

1. RESUMEN

El carbonato de calcio es un producto ampliamente utilizado en la industria farmacéutica como material de relleno en la fabricación de comprimidos, por otro lado la cáscara de huevo esta compuesta en un 95% por carbonato de calcio y es un material de deshecho de la industria alimenticia. Es por eso que se evaluó su desempeño como relleno en la fabricación de comprimidos comparándola con el carbonato de calcio.

Se estableció a través de lotes piloto una formulación con características adecuadas utilizando carbonato de calcio como relleno, la cual se componía de principio activo 55.5%, excipiente de relleno 26.5%, aglutinante 4%, desintegrante 12% y lubricante 2%. Posteriormente se prepararon 6 lotes, 3 con carbonato de calcio como relleno, y los 3 restantes con cáscara de huevo con la misma función.

En la primera etapa de fabricación se evaluó en el granulado las características de fluidez, ángulo de reposo y porcentaje de finos. En la segunda etapa, después de la compresión se evaluó en los comprimidos la uniformidad de peso (no más de 2 de 10 tabletas debían superar en un 5% el peso medio de las mismas, y ninguna debía pesar más del 10% del peso medio), la dureza (límites > 4 kg-F), friabilidad (pérdida media máxima de peso de las tres muestras de no más de 1.0%.) y desintegración (mínimo 16 de 18 tabletas evaluadas en un tiempo mínimo de 5 minutos y máximo de 30 minutos).

Los datos obtenidos experimentalmente mostraron que las dos sustancias utilizadas como relleno confieren a los comprimidos las mismas características. El análisis estadístico (prueba de hipótesis por distribución binomial) fue concluyente, demostrando que no hay diferencia en el uso como relleno tanto de carbonato de calcio, como cáscara de huevo. En base a esto se concluyó que la cáscara de huevo puede ser utilizada como relleno en la fabricación de comprimidos.

2. INTRODUCCIÓN

En la tecnología de la fabricación de comprimidos existe una gran cantidad de materiales utilizados como excipientes, los cuales tienen distintas funciones en los comprimidos, y cada uno aporta propiedades deseables al granulado para que el mismo posea características que optimicen el proceso de compresión; o ayuden al desempeño propio de la tableta como medicamento.

Entre los excipientes existen opciones de compuestos utilizados como relleno en la fabricación de comprimidos, estos se utilizan con el objetivo de alcanzar el tamaño deseado, y se seleccionan en función de las propiedades de compresión, la solubilidad, la capacidad absorbente, la alcalinidad o acidez, y otros.

En la actualidad el costo es un factor importante para la industria farmacéutica en la elección de los excipientes, por lo mismo existen proyectos de investigación dedicados a la búsqueda de nuevas fuentes de materiales, y que estas representen bajos costos de explotación, sin sacrificar las características propias de los materiales.

Considerando lo anterior y el hecho de que la cáscara de huevo es un producto de desecho de la industria alimenticia, constituida en un 95% de carbonato de calcio (Fernández, 2000), y tomando en cuenta que el carbonato de calcio es comercialmente utilizado como relleno en la fabricación de comprimidos, puede considerarse que con el tratamiento adecuado, es posible utilizar la cáscara de huevo con este fin.

3. ANTECEDENTES

3.1 Definiciones:

3.1.1 Comprimidos.

Son preparaciones de consistencia sólida, obtenidos por aglomeración bajo presión, de una o varias sustancias medicamentosas adicionadas o no de excipientes. Son de forma variable, siendo la más frecuente la cilíndrica y chata (Helman, 1982). Por lo general, el tamaño se sitúa entre 5 y 17mm; el peso, entre 0,1 y 1,0g, sobre la superficie pueden llevar una inscripción y una ranura para fraccionarlos y facilitar así el ajuste posológico a las necesidades individuales (Vila, 1993a).

Para poder hacer formas farmacéuticas sólidas de sustancias medicinales, con diluyentes o sin ellos, mediante compresión con los equipos disponibles, es necesario que el material sea cristalino o el polvo posea ciertas características físicas. Estas características comprenden la aptitud para fluir libremente, cohesividad y lubricación. Como la mayoría de los materiales no tienen ninguna de estas propiedades o sólo algunas, se han desarrollado métodos para formular y preparar tabletas que imparten estas características deseables al material que se ha de comprimir para hacer tabletas (Hager, 1950. Aulton, 2004).

Los primeros comprimidos medicamentosos comparables a los utilizados actualmente tienen su origen en el invento de un pintor y escritor del siglo XIX, William Brockedon, que exasperado por la fragilidad del grafito que utilizaba para sus dibujos ideó un método para tritularlo en polvo fino y comprimir éste en forma de minas para lápices de mayor calidad. Poco tiempo después una empresa farmacéutica se dio cuenta de que el invento podía serle también muy útil, por lo que convenció a Brockedon para que trabajara para ella. En 1843, Brockedon obtuvo la patente para «Shaping Pills, Lozenges and Black Lead by Pressure in Dies» (píldoras, pastillas y

minas de lápices por presión de matrices). Se cree que John Wyeth, fundador de la compañía farmacéutica homónima, y su hermano Frank, de Filadelfia, fueron los primeros en utilizar el término *compressed tablet* y en registrarlo, en 1877, para proteger y restringir su uso. Esta forma farmacéutica se estrenó en Europa en 1906, con su inclusión en el formulario oficial francés. La primera mención en la *Farmacopea Española* de los comprimidos –con una lista de diez principios activos se halla en la VIII edición, de 1930 (Gennaro, 1998).

Los comprimidos constituyen en la actualidad la forma farmacéutica sólida más administrada por vía oral (Hernández, 2001). Se administran generalmente por deglución, aunque algunos de ellos deben disolverse previamente en agua (p. e. comprimidos efervescentes) o bien deben permanecer en la cavidad bucal con el fin de ejercer una acción local sobre la mucosa (Departamento de farmacología y terapéutica, 2006).

Existen otros tipos de comprimidos que van a administrarse por una vía diferente a la entérica. Entre ellos se encuentran aquellos que por vía sublingual, van a permitir el tránsito directo del principio activo a la circulación sistémica. También existen comprimidos destinados a situarse en otras cavidades naturales del organismo, e incluso subcutáneamente (implantes). Todos estos comprimidos tendrán unas exigencias específicas, dependientes de su vía de administración (Departamento de farmacología y terapéutica, 2006).

Los comprimidos destinados a la administración oral pueden clasificarse en:

- Comprimidos no recubiertos: Obtenidos por simple compresión. Están compuestos por el fármaco y los excipientes (diluyentes, aglutinantes, disgregantes, lubricantes).
- Comprimidos de capas múltiples.
- Comprimidos recubiertos o grageas.

- Comprimidos con cubierta gastrorresistente o entérica.
- Comprimidos de liberación controlada.
- Comprimidos efervescentes.
- Comprimidos bucales.

La parte central y fundamental de un comprimido es el núcleo. Los comprimidos sin recubrimiento constan únicamente de núcleo. El principio de fabricación de los núcleos es simple, pero su aplicación plantea bastantes problemas habitualmente. No basta con colocar la cantidad necesaria de polvo o granulado en la matriz de una prensa (máquina de comprimir, tableteadora, compresora) y compactarlo entre dos punzones. Es preciso que ese polvo o granulado reúna una serie de condiciones: por un lado, las partículas han de aglutinarse suficientemente para resistir golpes y manipulaciones tras la compresión y a la vez, deben deslizarse sin resistencia por la máquina y no adherirse a los punzones ni a otras partes; por otro lado, los comprimidos tienen que disgregarse dentro del organismo para liberar el principio activo y disolverse en los líquidos biológicos para su absorción (velocidad de absorción). Además, es muy importante que los comprimidos permanezcan estables física y químicamente durante un determinado período de exposición al aire y a la luz, así como a ciertas temperaturas y grados de humedad. Por último, la aceptabilidad de los comprimidos por el consumidor tiene igualmente una relevancia nada despreciable. Ésta es, de hecho, una razón fundamental para el recubrimiento del núcleo con sustancias que, por ejemplo, oculten al paladar su sabor amargo (Le Hir, 1995).

3.1.2 Pruebas Físico-mecánicas

Desintegración

Esta prueba sirve para determinar si las tabletas o cápsulas se desintegran dentro del tiempo establecido cuando se las coloca en un medio líquido en las condiciones experimentales que se presentan a continuación. Determinar

el tipo de unidades que se deben someter a prueba según lo que indique el etiquetado o por observación y aplicar el procedimiento correspondiente a 6 o más unidades de dosificación. A los efectos de esta prueba, la desintegración no implica la disolución completa de la unidad ni de su ingrediente activo. Se define como desintegración completa al estado en el cual los residuos de la unidad, excepto la cubierta insoluble de una cápsula o los fragmentos del recubrimiento insoluble, que permanezcan en el tamiz del aparato de prueba o se adhieran a la superficie inferior del disco, constituyen una masa blanda sin un núcleo firme y palpable. El requisito se cumple si se desintegran no menos de 16 tabletas del total de 18 tabletas analizadas (USP XXX).

Dureza

Es la medida de la resistencia a la ruptura por la carga radial mínima necesaria para romper el comprimido. La resistencia de la tableta a la picadura, abrasión o rotura en condiciones de almacenamiento, transporte o manipulación antes de su uso depende de la dureza.

El principio de medición es colocar la tableta sobre un yunque por el perfil, en el otro extremo del diámetro se calza un punzón móvil, puesto a cero en el aparato se incrementa gradualmente la presión del punzón, en forma manual, neumática o mecánica. En el punto de ruptura el punzón se destraba automáticamente, leyéndose en dial o en un calibre el valor final de ruptura. La fuerza se mide en kilogramos, y cuando se usa en producción se considera que el rango óptimo para una tableta satisfactoria es una dureza mayor de 4 Kg (Helman, 1982. Gennaro, 1998). Un valor de 6 kg-F es un buen indicativo de dureza para una tableta no recubierta pero para una masticable podría ser alto. Lo ideal es que se establezca un buen nivel de dureza para una tableta para que tenga una adecuada friabilidad y disolución (Rojas, 2004).

Friabilidad

Una propiedad relacionada con la dureza es la friabilidad de la tableta. En vez de medir la fuerza requerida para aplastar una tableta, los instrumentos están diseñados para evaluar la capacidad de la tableta para soportar la abrasión durante el envasado, manipulación y transporte.

Se pesan varias tabletas y se las coloca en el aparato volteador, donde están expuestas a rodadas y a choques reiterados por caídas libres dentro del aparato. Luego de una cantidad dada de rotaciones se pesan las tabletas y la pérdida de peso indica su capacidad para soportar este tipo de desgastes. La pérdida de sustancia se expresa en porcentaje, considerándose satisfactorio el ensayo si es igual o inferior al 8% la pérdida experimentada. Si ocurre decaído se inhabilita el ensayo y los comprimidos son declarados insatisfactorios en la comprobación de su friabilidad (Helman, 1982. Gennaro, 1998).

Peso constante

El llenado volumétrico de la cavidad matriz determina el peso del comprimido compactado. En el montaje de la máquina se ajusta el llenado para dar un comprimido con el peso deseado, que se conforma con la cantidad de granulado que contiene el componente terapéutico que figura en el etiquetado. Una vez que la máquina está en funcionamiento, el peso de los comprimidos se controla en forma manual o electrónica para asegurar que este se mantiene adecuado durante el proceso (Genaro, 1998).

3.1.3 Granulación.

De una manera muy general, puede afirmarse que la industria farmacéutica se sirve de tres métodos para fabricar los comprimidos: la granulación por vía húmeda, la granulación por vía seca y la compresión directa (Navascués, 2002).

La granulación es el proceso de incremento del tamaño de partícula. En este proceso, partículas pequeñas se unen para formar una más grande (con diámetro de 0.1 a cerca de 2 mm) en el que las partículas originales pueden identificarse (Serrano, 2008). El proceso de granulación por vía húmeda, se basa en la adición de un aglutinante disperso en un líquido para formar una disolución o una suspensión. Casi siempre se emplea agua; a veces, alcohol u otro disolvente orgánico (Faulí, 1993).

La granulación es uno de los procesos más importantes en la industria farmacéutica debido a que en la actualidad gran parte de los medicamentos comercializados son comprimidos. Los Objetivos de la granulación son: mejoramiento de las propiedades de flujo del granulado, prevención de la segregación de los ingredientes mezclados y mejoramiento de las características de los comprimidos (Serrano, 2008). El resultado perseguido es la obtención de un granulado que constituya una forma farmacéutica definitiva o un producto intermedio para la fabricación de comprimidos, o que sirva de material de relleno para las cápsulas (Vila, 1993b).

Los granulados se evalúan atendiendo a las características siguientes: propiedades organolépticas (color, olor, sabor, forma); dispersión granulométrica, que debe ser mínima, con un tamaño homogéneo del grano; densidad aparente y volumen aparente; friabilidad, es decir, resistencia a la erosión; comportamiento reológico, que se define por la capacidad de deslizamiento y de apilamiento; humedad; capacidad de compresión, que interesa cuando el granulado se destina a la fabricación de comprimidos (se prefiere el granulado plástico, es decir, el que no recupera su forma original tras la deformación, a diferencia del elástico); capacidad de disgregación (desintegración) y de disolución, así como relación entre el tamaño del granulado y el peso del comprimido (Vila, 1993b).

3.1.4 Pruebas Realizadas en Granulados

Capacidad de flujo

Uno de los requisitos que debe cumplir un material para que se pueda comprimir es el de tener muy buena fluidez. Uno de los parámetros para medir la capacidad de flujo de los materiales es el ángulo de reposo estático. Este es el ángulo de la pendiente formada por el cono producido respecto al plano horizontal cuando se le deja caer libremente un material desde un embudo de vidrio. Entre menor sea el ángulo de reposo, mayor será el flujo del material y viceversa. Este tipo de ángulo mide la capacidad de movimiento o flujo del polvo (Rojas, 2004). Hay dos tipos de ángulo de reposo estático:

- Derramado: Es el ángulo medido en la pila formada cuando el polvo se vacía libremente sobre una superficie plana.
- Drenado: Es el ángulo medido en la superficie del polvo cónico que se deja sobre un recipiente de fondo plano (caja de petri), si el polvo se hace pasar a través de un orificio en la base del recipiente.

Si un mismo material se examina por los dos sistemas anteriores, lo más seguro es que el ángulo derramado de mucho mayor que el drenado. Se deben mantener constantes las condiciones a las cuales se realizan las pruebas ya que la velocidad de flujo se afecta por el diámetro del orificio del embudo, fricción con las paredes de éste y el tamaño de partícula del material.

En términos generales, el ángulo de reposo se utiliza para evaluar las propiedades de los lubricantes y para caracterizar el flujo de los granulados:

Caracterización del flujo de los polvos por el ángulo de reposo

Angulo de reposo (°)	Caracterización del flujo
Mayor de 50	Sin flujo libre
30 –50	Poco flujo
Menor de 30	Flujo fácil

Algunos autores sostienen que existe una gran relación entre la velocidad de flujo de un material con el ángulo de reposo, índice de compresibilidad y variación del peso de las tabletas.

Densidad de los granulados

La densidad de un polvo se determina como la relación que existe entre su masa y el volumen ocupado. Como los polvos están formados por partículas de tamaños diferentes, cada una de las cuales dependiendo de la afinidad que posean tendrá diferente grados de empaquetamiento (Rojas, 2004). Esto da lugar a dos tipos de densidades:

Densidad aparente ($r_{bulk} = \frac{g}{V_{bulk}}$)

El volumen aparente (V_{bulk}), incluye los espacios que existen entre las partículas y las burbujas de aire que hayan incrustadas en estas. Experimentalmente se halla llenando pasivamente un recipiente de medida con el polvo.

La r_{bulk} de un polvo no es un número definido como lo es la r_{verd} , pero si es una medida indirecta que depende de muchos factores como el tamaño, forma y distribución de partícula. Este tipo de densidad se utiliza para determinar la capacidad de los mezcladores y de la tolva (Rojas, 2004).

Densidad aparente inicial

Es la densidad aparente del polvo una vez se le haya permitido airear o fluir. En esta prueba se deja caer el polvo desde cierta altura haciéndolo pasar a través de unos tamices para finalmente caer en un recipiente volumétrico de medida (probeta) para tomar el volumen aparente inicial. Se hace pasar 100g del polvo por una malla # 18 (1000 μ M) para quitar los aglomerados y luego se mide en la probeta el volumen de muestra (Rojas, 2004).

Índice de Hausner

Existe otra expresión que es la proporción de Hausner que es el cociente entre las densidades aparente final respecto a la final, y entre más alto sea éste menor será el flujo de los polvos (Rojas, 2004). Matemáticamente se expresa como:

$$\text{Proporción de Hausner} = P/A$$

Densidad verdadera (rverd= g/Vverd)

La densidad verdadera mide realmente la cantidad de material ocupado por todas las partículas sin tener en cuenta los espacios vacíos (volumen aparente) aún en las partículas más porosas. Esta densidad se puede obtener con un picnómetro de gas (Helio) y es un parámetro característico para cada tipo de material, mientras que la densidad de volumen es un parámetro que dependerá de las condiciones en las cuales se ejecute el método de medida (Rojas, 2004).

La densidad aparente depende fuertemente de las características de empaquetamiento. El valor de densidad aparente del polvo depende de la densidad verdadera, elasticidad, propiedades de superficie, método de medida, tamaño, distribución y forma de la partícula.

Los polvos con baja densidad aparente y de volumen aparente alto se catalogan como polvos ligeros y viceversa.

Algunas fórmulas útiles para determinar algunas de las propiedades características de las partículas son:

$$\text{Porosidad} = \text{Espacios vacíos} \times 100\%$$

$$\text{Espacios} = (V_{\text{bulk}} - V) / V_{\text{bulk}}$$

$$\text{Porosidad} = (V_{\text{bulk}} - V_{\text{verd}} \times 100\%) / V_{\text{bulk}}$$

$$V_{\text{bulk}} = V_{\text{verd}} + \text{porosidad}$$

$$r_{\text{bulk}} = W_{\text{mtra}} / V_{\text{bulk}}$$

$$r_{\text{verd}} = W_{\text{mtra}} / V_{\text{verd}}$$

$$\text{Voluminosidad} = 1 / r_{\text{bulk}}$$

3.1.5 Excipientes

Además del principio o principios activos, en un comprimido se incluyen normalmente varios excipientes cuya función consiste en garantizar que la operación de tableteo puede efectuarse satisfactoriamente y garantizar que se preparan comprimidos de una calidad especificada. Dependiendo de la función principal buscada, los excipientes que se van a usar en los comprimidos se subdividen en varios grupos aunque un excipiente puede afectar las propiedades del polvo o del comprimido en varias formas, y muchas de las sustancias utilizadas en la formulación de un comprimido se pueden describir como multifuncionales (Aulton, 2004).

3.1.6 Rellenos

Sustancias con función de relleno, sin actividad farmacológica, utilizadas para alcanzar el tamaño deseado de los comprimidos. Se seleccionan en función de las propiedades de compresión, la solubilidad, la capacidad absorbente, la alcalinidad o acidez, y otros (Hernández, 2001).

3.2 Carbonato de Calcio

Es empleado como un excipiente farmacéutico, utilizado principalmente en formas de densificación sólidas como diluyente. Es utilizado también como base en preparados para preparaciones dentales como un agente búfer, y como coadyuvante de la disolución en tabletas efervescentes. También es utilizado como agente de carga en procesos para tabletas con cubierta de azúcar (sugar-coating). Es utilizado también como aditivo en alimentos, y terapéuticamente como antiácido y suplemento de calcio (Rowe, 2006).

3.3 Cáscara de huevo

Es la primera barrera de defensa que posee el huevo. Está revestida con una película protectora natural que impide que los microorganismos penetren. La cáscara es porosa (7.000 a 17.000 poros), no es impermeable y por lo tanto esta película actúa como un verdadero "revestimiento". El color de la cáscara depende de la raza de la gallina (blancos o marrones) y no influye en el valor nutritivo del alimento, ni en el sabor, ni en el grosor de la cáscara, ni en las características culinarias, ni en la calidad del huevo. El grosor de la cáscara está influenciado por la dieta de la gallina y otros factores (como por ej. si es expulsado del útero del ave antes de su formación total, en cuyo caso resultará una cáscara fina y quebradiza). La cantidad de calcio, fósforo, manganeso, y vitamina D contenidos en la alimentación del ave es muy importante a fin de obtener una cáscara resistente (Di Marino, 2009).

3.3.1 Propiedades

Químicamente está compuesta de 1.6% de agua, 95.1 % de minerales, de los cuales 93.6% corresponden a carbonato de calcio en forma de calcita, 0.8% de carbonato de magnesio y 0.73% de fosfato tricálcico, y finalmente 3.3% de materia orgánica. Estructuralmente la cáscara de huevo de aves está constituida por cuatro capas:

- a) membrana de la cáscara
- b) capa mamilar

c) capa en empalizada

d) cutícula

El remanente orgánico después de la desmineralización de la capa en empalizada constituye la matriz de la cáscara. Estos componentes se depositan sucesivamente a manera de una línea de ensamblaje a medida que el huevo avanza a lo largo del oviducto (Fernández, 2000).

3.3.2 Usos

El calcio está presente en gran cantidad, es poco biodisponible. Pese a ello, en ciertas regiones muy pobres y con escasez de lácteos (además de otros alimentos), la cáscara se suele lavar y triturar hasta lograr un polvillo blanco que se incorpora a preparaciones tales como purés, papillas, y otros (Di Marino, 2009). En la actualidad se realizan estudios con el fin de encontrar usos provechosos para este material de desecho.

El estudio denominado Efecto de la cáscara de huevo en la producción de cápsulas de la lombriz roja (*Eisenia andrei*) realizado por Alexander Castro y otros investigadores en Venezuela en 2007 mostró que al incluir 2 a 3% de cáscara de huevo en el sustrato de las lombrices, se favorece la deposición de capsulas de las mismas. Estas lombrices son utilizadas en la descomposición de material orgánico, específicamente estiércol para producir fertilizantes (Castro, 2007).

El trabajo de investigación: Polvo de cáscara de huevo: Estudio experimental mandibular y craneal de un nuevo sustituto óseo, realizado por Ernesto Moretti y otros investigadores en Argentina año 1997, demostró una biocompatibilidad excelente del polvo de cáscara de huevo en varios defectos experimentales en huesos de conejos, lo que abre la posibilidad de investigar la utilidad en cirugía plástica del carbonato de calcio en huesos craneales y faciales como sustituto óseo (Moretti, 1997).

3.4 Investigación y desarrollo de nuevos excipientes

- 3.4.1** El trabajo de investigación “Evaluación del Tartrato Ácido de Potasio (Cremor Tártaro) como lubricante en granulados y comprimidos y su influencia en la desintegración, dureza y friabilidad” realizado por Ilma Mabel Rosado Castillo, como Trabajo de Tesis para optar al título de Química Farmacéutica de la Universidad de San Carlos de Guatemala, en el año 2010, evaluó el tartrato ácido de potasio como un lubricante para la fabricación de comprimidos, determinando que el mismo cumple con todas las características de un lubricante (Rosado, 2010).
- 3.4.2** El trabajo de investigación “Utilización de Quitina en formas farmacéuticas. II tabletas”, Realizado por Fernández Monagas, Sol A; Bilbao Revoredo, Ofelia; Nieto Acosta, Olga M; Henríquez Rodríguez, Ruth D. y publicado en la Revista Cubana De Farmacia, en 1998 evaluó la quitina para ser utilizada como excipiente en compresión directa mediante las propiedades de flujo de los polvos, así como de las propiedades físico-mecánicas de las tabletas elaboradas, lo que demuestra que este polímero natural presenta características adecuadas para ser utilizado con esta finalidad (Fernández, 1998).
- 3.4.3** El trabajo de investigación “Celulose fibrosa microfina do bagaço de cana-de-açúcar: análise da aplicabilidade como excipiente aglutinante/desagregante de comprimidos” Realizado por José Hamilton Ferreira; Oliveira, Anselmo Gomes; Evangelista, Raul Cesar; Corrêa, Marcos Antonio; Gremião, Maria Palmira Daflon; Castro, Ana Dóris y publicado en la Revista de ciências farmacêuticas en 1992, encontró que la celulosa microfina fibrosa extraída del bagazo de la caña de azúcar, tiene excelentes características como disgregante, y también puede funcionar como aglutinante en la fabricación de comprimidos (Bueno, 1992).

3.5 Tecnología Farmacéutica

En Guatemala se han realizado investigaciones como proyecto de tesis sobre evaluaciones de calidad físico-química de comprimidos con determinados principios activos en donde se verifica el cumplimiento en ensayos mecánicos (dureza y friabilidad) y de biodisponibilidad (desintegración y disolución), entre ellos podemos citar:

3.5.1 La investigación titulada: “Evaluación Físico-Química de Comprimidos de Trimetoprim-Sulfametoxazol, Adquiridos por Contrato Abierto en el Hospital Roosevelt”. Realizada por Ivonne Ghisel Cabrera Vargas como trabajo de Graduación de Licenciatura en Química Farmacéutica de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la Universidad de San Carlos de Guatemala, realizada en el año 2004 concluye que los comprimidos de trimetoprim-sulfametoxazol de 160-800mg, adquiridos por contrato abierto en el Hospital Roosevelt, cumplen con la concentración de principio activo especificadas por la Farmacopea de los Estados Unidos USP XXIII por Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC), sin embargo hace mención de que un método de espectrofotometría utilizado como análisis alternativo para la cuantificación de trimetoprim-sulfametoxazol de 160-800mg, no reflejó los mismos resultados (Cabrera, 2004).

3.5.2 El estudio realizado por la Br. Lidia Beatriz Ochoa Sazo como tesis de Licenciatura en Química Farmacéutica de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la Universidad de San Carlos de Guatemala en el año 1998 titulado: “Evaluación de la calidad fisicoquímica de comprimidos a base de trimetoprim sulfametoxazole 160-800 mg, comercializados en la Ciudad de Guatemala”, concluye que el 75 % de los comprimidos cumple con el ensayo de desintegración y el 42 % de los mismos cumple la cuantificación de trimetoprim el 50% cumple con cuantificación de sulfametoxazole y el 100 % no cumple con la dureza (Ochoa, 1998).

4. JUSTIFICACIÓN

En la actualidad se están realizando investigaciones a nivel de tecnología farmacéutica orientadas a la búsqueda de nuevos excipientes en la fabricación de comprimidos, enfocándose en el reciclaje de materiales que se han considerado como deshecho, pero que reúnen las características para uso farmacéutico. Al ser considerados materiales de desecho puede decirse que serán de bajo costo, esto, si no requieren un tratamiento de adecuación costoso.

La cáscara de huevo es un material de desecho de la industria alimenticia, y se puede obtener en grandes cantidades. Está conformada en más de un 95% por carbonato de calcio, y dado que este material es utilizado como excipiente en comprimidos, e incluso como principio activo, la cáscara de huevo se constituye en una excelente fuente del mismo.

Por su composición mineral, requiere un tratamiento de adecuación simple, y por sus características es fácilmente esterilizable.

Debido a que es un producto de desecho su costo puede ser muy reducido, y solo requiere de un tratamiento de conminución y esterilización, todas estas características lo hacen un excelente candidato para la función de relleno de comprimidos en sustitución del carbonato de calcio.

En base a lo anterior, se pretendía aportar datos en tecnología farmacéutica en el área de desarrollo de nuevos excipientes, y al mismo tiempo, proponer una utilidad para este material de desecho.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo General

- 5.1.1 Evaluar el desempeño de la cáscara de huevo como relleno en la fabricación de comprimidos.

5.2 Objetivos Específicos

- 5.2.1 Establecer una fórmula utilizando carbonato de calcio como relleno para comprimidos y comparar su comportamiento con comprimidos con cáscara de huevo como relleno.
- 5.2.2 Determinar en el comprimido la influencia de la cáscara de huevo como excipiente de relleno en los parámetros físico-mecánicos (desintegración, dureza, friabilidad y peso constante) establecidos en la farmacopea de los Estados Unidos XXX.
- 5.2.3 Verificar si los comprimidos fabricados utilizando cáscara de huevo como relleno poseen propiedades físico-mecánicas equiparables a las de comprimidos fabricados con carbonato de calcio como relleno.

6. HIPÓTESIS

- La cáscara de huevo puede ser utilizada como relleno en la fabricación de comprimidos por su alto contenido de carbonato de calcio.

7. MATERIALES Y MÉTODOS

7.1 UNIVERSO:

Comprimidos.

7.2 MUESTRA

1500 comprimidos fabricados con cáscara de huevo y 1500 fabricados con carbonato de calcio comercial, como excipiente de relleno.

7.3 MATERIALES

7.3.1 Materias Primas

- Acetaminofén USP
- Carbonato de calcio
- Cáscara de huevo pulverizada
- Polivinilpirrolidona
- Talco
- Agua desmineralizada

7.3.2 Materiales y Cristalería

- Tamiz # 12
- Tamiz # 14
- Mortero con pistilo grande
- Embudo de vidrio
- Pinzas

- Soporte universal
- Probeta volumétrica 250 mL

7.3.3 Equipo:

- Friabilizador ERWEKA TA 3R
- Durómetro ERWEKA BAU
- Desintegrador con canastilla-gradilla y vaso de precipitado bajo de 1000 ml.
- Tableteadora BEAR, SCHULTZ & Co.
- Horno de secado KÖTTERMANN
- Balanza de humedad OHAUS

7.4 MÉTODOS

7.4.1 En base a pruebas piloto se estableció una formulación base para la realización de los comprimidos, la cual se componía de la siguiente forma: principio activo 55.5%, excipiente de relleno 26.5%, aglutinante 4%, desintegrante 12% y lubricante 2%.

7.4.2 Se realizaron tres lotes de comprimidos basándose en la fórmula establecida en el paso anterior utilizando carbonato de calcio como relleno, y tres lotes sustituyendo el carbonato de calcio por cáscara de huevo.

7.4.3 A todos los lotes se les realizaron las siguientes pruebas Físico-mecánicas.

7.4.3.1 Dureza: Se colocó un comprimido en el durómetro, y se aplicó una fuerza. El valor de dureza se aceptó si se encontraba en un valor superior a 4 KgF. Se evaluaron 10 comprimidos por cada lote.

7.4.3.2 Friabilidad: Se retiró el polvo a 10 comprimidos y se pesaron con exactitud, luego se colocaron en el tambor del friabilizador y se hizo girar 100 veces durante 5 minutos, después se limpió nuevamente los comprimidos y se pesaron con exactitud. Si se encontraban tabletas claramente agrietadas, segmentadas o rotas en la muestra de tabletas después de la prueba o la pérdida en peso era mayor al 1%, las mismas no cumplían con la prueba.

7.4.3.3 Desintegración: Se colocó un comprimido en cada uno de los seis tubos de la canastilla. Se hizo funcionar el aparato, usando agua desmineralizada; manteniéndola a $37^{\circ} \pm 2^{\circ}$ C. Las tabletas debían desintegrarse completamente en un mínimo de 5 minutos y un máximo de 30 minutos para cumplir con la prueba.

7.4.3.4 Peso constante: Se pesaron individualmente 10 comprimidos, y se determinó el peso promedio de los mismos. El peso individual de no más de 2 comprimidos no debía diferir en más del 5% respecto del peso promedio, y ningún comprimido debía variar más del 10% respecto del peso promedio.

7.4.4 Análisis Estadístico: se realizó una prueba de hipótesis utilizando la distribución binomial. En cada uno de los ensayos se determinó si se cumplía o no con las especificaciones establecidas.

El número de replicas para cada ensayo fue de 6 (2 por cada lote, excepto para la prueba de dureza, en la cual se realizaron 10 pruebas por lote), para un nivel de significancia de $\alpha = 0.05$, cualquier valor P mayor que $\alpha = 0.05$, indicaba que no había diferencia estadística significativa en el desempeño entre ambos excipientes.

8. RESULTADOS

TABLA No.1

CARACTERISTICAS DE LOS GRANULADOS						
	CARBONATO DE CALCIO			CASCARA DE HUEVO		
LOTE	1	2	3	4	5	6
FLUIDEZ (mala, regular, buena, excelente)	buena	buena	buena	buena	buena	buena
ANGULO DE REPOSO (Idealmente $\leq 30^{\circ}$)	37°	32°	36°	29°	31°	26°
% FINOS (Idealmente 35%)	43.23%	45.11%	45.6%	52.27%	53.21%	50.95%
HUMEDAD (1.5 – 2.5%)	1.52%	1.83%	1.2%	1.95%	2.01%	1.56%

FUENTE: datos experimentales.

TABLA No. 2

UNIFORMIDAD DE PESO							
		CARBONATO DE CALCIO			CASCARA DE HUEVO		
		LOTE 1	LOTE 2	LOTE 3	LOTE 4	LOTE 5	LOTE 6
DICTAMEN	MEDICION 1	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
	MEDICION 2	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE

FUENTE: datos experimentales. (Ver Tabla No.11 en anexos)

TABLA No.3

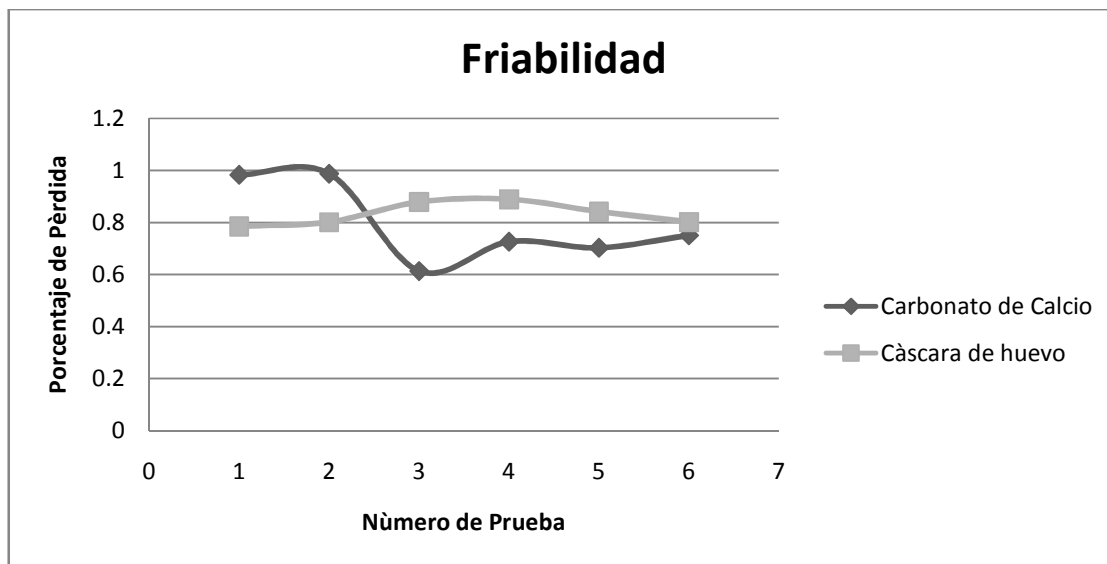
PRUEBA DE DUREZA							
		CARBONATO DE CALCIO			CASCARA DE HUEVO		
		LOTE 1	LOTE 2	LOTE 3	LOTE 4	LOTE 5	LOTE 6
DICTAMEN	MEDICION 1	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
	MEDICION 2	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
	MEDICION 3	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
	MEDICION 4	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
	MEDICION 5	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
	MEDICION 6	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
	MEDICION 7	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
	MEDICION 8	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
	MEDICION 9	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
	MEDICION 10	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE

FUENTE: datos experimentales. (Ver tabla No.12 en anexos)

TABLA No. 4

PRUEBA DE FRIABILIDAD							
		CARBONATO DE CALCIO			CASCARA DE HUEVO		
		LOTE 1	LOTE 2	LOTE 3	LOTE 4	LOTE 5	LOTE 6
DICTAMEN	MEDICION 1	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
	MEDICION 2	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE

FUENTE: datos experimentales. (Ver tabla No.13 en anexos)

GRAFICO No. 1

FUENTE: datos experimentales. (Ver tabla No.13 en anexos)

TABLA No. 5

PRUEBA DE DESINTEGRACION							
		CARBONATO DE CALCIO			CASCARA DE HUEVO		
		LOTE 1	LOTE 2	LOTE 3	LOTE 4	LOTE 5	LOTE 6
DICTAMEN	MEDICION 1	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
	MEDICION 2	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE

FUENTE: datos experimentales. (Ver Tabla No.14 en anexos)

ANALISIS ESTADISTICO

TABLA No. 6

Tabla 2X2 Prueba de uniformidad de peso.

UNIFORMIDAD DE PESO			
EXCIPIENTE	CUMPLE	NO CUMPLE	TOTAL
CARBONATO DE CALCIO	6	0	6
CASCARA DE HUEVO	6	0	6
TOTAL	12	0	12

FUENTE: datos experimentales. Prueba de hipótesis por distribución binomial.

Valor P = 1

TABLA No. 7

Tabla 2X2 prueba de dureza.

PRUEBA DE DUREZA			
EXCIPIENTE	CUMPLE	NO CUMPLE	TOTAL
CARBONATO DE CALCIO	30	0	30
CASCARA DE HUEVO	30	0	30
TOTAL	60	0	60

FUENTE: datos experimentales. Prueba de hipótesis por distribución binomial.

Valor P = 1

TABLA No. 8**Tabla 2X2 Prueba de friabilidad.**

PRUEBA DE FRIABILIDAD			
EXCIPIENTE	CUMPLE	NO CUMPLE	TOTAL
CARBONATO DE CALCIO	6	0	6
CASCARA DE HUEVO	6	0	6
TOTAL	12	0	12

FUENTE: datos experimentales. Prueba de hipótesis por distribución binomial.

Valor P = 1

TABLA No. 9**Tabla 2X2 prueba de tiempo de desintegración.**

TIEMPO DE DESINTEGRACION			
EXCIPIENTE	CUMPLE	NO CUMPLE	TOTAL
CARBONATO DE CALCIO	6	0	6
CASCARA DE HUEVO	6	0	6
TOTAL	12	0	12

FUENTE: datos experimentales. Prueba de hipótesis por distribución binomial.

Valor P = 1

TABLA No. 10

OBSERVACIONES NO CUANTIFICABLES
Durante el proceso de compresión los lotes con cáscara de huevo necesitaron un aumento leve de la presión del punzón para obtener valores adecuados de dureza.
Al colocar las tabletas en agua se observó la producción de efervescencia leve, hecho también observado durante las pruebas de desintegración.

FUENTE: datos experimentales.

9. DISCUSION DE RESULTADOS

En general, el desempeño de la cáscara de huevo como excipiente de relleno fue desde el principio muy similar al desempeño del carbonato de calcio comercial en todas las etapas del proceso de fabricación de comprimidos.

En la etapa de formulación el granulado mostró en general buenas características en todos los lotes, respecto a la capacidad de flujo, al observar los valores de ángulo de reposo, se puede notar que los valores de los lotes en los que se utilizó cáscara de huevo fueron menores que los valores obtenidos en los lotes en los que se utilizó carbonato de calcio, esto indica que la utilización de cáscara de huevo mejora la capacidad de fluir en el granulado, lo cual es una característica importante a la hora de comprimir.

Respecto al porcentaje de finos, se notó que los lotes con cáscara de huevo tuvieron un mayor porcentaje, esto indica que el granulado con cáscara de huevo era relativamente más suave que el granulado con carbonato de calcio, y por lo tanto al momento de retamizarlo, este desprende una mayor cantidad de partículas finas, aunque en ambos casos los porcentajes estuvieron un poco arriba del valor ideal.

La humedad no fue un factor determinante, ya que en ambos casos dicha propiedad se comportó de manera similar, y esta puede ser controlada secando el granulado.

Durante el proceso de compresión en todos los lotes se obtuvo comprimidos con características de peso y dureza uniformes, lo que indica que ambos compuestos confieren características adecuadas al granulado para el proceso de compresión. Sin embargo, se puede notar que los pesos de los comprimidos con cáscara de huevo son ligeramente menores que los pesos de los comprimidos con carbonato de calcio, lo cual muestra que la cáscara de huevo hace que la densidad del granulado sea menor, lo que indica que existe una menor fuerza de adherencia en los gránulos, ya que podría haber mayor cantidad de espacios en los gránulos disminuyendo así, la cantidad de materiales aglutinados, esto tiene coherencia con las observaciones hechas en la prueba de porcentaje de finos.

Respecto a la dureza, se obtuvieron valores bastante uniformes con pocas variaciones en todos los lotes. Sin embargo, al comprimir los lotes de cáscara de huevo se necesitó realizar un leve ajuste de la presión del punzón para mejorar los valores de dureza, esto fue necesario debido a la menor densidad del granulado, que necesitó mayor presión para alcanzar valores de dureza equiparables a los de los comprimidos con carbonato de calcio.

La friabilidad establece la resistencia de los comprimidos a la manipulación ya sea durante los procesos de acondicionamiento y empaque, o en el transporte de los mismos hasta que llegan al consumidor final (Helman, 1982). La friabilidad de un comprimido tiene una relación de dependencia con la dureza de los mismos, de manera que si se obtienen valores de friabilidad fuera de los límites permitidos, se puede corregir aumentando la presión que los punzones ejercen durante el proceso de compresión. En los resultados (ver tabla No. 13) se observa que los valores de friabilidad de los lotes de comprimidos con cáscara de huevo presentan valores de friabilidad menos dispersos que los presentados por los lotes de comprimidos con carbonato de calcio (ver gráfico No.1), lo cual indica que la resistencia de los comprimidos a la manipulación puede controlarse con mayor eficiencia al utilizar cáscara de huevo como relleno en el comprimido.

En la prueba de desintegración se observó un fenómeno importante, al colocar los comprimidos en el agua se produjo una leve efervescencia, este fenómeno se debe a que el principio activo confiere cierta acidez a la mezcla al entrar en contacto con el agua, reaccionando con el carbonato de calcio. Este fenómeno no fue visible durante el proceso de granulación, probablemente porque se utilizó una mezcla con un alto contenido de alcohol y poca agua, y por otra parte la temperatura del agua durante la desintegración era de 37° , lo cual podría haber ayudado a evidenciar el fenómeno. Esto interfiere en el proceso acelerando la desintegración del comprimido, lo que resulta en tiempos de desintegración cortos. Esta propiedad podría aprovecharse en fármacos con principios activos con propiedades ligeramente ácidas, para utilizarse como desintegrante, e incluso en preparaciones efervescentes.

Respecto a los tiempos de desintegración, estos se comportaron de manera similar, pero puede notarse que los valores mas bajos (ver Tabla No.14) se obtuvieron en los lotes de comprimidos con cáscara de huevo, también se observa que los valores medios de dureza (ver tabla No.12) de los mismos, son menores que los de los comprimidos con carbonato de calcio, lo cuál indica que los tiempos de desintegración dependen de forma directa de la dureza del comprimido.

En el análisis estadístico, el valor P obtenido en cada una de las pruebas fue mayor al valor de significancia $\alpha = 0.05$, esto indica que ambos excipientes, tanto el carbonato de calcio como la cáscara de huevo afectan de la misma manera el comportamiento de los comprimidos, siendo sus propiedades físico-mecánicas equiparables, y por lo tanto, puede utilizarse uno u otro indistintamente, por lo cuál podemos concluir que la cáscara de huevo puede utilizarse como excipiente de relleno en la fabricación de comprimidos.

10. CONCLUSIONES

- La cáscara de huevo puede ser utilizada como excipiente de relleno en la fabricación de comprimidos.
- Los comprimidos con cascara de huevo como relleno, y los comprimidos con carbonato de calcio se comportan de forma similar.
- La cáscara de huevo proporciona mejor fluidez en los granulados que el carbonato de calcio.
- No existe diferencia estadísticamente significativa en las características físico-mecánicas entre los comprimidos fabricados con cáscara de huevo como relleno, y los que utilizan carbonato de calcio.
- La cáscara de huevo permite controlar con mayor eficiencia la resistencia de los comprimidos a la manipulación.

11. RECOMENDACIONES

Realizar pruebas para determinar si la cáscara de huevo:

- Es eficaz como excipiente en comprimidos efervescentes.
- Puede sustituir al carbonato de calcio como principio activo en comprimidos para el tratamiento de la acidez.
- Puede ser utilizada como desintegrante en la fabricación de comprimidos.

12. REFERENCIAS

- Aulton, M. (2004). *Farmacia: Ciencia y diseño de las formas farmacéuticas*. 2ª Edición. Elsevier. España.
- Bueno, J. et al. (1992). *Celulose fibrosa microfina do bagoço de cana-de-açúcar: análise da aplicabilidade como excipiente aglutinante/desagregante de comprimidos*. Revista de ciências farmacéuticas, 14. Fecha de consulta: 19/06/2010. Disponible en: consultado en Internet en: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=167922&indexSearch=ID>
- Cabrera, I. (2004). *Evaluación físico-química de comprimidos de trimetoprim-sulfametoxazol, adquiridos por contrato abierto en el Hospital Roosevelt*. Tesis de Licenciatura en Química Farmacéutica. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Universidad de San Carlos de Guatemala. Guatemala.
- Castro, A. et al. (2007). *Efecto de la cáscara de huevo en la producción de cápsulas de la lombriz roja (Eisenia andrei)*. Revista Zootecnia tropical, 25 (2). Venezuela. Fecha de consulta: 08/09/2010. Disponible en: http://sian.inia.gob.ve/repositorio/revistas_ci/ZootecniaTropical/zt2502/arti/castro.htm
- Departamento de farmacología y terapéutica. (2006). *Formas farmacéuticas y vías de administración*. Seminario Práctico 1. Facultad de medicina. Universidad Autónoma de Madrid. España. pp. 11.
- Di Marino, S. (2009). *El Huevo*. Centro de Información Nutricional. Argentina. Fecha de consulta: 05/10/2010. Disponible en: <http://www.alimentacion-sana.com.ar/informaciones/chef/Huevos.htm>
- Faulí, C. (1993). *Tratado de Farmacia Galénica*. Luzán 5. España. pp. 904.
- Fernández, M. y Arias, J. (2000). *La cáscara del huevo: Un modelo de biomineralización*. Monografías de Medicina Veterinaria, 20 (2). Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias. Universidad de Chile. Fecha de consulta: 22/11/2010. Disponible en: <http://www.revistas.uchile.cl/index.php/MMV/article/view/5017/4901>
- Fernández, S. et al. (1998). *Utilización de quitina en formas farmacéuticas*. Revista Cubana de Farmacia, 32 (3). Instituto de Farmacia y Alimentos. Universidad de la Habana. Fecha de consulta: 19/06/2010. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/far/vol32_3_98/far08398.pdf
- Gennaro, R. et al. (1998). *Remington Farmacia*. 18ª Edición. Editorial Panamericana. España.

- Helman, J. (1982). *Farmacotecnia Teórica y Práctica*. Editorial Continental. México. Vol. VI y VII.
- Le Hir, A. (1995). *Farmacia Galénica*. Masson. España. pp. 416.
- Moretty, A. et al. (1997). *Polvo de cáscara de huevo: Estudio experimental mandibular y craneal de un nuevo sustituto óseo*. Revista Argentina de Cirugía Plástica, 3(1). Argentina. Fecha de consulta: 18/08/2010. Disponible en: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=251203&indexSearch=ID>
- Navascués, D. y Hernández, F. (2001). *Notas Galénicas: Comprimido*. Panacea@, 2 (6). España. Fecha de consulta: 16/09/2010. Disponible en: http://medtrad.org/panacea/IndiceGeneral/n6_NotasGalenicas.pdf
- Navascués, D. y Hernández, F. (2002). *Notas Galénicas: Operaciones farmacéuticas con los comprimidos (mezcla, granulación, compresión)*. Panacea@, 3 (8). España. Fecha de consulta: 17/09/2010. Disponible en: <http://medtrad.org/panacea/IndiceGeneral/n8-NavascuesHernandez.pdf>
- Ochoa, B. (1998). *Evaluación de la calidad fisicoquímica de comprimidos a base de trimetoprim-sulfametoxazole 160-800 mg comercializados en la Ciudad de Guatemala*. Tesis de Licenciatura en Química Farmacéutica. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Universidad de San Carlos de Guatemala. Guatemala.
- Rimbach, P. (1950). *Hager: Tratado de Farmacia Práctica para Farmacéuticos, Droguistas, Médicos y Funcionarios de Sanidad*. Editorial Labor. España.
- Rojas, J. (2004). *Parámetros de Calidad de los Comprimidos*. Farmacotecnia I. Facultad de Química Farmacéutica. Universidad de Antioquia. Colombia. Fecha de consulta: 18/08/2010. Disponible en: <http://docencia.udea.edu.co/qf/farmacotecnia/10/intro.html>
- Rosado, M. (2010). *Evaluación del tartrato ácido de potasio (Cremor Tártaro) como lubricante en granulados y comprimidos y su influencia en la desintegración, dureza y friabilidad*. Tesis de Licenciatura en Química Farmacéutica. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Universidad de San Carlos de Guatemala. Guatemala.
- Rowe, R. (2006). *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 5th Edition. Pharmaceutical Press. American Pharmacist Association Publications Division of the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. United States of America.
- Serrano, E. (2008). *Granulación*. Departamento de Farmacia Industrial. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Universidad de San Carlos de Guatemala.

USP XXX, *United States Pharmacopeia*. (2007). United States Pharmacopeial Convention. United States of America.

Vila, J. (1993a). *Tecnología Farmacéutica: Formas Farmacéuticas*. España. Vol. II. pp. 786.

Vila, J. (1993b). *Tecnología Farmacéutica: Aspectos fundamentales de los sistemas farmacéuticos y operaciones básicas*. España. Vol. I. pp. 624.

13 ANEXOS**13.1 TABLAS DE RESULTADOS****TABLA No. 11**

UNIFORMIDAD DE PESO (Pesos dados en miligramos mg)												
	LOTE 1		LOTE 2		LOTE 3		LOTE 4		LOTE 5		LOTE 6	
PRUEBA	P 1	P 2	P 1	P 2	P 1	P 2	P 1	P 2	P 1	P 2	P 1	P 2
PROMEDIO	470	469	456	458	460	461	436	433	436	438	444	443
T1	480	480	460	450	460	460	440	430	440	440	450	440
T2	450	460	450	460	460	460	440	440	430	450	450	440
T3	470	480	460	460	460	450	440	430	430	430	450	440
T4	470	470	460	460	470	460	430	440	430	430	460	440
T5	470	460	460	460	450	460	430	440	430	430	440	450
T6	470	470	450	460	460	440	440	420	440	430	440	450
T7	470	470	460	460	460	470	440	430	430	440	440	440
T8	460	460	460	460	460	460	440	430	420	440	440	450
T9	480	470	450	460	460	470	430	430	440	430	450	440
T10	470	470	450	450	470	470	440	430	440	430	440	440
CUMPLE	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI

Fuente: Datos experimentales.

TABLA No. 12

DUREZA (valores expresados en Kg F)						
	LOTE 1	LOTE 2	LOTE 3	LOTE 4	LOTE 5	LOTE 6
T1	10.11	9.81	10.20	9.38	9.55	9.80
T2	11.02	10.99	10.20	10.25	9.95	9.80
T3	10.23	10.26	10.42	10.20	10.20	10.20
T4	9.82	9.86	11.66	11.21	8.93	9.55
T5	10.15	10.99	10.54	9.95	10.60	9.95
T6	11.15	10.57	10.25	9.95	8.56	9.55
T7	9.89	11.25	10.55	10.25	9.55	8.63
T8	10.81	10.43	9.86	9.95	9.95	9.88
T9	10.25	9.75	11.22	8.26	10.20	9.95
T10	9.89	10.56	11.22	9.60	9.55	8.99
Media	10.332	10.447	10.612	9.900	9.704	9.630

Fuente: Datos experimentales.

TABLA No. 13

FRIABILIDAD					
	LOTE	PRUEBA	PESO INICIAL (gramos)	PESO FINAL (gramos)	PERDIDA (%)
CARBONATO DE CALCIO	1	1	4.9334	4.8849	0.9831
		2	4.9625	4.9135	0.9874
	2	1	5.1018	5.0705	0.6135
		2	4.9986	4.9623	0.7262
	3	1	4.9943	4.9592	0.7028
		2	5.0235	4.9858	0.7505
CASCARA DE HUEVO	4	1	4.8432	4.8052	0.7846
		2	4.8823	4.8432	0.8008
	5	1	5.0671	5.0226	0.8782
		2	5.0293	4.9846	0.8888
	6	1	4.9097	4.8684	0.8412
		2	4.9287	4.8892	0.8014

Fuente: Datos experimentales.

TABLA No. 14**Datos de tiempo de desintegración**

TIEMPO DE DESINTEGRACION							
(minutos:segundos).							
EXCIPIENTE		CARBONATO DE CALCIO			CASCARA DE HUEVO		
LOTE		LOTE 1	LOTE 2	LOTE 3	LOTE 4	LOTE 5	LOTE 6
Minutos:segundo s	PRUEBA 1	13:27	16:13	15:45	16:57	12:36	11:23
	PRUEBA 2	14:10	15:26	15:39	15.11	13:25	11:13

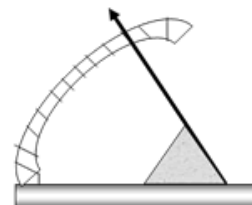
Fuente: Datos experimentales.

13.2 CAPACIDAD DE FLUJO DEL GRANULADO

Uno de los requisitos que debe cumplir un material para que se pueda comprimir es el de tener muy buena fluidez. Uno de los parámetros para medir la capacidad de flujo de los materiales es el ángulo de reposo estático. Este es el ángulo de la pendiente formada por el cono producido respecto al plano horizontal cuando se le deja caer libremente un material desde un embudo de vidrio. Entre menor sea el ángulo de reposo, mayor será el flujo del material y viceversa. Este tipo de ángulo mide la capacidad de movimiento o flujo del polvo. Hay dos tipos de ángulo de reposo estático:

Derramado: Es el ángulo medido en la pila formada cuando el polvo se vacía libremente sobre una superficie plana. Existen algunos equipos como el Protactor que está dotado con un transportador que mide simultáneamente el ángulo del cono a medida que se vacía el material.

Figura 1. Esquema general del funcionamiento del equipo protector para hallar ángulo de reposo estático.



Drenado: Es el ángulo medido en la superficie del polvo cónico que se deja sobre un recipiente de fondo plano (caja de petri), si el polvo se hace pasar a través de un orificio en la base del recipiente.

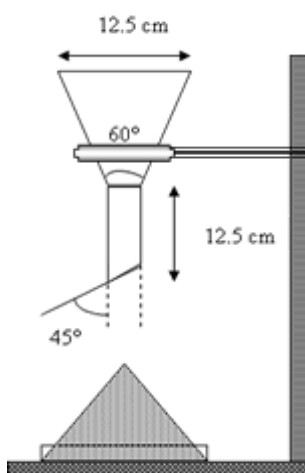


Figura 2. Montaje sencillo para hallar ángulo de reposo estático.

Si un mismo material se examina por los dos sistemas anteriores, lo más seguro es que el ángulo derramado de mucho mayor que el drenado. Se deben mantener constantes las condiciones a las cuales se realizan las pruebas ya que la velocidad de flujo se afecta por el diámetro del orificio del embudo, fricción con las paredes de éste y el tamaño de partícula del material.

En términos generales, el ángulo de reposo se utiliza para evaluar las propiedades de los lubricantes y para caracterizar el flujo de los granulados (Véase Tabla 1):

Tabla 1. Caracterización del flujo de los polvos por el ángulo de reposo.

Angulo de reposo (°)	Caracterización del flujo
Mayor de 50	Sin flujo libre
30 –50	Poco flujo
Menor de 30	Flujo fácil

Algunos autores sostienen que existe una gran relación entre la velocidad de flujo de un material con el ángulo de reposo, índice de compresibilidad y variación del peso de las tabletas

13.3 DUREZA

Es la fuerza de tensión que se aplica diametralmente a la tableta hasta fracturarla. Una tableta requiere una cierta cantidad de dureza (fuerza de rompimiento diametral) para soportar el choque mecánico por la manipulación durante su fabricación, empaque, distribución y uso. Por esta razón, se debe regular la presión y velocidad de compresión durante el proceso (Véase Figura 3). Antiguamente se hacía la prueba con la mano, utilizando por ejemplo la prueba de los tres dedos donde se colocaba sobre las yemas de los dedos índice y la tableta y con la yema del pulgar se hacía presión creciente hasta romperla. Ahora se utilizan aparatos para medir la fuerza requerida para romper la tableta en la prueba de tensión diametral o fuerza de rompimiento diametral.

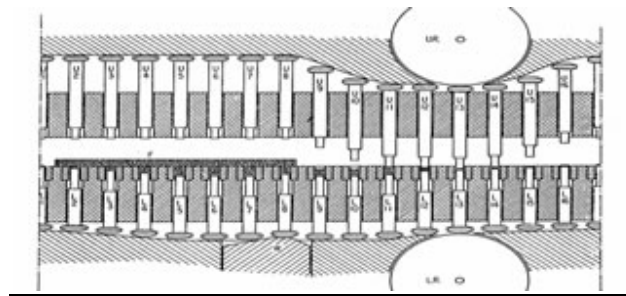


Figura 3. Esquema de una tableteadora rotatoria.

El equipo Erweka consiste de un yunque sobre el cual se coloca la tableta verticalmente y sobre esta baja un pistón en forma de cono hasta que la parte. Al igual que el equipo Strong-cobb, en el momento de la rotura, el equipo para automáticamente. Su ventaja es que es semiautomático y de muy buena reproducibilidad. Las lecturas se dan en kg/mm^2 (Véase Figura 4)

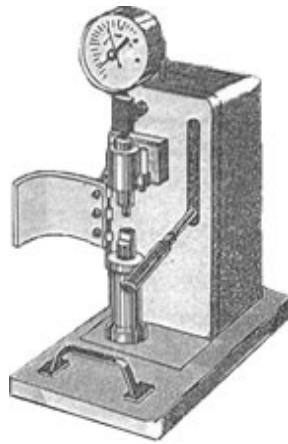


Figura 4. Equipo Erweka.

13.4 FRIABILIDAD

Se relaciona con la capacidad de las tabletas para resistir los golpes y abrasión sin que se desmorone durante el proceso de manufactura, empaque, transporte y uso por parte del paciente. Estos defectos hacen perder elegancia, y aceptación por parte del consumidor creando suciedad en las áreas de recubrimiento y empaque además de problemas de uniformidad de dosis. Antiguamente la prueba de friabilidad se hacía agitando las tabletas por pocos segundos dentro de un recipiente y estas no debían mostrar los orillos gastados. También se hacía transportando las tabletas en sus recipientes a varias partes del país.

Existe otro tipo de ensayo poco usado de tensión dinámica el cual consiste de dejar caer desde un metro de altura cada tableta sobre una superficie dura y firme, aquí el porcentaje de pérdida nunca podrá ser superior al 3%. Esta prueba tiene en cuenta al usuario ya que el 10% de los comprimidos sufren caídas en casa.



Figura 5. Friabilizador Erweka TA

13.5 DESINTEGRACION:

La desintegración es el estado en que cualquier residuo de la unidad, excepto los fragmentos de recubrimiento insoluble o cápsulas permanece en la malla del equipo como una masa suave. La desintegración sirve al fabricante como guía en la preparación de una fórmula óptima y en las pruebas de control de proceso para asegurar la uniformidad de lote a lote. Si se desintegra una tableta no quiere decir que el fármaco se vaya a disolver.

El equipo de desintegración según la U.S.P 26 se compone de 6 tubos de 3 pulgadas de largo abierto en la parte superior sostenidos por un tamiz # 10 (1700 μ M) o 8 (2000 μ M). En cada cilindro se coloca una tableta y la canasta se sumerge en un beaker de 1L con agua, fluido gástrico o fluido intestinal simulado a 37 \pm 2°C. Durante el movimiento de vaivén (30 veces/minuto) la canasta debe quedar entre 2.5 cm de la superficie y 2.5 cm del fondo del beaker. Los discos se utilizan para evitar que las tabletas floten (Véase Figura 6).



Figura 6. Desintegrador.