PADRE CARLOS NUÑEZ JIMENEZ.**

**A MIS TIOS CLARA, JESUS, JOSE LUIS, NENA Y M<sup>ra</sup>. DE LOS ANGELES POR TOMAR PARTE EN MI FORMACION COMO PERSONA.**

**A MIS PRIMOS LUIS, GLORIA, SALVADOR, ADRIAN E IVONNE PARA QUE SEAN PERSONAS QUE LUCHEN POR LA REALIZACION DE SUS IDEALES.**

**A LOS AMIGOS QUE COMPARTIERON CONMIGO LA DICHAD E ESTAR EN EL CAMINO DEL CONOCIMIENTO. GRACIAS.**

## **AGRADECIMIENTOS**

- 1. A LA FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN**
- 2. DRA. RAQUEL LOPEZ ARELLANO POR LA CONSTANTE MOTIVACION Y AMISTAD QUE BRINDA A LOS ESTUDIANTES.**
- 3. D.A.R. JUAN JOSE DIAZ ESQUIVEL POR SU DEDICACION Y APOYO.**
- 4. ELECTROQUIMICA MEXICANA S.A. DE C.V. POR DONARME AMABLEMENTE EL AC-DI-SOL.**
- 5. AL LABORATORIO DE MICROSCOPIA ELECTRONICA DE LA FES-CUAUTITLAN AL DR. ELISEO B. HERNANDEZ Y ESPECIALMENTE AL TECNICO RODOLFO ROBLES G. POR SU AYUDA INVALUABLE AL PERMITIRME REALIZAR LAS MICROFOTOGRAFIAS NECESARIAS PARA EL PRESENTE TRABAJO.**
- 6. LABORATORIO SANOFI WINTHROP POR FACILITARME AMABLEMENTE LA UTILIZACION DE SU DISOLUTOR EN EL DEPARTAMENTO DE DESARROLLO ANALITICO.**
- 7. O. LOURDES CASTILLO G. DEL LABORATORIO DE ESPECTROSCOPIA DE LA FES-ZARAGOZA POR PERMITIRME REALIZAR LOS ESTUDIOS DE INFRARROJO PARA EL PRESENTE TRABAJO.**
- 8. M en C. ARMANDO CERVANTES SANDOVAL POR BRINDARME SU APOYO EN EL USO DE PAQUETES DE COMPUTACION.**
- 9. LIC. ENRIQUE MORALES BAZAN POR LA AYUDA QUE ME BRINDO PARA LLEVAR A CABO LA IMPRESION DEL PRESENTE TRABAJO.**
- 10.- GRACIAS AL D.E.S.S. RODOLFO CRUZ RODRIGUEZ POR SU COLABORACION.**

# INDICE GENERAL

INDICE GENERAL.....	3
INDICE DE TABLAS.....	5
INDICE DE FIGURAS.....	6
ABREVIATURAS.....	9
INTRODUCCION.....	11
MARCO TEORICO.....	15
1. VENTAJAS DE LA DOSIFICACION EN COMPRIMIDOS.....	16
2. VIAS DE FABRICACION PARA COMPRIMIDOS.....	16
3. FORMULACION PARA COMPRESION DIRECTA.....	19
4. CLASIFICACION DE LOS DESINTEGRANTES.....	22
5. MECANISMO DE ACCION DE LOS DESINTEGRANTES.....	22
5.1. ABSORCION DE AGUA.....	23
5.2. HINCHAMIENTO.....	23
5.3. FUERZA DE REPULSION PARTICULA-PARTICULA.....	25
5.4. DEFORMACION.....	25
5.5. SCALAR DE HUMEDECIMIENTO.....	25
5.6. DESARROLLO DE UNA FUERZA DESINTEGRANTE.....	26
6. FACTORES RELACIONADOS CON LA FORMULACION QUE AFECTAN LA ACCION DE LOS DESINTEGRANTES.....	27
6.1. FUERZA DE COMPRESION.....	27
6.2. ADICION DE AGLUTINANTES.....	27
6.3. ADICION DE LUBRICANTES.....	28
6.4. ADICION DE OTRO DESINTEGRANTE.....	28
6.5. FUERZA DE EYECCION.....	29
7. EFECTO DE LOS EXCIPIENTES EN LA DISOLUCION DEL PRINCIPIO ACTIVO.....	30
7.1. EFECTO DE LOS DILUYENTES.....	30
7.2. EFECTO DE LOS DESINTEGRANTES.....	30
7.3. INFLUENCIA DE LOS AGLUTINANTES.....	31
7.4. INFLUENCIA DE LOS LUBRICANTES.....	31
7.5. EFECTO DE LOS AGENTES TENSOACTIVOS.....	32
7.6. EFECTO DE LAS CONDICIONES DE FABRICACION.....	32
7.7. INFLUENCIA DE LA GRANULOMETRIA.....	33
7.8. INFLUENCIA DEL METODO DE GRANULACION.....	33
7.9. INFLUENCIA DE LA FUERZA DE COMPRESION.....	34
8. CARACTERISTICAS DEL AC-DI-SOL® (CROSCARMELOSA SODICA TIPO A).....	34
II. PARTE EXPERIMENTAL.....	39
1. INTRODUCCION.....	40
2. DESCRIPCION DEL PLAN EXPERIMENTAL.....	41
3. OBJETIVOS DEL PROYECTO.....	41

4. PLAN DE TRABAJO.....	42
5. FACTORES A CONTROLAR EN LA SEGUNDA FASE.....	43
6. FACTORES FIJOS DEL PLAN EXPERIMENTAL.....	44
7. VARIABLES DE RESPUESTA DE LA SEGUNDA FASE.....	44
8. VARIABLES DEL PROYECTO.....	44
9. FORMULACION DEL COMPRIMIDO.....	45
10. METODO DE FABRICACION.....	46
11. METODO DE ANALISIS ESTADISTICO.....	47
12. MATERIALES Y EQUIPO EMPLEADO DURANTE LA PARTE EXPERIMENTAL.....	49
13. RESULTADOS Y SU ANALISIS.....	49
13.1 EVALUACION DEL AC-DI-SOL® COMO MATERIA PRIMA.....	49
13.2 MORFOLOGIA DEL AC-DI-SOL®.....	51
13.3 INFRARROJO DEL AC-DI-SOL® COMO MATERIA PRIMA.....	56
13.4 RESULTADOS DEL PLAN EXPERIMENTAL DE LA SEGUNDA FASE.....	58
13.5 MODELIZACION.....	68
13.6 PRECISION DEL MODELO.....	69
14. CONCLUSIONES.....	73
<b>APENDICES.....</b>	<b>74</b>
A. DENSIDAD.....	75
B. VOLUMEN DE SEDIMENTACION.....	76
C. FACTOR HAUSNER.....	76
D. $V_{10} - V_{300}$ .....	77
E. POROSIDAD.....	77
F. pH.....	77
G. PERDIDA POR SECADO.....	77
H. INFRARROJO.....	77
I. MICROSCOPIA ELECTRONICA DE BARRIDO.....	78
J. PRUEBA DE DISOLUCION.....	78
ANEXO K.....	79
K-1.....	79
K-2.....	80
K-3.....	81
K-4.....	82
K-5.....	83
K-6.....	84
K-7.....	85
K-8.....	86
K-9.....	87
K-10.....	88
ANEXO L.....	89
L-1.....	89
L-2.....	91
L-3.....	93
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>96</b>

## INDICE DE TABLAS

TABLA I. ETAPAS DE LAS DIFERENTES VÍAS DE FABRICACIÓN DE COMPRIMIDOS.....	18
TABLA II. CLASIFICACIÓN DE AGLUTINANTES DE COMPRESIÓN DIRECTA.....	20
TABLA III. CLASIFICACIÓN DE LOS DESINTEGRANTES.....	22
TABLA IV. ESPECIFICACIONES FARMACOPÉICAS.....	36
TABLA V. DIFERENTES TIPOS DE CMCS.....	37
TABLA VI. DIAGRAMA DE ACTIVIDADES.....	41
TABLA VII. FACTORES Y NIVELES EN EL EXPERIMENTO.....	43
TABLA VIII. PLAN EXPERIMENTAL.....	43
TABLA IX. FORMULACIÓN EMPLEADA.....	45
TABLA X. RESULTADOS DE LA EVALUACIÓN AL AC DI SOL® COMO MATERIA PRIMA.....	50
TABLA XI. RESULTADOS DE LAS RESPUESTAS EVALUADAS A LOS COMPRIMIDOS.....	58
TABLA XII. MODELIZACIÓN DE LAS RESPUESTAS.....	68

## INDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. ABSORCIÓN DEL FÁRMACO .....	21
FIGURA 2 . APARATO PARA MEDIR LA ABSORCIÓN DEL AGUA E HINCHAMIENTO DE LA TABLETA.....	24
FIGURA 3. MECANISMOS DE DESINTEGRACIÓN.....	26
FIGURA 4. ESTRUCTURA DE CMCs.....	35
FIGURA 5. MÉTODO DE FABRICACIÓN.....	46
FIGURA 6 AC-DI-SOL® BAJO EL MICROSCOPIO ELECTRÓNICO DE BARRIDO AUMENTO DE 150 X (LOTE 1,2,3,4,5).....	53
FIGURA 7 AC-DI-SOL® BAJO EL MICROSCOPIO ELECTRÓNICO DE BARRIDO AUMENTO DE 2000 X (LOTE 1,2,3,4,5).....	54
FIGURA 8 AC-DI-SOL® BAJO EL MICROSCOPIO ELECTRÓNICO DE BARRIDO AUMENTO DE 4500 X (LOTE 1,2,3,4,5).....	55
FIGURA 9 INFRARROJO DEL AC-DI-SOL® COMO MATERIA PRIMA.....	57
FIGURA 10 GRÁFICO DE RESULTADOS DE MASA.....	60
FIGURA 11 GRÁFICO DE RESULTADOS DE ESPESOR.....	60
FIGURA 12 GRÁFICO DE RESULTADO DE DUREZA.....	60
FIGURA 13 GRÁFICO DE RESULTADOS DE FRIABILIDAD.....	62
FIGURA 14 GRÁFICO DE RESULTADOS DE TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN.....	62
FIGURA 15 GRÁFICO DE RESULTADOS DE DISOLUCIÓN DE ASPIRINA.....	62
FIGURA 16 GRÁFICO COMPARATIVO DE DUREZA.....	64
FIGURA 17 GRÁFICO COMPARATIVO TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN.....	65
FIGURA 18 GRÁFICO COMPARATIVO DISOLUCIÓN DE ASPIRINA EN 30 MINUTOS.....	66
FIGURA 19 PERFILES DE DISOLUCIÓN.....	67
FIGURA 20 COMPARACIÓN DE LOS VALORES EXPERIMENTALES Y PREDICHOS PARA DUREZA.....	72
FIGURA 21 COMPARACIÓN DE LOS VALORES EXPERIMENTALES Y PREDICHOS PARA TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN.....	72
FIGURA 22 COMPARACIÓN DE LOS VALORES EXPERIMENTALES Y PREDICHOS PARA EL PORCENTAJE DE PRINCIPIO ACTIVO DISUELTO.....	72
FIGURA 23. APARATO EMPLEADO PARA MEDIR LA DENSIDAD COMPACTADA.....	76

NO DEBO BUSCAR MI DIGNIDAD EN EL ESPACIO  
SINO EN EL GOBIERNO DE MI PENSAMIENTO.

NO TENDRE MAS AUNQUE POSEA MUNDOS. SI FUERA  
POR EL ESPACIO, EL UNIVERSO ME RODEARIA Y  
SE ME TRAGARIA COMO UN ATOMO, PERO POR EL  
PENSAMIENTO YO ABRAZO EL MUNDO.

BLAISE PASCAL



# ***ABREVIATURAS***

CMCs  
I.R.  
V10  
V500  
CD  
kgf  
U.S.P.  
E.Q.M.

Carboximetilcelulosa sódica  
Infrarrojo  
Volumen a 10 golpes  
Volumen a 500 golpes  
Compresión Directa  
kilogramos fuerza  
United States Pharmacopoeia  
Electroquímica Mexicana

# ***INTRODUCCION***

Un alto porcentaje de las formas farmacéuticas utilizadas actualmente son los comprimidos. La elaboración de éstos requiere, además de los principios activos, sustancias que facilitan su elaboración y muchas veces, su empleo, dichas sustancias se conocen con el nombre de excipientes; sin la presencia de ellos la mayoría de los principios activos no pueden transformarse en tabletas, debido a que presentan propiedades cohesivas pobres en la preformulación, así como un flujo deficiente.(24)

Es común encontrar en una fórmula de comprimidos, excipientes que desempeñan funciones específicas, como los diluentes que confieren la masa adecuada al comprimido, los absorbentes, agregados cuando los principios activos son de consistencia líquida, blanda o son delicuescentes, los desintegrantes, que contribuyen a la disgregación rápida en el tracto gastrointestinal, los aglutinantes que permiten lograr un flujo adecuado y los lubricantes, que evitan la adherencia de los comprimidos a las matrices y punzones de las máquinas para comprimir, además proporcionan la fluidez necesaria a la mezcla de polvos o granulados en las tolvas de alimentación de las máquinas de comprimir permitiendo el llenado homogéneo y constante de la matriz, así como, la uniformidad de peso de los comprimidos. Los colorantes y saborizantes confieren características organolépticas adecuadas a los diferentes productos.(44)

Los excipientes no deben ser tóxicos y deben ser aceptados en todos los países donde se manufacturan productos, deben ser económicos o tener un precio accesible, deben ser fisiológicamente inertes, física y químicamente estables sólo y en combinación con el principio activo y otros componentes, no deben impartir color a la formulación ni afectar la biodisponibilidad del fármaco.(28)

El efecto biológico causado por un medicamento en una determinada forma de dosificación no es simplemente una función de la actividad farmacológica intrínseca del componente activo. El comienzo, la intensidad y la duración de la respuesta terapéutica producida por la mayoría de los medicamentos, están sujetos a una amplia variación, dependiendo de muchos factores inherentes al sistema biológico, tanto como a la forma de dosificación.(40)

El comprimido es la forma de dosificación más extensamente utilizada, pero al mismo tiempo presenta los problemas más difíciles con respecto a la disponibilidad del medicamento para la absorción. El principal problema

encontrado en el paso de un fármaco sólido desde el comprimido a la solución, en los líquidos gastrointestinales, es la gran reducción de la superficie selectiva del medicamento como consecuencia del proceso de fabricación del comprimido.(3)

La desintegración del comprimido es un paso muy importante en el proceso de absorción de la mayoría de los medicamentos. Un comprimido que no actúe, o requiera un tiempo prolongado para desintegrarse en el tracto gastrointestinal, muestra escasa disponibilidad del componente activo, o en el mejor de los casos un retraso inadecuado en la puesta en marcha del efecto terapéutico. La fase limitante de la velocidad de absorción de la mayoría de los medicamentos en comprimidos, es la velocidad de disolución del mismo.(40)

Hasta ahora la prueba oficial de disponibilidad para los medicamentos es el ensayo de desintegración de comprimidos de U.S.P. y se basa en la suposición de que la desintegración de un comprimido ha de ser seguida inevitablemente de su disolución. Sin embargo, hay numerosos ejemplos que demuestran que los medicamentos en forma de comprimidos que cumplen con los estándares de desintegración de U.S.P pueden no ser utilizables por el organismo debido a la falta de liberación desde los gránulos.

La prueba de desintegración U.S.P. parece fallar no sólo en el aspecto cinético de la absorción del medicamento, sino también en la simulación de las condiciones *in vivo*.

De lo anterior se observa la importancia de enfatizar sobre el estudio de los agentes desintegrantes que se emplean actualmente en la industria farmacéutica.

En el presente trabajo se analizaron como materia prima, 5 lotes de Ac-Di-Sol® empleando diferentes normas de especificación con la finalidad de probar la reproducibilidad entre los lotes, posteriormente se estudió la influencia de las características fisicoquímicas de la croscarmelosa sódica tipo A sobre el tiempo de disolución y desintegración en comprimidos. Durante el proceso de compresión se varió la fuerza de compresión, manejando un nivel máximo y uno mínimo.

# ***MARCO TEORICO***

## 1. VENTAJAS DE LA DOSIFICACION EN COMPRIMIDOS

La forma farmacéutica actualmente más empleada es el comprimido, algunas de las razones que justifican esto son: (44)

- a) La mayoría de los fármacos se pueden comprimir para obtener tabletas después de un procedimiento adecuado. (adición de excipientes)
- b) Son de fácil y exacta dosificación.
- c) Son económicos.
- d) Presenta pocos problemas de inestabilidad física, química o microbiológica respecto a las formas farmacéuticas líquidas.
- e) Fácil transportación
- f) Existe variedad de forma, tamaño y colores que facilitan su identificación.
- g) Gran nivel de aceptación

## 2. VIAS DE FABRICACION PARA COMPRIMIDOS

Actualmente existen dos vías fundamentales de fabricación para tabletas y una tercera que es combinación de ambas. (44) (Ver Tabla I)

- 1) Vía húmeda. (Granulación vía húmeda)
- 2) Vía seca
  - a) Precompresión o compactación (Granulación vía seca)
  - b) Compresión directa
- 3) Vía mixta

La granulación vía húmeda es el método convencional, en el cual, los polvos se transforman en gránulos con un flujo adecuado y mejores propiedades de cohesión que facilitan su compresión, se utiliza generalmente un aglutinante que transforma la mezcla seca en húmeda, la cual es procesada, forzándola a pasar a través de un tamiz para así obtener una forma granular húmeda, la cual es secada posteriormente.

La desventaja que presenta el empleo de esta vía de fabricación es que el producto con el cual se trabaja no debe ser hidrolábil, ni termolábil, por que se aceleraría el proceso de degradación.

Otro inconveniente es que es una vía con varias etapas que requiere mayor tiempo para obtener el producto final.

Las etapas que se requieren seguir para la fabricación por vía húmeda son:

- 1.-Pesado
- 2.-Tamizado de seguridad
- 3.-Mezclado
- 4.-Adición del aglutinante (humectación)
- 5.-Tamizado (masa húmeda)
- 6.-Secado
- 7.-Tamizado (calibración del tamaño de partícula)
- 8.-Mezclado (adición de la fase externa: lubricante)
- 9.-Compresión

En contraparte en la granulación vía seca en el caso de precompresión se presentan las siguientes etapas:

- 1.-Pesado
- 2.-Tamizado de seguridad
- 3.-Mezclado
- 4.-Precompresión o compactación
- 5.-Trituración
- 6.-Tamizado (Calibración del granulado)
- 7.-Mezclado (Adición de la fase externa: lubricante)
- 8.-Compresión

La compresión directa involucra pocas etapas en el procedimiento comparando con las etapas de granulación por vía húmeda y granulación vía seca. Las etapas se resumen a:

- 1.-Pesado
- 2.-Tamizado de seguridad
- 3.-Mezclado
- 4.-Compresión

La principal ventaja del uso de ésta última técnica es la disminución de tiempo, equipo, consumo de energía, espacios, mano de obra, desgaste de los punzones y por ende una disminución en el costo del producto final. El mayor problema que presenta es la segregación, las partículas sólidas una vez mezcladas tienen la tendencia de segregarse, además deberá

asegurarse que las partículas sólidas posean buenas características de flujo y una buena aptitud a la compresión.

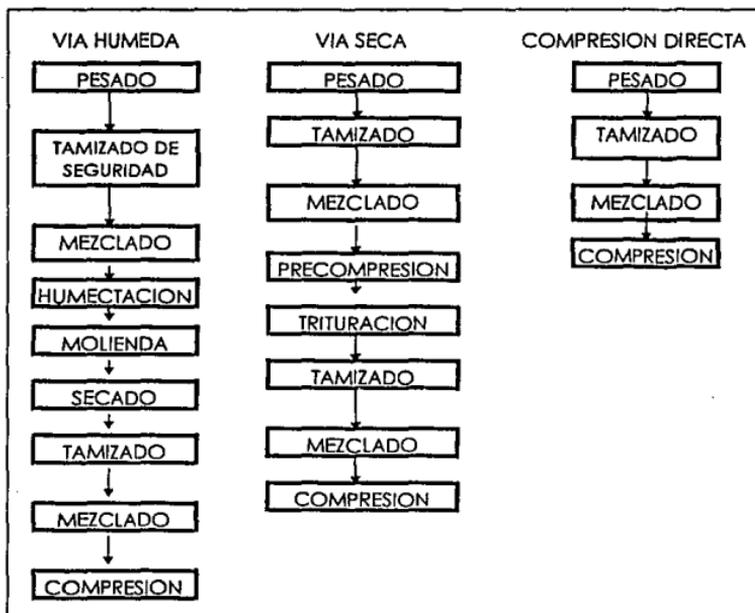


Tabla I. Etapas de las diferentes vías de fabricación de comprimidos.

### 3. FORMULACION PARA COMPRESION DIRECTA

Generalmente una formulación para compresión directa contiene:

- 1) Principio activo.
- 2) Aglutinante/diluyente.
- 3) Agente deslizante.
- 4) Agente lubricante.
- 5) Agente antiadherente.
- 6) Materiales colorantes y saborizantes. (opcionales).
- 7) Agente desintegrante.

Una mención aparte nos merecen los excipientes para compresión directa (CD), los cuales pueden llegar a poseer varias funciones de los excipientes clásicos, además, también actualmente existen los fármacos CD los cuales son principios activos a los que se les ha adicionado algún excipiente para mejorar sus cualidades; de ambos se pueden citar los siguientes ejemplos:

- Lactosa Spray-Dried® . (31,50,51)
- Lactosa Fast Flo®. (31,50,51)
- Manitol granular (Manitol DC ®) . (50,51)
- Lactosa hidratada (Pharmatose 100M®) . (50)
- Fosfato de calcio dibásico dihidratado ( Emcompress® ) . (50,51)
- Celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica (Helmcel MRC-591®) . (50,51)
- Polivinilpirrolidona K29/32 (Plasdone®) . (50,51)
- Celulosa Microcristalina (Avicel®) . (50,51)
- Dióxido de silicio (Sylold 244®) . (50,51)
- Almidón pregelatinizado (Almidón 1500®) . (51,52)
- Almidón glicolato de sodio (Primojel®) . (51,52)
- Carboximetil celulosa sódica tipo A (Ac-Di-Sol®) . (51,52)
- Crospovidona (Poliplasdone-XL®) . (51,52)
- Aspirina Chilsoneada.
- Acetaminofen DC
- Ibuprofeno DC

Con la aplicación de estos excipientes se espera optimizar propiedades de compresibilidad, fluidez y aún disolución, así como, que en futuro todas las tabletas se pueda elaborar por compresión directa. (52)

**Principio Activo;** Es aquella sustancia que tiene actividad terapéutica.  
**Diluentes;** Su función es aumentar el volumen y ajustar el peso, por ejemplo, lactosa, manitol, sacarosa, y almidón.(51)  
**Aglutinantes;** son adhesivos necesarios para unir las partículas de los polvos y formar gránulos, en la tabla II, se mencionan algunos, los cuales han sido clasificados de acuerdo a su origen. (50)

Derivados de celulosa y almidón.	Avicel pH 101 Avicel pH 102 Elcema G250 Almidón 1500
Materiales inorgánicos.	Fosfato dicalcico dihidratado Compactrol
Azúcar y Sorbitol	Emdex Neosorb 20/60 $\alpha$ -lactosa Spray-dried lactosa $\beta$ -lactosa anhidra $\alpha$ -lactosa anhidra

Tabla II. Clasificación de aglutinantes de compresión directa

**Agente deslizante;** Promueven el flujo de los materiales, ya sea polvos ó granulados. Reducen la fricción entre las partículas. Mejora la fluidez de polvos durante el mezclado, operaciones de transferencia y en el tableteado. Son ampliamente utilizados en compresión directa, como ejemplo tenemos: Silica gel y Cab-O-Sil. (31,52)

**Agentes lubricantes;** Reducen la fricción entre las paredes de la tableta y las paredes de la cavidad en la que se forma ésta durante la eyección. Disminuyen el desgaste del equipo, como ejemplo tenemos: estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, aceite mineral, estearato de calcio. (31,52)

**Agentes antiadherentes;** Tiene la finalidad de reducir la adhesión de restos de granulado ó polvo en los punzones, como ejemplo podemos mencionar el talco.(31)

**Colorantes y saborizantes;** Enmascara color y sabor del principio activo, mejora propiedades organolépticas, ayuda para la identificación y hace más elegante el producto.

Para que puedan ser empleados en formulaciones farmacéuticas se requiere que sean Drug Cosmetic (D&C) ó Food Drug Cosmetic (FD&C). (31) Agente desintegrante; es empleado al referirse a excipientes que se adicionan en la formulación de tabletas con el propósito de ocasionar que éstas se disgregen al estar en contacto con los fluidos gastrointestinales y permitir así, la absorción del principio activo en la corriente sanguínea, como se muestra en la figura No. 1. (3,4,5,30)

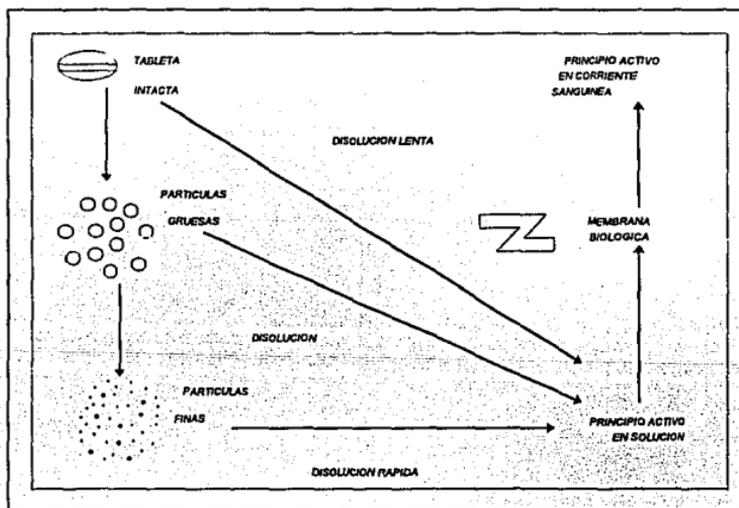


Figura 1. Absorción del fármaco

#### 4. CLASIFICACION DE LOS DESINTEGRANTES

Es posible hacer una clasificación de los desintegrantes modernos comúnmente utilizados. (3,6,30)

CATEGORIA	NOMBRE QUIMICO	NOMBRE COMERCIAL
ALMIDON	ALMIDON DE ARROZ ALMIDON GLICOLATO DE SODIO ALMIDON PREGELATINIZADO	EXPLOTAB® PRIMOJEL® ALMIDON 1500®
CELULOSA	CELULOSA MICROCRISTALINA CARBOXIMETIL-CELULOSA (CMC) CROSCARMELOSA, TIPO A CMC DE CALCIO	AVICEL® AC-DI-SOL® ECG
PIRROLIDONA	CROSPROVIDONA	POLYPLASDONE XL® KOLLIDON CE 5050
ARCILLAS	SILICATO DE ALUMINIO MAGNESICO	VEEGUM®

Tabla III. Clasificación de los desintegrantes

#### 5. MECANISMO DE ACCION DE LOS DESINTEGRANTES

En los fármacos usados actualmente el principio activo debe cumplir su acción lo más rápido posible, para ello es indispensable la absorción y llegada de éste al sitio de acción, además, se debe mantener en el torrente sanguíneo, en dosis terapéutica, por tiempos prolongados y es necesario un control en la absorción y disolución del fármaco. Algunos investigadores han encontrado que los desintegrantes tradicionales empleados en formas farmacéuticas sólidas no tienen una respuesta controlada, sin embargo, los modernos desintegrantes han permitido obtener una respuesta cualitativa y cuantitativamente controlada. (30)

Existen muchos trabajos de investigación acerca de los desintegrantes, sin embargo, no se ha caracterizado de manera universal un mecanismo aplicable para todos estos agentes, se han reportado varios mecanismos

que se explican por las propiedades físicas y químicas de los diferentes desintegrantes. Estos mecanismos son los que a continuación se presentan:

1. Absorción de agua
2. Hinchamiento
3. Fuerza de repulsión partícula-partícula
4. Deformación
5. Calor de humedecimiento
6. Desarrollo de una fuerza desintegrante

### **5.1 ABSORCIÓN DE AGUA**

La facilidad que tienen las partículas del agua para penetrar por los poros de la tableta (capilaridad) es esencial para la desintegración (Khan y Rhodes) (48), así como la velocidad de absorción de agua o capilaridad Bolhuis y Lerk (3)

Rudnic y colaboradores (48,49) observaron que el grado de sustitución del agente desintegrante es importante para este mecanismo.

La desintegración no se lleva a cabo cuando el agua no entra a la tableta, un factor que influye es la porosidad, la cual depende de la fuerza de compresión y del material empleado. El agua puede penetrar a los poros de la tableta por acción capilar. (7,27,30)

### **5.2 HINCHAMIENTO**

Este mecanismo de acción, es quizá el más ampliamente aceptado, porque casi todos los desintegrantes se hinchan y porque existe universalmente bastante literatura.(34)

Se tienen muchos antecedentes sobre el estudio de la cuantificación del hinchamiento, anteriormente los investigadores usaban el volumen de sedimentación como una medida de éste (14), Rudnic y colaboradores (48,49) encontraron una relación pobre entre la sedimentación y la eficiencia del desintegrante; recientemente se han desarrollado métodos sofisticados.

Se ha desarrollado una prueba para medir el hinchamiento y la absorción del agua simultáneamente, utilizaron dos columnas graduadas conectadas por un tubo. Este aparato lo retomaron Gisinger, Stamm y Rudnic,

(21,22,48) se ilustra en la figura No. 2. Estos investigadores encontraron una posible correlación entre la velocidad de hinchamiento y la acción del desintegrante.

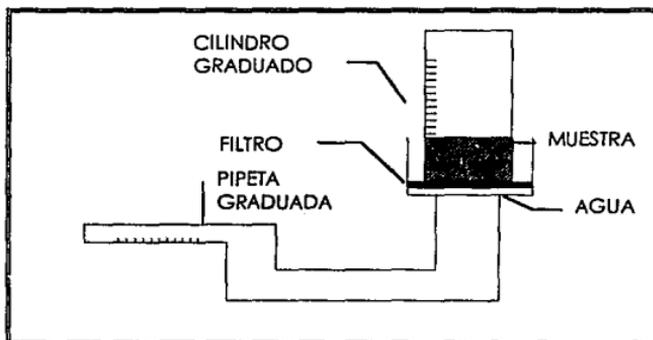


Figura 2 . Aparato para medir la absorción del agua e hinchamiento de la tableta

Hess (24) estudió algunos desintegrantes usando técnicas fotomicrográficas, en las cuales se comparaba el tamaño del polvo antes y después de haber sido expuesto prolongadamente a humedad, el concluyó que los superdesintegrantes actúan efectivamente porque tienen una gran facilidad de hincharse y absorber agua.

Gissinger y Stamm (21,22) también estudiaron la medida del fenómeno de hinchamiento y encontraron que la carboximetilcelulosa es un superdesintegrante por la facilidad que tiene de hincharse y absorber agua.

Bolhuis y colaboradores (3) encontraron que el hinchamiento y absorción del agua son mecanismo primario para la desintegración, además reportaron que el rápido hinchamiento de las partículas, tales como almidón glicolato de sodio y croscarmelosa sódica tipo A son capaces de superar el efecto negativo de los componentes hidrofóbicos de la tableta

que normalmente bloquean el paso a los fluidos a través de los poros de la misma.

Es importante entender que las partículas hinchadas tienen muy poco o nada de orden dentro de la tableta, si la tableta no se comprime con la fuerza adecuada, puede ser que la desintegración no ocurra, mientras que, si la fuerza de compresión es apropiada y no existe acomodo entre las partículas del desintegrante la disgregación y desintegración se llevará a cabo. (16,30,34)

### **5.3 FUERZA DE REPULSION PARTICULA-PARTICULA**

Ringard y Guyot-Hermann (46) propusieron la teoría de la repulsión entre partículas, se basaron en la observación de partículas que parecen no humedecerse aún en la desintegración de la tableta. En sus estudios cambiaron las constantes dieléctricas de los desintegrantes, para identificar la fuerza de repulsión eléctrica y concluyeron que se requiere agua para la desintegración.

El Avicel es un ejemplo de este tipo de excipientes.

Esta teoría no tiene un soporte adecuado.

### **5.4 DEFORMACION**

La deformación plástica que sufren algunos materiales, después de haber sido sometidos a una fuerza externa se ha estudiado desde hace muchos años. Hess (24) demostró con microfotografías que las partículas desintegrantes se deforman durante el proceso de compresión y que regresan a su forma y tamaño normal cuando se exponen a humedad.

Algunos estudios en la deformación de granulos de almidón de papa revelaron que no sólo regresan a su forma y tamaño normal, sino, que la capacidad de hinchamiento se incrementa, después de una extensiva deformación durante la compresión.(30)

### **5.5 CALOR DE HUMEDECIMIENTO**

Se observó que los granulos de almidón tienen propiedades exotérmicas cuando se humedecen y se propuso que esto era la causa de la

capilaridad resultante del stress y la expansión del aire. Sin embargo, esta explicación es válida para muy pocos tipos de desintegrante y no se aplica a los desintegrantes modernos. (30)

### 5.6DESARROLLO DE UNA FUERZA DESINTEGRANTE

Otro probable mecanismo es el desarrollo de una fuerza desintegrante en una tableta, cuando el desintegrante está en contacto con agua. (30)

A continuación se presenta la figura No. 3, en la cual se ilustran los 4 mecanismos de desintegración más aceptados hasta el momento.

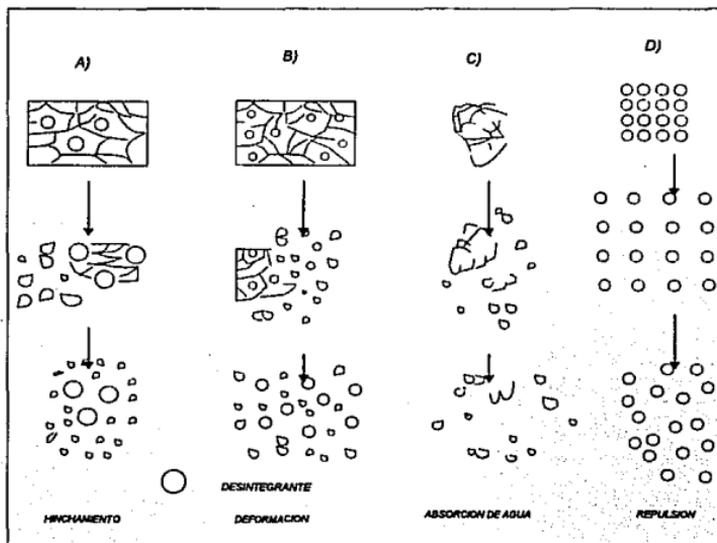


Figura 3. Mecanismos de desintegración

## **6.FACTORES RELACIONADOS CON LA FORMULACION QUE AFECTAN LA ACCION DE LOS DESINTEGRANTES**

### **6.1FUERZA DE COMPRESION**

El proceso de compactación de polvos ha sido ampliamente estudiado. Los trabajos iniciales describieron las siguientes etapas en la operación: (44,47)

- 1)llenado
- 2)Rearreglo
- 3)Deformación elástica
- 4)Deformación plástica-Fractura
- 5)Eyección

Se ha probado que la acción de una fuerza externa se transmite a través de los puntos interparticulares en contacto. Se presentan factores de la fuerza que afectan la compresión, como son: (43)

- 1)Magnitud de la fuerza
- 2)Proporción de la fuerza aplicada
- 3)Tiempo de contacto de la fuerza aplicada
- 4)Propiedades físicas de los materiales receptores de la fuerza aplicada.

Aplicando la variación de los factores antes mencionados es posible obtener comprimidos con características esperadas, por ejemplo, los materiales que se someten a una magnitud de fuerza alta o a una proporción de la fuerza en exceso tendrán una deformación elástica o plástica y tenderán a fracturarse.

Polderman y Braakman (45) comprobaron que la velocidad de disolución inicialmente aumenta en forma paralela con el aumento de la fuerza de compresión, llega a un máximo y después decrece hasta un nivel constante, por consiguiente el tiempo de desintegración inicialmente disminuye en forma paralela con el aumento en la fuerza de compresión y después de llegar a un máximo aumenta.

### **6.2ADICION DE AGLUTINANTES**

La energía empleada en la compactación puede ser disminuida superando la fuerza de adhesión/cohesión entre las partículas.

Muchas de las propiedades de los polvos, especialmente las de flujo están influenciadas por cohesión interparticular o por adhesión de las partículas a la superficie.

De manera general los aglutinantes aumentan el tiempo de desintegración y por consiguiente disminuyen la velocidad de disolución. (43)

### **6.3 ADICION DE LUBRICANTES**

Se ha observado que en general los lubricantes disminuyen la fricción entre el punzón superior y el inferior de una tableteadora, así como, que modifican el flujo de los materiales, al analizar diferentes lubricantes y variar sus concentraciones se ha encontrado que al incrementar la cantidad de lubricante la dureza de la tableta disminuye, pero el tiempo de desintegración aumenta. (43)

### **6.4 ADICION DE OTRO DESINTEGRANTE**

Existen estudios en los que se evalúan las propiedades de diferentes desintegrantes usados en la industria farmacéutica. Gissinger y Stamm (21) midieron la velocidad de absorción del agua y el hinchamiento de varios productos comerciales, como el Explotab<sup>®</sup>, Polyplasdone XL<sup>®</sup>, Almidón 1500<sup>®</sup> y el Ac-Di-Sol<sup>®</sup>. La velocidad de absorción se midió en tabletas fabricadas por compresión directa, bajo una presión de 100 MPa y la formulación incluía exclusivamente el desintegrante. Las tabletas se pusieron en contacto con agua y se midió la absorción del agua en función del tiempo, así como, el hinchamiento de las tabletas en función del tiempo, los resultados obtenidos mostraron que el Polyplasdone<sup>®</sup> tuvo mayor porcentaje de absorción de agua, seguido por el Ac-Di-Sol<sup>®</sup>, el Explotab<sup>®</sup> y finalmente el Almidón. En la segunda medición el Ac-Di-Sol<sup>®</sup> presentó mayor porcentaje de hinchamiento, seguido por el Polyplasdone XL<sup>®</sup>, Explotab<sup>®</sup> y finalmente el almidón.

En estudios realizados por N. Visavarungroj y J.P. Remon (42) también se comparan varios tipos de desintegrantes, como por ejemplo, almidones (pregelatinizado, fosfato entrecruzado " Phosp. XL", alifato entrecruzado "Adip XL", Explotab<sup>®</sup>, Ac-Di-Sol<sup>®</sup>, Polyplasdone XL<sup>®</sup> , así como, mezclas entre almidón pregelatinizado- Phosp. XL y almidón pregelatinizado-Adip XL.

Se evalúa tamaño de partícula, capacidad de absorción del agua, e hinchamiento.

También se elaboran tabletas que contienen fosfato dicalcico dihidratado, desintegrante, mezcla de desintegrantes y estearato de magnesio a las cuales se les evalúa el tiempo de desintegración.

Los resultados muestran pobres características de desintegración en tabletas que contienen almidón de papa y los almidones entrecruzados. En el almidón pregelatinizado y/o entrecruzado el tiempo de desintegración se ve influenciado por la dureza, presentándose mayores tiempos de desintegración a mayor dureza.

Los superdesintegrantes muestran mejores propiedades desintegrantes en comparación con los almidones estudiados.

Las mezclas de desintegrantes que se manejaron mostraron un sinergismo.

#### **6.5 FUERZA DE EYECCION**

Los trabajos de Train (55) mostraron que al aplicar presión esta se transmite inmediatamente a los materiales que se encuentran sobre el punzón inferior dentro de la matriz y posteriormente permanece en el polvo, también observó que las diferencias en densidad aparente pueden estar involucradas en el fenómeno de fragmentación y mostró que existe una relación lineal entre el logaritmo de la fuerza de la eyección y el logaritmo de la fuerza de compresión.

La fuerza de eyección está en función de las propiedades del lubricante y de la fuerza de transmisión de las características de los materiales. Los lubricantes pueden reducir la fuerza de eyección, por ejemplo, el estearato de magnesio, pero también tiende a reducir las características de cohesión interparticular. (43)

Con lo antes expuesto, se puede decir que, con mayor concentración de lubricante disminuye la cohesión interparticular y aumenta el tiempo de desintegración.

## **7.EFECTO DE LOS EXCIPIENTES EN LA DISOLUCION DEL PRINCIPIO ACTIVO**

### **7.1EFECTO DE LOS DILUENTES**

En varias publicaciones (8,32) se ha sugerido que los diluentes empleados en la elaboración de comprimidos deberían ser digeribles con el objeto de no retrasar o impedir la liberación de los principios activos. En la práctica se emplean varios tipos de carbohidratos que cumplen este objetivo, pero también se suelen emplear sustancias insolubles, como el hidróxido de aluminio coloidal, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, etc. Con algunos de estos agentes se obtienen comúnmente comprimidos demasiado consistentes, como sucede con la sacarosa y la lactosa, con lo cual tanto la disgregación como la liberación de los fármacos son lentas. Por este motivo, es preciso aminorar este efecto endurecedor con otros coadyudantes. También se han indicado efectos de adsorción y complejación de algunos fármacos con diluentes. Entre los ejemplos citados por la literatura se incluye a las tetraciclina con el trisilicato de magnesio, hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio. Este mismo tipo de complejos ha sido mencionado respecto a la prednisona, hidrocortisona y oxitetraciclina.

### **7.2EFECTO DE LOS DESINTEGRANTES**

El efecto de estos agentes puede confundirse con el de los diluentes, ya que es frecuente el empleo de sustancias que provocan esta doble acción, como sucede con los almidones.

La mayoría de los desintegrantes ejercen su efecto debido al aumento del volumen con el agua captada del medio líquido que rodea al comprimido (líquidos gastrointestinales). Underwood y Cadwallader (56) han constatado la excelente propiedad del almidón de papa como agente desintegrante, lo que redundaba en una mejor característica de disolución de los principios activos.

Jaminet y colaboradores, (29) así como, Cid y Jaminet, (9,10,11) han estudiado la influencia de varios agentes desintegrantes en formulaciones

de fenobarbital y de ácido acétil salicílico, respectivamente. De sus resultados también se puede inferir que los almidones poseen una excelente capacidad desintegradora de comprimidos y permiten obtener valores de disolución igualmente óptimas de los principios activos.

Los derivados de la celulosa ( $\alpha$ -celulosa, carboximetilcelulosa y celulosa microcristalina) estudiados como agentes de desintegración, no parecen favorecer la velocidad de disolución de medicamentos, como lo han demostrado algunos investigadores. Sin embargo, la celulosa microcristalina (Avicel®) ejerce acción favorable en la disolución de la oxitetraciclina. (8)

En general, los coadyudantes que tienen la propiedad de aumentar la viscosidad retardan la liberación de medicamentos a causa de la disminución de la velocidad de difusión de las moléculas en el medio acuoso. (8)

### **7.3 INFLUENCIA DE LOS AGLUTINANTES**

El empleo de agentes aglutinantes obedece a la necesidad de impartir cierta resistencia mecánica a los comprimidos, así como, reducir volumen de aquellas sustancias voluminosas que resisten a toda fuerza de compresión. (8)

### **7.4 INFLUENCIA DE LOS LUBRICANTES**

Los lubricantes utilizados en la preparación de comprimidos son, a menudo, productos hidrofóbicos que, en porcentajes elevados, impiden la humectación de las partículas y retardan su velocidad de disolución. (8,4) Levy y Guntow (33) manifiestan que el estearato de magnesio ejerce un efecto negativo sobre la disolución de comprimidos de ácido salicílico. Cid y Jaminet (12) en un estudio sobre una serie de lubricantes grasos concluyen que el efecto sobre la velocidad de disolución de comprimidos de aspirina es negativo.

### **7.5 EFECTO DE LOS AGENTES TENSOACTIVOS**

La adición de agentes tensoactivos a las formulaciones de comprimidos ha sido estudiada desde hace algún tiempo por diversos investigadores con el fin de mejorar las características de desintegración de los comprimidos. (8)

Se ha demostrado que tres tipos de tensoactivos incluidos en formulaciones de comprimidos de aspirina: polisorbato 80 (no iónico), laurilsulfato de sodio (aniónico) y bromuro de cetiltrimetilamonio (catiónico), tienen la propiedad de acrecentar de manera notable la velocidad de disolución del fármaco.

### **7.6 EFECTO DE LAS CONDICIONES DE FABRICACION**

La tecnología empleada en la obtención de los comprimidos y las condiciones de trabajo pueden influir en alto grado en la velocidad de liberación de los principios activos y en consecuencia, afectar substancialmente su actividad farmacológica. (8)

En ocasiones sobre los comprimidos se presentan varios efectos causados por las condiciones de fabricación, por ejemplo:

a) Variación de peso; se puede deber a excesos de finos, falta de lubricante ó a exceso de secado

b) Laminación; puede ser debido al uso de materiales poco densos, falta de aglutinante, exceso de finos, secado excesivo, exceso de lubricante.

c) Friabilidad alta; puede deberse a secado excesivo, exceso de finos, falta de aglutinante, exceso de lubricante, dureza baja. -

d) Tiempo de desintegración alto: Se puede presentar por falta de desintegrante, dureza alta, exceso de aglutinante.

e) Tiempo de disolución alto; puede ser debido a, exceso de lubricante y exceso de dureza.

El efecto de la forma de dosificación sobre la velocidad de absorción y disponibilidad fisiológica depende de la velocidad a la que se libera el fármaco, es decir, la disponibilidad del fármaco en la forma de dosificación, respecto a los líquidos biológicos. Generalmente la disponibilidad del fármaco para la absorción disminuye en el orden: soluciones > suspensiones > cápsulas > comprimidos > grageas. (40)

### **7.7 INFLUENCIA DE LA GRANULOMETRIA**

En diferentes estudios acerca de granulados preparados por métodos convencionales, se ha demostrado que las características de flujo, así como, la velocidad de cesión de los principios activos, estaban estrechamente relacionadas a las dimensiones de los gránulos y al tamaño de las partículas de dichos principios. (43)

La influencia del tamaño inicial de partícula del principio activo en una formulación origina, evidentemente, variaciones en la velocidad de disolución. Cuanto más pequeña es la partícula, más rápida es la disolución, sin embargo, no debe olvidarse que durante los procesos de obtención del comprimido, el principio activo puede experimentar transformaciones, en especial de tipo físico, como variaciones en el tamaño granulométrico por ruptura o aglomeración durante la compresión.

En estudios realizados en formulaciones de aspirina, (32,33) se ha comprobado que la granulometría inicial del principio activo es de importancia fundamental para una buena velocidad de disolución.

Ducheñe y colaboradores (15) concluyen que la velocidad de disolución crece a medida que el tamaño del granulado disminuye, pero que, una vez sometido éste a compresión, las curvas de disolución, cualquiera que sea la granulometría, no experimentan modificaciones de importancia. Sólo si los comprimidos preparados a partir de un gránulo de tamaño inferior a 316  $\mu$  permiten obtener una velocidad de disolución más elevada.

### **7.8 INFLUENCIA DEL METODO DE GRANULACION**

Con el método de granulación se pueden obtener comprimidos de diversa resistencia mecánica, lo que influye indudablemente en la velocidad de disolución del principio activo. (8)

Se han comparado formulaciones de comprimidos de fenobarbital, preparados por vía húmeda y por granulación seca y han encontrado que la velocidad de disolución es semejante en ambos tipos de granulados. En cambio, al emplear fenobarbital sódico, se obtiene una velocidad de disolución mayor en los comprimidos preparados por compresión directa.

### **7. INFLUENCIA DE LA FUERZA DE COMPRESION**

Van Ooteghem y colaboradores (58) han observado que durante la compresión es muy difícil mantener las características granulométricas de los principios activos. Estos autores han observado que las partículas finas muestran una fuerte tendencia a la aglomeración en tanto que las partículas más grandes se rompen, dando origen a partículas más finas.

Ganderton y colaboradores (20) señalan que una fuerza débil de compresión disminuye la velocidad de disolución del principio activo. Con una fuerza de compresión más elevada, la velocidad de disolución aumenta hasta un nivel máximo y luego desciende nuevamente. Estos autores atribuyen este comportamiento a una diferente velocidad de penetración del líquido al interior de los comprimidos para lograr su disgregación primaria, seguida de una fragmentación de los gránulos en la que se libera el principio activo al medio de disolución.

Cid y Jaminet,(13) en un estudio acerca del efecto de fuerza decreciente de compresión sobre formulaciones a base de aspirina, han encontrado que realmente hay ruptura de cristales cuando la fuerza de compresión es débil. Luego, se observa una aglomeración de las partículas, lo que hace disminuir la velocidad de disolución. Con fuerza de compresión baja, la ruptura de los cristales genera nuevas superficies, lo que explicaría la mejor disolución. En cambio al aplicar fuerza de compresión elevada, se fusionan las partículas y disminuye el área superficial disponible para la disolución. En determinaciones de porosidad, utilizando un porosímetro de mercurio se ha observado, además, que la superficie total de los poros inicialmente aumenta en función de la fuerza creciente de compresión, alcanza un máximo y luego disminuye. Los comprimidos caracterizados por una superficie total de poros elevada son, igualmente, los que poseen velocidades de mayor ruptura.

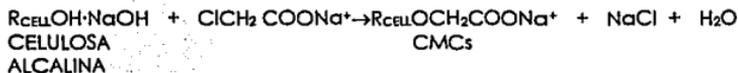
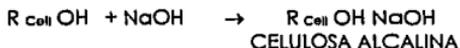
## **8. CARACTERISTICAS DEL AC-DI-SOL® (CROSCARMELOSA SODICA TIPO A)**

La Carboximetil celulosa sódica (CMCs), también conocida como croscarmelosa sódica y glicolato de celulosa sódica es un éter de celulosa, y se caracteriza por su viscosidad en solución, su naturaleza química, grado

de sustitución o sustitución molar, pureza, propiedades reológicas, solubilidad y compatibilidad. (1)

Las reacciones usadas para sintetizar éter de celulosa se basan en conceptos de Química Orgánica clásica, por ejemplo la reacción nucleofílica de celulosa bajo condiciones alcalinas, con uno o más reactivos alquilantes. (17)

La CMCs se sintetiza por la reacción de cloroacetato sódico con celulosa alcalina, como se muestra a continuación:



Tiene un peso molecular de 90,000 - 700,000 . La fórmula empírica es  $[\text{C}_6\text{H}_7\text{O}_5(\text{OH})(\text{OCH}_2\text{COONa})]$  y su fórmula estructural se presenta en la siguiente figura: (1)

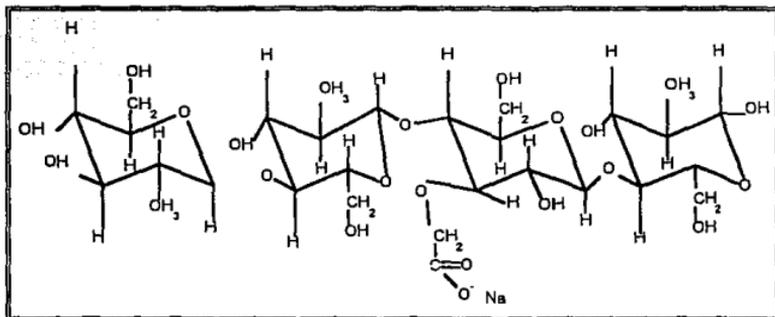


Figura 4. Estructura de CMCs

Es un polvo blanco o ligeramente amarillo, inodoro e higroscópico, y bajo estudios de microscopía electrónica de barrido muestra morfología fibrosa. (1)

La CMCs se introdujo comercialmente en Estados Unidos en el año de 1946. En 1969 la producción de CMCs aumentó en promedio 1% y en 1979 se incrementó a  $30.8 \times 10^3$  toneladas. Hoy en día Japón exporta  $41 \times 10^3$  toneladas anuales. (17)

La CMCs se utiliza en la industria alimenticia, como aditivo directo en leche, productos lácteos, mantequilla, gelatina, jarabes y bebidas.

En la industria farmacéutica se utiliza como agente de dispersión, agente viscosante, aglutinante, espesante y desintegrante. (1,17)

Se ha encontrado que las propiedades fisicoquímicas de celulosa se alteran significativamente con cambios en el grado de sustitución y polimerización, de hecho, se ha reportado que la CMCs con un bajo contenido de sodio y grado de sustitución abajo de 0.2 es muy útil como desintegrante. (23,36,41)

Las especificaciones farmacopéicas de la CMCs se presentan a continuación: (1)

PRUEBA	USP	BP
Identificación	+	+
pH (1 en 100) Sol.	6.5-8.5	6.0-8.0
Pérdida por secado	≤10%	≤10%
Viscosidad (2% sol)	≥ 80% y ≤ 120%	-----
Viscosidad (1% sol)	≥ 75% y ≤ 140%	-----
Viscosidad aparente	-----	75-140%
Metales pesados	≤0.004%	≤20ppm
Color de solución	-----	+
Cloruros	-----	≤0.5%
Residuos Sulfatados	-----	20.0-33.3%
Ensayo	6.5-9.5% Na	6.5-10.8% Na

Tabla IV. Especificaciones farmacopéicas

La CMCs es incompatible en soluciones altamente ácidas y en sales solubles de hierro y algunos otros metales, como, el aluminio, mercurio y zinc.

Existen 2 tipos de CMCs, los cuales se identifican mediante las siguientes evaluaciones: (57)

EVALUACION	Carboximetilcelulosa Sódica	
	tipo A	tipo B
pH	5-7	6-8
Pérdida por secado	< 10%	6-15%
Contenido de material soluble	1-10%	12-30%
Grado de Sustitución	0.60-0.85	0.63-0.95
Volumen de Sedimentación	10-30 ml	> 80 ml

Tabla V. Diferentes tipos de CMCs

La CMCs tipo A es conocida comercialmente como Ac-Di-Sol® y forma parte de los desintegrantes modernos llamados "Super desintegrantes". (19,53)

El almidón se ha utilizado tradicionalmente como desintegrante y en la mayoría de los casos, es efectivo sin embargo, haciendo comparación de los dos materiales se obtienen buenos resultados en la disolución y desintegración de una tableta, usando niveles menores de Ac-Di-Sol®, además se eliminan los problemas inherentes en el uso de almidón, como son, los altos niveles de humedad y fragilidad en las tabletas. (19,21,22,54)

En estudios realizados por N.Visavarungroj et.al (42) se encontró que el almidón no se hincha cuando se presenta en agua a temperatura del fluido gástrico, esto sugirió que la acción del almidón como desintegrante es por acción capilar (Cooper, 1957)(14). La actividad del almidón como desintegrante se ha definido como la formación de puentes de hidrógeno intermoleculares, esto ocasiona un exceso de humedad. El uso de almidón

en compresión directa presenta la desventaja de que se emplea a altos niveles y esto ocasiona baja compresibilidad y fragmentación de las tabletas. (44)

El Ac-Di-Sol® no interfiere con los otros componentes de la formulación es insoluble en agua y es efectivo en compresión directa, así como, en granulación vía húmeda.

Se ha estudiado sobre la concentración apropiada del Ac-Di-Sol® en diferentes formulaciones y se encontraron excelentes resultados utilizando concentraciones de 1.25 y 2.5 % , mientras que al emplear 5% de desintegrante se observó que el tiempo de desintegración se incrementa. (35)

La concentración efectiva de CMCs tipo A es a bajos niveles como 1% y 2% para compresión directa, mientras que para granulación vía húmeda se recomienda al 3%. (52)

Se han realizado varios trabajos en los cuales se compara la actividad desintegrante de varios agentes, y estos estudios han revelado que los desintegrantes modernos, se imponen a los tradicionales. (21,36,37,38)

# ***PARTE EXPERIMENTAL***

## 1. INTRODUCCION

La Croscarmelosa sódica tipo "A", es un polímero, que ha sido ampliamente estudiado en los últimos años, se han establecido ya sus propiedades como materia prima y también dentro de diferentes formulaciones.

Durante el presente trabajo se realizó una evaluación en 5 diferentes lotes de Ac-Di-Sol® , como materia prima, empleando algunas de las normas establecidas por la farmacopea y complementando con algunas pruebas básicas para polímeros.

Algunas de las evaluaciones preliminares en polímeros son: (18)

- a) Características térmicas.
- b) Solubilidad y preparación de soluciones.
- c) Estabilidad Química y Térmica.
- d) Propiedades mecánicas.
- e) Espectroscopia de Infrarrojo y ultravioleta.

De las evaluaciones mencionadas anteriormente, se empleó el estudio de infrarrojo, con la finalidad de identificar el material como un polvo libre de impurezas, que podrían afectar los resultados.

Para determinar la morfología de los polímeros se utilizan técnicas de difracción de rayos X y/o microscopía electrónica, esta última es una técnica que ya ha sido ampliamente empleada para la determinación de las propiedades de los diferentes polvos empleados en la industria farmacéutica. (18,24)

Se ha observado que el Ac-Di-Sol® tiene amplia aceptación en la industria farmacéutica, por lo cual, resulta interesante determinar que tipo de factores lo caracterizan, así como, cuales afectan su actividad dentro de una formulación por compresión directa con aspirina, variando la fuerza de compresión y el número de lote del material.

## 2. DESCRIPCIÓN DEL PLAN EXPERIMENTAL

En este trabajo se pretende analizar 5 lotes diferentes de Ac-di-sol®, . Inicialmente se evaluó al polvo sólo y posteriormente se elaboran tabletas de ácido acétil salicílico (aspirina) variando los siguientes factores: número de lote del desintegrante y la fuerza de compresión aplicada para la obtención de la tableta. Finalmente se hace un control del proceso, por medio de la evaluación de dureza, espesor, friabilidad, tiempo de desintegración y porcentaje de fármaco disuelto a los 30 minutos. La forma en que se trabajó se muestra en la tabla siguiente:

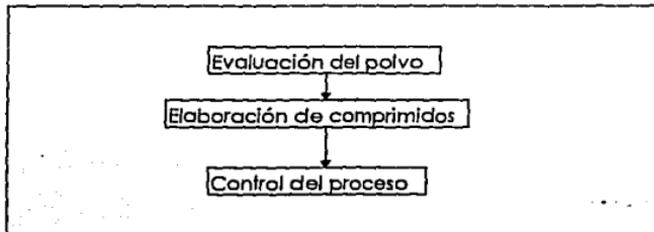


Tabla VI. Diagrama de actividades

1) Ac-Di-Sol® (Croscarmelosa sodica tipo A): FMC. (direc), distribuida por E.Q.M.

## 3. OBJETIVOS DEL PROYECTO

-Determinar si hay diferencias significativas de lote a lote de Ac-Di-Sol® a través del análisis de: morfología del polvo, características granulométricas, especificaciones de la U.S.P y estudios de infrarrojo.

-Determinar si hay relación entre variaciones de lote a lote de las características mencionadas en el objetivo anterior para Ac-Di-Sol® y el tiempo de disolución, así como, el tiempo de desintegración en los comprimidos de ácido acétil salicílico (aspirina).

-Determinar la influencia de la fuerza de compresión sobre el tiempo de desintegración y disolución de la aspirina usando como desintegrante Ac-Di-Sol® .

#### 4. PLAN DE TRABAJO

EL PROYECTO SE DIVIDIO EN 2 FASES

PRIMERA FASE: CARACTERIZACION DE CROSCARMELOSA SODICA TIPO A-  
Analizar 5 lotes diferentes de Ac-Di-Sol®

FACTORES DE ESTUDIO

-Evaluar de cada lote las siguientes características (cada una fue evaluada por triplicado).

- 1) Densidad aparente (apendice A)
- 2) Densidad compactada (apendice A)
- 3) Factor Hausner (apendice C)
- 4)  $V_{10} - V_{500}$  (apendice D)
- 5) Porosidad (apendice E)
- 6) Pérdida por secado (apendice G)
- 7) Volumen de sedimentación (apendice B)
- 8) pH (apendice F)
- 9) Morfología (apendice I)
- 10) Identidad (apendice H)

-Estudiar la reproducibilidad del Ac-Di-Sol® de lote a lote.

-Analizar los resultados obtenidos de los 5 lotes de la materia prima empleando el procedimiento estadístico análisis de varianza.

SEGUNDA FASE: ESTUDIO DE LA INFLUENCIA DE LAS CARACTERISTICAS FISICOQUIMICAS DE LA CROSCARMELOSA SODICA TIPO A SOBRE EL TIEMPO DE DISOLUCION Y DESINTEGRACION DE LOS COMPRIMIDOS.

**FACTORES CONTROLADOS**

-Los factores controlados son: la fuerza de compresión y el número de lote de la croscarmelosa sódica tipo A, los niveles de ambos factores se expresan en la tabla VII.

Factores (unidades)	Niveles				
P1= No. de lote de Ac-Di-Sol®	1	2	3	4	5
P2= Fuerza de compresión(psi)	1			3	

Tabla VII. Factores y niveles en el experimento

Los factores representa la variable estudiada.

Se estudiaron 5 lotes diferentes de Ac-Di-Sol® (5 niveles) y 2 niveles de la fuerza de compresión, efectuando dos repeticiones por experiencia, por lo cual, el número total de experiencias es igual a  $(5 \times 2) \times 2 = 20$  experiencias. Cada evaluación se realizó por triplicado.

**5. FACTORES A CONTROLAR EN LA SEGUNDA FASE**

Los factores que se controlaron son: el número de lote y la fuerza de compresión. En la tabla VIII se muestra el número de experimentos, así como, los niveles de los factores a usar en cada caso:

No. de Experimentos	P1 No. de lote	P2 (psi) Fuerza de compresión
1	1	1
2	2	1
3	3	1
4	4	1
5	5	1
6	1	3
7	2	3
8	3	3
9	4	3
10	5	3

Tabla VIII. Plan experimental

## 6.FACTORES FIJOS DEL PLAN EXPERIMENTAL.

Se mantuvieron constantes el tamaño del lote de cada experimento (10.0 g), los excipientes y el proceso de fabricación de los comprimidos.

## 7.VARIABLES DE RESPUESTA DE LA SEGUNDA FASE.

A los comprimidos obtenidos de cada experiencia se les evaluó por medio de las siguientes pruebas:

\*Masa promedio de 20 comprimidos. (Balanza Souter Feinwauge Typ. 414/10)

\*Tiempo de desintegración promedio de 6 comprimidos. (Desintegrador Erweka 2T 3U) en agua destilada a 37 C - 1 c

\*Porcentaje de aspirina disuelto a los 30 minutos (Método U.S.P. XX Aparato 1 a 50 r.p.m. utilizando como medio buffer de acetatos pH = 4.5) (apendice J)

\*Dureza promedio de 10 comprimidos (Durómetro Erweka TB 24)

\*Espesor promedio de 10 comprimidos (Vernier)

\*Porcentaje de Friabilidad de 10 comprimidos (Friabilador Erweka TA 3R) a 25 r.p.m. durante 10 minutos.

## 8.VARIABLES DEL PROYECTO

En el polvo:

X1= Densidad compactada ( $\text{g}/\text{cm}^3$ )

X2= Densidad aparente ( $\text{g}/\text{cm}^3$ )

X3=  $V_{10} - V_{500}(\text{ml})$

X4= Porosidad (%)

X5= Pérdida por secado (%)

X6= pH (de una solución al 1% p/v)

Núñez N., L.  
En la tableta

Parte Experimental

X8= No. de lote  
X9= Fuerza de compresión (psi)

Las respuestas que se evaluaron en los comprimidos son:

Y1 = Dureza (Kgf)  
Y2 = Friabilidad (%)  
Y3 = Tiempo de desintegración (s)  
Y4 = Espesor (mm)  
Y5 = Fármaco disuelto en 30 minutos (%)

## 9. FORMULACION DEL COMPRIMIDO

La fórmula que se siguió para la elaboración de los comprimidos se muestra a continuación. (Tabla IX)

Componente	P/P
Aspirina	90.0 %
Ac-Di-Sol®	1.5 %
Almidón	8.5 %

Tabla IX. Formulación empleada

En esta formulación la aspirina actúa como principio activo el Ac-Di-Sol®, como desintegrante y el almidón es polifuncional, puede actuar como diluyente, lubricante ó desintegrante.

Se realizó la elaboración de los comprimidos a una masa de 500 mg por compresión directa en una prensa de laboratorio ("Carver Press) mod. C utilizando punzones planos de 12 mm de diámetro y un tiempo de compresión de 10 segundos, la fuerza de compresión se varió de 1 a 3 psi..

En forma esquemática el método de fabricación utilizado es el que a continuación se presenta:

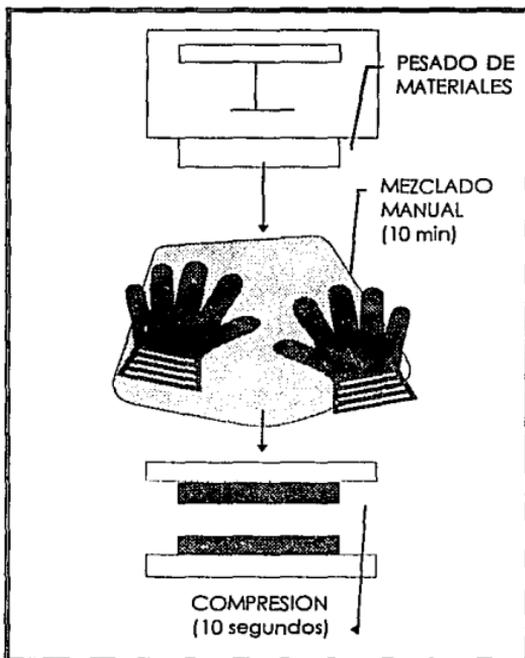


Figura 5. Método de fabricación

## 11.METODO DE ANALISIS ESTADISTICO

En el presente trabajo se propuso un plan experimental (Tabla No. VII), con la finalidad de estudiar el efecto de varios factores (No. de lote y fuerza de compresión) sobre varias respuestas seleccionadas;

Y1 = Dureza (Kgf)

Y2 = Friabilidad (%)

Y3 = Tiempo de desintegración (s)

Y4 = Espesor (mm)

Y5 = Fármaco disuelto en 30 minutos (%)

y así, aumentar la calidad de la precisión, la información, y estimar las interacciones entre variables.

A fin de facilitar el estudio de la influencia de los factores principales y de sus interacciones sobre las respuestas, se asocia a cada factor una variable centrada reducida, llamada variable codificada ( $X_i$ ). Este cambio de variable tiene como finalidad normalizar la variación entre -1 y +1, cualquiera que sea el intervalo de variación y las unidades de los parámetros físicos considerados.

El estudio estadístico de los planes de experiencias esta basado en el análisis de la varianza.

Es frecuente que una respuesta no pueda ser escrita por un modelo teórico fundado sobre leyes físicas, se recurre entonces a un modelo empírico. Generalmente los modelos empíricos utilizados son modelos polinomiales de grado comunmente inferior a 2, muy rara vez alcanza 3. Estos modelos son determinados generalmente por técnica de regresión multiple. (25)

El coeficiente de correlación múltiple,  $r^2$ , que puede variar dentro de 0 y 1, traduce la capacidad del poder predictivo inherente al modelo para explicar la realidad experimental. El valor débil de  $r^2$  puede tener como origen ya sea un error experimental elevado o una inadecuación del modelo postulado. Sólo la repetición de experiencias realizadas en las mismas condiciones permiten eliminar esta ambigüedad.

El coeficiente de correlación múltiple se determina por la siguiente ecuación:

$$r^2 = \frac{SC \text{ mode}}{SC \text{ total}} = \frac{\sum_{i=1}^n (\hat{y}_i - \bar{y})^2}{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}$$

Donde:

$\hat{y}$  = respuesta predicha

$y_i$  = respuesta experimental

SC mode = suma de cuadrados del modelo

SC total = suma de cuadrados del total

$r^2$  = coeficiente de correlación

Cuando en un modelo de respuesta, un coeficiente posee una alta probabilidad de ser no nulo ( $> 95$ ), es juzgado como que posee una influencia significativa. Este criterio permite si se presenta el caso, simplificar el modelo de respuesta por eliminación de los coeficientes no significativos. La probabilidad de los coeficientes puede ser evaluada por una prueba de Student (t).

Los residuos son las diferencias entre los valores reales y los valores predichos por los modelos. Estos residuos indican la variabilidad debida al error experimental y las variaciones debidas al modelo. Es deseable un valor débil de la varianza residual.

Existen actualmente una serie de programas ("software") disponibles en el mercado que permiten acelerar ciertos cálculos intermedios, efectuar ciertas pruebas estadísticas estándar y ciertos análisis de datos; esto facilita la evaluación estadística de los planes experimentales y modelos establecidos. (25)

## **12. MATERIALES Y EQUIPO EMPLEADO DURANTE LA PARTE EXPERIMENTAL**

### **EQUIPO**

- Espectrofotómetro de infrarrojo: PYE Unicam SP 1050
- Microscopio Electrónico de Barrido: JEOL JMS 25 SII
- Disolutor Automático: Beckman - Hanson
- Prensa Hidráulica: Carver Model-C
- Estufa: Lab-Line Instruments, Inc. Duo-Vac Oven. Modelo 3620.
- Friabilador: ERWEKA TA 3R
- Durómetro: ERWEKA TB24
- Desintegrador U.S.P. : ERWEKA 2T 3U
- Balanza Analítica: Souter Feinwaage Typ 414/10

### **MATERIALES:**

- Croscarmelosa sódica tipo A: Proveedor E.Q.M. 5 lotes (T) 116,124,221,211,212.
- Aspirina 99% : Proveedor Sanofi Winthrop
- Almidón : Donado por el laboratorio de Tecnología Farmacéutica FES-C Campo 1.

## **13. RESULTADOS Y SU ANALISIS**

### **13.1 EVALUACION DEL AC-DI-SOL® COMO MATERIA PRIMA**

A continuación se presentan los resultados obtenidos al evaluar al Ac-Di-Sol® como materia prima.

No. de lote	$\delta$ ap		$\delta$ com		POROSIDAD	
	gr / cm <sup>3</sup>	c.v.	gr / cm <sup>3</sup>	c.v.		c.v.
1	0.4113	1.58	0.6460	0.94	0.3646	0.00
2	0.3890	0.68	0.6447	0.32	0.3958	1.00
3	0.4193	0.14	0.6837	0.83	0.3851	1.00
4	0.4096	2.61	0.6658	0.99	0.3770	4.83
5	0.3960	1.54	0.6600	1.54	0.4000	0.00

No. de lote	V <sub>10</sub> - V <sub>500</sub>		F H FACTOR HAUSNER	K COMPRESIBILI- DAD	Volumen de sediment.	
	ml	c.v.			ml	c.v.
1	26.5	4.68	1.57	0.36	14.67	7.78
2	28.5	4.40	1.66	0.40	20.00	0.00
3	28.0	4.17	1.63	0.39	20.00	0.00
4	27.5	2.09	1.62	0.38	20.00	0.00
5	29.5	1.97	1.67	0.40	20.00	0.00

No. de lote	pH		Pérdida por Secado	
	%	c.v.	%	c.v.
1	5.80	1.724	1.78	31.91
2	5.93	2.562	6.56	4.20
3	5.80	2.943	2.21	29.50
4	5.83	0.943	4.44	12.29
5	5.83	2.606	5.74	8.32

Tabla X. Resultados de la evaluación al AC DI SOL® como materia prima

## ANÁLISIS DE RESULTADOS DEL AC-DI-SOL® COMO MATERIA PRIMA

En los resultados obtenidos al evaluar la CMCs tipo A como materia prima se puede observar que en las propiedades reológicas del material (densidad compactada y porosidad,) son reproducibles, dado que los coeficientes de variación son inferiores a 2.

La evaluación realizada para determinar V<sub>10</sub>-V<sub>500</sub> muestra poca reproducibilidad del método, se tienen en la mayoría de los casos

Núñez N., L. Parte Experimental  
coeficientes de variación mayores a 2; esto se explica por que esta evaluación se realizó de manera manual y se presentan varias fuentes de error.

La determinación de la densidad aparente, así como, la evaluación del pH presentan valores de coeficientes que varían de 0.14 a 2.61 en el primer caso y de 0.94 a 2.6 en el segundo lo cual indica que estos métodos son reproducibles, siempre y cuando se disminuyan las fuentes de error.

Con lo que se refiere a las evaluaciones realizadas, siguiendo las normas establecidas por la farmacopea, (volumen de sedimentación, y pérdida por secado) podemos observar coeficientes de variación altos, lo cual indica poca reproducibilidad de los métodos. En el caso de la pérdida por secado estas variaciones pueden explicarse por que el Ac-Di-Sol® es higroscópico y su evaluación depende del almacenamiento que se le dió a la muestra.

De manera general se presentaron variaciones entre los lotes, sin embargo aún con éstas el material se encuentra dentro de especificaciones. (Ver apéndice)

Los datos obtenidos al calcular el Factor de Hausner y la compresibilidad, nos indican que el material tiene pobres propiedades de flujo.

### **13.2 MORFOLOGIA DEL AC-DI-SOL®**

En la figura No. 6 se observan los 5 lotes diferentes de Ac-Di-Sol® bajo un aumento de 150 X, se puede apreciar que el material tiene una forma fibrosa, alargada y existen pequeñas diferencias en el tamaño de partícula, así como, en el ancho de las fibras.

Es importante mencionar que estas figuras sólo cubren un campo de visión limitado, por lo que existen algunos factores que no se aprecian fácilmente.

En la figura No. 7 se hace un acercamiento de una de las fibras observadas en la figura anterior y se observa bajo un aumento de 2000 X, se puede observar diferencia en el ancho de la fibra, así como, en el corte de la misma. En todas las muestras se aprecia una superficie porosa que puede facilitar la entrada del agua.

En la figura No. 8 se observa la fibra anterior, bajo un aumento de 4500 X y es posible apreciar con mayor claridad la superficie de la fibra, así como, el corte de la misma. En todos los casos se presenta diferente tipo de corte y pequeñas endiduras que facilitan la entrada del agua.

Figura 6 Ac-Di-Sol® bajo el microscopio electrónico de barrido aumento de 150 X (lote 1,2,3,4,5)



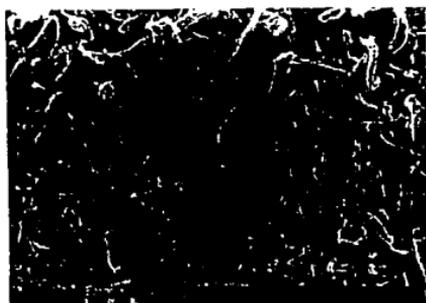
A)

LOTE No. 1 DE AC-DI-SOL



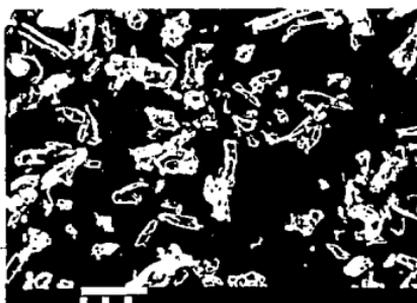
B)

LOTE No. 2 DE AC-DI-SOL



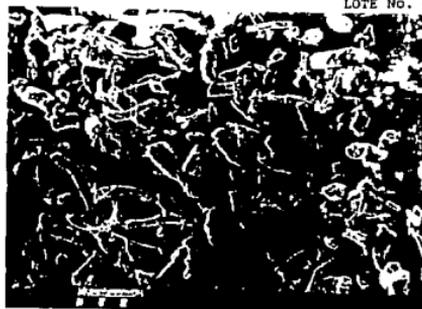
C)

LOTE No. 3 DE AC-DI-SOL



D)

LOTE No. 4 DE AC-DI-SOL



E) LOTE No. 5  
DE AC-DI-SOL

Figura 7 Ac-Di-Sol® bajo el microscopio electrónico de barrido aumento de 2000 X (lote 1,2,3,4,5)

A)  
LOTE No. 1 DE AC-DI-SOL

B)  
LOTE No. 2 DE AC-DI-SOL

C)  
LOTE No. 3 DE AC-DI-SOL

D)  
LOTE No. 4 DE AC-DI-SOL

E)  
LOTE No. 5 DE  
AC-DI-SOL

Figura 8 Ac-Di-Sol® bajo el microscopio electrónico de barrido aumento de 4500 X (lote 1,2,3,4,5)



A)

LOTE No. 1 DE AC-DI-SOL



B)

LOTE No. 2 DE AC-DI-SOL



C)

LOTE No. 3 DE AC-DI-SOL



D)

LOTE No. 4 DE AC-DI-SOL



E)LOTE No. 5  
DE AC-DI-SOL

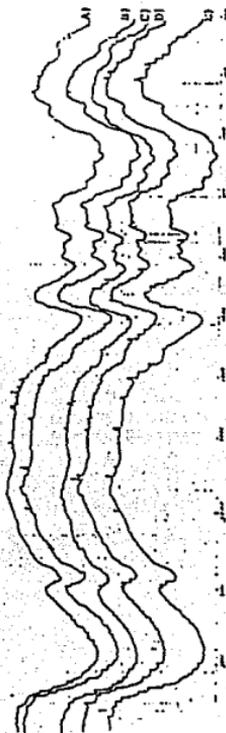
### **13.3 INFRARROJO DEL AC-DI-SOL® COMO MATERIA PRIMA**

En la figura No. 9 se presenta un espectro de infrarrojo efectuado a los 5 diferentes lotes de Ac-Di-Sol® al hacer la comparación entre ellos se puede observar lo siguiente:

Al analizar la zona de infrarrojo se observa que en la región A (3800-3200  $\text{cm}^{-1}$ ) se presentan bandas muy fuertes y anchas, el pico en 3400  $\text{cm}^{-1}$  indica la presencia de grupos alcoholes. En la región B (3200-2700  $\text{cm}^{-1}$ ) las señales no son tan claras y al situarlas se observa un pico asimétrico en 2900  $\text{cm}^{-1}$  el cual muestra la presencia de alquenos, la región C (2700-2000  $\text{cm}^{-1}$ ) es la mas pobre y no se manifiesta la presencia de ningún grupo. Con lo que se refiere a la región D (2000-1630  $\text{cm}^{-1}$ ) se presenta un pico que muestra la presencia de algún compuesto carbonilo, en la región E (1630-900  $\text{cm}^{-1}$ ) se encuentran muchos picos que revelan la presencia de alcoholes, y grupo éter. Finalmente en la región F (900-630  $\text{cm}^{-1}$ ) también se presentan los picos mencionados en la región E. (39)

Figura 9 Infrarojo del Ac-Di-Sol® como materia prima

- A) I.R. LOTE No. 4
- B) I.R. LOTE No. 5
- C) I.R. LOTE No. 3
- D) I.R. LOTE No. 1
- E) I.R. LOTE No. 2



## 13.4 RESULTADOS DEL PLAN EXPERIMENTAL DE LA SEGUNDA FASE

Experiencia	Factores		RESPUESTAS					
	X8	X9 psi	Y1 kgf	C.V	Y2 %	C.V (1)	Y3	C.V
1	1	1	4.4	21.15	2.57	—	9.5	12.59
2	2	1	4.6	19.04	2.54	—	6.8	4.16
3	3	1	4.0	39.27	2.71	—	7.3	23.25
4	4	1	4.1	16.68	6.55	—	9.7	20.33
5	5	1	4.5	14.86	3.42	—	8.0	17.68
6	1	3	9.9	15.38	1.57	—	42.5	8.32
7	2	3	10.0	8.18	1.45	—	40.7	0.87
8	3	3	9.5	13.41	1.63	—	36.7	6.73
9	4	3	10.5	11.31	1.49	—	57.8	1.96
10	5	3	10.5	11.46	1.65	—	80.5	16.69

Experiencia	factores		RESPUESTAS					
	X8	X9psi	Y4mm	C.V	Y5%	C.V	Y6 mg	C.V.
1	1	1	0.336	1.14	115.3	0.56	493.3	1.2
2	2	1	0.331	1.21	110.4	1.95	492.3	1.5
3	3	1	0.399	0.00	109.7	2.07	491.8	0.0
4	4	1	0.395	1.29	103.5	1.88	496.8	0.0
5	5	1	0.395	1.30	107.6	2.64	495.9	0.0
6	1	3	0.381	0.57	103.2	2.99	496	0.0
7	2	3	0.380	0.00	107.4	2.78	495.9	0.0
8	3	3	0.380	0.00	108.0	3.06	496.4	0.0
9	4	3	0.380	0.00	102.1	3.64	495.7	0.0
10	5	3	0.379	0.00	101.2	6.93	494.9	0.0

Tabla XI. Resultados de las respuestas evaluadas a los comprimidos

(1) ESTA RESPUESTA SE EVALUO SOLO UNA VEZ

Núñez N., L.

Parte Experimental

Y1 = DUREZA PROMEDIO (kgf)

Y2 = FRIABILIDAD (%)

Y3 = DESINTEGRACION PROMEDIO (s)

Y4 = ESPESOR PROMEDIO (mm)

Y5 = DISOLUCION PROMEDIO (%)

Y6 = MASA (mg)

X8 = No. DE LOTE

X9 = FUERZA DE COMPRESION (psi)

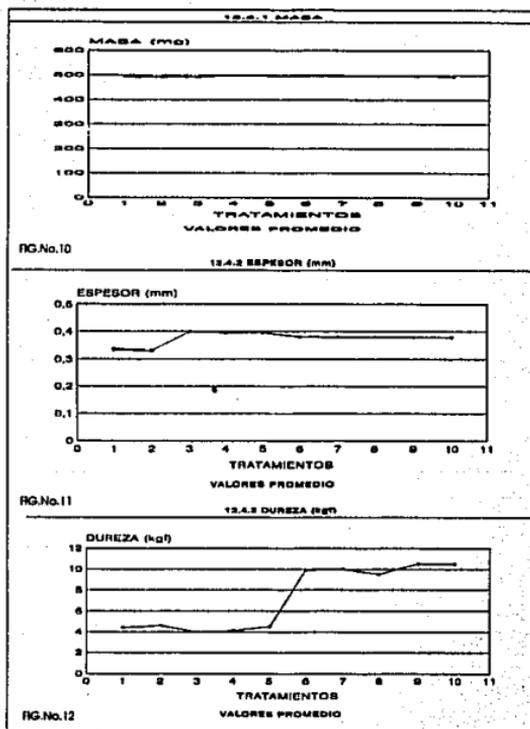
#### ANALISIS DE LAS VARIABLES DE RESPUESTA

En la gráfica No. 10 se representa la relación existente entre la masa de los comprimidos y los diferentes tratamientos realizados durante el presente estudio, nos muestra que no se presenta variación entre la uniformidad de la masa del comprimido y los tratamientos, es decir, la masa de los comprimidos no se ve afectada por el número de lote y fuerza de compresión.

En la gráfica No. 11 se representa la relación entre los tratamientos y el espesor de los comprimidos, se puede observar que existe una pequeña diferencia entre los espesores de las tabletas y los tratamientos 1 y 2, pero esto se explica por la baja fuerza de compresión a la que se trabajó (1 psi) y lo difícil que es mantener esta condición.

De modo general, puede decirse que el intervalo de fuerza de compresión a la cual se trabajó y el No. de lote no afectan en el espesor de los comprimidos.

En la gráfica No. 12 se presenta la relación existente entre la dureza de los comprimidos y los diferentes tratamientos realizados, se observa que se presenta diferencia entre los 5 primeros tratamientos y los 5 últimos, en los cuales se está variando la fuerza de compresión y el No. de lote, más adelante se presenta otra gráfica que nos muestra cual de los dos factores es el que influye en esta evaluación.



Núñez N., L.

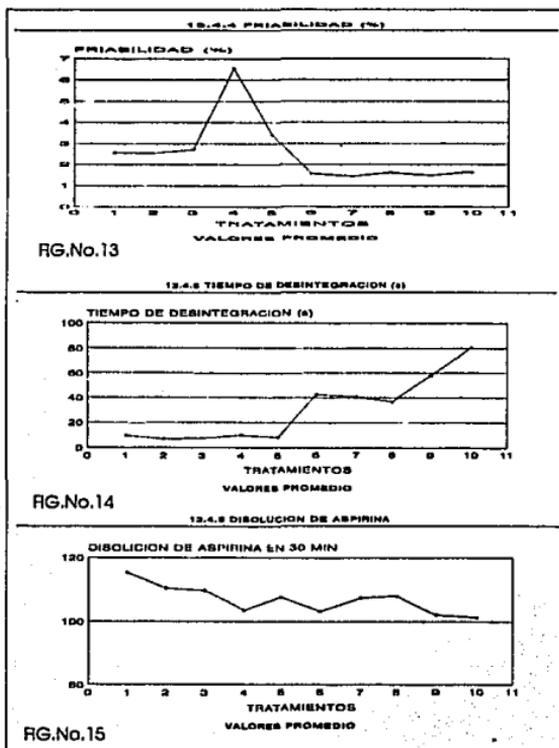
Parte Experimental

La gráfica No. 13 muestra que durante el tratamiento número 4, se presentó un error experimental, el cual se explica por la baja fuerza de compresión a la que se trabajó (1 psi) y lo difícil que resulta mantener esta condición.

De manera general, se puede decir que la friabilidad de los comprimidos no se ve afectada por la fuerza de compresión ni por el número de lote.

La figura número 14 nos muestra la relación presente entre el tiempo de desintegración y los tratamientos realizados durante la parte experimental, se puede observar que existe diferencia entre los tratamientos, esto indica que el tiempo de desintegración se ve afectado por la fuerza de compresión y/o por el número de lote, para determinar cual de estos dos factores tiene mayor influencia se presenta otro gráfico más adelante.

La figura No. 15 representa la relación que existe entre la fuerza de compresión y el número de lote con respecto a la disolución de la aspirina en 30 minutos, se puede observar que los tratamientos afectan a esta respuesta Para determinar cual de los factores tiene una mayor influencia se presenta más información en las siguientes figuras.



Núñez N., L.

Parte Experimental

La figura No. 16 nos muestra que la dureza de los comprimidos, se ve influenciada principalmente por la fuerza de compresión, se presenta una relación proporcional, a mayor fuerza de compresión, mayor dureza de los comprimidos.

Con lo que se refiere al número de lote, se observa que la influencia que tiene sobre la dureza de los comprimidos es mínima.

La figura No. 17 muestra la influencia que tiene la fuerza de compresión sobre el tiempo de desintegración de los comprimidos y se observa que se presenta una relación proporcional a mayor fuerza de compresión, mayor tiempo de desintegración.

Con respecto al número de lote se observa que también ejerce influencia sobre el tiempo de desintegración. Sin embargo esta influencia no afecta de manera significativa los tiempos, ya que los valores se modifican dentro del rango de 28 a 42 segundos.

La figura No. 18 muestra la influencia que tiene la fuerza de compresión sobre la disolución de la aspirina, se observa que a mayor fuerza de compresión menor porcentaje de aspirina disuelto en 30 minutos, sin embargo, aún con esta influencia los resultados obtenidos se encuentran dentro de especificaciones. ( $Q=80$ ) El número de lote también influye en el porcentaje de fármaco disuelto en 30 minutos y puede observarse que en este caso también se trabajó dentro de las especificaciones farmacopeicas.

La figura No. 19 muestra el perfil de disolución obtenido al realizar la evaluación. Se puede observar que el comportamiento de las curvas es relativamente homogéneo y no se presentan diferencias significativas entre los tratamientos, es decir la fuerza de compresión y el número de lote no influyen de manera significativa en el perfil de disolución.

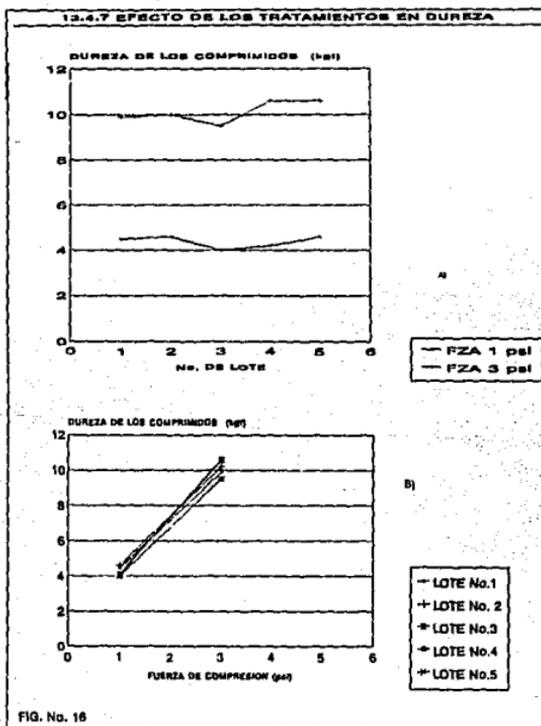


Figura No.16 Gráfico comparativo de dureza

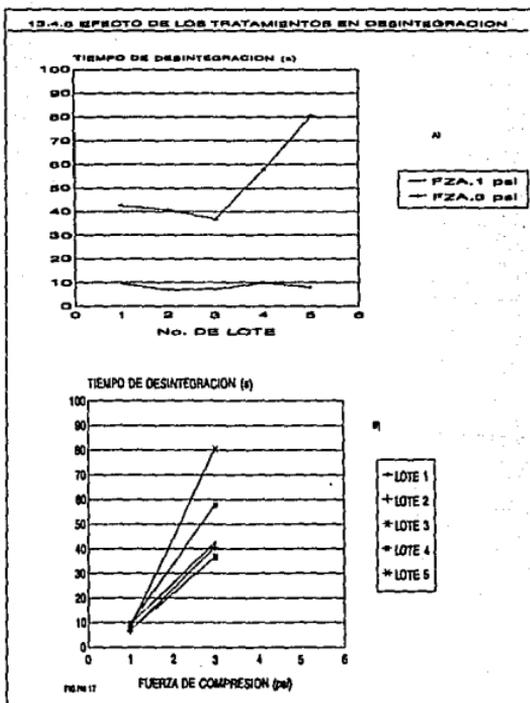


Fig. No. 17. Gráfico comparativo de desintegración

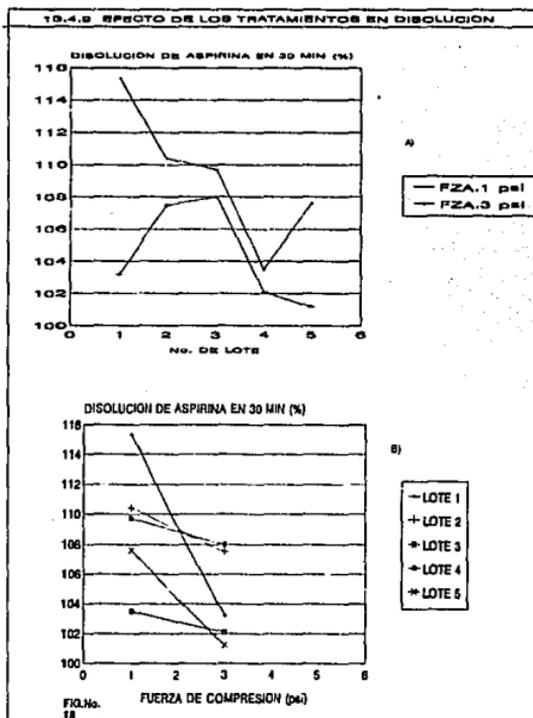


Figura No. 18 Gráfico comparativo disolución de aspirina en 30 minutos

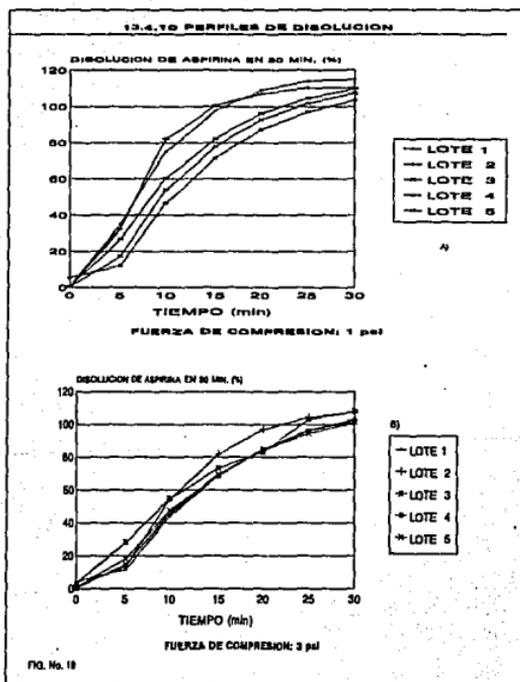


Figura 19 Perfiles de disolución

**13.5 MODELIZACION**

Los datos obtenidos se trataron en un programa estadístico computarizado (SAS) con la finalidad de obtener los datos que nos indicaron cual de los factores estudiados presenta mayor influencia sobre las respuestas evaluadas.

Respuesta	Parámetro	Coefficiente	Prob - Coef	R2	Prob - Mod	C.V: %
Y1 Dureza Kg	Intersepto X9	1.5010 0.0029	0.9940 0.9999	0.95	0.9999	9.90
Y2 Friabilidad (%)	Este parámetro no tiene influencia significativa					
Y3 Tiempo de desintegración (s)	Intersepto X1 X9 X9*X8	2.18.57 -352.26 0.012 0.003	0.9861 0.9903 0.9999 0.9999	0.93	0.9999	23.81
Y4 ESPESOR (mm)	Este parámetro no tiene influencia significativa					
Y5 % de Fármaco disuelto	Intersepto X8 X9	116.54 1.58 0.0024	0.9999 0.9999 0.9639	0.63	0.971	2.81
Y6 masa (mg)	Este parámetro no tiene influencia significativa					

Tabla XII. Modelización de las respuestas

X1 = DENSIDAD COMPACTADA (g/cm<sup>3</sup>)

X8 = No. DE LOTE

X9 = FUERZA DE COMPRESION (psi)

**El criterio de aceptación:**

Cuando en un modelo de respuesta, un coeficiente tiene una alta probabilidad de ser nulo ( $< 95$ ), es juzgado como que no tiene influencia significativa. Este criterio permite simplificar el modelo de respuesta por eliminación de los coeficientes no significativos.

En la tabla XII, se puede observar que existe una correlación lineal entre la variación de la fuerza de compresión y la dureza ( $r^2 = 0.95$ ), además, esta evaluación es independiente de las diferencias en las características del Ac-Di-Sol®.

Con lo que se refiere al tiempo de desintegración se puede decir que el 93 % de la variación observada se explica por la variación en la densidad compactada de la materia prima, la variación de la fuerza de compresión y por la interacción entre la variación del lote (X8) y la variación de la fuerza de compresión (X9). Sin embargo la variable que determina las variaciones en el tiempo de desintegración es la densidad compactada.

La disolución del principio activo es la respuesta que presenta menor correlación con los factores estudiados, No. de lote (X8) y fuerza de compresión (X9), ya que se obtiene una  $r^2 = 0.63$ , esto nos indica que no se están considerando algunos factores importantes que podrían estar correlacionados con la disolución. No obstante se puede observar que la disolución está influenciada preponderantemente por la variación en el No. de lote (1.58) con respecto a la fuerza de compresión (0.0024).

**13.6 PRECISION DEL MODELO**

El resultado de la modelización nos reporta que efectivamente la fuerza de compresión es el factor que tiene influencia en la dureza de los comprimidos, el modelo que explica esto se presenta a continuación:

$$\text{Dureza} = 1.50 + 0.0029 \text{ X9}$$

$$\text{X9} = \text{Fuerza de compresión}$$

Este modelo nos muestra que existe una fuente de error de 1.50, además existe un efecto positivo de la fuerza de compresión sobre la dureza, es

Núñez N., L. Parte Experimental  
decir, a mayor fuerza de compresión mayor dureza. Lo anterior se comprueba en la figura No. 16b

Este modelo al igual que los dos siguientes se obtuvieron con datos de regresión, obtenida del diseño de experimentos por análisis de varianza, con el propósito de facilitar el estudio de la influencia de los factores principales y de sus interacciones sobre las respuestas, se asoció a cada factor una variable central codificada, con la finalidad de normalizar la variación entre -1 y +1, cualquiera que sea el intervalo de variación y las unidades de los parámetros físicos considerados.

El tiempo de desintegración, se ve afectado por la densidad compactada del Ac-DiSol®, la fuerza de compresión y la interacción entre la fuerza de compresión y el número de lote.

El modelo que explica lo anterior se presenta a continuación:

Tiempo de desintegración =  $218.57 - 352.26 X1 + 0.012 X9 + 0.003X9X8$

X1 = Densidad compactada

X8 = No de lote

X9 = Fuerza de compresión

El modelo nos indica que existe una fuente de error muy grande, que puede explicarse, ya que esta evaluación se realizó en forma visual. Existe un efecto negativo de la densidad compactada sobre el tiempo de desintegración, lo cual se puede explicar, ya que cuando la cohesión entre las partículas del polvo es muy elevada, se dificulta la entrada del agua a los poros de la tableta y aumenta el tiempo de desintegración.

Se observa un efecto positivo de la fuerza de compresión y la interacción de ésta con el número de lote, lo anterior se puede explicar ya que como se mencionó anteriormente, fuerza de compresión adecuada disminuye el tiempo de desintegración.

El modelo anterior es de multivariabiles.

La disolución de aspirina a los 30 minutos, se ve afectada por la fuerza de compresión y el número de lote, siendo el número de lote el factor que tiene mayor influencia en esta determinación.

Núñez N., L.

Parte Experimental

El modelo que explica lo anterior se presenta a continuación:

$$\text{Disolución de aspirina} = 116.54 + 1.58 X8 + 0.0024 X9$$

X8 = No. de lote

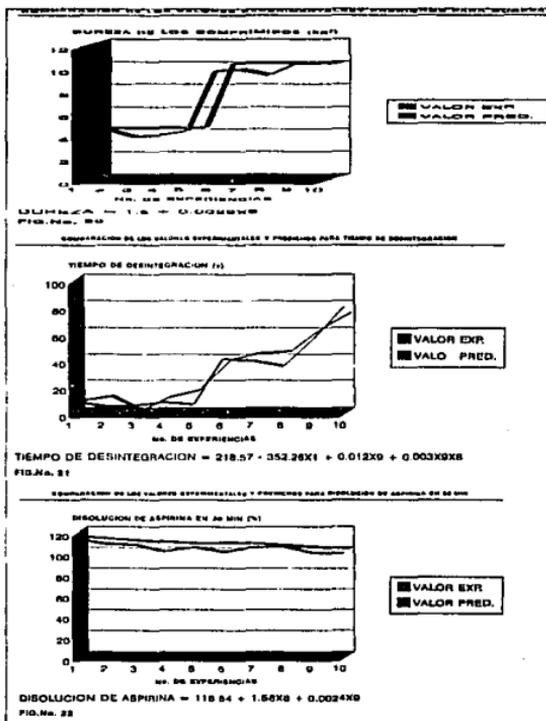
X9 = Fuerza de compresión

En este modelo se observa una fuente de error elevada, esto al igual que el coeficiente de correlación  $r = 0,63$ , nos indican que el modelo propuesto no se ajusta a las variables consideradas durante el presente estudio.

Existe un efecto positivo del No. de lote y la fuerza de compresión sobre la disolución de la aspirina.

Como puede observarse este modelo también es de multivariantes.

A continuación en la figura No. 20, 21 y 22 se presentan los modelos mencionados.



## 14. CONCLUSIONES

-El Ac-Di-Sol® como materia prima presenta pequeñas diferencias entre los lotes, evaluados, sin embargo éstas se encuentran dentro de especificaciones.

Los resultados obtenidos nos aportan la idea de reproducibilidad de los métodos actuales para caracterizar el Ac-Di-Sol® como materia prima.

Por medio de los modelos obtenidos y considerando las condiciones de trabajo ( fuerza de compresión 1 y 3 psi, 5 diferentes lotes de Ac-Di-Sol® y almidón en la formulación) es posible decir:

-La dureza de los comprimidos es independiente de la variación de lote de Ac-Di-Sol® y sólo se ve afectada por la fuerza de compresión.

El tiempo de desintegración de los comprimidos es la variable más sensible a cualquier cambio en las características del Ac-Di-Sol® (forma, tamaño de partícula, etc).

-La disolución del principio activo esta correlacionada con algunos factores que no se consideraron en el presente estudio, por lo que se sugiere para trabajos posteriores análisis más detallados en cuanto a la caracterización física del Ac-Di-Sol®.

Los diferentes lotes de Ac-Di-Sol® son reproducibles.

# ***APENDICES***

## A. DENSIDAD (31)

### Densidad verdadera: ( $\delta$ )

Considera a los espacios intermoleculares reales existentes al verter el polvo en la probeta.

### Densidad aparente o de bulto: ( $\delta'$ )

Para determinarla se conoce la masa inicial de una probeta, se vierte en ésta el polvo a evaluar y se pesa nuevamente la probeta, se cuantifica el volumen total, ocupado por el polvo, el volumen total es igual al volumen del polvo + el volumen del aire, entonces:

$$\text{Densidad aparente} = \frac{\text{masa (g)}}{\text{vol. total (ml)}}$$

### Densidad compactada o consolidada: ( $\delta_T$ )

Para conocerla nos auxiliamos de un aparato (Fig. No. 23) que sube y baja la probeta mencionada anteriormente, con la finalidad de golpearla y de ésta forma consolidar el polvo, teniendo un registro y unidad de control, con el cual se regula el número de golpes que da el rotor a la probeta (habiendo previamente vertido el polvo), de ésta forma el volumen disminuye y se suspenden los golpes cuando el volumen permanece constante. Las moléculas se compactan y se disminuye el espacio intermolecular. Cuando no se cuenta con el aparato se puede proceder manualmente, golpeando suavemente la probeta a una altura constante, hasta que el volumen no cambie.

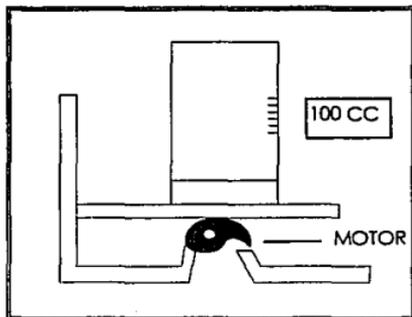


Figura 23. Aparato empleado para medir la densidad compactada

### B. VOLUMEN DE SEDIMENTACION (10-30 ml) (57)

Colochar 75 mililitros de agua en una probeta de 100 ml, adicionar 1.5 g de Ac-Di-Sol en porciones de 0.5 g. agitar vigorosamente después de cada adición. Agregar agua hasta llegar a 100 ml, agitar nuevamente hasta que todo el polvo este homogéneamente distribuido y agitar durante 4 horas. Observar el volumen de sedimentación de la masa.

### C. FACTOR HAUSNER (26)

Es una medida de compresibilidad de las partículas sólidas, la cual también es expresada como K (compresibilidad)

El factor de Hausner (HF) se obtiene como sigue:

$$HF = \delta_r / \delta'$$

La compresibilidad (K) se obtiene con:

$$K = (\delta_r - \delta') / \delta_r$$

Donde:

- HF = Factor Hausner
- $\delta_r$  = Densidad compactada
- $\delta'$  = Densidad aparente
- K = Compresibilidad

Se considera que los valores de K que se encuentren en el rango de 0.05-0.15 tienen buenas propiedades de flujo, mientras que los valores por encima de 0.4 indican propiedades pobres de flujo.

#### D. $V_{10} - V_{500}$

Por medio de esta determinación es posible evaluar el flujo del polvo y la expulsión del aire particular, los valores mayores de 20 ml indican flujo deficiente y una lenta expulsión del aire.

#### E. POROSIDAD (31)

Esta evaluación se utiliza para describir el grado de consolidación en el polvo, se determina con la siguiente relación:

$$1 - \delta' / \delta_i$$

Donde:

$\delta'$  = Densidad aparente

$\delta_i$  = Densidad compactada

#### F. pH (5-7) (57)

Mezclar 1 g. de Ac-Di-Sol con 99 ml de agua durante una hora y medir el pH.

#### G. PERDIDA POR SECADO ( < 10 ) (57)

Pesar 3-5 g. de muestra en un recipiente tarado, poner el recipiente a 105 C durante 3 horas. Retirar tapar y colocar en un desecador. Calcular el peso del sólido en porcentaje.

#### H. INFRARROJO

Las muestras se trataron por el método de pastilla, utilizando como soporte bromuro de potasio. El barrido en todos los casos se realizó en el intervalo de 4000-600  $\text{cm}^{-1}$ .

## **I. MICROSCOPIA ELECTRONICA DE BARRIDO (18)**

La muestra se trató como se describe a continuación:

Se colocó una pequeña cantidad del polvo en un portamuestras cilíndrico de bronce mediante el empleo de una cinta adhesiva con pegamento por ambos lados. Posteriormente se rodeó la muestra con pintura de carbono con la finalidad de mejorar la conductividad. Finalmente se recubrió con un baño fino de oro. Las muestras se observaron bajo el microscopio electrónico.

## **J. PRUEBA DE DISOLUCION**

Se empleó el aparato descrito en la U.S.P. XX, utilizando canastillas.

Preparación de solución buffer de acetatos pH 4.5: Mezclar 2.99 gramos de acetato de sodio trihidratado y 1.66 mililitros del ácido acético glacial, llevar a 1000 mililitros con agua y mezclar. Realizar la prueba con 6 muestras.

Colocar cada tableta en el aparato con 500 ml de la solución amortiguadora 0.05M de acetato como medio de disolución y operar el aparato a 50 rpm durante 30 minutos.

Determinar la cantidad de ácido acético salicílico en solución, en porción filtrada del medio de disolución, diluida convenientemente, en celdas de 1 cm, a longitud de onda de máxima absorbancia de 256 - 2 nm, en comparación con una solución de ácido acético salicílico (solución de referencia) en solución amortiguadora 0.05 M de acetato, de concentración conocida, preparada en el momento de su uso.

Interpretación:

Realizar la prueba con 6 muestras y ninguno de los resultados individuales será menor de  $Q + 5$  por ciento.

Si esto no se cumple repetir la prueba con 6 tabletas adicionales y el promedio de los 12 resultados debe ser igual o mayor de  $Q - 15\%$ . Si esto no se cumple, probar 12 muestras más y el promedio de las 24 determinaciones debe ser igual o mayor que  $Q - 15\%$ . En donde Q es la cantidad de ingrediente activo disuelto, indicada para cada producto. Para la aspirina  $Q = 80\%$ .

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

ANEXO K

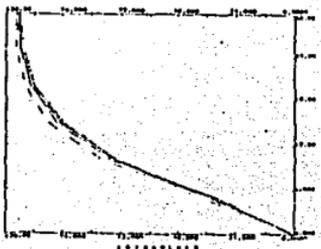
K-1

LECTURAS DE ABSORBANCIA

CELDA	0	1	2	3	4	5	6
TIEMPO (min)	Abs						
0.000	0.2660	0.0000	-0.001	0.0000	0.0000	-0.002	0.0000
5.000	0.2660	0.0860	0.0920	0.1020	0.0890	0.0940	0.0920
10.00	0.2660	0.1990	0.1940	0.1940	0.2090	0.1950	0.1930
15.00	0.2660	0.2600	0.2520	0.2560	0.2700	0.2550	0.2540
20.00	0.2660	0.2890	0.2860	0.2880	0.2950	0.2840	0.2850
25.00	0.2660	0.3000	0.2970	0.3010	0.3050	0.2970	0.3000
30.00	0.2660	0.3020	0.3020	0.3060	0.3060	0.3020	0.3040

RESULTADOS

CELDA	1	2	3	4	5	6	min	max	media	RSD
TIEMPO (min)										
0.000	0.0000	-0.380	0.0000	0.0000	-0.760	0.0000	-0.760	0.0000	-0.190	-167.3
5.000	32.668	34.948	38.746	33.808	35.707	34.948	32.668	38.746	35.137	5.8717
10.00	75.593	73.694	73.694	79.372	74.074	73.314	73.314	79.372	74.960	3.0834
15.00	98.765	93.726	97.245	102.56	96.865	96.486	95.726	102.56	97.942	2.5310
20.00	109.78	108.64	109.40	112.06	107.88	108.26	107.88	112.06	109.34	1.3798
25.00	113.96	112.82	114.34	115.86	112.82	113.96	112.82	115.86	113.96	0.9880
30.00	114.72	114.72	116.24	116.24	114.72	115.48	114.72	116.24	115.35	0.6478



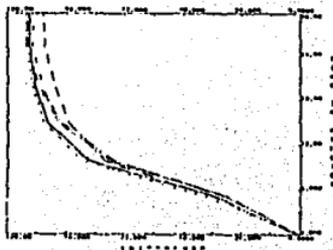
K-2

LECTURA DE ABSORBANCIA

CELDA	0	1	2	3	4	5	6
TIEMPO (min)	Abs						
0.000	0.2640	0.0020	0.0000	0.0000	0.0010	0.0010	0.0010
5.000	0.2650	0.0890	0.0990	0.0930	0.0770	0.0780	0.0750
10.00	0.2640	0.2280	0.2350	0.2110	0.2010	0.2040	0.2080
15.00	0.2640	0.2720	0.2760	0.2500	0.2580	0.2610	0.2610
20.00	0.2640	0.2850	0.2880	0.2650	0.2810	0.2780	0.2830
25.00	0.2620	0.2880	0.2710	0.2720	0.2700	0.2850	0.2900
30.00	0.2640	0.2700	0.2920	0.2770	0.2930	0.2860	0.2930

RESULTADOS

CELDA	DISUELTO						min	max	media	RSD
	1	2	3	4	5	6				
TIEMPO (min)										
0.000	0.7653	0.0000	0.0000	0.3827	0.3827	0.3827	0.0000	0.7653	0.3190	90.333
5.000	33.935	37.748	35.461	29.360	29.741	28.597	28.597	37.748	32.474	11.610
10.00	87.265	89.944	80.759	76.931	78.079	79.610	76.931	89.944	82.098	6.4203
15.00	104.11	105.64	95.686	98.747	99.896	99.896	95.686	105.64	100.66	3.6152
20.00	109.08	110.23	101.43	107.55	106.40	109.32	101.43	110.23	107.17	2.8932
25.00	111.07	112.23	104.90	111.84	109.91	111.84	104.90	112.23	110.30	2.5115
30.00	111.00	111.76	106.02	112.14	109.46	112.14	106.02	112.14	110.42	2.1560



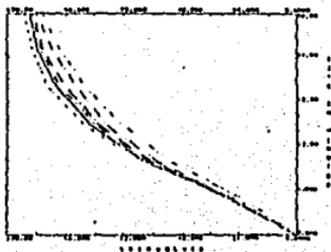
K-3

## LECTURAS DE ABSORBANCIA

CELDA	0		1		2		3		4		5		6	
TIEMPO (min)	Abs													
0.000	0.2620	0.0020	0.0000	0.0010	0.0010	0.0010	0.0030	0.0000	0.0000	0.0010	0.0010	0.0010	0.0010	0.0010
5.000	0.2620	0.0750	0.0670	0.0710	0.0720	0.0720	0.0720	0.0710	0.0720	0.0710	0.0710	0.0710	0.0710	0.0710
10.00	0.2620	0.1650	0.1660	0.1580	0.1520	0.1520	0.1520	0.1520	0.1520	0.1520	0.1520	0.1520	0.1520	0.1520
15.00	0.2620	0.2230	0.2100	0.2140	0.2050	0.2050	0.2050	0.2050	0.2050	0.2050	0.2050	0.2050	0.2050	0.2050
20.00	0.2620	0.2570	0.2680	0.2500	0.2380	0.2380	0.2380	0.2380	0.2380	0.2380	0.2380	0.2380	0.2380	0.2380
25.00	0.2620	0.2790	0.2850	0.2730	0.2630	0.2630	0.2630	0.2630	0.2630	0.2630	0.2630	0.2630	0.2630	0.2630
30.00	0.2620	0.2880	0.2930	0.2850	0.2810	0.2810	0.2810	0.2810	0.2810	0.2810	0.2810	0.2810	0.2810	0.2810

RESULTADOS  
% DISUELTOS

CELDA	1	2	3	4	5	6	min	max	media	RSD
TIEMPO (min)										
0.000	0.7713	0.0000	0.3857	1.1570	0.0000	0.3857	0.0000	1.1570	0.4499	100.20
5.000	29.925	25.839	77.382	27.768	27.382	22.754	22.754	28.925	26.675	8.0972
10.00	63.635	64.020	60.935	58.621	62.092	53.222	53.222	64.020	60.421	6.6783
15.00	86.003	88.703	82.532	79.061	84.075	72.890	72.890	88.703	82.211	6.8138
20.00	99.887	103.36	96.416	91.788	98.344	87.931	87.931	103.36	96.287	3.8246
25.00	107.60	109.91	105.29	101.43	106.06	98.344	98.344	109.91	104.77	4.0235
30.00	111.07	113.00	109.91	108.37	110.30	105.67	105.67	113.00	109.72	2.2751



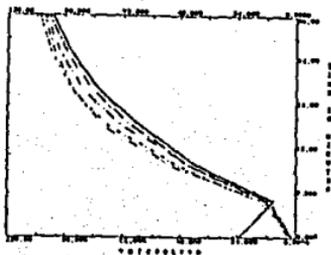
# K-4

## LECTURAS DE ABSORBANCIA

CELDA	0	1	2	3	4	5	6
TIEMPO (min)	Abs						
0.000	0.2810	0.0680	0.0030	0.0050	0.0040	0.0080	0.0040
5.000	0.2790	0.0260	0.0420	0.0350	0.0320	0.0370	0.0310
10.00	0.2810	0.1180	0.1430	0.1270	0.1280	0.1520	0.1190
15.00	0.2810	0.1830	0.2190	0.1930	0.2030	0.2250	0.1830
20.00	0.2810	0.2300	0.2620	0.2380	0.2490	0.2610	0.2310
25.00	0.2810	0.2620	0.2860	0.2680	0.2760	0.2820	0.2660
30.00	0.2790	0.2820	0.2980	0.2860	0.2900	0.2920	0.2860

## RESULTADOS

CELDA	% DISUELTO						min	max	media	RSD
	1	2	3	4	5	6				
TIEMPO (min)										
0.000	23.476	1.0671	1.7785	1.4228	2.8456	1.4228	1.0671	23.476	5.3354	166.86
5.000	9.3144	15.046	12.539	11.464	13.255	11.106	9.3144	15.046	12.121	16.234
10.00	41.972	50.865	45.173	45.529	54.066	42.328	41.972	54.066	46.655	10.358
15.00	65.092	77.897	68.649	72.206	80.032	65.092	65.092	80.032	71.495	8.9443
20.00	81.810	93.192	84.656	88.568	92.837	82.166	81.810	93.192	87.205	5.8567
25.00	93.192	101.73	95.327	98.172	100.31	94.615	93.192	101.73	97.224	3.4837
30.00	101.03	106.76	102.46	103.89	104.61	102.46	101.03	106.76	103.53	1.9448



K-5

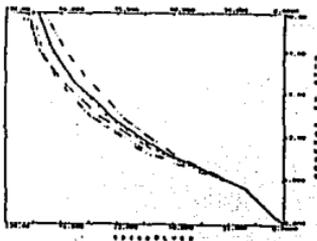
LECTURAS DE ABSORBANCIA

CELDA	0	1	2	3	4	5	6
TIEMPO (min)	Abs						
0.000	0.2960	0.0000	0.0000	-0.001	0.0000	-0.002	-0.001
5.000	0.2960	0.0489	0.0530	0.0520	0.0510	0.0520	0.0500
10.00	0.2960	0.1500	0.1550	0.1570	0.1420	0.1750	0.1680
15.00	0.2960	0.2190	0.2230	0.2350	0.2040	0.2450	0.2450
20.00	0.2960	0.2650	0.2660	0.2800	0.2470	0.2850	0.2860
25.00	0.2960	0.2950	0.2950	0.3190	0.2780	0.3110	0.3060
30.00	0.2960	0.3100	0.3110	0.3250	0.3030	0.3270	0.3180

RESULTADOS

1 DISUELTO

CELDA	1	2	3	4	5	6	min	max	media	RSU
TIEMPO (min)										
0.000	0.0000	0.0000	-0.341	0.3414	-0.683	-0.341	-0.683	0.3414	-0.171	-377.2
5.000	16.788	18.092	17.751	17.410	17.751	17.068	16.788	18.092	17.410	3.5078
10.00	51.205	52.911	53.594	48.474	59.739	57.349	48.474	59.739	53.879	7.5967
15.00	74.759	76.124	79.538	69.678	83.634	82.952	69.678	83.634	77.774	6.8584
20.00	90.462	91.893	95.582	84.317	97.289	97.630	84.317	97.630	92.689	5.3554
25.00	109.02	109.70	105.82	94.877	106.16	104.46	94.877	106.16	102.01	4.2507
30.00	105.82	106.16	110.26	105.43	111.63	106.55	103.43	111.63	107.64	2.8411



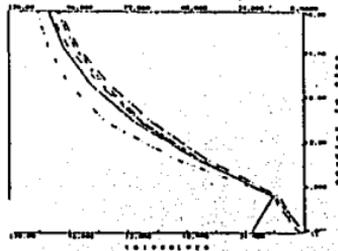
K-6

## LECTURAS DE ABSORBANCIA

CELDA	0	1	2	3	4	5	6
TIEMPO (min)	Abs						
0.000	0.2760	0.0620	0.0060	0.0020	0.0040	0.0000	0.0000
3.000	0.2760	0.0750	0.0380	0.0270	0.0270	0.0240	0.0230
10.00	0.2760	0.1290	0.1250	0.1170	0.1290	0.1260	0.1530
15.00	0.2760	0.2030	0.1950	0.1870	0.1970	0.1950	0.2370
20.00	0.2760	0.2560	0.2470	0.2350	0.2440	0.2380	0.2870
25.00	0.2760	0.2870	0.2740	0.2700	0.2910	0.2750	0.3050
30.00	0.2760	0.3060	0.2950	0.2950	0.3050	0.2970	0.3180

## RESULTADOS

CELDA	1 DISUELTO						min	max	media	RSD
	1	2	3	4	5	6				
TIEMPO (min)										
0.000	21.165	2.0482	0.6827	1.7655	0.0000	0.0000	0.0000	21.165	4.2162	198.19
3.000	11.948	12.772	7.8776	12.670	11.606	11.263	9.8976	12.772	11.720	9.3223
10.00	44.026	41.989	39.940	44.026	42.012	52.227	39.940	52.227	44.207	9.5422
15.00	69.277	66.566	62.470	67.247	65.883	80.902	62.470	80.903	68.728	9.2679
20.00	87.287	82.610	79.538	85.292	81.245	96.265	79.538	96.265	85.057	7.1543
25.00	97.972	93.574	92.168	95.923	93.195	104.46	92.168	104.46	96.208	4.7261
30.00	104.46	100.70	100.02	104.12	101.39	108.55	100.02	108.55	103.21	3.0852



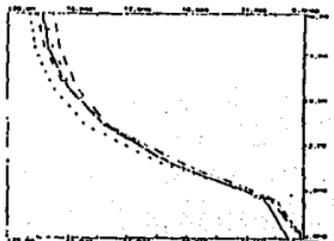
K-7

LECTURAS DE ABSORBANCIA

CELDA	0	1	2	3	4	5	6
TIEMPO (min)	Abs	Abs	Abs	Abs	Abs	Abs	% Abs
0.000	0.2950	0.0180	0.0070	0.0000	0.0050	0.0000	-0.000
5.000	0.2950	0.0480	0.0400	0.0400	0.0400	0.0340	0.0240
10.00	0.2950	0.1600	0.1720	0.1610	0.1620	0.1470	0.1200
5.00	0.2950	0.2370	0.2600	0.2730	0.2790	0.2340	0.2320
0.00	0.2950	0.2810	0.2950	0.2710	0.2840	0.2850	0.2780
5.00	0.2950	0.3030	0.3190	0.2990	0.3070	0.3070	0.2980
30.00	0.2950	0.3110	0.3260	0.2990	0.3170	0.3200	0.3100

RESULTADOS

CELDA	% DISUELTO						min	max	media	RSD
	1	2	3	4	5	6				
TIEMPO (min)										
0.000	6.1654	1.0276	0.0000	1.0276	0.0000	-0.685	-0.685	6.1654	1.2589	198.67
5.000	16.441	13.701	13.701	13.701	11.646	11.646	11.646	16.441	13.472	13.127
10.00	54.803	58.914	53.146	53.487	50.351	51.778	50.351	58.914	54.347	5.6685
15.00	81.178	87.056	79.878	81.863	80.150	79.465	79.465	87.056	81.920	4.4004
20.00	96.249	102.41	92.653	97.276	96.924	95.221	92.822	102.41	96.817	3.3780
25.00	105.78	109.26	99.331	105.15	105.15	102.07	99.331	109.26	104.13	3.2000
30.00	106.37	111.66	102.41	108.28	107.61	106.18	102.41	111.66	107.47	2.9851



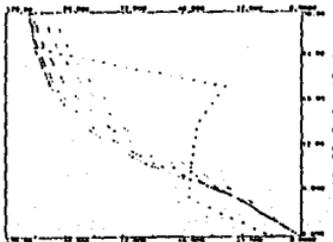
K-8

LECTURAS DE ABSORBANCIA

CELDA	0	1	2	3	4	5	6
TIEMPO (min)	Abs						
.000	0.2740	0.0010	0.0330	0.0010	0.0010	0.0030	0.0020
.000	0.2740	0.0700	0.1240	0.0890	0.0720	0.0710	0.0610
0.00	0.2740	0.1770	0.1210	0.1680	0.1560	0.1480	0.1330
5.00	0.2760	0.2480	0.1180	0.2400	0.2200	0.2030	0.1910
0.00	0.2770	0.2830	0.0850	0.2780	0.2640	0.2440	0.2320
5.00	0.2770	0.3000	0.2920	0.2970	0.2900	0.2750	0.2810
0.00	0.2770	0.3070	0.3040	0.3070	0.3040	0.2940	0.2870

RESULTADOS

CELDA	% DISUELTO						min	max	media	RSD
	1	2	3	4	5	6				
TIEMPO (min)										
.000	0.3644	12.024	0.3644	0.3644	1.0931	0.7287	0.3644	12.024	2.4699	187.96
.000	25.508	45.182	25.142	28.235	25.870	22.227	22.227	45.182	28.360	29.493
0.00	64.494	44.089	80.486	58.842	53.198	48.462	44.089	64.494	54.595	13.894
5.00	89.710	41.981	88.818	79.581	73.432	69.091	41.981	89.710	73.432	23.518
0.00	102.00	30.836	100.20	95.153	87.944	83.819	30.836	102.00	83.259	32.098
5.00	108.13	105.24	107.05	104.52	99.117	94.071	94.071	108.13	103.02	5.2239
0.00	110.65	109.57	110.65	109.57	105.97	101.64	101.64	110.65	108.01	3.3012



K-9

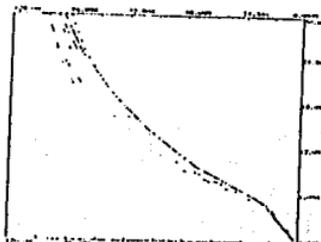
LECTURAS DE ABSORBANCIA

CELDA	0	1	2	3	4	5	6
TIEMPO (min)	Abs						
3.000	0.2940	0.0000	0.0030	0.0000	0.0030	0.0000	-0.0002
5.000	0.2940	0.0410	0.0420	0.0420	0.0440	0.0470	0.0380
10.00	0.2930	0.1260	0.1230	0.1250	0.1410	0.1510	0.1320
15.00	0.2940	0.1990	0.1700	0.1980	0.2110	0.2270	0.1750
20.00	0.2940	0.2320	0.2320	0.2360	0.2620	0.2720	0.2440
25.00	0.2940	0.2670	0.2640	0.2720	0.2940	0.2970	0.2900
30.00	0.2940	0.2870	0.2820	0.2930	0.3110	0.3090	0.2980

RESULTADOS

1 DISUELTO

CELDA	1	2	3	4	5	6	min	max	media	FSD
TIEMPO (min)										
0.000	0.2457	1.0311	0.0000	1.0311	0.0000	-0.687	-0.687	1.0311	0.2864	232.89
5.000	14.071	14.475	14.475	15.122	16.153	15.060	15.060	16.153	14.549	7.1127
10.00	43.482	43.107	43.107	48.625	52.074	48.666	43.107	52.074	46.039	7.9521
15.00	69.613	65.300	69.613	72.518	78.017	67.019	64.613	78.017	68.680	7.9521
20.00	79.735	79.735	81.110	90.046	95.826	83.860	79.735	95.826	84.719	6.9785
25.00	91.764	90.733	93.893	101.04	102.07	96.232	90.733	102.07	95.897	4.9972
30.00	99.325	96.730	101.39	106.89	105.86	102.42	96.930	106.89	102.13	3.7193



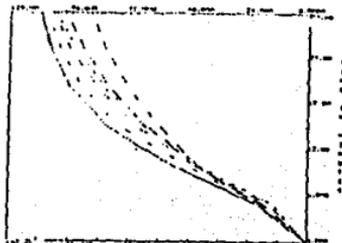
## K-10

## LECTURA DE ABSORBANCIA

CELDA	0	1	2	3	4	5	6
TIEMPO (min)	Abs						
0.000	0.2930	0.0000	0.0030	0.0000	0.0050	0.0000	-0.001
5.000	0.2930	0.0600	0.0420	0.0530	0.0580	0.0460	0.0550
10.00	0.2910	0.1580	0.1280	0.1320	0.1270	0.1320	0.1410
15.00	0.2930	0.2350	0.1700	0.1870	0.1750	0.2090	0.2200
20.00	0.2910	0.2770	0.2360	0.2310	0.2080	0.2490	0.2640
25.00	0.2910	0.2970	0.2700	0.2610	0.2330	0.2770	0.2870
30.00	0.2910	0.3110	0.2750	0.2850	0.2540	0.2780	0.3060

## RESULTADOS

CELDA	DISUELTO						min	max	media	RSD
	1	2	3	4	5	6				
TIEMPO (min)										
0.000	0.3449	1.0246	0.0000	1.0246	0.0000	-0.345	-0.345	1.0246	0.3449	167.33
5.000	20.672	14.984	18.278	20.002	15.864	18.767	14.404	20.672	18.048	13.788
10.00	54.662	44.445	45.824	44.793	45.834	48.737	44.445	54.662	47.435	8.3811
15.00	81.042	65.523	65.178	60.350	68.972	75.867	60.350	81.042	69.487	11.002
20.00	96.183	81.946	80.210	72.224	85.071	91.669	72.224	96.183	84.550	10.089
25.00	105.82	93.732	90.627	81.399	96.183	100.33	81.399	105.82	94.787	8.2862
30.00	107.97	102.63	98.761	88.176	105.47	106.23	88.176	107.97	101.22	7.0196



## ANEXO L

L-VARIABLE  
DEPENDIENTE  
Y5

FUENTE	G.L.	SUMA DE CUADRADOS	MEDIA	VALOR	Pr>F
MODELO	2	110.602	55.301	6.12	0.0290
ERROR	7	63.251	9.035		
TOTAL	9	173.853			
R CUADRADA	C.V.	MSE	Y5		
			MEDIA		
0.6361	2.81	3.005	106.87		
FUENTE	G.L.	TIPO I SS	MEDIA	F VALOR	Pr>F
X8	1	50.08	50.086	5.54	0.0508
X9	1	60.51	60.516	6.70	0.0361
FUENTE	G.L.	TIPO III SS	MEDIA	F VALOR	Pr>F
X8	1	50.08	50.086	5.54	0.0508
X9	1	60.51	60.516	6.70	0.0361
PARAMETRO	ESTIMADO	T PARA Ho:	Pr>a	ERROR	
				STD EST	
INTERCEPTO	116.53	39.78	0.0001	2.9298	
X8	-1.58	-2.35	0.0508	0.6721	
X9	-0.002	-2.59	0.0361	0.0009	
OBSERVACION	OBSERVADO	RESIDUAL	BAJO 95%		
		PREDICHO	ALTO		
			95%		
1	115.35	112.497	108.0014		
		2.853	116.9925		
2	110.42	110.914	107.3604		
		-0.494	114.4685		
3	109.72	109.332	106.1531		
		0.388	112.5108		
4	103.53	107.749	104.1954		
		-4.219	111.3035		
5	107.64	106.167	101.6714		
		1.473	110.6625		
6	103.21	107.577	103.0814		
		-4.367	112.0725		
7	107.49	105.994	102.4404		
		1.495	109.5485		
8	108.01	104.412	101.2331		

			3.598	107.5908
9	102.13		102.829	99.2754
			-0.699	106.3835
10	90.00		72.670	64.0893
			17.329	81.2522
11	10.40		6.579	0.6357
			3.820	12.5236
12	6.60		10.360	4.3243
			-3.760	16.3963
13	8.50		-0.054	-7.7474
			8.554	7.6384
14	9.50		9.574	4.5532
			-0.074	14.5953
15	9.00		14.940	9.6409
			-5.940	20.2405
16	45.00		37.722	29.4632
			7.277	45.9819
17	41.00		48.150	41.4020
			-7.150	54.8989
18	35.00		44.382	37.2715
			-9.382	51.4930
19	57.00		60.657	54.8777
			-3.657	66.4376
20	71.00		72.670	64.0893
			-1.670	81.2522
SUMA	DE	-0.0000000		
RESIDUALES				
SUMA	DE	815.24343		
RESIDUALES				
CUADRADA				
SUMA	DE	0.0000000		
RESIDUALES				
ERROR-STD				
		1488.95451		
PRIMER ORDEN		-0.06009719		
DE				
AUTOCORRELA				
CION				
DURBIN	-	2.11125246		
WATSON D				

## L-2

VARIABLE  
DEPENDIENTE Y3  
FUENTE

G.L.	SUMA DE CUADRADOS	MEDIA	VALOR	Pr>F	
MODELO	3	11404.318	3801.439	74.61	0.0001
ERROR	16	815.243	50.952		
TOTAL	19	12219.562			
R CUADRADA	C.V.	MSE	Y3MEDIA		
0.9332	23.81	7.138	29.97		
FUENTE	G.L.	TIPO I SS	MEDIA	F	Pr>F
X1	1	15.61	15.614	0.31	
				VALOR	
X9	1	9433.52	9433.526	185.14	0.5875
X9*X8	1	1955.17	1955.17	38.37	0.0001
					0.0001
FUENTE	G.L.	TIPO III SS	MEDIA	F	Pr :F
X1	1	438.37	438.376	8.60	0.0097
X9	1	1536.82	1536.82	30.16	0.0001
X9*X8	1	1955.17	1955.17	38.37	0.0001
					0.0001
PARAMETRO	ESTIMADO	T PARA Ho:	Pr>n	ERROR STD EST	
INTERCEPTO	218.56	2.76	0.0139	79.1676	
X1	-352.26	-2.93	0.0097	120.0946	
X9	0.01	5.49	0.0001	0.0022	
X9*X8	0.003	6.19	0.0001	0.0005	
OBSERVACION	OBSERVADO	RESIDUAL	BAJO		
		PREDICHO	ALTO		
1	8.70	6.579	0.6345		

		2.120	12.5236
2	7.00	10.360	4.3243
		3.360	16.3963
3	6.10	0.054	7.7474
		6.154	7.6384
4	10.00	9.574	4.5532
		0.425	14.5953
5	7.00	14.940	9.6409
		7.940	20.2405
6	40.00	37.722	29.4632
		2.277	45.9819
7	40.50	37.582	30.4963
		2.917	44.6690
8	38.50	44.382	37.2715
		5.882	51.4930
9	58.60	60.657	54.8000
10	101.22	101.247	96.7514
		0.027	105.742
			5

SUMA DE -0.000000  
RESIDUALES  
SUMA DE 63.251435  
RESIDUALES CUADRADA  
SUMA DE 0.000000  
RESIDUALES ERROR-STD  
139.00844  
PRIMER ORDEN DE -0.3088579  
AUTOCORRELACION  
DURBIN - WATSON 2.4890178  
D

### L-3

RESULTADOS  
OBTENIDOS  
POR MEDIO  
DEL PAQUETE  
SAS  
VARIABLE  
DEPENDIENTE  
Y1

FUENTE	G.L.	SUMA DE CUADRADOS	MEDIA	VALOR	Pr>F
MODELO	1	165.082	165.0825	320.59	0.0001
ERROR	18	9.268	0.5149		
TOTAL	19	174.351			
R CUADRADA	C.V.	MSE	Y1 MEDIA		
0.9468	9.90	0.717	7.247		
FUENTE	G.L.	TIPO I SS	MEDIA	F VALOR	Pr>F
X9	1	165.08	165.082	320.59	0.0001
FUENTE	G.L.	TIPO III SS	MEDIA	F VALOR	Pr>F
X9	1	165.08	165.082	320.59	0.0001
PARAMETRO	ESTIMADO	T PARA Ho:	Pr>ñ	ERROR	STD
				EST	
INTERCEPTO	1.50	4.18	0.0006	0.3587	
X9	0.002	17.90	0.0001	0.0001	
OBSERVACION	OBSERVADO	RESIDUAL	BAJO 95%		
		PREDICHO	ALTO 95%		
1	3.74	4.374	3.8972		
		-0.634	4.8507		
2	4.37	4.374	3.8972		
		-0.004	4.8507		
3	2.67	4.374	3.8972		
		-1.704	4.8507		
4	3.70	4.374	3.8972		
		-0.674	4.8507		
5	4.27	4.374	3.8972		
		-0.104	4.8507		
6	9.72	10.120	9.6432		
		-0.400	10.5967		
7	9.30	10.120	9.6432		
		-0.820	10.5967		

8	9.32	10.120	9.6432
		-0.800	10.5967
9	10.90	10.120	9.6432
		0.780	10.5967
10	10.80	10.120	9.6432
		0.680	10.5967
11	5.15	4.374	3.8972
		0.776	4.8507
12	4.90	4.374	3.8972
		0.526	4.8507
13	5.45	4.374	3.8972
		1.076	4.8507
14	4.62	4.374	3.8972
15	4.87	4.374	3.8972
		0.496	4.8507
16	10.12	10.120	9.6432
		0.000	10.5967
17	10.75	10.120	9.6432
		0.630	10.5967
18	9.72	10.120	9.6432
		-0.400	10.5967
19	10.27	10.120	9.6432
		0.150	10.5967
20	10.30	10.120	9.6432
		0.180	10.5967
SUMA	DE	-0.0000000	
RESIDUALES			
SUMA	DE	9.2688400	
RESIDUALES			
CUADRADA			
SUMA	DE	0.0000000	
RESIDUALES			
ERROR-STD			
		11.44301235	
PRIMER		0.40603657	
ORDEN	DE		
AUTOCORRELA			
CION			
DURBIN	-	1.14106490	
WATSON D			

# ***BIBLIOGRAFIA***

- 1.- American Pharmaceutical Association. Handbook of Pharmaceutical Excipient. Washington D.C. U.S.A. Staff. 45-48 (1986)
- 2.- Ander Paul y J Sunnessa. Principios de Química. Limusa. 7ma reimpresión. México. 1982:234-237
- 3.- Bolhuis G.K., van Kamp, H.V., Lerk, C.F. et al, "On the mechanism of action of modern disintegrants". Acta Pharm.Technol. 28 (2), 111 (1982).
- 4.- Bolhuis G.K., Smallegenbroek, A.J. y Lerk, C.F., "Interaction of tablet disintegrants and magnesium stearate during mixing, I: Effect on tablet disintegration". J. Pharm. Sci. 70 (12), 1328 (1981)
- 5.- C.Caramella, P. Colombo, et al, " A physical analysis of the phenomenon of tablet disintegration". International Journal of Pharmaceutics. 44, 177-186 (1988).
6. C.Caramella, F.Ferrari, et al, " Disintegrants in solid dosage forms". Drug Development and Industrial Pharmacy. 16 (17), 1561-2577 (1990).
7. C.Caramella, P. Colombo, et al. "Water uptake and disintegrating force measurements: towards a general understanding of disintegration mechanisms". Drug Development and Industrial Pharmacy. 12 (11-13), 1749-1766 (1986).
8. Cárcamo Cid Edison. "Cinética de disolución de medicamentos". Facultad de Ciencias Básicas y Farmacéuticas. Washington D.C., 35-71 (1981).
9. Cid, E., Jaminet F. J. Pharm. Belg. 26, 30 (1971).
10. Cid, E., Jaminet F. J. Pharm. Belg. 26, 360 (1971).
11. Cid, E., Jaminet F. J. Pharm. Belg. 26, 369 (1971).
12. Cid, E., Jaminet F. Pharm. Acta Helv.. 46, 167 (1971).
13. Cid, E., Jaminet F. Ann. Pharm. Franc., 31, 73 (1973).
- 14.- Cooper, B.F., Brecht, A.E., J. Am. Pharm. Assoc. (sci. Ed.) 46, 520 (1957).
- 15.- Duchene, D., Puisieux, F., Lehir, A. Ann. Pharm. Franc., 27, 309 (1969).
16. Erdos, S., y Bezegh, A., "Studies on the mechanism of disintegration". Pharm. Ind., 39 (11), 1130 (1977).
- 17.- Encyclopedía of Polymer Science and Engineering. 2da. ed. Wiley-Interscience Publication. 3, 226-243 (1985).
- 18.- Experiments in Polymer Sciences. Wiley-Interscience Publication., 99-115, 179-209, 263-285, (1973).
- 19.- Capozzi T.J. FMC Corporation. Food and Pharmaceutical Products Division. Philadelphia.
- 20.- Ganderton, D., Hadgraft, J.W., Rispin, W.T., Thompson, A.G., Pharm. Acta helv., 42, 152 (1967).

- 21.- Gissinger D. y Stamm A., " A comparative evaluation of the properties of some tablet disintegrants". Drug Development and Industrial Pharmacy, 6 (5), 511-536 (1980).
- 22.- Gissinger D. y Stamm A., " A comparative study of crosslinked carboxymethylcellulose as tablet disintegrant". Pharm. Ind. 42 (2), 189 (1980).
- 23.- Gorman E.A. Rhodes, C.T., y Rudnic, E.M., " An evaluation of croscarmellose as a tablet disintegrant in direct compression systems". Drug Dev. Ind. Pharm. 8 (3), 397 (1982).
- 24.- Hans Hess. " Tablets under microscope" . Pharmaceutical Technology International, 18-38 (1978).
- 25.- Velasco P.E., Agullar R. Ma.G. Fabricación de comprimidos de furosemida de liberación controlada: efecto del lubricante. Tesis UNAM México 1993.
- 26.- H. Sucker. "Test methods for granulates" . Pharm. Ind. 44 (3), 312-316 (1982).
- 27.- H.V. Van Kamp, G.K. Bolhuis., et al, " The role of water uptake on tablet disintegration". Pharm. Acta Helv. 61 (1), 22-29 (1986).
- 28.- Howard C. Ansel, Nicholas G. Popovich. " Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems". 5a. ed. Lea k Febiger. Estados Unidos, 134-195 (1990).
- 29.- Jaminet, F., Delattre, L., Delporte, J.E. Pharm. Acta Helv., 44, 418 (1969).
- 30.- Joseph L. Kaning y Edward M. Rudnic. " The mechanisms of disintegrant action. Pharmaceutical Technology. 50-63 (1984).
- 31.- Lachman Leon., Lieberman A. Herbert, et al. " The theory and practice of industrial pharmacy". 3ra. Ed. Lea k Febiger. Estados Unidos, 324-328 (1986).
- 32.- Levy, G., Antkowiack, J.M., Procknal, J.A., J. Pharm. Sci., 52, 1047 (1963).
- 33.- Levy, G., Gumtow, R.H., J. Pharm. Sci., 52, 1139 (1963).
- 34.- List, P.M. y Muazzam. U.A. "Swelling - A driving Force in tablet disintegration". Pharm. Ind. 41 (5), 459-464 (1979).
- 35.- Lucy S.C. Wan y Kanneganti P.P. Prasad. " Effect of microcrystalline cellulose and cross-linked sodium carboxymethylcellulose on the properties of tablets with methylcellulose as a binder". International Journal of Pharmaceutics, 41, 159-167 (1988).
- 36.- Marc. S. Gordon y Zakauddin T. Chowhan. "Effect of tablet solubility and hygroscopicity on disintegrant efficiency in direct compression tablets in terms of dissolution ". Journal of Pharmaceutical Sciences. 76 (12), 907-909 (1987).

- 37.- Marc. S. Gordon, Bikash Chatterjee, etal. "Effect of the mode of croscarmellose sodium incorporation on tablet dissolution an friability". *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 79 (1), 43-47 (1990).
- 38.- Marc. S. Gordon y Zak T. Chowhan. " The effect of aging on disintegrant efficiency in direct compression tablets with varied solubility and higroscopicity in terms of dissolution ". *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 16 (3), 437-447 (1990).
- 39.- Marlin Pérez Antonio. Métodos fisicoquímicos de análisis. URMO. 1ra. España. 1975: 71,75,83.
- 40.- Milo Gibaldi. "Introducción a la biofarmacia". Editorial Acribia Zaragoza. España. (1974)
- 41.- N.H. Shalt, J.H. Lazarus, etal, " Carboxymethylcellulose: Effect of degree of polymerization and substitution on tablet disintegration and dissolution". *Journal of Pharmacy Sciences*. 70 (6), 611-613 (1981).
- 42.- N.Visavarungroj y J.P. Remon. "Crosslinked starch as a disintegrating agent". *International Journal of Pharmaceutics*. 62, 125-131 (1990).
- 43.- Paul E. Wray. "The physics of tablet compaction recisited". *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 18 (6-7), 627-658 (1992).
- 44.- Parrot, E.L., *Pharmaceutical Technology*. Fundamental Pharmaceutic. Burgess Publishing Co. 86-150 (1970).
- 45.- Polderman, J., Braakman, D.R., *J. Pharm. Pharmacol.*, 18, 323 (1968).
- 46.- Ringard, J. y Guyol-Hermann, A.M. "Disintegration mechanisms of tablets containing Starches: Hypothesis about the particle-particle repulsive Force". *Drug Dev. Ind. Pharm.* 7 (2), 155 (1981).
- 47.- Rubinstein H.Michael y Body M. Dorothy. "Disaggregation of compressed tablet". *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 65 (12), 1749-1753 (1976).
- 48.- Rudnic E.M., Rhodes C.T., etal, " Evaluations of the mechanism of disintegrant action ". *Drug Dev. Ind. Pharm.* 8 (1), 87 (1982).
- 49.- Rudnic, E.M., Rhodes. C.T. etal, " Some effects of relatively low levels of eight tablet disintegrants on a direct compression system ". *Drug Dev. Ind. Pharm.* 7 (3), 347 (1981).
- 50.- R.F. Shangraw, J.W.Wallace, etal, "Morphology and functionality in tablet excipients for direct compression: part I". *Pharmaceutical Technology*. 69-78 (1981).
- 51.- R.F. Shangraw, J.W.Wallace, etal, "Morphology and functionality in tablet excipients for direct compression". *Pharmaceutical Technology*. 136-145 (1987).
- 52.- R.F. Shangraw, J.W.Wallace, etal, "Morphology and functionality in tablet excipients for direct compression: part II". *Pharm. Technol.* 5 (10), 44-52 (1981).

- 53.- R.Shangraw y A. Mitrevej, etal, "A new era of tablet disintegrants". Pharm. Tech. 4 (10), 49 (1980).
- 54.- Timo Pesonen, Peltteri Paronen, etal, " Disintegrant properties of an agglomerated cellulose powder". International Journal of Pharmaceutics. 57, 139-147 (1989).
- 55.- Train, Ph.D., Thesis, Univ. of London (1956).
- 56.- Underwood, J., Cadwallader, D.E., J. Pharm. Sci. 61, 239 (1972).
- 57.- U.S.P. XX-N XV. The United States Pharmacopela, 20th revision, 1980.
- 58.- Van Ooteghem, M., Boni, R., Herbots, H., Cesk., Farm., 18, 122 (1969).
- 59.- Wolff, J.F., Dekay, H.G., Jenkins, G.L., J. Am. Pharm. Assoc. (Sci. Ed), 36, 407 (1947).