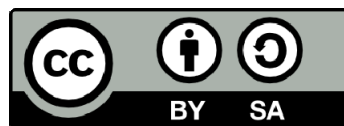




UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Aportación tecnológica de comprimidos efervescentes de ácido ascórbico

Joaquín Amela Navarro



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement- Compartitqual 4.0. Espanya de Creative Commons**.

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento - Compartitqual 4.0. España de Creative Commons**.

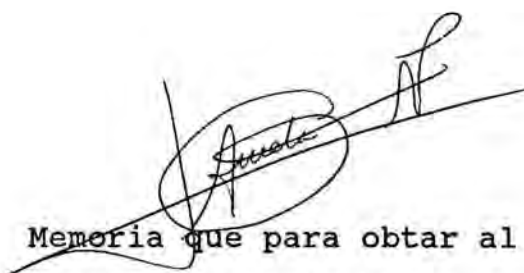
This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0. Spain License**.

UNIVERSIDAD DE BARCELONA

FACULTAD DE FARMACIA

DEPARTAMENTO DE FARMACIA
UNIDAD DE FARMACIA GALENICA

**APORTACION TECNOLOGICA DE
COMPRIMIDOS EFERVESCENTES DE ACIDO ASCORBICO**

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Joaquin Amela Navarro', is written over a horizontal line. The signature is stylized and somewhat cursive.

Memoria que para optar al grado
de Doctor en Farmacia presenta
Joaquin Amela Navarro

Barcelona, Julio de 1993.

Agradezco sinceramente a los Profesores Drs. J. Cemeli y R. Salazar, por su valiosa dirección y orientación a lo largo de todo el trabajo, el tiempo dedicado y apoyo constante, sin lo que hubiera sido imposible la realización de la presente tesis.

También quiero testimoniar mi gratitud a los compañeros de los laboratorios Boehringer Mannheim, especialmente al los del Departamento de Desarrollo Galénico, tanto de Terrassa como de Mannheim (Alemania), los cuales con su inestimable colaboración me han facilitado la tarea tanto a nivel científico como personal.

A M^a Pilar, por su aliento y dedicación, por haberle quitado tanto tiempo que debería haber dedicado a ella.

INDICE

I

	<u>Página</u>	
1	INTRODUCCION	1
2	OBJETIVO DE LA TESIS	3
3	COMPRIMIDOS EFERVESCENTES	
3.1	ASPECTOS GENERALES EN LA FORMULACION DE COMPRIMIDOS EFERVESCENTES	4
3.2	COMPONENTES	5
3.2.1	Principio activo: Acido ascórbico	5
3.2.2	Excipientes	9
3.2.2.1	Acidos y sales ácidas	9
3.2.2.2	Carbonatos	19
3.2.2.3	Diluyentes	24
3.2.2.4	Aglutinantes	30
3.2.2.5	Lubrificantes	33
3.2.2.6	Edulcorantes	36
3.2.2.7	Aromatizantes	38
3.3	PARAMETROS FISICOS Y FARMACOTECNICOS DE LOS COMPONENTES	39
3.3.1	Forma de las partículas	39
3.3.2	Tamaño de las partículas	39
3.3.3	Densidad	40
3.3.4	Humedad	41
3.3.5	Higroscopicidad	43
3.3.6	Electricidad estática	46
3.4	FABRICACION DE COMPRIMIDOS EFERVESCENTES	47
3.4.1	Condiciones de fabricación	47
3.4.2	Granulación	47
3.4.2.1	Granulación por vía húmeda	47
3.4.2.2	Granulación por vía seca	49
3.4.3	Compresión	50
3.4.4	Fabricación mediante capas separadas	50
3.5	PARAMETROS FISICOS Y FARMACOTECNICOS DE LOS PRODUCTOS EN FASE INTERMEDIA	51
3.5.1	Humedad residual	51
3.5.2	Capacidad de asentamiento	53
3.5.3	Cohesividad	54
3.5.4	Deslizamiento	55
3.5.5	Friabilidad del granulado	60
3.5.6	Liberación de anhídrido carbónico	60
3.5.7	Estudios de compresión	62

Página

3.6	PARAMETROS FISICO-QUIMICOS Y FARMACOTECNICOS DE LOS COMPRIMIDOS	67
3.6.1	Aspecto	67
3.6.2	Dimensiones	67
3.6.3	Uniformidad de peso	67
3.6.4	Dureza	68
3.6.5	Friabilidad	68
3.6.6	Humedad	69
3.6.7	Tiempo de disolución	69
3.6.8	Aspecto de la solución	69
3.6.9	pH de la solución	70
3.6.10	Liberación de anhídrido carbónico	70
3.7	ESTABILIDAD DE COMPRIMIDOS EFERVESCENTES	71
3.7.1	Características del material de acondicionamiento	71
3.7.2	Estabilidad de la forma acondicionada	72
4.	TRABAJO EXPERIMENTAL	75
4.1	CARACTERIZACION DE LOS COMPONENTES	75
4.1.1	Principio activo: ácido ascórbico	83
4.1.2	Excipientes	85
4.1.2.1	Acidos y sales ácidas	85
4.1.2.2	Carbonatos	93
4.1.2.3	Aglutinantes	103
4.1.2.4	Lubrificantes	125
4.1.2.5	Edulcorantes	133
4.2	HIGROSCOPICIDAD Y CAPACIDAD DE REACCION DE LOS COMPONENTES ACIDOS	135
4.2.1	Higroscopicidad	135
4.2.2	Optimización del método para la determinación de CO ₂ desprendido	136
4.2.3	Capacidad de reacción de mezclas efervescentes con diferentes ácidos	145
4.3	OPTIMIZACION LA MEZCLA EFERVESCENTE	164
4.3.1	Mezclas con ácido tartárico y citrato monosódico	164
4.3.2	Mezclas con ácido cítrico y citrato monosódico	167
4.3.3	Mezclas con ácido tartárico, ácido cítrico y citrato monosódico	170
4.3.4	Capacidad efervescente: cantidad óptima de mezcla	173

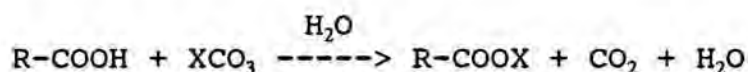
	<u>Página</u>
4.4 ESTUDIOS DE COMPATIBILIDAD CON VITAMINA C	180
4.4.1 Compatibilidad con diferentes tipos de ácido	180
4.4.2 Compatibilidad con diferentes mezclas efervescentes	180
4.4.2.1 Mezclas con ácido cítrico y vitamina C	181
4.4.2.2 Mezclas con ácido tartárico, citrato monosódico y vitamina C	184
4.4.2.3 Mezclas con ácido cítrico, citrato monosódico y vitamina C	188
4.4.2.4 Mezclas con ácido cítrico, ácido tartárico, citrato monosódico y vitamina C	194
4.4.3 Compatibilidad con diferentes diluyentes	202
4.4.4 Compatibilidad con diferentes aglutinantes, lubricantes y edulcorantes	205
4.5 OPTIMIZACION DE LA FORMULACION	210
4.5.1 Optimización de la acidez	210
4.5.1.1 Formulación con ácido cítrico y citrato monosódico	210
4.5.1.2 Formulación con ácido tartárico y citrato monosódico	211
4.5.1.3 Formulación con ácido cítrico, ácido tartárico y citrato monosódico	212
4.5.2 Optimización de la cantidad de aglutinantes	213
4.5.2.1 Estudio de las mezclas	213
4.5.2.2 Estudio de los comprimidos	227
4.5.3 Optimización de la cantidad de lubricante	232
4.5.4 Formulaciones finales	233
4.5.4.1 Formulaciones con 0,5 g de vitamina C	233
4.5.4.2 Formulación con 1 g de vitamina C	242

	<u>Página</u>
4.6 ESTUDIOS DE ESTABILIDAD	246
4.6.1 Influencia del material de envasado en la estabilidad	246
4.6.1.1 Poder captador de humedad del silicagel a distintas humedades relativas	246
4.6.1.2 Comprobación de la permeabilidad y estanqueidad del tubo	247
4.6.1.3 Conservación de los comprimidos en función de la saturación del silicagel y el tipo de envase	248
4.6.2 Determinación del ácido ascórbico en comprimidos	251
4.6.3 Validación del método analítico	252
4.6.4 Condiciones del estudio de estabilidad de comprimidos	256
4.6.5 Resultados	257
5 CONCLUSIONES	266
6 BIBLIOGRAFIA	268

1 INTRODUCCION

Se dice que un producto es efervescente cuando al verterlo en agua se produce en el seno de ésta una reacción química con desprendimiento de gas, que sale por la superficie libre del líquido en forma de burbujas, tomando el mismo aspecto que cuando hierve (de ahí su nombre, fervere = hervir).

Habitualmente el gas desprendido es anhídrido carbónico, que se produce al reaccionar un ácido orgánico con un carbonato:



La clasificación de las formas efervescentes puede realizarse de acuerdo con dos criterios diferentes:

- la forma farmacéutica
- la vía de administración

Según la forma farmacéutica se distinguen tres tipos de preparados efervescentes:

- polvos
- granulados
- comprimidos

Según la vía de administración se clasifican en dos grandes categorías:

- preparados efervescentes de uso interno
- preparados efervescentes de uso externo

La primera categoría comprende:

- preparados para disolver en medio acuoso
- preparados en los que la efervescencia se produce por la acción del medio gástrico
- preparados con cubierta entérica en los que se produce la liberación del principio activo tras el ataque de la película y efervescencia en el medio intestinal.

Los preparados efervescentes para uso externo se pueden dividir en:

- ginecológicos
- para inhalación
- para gargarismos
- para limpieza ocular
- para limpieza nasal
- para limpieza de dentaduras postizas

La forma efervescente más extendida es el comprimido oral para disolver en agua.

Los comprimidos efervescentes, parcial o totalmente solubles en agua, en la que la disgregación se ve acelerada por la formación del anhídrido carbónico, presentan las ventajas siguientes:

- a) Permiten formular comprimidos con principios activos que deben actuar rápidamente (antitusivos, antineurálgicos, antipiréticos, etc.).
- b) Posibilitan la administración oral de fármacos a quienes no toleran la ingestión de sólidos.
- c) Hacen más atractiva la especialidad de uso corriente.
- d) Disminuyen el tiempo de disolución de ciertos principios activos y, por tanto, aumentan su velocidad de absorción.
- e) Facilitan la evacuación gástrica.

Por otra parte también presentan desventajas:

- a) Inconvenientes médicos en razón de las cantidades importantes de sodio que pueden aportar, y especialmente en el caso de tratamientos de larga duración (reumatología, cardiología e insuficiencia renal).
- b) Inconvenientes tecnológicos debidos a su inestabilidad en medios de humedad relativa elevada.

2 OBJETIVO DE LA TESIS

El objetivo de este trabajo consiste en obtener comprimidos efervescentes de ácido ascórbico estables.

El ácido ascórbico es inestable frente a la temperatura, el oxígeno del aire, la luz, la alcalinidad y la humedad. Este último factor es muy importante en el caso de los comprimidos efervescentes, ya que en su presencia se cataliza la reacción entre los componentes ácidos y básicos, produciendo a su vez más agua y haciendo proseguir la reacción hasta la total disgregación del comprimido. El ácido ascórbico adquiere una coloración parda que no es proporcional a la degradación química del mismo.

Debido a los problemas de inestabilidad, se utiliza la técnica de compresión directa que además de ser ventajosa por no aportar humedad, es mucho más sencilla y requiere menor tiempo que la elaboración mediante granulación húmeda.

Sin embargo, la compresión directa del ácido ascórbico presenta muchos problemas tecnológicos, ya que este principio activo es difícilmente comprimible (exfoliaciones en comprimidos, adherencias a punzones y matrices, etc.)

Con el fin de obtener unos comprimidos estables, seguros y eficaces, es decir que respondan a unos estándares de calidad, se llevará a cabo un estudio sistemático de las materias primas a emplear, de forma que se elijan las más convenientes tanto desde el punto de vista tecnológico como de estabilidad con el ácido ascórbico. Durante los experimentos de formulación se estudian las proporciones óptimas de cada uno de los excipientes.

Se ponen a punto ensayos físicos, químicos y farmacotécnicos para materias primas, mezclas y comprimidos. Especial mención tiene la obtención de un método adecuado para la determinación del dióxido de carbono liberado al disolver en agua mezclas y comprimidos efervescentes.

Todo este proceso consecutivo conduce a unas formulaciones finales y a la realización de un estudio de estabilidad físico y químico de los comprimidos, lo que indica la validez de los mismos.

3 COMPRIMIDOS EFERVESCENTES

3.1 ASPECTOS GENERALES EN LA FORMULACION DE COMPRIMIDOS EFERVESCENTES

El formulador, conociendo la dosis de principio activo por comprimido, debe elegir y determinar las propiedades de excipientes capaces de asegurar la efervescencia y de otros coadyuvantes necesarios para la elaboración de los mismos.

La propiedad más importante de los comprimidos efervescentes, es su contenido en humedad.

En 1936 Chilson (1) señalaba que las materias primas debían poseer un mínimo de impurezas y de humedad. Según Chafai (2) Y Barnerias (3), la humedad de polvos y granulados efervescentes destinados a ser comprimidos no debe sobrepasar el 0,5%.

La solubilidad y la velocidad de disolución son otras propiedades importantes de las materias primas. Si los componentes no son solubles o poseen velocidad de disolución baja, el comprimido no se disgregará con la rapidez necesaria.

Otra característica a tener en cuenta es la higroscopicidad. Cuanto menor sea ésta, mejor será la estabilidad de los comprimidos.

La mezcla efervescente es la parte más importante de los comprimidos después del principio activo. La elección de las proporciones respectivas de cada uno de los constituyentes ácido y alcalino depende de varios factores:

- del principio activo (estabilidad, cantidad, solubilidad)
- del pH deseado para la solución final
- de la rapidez de disolución deseada, pues se prefiere evitar una efervescencia demasiado viva que proyectaría las sustancias todavía sin disolver sobre las paredes del vaso y que tiende a hacer subir el comprimido a la superficie.
- del sabor. Se prefiere un gusto acidulado, por lo que, si es posible, el componente ácido se añade en un ligero exceso.

Boymond (4) expone que la relación ponderal entre el ácido y el carbonato debe estar comprendida preferentemente entre 1/1 y 1/2. Para Jeannin y Verain (5) la relación óptima ácido cítrico/bicarbonato de sodio es 0,60.

Chilson (1) establece una composición óptima:

Bicarbonato sódico	50 partes
Acido tartárico	20 partes
Acido cítrico	25 partes

Otra importante cuestión es la proporción de mezcla efervescente en la composición. Para Boymond (4) un 10% del peso total del comprimido resulta suficiente.

3.2 COMPONENTES

3.2.1 Principio activo: Acido ascórbico

El ácido ascórbico o vitamina C es un polvo cristalino, inodoro, de color blanco o blanco-amarillento y de sabor muy ácido.

No es higroscópico y no se apelmaza si la humedad relativa es inferior al 80% (6) (7).

Tabla 1 Características Físico-químicas más destacadas del ácido ascórbico

Fórmula empírica	$C_6H_8O_6$
Fórmula estructural	
Peso molecular	176,1
Estructura cristalina	Cristales monoclinicos, planos, a veces agujas
Punto de fusión	190°C (con descomposición)
<u>Solubilidad</u>	
Agua	30 g/100 ml
Etanol	2-3 g/100 ml
Glicerina	1 g/100 ml
Propilenglicol	1 g/20 ml
	Insoluble en éter, éter de petróleo, cloroformo, aceites y grasas

La vitamina C es inestable frente al oxígeno del aire, la luz y la humedad, por lo que un estudio de estabilidad basado únicamente en la temperatura no es suficiente.

Según Balâtre y cols. (8) la humedad es un factor muy importante. Si es inferior al 1% no ejerce ninguna influencia sobre la estabilidad.

La descomposición del ácido ascórbico tiene lugar de dos formas:

- Hidrólisis anaerobia: produciendo CO_2 , furfural y resinas pardas
- Degradación aerobia: produciendo ácido oxálico

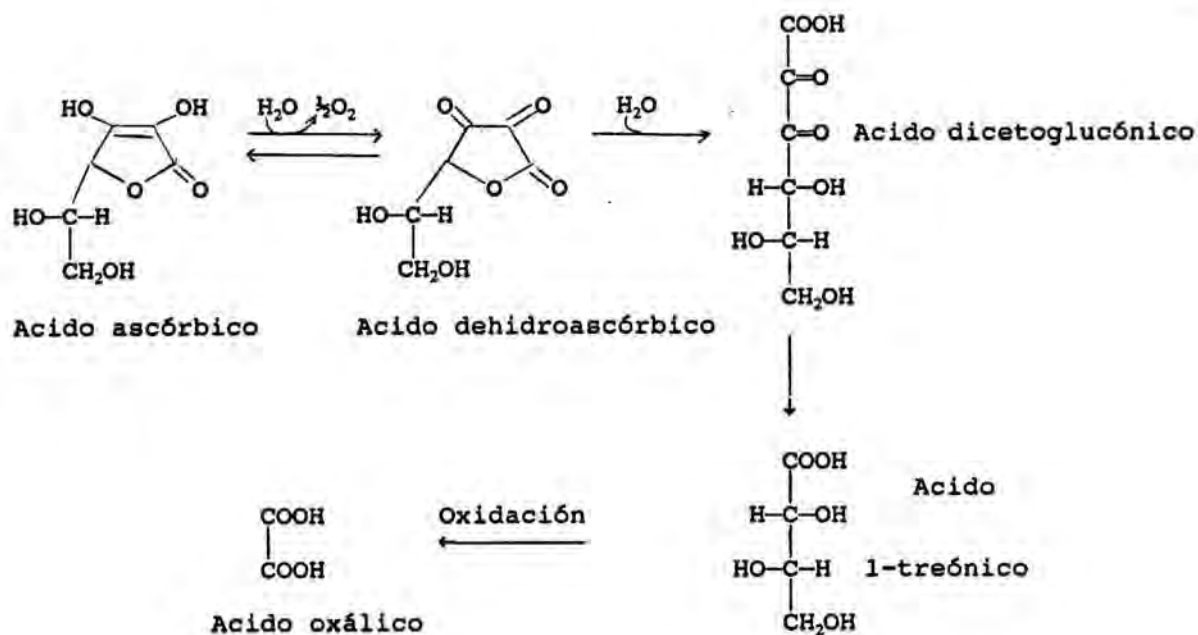


Figura 1 Degradación aeróbica del ácido ascórbico (9-12)

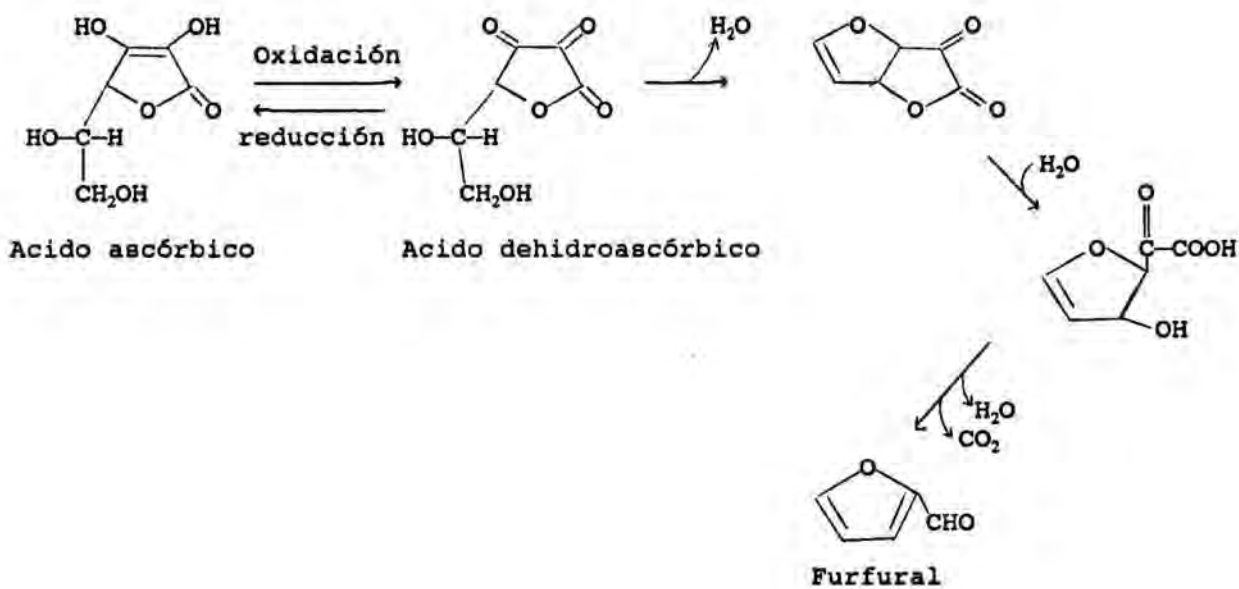


Figura 2 Degradación anaeróbica del ácido ascórbico (9-12)

Como puede verse, tanto el proceso aeróbico como el anaeróbico, comienzan con una oxidación reversible que produce ácido dehidroascórbico. Este producto posee propiedades farmacológicas sensiblemente equivalentes a las del ácido ascórbico.

Blang y Hajratwala (10) realizaron un estudio cinético de la oxidación aeróbica del ácido ascórbico. Según estos autores depende del pH y posee dos máximos, a 5,0 y 11,5. Por otra parte, confirmaron que un incremento en la concentración de ácido ascórbico inhibe su propia oxidación. Esto mismo es señalado por otros autores (13-15).

Según Finholt, Paulssen e Higuchi (11) la descomposición anaeróbica del ácido ascórbico es más rápida a pH 2,5 que a pH 6 e independiente de la concentración de ácido ascórbico.

Según Hajratwala (12) las medidas óptimas de estabilización de las soluciones de ácido ascórbico son:

- Trabajar en atmósfera inerte (por ejemplo de nitrógeno)
- pH entre 6 y 6,5
- Impedir la presencia de metales
- Proteger de la luz y mantener a temperaturas bajas

Según diversos autores (8)(12)(16-22), el primer proceso de degradación del ácido ascórbico se manifiesta por un cambio de coloración. Este cambio no va relacionado con una pérdida significativa de riqueza (8)(12)(14)(17)(20).

Aunque la estabilidad de comprimidos de vitamina C es mucho mejor que la de sus soluciones, se debe de tener especial cuidado en el contenido de humedad de los mismos. Si es inferior al 1% no parece tener ningún efecto negativo sobre la conservación (8)(14).

También es importante el tiempo de contacto entre el ácido ascórbico y el agua durante el proceso de granulación. Según Bühler (20) gránulos de ácido ascórbico preparados con PVP presentan mejor estabilidad si se elaboran mediante granulación en lecho fluido que por el método tradicional.

Wortz (23) expone que condiciones de envejecimiento tales como 2 semanas a 40°C y 75% de humedad relativa son equivalentes a 1 año de almacenamiento a 24°C y 51% de humedad relativa. Para Wai, Dekay y Banker (17), 6 semanas a 45°C equivalen a 1 año a temperatura ambiente.

Diversos autores han estudiado la estabilidad de comprimidos de vitamina C y su relación con la presencia de determinados excipientes. Los resultados obtenidos son a veces contradictorios. En la tabla 2 se enumeran los excipientes citados en la literatura que estabilizan o inestabilizan a la vitamina C en comprimidos.

Tabla 2 Excipientes citados en la bibliografía que estabilizan o inestabilizan comprimidos de vitamina C

Estabilizan	Inestabilizan
Sulfato cálcico anhidro (16) Manitol (12)(17)(20) Sacarosa (12)(17)(20) Lactosa (12)(14)(17)(18)(20)(24) Emdex ^R (18) Dextrosa (20) Sorbitol (20) PVP (14) (20) Fructosa (25)	Dextrosa (17)(25) Manitol (26) PVP (26) Sorbitol (18)

Abramovici y cols. (27) realizaron un estudio de compresibilidad de la vitamina C. El producto utilizado presentaba una elevada proporción de finos y su tiempo de deslizamiento podía considerarse como infinito. Del estudio del ciclo de compresión se dedujo que era fuertemente elástico y mostraba una tensión residual en el punzón inferior.

Stamm (28) mejoró las características de compresibilidad de la vitamina C de Takeda (C 97 SF, granulada con un 3% de celulosa) añadiendo Emdex^R. La presencia de éste mejoraba las características de los comprimidos obtenidos, tanto más cuanto mayor era su proporción en la mezcla.

Diversos autores han intentado mejorar las características de compresión de la vitamina C mediante granulación de la misma.

Saleh y Stamm (29) granularon el ácido ascórbico con una solución acuosa de PVP al 5%.

Bühler y cols. (30) compactaron vitamina C con 4% de PVP. El producto obtenido no experimentó cambio de color tras un almacenamiento en recipiente hermético a 40°C durante 3 meses.

Según Schmidt y Brögmann (31), los aglutinantes solubles como polivinilpirrolidona, polivinilpirrolidona-polivinilacetato, gelatina o goma arábiga, producen modificaciones de color en granulados de ácido ascórbico. Estos autores investigaron además productos solubles derivados del almidón. Sus estudios concluyen que el maltitol es un aglutinante adecuado para comprimidos efervescentes de vitamina C. Asimismo cuando utilizaban el ácido ascórbico como único componente ácido, se reducía drásticamente la inestabilidad frente a la humedad y era posible producir los comprimidos en un área de humedad no controlada.

3.2.2 Excipientes

3.2.2.1 Ácidos y sales ácidas

Ácido cítrico

El ácido cítrico es uno de los componentes más utilizados en los preparados efervescentes. Es muy soluble en agua y muy agradable al paladar por su sabor acidulado.

Se puede presentar como dos formas: anhidra y monohidrato. La forma anhidra es muy higroscópica y, por consiguiente, difícil de trabajar con ella (3)(4). A humedades relativas entre 25 y 50% absorbe cantidades insignificantes de agua a 25°C; a humedades entre 50 y 75%, las cantidades absorbidas son importantes, formándose el monohidrato a los valores máximos de este intervalo (32). Esta forma origina, entre otros, problemas a la hora de la eyección del comprimido (4).

La forma hidratada con una molécula de agua presenta el inconveniente de inducir, en el curso de la conservación, la reacción con el carbonato (4). Se utiliza en el caso de la granulación por el método de "frittage" (4)(33)(34). A humedades entre 65 y 75% absorbe cantidades insignificantes de humedad (32). Pierde su agua de cristalización cuando es calentado entre 40 y 50°C, se reblandece a 75°C y funde a aproximadamente 100°C (35). A 175°C, aproximadamente, se descompone en agua y ácido aconítico (32).

La tabla 3 resume las propiedades de ambas formas cristalinas (7)(32)(35).

Una de las principales ventajas de la utilización del ácido cítrico es su efecto solubilizante para determinados principios activos. Así por ejemplo sucede en el caso del ácido acetilsalicílico. Las experiencias de Javaid (36) demostraron que el citrato sódico formado en el transcurso de la reacción mejoraba la disolución del ácido acetilsalicílico, ya que incrementaba el pH del medio alrededor del lugar de disolución. En el estómago ayuda a solubilizar el principio activo por formación de la sal soluble, que en el medio ácido cambiará hacia la forma ácida y precipitará en forma de pequeñas partículas, expuestas a una amplia superficie. Estas partículas tienen tendencia a redisolverse rápidamente, resultando una rápida absorción y una irritación gástrica reducida. Según este autor, el mismo fenómeno sucede en el caso del ácido ascórbico.

Sin embargo el ácido cítrico puede manifestar incompatibilidades con determinados principios activos. Así, se ha observado que el fosfato de codeína, presente en muchos comprimidos efervescentes, reacciona a temperatura ambiente y superiores con el ácido cítrico para formar ésteres cítricos de codeína. Silver y Sundholm (37) confirman la reacción en estado sólido a temperatura elevada.

Tabla 3 Características físico-químicas más destacadas del ácido cítrico (7) (32) (35)

	ACIDO CITRICO ANHIDRO	ACIDO CITRICO MONOHIDRATO
Fórmula empírica	$C_6 H_8 O_7$	$C_6 H_8 O_7 \cdot H_2O$
Fórmula estructural	$\begin{array}{c} CH_2 - COOH \\ \\ HO - C - COOH \\ \\ CH_2 - COOH \end{array}$	$\begin{array}{c} CH_2 - COOH \\ \\ HO - C - COOH \cdot H_2O \\ \\ CH_2 - COOH \end{array}$
Peso molecular	192,12	210,14
Estructura cristalina	Monoclínica holoédrica	Ortorrómbica
Densidad	1,665 g/ml	1,542 g/ml
Punto de fusión	153°C	aprox. 100°C
<u>Solubilidad en agua</u> (g/100 ml agua)		
10°C	117	
20°C	145	
30°C	180	
40°C	219	
50°C	244	
60°C	278	
70°C	321	
80°C	357	
90°C	437	
100°C	521	

Acido tartárico

El ácido tartárico es otro de los ácidos empleados en los preparados efervescentes. Es menos higroscópico que el ácido cítrico. Absorbe cantidades insignificantes de agua a humedades relativas por debajo del 65%, pero por encima del 75% se convierte en deliquescente (32). Como consecuencia de su baja higroscopicidad, su comportamiento ante la compresión es mejor que el del ácido cítrico, produciéndose menos adhesiones a los punzones y una eyección más fácil del comprimido (4).

Sin embargo, su solubilidad en agua es inferior a la del ácido cítrico y su sabor mucho más ácido y desagradable. Por ello resulta conveniente la realización de mezclas de ácido cítrico y tartárico. En este caso, siempre que se pretenda un sabor ácido agradable, se mantendrá un exceso de ácido cítrico.

Tabla 4 Características físico-químicas más destacadas del ácido tartárico (32) (35)

Fórmula empírica	$C_4 H_6 O_6$
Fórmula estructural	$ \begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{HO} - \text{C} - \text{H} \\ \\ \text{H} - \text{C} - \text{OH} \\ \\ \text{COOH} \end{array} $
Peso molecular	150,09
Estructura cristalina	Prismas monoclónicos esfenoidales
Densidad (d_4^{20})	1,7598
Punto de fusión	168 - 170°C
$[\alpha]_D^{20}$	+ 12,0°
<u>Solubilidad en agua</u> (g/100 ml agua)	
10°C	126
20°C	139
30°C	156
40°C	176
50°C	195
60°C	217
70°C	244
80°C	273
90°C	307
100°C	343

Acido fumárico

El ácido fumárico posee una relación acidez/masa molecular interesante. Sin embargo su baja solubilidad en agua, su sabor poco agradable y su precio elevado hacen que sea muy poco utilizado. Según Mohrle (38) existe una forma soluble disponible comercialmente (Montsanto Co, St. Louis, Missouri), en la que el incremento de la solubilidad se debe a la adición de un 0,3% de dioctilsulfosuccinato sódico. A pesar de ello, según este autor, incluso dicho aditivo no lo hace adaptable para los productos efervescentes. Se trata de una sustancia muy estable a humedad y temperatura elevadas, sublima a 200°C y funde a 287°C (7). Sin embargo, es fácilmente degradado por multitud de microorganismos, tanto aerobios como anaerobios.

Posee propiedades lubricantes interesantes. Según Boymond (4) es un buen lubricante, tanto de superficie como interno. Puede ser utilizado solo, a la concentración de 5%, o en mezcla, a concentraciones menores. Este aspecto del ácido fumárico será considerado en la parte dedicada a los lubricantes.

Tabla 6 Características físico-químicas más destacadas del ácido fumárico (7) (35)

Fórmula empírica	$C_4 H_6 O_6$
Fórmula estructural	$\begin{array}{c} HC - COOH \\ \\ HOOC - CH \end{array}$
Peso molecular	116
Estructura cristalina	Monoclínico Agujas prismáticas o pequeñas hojas
Densidad (d_4^{20})	1,625
Punto de fusión	287°C (capilar cerrado)
<u>Solubilidad en agua</u> (g/100 ml agua)	
20°C	0,7
40°C	1,5
60°C	3
80°C	5
100°C	10

Acido málico

El ácido málico tiene una capacidad de reacción menor que los ácidos cítrico y tartárico, pero lo bastante alta para producir suficiente efervescencia. Posee un sabor acre muy suave, de forma que no es necesario aromatizarlo tanto como sucede con los ácidos cítrico y tartárico (38).

El ácido málico es estable hasta temperaturas de 150°C. Por encima de esta temperatura empieza a perder agua muy lentamente convirtiéndose en ácido fumárico. Ya que es una sustancia delicuescente, debe de conservarse en recipientes muy bien cerrados. Muchos microorganismos aerobios y anaerobios lo degradan (7).

Tabla 5 Características físico-químicas más destacadas del ácido málico (7)

Fórmula empírica	C ₄ H ₅ O ₅
Fórmula estructural	$ \begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{HO} - \text{C} - \text{H} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{COOH} \end{array} $
Peso molecular	134,09
Densidad (d ₄ ²⁰)	1,601
Punto de fusión	130 - 132°C
<u>Solubilidad en agua</u> (g/100 ml agua)	
20°C	132
40°C	200
60°C	270
80°C	455
100°C	655

Acido adípico

Este ácido permite la compresión sin el uso de lubricantes. No es higroscópico y posee una textura cristalina que facilita la compresión (39).

Según la patente de Baker (39) los comprimidos preparados con ácido adípico muestran buena efervescencia, producen soluciones claras y son estables en condiciones atmosféricas normales. Para este autor, es económico y de buen sabor. Sin embargo, su solubilidad en agua es muy baja (38).

Anderson (40) utiliza el ácido adípico en una patente de comprimidos efervescentes para limpieza de dentaduras postizas. Según él es un componente ventajoso con respecto al resto de los ácidos orgánicos más usuales. Sin embargo presenta la desventaja de su pobre solubilidad en agua, lo que da lugar a una disolución lenta de los comprimidos. Para mejorar esta característica, recomienda la mezcla de ácido adípico con ácido tartárico o cítrico.

Tabla 7 Características físico-químicas más destacadas del ácido adípico (35)

Fórmula empírica	$C_6 H_{10} O_4$
Fórmula estructural	$\begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ (\text{CH}_2)_4 \\ \\ \text{COOH} \end{array}$
Peso molecular	146,14
Estructura cristalina	Prismas monoclinicos
Densidad (d_{4}^{25})	1,360
Punto de fusión	152°C
<u>Solubilidad</u>	Muy soluble en metanol y etanol; soluble en acetona; 100 ml de una solución acuosa saturada contienen 1,4 g; 100 ml de agua hirviendo disuelven 160 g; 100 partes de éter disuelven 0,633 partes (P/P) a 19°C; ligeramente soluble en ciclohexano; prácticamente insoluble en benceno y éter de petróleo

Otros ácidos

Otros muchos ácidos han sido preconizados como componentes de comprimidos efervescentes.

En el caso de composiciones para limpieza de dentaduras y en preparaciones ginecológicas, se utiliza el ácido bórico, que además es un buen lubricante. Actualmente, su uso en composiciones orales está prohibido debido a su elevada toxicidad.

En la patente de Irani (41) se utiliza ácido aminotrimetilenfosfórico. Comparando dos composiciones de ácido acetilsalicílico que contenían la misma cantidad de ácido cítrico o ácido aminometilenfosfórico, este autor obtuvo comprimidos más estables en el primer caso que en el segundo.

Según Roteglia (42), el ácido succínico es un producto que no precisa lubricante y no es higroscópico. Sin embargo, la solución obtenida posee un sabor poco agradable, por lo que debe ser convenientemente enmascarado.

El mismo problema posee el ácido aminosulfónico, lo que lo ha llevado a ser utilizado únicamente en preparados no orales. La patente de Henkel (43) utiliza dicho compuesto.

El ácido ciclohexanosulfámico ha sido utilizado no sólo por su acidez, sino también como edulcorante debido al poder edulcorante de su sal sódica. Sin embargo, experiencias recientes han demostrado su toxicidad y no está autorizado en muchos países (44).

Sales ácidas

En muchas ocasiones como componentes ácidos de mezclas efervescentes son utilizadas sales ácidas, la mayoría de las veces formando mezclas con alguno de los ácidos estudiados anteriormente. La más utilizada es el citrato monosódico.

Citrato monosódico

Generalmente se asocia con el ácido cítrico. Una proporción 3/1 citrato monosódico/ácido cítrico da una solución tampón de pH 3,5 aproximadamente.

Es mucho menos higroscópico que el ácido cítrico. Kalantzis (45) realizó un estudio de higroscopicidad comparativa con la del ácido cítrico, en un medio de humedad relativa de 90%, conseguida mediante una solución sobresaturada de cloruro de bario, y a una temperatura de 25°C. (Tabla 8)

Tabla 8 Higroscopicidad comparativa
ácido cítrico/citrato monosódico al 90%
de humedad relativa y 25°C (45)

tiempo (h)	% ΔP	
	Acido cítrico	Citrato monosódico
6	+ 6,71	+ 0,028
12	+ 9,00	+ 0,110
24	+ 20,98	+ 1,96
48	+ 26,15	+ 2,56

Según Ahlneck y Alderborn (46) el citrato monosódico muestra una sensible absorción de humedad por encima del 75%. El aspecto de los cristales de citrato monosódico cambia irreversiblemente cuando se colocan a un 84% de humedad relativa o valores más altos. La tabla 9 muestra los distintos valores de las humedades de equilibrio del citrato monosódico a distintas humedades relativas.

TABLA 9 Humedades de equilibrio del citrato monosódico a distintas humedades relativas (46)

	Humedades relativas				
	33%	57%	75%	84%	100%
% Humedad de equilibrio	< 0,1	0,24	0,54	9,30	38,4

Kalantzis (45) ha estudiado la disminución de higroscopicidad de una mezcla efervescente que contiene citrato monosódico cuando reemplaza a una parte de ácido cítrico. Los resultados se muestran en la tabla 10.

Tabla 10 % Disminución de peso de diferentes mezclas efervescentes a 90% de humedad relativa y 25°C (45)

	Mezcla A	Mezcla B	Mezcla C	Mezcla D
Acido cítrico	45%	35%	25%	0%
Bicarbonato sódico	55%	55%	55%	55%
Citrato monosódico	0%	10%	20%	45%
tiempo (h)				
6	10,02%	5,59%	2,48%	0,51%
12	10,53%	6,14%	3,19%	1,21%
24	11,85%	6,81%	3,73%	1,38%
72	14,01%	8,81%	5,88%	2,10%
96	14,50%	9,23%	5,99%	2,18%
120	14,90%	9,39%	6,22%	2,24%
168	16,70%	9,62%	6,59%	2,38%

Como puede verse, la sustitución de ácido cítrico por citrato monosódico contribuye a estabilizar la mezcla efervescente, disminuyendo su higroscopicidad.

Tabla 11 Características físico-químicas más destacadas del citrato monosódico (7) (35)

Fórmula empírica	$C_6 H_6 O_7 Na$
Fórmula estructural	$ \begin{array}{c} CH_2 - COOH \\ \\ HO - C - COONa \\ \\ CH_2 - COOH \end{array} $
Peso molecular	214,1
<u>Solubilidad en agua</u> (g/100 ml agua)	
10°C	15
20°C	18
30°C	22
40°C	27,5
50°C	33
60°C	38,8

Otras sales

Otras muchas sales han sido propuestas como componentes de mezclas efervescentes.

El citrato trisódico anhidro, utilizado por Brossa y cols. (47), se presenta como un polvo ávido de humedad y, dado su poder de retención del agua captada, es un buen agente conservante de comprimidos efervescentes. Según estos autores, una mezcla preparada con 1 mol de citrato trisódico y 2 moles de ácido cítrico anhidro proporciona comprimidos más estables que los que se consiguen empleando citrato monosódico anhidro, cuya acidez es equivalente a la de la mezcla citada.

La sociedad CERMOL (48) propone la utilización del monofumarato de colina y del bicarbonato de arginina como mezclas efervescentes sin electrolitos.

Según Boymond (4), el monofumarato de colina es muy estable y poco higroscópico; posee una buena solubilidad en agua y una escasa toxicidad. Sin embargo, debido a que la colina tiene una acción terapéutica nada despreciable, en particular para disfunciones hepáticas, su uso es relativamente limitado.

Otras sales propugnadas son el fumarato monosódico, con acción catártica, el tartrato monopotásico, los fosfatos monosódico y monopotásico y los sulfatos monosódico y monopotásico.

3.2.2.2 Carbonatos

Bicarbonato sódico

El bicarbonato sódico es el carbonato más utilizado en mezclas efervescentes.

La tabla 12 resume sus características físico-químicas más importantes (7) (32) (35).

Tabla 12 Características físico-químicas más destacadas del bicarbonato sódico (7) (32) (35)

Fórmula empírica	NaHCO ₃
Fórmula estructural	
Peso molecular	84,01
Estructura cristalina	Prismas monoclinicos
Densidad	2,159 g/ml
Punto de fusión	270°C (con descomposición)
<u>Solubilidad</u> Agua Etanol 96% Eter	1 parte en 11 partes (20°C) 1 parte en 4 partes (100°C) Insoluble (20°C) Prácticamente insoluble (20°C)

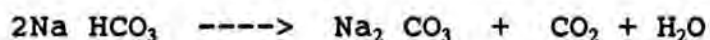
Sometido a humedades relativas inferiores al 80% su contenido en humedad se mantiene por debajo del 1%. Por encima del 85% de humedad relativa, absorbe rápidamente humedad iniciándose su descomposición (7) (35).

Según Ahlneck y Alderborn (46) la humedad de equilibrio a diferentes humedades relativas es como se indica en la tabla 13.

Tabla 13 Humedad de equilibrio del bicarbonato sódico a diferentes humedades relativas (46)

	Humedades relativas				
	33%	57%	75%	84%	100%
% Humedad de equilibrio	< 0,1	0,1	0,29	0,26	18,3

Si el bicarbonato sódico se calienta de 250°C a 300°C se descompone convirtiéndose en carbonato sódico anhidro. La reacción es la siguiente:



Este proceso depende tanto de la temperatura como del tiempo de exposición, comenzando aproximadamente a 50°C. La conversión es del 90% en 75 minutos a 93°C. La reacción procede via una cinética controlada superficialmente y cuando los cristales de bicarbonato son calentados por un período corto de tiempo, aparecen sobre la superficie otros cristales muy finos con forma de aguja correspondientes a carbonato sódico anhidro (7).

Barral y Rogers (49) realizaron un estudio sobre la descomposición térmica del bicarbonato sódico mediante análisis térmico diferencial. En la figura 3 se representa el termograma correspondiente.

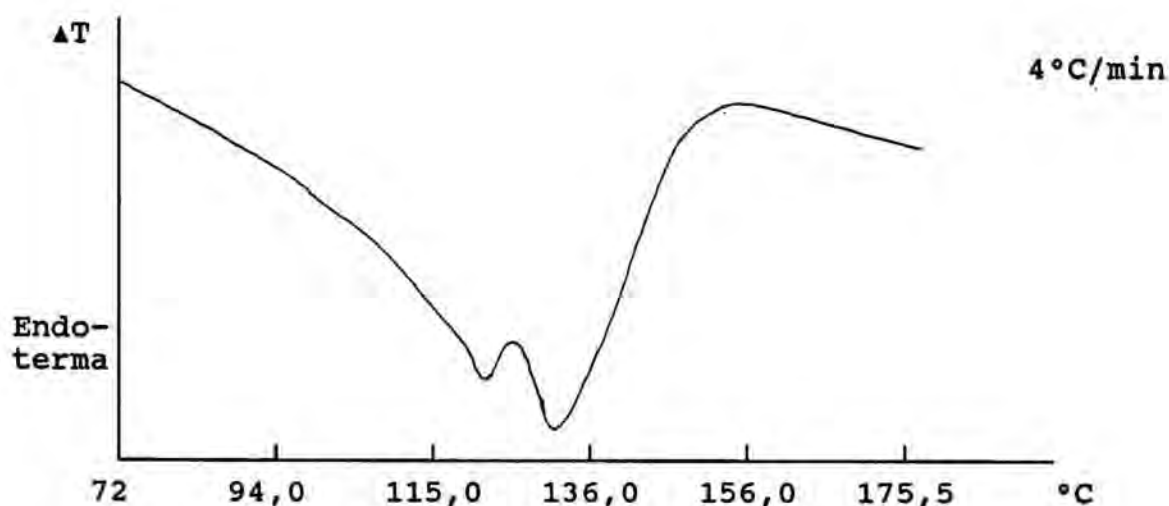
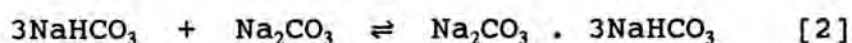
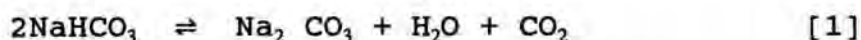


Figura 3 Termograma correspondiente al bicarbonato sódico (49)

El bicarbonato sódico presenta dos mínimos endotérmicos entre 110 y 140°C. Según los resultados obtenidos comienza a descomponerse a $111,8 \pm 0,2^\circ\text{C}$; alcanza el primer mínimo endotérmico a $123 \pm 1^\circ\text{C}$ y el segundo a $131,7 \pm 0,2^\circ\text{C}$.

La descomposición térmica del bicarbonato sódico representa, para estos autores, una serie compleja de reacciones. El primer mínimo endotérmico parece ser debido a la simple descomposición del bicarbonato sódico en carbonato, agua y CO_2 [1]. El segundo se debería a la formación de la llamada sal de Wegschneider, complejo entre el bicarbonato y el carbonato [2].



Shefter, Lo y Ramalingam (50) llevaron a cabo un estudio sobre la transformación térmica del bicarbonato entre 82 y 95°C. Los autores concluyen que el carbonato sódico anhidro parece ser el único material cristalino formado en las condiciones experimentales. A 93°C se forma aproximadamente un 10% de carbonato sódico, tras 30 minutos de exposición.

Kalantzis (45) estudió el grado de descomposición del bicarbonato sódico a 60, 70 y 80°C tras 30, 45 y 60 minutos de exposición en estufa de vacío. Valoró el carbonato sódico formado mediante el método acidimétrico. Los resultados se reflejan en la tabla 14.

Tabla 14 Carbonato sódico formado tras exposición del bicarbonato sódico a diferentes temperaturas y tiempos en estufa de vacío (45)

Tiempo de tratamiento	Temperatura		
	60°C	70°C	80°C
30 minutos	1,95%	3,89%	5,74%
45 minutos	2,28%	4,10%	6,12%
60 minutos	2,38%	4,24%	6,47%

A pesar de que algunos autores creen que la conversión del bicarbonato en carbonato además de entrañar un aumento de alcalinidad produce un aumento de su higroscopicidad (42), la mayoría de ellos propugnan este proceso con el fin de estabilizar el producto (4) (44) (47) (52-55).

La patente de White (55) describe el tratamiento del bicarbonato con el fin de estabilizarlo. El bicarbonato se expone a temperaturas entre 50 y 200°C hasta que se convierte de un 2 a un 10% en carbonato. El grado de conversión se determina rápidamente mediante valoración del carbonato formado con ácido sulfúrico, usando naranja de metilo como indicador. Se debe de asegurar un movimiento uniforme y suficiente de circulación de aire para que el tratamiento sea homogéneo y el CO₂ formado sea liberado. Preferiblemente debe utilizarse una temperatura de 100°C, o incluso más alta, para que el agua producida en la reacción se desprenda completamente. Según este autor, la formación del carbonato impide la reacción prematura entre el bicarbonato y el ácido. Además el bicarbonato tratado posee mejores características de compresión y los comprimidos obtenidos son más duros y estables.

El bicarbonato sódico se comprime principalmente por deformación plástica y no por fragmentación (56). Algunos autores han estudiado la forma de modificar el bicarbonato para hacerlo directamente compresible. Smith y King (57) recubren el bicarbonato con goma guar. La proporción óptima de goma va del 0,5 al 2,0%.

Saleh, Boymond y Stamm (58) utilizaron polivinilpirrolidona, polietilenglicol 6000, aceite de silicona (Rhodorsil^R fluido 47 V 5000 C), Tween^R 80 e hidroxipropilmetilcelulosa (Pharmacoat^R 603). Los gránulos se obtuvieron en un granulador de lecho fluido (Niro atomizer, Ltd) y se comprimió en una máquina instrumentada EK/O provista de punzones de 12 mm de diámetro. Las mezclas se realizaron en un aparato Túbula T2A. Los controles se efectuaron con ayuda de un microscopio electrónico, un aparato medidor del ángulo de reposo y un durómetro Erweka TBT.

Realizaron 4 granulaciones:

- 5% PVP
- 5% PVP y 3% PEG
- 4% PVP, 3% PEG, 0,5% aceite de silicona, 0,25% Tween 80
- 5% Pharmacoat^R, 3% PEG

De todas las granulaciones producidas, se obtuvieron comprimidos de mejor calidad y con menores problemas durante la compresión con la mezcla que poseía 5% de PVP y 3% de PEG.

Carbonato de glicina y sodio

El carbonato de glicina y sodio ha sido preconizado últimamente como componente de las mezclas efervescentes debido a que reacciona con los ácidos sin producir agua:



Carbonato de glicina y sodio Glicina

No es higroscópico y más soluble en agua que el bicarbonato sódico. Es muy estable al calor y no muestra pérdida de CO_2 , incluso tras ser sometido a un prolongado calentamiento a 100°C (4) (51).

La formación de glicocola al reaccionar con los ácidos le permite jugar un papel de tampón gástrico importante y solubilizar muchos principios activos, como el ácido acetilsalicílico (4) (51).

Su comportamiento bajo la compresión es bastante aceptable (51) (59).

Por el contrario, su baja reactividad hace que se deba aumentar mucho su proporción para obtener una liberación óptima de CO_2 .

Algunos autores manifiestan que es incompatible con la Vitamina C y que mezclado con ella, el producto resultante adopta rápidamente un color rojizo (33) (37) (44).

Carbonato disódico

Posee una reacción alcalina y cristaliza con 10 moléculas de agua que es necesario eliminar. Produce menor cantidad de CO_2 que el bicarbonato a igualdad de peso, pero es más soluble que éste.

El anhidro es higroscópico y absorbe lentamente agua hasta formar el decahidrato, el cual es eflorescente.

Según Brossa y cols. (47), además de dificultar la compresión por su carácter abrasivo, es incompatible con la Vitamina C, con la que da mezclas que amarillean rápidamente.

Otros carbonatos

El carbonato ácido de litio posee una elevada capacidad de producción de CO_2 . Sin embargo su empleo no está generalizado por sus propiedades farmacológicas.

El carbonato monopotásico posee un gusto desagradable (60) y es muy higroscópico (33)(34).

El carbonato de calcio es prácticamente insoluble en agua.

El carbonato de magnesio posee el inconveniente de dar soluciones problemáticas con algunos ácidos (44)(61).

3.2.2.3 Diluyentes

Los diluyentes son excipientes que se encuentran a elevada proporción dentro de los comprimidos. Se trata de productos con propiedades aglutinantes y que en el caso de los comprimidos efervescentes suelen poseer sabor dulce. Los más empleados son sorbitol, manitol, lactosa, sacarosa y dextrosa.

Sorbitol

El sorbitol es preconizado como componente de comprimidos efervescentes por muchos autores (15) (25) (33) (62-64) a pesar de que presenta una elevada higroscopicidad.

Posee un sabor fresco, una elevada solubilidad en agua y características de compresión mejores que el Manitol.

Químicamente es relativamente inerte y compatible con la mayoría de excipientes. No oscurece ni se descompone a elevadas temperaturas o en presencia de aminos.

Tabla 15 Características físico-químicas
más destacadas del sorbitol

Fórmula empírica	$C_6 H_{14} O_6$
Fórmula estructural	$ \begin{array}{c} CH_2OH \\ \\ HCOH \\ \\ HOCH \\ \\ HCOH \\ \\ HCOH \\ \\ CH_2OH \end{array} $
Peso molecular	182,17
Estructura cristalina	Agujas con $\frac{1}{2}$ molécula de H_2O
Punto de fusión	110-112°C (anhidro) 97,7°C (monohidrato) 93°C (monohidrato metaestable)
d_{20}^{20}	1,2879
<u>Solubilidad</u> Agua	> 83% Bastante soluble en alcohol caliente, ligeramente soluble en alcohol frío

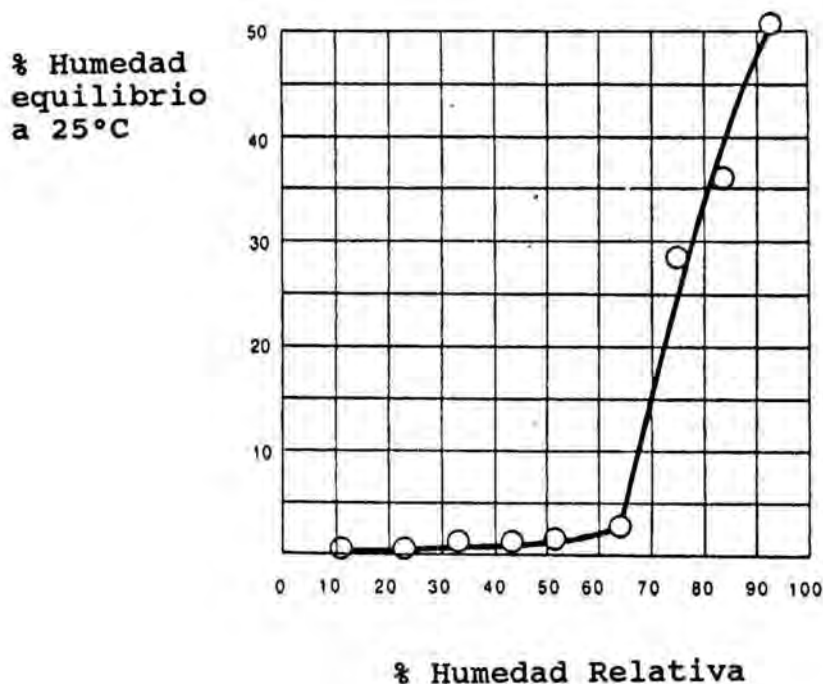


Figura 4 Isoterma de sorción del sorbitol (7)

Manitol

El manitol es un isómero del sorbitol que tiene la ventaja con respecto a éste de no ser higroscópico.

Seugling (15) responsabiliza a este producto de la aparición de manchas coloreadas en algunos comprimidos, especialmente en aquellos en que es usado bajo forma granular.

Tabla 16 Características físico-químicas
más destacadas del manitol

Fórmula empírica	$C_6 H_{14} O_6$
Fórmula estructural	$ \begin{array}{c} CH_2OH \\ \\ HOCH \\ \\ HOCH \\ \\ HCOH \\ \\ HCOH \\ \\ CH_2OH \end{array} $
Peso molecular	182,17
Estructura cristalina	Agujas ortorrómbicas (alcohol)
Punto de fusión	116-168°C
d^{20}	1,52
<u>Solubilidad</u> Agua Alcohol	1 g/5,5 ml 1 g/83 ml Insoluble en éter

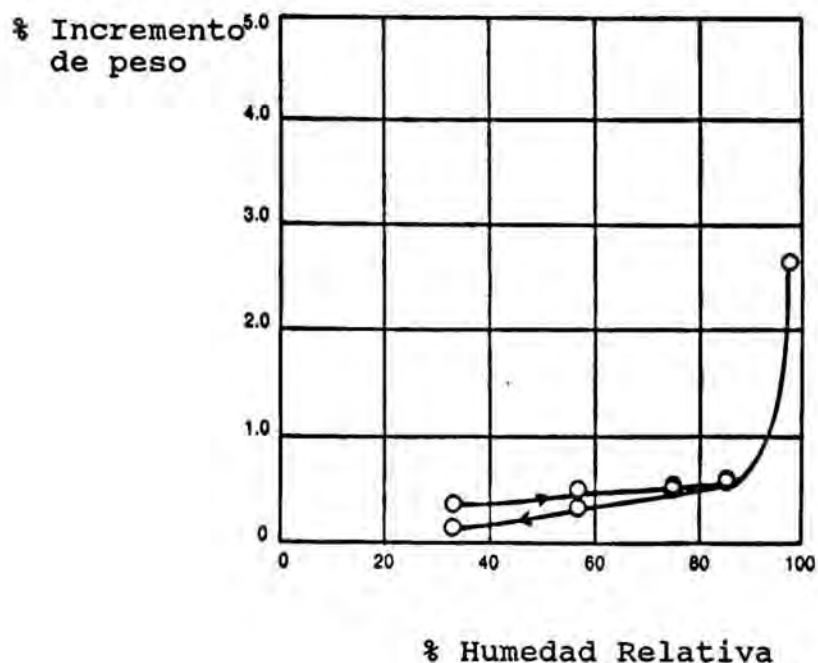


Figura 5 Isoterma de sorción/desorción del manitol (7)

Lactosa

Producto no higroscópico que puede presentarse bajo diferentes formas comerciales, incluso con características de compresión mejoradas.

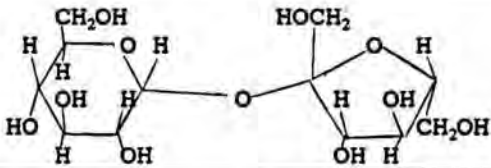
Presenta el grave inconveniente de presentar incompatibilidad con compuestos que poseen grupos amino primario, con los que produce una condensación tipo Maillard. Como resultado aparecen productos de degradación de color pardo. Además requiere cantidades elevadas de lubricantes.

Sacarosa

Posee una elevada solubilidad en agua y existen varios tipos comerciales de compresión directa.

Frecuentemente va contaminada con trazas de metales pesados, lo que implica la aparición de incompatibilidades con principios activos, por ejemplo el ácido ascórbico.

Tabla 17 Características físico-químicas
más destacadas de la sacarosa

Fórmula empírica	$C_{12} H_{22} O_{11}$
Fórmula estructural	
Peso molecular	342,30
Estructura cristalina	Cristales esfenoidales monoclínicos, masas de cristales, bloques o polvo
Punto de fusión	160-186°C (descomposición)
d_{20}^{25}	1,587
<u>Solubilidad</u>	
Agua	1 g/0,5 ml
Alcohol	1 g/170 ml
Metanol	1 g/100 ml

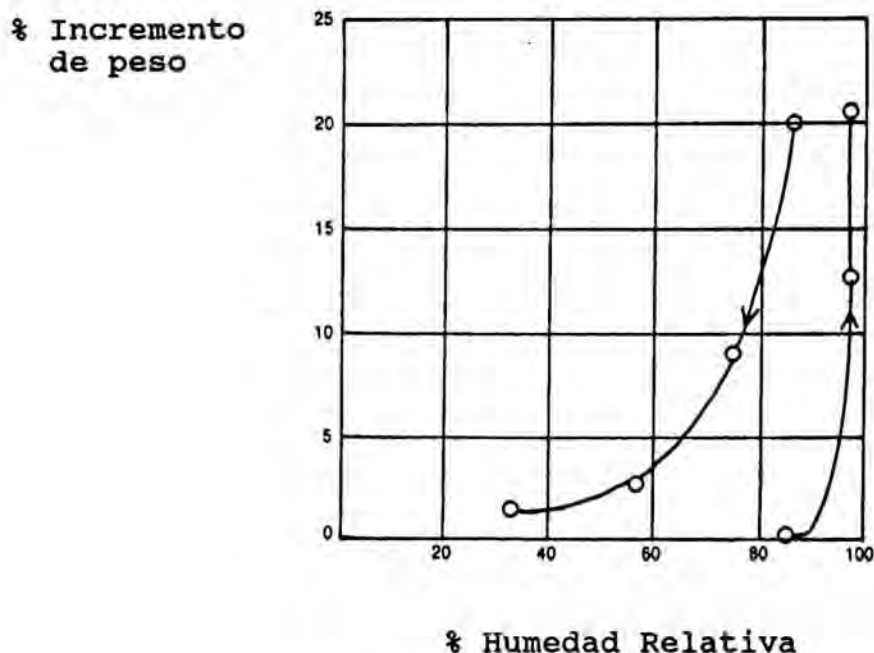


Figura 6 Isoterma de sorción/desorción de la sacarosa cristalina (7)

Emdex^R

Emdex^R es un producto elaborado por la empresa Mendell, compuesto fundamentalmente por dextrosa (92%), isomaltosa (2,4%), gentiobiosa (2,2%) y maltosa (1,6%).

Diversos autores lo han recomendado como un excipiente excelente para la compresión directa (29) (59) (63-66).

Según Shangraw y cols. (62) el Emdex^R, observado al microscopio electrónico, se muestra como cristales planos de dextrosa granulados con los polisacáridos. Según estos autores, bajo la fuerza de compresión cada partícula se deforma a lo largo de muchos planos, lo que lo hace más compresible que cualquier otro material, excepto la celulosa microcristalina.

Stamm y Mathis (63) (64) realizaron un estudio de las características físicas y de compresión del Emdex^R.

El producto presenta una higroscopicidad elevada. Según Shangraw y cols. (62), ello se debe a la presencia de polisacáridos y su elevada superficie específica. Es delicuescente si la humedad relativa alcanza el 80%. Como consecuencia, los comprimidos aumentan su dureza con el tiempo.

Saleh y Stamm (29), en su estudio sobre comprimidos efervescentes de vitamina C, demuestran que el Emdex^R mejora las características de compresión. Al añadir un 10% de Emdex^R a un granulado de ácido ascórbico con PVP los comprimidos resultantes fueron más duros y con menor friabilidad.

Tabla 18 Características físicas y de compresión del Emdex^R

Densidad (63)	1,52 g/ml
Superficie específica (adsorción)	13.000 cm ₂ /g
Deslizamiento (Erweka GDT) (63)	21,3 ml/s
Angulo de reposo (63)	35°
Diámetro medio (63)	330 μm
Fuerza de compresión para 4 kp dureza (64)	5000 N
Presión de compresión para comp. 4 kp dureza (64)	450 kp/cm ²
Pérdida por desecación (105°C 16h) (66)	7,8 - 9,2%
Solubilidad agua (66)	100 g/100 ml
pH solución 50% (66)	4,1 - 6,1

3.2.2.4 Aglutinantes

Los aglutinantes son excipientes que facilitan la cohesión entre las partículas. Su presencia hace que los comprimidos sean menos friables y más duros. Permiten reducir la fuerza de compresión y, de este modo, disminuyen los problemas de adhesión a los punzones, así como la posible estratificación de los comprimidos durante la compresión.

Los aglutinantes más utilizados en el caso de los comprimidos efervescentes son la polivinilpirrolidona y la glicina. Todos los diluyentes estudiados en el apartado anterior poseen propiedades aglutinantes, así como en el caso de los polietilenglicoles, usados fundamentalmente como lubricantes.

Glicina

Este aminoácido es muy utilizado en la fabricación de comprimidos efervescentes pues además de actuar como aglutinante, favorece el deslizamiento. Permite comprimir productos extremadamente secos y aumenta la dureza de los comprimidos, disminuyendo el tiempo de disolución (4) (67) (68).

Se trata de un compuesto bastante estable, ya que su descomposición se produce por encima de 220°C. Se ha demostrado que la ruptura pirolítica no se produce ni siquiera a una exposición de 275°C durante 4 horas (69).

Cruceanu (70) utiliza Glicina en una patente para la fabricación de comprimidos polivitamínicos por compresión directa. La proporción óptima se encuentra alrededor del 3%.

Tabla 19 Características físico-químicas más destacadas de la glicina

Fórmula empírica	$C_2 H_5 NO_2$
Fórmula estructural	NH_2-CH_2-COOH
Peso molecular	75,07
Estructura cristalina	Prismas monoclinicos
Densidad	1,1607 g/ml
<u>Solubilidad en agua</u> (g/100 ml agua)	
20°C	25
50°C	39,1
75°C	54,4
100°C	67,2

Polivinilpirrolidona

La polivinilpirrolidona está formada por polímeros lineales de 1-vinilpirrolid-2-ona. La variación en el grado de polimerización origina polímeros con diferente longitud de cadena y consecuentemente con varios pesos moleculares.

La polivinilpirrolidona es un producto muy higroscópico (7) (20) (32) (37) (71) (72). Varios autores recomiendan su uso como aglutinante en la fabricación de comprimidos efervescentes, normalmente disuelta en alcohol (4) (37) (73-77). Según Moulin (53), la PVP en solución alcohólica del 5 al 30% es muy adecuada para comprimidos con ácido ascórbico, ya que posee una acción estabilizante de este principio activo.

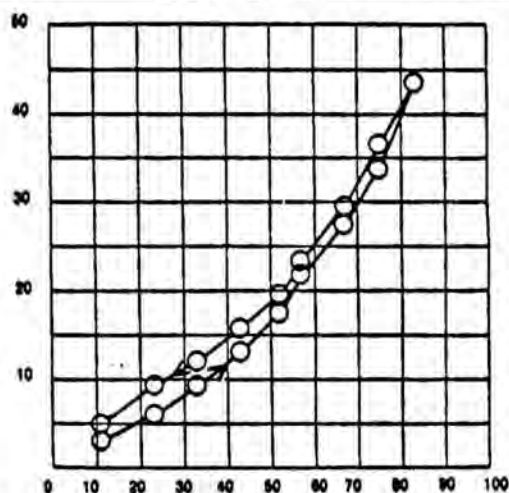
Sin embargo, además de su higroscopicidad, presenta otras desventajas. Por lo general, los comprimidos preparados con ella aumentan su dureza con el tiempo, que se traduce con un aumento del tiempo de disolución (33)(72)(78). Para Moulin (53) la PVP provoca una ascensión prematura del comprimido a la superficie del líquido, dificultando su disolución.

Según Blecher y cols. (79) la proporción óptima en comprimidos se encuentra entre el 2 y el 5%.

Tabla 20 Características físico-químicas más destacadas de la polivinilpirrolidona

Fórmula empírica	$(C_6H_9NO)_n$
Fórmula estructural	$\left[\begin{array}{c} H_2C - CH_2 \\ \quad \\ H_2C - N - C=O \\ \\ CH - CH_2 \end{array} \right]_n$
Peso molecular	10.000 - 700.000
Densidad	1,17 - 1,18 g/ml
Punto de blandecimiento	- 150°C
<u>Solubilidad</u> Agua	> 60% Fácilmente soluble en la mayoría de disolventes orgánicos. Insoluble en éteres, hidrocarburos, tetracloruro de carbono, acetato de etilo y aceite mineral.

% Humedad equilibrio a 25°C



% Humedad Relativa

Figura 6 Isoterma de sorción para la PVP K 29/32 (7)

3.2.2.5 Lubrificantes

Se trata de excipientes que contribuyen a paliar los problemas siguientes que se producen durante la compresión:

- Fricción a nivel de las matrices que produce adherencias que pueden bloquear el funcionamiento de la máquina.
- Adherencias a nivel de los punzones
- Deslizamiento irregular de la mezcla, que ocasiona una gran variabilidad en el peso de los comprimidos

La elección de un lubricante es una operación particularmente delicada en el caso de los comprimidos efervescentes. Este problema ya fué expuesto por Chilson en 1936 (1), para el que el lubricante ideal en el caso de formas efervescentes debe ser efectivo, inocuo, completamente soluble y sin sabor. El imperativo de la solubilidad hace que la mayor parte de lubricantes utilizados en la fabricación de comprimidos, como talco, estearato magnésico, anhídrido silícico coloidal y ciertos productos grasos, no puedan ser utilizados en este caso. En los comprimidos efervescentes se emplean principalmente benzoato sódico, polietilenglicoles, ácido fumárico y glicina.

Benzoato sódico

Es el más utilizado en el caso de comprimidos efervescentes, a pesar de su sabor poco agradable y su bajo poder lubricante.

Según Oldani y Maspes (80) cuando se somete a molturación adquiere una elevada carga electrostática que dificulta la compresión.

Muchos autores han estudiado la forma de mejorar las propiedades lubricantes del benzoato sódico (45) (80-86). Joachim y cols. (81) utilizan el benzoato sódico siliconado, cuya composición es:


Benzoato de sodio	1000 g
Aceite de silicona	100 g

El benzoato sódico utilizado a una proporción del 3% permite obtener comprimidos de características óptimas.

Wehrle y cols. (83) (84) mejoraron las características del benzoato sódico cuando nebulizaron sobre él polietilenglicol 6000 a una proporción del 20% de su peso.

Cordoba (82) utilizó el benzoato sódico siliconado de Joachim y cols. Según este autor, empleado a una proporción del 3%, mejora la fluidez del granulado. Por encima de esta proporción aparecen manchas en los comprimidos y la solución obtenida cuando se disuelven presenta una ligera opalescencia.

Tabla 21 Propiedades físico-químicas
más destacadas del benzoato sódico

Fórmula empírica	$C_7 H_5 NaO_2$
Fórmula estructural	<p>COONa</p> 
Peso molecular	144,11
d^{24}	1,15 g/ml
<u>Solubilidad</u>	
Agua	1 g/1,8 ml (25°C)
	1 g/1,4 ml (100°C)
Etanol	1 g/1,4 ml
	67,2 g/100 ml (100°C)

Polietilenglicoles

Muchos autores los han utilizado en la preparación de sus comprimidos efervescentes (44) (75) (87-90). Las proporciones que utilizan son variadas, pero en la mayoría son inferiores al 5%.

Los PEG 4000 y 6000 se presentan en forma de polvo fino o de escamas. Son muy solubles en agua y no le comunican sabor ni olor desagradables.

Tsumura y cols. (88) opinan que utilizándolos es posible obtener comprimidos efervescentes por compresión directa. Para ello emplean PEG 6000 de tamaño muy fino, menor de 50 μm , a una proporción entre 0,2 y 5%.

Saleh y cols. (90) realizaron un estudio con PEG 4000, PEG 6000 Y PEG 15000. Los lubricantes en polvo se pasaron a través de un tamiz de 250 μm y se mezclaron a diversas proporciones con Emdex^R, en un equipo Turbula T2B, a 25 r/min, durante 5 minutos. Determinaron las fuerzas de eyección y residual a diferentes presiones de compresión, así como la dureza de los comprimidos. El polietilenglicol 6000 al 4% produjo los comprimidos más duros y las menores fuerzas residual y de eyección.

Los polietilenglicoles presentan incompatibilidades con muchos principios activos. Según Sigla y Negrath (91), el PEG 6000 es incompatible con la vitamina C debido a su elevada higroscopicidad. Para Jaminet y Louis (92) inestabiliza los comprimidos de ácido acetilsalicílico. Sin embargo, Bühler (20) posee una opinión contraria y manifiesta que el PEG 6000 polvo no es incompatible con ninguno de estos dos principios activos.

Tabla 22 Características físico-químicas más destacadas del polietilenglicol 6000

Fórmula empírica	$\text{HOCH}_2(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_n\text{CH}_2\text{OH}$
Peso molecular	5400 - 6600
d_{25}^{25}	1,21
Punto de fusión	55 - 63°C
<u>Solubilidad</u>	Soluble en agua, metanol, etanol, acetona y cloruro de metileno. Ligeramente soluble en éter e hidrocarburos alifáticos, pero insoluble en parafina líquida y grasas.

Otros lubricantes

Otros muchos lubricantes han sido recomendados para comprimidos efervescentes.

Faguet y cols. (33) (34) utilizan anhídrido silícico coloidal en una proporción del 0,3%. Según dichos autores, debido a que este bajo porcentaje posee un índice de refracción semejante al del agua, no se nota su presencia en la solución efervescente.

El ácido fumárico, a una proporción del 5%, es preconizado en la patente de Cox (93) y en la española del mismo laboratorio (94).

Algunos aminoácidos, como la alanina y la glicina, se utilizan en la proporción del 1% (4) (34). Mohrle (38) recomienda la l-leucina.

La patente de Daunova (95) usa propionato disódico en una proporción superior al 3%.

Saleh y cols. (87) utilizan como lubricante una mezcla de 4% de PEG 6000 y 0,1% de estearilfumarato sódico. Más de 0,1% de este último componente produce una opalescencia en la solución. El estearilfumarato sódico es recomendado por varios autores que opinan que posee propiedades semejantes al estearato magnésico y a proporción baja no interfiere con la disolución del comprimido (90) (96) (97).

Schmidt y Brögmann (98) realizaron un estudio factorial sobre la lubricación de comprimidos efervescentes de vitamina C preparados mediante granulación húmeda. Utilizaron ácido adípico, ácido fumárico, benzoato sódico, estearilfumarato sódico y PEG 6000, a diferentes proporciones, así como mezclas binarias de los mismos. En función de los resultados en el momento de la compresión (fuerza de eyección, fuerza residual) y de las características de los comprimidos (dureza, tiempo de desintegración), los autores llegaron a la conclusión de que la mezcla de 5% de PEG 6000 y 5% de ácido fumárico se manifestaba como el mejor agente lubricante.

3.2.2.6 Edulcorantes

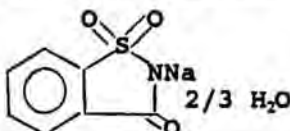
Los edulcorantes hacen que la solución final tras la efervescencia posea un sabor dulce. Se emplean fundamentalmente para enmascarar el sabor desagradable de la mayoría de los principios activos.

Los más empleados son sacarina, sacarinato sódico, ciclamato sódico y aspartame. Muchos diluyentes poseen sabor dulce, como sacarosa, manitol, sorbitol y dextrosa.

Sacarinato sódico

El poder edulcorante de la sacarina equivale aproximadamente 300 veces al de la sacarosa. Posee el inconveniente de dejar un regusto amargo, tanto mayor cuanto menor es el pH.

Tabla 23 Características físico-químicas más destacadas del sacarinato sódico

Fórmula empírica	$C_7H_4NNaO_3S \cdot 2/3 H_2O$
Fórmula estructural	
Peso molecular	217,24
Densidad	1,67 g/ml
<u>Solubilidad</u>	
Agua	83,3 g/100 ml
Etanol (100%)	0,98 g/100 ml
Propilenglicol	29 g/100 ml

Aspartame

Se trata de un polvo blanco, inodoro, cristalino, con sabor intensamente dulce, de 180 a 200 veces más dulce que la sacarosa. No pertenece al grupo de los gúcidos, pero proporciona 4 cal/g, igual que la sacarosa.

No es higroscópico y su exposición a elevadas temperaturas lo degrada, perdiendo su sabor dulce (99).

Tabla 24 Características físico-químicas más destacadas del aspartame

Fórmula empírica	$C_{14}H_{18}N_2O_5$
Fórmula estructural	$ \begin{array}{ccccccc} H_2N & - & CH & - & C & - & NH & - & CH & - & C & - & O & - & CH_3 \\ & & & & & & & & & & & & & & \\ & & CH_2 & & O & & & & CH_2 & & O & & & & \\ & & & & & & & & & & & & & & \\ & & COOH & & & & & & \text{C}_6\text{H}_5 & & & & & & \end{array} $
Peso molecular	294,31
Punto de fusión	246 - 247°C

3.2.2.7 Aromatizantes

Normalmente son aromas en polvo convertidos en hidrosolubles o hidrodispersibles por la presencia de tensioactivos. Se obtienen por nebulización de una suspensión o de una emulsión de aceite esencial sobre un producto soporte, como goma arábiga, sacarosa, etc. El soporte se elige en función de la conservación del aroma. Como la mayoría de los preparados efervescentes poseen sabor ácido, los aromatizantes más empleados son los de limón y naranja.

3.3 PARAMETROS FISICOS Y FARMACOTECNICOS DE LOS COMPONENTES

Además de los ensayos previstos en las farmacopeas para las materias primas, será preciso realizar otros más específicos, teniendo en cuenta las propiedades más destacadas en la elaboración de comprimidos efervescentes, tales como:

- Caracteres organolépticos
- Forma de las partículas
- Tamaño de las partículas
- Densidad
- Estado cristalino o amorfo
- Humedad
- Higroscopicidad
- Solubilidad en medio acuoso
- Electricidad estática

3.3.1 Forma de las partículas

La forma de las partículas afecta a las propiedades reológicas de los polvos. Así, las partículas angulosas se deslizan más difícilmente que las esféricas u ovals.

Según Lazarus y Lachman, citados por Delacourte y cols. (100), los cristales paralelepípedos que presentan numerosas caras en ángulo recto son más fácilmente comprimibles que los esféricos. Sin embargo, según Concheiro (65), las partículas próximas a la esfera producirán los comprimidos más resistentes.

Diferentes autores utilizando el microscopio óptico definen lo que ellos denominan factores de forma (101-104). Se trata de un trabajo arduo, ya que, en la mayoría de los casos, se debe averiguar el perímetro y superficie de más de 100 partículas.

Sin embargo, es mucho más fácil definir la forma de las partículas como lo hace la norma inglesa British Standard 2955 del año 1958, denominándola acicular, angular, cristalina, dendrítica, fibrosa, floconosa, granular, irregular, nodular, esférica, etc.

3.3.2 Tamaño de las partículas

El tamaño de las partículas es una característica física que influye en la reología y la compactación de polvos y granulados. Existe un tamaño óptimo para cada sustancia por debajo del cual aparecen problemas de deslizamiento. En general, polvos que tienen un tamaño de partícula superior a 100 μm se deslizan libremente, pero con tamaños inferiores a 50 μm predominan las fuerzas interparticulares y el grado de deslizamiento empeora.

El uso de tamices vibratorios está ampliamente extendido para determinar la granulometría de una sustancia (63)(105)(106). A partir de los datos obtenidos se puede calcular el diámetro medio (dm):

$$dm = \frac{\Sigma (r \cdot D)}{100}$$

r = porcentaje de la porción de producto retenido entre dos tamices

D = diámetro medio de los tamices entre los que queda retenida cada porción de producto

3.3.3 Densidad

Para la determinación de la densidad se parte de un peso conocido de producto, cuyo volumen se determina mediante técnicas diferentes.

Un método clásico para la determinación del volumen consiste en sumergir el sólido previamente pesado en un líquido en el que sea insoluble de densidad inferior, no reactivo y que lo moje enteramente. Este procedimiento es empleado por Fonner y cols. (107), Cham (108), Stamm y Mathis (63)(106), Jarosz y Parrot (109).

Sin embargo, los polvos apilados presentan espacios interparticulares y cada elemento puede poseer poros de superficie e internos, por lo que se producen errores cuando se determina el volumen. Los diferentes volúmenes que pueden ser determinados se resumen en la Figura 7.

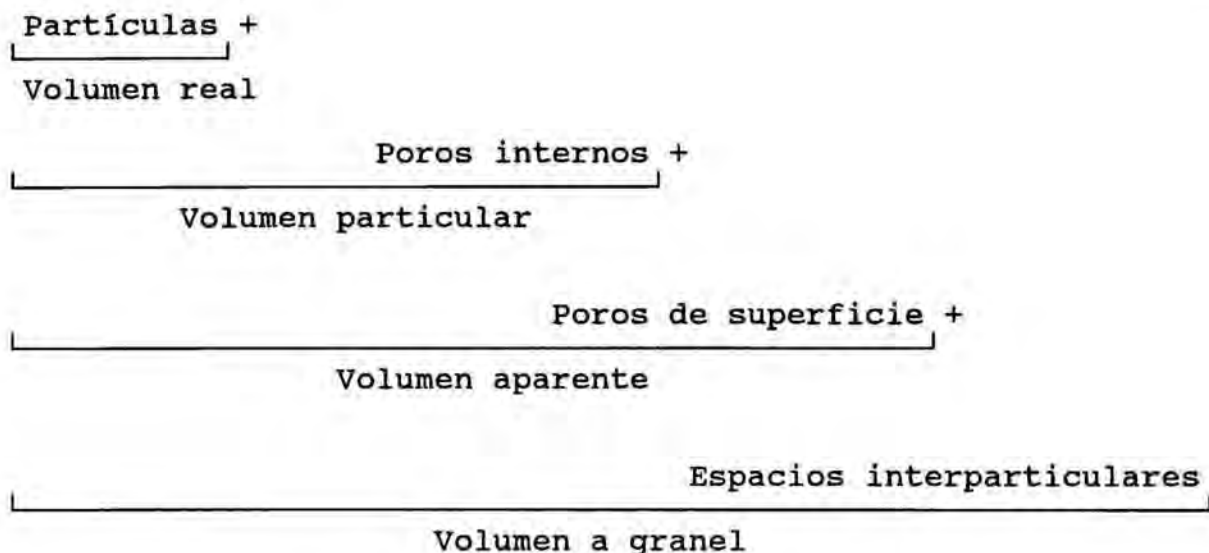


Figura 7 Volúmenes que pueden ser determinados en un producto sólido

Las medidas más exactas se obtienen en picnómetros que utilizan helio (110). Armstrong y cols. (111) realizaron un estudio comparativo entre el método de picnómetro de helio y un método de desplazamiento, obteniendo valores mucho más precisos en el primer caso.

Con relación a las características de fluidez y comprimibilidad de los productos, los valores más interesantes son el volumen a granel o aireado y el volumen aparente, obtenidos por asentamiento del polvo o granulado en una probeta (Véase apartado 3.5.2).

3.3.4 Humedad

La humedad de las materias primas de un preparado efervescente debe ser lo más baja posible.

Dependiendo de la sustancia, existen varios métodos para determinar el contenido de humedad. En la tabla 25 se encuentran las materias primas más empleadas en los preparados efervescentes, con los métodos que pueden ser utilizados.

Tabla 25 Materias primas utilizadas en la elaboración de preparados efervescentes con los métodos para determinar su humedad

<u>Sustancia</u>	<u>Método</u>	<u>Referencia</u>
Acido ascórbico	Pérdida por desecación a 105°C	No oficial
Acido cítrico anhidro	Karl-Fischer Pérdida por desecación a 105°C	USP XXII No oficial
Acido tartárico	Pérdida por desecación sobre pentóxido de fósforo durante 3 horas Pérdida por desecación a 105°C	NF XVII Ph. Helv. VI
Acido málico	Pérdida por desecación a 105°C	No oficial
Acido fumárico	Karl-Fischer Pérdida por desecación a 105°C	NF XVII No oficial
Acido adípico	Pérdida por desecación a 105°C	No oficial
Citrato monosódico anhidro	Pérdida por desecación a 180°C 18h	USP XXII
Bicarbonato sódico	Pérdida por desecación sobre silicagel 4 horas	USP XXII
Carbonato de glicina y sodio	Pérdida por desecación a 105°C	No oficial
Glicina	Pérdida por desecación a 105°C 2h	USP XXII
Polivinilpirrolidona	Karl-Fischer	USP XXII
Polietilenglicol 6000	Karl-Fischer	BP 80
Benzoato sódico	Karl-Fischer Pérdida por desecación a 105°C	NF XVII Ph. Eur.
Sorbitol	Karl-Fischer	NF XVII
Manitol	Pérdida por desecación a 105°C 4h	USP XXII
Lactosa	Karl-Fischer	NF XVII
Sacarosa comprimible	Pérdida por desecación a 105°C 4h	NF XVII
Dextrosa	Pérdida por desecación a 105°C 16h	USP XXII

3.3.5 Higroscopicidad

La higroscopicidad es una propiedad muy importante a la hora de elegir una materia prima para un comprimido efervescente.

La higroscopicidad de un sólido se estudia determinando sus humedades de equilibrio, que son las que posee cuando ha alcanzado un estado de equilibrio con diferentes humedades relativas ambiente, a una temperatura determinada.

El método más habitual para determinar las humedades de equilibrio consiste en colocar la sustancia seca en desecadores con diferentes humedades relativas. Se calcula el aumento de peso que ha experimentado la sustancia cuando ha alcanzado un peso constante. Ese aumento, expresado como porcentaje con respecto a la sustancia seca, es la humedad de equilibrio para esa temperatura (71)(106)(112-114).

El método de Callahan y cols. (71) fué adoptado por el manual "Handbook of pharmaceutical excipients" (7).

Estos autores clasifican las sustancias en cuatro categorías:

Clase 1: No higroscópico: Prácticamente no se produce incremento de humedad por debajo de humedades relativas del 90%. La humedad tras almacenamiento durante una semana por encima del 90% es inferior al 20%.

Clase 2: Ligeramente higroscópico: Prácticamente no se produce incremento de humedad por debajo de humedades relativas del 80%. La humedad tras el almacenamiento durante una semana por encima del 80% es inferior al 40%.

Clase 3: Medianamente higroscópico: El contenido de humedad no es superior al 5% tras conservación a humedades relativas superiores al 60%. La humedad tras conservación durante una semana por encima del 80% es inferior al 50%.

Clase 4: Muy higroscópico: El contenido de humedad puede incrementarse a humedades relativas tan bajas como 40-50%. La humedad tras conservación durante una semana por encima del 90% puede exceder el 30%.

Una muestra seca de sustancia puede colocarse bajo unas determinadas condiciones de humedad relativa baja. Una vez alcanzado el equilibrio, se coloca a una humedad relativa superior, y así sucesivamente hasta llegar a humedades relativas elevadas. Si trazamos la curva de humedades de equilibrio frente a las humedades relativas a una temperatura dada, obtendremos la denominada isoterma de sorción.

Si realizamos el mismo método anterior en sentido inverso desde humedades relativas elevadas y trazamos la curva, obtendremos la isoterma de desorción para esa sustancia. En muchas ocasiones tales curvas no coinciden y se habla entonces de un fenómeno de histéresis.

La determinación de la humedad de equilibrio mediante el uso de desecadores es un proceso largo que puede durar hasta varias semanas.

Mahler (115) describe un aparato que permite obtener la isoterma de sorción y desorción en unas horas (Figura 8).

Consiste en una microbalanza comunicada a un baño con agua. Por variación de la temperatura de ésta se consigue modificar la presión de vapor y, como consecuencia, la humedad relativa del ambiente.

El producto colocado en un platillo de la balanza es pesado a presión normal. Seguidamente se practica el vacío en los conductos. Los diferentes termostatos operan mientras se seca la muestra:

- Termostato 1: mantiene la temperatura de producto constante
- Termostato 2: regula el sistema de calefacción de seguridad para evitar la condensación en los conductos
- Termostato 3: ajusta la temperatura del agua y de este modo la humedad relativa

Cuando el peso del producto se mantiene constante, se cierra la válvula de vacío y se desconecta la bomba. La presión en el instrumento corresponde ahora a unos 10^{-2} mbar.

El peso de la muestra seca se registra (100%).

Al abrir la válvula que conecta con el agua, la presión en los conductos alcanza el valor correspondiente a la temperatura a la que se ha colocado el termostato del baño.

Cuando el peso alcanza un valor constante, se considera que se ha logrado el estado de equilibrio.

Variando la temperatura del baño se pueden obtener diferentes humedades relativas. Con el fin de trazar la isoterma de sorción, se comienza por una temperatura baja que corresponde a una humedad relativa también baja. Cuando se alcanza el equilibrio y la humedad es anotada, se aumenta la temperatura del baño para obtener una humedad relativa superior. El proceso de incremento de temperatura continúa a medida que se van registrando las humedades de equilibrio para las diferentes humedades relativas.

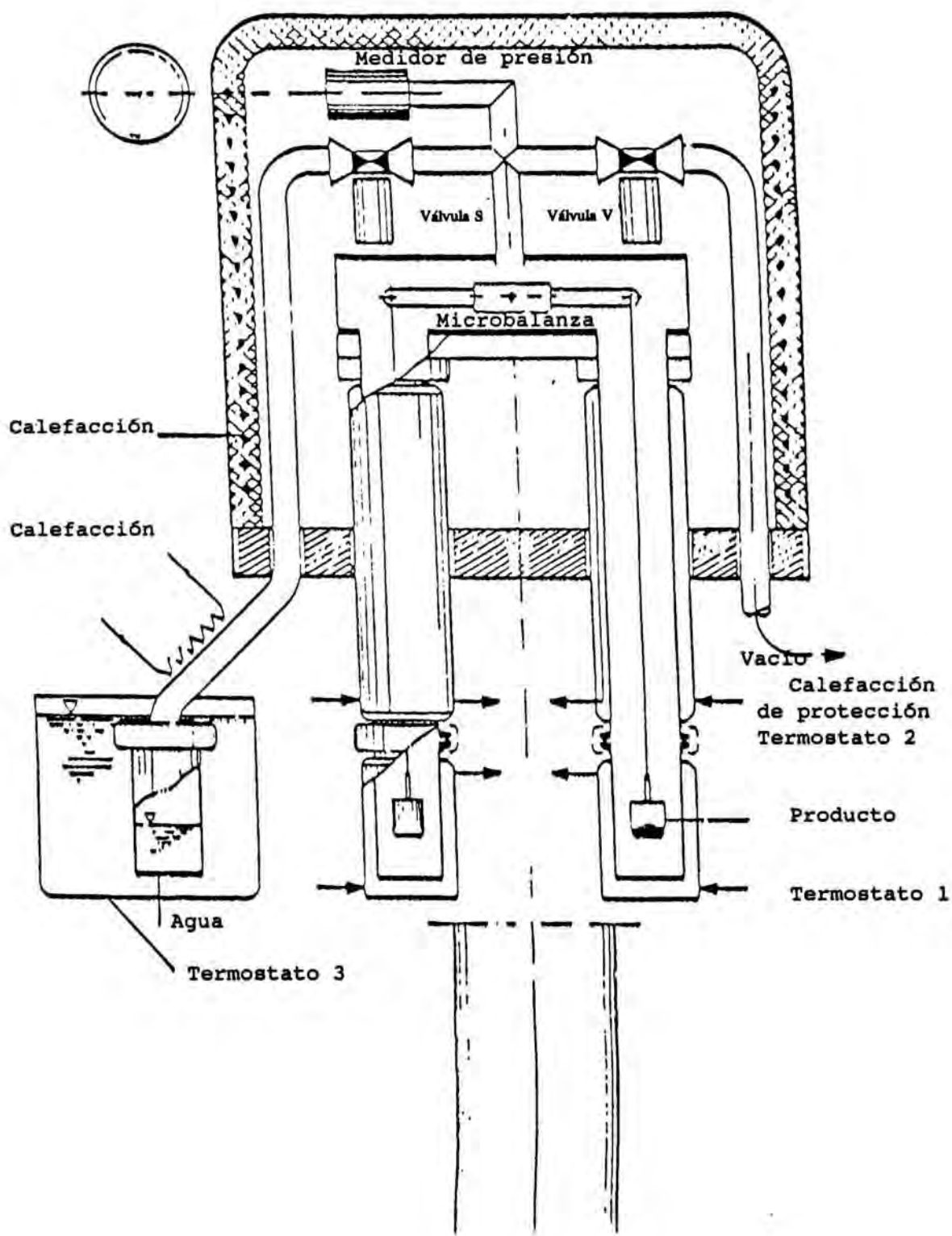


Figura 9 Esquema del aparato de Mahler
mostrando sus partes principales

3.3.6 Electricidad estática

La electricidad estática provoca en el polvo un aumento de la tendencia a aglomerarse y adherirse a las paredes de las tolvas de alimentación, produciendo una falta de regularidad en el deslizamiento y, por tanto, una influencia negativa en la uniformidad del peso de los comprimidos.

Guyot y cols. (116) determinan la electricidad estática de un polvo mediante un método muy sencillo. El polvo a examinar se vierte en un vaso de vidrio y se agita enérgicamente una vez con una varilla del mismo material y otra con una de caucho duro, ejecutando movimientos circulares a lo largo de la pared interna. Los polvos que se cargan fácilmente formarán una costra sólida alrededor del vaso y de la varilla.

Si se fricciona una varilla de vidrio, se carga positivamente. Si se la aproxima a la superficie de un polvo cargado negativamente, lo atraerá. El caucho se carga negativamente y atraerá a polvos con carga positiva.

3.4 FABRICACION DE COMPRIMIDOS EFERVESCENTES

3.4.1 Condiciones de fabricación

Las condiciones de fabricación y conservación de comprimidos efervescentes son más estrictas que en el caso de las otras formas sólidas.

La humedad relativa del aire en los locales donde tienen lugar los procesos de compresión y acondicionamiento debe ser tan baja como sea posible. El límite de humedad relativa ambiental varía según los autores y oscila del 40% al 10% (1)(5)(38)(42)(117). Según Sendall (37), en Gran Bretaña se prefiere trabajar entre el 20 y 25% de humedad relativa y entre 18 y 21°C de temperatura.

Uno de los equipos más utilizados consiste en un cilindro que contiene cloruro de litio en su interior. Se encuentra conectado a los conductos de aire que se desea secar y gira a una velocidad regular. Una cuarta parte del cloruro de litio se regenera continuamente debido a que en un momento de su recorrido, el cilindro se pone en contacto con conductos de aire caliente. El resto del cloruro de litio se utiliza para secar el aire que pasa a su través. El giro permite que el aire se ponga siempre en contacto con cloruro de litio regenerado (45)(118).

3.4.2 Granulación

La granulación tiene como objetivo primordial el aumentar la capacidad de cohesión entre las partículas. Además, aumenta el tamaño de las mismas y lo hace más uniforme, regularizando con ello la carga en las matrices de la máquina de comprimir.

3.4.2.1 Granulación por vía húmeda

Los componentes, previamente tamizados y mezclados, se humectan con un líquido generalmente acuoso. La masa formada se fuerza a través de los orificios de un tamiz, obteniéndose granos que tras secados y calibrados permiten proceder a la compresión.

Entre los diversos métodos de granulación húmeda aplicables a los comprimidos efervescentes se citan:

- a) Granulación acuosa
- b) Granulación por líquidos no acuosos o débilmente acuosos
- c) Granulación global en secador de lecho fluido
- d) Granulación por vapor de agua
- e) Granulación separada del ácido y de la base

Granulación acuosa

La granulación se lleva a cabo con una pequeña cantidad de agua, con el fin de que se inicie la reacción efervescente. Posteriormente, por calefacción, se detiene la reacción y se evapora el agua presente en la masa.

La cantidad de agua a utilizar varía según el autor, pero oscila entre el 1 y el 8% del peso total de la mezcla (38)(68)(74)(87)(119-124).

Joaquim y cols. (119)(121) estudiaron la influencia del porcentaje de agua de granulación utilizado y el tiempo de latencia entre granulación y secado. Los resultados pusieron de manifiesto que el potencial efervescente es inversamente proporcional al porcentaje de agua empleado y al tiempo de latencia entre granulación y secado. Así, para estos autores, resulta óptimo un porcentaje de agua del 1% y un tiempo de granulación inferior a 1 minuto, procediendo inmediatamente al secado a 60°C.

Granulación por líquidos no acuosos o débilmente acuosos

Dado que la granulación con agua representa un problema, lo lógico sería reemplazarla por un disolvente orgánico, como el etanol (125)(126). Numerosos estudios han demostrado que es posible usar el alcohol de 90° ó 95° mezclado con polivinilpirrolidona (5)(75)(87)(127-129). Otros alcoholes han sido propuestos, como metanol (tóxico) (130), propanol (131), butanol (de olor desagradable) (131) o isopropanol (4)(20)(132). Algunos autores proponen cloruro de metileno (80)(130)(132), a pesar de su toxicidad.

Esta tecnología requiere locales e instalaciones antideflagrantes, lo que aumenta mucho el coste de producción.

Granulación total por lecho fluido

Este método consiste en colocar los componentes en el recipiente de un granulador de lecho fluido y mantenerlos en suspensión en una fuerte corriente de aire. Seguidamente, se pulveriza la solución aglutinante durante un tiempo muy corto sobre el producto en suspensión.

El objetivo de la operación es provocar el comienzo de la efervescencia, que se va a controlar y limitar en el tiempo calentando la corriente de aire mantenida en el aparato. El proceso se detiene cuando toda traza de humedad ha desaparecido en el aire de salida. Se obtiene un granulado de tamaño casi regular, que se presta bien a la compresión (133-140).

Este método es muy rápido, disminuye el utillaje necesario, la mano de obra y, por todo ello, el coste. Sin embargo, presenta el inconveniente de producir muchos granos finos.

Granulación por vapor de agua

Joachim y cols. (81)(82) utilizan vapor de agua como líquido aglutinante. En el estante superior de una estufa de vacío colocan una bandeja con la mezcla de polvo efervescente y en el estante inferior, una bandeja con agua en cantidad correspondiente al 1% de la mezcla. Calentando a 60°C y aplicando el vacío, se consigue que el agua se evapore y humecte la mezcla, la cual se seca posteriormente.

Granulación del ácido y de la base por separado

Se granulan por separado la parte alcalina y la parte ácida, utilizando generalmente agua o una mezcla acuosa. Los principios activos son incorporados a uno u otro granulado, según sus compatibilidades (141-143).

3.4.2.2 Granulación por vía seca

La granulación por vía seca puede llevarse a cabo mediante tres técnicas:

- Doble compresión
- Compactación
- Fusión "Frittage"

Doble compresión

En esta técnica la mezcla de polvo se somete a una compresión moderada para obtener comprimidos grandes, que se trituran y tamizan con el fin de conseguir un granulado regular. Los finos se reciclan hasta obtener un grano correcto.

Compactación

La compactación consiste en aglomerar la mezcla por laminado entre dos rodillos, tras lo que se tritura y tamiza.

Fusión ("Frittage")

Es una técnica especial que se aplica a los productos que pueden fundir en su propia agua de cristalización, como el ácido cítrico monohidratado. Por calentamiento con aire se produce una "fusión" en superficie y aglutinación de las partículas, que se endurecen al enfriar. Los gránulos obtenidos presentan una buena cohesión y son seguidamente calibrados por tamización y secados (4)(44)(54)(61)(122)(144-146).

Kalantzis (45) utilizó un método de fusión en seco en el que el PEG 6000 actúa como aglutinante aprovechando su bajo punto de fusión. Según este autor la proporción óptima se encuentra alrededor del 4% y la temperatura de secado de 60°C.

3.4.3 Compresión

La compresión de preparados efervescentes es la etapa más complicada del proceso de fabricación debido a los fenómenos de adhesión del producto a punzones y matrices. Estos problemas no se evitan totalmente por la adición de lubricantes y mediante el trabajo en atmósfera seca. Además, se ven acrecentados por la necesidad de emplear una fuerte presión que consiga comprimidos lo suficientemente densos, lo cual evita que floten. Si éste último sucediera se retardaría la disolución y se proyectarían gotitas de líquido hacia los lados del vaso.

Las máquinas de comprimir utilizadas, rotativas o excéntricas, se equipan generalmente con punzones de gran diámetro. La ventaja de tales punzones estriba en disminuir el espesor de los comprimidos, lo que entraña por una parte, un mejor reparto de las fuerzas entre los punzones y la obtención de comprimidos de estructura más homogénea; y por otra, una disminución de las adherencias a matrices.

Las adherencias a las caras de punzones se intentan eliminar con el uso de revestimientos especiales. Entre los más utilizados se encuentran el Teflón^R (politetrafluoroetileno) y el Vulkolan^R (elastómero a base de poliuretano) (147-149). Estos revestimientos están constituidos por discos que se colocan sobre las caras de los punzones en una cavidad prevista a tal efecto.

En algunas ocasiones es posible comprimir directamente el producto tras su mezclado, sin que sea necesaria una granulación previa (147)(148).

Saleh y cols. (87)(150) realizaron un estudio de compresión directa utilizando vitamina C como principio activo, granulada previamente con una solución alcohólica de polivinilpirrolidona al 5%. Como componente ácido se mostró mejor el ácido tartárico que el ácido cítrico y como diluyente EMDEX^R mejor que TABLETOSSE^R. Como lubricantes utilizaron una mezcla de PEG 6000 y estearilfumarato sódico. Estos autores concluyeron que es imposible producir comprimidos efervescentes de vitamina C sin tratarla previamente.

3.4.4 Fabricación mediante capas separadas

Este procedimiento, poco utilizado, consiste en separar dentro del comprimido la parte básica de la ácida, con lo que se evita la inestabilidad frente a la humedad, ya que la reacción sólo se producirá al disolverlos en agua (60)(83).

La patente de Brigido (151) constituye un buen ejemplo de esta técnica. La mezcla de sustancias o granulados diferentes sólo se unen en el momento de la compresión, superpuestos y separados por una fina capa aislante. El autor concluye que en este caso, la compresión puede llevarse a cabo en una sala con humedad no controlada.

3.5 PARAMETROS FISICOS Y FARMACOTECNICOS DE LOS PRODUCTOS EN FASE INTERMEDIA

Los productos intermedios pueden estar sometidos a diferentes controles:

- 1 - Caracteres organolépticos
- 2 - Contenido de principio activo
- 3 - Humedad residual
- 4 - Capacidad de asentamiento
- 5 - Granulometría
- 6 - Cohesividad
- 7 - Grado de deslizamiento
- 8 - Friabilidad del granulado
- 9 - Tiempo de disolución
- 10 - pH de la solución
- 11 - Liberación de anhídrido carbónico
- 12 - Estudios de compresión

3.5.1 Humedad residual

Rochat y Alary, citados por Faguet (33), clasifican los métodos de determinación de humedad en tres categorías: físicos (directos e indirectos), químicos e instrumentales.

Métodos físicos directos

El agua puede ser eliminada bajo forma de vapor y determinada gravimétricamente por pérdida de peso. El producto no debe transformarse en el curso de este tratamiento y no producir componentes volátiles.

La desecación puede ser obtenida de diferentes maneras:

- por el calor
- por acción de agentes deshidratantes
- por el frío
- por absorción

Según Mohrle (38) los métodos que utilizan calor no son útiles para los preparados efervescentes que contengan carbonatos. El calor libera CO_2 produciendo una lectura falsa por pérdida de peso.

En el coloquio nº 27 de la J.P.I.P. y S.F.S.T.P (152) se trató el problema de la determinación de humedad en los preparados efervescentes que contienen vitamina C-aspirina. Según un laboratorio especializado en su fabricación, el método de Karl-Fischer no puede ser empleado debido a la presencia de bicarbonato sódico y ácido ascórbico, y la pérdida por desecación a 100°C produce una descomposición importante de la mezcla. La técnica más conveniente es la pérdida por desecación a presión atmosférica a 70°C durante 30 minutos. El resultado no debe sobrepasar el 0,15%.

La aplicación de vacío permite realizar una desecación eficaz a baja temperatura (30 a 40°C). Lee y cols. (33)(153) determinan de este modo la humedad después de seis horas a 40°C , la humedad de comprimidos de ácido acetilsalicílico y ácido ascórbico.

Otro tipo de métodos emplea agentes deshidratantes que ayudan a desecar la sustancia problema (154)(155). El producto se coloca en una cámara que contiene desecante, como gel de sílice, pentóxido de fósforo o cloruro de calcio anhidro. El método puede acelerarse si se calienta o aplica el vacío.

En el caso de los métodos por absorción, la técnica consiste en determinar el aumento de peso que experimenta una sustancia absorbente. La muestra, llevada a una temperatura elevada, es recorrida por una corriente de aire seco o de otro gas inerte. El gas cargado de humedad pasa a través de la sustancia absorbente. Se determina el aumento de peso que éste experimenta.

Métodos físicos indirectos

Mohrle (38) utiliza un calorímetro de Parr modificado para determinar la humedad de comprimidos efervescentes. Los comprimidos son introducidos en una cámara provista de un manómetro, de forma que quede el mínimo contenido de aire, ya que en caso contrario se podría producir una lectura errónea debido a la expansión del mismo. Al calentar, cualquier traza de agua que sea liberada causará el inicio de la reacción efervescente y la liberación de CO_2 . La presión del gas liberado es medida en el manómetro, relacionándola directamente con la cantidad de agua contenida en el comprimido.

Métodos químicos

El método químico más empleado para la determinación de humedad es el de Karl-Fischer. Sin embargo, no se puede utilizar en el caso del ácido ascórbico.

Existen varios métodos colorimétricos basados en la utilización de sales de cobalto anhidras. En el caso del cloruro de cobalto, la sal anhidra es de color azul pálido. En presencia de humedad vira a violeta, luego a rojo. Numerosas sustancias pueden interferir, puesto que reaccionan con las sales de cobalto, como sucede con las aminas, alcoholes o cetonas (154). Según Tranchant (156), la acción del agua sobre los complejos cloro-cuprosos dan un producto que presenta una absorción considerable a 475 nm.

Métodos instrumentales

La espectroscopía infrarroja puede ser utilizada puesto que el agua presenta bandas de absorción características.

3.5.2 Capacidad de asentamiento

Para determinar la densidad a granel, las densidades aparentes y la capacidad de asentamiento de un polvo se utiliza el volumenómetro de asentamiento, el cual funciona golpeando por su base una probeta que contiene la muestra. Se determina el volumen antes de asentamiento (V_0 , volumen en ml ocupado por 100 g de polvo) y la densidad a granel (d_0). A continuación, el dispositivo golpea la probeta a 10, 20, 30, 40, 50, 100, 200, 300, 400 y 500 veces, determinando los volúmenes correspondientes (157).

Según Devise (157) la norma alemana exige asentar el polvo 1250 veces. La francesa aconseja el empaquetamiento hasta volumen constante. Este autor ha constatado que tras 500 golpes, el volumen permanece constante o varía muy poco.

La evolución del volumen del polvo durante el asentamiento da idea de su comportamiento dentro de una tolva de alimentatción y suministra información acerca de su capacidad de deslizamiento. A evolución más rápida, mejor deslizamiento.

La mayoría de autores determinan la diferencia $V_{10}-V_{500}$. Cuanto menor sea ésta, mejor será el deslizamiento del polvo. Generalmente, el deslizamiento de las mezclas no es satisfactorio más que para valores inferiores a 20 ml (27)(59)(157-159).

Carr (160) define el denominado índice de compresibilidad o de consolidación (I.C.):

$$I.C. = \frac{100 (P - A)}{P}$$

P = densidad asentada
A = densidad a granel

Según Kalantzis (45) este índice se expresa de la forma siguiente:

$$I.C. = \frac{100 (V_{10} - V_{500})}{V_{500}}$$

Wells (161) relaciona el índice de Carr y el deslizamiento de polvos y granulados (tabla 26).

Tabla 25 Relación entre el índice de Carr y el deslizamiento de polvos y granulados (161)

<u>Índice de Carr (%)</u>	<u>Deslizamiento</u>
5-15	Excelente
12-16	Bueno
18-21	Pasable
23-35	Pobre
33-38	Muy pobre
> 40	Nefasto

3.5.3 Cohesividad

La cohesión de las partículas de polvo entre sí y a otras superficies es un problema íntimamente ligado al deslizamiento del material.

Para el estudio de la capacidad de cohesión de polvos y granulados se emplean planos inclinados (63)(102)(106)(162)(163), células de cizallamiento (102) o viscosímetros rotacionales (63)(106)(164).

Carr, según Stamm y Mathis (63)(106), utiliza una prueba granulométrica muy sencilla para determinar el grado de cohesión de polvos. El producto se tamiza, retirándose la fracción inferior a 200 mesh (0,074 mm). Dos gramos de esta fracción se colocan con precaución sobre una columna de tamices de 60 mesh (0,246 mm), 100 mesh (0,147 mm) y 200 mesh. Se somete la columna a vibraciones durante un tiempo variable de 20 a 120 segundos en función de la densidad a granel del material. Si ésta es superior a 100 lb/ft³ (1,6 g/ml) se utilizan 20 segundos; por cada lb/ft³ de menos de 100, el tiempo se prolonga un segundo. Se pesa la cantidad de producto retenida en cada tamiz y el resultado se expresa en puntos según la siguiente escala:

- 5 puntos por cada 0,1 g sobre el tamiz de 60 mesh
- 3 puntos por cada 0,1 g sobre el tamiz de 100 mesh
- 1 punto por cada 0,1 g sobre el tamiz de 200 mesh

Si todo el polvo ha quedado sobre el tamiz de 60 mesh, la nota de cohesividad es 100. Esta nota es 0 si todo el producto pasa a través del tamiz de 200 mesh en el tiempo determinado.

En el caso de productos con granulometría elevada, la cohesividad no puede determinarse del modo precedente. Carr propone en este caso reemplazar esta determinación por un coeficiente de uniformidad que se puede obtener a partir de la curva de reparto granulométrico. Se divide la abertura de las mallas del tamiz que deja pasar 65% del producto por la que no deja pasar más de un 10%.

3.5.4 Deslizamiento

El deslizamiento de polvos y granulados es un problema importante en el caso de utilizar máquinas de comprimir rotativas rápidas, ya que puede originar una gran dispersión de pesos.

La mayoría de agentes deslizantes son insolubles en agua, por lo que no pueden ser utilizados en el caso de comprimidos efervescentes.

Para comprobar si un producto fluye bien o no desde la tolva de alimentación de una máquina de comprimir, se han utilizado diferentes métodos: un embudo (33)(165)(166), una tolva sobre un plato perforado que se mueve (165-167), espátulas (63)(106)(160), planos inclinados (63)(106)(162)(163), o cilindros (63)(102)(106)(166).

Los ensayos de fluidez más habituales son los siguientes:

- Angulo de reposo
- Angulo de espátula
- Tiempo de deslizamiento
- Ensayo de Carr

Angulo de reposo

El ángulo de reposo de un polvo o granulado es el ángulo constante con la horizontal que determina el cono de material que ha sido vertido sobre un punto (102(157).

Devise y cols. (157) pusieron a punto un método basado en la técnica de Fonner. Consiste en verter lo más rápidamente posible 25 g de producto a través de un embudo de vidrio de tamaño determinado (Fig. 9).

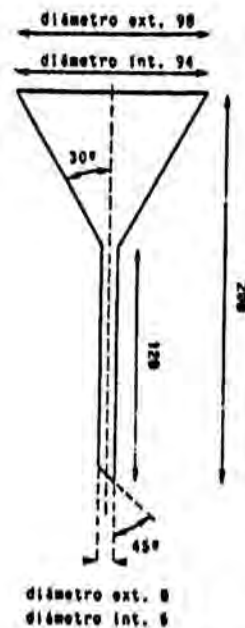


Figura 9 Embudo para determinar el ángulo de reposo (157)

El material cae sobre una placa de acero inoxidable provista de una hoja de papel milimetrado en el que se han trazado los ejes coordenados. El vástago del embudo se centra sobre el punto de intersección de los ejes de coordenadas. Una vez formado el cono, se mide su altura y se lee el diámetro de su base (Fig. 10).

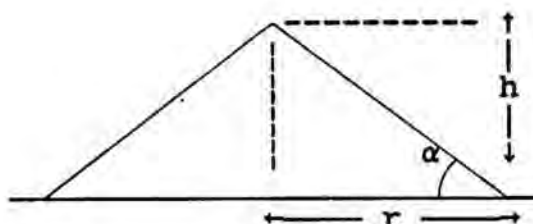


Figura 10 Ángulo de reposo (α)

El ángulo de reposo α se calcula a partir de la siguiente ecuación:

$$\operatorname{tg} \alpha = \frac{h}{r}$$

Lantz y Schwartz (168) denominan a la $\operatorname{tg} \alpha$ coeficiente de fricción.

Para Pilpel (169), el ángulo de reposo no sólo depende de la forma en que se produce el cono, sino también de la naturaleza del producto, del modo de preparación de la muestra, del tamaño y de la distribución de partícula.

Stamm y Mathis (63)106) determinaron el ángulo dinámico de reposo vertiendo un cierto volumen de polvo en un cilindro (diámetro = 3,75 cm y altura = 5 cm) colocado sobre una superficie plana de 5 cm de diámetro. Se retira con precaución el cilindro y el polvo se desliza formando un cono. La altura de éste se mide (h) y se calcula el ángulo de reposo. Según estos autores, el interés del ángulo dinámico de reposo estriba en evitar que las partículas modifiquen el aspecto del cono, como sucede cuando se utiliza un embudo.

Ángulo de espátula

Es el ángulo formado por el producto dispuesto sobre la hoja de una espátula, una vez que ha sido introducida horizontalmente en el mismo y posteriormente levantada verticalmente (160).

Excepto para productos de elevado deslizamiento, el ángulo de espátula es siempre más elevado que el ángulo de reposo correspondiente. Para que un producto se considere de deslizamiento libre debe poseer un ángulo de espátula inferior a 40° .

Tiempo de deslizamiento

Es el tiempo necesario para que una cantidad determinada del producto a ensayar pase totalmente a través de un embudo.

Se utiliza un embudo de vidrio normalizado (Fig. 11) en el que se verten 100 g de producto tras obturar el orificio del vástago con el dedo. Una vez abierto se determina el tiempo transcurrido hasta que el polvo cae totalmente (27) (45) (157) (158).

Para productos que no se deslizan en las condiciones experimentales, se emplea un vibrador colocado al inicio del vástago del embudo, que produce vibraciones fijas para todas las mediciones, y se determina el tiempo de deslizamiento forzado.

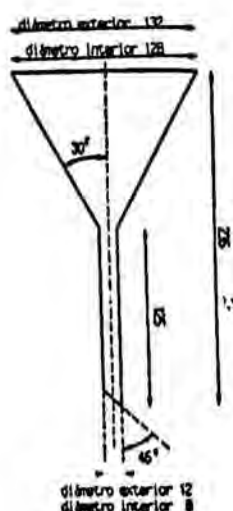


Figura 11 Embudo empleado para determinar el tiempo de deslizamiento (157)

Se considera que un producto posee libre deslizamiento cuando su tiempo de deslizamiento es inferior a 10 segundos (158).

Ensayo de Carr

Carr, según Stamm y Mathis (63) (106), evalúa el deslizamiento de un polvo o granulado en función de los resultados combinados del ángulo de reposo, ángulo de espátula, compresibilidad y cohesividad. Neumann modificó posteriormente los valores del sistema con el fin de adaptarlo al estudio de polvos farmacéuticos. Los puntos obtenidos por las diferentes medidas

se suman y el deslizamiento del producto puede ser previsto en función de la nota global obtenida (Tablas 27 y 28).

Tabla 27 Puntos de las diferentes medidas para el ensayo de Carr-Neumann (27) (106).

<u>Angulo de reposo</u>		<u>Angulo de espátula</u>		<u>Compresibilidad</u>		<u>Cohesividad</u>	
<u>Grados</u>	<u>Puntos</u>	<u>Grados</u>	<u>Puntos</u>	<u>%</u>	<u>Puntos</u>	<u>%</u>	<u>Puntos</u>
25	25	25	25	5	25	0	25
26-29	24	26-30	24	6-9	23	--	--
30	22,5	31	22,5	10	22,5	--	--
31	22	32	22	11	22	1	22
32-34	21	33-37	21	12-14	21	--	--
35-36	20	38-39	20	15-16	20	--	--
37-39	18	40-44	18	17-19	18	2-3	18
40-41	17	45-46	17	20-21	17	--	--
42-44	16	47-59	16	22-24	16	4-5	15
45-46	15	60-61	15	25-26	15	6-9	14,5
47-54	12	62-74	12	27-30	12	10-29	12
55-56	10	75-76	10	31-32	10	30-34	10
57-64	7	77-89	7	33-36	7	32-54	7
65-66	5	90-91	5	37-38	5	55-56	5
67-89	2	92-99	2	39-45	2	57-79	2
>90	0	>99	0	>45	0	>79	0

Tabla 28 Deslizamiento previsible segun la notación de Carr-Neumann (27) (106)

<u>Puntos</u>	<u>Deslizamiento previsible</u>
90-100	Excelente. El producto se desliza sin necesidad de ayuda
80-89	Bueno
70-79	Bastante bueno. Con vibraciones se puede mejorar
60-69	Pasable. El producto puede adherirse a las paredes
40-59	Malo. Se necesita agitación y vibraciones
20-39	Muy malo. Son indispensables agitación vigorosa y fuertes vibraciones.
0-19	Nulo. Sin deslizamiento, excepto en tolvas con dispositivos especiales.



INSTITUTO TECNOLÓGICO DE MÉXICO

3.5.5 Friabilidad del granulado

La mayoría de autores determinan la friabilidad del granulado utilizando el friabilómetro Roche (29) (170-176).

La técnica empleada por Saleh y Stamm (29) consiste en colocar 10 g de producto con tamaño de partícula superior a 250 μm , tras el ensayo de granulometría, en el friabilómetro Roche conjuntamente con 15 bolas de polietileno. Después de girar a 25 r/min durante 5 minutos, el producto se retira y coloca de nuevo sobre el tamiz de 250 μm en la tamizadora vibratoria. Tras 15 minutos de funcionamiento, se pesa la cantidad retenida sobre el tamiz y se calcula la friabilidad de acuerdo con la fórmula siguiente:

$$\text{Friabilidad (\%)} = \frac{100 (10 - \text{peso retenido})}{10}$$

Otros autores prefieren colocar las bolas junto al producto sobre el tamiz de 250 μm . La friabilidad se calcula del mismo modo que en el caso anterior (7) (159).

3.5.6 Liberación de anhídrido carbónico.

Los métodos utilizados en la determinación del dióxido de carbono producido en el transcurso de una reacción efervescente pueden clasificarse en cinco grandes grupos:

- Gravimétricos
- Manométricos
- Volumétricos
- Gasométricos
- Colorimétricos

Métodos gravimétricos

A su vez se pueden dividir en directos e indirectos.

Los métodos gravimétricos directos se basan en captar el dióxido de carbono mediante una sustancia absorbente. La diferencia de peso de la misma, antes y después del ensayo, representa el CO_2 desprendido.

A esta categoría pertenecen los métodos usados por el National Formulary XVII (177) para la determinación de la capacidad absorbente de la cal sodada y los descritos por Bermejo (178), Kolthoff y cols. (179) y Willard y cols. (180) para el análisis de carbonatos.

En los métodos gravimétricos indirectos la cantidad de dióxido de carbono generado se determina por diferencia de peso de la muestra antes y después de la reacción efervescente.

Un método clásico, descrito por Bermejo (178) es la valoración gravimétrica de carbonatos mediante el alcalímetro de Schroedter.

Otra técnica utilizada es la propuesta por Anderson y cols. (181), los cuales registran la reacción de efervescencia gracias a una balanza de gran sensibilidad. En este mismo sentido, Brossa y cols. (47) y Cuenya y cols. (182)(183) diseñaron dispositivos que facilitan la realización de las pesadas.

Métodos manométricos

Se fundamentan en la relación existente entre el volumen de dióxido de carbono liberado y la presión que se genera en el sistema cerrado en que se produce la reacción.

En el trabajo de Anderson y cols. (181) se describe un aparato y método para comprimidos efervescentes cuyo funcionamiento se basa en este principio.

Métodos volumétricos

La metódica utilizada se basa en una valoración ácido-base. El British Pharmaceutical Codex (32) incluye un método de este tipo aplicado a comprimidos para limpieza de dentaduras postizas. Esta técnica ya había sido utilizada por Hepburn (184) en 1926 para la determinación de carbonatos. Hadgraft y Smith (155) siguieron el mismo procedimiento en sus estudios de comprimidos efervescentes elaborados con sales potásicas.

En 1935 Edwards y cols. (185) modificaron la metodología y la aplicaron al análisis de levaduras químicas.

Un año más tarde, Cornell (186) describió un método semejante al anterior, oficial en Australia desde 1924 con fines idénticos.

La ASTM (187) y la AOAC (188) utilizan procedimientos muy parecidos para la determinación de CO_2 en aguas minerales y en vinos, respectivamente.

Métodos gasométricos

Consisten en la determinación directa del volumen de gas producido durante la reacción efervescente.

La "Association of Official Agricultural Chemists" (189) describe un método de este tipo para ser empleado en el análisis de levaduras químicas.

La USP XXII (190) ha modificado el aparato y metodología con el fin de determinar el contenido en carbonato del bicarbonato sódico.

Rathay (145), Faguet y cols. (34)(191) y Joachim y cols. (81)(119) ya habían aplicado esta técnica en el caso de comprimidos efervescentes.

Métodos colorimétricos

Estos métodos se basan en captar el CO₂ generado sobre un sistema indicador que modifica la intensidad de color al variar el pH. Se determina la absorbancia, que se compara con un patrón.

Landis (192) determina el dióxido de carbono en sangre mediante un método de este tipo. El indicador ácido/base está disuelto en una solución de carbonato sódico/bicarbonato sódico de pH 8,85. La absorbancia se determina a 430 nm.

Abd El Khalek y Abd El Azim (193) usan solución al 1% p/v de carbonato sódico a la que añaden fenolftaleína.

3.5.7 Estudios de compresión

Para comprobar la capacidad de compresión de una muestra, se utilizan máquinas de comprimir con punzones equipados con galgas de medición (27) (64) (65) (100) (194) (195). Estos estudios se pueden dividir en:

- Determinación del margen de comprimibilidad
- Prueba de compresibilidad
- Prueba de viabilidad

Margen de comprimibilidad

Se determina el denominado punto F, que en el uso de una máquina excéntrica representa mínima penetración del punzón superior en la matriz necesaria para obtener comprimidos de dureza nula (27) (100) (196) (197).

Seguidamente se determina el punto Em, que representa la penetración máxima del punzón superior para una fuerza de compresión de 20.000 N.

El margen de comprimibilidad es la diferencia ($E_m - F$) y debe ser lo más grande posible. Se representa gráficamente la evolución de la dureza en función de la penetración del punzón superior entre F y E_m (27) (59).

Delacourte y cols. (100) realizaron varias experiencias sucesivas en las que aumentaron progresivamente la penetración del punzón superior en la matriz a partir del punto F , obteniéndose diferentes presiones.

La penetración del punzón no se puede aumentar indefinidamente ya que para un cierto valor aparecen fenómenos de diverso tipo:

- Agarrotamiento: Es el enlentecimiento de una máquina debido a la adherencia de elementos sólidos a la matriz. Se manifiesta por un ruido característico. La eyección del comprimido se hace con dificultad o no se hace.
- Adherencias: Se produce sobre las caras de los punzones.
- Bloqueo: Es el momento en que la fuerza de compresión aplicada se equilibra con la resistencia del producto, que no se deja ya comprimir. La máquina se bloquea y es imposible aumentar la fuerza de compresión, es decir, la penetración del punzón superior.

Estos mismos autores (158) trazaron la curva Fuerza del punzón superior en función del desplazamiento junto con la curva de Dureza en función del desplazamiento (Fig. 12).

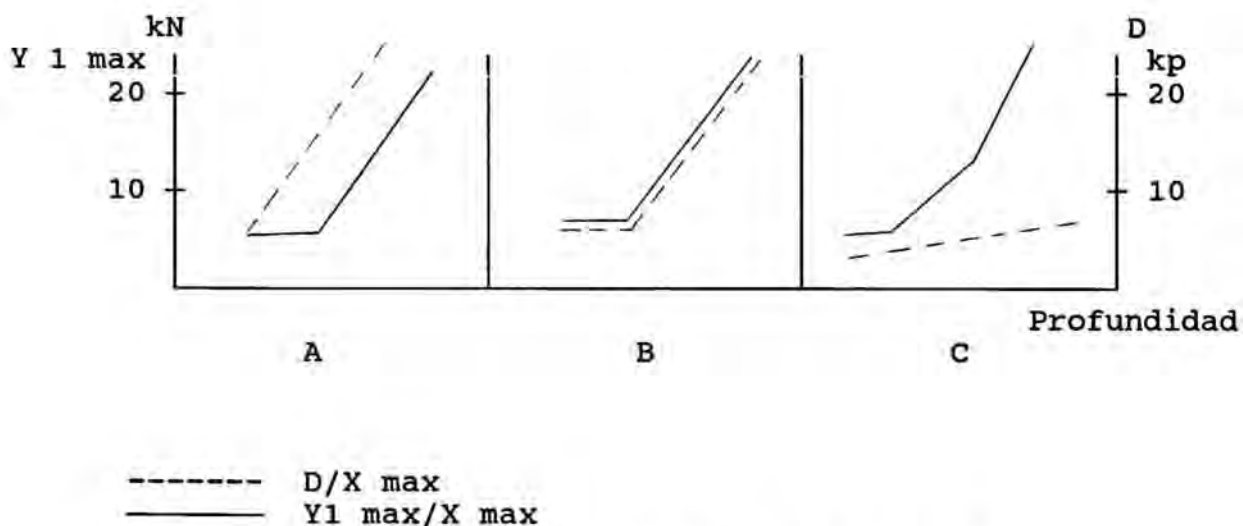


Figura 12 Diferentes casos de curvas fuerza punzón superior/desplazamiento y dureza/desplazamiento

Según ellos pueden presentarse tres casos:

- A: La curva D/X_{max} se sitúa por encima de la Y_1_{max}/X_{max} . El producto ensayado es excelente.
- B: Las dos curvas se superponen. El producto dará igualmente buenos resultados con respecto a la compresión, pero en condiciones energéticas menos favorables.
- C: La curva D/X_{max} está por debajo de Y_1_{max} . Ello significa que a pesar de una fuerza importante, no se obtienen más que comprimidos de baja dureza. Se trata de una situación muy desfavorable.

Prueba de compresibilidad

Se determina el ciclo de compresión para el producto, que se obtiene representando las fuerzas ejercidas a nivel del punzón superior e inferior en función de su desplazamiento dentro de la matriz (27)(59).

En un ciclo de compresión de una sustancia (Fig. 13) se pueden distinguir tres partes principales (27)(59)(91)(198):

- Fase de asentamiento: El punzón no ejerce ninguna fuerza; únicamente asienta el producto (I). Interesa que sea lo más corta posible.
- Fase de compresión: En esta fase las partículas asentadas oponen una resistencia, por lo que se produce un aumento importante de la fuerza registrada (II). Al final, se producen reordenamientos internos que entrañan la unión de las partículas entre ellas (III). Interesa que la pendiente y la fuerza sean mínimas.
- Fase de retorno: El punzón superior relaja su esfuerzo, pero la fuerza a su nivel no se anula inmediatamente, como consecuencia del comienzo de reacción elástica del producto. Al final de esta fase se acentúa la reacción elástica, pudiéndose producir fenómenos de estratificación "capping". Esta reacción puede proseguir una vez terminada la eyección. Interesa que esta fase sea lo más vertical posible.

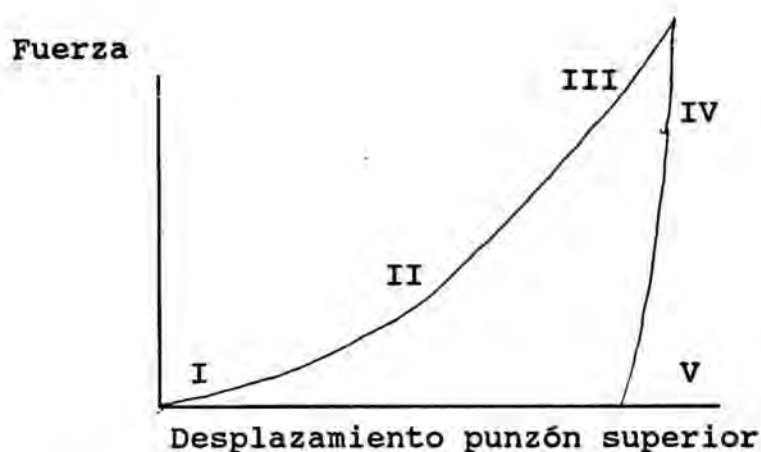


Figura 13 Ciclo de compresión

Según Guyot (196) cuanto más se aproxime el ciclo de compresión de un producto a un triángulo-rectángulo, mejor serán sus características de compresibilidad.

Prueba de viabilidad

Se registra la fuerza ejercida a nivel del punzón inferior en función del tiempo.

Delacourte y cols. (199) (200) realizaron estudios de compresión con diferentes lubricantes, prestando especial atención a la cinética de eyección.

En el gráfico que representa la fuerza a nivel del punzón inferior en función del tiempo se pueden distinguir 6 etapas (Fig. 14).

- a) Corresponde a la fuerza transmitida por el punzón superior al inferior a través del comprimido.
- b) El punzón superior ha abandonado la matriz. El comprimido continúa apoyado sobre el punzón inferior ejerciendo una fuerza más o menos importante denominada fuerza residual.
- c) El punzón inferior efectúa su movimiento de subida eyectando el comprimido de la matriz. La fuerza ejercida por el punzón inferior para despegar el comprimido de la matriz da lugar a un pico de eyección.

- d) La fuerza disminuye paulatinamente hasta alcanzar la línea de base. Se denomina fuerza de eyección a la fuerza ejercida por el punzón inferior para eyectar el comprimido. Corresponde a la suma de la fuerza residual y al pico de eyección (d).
- e) El punzón llega a su posición más elevada y el comprimido es desplazado por la tolva de alimentación. El punzón inferior no sufre teóricamente y la fuerza se mantiene en la línea de base.
- f) El punzón inferior desciende al fondo de la matriz que se llena para la próxima compresión. En ciertos casos se observa un pico negativo que corresponde a un agarrotamiento del punzón. Ello se debe a una eyección defectuosa del comprimido y a un regreso difícil del punzón inferior a su posición inicial. Este fenómeno se acompaña de un ruido característico de la máquina.

Según estos autores, una fuerza residual y de eyección débiles no son suficientes para concluir que existe una buena lubricación.

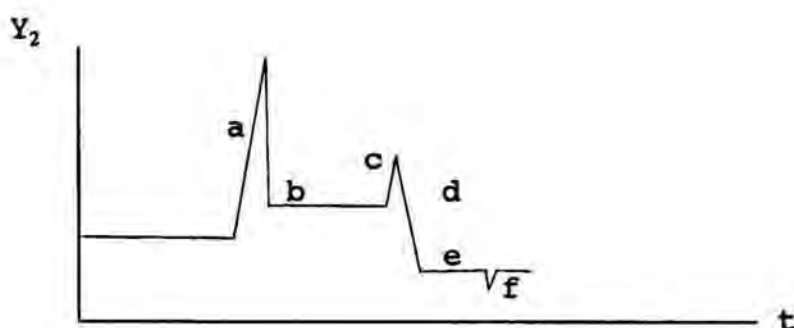


Figura 14 Fuerza del punzón inferior en función del tiempo

Nelson (100) determina la relación R con el fin de evaluar si una mezcla se encuentra bien o mal lubricada:

$$R = \frac{\text{presión sufrida por el punzón inferior}}{\text{presión transmitida por el punzón superior}}$$

La lubricación perfecta sería aquella en que esta relación fuera igual a 1.

3.6 PARAMETROS FISICO-QUIMICOS Y FARMACOTECNICOS DE LOS COMPRIMIDOS

En los comprimidos efervescentes se pueden realizar los siguientes controles:

- Aspecto
- Dimensiones
- Uniformidad de peso
- Contenido en principio activo y en productos de degradación
- Dureza
- Friabilidad
- Humedad
- Tiempo de disolución
- Aspecto de la solución
- pH de la solución
- Liberación de anhídrido carbónico

3.6.1 Aspecto

Se trata básicamente de comprobar la ausencia de defectos (adhesiones, estratificación, coloraciones, etc.).

3.6.2 Dimensiones

Se determina fundamentalmente el espesor y el diámetro del comprimido.

3.6.3 Uniformidad de peso

Según la Ph. Eur., el peso individual de 20 comprimidos que contienen más de 250 mg de principio activo debe encontrarse dentro del $\pm 5\%$ del valor medio.

3.6.4 Dureza

Los comprimidos deben ser lo suficientemente duros para resistir los choques y lo bastante densos para no subir rápidamente a la superficie, lo que alargaría su tiempo de disolución.

A partir de la dureza se puede determinar la denominada fuerza de tensión ("tensile strength") (100)(109)(194)(201-210), mediante la ecuación siguiente:

$$T = \frac{2 D}{\pi d H}$$

T = fuerza de tensión
 D = dureza del comprimido
 d = diámetro del comprimido
 H = espesor del comprimido

Según Rigdway (211) los comprimidos se rompen en un durómetro Schleuniger de 5 maneras diferentes (Fig. 15). La fractura ideal es aquella que lo hace de forma rectilínea y por el diámetro del comprimido (b)

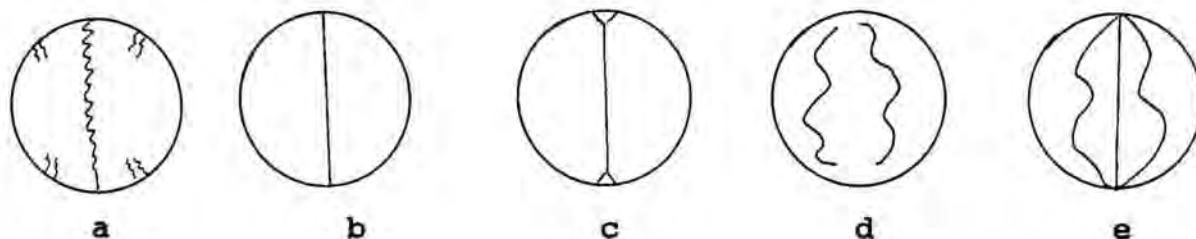


Figura 15 Tipos de fractura de un comprimido en un durómetro Schleuniger

3.6.5 Friabilidad

El ensayo de friabilidad permite cuantificar el desgaste que sufren los comprimidos en el interior de un tambor que gira a velocidad constante durante un tiempo determinado.

El ensayo se realiza con los friabilómetros Erweka y Roche utilizando 10 comprimidos de los que se calcula la pérdida de peso después de 5 o 10 minutos expresada en porcentaje.

Sekigawa y Araume (100), Malamataris y Bourdakos (212) y Nystron y cols. (257) estudiaron la tendencia al laminado ("capping") con la ayuda de un friabilómetro.

3.6.6 Humedad

La humedad de los comprimidos efervescentes puede determinarse por alguno de los métodos descritos en el apartado 3.5.1.

3.6.7 Tiempo de disolución

La Farmacopea Europea (213) describe un ensayo específico para la disgregación de comprimidos efervescentes. Se coloca el comprimido en un vaso de precipitados que contiene 250 ml de agua a 15-20°C. Cuando se detiene la emisión de burbujas en la zona del comprimido o de sus fragmentos, el comprimido se considera como disgregado. Se repite la operación con otros cinco comprimidos. Los comprimidos satisfacen el ensayo si cada una de las 6 muestras utilizadas se disgrega en menos de 5 minutos en las condiciones indicadas.

El tiempo de disolución depende de un gran número de factores (3) (42) (53):

- Densidad y superficie del comprimido. La velocidad de disolución aumenta cuanto mayor es la superficie del comprimido y menor su densidad.
- Dureza, función principalmente de la fuerza de compresión.
- Naturaleza de los principios activos
- Naturaleza de los coadyuvantes. Las sustancias hidrófobas (algunos lubricantes) aumentan el tiempo de disolución. La polivinilpirrolidona provoca un ascenso prematuro del comprimido a la superficie del líquido, lo que como consecuencia aumenta el tiempo de disolución.
- Método de granulación
- Temperatura del líquido de disolución. A menor temperatura, disolución más lenta.

3.6.8 Aspecto de la solución

La limpidez de la solución da idea de la disolución del comprimido efervescente. Una solución completamente límpida corresponde a una disolución prácticamente total de los componentes. Faguet (33) clasifica la cantidad de sobrenadante tal como se expresa en la tabla 29.

Tabla 29 Clasificación del posible sobrenadante en la disolución de un comprimido efervescente (33)

	<u>Nota</u>	<u>Sobrenadante</u>	<u>Descripción</u>
	0/5	Nulo	Ausencia de todo residuo en superficie
	1/5	Muy débil	Película discontinua en la periferia de la superficie del líquido
	2/5	Débil	Película continua en la periferia
	3/5	Medio	Película continua en la periferia con algunas placas discontinuas que aparecen sobre el resto de la superficie del líquido
	4/5	Importante	Toda la superficie del líquido está recubierta de sobrenadante
	5/5	Muy importante	Presencia suplementaria de grandes residuos o/y de espuma

3.6.9 pH de la solución

El pH de la solución efervescente varía a medida que el anhídrido carbónico se va liberando, por lo que, si se quieren comparar resultados, se debe de fijar el momento de la medición.

3.6.10 Liberación de anhídrido carbono.

La cantidad de anhídrido carbónico que se libera en el transcurso de la reacción efervescente es un parámetro no sólo importante al realizar el control de calidad de comprimidos, sino que también se debe tener en cuenta en los estudios de estabilidad. Una disminución en la capacidad de producción de CO₂ al cabo del tiempo indica que la reacción efervescente tiene lugar en el propio comprimido.

3.7 ESTABILIDAD DE LOS COMPRIMIDOS EFERVESCENTES

3.7.1 Características del material de acondicionamiento

Ya que la humedad es la principal fuente de alteración en los comprimidos efervescentes, los materiales de acondicionamiento deben ser impermeables. La mejor solución es que las operaciones de acondicionamiento se efectúen de manera automática, con el fin de evitar cualquier manipulación del comprimido inmediatamente después de la compresión, y en una sala de humedad controlada.

Los tipos de acondicionamiento primario más empleados son:

- tubo de aluminio barnizado interiormente provisto de tapón de polietileno
- tubo de material plástico (polietileno de alta presión o baja densidad), con tapón del mismo material
- acondicionamiento unitario

En el caso de los tubos, es necesario captar la humedad residual que queda en el interior tras cada apertura y cierre. El mantenimiento del grado higrométrico del medio interno por debajo del umbral crítico, absorbiendo la humedad a medida que aparece, se realiza gracias a productos deshidratantes de alta capacidad de absorción, entre los que destacan los geles de sílice.

Los tapones se componen de un cartucho que contiene el gel de sílice cerrado por una tapa redonda de cartón, perfectamente permeable al vapor de agua, o de plástico perforado.

En el caso del acondicionamiento unitario, la conservación puede ser mejorada debido a que la humedad ambiente alrededor del comprimido es muy débil y la protección individual se prolonga hasta el momento de la utilización.

El sistema más conocido de acondicionamiento unitario es el "STRIP-SEAL". Consiste en dos hojas termosoldadas, generalmente con películas complejas (aluminio-polietileno, papel-PE-aluminio, películas celulósicas-PE-aluminio). Este tipo de envase requiere comprimidos sin restos de humedad, ya que al ser completamente hermético, el CO₂ que se desprendería en la reacción efervescente produciría su hinchamiento (25)(61). La mínima imperfección de la hoja, así como una soldadura defectuosa, hace que la humedad exterior penetre en el interior inestabilizando el comprimido (34)(214).

La mayoría de estudios realizados para materiales de envases se decantan por el vidrio y el aluminio en el caso de envases múltiples y destacan la importancia del grosor de la capa de aluminio en el caso de los STRIPS (37)(38)(44)(45)(61)(74)(118)(144)(215-218). Para Hughes (218) ésta debe superar los 0,03 mm de espesor.

Comprobación de la hermeticidad

Moatti (219) comprueba la hermeticidad de tubos que llena con una sustancia desecante (CaCl_2 anhidro, P_2O_5 ó silicagel). Tras cerrarlos con su tapón, se pesan y se llevan a una cámara con humedad constante. Se efectúan pesadas periódicas y se realiza una gráfica del aumento de peso experimentado en función del tiempo.

El método más corriente para comprobar la hermetización de Strips consiste en sumergir una muestra representativa de envases con comprimidos en una cámara llena de agua coloreada. La cámara se cierra y se aplica vacío de 508 a 635 mm de Hg durante 3 minutos. El vacío es luego lentamente liberado durante un período adicional de 3 minutos. Tras la prueba, los envases deben retirarse del agua, dejarse secar y cuidadosamente abrirlos para examinarlos. El agua que hubiera penetrado durante la aplicación de vacío habría iniciado la reacción efervescente y manchando los comprimidos

3.7.2 Estabilidad de la forma acondicionada

En un estudio de estabilidad, se deben tener en cuenta los parámetros climáticos en que el producto se va a comercializar, es decir temperatura y humedad relativa.

Según Kalantzis (45), la FDA considera que los ensayos de envejecimiento acelerado se acepten cuando permiten prever el comportamiento de un medicamento durante dos años a 25°C de temperatura y 75% de humedad relativa.

Los comprimidos, acondicionados o no, se sitúan en desecadores, o en cámaras de humedad controlada. El mantenimiento de una temperatura determinada se asegura utilizando una estufa o un frigorífico. Diferentes temperaturas entre 25 y 50°C, así como una temperatura testigo de 4°C son las más recomendadas.

Las características consideradas en los comprimidos son comentadas a continuación.

Contenido en humedad

El contenido en humedad de los comprimidos efervescentes aumenta generalmente en el curso de la conservación. Ello se debe a la absorción de humedad y a la formación de agua "in situ" durante la degradación de los comprimidos, a causa del inicio de la reacción efervescente.

Evolución del peso

Esta determinación permite poner en evidencia en un primer tiempo una ganancia de humedad, pero también, en una segunda etapa, la pérdida de peso debida al dióxido de carbono liberado cuando la humedad desencadena la reacción efervescente.

Evolución de la dureza

Frecuentemente se observa un ligero aumento de la dureza debido a que la absorción de humedad atmosférica refuerza el poder aglutinante entre las partículas de granulado en el seno del comprimido.

Liberación de CO₂

Esta determinación permite poner en evidencia la particular inestabilidad de los comprimidos efervescentes en presencia de humedad. Con buenas condiciones de almacenamiento no existe prácticamente pérdida en la capacidad de liberación de CO₂.

Anderson y cols. (181) (220) evalúan la estabilidad de comprimidos efervescentes determinando la variación del contenido de CO₂ y la aparición y/o aumento de poros internos. El contenido en CO₂ se determina mediante un método gravimétrico directo utilizando una balanza muy sensible que es capaz de registrar el CO₂ liberado en función del tiempo.

Los autores denominan índice de reactividad (I_R) a:

$$I_R = K \cdot W_P$$

donde W_P es la pérdida final en CO₂ de la solución efervescente y K la constante de proporcionalidad de la reacción.

La porosidad de los comprimidos en el transcurso del tiempo de conservación se determina mediante un porosímetro de intrusión de mercurio.

Los autores concluyen que la disminución del índice de reactividad y el aumento de la porosidad son parámetros muy indicados para evaluar la estabilidad de un comprimido efervescente.

Tiempo de disolución

El tiempo de disolución va unido a la evolución de la dureza y a la vez al contenido en CO₂.

Degradación del principio activo

Como la conservación de los comprimidos efervescentes es muy delicada, es necesario asegurarse que el principio activo no se ha degradado en el transcurso del tiempo.

Faguet y cols. (127)(153)(191) realizaron estudios de conservación de comprimidos efervescentes y de la influencia de la humedad y temperatura sobre diferentes ácidos (ácido cítrico anhídrico, ácido tartárico, ácido fumárico) y carbonatos (bicarbonato sódico, carbonato de calcio, bicarbonato de magnesio, bicarbonato potásico y carbonato de glicina y sodio), así como de mezclas preparadas con los mismos. Las mezclas se realizaron de manera que fuera posible comparar, por una parte, la influencia de los ácidos, y por otra, la de los diferentes carbonatos. En el primer caso el carbonato elegido fue siempre el bicarbonato sódico; en el segundo, el ácido elegido fue el ácido cítrico anhídrico cristalizado.

Los productos y mezclas se conservaron a 30°C y 52% de humedad relativa.

Los resultados demuestran que ninguno de los ácidos estudiados absorbió cantidad importante de agua incluso tras 23 días de exposición. Sólo el ácido cítrico presentó una débil tendencia a aglomerarse, tanto más importante cuanto menor es su granulometría. En cuanto a los carbonatos sólo se manifestó muy higroscópico el bicarbonato potásico y, en menor medida, el carbonato de glicina y sodio.

En el estudio de las mezclas efervescentes se observó que el ácido cítrico era el más sensible frente a la humedad.

Thomis y cols. (221) estudiaron la estabilidad de comprimidos efervescentes que contenían ácido acetilsalicílico, acetaminofeno y ácido ascórbico. Según dichos autores, la vitamina C resiste el calor bastante bien pero su estabilidad se ve drásticamente afectada por la humedad.

4 TRABAJO EXPERIMENTAL

4.1 CARACTERIZACION DE LOS COMPONENTES

Las materias primas empleadas en la parte experimental se pueden clasificar como sigue:

- . Principio activo
Acido ascórbico
- . Acidos
Acido cítrico anhidro
Acido tartárico
Acido málico
Citrato monosódico anhidro
- . Carbonatos
Bicarbonato sódico
Bicarbonato sódico tratado
Carbonato de glicina y sodio
Carbonato sódico anhidro
- . Aglutinantes
Glicina
Kollidon^R 25 (PVP K-25)
PVP 40
- . Diluyentes
Sorbitol Instant^R
Manitol FG^R
Lactosa Fast Flo^R
Pharmatose DCL 21^R
Tablettose^R
Sacarosa granulada 227-A.2^R
Dextrosa granulada 070-A.14^R
Emdex^R
- . Lubrificantes
Benzoato sódico
Polietilenglicol 6000
Acido fumárico
Acido adípico
- . Edulcorantes
Sacarinato sódico

Las materias primas se caracterizan mediante la determinación de parámetros físicos de interés farmacéutico que se describen a continuación. Todas las muestras han sido pasadas por un tamiz de 1 mm de luz.

Observación microscópica

Se utiliza un estereomicroscopio Zeiss SV8 provisto de una cámara Polaroid. La observación microscópica permite conocer el aspecto del producto, su tamaño y su forma. La realización de una microfotografía sirve como documentación de dichos parámetros.

Granulometría

De acuerdo con la granulometría del producto se emplean dos aparatos diferentes:

- a) Tamizadora vibratoria
- b) Tamizadora a chorro de aire

a) Método de la Tamizadora vibratoria

En este método se utiliza la tamizadora electromagnética C.I.S.A. provista de tamices de 200 mm de diámetro y de luces de malla siguientes:

- 1000 μm
- 800 μm
- 600 μm
- 500 μm
- 400 μm
- 250 μm
- 177 μm
- 100 μm

Los tamices se colocan uno encima del otro, de menor a mayor luz de malla, en forma ascendente, situando el colector en la base. Sobre el tamiz superior se vierten aproximadamente 100 g de producto exactamente pesados y se conecta el aparato en la posición 4. La vibración se mantiene durante 20 minutos.

Una vez transcurrido dicho tiempo, se pesa la fracción retenida sobre cada tamiz y se calcula el porcentaje. El resultado se expresa del modo siguiente:

> 1000 μm
 1000 μm - 800 μm
 800 μm - 600 μm
 600 μm - 500 μm
 500 μm - 400 μm
 400 μm - 250 μm
 250 μm - 177 μm
 177 μm - 100 μm
 < 100 μm

A partir de los datos obtenidos se calcula el diámetro medio.

b) Método de la tamizadora a chorro de aire

Este procedimiento utiliza la tamizadora a chorro de aire Alpine A 200 LS, según normas NF X-11-640, DIN 10765 y DIN 53734 (Fig. 16). Los tamices empleados poseen 200 mm de diámetro y las luces de malla siguientes:

- 1000 μm
- 710 μm
- 500 μm
- 250 μm
- 180 μm
- 125 μm
- 90 μm
- 63 μm
- 45 μm

En la tamizadora se coloca el tamiz de 45 μm y sobre el aproximadamente 10 g de producto exactamente pesado. Se pone en marcha el aparato con una presión de aire de aspiración entre 2500 y 3000 Pa, que se mantiene 10 minutos. Una vez transcurrido dicho tiempo, se recoge la parte de muestra retenida sobre el tamiz y se pesa. Esta cantidad se coloca sobre el tamiz de 63 μm , el cual se sitúa en la tamizadora. Se repiten las operaciones anteriores con este tamiz y con el resto, de forma que siempre se coloca el de luz de malla inmediato superior. Se calcula el porcentaje de la fracción retenida sobre cada tamiz y se expresa el resultado como sigue:

> 1000 μm
 1000 μm - 710 μm
 710 μm - 500 μm
 500 μm - 250 μm
 250 μm - 180 μm
 180 μm - 125 μm
 125 μm - 90 μm
 90 μm - 45 μm
 < 45 μm

También en este caso se calcula el diámetro medio.

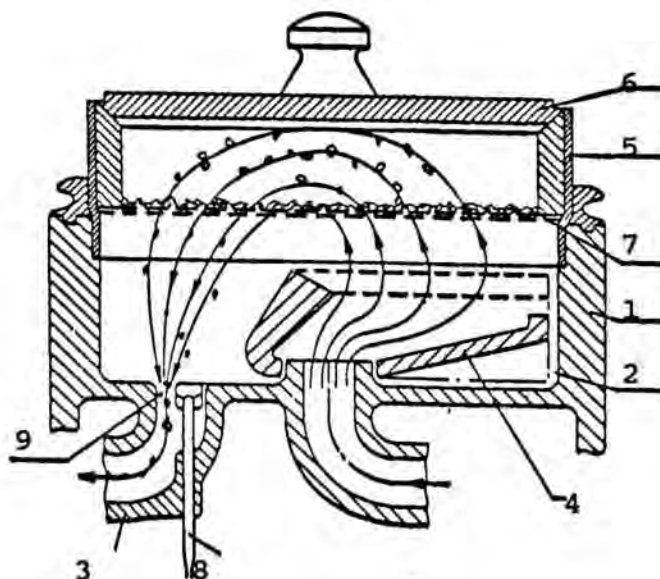


Figura. 16 Tamizadora a chorro de aire

- 1 - Carcasa
- 2 - Cámara de aspiración
- 3 - Canal de aspiración
- 4 - Boquilla giratoria
- 5 - Soporte del tamiz
- 6 - Tapa
- 7 - Tamiz
- 8 - Tubo de control de presión
- 9 - Abertura ajustable

Densidad

La densidad a granel y la densidad aparente de ácidos, carbonatos y diluyentes se determina mediante un voluménmetro de asentamiento Engelsmann STAV 2003, según normas DIN 53194, ASTM 527-70 e ISO R 787.

Se tara una probeta de 250 ml y se llena con 100 g de producto. Se pesa el conjunto y se calcula la densidad de la muestra (d_0 , densidad aireada o a granel). Se coloca la probeta en el voluménmetro y se registran 10 golpes en el contador. Se pone en marcha el aparato y se permite que golpee las 10 veces. Una vez parado el voluménmetro, se lee el volumen alcanzado (V_{10}) y se calcula la densidad (d_{10}). Se repite la misma operación para V_{500} y d_{500} . Se calculan $V_{10} - V_{500}$ y el índice de Carr (I.C.) mediante la fórmula siguiente:

$$I.C. = \frac{100 \cdot (d_{500} - d_0)}{d_{500}}$$

Humedad

Los métodos utilizados para determinar la humedad de las materias primas son:

- Karl-Fischer
- Pérdida por desecación mediante el aparato Max-50

El método Karl-Fischer ha sido empleado en el caso de que lo especifique la farmacopea europea, británica o U.S.P.

Para el bicarbonato sódico se ha utilizado además el método señalado por la USP XXII, que consiste en secar el producto sobre silicagel durante 4 horas.

Para la determinación de la pérdida por desecación se utiliza el aparato Max-50 de Arizona Instruments, el cual aprovecha la tecnología informática para reducir los tiempos de ensayo y aumentar la precisión de los procedimientos tradicionales de secado en estufa de vacío o de convección.

El proceso comienza con la colocación sobre el platillo de la balanza de una cantidad de muestra equivalente aproximadamente al 50% de su capacidad. Previamente la balanza se programa a 90°C y se espera hasta que avise que el platillo ha alcanzado dicha temperatura. La balanza registra el peso inicial de la muestra antes de comenzar la prueba y envía a un microprocesador la reducción de peso en la misma para su evaluación. Se promedian las lecturas para eliminar interferencias de señal o datos erróneos. El microprocesador calcula una concentración final de humedad basada en la velocidad de pérdida de peso de la muestra, comparada con la porción exponencial de una curva de secado estándar. La prueba continúa hasta que la concentración de humedad pronosticada concuerda, dentro de un determinado margen de porcentaje, con la concentración real de humedad que aparece en la pantalla. El margen de porcentaje entre las concentraciones de humedad pronosticada y real varía según la programación del sistema y el nivel de humedad de las muestras.

El programa elegido en este trabajo es el 06, que se utiliza para muestras de humedad baja en las que se desea un alto grado de precisión y sensibilidad. Los tiempos de prueba son más largos, ya que requiere una concordancia estrecha entre las concentraciones pronosticada y real, por lo que el proceso continúa hasta que la muestra queda casi seca. La concordancia entre las concentraciones pronosticada y real se halla dentro de un margen del 0,015% a 0,12% con niveles de humedad de entre 0 y 100%. La desviación estándar calculada de los resultados puede ser de hasta sólo +/- 0,02%.

Higroscopicidad

En este trabajo se han obtenido las isotermas de sorción para las materias primas utilizadas calculando las humedades de equilibrio a determinadas humedades relativas y a una temperatura dada mediante dos procedimientos diferentes:

- a) - Método de los desecadores
- b) - Método del aparato de Mahler

a) Método de los desecadores

Se ha seguido el método descrito en la obra "Handbook of pharmaceutical excipients" (7).

Se utilizan 9 desecadores de vidrio, que contienen diferentes soluciones salinas saturadas, agitadas permanentemente (Tabla 30), con el fin de mantener una humedad relativa constante.

Se pesan de 100 a 200 mg de muestra con una precisión de 0,1 mg en pesasustancias (25 mm de diámetro externo y 40 mm de altura, con 12 ml de capacidad), previamente tarados y numerados. Se introducen tres pesasustancias en cada uno de los desecadores y se conservan en su interior durante una semana a $25^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$. Este período se considera suficiente para que las muestras alcancen la humedad de equilibrio. Se determina el aumento de peso experimentado y se calcula el contenido de humedad de equilibrio (CHE) mediante la siguiente ecuación:

$$\text{CHE} = \frac{P - (P_0 \cdot H)}{P_0 - P_0 H} \cdot 100$$

P = peso final

P_0 = peso inicial

H = % de humedad al
inicio de la prueba

Con los valores obtenidos se traza la isoterma de sorción para cada una de las muestras.

Tabla 30 Soluciones saturadas utilizadas con las humedades relativas correspondientes a 25 °C (7)

<u>Solución salina saturada</u>	<u>% de Humedad relativa a 25°C</u>
Cloruro de litio	11
Acetato potásico	23
Cloruro magnésico	33
Carbonato potásico	43
Nitrato magnésico	52
Nitrito sódico	64
Cloruro sódico	75
Bromuro potásico	83
Nitrato potásico	93

b) Método del aparato de Mahler

Se utiliza el aparato de Mahler descrito en el apartado 3.5.1. Se pesan entre 600 y 800 mg de producto y el aparato va aumentando automáticamente la temperatura del agua del baño, a medida que se alcanzan los diferentes estados de equilibrio. De esta manera se va variando la humedad relativa de la cámara donde se encuentra la muestra. Las diferentes temperaturas del agua utilizadas con las correspondientes humedades relativas pueden verse en la Tabla 31.

Tabla 31 Temperaturas del baño con las correspondientes humedades relativas.

<u>Temperatura baño de agua</u>	<u>Humedad relativa en cámara de muestra</u>
1,1°C	22,0 %
9,6°C	40,0 %
13,0°C	50,0 %
15,8°C	60,0 %
18,2°C	70,0 %
20,3°C	80,0 %
21,1°C	84,0 %
21,9°C	88,0 %
22,6°C	92,0 %
23,1°C	95,0 %

El tiempo necesario para llegar al estado de equilibrio depende de la sustancia y de la humedad relativa.

Con los valores obtenidos se traza la isoterma de sorción para cada sustancia.



FARMACIA

Electricidad estática

La electricidad estática ha sido determinada mediante el método descrito por Guyot (116), consiste en cargar por fricción una varilla de vidrio y una de caucho. La primera atraerá a polvos cargados negativamente y la segunda a productos con carga positiva.

4.1.1 Principio activo: Acido ascórbico.

Fabricante: Merck

Lote: 203 H387274

Aspecto: Cristales prismáticos, de tamaño entre 0,2 y 0,5 mm (Fig.17)

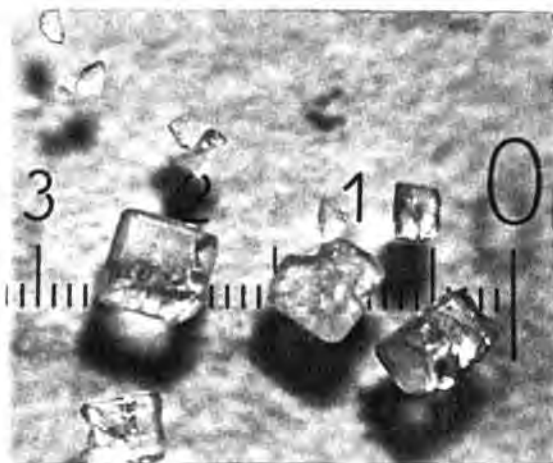


Figura 17 Observación microscópica. La distancia entre números corresponde a 1mm.

Granulometría: La dispersión granulométrica obtenida mediante la tamizadora vibratoria se representa en la figura 18. El diámetro medio calculado es de 301,9.

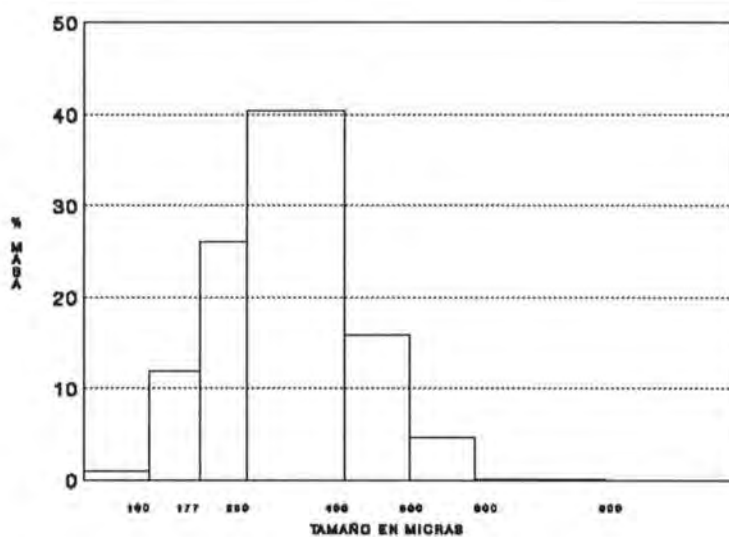


Figura 18 Dispersión granulométrica porcentual.

Capacidad de asentamiento

$d_0 = 0,952 \text{ g/ml}$
 $d_{500} = 1,075 \text{ g/ml}$
 $I.C. = 9,84\%$
 $V_{10} = 101 \text{ ml}$
 $V_{500} = 93 \text{ ml}$
 $V_{10} - V_{500} = 8 \text{ ml}$

Según estos datos se puede concluir que el producto tiene un deslizamiento excelente.

Humedad (Método Max 50): 0,303%

Higroscopicidad: Las isotermas de sorción se representan en las figuras 18 y 19. El producto no es higroscópico y pertenece a la clase 1 (apartado 3.3.5).

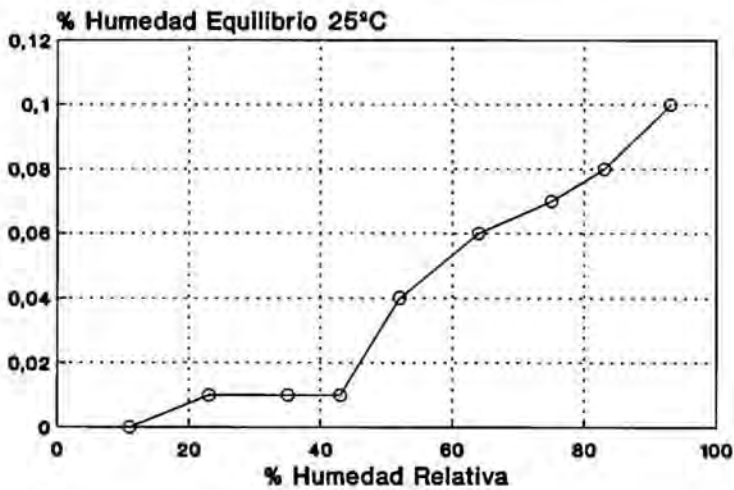


Figura 18 Isoterma de sorción obtenida mediante el método de los desecadores

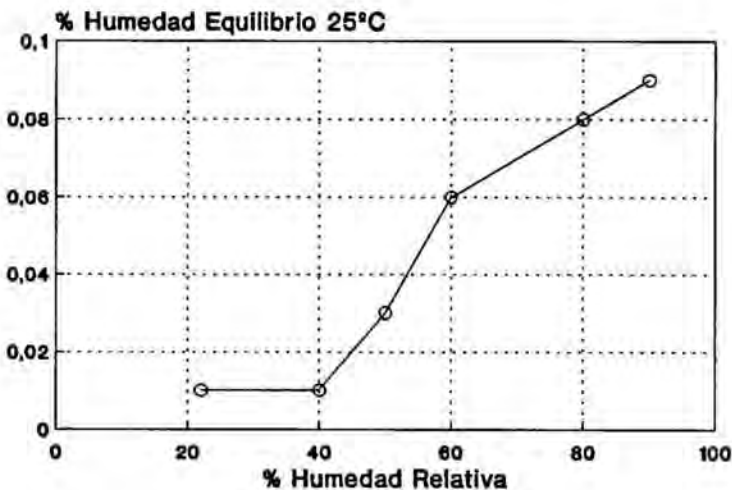


Figura 19 Isoterma de sorción obtenida mediante el método del aparato de Mahler

Electricidad estática: Positiva

4.1.2 Excipientes

4.1.2.1 Acidos y sales ácidas

Acido cítrico anhídrico

Distribuidor: Quimidroga, S.A

Lote: 0645

Aspecto: Cristales de tamaño entre 0,2 y 0,6 mm (Fig. 20).

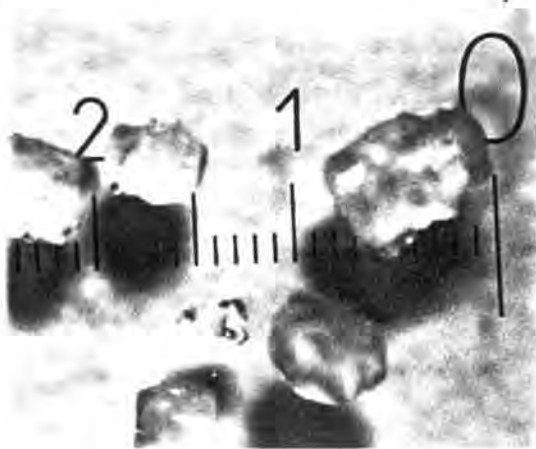


Figura 20 Observación microscópica. La distancia entre números corresponde a 1 mm.

Granulometría: La dispersión obtenida mediante el método de la tamizadora vibratoria se representa en la figura 21. El diámetro medio calculado es de 421,7 μ m.

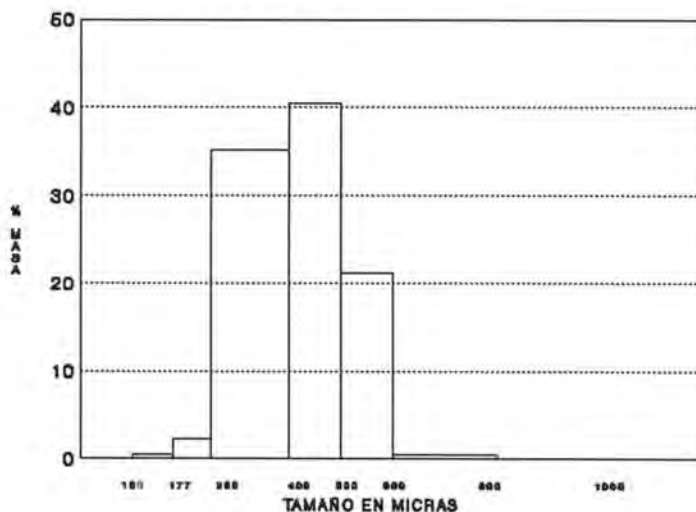


Figura 21 Dispersión granulométrica porcentual.

Capacidad de asentamiento

$d_0 = 0,93 \text{ g/ml}$
 $d_{500} = 1,00 \text{ g/ml}$
 $I.C. = 6,542\%$
 $V_{10} = 104 \text{ ml}$
 $V_{500} = 100 \text{ ml}$
 $V_{10} - V_{500} = 4 \text{ ml}$

Según estos datos, se puede concluir que el producto posee un deslizamiento excelente (apartado 3.5.2)

Humedad (Método Max 50): 0,33%
(Método Karl-Fischer): 0,23079%

Higroscopicidad: La isoterma de sorción representada en la figura 22 demuestra que el producto es muy higroscópico y que pertenece a la clase 4 (apartado 3.3.5).

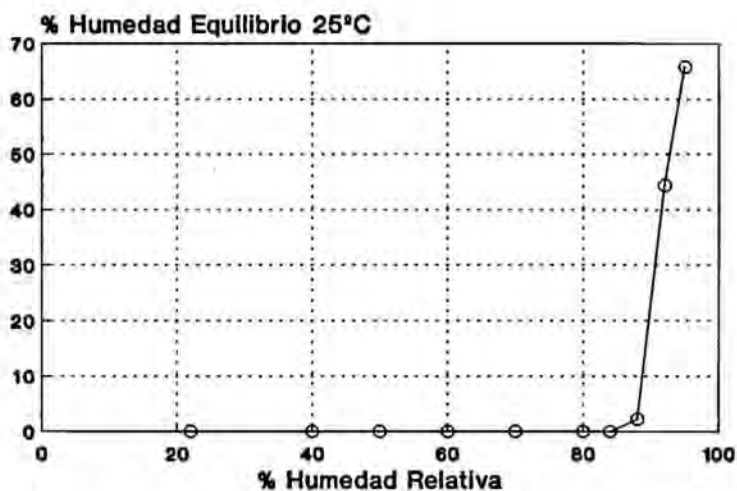


Figura 22 Isoterma de sorción obtenida mediante el método del aparato de Mahler

Electricidad estática: Positiva

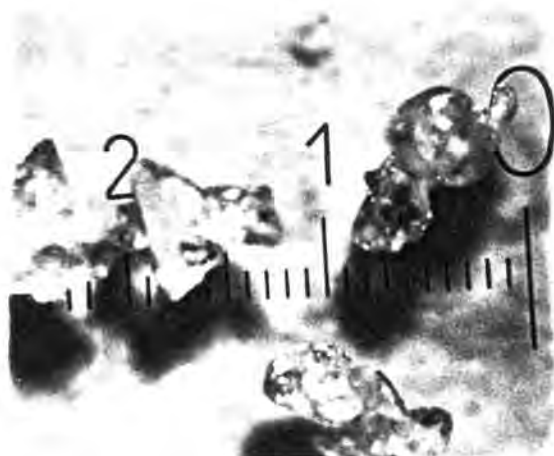
Acido tartárico**Distribuidor:** Panreac**Código:** 141066**Aspecto:** Cristales de tamaño entre 250 μm y 1000 μm (Fig. 23)

Figura 23 Observación microscópica. La distancia entre números corresponde a 1mm.

Granulometría: La dispersión granulométrica obtenida mediante el método de la tamizadora vibratoria se representa en la figura 24.

El diámetro medio es de 652,6 μm .

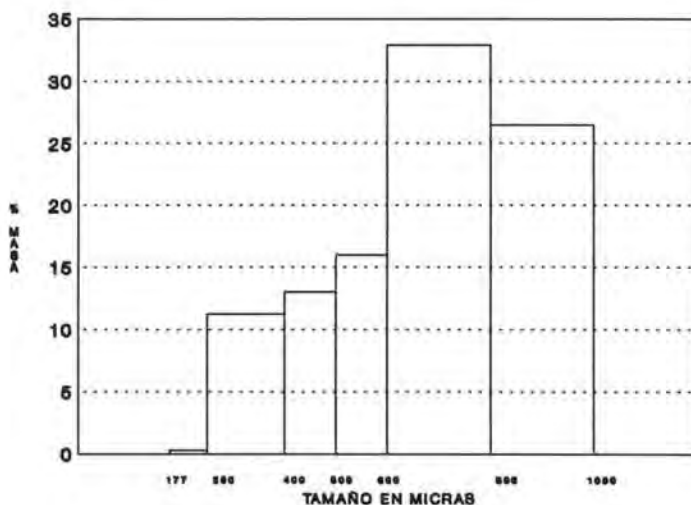


Figura 24 Dispersión granulométrica porcentual.

Capacidad de asentamiento

$d_0 = 0,892 \text{ g/ml}$
 $d_{500} = 0,943 \text{ g/ml}$
 $I.C. = 5,408\%$
 $V_{10} = 110 \text{ ml}$
 $V_{500} = 106 \text{ ml}$
 $V_{10} - V_{500} = 4 \text{ ml}$

Según estos datos, se puede concluir que el producto posee un deslizamiento excelente (apartado 3.5.2)

Humedad (Método Max 50): 0,276%

Higroscopicidad: En la figura 25 se representa la isoterma de sorción. No es un producto higroscópico y pertenece a la clase 1 (apartado 3.3.5)

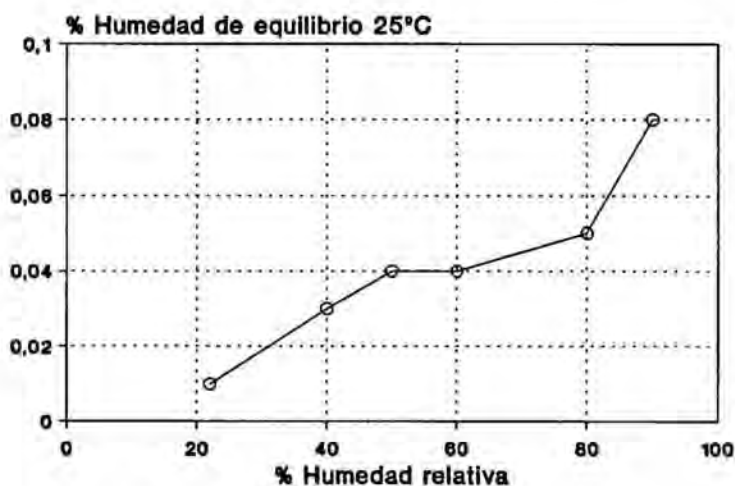


Figura 25 Isoterma de sorción obtenida mediante el método del aparato de Mahler.

Electricidad estática: Positiva

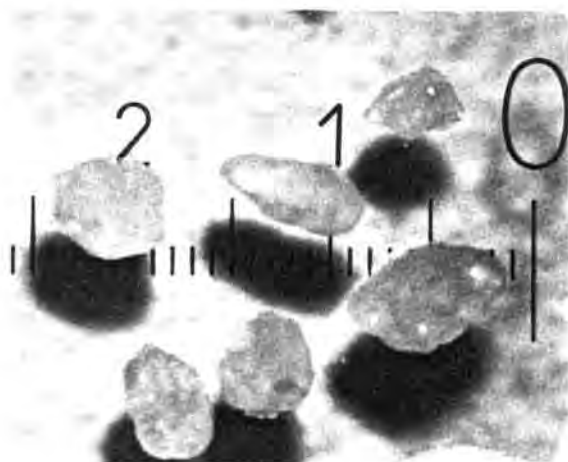
Acido málico**Fabricante:** Panreac**Código:** 142051**Aspecto:** Cristales de tamaño general entre 250 μm y 500 μm (Fig.26)

Figura 26 Observación microscópica. La distancia entre números correspondiente a 1 mm.

Granulometría: La dispersión granulométrica obtenida mediante el método de la tamizadora a chorro de aire se representa en la figura 27. El diámetro medio calculado es de 652,6 μm .

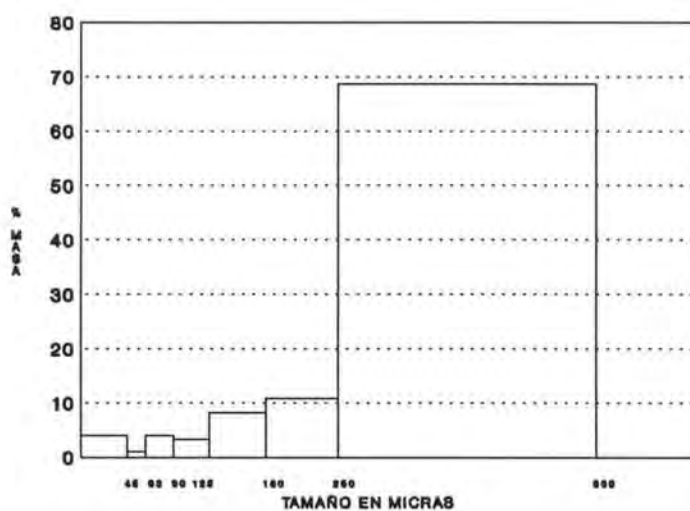


Figura 27 Dispersión granulométrica porcentual.

Capacidad de asentamiento

$d_0 = 0,833 \text{ g/ml}$
 $d_{500} = 0,934 \text{ g/ml}$
 $I.C. = 10,813\%$
 $V_{10} = 116 \text{ ml}$
 $V_{500} = 107 \text{ ml}$
 $V_{10} - V_{500} = 9 \text{ ml}$

Según estos datos, se puede concluir que el producto posee un deslizamiento excelente (apartado 3.5.2).

Humedad (Método Max 50): 0,88%

Higroscopicidad: Las isotermas de sorción se representan en las figuras 28 y 29. El producto es muy higroscópico y pertenece a la clase 4. (apartado 3.3.5).

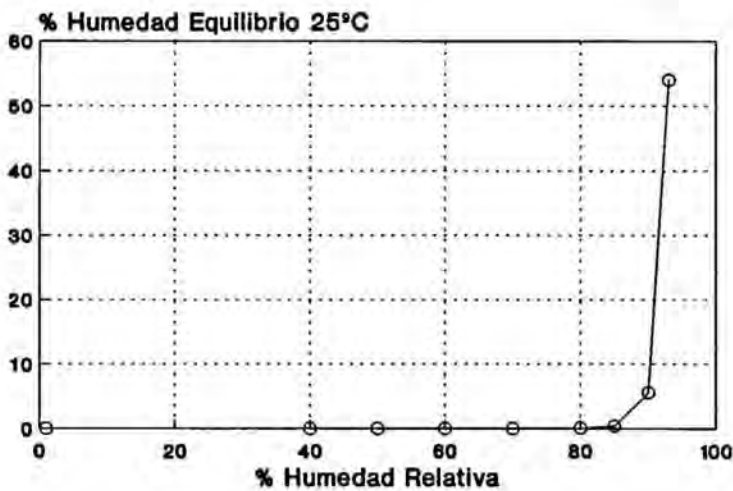


Figura 28 Isoterma de sorción obtenida mediante el método del aparato de Mahler

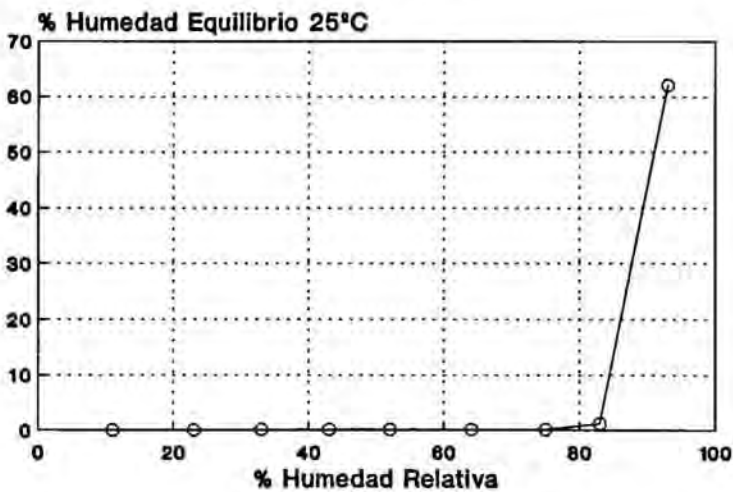


Figura 29 Isoterma de sorción obtenida mediante el método de los desecadores

Electricidad estática: Positiva

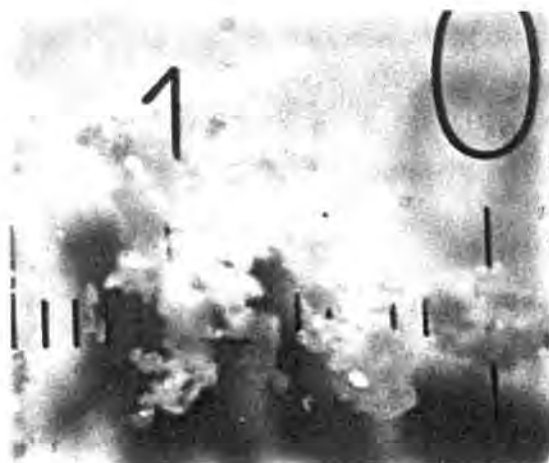
Citrato monosódico anhidroFabricante: PanreacCódigo: 141653Aspecto: Polvo cristalino de tamaño general inferior a $250 \mu\text{m}$ (Figura 30).

Figura 30 Observación microscópica. La distancia entre números corresponde a 1 mm.

Granulometría: La dispersión granulométrica obtenida mediante el método de la tamizadora vibratoria se representa en la figura 31. El diámetro medio calculado es de $147,8 \mu\text{m}$.

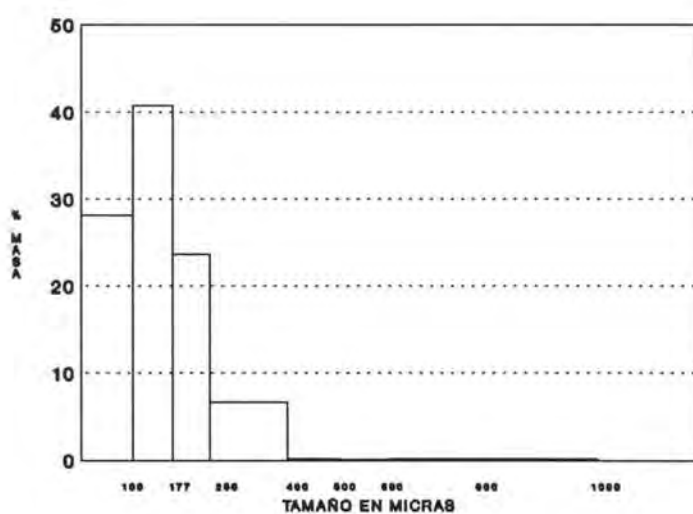


Figura 31 Dispersión granulométrica porcentual

Capacidad de asentamiento

$d_0 = 0,487 \text{ g/ml}$
 $d_{500} = 0,636 \text{ g/ml}$
 $I.C. = 23,42\%$
 $V_{10} = 185 \text{ ml}$
 $V_{500} = 157 \text{ ml}$
 $V_{10} - V_{500} = 28 \text{ ml}$

Según estos datos, se puede concluir que el producto posee un deslizamiento pobre (apartado 3.5.2)

Humedad (Método Max 50): 0,436%

Higroscopicidad: En la figura 32 se representa la isoterma de sorción. El producto es ligeramente higroscópico y pertenece a la clase 2 (apartado 3.3.5).

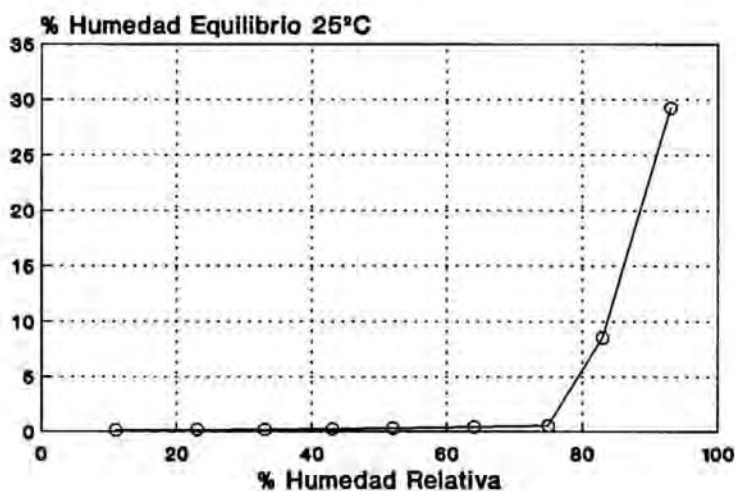


Figura 32 Isoterma de sorción obtenida mediante el método de los desecadores

Electricidad estática: Positiva

4.1.2.2 Carbonatos

Bicarbonato sódico

Fabricante: Merck

Lote: 104 K 15322723

Aspecto: Polvo cristalino de tamaño general inferior a 200 μm (Fig. 33).



Figura 33 Observación microscópica. La distancia entre números corresponde a 1 mm.

Granulometría: La dispersión granulométrica obtenida mediante el método de la tamizadora a chorro de aire se representa en la figura 34. El diámetro medio calculado es de 88 μm .

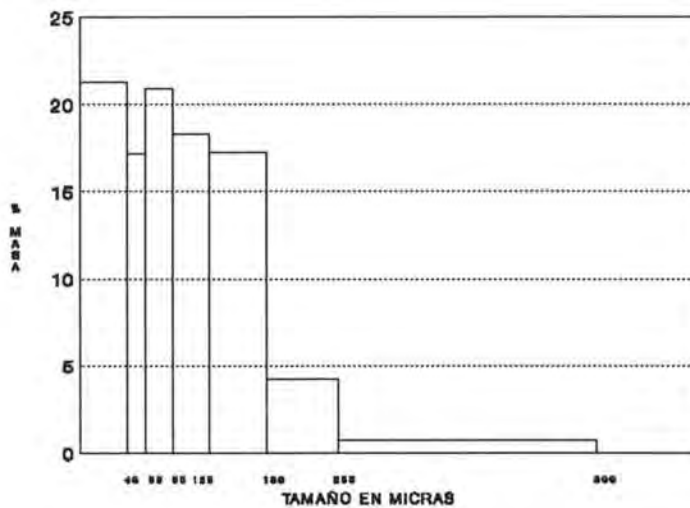


Figura 34 Dispersión granulométrica porcentual.

Capacidad de asentamiento

$d_0 = 0,961 \text{ g/ml}$
 $d_{500} = 1,250 \text{ g/ml}$
 $I.C. = 23,12\%$
 $V_{10} = 94 \text{ ml}$
 $V_{500} = 80 \text{ ml}$
 $V_{10} - V_{500} = 14 \text{ ml}$

Según estos datos, se puede concluir que el producto posee un deslizamiento pobre (apartado 3.5.2).

Humedad (Método Max 50 LOD 60°C): 0,176%
(Método USP XXII): 0,110%

Higroscopicidad: La isoterma de sorción se representa en la figura 35. El producto no es higroscópico y pertenece a la clase 1 (apartado 3.3.5).

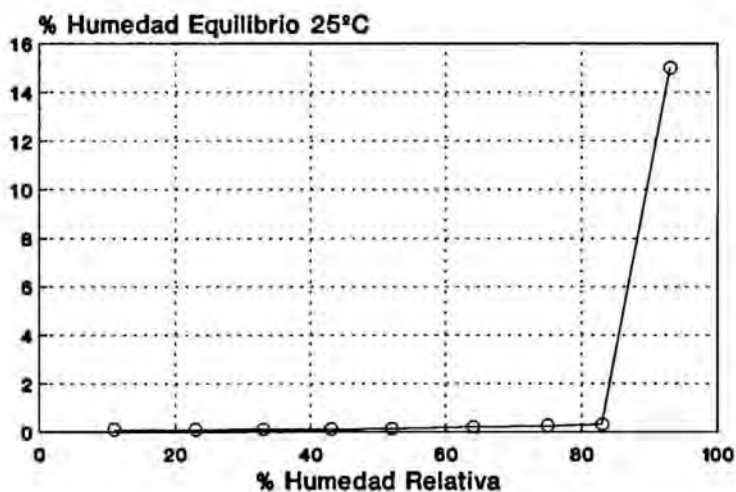


Figura 35 Isoterma de sorción obtenida mediante el método de los desecadores

Electricidad estática: Ligeramente positiva

Bicarbonato sódico (Tratado)

Fabricante: Merck

Lote: 104 K 15322723*

Preparación muestra

El bicarbonato sódico tratado se obtiene calentando el bicarbonato sódico a 100°C, lo que hace que parte del bicarbonato se convierta en carbonato.

El primer estudio realizado consiste en la obtención de una curva de evolución del contenido de carbonato en función del tiempo de calentamiento

Para ello se introduce en una estufa de aire forzado a 100°C cuatro pesasustancias destapadas que contienen cada uno aproximadamente 100 g de bicarbonato. Cada 5 minutos se agitan para homogeneizar el producto. A los 15 minutos se extrae un pesasustancias de la estufa, se tapa y se introduce en un desecador para que se enfríe. Sucesivamente se extraen los otros pesasustancias a los 30, 45 y 60 minutos. Una vez fríos, se valora su contenido en carbonato mediante el método descrito en la norma francesa NF T 20-442 (222). Este método se basa en que el carbonato sódico se disuelve totalmente en una solución saturada de cloruro sódico a 20°C, mientras que el bicarbonato sódico lo hace en cantidad relativamente pequeña y casi constante. Se pesan exactamente unos 10 g de muestra de bicarbonato tratado y se incorporan en un matraz que contiene 25,0 ml de solución saturada de cloruro sódico. Tras agitar enérgicamente, el matraz se introduce en un baño de agua a $20 \pm 0,2^\circ\text{C}$ durante 30 minutos, agitando frecuentemente. Se filtra la suspensión obtenida a través de $40 \mu\text{m}$ y se pipetea 10,0 ml del filtrado, que debe ser totalmente transparente, en un matraz de 250 ml. Se añaden 50 ml de agua y 5 gotas de solución de azul de bromofenol en etanol del 95% (1g/l), valorando posteriormente con ácido clorhídrico 0,1 N. La norma incluye un diagrama en el que se puede leer directamente los gramos de carbonato sódico correspondientes a los mililitros de ácido clorhídrico consumidos. A continuación se calcula el porcentaje de carbonato sódico presente en la muestra.

Se obtiene la media de las cinco determinaciones realizadas para cada pesasustancias y se representa el porcentaje de carbonato en función del tiempo (Fig. 36). El coeficiente de variación obtenido resulta siempre inferior al 2%.

Se toma como óptimo un tratamiento de 100°C durante 45 minutos. Con este tratamiento se consiguen porcentajes de carbonato alrededor del 9%.

El bicarbonato sódico tratado utilizado en este trabajo se ha producido utilizando estas condiciones y posteriormente pasándolo a través de un tamiz de 1 mm de luz.

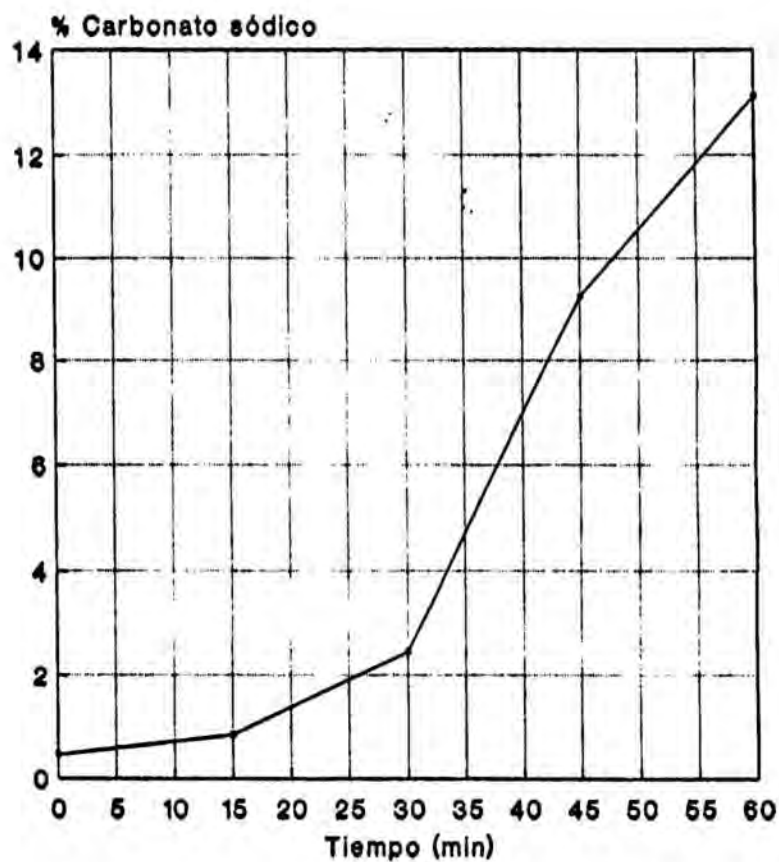


Figura 36 Porcentaje de carbonato sódico en función del tiempo contenido en el bicarbonato sódico calentado a 100°C.

Aspecto: Polvo cristalino de tamaño general inferior a $200\ \mu\text{m}$ (Fig. 37)

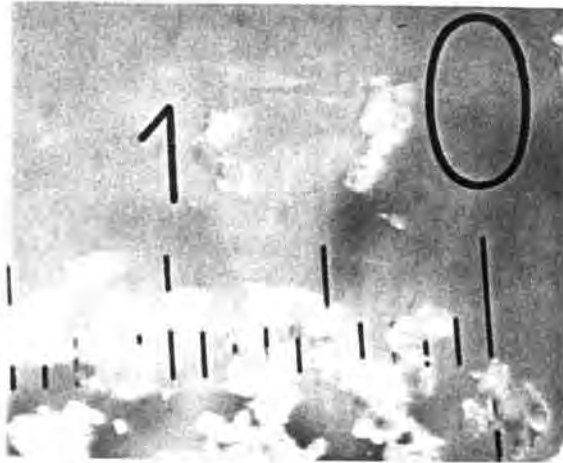


Figura 37 Observación microscópica. La distancia entre números corresponde a 1 mm

Granulometría: La dispersión granulométrica obtenida mediante el método de la tamizadora a chorro de aire se representa en la Figura 38. El diámetro medio calculado es de $87,2\ \mu\text{m}$.

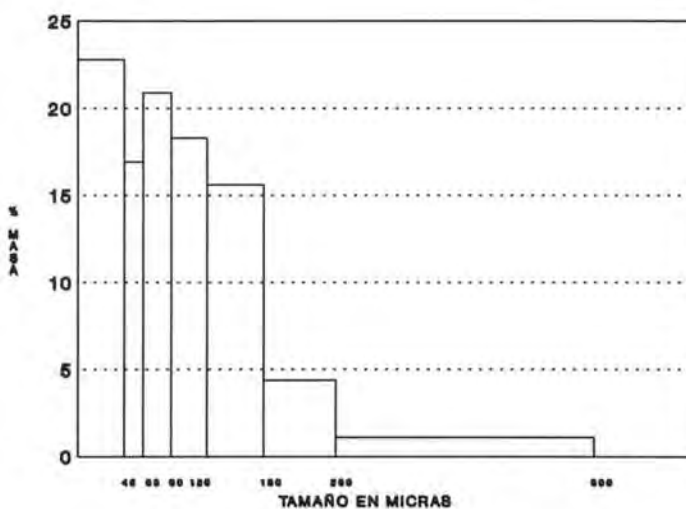


Figura 38 Dispersión granulométrica porcentual

Capacidad de asentamiento

$d_0 = 0,970 \text{ g/ml}$
 $d_{500} = 1,265 \text{ g/ml}$
 $I.C. = 23,32\%$
 $V_{10} = 89 \text{ ml}$
 $V_{500} = 79 \text{ ml}$
 $V_{10} - V_{500} = 10 \text{ ml}$

Según estos datos, se puede concluir que el producto posee un delizamiento pobre (apartado 3.5.2).

Humedad (Método USP XXII): 0%

Higroscopicidad: La isoterma de sorción representada en la figura 39 demuestra que el bicarbonato sódico tratado es más higroscópico que el producto sin tratar, correspondiendo a la clase 4 de productos muy higroscópicos (apartado 3.3.5). Esto contradeciría lo que se manifiesta en la literatura (4) (38) (44) (47) (52) (53) (55).

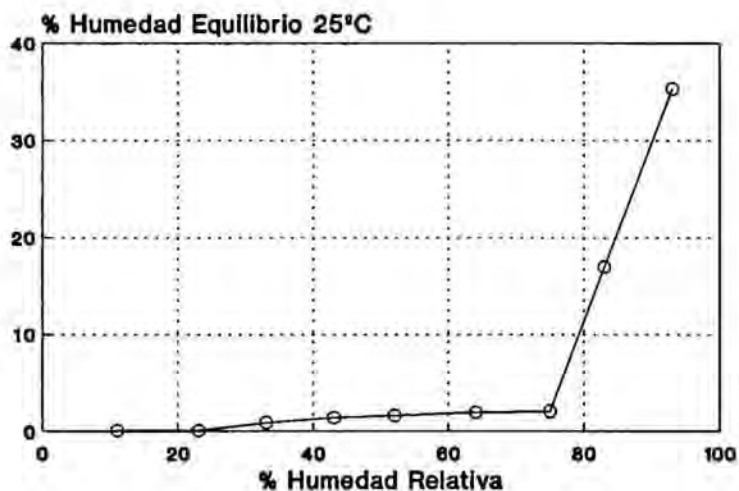


Figura 39 Isoterma de sorción obtenida mediante el método de los desecadores

Electricidad estática: Ligeramente positiva

Carbonato de glicina y sodio

Fabricante: Tessendero Chemie

Lote: 120

Aspecto: Polvo cristalino de tamaño irregular (Fig. 40).



Figura 40 Observación microscópica. La distancia entre números corresponde a 1 mm.

Granulometría: La dispersión granulométrica obtenida mediante el método de la tamizadora a chorro de aire se representa en la figura 41. El diámetro medio calculado es de 216 μm .

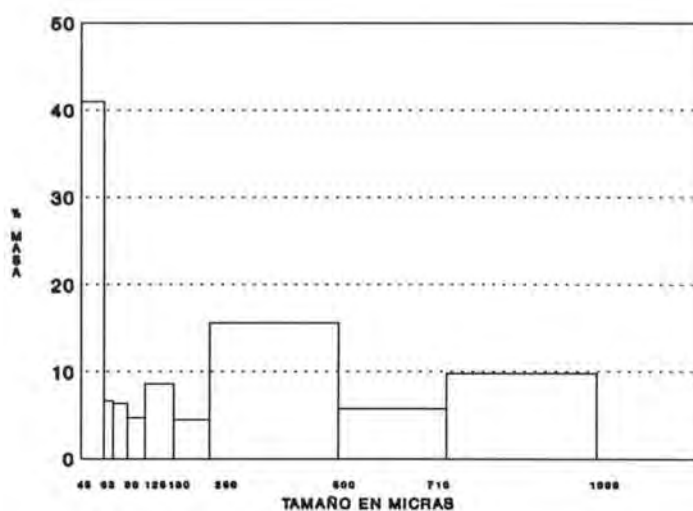


Figura 41 Dispersión granulométrica porcentual.

Capacidad de asentamiento

$d_0 = 0,877 \text{ g/ml}$
 $d_{500} = 1,162 \text{ g/ml}$
 $I.C. = 24,52\%$
 $V_{10} = 110 \text{ ml}$
 $V_{500} = 86 \text{ ml}$
 $V_{10} - V_{500} = 14 \text{ ml}$

Según estos datos, se puede concluir que el producto posee un deslizamiento pobre (apartado 3.5.2).

Humedad (Método Max 50): 0,705%

Higroscopicidad: En la figura 42 se representa la isoterma de sorción. El producto no es higroscópico y pertenece a la clase 1 (apartado 3.3.5).

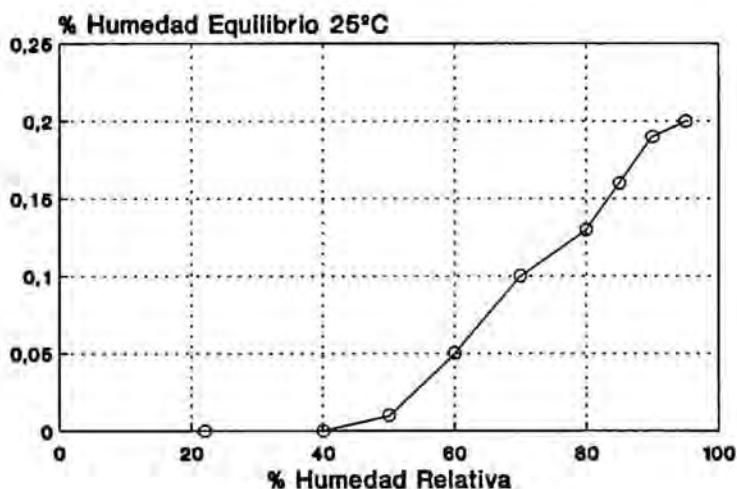


Figura 42 Isoterma de sorción obtenida mediante el método del aparato de Mahler

Electricidad estática: Positiva

Carbonato de sodio anhidro

Fabricante: Merck

Lote: 924 A420898

Aspecto: Cristales de tamaño general inferior a $500\ \mu\text{m}$ (Fig. 43)

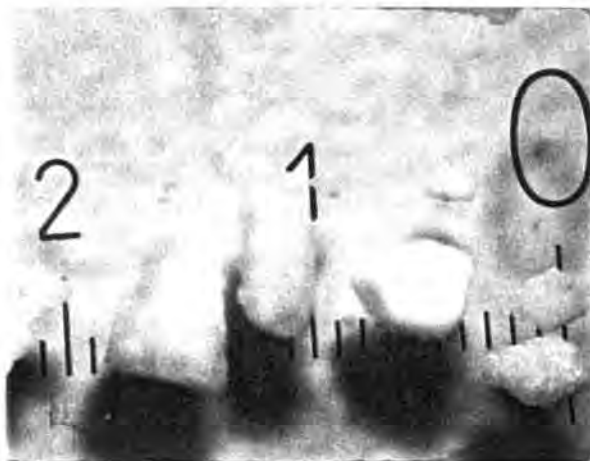


Figura 43 Observación microscópica. La distancia entre números corresponde a 1 mm.

Granulometría: La dispersión granulométrica obtenida mediante el método de la tamizadora a chorro de aire se representa en la figura 44. El diámetro medio calculado es de $286\ \mu\text{m}$.

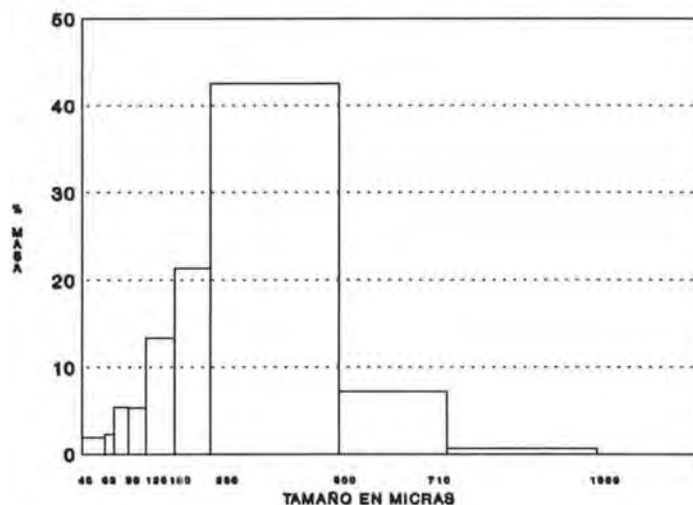


Figura 44 Dispersión granulométrica porcentual.

Capacidad de asentamiento

$$d_0 = 1,086 \text{ g/ml}$$

$$d_{500} = 1,25 \text{ g/ml}$$

$$I.C. = 13,12\%$$

$$V_{10} = 85 \text{ ml}$$

$$V_{500} = 80 \text{ ml}$$

$$V_{10} - V_{500} = 5 \text{ ml}$$

Según estos datos, se puede concluir que el producto posee un deslizamiento excelente (apartado 3.5.2).

Humedad (Método Max 50): 0,276%

Higroscopicidad: Según la isoterma de sorción representada en la figura 45, se trata de un producto muy higroscópico, de clase 4 (apartado 3.3.5), eflorescente a humedades superiores al 90%.

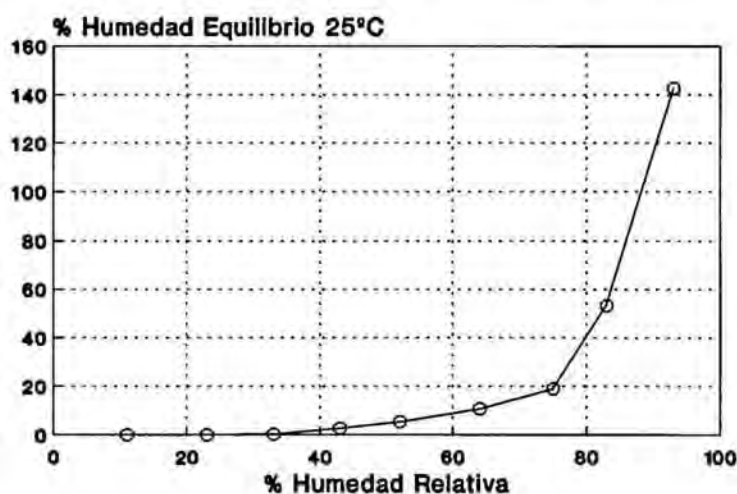


Figura 45 Isoterma de sorción obtenida mediante el método de los desecadores

Electricidad estática: Positiva

4.1.2.3 Aglutinantes

Sorbitol instant^R

Se trata de un sorbitol especial para compresión directa.

Fabricante: Merck

Lote: 035 K14314590

Aspecto: Cristales de tamaño general superior a 250 μm (Fig. 46)

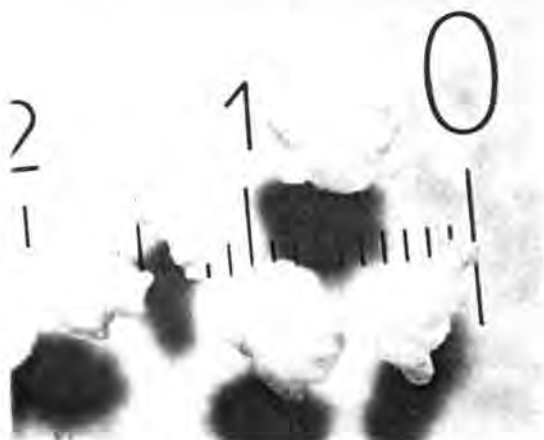


Figura 46 Observación microscópica. La distancia entre números corresponde a 1 mm.

Granulometría: La dispersión granulométrica obtenida mediante el método de la tamizadora vibratoria se representa en la figura 47. El diámetro medio calculado es de 453 μm .

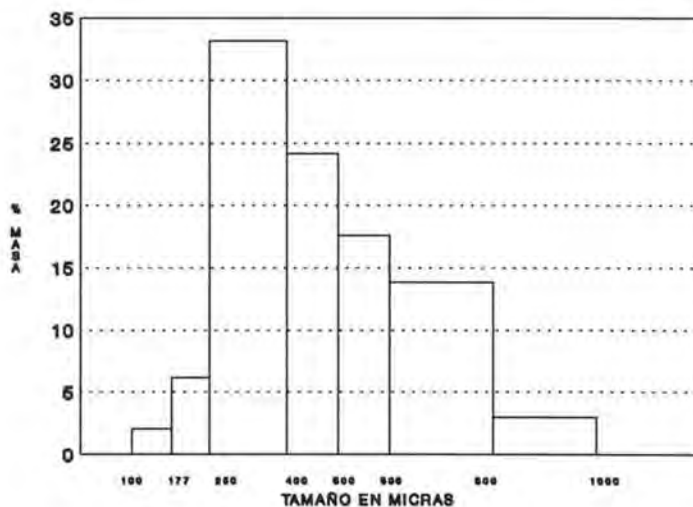


Figura 47 Dispersión granulométrica porcentual

Capacidad de asentamiento

$d_0 = 0,425 \text{ g/ml}$
 $d_{500} = 0,480 \text{ g/ml}$
 $I.C. = 11,45\%$
 $V_{10} = 225 \text{ ml}$
 $V_{500} = 208 \text{ ml}$
 $V_{10} - V_{500} = 17 \text{ ml}$

Según estos datos se puede concluir que el producto posee un deslizamiento excelente (apartado 3.5.2).

Humedad (Método Max 50): 0,223%
(Método Karl-Fischer): 1,1088%

Higroscopicidad: La isoterma de sorción se representa en la figura 48. El producto es muy higroscópico y corresponde a la clase 4 (apartado 3.3.5).

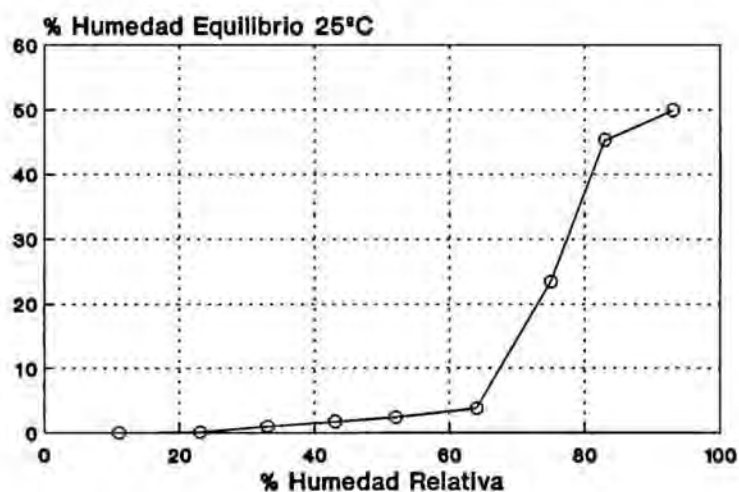


Figura 48 Isoterma de sorción obtenida mediante el método del aparato de Mahler

Electricidad estática: Positiva

Manitol FG^R

Se trata de un manitol granular, especial para compresión directa.

Fabricante: Roquette

Aspecto: Cristales de tamaño general inferior a 400 μm (Fig. 49).

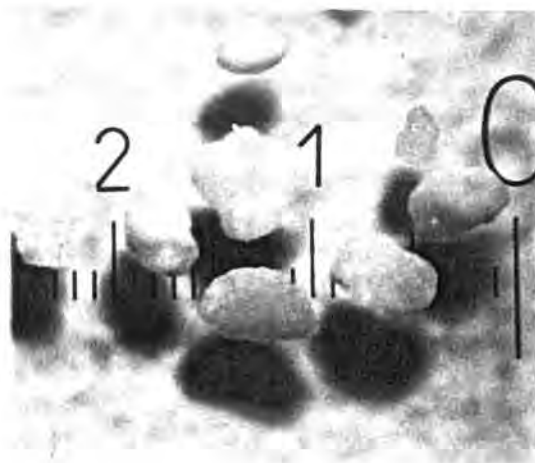


Figura 49 Observación microscópica. La distancia entre números corresponde a 1 mm.

Granulometría: La dispersión granulométrica obtenida mediante el método de la tamizadora vibratoria se representa en la figura 50. El diámetro medio calculado es de 278 μm .

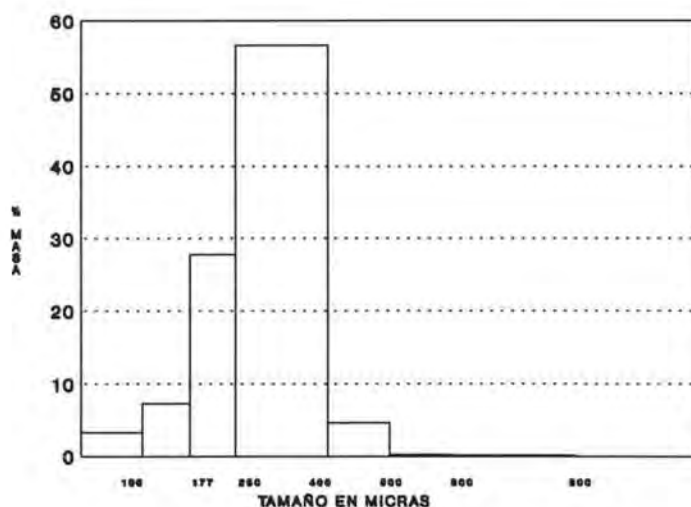


Figura 50 Dispersión granulométrica porcentual.

Capacidad de asentamiento

$d_0 = 0,694 \text{ g/ml}$
 $d_{500} = 0,746 \text{ g/ml}$
 $I.C. = 6,97\%$
 $V_{10} = 140 \text{ ml}$
 $V_{500} = 134 \text{ ml}$
 $V_{10} - V_{500} = 6 \text{ ml}$

Según estos datos se puede concluir que el producto posee un deslizamiento excelente (apartado 3.5.2).

Humedad (Método Max 50): 0,310%

Higroscopicidad: La isoterma de sorción representada en la figura 51 demuestra que el producto no es higroscópico y pertenece a la clase 1 (apartado 3.3.5).

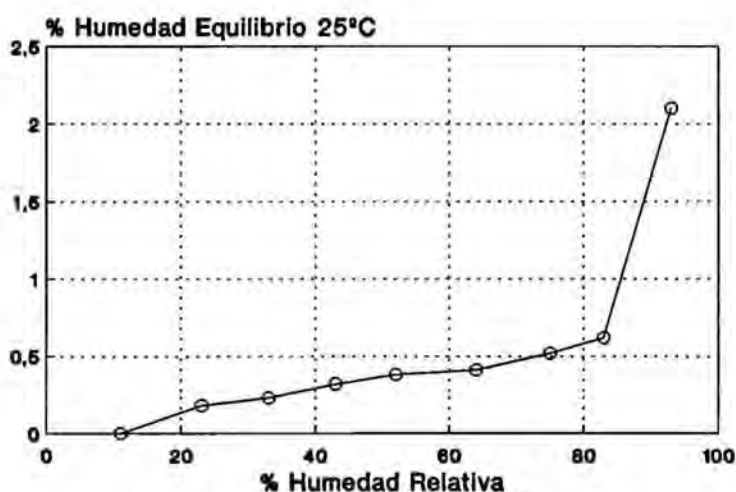


Figura 51 Isoterma de sorción obtenida mediante el método de los desecadores

Electricidad estática: Positiva

Lactosa Fast Flo^R

Se trata de un mezcla de α -lactosa monohidrato y de lactosa amorfa.

Fabricante: Seppic

Lote: 1 RA 117

Aspecto: Cristales de tamaño general inferior a $180 \mu\text{m}$ (Fig. 52).

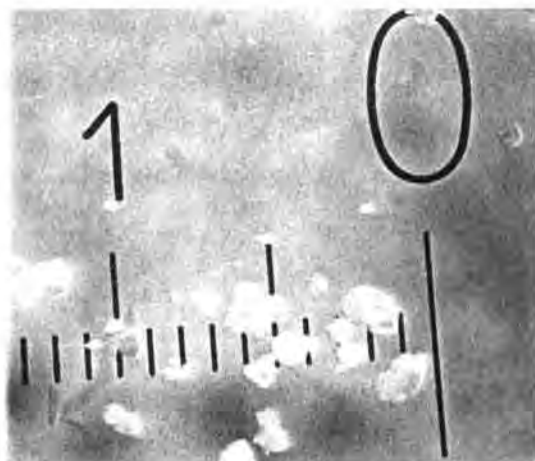


Figura 52 Observación microscópica. La distancia entre números corresponde a 1 mm.

Granulometría: La dispersión granulométrica obtenida mediante el método de la tamizadora a chorro de aire se representa en la figura 53. El diámetro medio calculado es de $99 \mu\text{m}$.

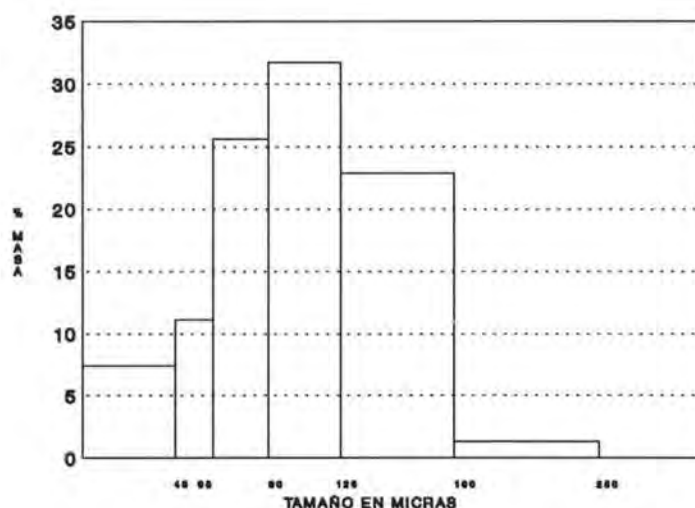


Figura 53 Dispersión granulométrica porcentual.

Capacidad de asentamiento

$d_0 = 0,581 \text{ g/ml}$
 $d_{500} = 0,666 \text{ g/ml}$
 $I.C. = 12,76\%$
 $V_{10} = 160 \text{ ml}$
 $V_{500} = 150 \text{ ml}$
 $V_{10} - V_{500} = 10 \text{ ml}$

Según estos datos se puede concluir que el producto posee un deslizamiento excelente (apartado 3.5.2).

Humedad (Método Max 50): 0,88%
(Método Krl-Fischer): 4,0867%

Higroscopicidad: La isoterma de sorción representada en la figura 54 demuestra que el producto no es higroscópico y pertenece a la clase 1 (apartado 3.3.5).

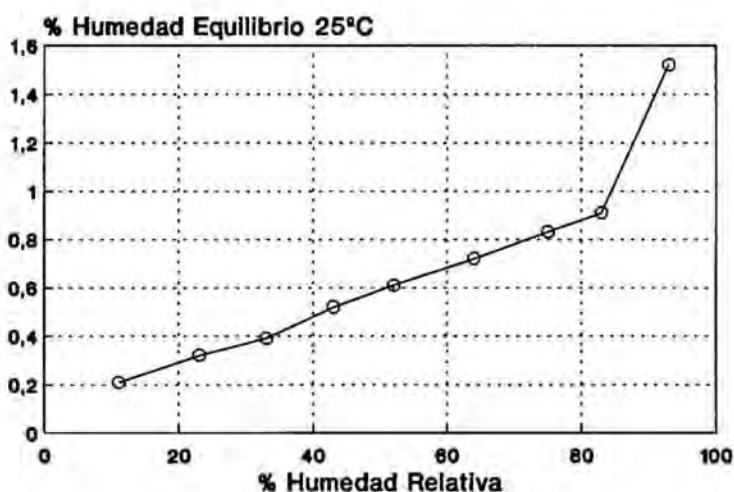


Figura 54 Isoterma de sorción obtenida mediante el método de los desecadores

Electricidad estática: Positiva

Pharmatose DCL 21^R

Se trata de una lactosa anhidra, especial para compresión directa.

Fabricante: De Melkindustrie Veghel GV

Lote: 10183

Aspecto: Cristales de tamaño inferior a 500 μm , de muy variados tamaños (Fig. 55)

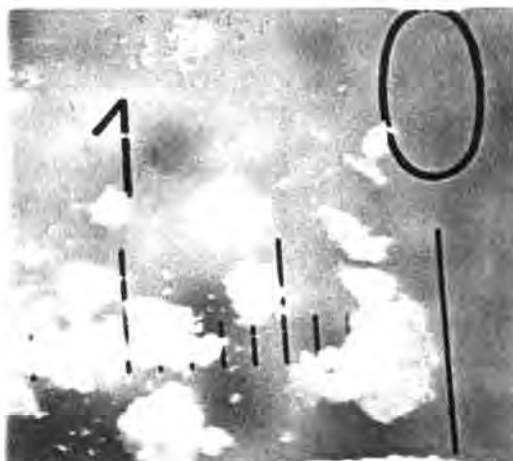


Figura 55 Observación microscópica. La distancia entre números corresponde a 1 mm.

Granulometría: La dispersión granulométrica obtenida mediante el método de la tamizadora a chorro de aire se representa en la figura 56. El diámetro medio calculado es de 155,6 μm .

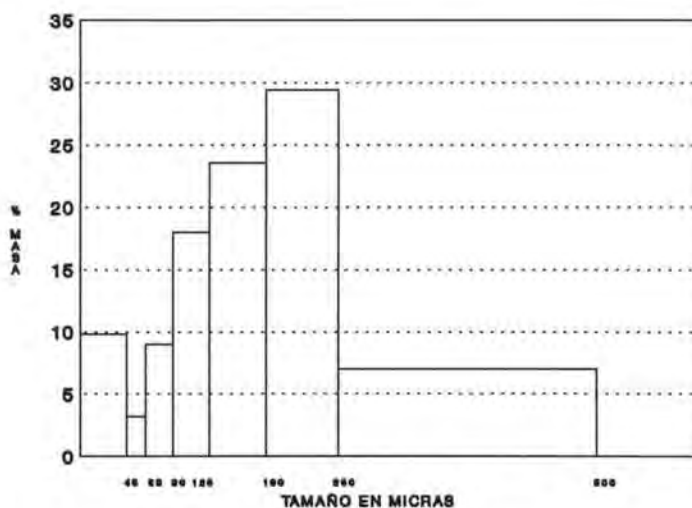


Figura 56 Dispersión granulométrica porcentual.

Capacidad de asentamiento $d_0 = 0,671 \text{ g/ml}$ $d_{500} = 0,781 \text{ g/ml}$

I.C. = 14,084%

 $V_{10} = 137 \text{ ml}$ $V_{500} = 128 \text{ ml}$ $V_{10} - V_{500} = 9 \text{ ml}$

Según estos datos, se puede concluir que el producto posee un deslizamiento excelente (apartado 3.5.2)

Humedad (Método Max 50): 0,305%

(Método Karl-Fischer): 0,268%

Higroscopicidad: Las isotermas de sorción representadas en las figuras 57 y 58, demuestran que se trata de un producto no higroscópico perteneciente a la clase 1 (apartado 3.5.2).

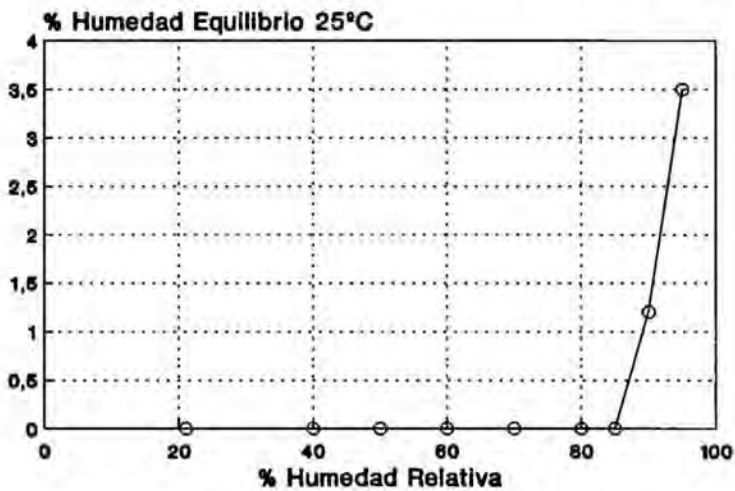


Figura 57 Isoterma de sorción obtenida mediante el método del aparato Mahler.

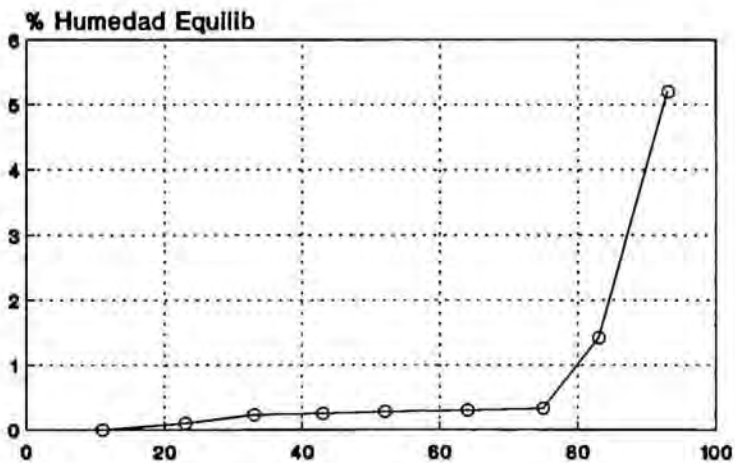


Figura 58 Isoterma de sorción obtenida mediante el método de los desecadores

Electricidad estática: Ligeramente positiva

Tabletose^R

Se trata de una α -lactosa monohidrato, especial para compresión directa

Fabricante: Meggle.

Aspecto: Cristales de tamaño general inferior a 500 μm (Fig. 59).



Figura 59 Observación microscópica. La distancia entre números corresponde a 1 mm.

Granulometría: La dispersión granulométrica obtenida mediante el método de la tamizadora vibratoria se representa en la figura 60. El diámetro medio calculado es de 188,8 μm .

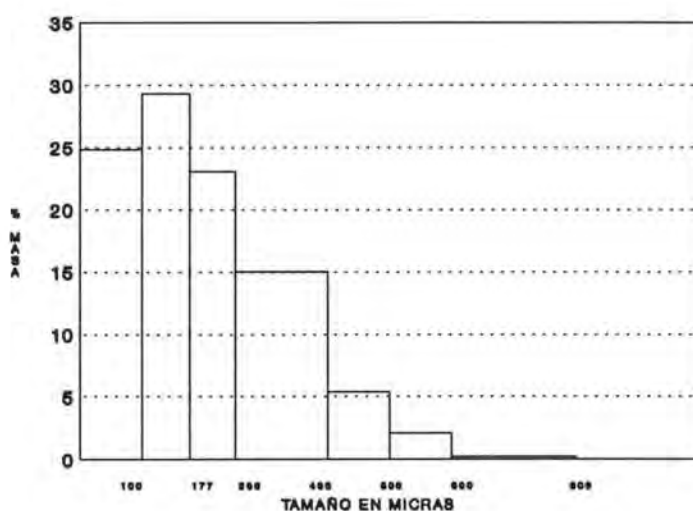


Figura 60 Dispersión granulométrica porcentual.

Capacidad de asentamiento

$d_0 = 0,571 \text{ g/ml}$
 $d_{500} = 0,704 \text{ g/ml}$
 $I.C. = 18,89\%$
 $V_{10} = 160 \text{ ml}$
 $V_{500} = 142 \text{ ml}$
 $V_{10} - V_{500} = 18 \text{ ml}$

Según estos datos, se puede concluir que el producto posee un delizamiento pasable (apartado 3.5.2).

Humedad (Método Max 50): 0,38%

Higroscopicidad: La isoterma de sorción representada en la figura 61 demuestra que el producto no es higroscópico y pertenece a la clase 1 (apartado 3.3.5).

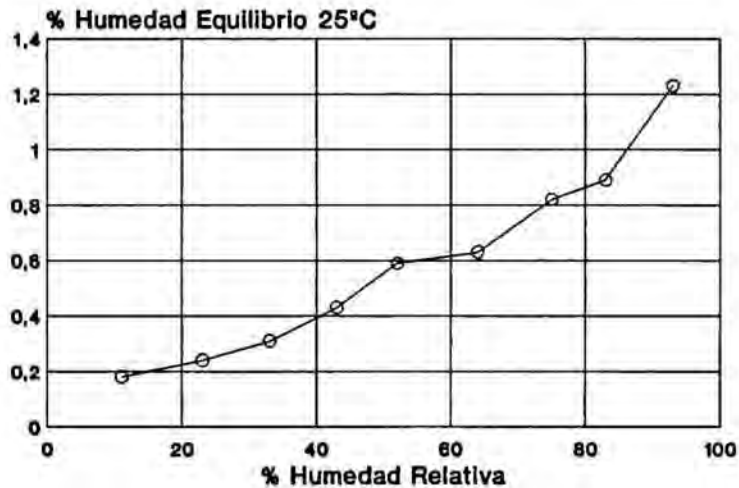


Figura 61 Isoterma de sorción obtenida mediante el método de los desecadores

Electricidad estática: Positiva

Sacarosa granulada

Fabricante: Fine Foods, S.P.A.

Lote: 227-A2

Aspecto: Cristales de tamaño variado, en general inferior a 500 μm (Fig. 62).

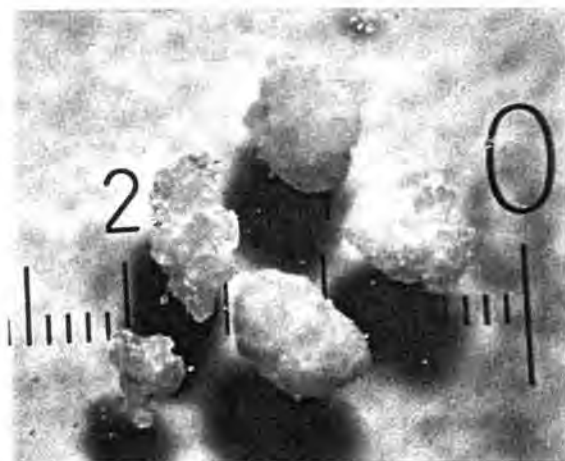


Figura 62 Observación microscópica. La distancia entre números corresponde a 1 mm.

Granulometría: La dispersión granulométrica obtenida mediante el método de la tamizadora a chorro de aire se representa en la figura 63. El diámetro medio calculado es de 256,6 μm .

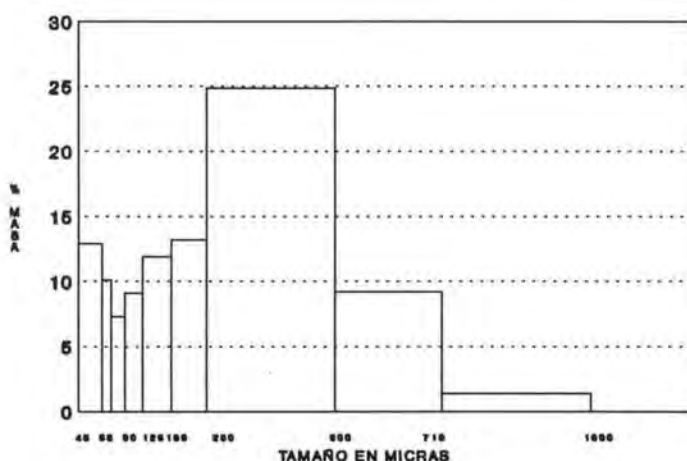


Figura 63 Dispersión granulométrica porcentual.

Capacidad de asentamiento

$d_0 = 0,689 \text{ g/ml}$
 $d_{500} = 0,769 \text{ g/ml}$
 $I.C. = 10,403\%$
 $V_{10} = 138 \text{ ml}$
 $V_{500} = 130 \text{ ml}$
 $V_{10} - V_{500} = 8 \text{ ml}$

Humedad (Método Max 50): 0,76%

Higroscopicidad: La isoterma de sorción representada en la figura 64 demuestra que se trata de un producto muy higroscópico, de clase 4 (apartado 3.3.5). Sin embargo, no absorbe humedad si la humedad relativa es inferior al 80%

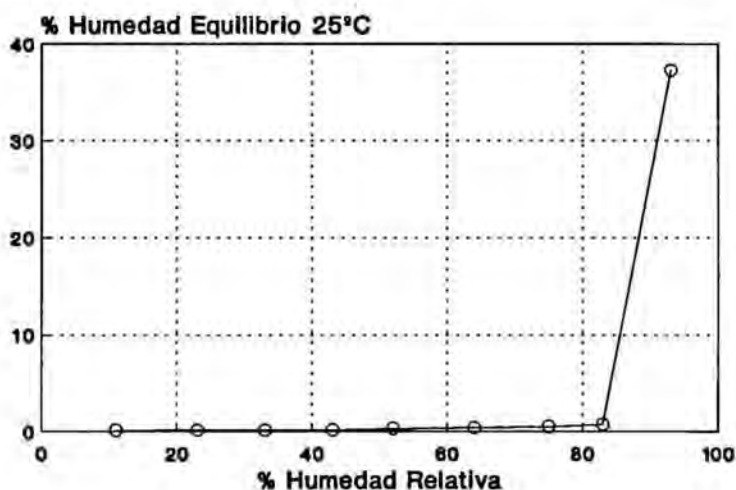


Figura 64 Isoterma de sorción obtenida mediante el método de los desecadores

Electricidad estática: Positiva

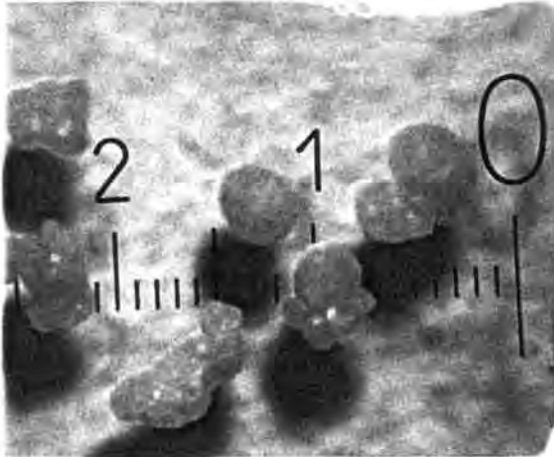
Emdex^RFabricante: MendellLote: E-69Aspecto: Cristales, de tamaño general inferior a 500 μm (Fig.65).

Figura 65 Observación microscópica. La distancia entre números corresponde a 1 mm.

Granulometría: La dispersión granulométrica obtenida mediante el método de la tamizadora vibratoria se representa en la figura 66. El diámetro medio calculado es de 239,4 μm .

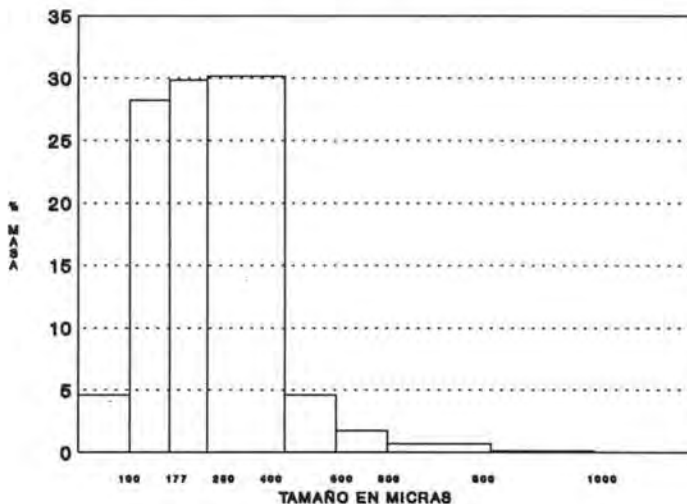


Figura 66 Dispersión granulométrica porcentual

Capacidad de asentamiento

$d_0 = 0,645 \text{ g/ml}$
 $d_{500} = 0,694 \text{ g/ml}$
 $I.C. = 7,060\%$
 $V_{10} = 151 \text{ ml}$
 $V_{500} = 144 \text{ ml}$
 $V_{10} - V_{500} = 7 \text{ ml}$

Según estos datos, se puede concluir que el producto posee un deslizamiento excelente (apartado 3.5.2)

Humedad (Método Max 50): 8,95%

Higroscopicidad: En la figura 67 se representa la isoterma de sorción. Se trata de un producto muy higroscópico, perteneciendo a la clase 4 (apartado 3.3.5).

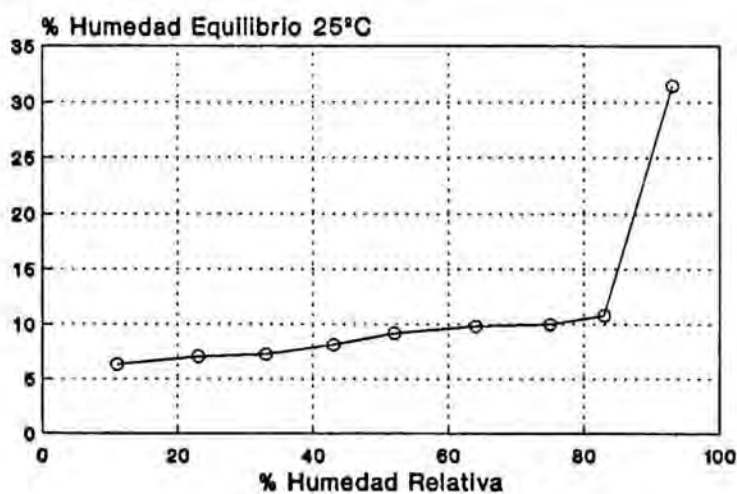


Figura 67 Isotherma de sorción obtenida mediante el método del aparato de Mahler

Electricidad estática: Positiva

Dextrosa granulada

Se trata de un producto compuesto por un 91% de dextrosa, 5% de maltosa y 4% de polisacáridos, especial para compresión directa.

Fabricante: Fine Foods, S.P.A.

Aspecto: Cristales de tamaño variado, en general inferior a 500 μm (Fig. 68).

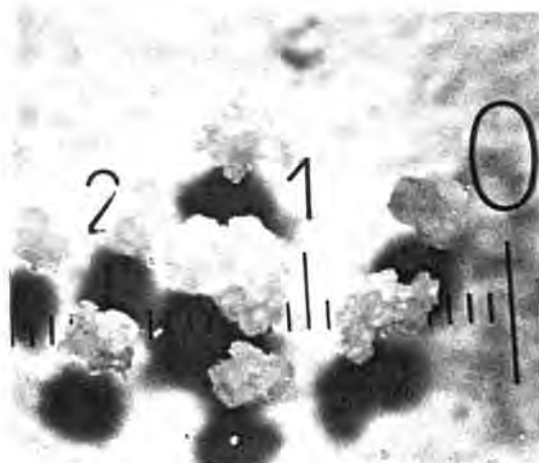


Figura 68 Observación microscópica. La distancia entre números corresponde a 1 mm.

Granulometría: La dispersión granulométrica obtenida mediante el método de la tamizadora vibratoria se representa en la figura 69. El diámetro medio calculado es de 249,7 μm .

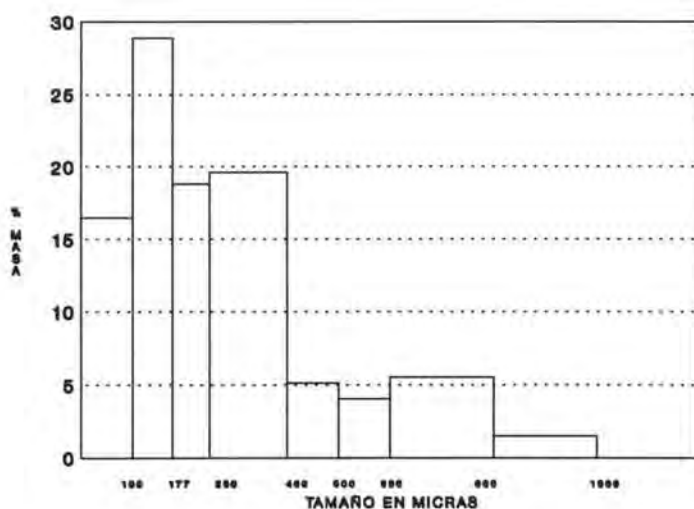


Figura 69 Dispersión granulométrica porcentual

Capacidad de asentamiento

$d_0 = 0,628 \text{ g/ml}$
 $d_{500} = 0,735 \text{ g/ml}$
 $I.C. = 14,55\%$
 $V_{10} = 150 \text{ ml}$
 $V_{500} = 136 \text{ ml}$
 $V_{10} - V_{500} = 14 \text{ ml}$

Según estos datos, se puede concluir que el producto posee un deslizamiento bueno (apartado 3.5.2).

Humedad (Método Max 50): 0,76%

Higroscopicidad: La isoterma de sorción representada en la figura 70 demuestra que el producto no es higroscópico y pertenece a la clase 1 (apartado 3.3.5).

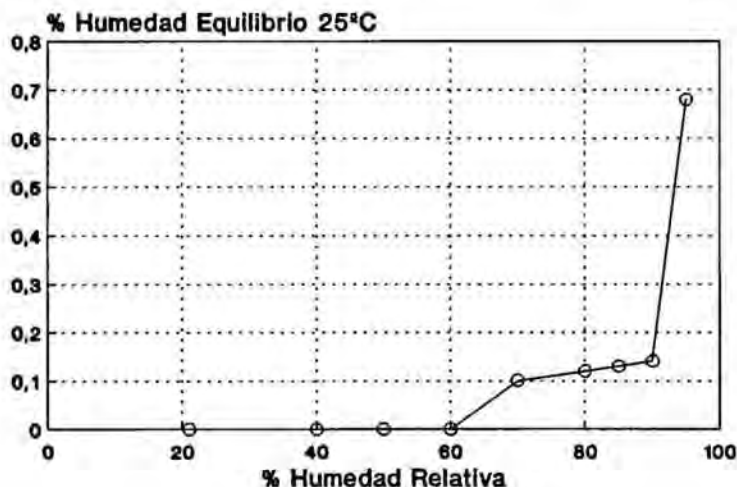


Figura 70 Isoterma de sorción obtenida mediante el método de los desecadores

Electricidad estática: Positiva

Glicina

Fabricante: Merck.

Lote: 035 K14314590

Aspecto: Cristales prismáticos de tamaño variado, en general superior a $250 \mu\text{m}$ (Fig. 71).

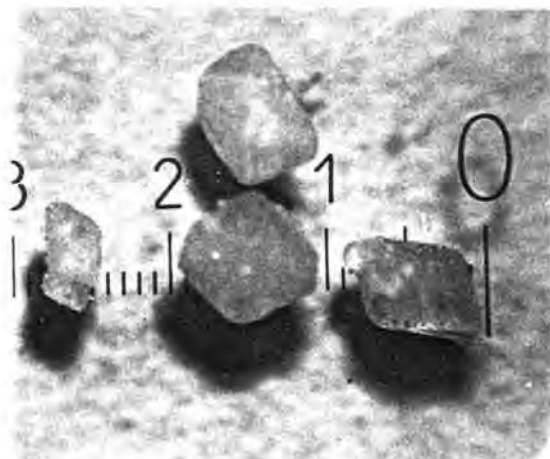


Figura 71 Observación microscópica. La distancia entre números corresponde a 1 mm.

Granulometría: La dispersión granulométrica obtenida mediante el método de la tamizadora vibratoria se representa en la figura 72. El diámetro medio calculado es de $516,6 \mu\text{m}$.

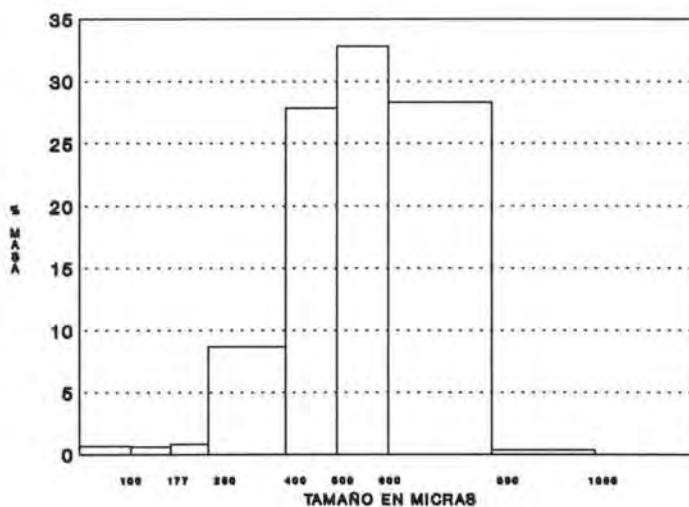


Figura 72 Dispersión granulométrica porcentual

Humedad (Método Max 50): 0,223%

Higroscopicidad: La isoterma de sorción representada en la figura 73 demuestra que el producto no es higroscópico y pertenece a la clase 1 (apartado 3.3.5).

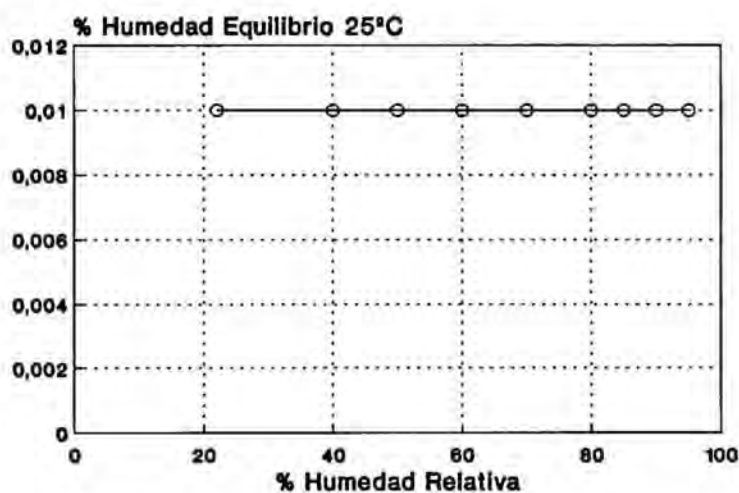


Figura 73 Isotherma de sorción obtenida mediante el método de los desecadores

Electricidad estática: Positiva

Kollidon 25

Se trata de una polivinilpinolidona K-25.

Fabricante: BASF Española.

Lote: 670856

Aspecto: Polvo de tamaño general inferior a 250 μm (Fig. 74).

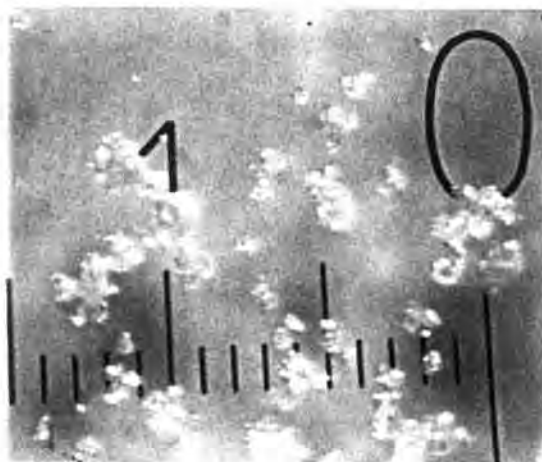


Figura 74 Observación microscópica. La distancia entre números corresponde a 1 mm.

Granulometría: La dispersión granulométrica obtenida mediante el método de la tamizadora a chorro de aire se representa en la figura 75. El diámetro medio calculado es de 91,4 μm .

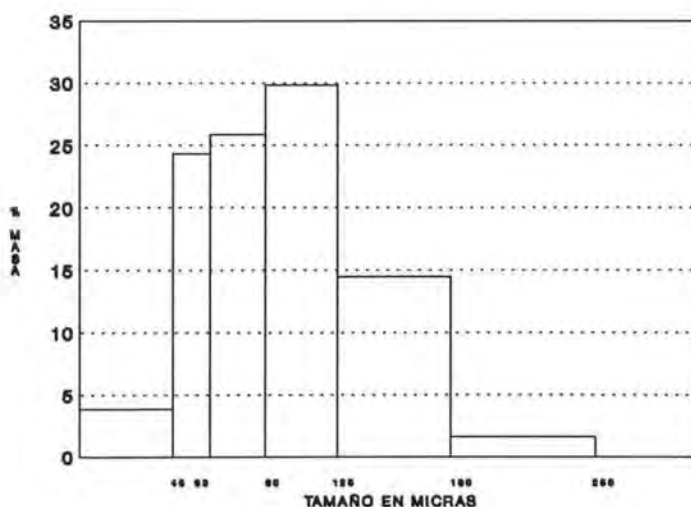


Figura 75 Dispersión granulométrica porcentual.

Humedad (Método Max 50): 2,47%
(Método Karl Fischer): 4,087%

Higroscopicidad: Las isotermas de sorción representadas en las figuras 76 y 77 demuestran que el producto es muy higroscópico y pertenece a la clase 4 (apartado 3.3.5).

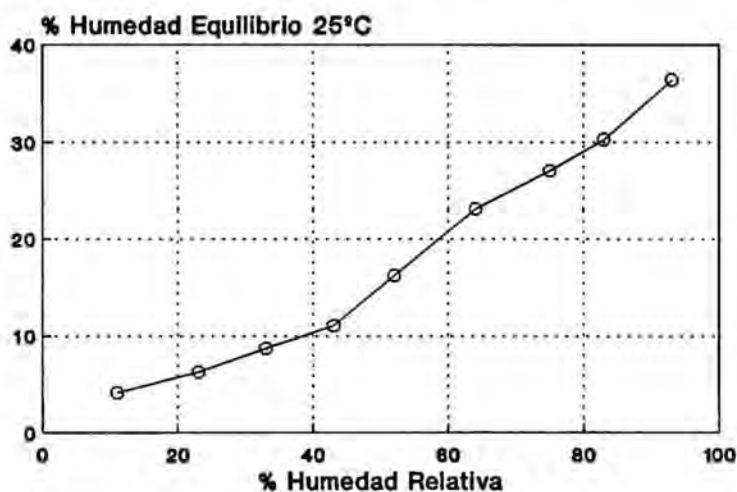


Figura 76 Isoterma de sorción obtenida mediante el método de los desecadores.

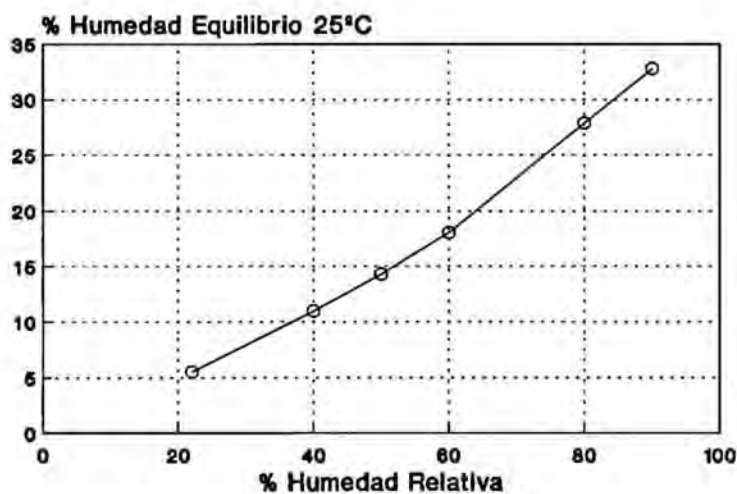


Figura 77 Isoterma de sorción obtenida mediante el método del aparato Mahler.

Electricidad estática: Sin carga

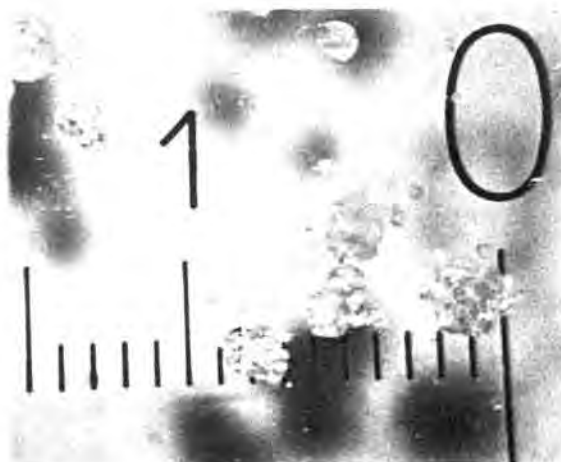
PVP 40Distribuidor: Claudio Barcia, S.ALote: 2948Aspecto: Polvo de tamaño variado inferior a 200 μm (Fig. 78).

Figura 78 Observación microscópica. La distancia entre números corresponde a 1 mm.

Granulometría: La dispersión granulométrica obtenida mediante el método de la tamizadora a chorro de aire se representa en la figura 79. El diámetro medio calculado es de 83,6 μm .

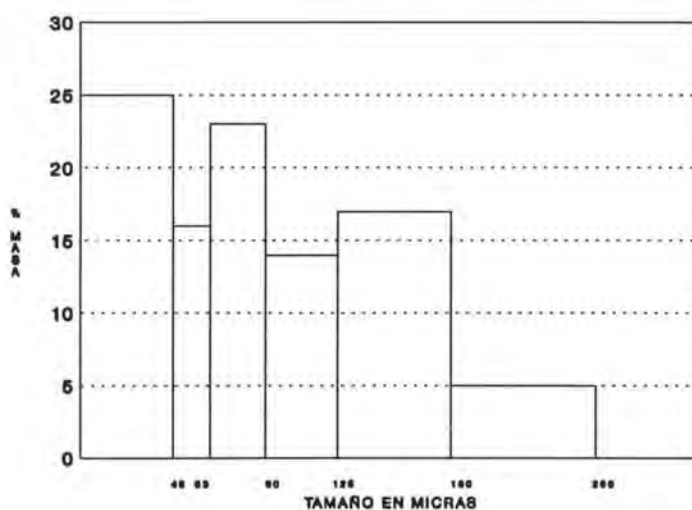


Figura 79 Dispersión granulométrica porcentual

Humedad (Método Max 50): 4,753%

Higroscopicidad: En la figura 80 se representa la isoterma de sorción. El producto es muy higroscópico y pertenece a la clase 4 (apartado 3.3.5).

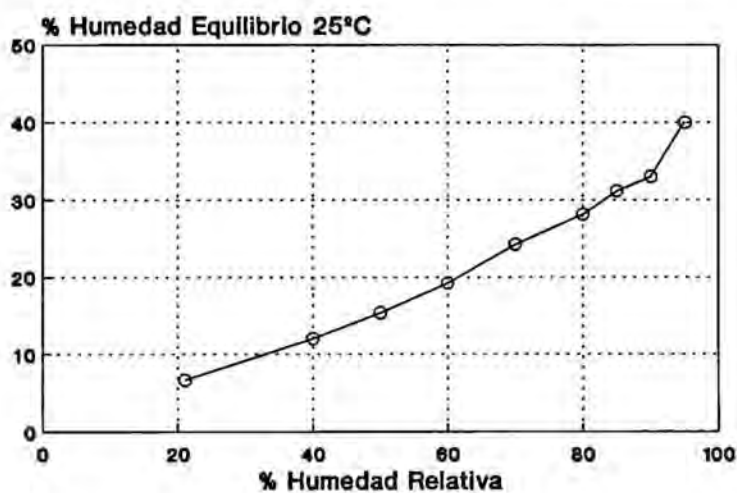


Figura 80 Isotherma de sorción obtenida mediante el método de los desecadores

Electricidad estática: Positiva

4.1.2.4 Lubrificantes

Benzoato sódico

Fabricante: Merck

Lote: 012 K 13118090

Aspecto: Cristales de tamaño variado, en general inferior a 500 μm (Fig. 81).



Figura 81 Observación microscópica. La distancia entre números corresponde a 1 mm.

Granulometría: La dispersión granulométrica obtenida mediante el método de la tamizadora vibratoria se representa en la figura 82. El diámetro medio calculado es de 326,3 μm .

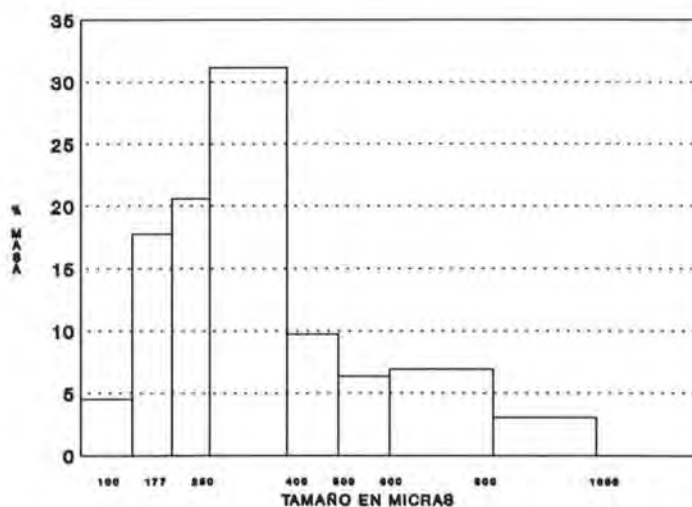


Figura 82 Dispersión granulométrica porcentual.

Humedad (Método Max 50): 0,60%

Higroscopicidad: La isoterma de sorción representada en la figura 83 demuestra que el producto no es higroscópico y pertenece a la clase 1 (apartado 3.3.5).

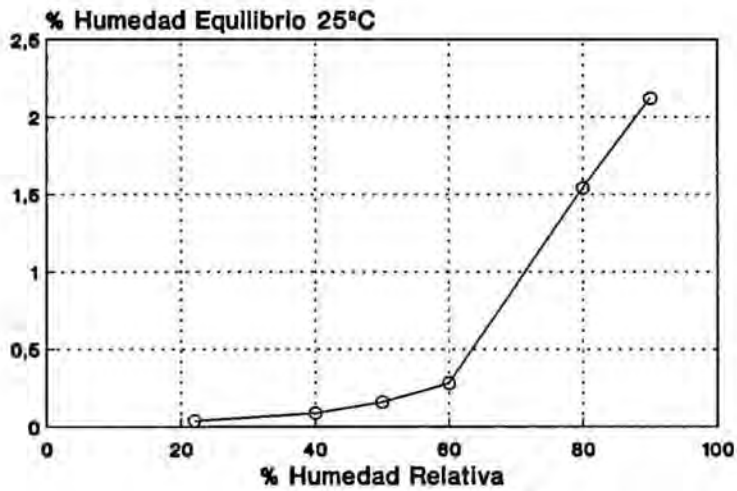


Figura 83 Isotherma de sorción obtenida mediante el método del aparato de Mahler

Electricidad estática: Positiva

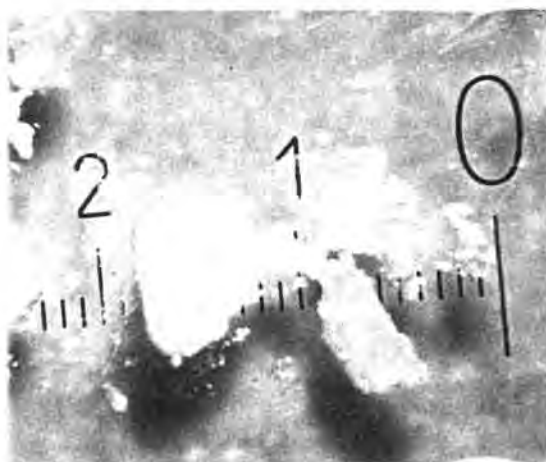
Polietilenglicol 6000**Distribuidor:** Claudio Barcia, S.A.**Lote:** 010072668/2965**Aspecto:** Cristales de tamaño muy variado (Fig. 84).

Figura 84 Observación microscópica. La distancia entre números corresponde a 1 mm.

Granulometría: La dispersión granulométrica obtenida mediante el método de la tamizadora vibratoria se representa en la figura 85. El diámetro medio calculado es de 440,6 μm .

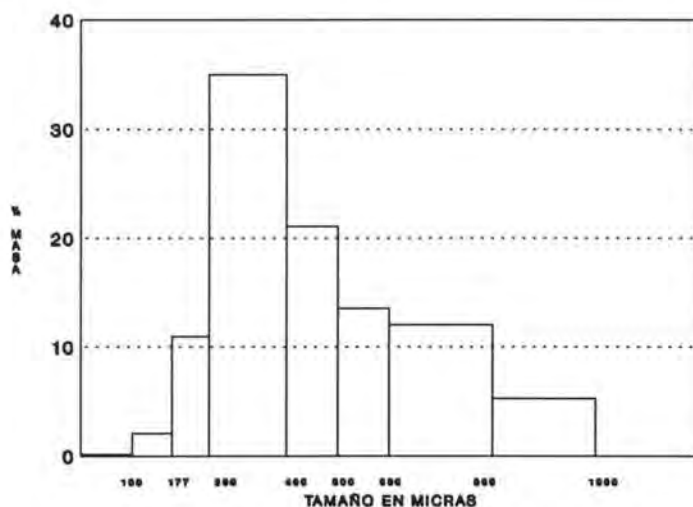


Figura 85 Dispersión granulométrica porcentual.

Humedad (Método Max 50 LOD 45°C): 0,315%
(Método Karl Fischer): 0,7877%

Higroscopicidad: Según las isotermas de sorción representadas en las figuras 86 y 87 se trata de un producto no higroscópico que pertenece a la clase 1 (apartado 3.3.5).

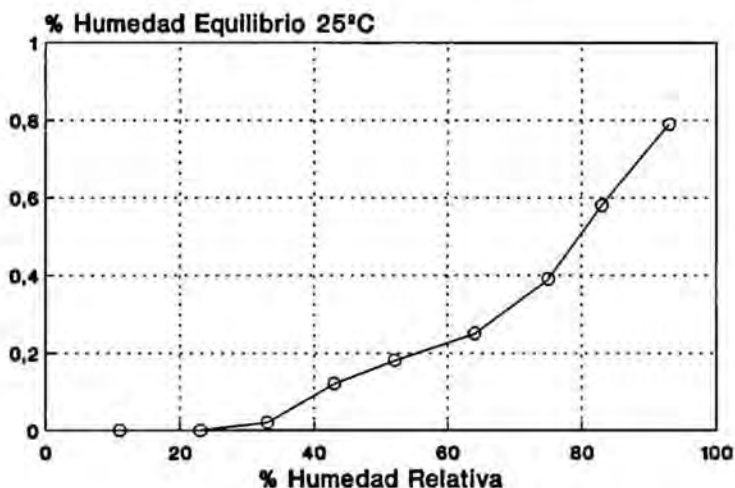


Figura 86 Isoterma de sorción obtenida mediante el método de los desecadores.

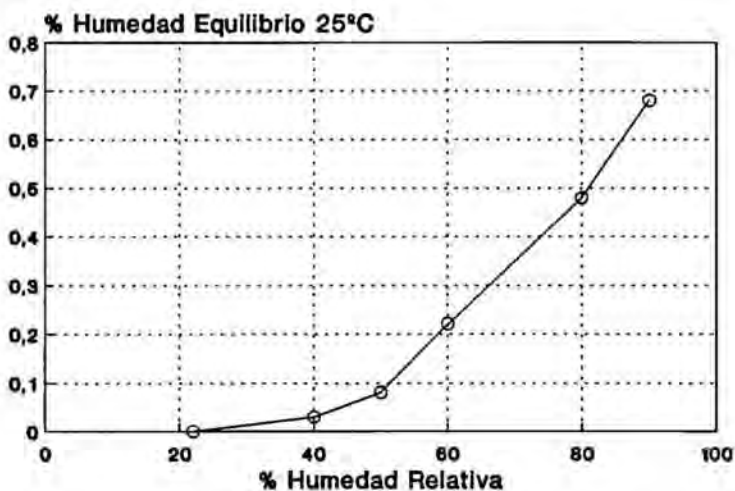


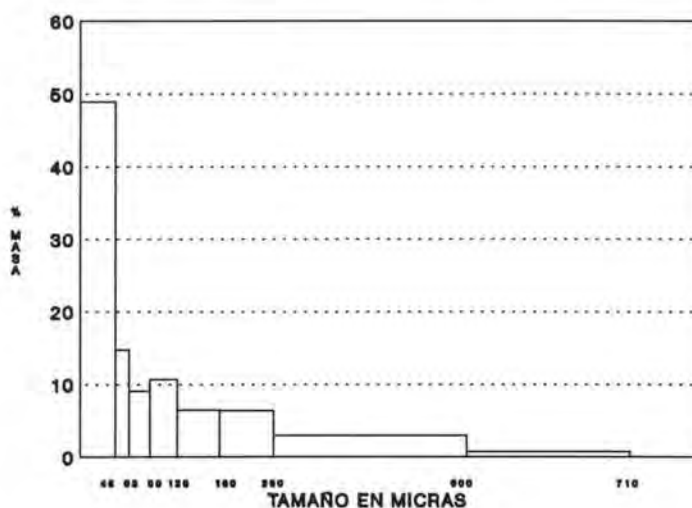
Figura 87 Isoterma de sorción obtenida mediante el método del aparato de Mahler

Electricidad estática: Positiva

Acido fumárico**Fabricante:** Merck**Lote:** 0274121**Aspecto:** Polvo cristalino, de tamaño general inferior a 100 μm (Fig. 88)

Figura 88 Observación microscópica. La distancia entre números corresponde a 1 mm.

Granulometría: La dispersión granulométrica obtenida mediante el método de la tamizadora a chorro de aire se representa en la figura 89. El diámetro medio calculado es de 76,8 μm .



FARMAL S.A.

Figura 89 Dispersión granulométrica porcentual.

Humedad (Método Max 50): 0,336%
(Método Karl-Fischer): 0,28092%

Higroscopicidad: Se trata de un producto que no absorbe humedad a ninguna humedad relativa ambiente, por lo que su isoterma de sorción coincide con el eje de las x (Fig. 90).

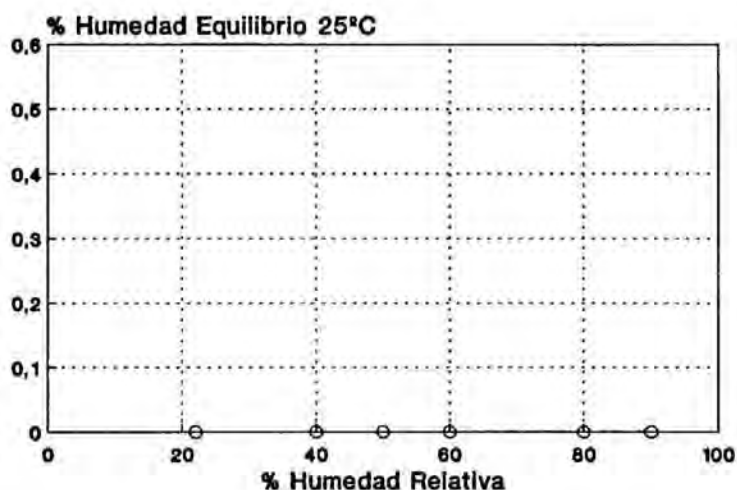


Figura 90 Isoterma de sorción obtenida mediante el método del aparato de Mahler

Electricidad estática: Sin carga

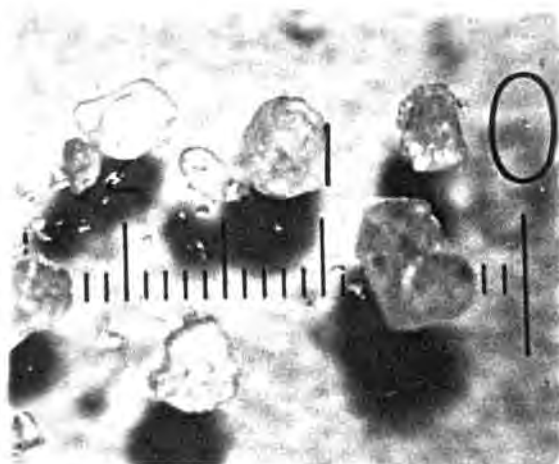
Acido adípico**Fabricante:** PANREAC**Código:** 142342**Aspecto:** Cristales de tamaño inferior a 500 μm (Fig. 91).

Figura 91 Observación microscópica. La distancia entre números corresponde a 1 mm.

Granulometría: La dispersión granulométrica obtenida mediante el método de la tamizadora a chorro de aire se representa en la figura 92. El diámetro medio calculado es de 211,4 μm .

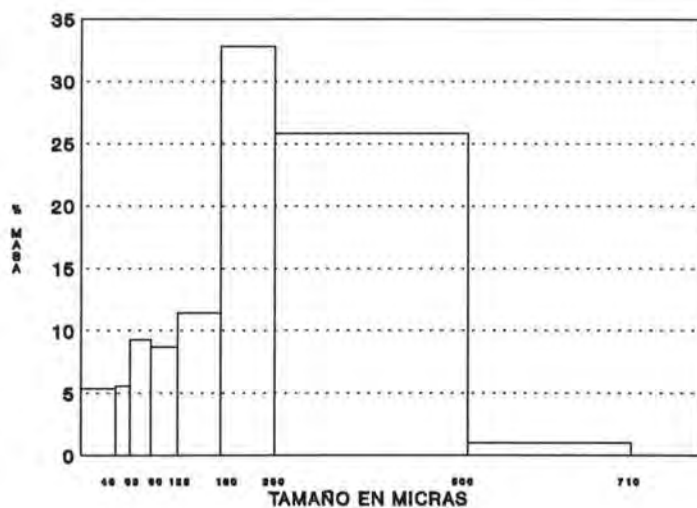


Figura 92 Dispersión granulométrica porcentual

Humedad (Método Max 50): 0,28%

Higroscopicidad: La isoterma de sorción representada en la figura 93 demuestra que el producto no absorbe humedad a ninguna de las diferentes humedades relativas utilizadas.

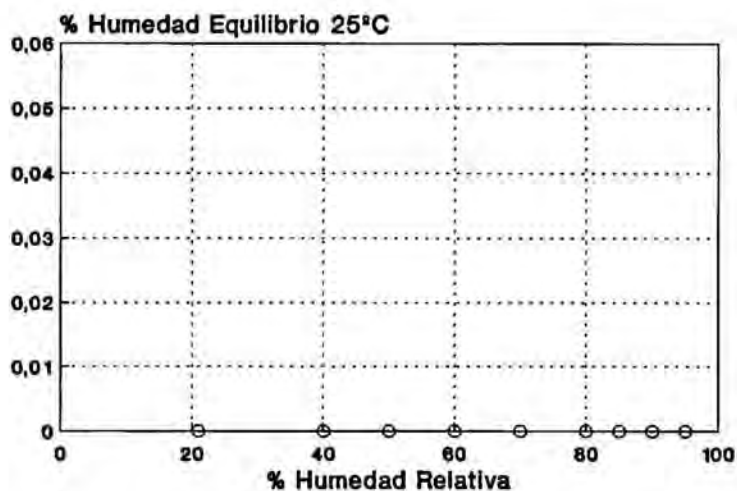


Figura 93 Isotherma de sorción obtenida mediante el método del aparato de Mahler

Electricidad estática: Sin carga

4.1.2.5 Edulcorantes

Sacarinato sódico

Distribuidor: Química Massó

Lote: NA 9188

Aspecto: Cristales de tamaño variado (Fig. 94).



Figura 94 Observación microscópica. La distancia entre números corresponde a 1 mm.

Granulometría: La dispersión granulométrica obtenida mediante el método de la tamizadora vibratoria se representa en la figura 95. El diámetro medio calculado es de 432,3 μm .

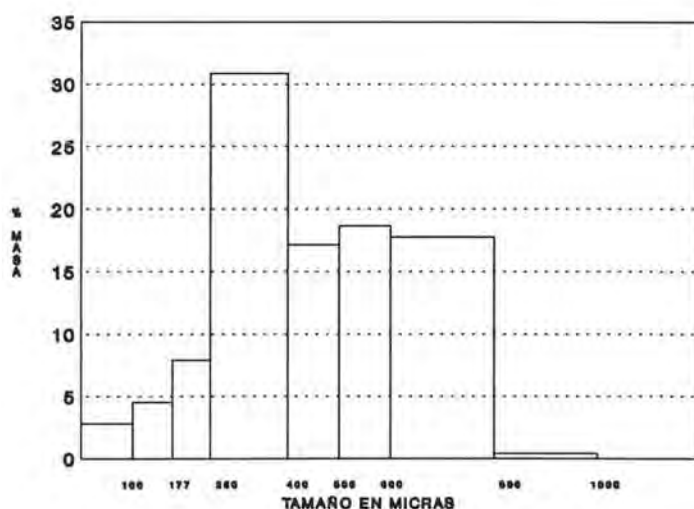


Figura 95 Dispersión granulométrica porcentual

Humedad (Método Max 50): 3,865%

Higroscopicidad: La isoterma de sorción representada en la figura 96 demuestra que el producto no es higroscópico y pertenece a la clase 1 (apartado 3.3.5).

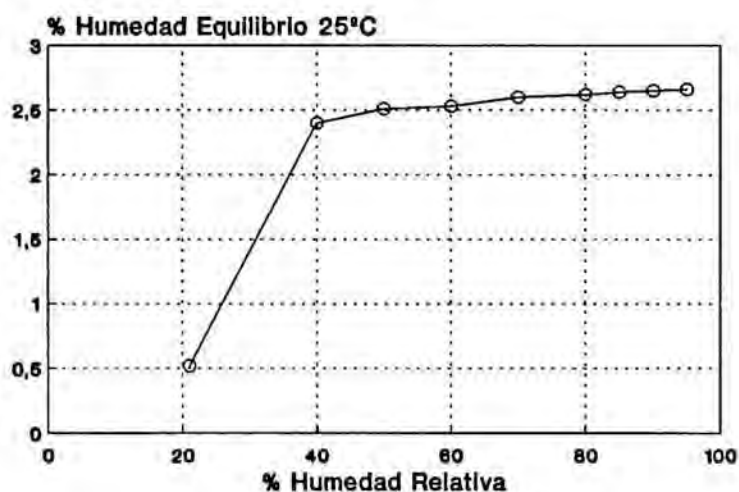


Figura 96 Isoterma de sorción obtenida mediante el método del aparato de Mahler

Electricidad estática: Positiva

4.2 HIGROSCOPICIDAD Y CAPACIDAD DE REACCION DE LOS COMPONENTES ACIDOS

Se preparan mezclas efervescentes equimoleculares con diferentes ácidos y con bicarbonato sódico. Se observa la influencia de los ácidos sobre la higroscopicidad de la mezcla y su capacidad de reacción.

4.2.1 Higroscopicidad

La humedad desecadena la reacción entre los constituyentes de la mezcla efervescente con desprendimiento de dióxido de carbono, disminución de peso y formación de agua, que provoca una mayor descomposición de la mezcla. Se considera una mezcla efervescente tanto más adecuada cuanto más se retarda la disminución de peso producida por la liberación de dióxido de carbono.

Método

Se pesan exactamente unos 10 g de cada mezcla efervescente (Tabla 32) en pesasustancias (7,5 x 4,5) que se colocan en un desecador con humedad relativa del 75% obtenida mediante una solución saturada de cloruro sódico a $23 \pm 2^\circ\text{C}$ (7) agitada permanentemente.

Tabla 32 Mezclas efervescentes objeto de estudio

Componentes	Mezclas			
	1	2	3	4
Acido tartárico	4,7 g	---	---	---
Acido cítrico anhidro	---	4,4 g	---	---
Acido málico	---	---	4,4 g	---
Citrato monosódico anhidro	---	---	---	5,6 g
Bicarbonato sódico	5,3 g	5,6 g	5,6 g	4,4 g

Resultados

Los valores de disminución de peso obtenidos se ponen de manifiesto en la Tabla 33.

Tabla 33 Disminución de peso (%) en las diferentes mezclas efervescentes.

MEZCLAS	DISMINUCION DE PESO (%)											
	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h	32 h	48 h	72 h	96 h
1	0,02	0,04	0,16	0,05	0,01	0,08	0,08	0,07	7,80	9,42	12,03	15,03
2	0,07	0,02	0,08	0,11	0,15	0,23	0,31	0,39	13,07	14,48	15,43	15,85
3	0,03	0,03	0,06	0,06	0,06	0,08	0,09	0,12	8,62	9,81	13,82	15,21
4	0,04	0,04	0,04	0,05	0,05	0,05	0,05	0,04	0,79	1,11	1,59	2,13

De los resultados se deduce que la mezcla efervescente con citrato monosódico es la más estable, seguida por las de tartárico y málico. La mezcla con ácido cítrico disminuye de peso con gran rapidez. Salvo en el caso de la mezcla con citrato monosódico, la pérdida de peso acumulada a las 96 horas es semejante.

4.2.2 Optimización del método para la determinación del CO₂ desprendido

El objetivo del estudio de capacidad de reacción es encontrar la mezcla más adecuada desde el punto de vista de la efervescencia. Para ello se determina el dióxido de carbono liberado tras la disolución de las mezclas en agua.

Con el fin de optimizar el método de determinación, se comparan los propuestos en la literatura, que se adecúan para la valoración del dióxido de carbono liberado en una reacción efervescente.

Una vez comparados, se selecciona el que reúne las condiciones más idóneas (223). Los métodos considerados son:

- Gravimétrico directo
 - National Formulary XVII (177)
- Gravimétrico indirecto
 - Alcalímetro de Schroedter (178)
 - Anderson y cols. (181)(220)
 - Vaso polipropileno
- Volumétricos
 - British Pharmaceutical Codex (32)
 - Cornell (186)
- Gasométrico
 - Association of Official Agricultural Chemists (192)

De entre los métodos gravimétricos directos se modifica el propuesto por el N.F. XVII para la determinación de la capacidad absorbente de la cal sodada. El dispositivo empleado se representa en la Figura 97. La técnica utilizada es la siguiente:

- Se llena el embudo de adición y los tubos 1 a 4 con silicagel (agente deshidratante) y cal sodada (agente absorbente), y el tubo 5 con silicagel.
- Se efectúa la conexión de los tubos de manera que el silicagel quede orientado hacia la bomba de vacío.
- Se tapa el kitasato con el embudo de adición y se abre la llave A y las correspondientes a todos los tubos.
- Se pone en marcha la bomba de vacío durante 10 minutos. Transcurrido este tiempo, se cierran las llaves, se desconectan los tubos y se pesan individualmente del 1 al 4. Se suman las cuatro determinaciones (P_0).
- Se conectan de nuevo en el mismo orden.
- Se retira el embudo de adición y se deposita en el fondo del kitasato una cantidad de 0,7924 g de bicarbonato sódico y 0,7075 g de ácido tartárico, pesados con una precisión de 0,01 mg.
- Se llena un vial de vidrio de 10 ml con agua desgasificada y se coloca en el fondo del kitasato.
- Se tapa con el embudo de adición y se abre la llave A y las correspondientes a los tubos.
- Se pone en marcha la bomba de vacío y se agita ligeramente el kitasato con el fin de que se vierta el agua sobre la muestra.

- Se deja en funcionamiento la bomba durante 10 minutos. A continuación se cierran las llaves, se desconectan los tubos y se pesan de nuevo del 1 al 4. Se suman las 4 determinaciones (P_f).
- Se calcula por diferencia de P_f y P_o el peso en gramos de CO_2 producido y el tanto por ciento que representa sobre el valor teórico.

$$\% = \frac{P_f - P_o}{0,4152 \text{ g}} \cdot 100$$

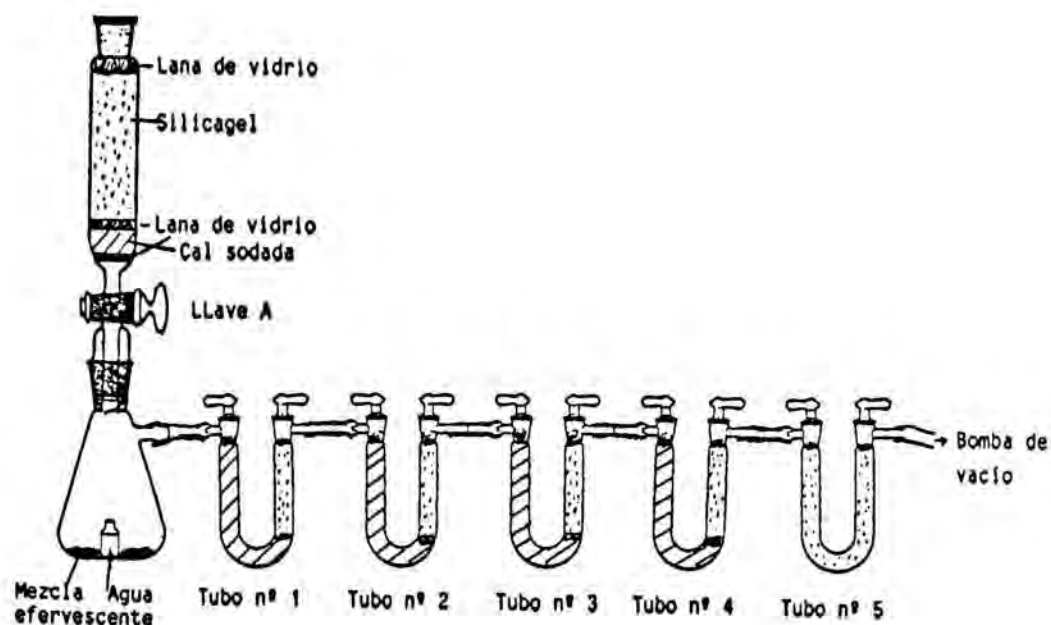


Figura 97 Dispositivo modificado del NF XVII (177) usado para la determinación gravimétrica directa del dióxido de carbono liberado

El alcalímetro de Schroedter (Fig. 98) se emplea con el siguiente procedimiento:

- Se llena el recipiente D con ácido sulfúrico concentrado hasta un tercio de su altura.
- Se tapa el tubo E y se llena el recipiente A con 10 ml de agua.

- Se introducen 0,7024 g de bicarbonato sódico y 0,7075 g de ácido tartárico en la cámara R, pesados con una precisión de 0,01 mg. Se pesa todo el dispositivo (P_0).
- Se retira el tapón T y se añade el agua contenida en A gota a gota sobre la muestra.
- cuando la reacción efervescente finaliza, se retira el tapón del tubo E y se conecta éste a la bomba de vacío. Con el fin de liberar la porción de dióxido de carbono disuelto en el agua, se mantiene el vacío durante 10 minutos.
- Se vuelven a colocar los tapones E y T y se pesa el aparato completo (P_f).
- Se calcula el peso en gramos de CO_2 desprendidos y el porcentaje en relación al valor teórico.

$$\% = \frac{P_0 - P_f}{0,4152} \cdot 100$$

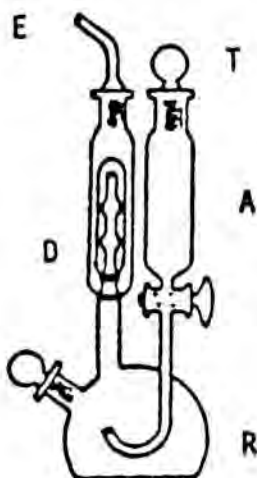


Figura 98 Alcalímetro de Schroedter

El segundo de los métodos gravimétricos indirectos utilizados se basa en el empleado por Anderson y cols. (181)(220) con la técnica siguiente (Fig. 99):

- Se colocan 0,7924 g de bicarbonato sódico y 0,7075 g de ácido tartárico en un vaso de polipropileno de 100 ml, pesados con una precisión de 0,01 mg.

- Se llena un vial de 10 ml con agua desgasificada y se sitúa en el fondo del recipiente.
- Se tapa el vaso con una cubierta circular de polietileno de alta densidad que posee una hendidura rectangular (2,9 x 0,6 cm) en el centro. Se pesa el conjunto (P_0).
- Se agita suavemente el vaso para que el agua contenida en el vial se vierta sobre la muestra. Dos horas más tarde, se vuelve a pesar el conjunto (P_f).
- Se efectúan los cálculos como en el método alcalimétrico.

Con el fin de verificar la necesidad del uso de la cubierta, se repitió el mismo método omitiendo ésta.

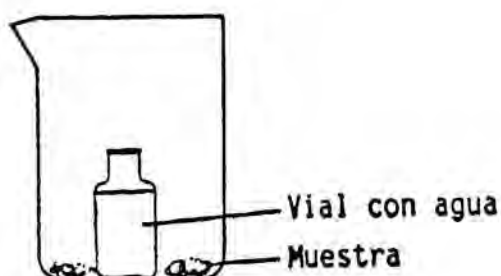


Figura 99 Montaje empleado para la determinación gravimétrica indirecta

La figura 100 muestra el aparato utilizado por el British Pharmaceutical Codex (32). La técnica utilizada en este trabajo, modificada del anterior, es la siguiente:

- Se vierten en el kitasato 25 ml de hidróxido bórico 0,1 N. Se coloca en su interior un tubo de ensayo que contiene 0,2641 g de bicarbonato sódico y 0,2358 g de ácido tartárico, pesados con una precisión de 0,01 mg.
- Se tapa el kitasato con el embudo de adición, introduciendo cuidadosamente el vástago del mismo en el tubo de ensayo.
- Se cierra la llave B y se llena el embudo de adición con 30 ml de agua desgasificada.
- Se pone en marcha la bomba de vacío y se abre la llave A. Transcurridos unos 5 minutos, se cierra ésta y se desconecta la bomba.
- Se abre cuidadosamente la llave B y se vierten 10 ml de agua gota a gota sobre la muestra.

- Se deja reposar 16 horas, transcurridas las cuales se abre la llave A con el fin de romper el vacío.
- Se valora el exceso de hidróxido bórico con ácido oxálico 0,1 N, usando fenolftaleína como indicador.
- Se realiza un ensayo en blanco.
- Se calcula el peso en gramos de CO₂ producido y el tanto por ciento que representa sobre el valor teórico.

(ml oxálico gastados blanco - ml oxálico gastados problema) · 0,002201 = g de CO₂ producido

$$\% = \frac{\text{g CO}_2 \text{ producido}}{0,1384 \text{ g}} \cdot 100$$

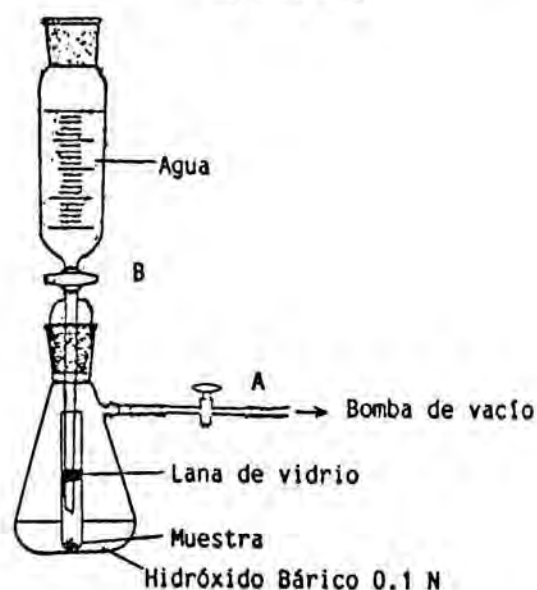


Figura 100 Aparato del British Pharmaceutical Codex (32)

Otra técnica volumétrica empleada, modificación de la empleada por Cornell (186) es la siguiente (Figura 101):

- Se vierten 75 ml de hidróxido bórico 0,1 N en el kitasato B.
- Se introducen en el kitasato A 0,2641 g de bicarbonato sódico y 0,2358 g de ácido tartárico pesados con una precisión de 0,01 mg.

- Se conectan los dos recipientes mediante un tubo de goma.
- Se tapa el kitasato A con el embudo de adición que contiene 30 ml de agua desgasificada y el kitasato B con un tapón conectado a una bomba de vacío.
- Se pone en marcha la bomba de vacío y se abre la llave C. Transcurridos 5 minutos, se cierra la llave y se para la bomba.
- Se introduce el kitasato B en un baño de agua helada.
- Se abre la llave D y se vierten 10 ml de agua gota a gota sobre la muestra.
- Se permite que se desarrolle la reacción durante 45 minutos, agitando de vez en cuando los kitasatos. Transcurrido este tiempo, se abre la llave C para romper el vacío.
- Se valora el exceso de hidróxido bórico contenido en el kitasato B y se realizan los cálculos del mismo modo que en el método anterior.

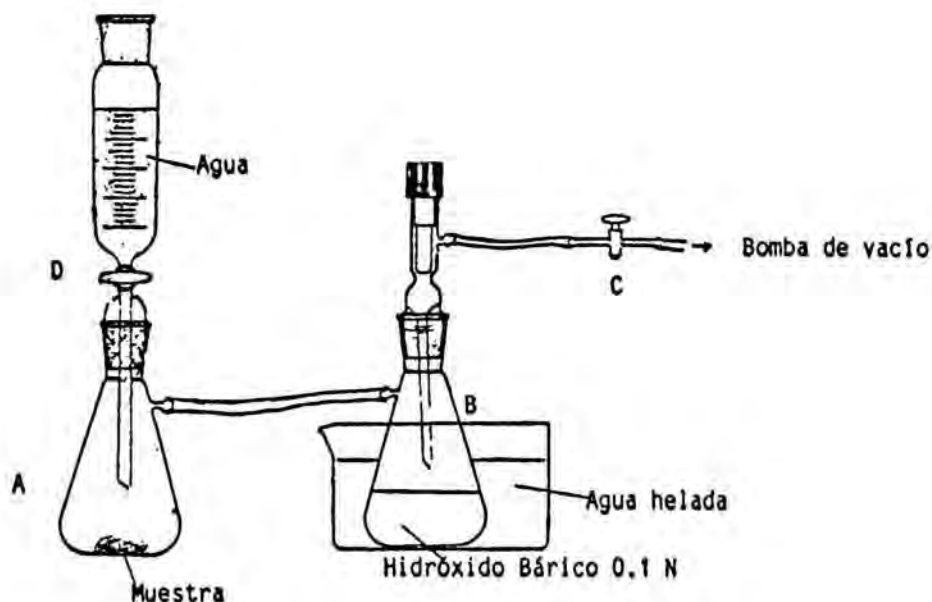


Figura 101 Dispositivo de Cornell (186).

El método gasométrico utilizado en el presente trabajo se basa en el de la Association of Official Agricultural Chemists (192). El dispositivo empleado se representa en la Figura 102 y el método es como sigue:

- Solución de desplazamiento: se disuelven 100 g de cloruro sódico en 350 ml de agua desgasificada. Se añade aproximadamente 1 g de bicarbonato sódico, 2 ml de naranja de metilo y cantidad de HCl concentrado suficiente para acidificar (rosa intenso). Se agita para que se desprenda todo el CO₂ y se introduce esta solución a través del embudo de decantación hasta que alcance aproximadamente el origen del tubo graduado de 100 ml.
- Se cierra la llave A y se nivela la solución de desplazamiento sobre el cero del tubo graduado con ayuda del tubo de decantación (posición B).
- Se introduce en el matraz esférico 0,2641 g de bicarbonato sódico y 0,2358 g de ácido tartárico pesados con una precisión de 0,01 mg. Se coloca en su interior, un vial con 10 ml de agua desgasificada. Se conecta el matraz al dispositivo y se abre la llave A. Transcurrido 1 minuto no debe producirse modificación apreciable en el nivel de la solución de desplazamiento.
- Se hace descender el embudo de decantación a la posición C con el fin de reducir la presión en el aparato. Transcurrido 1 minuto, se agita cuidadosamente el matraz para que se vierta el agua sobre la muestra y se permite que se desarrolle la efervescencia durante 5 minutos. Se agita el matraz en tanto descienda el nivel de la solución de desplazamiento.
- Se coloca el embudo de decantación en la posición B y se deja en reposo 5 minutos. Se anota el volumen leído sobre el tubo graduado, el cual corresponde al dióxido de carbono producido. Se calcula el tanto por ciento que representa sobre el valor teórico:

$$\% = \frac{V \text{ de CO}_2 \text{ producido}}{70,45818 \text{ ml}} \cdot 100$$

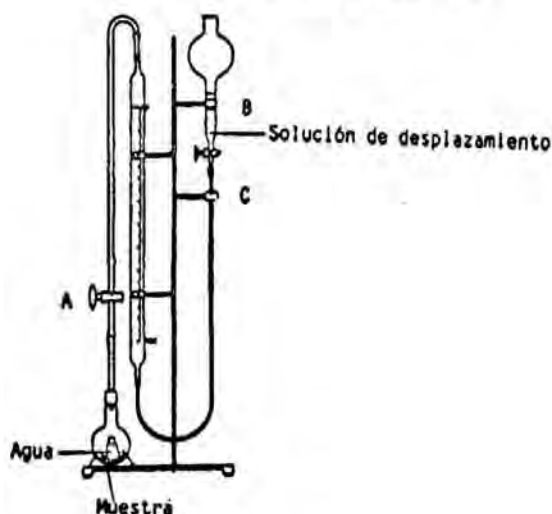


Figura 102 Aparato utilizado en el método gasométrico.

En la Tabla 34 se resumen los resultados obtenidos con los diferentes métodos. Se reflejan las medias de cinco determinaciones, así como las desviaciones estándar (s) y los coeficientes de variación (c.v.). Por otra parte se ha calculado el tiempo aproximado empleado para realizar un ensayo.

Tabla 34 Resultados obtenidos con los diferentes métodos

Método	Media %	s %	c.v. %	Duración total apr
Gravimétrico directo	91,72	3,270	3,560	20 min
Vaso polipropileno	114,80	1,830	1,590	2 h
Anderson	110,97	3,430	3,088	2 h
Alcalimétrico	93,34	1,103	1,182	10 min
Volumétrico BPC	95,98	0,359	0,374	32 h
Cornell modificado	49,54	0,782	1,600	45 min
Gasométrico	97,22	1,588	1,633	12 min

El método gravimétrico indirecto parece ser válido aunque quizá adolezca de escasa exactitud y precisión. Sus principales desventajas son la poca comodidad del montaje y el elevado número de pesadas que se deben efectuar.

Los resultados obtenidos con los método gravimétricos directos muestran la necesidad de captar de alguna manera el agua que se evapora o es arrastrada durante la reacción efervescente. Si no se procede de este modo, ésta se suma al dióxido de carbono generado. De nada sirve la realización de ensayos en blanco, ya que en éstos, al no producirse la violenta reacción que tiene lugar en los problemas, la pérdida es mínima. El método utilizado por Anderson y cols. (181) resulta óptimo para el estudio de la cinética de la reacción durante los primeros minutos, pero no lo es para conocer el contenido total de dióxido de carbono producido.

En el caso del método alcalimétrico, el agua es captada por el ácido sulfúrico y la medida se hace más exacta y precisa. Se trata de un procedimiento sencillo, aunque el dispositivo es difícil de limpiar y secar, lo que lo hace incómodo si se deben realizar determinaciones sucesivas.

El método volumétrico del British Pharmaceutical Codex (32) presenta una buena exactitud y precisión. Sin embargo resulta extremadamente largo. En este tipo de métodos parece necesario un período prolongado para que se libere todo el dióxido de carbono. Este quizás sea el motivo de que en el método de Cornell (186), en el que se espera sólo 45 minutos, se recupere tan poco. Su gran precisión parece corroborar este hecho.

Los resultados que se obtienen con el método gasométrico son excelentes. Es el que presenta la mayor exactitud de todos los estudiados y una gran precisión. Como además el montaje puede utilizarse en determinaciones sucesivas, resulta ser el más rápido y cómodo en este caso. Por todas estas ventajas, ha sido el método escogido en este trabajo para realizar las determinaciones del CO_2 producido durante la reacción efervescente.

4.2.3 Capacidad de reacción de mezclas efervescentes con diferentes ácidos.

Se preparan diferentes mezclas efervescentes estequiométricas (Tabla 35). En la última formulación el bicarbonato sódico se sustituye por carbonato de glicina y sódio.

Cada una de las mezclas se comprime manualmente en la máquina Korsch PH 106 DSM a una fuerza de compresión de 20 kN, para obtener comprimidos planos de 12 mm y 500 mg de peso.

Se valora el dióxido de carbono que se libera a diferentes tiempos de la reacción efervescente, utilizando el método gasométrico puesto a punto previamente.

Se traza la curva $\log (V_f - V_t)$ frente al tiempo, donde V_f es el volumen final de dióxido de carbono desprendido y V_t el volumen desprendido a tiempo t .

Mediante el programa CURVIT se ha procedido al trazado de una curva de regresión y al cálculo de la fórmula matemática que mejor se adapta a la cinética de liberación.

La curva de liberación del dióxido de carbono producido al disolverse un comprimido efervescente en agua puede dividirse en tres fases (220):

- Fase de latencia: El comprimido debe mojarse por el agua y, por tanto, la liberación es lenta.
- Fase de reacción: La reacción es rápida y la curva se adapta a una línea recta.
- Fase terminal: La reacción se hace más lenta y se acaba de liberar todo el dióxido de carbono.

En una mezcla efervescente tan importante es la fase de reacción como el volumen final de dióxido de carbono desprendido. Se puede definir un parámetro que combine ambos conceptos como índice de reactividad (I_r) (220):

$$I_r = - k V_f$$

donde k es la pendiente de la recta y V_f el volumen final de dióxido de carbono desprendido.

Aunque no es el objeto de este apartado, el hecho de comprimir las mezclas da una idea de su compresibilidad y su disolución en agua.

Tabla 35 Mezclas efervescentes empleadas en el estudio de capacidad de reacción.

Componentes	Mezclas						
	1	2	3	4	5	6	7
Acido tartárico	4,7 g	---	---	---	---	---	3,9 g
Ac. cítrico anh.	---	4,4 g	---	---	---	---	---
Acido málico	---	---	4,4 g	---	---	---	---
Acido fumárico	---	---	---	4,1 g	---	---	---
Acido adípico	---	---	---	---	4,7 g	---	---
Citrato monosódico	---	---	---	---	---	5,6 g	---
Bicarbonato sódico	5,3 g	5,6 g	5,6 g	5,9 g	5,3 g	4,4 g	---
Carbonato de glicina y sodio	---	---	---	---	---	---	6,1 g

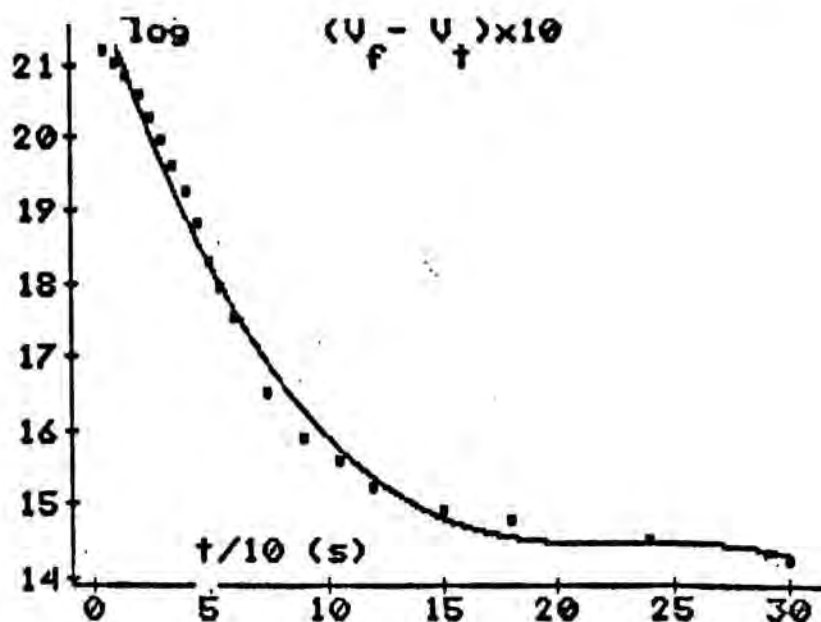
Resultados

Los valores obtenidos para cada mezcla efervescente se recogen en las Tablas 36-42. Las curvas de regresión y las rectas de la fase de reacción se muestran en las figuras 103-116. En la tabla 43 se resumen los resultados obtenidos para las diferentes mezclas.

Tabla 36 Diferencia de volúmenes de CO₂ desprendido en función del tiempo para la mezcla número 1

t	$(V_f - V_t) / g$ (\bar{X} de 10 determinaciones)	s	c.v.
5 s	131,84 ml/g	1,9432 ml/g	1,470 %
10 s	127,42 ml/g	2,4628 ml/g	1,935 %
15 s	122,21 ml/g	2,3881 ml/g	1,954 %
20 s	115,04 ml/g	2,4276 ml/g	2,110 %
25 s	107,28 ml/g	2,1437 ml/g	1,998 %
30 s	99,23 ml/g	1,9113 ml/g	1,9261 %
35 s	91,47 ml/g	1,9818 ml/g	2,1667 %
40 s	84,32 ml/g	2,8174 ml/g	3,3413 %
45 s	76,257 ml/g	2,4376 ml/g	3,1965 %
50 s	67,398 ml/g	1,9075 ml/g	2,8300 %
55 s	62,500 ml/g	1,6040 ml/g	2,5600 %
60 s	56,810 ml/g	1,9517 ml/g	3,4360 %
75 s	44,770 ml/g	1,541 ml/g	3,4400 %
90 s	38,810 ml/g	1,5588 ml/g	4,016 %
105 s	36,270 ml/g	2,0280 ml/g	5,600 %
120 s	33,244 ml/g	1,9880 ml/g	5,980 %
150 s	31,175 ml/g	1,806 ml/g	5,790 %
180 s	30,140 ml/g	2,226 ml/g	7,380 %
240 s	28,325 ml/g	2,338 ml/g	8,250 %
300 s	26,761 ml/g	1,934 ml/g	7,230 %
V_f	134,541 (95,47 %*)	1,522 ml/g	1,130 %

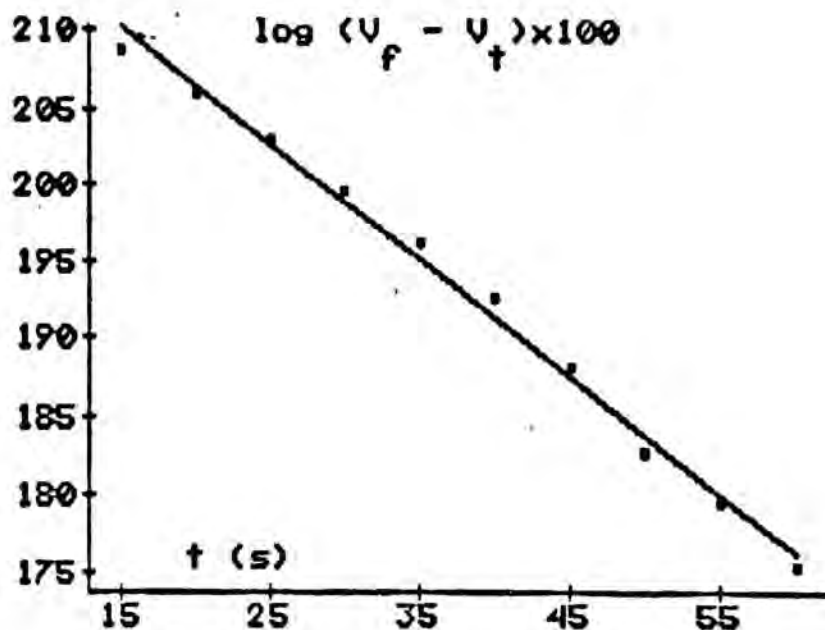
* Porcentaje sobre el valor teórico



$$y = 2,2 - x + 4,31 x^2 - 6,13 x^3$$

Coefficiente de correlación = 0,9939613

Figura 103 Curva de regresión $\log(V_f - V_t)/t$ para la mezcla 1



Coefficiente de correlación = 0,9966883

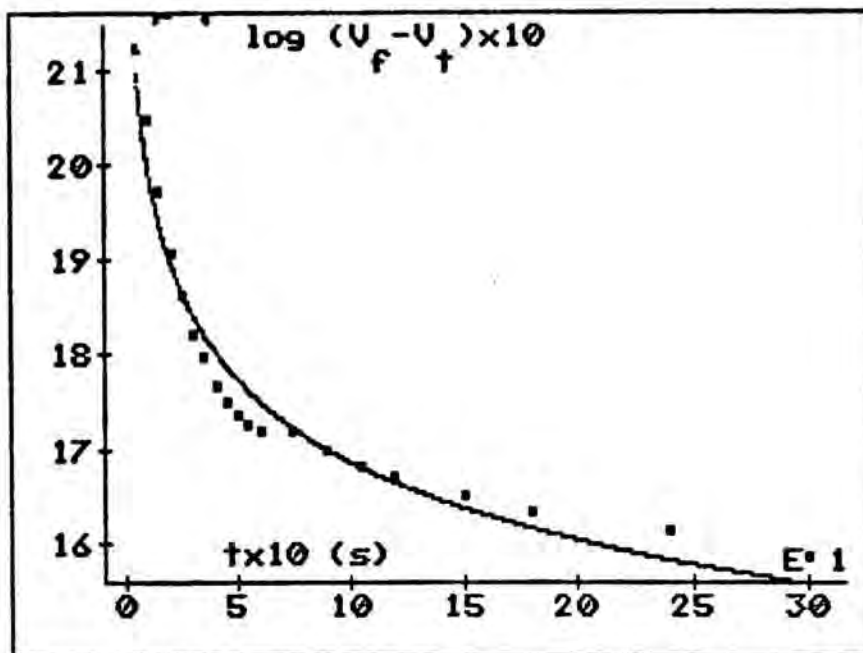
$K = 7,56$

$I_r = 1,017$

Figura 104 Recta de la fase de reacción para la mezcla 1

Tabla 37 Diferencia de volúmenes de CO₂ desprendido en función del tiempo para la mezcla número 2

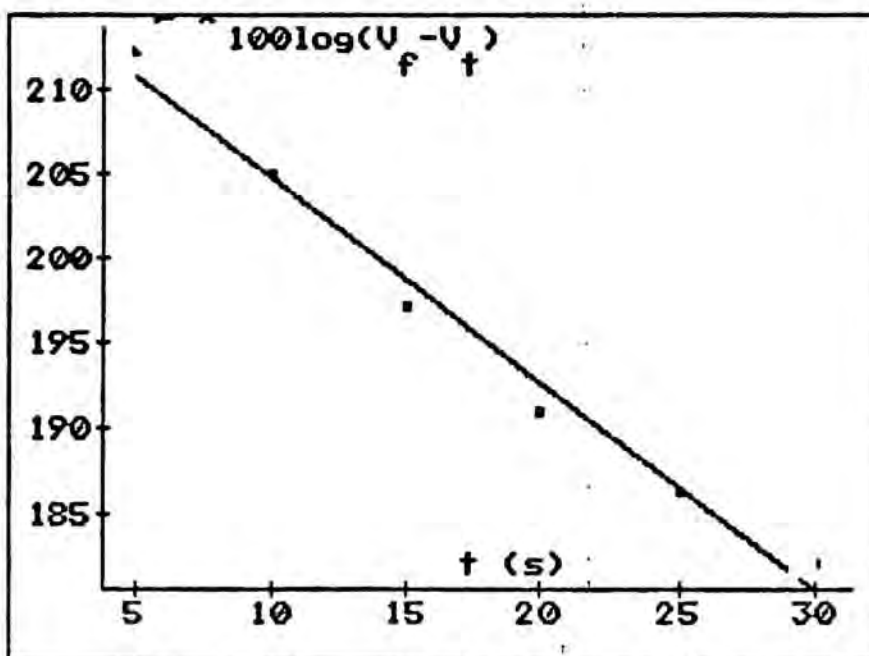
t	$(V_f - V_i) / g$ (\bar{X} de 10 determinaciones)	s	c.v.
5 s	132,88 ml/g	2,560 ml/g	1,430 %
10 s	112,32 ml/g	2,384 ml/g	2,122 %
15 s	93,70 ml/g	2,493 ml/g	2,660 %
20 s	81,16 ml/g	1,237 ml/g	1,524 %
25 s	73,07 ml/g	2,084 ml/g	2,852 %
30 s	66,29 ml/g	1,495 ml/g	2,255 %
35 s	62,75 ml/g	2,219 ml/g	3,537 %
40 s	58,46 ml/g	2,251 ml/g	3,850 %
45 s	56,44 ml/g	2,240 ml/g	3,969 %
50 s	54,42 ml/g	2,235 ml/g	4,110 %
55 s	53,35 ml/g	2,134 ml/g	4,000 %
60 s	52,31 ml/g	2,220 ml/g	4,243 %
75 s	52,25 ml/g	2,005 ml/g	3,840 %
90 s	49,97 ml/g	1,691 ml/g	3,384 %
105 s	47,94 ml/g	1,684 ml/g	3,512 %
120 s	46,92 ml/g	1,678 ml/g	3,576 %
150 s	44,53 ml/g	1,175 ml/g	2,639 %
180 s	42,92 ml/g	1,553 ml/g	3,620 %
240 s	40,83 ml/g	0,521 ml/g	1,275 %
300 s	38,55 ml/g	0,831 ml/g	2,156 %
V_f	144,82 ml/g (95,73%)	2,644 ml/g	1,825 %



$$y = 2,36 \cdot x^{7,3}$$

Coeficiente de correlación = 0,9811992

Figura 105 Curva de regresión $\text{Log } (V_f - V_t) / t$ para la mezcla 2



Coeficiente de correlación = 0,9921576

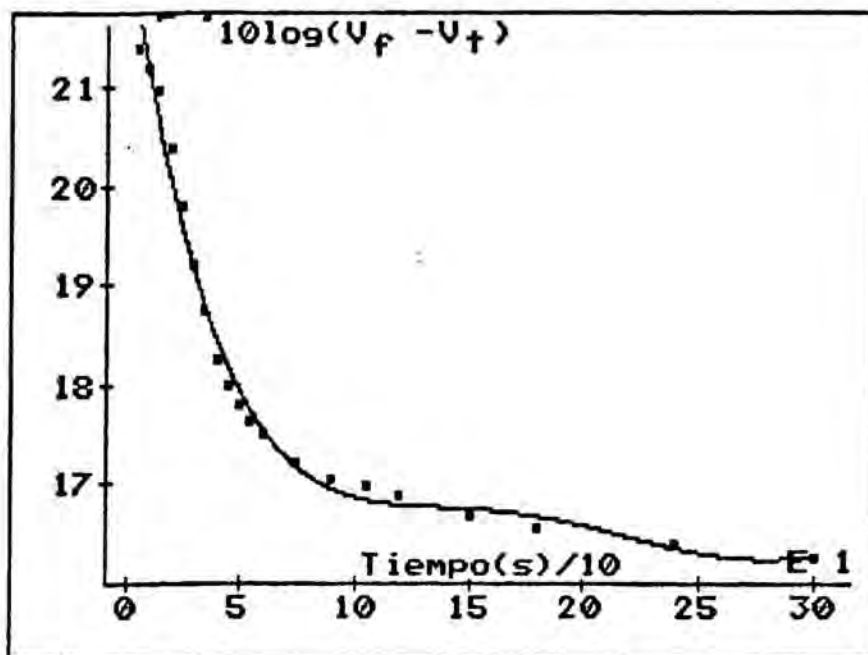
$$K = 1,22 \cdot 10^{-2}$$

$$I_r = 1,765$$

Figura 106 Recta de la fase de reacción para la mezcla 2

Tabla 38 Diferencia de volúmenes de CO₂ desprendiendo en función del tiempo para la mezcla número 3

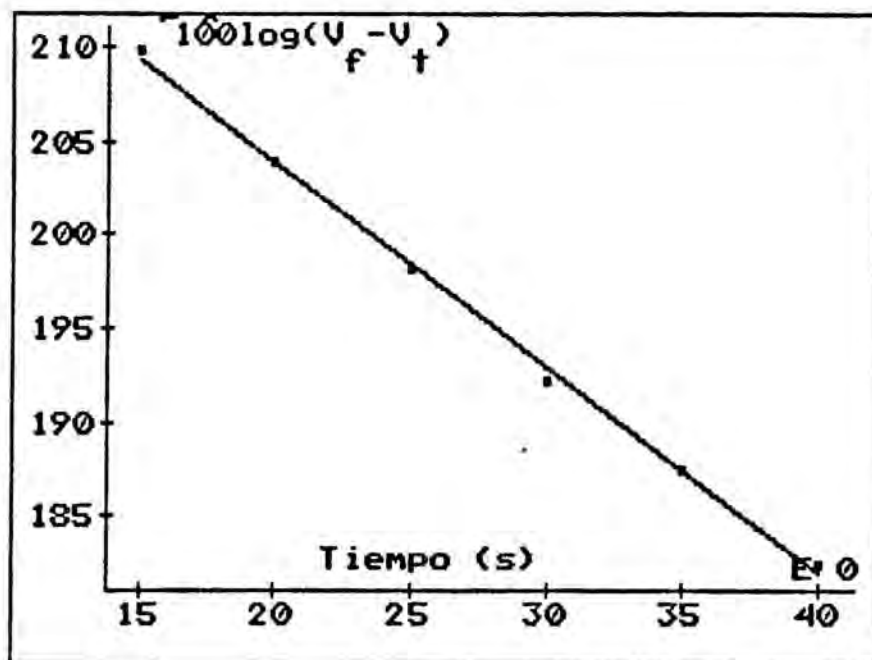
t	(V _f -V _i)/g (\bar{X} de 10 determinaciones)	s	c.v.
5 s	137,93 ml/g	0,314 ml/g	0,228 %
10 s	132,56 ml/g	0,465 ml/g	0,351 %
15 s	125,18 ml/g	0,786 ml/g	0,628 %
20 s	109,41 ml/g	2,293 ml/g	2,096 %
25 s	95,64 ml/g	1,884 ml/g	1,970 %
30 s	83,56 ml/g	1,865 ml/g	2,232 %
35 s	74,84 ml/g	0,697 ml/g	0,932 %
40 s	66,79 ml/g	0,680 ml/g	1,019 %
45 s	62,76 ml/g	0,679 ml/g	1,081 %
50 s	60,05 ml/g	0,542 ml/g	0,903 %
55 s	58,06 ml/g	0,510 ml/g	0,879 %
60 s	56,38 ml/g	0,131 ml/g	0,232 %
75 s	52,69 ml/g	0,656 ml/g	1,246 %
90 s	50,68 ml/g	0,658 ml/g	1,300 %
105 s	49,67 ml/g	0,658 ml/g	1,326 %
120 s	48,66 ml/g	0,655 ml/g	1,346 %
150 s	46,65 ml/g	0,649 ml/g	1,392 %
180 s	45,30 ml/g	1,025 ml/g	2,262 %
240 s	43,63 ml/g	1,127 ml/g	2,583 %
300 s	42,28 ml/g	1,711 ml/g	4,047 %
V _f	138,67 ml/g (93,48%)	0,289 ml/g	0,416 %



$$y = 2,26 - 1,56x + 1,61x^2 - 7,94x^3 + 1,82x^4 - 1,56x^5$$

Coefficiente de correlación = 0,993427

Figura 107 Curva de regresión $\text{Log}(V_f - V_t)/t$ para la mezcla 3



Coefficiente de correlación = 0,999066

$K = 0,011$

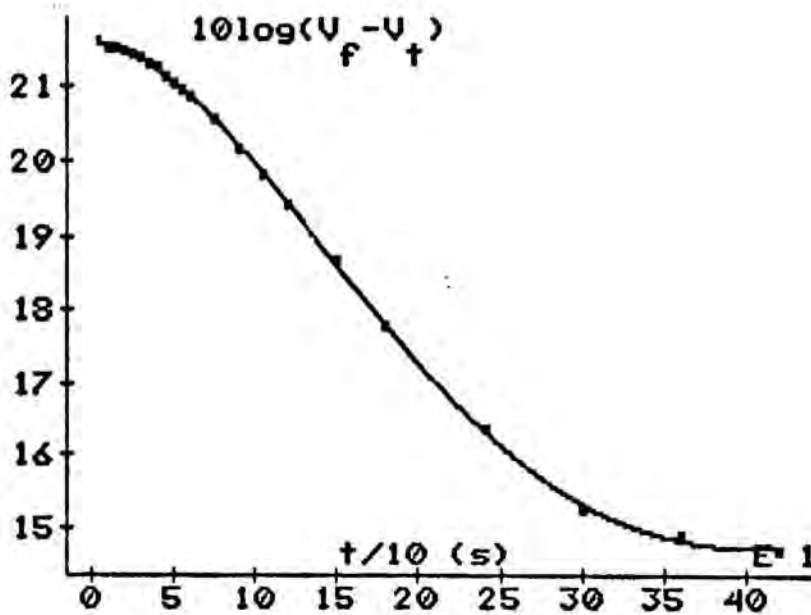
$I_r = 1,52$

Figura 108 Recta de la fase de reacción para la mezcla 3

Tabla 39 Diferencia de volúmenes de CO₂ desprendido en función del tiempo para la mezcla número 4

t	(V _f -V _i)/g (\bar{X} de 10 determinaciones)	s	c.v.
5 s	145,36 ml/g	0,394 ml/g	0,271 %
10 s	143,60 ml/g	0,892 ml/g	0,621 %
15 s	142,59 ml/g	0,892 ml/g	0,626 %
20 s	141,58 ml/g	0,890 ml/g	0,629 %
25 s	139,82 ml/g	0,840 ml/g	0,601 %
30 s	138,06 ml/g	0,658 ml/g	0,476 %
35 s	136,05 ml/g	0,666 ml/g	0,489 %
40 s	133,78 ml/g	0,836 ml/g	0,625 %
45 s	131,00 ml/g	0,670 ml/g	0,511 %
50 s	128,23 ml/g	0,832 ml/g	0,649 %
55 s	125,21 ml/g	0,835 ml/g	0,667 %
60 s	122,19 ml/g	0,835 ml/g	0,684 %
75 s	113,87 ml/g	1,069 ml/g	0,939 %
90 s	104,30 ml/g	1,873 ml/g	1,795 %
105 s	95,73 ml/g	1,788 ml/g	1,868 %
120 s	87,67 ml/g	1,792 ml/g	1,868 %
150 s	73,31 ml/g	1,465 ml/g	1,998 %
180 s	59,71 ml/g	1,226 ml/g	2,053 %
240 s	43,08 ml/g	1,484 ml/g	3,446 %
300 s	33,51 ml/g	0,931 ml/g	2,777 %
360 s	30,76 ml/g	1,234 ml/g	4,012 %
420 s	29,47 ml/g	0,935 ml/g	3,172 %
V _f	145,62 ml/g(92,32%)*	0,888 ml/g	0,610 %

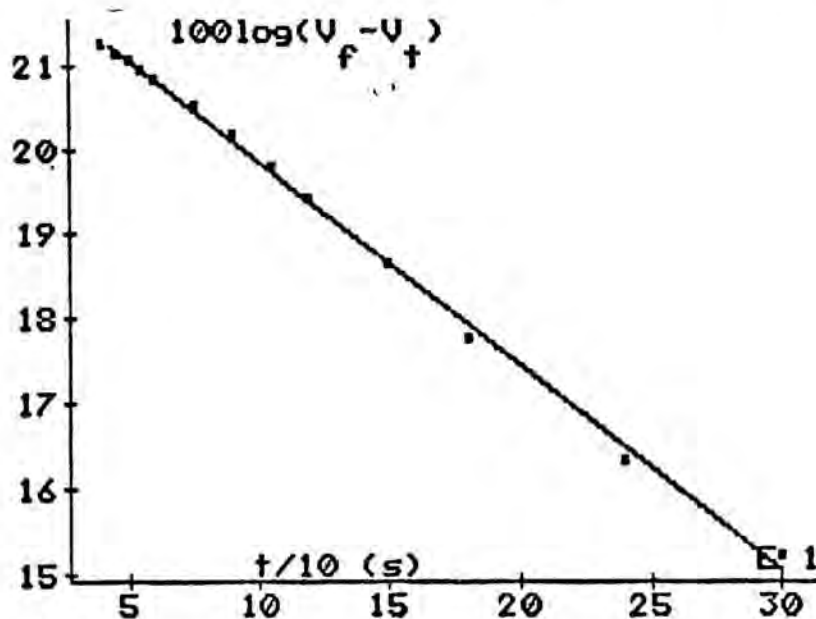
* Porcentaje sobre el valor teórico



$$y = 2,16 - 2,46x - 2x^2 + 6,14x^3 - 5,23x^4$$

Coeficiente de correlación = 0,9999324

Figura 109 Curva de regresión Log $(V_f - V_t)/t$ para la mezcla 4



Coeficiente de correlación = 0,9986886

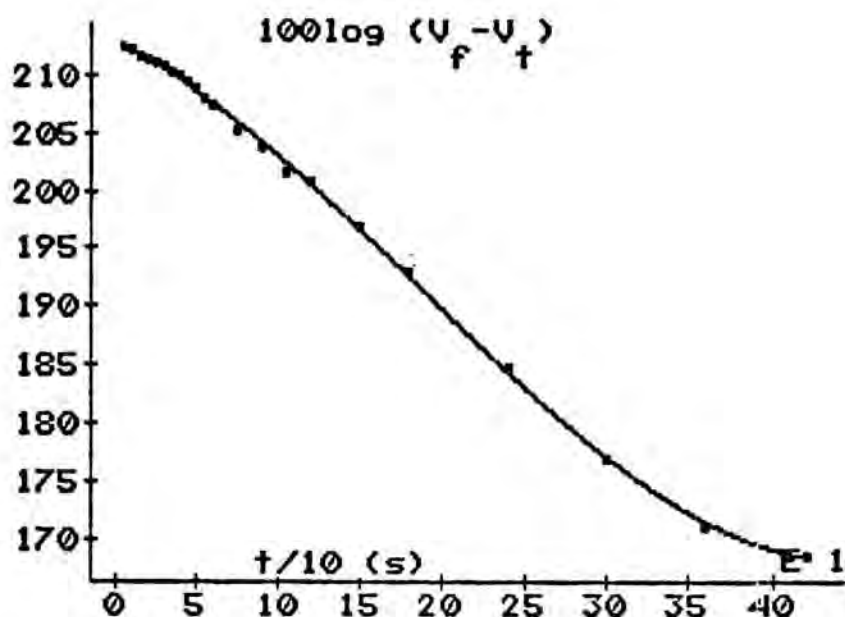
$$K = 2,41 \cdot 10^{-3}$$

$$I_r = 0,348$$

Figura 110 Recta de la fase de reacción para la mezcla 4

Tabla 40 Diferencia de volúmenes de CO₂ desprendido en función del tiempo para la mezcla número 5

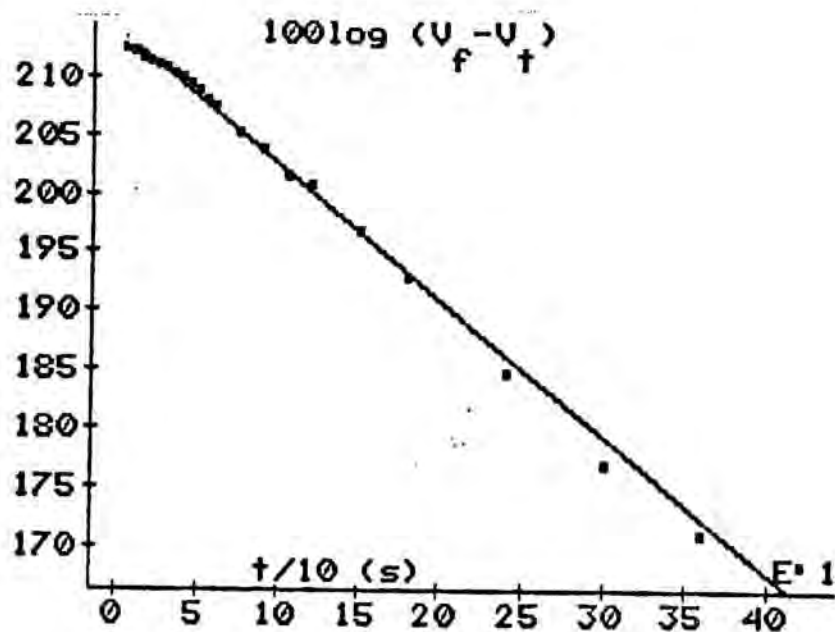
t	(V _f -V _i)/g (\bar{X} de 10 determinaciones)	s	c.v.
5 s	133,18 ml/g	1,751 ml/g	1,315 %
10 s	132,56 ml/g	1,885 ml/g	1,422 %
15 s	131,21 ml/g	1,526 ml/g	1,163 %
20 s	130,37 ml/g	1,744 ml/g	1,338 %
25 s	129,19 ml/g	1,772 ml/g	1,372 %
30 s	128,17 ml/g	2,100 ml/g	1,639 %
35 s	127,00 ml/g	2,203 ml/g	1,735 %
40 s	125,81 ml/g	2,557 ml/g	2,032 %
45 s	124,29 ml/g	3,315 ml/g	2,667 %
50 s	122,94 ml/g	3,710 ml/g	3,018 %
55 s	120,41 ml/g	3,294 ml/g	2,736 %
60 s	118,79 ml/g	3,739 ml/g	3,147 %
75 s	112,71 ml/g	4,410 ml/g	3,911 %
90 s	109,11 ml/g	4,394 ml/g	4,027 %
105 s	104,05 ml/g	4,918 ml/g	4,727 %
120 s	101,62 ml/g	4,203 ml/g	4,136 %
150 s	92,84 ml/g	4,155 ml/g	4,475 %
180 s	85,07 ml/g	4,127 ml/g	4,851 %
240 s	70,22 ml/g	4,248 ml/g	6,050 %
300 s	58,74 ml/g	3,517 ml/g	5,988 %
360 s	51,31 ml/g	2,092 ml/g	4,077 %
420 s	48,50 ml/g	1,713 ml/g	3,531 %
V _f	133,07 ml/g (93,3%)	1,401 ml/g	1,053 %



$$y = 2,13 + 7,1x + 3,59x^2 + 6,54x^3$$

Coefficiente de correlación = 0,9996951

Figura 111 Curva de regresión Log (V_f-V_t)/t para la mezcla 5



Coefficiente de correlación = 0,9969779

$$K = 1,16 \cdot 10^{-3}$$

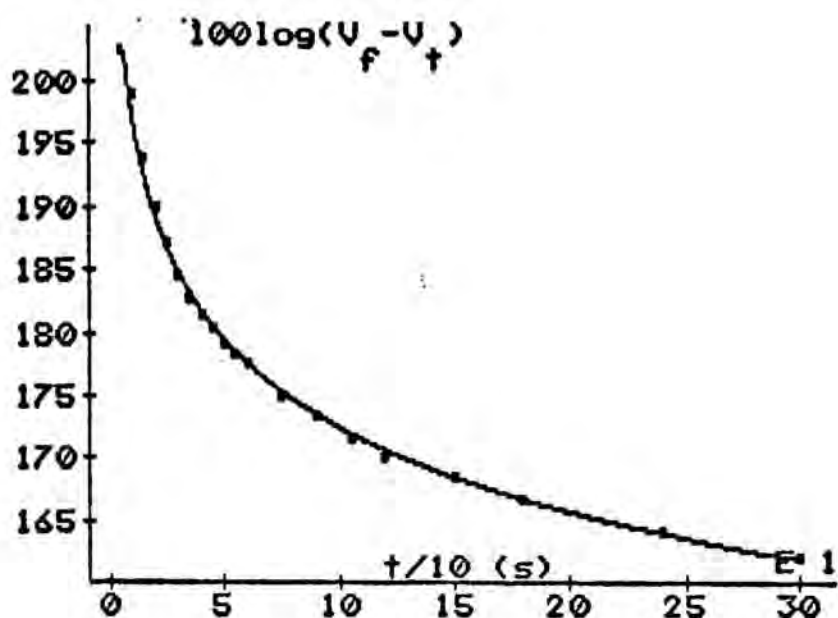
$$I_r = 0,154$$

Figura 112 Recta de la fase de reacción para la mezcla 5

Tabla 41 Diferencia de volúmenes de CO₂ desprendido en función del tiempo para la mezcla número 6

t	(V _f -V _i)/g (\bar{X} de 10 determinaciones)	s	c.v.
5 s	105,99 ml/g	1,1774 ml/g	1,111 %
10 s	97,47 ml/g	2,6859 ml/g	2,756 %
15 s	86,94 ml/g	1,8129 ml/g	2,085 %
20 s	79,430 ml/g	0,8846 ml/g	1,114 %
25 s	74,42 ml/g	0,4991 ml/g	0,671 %
30 s	70,16 ml/g	0,0713 ml/g	0,102 %
35 s	67,15 ml/g	0,8823 ml/g	1,314 %
40 s	65,40 ml/g	1,3280 ml/g	2,031 %
45 s	63,64 ml/g	1,7970 ml/g	2,824 %
50 s	61,89 ml/g	1,7740 ml/g	2,867 %
55 s	60,89 ml/g	1,7698 ml/g	2,907 %
60 s	59,64 ml/g	1,7946 ml/g	3,009 %
75 s	56,13 ml/g	1,6822 ml/g	2,997 %
90 s	54,13 ml/g	1,6781 ml/g	3,100 %
105 s	52,12 ml/g	1,6862 ml/g	3,235 %
120 s	50,36 ml/g	1,7544 ml/g	3,484 %
150 s	48,36 ml/g	1,7544 ml/g	3,628 %
180 s	46,60 ml/g	1,3402 ml/g	2,876 %
240 s	43,85 ml/g	1,9817 ml/g	2,239 %
300 s	41,84 ml/g	0,9764 ml/g	2,333 %
V _f	110,75 ml/g(94,46%)*	0,6677 ml/g	0,668 %

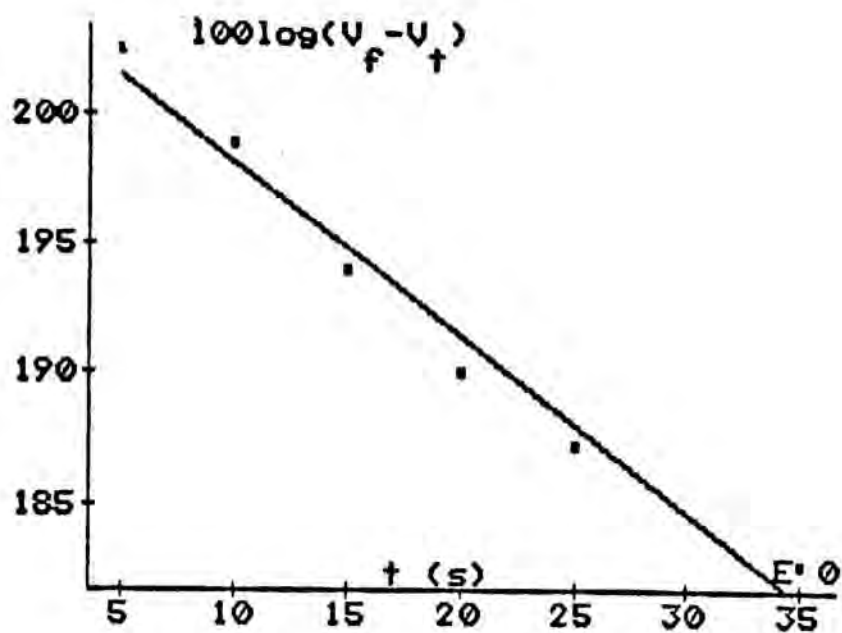
* Porcentaje sobre el valor teórico



$$y = 2,25x^{-0,0576}$$

Coefficiente de correlación = 0,9974709

Figura 113 Curva de regresión Log $(V_f - V_t) / t$ para la mezcla 6



Coefficiente de correlación = 0,9871446

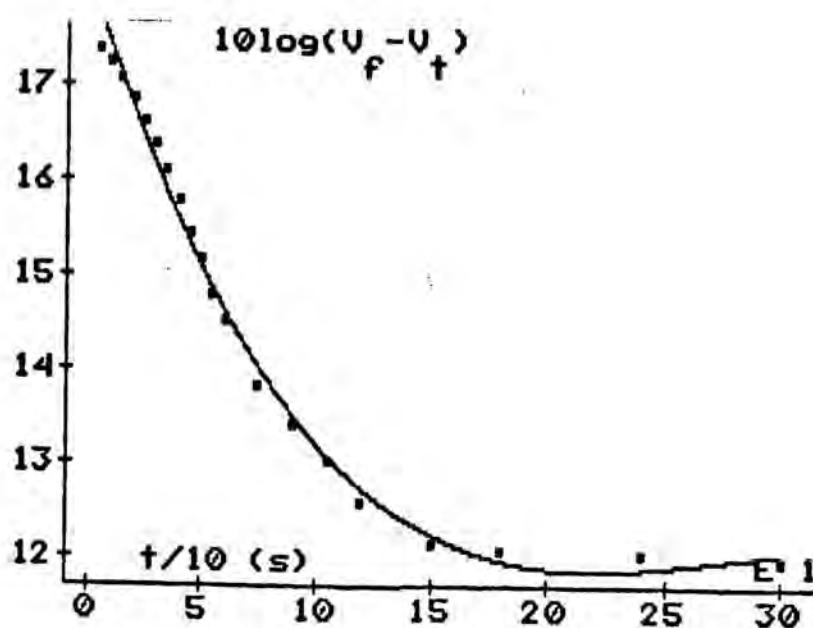
$$K = 6,76 \cdot 10^{-3}$$

$$I_r = 0,75$$

Figura 114 Recta de la fase de reacción para la mezcla 6

Tabla 42 Diferencia de volúmenes de CO₂ desprendido en función del tiempo para la mezcla número 7

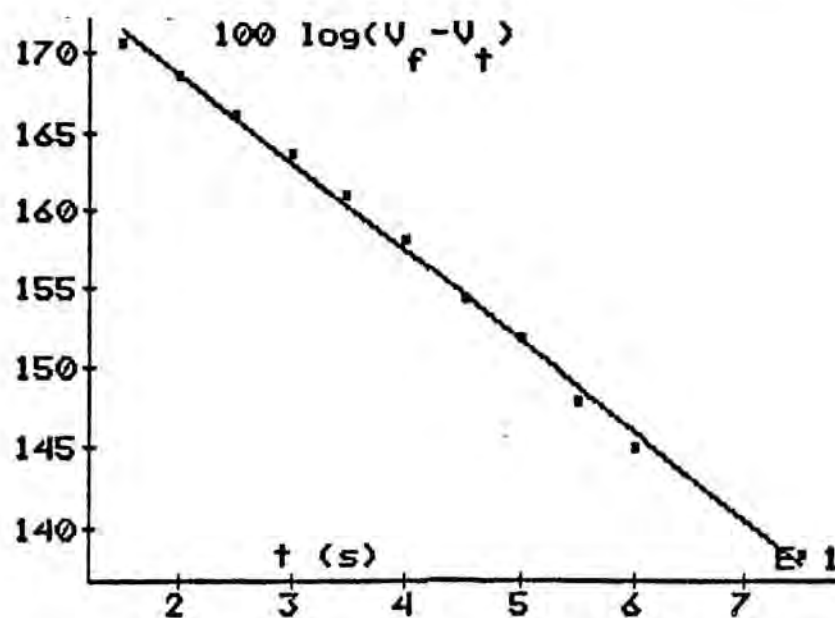
t	$(V_f - V_i)/g$ (\bar{X} de 10 determinaciones)	s	c.v.
5 s	54,37 ml/g	0,751 ml/g	1,382 %
10 s	52,86 ml/g	0,621 ml/g	1,174 %
15 s	50,85 ml/g	0,622 ml/g	1,223 %
20 s	48,59 ml/g	0,601 ml/g	1,237 %
25 s	45,82 ml/g	1,408 ml/g	3,072 %
30 s	43,30 ml/g	1,943 ml/g	4,487 %
35 s	40,79 ml/g	2,499 ml/g	6,126 %
40 s	38,02 ml/g	2,868 ml/g	7,545 %
45 s	35,00 ml/g	2,861 ml/g	8,175 %
50 s	32,99 ml/g	2,543 ml/g	7,709 %
55 s	30,21 ml/g	2,421 ml/g	8,014 %
60 s	28,20 ml/g	2,081 ml/g	7,380 %
75 s	24,17 ml/g	1,899 ml/g	7,856 %
90 s	21,90 ml/g	1,310 ml/g	5,981 %
105 s	20,14 ml/g	1,300 ml/g	6,445 %
120 s	18,13 ml/g	0,550 ml/g	3,034 %
150 s	16,46 ml/g	0,537 ml/g	3,263 %
180 s	16,19 ml/g	0,752 ml/g	4,640 %
240 s	15,96 ml/g	0,746 ml/g	4,674 %
300 s	15,80 ml/g	0,646 ml/g	4,089 %
V_f	56,89 ml/g (98,6%)	0,629 ml/g	1,105 %



$$y = 1,81 - 7,35 \cdot 10^{-3}x + 2,81x^2 - 3,43x^3$$

Coeficiente de correlación = 0,9962512

Figura 115 Curva de regresión $\text{Log}(V_f - V_t)/t$ para la mezcla 7



Coeficiente de correlación = 0,9977681

$$K = 5,65 \cdot 10^{-3}$$

$$I_r = 0,321$$

Figura 116 Recta de la fase de reacción para la mezcla 7

Tabla 43 Sumario de los resultados obtenidos en la prueba de capacidad de reacción para diferentes mezclas efervescentes estequiométricas

Mezcla efervescente	t fase de latencia	t fase de reacción (recta)	t fase terminal	V _r (ml/g)	-K	(V _r - V _{300s})	I _r	Comprimidos	\bar{D}_{10}
1	15 s	45 s	240 s	134,5 (95,47%)	$7,56 \cdot 10^{-3}$	26,76 ml/g	1,017	Ligera tendencia a la exfoliación Buena lubricación	2,66
2	5 s	25 s	270 s	144,8 (95,73%)	$1,22 \cdot 10^{-2}$	38,55 ml/g	1,765	Alguna exfoliación Mala lubricación	3,88
3	15 s	25 s	260 s	138,67 (93,48%)	$1,1 \cdot 10^{-2}$	42,28 ml/g	1,519	Tendencia a la exfoliación Mala lubricación	6
4	60 s	180 s	180 s	145,62 (92,32%)	$2,41 \cdot 10^{-3}$	33,51 ml/g	0,348	Superficie lisa. No exfoliación. Buena lubricación.	3,14
5	5 s	355 s	60 s	133,07 (93,3%)	$1,16 \cdot 10^{-3}$	58,74 ml/g	0,154	Superficie lisa. No exfoliación. Buena lubricación. Mala solubilidad.	2,5
6	5 s	30 s	265 s	110,75 (94,46%)	$6,76 \cdot 10^{-3}$	41,84 ml/g	0,7492	Tendencia a la exfoliación. Mala lubricación.	2,86
7	15 s	60 s	225 s	56,89 (98,6%)	$5,65 \cdot 10^{-3}$	15,80 ml/g	0,3216	Clarísima tendencia al "capping" (laminado)	4

El desprendimiento de dióxido de carbono en la mezcla con ácido cítrico es bastante irregular (elevados coeficientes de variación). La curva no se adapta a ninguna regresión. La que más se acerca es la geométrica. La reacción se inicia violentamente, lo que hace que la fase de latencia sea extremadamente corta. Va seguida por una fase de reacción (recta) muy corta (entre 5 y 30 segundos) y de una fase terminal muy lenta.

El ácido tartárico también produce desprendimiento de gas de forma irregular comparando diferentes muestras (grandes coeficientes de variación). Sin embargo se adapta mejor a una regresión polinómica de tercer grado. La fase recta de la curva sucede más tardíamente y posee una mayor duración (15 - 60 segundos). En este caso se observa una muy buena correlación.

El citrato monosódico produce un desprendimiento más regular (coeficientes de variación bajos). El desprendimiento se adapta perfectamente a una regresión geométrica. La fase recta sucede muy pronto y dura poco, como sucede en el caso del ácido cítrico (5 - 35 segundos). Sin embargo, la pendiente tiene un valor semejante a la del ácido tartárico.

El ácido fumárico produce un desprendimiento muy lento al principio (fase de latencia larga), aunque muy regular a lo largo de todo el tiempo de la experiencia. Es necesario prolongar la duración del ensayo para alcanzar los valores asintóticos. En este caso existe una gran regularidad de una muestra a otra (coeficientes de variación muy bajos). La curva de desprendimiento se adapta muy bien a una regresión polinómica de cuarto grado. La fase recta de la curva se presenta tardíamente y es de una gran duración (60 - 240 segundos).

El ácido adípico se comporta de forma similar al ácido fumárico aunque la liberación es más irregular (coeficientes de variación relativamente altos). La disolución es muy lenta y el comprimido no se ha disuelto totalmente a los cinco minutos, por lo que hay que prolongar la experiencia para alcanzar los valores asintóticos. La curva se adapta muy bien a una regresión de tercer grado. La fase recta es la de mayor duración de los casos estudiados (5 - 360 segundos).

El ácido málico posee una regularidad semejante al caso anterior. Presenta una liberación muy rápida, sólo superada por el ácido cítrico. La curva de liberación se adapta a una regresión de cuarto grado. La fase recta dura muy poco (15 - 40 segundos).

En el caso de la mezcla estequiométrica entre el carbonato de glicina y sodio y el ácido tartárico, la liberación total de dióxido de carbono es muy baja (2,5 veces inferior al de la misma mezcla con bicarbonato sódico) y más lenta. La regresión se aproxima a una curva de tercer grado. La fase recta dura un tiempo similar al del caso del bicarbonato (15 - 75 segundos).

De los resultados obtenidos se puede remarcar lo siguiente:

- En una mezcla estequiométrica la cantidad de ácido necesario sigue el siguiente orden de mayor a menor porcentaje:

Citrato monosódico > Acido tartárico > Acido adípico >
> Acido málico > Acido cítrico > Acido fumárico

- El orden de mayor a menor desprendimiento teórico de dióxido de carbono (V_T) es el siguiente:

Acido fumárico > Acido cítrico > Acido málico > Acido adípico > Acido tartárico > Citrato monosódico

- En la práctica, el orden es el siguiente:

Acido fumárico \approx Acido cítrico > Acido málico > Acido tartárico > Acido adípico >> Citrato monosódico

- El orden de la velocidad de reacción (k) es de mayor a menor como sigue:

Acido cítrico \approx Acido málico > Acido tartárico > Citrato monosódico >> Acido fumárico > Acido adípico

- Si tenemos en cuenta el volumen de de gas desprendido a los 5 segundos, el orden de mayor a menor es el siguiente:

Acido cítrico >> Citrato monosódico > Acido tartárico >> Acido fumárico > Acido adípico

En cuanto al comportamiento en el momento de la compresión de las diferentes mezclas, se puede decir que únicamente no se presentaron problemas en el caso de las que contenían ácido fumárico o ácido adípico. En este último caso se observaba una elevada turbidez en el momento de la disolución del comprimido, la cual tardaba mucho tiempo en desaparecer.

Se puede concluir que el ácido de mejor comportamiento es el tartárico, seguido del cítrico. La adición de ácido fumárico como lubricante sería ventajosa ya que mejoraría el comportamiento durante la compresión. El uso del carbonato de glicina y sodio no parece ser conveniente.

4.3 OPTIMIZACION DE LA MEZCLA EFERVESCENTE

4.3.1 Mezclas con ácido tartárico y citrato monosódico

Como se ha visto en pruebas anteriores, el citrato monosódico se manifiesta mucho menos higroscópico que el resto de ácidos. En este estudio se intenta establecer la proporción óptima de citrato monosódico que estabiliza una mezcla estequiométrica de ácido tartárico y bicarbonato sódico.

Método

Se utilizan dos mezclas efervescentes estequiométricas:

Mezcla A

Acido tartárico	4,7	g
Bicarbonato sódico	5,3	g

Mezcla B

Citrato monosódico anhidro	5,6	g
Bicarbonato sódico	4,4	g

Se estudia la higroscopicidad de diferentes combinaciones de las mezclas A y B (Tabla 44) utilizando el mismo método empleado en la prueba del estudio anterior (apartado 4.2). Por otra parte, se comprueba la solubilidad de las mismas y su comportamiento durante y después del proceso de efervescencia. Para ello se utilizan 5 g de cada combinación que se incorporan en 100 ml de agua desmineralizada a $23 \pm 25^{\circ}\text{C}$ de temperatura en un vaso de vidrio de 250 ml.

Resultados

De los resultados obtenidos (tabla 45) se deduce que las mezclas se hacen menos higroscópicas a medida que aumentan su proporción en citrato monosódico. Como combinaciones de resultados más interesantes se consideran la 5 y 6. La 7 y 8 poseen una elevada cantidad de citrato monosódico.

Tabla 44 Diferentes combinaciones entre las mezclas
A y B estudiadas

COMBINACIONES	CANTIDAD DE CADA MEZCLA	
	A	B
1	10 g	---
2	9 g	1 g
3	8 g	2 g
4	7 g	3 g
5	6 g	4 g
6	4 g	6 g
7	2 g	8 g
8	---	10 g

Tabla 45 Disminución de peso (%) en las diferentes combinaciones de las mezclas A y B y comportamiento durante y despues de la efervescencia

COMBINACIONES	t efervescencia	COMPORTAMIENTO	DISMINUCION DE PESO %													
			1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h	32 h	48 h	72 h	96 h		
1	> 5	Reacción violenta Producto en el fondo	0,02	0,04	0,16	0,05	0,01	0,08	0,08	0,08	0,08	0,07	7,80	9,42	12,03	15,03
2	~ 5	Reacción violenta Producto en el fondo	0,01	0,01	0,28	0,17	0,05	0,04	0,05	0,04	0,04	0,04	2,75	3,60	5,51	7,33
3	~ 4	Reacción violenta Producto en el fondo	0,00	0,08	0,02	0,16	0,08	0,06	0,06	0,06	0,07	0,06	2,27	3,65	5,34	7,27
4	> 5	Reacción violenta Producto en el fondo	0,01	0,01	0,08	0,14	0,08	0,07	0,07	0,07	0,07	0,06	1,82	3,23	4,96	6,89
5	~ 5	Reacción violenta Producto en el fondo	0,00	0,01	0,12	0,21	0,12	0,09	0,09	0,09	0,09	0,07	1,94	3,33	5,67	7,98
6	~ 5	Reacción violenta Producto en el fondo	0,01	0,01	0,04	0,16	0,08	0,06	0,06	0,06	0,06	0,05	1,41	2,24	4,25	5,92
7	~ 5	Reacción violenta Producto en el fondo	0,01	0,01	0,06	0,14	0,06	0,05	0,05	0,05	0,04	0,04	1,03	1,48	2,47	4,45
8	~ 5	Reacción violenta Producto en el fondo	0,04	0,04	0,04	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,04	0,79	1,11	1,59	2,13

4.3.2 Mezclas con ácido y citrato monosódico

En esta prueba los objetivos son los mismos que en la anterior, pero se utiliza una mezcla estequiométrica de ácido cítrico y bicarbonato sódico.

Método

Se utilizan dos mezclas efervescentes estequiométricas:

Mezcla B

Citrato monosódico anhidro	5,6	g
Bicarbonato sódico	4,4	g

Mezcla C

Acido cítrico	4,4	g
Bicarbonato sódico	5,6	g

El método utilizado es el mismo de la prueba anterior. Las combinaciones de las mezclas empleadas se ponen de manifiesto en la tabla 46.

Resultados

Los resultados se muestran en la tabla 47.

También en estas mezclas la higroscopicidad disminuye a medida que aumenta la proporción de citrato monosódico. Todas las combinaciones se manifiestan más higroscópicas que las del estudio anterior, que poseen ácido tartárico. Además se precisa una proporción de citrato monosódico más elevada para que su efecto sea apreciable.

Tabla 46 Diferentes combinaciones entre las mezclas
A y B estudiadas

COMBINACIONES	CANTIDAD DE CADA MEZCLA	
	B	C
1	---	10 g
2	1 g	9 g
3	2 g	8 g
4	3 g	7 g
5	4 g	6 g
6	6 g	4 g
7	8 g	2 g
8	10 g	---

Tabla 47 Disminución de peso (%) en las diferentes combinaciones de las mezclas A y B y comportamiento durante y después de la efervescencia

COMBINACIONES	t efervescencia	COMPORTAMIENTO	DISMINUCION DE PESO %											
			1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h	32 h	48 h	72 h	96 h
1	> 5	Reacción violenta Producto en el fondo	0,07	0,02	0,08	0,11	0,15	0,23	0,31	0,39	13,07	14,48	15,43	15,85
2	> 5	Reacción violenta Producto en el fondo	0,04	0,03	0,01	0,08	0,29	0,94	0,31	0,39	13,87	14,75	15,40	16,04
3	> 5	Reacción violenta Producto en el fondo	0,03	0,02	0,16	0,53	0,76	1,22	1,72	2,50	12,33	13,52	15,12	15,38
4	> 5	Reacción violenta Producto en el fondo	0,03	0,07	0,31	0,47	0,61	0,93	1,17	1,46	12,09	13,45	15,01	15,91
5	> 5	Reacción violenta Producto en el fondo	0,02	0,02	0,15	0,29	0,33	0,41	0,72	0,96	12,75	13,71	14,00	14,13
6	> 5	Reacción violenta Producto en el fondo	0,01	0,05	0,13	0,15	0,17	0,19	0,42	0,65	8,79	9,52	10,03	10,39
7	> 5	Reacción violenta Producto en el fondo	0,01	0,03	0,09	0,12	0,13	0,15	0,20	0,42	5,01	5,49	6,17	6,82
8	> 5	Reacción violenta Producto en el fondo	0,04	0,04	0,04	0,05	0,05	0,05	0,05	0,04	0,79	1,11	1,59	2,13

4.3.3 Mezclas con ácidos tartárico, ácido cítrico y citrato monosódico.

En este caso el estudio se realiza tomando como base las combinaciones de tres mezclas efervescentes que contienen ácido cítrico, citrato monosódico y ácido tartárico, respectivamente.

Método

Se utilizan tres mezclas efervescentes estequiométricas:

Mezcla A

Acido tartárico	4,7 g
Bicarbonato sódico	5,3 g

Mezcla B

Citrato monosódico anhidro	5,6 g
Bicarbonato sódico	4,4 g

Mezcla C

Acido cítrico anhidro	4,4 g
Bicarbonato sódico	5,6 g

El método empleado es el mismo que en las pruebas anteriores. Se determina además el pH y sabor de la solución resultante.

En la tabla 48 se pueden ver las diferentes combinaciones de las mezclas utilizadas en el estudio. Las tres primeras combinan prácticamente a partes iguales las mezclas de ácido tartárico, cítrico y citrato monosódico. En las tres últimas, la mezcla que posee ácido cítrico se encuentra a mayor proporción, debido a mejor sabor y solubilidad que confiere el ácido cítrico.

Resultados

Los resultados se ponen de manifiesto en la tabla 49.

Se observa la influencia que en la estabilidad ejercen el ácido tartárico y el citrato monosódico, ya que se manifiestan más estables las mezclas que poseen una mayor proporción de citrato o de ácido tartárico (combinaciones 1 y 3). Las combinaciones que poseen una mayor proporción de ácido cítrico (4,5 y 6) presentan una elevada higroscopicidad.

Tabla 48 Diferentes combinaciones entre las mezclas
A, B y C estudiadas

COMBINACIONES	CANTIDAD DE CADA MEZCLA		
	A	B	C
1	4 g	3 g	3 g
2	3 g	3 g	4 g
3	3 g	4 g	3 g
4	2 g	3 g	5 g
5	3 g	2 g	5 g
6	2 g	2 g	6 g

Tabla 49 Disminución de peso (%) en las diferentes combinaciones de las mezclas A/B/C y comportamiento durante y después de la efervescencia.

COMBINACIONES	t efervescencia	pH	Sabor	Residuo	DISMINUCION DE PESO %											
					1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h	32 h	48 h	72 h	96 h
1	> 5	5,76	B	+	0,06	0,28	0,33	0,41	0,57	1,05	1,74	2,59	5,05	7,68	8,09	8,32
2	> 5	6,10	B	+	0,12	0,37	0,44	0,52	0,76	1,22	1,84	2,60	8,95	9,98	10,29	10,49
3	> 5	5,95	B	+	0,07	0,24	0,30	0,34	0,48	0,82	1,30	2,08	6,33	7,55	7,92	8,14
4	> 5	5,61	B	+	0,10	0,38	0,62	0,82	1,09	1,57	2,09	2,81	10,72	11,28	11,56	11,74
5	> 5	5,89	B	+	0,14	0,48	0,82	1,15	1,46	2,07	2,72	3,43	6,45	10,66	11,35	11,67
6	> 5	5,64	B	+	0,13	0,47	1,04	1,55	2,08	3,31	4,39	5,34	10,28	11,14	11,57	11,94

4.3.4 Capacidad efervescente: cantidad óptima de mezcla

En esta prueba se optimiza el contenido de mezcla efervescente para una correcta efervescencia.

Método

Se utilizan mezclas de combinaciones A, B y C de los estudios anteriores (combinaciones 5 y 6 del estudio 4.3.2, combinaciones 1, 5 y 6 del estudio 4.3.2 y combinaciones 1 y 3 del estudio 4.3.3), cuyos resultados se consideran más interesantes, para evaluar la capacidad efervescente de cantidades más reales en un comprimido efervescente (tabla 50).

1 g, 1,25 g, 1,50 g, 1,75 g y 2,00 g de cada combinación se disuelven en 100 ml de agua a $23 \pm 25^{\circ}\text{C}$ en un vaso de 250 ml. Se determina el tiempo de efervescencia, el pH y el aspecto de la solución al cabo de 5 minutos.

Resultados

Los resultados se ponen de manifiesto en las tablas 51-55.

La combinación 1 posee siempre un tiempo de efervescencia largo, aunque al inicio, la reacción presenta un carácter casi explosivo. Después, la solución se mantiene transparente excepto en el caso de utilizar 2 g de mezcla efervescente.

Las mezclas 2 y 3 también poseen un tiempo de efervescencia largo. Se produce residuo a partir de utilizar 1,25 g de mezcla.

Las mezclas 4 y 5 poseen un tiempo de efervescencia intermedio y producen residuo a partir de 1,50 g.

Las mezclas 6 y 7 poseen un tiempo de efervescencia semejante a las mezclas 4 y 5. En ellas la transparencia se mantiene independientemente de la cantidad de mezcla empleada.

En el caso de utilizar 1 g, todas las mezclas se comportan bien. Esa cantidad parece ser suficiente para producir una efervescencia óptima. Se debe tener en cuenta que el tiempo de efervescencia de los comprimidos será sensiblemente más largo.

Tabla 50 Diferentes combinaciones entre las mezclas
A, B y C estudiadas

COMBINACIONES	CANTIDAD DE CADA MEZCLA		
	A	B	C
1	---	---	10 g
2	6 g	4 g	---
3	4 g	6 g	---
4	---	4 g	6 g
5	---	6 g	4 g
6	4 g	3 g	3 g
7	3 g	4 g	3 g

Tabla 51 Resultados obtenidos para 1 g de las diferentes combinaciones de las mezclas A/B/C

COMBINACIONES	t efervescencia (s)	pH	Aspecto solución
1	120	5,12	Transparente
2	120	5,52	Transparente
3	120	5,58	Transparente
4	90 s	5,66	Transparente
5	100 s	5,78	Transparente
6	60 s	5,57	Transparente
7	90 s	4,86	Transparente

Tabla 52 Resultados obtenidos para 1,25 g de las diferentes combinaciones de las mezclas A/B/C

COMBINACIONES	t efervescencia (s)	pH	Aspecto solución
1	150	5,18	Transparente
2	140	5,30	Residuo
3	135	5,25	Residuo
4	100	5,75	Transparente
5	120	5,76	Transparente
6	75	5,44	Transparente
7	100	5,77	Transparente

Tabla 53 Resultados obtenidos para 1,50 g de las diferentes combinaciones de las mezclas A/B/C

COMBINACIONES	t efervescencia (s)	pH	Aspecto solución
1	180	5,75	Transparente
2	155	5,70	Residuo
3	135	5,75	Residuo
4	100	5,72	Residuo
5	120	5,90	Transparente
6	75	5,69	Transparente
7	110	5,69	Transparente

Tabla 54 Resultados obtenidos para 1,75 g de las diferentes combinaciones de las mezclas A/B/C

COMBINACIONES	t efervescencia (s)	pH	Aspecto solución
1	220	5,25	Transparente
2	180	5,90	Residuo
3	140	5,88	Residuo
4	130	5,66	Residuo
5	120	5,83	Residuo
6	90	5,71	Transparente
7	130	5,63	Transparente

Tabla 55 Resultados obtenidos para 2 g de las diferentes combinaciones de las mezclas A/B/C

COMBINACIONES	t efervescencia (s)	pH	Aspecto solución
1	23	5,50	Residuo
2	90	5,95	Residuo
3	80	5,84	Residuo
4	45	5,73	Residuo
5	30	5,77	Residuo
6	35	5,60	Transparente
7	49	5,84	Transparente

4.4 ESTUDIOS DE COMPATIBILIDAD CON VITAMINA C

4.4.1 Compatibilidad con diferentes tipos de ácido.

Método

Se preparan mezclas binarias cuya composición es la siguiente:

Vitamina C	5	g
Acido considerado	5	g

Los ácidos empleados son tartárico, málico, cítrico y citrato monosódico.

El método utilizado es el mismo que el del estudio de higroscopicidad de los componentes ácidos (apartado 4.2.1). Teniendo en cuenta que el pardeamiento de la vitamina C es la manifestación más clara de su inestabilidad, se compara el color de las muestras durante 60 días.

Resultados

El color sigue la siguiente graduación:

Acido tartárico \approx citrato monosódico < ácido málico << ácido cítrico

4.4.2 Compatibilidad con diferentes mezclas efervescentes.

En esta serie de pruebas se estudia la compatibilidad de la vitamina C con diferentes mezclas efervescentes que han resultado más adecuadas en los estudios optimización (apartado 4.3).

Método

Se pesan exactamente cantidades determinadas de mezclas efervescentes y se mezclan con 0,5 g de vitamina C. Las mezclas así obtenidas se disponen en pesasustancias de 4,5 x 7,5 cm que se colocan destapados en una cámara climática Heraeus VLK 02/300 a una temperatura de 35°C y una humedad relativa de 32%.

Se determina el aspecto inicial de las mezclas, el tiempo de efervescencia una vez incorporadas a 100 ml de agua a $23 \pm 25^\circ\text{C}$, el pH al cabo de 5 minutos de la incorporación y el sabor.

A períodos preestablecidos de tiempo, se observa la coloración de las mezclas, la cual se valora numéricamente por comparación con un patrón de vitamina C que se mantiene a las mismas condiciones.

4.4.2.1 Mezclas con ácido cítrico y vitamina C

En esta prueba como componente ácido se utiliza ácido cítrico anhidro y como básico bicarbonato sódico, tratado y sin tratar, y carbonato sódico anhidro en cantidad equivalente a la obtenida en el bicarbonato sódico tratado (apartado 4.1.3.2).

Las mezclas efervescentes empleadas son:

Mezcla C

Acido cítrico anhidro	4,4	g
Bicarbonato sódico	5,6	g

Mezcla D

Acido cítrico anhidro	4,4	g
Bicarbonato sódico tratado	5,6	g

Mezcla E

Acido cítrico anhidro	4,4	g
Bicarbonato sódico	5,1	g
Carbonato sódico anhidro	0,5	g

Las cantidades empleadas de cada mezcla son 1 g, 1,25 g y 1,50 g que se mezclan con 0,5 g de Vitamina C. Estas cantidades se han escogido de acuerdo con los resultados del estudio del apartado 4.3.4 que muestra que si se disuelven 2 g de la combinación 1 (que contiene ácido cítrico) en 100 ml de agua, se produce residuo. Aunque 1,75 g no provoca residuo, se toma 1,50 g como límite máximo.

Resultados

Los resultados iniciales se ponen de manifiesto en la tabla 56 y los obtenidos después de 48 horas en la tabla 57.

Es de destacar que el uso del bicarbonato sódico tratado no parece mejorar la estabilidad de la mezcla efervescente. Sin embargo, sí parece que ello ocurra cuando se emplea bicarbonato junto con la cantidad del carbonato sódico que se produce durante el tratamiento del primero.

La estabilidad empeora a medida que aumenta la cantidad de mezcla efervescente.

Tabla 57 Compatibilidad vitamina C / mezclas efervescentes. Modificación de color de las diferentes mezclas con ácido cítrico

TIEMPO (h)	Mezcla C				Mezcla D				Mezcla E			
	1,0 g	1,25 g	1,50 g	1,0 g	1,25 g	1,50 g	1,0 g	1,25 g	1,50 g	1,0 g	1,25 g	1,50 g
24	Apel- mazado Amari- llento 1	Apel- mazado Amari- llento 2	Apel- mazado Amari- llento 8	Apel- mazado Anaran- jado 10	Apel- mazado Anaran- jado 15	Apel- mazado Anaran- jado 20	Apel- mazado Amari- llento 1	Apel- mazado Amari- llento 4	Apel- mazado Amari- llento 8	Apel- mazado Amari- llento 2	Apel- mazado Amari- llento 5	Apel- mazado Amari- llento 10
48	Apel- mazado Amari- llento 10	Apel- mazado Amari- llento 12	Apel- mazado Amari- llento 18	Apel- mazado Anaran- jado 12	Apel- mazado Anaran- jado 20	Apel- mazado Anaran- jado 25	Apel- mazado Amari- llento 2	Apel- mazado Amari- llento 5	Apel- mazado Amari- llento 10	Apel- mazado Amari- llento 2	Apel- mazado Amari- llento 5	Apel- mazado Amari- llento 10

4.4.2.2 Mezclas con ácido tartárico, citrato monosódico y vitamina C.

En esta prueba todas las mezclas poseen ácido tartárico y citrato monosódico anhidro como componentes ácidos. El componente básico puede ser bicarbonato sódico, tratado o no, en algunos casos combinado con carbonato sódico en cantidad equivalente a la obtenida en el tratamiento del bicarbonato sódico (apartado 4.1.3.2.). Las formulaciones corresponden a las utilizadas en el estudio de optimización de la mezcla efervescente. La mezcla F corresponde a la combinación 5 y la mezcla G a la combinación 6 del estudio del apartado 4.3.1.

Mezcla F

Acido tartárico	2,82	g
Citrato monosódico	2,24	g
Bicarbonato sódico	4,94	g

Mezcla G

Acido tartárico	1,88	g
Citrato monosódico	3,36	g
Bicarbonato sódico	4,76	g

Mezcla H

Acido tartárico	2,82	g
Citrato monosódico	2,24	g
Bicarbonato sódico	4,48	g
Carbonato sódico anhidro	0,46	g

Mezcla I

Acido tartárico	1,88	g
Citrato monosódico	3,36	g
Bicarbonato sódico	4,32	g
Carbonato sódico anhidro	0,44	g

Mezcla J

Acido tartárico	2,82	g
Citrato monosódico	2,24	g
Bicarbonato sódico tratado	4,94	g

Mezcla K

Acido tartárico	1,88	g
Citrato monosódico	3,36	g
Bicarbonato sódico tratado	4,76	g

Mezcla L

Acido tartárico	2,82	g
Citrato monosódico	2,24	g
Bicarbonato sódico tratado	4,48	g
Carbonato sódico anhidro	0,46	g

Mezcla M

Acido tartárico	1,88	g
Citrato monosódico	3,36	g
Bicarbonato sódico tratado	4,32	g
Carbonato sódico anhidro	0,44	g

En todos los casos 1,0 g de cada una de ellas se mezclan con 0,5 g de vitamina C. Esta cantidad se ha escogido según los resultados del estudio del apartado 4.3.3 que muestra que si se disuelven 1,25 g de las combinaciones 2 y 3 (que contienen ácido tartárico) en 100 ml de agua, se produce residuo.

Resultados

Se pueden ver los resultados iniciales obtenidos con las diferentes mezclas en la tabla 58 y en el transcurso de 72 horas bajo las condiciones de almacenamiento en la tabla 59.

La presencia de bicarbonato sódico tratado no parece mejorar la estabilidad de las mezclas. Idéntica conclusión puede ser extraída cuando se utiliza carbonato sódico anhidro.

El uso conjunto de bicarbonato sódico tratado y carbonato sódico anhidro empeora claramente la estabilidad de las mezclas.

Las mezclas que poseen una mayor proporción de citrato monosódico anhidro manifiestan una peor estabilidad que las que lo poseen a menor proporción.

Se puede concluir que de todas las mezclas estudiadas la F se muestra como la más adecuada.

Tabla 59 Compatibilidad vitamina C / mezclas efervescentes. Modificación de color de las diferentes mezclas con ácido tartárico y citrato monosódico

TIEMPO (h)	Mezclas										
	F	G	H	I	J	K	L	M			
24	Apelmazado Blanco 1	Apelmazado Anaranjado 5	Apelmazado Anaranjado 3	Apelmazado Anaranjado 3	Apelmazado Anaranjado 3	Apelmazado Anaranjado 3	Apelmazado Anaranjado 3	Apelmazado Anaranjado 7			
48	Apelmazado Anaranjado 3	Apelmazado Anaranjado 5	Apelmazado Anaranjado 4	Apelmazado Anaranjado 4	Apelmazado Anaranjado 3	Apelmazado Anaranjado 5	Apelmazado Anaranjado 4	Apelmazado Anaranjado 7			
72	Apelmazado Anaranjado 5	Apelmazado Anaranjado 8	Apelmazado Anaranjado 5	Apelmazado Anaranjado 5	Apelmazado Anaranjado 5	Apelmazado Anaranjado 8	Apelmazado Anaranjado 8	Apelmazado Anaranjado 10			
96	Apelmazado Anaranjado 8	Apelmazado Anaranjado 8	Apelmazado Anaranjado 10	Apelmazado Anaranjado 10	Apelmazado Anaranjado 5	Apelmazado Anaranjado 10	Apelmazado Anaranjado 10	Apelmazado Anaranjado 15			

4.4.2.3 Mezclas con ácido cítrico y citrato monosódico y vitamina C

En esta prueba las mezclas efervescentes utilizadas son comparables a las de la prueba anterior empleando ácido cítrico en lugar de ácido tartárico. Las formulaciones corresponden a las utilizadas en el estudio de optimización de la mezcla efervescente. La mezcla N corresponde a la combinación 5 y la mezcla O a la combinación 6 del estudio del apartado 4.3.2.

Mezcla N

Acido cítrico anhidro	2,64	g
Citrato monosódico anhidro	2,24	g
Bicarbonato sódico	5,12	g

Mezcla Ñ

Acido cítrico anhidro	1,76	g
Citrato monosódico anhidro	3,36	g
Bicarbonato sódico	4,88	g

Mezcla O

Acido cítrico anhidro	2,64	g
Citrato monosódico anhidro	2,24	g
Bicarbonato sódico	4,66	g
Carbonato sódico	0,46	g

Mezcla P

Acido cítrico anhidro	1,76	g
Citrato monosódico anhidro	3,36	g
Bicarbonato sódico	4,44	g
Carbonato sódico	0,44	g

Mezcla Q

Acido cítrico anhidro	2,64	g
Citrato monosódico anhidro	2,24	g
Bicarbonato sódico tratado	5,12	g

Mezcla R

Acido cítrico anhidro	1,76	g
Citrato monosódico anhidro	3,36	g
Bicarbonato sódico tratado	4,88	g

Mezcla S

Acido cítrico anhidro	2,64	g
Citrato monosódico anhidro	2,24	g
Bicarbonato sódico tratado	4,66	g
Carbonato sódico	0,46	g

Mezcla T

Acido cítrico anhidro	1,76	g
Citrato monosódico anhidro	3,36	g
Bicarbonato sódico tratado	4,44	g
Carbonato sódico	0,44	g

Las muestras que se toman son 1,0 g y 1,25 g de cada mezcla, que se combinan con 0,5 g de vitamina C. Estas cantidades se han escogido según los resultados del estudio del apartado 4.3.4 que muestra que si se disuelven 1,50 g de las combinaciones 4 y 5 (que contienen ácido cítrico) en 100 ml de agua, se produce residuo.

Resultados

Los resultados iniciales se pueden observar en las tablas 60 y 61.

Con respecto a las mezclas de la prueba anterior (mezclas F-M), se observa que las mezclas N-T poseen un tiempo de efervescencia inferior. Ello ocurre porque en las mezclas con ácido cítrico la reacción efervescente es casi explosiva. Se debe de tener en cuenta que en el caso de comprimidos, la reacción será mucho más controlable.

La variación de color observada en las diferentes mezclas en el transcurso de 96 horas se pone de manifiesto en las tablas 62 y 63. En general, las mezclas N-T muestran una mejor conservación que las de la prueba anterior (mezclas F-M).

No parecen existir diferencias de estabilidad cuando se usan 1,0 g ó 1,25 g de mezcla.

La presencia de carbonato sódico anhidro o bicarbonato sódico tratado no parece mejorar la estabilidad.

Se manifiesta una mejor estabilidad con respecto a las mezclas de la prueba con ácido cítrico solo. Las mezclas que incluyen una mayor proporción de citrato monosódico muestran una mejor estabilidad, aunque ligera, con relación a las que lo poseen en menor proporción.

A la vista de los resultados obtenidos se toma la mezcla N con 1,0 g de mezcla efervescente como la más adecuada.

Tabla 62 Compatibilidad vitamina C / mezclas efervescentes. Modificación de color de las diferentes mezclas con ácido cítrico y citrato monosódico

TIEMPO (h)	Mezcla N		Mezcla Ñ		Mezcla O		Mezcla P	
	1,0 g	1,25 g	1,0 g	1,25 g	1,0 g	1,25 g	1,0 g	1,25 g
24	Apelmazado Blanco 2	Apelmazado Blanco 2	Apelmazado Blanco 1	Apelmazado Blanco 1	Apelmazado Amarillento 3	Apelmazado Amarillento 3	Apelmazado Blanco 0	Apelmazado Amarillento 4
48	Apelmazado Amarillento 3	Apelmazado Amarillento 3	Apelmazado Blanco 2	Apelmazado Blanco 2	Apelmazado Amarillento 3	Apelmazado Amarillento 3	Apelmazado Blanco 2	Apelmazado Amarillento 6
72	Apelmazado Amarillento 4	Apelmazado Amarillento 4	Apelmazado Amarillento 3	Apelmazado Amarillento 3	Apelmazado Amarillento 4	Apelmazado Amarillento 4	Apelmazado Amarillento 3	Apelmazado Amarillento 6
96	Apelmazado Amarillento 5	Apelmazado Amarillento 5	Apelmazado Amarillento 6	Apelmazado Amarillento 6	Apelmazado Amarillento 6	Apelmazado Amarillento 6	Apelmazado Amarillento 5	Apelmazado Amarillento 7

Tabla 63 Compatibilidad vitamina C / mezclas efervescentes. Modificación de color de las diferentes mezclas con ácido cítrico y citrato monosódico

TIEMPO (h)	Mezcla Q		Mezcla R		Mezcla S		Mezcla T	
	1,0 g	1,25 g	1,0 g	1,25 g	1,0 g	1,25 g	1,0 g	1,25 g
24	Apelmazado Blanco 0	Apelmazado Blanco 0	Apelmazado Blanco 1	Apelmazado Blanco 1	Apelmazado Amarillento 3	Apelmazado Amarillento 3	Apelmazado Blanco 0	Apelmazado Amarillento 0
48	Apelmazado Blanco 1	Apelmazado Blanco 2	Apelmazado Blanco 2	Apelmazado Blanco 2	Apelmazado Amarillento 5	Apelmazado Amarillento 5	Apelmazado Blanco 1	Apelmazado Blanco 1
72	Apelmazado Blanco 2	Apelmazado Amarillento 3	Apelmazado Amarillento 3	Apelmazado Amarillento 3	Apelmazado Amarillento 5	Apelmazado Amarillento 5	Apelmazado Blanco 2	Apelmazado Blanco 2
96	Apelmazado Amarillento 5	Apelmazado Amarillento 5	Apelmazado Amarillento 6	Apelmazado Amarillento 5	Apelmazado Amarillento 6	Apelmazado Amarillento 6	Apelmazado Amarillento 5	Apelmazado Amarillento 5

4.4.2.4 Mezclas con ácido cítrico, ácido tartárico, citrato monosódico y vitamina C

En esta prueba todas las mezclas efervescentes combinan ácido cítrico, ácido tartárico y citrato monosódico como componentes ácidos. Las formulaciones se basan en las utilizadas en el estudio de optimización de la mezcla efervescente. La mezcla U corresponde a la combinación 1 y la mezcla V a la combinación 3 del estudio del apartado 4.3.3.

Mezcla U

Acido cítrico anhidro	1,32	g
Acido tartárico	1,88	g
Citrato monosódico anhidro	1,68	g
Bicarbonato sódico	5,12	g

Mezcla V

Acido cítrico anhidro	1,32	g
Acido tartárico	1,41	g
Citrato monosódico anhidro	2,24	g
Bicarbonato sódico	5,03	g

Mezcla W

Acido cítrico anhidro	1,32	g
Acido tartárico	1,88	g
Citrato monosódico anhidro	1,68	g
Bicarbonato sódico	4,65	g
Carbonato sódico	0,47	g

Mezcla X

Acido cítrico anhidro	1,32	g
Acido tartárico	1,41	g
Citrato monosódico anhidro	2,24	g
Bicarbonato sódico	4,57	g
Carbonato sódico	0,46	g

Mezcla Y

Acido cítrico anhidro	1,32	g
Acido tartárico	1,88	g
Citrato monosódico anhidro	1,68	g
Bicarbonato sódico tratado	5,12	g

Mezcla Z

Acido cítrico anhidro	1,32	g
Acido tartárico	1,41	g
Citrato monosódico anhidro	2,24	g
Bicarbonato sódico tratado	5,03	g



ARMA

Mezcla ZA

Acido cítrico anhidro	1,32	g
Acido tartárico	1,88	g
Citrato monosódico anhidro	1,68	g
Bicarbonato sódico tratado	4,65	g
Carbonato sódico	0,47	g

Mezcla ZB

Acido cítrico anhidro	1,32	g
Acido tartárico	1,41	g
Citrato monosódico anhidro	2,24	g
Bicarbonato sódico tratado	4,57	g
Carbonato sódico	0,46	g

Se toman 1,0 g, 1,25 g y 1,50 g de cada mezcla y se combinan con 0,5 g de vitamina C. Estas cantidades se han escogido de acuerdo con los resultados del estudio del apartado 4.3.4, en el que se muestra que cuando se disuelven hasta 2 g de las combinaciones 6 y 7 (que contienen ácido cítrico y ácido tartárico) en 100 ml de agua, no se produce residuo. Se toma 1,50 g como límite máximo.

Resultados

En la tabla 64-66 se muestran los resultados iniciales para las diferentes mezclas de esta prueba. Estos se manifiestan semejantes a los obtenidos para las mezclas con ácido cítrico y citrato monosódico (N-T).

En las tablas 67-69 se pone de manifiesto la variación de coloración que experimentan las mezclas en el transcurso del tiempo.

En general, estas mezclas muestran una peor conservación, aunque ligera, que las poseen ácido cítrico y citrato monosódico (N-T).

Tampoco en estas mezclas parece existir una clara diferencia de estabilidad al variar la proporción de mezcla efervescente.

Para estas mezclas, la presencia de carbonato provoca un empeoramiento en la estabilidad.

La utilización del bicarbonato sódico tratado en lugar del no tratado no parece mejorar la estabilidad.

A diferencia de las mezclas con ácido cítrico y citrato monosódico (N-T); para las mezclas V-ZB la presencia de una mayor proporción de citrato monosódico no se traduce en una mejora de la estabilidad.

La mezcla U con una proporción de 1,0 g de mezcla efervescente parece ser la más adecuada de todas las ensayadas.

Tabla 68 Compatibilidad vitamina C / mezclas efervescentes. Modificación

de color de las diferentes mezclas con ácido cítrico, ácido tartárico y citrato monosódico

TIEMPO (h)	MEZCLA X				MEZCLA Y				MEZCLA Z		
	1,0 g	1,25 g	1,50 g		1,0 g	1,25 g	1,50 g		1,0 g	1,25 g	1,50 g
24	Apelmazado Blanco 2	Apelmazado Blanco 2	Apelmazado Blanco 2		Apelmazado Blanco 2	Apelmazado Blanco 2	Apelmazado Blanco 2		Apelmazado Blanco 2	Apelmazado Blanco 2	Apelmazado Blanco 2
48	Apelmazado Amarillento 3	Apelmazado Amarillento 3	Apelmazado Amarillento 3		Apelmazado Amarillento 3	Apelmazado Amarillento 3	Apelmazado Amarillento 3		Apelmazado Amarillento 3	Apelmazado Amarillento 3	Apelmazado Amarillento 3
72	Apelmazado Amarillento 3	Apelmazado Amarillento 3	Apelmazado Amarillento 3		Apelmazado Amarillento 3	Apelmazado Amarillento 3	Apelmazado Amarillento 3		Apelmazado Amarillento 3	Apelmazado Amarillento 3	Apelmazado Amarillento 3
96	Apelmazado Amarillento 7	Apelmazado Amarillento 8	Apelmazado Amarillento 10		Apelmazado Amarillento 6	Apelmazado Amarillento 6	Apelmazado Amarillento 8		Apelmazado Amarillento 7	Apelmazado Amarillento 7	Apelmazado Amarillento 9

Tabla 69 Compatibilidad vitamina C / mezclas efervescentes.

Modificación de color de las diferentes mezclas con ácido cítrico,
ácido tartárico y citrato monosódico

TIEMPO (h)	MEZCLA ZA			MEZCLA ZB		
	1,0 g	1,25 g	1,50 g	1,0 g	1,25 g	1,50 g
24	Apelmazado Amarillento 4	Apelmazado Amarillento 4	Apelmazado Amarillento 4	Apelmazado Amarillento 4	Apelmazado Amarillento 4	Apelmazado Amarillento 4
48	Apelmazado Amarillento 4	Apelmazado Amarillento 4	Apelmazado Amarillento 4	Apelmazado Amarillento 5	Apelmazado Amarillento 5	Apelmazado Amarillento 5
72	Apelmazado Amarillento 4	Apelmazado Amarillento 4	Apelmazado Amarillento 4	Apelmazado Amarillento 6	Apelmazado Amarillento 6	Apelmazado Amarillento 6
96	Apelmazado Amarillento 7	Apelmazado Amarillento 8	Apelmazado Amarillento 10	Apelmazado Amarillento 7	Apelmazado Amarillento 8	Apelmazado Amarillento 10

4.4.3 Compatibilidad con diferentes diluyentes

En este conjunto de pruebas se estudia la influencia de diferentes diluyentes en la estabilidad de la vitamina C contenida en una mezcla.

Tomando como referencia la mezcla efervescente N del estudio de compatibilidad con diferentes mezclas efervescentes (apartado 4.4.2.3), la mezcla base queda como sigue:

Vitamina C	0,500 g
Acido cítrico anhidro	0,264 g
Citrato monosódico anhidro	0,224 g
Bicarbonato sódico	0,512 g
Diluyente	1,000 g

En función del diluyente empleado, las mezclas ensayadas son:

<u>Diluyente</u>	<u>Mezcla</u>
Sacarosa granulada	AA
Tabletose	AB
Dextrosa granulada	AC
Manitol FG ^R	AD
Emdex ^R	AE
Lactosa Fast Flo ^R	AF
Sorbitol Instant ^R	AG
Pharmatose DCL 21 ^R	AH

El peso total de cada una de las mezclas obtenidas se coloca en pesasustancias de 7,5 x 4,5 cm, destapados en una cámara climática Heraeus VLK 02/300 a una temperatura de 35°C y una humedad relativa del 32%.

A períodos preestablecidos se observa la coloración de las mezclas, que se valora numéricamente por comparación con un patrón de vitamina C que se mantiene a las mismas condiciones.

Resultados

Los resultados obtenidos se ponen de manifiesto en las tablas 70 y 71.

De ellos destaca el buen comportamiento de la mezcla que posee sacarosa granulada, seguido por la que incluye en su composición Tabletose^R, aunque este último se colorea más intensamente. La mezcla que contiene Pharmatose DCL 21^R ya posee de entrada una ligera coloración crema debido al propio tono del diluyente.

La mezcla AE, que posee Emdex^R es la peor, seguida por la AD (Manitol FG^R) y la AG (Sorbitol Instant^R).

Tabla 70 Compatibilidad vitamina C / diluyentes

Modificación de color de las diferentes mezclas

TIEMPO (h)	MEZCLAS									
	AA	AB	AC	AD	AE	AF	AG	AH		
0	Blanco 0	Blanco 0	Apelmazado Blanco 0	Blanco 0	Blanco 0	Blanco 0	Blanco 0	Blanco 1		
24	Blanco 0	Blanco 0	Blanco 0	Blanco 0	Apelmazado Blanco 1	Blanco 0	Apelmazado Amarillento 4	Blanco 1		
96	Blanco 1	Blanco 2	Apelmazado Amarillento 3	Amarillento 3	Apelmazado Amarillento 5	Blanco 2	Apelmazado Amarillento 5	Blanco 2		
120	Blanco 2	Amarillento 3	Amarillento 4	Ligeramente Apelmazado Amarillento 4	Apelmazado Amarillento 7	Blanco 2	Apelmazado Amarillento 6	Amarillento 3		
144	Blanco 2	Amarillento 4	Apelmazado Amarillento 4	Apelmazado Amarillento 5	Apelmazado Amarillento 7	Apelmazado Amarillento 4	Apelmazado Amarillento 6	Amarillento 4		
168	Blanco 2	Amarillento 4	Apelmazado Amarillento 4	Apelmazado Amarillento 5	Apelmazado Amarillento 7	Apelmazado Amarillento 4	Apelmazado Amarillento 7	Amarillento 4		

Tabla 71 Compatibilidad vitamina C / diluyentes. Modificación de color de las diferentes mezclas

TIEMPO (h)	AA	AB	AC	AD	AE	AF	AG	AH
192	Blanco 2	Amarillento 4	Apelmazado Amarillento 5	Apelmazado Amarillento 6	Apelmazado Amarillento 9	Apelmazado Amarillento 5	Apelmazado Amarillento 7	Amarillento 4
264	Blanco 2	Amarillento 4	Apelmazado Amarillento 5	Apelmazado Amarillento 6	Apelmazado Amarillento 9	Apelmazado Amarillento 6	Apelmazado Amarillento 7	Amarillento 4
288	Blanco 2	Amarillento 4	Apelmazado Amarillento 5	Apelmazado Amarillento 8	Apelmazado Amarillento 9	Apelmazado Amarillento 6	Apelmazado Amarillento 7	Amarillento 4
312	Blanco 2	Amarillento 4	Apelmazado Amarillento 5	Apelmazado Amarillento 8	Apelmazado Amarillento 9	Apelmazado Amarillento 6	Apelmazado Amarillento Puntos anaranjados 7	Amarillento 4
360	Amarillento 3	Ligeramente Apelmazado Amarillento 5	Apelmazado Amarillento 6	Totalmente Apelmazado Amarillento 10	Apelmazado Amarillento 12	Apelmazado Amarillento 7	Apelmazado Amarillento Puntos anaranjados 8	Amarillento 4
432	Ligeramente Apelmazado Amarillento 4	Apelmazado Amarillento 5	Apelmazado Amarillento 7	Apelmazado Amarillento 11	Apelmazado Amarillento 12	Apelmazado Amarillento 8	Apelmazado Amarillento Puntos anaranjados 9	Amarillento 5
480	Ligeramente Apelmazado Amarillento 4	Apelmazado Amarillento 5	Apelmazado Amarillento 7	Apelmazado Amarillento 11	Apelmazado Amarillento 13	Apelmazado Amarillento 8	Apelmazado Amarillento Puntos anaranjados 9	Amarillento 5
528	Ligeramente Apelmazado Amarillento 4	Apelmazado Amarillento 5	Apelmazado Amarillento 7	Apelmazado Amarillento 11	Apelmazado Amarillento 15	Apelmazado Amarillento 8	Apelmazado Amarillento Puntos anaranjados 10	Amarillento 5

4.4.4 Compatibilidad con diferentes aglutinantes, lubricantes y edulcorantes

Como continuación del ensayo anterior, a las mezclas que contienen sacarosa granulada y Tablettose^R, se les añade un aglutinante, lubricante o edulcorante. De este modo, la mezcla básica queda como sigue:

Vitamina C	0,500 g
Acido cítrico anhidro	0,264 g
Citrato monosódico anhidro	0,224 g
Bicarbonato sódico	0,512 g
Sacarosa granulada/Tablettose ^R	1,000 g
Aglutinante/lubrificante/edulcorante	0,175 g

En función del componente utilizado, las mezclas obtenidas son:

Aglutinante/lubrificante/edulcorante Con sacarosa granulada Con Tablettose^R

Polietilenglicol 6000	BA	CA
Acido fumárico	BB	CB
Benzoato sódico	BC	CC
Glicina	BD	CD
Sacarina sódica	BE	CE
Kollidon 25	BF	CF
PVP 40	BG	CG
Benzoato sódico tratado 1	BH	CH
Benzoato sódico tratado 2	BI	CI
Benzoato sódico tratado 3	BJ	CJ
Acido adípico	BK	CK

El Benzoato sódico tratado 1 se obtiene mezclando benzoato sódico con un 6% de aceite de vaselina. Se seca en estufa a 60°C durante 3 horas y se tamiza por una malla de 0,500 mm.

El Benzoato sódico tratado 2 se obtiene igual que el anterior utilizando 6% de Polietilenglicol 6000.

El Benzoato sódico tratado 3 se obtiene mezclando benzoato sódico con un 6% de aceite de silicona del mismo modo que los anteriores.

Se observa el aspecto de la solución al disolver las mezclas en 100 ml de agua. Las mezclas sin problema de solubilidad se colocan en pesasustancias, destapados en una cámara climática Heraeus VLK 02/300 a 35°C y 32 % de humedad relativa. Se estudia la modificación de color comparándola con la de dos patrones que contienen sacarosa granulada y Tablettose^R respectivamente, pero que no incluyen en su composición ningún aglutinante, lubricante ni edulcorante.

Resultados

En la tabla 72 se indica el aspecto de las soluciones obtenidas. El tratamiento del benzoato sódico, como propugnan varios autores (45) (78) (81) (82) (119) (226) (227), no resulta adecuado, ya que las mezclas BH, BI, BJ, CH, CI y CJ producen soluciones de aspecto poco agradable. La utilización de ácido adípico como lubricante origina soluciones turbias, lo que también hace desaconsejar su utilización (mezclas BK, CK).

En las tablas 73 y 74 se ponen de manifiesto las modificaciones de color experimentadas por las diferentes mezclas.

Se puede observar un peor comportamiento en el caso del patrón que contiene Tablettose^R con respecto al que contiene Sacarosa granulada.

Es de destacar la influencia negativa del Polietilenglicol 6000 (mezclas BA, BI, CA y CI). El Benzoato sódico se muestra algo mejor (mezclas BC y CC). El uso del Kollidon 25^R parece mejor que el de la PVP 40 (mezclas BG y CG), aunque en todas sus mezclas la estabilidad resulta mejor que en el caso de los patrones.

Resulta sorprendente el gran efecto estabilizante que produce el ácido fumárico (mezclas BB y CB).

Tabla 72 Compatibilidad vitamina C / aglutinantes
 lubricantes / edulcorantes
 aspecto de la solución

MEZCLAS	ASPECTO DE LA SOLUCION
BA	Transparente
BB	Transparente
BC	Transparente
BD	Transparente
BE	Transparente
BF	Transparente
BG	Transparente
BH	Turbidez
BI	Transparente
BJ	Transparente. Capa oleosa en la superficie
BK	Turbidez
CA	Transparente
CB	Transparente
CC	Transparente
CD	Transparente
CE	Transparente
CF	Transparente
CG	Transparente
CH	Turbidez
CI	Transparente
CJ	Transparente. Capa oleosa en la superficie
CK	Turbidez

Tabla 73 Compatibilidad vitamina C/ aglutinantes, lubricantes, edulcorantes
Modificación de color de las diferentes mezclas con sacarosa granulada

TIEMPO (h)	M E Z C L A S									
	PATRON	BA	BB	BC	BD	BE	BF	BG	BI	
0	Blanco 0	Blanco 0	Blanco 0	Blanco 0	Blanco 0	Blanco 0	Blanco 0	Blanco 0	Blanco 0	
24	Blanco 0	Ligeramente Apelmazado Blanco 0	Blanco 0	Blanco 0	Blanco 0	Ligeramente Apelmazado Blanco 0	Ligeramente Apelmazado Blanco 0	Blanco 0	Ligeramente Apelmazado Blanco 0	
120	Blanco 1	Apelmazado Amarillento 3	Blanco 0	Apelmazado Blanco 1	Apelmazado Blanco 1	Ligeramente Apelmazado Blanco 1	Ligeramente Apelmazado Blanco 1	Apelmazado Blanco 1	Apelmazado Amarillento 3	
192	Amarillento 3	Apelmazado Amarillento 7	Blanco 0	Apelmazado Amarillento 5	Apelmazado Amarillento 4	Apelmazado Amarillento 4	Apelmazado Amarillento 4	Apelmazado Amarillento 4	Apelmazado Amarillento 7	
288	Amarillento 3	Apelmazado Amarillento 10	Blanco 1	Apelmazado Amarillento 7	Apelmazado Amarillento 5	Apelmazado Amarillento 5	Apelmazado Amarillento 5	Apelmazado Amarillento 5	Apelmazado Amarillento 10	
384	Amarillento 5	Apelmazado Amarillo 20	Blanco 2	Apelmazado Amarillo 17	Apelmazado Amarillo 15	Apelmazado Amarillento 12	Apelmazado Amarillento 5	Apelmazado Amarillento 6	Apelmazado Amarillo 20	
504	Amarillento 10	Apelmazado Amarillo 25	Blanco 2	Apelmazado Amarillo 17	Apelmazado Amarillo 15	Apelmazado Amarillento 12	Apelmazado Amarillento 5	Apelmazado Amarillento 6	Apelmazado Amarillo 25	

Tabla 74 Compatibilidad vitamina C/ aglutinantes, lubricantes, edulcorantes
Modificación de color de las diferentes mezclas con Tablettose^R

TIEMPO (h)	M E Z C L A S									
	PATRON	CA	CB	CC	CD	CE	CF	CG	CI	
0	Blanco 0	Blanco 0	Blanco 0	Blanco 0	Blanco 0	Blanco 0	Blanco 0	Blanco 0	Blanco 0	
24	Blanco 0	Ligeramente Apelmazado Blanco 0	Blanco 0	Blanco 0	Blanco 0	Ligeramente Apelmazado Blanco 0	Blanco 0	Blanco 0	Ligeramente Apelmazado Blanco 0	
120	Blanco 1	Apelmazado Amarillento 3	Blanco 0	Ligeramente Apelmazado Blanco 1	Apelmazado Blanco 1	Apelmazado Blanco 1	Ligeramente Apelmazado Blanco 1	Blanco 1	Apelmazado Amarillento 3	
192	Amarillento 3	Apelmazado Amarillento 9	Blanco 1	Apelmazado Amarillento 3	Apelmazado Amarillento 6	Apelmazado Amarillento 6	Apelmazado Amarillento 4	Apelmazado Amarillento 5	Apelmazado Amarillento 9	
288	Amarillento 3	Apelmazado Amarillento 11	Blanco 2	Apelmazado Amarillento 5	Apelmazado Amarillento 7	Apelmazado Amarillento 7	Apelmazado Amarillento 5	Apelmazado Amarillento 7	Apelmazado Amarillento 11	
384	Amarillento 8	Apelmazado Amarillo 17	Amarillento 3	Apelmazado Amarillo 15	Apelmazado Amarillo 15	Apelmazado Amarillento 12	Apelmazado Amarillento 5	Apelmazado Amarillento 7	Apelmazado Amarillo 17	
504	Amarillento 15	Apelmazado Amarillo 25	Amarillento 3	Apelmazado Amarillo 18	Apelmazado Amarillo 15	Apelmazado Amarillento 12	Apelmazado Amarillento 5	Apelmazado Amarillento 10	Apelmazado Amarillo 25	

4.5 OPTIMIZACION DE LA FORMULACION

4.5.1 Optimización de la acidez

Partiendo de una formulación teórica se va modificando la proporción de algunos componentes para que una vez disuelta la mezcla en 250 ml de agua desmineralizada (Ph. Eur.), los parámetros que se determinan cumplan las siguientes especificaciones:

Tiempo de efervescencia: 1 minuto - 2 minutos

Sabor: Dulce, ácido agradable

pH: 4,7 - 5,2

Aspecto de la solución: Transparente

4.5.1.1. Formulación con ácido cítrico y citrato monosódico

La fórmula de partida es la de la mezcla efervescente N del estudio de compatibilidad con diferentes mezclas efervescentes (apartado 4.4.2.3). Se obtiene de este modo una formulación teórica 0C que se modifica como se puede ver en la tabla 75.

Tabla 75 Optimización de la formulación conteniendo ácido cítrico

COMPONENTE	Fórmula 0C	Fórmula 1C	Fórmula 2C
Vitamina C	0,500 g	0,500 g	0,500 g
Acido cítrico anhidro	0,264 g	0,182 g	0,120 g
Citrato monosódico anh	0,224 g	0,249 g	0,268 g
Bicarbonato sódico	0,512 g	0,569 g	0,612 g
Sacarosa granulada	1,000 g	1,000 g	1,471 g
Acido fumárico	0,175 g	0,175 g	0,175 g
Glicina	0,175 g	0,175 g	0,175 g
Kollidon 25	0,175 g	0,175 g	0,175 g
Sacarina sódica	0,020 g	0,004 g	0,004 g
pH	4,0	4,6	4,81
Sabor	Muy dulce/ ácido	Acido	Optimo
Tiempo de efervescencia	1 min 23 s	1 min 30 s	1 min 20 s
Aspecto	Espuma	Espuma	Transparente

Debido a que las características de la fórmula 0C no son adecuadas, se disminuye la proporción de ácido cítrico y se aumenta la del bicarbonato y del citrato monosódico, con el fin de aumentar el pH, manteniendo la cantidad de 1 g de mezcla efervescente y un tiempo de efervescencia similar. Se disminuye la cantidad de sacarinato sódico para mejorar el sabor.

La fórmula 2C se considera como óptima ya que sus características se encuentran dentro de los límites especificados. Se ha ajustado la cantidad de sacarosa granulada con el fin de obtener un peso total de 3,5 g por comprimido.

4.5.1.2 Formulación con ácido tartárico y citrato monosódico

En este caso la fórmula de partida es la de la mezcla F del estudio de compatibilidad con diferentes mezclas efervescentes (apartado 4.4.2.2). Se obtiene la fórmula teórica 0T a partir de la cual se realizan modificaciones. Las formulaciones y los resultados obtenidos se muestran en la tabla 76.

Tabla 76 Optimización de la formulación conteniendo ácido tartárico y citrato monosódico

COMPONENTE	Fórmula 0T	Fórmula 1T	Fórmula 2T
Vitamina C	0,500 g	0,500 g	0,500 g
Acido tartárico	0,282 g	0,128 g	0,115 g
Citrato monosódico anh	0,224 g	0,268 g	0,241 g
Bicarbonato sódico	0,494 g	0,604 g	0,644 g
Sacarosa granulada	1,471 g	1,471 g	1,471 g
Acido fumárico	0,175 g	0,175 g	0,175 g
Glicina	0,175 g	0,175 g	0,175 g
Kollidon 25	0,175 g	0,175 g	0,175 g
Sacarina sódica	0,004 g	0,004 g	0,004 g
pH	3,81	4,72	4,99
Sabor	Acido	Optimo	Optimo
Tiempo de efervescencia	1 min 20 s	1 min 30 s	1 min 15 s
Aspecto	Transparente	Transparente	Transparente

4.5.1.3 Formulación con ácido cítrico, ácido tartárico y citrato monosódico

La fórmula de partida es la de la mezcla efervescente U (apartado 4.4.2.4). Se obtiene la formulación teórica OCT y se realizan modificaciones hasta obtener la 2CT que se considera definitiva. Las formulaciones obtenidas y los resultados pueden verse en la tabla 77.

Tabla 77 Optimización de la formulación conteniendo ácido cítrico, ácido tartárico y citrato monosódico

COMPONENTE	Fórmula OCT	Fórmula 1CT	Fórmula 2CT
Vitamina C	0,500 g	0,500 g	0,500 g
Acido cítrico anhidro	0,132 g	0,105 g	0,094 g
Acido tartárico	0,188 g	0,149 g	0,134 g
Citrato monosódico anh	0,168 g	0,134 g	0,121 g
Bicarbonato sódico	0,512 g	0,612 g	0,651 g
Sacarosa granulada	1,471 g	1,471 g	1,471 g
Acido fumárico	0,175 g	0,175 g	0,175 g
Glicina	0,175 g	0,175 g	0,175 g
Kollidon 25	0,175 g	0,175 g	0,175 g
Sacarina sódica	0,004 g	0,005 g	0,004 g
pH	4,13	4,59	4,80
Sabor	Acido	Optimo	Optimo
Tiempo de efervescencia	1 min 40 s	1 min 10 s	1 min 30 s
Aspecto	Transparente	Transparente	Transparente

4.5.2 Optimización de la cantidad de aglutinantes

Esta prueba se realiza con el fin de optimizar la proporción de aglutinantes, es decir Glicina y Kollidon 25^R.

Se ha tomado como formulación de referencia la 2C del estudio anterior de optimización de la acidez. De esta formulación se han obtenido otras por variación de la proporción de Glicina y Kollidon 25^R (Tabla 78).

Tabla 78 Formulaciones utilizadas en el estudio de optimización de cantidad de aglutinantes

COMPONENTE	Fórmula 2C1	Fórmula 2C2	Fórmula 2C3	Fórmula 2C4
Vitamina C	0,500 g	0,500 g	0,500 g	0,500 g
Acido cítrico anhidro	0,120 g	0,120 g	0,120 g	0,120 g
Citrato monosódico anh.	0,268 g	0,268 g	0,268 g	0,268 g
Bicarbonato sódico	0,612 g	0,612 g	0,612 g	0,612 g
Sacarosa granulada	1,611 g	1,541 g	1,541 g	1,471 g
Acido fumárico	0,175 g	1,175 g	0,175 g	0,175 g
Glicina	0,105 g	0,105 g	0,175 g	0,175 g
Kollidon 25	0,105 g	0,175 g	0,105 g	0,175 g
Sacarina sódica	0,004 g	0,004 g	0,004 g	0,004 g

La fórmula 2C1 posee un 3% de Glicina y de Kollidon 25^R, la 2C2 un 3% de Glicina y un 5% de Kollidon 25^R, la 2C3 un 5% de la primera y un 3% del segundo y por último, en la 2C4 ambos se encuentran al 5%. Todas las formulaciones se han calculado para un peso total de 3,5 g por comprimido.

4.5.2.1 Estudio de las mezclas

Método de fabricación

Todo el proceso se lleva a cabo en una sala a $23 \pm 2^{\circ}\text{C}$ con humedad controlada inferior al 25%. El método de elaboración de las mezclas es como sigue:

- 1 - Se seca la sacarosa granulada a 105°C en estufa durante 3 h (humedad inferior a 0,3%)
- 2 - Se tamizan los componentes por un tamiz de 1 mm de luz.
- 3 - Se introducen la Vitamina C, ácido cítrico anhidro, citrato monosódico anhidro, bicarbonato sódico y sacarosa granulada en un recipiente adecuado que se coloca en un mezclador Turbula T2C. Se mezcla durante 15 minutos a velocidad media (33 r/min).

- 4 - Una vez homogeneizada la mezcla, se añaden ácido fumárico, glicina, Kollidon 25^R y sacarina sódica y se mezclan durante 10 minutos.

Determinación de las características farmacotécnicas

A cada una de las mezclas resultantes se determina una serie de características encaminadas a averiguar la formulación más adecuada para la compresión. Los ensayos, llevados a cabo en sala de humedad controlada son los siguientes:

Granulometría

Se utiliza el método de la tamizadora a chorro de aire descrito en el apartado 4.1.1.

Densidad

Se determinan las densidades d_0 , d_{10} , d_{20} , d_{30} , d_{40} , d_{50} , d_{100} , d_{200} , d_{300} , d_{400} y d_{500} mediante el método descrito en el apartado 4.1. Se traza la curva de evolución de la densidad en función de los golpes de la probeta. Asimismo se calcula $V_{10}-V_{500}$ y el índice de Carr (I.C.).

Humedad

La humedad residual se determina por pérdida por desecación mediante el aparato Max-50 descrito en el apartado 4.1.1, utilizando una temperatura de 70°C.

Cohesividad

El método empleado es semejante al utilizado por Carr (106) (206) descrito en el apartado 3.5.3.

Se tamiza una cantidad de mezcla a través de un tamiz de 63 μm de luz. Se colocan 2 g de la porción ya tamizada sobre una columna de tamices de 63 μm , 125 μm y 250 μm . Se posiciona la columna de tamices en la tamizadora vibratoria C.I.S.A. y se conecta ésta en la posición 4. El tiempo que se mantiene en funcionamiento depende de la densidad a granel del material. Si ésta es superior a 1,6 g/ml es de 20 segundos. Si es inferior a este valor, el tiempo se eleva un segundo por cada 0,016 g/ml de diferencia entre la densidad a granel y 1,6 g/ml.

Transcurrido el tiempo, se pesa la cantidad de producto retenida en cada tamiz, y el resultado se expresa en puntos según la siguiente escala:

- 5 puntos por cada 0,1 g sobre el tamiz de 250 μm
- 3 puntos por cada 0,1 g sobre el tamiz de 125 μm
- 1 punto por cada 0,1 g sobre el tamiz de 63 μm

Angulo de reposo

El método empleado es el seguido por Devise y cols. (157) descrito en el apartado 3.5.4.

Ensayo de tolvas

En este ensayo, tolvas de acero inoxidable de 70 ml de capacidad, provistas de orificios con diferentes diámetros (3 mm, 5 mm, 8 mm, 12 mm, 18 mm, 21 mm y 27 mm) se llenan de producto mientras se mantiene obturado el orificio. Una vez llenas, se permite que el producto fluya. Se anota el diámetro de la abertura de la primera tolva por la que pasa todo el producto.

Angulo de espátula

Este parámetro se determina siguiendo el método de Carr (160), como se describe en el apartado 3.5.4.

Tiempo de deslizamiento

Se sigue el método de Devise y cols. (157) explicado en el apartado 3.5.4.

Ensayo de Carr

Se evalúa el deslizamiento de las mezclas mediante el ensayo de Carr (106)(206) que asigna una puntuación en función de los resultados del ángulo de reposo, ángulo de espátula, índice de Carr y cohesividad, tal como se describe en el apartado 3.5.3.

Disolución

Se incorporan 3,5 g de cada mezcla a 250 ml de agua desmineralizada a 23-25°C. Se determina el tiempo de efervescencia y el aspecto de la solución.

pH

El pH se determina transcurridos 5 minutos de la incorporación.

Sabor

El sabor se valora después de determinar el pH.

Margen de comprimibilidad

Se ha utilizado una máquina de comprimir rotativa Korsch PHARMAPRESS PH-106 DSM provista de 6 punzones.

En este tipo de máquinas es el punzón inferior el que ejerce la fuerza, la cual viene graduada por el rodillo inferior. El punto F y el E_m se determina por medición de la elevación del punzón inferior en el momento de la compresión. La presión ejercida por el punzón inferior se comunica al punzón superior y de éste al

rodillo superior. En el equipo utilizado, el rodillo superior posee unas galgas de tensión las cuales mediante un amplificador (PAU-Press signal amplification unit) permiten conocer directamente la lectura de la presión en kN.

El punto F considerado en este trabajo es la elevación del punzón inferior que consigue comprimidos de dureza nula. A partir de esa elevación se consiguen comprimidos de dureza medible. Se determina la elevación del punzón que produce presiones de 5 kN, 10 kN, 15 kN, 20 kN y 25 kN. El valor que produce una presión de 20 kN es el punto E_m y el margen de comprimibilidad la diferencia E_m-F . Las condiciones de la prueba son:

Punzones: redondos, biconvexos, de 12 mm de diámetro
 Profundidad de carga: 6 mm
 Velocidad de compresión: 15 r/min

Con los valores obtenidos se trazan en un gráfico simultáneamente las curvas de presión (kN) y dureza (kp) en función de la elevación del punzón inferior (mm).

Se ha utilizado este tipo de punzones por no poseer punzones de 25 mm planos para esta máquina que corresponderán a un peso teórico de 3,5 g. Aunque los resultados con estos punzones serían diferentes, la prueba resulta comparativa para las formulaciones ensayadas.

Resultados

Las granulometrías de todas las mezclas pueden verse en las figuras 117-120. En las figuras 121-124 se muestra la evolución de la densidad de cada una de las mezclas a medida que se va golpeando la probeta que las contiene.

El resto de parámetros se ponen de manifiesto en la tabla 79. De ellos se puede deducir que el comportamiento de las mezclas es muy similar, sobre todo en el caso de las formulaciones 2C1, 2C2 y 2C3. La formulación 2 C4 parece de características ligeramente peores que las anteriores.

Todas las formulaciones poseen $V_{10}-V_{500}$ entre 8 y 9 ml y el índice de compresibilidad de Carr es inferior al 15%, por lo que según este autor (161) la fluidez es buena o excelente.

Los ángulos de espátula resultan ser ligeramente superiores al señalado por Carr para productos de elevada fluidez (160). Los tiempos de deslizamiento son inferiores a 10 segundos, por lo que según Delacourte y cols. (158), estos productos son de libre fluidez. De acuerdo con el ensayo de Carr-Neumann (27)(106) todas las mezclas poseen un deslizamiento bastante bueno, mejorable con vibraciones.

Los tiempos de efervescencia, aspecto de la solución, pH y sabor son semejantes en las mezclas de formulaciones 2C1, 2C2 y 2C3. Al devolver la mezcla de formulación 2C4, el tiempo de efervescencia y el pH son inferiores a los de las otras tres mezclas.

En las figuras 125-128 se muestran las curvas presión/elevación punzón inferior y dureza/elevación punzón inferior y en las figuras 129-132 las curvas dureza/presión para las diferentes mezclas.

Los puntos F son semejantes, aunque es más elevado en la mezcla de fórmula 2C4. La mezcla 2C3 posee el valor más bajo de las ensayadas. También esta última mezcla posee el margen de comprimibilidad más alto.

De las curvas de presión y dureza en función de la elevación del punzón inferior se puede deducir que ninguna de las cuatro mezclas presenta una compresibilidad favorable desde el punto de vista energético. La curva de presión desplazamiento se encuentra muy por encima de la de dureza.

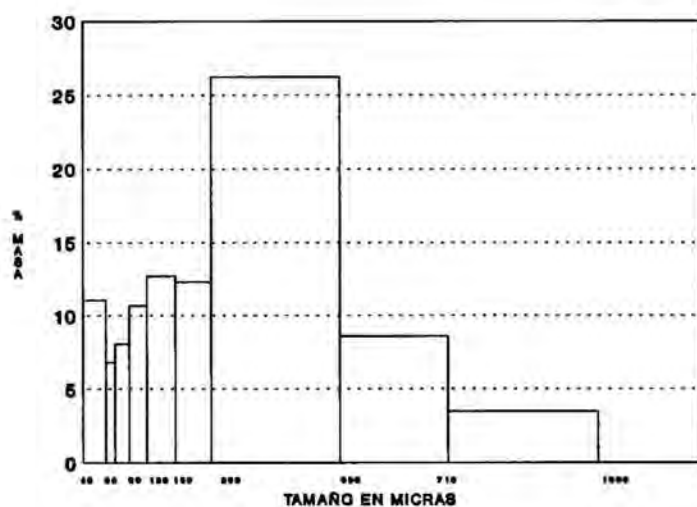


Figura 117

Granulometría de la mezcla de formulación 2C1 (3% de Glicina y 3% de Kollidon 25)
Diámetro medio = 249,853 μm

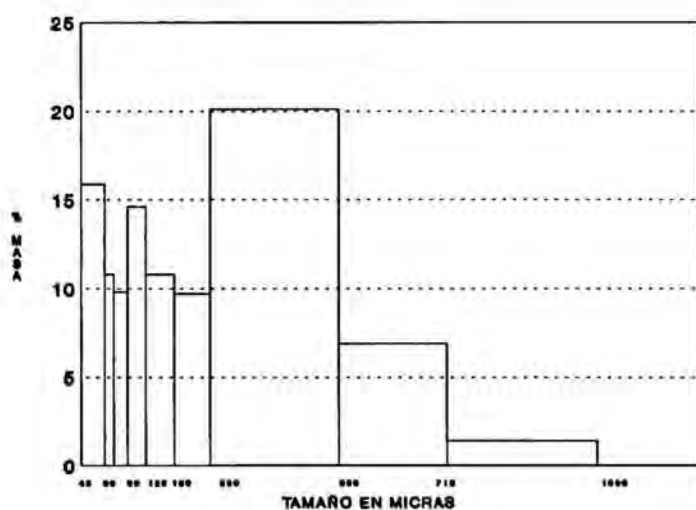


Figura 118

Granulometría de la mezcla de formulación 2C2 (3% de Glicina y 5% de Kollidon 25)
Diámetro medio: 199,017 μm

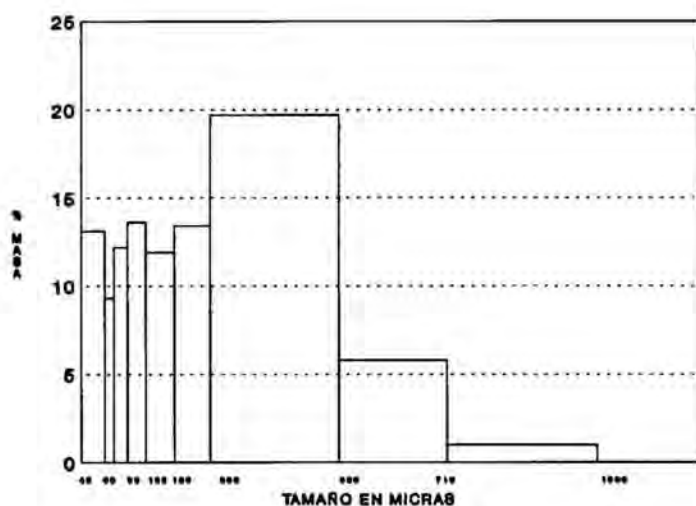


Figura 119

Granulometría de la mezcla de formulación 2C3 (5% de Glicina y 3% de Kollidon 25)
Diámetro medio = 196,395 μm

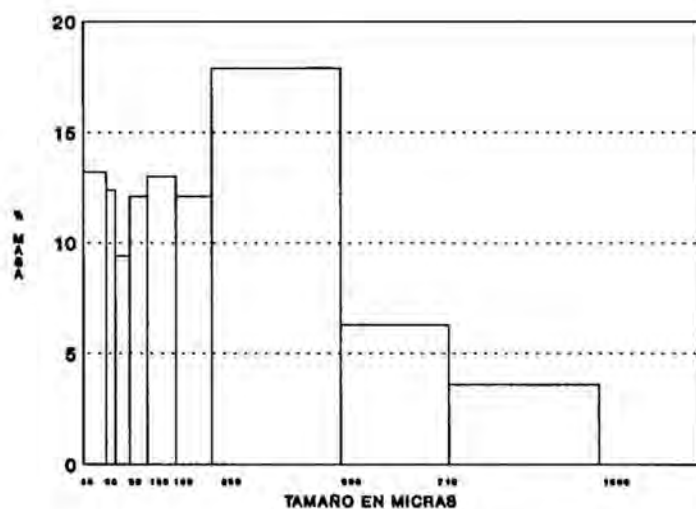


Figura 120

Granulometría de la mezcla de formulación 2C4 (5% de Glicina y 5% de Kollidon 25)
Diámetro medio: 211,724 μm

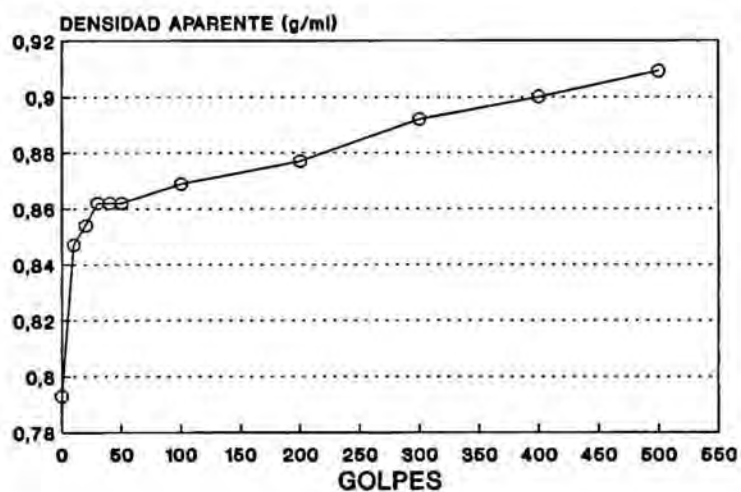


Figura 121

Densidades aparentes de la mezcla de formulación 2C1 (3% de Glicina y 3% de Kollidon 25)

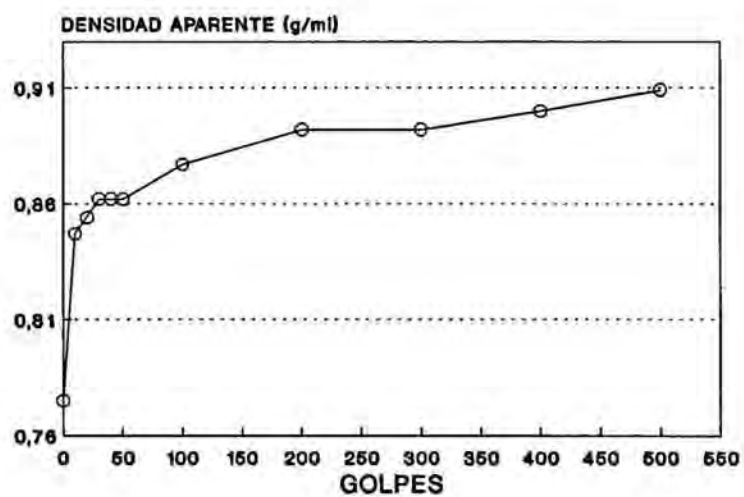


Figura 122

Densidades aparentes de la mezcla de formulación 2C2 (3% de Glicina y 5% de Kollidon 25)

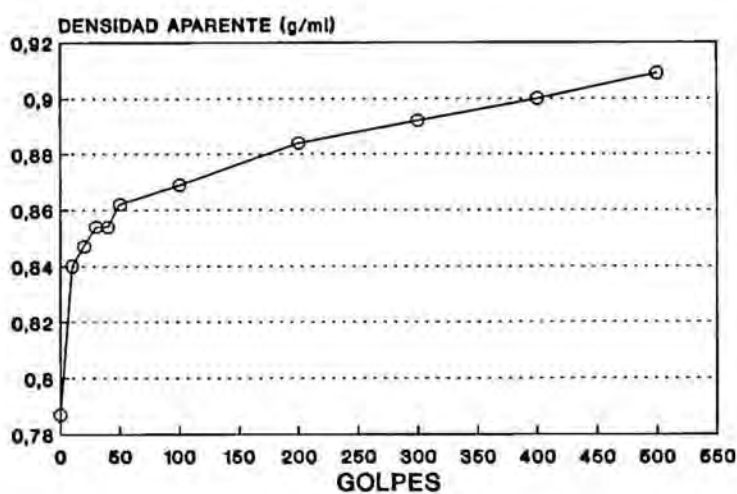


Figura 123

Densidades aparentes de la mezcla de formulación 2C3 (5% de Glicina y 3% de Kollidon 25)

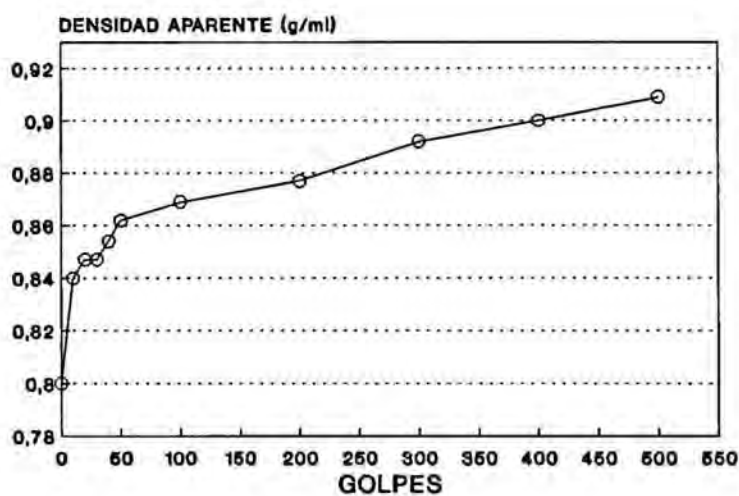


Figura 124

Densidades aparentes de la mezcla de formulación 2C4 (5% de Glicina y 5% de Kollidon 25)

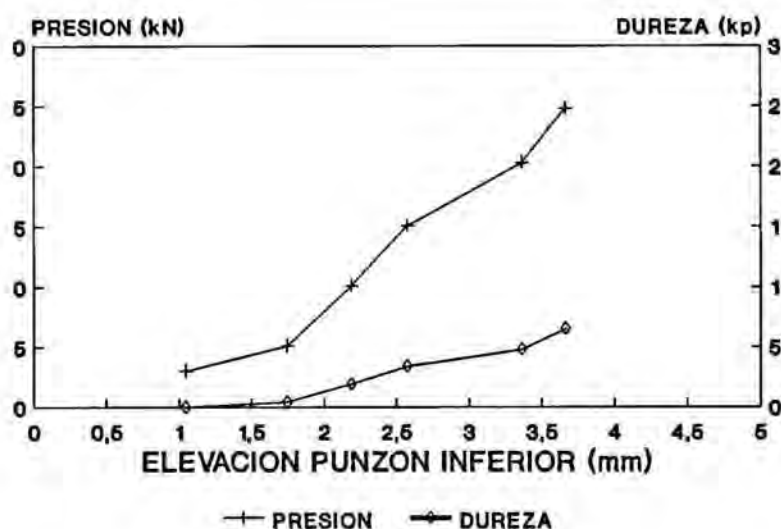


Figura 125

Curvas presión (kN) y dureza (kp) en función de la elevación del punzón inferior para la mezcla de formulación 2C1 (3% de Glicina y 3% de Kollidon 25).

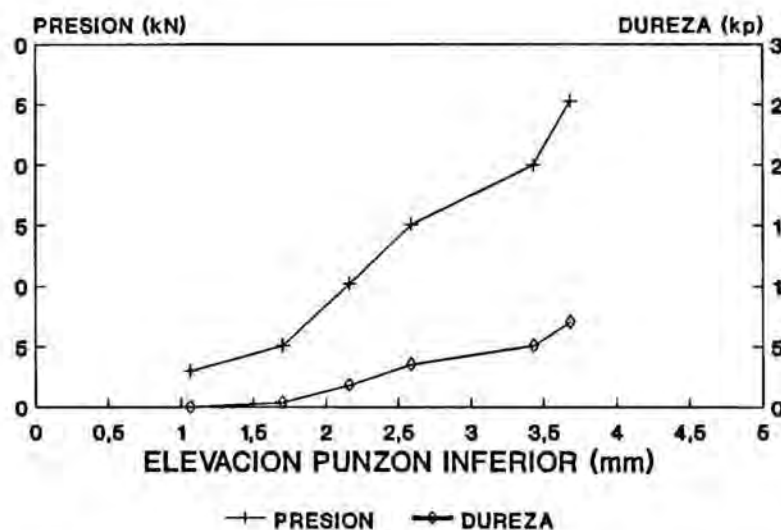


Figura 126

Curvas presión (kN) y dureza (kp) en función del punzón inferior para la mezcla de formulación 2C2 (3% de Glicina y 5% de Kollidon 25)

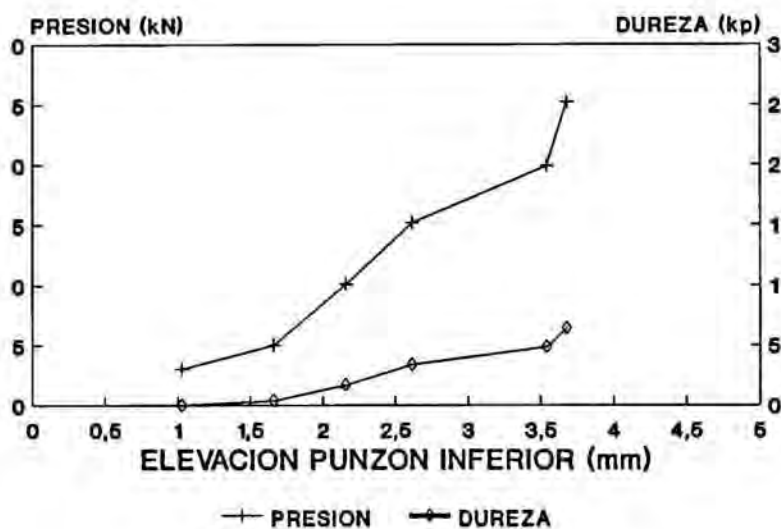


Figura 127

Curvas presión (kN) y dureza (kp) en función de la elevación del punzón inferior para la mezcla de formulación 2C3 (5% de Glicina y 3% de Kollidon 25).

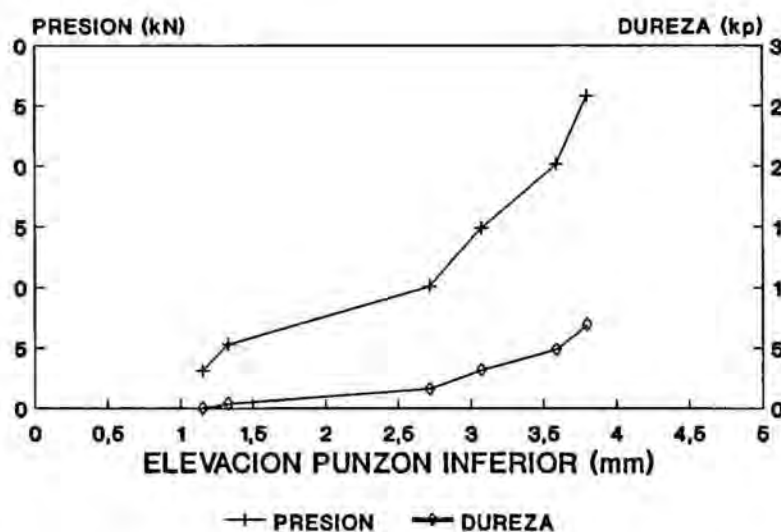


Figura 128

Curvas presión (kN) y dureza (kp) en función del punzón inferior para la mezcla de formulación 2C2 (5% de Glicina y 5% de Kollidon 25)

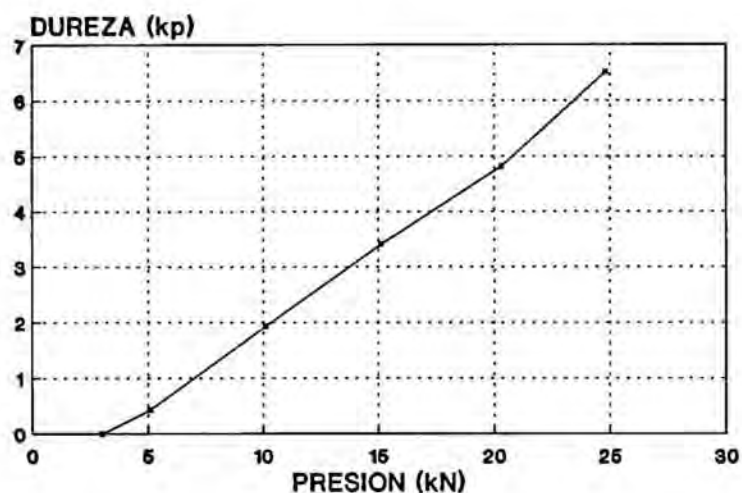


Figura 129 Curva de dureza (kp) en función de la presión (kN) para la mezcla de formulación 2C1 (3% de Glicina y 3% de Kollidon 25).

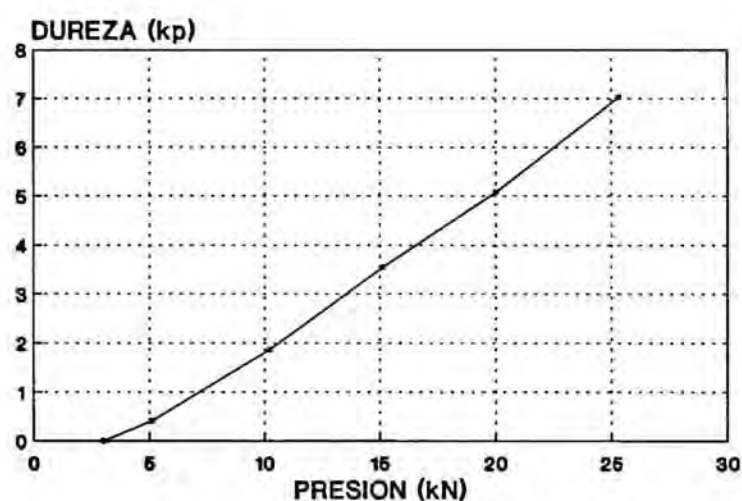


Figura 130 Curva de dureza (kp) en función de la presión (kN) para la mezcla de formulación 2C2 (3% de Glicina y 5% de Kollidon 25)

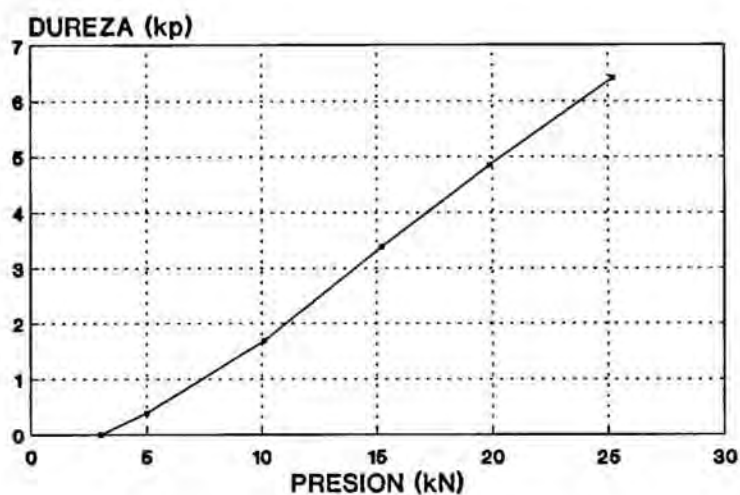


Figura 131

Curva de dureza (kp) en función de la presión (kN) para la mezcla de formulación 2C3 (5% de Glicina y 3% de Kollidon 25).

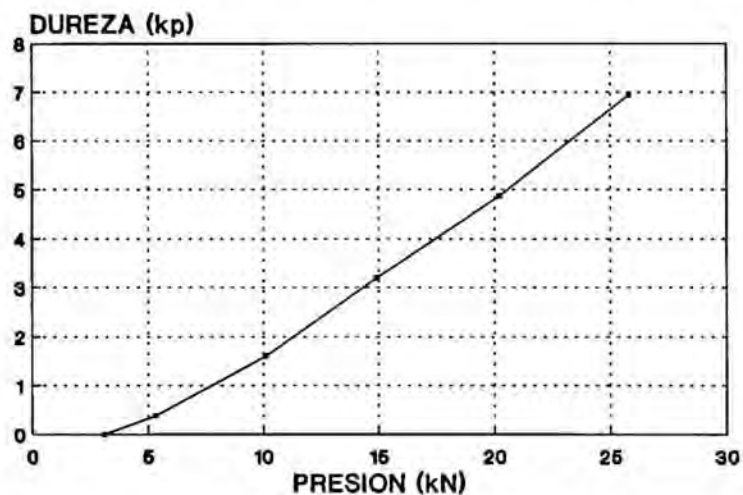


Figura 132

Curva de dureza (kp) en función de la presión (kN) para la mezcla de formulación 2C4 (5% de Glicina y 5% de Kollidon 25)

Tabla 79 Características de las mezclas de fórmulas 2C1, 2C2, 2C3 Y 2C4

PARAMETRO	Fórmula 2C1	Fórmula 2C2	Fórmula 2C3	Fórmula 2C4
d ₀ d ₅₀₀ I.C. V ₁₀ V ₅₀₀ V ₁₀ -V ₅₀₀	0,793 g/ml 0,892 g/ml 12,76% 118 ml 110 ml 8 ml	0,775 g/ml 0,909 g/ml 14,74% 118 ml 110 ml 8 ml	0,787 g/ml 0,909 g/ml 13,42% 119 ml 110 ml 9 ml	0,800 g/ml 0,909 g/ml 11,99% 119 ml 110 ml 9 ml
Humedad (n = 5)	0,64% s = 0,014%	0,58% s = 0,007%	0,525% s = 0,007%	0,44% s = 0,008%
Cohesividad	10	10	10	11,5
Angulo de reposo Método de tolvas Angulo espátula Tiempo deslizamiento	29,22° 3 mm 43,90° 5-6 s	29,92° 3 mm 43,17° 4-5 s	29,62° 3 mm 43,85° 5-6 s	30,53° 3 mm 45,92° 6-7
Ensayo de Carr	75	75	75	72,5
Tiempo efervescencia Aspecto solución pH Sabor	120 s Transparente 4,99 Correcto	120 s Transp. 5,01 Correcto	120 s Transp. 5,02 Correcto	80 s Transp. 4,81 Correcto
Punto F Punto E _m E _m - F	1,045 mm 3,366 mm 2,321 mm	1,065 mm 3,432 mm 2,367 mm	1,028 mm 3,542 mm 2,514 mm	1,152 mm 3,587 mm 2,435 mm

4.5.2.2 Estudio de los comprimidos

Método de fabricación

Todo el proceso se lleva a cabo en una sala con humedad controlada inferior al 25% y una temperatura de $23 \pm 2^\circ\text{C}$.

Se utiliza una máquina Masqué provista de 5 punzones, con las siguientes condicionantes:

Punzones: 25 mm, planos, cromados
Velocidad de compresión: 21 r/min
Presión de compresión: 6 3/4 en el disco

Determinación de características físicas y farmacotécnicas

Los ensayos llevados a cabo en sala de humedad controlada inferior al 25% y a una temperatura de $23 \pm 2^\circ\text{C}$, son los siguientes:

Aspecto

Se observa la ausencia de defectos, como son adhesiones, estratificación, puntos oscuros, superficie rugosa, etc.

Espesor

Se determina mediante un medidor Mitutoyo IDC-1012 MB.

Peso y uniformidad de peso

Se emplea una balanza Mettler AE 200 provista de un ordenador Epson HX-20. Según la Farmacopea Europea, el peso de 20 unidades debe encontrarse dentro del $\pm 5\%$ del valor medio.

Dureza

Se utiliza un durómetro Schleuniger 6D. Calcuándose la fuerza de tensión (T) y el tipo de fractura observado, tal como se describe en el apartado 3.6.4.

Friabilidad

Se determina sobre 10 comprimidos en un friabilómetro de Roche que rueda a 250 r/min durante 10 minutos.

Humedad

Se moltura un comprimido en un mortero y se determina la humedad por pérdida por desecación a 70°C en el aparato Max 50.

Tiempo de disolución

Se emplean dos métodos, el de la Farmacopea Europea, que utiliza 250 ml de agua desmineralizada y un método propio con 100 ml de agua potable (apartado 3.6.7). Se anota el comportamiento durante la disolución.

Aspecto de la solución

Se observa su limpidez y se clasifica el sobrenadante (apartado 3.6.8).

pH de la solución

Se determina al cabo de 5 minutos de haber incorporado el comprimido en agua desmineralizada según el ensayo de disolución de la Farmacopea Europea. Se repite el ensayo usando 100 ml de agua potable a $23 \pm 2^\circ\text{C}$.

Resultados

Los resultados obtenidos pueden observarse en la tabla 80-82.

Con todas las mezclas ensayadas existen problemas de compresión. Durante el momento de la eyección se producen adhesiones a las matrices y a las superficies de los punzones, por lo que algunos comprimidos sufren roturas.

Al realizar el ensayo de friabilidad todos los comprimidos se rompen rápidamente, incluso tras 1 minuto de giro, circunstancia que se explica por el tamaño del comprimido. Este problema se presenta cuando se realiza el ensayo con todos los comprimidos efervescentes de vitamina C existentes en el mercado.

Se destaca el elevado coeficiente de variación de las diferentes formulaciones posiblemente debido a la dificultad de compresión. A parte el tiempo de disolución es en todos los casos inferior a 5 minutos y el aspecto de la solución y su pH semejantes.

Aunque no existen muchas diferencias, en función de los resultados obtenidos con las mezclas y comprimidos, se toma la fórmula 2C3 como definitiva. El hecho de aumentar la cantidad de Kollidon 25^R no produce una mejora sustancial. Los estudios deben continuar para la mejora de la lubricación y solucionar los problemas que se presentan durante la compresión.

Tabla 80 Características de los comprimidos obtenidos con las fórmulas 2C1, 2C2, 2C3 y 2C4

PARAMETRO	Fórmula 2C1	Fórmula 2C2	Fórmula 2C3	Fórmula 2C4
ASPECTO	Correcto Color blanco	Correcto Color blanco	Correcto Color blanco	Correcto Color blanco
<u>Espesor</u> (mm)				
1	5,49	5,51	5,63	5,44
2	5,56	5,50	5,38	5,54
3	5,56	5,51	5,56	5,42
4	5,59	5,59	5,29	5,62
5	5,57	5,52	5,35	5,63
6	5,47	5,45	5,60	5,57
7	5,54	5,46	5,37	5,58
8	5,58	5,39	5,42	5,48
9	5,63	5,34	5,45	5,47
10	5,43	5,45	5,37	5,29
11	5,58	5,44	5,42	5,39
12	5,44	5,54	5,45	5,50
13	5,57	5,53	5,37	5,56
14	5,56	5,42	5,41	5,64
15	5,78	5,43	5,36	5,54
16	5,59	5,52	5,39	5,53
17	5,62	5,47	5,40	5,52
18	5,65	5,42	5,37	5,62
19	5,63	5,44	5,56	5,42
20	5,62	5,45	5,36	5,44
-				
e	5,5730	5,4690	5,4255	5,5100
s	0,0752	0,0462	0,0915	0,1021
c.v.	1,349%	0,844%	1,685%	1,852%
Humedad (n=5)	0,41% s=0,012%	0,47% s=0,008%	0,43% s=0,007%	0,44% s=0,007%

Tabla 81 Características de los comprimidos obtenidos con las fórmulas 2C1, 2C2, 2C3 y 2C4

PARAMETRO	Fórmula 2C1	Fórmula 2C2	Fórmula 2C3	Fórmula 2C4
<u>Peso (g)</u>				
1	3,665	3,421	3,672	3,635
2	3,675	3,328	3,420	3,672
3	3,673	3,435	3,544	3,338
4	3,655	3,487	3,465	3,657
5	3,669	3,366	3,542	3,542
6	3,670	3,618	3,468	3,574
7	3,672	3,661	3,442	3,537
8	3,352	3,501	3,424	3,476
9	3,592	3,423	3,483	3,673
10	3,529	3,642	3,461	3,675
11	3,431	3,429	3,529	3,472
12	3,522	3,528	3,602	3,507
13	3,591	3,554	3,538	3,463
14	3,608	3,475	3,621	3,570
15	3,528	3,606	3,519	3,672
16	3,458	3,537	3,444	3,670
17	3,672	3,595	3,620	3,670
18	3,669	3,373	3,401	3,671
19	3,664	3,434	3,568	3,670
20	3,490	3,473	3,571	3,518
\bar{p}	3,589	3,494	3,517	3,583
s	0,0983	0,0962	0,0768	0,0982
c.v.	2,740%	2,750%	2,183%	2,741%
<u>Dureza (N)</u>				
1	51	95	76	97
2	52	53	65	75
3	67	72	67	87
4	52	75	52	54
5	63	63	52	82
6	111	68	57	75
7	39	77	50	83
8	41	68	50	115
9	106	66	55	100
10	90	63	90	101
\bar{D}	67,20	70,00	61,40	86,90
s	26,20	11,12	13,20	17,20
c.v.	39,0%	15,9%	21,50%	19,80%
\bar{T} (N/mm ²)	0,307	0,326	0,287	0,402
Tipo de fractura	a-b	a-b	a-b	a-b

Tabla 82 Características de los comprimidos obtenidos con las fórmulas 2C1, 2C2, 2C3 y 2C4

PARAMETRO	Fórmula 2C1	Fórmula 2C2	Fórmula 2C3	Fórmula 2C4
Tiempo de disolución				
Farm. Eur.	2min10s-3min30s	2min50s-4min	2min50s-3min50s	2min40s-4min
100 ml agua potable	2min -3min30s Los comprimidos se mantienen en el fondo entre 1 min y 1 min 40 s	2min50s-4min Los comprimidos se mantienen en el fondo entre 1 min y 1 min 30 s	2min40s-3min50s Los comprimidos se mantienen en el fondo entre 1 min y 1 min 40s	2min30s-4min Los comprimidos se mantienen en el fondo entre 1 min y 1 min 50s
Aspecto solución	Solución límpida. Película discontinua en la periferia de la superficie del líquido. Sobrenadante casi nulo Nota: 1/5	Solución límpida. Película discontinua en la periferia de la superficie del líquido. Sobrenadante casi nulo Nota: 1/5	Solución límpida. Película discontinua en la periferia de la superficie del líquido. Sobrenadante casi nulo Nota: 1/5	Solución límpida. Película discontinua en la periferia de la superficie del líquido. Sobrenadante casi nulo Nota: 1/5
Farm. Eur.				
100ml agua potable				
pH (n=6)				
Farm. Eur.	4,96	4,89	4,98	4,92
100 ml agua potable	4,91	4,85	4,87	4,87

4.5.3 Optimización de la cantidad de lubricante

Debido a los problemas que se presentan en el momento de la compresión de las mezclas del estudio anterior, se decide añadir cantidades crecientes de benzoato sódico como lubricante, elegido por su solubilidad y su compatibilidad con vitamina C (apartado 4.4.4).

Se toma la formulación 2C3 y se añade benzoato sódico al 1%, 2%, 3% y 4% obteniéndose las formulaciones indicadas en la tabla 83.

Tabla 83 Formulaciones utilizadas en el estudio de optimización de cantidad de lubricante

COMPONENTE	Fórmula 2C3A	Fórmula 2C3B	Fórmula 2C3C	Fórmula 2C3D
Vitamina C	0,500 g	0,500 g	0,500 g	0,500 g
Acido cítrico anhidro	0,120 g	0,120 g	0,120 g	0,120 g
Citrato monosódico anh.	0,268 g	0,268 g	0,268 g	0,268 g
Bicarbonato sódico	0,612 g	0,612 g	0,612 g	0,612 g
Sacarosa granulada	1,506 g	1,471 g	1,436 g	1,401 g
Acido fumárico	0,175 g	0,175 g	0,175 g	0,175 g
Glicina	0,175 g	0,175 g	0,175 g	0,175 g
Kollidon 25 ^R	0,105 g	0,105 g	0,105 g	0,105 g
Benzoato sódico	0,035 g	0,070 g	0,105 g	0,140 g
Sacarina sódica	0,004 g	0,004 g	0,004 g	0,004 g

La fórmula 2C3A posee un 1% de benzoato sódico, la 2C3B un 2%, la 2C3C un 3% y la 2C3D un 4%. Todas las formulaciones se han calculado para un peso total de 3,5 g por comprimido.

Método de fabricación

El proceso se lleva a cabo en una sala con humedad controlada inferior al 25% y a $23 \pm 2^{\circ}\text{C}$.

- 1 - La sacarosa granulada y el benzoato sódico se secan a 105°C durante 3 h (humedad inferior a 0,3%).
- 2 - El benzoato sódico se tamiza por un tamiz de 0,250 mm de luz. El resto de componentes se pasa por un tamiz de 1 mm de luz.
- 3 - La Vitamina C, ácido cítrico anhidro, citrato monosódico anhidro, bicarbonato sódico y sacarosa granulada se introducen en un recipiente adecuado que se coloca en un mezclador Turbula T2C, homogeneizándose durante 15 minutos a velocidad media (33 r/min).
- 4 - A continuación se añaden ácido fumárico, glicina, Kollidon 25^R, benzoato sódico y sacarina sódica, mezclándose durante 10 minutos.

- 5 - Se comprime mediante máquina Masqué provista de 5 punzones, con las siguientes condiciones:

Punzones: 25 mm, planos, cromados
 Velocidad de compresión: 21 r/min
 Presión de compresión: 6 3/4 en el disco

Resultados

En la primera formulación (2C3A) se presentan todavía los mismos problemas durante la compresión que en el caso de la formulación 2C3. Se producen adhesiones a las paredes de las matrices y caras de los punzones, haciéndose difícil la eyección del comprimido.

Las dificultades disminuyen en el caso de las formulaciones 2C3B y 2C3C, no produciéndose en la formulación 2C3D.

Se toma, por tanto, la formulación 2C3D como definitiva.

4.5.4 Formulaciones finales

4.5.4.1 Formulaciones con 0,5 g de vitamina C

Una vez elegida la formulación 2C3D se ajustan las formulaciones 2T y 2CT en su contenido de glicina y Kollidon 25^R y se les añade un 4% de benzoato sódico. Las formulaciones finales se reflejan en la tabla 84.

Tabla 84 Formulaciones finales que contienen 0,500 g de vitamina C

COMPONENTE	Fórmula 2C3D	Fórmula 2T3D	Fórmula 2CT3D
Vitamina C	0,500 g	0,500 g	0,500 g
Acido cítrico anhidro	0,120 g	---	0,094 g
Acido tartárico	---	0,115 g	0,134 g
Citrato monosódico anh.	0,268 g	0,241 g	0,121 g
Bicarbonato sódico	0,612 g	0,644 g	0,651 g
Sacarosa granulada	1,401 g	1,401 g	1,401 g
Acido fumárico	0,175 g	0,175 g	0,175 g
Glicina	0,175 g	0,175 g	0,175 g
Kollidon 25 ^R	0,105 g	0,105 g	0,105 g
Benzoato sódico	0,140 g	0,104 g	0,140 g
Sacarina sódica	0,004 g	0,004 g	0,004 g

El método de fabricación es el mismo que en el estudio anterior.

Los resultados de los ensayos efectuados con las mezclas se ponen de manifiesto en la tabla 85. Las granulometrías y evoluciones de la densidad aparente se pueden observar en las figuras 133-138.

Los resultados de los ensayos realizados con los comprimidos se reflejan en las tablas 86-88. Se ha determinado la liberación de CO₂ con el método del apartado 4.4.2, utilizando aproximadamente medio comprimido pesado con exactitud.

Como se puede deducir de los resultados, las mezclas se comportan de forma similar. La formulación 2C3D posee un índice de compresibilidad de Carr y una diferencia V₁₀-V₅₀₀ superiores a los de los otros dos, aunque en todas ellas puede considerarse que estos parámetros definen a productos de buen deslizamiento.

Es de destacar el valor tan bajo de la cohesividad. Si comparamos estas formulaciones con la 2C3, que no posee benzoato sódico, el valor ha descendido de 10 a 2. Esto explica que ahora no se produzcan adhesiones, ni a las paredes de la matriz ni a las superficies de los punzones, en el momento de la eyección de los comprimidos.

De acuerdo con el ensayo de Carr-Neumann (27) (106) todas las mezclas poseen un deslizamiento bastante bueno.

En cuanto a los comprimidos obtenidos con las tres formulaciones, los resultados demuestran que poseen unas características excelentes. Es de destacar la reducción del coeficiente de variación del peso, y la más drástica de la dureza, debido a la presencia del lubricante.

Tabla 85 Características de las mezclas de fórmulas 2C3D, 2T3D y 2CT3D

PARAMETRO	Fórmula 2C3D	Fórmula 2T3D	Fórmula 2CT3D
d ₀	0,751 g/ml	0,769 g/ml	0,781 g/ml
d ₅₀₀	0,909 g/ml	0,900 g/ml	0,900 g/ml
I.C.	17,38%	14,55%	13,22%
V ₁₀	120 ml	118 ml	118 ml
V ₅₀₀ 110	110 ml	111 ml	111 ml
V ₁₀ -V ₅₀₀ 10	10 ml	7 ml	7 ml
Humedad (n=5)	0,310%	0,330%	0,340%
Cohesividad	2	2	2
Angulo de reposo	29,69°	31,22°	30,47°
Método de tolvas	3 mm	3 mm	3 mm
Angulo de espátula	43,59°	43,76°	43,59°
Tiempo deslizamiento	5 s	5 s	5 s
Ensayo de Carr	76,5	79	79,5
Tiempo de efervescencia	1 min 40 s	1 min 30 s	1 min 40 s
Aspecto solución	Límpida	Límpida	Límpida
pH	4,81	4,92	4,76
Sabor	Agradable	Agradable	Agradable

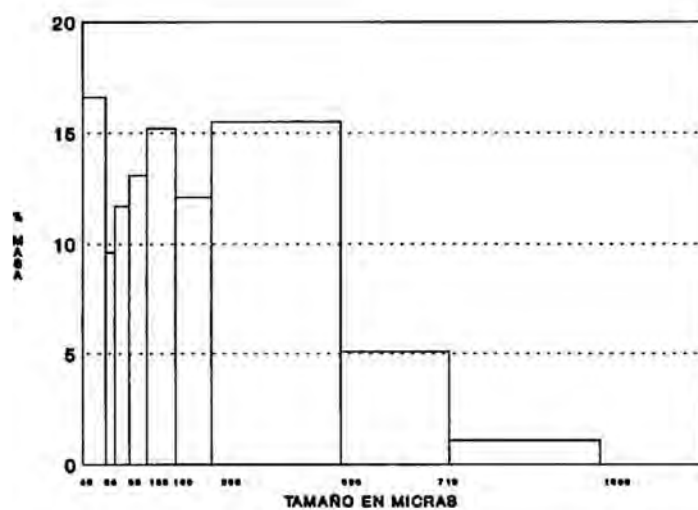


Figura 133

Granulometría de la mezcla de formulación 2C3D

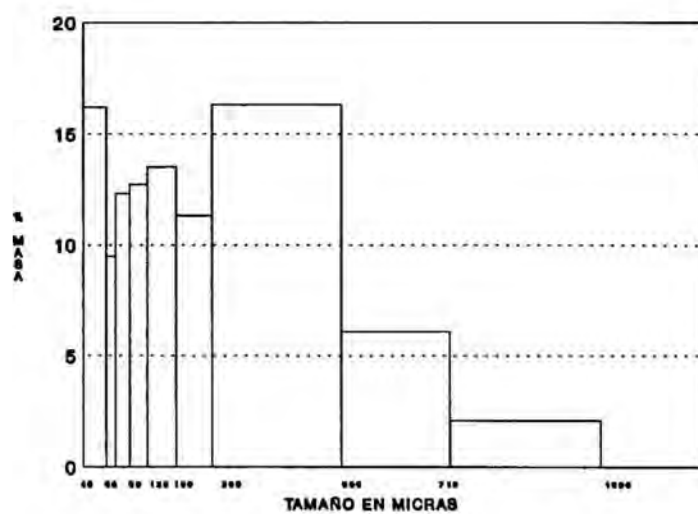


Figura 134

Granulometría de la mezcla de formulación 2T3D

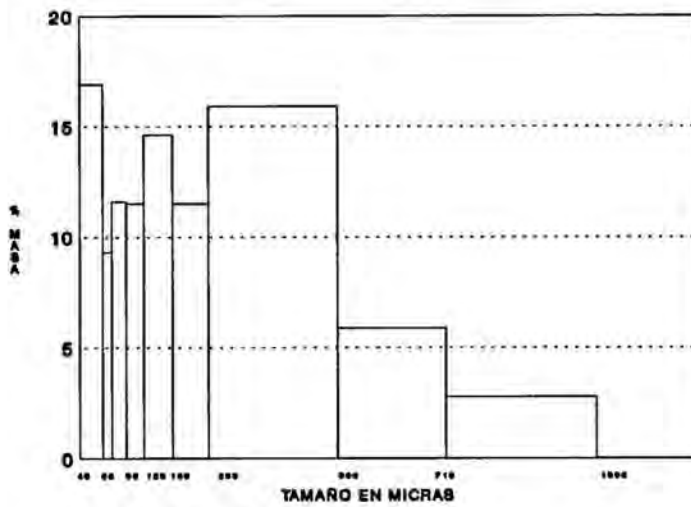


Figura 135 Granulometría de la mezcla de formulación 2CT3D

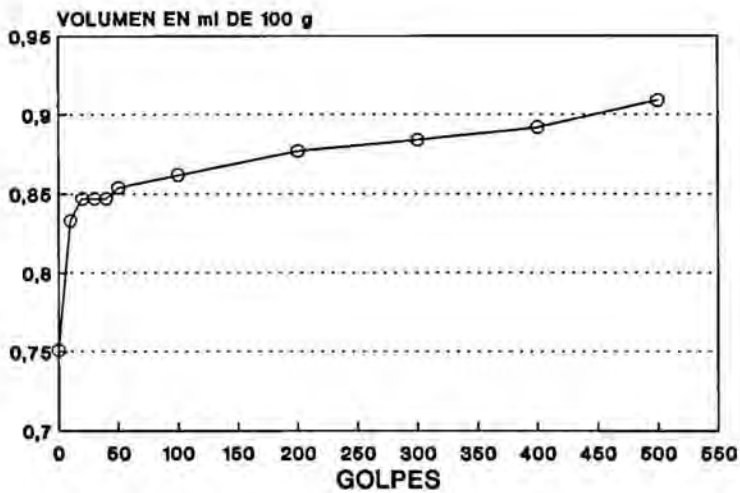


Figura 136 Evolución de las densidades aparentes en función de los golpes para la mezcla de formulación 2C3D

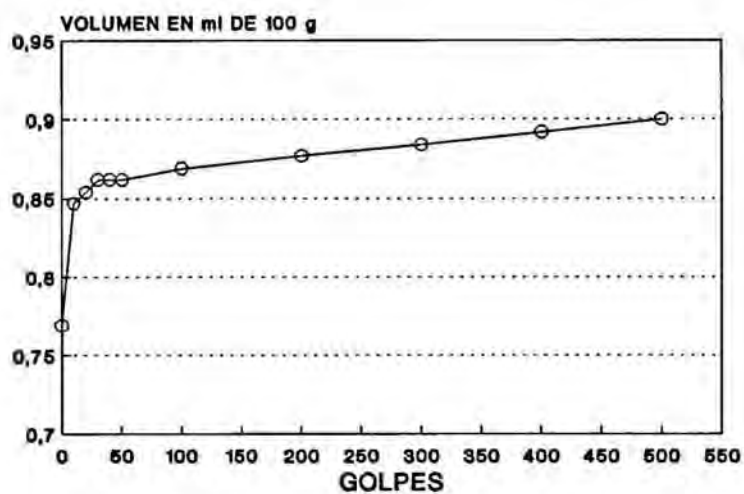


Figura 137

Evolución de las densidades aparentes en función de los golpes para la mezcla de formulación 2T3D

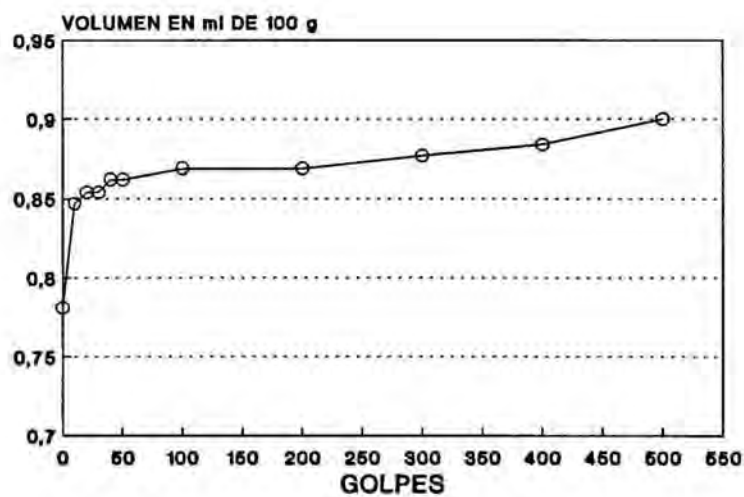


Figura 138

Evolución de las densidades aparentes en función de los golpes para la mezcla de formulación 2CT3D

Tabla 86 Características de los comprimidos obtenidos con las fórmulas 2C3D, 2T3D y 2CT3D

Parámetro	Fórmula 2C3D	Fórmula 2T3D	Fórmula 2CT3D
Aspecto	Correcto color blanco	Correcto color blanco	Correcto color blanco
<u>Espesor</u> (mm)			
1	5,50	5,24	5,36
2	5,43	5,22	5,60
3	5,44	5,28	5,33
4	5,38	5,28	5,59
5	5,49	5,26	5,48
6	5,42	5,40	5,38
7	5,31	5,22	5,61
8	5,41	5,26	5,34
9	5,41	5,24	5,34
10	5,55	5,30	5,34
11	5,55	5,21	5,36
12	5,52	5,30	5,35
13	5,51	5,28	5,33
14	5,46	5,25	5,60
15	5,40	5,26	5,35
16	5,53	5,31	5,55
17	5,36	5,29	5,62
18	5,46	5,23	5,63
19	5,42	5,26	5,40
20	5,41	5,24	5,35
\bar{e}	5,4480	5,2665	5,4455
s	0,730	0,0426	0,1215
c.v	1,339%	0,808%	2,223%
Humedad (n=5)	0,32% s= 0,010%	0,33% 0,0080%	0,35% 0,0014%

Tabla 87 Características de los comprimidos obtenidos con las fórmulas 2C3D, 2T3D y 2CT3D

Parámetro	Fórmula 2C3D	Fórmula 2T3D	Fórmula 2CT3D
<u>Peso (g)</u>			
1	3,581	3,472	3,468
2	3,523	3,482	3,476
3	3,472	3,442	3,581
4	3,520	3,462	3,524
5	3,576	3,610	3,473
6	3,554	3,605	3,507
7	3,541	3,602	3,497
8	3,531	3,480	3,425
9	3,617	3,426	3,602
10	3,435	3,393	3,615
11	3,551	3,502	3,522
12	3,567	3,517	3,602
13	3,546	3,481	3,488
14	3,510	3,472	3,481
15	3,459	3,513	3,419
16	3,610	3,514	3,628
17	3,550	3,514	3,611
18	3,472	3,490	3,652
19	3,600	3,406	3,511
20	3,508	3,600	3,525
\bar{p}			
s	3,536	3,502	3,530
c.v	0,0501	0,0606	0,0691
	1,419%	1,732%	1,959%
<u>Dureza (N)</u>			
1	58	59	64
2	73	59	66
3	55	60	77
4	62	72	72
5	61	62	66
6	63	63	71
7	62	62	66
8	54	58	71
9	60	65	78
10	56	60	75
\bar{D}	60,40	62,0	70,6
s	5,44	4,94	4,99
c.v	9,01%	7,97%	7,07%
T (\bar{N}/mm^2)	0,283	0,299	0,330
Tipo de fractura	c	c	c

Tabla 88 Características de los comprimidos obtenidos con las fórmulas 2C3D, 2T3D y 2CT3D

Parámetro	Fórmula 2C3D	Fórmula 2T3D	Fórmula 2CT3D
<p>Tiempo disolución</p> <p>Farm. Eur.</p> <p>100 ml agua potable</p>	<p>2 min 40 s - 3 min 30 s</p> <p>2 min 30 s - 3 min 30 s</p> <p>Los comprimidos se mantienen en el fondo entre 1 min y 1 min 40 s.</p>	<p>2 min 50 s - 3 min 30 s</p> <p>2 min 45 s - 3 min 20 s</p> <p>Los comprimidos se mantienen en el fondo entre 1 min 40 s y 2 min 10 s.</p>	<p>2 min 30 s - 4 min</p> <p>3 min 20 s - 4 min</p> <p>Los comprimidos se mantienen en el fondo entre 1 min 30 s y 2 min 20 s</p>
<p>Aspecto solución</p> <p>Farm. Eur.</p> <p>100 ml agua potable</p>	<p>Solución líquida. Película discontinua en la periferia de la superficie del líquido. Sobrenadante casi nulo. Nota: 1/5</p>	<p>Solución líquida. Película discontinua en la periferia de la superficie del líquido. Sobrenadante casi nulo. Nota 1/5</p>	<p>Solución líquida. Película discontinua en la periferia de la superficie del líquido. Sobrenadante casi nulo. Nota: 1/5</p>
<p>pH (n= 6)</p> <p>Farm. Eur.</p> <p>100 ml agua potable</p>	<p>5,06</p> <p>4,88</p>	<p>5,04</p> <p>4,90</p>	<p>4,90</p> <p>4,83</p>
<p>Liberación CO₂ (ml/g)</p> <p>\bar{I} (n= 5)</p> <p>s</p> <p>c.v</p>	<p>45,72</p> <p>1,1207</p> <p>2,4513%</p>	<p>44,64</p> <p>1,2829</p> <p>2,874%</p>	<p>45,26</p> <p>0,9260</p> <p>2,046%</p>

4.5.4.2 Formulaci3n con 1 g de vitamina C

Se elabora un comprimido con 1 g de vitamina C, a partir de la f3rmula 2C3D compensando el aumento de la vitamina C por reducci3n de sacarosa granulada. Se producen muchos problemas de compresi3n puesto que se originan adhesiones y roturas en los comprimidos. Aumentando la proporci3n de benzoato s3dico al 5% y el peso final a 4,0 g los problemas desaparecen. La formulaci3n denominada 3C3E se puede observar en la tabla 89 .

Tabla 89 Formulaci3n 3C3E con 1,0 g de vitamina C

COMPONENTE	F3rmula 3C3E
Vitamina C	1,000 g
Acido c3trico anhidro	0,100 g
Citrato monos3dico anh.	0,223 g
Bicarbonato s3dico	0,677 g
Sacarosa granulada	1,275 g
Acido fum3rico	0,200 g
Glicina	0,200 g
Kollidon 25 ^R	0,120 g
Benzoato s3dico	0,200 g
Sacarina s3dica	0,005 g

El m3todo de fabricaci3n es el mismo que en el estudio de optimizaci3n de la cantidad de lubricante (apartado 4.5.3).

Los resultados de los ensayos efectuados con la mezcla se indican en la tabla 90. La granulometr3a y evoluci3n de la densidad aparente se pueden observar en las figuras 139 y 140.

Los par3metros farmac3uticos de los comprimidos se reflejan en las tablas 91 y 92.

Como puede observarse, la mezcla se comporta de forma semejante a las que poseen 0,5 g de vitamina C. Seg3n el ensayo de Carr-Neumann (27) (106), el deslizamiento se clasifica como bastante bueno.

La dureza de estos comprimidos es inferior a la de los que contienen 0,5 g de vitamina C. Los coeficientes de variaci3n de dureza y peso son algo superiores, debido ala mayor dificultad en la compresi3n. El pH de la soluci3n y la liberaci3n de CO₂ poseen valores un poco m3s bajos. Se puede considerar, sin embargo, que las caracter3sticas que poseen estos comprimidos son excelentes.

Tabla 90 Características de la mezcla de fórmula 3C3E, que posee 1 g de vitamina C

d ₀	0,751 g/ml
d ₅₀₀	0,892 g/ml
I.C.	15,80%
V ₁₀	133 ml
V ₅₀₀	112 ml
V ₁₀ -V ₅₀₀	10 ml
Humedad (n=5)	0,295%
Ensayo de Carr	77
Angulo de reposo	32,06°
Método de tolvas	3 mm
Angulo espátula	43,98°
Tiempo deslizamiento	5 s
Cohesividad	3
Tiempo efervescencia	1 min 50 s
Aspecto solución	Límpida
pH	4,73
Sabor	Agradable. Ligeramente ácido

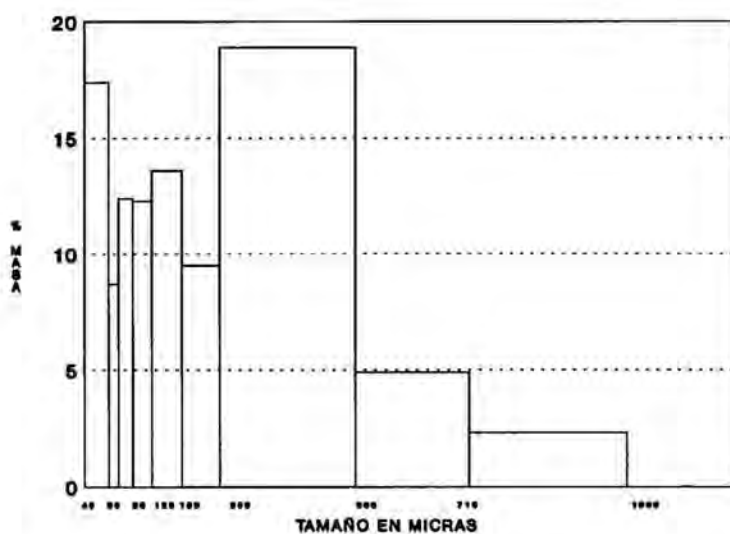


Figura 139 Granulometría de la mezcla de formulación 3C3E

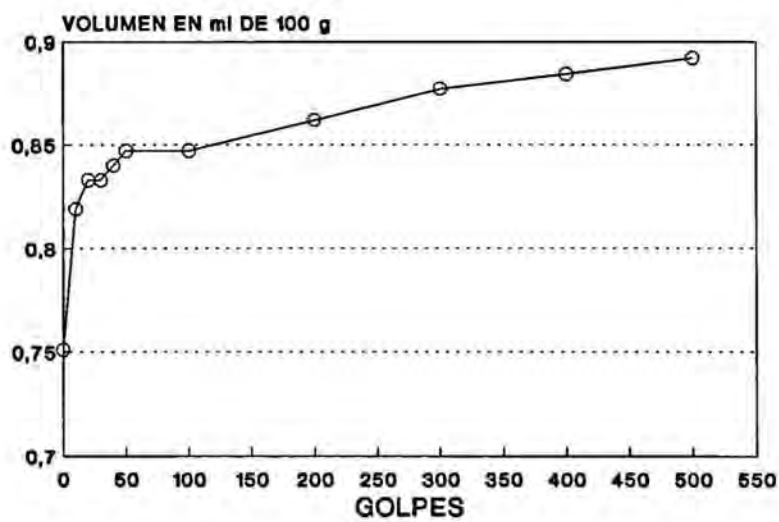


Figura 140 Evolución de las densidades en función de los golpes para la mezcla de formulación 3C3E

Tabla 91 Características de los comprimidos de fórmula 3C3E, que contienen 1 g de vitamina C

Aspecto	Espesor (mm)	Humedad (n=5)	Peso (g)	Dureza (N)
Correcto color blanco	6,11	0,36% s=0,0090%	3,925	73
	6,11		3,935	57
	6,19		3,950	58
	6,27		4,102	50
	6,25		4,082	61
	6,08		4,126	63
	6,24		3,963	57
	6,11		3,927	64
	6,13		3,961	52
	6,14		4,132	54
	6,21		4,181	
	6,27		4,036	$\bar{D}= 58,9$
	6,10		4,022	s= 6,71
	6,05		3,895	c.v= 11,38%
	6,06		4,134	\bar{T}
	6,15		4,128	(N/mm ²): 0,244
	6,10		3,865	
	6,05		3,956	Tipo de
	6,22		3,942	fractura: C
	6,25		3,921	
$\bar{e}= 6,1545$		$\bar{P}= 4,009$		
s= 0,0760		s=0,0970		
c.v=1,236%		c.v=2,421%		

Tabla 92 Características de los comprimidos de fórmula 3C3E, que contienen 1 g de vitamina C

Tiempo de disolución	
Farm. Eur.	2 min 50 s - 3 min 2 min 45 s - 3 min
100 ml agua potable	Los comprimidos se mantienen en el fondo aproximadamente 1 min 30 s.
Aspecto solución	Solución límpida. Película discontinua en la periferia de la superficie del líquido. Sobrenadante casi nulo.
Farm. Eur.	
100 ml agua potable	Nota: 1/5
pH (n= 6)	
Farm. Eur.	4,89
100 ml agua potable	4,78
Liberación CO ₂ (ml/g)	
\bar{I} (n= 5)	38,208
s	1,003
c.v	2,625%

4.6 ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

4.6.1 Influencia del material de envasado en la estabilidad

Los envases elegidos en este trabajo han sido tubo de polipropileno y aluminio, con tapones de polietileno de baja densidad provistos de silicagel. Este tipo de envases es muy habitual en los comprimidos efervescentes comercializados. El silicagel de los tapones tiene la misión principal de captar la humedad que penetra con la apertura y cierre repetida del tubo.

4.6.1.1 Poder captador de humedad del Silicagel a distintas humedades relativas

Esta experiencia fue diseñada para medir la cantidad de agua que puede absorber del ambiente una determinada cantidad de silicagel bajo distintas condiciones de humedad ambiental.

El método empleado es el de los desecadores del estudio de higroscopicidad de materias primas (apartado 4.1.1). En este caso se esperó hasta conseguir peso constante (en algunas humedades llevó más de dos meses alcanzar el equilibrio).

Material: Silicagel con indicador suministrado por Triana, S.A.

Forma: Granular

Tamaño de partícula: hasta 5 mm de longitud

La isoterma de sorción se muestra en la figura 141.

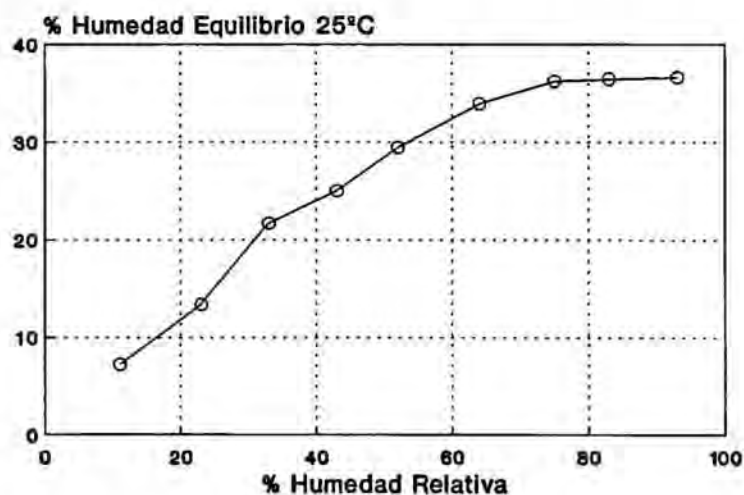


Figura 141 Isoterma de sorción de silicagel obtenida mediante el método de los desecadores

A determinadas humedades relativas, la humedad absorbida por el silicagel es suficiente para alterar los comprimidos, aunque no se encuentre saturado.

4.6.1.2 Comprobación de la permeabilidad y estanqueidad del tubo

Esta prueba se realizó para comprobar la permeabilidad y estanqueidad de tubos de polietileno y aluminio.

Los tubos empleados son:

Material: Polipropileno
Procedencia: Triana
Longitud: 136 mm
Diámetro interior: 27,3 mm
Espesor de la pared: 1,5 mm

Material: Aluminio
Procedencia: Triana
Longitud: 138 mm
Diámetro interior: 27,2 mm
Espesor de la pared: 0,6 mm

Los tapones proceden de Triana, son de polietileno de baja densidad y poseen forma de oliva. Estos tapones se ajustan al tubo fuertemente y se consideró que por su forma producen una gran hermeticidad. La prueba sigue el método de Moatti, descrito a continuación:

Se toman 15 tubos y se rotula cada uno de ellos y su respectivo tapón sin silicagel, para poder proceder posteriormente a su identificación. Se pesa el conjunto y se vierte dentro del tubo una cantidad comprendida entre 1 g y 2 g de pentóxido de fósforo (P_2O_5), cerrando inmediatamente con su tapón correspondiente. La operación debe realizarse rápidamente para evitar que el pentóxido absorba demasiada humedad ambiental.

Una vez cerrado el tubo, se limpia exteriormente con un trapo para eliminar el pentóxido que haya podido quedar adherido a las paredes exteriores. Se pesa todo el conjunto de tubo, tapón y producto, y se calcula el peso por diferencia del pentóxido contenido en cada tubo.

Los tubos se introducen en un desecador que contiene una solución saturada de cloruro sódico, por lo que la humedad relativa en su interior se mantiene a 75-76%. La temperatura del ensayo es de $23 \pm 2^\circ C$.

Cada semana se pesan los tubos cerrados y se calcula el agua absorbida por el pentóxido, determinando el aumento de peso respecto al primer día.

Se traza la recta de regresión de los incrementos de peso medios frente al tiempo expresado en días. La pendiente de cada recta corresponde a la permeabilidad en mg de agua por día.

Los resultados se ponen de manifiesto en la gráfica de la figura 142.

De las rectas de regresión se concluye que las permeabilidades son:

Tubo de aluminio: 0,10 mg/día
 Tubo de polipropileno: 2,54 mg/día

Dando por sentado que la mayor parte de agua proviene del exterior del tubo, es imperativo mejorar la estanqueidad de los envases. El tubo de aluminio resulta ventajoso debido a que es menos permeable que el de polipropileno y a un mejor ajuste del tubo y tapón, por su menor deformabilidad. Estos hechos se confirman por los resultados obtenidos.

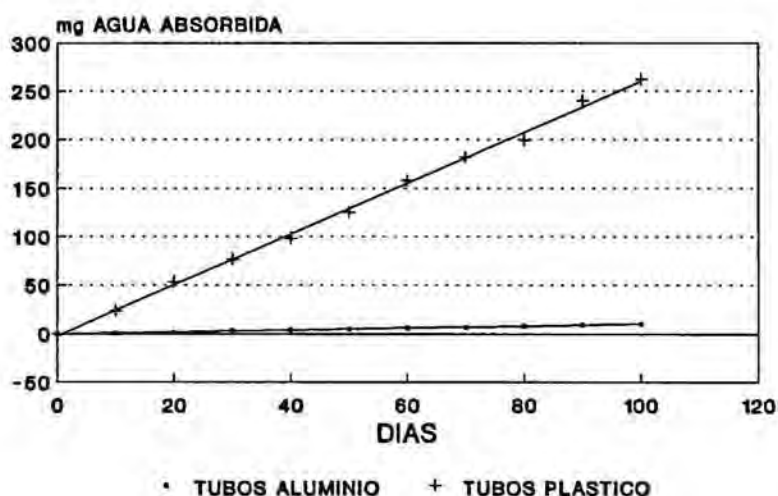


Figura 142 Absorción de agua por tubos de aluminio y de polietileno

4.6.1.3 Conservación de los comprimidos en función de la saturación del silicagel y tipo de envase

Esta prueba se realiza para comprobar la influencia real del tubo sobre la conservación de comprimidos y la relación existente entre ésta y la absorción de humedad por parte del silicagel contenido en el tapón.

Para ello se colocan comprimidos comerciales que contienen 0,5 g de vitamina C en tubos de polipropileno y aluminio (20 comprimidos por tubo) del mismo tipo que en el estudio anterior. Se tapan los tubos con tapones Triana con forma de oliva que contienen unos 2 g de silicagel.

Se almacenan durante 7 meses a las condiciones siguientes:

- 40°C y 75% de humedad relativa, en cámara climática Heraeus VLK 02/300
- 23°C ± 2°C y 75% de humedad relativa, en un desecador que contiene solución saturada de cloruro sódico

Durante el tiempo de almacenamiento se determina la cantidad de agua absorbida por el silicagel con relación a su peso al inicio de la prueba, y el aspecto de los comprimidos.

Los resultados se ponen de manifiesto en la tabla 93.

De ellos se puede concluir que a temperatura ambiente los comprimidos se mantienen de color blanco durante el tiempo que dura la prueba. Sin embargo se demuestra una mucha mayor absorción de humedad por parte del silicagel en el caso de los tubos de plástico.

En el caso de los tubos conservados a 40°C y 75% de humedad relativa, se observa que los comprimidos de los tubos de polipropileno adquieren una coloración, mientras que los conservados en tubo de aluminio se mantienen blancos. Aunque parte de la inestabilidad se debe a las condiciones de alta temperatura, parece ser que cuando el silicagel alcanza un 13-14% de humedad, el comprimido empieza a adquirir coloración.

Según el estudio del apartado 4.6.1.1, cuando el silicagel ha captado un 13,35% de humedad, se encuentra en equilibrio con una humedad relativa ambiental del 23%. Esto demuestra la elevada sensibilidad de las formulaciones efervescentes aún a bajísimos niveles de humedad relativa. Se debe de tener en cuenta que la humedad dentro de los tubos es algo mayor a la que correspondería en el equilibrio, debido a la más lenta captación de agua por el silicagel (comparar con resultados de la prueba del apartado 4.6.1.2 en que se utiliza pentóxido de fósforo). Ello se ve corroborado por la existencia de un escalonamiento en la coloración de los comprimidos, siendo más coloreados los que quedan más alejados del tapón con silicagel.

El valor límite de humedad captada por el silicagel del 13% sobre su peso seco, sitúa la máxima cantidad de agua permisible de 240-260 mg. Ello supone que si se produce la absorción de unos 0,136 mg por día se alcanzaría el valor del 13% en unos 5 años. Esto se cumple para los tubos de aluminio incluso a 40°C (0,1333 mg/día a los 7 meses).

Tabla 93 Resultados obtenidos del estudio de conservación de comprimidos comerciales de 0,5 g de vitamina C, en función de la saturación del silicagel y diferentes tipos de tubo, a $23^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ y 75% de humedad relativa y a 40°C y 75% de humedad relativa

Condiciones	Tubo	Tiempo	Aspecto	Humedad silicagel
$23^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 75% H.R	POLIPROP.	2 meses	Blanco	9,2%
		4 meses	Blanco	12,1%
		7 meses	Blanco	12,8%
	ALUMINIO	2 meses	Blanco	0,2%
		4 meses	Blanco	0,3%
		7 meses	Blanco	0,5%
40°C 75% H.R	POLIPROP.	2 meses	Blanco	13,12%
		4 meses	Ligeramente amarillo	14,94%
		7 meses	Moteado	17,94%
	ALUMINIO	2 meses	Blanco	0,72%
		4 meses	Blanco	1,01%
		7 meses	Blanco	1,4%

4.6.2 Determinación del ácido ascórbico en comprimidos

El método se ha adaptado del de la USP XXII (190) para comprimidos basado en la valoración volumétrica con diclorofenol-indofenol.

Según Balatre y cols (8) la volumetría con diclorofenol-indofenol es el método de valoración de ácido ascórbico más utilizado, pues une a su simplicidad una especificidad superior al método Iodométrico clásico.

El procedimiento es el siguiente:

- 1- En un vaso de precipitados de 100 ml con 250 ml de reactivo ácido metafosfórico-acético TS, se incorporan 20 comprimidos convenientemente pesados con exactitud. Tras la efervescencia se deja en reposo 5 minutos.
- 2- Se transfiere la solución a un matraz aforado de 1000 ml y se diluye con agua hasta el enrase. Se toman 25 ml de esta solución y se transfieren a un matraz aforado de 50 ml, enrasando con agua. La solución resultante contiene unos 500 μg de vitamina C por ml.
- 3- Se pipetea 4 ml de la solución, equivalente a aproximadamente 2 mg de ácido ascórbico, a un matraz aforado de 50 ml. Se añaden 5 ml de reactivo ácido metafosfórico-acético TS.
- 4- Se valora con solución estándar diclorofenol-indofenol hasta que persista la coloración rosa durante al menos 5 segundos.
- 5- Se corrige el volumen anterior restando los mililitros consumidos por una mezcla de 5,5 ml de reactivo ácido metafosfórico-acético TS y 15 ml de agua.

A partir del equivalente de ácido ascórbico de la solución estándar de diclorofenol-indofenol, se calcula el contenido de vitamina C en cada comprimido.

El diclorofenol-indofenol reacciona con el ácido l-ascórbico y con el ácido d-ascórbico, también denominado isoascórbico, que no posee acción vitamínica. Por el contrario, no tiene efecto sobre el ácido dehidroascórbico. La determinación se realiza a un pH óptimo de 1,2, en un medio que contiene ácido metafosfórico. Debe realizarse rápidamente para disminuir la interferencia de sustancias reductoras, como la glucosa o la lactosa, cuyo potencial de oxidación-reducción es inferior al del diclorofenol-indofenol, pero que reaccionan más lentamente con este último.

4.6.3 Validación del método analítico

A pesar de que el método de análisis de comprimidos de vitamina C se encuentra descrito en la USP XXII, se ha considerado que se trata de un método general que no puede tener en cuenta los excipientes de los comprimidos elaborados en este trabajo. Además ha tenido que ser adaptado para comprimidos efervescentes. Por ello, se han realizado una validación como se describe en la USP XXII y el manual de la A.E.F.I (224).

Se determina la linealidad, precisión, exactitud, selectividad y robustez.

Linealidad

Es la capacidad de un método analítico de obtener resultados linealmente proporcionales a la concentración de producto en la muestra, dentro de un intervalo determinado.

Es evidente que en este método lo más correcto al cambiar el contenido en principio activo sería variar las diluciones, de forma que la solución final obtenga siempre unos 2 mg de ácido ascórbico. Sin embargo, con el fin de evaluar la linealidad del método, no se modifica ningún paso y la concentración final queda aumentada o disminuida en función del contenido inicial en ácido ascórbico.

Se analizan muestras de formulación 2C3D que contienen 250 mg, 500 mg, 750 mg y 1000 mg de ácido ascórbico.

Precisión

La precisión de un método analítico es el grado de concordancia entre los resultados individuales cuando se aplica el procedimiento repetidamente a muestras homogéneas.

Exactitud

Indica la capacidad del método analítico para dar resultados próximos al valor verdadero.

Selectividad

Es la propiedad de un método analítico para medir exacta y específicamente el analito en presencia de otros componentes que se encuentran en la muestra.

Robustez

Es el grado de reproducibilidad de los resultados obtenidos al analizar las mismas muestras bajo una variación normal de condiciones, como diferentes analistas, aparatos, laboratorios, etc.

Resultados

En las tablas 94-95 se ponen de manifiesto los volúmenes de diclorofenol-indofenol consumidos para la valoración de muestra, a los que se ha restado el volumen consumido por el blanco. Entre paréntesis se expresa el porcentaje sobre el valor teórico.

En la figura 143 se representa la recta de regresión que relaciona los volúmenes consumidos para las diferentes concentraciones. La ecuación de la recta es la siguiente:

$$y = 0,0321x + 0,0208$$

y su coeficiente de correlación $r = 0,9999$

Se denominan factores de respuesta a la relación entre la lectura y la concentración. De las tablas 94-95 se calculan como sigue:

$$\begin{array}{l} \text{F.R. 250 mg} = \frac{8,03}{250} = 0,03212 \\ \text{F.R. 500 mg} = \frac{16,12}{500} = 0,03224 \\ \text{F.R. 750 mg} = \frac{24,10}{750} = 0,03213 \\ \text{F.R. 1000 mg} = \frac{32,14}{1000} = 0,03214 \end{array} \quad \begin{array}{l} \overline{\text{FR}} = 0,03216 \\ s = 0,0000556 \\ \text{c.v} = 0,1729\% \end{array}$$

Se puede ver que son semejantes entre sí y próximos al valor de la pendiente de la recta de regresión. El coeficiente de variación de los mismos es, por otra parte, muy bajo. Ello permite concluir que el método es completamente lineal.

En la tabla se pueden ver que en todos los casos se presentan pequeños coeficientes de variación, entre las diferentes concentraciones, analistas y días. Por ello se puede decir que el método es repetitivo y reproducible (gran precisión). Los valores se encuentran siempre muy cerca del valor teórico, por lo que además posee una gran exactitud. Además, permite determinar el ácido ascórbico en presencia de excipientes, lo que demuestra su gran selectividad.

Tabla 94 Volúmenes de diclorofenol-indofenol consumidos en las valoraciones de mezclas efervescentes con diferentes concentraciones de ácido ascórbico

Contenido en principio activo	Analista	Día 1	Día 2	Día 3	
250 mg	A	1- 8,13 (101,10%) 2- 8,07 (100,35%) 3- 7,98 (99,23%) \bar{X} = 8,06 (100,23%) s= 0,142 c.v=0,937%	1- 8,05 (100,11%) 2- 8,06 (100,23%) 3- 8,00 (99,48%) \bar{X} = 8,04 (99,98%) s= 0,0321 c.v= 0,865%	1- 7,94 (98,74%) 2- 7,98 (99,23%) 3- 8,06 (100,23%) \bar{X} =7,99 (99,36%) s= 0,061 c.v= 0,765%	\bar{X} = 8,03 (99,84%) s=0,0730 c.v=0,910%
	B	1- 8,08 (100,48%) 2- 8,18 (101,72%) 3- 7,90 (98,24%) \bar{X} = 8,05 (100,11%) s= 0,142 c.v=1,763%	1- 8,12 (100,98%) 2- 8,14 (101,23%) 3- 8,01 (99,61%) \bar{X} =8,09 (100,60%) s= 0,0700 c.v= 0,865%	1- 7,89 (98,12%) 2- 8,03 (99,86%) 3- 8,00 (99,49%) \bar{X} = 7,97 (99,11%) s= 0,0737 c.v= 0,925%	
500 mg	A	1- 16,20 (100,75%) 2- 16,15 (100,43%) 3- 16,22 (100,85%) \bar{X} = 16,19 (100,67%) s= 0,0366 c.v=0,223%	1- 16,05 (99,80%) 2- 16,21 (100,79%) 3- 16,11 (100,17%) \bar{X} = 16,12 (100,23%) s= 0,0808 c.v= 0,501%	1- 16,21 (100,79%) 2- 16,27 (101,16%) 3- 16,00 (99,49%) \bar{X} = 16,16 (100,48%) s= 0,1418 c.v= 0,877%	\bar{X} = 16,12 (100,26%) s=0,0884 c.v=0,548%
	B	1- 16,09 (100,04%) 2- 16,03 (99,67%) 3- 16,07 (99,92%) \bar{X} = 16,06 (99,86%) s= 0,0305 c.v=0,190%	1- 16,00 (99,84%) 2- 16,12 (100,23%) 3- 15,98 (99,36%) \bar{X} = 16,03 (99,67%) s=0,0757 c.v= 0,472%	1- 16,18 (100,60%) 2- 16,17 (100,54%) 3- 16,20 (99,49%) \bar{X} = 16,18 (100,60%) s= 0,0153 c.v= 0,944%	

Tabla 95 Volúmenes de diclorofenol-indofenol consumidos en las valoraciones de mezclas efervescentes con diferentes concentraciones de ácido ascórbico

Contenido en principio activo	Analista	Día 1	Día 2	Día 3	
750 mg	A	1- 24,52 (101,64%) 2- 24,32 (100,81%) 3- 24,18 (100,23%) \bar{X} = 24,34 (100,89%) s= 0,1709 c.v=0,708%	1- 24,18 (100,23%) 2- 24,07 (99,78%) 3- 24,13 (100,02%) \bar{X} = 24,13 (100,02%) s= 0,0551 c.v=0,228%	1- 23,72 (98,32%) 2- 24,13 (100,02%) 3- 24,06 (99,73%) \bar{X} = 23,97 (99,36%) s= 0,2193 c.v=0,187%	\bar{X} = 24,10 (99,90%) s= 0,1668 c.v= 0,692%
	B	1- 23,96 (99,32%) 2- 24,14 (100,07%) 3- 24,12 (99,98%) \bar{X} = 24,07 (99,78%) s= 0,0986 c.v=0,410%	1- 24,08 (99,82%) 2- 23,89 (99,03%) 3- 23,98 (99,40%) \bar{X} = 23,98 (99,40%) s= 0,0950 c.v=0,396%	1- 24,13 (100,25%) 2- 24,17 (100,19%) 3- 24,08 (99,82%) \bar{X} = 24,13 (100,25%) s= 0,0451 c.v=0,187%	
1000 mg	A	1- 32,81 (102,00%) 2- 32,08 (99,73%) 3- 32,18 (100,04%) \bar{X} = 32,36 (100,60%) s= 0,3958 c.v=1,223%	1- 32,09 (99,77%) 2- 32,16 (99,99%) 3- 32,19 (100,08%) \bar{X} = 32,15 (99,95%) s= 0,0513 c.v=0,160%	1- 31,92 (99,24%) 2- 31,88 (99,11%) 3- 32,19 (100,08%) \bar{X} = 31,99 (99,45%) s= 0,1686 c.v=0,527%	\bar{X} = 32,14 (99,92%) s= 0,1926 c.v= 0,599%
	B	1- 32,25 (100,26%) 2- 32,14 (99,92%) 3- 32,16 (99,98%) \bar{X} = 32,36 (100,40%) s= 0,0586 c.v=0,182%	1- 32,08 (99,73%) 2- 32,17 (100,01%) 3- 32,20 (100,11%) \bar{X} = 32,15 (99,95%) s= 0,0624 c.v=0,194%	1- 32,06 (99,67%) 2- 32,00 (99,48%) 3- 32,12 (99,86%) \bar{X} = 32,06 (99,67%) s= 0,0600 c.v=0,187%	

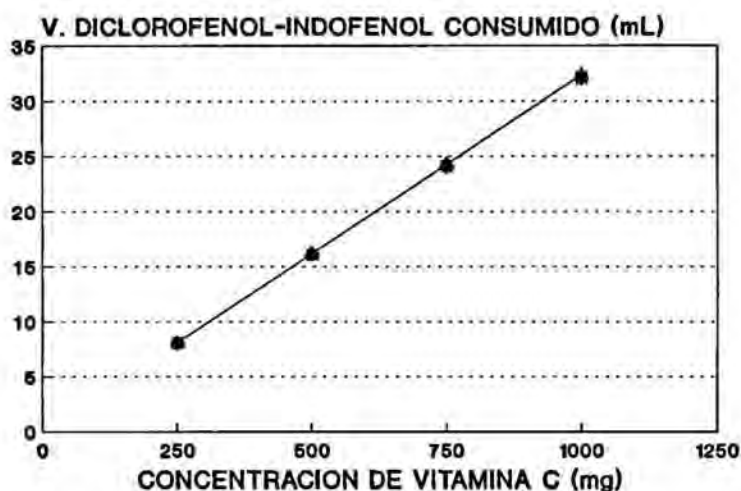


Figura 143 Recta de regresión. Volúmen diclorofenol-indofenol consumido con relación a la concentración de ácido ascórbico en la muestra.

4.6.4 Condiciones del estudio de estabilidad de comprimidos

Los comprimidos de formulaciones 2C3D, 2T3D, 2CT3D y 3C3E se colocan en tubos de aluminio Triana (20 comprimidos en cada tubo) y se tapan con tapones de polietileno en forma de oliva que contienen unos 2 g de silidagel (apartado 4.6.1.2 y 4.6.1.3).

Se conservan a las condiciones siguientes:

- 40°C y 75% de humedad relativa, en cámara climática Heraeus VLK 02/300.
- 25°C y 60% de humedad relativa, en sala climatizada conforme a la zona climática II, correspondiente a clima mediterráneo (225).

A tiempos preestablecidos se toman muestras y se determina el contenido en ácido ascórbico y los parámetros farmacotécnicos correspondientes, los cuales se comparan con los resultados iniciales.

4.6.5 Resultados

Los resultados obtenidos para los 6 primeros meses del estudio de estabilidad se indican en las tablas 96-103. Se puede deducir que los comprimidos presentan una buena estabilidad incluso a 40°C y 75% de humedad relativa. El estudio continúa actualmente con el fin de poseer datos a un tiempo más prolongado. Es de destacar el buen aspecto de los comprimidos a temperatura y humedad elevadas. Se mantienen de color blanco y sin que aparezcan puntos oscuros tras seis meses de exposición a 40°C y 75 % de humedad relativa. Bajo estas condiciones, el único parámetro que varía es la dureza, que aumenta en principio y permanece luego constante. Este aumento no es significativo a 25°C y 60% de humedad relativa. El contenido de ácido ascórbico permanece en todos los casos constante.

Tabla 96 Resultados de los estudios de estabilidad de comprimidos de formulación 2C3D a 25°C y 60% de humedad relativa. Los datos iniciales se encuentran detallados en el apartado 4.5.4.

Parámetro	Tiempo (meses)							
	Inicio	0,5	1	2	3	4	5	6
Aspecto	Correcto	Sin cambio	Sin cambio	Sin cambio	Sin cambio	Sin cambio	Sin cambio	Sin cambio
Peso (n=20)	3,536 g c.v=1,419%	3,5801 g c.v=1,326%	3,5780 g c.v=1,643%	3,5132 g c.v=1,428%	3,5132g c.v=1,286%	3,4892 g c.v=1,328%	3,5108 g c.v=1,423%	3,4628 g c.v=1,532%
Dureza (n=10)	60,40 N c.v=9,01%	63,80 N c.v=10,23%	64,25 N c.v=8,36%	60,23 N c.v=9,82%	60,12 N c.v=10,12%	60,23 N c.v=8,93%	61,36 N c.v=9,62%	61,23 N c.v=9,23%
Humedad (n=5)	0,32% c.v=3,125%	0,45 % c.v=2,982%	0,38% c.v=2,753%	0,33% c.v=2,385%	0,36% c.v=3,261%	0,38% c.v=2,843%	0,35% c.v=3,082%	0,33% c.v=3,432%
Liberación CO ₂ (n=5)	45,72 ml/g c.v=2,453%	45,68ml/g c.v=2,326%	44,64 ml/g c.v=2,236%	45,07 ml/g c.v=2,532%	44,82 ml/g c.v=2,682%	44,36 ml/g c.v=2,362%	44,72 ml/g c.v=2,483%	44,98 ml/g c.v=2,821%
Tiempo disolución Farm. Eur (n=5)	2 min 40s- 3 min 30 s	2 min 40s- 3 min	2 min 50s- 3 min	2 min 40s- 3 min	2 min 30s- 3 min	2 min 20s- 2 min 50s	2 min 30s- 3 min	2 min 30s- 3 min
Aspecto solución	Correcto	Correcto	Correcto	Correcto	Correcto	Correcto	Correcto	Correcto
pH solución Farm. Eur. (n=6)	5,06 c.v=0,892%	4,98 c.v=0,932%	4,96 c.v=1,325%	4,99 c.v=1,082%	5,02 c.v=1,320%	5,01 c.v=0,989%	4,98 c.v=0,793%	4,92 c.v=0,936%
Contenido ácido ascórbico (n=5)	100,73% c.v=0,87%	100,76% c.v=0,732%	99,82% c.v=0,628%	100,23% c.v=0,532%	100,23% c.v=0,823%	100,18% c.v=0,936%	99,73% c.v=1,029%	99,92% c.v=0,683%

Tabla 97 Resultados de los estudios de comprimidos de formulación 2C3D a 40°C y 75% de humedad relativa. Los datos iniciales se encuentran detallados en el apartado 4.5.4

Parámetro	Tiempo (meses)						
	0,5	1	2	3	4	5	6
Aspecto	Inicio Correcto	Sin cambio	Sin cambio	Sin cambio	Sin cambio	Sin cambio	Sin cambio
Peso (n=20)	3,536 g c.v=1,419%	3,4983 g c.v=1,238%	3,560 g c.v=1,483%	3,483g c.v=1,369%	3,4963 g c.v=1,239%	3,528 g c.v=0,946%	3,531 g c.v=1,083%
Dureza (n=10)	60,40 N c.v=9,01%	73,3 N c.v=12,83%	80,4 N c.v=13,43%	78,32 N c.v=13,82%	79,5 N c.v=8,93%	78,36 N c.v=10,32%	80,23 N c.v=11,83%
Humedad (n=5)	0,32% c.v=3,125%	0,46% c.v=3,082%	0,38% c.v=3,432%	0,31% c.v=2,962%	0,30% c.v=3,093%	0,31% c.v=3,126%	0,29% c.v=3,218%
Liberación CO ₂ (n=5)	45,72 ml/g c.v=2,453%	43,47 ml/g c.v=2,623%	43,06 ml/g c.v=2,436%	43,02 ml/g c.v=2,832%	43,04 ml/g c.v=2,734%	42,98 ml/g c.v=2,632%	42,83 ml/g c.v=2,343%
Tiempo disolución Farm. Eur (n=5)	2 min 40s- 3 min 30 s	2 min 30s- 2 min 50s	2 min 30s- 3 min 50s	2 min 30s- 2 min 50s	2 min 30s- 2 min 50s	2 min 30s- 2 min 50s	2 min 30s- 2 min 50s
Aspecto solución	Correcto	Correcto	Correcto	Correcto	Correcto	Correcto	Correcto
pH solución Farm. Eur. (n=6)	5,06 c.v=0,892%	4,93 c.v=0,843%	4,93 c.v=0,912%	4,94 c.v=0,843%	4,95 c.v=1,032%	4,92 c.v=0,932%	4,92 c.v=0,843%
Contenido ácido ascórbico (n=5)	100,73% c.v=0,870%	100,36 c.v=0,843%	100,28% c.v=0,473%	100,32% c.v=0,932%	100,42% c.v=0,743%	100,01 c.v=1,236%	100,80 c.v=1,328%

Tabla 98 Resultados de los estudios de estabilidad de comprimidos de formulación 2T3D a 25°C y 60% de humedad relativa. Los datos iniciales se encuentran detallados en el apartado 4.5.4

Parámetro	Tiempo (meses)						
	0,5	1	2	3	4	5	6
Aspecto	Inicio	Sin cambio	Sin cambio	Sin cambio	Sin cambio	Sin cambio	Sin cambio
Peso (n=20)	Correcto 3,502 g c.v=1,732%	3,489 g c.v=1,682%	3,502 g c.v=1,743%	3,549 g c.v=1,623%	3,528 g c.v=1,892%	3,508 g c.v=1,723%	3,523 g c.v=1,842%
Dureza (n=10)	62,0 N c.v=7,97%	70,0 N c.v= 8,16%	68,2 N c.v=7,84%	64,12 N c.v=10,36%	64,0 N c.v=8,43%	63,86 N c.v=9,23%	62,9 N c.v=8,48%
Humedad (n=5)	0,33% c.v=2,424%	0,32% c.v=2,483%	0,35% c.v=2,532%	0,33% c.v=2,438%	0,35% c.v=2,831%	0,34% c.v=2,432%	0,32% c.v=3,82%
Liberación CO ₂ (n=5)	44,64 ml/g c.v=2,874%	45,61 ml/g c.v=2,843%	45,48 ml/g c.v=2,931%	45,32 ml/g c.v=2,943%	44,82 ml/g c.v=2,842%	44,89 ml/g c.v=3,082%	45,06 ml/g c.v=2,942%
Tiempo disolución Farm. Eur (n=5)	2 min 50s- 3 min 30 s	2 min 50s- 3 min 30s	2 min 50s- 3 min 30s	2 min 50s- 3 min 30s	2 min 50s- 3 min 30s	2 min 50s- 3 min 30s	2 min 50s- 3 min 30s
Aspecto solución	Correcto	Correcto	Correcto	Correcto	Correcto	Correcto	Correcto
pH solución Farm. Eur. (n=6)	5,04 c.v=1,326%	5,02 c.v=1,326%	5,04 c.v=1,428%	5,01 c.v=1,389%	5,02 c.v=1,482%	5,03 c.v=1,392%	5,01 c.v=1,482%
Contenido ácido ascórbico (n=5)	99,96% c.v=0,489%	99,48% c.v=0,841%	99,82% c.v=0,912%	100,43% c.v=1,328%	100,23% c.v=0,918%	100,82 c.v=0,731%	100,36 c.v=0,918%

Tabla 99 Resultados de los estudios de estabilidad de comprimidos de formulación 2T3D a 40°C y 75% de humedad relativa. Los datos iniciales se encuentran detallados en el apartado 4.5.4.

Parámetro	Tiempo (meses)							
	Inicio	0,5	1	2	3	4	5	6
Aspecto	Correcto	Sin cambio	Sin cambio	Sin cambio	Sin cambio	Sin cambio	Sin cambio	Sin cambio
Peso (n=20)	3,502 g c.v.=1,732%	3,527 g c.v.=1,864%	3,581 g c.v.=1,982%	3,483 g c.v.=2,013%	3,535 g c.v.=2,083%	3,512 g c.v.=1,932%	3,508 g c.v.=2,136%	3,528 g c.v.=2,093%
Dureza (n=10)	62,0 N c.v.=7,97%	70,35 N c.v.=8,23%	68,38 N c.v.= 9,12%	71,42 N c.v.=10,21%	72,31 N c.v.=9,84%	80,32 N c.v.=10,23%	78,42 N c.v.=9,85%	77,82 N c.v.=10,23%
Humedad (n=5)	0,33% c.v.=2,424%	0,40% c.v.=3,012%	0,40% c.v.=2,843%	0,41% c.v.=3,061%	0,43% c.v.=2,938%	0,42% c.v.=2,842%	0,42% c.v.=2,912%	0,41% c.v.=2,812%
Liberación CO ₂ (n=5)	44,64 ml/g c.v.=2,874%	46,23 ml/g c.v.=2,932%	45,22 ml/g c.v.=2,732%	43,89 ml/g c.v.=2,438%	45,92 ml/g c.v.=2,381%	44,28 ml/g c.v.=3,012%	44,06 ml/g c.v.=2,731%	44,0 ml/g c.v.=2,891%
Tiempo disolución Farm. Eur (n=5)	2 min 50s- 3 min 30 s	2 min 50s- 3 min 30s	2 min 40s- 3 min	2 min 40s- 3 min	2 min 40s- 3 min	2 min 30s- 2 min 50s	2 min 30s- 2 min 50s	2 min 30s- 3 min 50s
Aspecto solución	Correcto	Correcto	Correcto	Correcto	Correcto	Correcto	Correcto	Correcto
pH solución Farm. Eur. (n=6)	5,04 c.v.=1,326%	4,97 c.v.=1,438%	4,95 c.v.=1,821%	5,02 c.v.=1,628%	5,06 c.v.=1,893%	5,03 c.v.=1,923%	5,04 c.v.=1,782%	5,02 c.v.=1,821%
Contenido ácido ascórbico (n=5)	99,96% c.v.=0,489%	100,28% c.v.=0,821%	101,05% c.v.=0,912%	98,96% c.v.=0,831%	99,79% c.v.=0,913%	100,23% c.v.=1,023%	99,92% c.v.=0,843%	100,82% c.v.=0,132%

Tabla 100 Resultados de los estudios de estabilidad de comprimidos de formulación 2CT3D a 25°C

y 60% de humedad relativa. Los datos iniciales se encuentran detallados en el apartado 4.5.4

Parámetro	Tiempo (meses)							
	Inicio	0,5	1	2	3	4	5	6
Aspecto	Correcto	Sin cambio	Sin cambio	Sin cambio	Sin cambio	Sin cambio	Sin cambio	Sin cambio
Peso (n=20)	3,530 g c.v=1,959%	3,582 g c.v=2,043%	3,523 g c.v=1,892%	3,512 g c.v=1,782%	3,528 g c.v=2,012%	3,532 g c.v=1,821%	3,580 g c.v=1,432%	3,590 g
Dureza (n=10)	70,6 N c.v=7,07%	68,9 N c.v=8,02%	71,2 N c.v= 7,23%	75,3 N c.v=8,93%	76,2 N c.v=7,28%	74,8 N c.v=8,42%	75,2 N c.v=9,85%	74,3 N c.v=7,02%
Humedad (n=5)	0,35% c.v=2,943%	0,33% c.v=2,842%	0,35% c.v=2,812%	0,36% c.v=2,361%	0,32% c.v=2,42%	0,34% c.v=2,03%	0,36% c.v=2,38%	0,32% c.v=2,12%
Liberación CO ₂ (n=5)	45,26 ml/g c.v=2,046%	43,43 ml/g c.v=2,312%	45,72 ml/g c.v=2,012%	45,64 ml/g c.v=1,943%	45,23 ml/g c.v=1,823%	44,82 ml/g c.v=2,084%	45,28 ml/g c.v=2,012%	44,96 ml/g c.v=1,912%
Tiempo disolución Farm. Eur (n=5)	3 min 30s- 4 min	3 min 30s- 4 min	3 min 30s- 4 min	3 min 30s- 4 min	3 min 30s- 4 min	3 min 30s- 4 min	3 min 30s- 4 min	3 min 30s- 4 min
Aspecto solución	Correcto	Correcto	Correcto	Correcto	Correcto	Correcto	Correcto	Correcto
pH solución Farm. Eur. (n=6)	4,90 c.v=0,943%	4,91 c.v=0,823%	4,86 c.v=0,912%	4,89 c.v=0,843%	4,92 c.v=1,283%	4,91 c.v=1,043%	4,86 c.v=1,012%	4,90 c.v=0,912%
Contenido ácido ascórbico (n=5)	100,11% c.v=1,032%	101,72% c.v=1,023%	100,10% c.v=0,912%	100,32% c.v=1,012%	100,42% c.v=0,813%	99,98% c.v=1,018%	100,42% c.v=0,912%	101,21% c.v=1,216%

Tabla 101 Resultados de los estudios de estabilidad de comprimidos de formulación 2CT3D a 40°C y 75% de humedad relativa. Los datos iniciales se encuentran detallados en el apartado 4.5.4

Parámetro	Tiempo (meses)									
	Inicio	0,5	1	2	3	4	5	6		
Aspecto	Correcto	Sin cambio	Sin cambio	Sin cambio	Sin cambio	Sin cambio	Sin cambio	Sin cambio		
Peso (n=20)	3,530 g c.v=1,959%	3,582 g c.v=2,041%	3,552 g c.v=1,921%	3,596 g c.v=1,832%	3,575 g c.v=1,923%	3,583 g c.v=1,842%	3,532 g c.v=1,736%	3,529 g c.v=2,128%		
Dureza (n=10)	70,6 N c.v=7,07%	76,70 N c.v=8,03%	76,20 N c.v= 9,23%	80,3 N c.v=8,42%	82,4 N c.v=9,08%	80,05N c.v=10,82%	79,8 N c.v=10,42%	81,3 N c.v=9,82%		
Humedad (n=5)	0,35% c.v=2,943%	0,40% c.v=1,932%	0,42% c.v=2,012%	0,36% c.v=1,812%	0,32% c.v=1,728%	0,33% c.v=1,538%	0,35% c.v=1,382%	0,34% c.v=1,826%		
Liberación CO ₂ (n=5)	45,26 ml/g c.v=2,046%	45,02 ml/g c.v=1,892%	45,28 ml/g c.v=2,013%	45,08 ml/g c.v=1,932%	42,38 ml/g c.v=2,136%	41,73 ml/g c.v=1,843%	42,08 ml/g c.v=1,936%	42,03 ml/g c.v=1,796%		
Tiempo disolución Farm. Eur (n=5)	3 min 30s- 4 min	3 min- 3 min 30s	3 min - 3 min 30s	3 min - 3 min 30s	3 min - 3 min 30s	3 min - 3 min 30s	3 min - 3 min 30s	3 min - 3 min 30s		
Aspecto solución	Correcto	Correcto	Correcto	Correcto	Correcto	Correcto	Correcto	Correcto		
pH solución Farm. Eur. (n=6)	4,90 c.v=0,943%	4,91 c.v=0,823%	4,90 c.v=1,231%	4,90 c.v=1,082%	4,92 c.v=0,962%	4,91 c.v=0,843%	4,85 c.v=1,093%	4,90 c.v=1,234%		
Contenido ácido ascórbico (n=5)	100,11% c.v=1,032%	100,55% c.v=0,912%	100,02% c.v=1,128%	99,92% c.v=0,916%	100,83% c.v=0,843%	100,43% c.v=0,962%	100,36% c.v=0,836%	99,89% c.v=1,236%		

Tabla 102 Resultados de los estudios de estabilidad de comprimidos de formulación 3C3E a 25°C y 60% de humedad relativa. Los datos iniciales se encuentran detallados en el apartado 4.5.4

Parámetro	Tiempo (meses)							
	Inicio	0,5	1	2	3	4	5	6
Aspecto	Correcto	Sin cambio	Sin cambio	Sin cambio	Sin cambio	Sin cambio	Sin cambio	Sin cambio
Peso (n=20)	4,009 g c.v.=2,421%	3,991 g c.v.=2,383%	3,994 g c.v.=2,165%	4,008 g c.v.=2,813%	3,952 g c.v.=2,083%	4,012 g c.v.=1,843%	4,120 g c.v.=1,932%	3,996 g c.v.=1,836%
Dureza (n=10)	58,9 N c.v.=11,38%	53,8 N c.v.=12,61%	53,6 N c.v.=11,82%	55,3 N c.v.=10,81%	52,8 N c.v.=8,91%	53,4 N c.v.=9,43%	51,6 N c.v.=10,82%	51,8 N c.v.=12,81%
Humedad (n=5)	0,36% c.v.=2,500%	0,38% c.v.=2,432%	0,40% c.v.=2,183%	0,38% c.v.=2,196%	0,38% c.v.=1,982%	0,37% c.v.=1,842%	0,37% c.v.=2,436%	0,39% c.v.=1,916%
Liberación CO ₂ (n=5)	38,208ml/g c.v.=2,625%	40,304ml/g c.v.=2,812%	40,82 ml/g c.v.=2,913%	40,89 ml/g c.v.=2,542%	40,19 ml/g c.v.=2,713%	39,62 ml/g c.v.=2,463%	39,89 ml/g c.v.=2,893%	40,21 ml/g c.v.=2,549%
Tiempo disolución Farm. Eur (n=5)	2 min 50s- 3 min	2 min 50s- 3 min	2 min 50s- 3 min	2 min 50s- 3 min	2 min 50s- 3 min	2 min 50s- 3 min	2 min 50s- 3 min	2 min 50s- 3 min
Aspecto solución	Correcto	Correcto	Correcto	Correcto	Correcto	Correcto	Correcto	Correcto
pH solución Farm. Eur. (n=6)	4,89 c.v.=0,982%	4,93 c.v.=1,321%	4,88 c.v.=0,841%	4,89 c.v.=1,268%	4,87 c.v.=0,896%	4,91 c.v.=0,731%	4,88 c.v.=0,961%	4,89 c.v.=1,236%
Contenido ácido ascórbico (n=5)	101,2% c.v.=1,084%	101,5% c.v.=0,823%	100,9% c.v.=0,912%	99,9% c.v.=1,216%	99,9% c.v.=0,914%	100,2% c.v.=0,821%	100,3% c.v.=1,043%	99,9% c.v.=0,812%

Tabla 103 Resultados de los estudios de estabilidad de comprimidos de formulación 3C3E a 40°C y 75% de humedad relativa. Los datos iniciales se encuentran detallados en el apartado 4.5.4

Parámetro	Tiempo (meses)							
	Inicio	0,5	1	2	3	4	5	6
Aspecto	Correcto	Sin cambio	Sin cambio	Sin cambio	Sin cambio	Sin cambio	Sin cambio	Sin cambio
Peso (n=20)	4,009 g c.v.=2,421%	4,051 g c.v.=2,613%	3,924 g c.v.=2,131%	4,033 g c.v.=1,923%	4,034 g c.v.=2,043%	4,001 g c.v.=1,961%	4,021 g c.v.=2,412%	3,991 g c.v.=2,319%
Dureza (n=10)	58,9 N c.v.=11,38%	65,6 N c.v.=13,25%	59,3 N c.v.=10,84%	68,2 N c.v.=13,82%	67,4 N c.v.=11,42%	68,2 N c.v.=10,82%	66,3 N c.v.=11,36%	66,9 N c.v.=11,23%
Humedad (n=5)	0,36% c.v.=2,500%	0,38% c.v.=2,382%	0,39% c.v.=2,132%	0,37% c.v.=1,912%	0,36% c.v.=1,826%	0,35% c.v.=1,932%	0,36% c.v.=2,168%	0,36% c.v.=2,193%
Liberación CO ₂ (n=5)	38,208ml/g c.v.=2,625%	40,121ml/g c.v.=2,431%	40,320ml/g c.v.=2,136%	40,06 ml/g c.v.=1,821%	40,03 ml/g c.v.=2,132%	39,82 ml/g c.v.=2,083%	38,920ml/g c.v.=1,912%	40,03 ml/g c.v.=2,043%
Tiempo disolución Farm. Eur (n=5)	2 min 50s- 3 min	2 min 30s- 3 min	2 min 30s- 3 min	2 min 30s- 3 min	2 min 30s- 3 min	2 min 30s- 3 min	2 min 30s- 3 min	2 min 30s- 3 min
Aspecto solución	Correcto	Correcto	Correcto	Correcto	Correcto	Correcto	Correcto	Correcto
pH solución Farm. Eur. (n=6)	4,89 c.v.=0,982%	4,91 c.v.=1,321%	4,92 c.v.=0,843%	4,90 c.v.=0,916%	4,92 c.v.=1,326%	4,91 c.v.=1,423%	4,93 c.v.=1,236%	4,92 c.v.=1,596%
Contenido ácido ascórbico (n=5)	101,2% c.v.=1,084%	101,4% c.v.=0,916%	99,9% c.v.=0,821%	100,7% c.v.=1,321%	101,1% c.v.=1,236%	100,2% c.v.=1,296%	100,7% c.v.=0,932%	100,9% c.v.=0,843%

5 CONCLUSIONES

1. El ácido cítrico, ácido tartárico y citrato monosódico se manifiestan como los excipientes ácidos más adecuados, especialmente las combinaciones ácido cítrico-citrato monosódico, ácido tartárico-citrato monosódico y ácido cítrico-ácido tartárico-cítrico monosódico.
2. El bicarbonato sódico constituye el excipiente de elección como fuente alcalina. El carbonato de glicina y sodio posee una menor capacidad de reacción, lo que desaconseja su utilización.
3. El tratamiento del bicarbonato sódico por calefacción no representa una mejora en la estabilidad de mezclas que contienen vitamina C.
4. La incorporación de carbonato sódico anhidro a bicarbonato sin tratar, en cantidad equivalente a la que se produce durante su tratamiento, no representa ninguna mejora en la estabilidad de mezclas que contienen vitamina C.
5. 1 g de mezcla efervescente de las siguientes composiciones:

Acido cítrico anh.	-----	0,264 g	0,132 g
Acido tartárico	0,282 g	-----	0,188 g
Cítrico monosódico anhidro	0,224 g	2,224 g	0,168 g
Bicarbonato sódico	0,494 g	0,512 g	0,512 g

es suficiente para producir una efervescencia adecuada en 100 ml de agua potable a $23 \pm 2^\circ\text{C}$.

6. De los diluyentes estudiados, la sacarosa granulada manifiesta una excelente compatibilidad con vitamina C.
7. El benzoato sódico es un lubricante soluble más compatible con vitamina C que el polietilenglicol 6000.
8. El tratamiento del benzoato sódico con aceite de silicona y vaselina líquida conduce a que una vez disuelta la mezcla se produzca turbidez y una película sobrenadante.
9. El método de Mahler para la determinación de la higroscopicidad es más rápido que el método clásico de los desecadores y tan fiable como éste.
10. El método gasométrico de determinación del dióxido de carbono producido en la reacción efervescente es el mejor de todos los ensayados.

11. Las formulaciones siguientes:

Vitamina C	0,500 g	0,500 g	0,500 g	1,000 g
Acido cítrico anhidro	0,120 g	-----	0,094 g	0,100 g
Acido tartárico	-----	0,115 g	0,134 g	-----
Citrato monosódico anhidro	0,268 g	0,241 g	0,121 g	0,223 g
Bicarbonato sódico	0,612 g	0,644 g	0,651 g	0,677 g
Sacarosa granulada	1,401 g	1,401 g	1,401 g	1,275 g
Acido fumárico	0,175 g	0,175 g	0,175 g	0,200 g
Glicina	0,175 g	0,175 g	0,175 g	0,200 g
Kollidón 25 ^R	0,105 g	0,105 g	0,105 g	0,120 g
Benzoato sódico	0,140 g	0,104 g	0,140 g	0,200 g
Sacarina sódica	0,004 g	0,004 g	0,004 g	0,005 g
Peso total	3,500 g	3,500 g	3,500 g	4,000 g

permiten la utilización de la técnica de la compresión directa para obtener comprimidos efervescentes.

12. El material de acondicionamiento en tubos de aluminio confiere una mejor estabilidad a los comprimidos efervescentes que tubos de polipropileno.
13. El método de la USP XXII para la determinación de ácido ascórbico en comprimidos, puede ser adaptado con éxito para el caso de comprimidos efervescentes.
14. Los comprimidos efervescentes de las formulaciones finales obtenidas, que contienen 0,5 g y 1,0 g de vitamina C, son estables en tubos de aluminio después de 6 meses a 25°C y 60% de humedad relativa. No se observa variación significativa en el contenido de ácido ascórbico y el color se mantiene blanco.
15. El ácido fumárico, incluido al 5% en la formulación como lubricantes, es el responsable de la excelente estabilidad de los comprimidos.

6 BIBLIOGRAFIA

- 1- Chilson, F., Effervescent tablets, Drug and Cosmetic Industry, **39**:738-740 (1939).
- 2- Chafai, F., Les specialités pharmaceutiques sous forme effervescente. Thèse université Bordeaux II, Pharmacie, N° 681, 1974.
- 3- Barnerias, J. M., Les comprimés effervescents. Bull. Soc. Pharm. Marseille, **17**: 225-234 (1968).
- 4- Boymond, C., Les comprimés effervescents. Labo-Pharma Problemes et Techniques, **271**: 987-995 (1977).
- 5- Jeannin, M. C., Verain, A., Sur l'étude de quelques facteurs intervenant dans la fabrication des comprimés effervescents. Bull Trav. Soc. Pharm. Lyon, **10**(4): 145-148 (1966).
- 6- Rubin, S. H., De. Ritter, E., Johnson, J. B., Stability of vitamin C (Ascorbic acid) in tablets. J. Pharm. Sci., **65**(7): 963-968 (1976).
- 7- Handbook of Pharmaceutical excipients. American Pharmaceutical Association. Washington, 1986.
- 8- Balâtre, P., Bouché, R., Henschel, V., Jonas, J., Kinget, R., Marcq, A., Pochet, M., Robert, H., Roland, M., Rombaux, J., Eurard-Versluys, J., Validité des tests de vieillissement accéléré. J. Pharm. Belg, **27**(4): 417-441 (1972).
- 9- Asker, A. F., Canady, C., Cobb, C., Influence of DL-methionine on the photostability of ascorbic acid solutions. Drug Dev. Ind. Pharmacy, **11**(12): 2109-2125 (1985).
- 10- Blaug, S. M., Hajratwala, B., Kinetics of aerobic oxidation of ascorbic acid. J. Pharm. Sci., **61**(4): 556-562 (1977).
- 11- Drevon, B., Nofre, C., Cher, A., La stabilisation de l'acide ascorbique en solution aqueuse. Ann. Pharm. Franç, **16**: 495-504 (1958).
- 12- Hajratwala, B. R., Stability of ascorbic acid. S.T.P Pharma, **1** (4): 281-286 (1985).
- 13- Bandelin, F. J., Tuschhoff, J. V., The stability of ascorbic acid in various liquid media. J. Am. Pharm. Ass. Sci. Ed., **44**(4): 241-244 (1955).
- 14- Salazar, R., del Pozo, A., Estudio físico-químico de la estabilidad de formas farmaceuticas. Comprimidos de vitamina C. Galénica acta, **17**: 165-179 (1964).

- 15- Seugling, E. W., The contribution of tableting aids to pharmaceutical development. Pharm. Techn., Jul. 1981.
- 16- Blaug, S. M., Chakravarty, D., Lach, J. L., A study of ascorbic acid tablet formulations. Drug Std., 26(6): 199-202 (1958).
- 17- Wai, K. N., De Kay, H. G., Banker, G. S., Stability of vitamins A, B₁, and C in selected vehicle matrices. J. Pharm. Sci., 51(11):1076-1080 (1962).
- 18- Vemuri, S., Taracatac, C., Skluzacek, R., Color stability of ascorbic acid tablets measured by tristimulus colorimeter. Drug Dev. Ind. Pharmacy, 11(1): 207-222 (1985).
- 19- Botha, S. A., Lötter, A. P., Du Preez, J. L., DSC screening for drug-excipient and excipient-excipient interactions in polypharmaceuticals intended for the alleviation of the symptoms of colds and flu. III. Drug Dev. Ind. Pharmacy, 13(7): 1197-1215 (1987).
- 20- Bühler, V., Vademecum for vitamin formulations. Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 1988.
- 21- Blaug, S. M., Hickman, E., Lach, J. L., A study of moisture vapor transmission through closures. J. Am. Ph.Ass, 47 (1): 54-56 (1958).
- 22- Vimaladevi, M., Sambasiva, R., Comparative evaluation of direct compression vehicles on the stability of Ascorbic acid tablets L. P. Indian Journal of Pharmaceutical Sciences, Jan-Feb: 19-21 (1983).
- 23- Wortz, R. B., Color stability of ascorbic acid tablets measured by light reflectance. J. Pharm. Sci., 56(9): 1169-1173 (1967).
- 24- Magid, L. (Hoffman- La Roche Inc). U.S. 3,446,894, May 27, 1969.
- 25- Chalabala, M., Herstellung von Brausetabletten. Acta Facultatis Pharmaceuticae, 27: 7-26 (1975).
- 26- Lee, S., De Kay, H. G., Banker, G. S., Effect of water vapor pressure on moisture sorption and the stability of aspirin and ascorbic acid in tablet matrices. J. Pharm. Sci., 54(8): 1153-1158 (1965).
- 27- Abramovici, B., Molard, F., Seguin, B., Gromenil, J. C., Etude comparative de comprimabilité de différents qualités de vitamine C. S.T.P. Pharma, 3(1): 16-22 (1987).
- 28- Stamm, A., Some experiences with vitamins for direct compression. 4th Pharmaceutical Technology Seminar Takeda, Hamburg, 11-13 October 1989.

- 29- Saleh, S.I., Stamm, A., A contribution of a directly compressible l-ascorbic acid granular form. Comparison of granules prepared by three granulation methods and evaluation of their corresponding tablets. S.T.P. Pharma, 4(3): 182-187 (1988).
- 30- Buehler, V., Hoffann, F., Heinz, R., Preparation of ascorbic acid granules, (B.A.S.F). U.S 4,800,086, Jan 24, 1989.
- 31- Schmidt, P. C., Brögmann, B., Effervescent tablets. Choice of a new binder for Ascorbic acid. Acta Pharm. Technol., 34(1): 22-26 (1988).
- 32- British Pharmaceutical Codex, The Pharmaceutical Press, London, 1973.
- 33- Faguet, J. P., Recherches sur les comprimés effervescents: comprimés d'acide acétylsalicylique sans sodium et comprimés de lactogluconate de calcium. Thèse pour l'obtention du grade de Docteur en Pharmacie, Université Paris-Sud, Série E, N° 43 (1976).
- 34- Faguet, J. P., Puisieux, F., Duchêne, D., Les comprimés effervescents: formulation, fabrication, contrôle. Labo. Pharma. Problèmes et techniques, 269: 747-758 (1977).
- 35- Windholz, M., Budavari, S., Blumett, R. F., Otterbein, E. S. (eds), The Merck Index. X : Merck & CO, Inc, Rahway, 1983.
- 36- Javaid, K. A., Cadwallader, D. E., Dissolution of aspirin from tablet containing various buffering agents. J. Pharm. Sci, 61: 1370-1373 (1972).
- 37- Sendall, F. E. J., Staniforth, J. N., Rees, J. E., Leatham, M. J., Effervescent tablets. Pharm. J., 230: 289-294 (1983).
- 38- Mohrle, R., Effervescent tablets, in "Pharmaceutical dosage forms: Tablets. Volume 1. Marcel Dekker Inc, 1980.
- 39- Baker, J. R., Improvements in effervescent tablet compositions, G. B. 1221 038, Feb 3, 1971.
- 40- Andersen, H. P., Hygroscopically controlled effervescent mouthwash tablet, U.S 3629468, Dec 21, 1969.
- 41- Irani, R. R., Effervescent medicinal compositions, U.S 3,325,357, June 13, 1967.
- 42- Roteaglia, E., Compresse Farmaceutiche, 2: Società Editoriale Farmaceutica, Milano, 1966, pp. 183-185.

- 43- Henkel & Cie, GMBH, Improved process for the preparation of products effervescing with water, Br. 527,041, March 29, 1939.
- 44- Aïache, J. M., Les comprimés effervescents. Pharm. Acta Helv, 49(5-6): 169-178 (1974).
- 45- Kalantzis, G., Les comprimés effervescents. Nouvelles technologies. Etude Physico-chimique, Applications. Thèse Faculté Pharmacie Montpellier, 1986.
- 46- Ahlneck, C., Alderborn, G. Moisture absorption and tableting. I. Effect on volume reduction properties and tablet strength for some crystalline materials. Int. J. Pharm, 54(2): 131-141 (1989).
- 47- Brossa, S., Mestre, J., Barbará, J., Octolium, un ventajoso componente ácido para la formulación de preparaciones farmacéuticas efervescentes. Productos Auxiliares para formas farmacéuticas sólidas de administración por vía oral. Coloquio celebrado en la cátedra de Farmacia Galénica- Fac. Farmacia, Universidad de Barcelona, 10-11 Abril, 1969.
- 48- Sociéte Cermol, S. A., Nouvelles preparations effervescentes. Fr. 5,225 M,15 Mars 1966.
- 49- Barrall, E. M., Rogers, L. B..Differential thermal analysis of the decomposition of sodium bicarbonate and its simple double salts. J. Inorg. Nucl. Chem, 28: 41-51 (1966).
- 50- Shefter, E., Lo, A., Ramalingam, S., A kinetic study of the solid state transformation of sodium bicarbonate to sodium carbonate. Drug Development Communications, 1(1): 29-38 (1974-1975).
- 51- Galat, A. Amino acid derivatives, U.S. 3,392,195, July 9, 1986.
- 52- Arecco, D., Bassi, M., Gabicelli, B., Merlini, A.,Tecnología della polveri farmaceutiche: Compresse a tecnologia speciale. Boll chim. Farm., 115:680-701 (1982).
- 53- Moulin, J., Les comprimés effervescents. Sci. tech. Pharm., 1(6): 325-332 (1972).
- 54- Murray, R. B., New approach to the fusion methos for preparing granular effervescent products. J. Pharm. Sci., 57(10): 1776-1779 (1968).
- 55- White, B. (Warner-Lambert Pharmaceutical Company), Stable effervescent compositions and method of preparing the same. U.S. 3,105,792, Oct 1, 1963.

- 56- Lindberg, N. O., Engfors, H., Ericsson, T., Effervescent Pharmaceuticals in Encyclopedic of Pharmaceutical Technology (J. Swarbrick and J. C. Boylan, eds) 1: Marcel Dekker, Inc, Volume V, pp. 45-71, New York, 1992.
- 57- Smith, P. F.; King, L. D., Stabilization of effervescent carbonate powders. U.S. 2, 984,543, May 16, 1961.
- 58- Saleh, S. I, Boymond, C., Stamm, A., Preparation of direct compressible effervescent components: spray-dried sodium bicarbonate. International Journal Pharm., 45: 19-26 (1988).
- 59- Guyot, J. C., Critères technologiques de choix des excipients de compression directe. S.T.P Pharma, 7(10): 551-559 (1978).
- 60- Gergely, G., Melange effervescent convenant en particulier pour des comprimés effervescents, comprimés effervescents préparés à l'aide de ce melange et procedé pour sa préparation. Fr. 2552 308, 27 Sept. 1984.
- 61- Aumonier, P., Les comprimés effervescents. Les Actualités pharmaceutiques, 54: 4-9 (1970).
- 62- Shangraw, R. F., Wallace, J. W., Bowers, F. M., Morphology and functionality in tablet excipients for direct compression. Pharm. Technol., 6(11): 136-145 (1987).
- 63- Stamm, A., Mathis, C., Les excipients pour compression directe. 3^{ème} partie. Propriétés physiques des excipients. Labo-Pharma Prob. techn, 252: 237-246 (1976).
- 64- Stamm, A., Mathis, C., Etude de la comprimabilité de différents excipients pour compression directe. R. Sci. Techn. Pharm, 5(5): 245-253 (1976).
- 65- Concheiro, A., Vila-Jato, J. L., Torres, D., Problématique des excipients pour compression directe. S.T.P Pharma, 3(11): 886-894 (1987).
- 66- Boletín técnico EMDEX^R. Edward Mendell Co. Inc. Carmel, New York.
- 67- Inoue, K., Sat, N., Maruishi Pharm Ltd., Jap. 72/23. 526, 13 Oct 1972 in Il Farmaco Ed. Pr., 28(11): 620 (1973).
- 68- Procedé de fabrication de comprimés effervescents contenant des vitamines et de l'aspirine. (Sodimap, S.A.) Belg. 614.496. 28 Février 1962.
- 69- Boletín S.P.C.I., (Société de Produits chimiques Industrielles).

- 70- Cruceanu, I., Selmiciu, I., Motet, S, Mosang, M., Comprimat efervescente en polivitamine. Rom. 54704, 30 Aug. 1969.
- 71- Callahan, J. C., Clearly, G. W., Elefant, M., Kaplan, G., Kensler, T., Nash, R. A., Equilibrium moisture content of pharmaceutical excipients. Drug. Dev. Ind. Pharm., 8(3): 355-359 (1982).
- 72- Lieberman, H., Lachman, L. (eds), Pharmaceutcal Dosage Forms Tablets. Volume 1. Marcel Dekker, Inc., New York, 1980.
- 73- Ellassay, A. E., Formulation of effervescent aspirin tablets. Bull. Fac. Pharm. Cairo Univ., 11(1): 295-302 (1972).
- 74- Kassem, A. A., Ghourab, M. M., Formulation and preparation of some effervescent granules. Bull, Fac. Pharm. Cairo Univ., 14(1): 139-146 (1976).
- 75- Leucuta, S., Hassan, Y., Comprimat efervescente en acid acetilsalicilic tamponat. Clujul medical, 52(2):162-165 (1979).
- 76- Effervescent formulation containing ibuprofen. (Boots Co. PLC Jpn., Kokai Tokkio Koho), JP. 62,135,418, June 18, 1987.
- 77- Patel, N. K, Poola, N. R, Babar, A., Plakogiannis, F. M. Fluidized-bed agglomeration of acetaminophen; direct compression of tablets and physiologic availability. Drug Dev. Ind. Pharmacy, 15(8): 1175-1853 (1989).
- 78- Joachim, J., Kalantzis, G., Delonea, H., Maury L., Rambaud, J., Technologic des effervescents, , étude physico-chimique, application à quelques principes actives. IV Congrès International de Technologia Pharmaceutique, Paris, 1986.
- 79- Blecher, L., Lorenz, D. H., Lowd, H. L., Wood, A. S., Wyman, D. P., Polyvinylpyrrolidone in Handbook of water soluble Gums and resins (R.L. Davison, Ed.) Mc. Graw-Hill, 1980, Chapter 21.
- 80- Oldani, F., Maspes, G. (Lepetit)., Procedé de preparation d'un agent-lubrifiant four la fabrication de comprimés. Fr. 2.042.371, 23 April 1970.
- 81- Joachim, J., Cordoba, J., Joachim, G., Delonca, H., Etude d'un couple effervescent standard: mise au point d'une méthode de granulation humide et contrôle du dégagement de CO₂. J. Pharm. Belg, 38(5): 251-257 (1983).
- 82- Cordoba- Espinosa, J. Nouvelles Technologies des formes effervescents, Thèse Faculté Pharmacie Montpellier, 1983.

- 83- Mehrlé, P., Nobelis, P., Stamm, A., Etude de la lubrification d'un comprimé soluble. I. Traitement du benzoate de sodium en vue de l'amélioration de ses propriétés lubrifiantes. STP. Pharma, **4**(3): 202-208 (1988).
- 84- Wehrle, P., Nobelis, P., Stamm, A., Etude de la lubrification d'un comprimé soluble II. L'analyse en composantes principales et son application à l'étude de la lubrification. S.T.P Pharma, **4**(4): 275-281 (1988).
- 85- Saleh, S. I., Wehrlé, P., Stamm, A., Improvement of lubrication capacity of sodium benzoate. Effects of milling and spray drying. Int. Pharm, **48**: 149-157 (1988).
- 86- Gross, D., Vennat, B., Pourrat, A., Comprimés effervescents de procyanidines. Amélioration d'un agent lubrifiant: le benzoate de sodium. Pharm. Acta Helv., **66**(1): 11-15 (1991).
- 87- Saleh, S. I., Aboutaleb, A., Kassem, A. A., Stamm, A. A., A Contribution to the formulation of effervescent tablets by direct compression. Lab. Pharm-Probl. Techn., **32**(347): 763-766 (1984).
- 88- Tsumura, J., Imaseki, I., (Isumura Juntendo Co. Ltd, Tokio, Japan). Process for the preparation of water-soluble tablets. U.S. 3,692,896, Sept. 19, 1972.
- 89- Sperandio, G. J., de Kay, H. G., The manufacture of compressed soluble tablets. J. Amer. Pharm. Ass. Sci. Ed., **51**(5): 245-248 (1952).
- 90- Saleh, I. S., Aboutaleb, A., Kassem, A. A., Stamm, A., Evaluation of some water soluble lubricants for direct compression. Lab. Pharma Probl. Techn., **32**: 588-591 (1984).
- 91- Singla, A. K., Nagrath, A., Stability of ascorbic acid-zinc sulphate tablets. Drug. Dev. Ind. Pharmacy, **14**(10): 1471-1479 (1988).
- 92- Jaminet, F., Louis, G., Influence de quelques lubrifiants sur la stabilité de l'aspirine dans les comprimés. Pharm Acta Helv., **43**: 153-157 (1968).
- 93- Cox, P. H., U.S.: 3,518,346. June 30, 1970.
- 94- Un procedimiento para formar un comprimido por presión. Miles Laboratorios, Inc, Esp: 349846., 27 Feb. 1968.
- 95- Daunora, L. G., Water-soluble tablet. U.S: 4,347,235. Aug 31, 1982.

- 96- Sha, N. H., Stiel, D., Weiss, M., Infeld, M. H., Malik, A.W., Evaluation of two new tablet lubricants. Sodium stearyl fumarate and glycerol behenate. Measurement of physical parameters (compaction, ejection and residual forces) in the tableting process and the effect on the dissolution rate. Drug Dev. Ind. Pharm., **12**(8-9): 1329-1346 (1986).
- 97- Stamm, A., KleinKnecht, A., Bobbé, D., Etude de quelques lubrifiants pour compression directe II. Comparaison des résultats obtenues avec différents lubrifiants. Lab. Pharma Probl. Techn., **263**: 215-225 (1977).
- 98- Schmidt, P. C., Brögmann, B., Effervescent tablets. Optimisation of an intrinsic lubrication system for effervescent tablets by factorial design. S.T.P. Pharma, **5**(4): 251-256 (1989).
- 99- Drugs of today. Vol XVI(2): 63-65 (1980).
- 100- Delacourte-Thibaut, A., Devise, B., Guyot, J. C., Traisnel, M., Formulation des comprimés à l'aide d'une chaîne d'extensiométrie. J. Pharm. Belg., **29**(3): 251-280 (1971).
- 101- Ahmad, M., Pilpel, N., Flow of granular solids through horizontal orifices. Rheol. Acta, **8**(4): 448-456 (1969).
- 102- Devise, B., Delacourte-Thibaut, A., Guyot, J. C., Traisnel, M., Rhéologie des poudres pharmaceutiques, principes fondamentaux et mise en évidence. R. Sci. Techn. Pharm. **4**(1): 37-59 (1975).
- 103- Wan, L.S.C., Lim, K.S. Mode of action of polyvinylpyrrolidone as a binder on fluidized bed granulation of lactose and starch granules. S.T.P. Pharma, **5**(4): 244-250 (1989).
- 104- Marshall, P.V., York, P., Crystallisation solvent induced solid-state and particulate modifications of nitrofurantoin. Int. J. Pharm., **55**(2/3): 257-263 (1989).
- 105- Parrot, E. L., Pharmaceutical Technology, Fundamental Pharmaceutics. Burgess Publishing Company. Minneapolis, 1970.
- 106- Stamm, A., Mathis, C., Les excipients pour compression directe II. Les méthodes d'étude des propriétés physiques. Labo. Pharma, **251**: 145-155 (1976).
- 107- Fonner, D. E., Banker, G. S., Swarbrick, J., Micromeritics of granular Pharmaceutical solids I. J. Pharm. Sci., **55**(10): 1133-1136 (1966).

- 108- Cham, T. M., The effect of the specific surface area of heavy magnesium carbonate on its tableting properties. Drug Dev. Ind. Pharmacy, **13**(9-11): 1989-2015 (1987).
- 109- Jarosz, P. J., Parrot, E. L., Factors influencing axial and radial tensile strengths of tablets. J. Pharm. Sci., **71**(6): 607-614 (1982).
- 110- D'ia, S., Guyot, J. C., Lemahieu, G.; Traismel, M., Le pycnomètre à comparaison d'air ou d'hélium (I). J. Pharm. Belg., **26**(6): 631-637 (1971).
- 111- Armstrong, N. A., Minchom, C. M., Patel, V. J., Density determination of powders by liquid displacement methods. Drug. Dev. Ind. Pharmacy, **15**(4): 549-559 (1989).
- 112- Gu, L., Huynh, O., Becker, A., Peters, S., Nguyen, H., Chu, N., Preformulation selection of a proper salt for a weak acid-base (RS-82856). A new positive inotropic agent. Drug Dev. Ind. Pharmacy, **13**(3): 437-448 (1987).
- 113- Scott, M. W., Lieberman, H. A., Chow, F. S., Pharmaceutical applications of the concept of equilibrium moisture contents. J. Pharm. Sci., **52**(1): 994-998 (1963).
- 114- Keeling, P. S., The examination of clays by IL/MA. Trans. Br. Ceram Soc., **60**(Ap): 217-244 (1961).
- 115- Mahler, K., Apparatur zum Kontinuierlichen Aufzeichnen von Sorption-isothermen. Chemie Ingenieur Technik, **33**(9): 627-631 (1961).
- 116- Guyot, J. C., Delacourte-Thibaut, A., Devise, B., Merle, C., Taverne, C., L'électricité statique en technologie des poudres. Produits et Problèmes Pharmaceutiques, **27**: 479-489 (1972).
- 117- Duninger, R., Wolf, E., (Hernes Sweeteners Ltd. Zurich) Moisture-stabilized effervescent mixture. U.S. 3,875,073. Apr. 1, 1975.
- 118- Rebeyrotte, A., Traitement hygrométrique des locaux. Sci. Techn. Pharm., **7**(5):254-257 (1978).
- 119- Joachim, J., Kalantzis, G., Delonca, H., Abramovici, B., Lheritie, J., Mollard, F., Comprimés effervescents d'Aspartam. Influence de la granulometrie sur la contrainte ay niveau de la compression. J. Pharm. Belg, **42**(1): 17-28 (1987).
- 120- Miquel, J., Un procedimiento para la preparación de un componente ácido para composiciones efervescentes. Esp. 315494, 5 Agosto 1965.

- 121- Joachim, J., Kalantzis, G., Delonca, H., Sabatier, R., Abramovici, B., Lheritier, J., Molard, F., Comprimés effervescents d'aspartam II. Influence de la granulométrie et de la température sur le temps d'effervescence, la cinétique et la vitesse de libération du dioxyde de carbone. J. Pharm. Belg., **42**(5): 302-314 (1987).
- 122- Millard, R., Effervescent compositions, U.S. 2,985,562, May 23, 1961.
- 123- Nishimura, K., Sasahara, K., Arai, M., Nitani, T., Ikegami, Y., Morioka, T., Nakajima, E., Dosage form design for improvement of bioavailability of Levodopa VI: Formulation of effervescent enteric-coated tablets. J. Pharm. Sci., **73**(7): 942-946 (1984).
- 124- Taff, A. W., Burnic, G., White, J. M (Warner-Lambert Pharmaceutical Company). Process of granulating effervescent materials. U.S. 2,99,293, Sept, 12, 1961.
- 125- Lindberg, N. O., Tufvesson, C., Olbjer, L., Extrusion of an effervescent granulation with a twin screw extruder, Baker Perkins MPF 50 D. Drug Dev. Ind. Pharm., **13**(9-11): 1891-1913 (1987).
- 126- Lindberg, N. O., Myrenas, M., Tufvesson, C., Olbjer, L., Extrusion of an effervescent granulation with a twin screw extruder, Baker Perkins MPF 500. Determination of mean residence time. Drug Dev. Ind. Pharm., **14**(5): 649-655 (1988).
- 127- Faguet, J. P., Duchêne, D., Puisieux, F., Comprimés XVIII: Influence du mode de granulation et des conditions climatiques sur la conservation de comprimés effervescents d'acide acetylsalicylique sans sodium. Pharm. Acta Helv., **53**(7): 197-204 (1978).
- 128- Bru, J., Composition pharmaceutique à base de paracétamol sous forme soluble. Fr. 2.092.893, 29 Juin 1970.
- 129- Tufvesson, C., Lindberg, N.O., Olbjer, L., Extrusion of an effervescent granulation with a twin screw extruder Baker Perkins MPF 50 D. Acta Pharm. Suec., **24**(2): 84 (1987).
- 130- Alter, S.A. de productos químicos-farmacéuticos. Esp. 356636, 30 Abril 1968.
- 131- Schmitt, W.H., Procédé de production de tablettes moulés et tablettes obtenues. (Alberto -Culver Company). Fr. 108260, 20 Mai 1967.
- 132- Hadgraft, J.W., Smith, G., Effervescent calcium gluconate tablets. Pharm. J., 193: 311-312 (1964).
- 133- Bru, J., Procédé de fabrication de comprimés effervescents. Fr. 2537872, 21 Déc. 1982.

- 134- Bru. J., Procédé et appareillages de fabrication de granulés et comprimés effervescents. WO 84/02468, 5 Jui. 1984.
- 135- Colletta, V., Kennon, L., New preparative technique for effervescent products. J. Pharm. Sci., 53: 1524-1532 (1964).
- 136- Devay, A., Uderszky, J., Rácz, I., Optimization of operational parameters in fluidized bed granulations of effervescent preparations. Acta Pharm. Techn., 30(3): 239-242 (1984).
- 137- Gergely, G., Method for the manufacture of effervescent tablets. U.S. 3,773,922, Nov. 20, 1973.
- 138- Colletta, V., Methods for preparing pharmaceutical compositions. U.S. 3,401,216, Sept. 10, 1968.
- 139- Zanchetta & C,s.r.l., The "one-step" roto.granulator for the granulation of effervescent formulations. Some typical applications. Informe técnico.
- 140- Gazzaniga, A., Giancesello, V., Stroppolo, F., Water soluble effervescent containing N-acetylcysteine and aspartame. DE 3,723,735, Feb 4, 1978.
- 141- Stable effervescent tableting medium. Abbott Laboratories. Brit. 1,270,781, Apr. 12, 1972.
- 142- Brykova, Z.I., Tyrina, E.A., Martynova, T.B., Use of sodium bicarbonate and tartaric acid in tablets. Med. Prom. SSRR, 15(12): 43-44 (1961) Chem. Abs., 57: 969a (1962).
- 143- Vennat, B., Gross, D., Pourrat, A., Pourrat, H., Effervescent granules of procyanidins. Study of a granulation method. Separate granulation of acid and base components. STP Pharma, 5(5): 356-360 (1989).
- 144- Bennet, H. (ed.), The Chemical Formulary. Chemical Publishing Company, Inc., New York, 1968.
- 145- Rattray. D.S., Effervescent properties of granular effervescent preparations. J. Pharm. Pharmacol., 5: 473-479 (1932).
- 146- Pharmaceutical Formulas. Volume II 11. The Chemist and Druggist. London, 1956.
- 147- Lindberg, N.O., Preparation of effervescent tablets containing nicotinic acid and sodium bicarbonate. Acta. Pharm. Suec., 7: 23-28 (1970).
- 148- Weir, R.F., Burton, K.R.(Sandoz, S.A.), Nouvelles compositions pharmaceutiques à base d'antibiotiques. Fr 2,014,956, 1 Août 1969.

- 149- Siegel, S., Hanus, E.J., Carr, J.W., Polytetrafluorethylene tipped tablet punches. J.Pharm. Sci., 52(6): 604-605 (1963).
- 150- Saleh, S.I., Aboutaleb, A., Boymond, C., Stamm, A., An approach to the direct compression of effervescent tablets: II Mechanical properties of the ingredients. 3ème Congrès International de Technologie Pharmaceutique, Paris, 1983.
- 151- Brigido, J.M., Processo de fabricaçao de comprimidos efervescentes por camadas separadoras. Braz. PI 8301888, 20 Nov. 1984.
- 152- L'eau dans le médicament. Rôle faste et néfaste. Colloque 27 J.P.I.P. et S.F.S.T.P. Annexe. Sci. Techn. Pharm., 7(5): 272 (1978).
- 153- Faguet, J.P., Puisieux, F., Duchêne, D., Comparaison de la stabilité de plusieurs melanges effervescents en présence d'un air humide. Labo Pharma Prob.Techn., 274: 207.210 (1978).
- 154- Rochat, J., Allary, J., L'eau et sa détermination dans les produits pharmaceutiques et alimentaires. Labo Pharma Prob. Techn., 236: 847-856 (1974).
- 155- Hadgraft, J.W., Smith, G., Formulation and stability of effervescent potassium tablets. Pharm. J., 191: 167-169 (1963).
- 156- Tranchant, J., Critique du dosage de l'eau. Bull. Soc. Chim. France, 2216-2220 (1968).
- 157- Devise, B., Delacourte-Thibaut, A., Guyot, J.C., Traisnel, M., Mise au point d'une technique d'étude simplifié de l'écoulement des poudres destinés à la compression. Pharm. Acta Helv., 50(12): 432.446 (1975).
- 158- Delacourte, A., Guyot, J.C., Traisnel, M., Formulation technologique des comprimés. Etablissement de fiches techniques. Sci. Techn. Pharm., 11(3): 131-140 (1982).
- 159- Lapeyre, F., Benetière, J., Wehrlé, P., Cuiné, A., Optimisation du procédé de granulation pharmaceutique à l'aide de plans d'expériences. 5ème Congrès de Technologie Pharmaceutique. III 200-207, Paris, 1989.
- 160- Carr, R.L., Evaluating flow properties of solids. Chem. Eng., 72(2): 163-168 (1965).
- 161- Wells, J.I. Pharmaceutical preformulation: The physicochemical properties of drug substances. Ellis Horwood Limited, John Wiley and sons, New York, 1988.
- 162- Lowes, T.M., Perry, M.G., The measurement of cohesion in powders. Rheol. Acta, Band 4, Heft 3: 166.170 (1965).

- 163- Chalabala, M., Maly, J., Test methods for tablets. Pharm. Int., 3: 7-16 (1970).
- 164- Ridgway, K. (ed), Hard capsules. Development and Technology, The Pharmaceutical Press, London, 1987.
- 165- Duchêne, D., Rhéologie des poudres et mise en forme pharmaceutique. S.T.P. Pharma, 3(9):793-802 (1987).
- 166- Hegde, R.P., Rheingold, J.L., Welch, S., Rhode, C.T., Studies of powder flow using a recording powder flowmeter and measurement of the dynamic angle of repose. J. Pharm. Sci., 74(1): 11-15 (1985).
- 167- Carstensen, J.T., Laughling, S.M., Dynamic flow rate of granular particles. Powder Technol., 23: 79-84 (1979).
- 168- Lantz, M.J., Schwartz, J.B., Mixing in Pharmaceutical Dosage Forms. Tablets. Volume II Lieberman, A.; Lachman, L. (eds), Marcel Dekker, Inc., New York, 1981.
- 169- Pilpel, N., The flow properties of magnesia. J. Pharm. Pharmacol., 16: 705-716 (1964).
- 170- Fabregas, J.L., Cucala, J., New approach to aqueous granulation of highly hydrosoluble drugs. Drug Dev. Ind. Pharmacy, 13(7) 1217-7 (1987).
- 171- El-Gindy, N.A., Samaha, M.W., El-Maradny, H.A., Evaluation of binder activities on the physical properties and compression characteristics of granules prepared by two different modes. Drug Dev. Ind. Pharmacy, 14(7): 977-1005 (1988).
- 172- Wan, L.S.C., Jeyabalan, T., A simple apparatus for measuring the crushing strength of pellets. Acta Pharm. Technol., 32(4): 197-199 (1986).
- 173- Remon, J.P., Schwartz, J.B., Effect of raw materials and processing on the quality of granules prepared from microcrystalline cellulose-lactose mixtures. Drug Dev. Ind. Pharmacy, 13(1): 1-14 (1987).
- 174- Wan, L.S.C., Lim, K.S., The effect of incorporating polyvinylpyrrolidone as a binder on fluidised bed granulations of lactose. STP Pharma, 4(7): 560-571 (1988).
- 175- Marks, A. M., Sciarra, J.J., Effect of size on other physical properties of granules and their corresponding tablets. J. Pharm. Sci., 57(3): 497-504 (1968).
- 176- Gaillard, C., Chulia, D., Jeannin, C., Ozil, P., Paschos, S., Granulation à l'aide d'un granulateur-séchoir à grande vitesse. Pharm. Acta Helv., 64(56): 168-176 (1989).

- 177- NF XVII. United States Pharmaceutical Convention, Inc., Rockville, 1989, p. 1978.
- 178- Bermejo, F., Tratado de Química Analítica Cuantitativa. 2: Imprenta Del Seminario Conciliar, Santiago de C. 1963.
- 179- Kolthoff, I. M., Sandell. E. B., Meehan, E. J., Bruckenstein, S., Análisis Químico Cuantitativo, 5: 1139-1142. Librería y editorial Niger, SRL. Buenos Aires, 1979. pp. 11.
- 180- Willard, H.H., Forman, N.H.; Bricker, C.E., Análisis Químico Cuantitativo. 1ª: Ed. Marín, Barcelona, 1964, pp. 391-394.
- 181- Anderson, N.R., Banker, G.J., Peck, G.E., Quantitative evaluation of pharmaceutical effervescent systems. I: Design of testing apparatus. J. Pharm. Sci., **71**(1): 3-6 (1982).
- 182- Cuenya, C.F., Celada, P.B., Rivas, G., Cirelli, S., Método para determinar CO₂ en medicamentos efervescentes. I: comprimidos. Revista Farmacéutica, **115**(9-12): 139-144 (1973).
- 183- Cuenya, C.F., Celada, P.B., Rivas, G., Cirelli, S., Método para determinar CO₂ en medicamentos efervescentes. II: polvos y gránulos. Revista Farmacéutica, **117**(4-6): 48-52 (1973).
- 184- Hepburn, J.R.I., A new and simple method for the determination of carbon dioxide in carbonates. Analyst, **51**: 622-624 (1926).
- 185- Edwards, F.W., Parkes, L.P., Nariji, H.R., Methods for determining "available" and "total" carbon dioxide in baking powders and shelf raising flours. Analyst, **60**: 814 (1935).
- 186- Cornell, G.W., Determination of carbon dioxide. Analyst, **61**: 756-757 (1936).
- 187- 1965. Book of ASTM Standards with related materials. Part 23. Industrial water, atmospheric analysis. American Society for testing and materials, 1965, pp. 29-36.
- 188- Official methods of analysis of the Association of Official Analytical Chemists. 14: Association of Official Analytical Chemists, Inc., Arlington, 1984.
- 189- Horowitz, N. (ed.), Official Methods of Analysis of the Association of Official Agricultural Chemists. 9: Association of Official Agricultural Chemists, Washington, 1960, pp. 97-98.

- 190- U.S.P. XXII, Rockville: United States Pharmacopoeial Convention, Inc., 1990.
- 191- Faguet, J. P., Spingler, E., Duchêne, D., Puisiseux, F., Comprimés XVI. Etude de l'influence de l'humidité et de la température sur la conservation de comprimés effervescents. Pharm. Acta Helv., **50**(9): 251-261 (1975).
- 192- Landis, J. B. Flow injection analysis in Pharmaceutical Analysis Modern Methods Part B, Monson, J. W. (ed.): Marcel Dekker, Inc., New York, 1984, p. 260.
- 193- Abd El Khalek, M. M., Abd El Ezim, R. E., A new colorimetric method for the determination of carbon dioxide content in effervescent preparations, J. Pharm. Sci. U. A. R., **10**(1): 1-12 (1969).
- 194- Guyot, J. C., L'alveo-sucre, un nouvel excipient soluble utilisable en compression. 4^{ème} Congrès International de Technologie Pharmaceutique, Volume IV: 32-37, 1986.
- 195- Guyot, J. C., Becquart, A., Mise au point d'un logiciel facilitant la comparaison du comportement en compression de différents mélanges pulvérulents. 4^{ème} Congrès Int. Techn. Pharm., Volume IV: 23-31, Paris, 3-5 Juin 1986.
- 196- Guyot, J. C., Delacourte, A., Devise, B., Traisnel, M., Optimization en technologie de compression. Labo-Pharma-Problèmes et techniques, **263**: 209-214 (1977).
- 197- Casahoursat, L., Lemagnen, G., Larrouture, D., Etienne, A., Aumonier, P., Heraud, P., La constante K^p d'un produit en compression. 4^{ème} Congrès International de Technologie Pharmaceutique, Volume III: 56-68 (1986).
- 198- Roblot, L., Duchêne, D. M., La lubrification. Labo Pharma. Probl. Techn., **31**(327): 17-27 (1989).
- 199- Delacourte-Thibaut, A., Bleuse, P., Leterme, P., Guyot, J. C., Etude du grippage et du collage à l'aide d'une machine à comprimer alternative instrumentée. Labo-Pharma Probl. Techn., **32**(346): 673-681 (1984).
- 200- Delacourte-Thibaut, A., Harzic, P., Bleuse, P., Guyot, J. C., Comparaison de l'activité de quelques lubrifiants. Etude sur machine à comprimer alternative. Sci. Techn. Pharm., **12**(4): 131-141 (1983).
- 201- Bangudu, A. B., Pilpel, N., Effects of composition, moisture and stearic acid on the plasto-elasticity and tableting of paracetamol-microcrystalline cellulose mixtures. J. Pharm. Pharmacol., **37**: 289-293 (1985).

- 202- Moschos, A. E., Rees, J. E., The area ratio, a descriptor for force deformation profiles during mechanical testing of preformed tablets. 4^e Congrès International de Technologie Pharmaceutique IV Volume: 14-22 (1986).
- 203- Nyström, C., Alex, W., Malmquist, K., A new approach to tensile strength measurement of tablets. Acta Pharm. Suec., **14**(3): 317-320 (1977).
- 204- Nyström, C., Malmquist, K., Mazur, J., Alex, W., Hölzer, A. W., Measurement of axial and radial tensile strength of tablets and their relation to capping. Acta Pharm. Suec., **15**(3): 226-232 (1978).
- 205- Udeala, O. K., Chikwu, A., Compaction behaviour of murol, a new direct compression vehicle. Drug Dev. Ind. Pharmacy, **15**(4): 533-548 (1989).
- 206- Helman, J., Farmacotecnia Teórica y Práctica. Compañía Editorial Continental, Ciudad de Mexico, 1981.
- 207- Kitamori, N., Makino, T., Hemmi, K., Mima, H., Direct compression and high vitamin C content. Manuf. Chem. Aer. News, **May**: 54-59 (1976).
- 208- Pitt, K.G., Newton, J.M., Richardson, R., Stanley, P., The material tensile strength of convex-faced aspirin tablets. J. Pharm. Pharmacol., **41**: 289-292 (1989).
- 209- Fell, J.T., Newton, J.M., Determination of tablet strength by the diametral-compression test. J. Pharm. Pharmacol., **59**(5): 688-691 (1970).
- 210- Fell, J.T., Newton, J.M., The tensile strength of lactose tablets. J. Pharm. Pharmacol., **20**: 657-658 (1968).
- 211- Ridgway, K., Aspects of pharmaceutical engineering. Pharm. J., **26**: 709-713 (1970).
- 212- Malamataris, S., Bourdakos, O., Capping tendency and tensile strength isotropy of compressed Paracetamol/Avicel mixtures. 4^{ème} Congrès International de Technologie Pharmaceutique, Volume IV: 9-13, Paris, 1976.
- 213- Pharmacopée Européenne, 2: Maisonneuve, S.A., 1980.
- 214- David, S.J., Gallian, C.E., The effect of environmental moisture and temperature on the physical stability of effervescent tablets in foil laminated packages containing imperfections. Drug. Dev. Ind. Pharmacy, **12**(4): 2541-2550 (1986).
- 215- de Armas, R.D., Alfonso, H.M., Lugones, J., Influencia de algunos factores de fabricación en la estabilidad de granulados efervescentes. Revista Cub. Farm., **12**: 113-124 (1978).

- 216- Kassem, A.A., El-Ibiary, M., Effect of packing and storage and the stability of effervescent granules. Bull. Fac. Pharm. Cairo Univ., 9(1): 141-156 (1971).
- 217- Glowacki, E.Z., Aluminum containers for pharmaceuticals. Mfg. Chemist. Aerosol News, 36: 37-40 (1965).
- 218- Hughes, D.A., Aluminum foil in pharmaceutical packaging. Mfg. Chemist. Aerosol News, 39: 23-32 (1968).
- 219- Moatti, C., Problèmes posés au niveau du conditionnement des produits pharmaceutiques. Sci. Techn. Pharm., 7(5): 257-268 (1978).
- 220- Anderson, N.R., Banker, G.S., Garnet, E., Quatitative evaluation of pharmaceuticals effervescent systems. II Stability monitoring by reactivity and porosity measurements. J. Pharm. Sci., 71(1): 7-13 (1982).
- 221- Thomis, R., Roets, E., Hoogmartens, J., Analysis of tablets containing aspirin, acetaminophen and ascorbic acid by high performance liquid chromatography. J. Pharm. Sci., 73(12): 1830-1833.
- 222- Bicarbonate de sodium à usage industriel. Dosage du carbonate de sodium. Méthode titrimétrique. Norme Française NF T 20-442, Sept. 1986.
- 223- Amela, J., Salazar, R., Cemeli, J., Methods for the determination of the carbon dioxide evolved from effervescent systems. Drug Dev. Ind. Pharmacy, 19(9): 1019-1036 (1993).
- 224- Castro, M., Gascón, S., Pujol, M., Sans, J.M^a, Vicente, L., Validación de métodos analíticos, AEFI, Sección catalana, Comisión de Normas de Buena Fabricación y Control de Calidad, Septiembre, 1989.
- 225- The tripartite Guideline for the stability testing of new drug substances and products. Draft number 3, April 1992.
- 226- Joachim, J., Kalantzis, G., Cordoba, J., Joachim, G., Delonca, H., Applications à différents principes actifs d'une nouvelle technologie des comprimés effervescents. J. Pharm. Belg., 40(4): 229-236 (1985).
- 227- Joachim, J., Kalantzis, G., Jacob, M., Mention, J., Maury, L., Rambaud, J. Technologie d'un granulé effervescent, études physico-chimiques, IV Congrès International de Technologie Pharmaceutique, Paris, 1986.