



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

DESARROLLO Y CARACTERIZACIÓN DE ODTs DE
FAMOTIDINA ELABORADAS POR COMPRESION
DIRECTA.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACEUTICA BIÓLOGA

P R E S E N T A

LILIAN GUADALUPE RENTERÍA HERNÁNDEZ



MÉXICO, D.F.

2010



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Jurado asignado:

Presidente: Profesor **NORMA TRINIDAD GONZÁLEZ MONZÓN**

Vocal: Profesor **MARÍA DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS**

Secretario: Profesor **ENRIQUE AMADOR GONZÁLEZ**

1er sup.: Profesor franco **IVAN ALEJANDRO FRANCO MORALES**

2do sup. : Profesor **SARA ROSARIO CRUZ MORALES**

Sitio donde se desarrolló el tema:

**Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, Edificio A planta baja,
Facultad de Química, UNAM**

Asesor del Tema:

M. en C. Enrique Amador González _____

Supervisor Técnico:

Dr. Efrén Hernández Baltazar _____

Sustentante:

Lilian Guadalupe Rentería Hernández _____

“Estar preparado es importante, saber esperar lo es aún más, pero aprovechar el momento adecuado es la clave de la vida.”

Arthur Schnitzler (1862-1931) Dramaturgo austriaco.

Dedico este trabajo:

- *A Dios por permitirme llegar a este mundo a conocer lo que soy, por darme la familia que tengo y por todas las vivencias y experiencias día a día...*
- *A la Facultad de Química de la UNAM. Por hacer en mí la capacidad de ser, hacer y permanecer. La llevaré por siempre en mi corazón y en mi pensamiento...*
- *A mi mujer bonita, que en todo momento me escucha, me apoya y tiene las palabras exactas para continuar, te amo mami gracias por siempre y para siempre, éste y cada uno de mis logros son tuyos...*
- *A mi padre que a pesar de los pesares y a pesar de las distancias tuvo su apoyo incondicional, te quiero mucho papi...*
- *A mi hermano Alfredo por ser un gran padre y por ser un gran hermano y por ser mi ejemplo a seguir, te amo conchito...*
- *A mi hermana Janeth, por la vida juntas y esos momentos inmemorables, por la vida separadas y porque cada día que te extraño, mas te amo y deseo en todo momento tu felicidad.*
- *A mi hermano Otilio que es un gran ser humano y que siempre tiene consejos y palabras de aliento cuando las he necesitado, te amo hermano.*
- *A mis sobrinos: Samantha, José Eduardo y Alan Uriel, por enseñarme que la vida tiene belleza incomprensible, porque al ver sus pequeños y bellos rostros comprendí la importancia y delicadeza de crecer, los amo nenes.*
- *A mis cuñados: Blanca, Enrique y Aisa por hacer de esta hermosa familia mas hermosa.*

- *A mis padrinos José Franco y Beatriz Carrillo, por todo su apoyo, cariño y comprensión, son un gran ejemplo de vida, los quiero mucho.*
- *A Fernando, que siempre estuviste y estas, cuando se ve que nada tiene solución, cuando hay esperanza de enmendar los errores y cuando existen momentos de hermosa gloria, por darme la oportunidad de aprender tantas cosas a tu lado, gracias corazón por ser mi compañero de buenas y malas. Es un verdadero honor crecer en este camino a tu lado, en hora buena al amor....*
- *A Roxana, Norma, Isabel, Fabiola, Cesar Rosales, Ady Ezqueda, Mode, Azul, Josselin, Benjamín, Ángel, Susana, Lucerito, Claudia, Ariel, Marisol, Tomás, Karla, Isaac, Yaddith, Laura, Miriam, Manuel Cubos, Jana, Gerardo, Moisés, Cesar Vega, Pablito, Ramplix, Ángela, Luz, Ireri, Itzia, Daniel Regalado, Carlos Ibáñez, Javier Galván, Ebel, Josué... Por demostrarme su cariño, por las risas, las lagrimas, por escucharme, por ayudarme, por compartir tantos momentos...*
- *Al profesor Enrique Amador Gonzales y al doctor Efrén Hernández Baltazar, por su paciencia, comprensión, consejos... De verdad fue un gran honor trabajar con ellos, pero sobre todo por haber confiado en mí.*
- *A Sandra, Angélica Villanueva, Maestra Vero, Lina, Fanny y Andrea por apoyarme en la elaboración de esta tesis y por todos los hermosos momentos que compartí a su lado, son muy lindas todas.*
- *Al Gerente técnico de JRS, Juan Alberto Murillo, por las materias primas proporcionadas y el apoyo para realizar este trabajo.*

ÍNDICE GENERAL

Capítulo I. OBJETIVOS.....	1
1.1 Objetivo general.....	2
1.2 Objetivo particular.....	2
Capítulo II. HIPÓTESIS.....	4
Capítulo III. INTRODUCCIÓN.....	7
Capítulo IV. MARCO TEÓRICO.....	8
4.1 Breve historia de las ODTs.....	10
4.1.1 ODTs en pacientes pediátricos.....	12
4.1.2 Definición de ODTs (CDER de la FDA).....	14
4.1.3 Ventajas y Desventajas de ODTs.....	16
4.2 Excipientes utilizados en la Formulación de ODTs.....	16
4.2.1 Desintegrantes.....	17
4.2.1.1 Mecanismo de acción de los desintegrantes.....	18
4.2.1.1.1 Hinchamiento.....	18
4.2.1.1.2 La porosidad y capilaridad (Wicking).....	18
4.2.1.1.3 Desintegración debido a las fuerzas de repulsión partícula/ partícula.....	19
4.2.1.1.4 Debido a la deformación.....	19
4.2.1.2 Tipos de Desintegrantes.....	19
4.2.2 Tipos de diluentes.....	23
4.2.3 Tipos de Lubricantes.....	23
4.2.4 Tipos de Fármacos.....	23
4.3 Absorción Pregástrica de ODTs.....	26
4.3.1 Cavidad Oral.....	26
4.3.2 Tránsito Esofágico.....	26
4.4 Prueba Farmacopéica para Tiempo de Desintegración.....	27
4.4.1 Tiempo de Desintegración en la Boca.....	29
4.4.2 Tiempo de Humectación para ODTs.....	30
4.4.3 Porosidad.....	30

4.5	Fichas Técnicas De Los Excipientes Empleados.....	32
4.5.1	Croscarmelosa Sódica.....	32
4.5.2	Crospovidona.....	34
4.5.3	Estearil Fumarato de Sodio.....	35
4.5.4	Celulosa Microcristalina.....	37
4.5.5	Manitol.....	39
4.5.6	Dextratos.....	41
4.5.7	Aspartame.....	42
4.6	Famotidina y Úlcera Gástrica.....	44
4.6.1	Indicaciones Terapéuticas.....	44
4.6.2	Farmacodinamia y Farmacocinética.....	45
4.6.3	Contraindicaciones.....	46
4.6.4	Dosis y Vía de Administración.....	47
4.6.5	Tratamiento de mantenimiento.....	47
4.7	Úlceras.....	47
4.7.1	Úlcera duodenal.....	48
4.7.2	Úlcera gástrica.....	49
Capítulo V. DISEÑO EXPERIMENTAL.....		50
5.1	Metodología.....	51
5.1.1	Diagrama general de trabajo.....	52
5.1.2	Diagrama de Proceso.....	52
5.2	Materiales.....	54
5.3	Equipos.....	55
5.5	Establecimiento de las condiciones de trabajo.....	57
5.5.1	Procedimiento.....	57
5.6	Análisis de resultados.....	59
5.7	Análisis estadístico.....	59
Capítulo VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS.....		60
6.1	Discusión y análisis de resultados.....	61
6.1.1	Dureza.....	61
6.1.2	Espesor.....	62
6.1.3	Evaluación de la Concentración y Tipo de Desintegrante sobre el Tiempo de Desintegración en las ODTs.....	64
6.1.4	Imágenes representativas de la Desintegración de las ODTs en la Prueba alterna.....	72
6.1.5	Imágenes secuenciales de la Desintegración de las	

ODTs en la caja petri.....	75
6.1.6 Evaluación del Tipo de Diluyente sobre el Tiempo de Desintegración en las ODTs.....	79
6.1.7 Evaluación del Tipo de Diluyente y la Concentración de Desintegrante sobre el Tiempo de Humectación en las ODTs.....	80
6.1.8 Evaluación del Tipo de Diluyente sobre la Cantidad de Agua Absorbida por las ODTs.....	84
6.1.9 Imágenes representativas del Tiempo de Humectación de las ODTs.....	85
6.2 Resumen de Resultados.....	87
Capítulo VII.CONCLUSIONES.....	90
Capítulo VIII. ANEXOS.....	92
ANEXO 1.....	93
ANEXO 2.....	93
ANEXO 3.....	94
ANEXO 4.....	94
ANEXO 5.....	95
ANEXO 6.....	96
ANEXO 7.....	96
ANEXO 8.....	97
ANEXO 9.....	97
ANEXO 10.....	98
ANEXO 11.....	98
ANEXO 12.....	99
ANEXO 13.....	99
ANEXO 14.....	100
ANEXO 15.....	100
Capítulo IX. REFERENCIAS.....	102

CAPÍTULO I

OBJETIVOS

1.1 Objetivo general

- Desarrollar Tabletas de Desintegración Oral (ODTs) de Famotidina utilizando tres tipos de diluyentes y dos desintegrantes, con 5 concentraciones diferentes de desintegrante, empleando el método de compresión directa, para evaluar el efecto de la composición sobre el tiempo de desintegración, y la velocidad de humectación de las tabletas.

1.2 Objetivo particular

- Evaluar el efecto de Celulosa Microcristalina, Dextratos y Manitol, como diluentes, así mismo, evaluar el efecto del tipo de desintegrante (Croscarmelosa Sódica y Crospovidona XL-10) así como su concentración sobre el tiempo de desintegración y la velocidad – volumen de humectación de las ODTs.
- Determinar el tiempo de desintegración con la prueba oficial farmacopéica (FEUM 9ª), para evaluar el efecto del diluyente y el superdesintegrante sobre la desintegración en las diferentes tabletas obtenidas de cada una de las mezclas físicas.
- Desarrollar y evaluar una prueba de desintegración alterna para comparar el proceso de desintegración de la tableta al paso del tiempo y determinar su relevancia respecto a la desintegración en la cavidad oral.

- Determinar la velocidad de humectación de las tabletas, así como la cantidad de agua absorbida mediante una prueba diseñada dentro del presente estudio.

CAPÍTULO II

HIPÓTESIS

2.1 Hipótesis.

- Al aumentar la concentración de desintegrante se favorecerá la disgregación de las tabletas y por lo tanto, disminuirá el tiempo de desintegración.

- Debido al comportamiento gelificante que presentan los desintegrantes a altas concentraciones en tabletas. Se puede esperar que una concentración de desintegrante arriba de 10% tendrá tiempos de desintegración mayor.

- Las tabletas elaboradas con excipientes con alta capacidad capilar y solubilidad, favorecen la desintegración y por lo tanto disminuirá el tiempo en el que se desintegran dichas tabletas.

CAPÍTULO III

INTRODUCCIÓN

3.1 Introducción

En la última década la industria farmacéutica se ha enfrentado a una constante búsqueda de procedimientos de alta calidad para optimizar la velocidad a la que los fármacos se liberen de la forma farmacéutica, para así estar disponibles en el organismo y producir el efecto terapéutico deseado.

La compresión directa es un proceso sencillo empleado en la fabricación de tabletas, que puede resumirse en el proceso de mezclado y compresión, pero no debe entenderse como una aplicación literal de estas operaciones, sino que involucra un análisis detallado de las características físico químicas del fármaco y los excipientes.

El proceso de pre formulación y formulación de una forma farmacéutica sólida comprende no solo el conocimiento de las propiedades fisicoquímicas del principio activo y los excipientes, sino también de las etapas de fabricación, costos y la duración de los procesos relacionados.

Para los pacientes a veces es difícil ingerir un medicamento por las condiciones patológicas en las que se encuentran, y en muchas ocasiones requieren de inyecciones, o tomar capsulas o tabletas que necesitan deglutir con un vaso de agua. Con el fin de resolver este problema, en este trabajo se llevó a cabo el desarrollo de formas farmacéuticas sólidas que se desintegran o disuelven rápidamente incluso cuando son tomadas por vía oral sin agua.

Una tableta de desintegración oral (ODT) está diseñada para desintegrarse en 30 segundos en la cavidad oral, promoviendo la liberación de uno o más principios activos.

El desarrollo de una ODT es un exitoso acto de equilibrio. Ya que debe desintegrarse rápidamente, poseer buenas características organolépticas, y ser suficientemente dura.

Con este trabajo se pretende conocer el efecto del tipo de desintegrante, la concentración de agente desintegrante en la formulación de ODT, y además saber cómo influye el tipo de diluyente sobre el desempeño de las tabletas obtenidas (tiempo de desintegración, dureza y velocidad de humectación), ya que se sabe que la capacidad capilar y la solubilidad de los componentes de la formulación modifican la desintegración.

CAPÍTULO IV

MARCO TEÓRICO

4.1 Breve historia de las ODTs.

La innovación en la producción de nuevas formas de liberación de fármacos es una constante evolución y competencia entre las diferentes compañías farmacéuticas, puesto que innovar no solo significa mantener la patente del medicamento, sino dar resultados clínicos satisfactorios.

El producto de muchos años de investigación tecnológica y desarrollo de fármacos, ha llevado a la obtención de las Tabletas de Desintegración Oral (ODTs), estas tabletas están diseñadas para desintegrarse rápidamente en contacto con la saliva y permitir la administración oral sin agua y sin masticar, estas formulaciones ofrecen una mayor comodidad y facilidad de administración, particularmente en ciertas poblaciones (pacientes geriátricos, pediátricos, personas con condiciones relacionadas con el deterioro de la deglución, y para el tratamiento de los pacientes cuando el cumplimiento puede ser difícil por ejemplo, para los trastornos psiquiátricos) ⁽¹⁾ donde administrar formas sólidas orales convencionales a diferentes dosis es en ocasiones complicado.

La compañía Catalent Pharma Solutions, desarrollo por primera vez en los Estados Unidos en 1996 (Somerset, NJ) una tecnología llamada Zydys dedicada a la investigación sobre técnicas de liofilización aplicadas a ODTs. En ese momento se intentó dar la primera definición de ODT para tratar de estandarizar su desarrollo: "forma de dosificación sólida, que contiene sustancias medicamentosas que se desintegran rápidamente, por lo general en cuestión de segundos, cuando se coloca en la lengua". ⁽¹⁾

La aparición de múltiples tecnologías de innovación en el desarrollo de ODTs propició algunos problemas debido al aumento de discrepancias en la reglamentación en los puntos críticos de las ODTs, en particular el tiempo de desintegración y el tamaño de la tableta. Se puede suponer que el cambio de la

reglamentación estaba más encaminado para las aplicaciones de productos genéricos.

Los tiempos de desintegración prolongados pueden provocar el incumplimiento de las características de funcionamiento que definen a las ODTs, de manera que el producto podría requerir agua para la administración o de mascar para facilitar la deglución. Cuando la expectativa del paciente es que la tableta se deshaga rápidamente en la boca, la lenta desintegración podría dar lugar a confusión en cuanto a la calidad del producto e incluso presentar un peligro de asfixia. Así, además de la definición del producto, la seguridad del paciente es también una consideración importante. ⁽¹⁾

Por lo tanto, el objetivo en el desarrollo de la formulación de ODTs es fabricar una tableta que presente propiedades que se encuentren en la zona de superposición de los tres conjuntos de la gráfica representada en la Figura 1.

CARACTERÍSTICAS ORGANOLEPTICAS SATISFACTORIAS

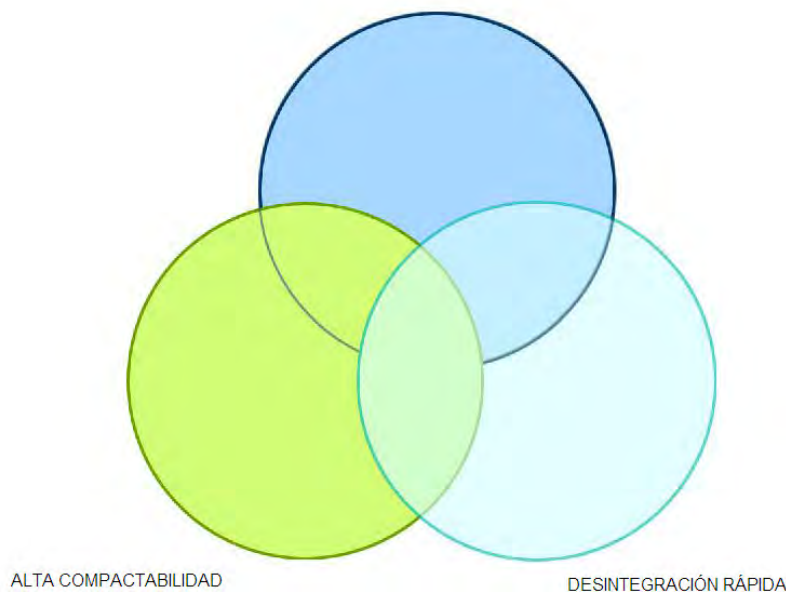


Figura 1. Representación de las principales características de las ODTs ⁽²⁴⁾

4.1.1 ODTs en pacientes pediátricos

La Comisión Europea de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) describe a las formas de dosificación bucodispersables como "una gran promesa para los niños" ⁽²⁾. El uso de una formulación ODT de Ondansetron mostró ser útil en el tratamiento de niños de tan sólo 6 meses de edad que sufren de gastroenteritis y deshidratación ⁽³⁾.

Para que existan potenciales beneficios de las formulaciones de ODTs sobre los pacientes pediátricos deben tenerse en cuenta necesidades adicionales de este grupo de pacientes. Evidentemente, el tamaño y el tiempo de desintegración son particularmente importantes. Un tiempo de desintegración rápido reducirá cualquier riesgo de asfixia potencial y también hará más difícil a escupir la dosis. Del mismo modo, el sabor y la textura de las formulaciones pediátricas son críticos para facilitar la aceptación de los niños, especialmente en pacientes con enfermedades crónicas la administración repetida puede ser un problema. ⁽¹⁾ Debe hacerse en un estudio en pacientes pediátricos, específicamente sobre el tipo, nivel de sabores y edulcorantes utilizados en formulaciones pediátricas, especialmente cuando se utilizan ingredientes sintéticos. Este tipo de estudios permite establecer límites ya que se almacenan los datos de dichos estudios para cuando se requieren hacer otro tipo de formulaciones o donde hay una falta de datos de seguridad de los excipientes dirigidos a la población infantil.

La facilidad con que los diferentes tipos de ODTs pueden ser adaptados para cumplir estos requisitos afectará a su aplicación general y el potencial comercial. ⁽¹⁾

4.1.2 Investigación tecnológica en ODTs

La tecnología Zydís es un ejemplo de avance tecnológico de liofilización para ODTs. La formulación básica y el proceso de liofilización son similares a las técnicas ya establecidas, pero hay algunas diferencias importantes entre cada técnica de liofilización, que dan como resultado una variación significativa en el rendimiento. ⁽¹⁾

Para fabricar ODTs utilizando la tecnología de liofilización Zydís, el ingrediente farmacéutico activo (API) es dispersado en una matriz polimérica (por ejemplo, gelatina) y un sacárido (normalmente manitol) disuelto en agua y posteriormente sometido al proceso de liofilización. El Manitol cristaliza durante la congelación, proporcionando así buen aspecto, rigidez y la garantía de que el producto es resistente a la manipulación y el transporte. Debido a que el manitol se disuelve fácilmente, también tiene la función de mejorar la textura, sabor y sensación agradable en la boca. En el producto terminado, la estructura cristalina amorfa provee de fuerza y el componente polimérico la resistencia, manteniendo una cierta flexibilidad. Es importante el grado específico del polímero y sus características asociadas a la disolución para garantizar la rápida y suave desintegración en la boca. ⁽¹⁾

La tecnología Quicksolv (Janssen, una subsidiaria de Johnson & Johnson, New Brunswick, NJ) tiene un proceso similar a la tecnología Zydís es decir, primero una dispersión acuosa del Fármaco y los excipientes en la matriz y posteriormente es sometido al proceso de congelación. El retiro del agua de la matriz congelada se puede realizar mediante liofilización o sumergiendo el producto congelado en alcohol (extracción por solvente) para producir una matriz seca ⁽⁵⁾. El producto que se forma posee una porosidad uniforme y adecuada resistencia para ser manipulado. El producto tiene propiedades similares al producto de Zydís ⁽⁵⁾.

El proceso difiere ligeramente en Lyoc, puesto que se trata de una emulsión que se prepara y se coloca directamente en las cavidades del blister y posteriormente es liofilizado. Para mantener la homogeneidad en el secado por congelación, es necesario incluir polímeros para aumentar la viscosidad de la matriz hasta una consistencia casi como una pasta para prevenir la sedimentación. El aumento de la viscosidad de la matriz reduce la porosidad del producto, favoreciendo el secado por liofilización y que esto pueda tener un impacto negativo sobre la desintegración. ⁽¹⁾

4.1.2 Definición de ODTs (CDER de la FDA)

La FDA, publicó en el 2008 una guía que intentaba homogenizar el abanico de definiciones e ideas que surgieron ante la presencia de las ODTs en la industria farmacéutica. La publicación llevaba el nombre de “Orientación para la industria: Tabletas de Desintegración Oral”. ⁽²⁾

De los cuales son destacables 3 puntos principalmente a la orientación final:

- Las ODTs deben tener un tiempo de desintegración *in vitro* de aproximadamente 30 s o menos (con el ensayo farmacopéico de desintegración de la USP o equivalente). ⁽⁴⁾
- Por lo general, el peso de las ODT es altamente recomendable que no exceda de los 500 mg, a menos que se demuestre que la influencia combinada del peso de la tableta, tamaño y solubilidad de los excipientes sean factores que pueden hacer aceptable a una ODT tanto para los pacientes como para los reguladores. ⁽⁴⁾
- La guía sirve para definir los límites superiores de la categoría ODT pero no para suplantarse ni sustituir la definición original de reglamentación mencionada. En otras palabras, la desintegración en cuestión de segundos sigue siendo el objetivo para un ODT. ⁽⁴⁾

La orientación de la FDA dio una valiosa visión a la amplia gama de pacientes, la reglamentación, y a la interpretación de los requisitos industriales para fabricar ODTs. Uno de los temas de manifiesto en el documento de orientación y de la discusión asociada es que la aceptación del paciente es especialmente crítica para las ODTs. Además del tamaño de la tableta y el tiempo de desintegración; los factores que afectan la aceptación de las ODTs en los pacientes incluyen palatabilidad (es decir, el sabor, la textura y la sensación en la boca) y comodidad (es decir, la facilidad de manejo). La aceptación del paciente puede ser más difícil de medir, cuantificar y definir para determinar los límites adecuados para comparar con las características de un producto, que están altamente influenciados por factores tales como la enfermedad que padece, la frecuencia de dosificación, y la motivación del paciente. ⁽¹⁾

Aun cuando estos factores pueden determinar la preferencia adicional para el paciente y potencialmente influyen en el cumplimiento, así como el éxito comercial de un ODT, estas no se consideran características fundamentales que definen la forma de dosificación. No obstante, las consideraciones de la aceptabilidad del paciente son evidentes en todos los aspectos del documento de orientación de la FDA, que deja el precedente para el futuro crecimiento y la innovación en el sector de ODTs.

A pesar de la publicación de la guía de la FDA para ODTs, esta categoría de forma de dosificación armonizada a nivel mundial carece de nomenclatura y criterios. Por ejemplo, la Farmacopea Europea las define como formas de dosificación bucodispersables, ya que tienen un tiempo de desintegración menor a 3 minutos ⁽⁶⁾.

4.1.3 Ventajas y Desventajas de ODTs

Beneficios de las Tabletas de Desintegración Oral.

- Se administran sin agua, en cualquier lugar y a cualquier hora.
- Idóneas para pacientes geriátricos y pediátricos, que tienen dificultades para deglutir y para otros grupos que puedan experimentar problemas con el uso de dosis en forma convencional oral por ser enfermos mentales, pacientes que se rehúsen a ingerir la tableta, o pacientes que estén imposibilitados para ingerir líquidos o que tengan náuseas.
- Estabilidad durante un período prolongado de tiempo, ya que el fármaco permanece en forma de dosificación sólida hasta que se consume. Así, se combinan las ventajas de la forma de dosificación sólida en términos de estabilidad y forma de dosificación líquida en términos de biodisponibilidad.
- Útiles en casos como el mareo por movimiento, ante episodios de ataque alérgico o tos, donde se requiere una rápida reacción.⁽⁷⁾

Limitaciones de las Tabletas de Desintegración Oral.

- Las tabletas suelen tener insuficiente resistencia mecánica. Por lo tanto, es importante el manejo cuidadoso.
- El comprimido puede dejar un sabor desagradable y / o la sensación de granitos de arena en la boca si no se formuló correctamente.⁽⁷⁾

4.2 Excipientes utilizados en la Formulación de ODTs

Las ODTs contienen principios activos y una serie de excipientes, de los cuales es importante incluir siempre al menos un desintegrante, un diluyente, un lubricante, y, opcionalmente, edulcorantes y saborizantes.⁽⁸⁾

Tabla 1: Nombre y porcentaje en peso de los diferentes excipientes

Categoría de los excipientes	Porcentaje Usado
Desintegrante	1 a 15%
Diluyente	0 a 10%
Aglutinante	5 a 10%
Adsorbentes	0 a 85%

Los aglutinantes utilizados son polímeros de celulosa, povidonas, alcoholes de polivinilo y polímeros acrílicos.

Entre los polímeros de celulosa, se utilizan más la etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (HPC), y hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), solas o en mezclas.

Los agentes adsorbentes más comunes son el dióxido de silicio coloidal (Aerosil), sílice precipitada (Syloid.FP244), o talco micronizado, maltodextrinas, etc. ⁽⁸⁾

4.2.1 Desintegrantes

Los desintegrantes son agentes disgregantes que se añaden a las tabletas para promover su desintegración en fragmentos más pequeños en un ambiente acuoso, promoviendo el aumento de área superficial y acelerar la liberación del fármaco.

Los desintegrantes promueven la penetración de humedad y la dispersión de la matriz de la tableta. En los últimos años, se han desarrollado varios agentes conocidos como "superdesintegrantes". La cualidad de los superdesintegrantes es su efecto desintegrante a bajas concentraciones y alta resistencia mecánica. En contacto con el agua los superdisgregantes se hinchan, hidratan, cambian de volumen o forma y producen la destrucción de la tableta. Los superdisgregantes son eficaces para mejorar la compresibilidad, compatibilidad y no tienen efectos negativos en la resistencia mecánica de las formulaciones que contienen altas dosis de fármaco. ⁽²⁵⁾

La capacidad que tienen los superdesintegrantes de interactuar fuertemente con el agua es esencial para su función disgregante. ⁽²⁵⁾

Los superdesintegrantes provocan el hinchamiento debido a la presión que ejercen en dirección radial o externa a la tableta, provocando el estallido para acelerar la absorción de agua y así producir un aumento de volumen de los gránulos de la tableta. ⁽²⁶⁾

4.2.1.1 Mecanismo de acción de los desintegrantes.

Existen principalmente cuatro mecanismos de desintegración para las tabletas:

4.2.1.1.1 Hinchamiento:

El hinchamiento es tal vez el mecanismo de acción más aceptado para la desintegración de tabletas. Aquellas tabletas que presentan alta porosidad se desintegran poco debido a la falta de fuerza hinchamiento. Por otra parte, las tabletas con baja porosidad presentan suficiente fuerza de hinchamiento y por lo tanto, alta capacidad Desintegrante (ver figura 2). Vale la pena señalar que si el nivel de empaquetamiento es muy alto, el líquido no puede penetrar en la tableta y la desintegración es más lenta. ⁽²⁵⁾

4.2.1.1.2. La porosidad y capilaridad (Wicking):

La desintegración por la acción capilar es siempre el primer paso. Cuando ponemos el comprimido en un medio acuoso adecuado, el medio penetra en la tableta y reemplaza el aire atrapado en las partículas, lo que debilita los enlaces intermoleculares y la ruptura la tableta en finas partículas (ver figura 3). La cantidad de agua que absorba la tableta depende de la capacidad hidrofílica del fármaco / excipientes. Para estos tipos de desintegrantes es necesario tener una estructura porosa y baja tensión interfacial hacia el fluido acuoso

para promover la disgregación mediante la formación de una red alrededor de las partículas hidrofílicas del fármaco. ⁽²⁵⁾

4.2.1.1.3. Desintegración debido a las fuerzas de repulsión partícula / partícula:

Este es otro mecanismo que intenta explicar la desintegración de tabletas por hinchamiento de desintegrantes 'no hinchables'. Guyot-Hermann propuso una teoría de repulsión de partículas basado en la observación de que las partículas no hinchables también causan la desintegración de las tabletas (ver figura 5). Las fuerzas de repulsión eléctrica entre las partículas es un mecanismo de desintegración y por su puesto es en medio acuoso. ⁽²⁵⁾

4.2.1.1.4. Debido a la deformación:

Durante la compresión de tabletas, las partículas se deforman y estas partículas deformadas regresan a su estructura normal cuando entran en contacto con medios acuosos promoviendo así la desintegración (ver figura 4). La capacidad de hinchamiento del almidón se ha mejorado deformando los gránulos en exceso durante la compresión. Este aumento de tamaño de las partículas deformadas produce una ruptura de la tableta. ⁽²⁵⁾

4.2.1.2 Tipos de Desintegrantes

El Desintegrante desempeña el papel principal en tabletas de desintegración oral. La eficiencia de la desintegración se basa en el concepto de *Fuerza Equivalente* (la medición combinada del hinchamiento mediante la fuerza y la cantidad de absorción de agua). La Fuerza equivalente expresa la capacidad de un desintegrante de transformar el agua absorbida por el hinchamiento (o de desintegrarse) en fuerza. ⁽¹²⁾ La optimización de la desintegración de tabletas se determina comúnmente por el método de concentración crítica:

Por debajo de la concentración crítica el tiempo de desintegración de la tableta es inversamente proporcional a la concentración de desintegrante.

Por encima de la concentración crítica, el tiempo de desintegración se mantiene aproximadamente constante o incluso aumenta. ⁽¹²⁾

Los desintegrantes más utilizados en las formulaciones para ODTs son croscarmelosa sódica (Vivasol, Ac-Di-Sol), crospovidona (Polyplasdone), carmelosa (NS-300), carmelosa de calcio (ECG-505), glicolato de almidón sódico (SGE), etc. ⁽⁸⁾

Recientemente se ha descubierto que algunas resinas de intercambio iónico, que son ampliamente utilizadas en la industria farmacéutica, que tienen propiedades desintegrantes (por ejemplo, Indion 414). ⁽⁸⁾

El Índice de hinchamiento de los desintegrantes se estudia comúnmente en saliva simulada. Se cuantifica el volumen ocupado por el material al final de 4h de hinchamiento y el índice se calcula mediante la fórmula:

$$\text{Índice de Hinchamiento} = \frac{(\text{Volumen final} - \text{Volumen inicial})}{\text{Volumen inicial}} * 100$$

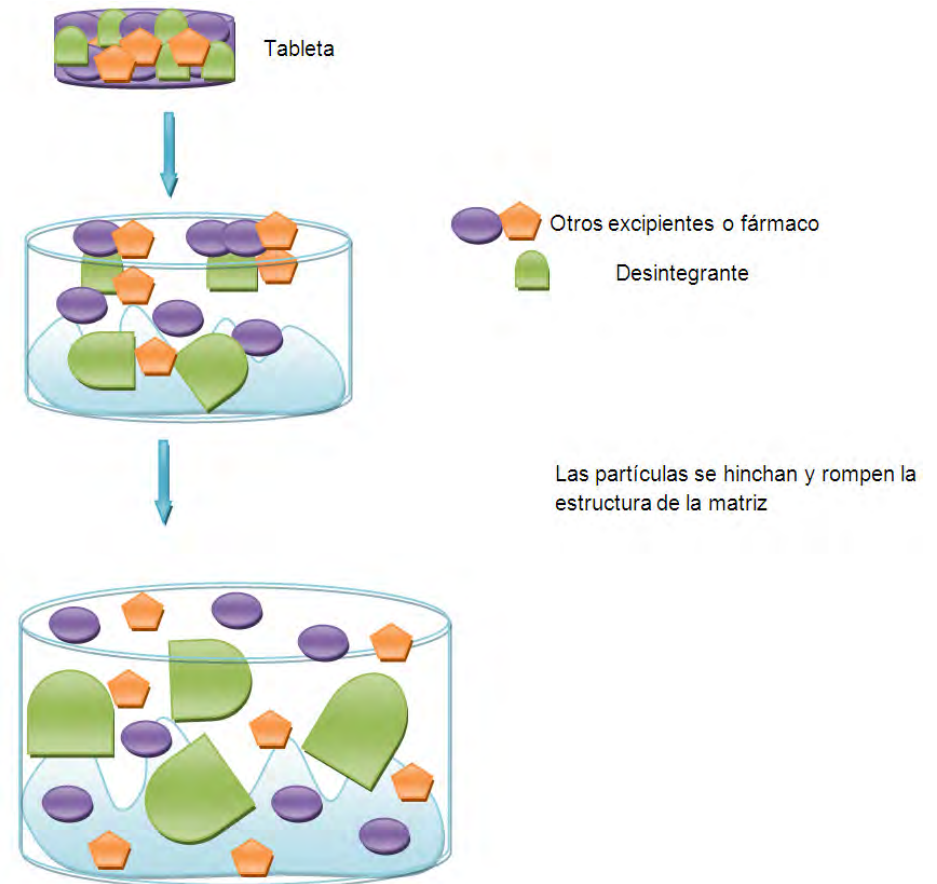
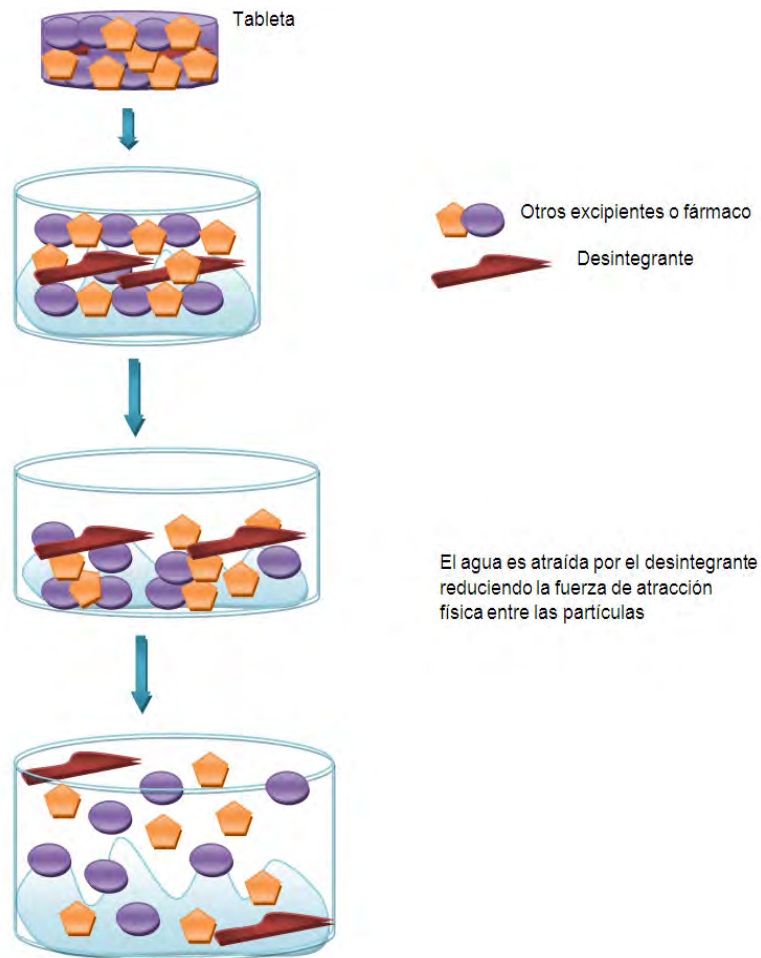
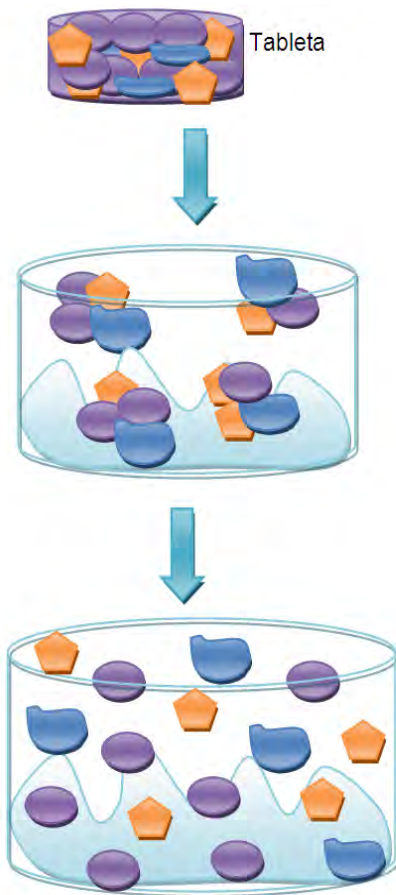


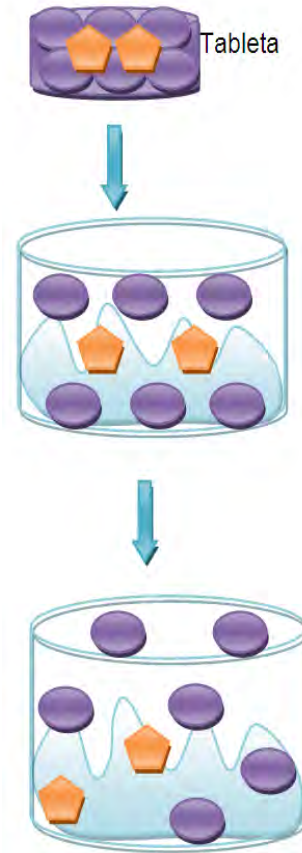
Figura 2. Mecanismo de desintegración por Capilaridad

Figura 3. Mecanismo de desintegración por Hinchamiento



Otros excipientes o fármaco
Desintegrante

Las partículas se pre comprimen y posteriormente se hinchan hasta su tamaño original rompiendo la estructura de la matriz



Excipientes o fármaco

El agua penetra entre los poros y las partículas se repelen entre sí debido a la fuerza electrostática resultante

Figura 4. Mecanismo de desintegración por Deformación

Figura 5. Mecanismo de desintegración por Repulsión

4.2.2 Tipos de diluentes

El concepto original de diluyente es el de relleno, es decir, dar volumen y llevar a un peso preestablecido a la tableta, sin embargo, en las ODTs, el diluyente juega un papel fundamental en la desintegración de las mismas. El diluyente debe tener ciertas características de tamaño de partícula, tener alta solubilidad en un medio acuoso, alta velocidad de flujo, baja captación de humedad y claro, tener un sabor agradable al paladar. ⁽⁸⁾

Los diluentes más utilizados son de derivados de la celulosa, preferentemente, celulosa microcristalina. Además se utilizan almidón, lactosa, polioles, y, de preferencia, manitol. Aunque los diluentes antes mencionados son insolubles en agua, se utilizan por su capacidad capilar en la mayoría de los casos.

4.2.3 Tipos de Lubricantes

Como lubricantes se utilizan: Estearato de magnesio, ácido esteárico, estearil fumarato de sodio, leucina, benzoato de sodio. ⁽⁸⁾

4.2.4 Tipos de Fármacos

Deben tenerse en cuenta varios factores al seleccionar los fármacos candidatos para administrarse como formas de dosificación ODT. En general, una ODT se formula como si fuera una Tableta convencional, por lo que se asume que es bioequivalente en la mayoría de los casos con las tabletas convencionales. Bajo esta circunstancia, se asume la absorción gastrointestinal de la molécula del fármaco, similar a la forma de dosificación oral convencional. Pero este escenario no siempre puede ser el caso. Una ODT puede tener diversos grados de absorción pre gástrica y así, los perfiles farmacocinéticos pueden variar. Por tanto, una ODT no es bioequivalente a la forma de

dosificación oral convencional. Por ejemplo, las formulaciones ODT de selegilina, apomorfina, y buspirona tienen perfiles farmacocinéticos significativamente diferentes en comparación con la misma dosis administrada en una dosis convencionales. ^{(10), (11)}

Es posible que estas diferencias puedan, en parte, atribuirse a la molécula del fármaco, la formulación, o una combinación de ambos. Con la formulación de ODTs se puede intuir que sí existen niveles plasmáticos altos, esto puede ser evidencia de que se ha evitado el metabolismo de primer paso, y que por lo tanto la absorción fue a nivel del tracto gastrointestinal pre gástrico, mas sin en cambio, puede absorberse a nivel gástrico o pos gástrico, y por estas razones se dice que los perfiles farmacocinéticos de las ODTs son variables. Sin embargo, se debe evaluar esta situación por cuestiones de seguridad y eficacia cuando se quiera comercializar una ODT. Por ejemplo, los medicamentos que tienen la capacidad de difundir y de absorberse en la cavidad oral y en un segmento del epitelio gastrointestinal, tienen un coeficiente de partición ($\log P > 1$, o preferible > 2) suficiente para penetrar los tejidos de mucosa oral, y por lo tanto se consideran ideales para las fórmulas ODT. Los pacientes que toman medicamentos anticolinérgicos al mismo tiempo no pueden ser los mejores candidatos para estos medicamentos. Del mismo modo, los pacientes con síndrome de sequedad de la boca debido a la disminución de la producción de saliva pueden no ser buenos candidatos para estas tabletas. Los fármacos con una vida media corta y administración frecuente, son candidatos para formularse en ODTs. Por otra parte, los fármacos que son muy amargos o de otra manera inaceptable al gusto porque su sabor no se puede enmascarar o aquellos que son de liberación sostenida no son ideales para formularse en ODTs. Se han formulado ODTs para diversas categorías de medicamentos utilizados para terapias en las que se requiere una rápida concentración plasmática máxima para lograr la respuesta farmacológica deseada. Estos incluyen los neurolépticos, medicamentos cardiovasculares, analgésicos, antialérgicos, anti-epilépticos, ansiolíticos, sedantes, hipnóticos, diuréticos,

agentes anti-parkinsonismo, agentes anti-bacterianos y los fármacos utilizados para disfunción eréctil. ⁽⁷⁾

A continuación se muestra una tabla que contiene ejemplos de diferentes fármacos que se han utilizado en ODTs y su actividad farmacológica:

Tabla 2. Fármacos utilizados en tabletas de Desintegración Oral.

Actividad Farmacológica	Ejemplos de Fármacos
Analgésicos y Anti-inflamatorios	ALOXIPRIM, FENOPROFEN, KETOPROFENO
Antihelmínticos	ALBENDAZOL, OXANTEL, PRAZICUANTEL
Anti-bacteriales	CIPROFLOXACINO, CLOXACILINA, ERITROMICINA
Anti-coagulantes	GLIBENCLAMIDA, TOLBUTAMIDA
Anti-epilépticos	CARBAMAZEPINA, PRIMIDONA
Anti-fúngicos	NITRATO DE BUTOCONAZOL, CLOTRIMAZOL
Anti-gota	ALOPURINOL, SULFINPIRAZONA
Anti-Hipertensivos	BENIDIPINO, NIFEDIPINO
Anti-malaria	CLOROQUINA,
Anti-muscarínicos	ATROPINA, TROPICAMIDA.
Inmunosupresores	CICLOSPORINAS, LOMUSTINA
Ansiolíticos, Sedantes, Hipnóticos y Neurolépticos	ALPRAZOLAM, DIAZEPAM, DROPERIDOL, LORAZEPAM
Corticosteroides	ACETATO DE CORTISONA, HIDROCORTISONA, PREDNISONA
Diuréticos	FUROSEMIDA, TODAS LAS ENZIMAS
Anti-Parkinsonianos	MESILATO DE BROMOCRIPTINA.
Gastrointestinal	CIMETIDINA, FAMOTIDINA, RANITIDINA
Anestésicos locales	LIDOCAINA
Neuromusculares	PIRIDOSTIGMINA
Reguladores lipídicos	PROBUCOL, FENOFIBRATO
Nutracéuticos	VITAMINA A, B2, D, E, K, BETACAROTENOS
Analgésicos Opioides	CODEINA, MORFINA
Vacunas orales	PARA ENFERMEDADES COMO: INFLUENZA, TUBERCULOSIS, MENINGITIS, HEPATITIS
Péptidos y proteínas recombinantes	INSULINA, GLUCAGON, PEPTIDOS ENTRE 1000 A 300 000KD

Hormonas sexuales	DANAZOL, TESTOSTERONA.
Estimulantes	ANFETAMINAS.

No hay limitaciones sobre la cantidad de estos fármacos y el tiempo habitual de tratamiento efectivo. Pero se debe considerar que según las especificaciones de la guía para la industria de ODTs, la cantidad de fármaco no debe ser mayor al 50% peso/peso del total de la tableta; o de preferencia que sea 20% peso/peso o menos. ⁽⁷⁾

4.3 Absorción Pregástrica de ODTs

4.3.1 Cavidad Oral

En cuanto a la ingestión del fármaco y la absorción del mismo, la cavidad oral es única debido a su comodidad, accesibilidad y por lo tanto la capacidad de controlar tanto espacial como temporalmente la liberación del fármaco y el sitio de absorción. El tiempo de residencia y la localización de fármacos depositados en los organelos de la cavidad oral son controlables y depende únicamente de su diseño específico. ⁽¹³⁾

4.3.2 Tránsito Esofágico

Después de que la forma de dosificación atraviesa la cavidad bucal, que es un sitio relativamente relacionado con el medio ambiente, el tránsito a través del esófago normalmente se completa dentro de los 5 – 15 s, dependiendo de la postura. Se ha sabido desde hace muchos años que los trastornos de la motilidad normal (disfagia), agrandamiento del corazón del lado izquierdo, o estenosis esofágica pueden propiciar el impedimento de la remoción de las formulaciones. En algunos casos esto puede conducir a daño de la pared esofágica. Las personas mayores poseen menor capacidad de deglutir formas farmacéuticas orales de gran tamaño, este fenómeno puede estar relacionado

con la pérdida de los mecanismos de peristaltismo secundario. Se ha identificado como un problema de salud importante la capacidad de deglución en la población que envejece.

Estudios radiológicos de un grupo asintomático de 56 pacientes, edad media 83 años, mostraron un patrón normal de deglución en sólo el 16% de los individuos ⁽¹⁴⁾. Se observó en el 63% de los casos que las anomalías bucales también dificultan el control y la entrega del bolo en el esófago. La disfagia esofágica provoca anomalías estructurales tales como: tumores, estenosis y divertículos, aunque varios investigadores han dicho que sólo pequeños cambios de la estructura y la función se asocian con el envejecimiento. La dificultad, por lo tanto, parece relacionarse con los mecanismos neurológicos asociados con la coordinación de la lengua, la orofaringe y la parte superior del esófago durante la ingesta. En estudios gammagráficos de tasas de tránsito esofágico de cápsulas de gelatina dura y tabletas, en sujetos de edad avanzada, se demostró que con frecuencia eran incapaces de tragar cápsulas. Esto se debía al parecer a la separación del agua y de la cápsula en la orofaringe, dando lugar a una deglución "seca". Como resultado, la cápsula se adhería en el tercio inferior del esófago. En esta región, la adherencia no es sensorialmente detectada: los sujetos no estaban conscientes de este fenómeno. La importancia de la flotabilidad en la formulación de cápsulas hasta ahora ha sido ignorada y puede ser un factor de riesgo adicional en la dosificación de la tercera edad. ⁽¹⁵⁾

4.4 Prueba Farmacopéica para Tiempo de Desintegración.

Este método se basa en el tiempo requerido por una forma farmacéutica sólida, para desintegrarse en un medio líquido y un tiempo determinado, bajo condiciones de operación preestablecidas. Esta determinación no se lleva a cabo en tabletas masticables, trociscos y tabletas de liberación modificada. La desintegración no implica la solubilización completa de las tabletas o aun, de sus principios activos. La desintegración completa se define como la condición

en la que no quedan más que residuos insolubles de la cubierta o gelatina de la muestra sobre la malla del aparato de prueba o fragmentos de cubierta que puedan eventualmente adherirse a la cara inferior del disco en caso de utilizarse éste (Cápsulas), pudiendo quedar una masa suave sin núcleo palpable. ⁽¹⁶⁾

La prueba tiempo de desintegración se efectúa empleando el aparato y los métodos que a continuación se describen en la Figura 6.

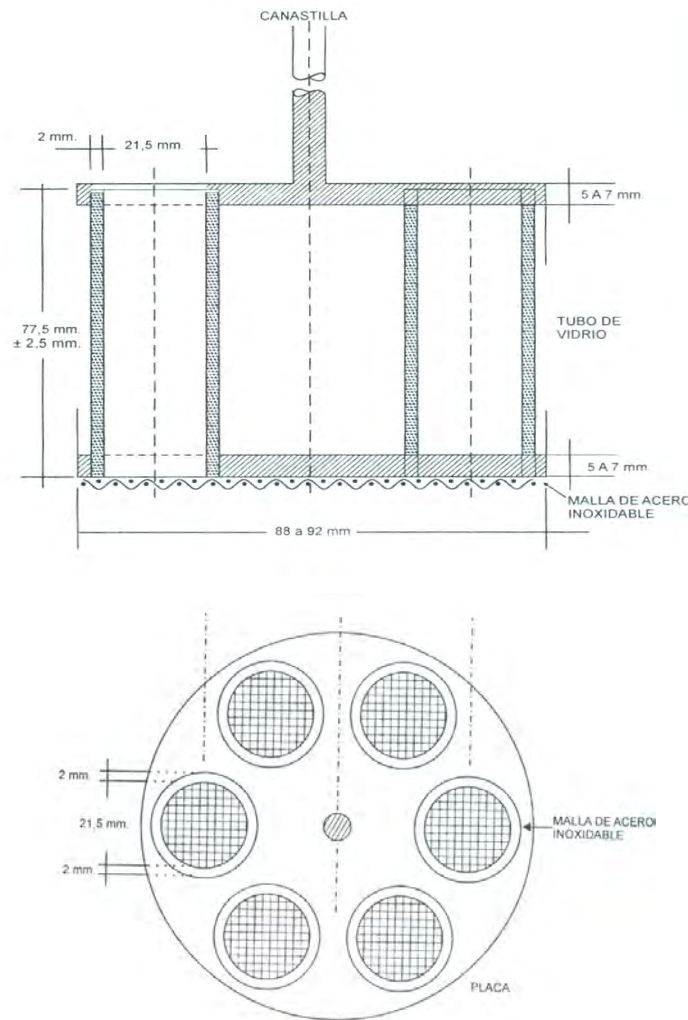


Figura 6. Aparato de Desintegración Oficial (USP 30^a).

El número de desplazamientos de la canastilla es de 29 a 32 por minuto. El aparato se coloca preferentemente en un vaso de precipitados de un litro. El volumen de líquido que se vierte en el envase debe ser tal que, cuando el conjunto está en la posición más elevada, la rejilla metálica se encuentra por lo

menos a 25 mm del fondo del recipiente, manteniendo los extremos superiores de los tubos abiertos por debajo de la superficie del líquido. Un dispositivo adecuado mantiene la temperatura del conjunto entre 35 °C y 39 °C. ⁽¹⁶⁾

4.4.1 Tiempo de Desintegración en la Boca

El tiempo de desintegración de ODTs se mide utilizando los ensayos convencionales de tabletas que se describen en las Farmacopeas. Sin embargo, es difícil evaluar la tasa de desintegración de ODTs con estas pruebas debido a su tasa de desintegración tan rápida incluso en una pequeña cantidad de agua. Así, la tasa de desintegración obtenida de las pruebas convencionales de la desintegración no parece ser el reflejo de la tasa de desintegración en la boca humana. Sin embargo, esta prueba estándar compendiada enfrenta muchas limitaciones discriminatorias entre las diferentes ODTs ya que su tiempo de desintegración es muy corto y también debido a la fuerte agitación y el gran volumen de agua utilizada durante esta prueba ⁽³⁰⁾. Fukami, et al, en el 2005 realizaron un estudio para calcular el tiempo de desintegración en la cavidad oral en voluntarios sanos (edad media = 22 ± 3,2 años), donde se administró de forma aleatoria 9 sistemas diferentes a intervalos de 24 horas. ⁽³¹⁾ Antes de la prueba, todos los voluntarios recibieron una detallada exposición sobre esta prueba y dieron su consentimiento informado. Luego se les pidió que enjuagaran la boca con 200 mL de agua. La ODT fue colocada en la lengua del sujeto y de inmediato se midió con cronómetro el tiempo de desintegración tan pronto como la tableta estuvo en contacto con la lengua. Los sujetos fueron instruidos para mover suavemente la tableta contra la parte superior de la boca con su lengua y provocar una suave fricción sobre la tableta. Se hizo hincapié en la explicación que tenía que ser un movimiento suave sin morder la tableta o pasarla de un lado a otro. Inmediatamente después de que el último gránulo notable se había desintegrado se detenía el cronómetro y se comprobaba que no existieran restos de tableta en la boca del sujeto. ⁽¹⁸⁾

La deglución de la saliva fue prohibida durante la prueba, y la saliva también se enjuagó de la boca después de cada medición. ⁽¹⁸⁾

4.4.2 Tiempo de Humectación para ODTs

El tiempo de humectación para las ODTs se relaciona con el ángulo de contacto. Es necesario evaluarlo para dar una idea de las propiedades de la desintegración de los comprimidos, un tiempo menor de humectación implica una desintegración más rápida de la tableta. Para tal efecto, se coloca una tableta en un trozo de papel de “tissue” doblado dos veces y se mantienen en una caja de Petri pequeña (Diámetro = 6,5cm) que contiene 6 mL de agua, y se mide el tiempo de humectación completo.

El comprimido mojado se pesa y la relación de absorción de agua se calcula mediante la siguiente ecuación:

$$R = \frac{W_f - W_i}{W_i}$$

En caso de W_f y el W_i son los pesos final e inicial de la absorción de agua, respectivamente. ⁽¹²⁾

4.4.3 Porosidad

La mayoría de los parámetros asociados con la naturaleza porosa de los sólidos, es el volumen del espacio vacío designado como la porosidad o volumen del poro. Estos se caracterizan según su diámetro y distribución.

La porosidad está muy relacionada con la desintegración, ya que de los poros depende la permeabilidad del agua en la tableta. La porosidad se reduce grandemente cubriendo los poros con lubricantes. La porosidad es importante en la estabilidad. Los métodos para medirla son midiendo la permeabilidad del aire, isothermas de adsorción y permeabilidad al mercurio. ⁽²⁸⁾

La ρ aparente, ρ compactada, ρ verdadera y velocidad de compactación permiten conocer el volumen ocupado por una masa conocida, incluyendo los espacios entre las partículas y la porosidad de la mezcla, además apreciar la velocidad con que se elimina el aire del polvo.

Una comparación de la densidad verdadera, densidad aparente y densidad compactada pueden dar información de la porosidad total, porosidad interparticular e intraparticular. ⁽²⁹⁾

El volumen total de aire que está presente en una mezcla de polvos se obtiene por medio de la siguiente ecuación:

$$\text{Porosidad total} = (1 - (\rho \text{ aparente} / \rho \text{ verdadera})) * 100$$

El volumen de aire que está presente dentro de cada partícula de la mezcla de polvos se obtiene por medio de la siguiente ecuación:

$$\text{Porosidad intraparticular} = (1 - (\rho \text{ compactada} / \rho \text{ verdadera})) * 100$$

El volumen de aire que está presente entre las partículas de la mezcla de polvos se obtiene por medio de la siguiente ecuación:

$$\text{Porosidad interparticular} = \text{Porosidad total} - \text{Porosidad intraparticular}$$

El volumen de aire que está presente entre las partículas de las tabletas obtiene de la siguiente forma:

$$\text{Volumen verdadero (cm}^3\text{)} = \frac{\text{Masa tableta (g)}}{\rho \text{ verdadera (g/cm}^3\text{)}}$$

$$\text{Volumen aire (cm}^3\text{)} = \text{Volumen tableta (cm}^3\text{)} - \text{Volumen verdadero (cm}^3\text{)}$$

4.5 Fichas Técnicas De Los Excipientes Empleados ⁽¹⁹⁾

4.5.1 Croscarmelosa Sódica

Nombre químico y número de registro CAS

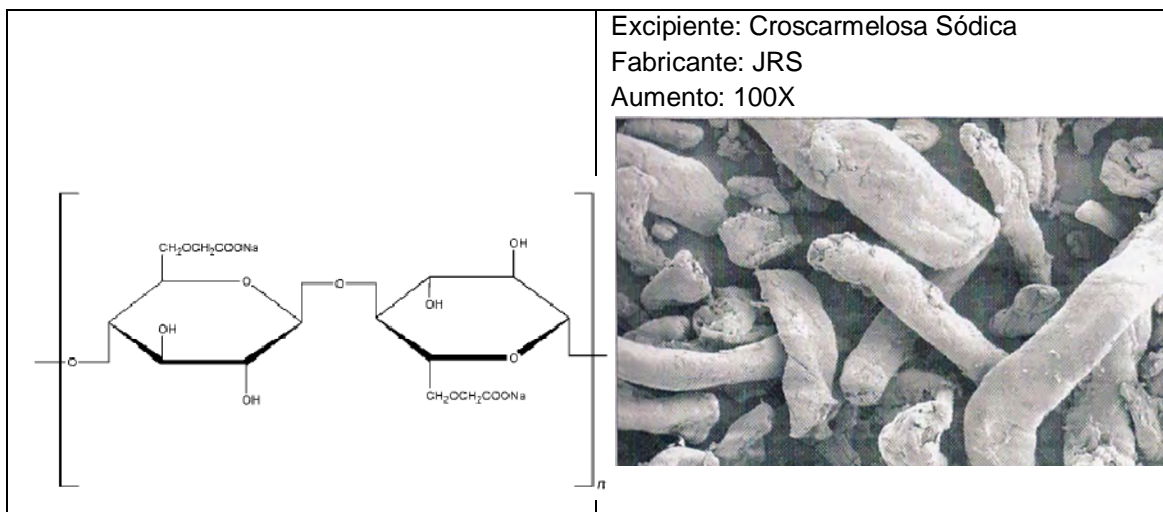
Carboximetil éter de celulosa, sal de sodio con enlaces cruzados [74811-65-7]

Fórmula empírica y peso molecular

La Croscarmelosa de sodio es un polímero entrecruzado carboximetilcelulosa de sodio. La USP describe a la carboximetilcelulosa sódica como sal de sodio de un policarboximetil éter de celulosa. Peso molecular es de 90,000 a 700,000 g/mol.

Fórmula estructural

Microscopia Electrónica de Barrido



Categoría Funcional.

Desintegrante de Tabletas y cápsulas.

Aplicaciones Farmacéuticas Y Tecnológicas

La croscarmelosa de sodio se utiliza en formulaciones farmacéuticas orales como desintegrante de las cápsulas, tabletas, y gránulos. En las formulaciones de tabletas, la croscarmelosa de sodio puede ser utilizada tanto en compresión

directa como en granulación vía húmeda. Cuando se utiliza en granulaciones húmedas, la croscarmelosa de sodio debe ser añadida tanto en las fases húmedas como en las secas del proceso (intra y extragranular) para que el desintegrante tenga un mejor efecto explosivo. La croscarmelosa de sodio, a concentraciones de hasta el 5% w/w puede ser utilizada como desintegrante en tabletas.

Descripción

La croscarmelosa de sodio se presenta como un polvo inodoro, blanco o grisáceo.

Propiedades Fisicoquímicas

Acidez / alcalinidad: pH = 5.0-7.0 en dispersiones acuosas.

Densidad (aparente): 0,529 g/cm³, para Ac-Di-Sol.

La densidad (compactada): 0,819 g/cm³, para Ac-Di-Sol.

Densidad (verdadera): 1,543 g/cm³, para Ac-Di-Sol.

Distribución de tamaño de las partícula: Ac-Di-Sol: no más del 2% retenido en una malla # 200 (73,7µm) y no más del 10% retenido en un # 325 (44,5µm) de malla.

Solubilidad: insoluble en agua, aunque la croscarmelosa de sodio se expande rápidamente 4-8 veces su volumen original en contacto con el agua.

Prácticamente insoluble en acetona, etanol y tolueno.

Superficie específica: 0.81-0.83m² / g

4.5.2 Crospovidona

Nombre químico y número de registro CAS

1-etenilo-2-pirrolidinona homopolimérico [9003-39-8]

Fórmula empírica y peso molecular

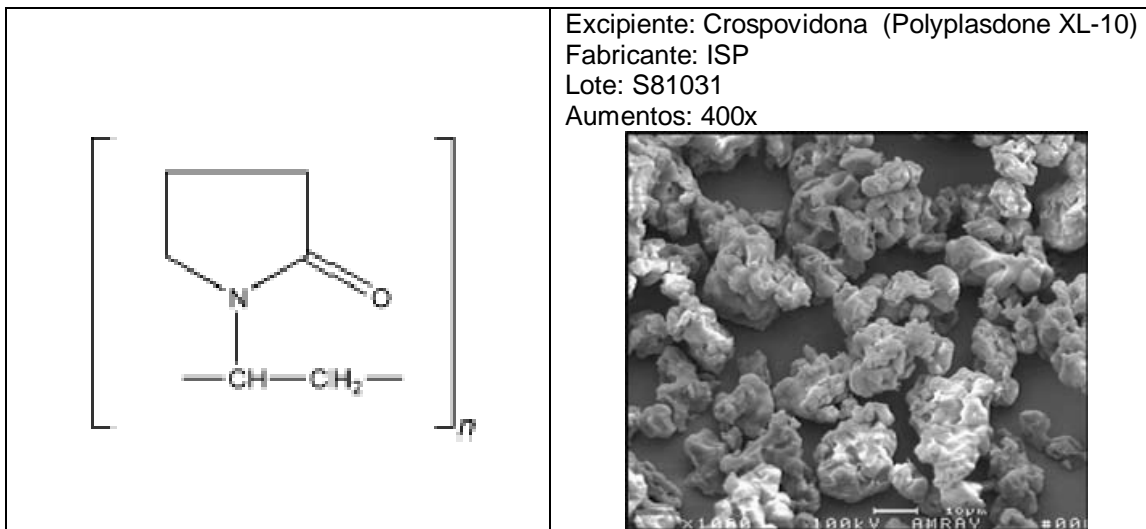
$(C_6H_9NO)_n$ $n > 1\ 000,000$

La USP NF 30 describe a la crospovidona, como un homopolímero sintético entrecruzado de vinilo N-2-pirrolidinona insoluble en agua.

No se ha establecido una determinación exacta del peso molecular debido a la insolubilidad de la materia.

Formula Estructural

Microscopia Electrónica de Barrido



Categoría Funcional

Desintegrante de tabletas.

Aplicaciones Farmacéuticas y Tecnológicas.

La Crospovidona es un excipiente utilizado en tabletas como desintegrante insoluble en agua, como agente diluyente utilizado en 2-5% de concentración en comprimidos preparados por compresión directa o en métodos de granulación húmeda-seca, que muestra rápidamente alta capacidad de

hidratación capilar y pronunciada actividad, con poca tendencia a formar geles. Se sabe que el tamaño de las partículas de crospovidona influye fuertemente en la desintegración de tabletas. Las partículas más grandes proporcionan una desintegración más rápida que las partículas más pequeñas. La Crospovidona también puede ser utilizada como potenciador de solubilidad.

Descripción

Crospovidona es de color blanco a blanco cremoso, polvo muy fino, de flujo libre, sin sabor prácticamente inodoro o casi inodoro, polvo higroscópico.

Propiedades Físicoquímicas Polyplasdone XL-10.

Acidez / alcalinidad: pH = 5.0 a 8.0 (1% w/v).

Densidad: 1,22 g/cm³

Densidad (compactada): 0.323 g/cm³

Densidad (aparente): 0.461 g/cm³

Contenido de humedad: el máximo es aproximadamente 60%.

Distribución de tamaño de partícula: menos de 74µm.

Solubilidad: prácticamente insoluble en agua y disolventes orgánicos más comunes.

Superficie específica: 1.2-1.4 m²/g

4.5.3 Estearil Fumarato de Sodio

Nombre químico y número de registro CAS.

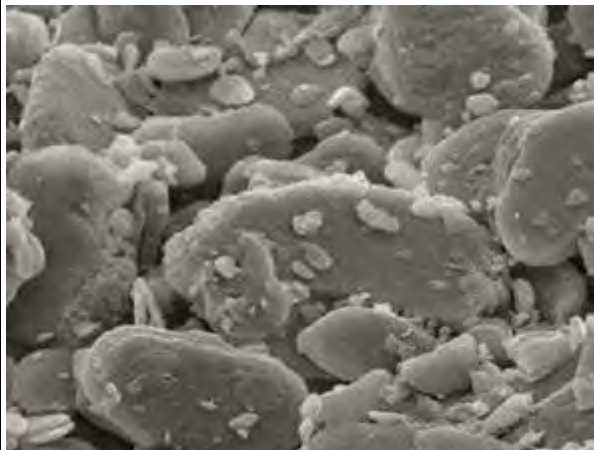
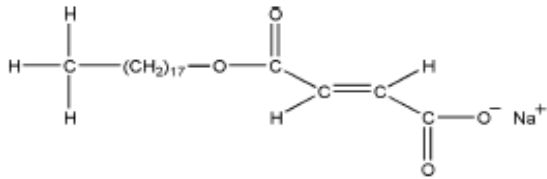
Ácido 2-butenodioico, monooctadecyl éster, sal de sodio [4070-80-8]

Fórmula empírica y peso molecular

C₂₂H₃₉NaO₄ 390,5g/mol

Microscopía Electrónica de Barrido

Formula Estructural

<p>Excipiente: Estearil Fumarato de Sodio Fabricante: JRS Pharma Lote: 255-01 Aumentos: 100x</p> 	
---	--

Categoría funcional.

Lubricante de cápsulas y Tabletas.

Aplicaciones farmacéuticas y tecnológicas.

El Estearil Fumarato de Sodio se utiliza como lubricante en formulaciones de cápsulas y tabletas entre 0.5-2.0% w/w de concentración.

Descripción

El Estearil Fumarato de Sodio es un polvo fino, blanco con aglomerados de partículas planas, de forma circular.

Propiedades Físicoquímicas

Ácidoz / alcalinidad: pH = 8,3 para un 5% w / v en solución acuosa a 90 ° C.

Densidad: 1,107 g/cm³

Densidad (aparente): 0.2-0.35 g/cm³

Densidad (compactada): 0.3-0.5 g/cm³

Punto de fusión: 224-245 ° C (con descomposición)

Solubilidad en agua: 1 en 20,000 a 25°C

Superficie específica: 1.2-2.0 m²/g

4.5.4 Celulosa Microcristalina

Nombre químico y número de registro CAS

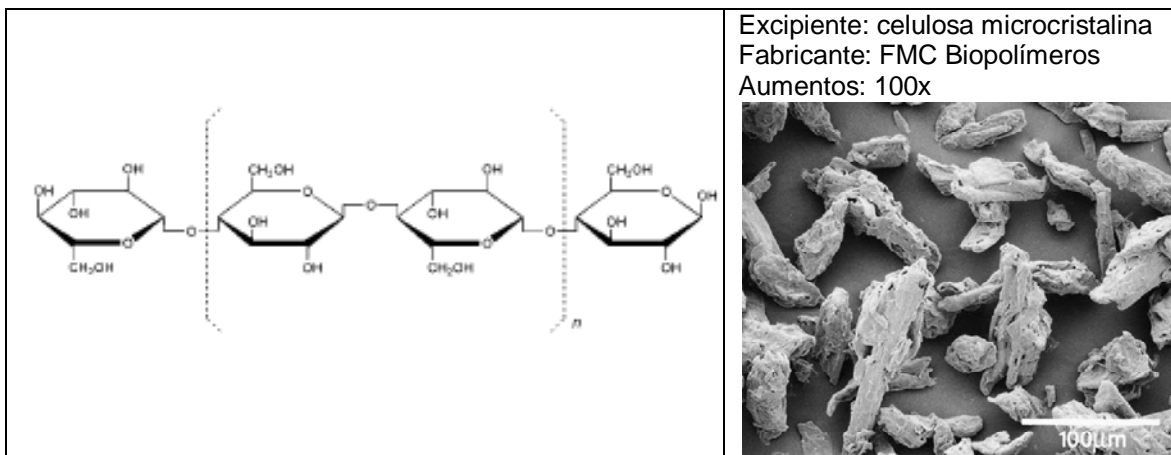
Celulosa [9004-34-6]

Fórmula empírica y peso molecular.

$(C_6H_{10}O_5)_n$ aproximadamente 36 000n, donde n es aproximadamente 220 g/mol

Formula Estructural

Microscopia electrónica de barrido



Categoría Funcional.

Adsorbente, agente de suspensión, diluyente de tabletas y cápsulas; desintegrante de tabletas.

Aplicaciones farmacéuticas o tecnológicas.

La celulosa microcristalina es ampliamente utilizada en productos farmacéuticos, principalmente como un aglutinante / diluyente en comprimidos orales y formulaciones de cápsulas. Además tiene propiedades de lubricante y desintegrante que la hacen útil en tabletas.

Descripción

La celulosa microcristalina purificada es un polvo blanco, inodoro, sin sabor, es cristalina compuesta de partículas porosas.

Se encuentra comercialmente disponible en varios tamaños de partícula y grados de humedad que tienen distintas propiedades y aplicaciones.

Tabla 3. Usos de La celulosa Microcristalina

Uso	Concentración (%)
Adsorbente	20-90
Antiadherente	5-20
Aglutinante/Diluyente en Cápsulas	20-90
Desintegrante en Tabletas	5-15
Aglutinante/Diluyente en Tabletas	20-90

Propiedades Físicoquímicas:

Densidad (aparente): 0,32 g/cm³, para Avicel PH-101.

Densidad (compactada): 0,45 g/cm³, para Avicel PH-101.

Densidad (verdadera): 1.512-1.668 g/cm³

Fluidez: 1,41 g/s.

Punto de fusión: 260-270 °C.

Contenido de humedad: por lo general menos del 5% w/w. Sin embargo, diferentes grados pueden contener cantidades variables de agua. La celulosa microcristalina es higroscópica.

Solubilidad: ligeramente soluble en el 5% w/v solución de hidróxido de sodio; prácticamente insoluble en agua, ácidos diluidos, y la mayoría de los disolventes orgánicos.

Superficie específica: 1.06-1.12m² / g para Avicel PH-101.

4.5.5 Manitol

Nombre químico y número de registro CAS

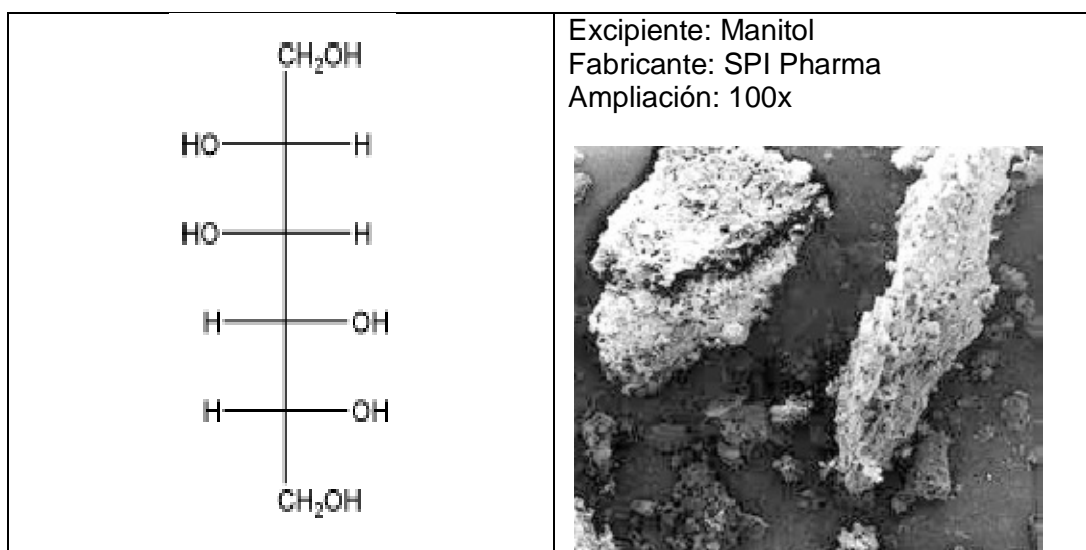
D-manitol [69-65-8]

Fórmula empírica y peso molecular

$C_6H_{14}O_6$ 182,17g/mol

Fórmula estructural

Microscopia Electrónica de Barrido



Categoría Funcional

Diluyente, disolvente para preparaciones liofilizadas; agente edulcorante; diluyente de tabletas y cápsulas; agente tónico.

Aplicaciones farmacéuticas y tecnológicas

En los preparados farmacéuticos se utiliza principalmente como un diluyente (10-90% w/w) en las formulaciones de tabletas, es de especial valor, ya que no es higroscópico y por lo tanto se puede usar con ingredientes activos sensibles a la humedad. El manitol puede ser utilizado para tabletas de compresión directa, o en granulaciones húmedas. Las aplicaciones específicas incluyen comprimidos antiácidos, tabletas de trinitrato de glicerilo, y los preparados

vitamínicos. El manitol se usa comúnmente como un excipiente en la fabricación de las formulaciones de tabletas masticables, debido a su calor de solución negativo, poder edulcorante, y "sensación agradable" en la boca. También se utiliza como disolvente por su rápida dispersión en las formas de dosificación oral.

Descripción

El manitol es D-manitol. Es un alcohol hexahídrico derivado de la manosa y es isómero del sorbitol. El manitol se presenta como un polvo blanco, inodoro y cristalino o gránulos de flujo libre. Tiene un sabor dulce, aproximadamente tan dulce como la glucosa y la mitad de dulce que la sacarosa, y que conlleva una sensación de frescura en la boca.

Propiedades Fisicoquímicas

Densidad (aparente): 0,430 g/cm³ para el polvo; 0,7 g/cm³, para gránulos.

Densidad (compactada): 0,734 g/cm³ para el polvo; 0,8 g/cm³, para gránulos.

Densidad (verdadera): 1,514 g/cm³

Constante de disociación: pKa = 13,5 a 18°C

Fluidez: es un polvo cohesivo, los gránulos son de flujo libre.

Punto de fusión: 166-168°C

Promedio del diámetro de partícula es de 360µm para Mannogem GA.

Solubilidad en agua a 20°C: 1 en 5.5.

Superficie específica: 0.37-0.39m²/g

4.5.6 Dextratos

Nombre químico y número de registro CAS.

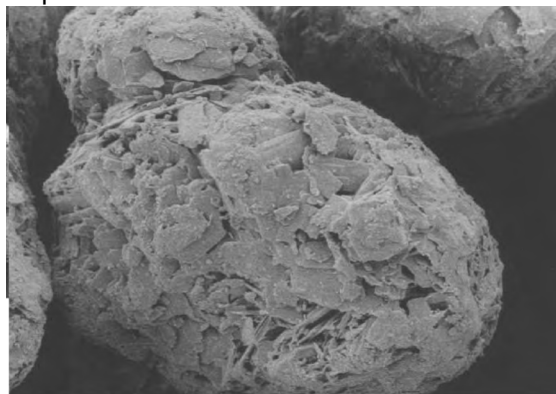
Dextratos [39404-33-6]

Fórmula empírica y peso molecular.

Microscopía Electrónica de Barrido

La USP 23 describe a los dextratos como una mezcla purificada de sacáridos resultantes de la hidrólisis enzimática controlada del almidón. Pueden ser hidratos o anhidros. Su equivalente en dextrosa no menos de 93,0% ni más del 99,0%, calculado sobre base seca.

Excipiente: EMDEX
Fabricante: JRS PHARMA
Ampliación: 300x



Categoría Funcional

Aglutinante en tabletas; diluyente en tabletas y cápsulas.

Aplicaciones Farmacéuticas y Tecnológicas.

Los dextratos son diluyentes para compresión directa para comprimidos utilizados en tabletas masticables, no masticables, y tabletas efervescentes. Es un material de flujo libre. Se recomienda la lubricación con estearato de magnesio (0.5 a 1.0% w/w) es recomendado. Los dextratos también pueden ser utilizados como agentes aglutinantes mediante la adición de agua. Los comprimidos fabricados con dextratos aumentan la resistencia a la fractura en las primeras horas después de la fabricación, pero no se produce aumento en el almacenamiento.

Descripción

Los dextratos son una mezcla purificada de sacáridos resultantes de la hidrólisis enzimática controlada del almidón. Además de dextrosa, los dextratos contienen 3-5% w/w maltosa y superior polisacáridos.

Los dextratos se presentan como polvo blanco cristalizado como esferas porosas de flujo libre. Es un polvo inodoro, de sabor dulce (aproximadamente la mitad de dulce que la sacarosa).

Propiedades fisicoquímicas:

Angulo de reposo: 26.4°

Densidad (aparente): 0,68 g/cm³

Densidad (compactada): 0,72 g/cm³

Densidad (verdadera): 1,539 g/cm³

Fluidez: 9,3 g/s

Punto de fusión: 141 °C.

Contenido de humedad: 7.8-9.2% w/w (forma hidratada).

Distribución de tamaño de partícula: El tamaño medio de partícula de 190-220µm.

Solubilidad: soluble 1 en 1 una parte de agua, insoluble en etanol (95%)-2 propanol, y los solventes orgánicos comunes.

Superficie específica: 0.70m²/g.

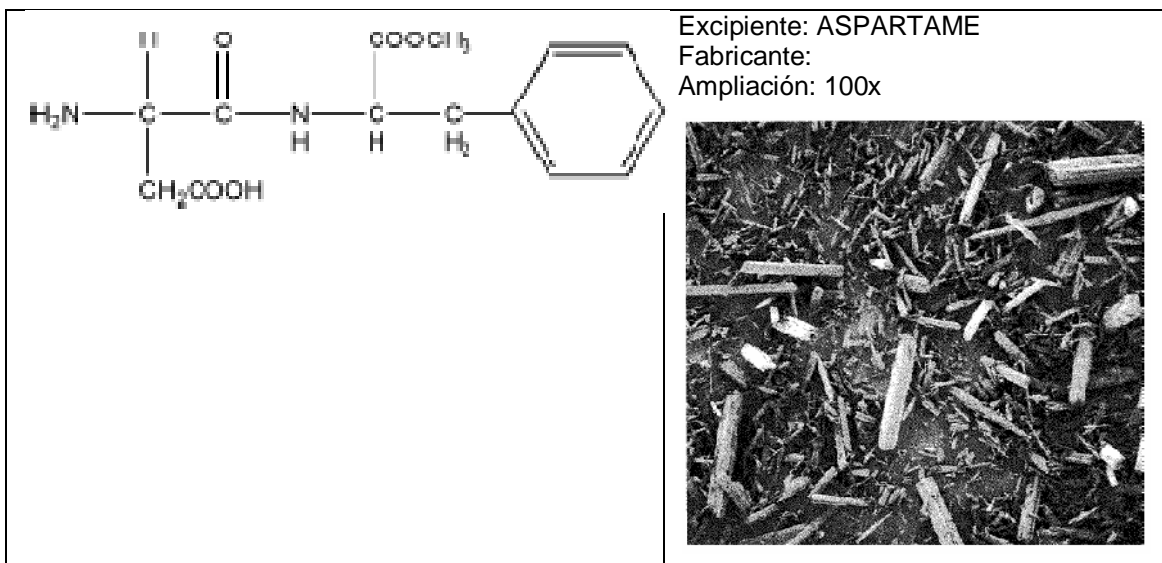
4.5.7 Aspartame

Nombre químico y número de registro CAS

NAL-aspartil-L-fenilalanina 1-metil éster [22839-47-0]

Fórmula empírica y peso molecular

C₁₄H₁₈N₂O₅ 294.31 g/mol



Categoría Funcional.

Edulcorante.

Aplicaciones en la fórmula farmacéutica o de tecnología.

El aspartame se utiliza como agente edulcorante intenso en los productos de bebidas, productos alimenticios, y los edulcorantes de mesa, y en preparaciones farmacéuticas como tabletas, mezclas de polvo y los preparados vitamínicos. Mejora de sabor los sistemas y se puede utilizar para ocultar algunas características de sabor desagradable, el poder edulcorante aproximado es de 180-200 veces mayor que la sacarosa.

A diferencia de otros edulcorantes intensos, el aspartame se metaboliza en el cuerpo y por lo tanto tiene cierto valor nutritivo: 1g proporciona aproximadamente 17kJ (4kcal). Sin embargo, en la práctica, la pequeña cantidad de aspartame consumido proporciona un efecto nutritivo mínimo.

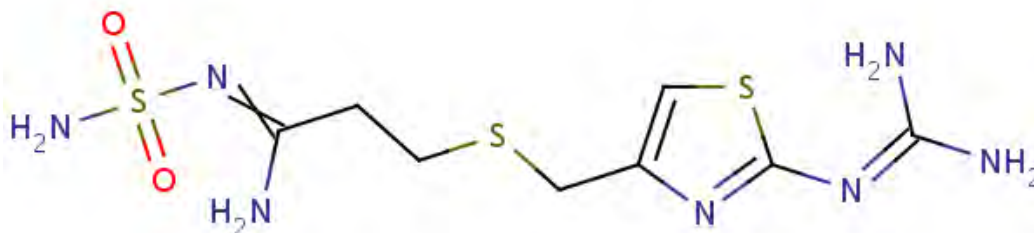
Descripción

El aspartame se presenta como uno de polvo blanco, cristalino prácticamente inodoro, de sabor dulce intenso.

4.6 Famotidina y Úlcera Gástrica

Nombre Químico: es la 3-[[[2-[(amino imino metil) amino]-4-tiazolil] metil] tio]-N-(aminosulfonil) propanimidamida.

Es un derivado guaniltiazólico, con fórmula empírica $C_8H_{15}N_7O_2S_3$ y con la siguiente fórmula estructural:



La famotidina es una sustancia cristalina no higroscópica de color blanco a amarillo claro, que tiene un peso molecular de 337.449g/mol. Es prácticamente insoluble en etanol, acetona, etilacetato, éter etílico y cloroformo, y libremente soluble en ácido acético glacial. ⁽²⁰⁾

Solubilidad en agua: 1.1mg/mL

Punto de Fusión: 163 – 164°C

4.6.1 Indicaciones Terapéuticas:

Úlcera duodenal.

Úlcera gástrica benigna.

Estados de hipersecreción, como el síndrome de Zollinger-Ellison.

Prevención de las recidivas de la úlcera duodenal.

Prevención de las recidivas de la úlcera gástrica benigna.

Alivio sintomático de la enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Cicatrización de las erosiones o ulceraciones esofágicas asociadas con la enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Prevención de las reapariciones de los síntomas y de las erosiones o ulceraciones asociadas con la enfermedad por reflujo gastroesofágico.

La Famotidina es sumamente eficaz en el tratamiento de la úlcera duodenal, la úlcera gástrica benigna, los estados de hipersecreción como el síndrome de Zollinger-Ellison y otros trastornos en los que es conveniente disminuir la secreción gástrica.

En el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico, se ha comprobado que la Famotidina alivia los síntomas, favorece la cicatrización de las erosiones o ulceraciones de la mucosa esofágica, y previene la reaparición de dichos síntomas, erosiones o ulceraciones. ⁽²¹⁾

4.6.2 Farmacodinamia y Farmacocinética:

La Famotidina es un antagonista de los receptores histamínicos H₂, de gran eficacia y acción prolongada. Su acción se inicia rápidamente y muestra un alto grado de especificidad por los receptores H₂. La Famotidina disminuye el contenido de ácido y de pepsina y el volumen de la secreción gástrica basal o estimulada.

La Famotidina sigue una cinética de orden lineal.

Pacientes de edad avanzada: En los estudios sobre la farmacocinética de Famotidina en pacientes de edad avanzada no se detectó ningún cambio clínicamente significativo relacionado con la edad.

En comparación con datos obtenidos anteriormente en sujetos más jóvenes, la edad no parece modificar la biodisponibilidad de las dosis aisladas de famotidina, pero su eliminación sí parece estar disminuida en las personas de edad avanzada. ⁽²⁰⁾

Administración oral: La Famotidina se absorbe rápidamente y produce concentraciones plasmáticas máximas y área bajo la curva de concentración

prácticamente idéntica. Las concentraciones plasmáticas máximas están relacionadas con la dosis y ocurren de una a tres horas después de la administración. La biodisponibilidad media de una dosis oral es de 40 a 45%, y no es afectada por la presencia de alimentos en el estómago. Las dosis repetidas no causan acumulación del medicamento. ⁽²⁰⁾

Su unión con las proteínas plasmáticas es relativamente baja (15-20%). Su vida media plasmática después de una sola dosis oral o de dosis repetidas (durante cinco días) fue de tres horas aproximadamente.

El medicamento es metabolizado en el hígado, con formación de un metabolito sulfóxido inactivo.

Tras la administración por vía oral se excreta con la orina, en promedio, 65 a 70% de la famotidina que se ha absorbido. El 25 a 30% de la dosis total administrada por vía oral se recupera de la orina como medicamento no modificado. Su depuración renal es de 250-450 ml/min, lo cual indica cierto grado de excreción tubular. Una pequeña porción puede ser excretada en forma de sulfóxido. ⁽²⁰⁾

4.6.3 Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de estos productos. Se ha observado sensibilidad cruzada en este tipo de compuestos. Por lo tanto, la Famotidina no debe administrarse a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a otros antagonistas de los receptores H₂. ⁽²⁰⁾

4.6.4 Dosis y Vía de Administración:

Úlcera gástrica benigna: La dosificación recomendada de Famotidina es una tableta de 40 mg al día, tomada por la noche.

El tratamiento se debe administrar durante cuatro a ocho semanas, pero se puede acortar si la endoscopia revela que la úlcera ha cicatrizado. ⁽²⁰⁾

4.6.5 Tratamiento de mantenimiento:

Para prevenir las recidivas de la úlcera gástrica benigna, la dosificación recomendada es de una tableta de 20 mg al día tomada por la noche, la cual se puede administrar hasta por un año. ⁽²⁰⁾

4.7 ULCERAS

Una **úlcera** se define, genéricamente, como una solución de continuidad, con pérdida de sustancia, en cualquier superficie epitelial del organismo (epitelio de la piel, epitelio de la córnea, epitelio mucoso que recubre interiormente el tubo digestivo, etc.) que muestra **escasa o nula tendencia a cicatrizar espontáneamente**.

Una **úlcera péptica** es una ulceración de la membrana mucosa que recubre interiormente el **estómago y el duodeno**, y, en ciertos casos, de la porción terminal del esófago. La **úlcera** se distingue de la **erosión** (que solamente afecta a la mucosa) en que traspasa la capa muscular situada bajo la mucosa ("*muscularis mucosae*") y profundiza, durante su evolución, en todo el grosor de la pared gástrica o duodenal; en ocasiones llega a provocar la **perforación** de dicha pared. La presencia de la **úlcera** pone en marcha un proceso de

cicatrización, con formación de tejido fibroso (*fibrosis*) a su alrededor, que resulta fallido sin el tratamiento apropiado. ⁽²²⁾

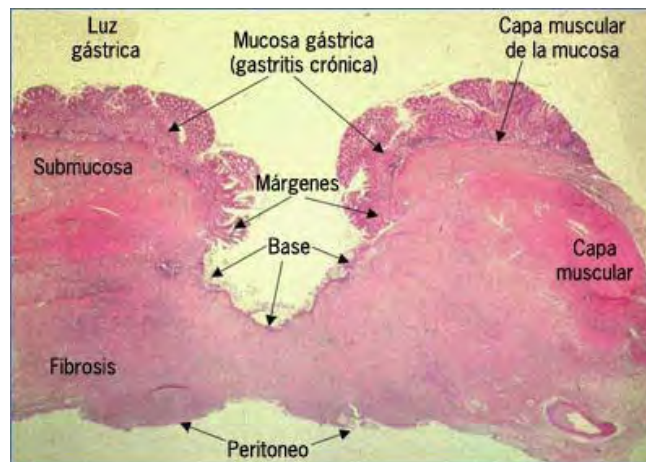


Figura 7. Diferentes laceraciones a nivel de la mucosa gástrica

Dependiendo su localización anatómica, se dividen las **úlceras pépticas** en:

4.7.1 Úlcera duodenal:

Se desarrolla en la parte inicial del intestino delgado, el duodeno, que es la que comienza a partir del píloro o esfínter pilórico del estómago. La úlcera duodenal es la localización anatómica más frecuente, con una relación 4 a 1 con respecto a la *úlcera gástrica*. ⁽²²⁾



Figura 8. Endoscopia que muestra una úlcera duodenal

4.7.2 Úlcera gástrica:

Se localiza, en la mayoría de los casos, sobre la mucosa que recubre la porción del estómago que se denomina *antro*, la más cercana al *píloro* y, de modo preferente, en la curvatura menor del estómago. La *úlcera gástrica* suele asentar en los límites entre la mucosa que tapiza el fondo (*fundus*) del estómago y la mucosa que tapiza el *antro*.⁽²²⁾



Figura 9. Endoscopia que muestra una úlcera gástrica

CAPÍTULO V

DISEÑO EXPERIMENTAL

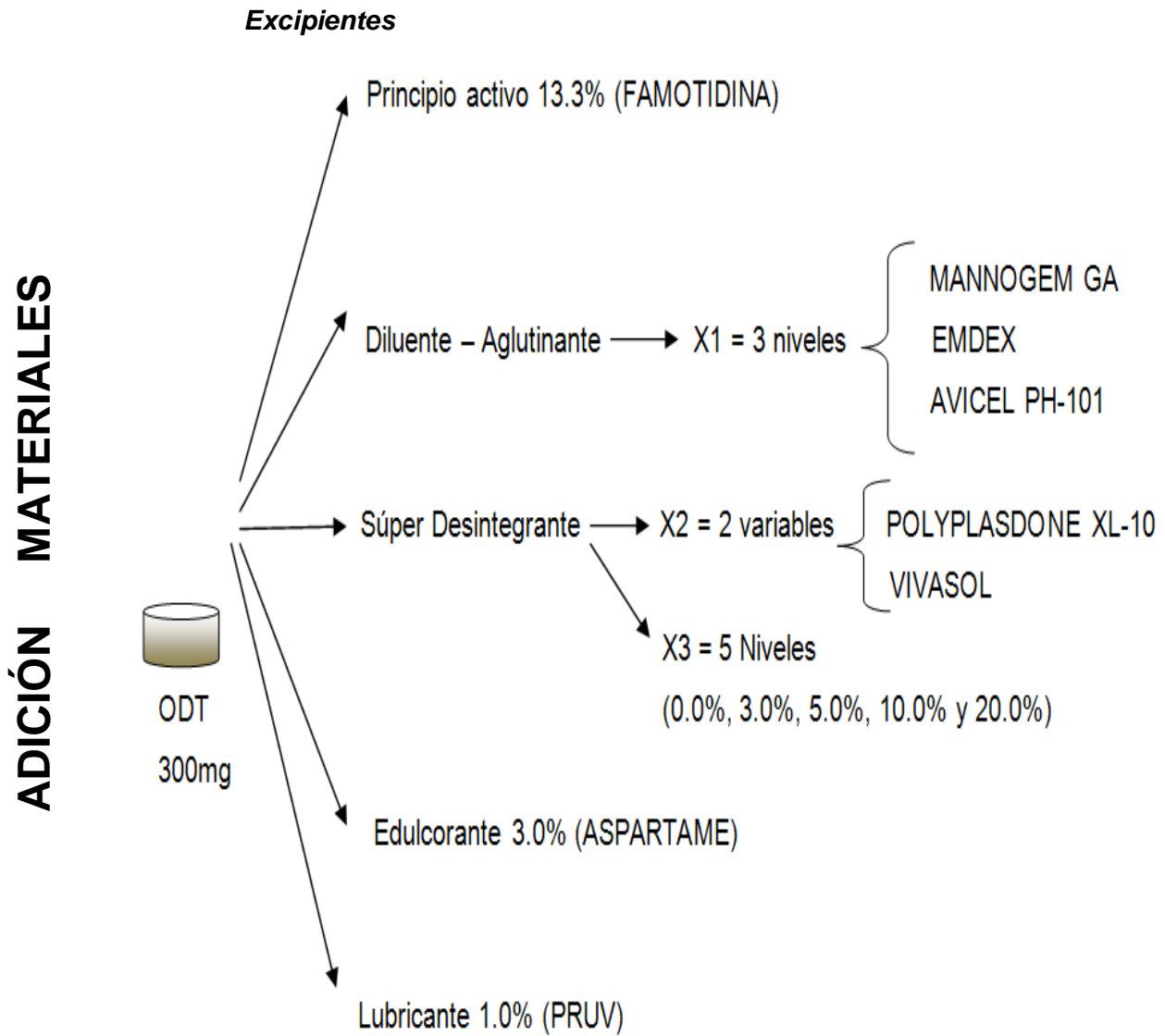
5.1 Metodología

Se realizó un diseño experimental 3×5^2 factorial para evaluar la influencia del tipo de diluentes, y la influencia de la concentración de dos tipos de desintegrantes, sobre el tiempo de desintegración de tabletas ODT de Famotidina de 40mg.

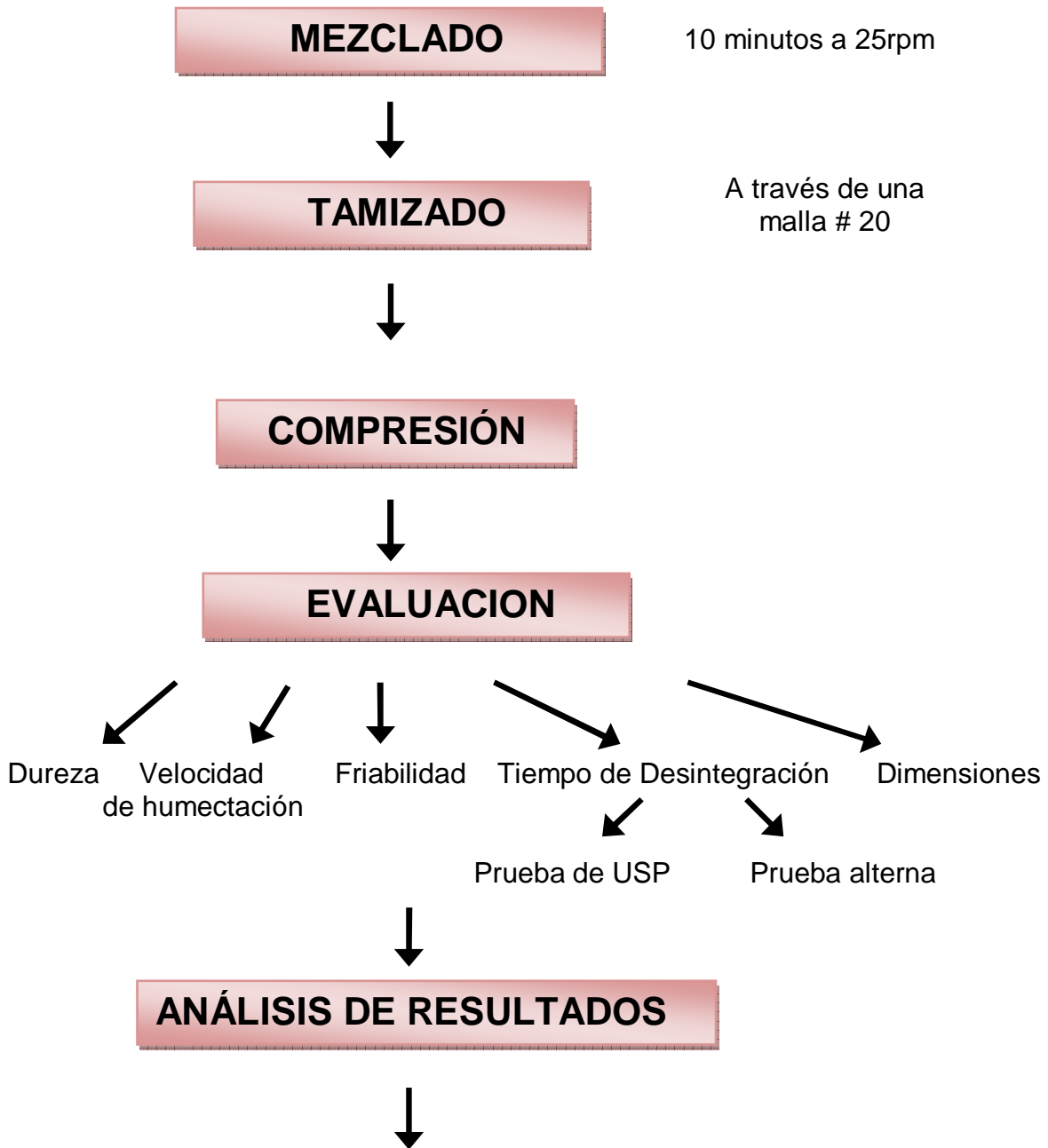
Tabla 4. Composición de las diferentes mezclas de ODT, preparadas por compresión directa por un diseño factorial 3×5^2

DILUENTE	DESINTEGRANTE	CONCENTRACIÓN	No. SISTEMA	ANALISIS ALEATORIO
Celulosa Micro cristalina (AVICEL PH-101)	Croscarmelosa Sódica (VIVASOL)	0%	1	2
		3%	2	5
		5%	3	8
		10%	4	10
		20%	5	6
	Crospovidona (POLYPLASDONE XL-10)	0%	6	1
		3%	7	9
		5%	8	7
		10%	9	4
		20%	10	3
Dextratos (EMDEX)	Croscarmelosa Sódica (VIVASOL)	0%	11	12
		3%	12	15
		5%	13	18
		10%	14	20
		20%	15	16
	Crospovidona (POLYPLASDONE XL-10)	0%	16	11
		3%	17	19
		5%	18	17
		10%	19	14
		20%	20	13
Manitol (MANNOGEM GA)	Croscarmelosa Sódica (VIVASOL)	0%	21	22
		3%	22	25
		5%	23	28
		10%	24	30
		20%	25	26
	Crospovidona (POLYPLASDONE XL-10)	0%	26	21
		3%	27	29
		5%	28	27
		10%	29	24
		20%	30	23

5.1.1 Diagrama general de trabajo



5.1.2 Diagrama de Proceso



Programa Estadístico STATGRAPHICS PLUS 5.0

5.2 Materiales.

MANNOGEM™AG (Manitol)

Lote: 09M004G

Proveedor: SPI PHARMA

EMDEX® (Dextratos)

Lote: 09B-505A

Proveedor: JRS PHARMA

AVICEL PH-101® (Celulosa Microcristalina)

Lote: FMC BIOPOLYMER

Proveedor: PI06817006

POLYPLASDONE XL-10® (Crospovidona)

Lote: 03900217226

Proveedor: ISP Technologies, INC.

VIVASOL® (Croscarmelosa Sódica)

Lote: 7110910034

Proveedor: JRS PHARMA

ASPARTAME®

Lote: 0236910

Proveedor: QUIMICA BARSA

FAMOTIDINA®

Lote: 0405000030

Proveedor: SILANES

PRUV® (Estearil Fumarato de Sodio)

Lote: 281

Proveedor: JRS PHARMA

5.3 Equipos.

Figura 10. Balanza analítica METTLER TOLEDO
Modelo: PB303-S

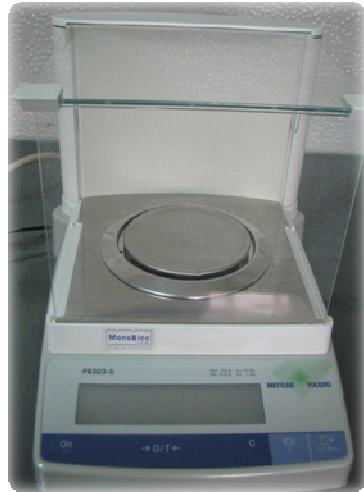


Figura 11. Vernier Starrett
Modelo: 1010M



Figura 13. Mezclador Erweka
Modelo: AR 400

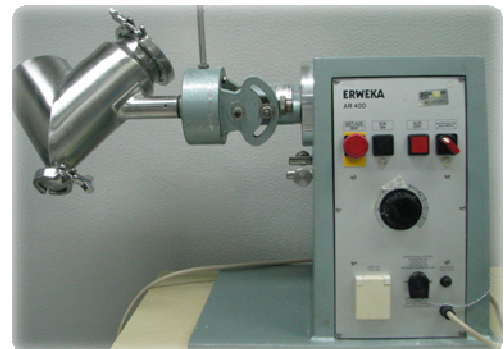


Figura 12. Tableteadora rotativa Piccola
Modelo: B10



Figura 14. Durómetro Schleuniger
Modelo: 112008



Figura 16. Friabilizador TEMSA

Modelo: JT-04



Figura 15. Desintegrador ELECSA.

Modelo: DSE030

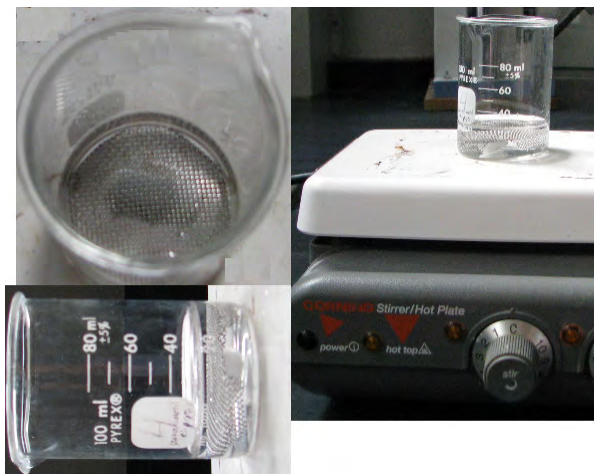


18. Cronómetro Strato (Suizo)

Modelo: Ninguno



Figura 17. Equipo de Desintegración Alterno



5.5 Establecimiento de las condiciones de trabajo.

5.5.1 Procedimiento.

Se fabricaron tabletas por compresión directa manteniendo la masa de los comprimidos constante empleando la misma fuerza de compresión a fin de obtener tabletas en el rango de 4 a 5kp; así como un espesor adecuado.

Fabricación

Se fabricaron lotes de 50 tabletas para cada sistema, todas las tabletas se fabricaron en una Tableteadora Piccola rotativa de 10 punzones.

- A. Se colocó en la tolva de la Tableteadora 100 g de mezcla, se manejo una velocidad de 3 (0.8 rpm), se ajustó la leva de dureza (45kN).
- B. Se obtuvieron tabletas de $310\text{mg} \pm 3\%$ (w/w), de un diámetro de 10mm, y espesor de 4 a 5mm

Caracterización de las tabletas

El estudio de los comprimidos obtenidos se basó en las siguientes pruebas.

DIMENSIONES, empleando un vernier se determinó el espesor de las 10 tabletas obtenidas en cada proceso.

DUREZA, la determinación de la resistencia a la ruptura se realizó mediante un durómetro, el cual ejerce una fuerza diametral sobre el comprimido. Se provó la resistencia a la ruptura de 10 tabletas de cada sistema.

FRIABILIDAD, la evaluación de la resistencia a la abrasión, se realizó en un friabilizador; de acuerdo a USP-30 se registró el peso inicial (P_i) equivalente a 6.5g,

posteriormente se colocaron en el friabilizador, se accionó el instrumento a 25rpm por 4min, al término de las vueltas, se pesaron las tabletas, se registro este peso final (P_F), a partir de estos dos pesos se determinó la friabilidad.

$$Friabilidad = \left(\frac{P_I - P_F}{P_I} \right) * 100$$

DESINTEGRACIÓN, (prueba oficial) En cada uno de los 6 tubos de la canastilla del instrumento de desintegración, se deposito una tableta, se utilizó como medio de inmersión agua deionizada a $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ (700 mL), la cual se colocó en un vaso de precipitados con capacidad de 1L, se determinó el tiempo en que las tabletas se desintegraron.

DESINTEGRACIÓN, (prueba alterna) Se colocó dentro de un vaso de precipitados de 100 mL un agitador magnético y encima una malla #20 a una altura de 0.5cm, este sistema se colocó a su vez sobre una parrilla de agitación constante. Posteriormente se colocó la tableta sobre la malla con el agitador en movimiento debajo, y se adicionaron 25 mL de agua destilada a $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, se contó el tiempo de desintegración a partir de que el agua cubría completamente la tableta. La prueba antes descrita se realizó por triplicado para obtener un valor promedio de los datos.

TIEMPO DE HUMECTACIÓN, (prueba alterna) Se colocó dentro de una caja petri 6.0 mL de una solución al 1% m/v de colorante rojo a $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, encima de la solución se colocó un papel filtro sobre una malla #20, posteriormente se colocó la tableta sobre el sistema malla-papel filtro, e inmediatamente se contó el tiempo en que la tableta se impregnaba completamente hasta la superficie de solución colorida. La prueba antes descrita se realizó por triplicado para obtener un valor promedio de los datos.

5.6 Análisis de Resultados:

Todos los resultados obtenidos durante el experimento se analizaron por métodos estadísticos para determinar la mezcla óptima de todos los sistemas, además se obtuvieron videos de los tiempos de desintegración por la prueba alterna, en la caja de petri, y el tiempo de humectación.

5.7 Análisis estadístico:

Los datos experimentales obtenidos para la Resistencia a la Fractura, Friabilidad, Tiempo de Desintegración método Oficial (FEUM), Tiempo de Desintegración prueba alterna y la capacidad de Humectación fueron analizados estadísticamente, por medio del programa Statgraphics® Plus versión 5.0 y se obtuvieron ANOVAS para analizar si existían diferencias significativas entre los datos para evaluar la posibilidad de hacer comparaciones entre los diferentes fenómenos por el método de comparación de líneas de regresión o por el método de general lineal.

CAPÍTULO VI

DISCUSIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

6.1 Discusión y análisis de resultados.

Encaminados hacia la búsqueda de uno o más sistemas que cumplan las especificaciones de Tabletas de Desintegración Oral dentro de los 30 sistemas analizados en este estudio, en el presente capítulo se condensaron los resultados y análisis encontrados para cada sistema de tabletas.

6.1.1 Dureza

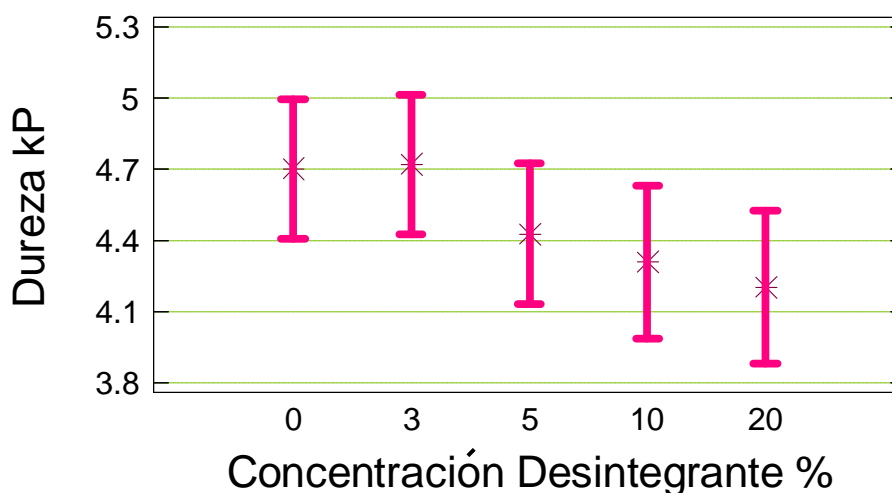


Gráfico 1. Efecto de la concentración de desintegrante sobre la dureza en las Tabletas ODTs

Una vez obtenidos los datos de dureza de las diferentes tabletas, se analizaron por medio de un análisis de varianza a una vía (ANOVA), y se encontró que no existen diferencias estadísticamente significativas con un nivel de confianza del 95.0% (Gráfico 1) entre los valores de dureza obtenidos a distintas concentraciones de desintegrante (VER ANEXO 1). Este resultado se presentó independientemente del tipo de diluyente o desintegrante utilizado. Siguiendo con el análisis estadístico ANOVA, se encontró que tampoco existen diferencias significativamente estadísticas con un nivel de confianza del 95.0% (Gráfico 2) entre los valores de dureza obtenidos con diferentes tipos de diluyentes (VER ANEXO 2).

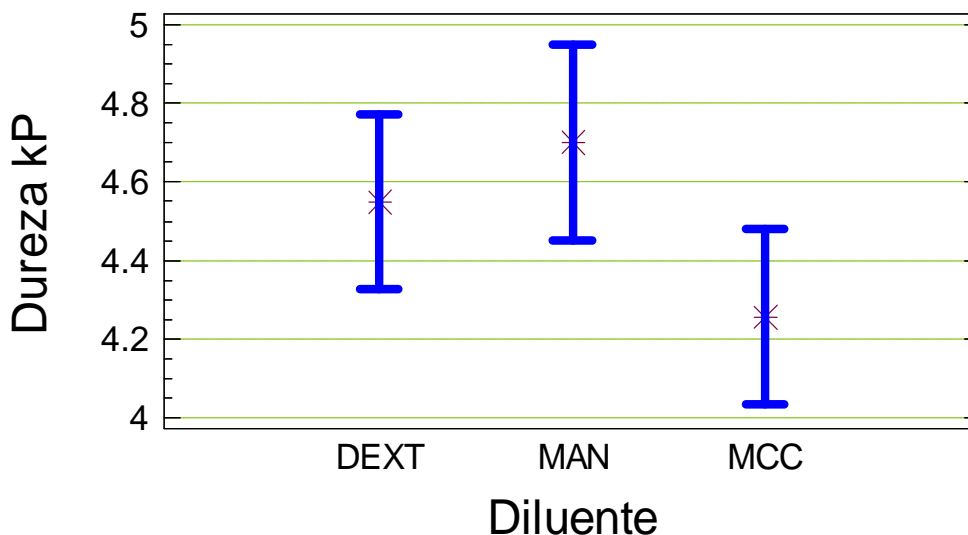


Gráfico 2. Efecto del tipo de diluyente sobre la dureza en las Tabletas ODTs

Por lo tanto, estos resultados son evidencia clara de que los 30 sistemas cumplen con las especificaciones de dureza propuestas en el diseño experimental.

Las tabletas elaboradas con los diferentes diluyentes son de dureza equivalente, por lo tanto, los efectos de tiempo de desintegración no se deberán a la dureza de las tabletas sino a la composición de cada una de ellas. (Gráfico 2).

6.1.2 Espesor

Una vez obtenidos los datos de espesor de cada una de los sistemas de ODTs, se analizaron por medio de un ANOVA (Gráfico 3), y se encontró que existen diferencias significativamente estadísticas con un nivel de confianza del 95.0% entre los valores de espesor obtenidos con diferentes tipos de diluyentes (VER ANEXO 3).

Haciendo el mismo análisis estadístico del espesor respecto a la concentración y tipo de desintegrante no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

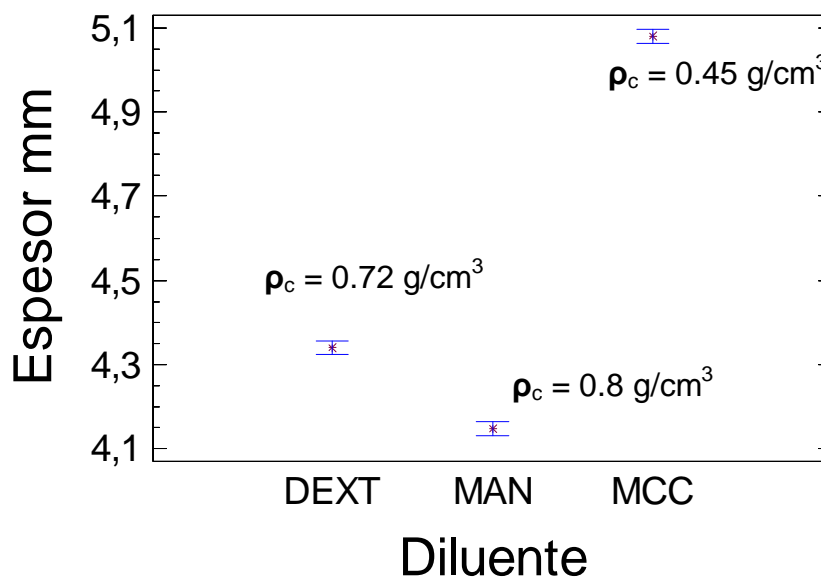


Grafico 3. Efecto del diluyente sobre el espesor (mm) de las tabletas ODTs.

De acuerdo con los resultados obtenidos en el gráfico anterior, se observa que utilizando como diluyente celulosa microcristalina, se obtienen tabletas de mayor espesor respecto a las tabletas elaboradas con dextratos y manitol. Esto se debe a que la celulosa microcristalina es una partícula fibrosa y altamente porosa, lo que permite que tenga más espacios vacíos entre sus partículas y por lo tanto, ocupe más volumen. Además, **como el diluyente está presente entre un 63% a un 83% del peso total de la tableta, la densidad estará definida principalmente por el diluyente** y los resultados de espesor se pueden explicar en base a las densidades de los diluyentes. Los datos de densidad compactada reportados en las fichas técnicas de los excipientes concuerdan con los datos de espesor, ya que la celulosa microcristalina es la que posee más espacios vacíos entre las partículas respecto a los dextratos y estos a su vez más que el manitol.

6.1.3 Evaluación de la Concentración y Tipo de Desintegrante sobre el Tiempo de Desintegración en las ODTs.

Una vez obtenidos los datos de Tiempo de desintegración de cada una de las tabletas tanto de la prueba Farmacopéica, como de la prueba Alterna, se compararon por medio de un ANOVA para analizar los tres factores estudiados (concentración, diluyente y desintegrante), y se encontró que existen diferencias estadísticamente significativas con un nivel de confianza del 95.0% del tiempo de desintegración siguiendo la prueba de la FEUM en función de la concentración de desintegrante. (VER ANEXO 4)

Y en la prueba alterna no se encontraron diferencias estadísticamente significativas del tiempo de desintegración en función de la concentración de desintegrante, pero es importante decir que el valor de P fue de 0.07, muy cercano a 0.05 que era el valor estadístico aceptado para un nivel de confianza del 95%. Este resultado se presentó independientemente del tipo de diluyente o desintegrante utilizado. (VER ANEXO 4)

Sin embargo, siguiendo con el mismo análisis estadístico, no se encontraron diferencias significativas entre el tiempo de desintegración en ambas pruebas, respecto al tipo de desintegrante.

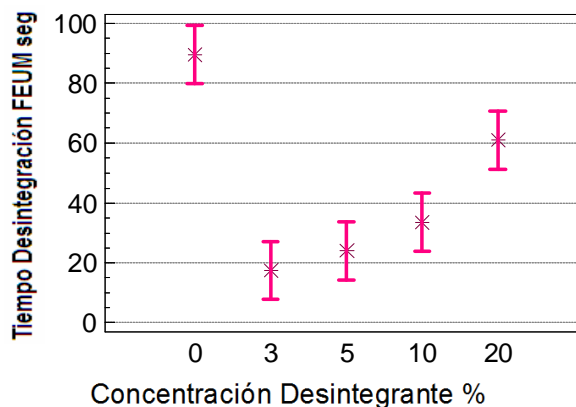


Gráfico 4. Efecto de la concentración de desintegrante sobre el Tiempo de Desintegración Prueba FEUM.

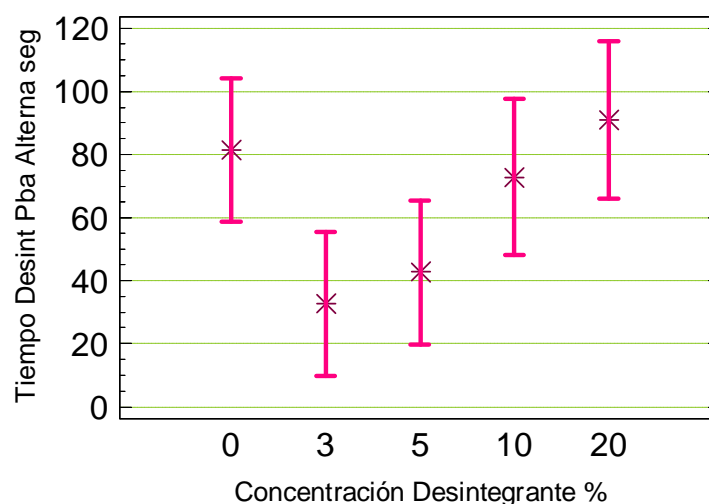


Gráfico 5. Efecto de la concentración de desintegrante sobre el Tiempo de Desintegración en la Prueba Alternativa.

De acuerdo con los resultados obtenidos en los gráficos anteriores, se observa una disminución importante en el tiempo de desintegración de 0 % de desintegrante a 3 %, y es a partir de esta concentración que se observa de nuevo el aumento del tiempo. Sin embargo, los tiempos en los que se desintegran las tabletas en base a la prueba oficial (Gráfico 4) son menores respecto a los tiempos encontrados en la prueba de desintegración alterna diseñada en el estudio (Gráfico 5). Esto se debe a que el volumen de agua empleado en la prueba farmacopéica fue 28 veces mayor respecto al volumen utilizado en la prueba alterna; y además, el movimiento en el aparato de desintegración Farmacopéico era desplazamiento vertical, y en la prueba alterna era giratorio.

Con la prueba de desintegración alterna se esperaba encontrar resultados que se correlacionaran con el tiempo de desintegración de 30 segundos o menos en la cavidad bucal, reportado en la bibliografía ^{(4), (27)}, sin embargo, cómo el tiempo de desintegración se relaciona con la tasa de penetración de agua en la tableta podremos decir que la prueba de desintegración alterna no proporciona información relevante hacia la desintegración de las ODTs en cavidad bucal, ya

CAPÍTULO VI. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

que se obtuvieron tiempos mayores, respecto a la prueba de desintegración oficial.

Se debe señalar una disminución importante del tiempo de desintegración cuando el sistema pasa de 0 % a 3% de desintegrante, aunque la magnitud difiere entre las dos pruebas de desintegración (de 90 a 15 s en la prueba FEUM y de 80 a 30 s en la prueba alterna) se observa la misma tendencia.

Con la aclaración anterior se debe explicar ahora que se buscó un modelo matemático que explicara la desintegración de las ODTs en función de la concentración de desintegrante a partir de 3 % y hasta 20%, por lo cual se realizó un análisis estadístico de comparación de líneas de regresión para identificar el efecto de la concentración de desintegrante sobre el tiempo de desintegración con los sistemas conformados por los diferentes diluentes. Y a demás se realizó otro análisis estadístico de comparación de líneas de regresión para identificar entre los valores de tiempo de desintegración obtenidos con diferentes tipos diluentes y tipos de desintegrantes el comportamiento de desintegración de 3 a 20 % de desintegrante.

Es importante aclarar que el valor de las ordenadas al origen de las regresiones que se presentan a continuación no fueron tomados en cuenta ya que la ordenada al origen en todos los caso siempre fue a partir de 3 %, así que solo se tomara en cuenta el valor de las pendientes ya que muestran la razón de cambio de tiempo en función del porcentaje de desintegrante añadido a la tableta.

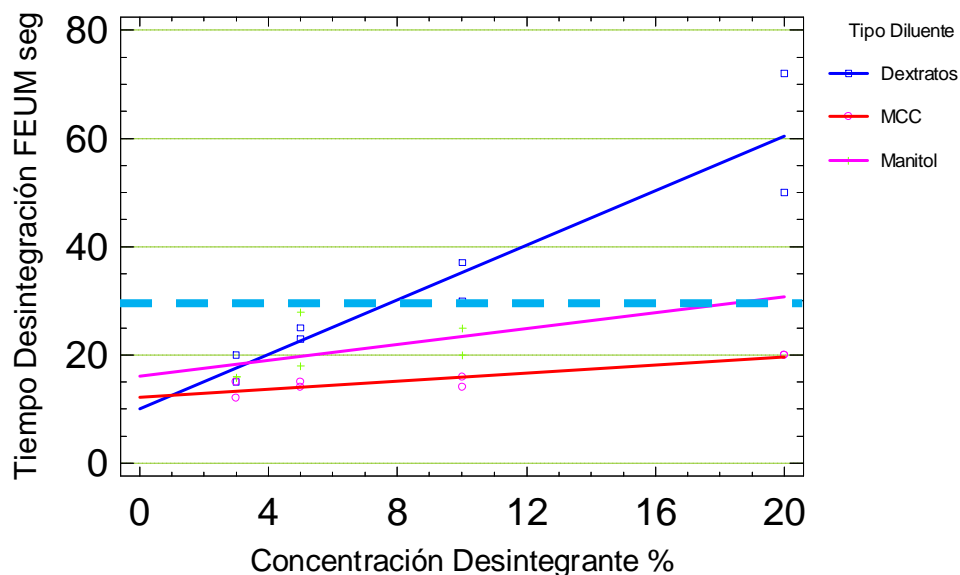


Grafico 6. Efecto del diluyente sobre el Tiempo de Desintegración (s) prueba FEUM a diferentes concentraciones de desintegrante (%).

Tabla 5. Comparación de líneas de regresión de los 3 diluyentes sobre el Tiempo de Desintegración (s) Prueba FEUM a diferentes concentraciones de desintegrante (%)

Diluyente	Pendiente	R ²
MCC	0.373	0.982
DEX	2.517	0.902
MAN	0.731	0.929

Debido a que el valor de P del análisis de varianza en el Grafico 6, es menor a 0.01, existen diferencias estadísticamente significativas entre las pendientes de los diversos valores del tipo diluyente con un nivel de confianza del 99% entre el tiempo de desintegración de la prueba farmacopéica en función de la concentración de desintegrante. (Ver anexo 5)

Y se observa que las tabletas elaboradas con dextratos con más de 5 % de desintegrante salen de la especificación de la guía para la industria de ODTs de la FDA ya que su tiempo de desintegración supera los 30 segundos.

CAPÍTULO VI. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En el caso de manitol (hasta 10% de desintegrante) y celulosa microcristalina, en todo el intervalo de concentración estudiado cumplen con la especificación de FDA.

Ya que el valor de P del análisis de varianza (Gráfico 7) es menor a 0.01, si hay diferencias estadísticamente significativas entre las pendientes de los diversos valores del tipo diluyente y tipo de desintegrante con un nivel de confianza del 99%, para el tiempo de desintegración de la prueba farmacopéica en función de la concentración de desintegrante (Ver anexo 6).

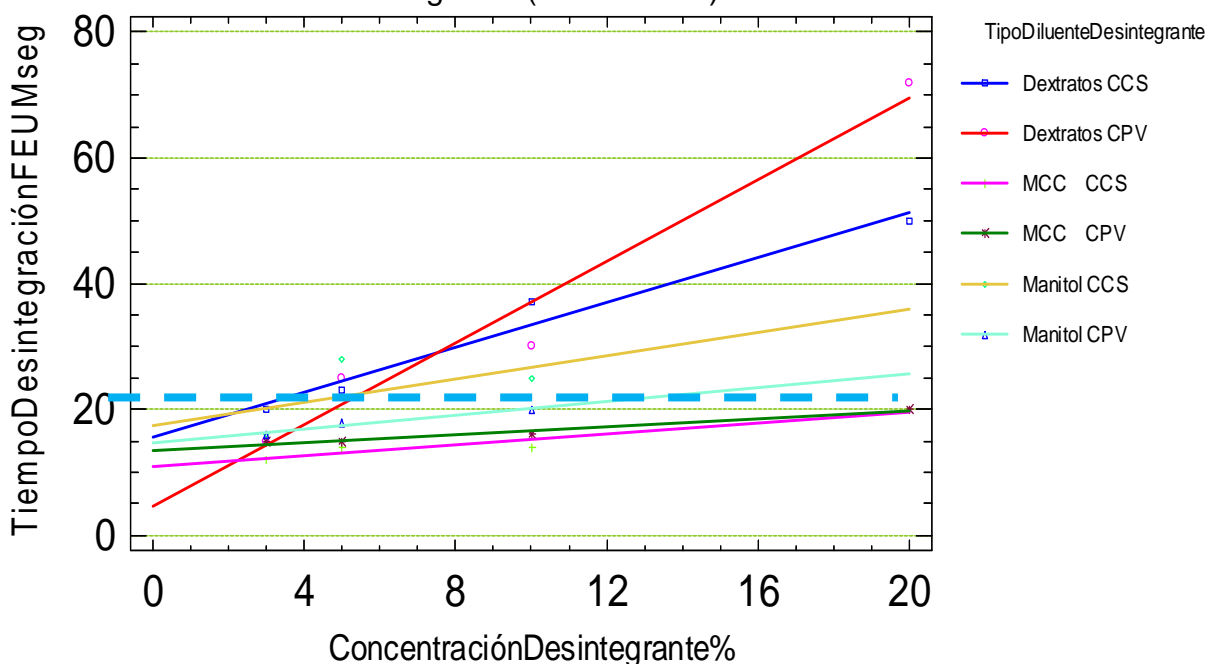


Gráfico 7. Efecto del diluyente y del desintegrante sobre el Tiempo de Desintegración (s) prueba FEUM a diferentes concentraciones de desintegrante (%).

Tabla 6. Comparación de líneas de regresión de los 3 diluyentes y los 2 desintegrantes sobre el tiempo de desintegración (s) Prueba FEUM a diferentes concentraciones de desintegrante (%).

Diluyente – Desintegrante	Pendiente	R ²
MCC CCS	0.439	0.941
MCC CPV	0.306	0.949
DEX CCS	1.791	0.963
DEX CPV	3.243	0.968
MAN CCS	0.923	0.540*
MAN CPV	0.538	0.540*

*El tiempo de desintegración del manitol en función de la concentración de desintegrante se ajusta a un modelo exponencial

El comportamiento que presentan los gráficos 6 y 7 es que todos los sistemas al 3% de desintegrante tienen tiempos de desintegración entre 10 y 20 segundos, y al final solo los sistemas con celulosa microcristalina conservan tiempos de desintegración en el rango de 10 a 20 segundos, puesto que los dextratos y el manitol presentan tiempos en el rango de 30 hasta 70 segundos.

Para explicar el comportamiento de la mezcla manitol y desintegrante a altas concentraciones se utilizó un modelo exponencial y se compararon las R^2 de ambos modelos. (Gráfico 8)

$$\text{Tiempo Desintegración FEUM (s)} = 5,01e^{0.233 \cdot \text{concentración crosprovidona \%}}$$

$$\ln(\text{Tiempo Desintegración FEUM (s)}) = 0.233 (\text{concentración crosprovidona \%}) + 1.611$$

$$R^2 = 0.881$$

$$\text{Tiempo Desintegración FEUM (s)} = 7,534e^{0.196 \cdot \text{concentración croscarmelosa sódica \%}}$$

$$\ln(\text{Tiempo Desintegración FEUM (s)}) = 0.196 (\text{concentración croscarmelosa sódica \%}) + 2.019$$

$$R^2 = 0.893$$

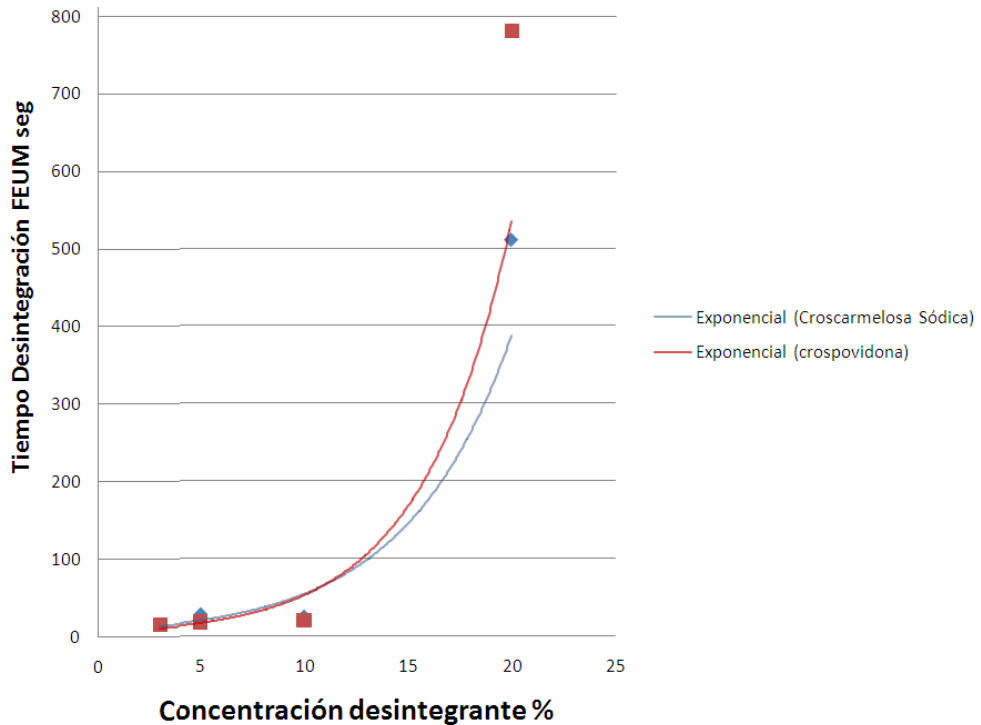


Gráfico 8. Efecto exponencial del manitol y del desintegrante sobre el Tiempo de Desintegración (s) Prueba FEUM a diferentes concentraciones de desintegrante (%).

Desintegración alterna.

En la prueba de desintegración alterna debido a que no existía movimiento de las tabletas, solo el movimiento del agua por la agitación, la disgregación era más lenta y permitió observar el mecanismo de desintegración, es decir, el fenómeno de capilaridad y posteriormente, el hinchamiento en aquellas tabletas que ocurría este fenómeno, y gracias a ello, se hizo un análisis más detallado del comportamiento de los diluentes en presencia de los diferentes desintegrantes.

Como el valor de P del ANOVA (Gráfico 9) es mayor o igual a 0,10, no hay diferencias estadísticamente significativas entre las pendientes de los diversos valores del tipo diluyente y tipo de desintegrante con un nivel de confianza del 90%, para el tiempo de desintegración de la prueba alterna en función de la concentración de desintegrante. (Ver anexo 7)

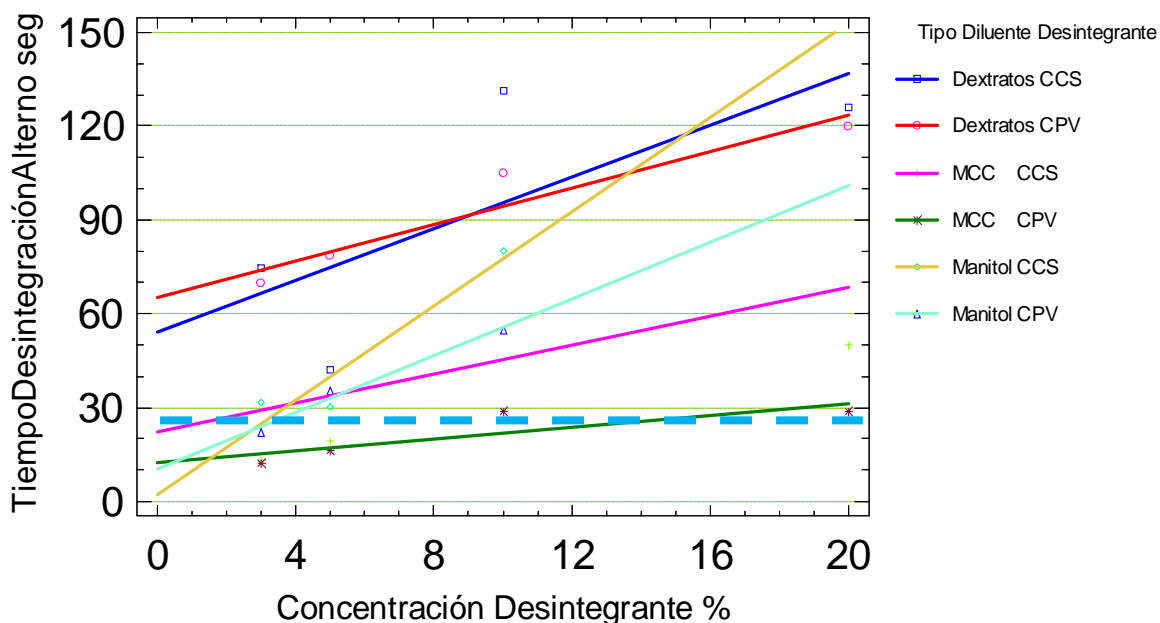


Gráfico 9. Efecto del diluyente y del desintegrante sobre el Tiempo de Desintegración (s) prueba Alterna a diferentes concentraciones de desintegrante (%).

CAPÍTULO VI. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Tabla 7. Comparación de líneas de regresión de los 3 diluentes y los dos desintegrantes sobre el tiempo de desintegración (s) Prueba alterna a diferentes concentraciones de desintegrante (%).

Diluyente – Desintegrante	Pendiente	R ²
MCC CCS	2.306	0.933
MCC CPV	0.939	0.948
DEX CCS	4.127	0.789
DEX CPV	2.912	0.794
MAN CCS	7.542	0.621*
MAN CPV	4.531	0.685*

*El tiempo de desintegración del manitol en función de la concentración de desintegrante se ajusta a un modelo exponencial

El gráfico 9 permitió evaluar las diferencias entre los desintegrantes, aunque estadísticamente sean iguales, se puede observar que la razón de cambio de las tabletas de MCC-CCS es 2.45 veces más que la razón de cambio de las tabletas de MMC-CPV, en cuanto a las tabletas de DEX-CCS, su razón de cambio es 1.41 veces más que la razón de cambio de las tabletas elaboradas con DEX-CPV, y por último, las tabletas de MAN-CCS, su razón de cambio es 1.66 veces más que la razón de cambio de las tabletas elaboradas con MAN-CPV (considerando hasta 10%). Esta prueba también mostró que sólo los sistemas de celulosa microcristalina al 3% de desintegrante tienen tiempos de desintegración entre 10 y 20 segundos y a partir de 5 % los 30 sistemas presentan tiempos en el rango de 30 a 130 segundos.

Para volver a explicar el comportamiento de la mezcla manitol y desintegrante a altas concentraciones se utilizó el modelo exponencial y se compararon las R² de ambos modelos. (Gráfico 10)

$$\begin{aligned} \text{Tiempo Desintegración Alterno (s)} &= 10.30e^{0.964 \cdot \text{concentración crosprovidona \%}} \\ \ln(\text{Tiempo Desintegración Alterno (s)}) &= 0.214 (\text{concentración crosprovidona \%}) + 2.332 \\ R^2 &= 0.964 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Tiempo Desintegración Alterno (s)} &= 12.55e^{0.210 \cdot \text{concentración cros Carmelosa sódica \%}} \\ \ln(\text{Tiempo Desintegración Alterno (s)}) &= 0.210 (\text{concentración cros Carmelosa sódica \%}) + 2.530 \\ R^2 &= 0.975 \end{aligned}$$

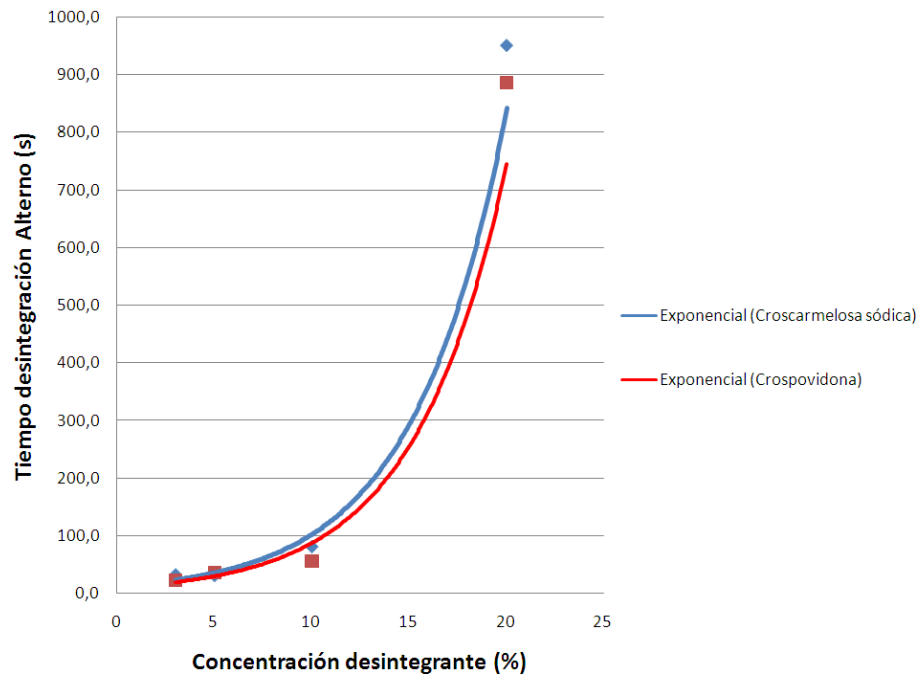


Gráfico 10. Efecto exponencial del manitol y del desintegrante sobre el Tiempo de Desintegración (s) Prueba Alternativa a diferentes concentraciones de desintegrante (%).

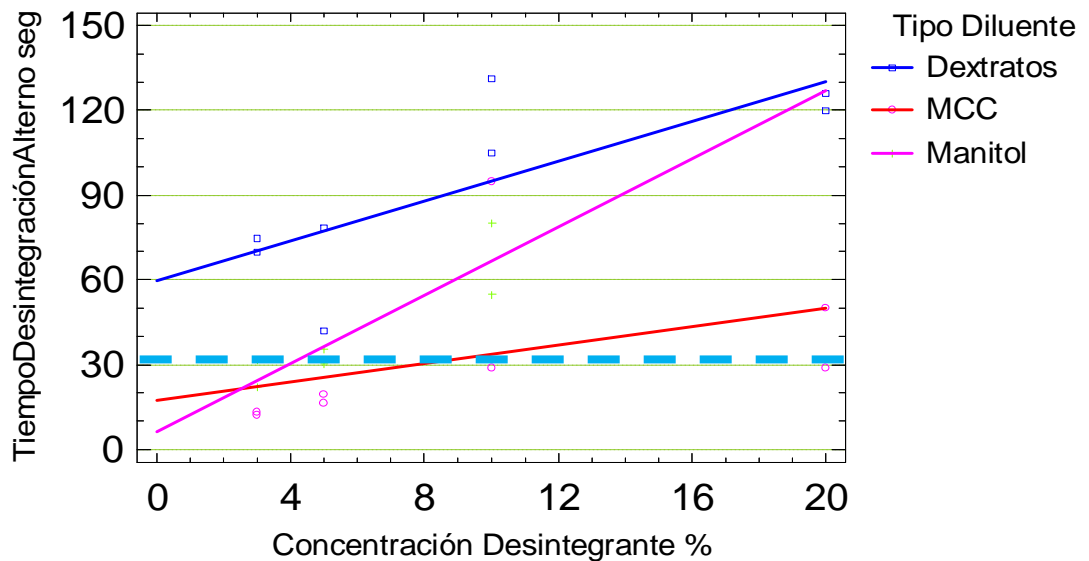


Gráfico 11. Comparación de líneas de regresión de los 3 diluyentes sobre el Tiempo de Desintegración (s) Prueba Alternativa a diferentes concentraciones de Desintegrante (%).

Tabla 8. Comparación de líneas de regresión de los 3 diluentes del Tiempo de Desintegración (s) Prueba alterna en función de la Concentración de Desintegrante (%).

Diluyente	Pendiente	R ²
MCC	1.623	0.902
DEX	3.519	0.982
MAN	6.036	0.929

Debido a que el valor de P en el análisis de varianza es mayor o igual a 0,10, (Gráfico 11) no hay diferencias estadísticamente significativas entre las pendientes de los diversos valores del tipo diluyente con un nivel de confianza del 90%, para el efecto del tiempo de desintegración de la prueba alterna sobre la concentración de desintegrante. (Ver anexo 8)

6.1.4 Imágenes representativas de la Desintegración de las ODTs en la Prueba alterna.

En las siguientes imágenes (Figuras 19, 20 y 21) se muestra la desintegración de las tabletas con distintos desintegrantes a la misma concentración de desintegrante, específicamente, los sistemas 2, 12 y 22 representan a la concentración de 3% de Croscarmelosa Sódica, y los sistemas 7,17 y 27 representan a la concentración de 3% de Crospovidona.

Sin embargo, en los sistemas 2 y 7, que contienen celulosa microcristalina como diluyente mostraron tendencia a hincharse más respecto a los sistemas 12 y 17, que contienen dextratos como diluyente, y estos a su vez presentan mayor hinchamiento, respecto a los sistemas 22 y 27, que contienen manitol como diluyente.

En estas imágenes se muestra la desintegración de las tabletas a los 5 segundos después de poner la tableta en contacto con agua, una vez que inició el proceso de agitación.

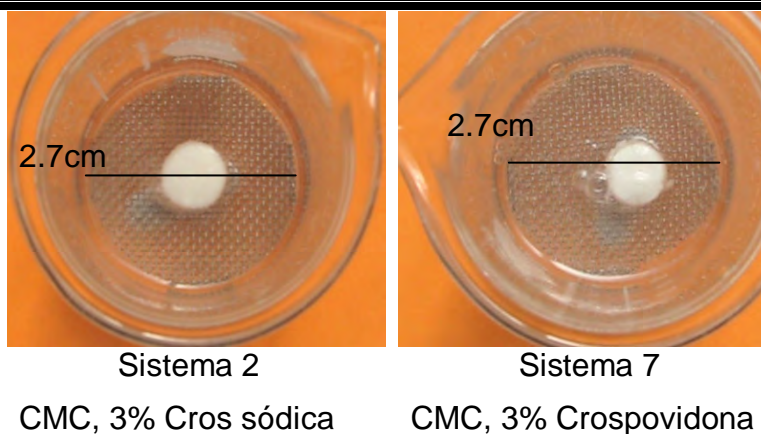


Figura 19. Tabletas de celulosa microcristalina como diluyente a los 5 segundos de desintegración en la prueba alterna.

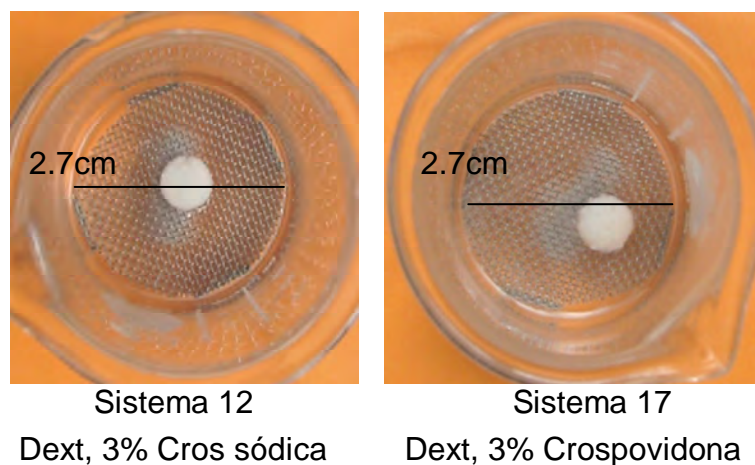


Figura 20. Tabletas de Dextratos como diluyente a los 5 segundos de desintegración en la prueba alterna.

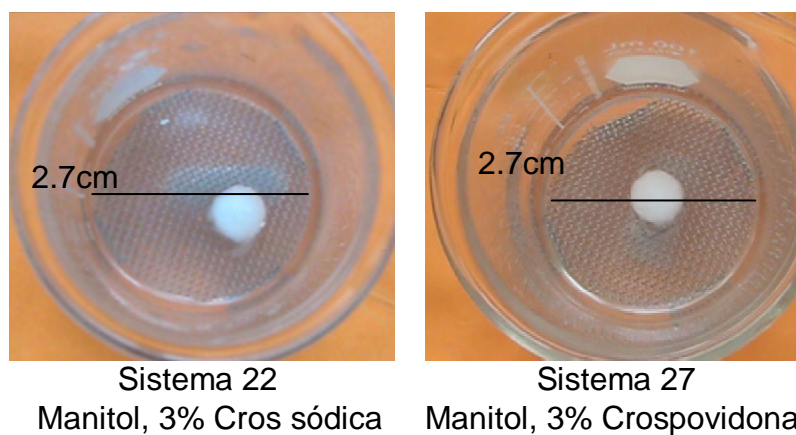


Figura 21. Tabletas de Manitol como diluyente a los 5 segundos de desintegración en la prueba alterna.

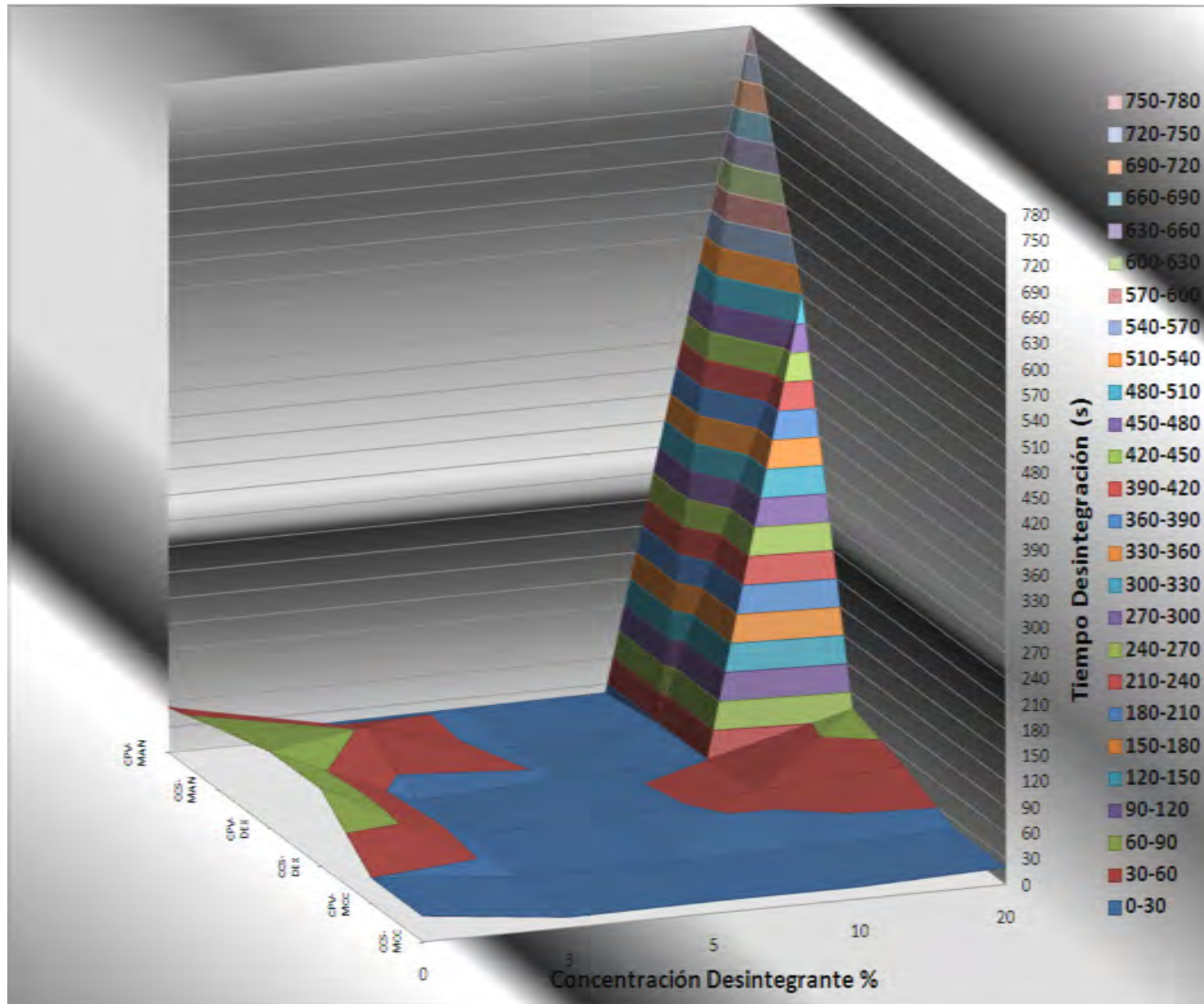


Gráfico 12. Superficie de respuesta del tiempo de desintegración en función de la concentración de desintegrante, tipo de desintegrante y tipo de diluyente.

En la gráfica 12 se observa en color azul marino los sistemas que cumplen con la especificación de 30 s de tiempo de desintegración, según la guía para la industria de ODTs.

Las tabletas elaboradas con manitol, independientemente del desintegrante añadido, presentan una respuesta exponencial de tiempo de desintegración a concentraciones altas de desintegrante porque hay una competencia entre el manitol y los desintegrantes por absorber el agua del medio, retardando así el tiempo de desintegración.

6.1.5 Imágenes secuenciales de la Desintegración de las ODTs en la caja petri.

Para introducir el análisis del efecto de disgregación de las tabletas al encontrarse en un ambiente húmedo, hay que recordar que el mecanismo general de desintegración explica que en primera instancia ocurre la penetración del medio al interior de los poros de las tabletas, es decir la capilaridad de las partículas promueve la entrada de líquido, y después el líquido promueve el hinchamiento del desintegrante, debilitando así los enlaces intermoleculares y promoviendo la ruptura de la tableta. Sin embargo, la fuerza de hinchamiento que ejerce el desintegrante es constante, lo que cambia es la fuerza de contención que ejercen el resto de los excipientes en la tableta

En las figuras 22 y 23 se observa el fenómeno de disgregación de las tabletas que contienen celulosa microcristalina, donde se observa que debido a la alta porosidad de la MCC, las tabletas no presentan un fenómeno de explosión debido a la falta de fuerza de contención que ejerce el diluyente sobre el hinchamiento del desintegrante.

En cambio, las tabletas de la figuras 24 y 25, elaboradas con dextratos que son partículas de contención un poco más rígidos debido a su porosidad baja, poseen la fuerza de contención suficiente para provocar la disgregación explosiva de la tableta en presencia de concentraciones bajas de desintegrantes.

Finalmente, las tabletas de la figuras 26 y 27, elaboradas con manitol granular de porosidad regular, poseen también una fuerza de contención suficiente para provocar la disgregación de la tableta en presencia de concentraciones bajas de desintegrantes, sin embargo a altas concentraciones de desintegrante las tabletas ya no se disgregan, al contrario presentan el fenómeno de gelificación retardando así la disgregación.

Imágenes secuenciales de las ODTs con Celulosa microcristalina, en la Desintegración sobre la caja petri.

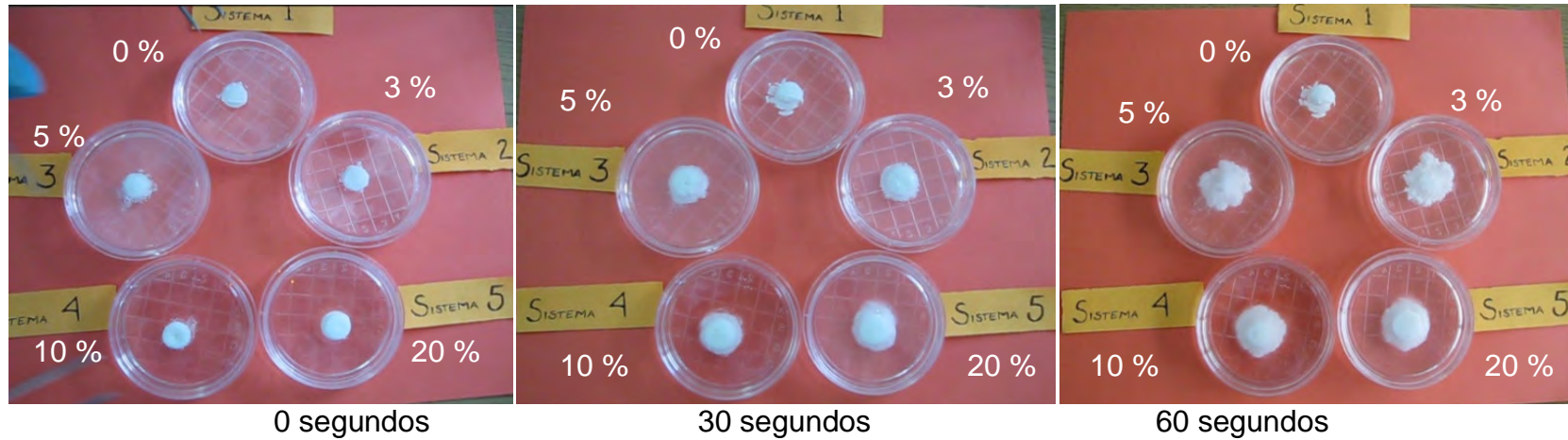


Figura 22. Desintegración de los sistemas con Celulosa microcristalina con Croscarmelosa sódica

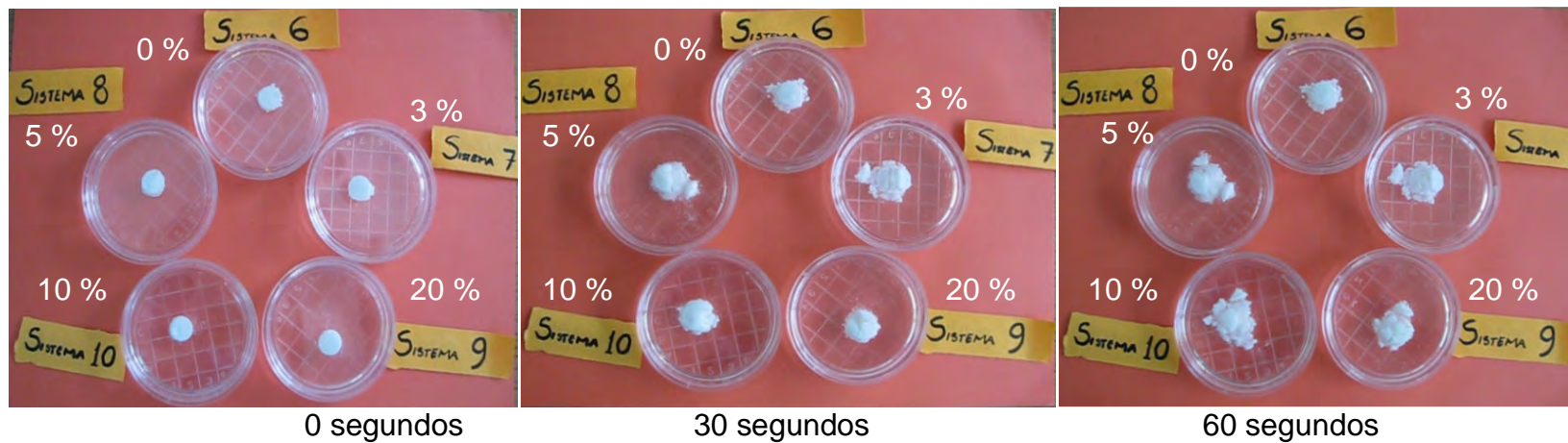


Figura 23. Desintegración de los sistemas de Celulosa microcristalina con Crospovidona

Imágenes secuenciales de las ODTs con Dextratos, en la Desintegración sobre la caja petri.

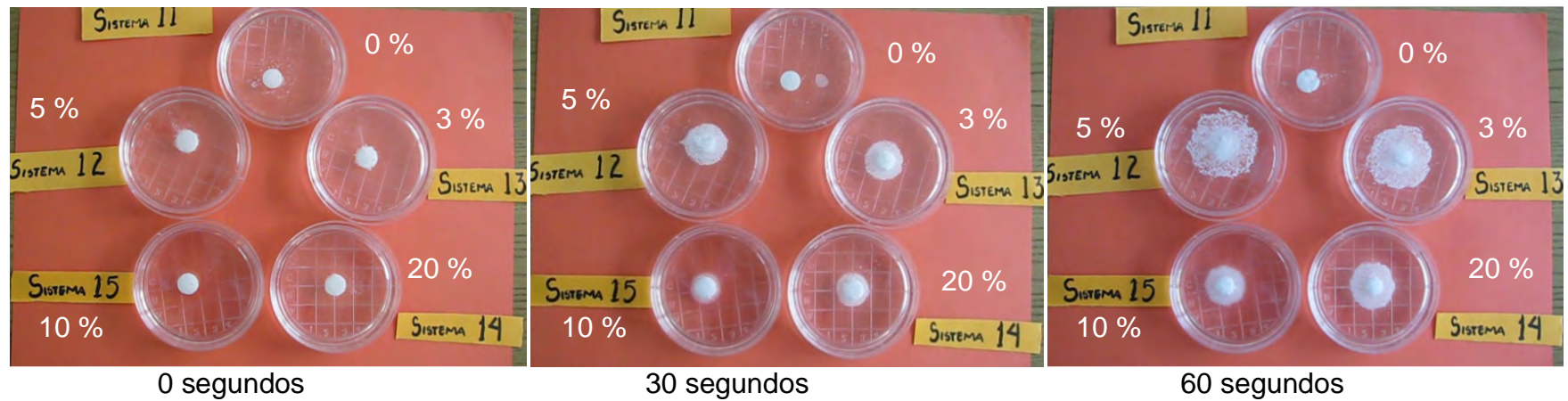


Figura 24. Desintegración de los sistemas de Dextratos con Croscarmelosa sódica

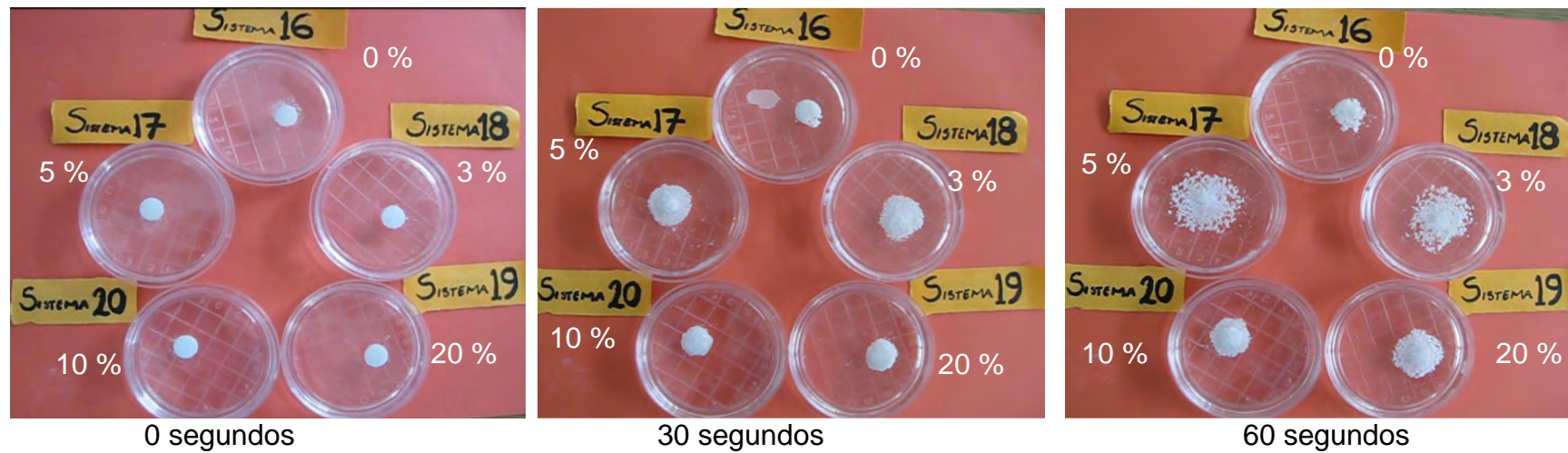


Figura 25. Desintegración de los sistemas de Dextratos con Crospovidona

Imágenes secuenciales de las ODTs con Manitol, en la Desintegración sobre la caja petri.

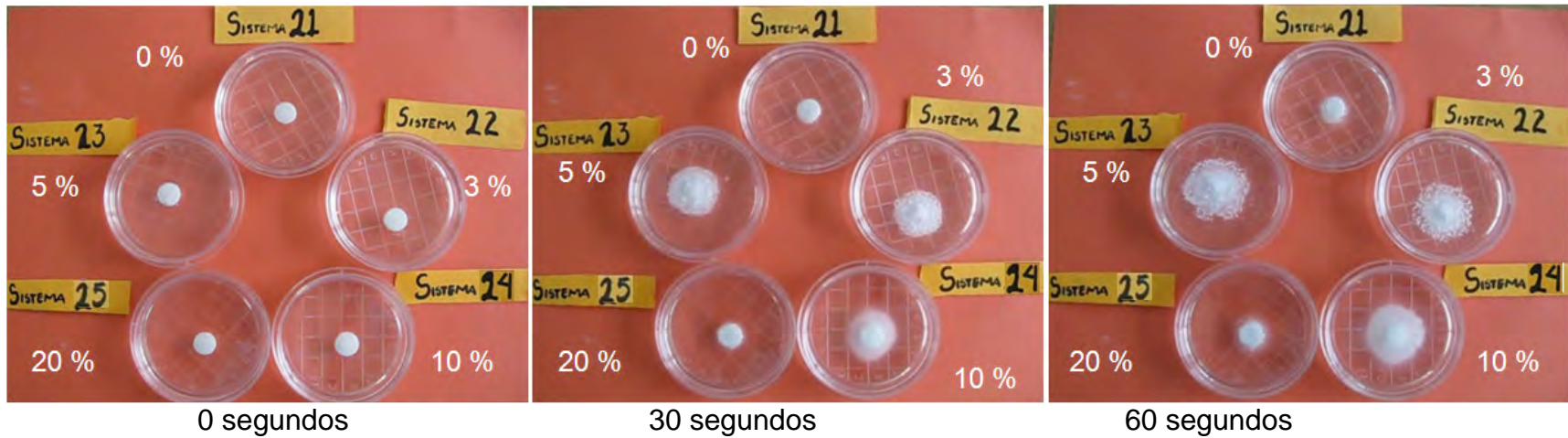


Figura 26. Desintegración de los sistemas de Manitol con Croscarmelosa sódica

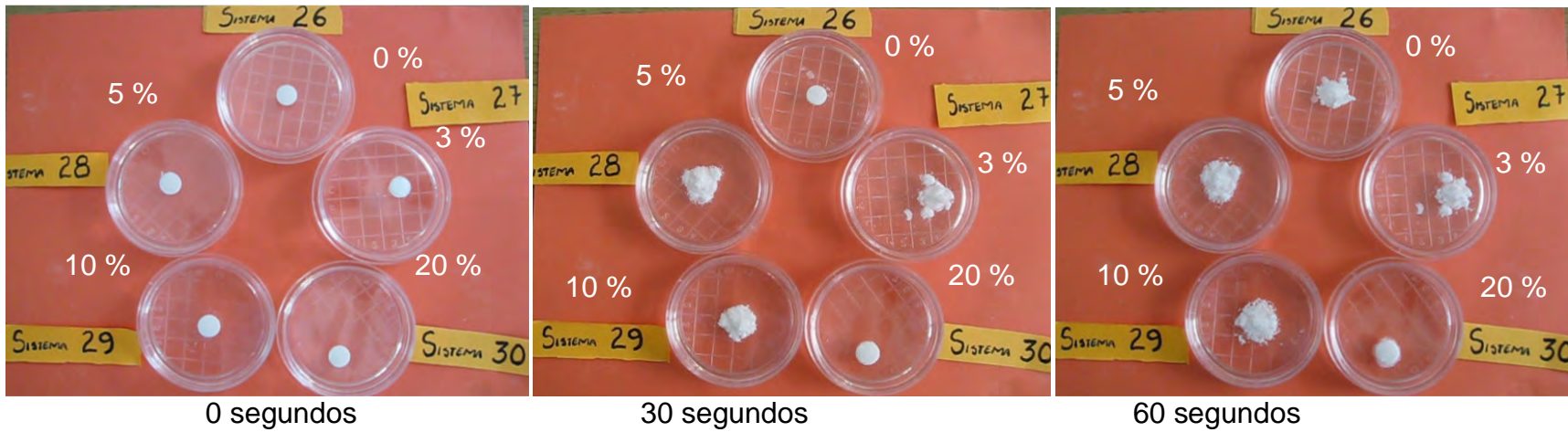


Figura 27. Desintegración de los sistemas de Manitol con Croscrovidona.

6.1.6 Evaluación del Tipo de Diluyente sobre el Tiempo de Desintegración en las ODTs.

Siguiendo con el análisis estadístico ANOVA, se encontró que existen diferencias significativamente estadísticas con un nivel de confianza del 95.0% entre los valores de Tiempo de Desintegración obtenidos a diferentes concentraciones de desintegrante y diferentes tipos de diluyentes, tanto en la prueba Farmacopéica (VER ANEXO 9), como de la prueba alterna (VER ANEXO 10), respecto al tipo de Diluyente.

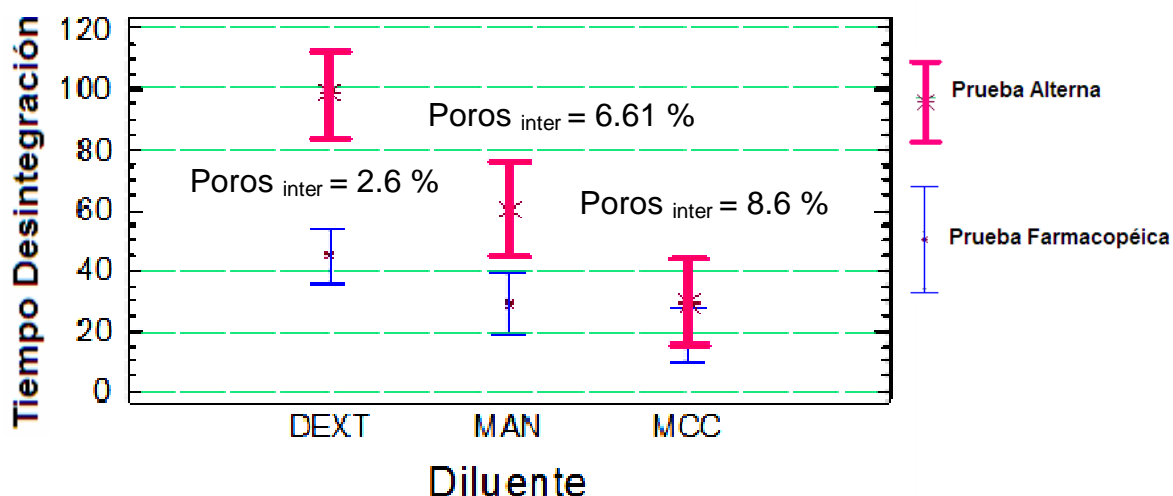


Gráfico 13. Comparación del efecto del tiempo de desintegración sobre el tipo de diluyente para ambas pruebas.

De acuerdo con los resultados obtenidos en el Gráfico 13, se observa que las tabletas que contenían celulosa microcristalina tenían menor tiempo de desintegración respecto al manitol y a su vez, respecto a los dextratos, tanto en la prueba Farmacopéica como en la prueba alterna. Esto debido a que la celulosa microcristalina está compuesta de partículas mas porosas respecto de los otros 2 diluyentes, (como se muestra en los datos de porosidad interparticular del Gráfico 13) y además, es altamente capilar, y tiene la capacidad de producir un efecto explosivo en las tabletas, adicional al efecto explosivo *per se* que producen los desintegrantes, por lo tanto, se puede hablar de un efecto sinérgico entre la celulosa microcristalina con los 2 desintegrantes.

CAPÍTULO VI. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Tabla 9. Comparación de las propiedades fisicoquímicas relacionadas con la desintegración de las ODTs para los diluentes.

Propiedad Fisicoquímica	Dextratos	Manitol	Celulosa microcristalina
ρ aparente	0.68 g/cm ³	0.7 g/cm ³	0.32 g/cm ³
ρ compactada	0.72 g/cm ³	0.8 g/cm ³	0.45 g/cm ³
ρ verdadera	1.539 g/cm ³	1.514 g/cm ³	1.512 g/cm ³
Solubilidad en agua	1 g en 1 mL	1 g en 5.5 mL	Insoluble
Porosidad total	55.81 %	53.76 %	78.83 %
Porosidad intraparticular	53.21 %	47.15 %	70.23 %
Porosidad interparticular	2.60 %	6.61 %	8.60 %
Volumen de aire en la tableta.	0.011 cm ³	0.039 cm ³	0.051 cm ³
Porosidad tableta (%)	5.61	1.95	20.4

6.1.7 Evaluación del Tipo de Diluyente y la Concentración de Desintegrante sobre la velocidad de Humectación en las ODTs.

Una vez obtenidos los datos de Tiempo de Humectación de cada una de las tabletas, se analizaron por medio de ANOVA (gráfico 14), y se encontró que existen diferencias significativamente estadísticas con un nivel de confianza del 95.0% entre los valores obtenidos de tiempo de humectación en función de la concentración de desintegrante (VER ANEXO 11)

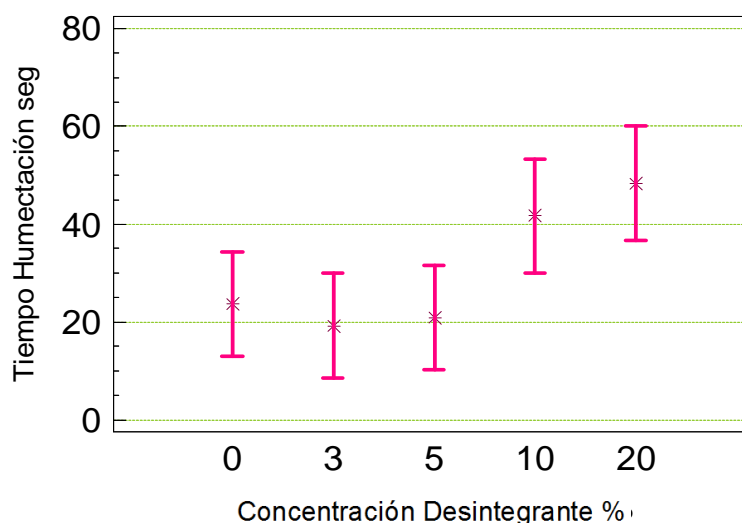


Gráfico 14. Efecto de la velocidad de humectación sobre la concentración de Desintegrante.

CAPÍTULO VI. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

De acuerdo con los resultados obtenidos en el gráfico anterior, se observa que independientemente del tipo de diluyente y de desintegrante utilizado la velocidad de humectación es en promedio de 25 s en ausencia de desintegrante y a concentraciones de 3 y 5% disminuye a 20 s y a concentraciones de 10 y 20%, vuelve a aumentar significativamente. (Gráfico 14) Esto debido a que, como se sabe de la literatura, los desintegrantes a bajas concentraciones tienen un efecto explosivo sobre las tabletas, pero a concentraciones arriba de 9%⁽¹⁹⁾ actúan como aglutinantes, incluso se sabe que la crospovidona produce una capa de gel alrededor de las tabletas que regula la desintegración y por lo tanto, la liberación del fármaco al medio.

Siguiendo con el análisis estadístico ANOVA, se encontró que existen diferencias significativamente estadísticas con un nivel de confianza del 95.0% entre el tiempo de Humectación en función del tipo de diluyente (Gráfico 15). Este resultado se presenta independientemente de la concentración y tipo de desintegrante utilizado. (VER ANEXO 12)

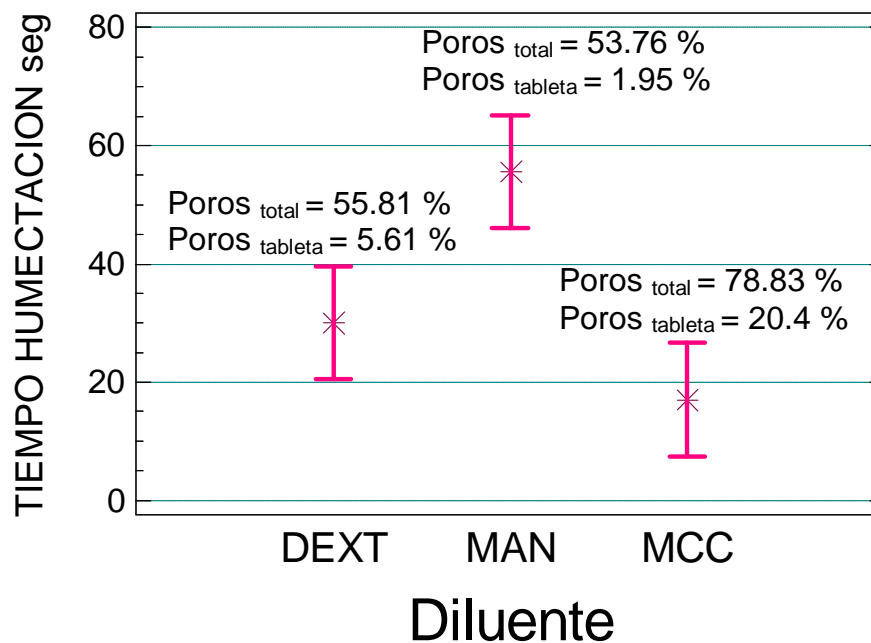


Gráfico 15. Efecto del tiempo de humectación en las ODTs sobre el tipo de diluyente.

CAPÍTULO VI. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Además como los datos de porosidad total, es decir el diámetro y distribución de los poros están relacionados con la permeabilidad del agua al interior de la tableta, se puede explicar de esta manera que el manitol presente mayor tiempo de humectación, respecto a los dextratos y estos a su vez mayor tiempo respecto a la celulosa microcristalina. (Gráfico 15) Además se observa que al someter las mezclas de polvos a compresión, se mantiene la relación de porosidad de las tabletas con la porosidad de cada diluyente.

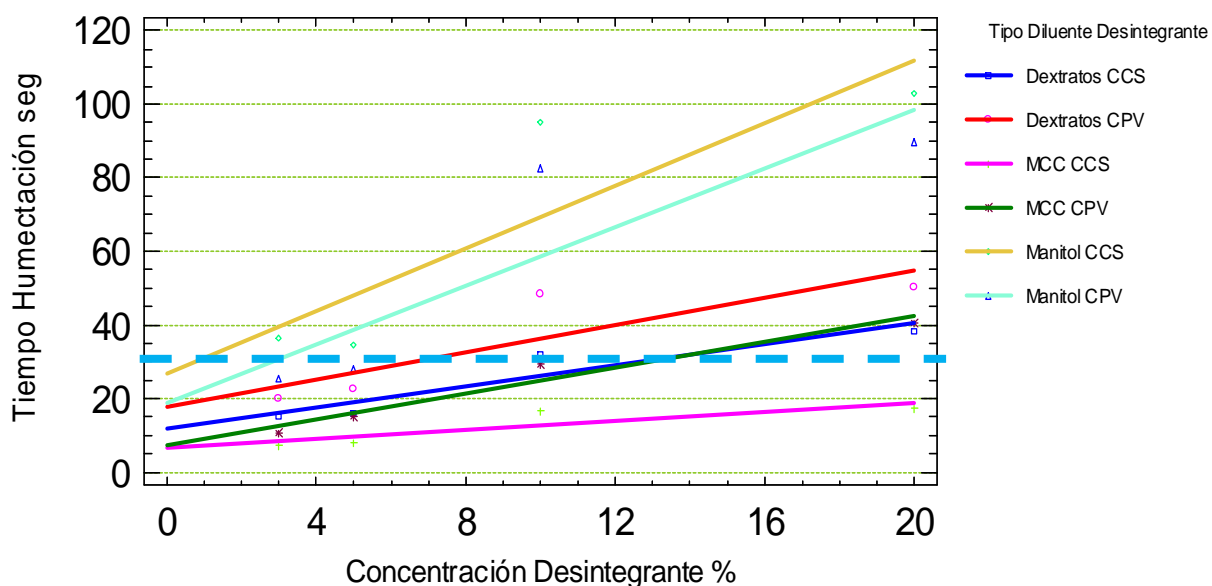


Gráfico 16. Comparación de líneas de regresión del Tiempo de humectación (s) en función de la Concentración de Desintegrante (%) comparando los 3 diluyentes y los dos desintegrantes.

Tabla 10. Comparación de líneas de regresión de los 3 diluyentes y los 2 desintegrantes sobre el Tiempo de humectación (s) a diferentes concentraciones de Desintegrante (%)

Diluyente – Desintegrante	Pendiente	R ²
MCC CCS	0.610	0.948
MCC CPV	1.757	0.987
DEX CCS	1.438	0.826
DEX CPV	1.840	0.835
MAN CCS	4.247	0.779
MAN CPV	3.984	0.798

Como el valor de P en el análisis de varianza es mayor o igual a 0,10, (Gráfico 16) no hay diferencias estadísticamente significativas entre las pendientes de los diversos valores del tipo Diluyente y tipo de Desintegrante con un nivel de

CAPÍTULO VI. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

confianza del 90%, para del tiempo de humectación en función de la concentración de desintegrante. (Ver anexo 13)

Los valores de pendiente obtenidas concuerdan con los datos obtenidos de tiempo de desintegración, y además se puede observar claramente en el Gráfico 16 que la combinación de celulosa microcristalina con croscarmelosa sódica cumple con el rango de humectación de 0 a 30 segundos independientemente de la concentración de desintegrante. Ya que el resto de los sistemas solo cumplen con esta especificación hasta la concentración de 5 % de desintegrante.

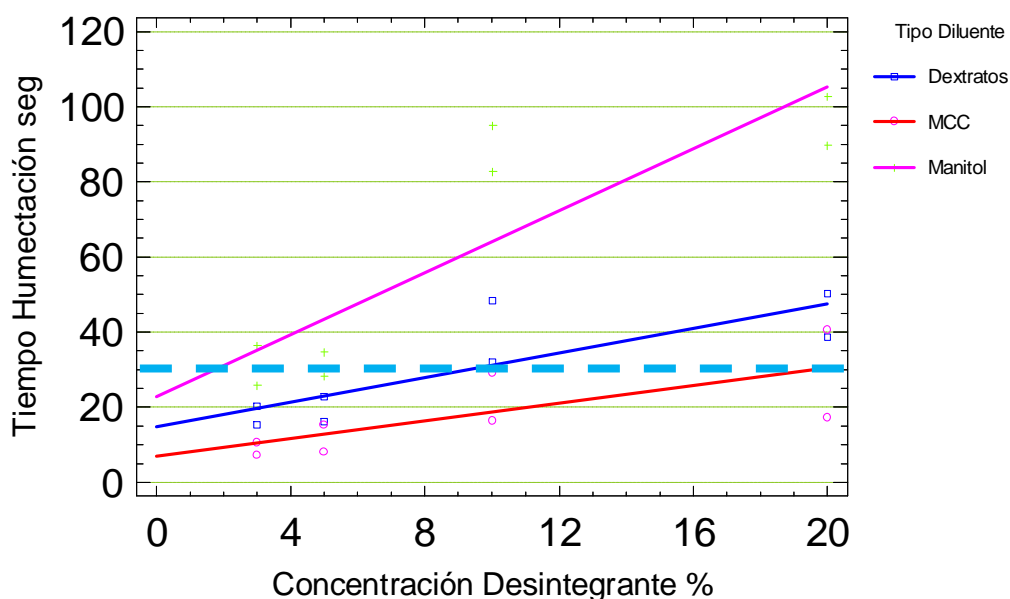


Gráfico 17. Comparación de líneas de regresión del Tiempo de humectación (s) Prueba alterna en función de la Concentración de Desintegrante (%) comparando los 3 diluentes.

Tabla 11. Comparación de líneas de regresión de los 3 diluentes sobre el Tiempo de humectación (s) a diferentes concentraciones de Desintegrante (%)

Diluyente	Pendiente	R ²
MCC	1.184	0.905
DEX	1.639	0.890
MAN	4.116	0.855

CAPÍTULO VI. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Como el valor de P en el análisis de varianza es mayor o igual a 0,10, (Gráfico 17) no hay diferencias estadísticamente significativas entre las pendientes de los diversos valores del tipo Diluyente con un nivel de confianza del 90%, para el tiempo de humectación en función de la concentración de desintegrante. (Ver anexo 14)

Siguiendo con el análisis de regresión, en el Gráfico 17 se puede ver que las tabletas elaboradas con manitol, como diluyente, tienen una razón de cambio mayor en el tiempo de humectación respecto a las tabletas con dextratos, y estas a su vez respecto a las tabletas que contenían celulosa microcristalina. Y que solo las tabletas de celulosa microcristalina están en el rango de humectación de 0 a 30 segundos independientemente de la concentración de desintegrante, ya que las tabletas de manitol y dextratos cumplen con esta especificación hasta 5 % de desintegrante.

6.1.8 Evaluación del Tipo de Diluyente sobre la Cantidad de Agua Absorbida por las ODTs.

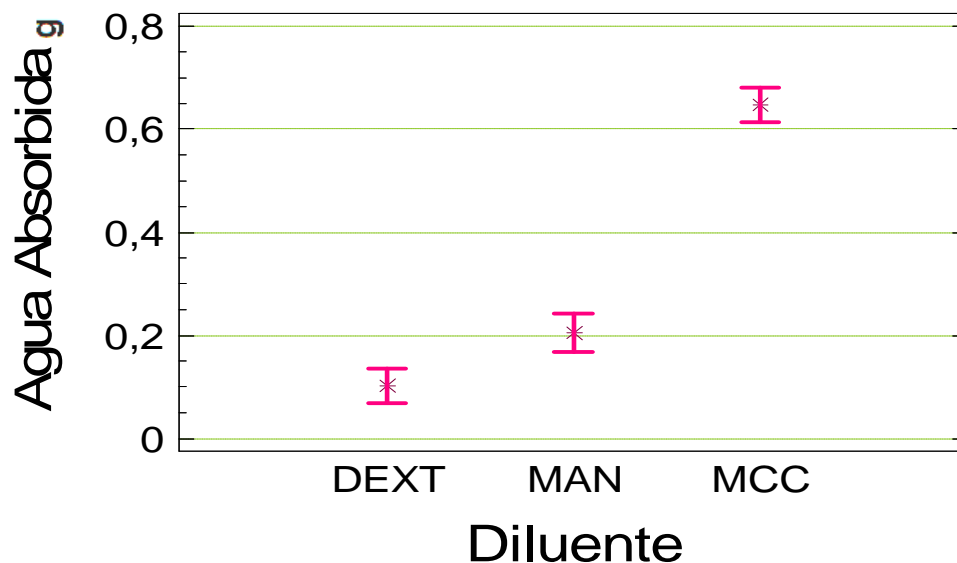


Gráfico 18. Efecto de la cantidad de agua absorbida en las ODTs sobre el tipo de diluyente

Una vez más, con el análisis estadístico ANOVA (Gráfico 18), se encontró que existen diferencias significativamente estadísticas con un nivel de confianza del 95.0% entre los valores obtenidos de la cantidad de agua absorbida respecto al

tipo de diluyente a diferentes concentraciones de desintegrante. (VER ANEXO 11).

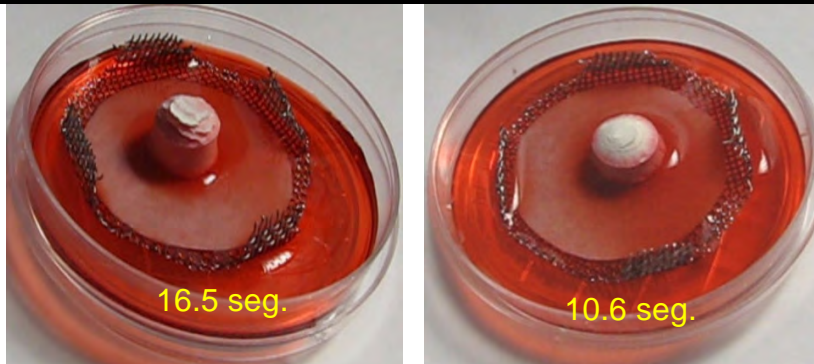
La cantidad de agua que absorben los diferentes diluyentes es una propiedad intrínseca de cada uno, por lo tanto no se puede hacer una relación de ello con la solubilidad o con la cantidad de desintegrante, solo se puede decir que dependiendo del volumen de aire en la tableta, habrá espacios disponibles para contener cierta cantidad de agua, además de la capacidad de absorción de agua que tenga cada desintegrante *per se*.

6.1.9 Imágenes representativas del Tiempo de Humectación de las ODTs

En las siguientes imágenes (Figuras 28, 29 y 30) se muestra el efecto de capilaridad de los sistemas que contienen la mínima concentración de desintegrante (3% de Croscarmelosa Sódica y Crospovidona)

Sin embargo, es evidente que en las tabletas elaboradas con crospovidona el colorante no subió hasta la superficie de la tableta, sino que se detuvo en el borde superior. Esto se debe a que la Crospovidona es un polímero entrecruzado que al humectarse absorbe más del 50% de su peso y esto impide la incorporación del agua dentro de la matriz de la tableta.

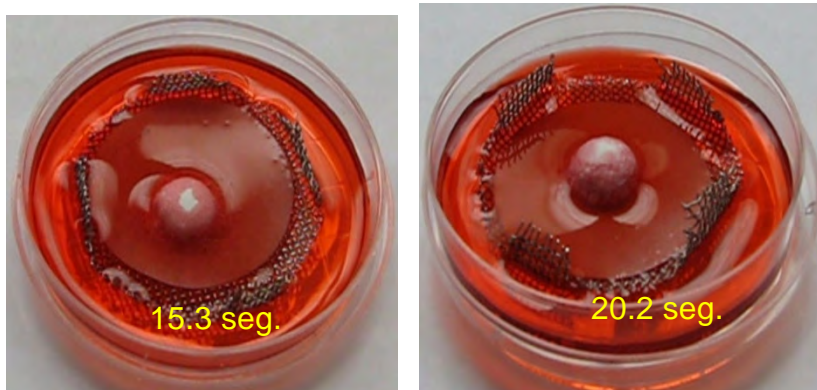
Por efecto de capilaridad sube el agua pero las moléculas de colorante se quedan atrapadas entre las redes formadas por el desintegrante. En cambio, en las tabletas elaboradas con Croscarmelosa Sódica la solución colorida sube y cubre completamente la superficie de la tableta, y es evidente que éste desintegrante por tener una estructura de capilares, permite el paso del agua y del colorante al interior de la matriz de la tableta hasta la superficie (hinchamiento y capilaridad).



Sistema 2
CMC, 3% Cros sódica

Sistema 7
CMC, 3% Crospovidona

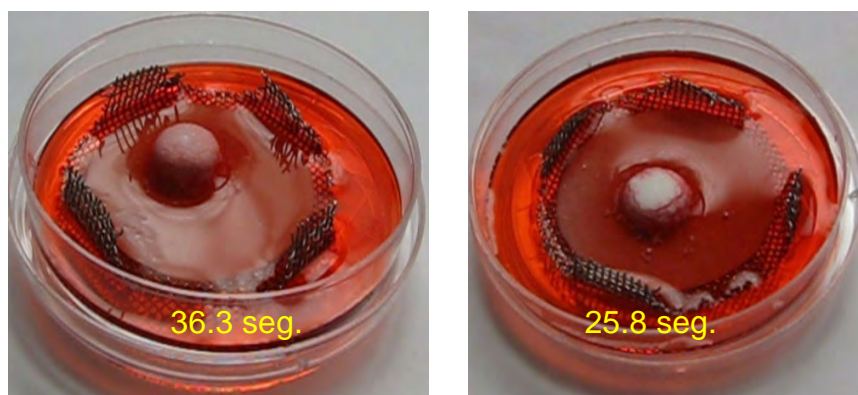
Figura 28. Tabletas de celulosa microcristalina como diluyente al final tiempo de humectación



Sistema 12
Dext, 3% Cros sódica

Sistema 17
Dext, 3% Crospovidona

Figura 29. Tabletas de dextratos como diluyente al final tiempo de humectación



Sistema 22
Manitol, 3% Cros sódica

Sistema 27
Manitol, 3% Crospovidona

Figura 30. Tabletas de Manitol como diluyente al final tiempo de humectación

CAPÍTULO VI. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

6.2 Resumen de Resultados

Tabla 12. Comparación de todos los resultados obtenidos en el estudio de las ODTs

No. SISTEMA	DUREZA (kP)	PESO (g)	ESPESOR (mm)	FRIABILIDAD (%)	TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN (seg)	TIEMPO DE HUMECTACIÓN (seg)	AGUA ABSORBIDA (g)
1 (0%)	4	0,295	5,081	1,06	30	11,167	0,62
2 (3%)	4,4	0,300	4,919	1,00	12	16,500	0,709
3 (5%)	4,26	0,295	4,906	0,51	14	7,333	0,684
4 (10%)	4,2	0,308	5,032	0,23	14	17,333	0,76
5 (20%)	4,38	0,312	5,037	1,74	20	8,167	0,831
6 (0%)	4,24	0,297	5,057	1,02	30	13,500	0,606
7 (3%)	4,16	0,309	5,160	0,57	15	10,667	0,553
8 (5%)	4,14	0,304	5,146	0,73	15	15,167	0,583
9 (10%)	4,38	0,291	5,110	1,66	16	29,333	0,543
10 (20%)	4,4	0,312	5,362	0,93	20	40,667	0,583
11 (0%)	5,18	0,299	4,125	0,79	90	28,667	0,124
12 (3%)	4,8	0,304	4,533	0,89	20	15,333	0,057
13 (5%)	4,87	0,307	4,468	0,83	23	16,000	0,026
14 (10%)	4,06	0,304	4,397	0,54	37	38,500	0,115
15 (20%)	3,8	0,309	4,211	1,66	50	32,000	0,235
16 (0%)	4,54	0,300	4,275	1,20	89	28,000	0,117
17 (3%)	4,99	0,299	4,275	0,85	15	20,167	0,042
18 (5%)	3,69	0,328	4,494	1,15	25	22,833	0,078
19 (10%)	4,06	0,313	4,423	0,44	30	48,333	0,152
20 (20%)	4,5	0,286	4,194	1,46	72	50,333	0,072
21 (0%)	4,62	0,308	4,148	0,88	57	30,500	0,215
22 (3%)	5,13	0,310	4,161	1,34	16	36,333	0,191
23 (5%)	4,65	0,304	4,112	0,77	28	34,667	0,106
24 (10%)	4,63	0,312	4,115	0,63	25	95,000	0,043
25 (20%)	3,93	0,302	4,080	0,74	510	102,833	0,213
26 (0%)	4,63	0,297	4,028	0,82	53	30,000	0,203
27 (3%)	4,84	0,306	4,158	0,85	16	25,833	0,265
28 (5%)	4,96	0,304	4,162	0,73	18	28,333	0,252
29 (10%)	4,84	0,304	4,230	0,75	20	82,667	0,195
30 (20%)	4,38	0,298	4,294	0,52	780	89,833	0,132

En la tabla 12 se muestra un análisis comparativo de los resultados obtenidos en los 30 sistemas de las tabletas de desintegración oral, con la finalidad de identificar a las mezclas que cumplen con todas las especificaciones de ODTs, descritas en la guía para la industria de ODTs y en los parámetros establecidos en el presente estudio.

CAPÍTULO VI. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Una vez hecha la comparación se obtuvo que solo los sistemas 2, 3, 4, 7, 8, 12, 13, 17, 27 y 28 (marcados con amarillo), cumplen con las especificaciones de la guía para la industria de ODTs y con las especificaciones propuestas en este estudio: tabletas con menos de 1% de friabilidad, dureza entre 4 a 5kp, que se desintegran en un tiempo menor a 30 segundos, y por lo tanto el tiempo de humectación también sea menor a 30 segundos.

Los sistemas 18, 22 y 23 (marcados con anaranjado) cumplen con el tiempo de desintegración, de humectación, con el peso, el espesor, la dureza, pero no cumplen con la prueba de friabilidad. La USP 30 edición⁽³²⁾ indica que la tabletas sometidas a la prueba de friabilidad que no cumplan con dicha prueba en la primera determinación, deberá repetirse la prueba por triplicado y tomar en cuenta el promedio de los 3 datos, sin embargo, para este estudio, no fueron suficientes la cantidad de tabletas para realizar tales repeticiones.

Con lo anterior se puede decir que se requieren concentraciones bajas de desintegrante, utilizar un diluyente con propiedades porosas y/o capilares para tener un efecto de rápida desintegración en la cavidad bucal.

CAPÍTULO VII

CONCLUSIONES

7.1 Conclusiones

Las evaluaciones realizadas a las tabletas de desintegración oral de famotidina permiten conocer: el efecto del diluyente (Celulosa Microcristalina, Dextratos y Manitol), el efecto del tipo y concentración de desintegrante (Croscarmelosa Sódica y Crospovidona XL-10), sobre el tiempo de desintegración (prueba farmacopéica y alterna) y la sobre la velocidad y volumen de humectación de las ODTs.

La dureza promedio en las formulaciones de ODT's con famotidina presentan durezas equivalentes y por lo tanto las modificaciones sobre el tiempo de desintegración son independientes de la dureza.

El espesor de las tabletas quedo definido por la densidad de cada tipo de diluyente, el cual ocupa entre un 63 a un 83% del total, de tal manera que se encontró que las tabletas de CMC, son las más gruesas y por lo tanto son las menos densas respecto de las tabletas de dextratos y de manitol.

Empleando la prueba oficial farmacopéica (FEUM 9^a), se evaluó el efecto del diluyente y el desintegrante sobre la desintegración de cada una tabletas. Y se elaboró un modelo matemático lineal que explica el comportamiento de desintegración de los sistemas de celulosa microcristalina y dextratos con una correlación del 99% y se logró determinar que a pesar del aumento del tiempo de desintegración cuando aumenta la concentración de desintegrante, la celulosa microcristalina se mantiene en el rango de 10 a 30 segundos de tiempo a concentraciones de 3 a 20 % de desintegrante.

Se desarrolló y evaluó una prueba de desintegración alterna para evaluar el proceso de desintegración de la tableta al paso del tiempo y determinar su relevancia respecto a la desintegración en la cavidad oral, debido a que no existía movimiento de las tabletas, solo el movimiento del agua por la agitación, la disgregación era más lenta y permitió observar el mecanismo de desintegración, es decir, el fenómeno de capilaridad y posteriormente, el hinchamiento en aquellas tabletas que ocurría este fenómeno, y se elaboró un modelo matemático lineal que explica que la mezcla celulosa microcristalina con crospovidona a pesar del aumento de tiempo cuando aumenta la concentración de desintegrante, ésta siempre se mantiene debajo de los 30 segundos que establece la guía de FDA para la industria de ODTs.

El comportamiento de desintegración debido al manitol en la prueba de desintegración oficial y en la alterna, se ajusta a un modelo exponencial, debido a que en concentraciones de 20% presenta un efecto gelificante que bloquea el intercambio de agua entre la tableta y el medio.

Por otra parte, en la prueba de velocidad de humectación (desintegración en la caja petri), se pudo observar que la porosidad del diluyente en la tableta influye en la explosión debido a la fuerza de contención que ejercen los poros del diluyente sobre el hinchamiento del desintegrante. Y se concluyó que las tabletas elaboradas con dextratos, por su baja porosidad, tienen la mayor fuerza de contención respecto del manitol y esta a su vez respecto de la celulosa microcristalina.

La celulosa microcristalina presenta la mayor capacidad de hinchamiento y también el mayor volumen de hinchamiento por arriba de manitol y dextratos.

El análisis de superficie permite observar el efecto de la concentración de desintegrante en presencia de cada uno de los diluentes sobre el tiempo de desintegración para los diferentes sistemas de tabletas.

También se determinó la velocidad de humectación de las tabletas (s), así como la cantidad de agua absorbida (g) y se encontró que la mezcla de celulosa microcristalina con croscarmelosa sódica tienen el menor tiempo de humectación independientemente del la concentración de desintegrante, y que las tabletas de celulosa microcristalina, independientemente del tipo de desintegrante, absorben más agua que las de manitol y las de dextratos.

Y se concluye finalmente que para este estudio de tabletas ODT de famotidina el mejor diluyente es celulosa microcristalina para las formulaciones estudiadas, con una concentración óptima de desintegrante del 3 %, independientemente del tipo de desintegrante.

7.1.2 Perspectivas del Estudio

Hacer ODTs bajo las mismas condiciones de estudio pero a concentraciones de 0, 1, 2, 3 y 4% de desintegrante para conocer el modelo matemático que describe la disminución del tiempo de desintegración al incorporar desintegrante a las tabletas.

Será necesario en un futuro, hacer un análisis del la disolución de la tabletas, para saber cuál es el comportamiento del fármaco una vez que la tableta se desintegra.

Hacer un estudio de tiempo de desintegración en la boca de voluntarios sanos para corroborar que las tabletas cumplen con las especificaciones de tiempo de desintegración y características sensoriales, descritas en la guía para la industria de las ODTs.

CAPÍTULO VIII

ANEXOS

ANEXO 1

Tabla 13. ANOVA efecto de la dureza en las tabletas ODTs sobre la concentración de desintegrante

Fuente de variación	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrado medio	F calculada	Valor de P
Entre grupos	1.189	4	0.2973	1.22	0.3299
Dentro de los grupos	5.608	23	0.244		
Modelo	6.797	27			

La tabla 13 permite evaluar diferencias estadísticas entre los datos, por lo que se puede concluir que los datos de ANOVA de la tabla 9 no presentan diferencias estadísticamente significativas entre la Dureza y la Concentración de Desintegrante, porque el valor de P para los grupos es mayor que 0.05, con un nivel de confianza de 95.0%.

ANEXO 2

Tabla 14. ANOVA efecto de la dureza en las Tabletadas ODTs sobre el tipo de diluyente

Fuente de variación	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrado medio	F calculada	Valor de P
Entre grupos	0.934	2	0.467	1.99	0.157
Dentro de los grupos	5.863	25	0.234		
Modelo	6.797	27			

La tabla 14 permite concluir que no hay diferencia estadísticamente significativa entre la Dureza y el tipo de diluyente, porque el valor de P para los grupos es mayor que 0.05, con un nivel de confianza de 95.0%.

ANEXO 3**Tabla 15.** ANOVA efecto del espesor (mm) de las tabletas ODTs sobre el diluyente.

Fuente de variación	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrado medio	F calculada	Valor de P
Entre grupos	48.517	2	24.258	1672.39	0.0000
Dentro de los grupos	4.308	297	0.0145		
Modelo	58.825	299			

La tabla 15 permite concluir que existe diferencia estadísticamente significativa entre los valores obtenidos de espesor con diferentes tipos de diluyentes, porque el valor de P para los grupos es menor que 0.05, con un nivel de confianza de 95.0%.

ANEXO 4**Tabla 16.** ANOVA efecto del tiempo de desintegración (s) Prueba FEUM sobre la concentración de desintegrante (%)

Fuente de variación	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrado medio	F calculada	Valor de P
Entre grupos	7281.33	4	1820.33	6.36	0.0013
Dentro de los grupos	6585.67	23	286.33		
Modelo	13867.0	27			

La tabla 16 permite concluir que si hay diferencia estadísticamente significativa del Tiempo de Desintegración por la Prueba Farmacopéica en función de la concentración de desintegrante, porque el valor de P para los grupos es menor que 0.05, en un nivel de confianza de 95.0%.

Tabla 17. ANOVA del efecto del tiempo de desintegración (s) Prueba Alterna sobre la concentración de desintegrante (%)

Fuente de variación	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrado medio	F calculada	Valor de P
Entre grupos	14482.8	4	3620.69	2.50	0.0707
Dentro de los grupos	39693.8	23	1725.82		
Modelo	47809.9	27			

La tabla 17 permite concluir que no existe diferencia estadísticamente significativa del Tiempo de Desintegración por la Prueba Alterna en función de la concentración de desintegrante, porque el valor de P para los grupos es mayor o igual que 0.05, en un nivel de confianza de 95.0%.

ANEXO 5

Tabla 18. ANOVA Comparación de líneas de regresión de los 3 diluentes y los 2 desintegrantes sobre el tiempo de desintegración (s) Prueba FEUM a diferentes concentraciones de desintegrante (%)

Fuente de variación	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrado medio	F calculada	Valor de P
[Desintegrante]	1530.65	1	1530.65	101.37	0.0000
Ordenada	1393.3	5	278.66	18.45	0.0001
Pendiente	1005.83	5	201.165	13.32	0.0004
Modelo	3929.78	11			

La tabla 18 permite concluir que debido a que el valor de P es menor que 0.01 con un nivel de confianza del 99%, existen diferencias estadísticamente significativas entre las pendientes de los 3 tipos de diluentes y los 2 tipos de desintegrantes con el tiempo de desintegración por la Prueba FEUM en función de la concentración de desintegrante.

ANEXO 6

Tabla 19. ANOVA Comparación de líneas de regresión de los 3 diluentes sobre el tiempo de desintegración (s) Prueba FEUM a diferentes concentraciones de desintegrante (%)

Fuente de variación	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrado medio	F calculada	Valor de P
[Desintegrante]	1530.65	1	1530.65	61.76	0.0000
Ordenada	1333.3	2	666.65	26.90	0.0000
Pendiente	820.291	2	410.146	16.65	0.0001
Modelo	3684.24	5			

La tabla 19 permite concluir que debido a que el valor de P es menor que 0.01 con un nivel de confianza del 99%, existen diferencias estadísticamente significativas entre las pendientes de los 3 tipos de diluentes con el tiempo de desintegración por la Prueba FEUM en función de la concentración de desintegrante.

ANEXO 7

Tabla 20. ANOVA Comparación de líneas de regresión de los 3 diluentes y los 2 desintegrantes sobre el tiempo de desintegración (s) Prueba Alternativa a diferentes concentraciones de desintegrante (%)

Fuente de variación	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrado medio	F calculada	Valor de P
[Desintegrante]	7276.71	1	7276.71	11.84	0.0063
Ordenada	16225.7	5	3245.15	5.28	0.0124
Pendiente	1610.51	5	322.102	0.52	0.7533
Modelo	25112.9	11			

La tabla 20 permite concluir que debido a que el valor de P es mayor que 0.1 con un nivel de confianza del 90% no existen diferencias estadísticamente significativas entre las pendientes de los 3 tipos de diluentes y los 2 tipos de desintegrantes con el tiempo de desintegración por la Prueba Alternativa en función de la concentración de desintegrante.

ANEXO 8

Tabla 21. ANOVA Comparación de líneas de regresión de los 3 diluentes sobre el tiempo de desintegración (s) Prueba Alternativa a diferentes concentraciones de desintegrante (%)

Fuente de variación	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrado medio	F calculada	Valor de P
[Desintegrante]	7276.71	1	7276.71	15.06	0.0013
Ordenada	15044.3	2	7522.13	15.56	0.0002
Pendiente	1203.13	2	601.566	1.24	0.3145
Modelo	23524.1	5			

La tabla 21 permite concluir que debido a que el valor de P es mayor que 0.1 con un nivel de confianza del 90% no existen diferencias estadísticamente significativas entre las pendientes de los 3 tipos de con el tiempo de desintegración por la Prueba Alternativa en función de la concentración de desintegrante

ANEXO 9

Tabla 22. ANOVA del efecto del tiempo de desintegración (s) en la Prueba FEUM sobre el del tipo de diluyente

Fuente de variación	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrado medio	F calculada	Valor de P
Entre grupos	23861.0	2	11930.5	12.45	0.0002
Dentro de los grupos	23948.8	25	957.953		
Modelo	47809.9	27			

La tabla 22 permite evaluar que existe diferencia estadísticamente significativa entre el tiempo de desintegración por la Prueba FEUM y el tipo de diluyente, porque el valor de P para los grupos es menor que 0.05, con un nivel de confianza de 95.0%.

Anexo 10**Tabla 23.** ANOVA del efecto del tiempo de desintegración (s) en la Prueba Alternativa sobre el tipo de diluyente

Fuente de variación	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrado medio	F calculada	Valor de P
Entre grupos	23861.0	2	11930.5	12.45	0.0002
Dentro de los grupos	23948.8	25	957.953		
Modelo	47809.9	27			

La tabla 23 permite evaluar que existe diferencia estadísticamente significativa entre el tiempo de desintegración por la Prueba Alternativa y el tipo de diluyente, porque el valor de P para los grupos es menor que 0.05, con un nivel de confianza de 95.0%.

ANEXO 11**Tabla 24.** ANOVA del efecto del Tiempo de humectación sobre la Concentración de Desintegrante

Fuente de variación	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrado medio	F calculada	Valor de P
Entre grupos	7052.69	4	1763.17	3.54	0.0202
Dentro de los grupos	12442.7	25	497.708		
Modelo	19495.4	29			

La tabla 24 permite concluir que existe diferencia estadísticamente significativa entre los valores obtenidos de tiempo de humectación en función de la concentración de desintegrante porque el valor de P para los grupos es menor que 0.05, con un nivel de confianza de 95.0%.

ANEXO 12

Tabla 25. ANOVA del efecto del Tiempo de humectación sobre el tipo de diluyente

Fuente de variación	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrado medio	F calculada	Valor de P
Entre grupos	7718.68	2	3859.34	8.85	0.0011
Dentro de los grupos	11776.7	27	436.174		
Modelo	19495.4	29			

La tabla 25 permite concluir que existe diferencia estadísticamente significativa entre los valores obtenidos de tiempo de humectación en función del tipo de diluyente porque el valor de P para los grupos es menor que 0.05, con un nivel de confianza de 95.0%.

ANEXO 13

Tabla 26. ANOVA Comparación de líneas de regresión de los 3 diluentes y los 2 desintegrantes sobre el tiempo de humectación (s) a diferentes concentraciones de desintegrante (%)

Fuente de variación	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrado medio	F calculada	Valor de P
[Desintegrante]	5552.83	1	5552.83	33.24	0.0001
Ordenada	8849.86	5	1769.97	10.60	0.0004
Pendiente	1856.39	5	371.277	2.22	0.1193
Modelo	16259.1	11			

La tabla 26 permite concluir que debido a que el valor de P es mayor que 0.1 con un nivel de confianza del 90%, no existen diferencias estadísticamente significativas entre las pendientes de los 3 tipos de diluentes y los 2 tipos de desintegrantes con el tiempo de humectación en función de la concentración de desintegrante.

ANEXO 14

Tabla 27. ANOVA Comparación de líneas de regresión de los 3 diluentes sobre el tiempo de humectación (s) a diferentes concentraciones de desintegrante (%)

Fuente de variación	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrado medio	F calculada	Valor de P
[Desintegrante]	5552.83	1	5552.83	35.31	0.0000
Ordenada	8157.8	2	4078.9	25.94	0.0000
Pendiente	1722.5	2	861.248	5.48	0.0139
Modelo	15433.1	5			

La tabla 27 permite concluir que debido a que el valor de P es menor que 0.05 con un nivel de confianza del 95%, existen diferencias estadísticamente significativas entre las pendientes de los 3 tipos de diluentes con el tiempo de humectación en función de la concentración de desintegrante.

ANEXO 15

Tabla 28. ANOVA del efecto de la cantidad de agua absorbida sobre el tipo de diluyente

Fuente de variación	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrado medio	F calculada	Valor de P
Entre grupos	1.651	2	0.826	156.26	0.0000
Dentro de los grupos	0.132	25	0.005		
Modelo	1.784	27			

La tabla 28 permite concluir que existe diferencia estadísticamente significativa entre los valores obtenidos de cantidad de agua absorbida en función del tipo de diluyente porque el valor de P para los grupos es menor que 0.05, con un nivel de confianza de 95.0%.

CAPÍTULO IX

REFERENCIAS

1. Rosie McLaughlin, Susan Banbury, and Kieran Crowley. "Orally Disintegrating Tablets: The Effect of Recent FDA Guidance on ODT Technologies and Applications". *Pharmaceutical Technology*, September 2009.
2. EMEA, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), "Reflection Paper: Formulations of Choice for the Paediatric Population", Adoption by CHMP Sept. 21, 2006,
3. S. Freedman et al., "Oral Ondansetron for Gastroenteritis in a Pediatric Emergency Department," *New Eng. J. of Med.* 354 (16), 1698-1705 (2006)
4. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) "Guidance for Industry Orally Disintegrating Tablets" U.S. December 2008 Chemistry.
5. D. Gole et al., "Pharmaceutical and Other Dosage Forms," US patent 5,648,093, 1997.
6. British Pharmacopoeia Commission. Powder flow. London: (Appendix XVII N), Version 6.5, 2009.
7. Jaysukh J Hirani, Dhaval A Rathod, Kantilal R Vadalía "Review Article Orally Disintegrating Tablets: A Review". *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, April 2009; 8 (2): 161-172
8. Kundu, P. K. Sahoo Sandipan "Recent Trends In The Developments of Orally Disintegrating Tablet Technology" Department of Pharmaceutics Delhi Institute of Pharmaceutical Sciences and Research (DIPSAR), *Pharma Times*. Vol. 40 - No. 4 - April 2008
9. Dobbetti L. Fast-melting tablets: development and technologies, *Pharm. Technol. Drug Deliv.*, 2001;44-45
10. Pfister WR, Ghosh TK. "Intraoral delivery systems: An overview, current status and future trends. In: Pfister WR, Ghosh TK (Eds).

-
- Drug delivery to the oral cavity: Molecules to Market”. CRC Press, NY, USA, 2005, 1-40.
11. Ostrander K. “Advances in fast dispersing technologies-zydis. Paper presented at the Annual Meeting of the AAPS”, Salt Lake City, UT, 29 Oct., 2003.
 12. Bi Y. “Preparation and evaluation of a compressed tablet rapidly disintegrating in the oral cavity”. Chem Pharm Bull, 1996; 44: 2121-2127.
 13. Elka Touitou Brian W. Barry Enhancement “Gastrointestinal Anatomy, Physiology and Permeation Pathways”, Drug Delivery. CRC Press Taylor & Francis Group. Page. 5
 14. Ekeberg O, Feinberg MJ. “Altered swallowing function in elderly patients without dysphagia: radiological findings in 56 cases”. Am J Roentgenol 1991; 156:1181–1184.
 15. Clive G. Wilson Strathclyde “Oral Drug Absorption Prediction and Assessment. Gastrointestinal Transit and Drug Absorption”, Institute for Biomedical Sciences, University of Strathclyde, Glasgow, Scotland, United Kingdom. Page 2.
 16. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 9a Edición. Método General de Análisis 0261, Paginas: 292-295.
 17. Caramella C et al., “Disintegrants in solid dosage forms”, Drug Dev. Ind. Pharm., 1990; 16 (17): 2561-2577.
 18. A. Abdelbary, A.H. Elshafeey, G. Zidan “Comparative effects of different cellulosic-based directly compressed orodispersable tablets on oral bioavailability of famotidine”. 2009 Elsevier Ltd. All rights reserved. doi:10.1016/j.carbpol.2009.02.030.
 19. Raymond C. Rowe “HandBook of Pharmaceutical Excipients” 5a Edition. Edited by. Pharmaceutical Press. 2006
 20. http://www.merckfrosst.ca/assets/en/pdf/products/PEPCID-1003-a_135250_E.pdf
-

21. Villalobos JJ, Ulcera péptica. En Villalobos JJ, Valdovinos MA, Olivera MA. Principios de Gastroenterología. México: Méndez editores 2004; pp: 369-386.
22. www.saludlandia.com/ulceragastrica.pdf
23. Aulton, Michael, Farmacia: La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. 2º edición, Editorial Elsevier, España (2004)
24. John K. Tillotson “Pharmaburst™ 500: Optimized, Evolutionary ODT Performance” SPI Pharma, 2009
25. Debjit Bhowmik, Chiranjib. B, et al “Emerging Trends of Disintegrants used in Formulation of Solid Dosage Form”. Scholars Research Library, Der Pharmacia Lettre, 2010: 2 (1) 495-504.
26. John C Carter, Carter “the role of disintegrants in solid oral dosage manufacturing” Pharmaceutical Consulting, Inc. © 2002 -2006.
27. Schiermeier, S., & Schmidt, P. C. “Fast dispersible ibuprofen tablets”. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 15, 259–305. 2002.
28. <http://docencia.udea.edu.co/qf/farmacotecnia/10/parametros.html>
29. <http://www.gylsa.com.mx/pdf/4.pdf>
30. Watanabe, Y., Ishikawa, T., Mukai, B., Shiraishi, S., Utoguchi, N., Fujii, M., et al. “New compressed tablet rapidly disintegrating in saliva in the mouth using crystalline cellulose and a disintegrant. Biological & Pharmaceutical Bulletin”, 18(9), 1308–1310. (1995).
31. Fukami, J., Ozawa, A., Yoshihashi, Y., Yonemochi, E., & Terada, K. “Development of fast disintegrating compressed tablets using amino acid as disintegration accelerator: Evaluation of wetting and disintegration of tablet on the basis of surface free energy. Chemical & Pharmaceutical Bulletin”, 53(12), 1536–1539. (2005).
32. United States Pharmacopeia 30ª edition