

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA**



**Evaluación del desempeño de la cáscara de huevo como componente de desintegración en comprimidos efervescentes comparando parámetros físico-mecánicos de los mismos con comprimidos efervescentes que utilizan bicarbonato de sodio como componente de desintegración**

**Alí José Mijangos García**

**Químico Farmacéutico**

**Guatemala, Septiembre de 2014**

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA



Evaluación del desempeño de la cáscara de huevo como componente de desintegración en comprimidos efervescentes comparando parámetros físico-mecánicos de los mismos con comprimidos efervescentes que utilizan bicarbonato de sodio como componente de desintegración

### INFORME DE TESIS

Presentado por

**Alí José Mijangos García**

Para optar al título de

**Químico Farmacéutico**

Guatemala, Septiembre de 2014

## JUNTA DIRECTIVA

Dr. Oscar Cóbar Pinto, Ph.D.	Decano
Lic. Pablo Ernesto Oliva Soto, M.A.	Secretario
Licda. Liliana Vides de Urizar	Vocal I
Dr. Sergio Alejandro Melgar Valladares	Vocal II
Lic. Rodrigo José Vargas Rosales	Vocal III
Br. Lourdes Virginia Nuñez Portales	Vocal IV
Br. Julio Alberto Ramos Paz	Vocal V

## ACTO QUE DEDICO

- A Dios** Porque eres el Creador de todo en esta Tierra, gracias por darme la vida, por ser mi Padre y guía, por la oportunidad de finalizar este logro, de bendecirme al tener la familia, los amigos y la compañía que tengo cada día.
- A mis padres** Jorge Francisco Mijangos Pacas y Rosa María García Alía (Q.E.P.D), les dedico este logro mis queridos padres y mentores. Gracias por su esfuerzo, amor, dedicación y ejemplo de vida, por apoyarme en la lucha por cumplir mis sueños. Papá y Mamá, los amo.
- A mis hermanos** Alejandra, Jorge, Natalie, Belén y Frank, muchas gracias por ser tan buenos hermanos, son un gran regalo de Dios para mi vida, no duden que en este logro ustedes también partícipes, los quiero mucho.
- A mis sobrinos** José Pablo, Javier, Marialejandra, Pamela, Daniela y Emma Nicole, gracias por alegrarme con sus juegos, su cariño, sus palabras y su inocencia, los quiero mucho a todos y espero que este triunfo les sirva de ejemplo en el futuro.
- A mi novia** Ana Lucía Samayoa, gracias por compartir conmigo el amor que tienes, por tus consejos, apoyo, por darle vida a este amor que tengo en mi corazón y mi alma por ti, qué más decirte que no se resume en: TE AMO.
- A mis amigos** A todos les agradezco su apoyo y cariño, momentos inolvidables y experiencias únicas. Mi mejor amigo Oscar Isaac, gracias por crecer conmigo, por apoyarme y estar ahí en todo momento. Marielos, Larissa, Lupita, Luis Fernando y Mafer, gracias por compartir conmigo todos esos buenos e inolvidables momentos dentro de la Universidad, los quiero mucho. José Ramón, Gracias mijo por ser tan buen amigo desde los primeros días de la Universidad, con vos a un lado jamás se puede pasar un momento triste, gracias por tu apoyo y consejos.

## **AGRADECIMIENTOS**

**A Universidad de San Carlos de Guatemala** Mi alma mater, templo de cultura y saber en el que se forjaron mis nuevos conocimientos, siempre te defenderé y te llevaré en el corazón.

**A la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia** Por ser un buen segundo hogar en el que obtuve mis nuevos conocimientos, nuevas amistades y muchísimas experiencias inolvidables con los que creceré y serán de ayuda para ser un profesional.

**A mis catedráticos** Por ser fuente de los conocimientos que me ayudarán a ser nuevo profesional en nuestra licenciatura, muchas gracias.

**A Lic. Julio Chinchilla Vettorazzi** Por brindar su asesoría en esta tesis, por ser paciente y darme su apoyo en todo momento.

**Al Departamento de Química Orgánica** En especial a la Licda. Diana Pinagel por darme la oportunidad de laborar en el departamento. Gracias por permitirme convivir con todos ustedes momentos muy amenos y felices y ser la fuente de conocimientos y enseñanzas nuevas.

**A la Familia Samayoa Toledo** Gracias por ser esa segunda familia que me ha acogido con tanto cariño, ustedes también son participes de este logro, son un gran ejemplo a seguir como la familia tan unida que han demostrado ser.

**Al Instituto Nacional de Ciencias Forenses (INACIF)** Por darme la oportunidad de realizar mi Ejercicio Profesional Supervisado (EPS) y permitirme adquirir conocimientos y experiencias únicas que en ningún otro lugar pude haber adquirido.

A todas las personas que aún sin mención son conocedoras que contribuyeron a que de una u otra manera el logro que hoy se materializa fuese posible.

## INDICE

1. Resumen	1
2. Introducción	3
3. Antecedentes	
3.1. Comprimidos	5
3.3. Fabricación de comprimidos	6
3.3. Comprimidos Efervescentes	6
3.4. Pruebas Físico-Mecánicas	8
3.4.1. Friabilidad de comprimidos no recubiertos	8
3.4.3. Resistencia de los comprimidos a la rotura	8
3.4.3. Uniformidad de masa	9
3.4.4. Disgregación	9
3.4.5. Disgregación de comprimidos efervescentes	10
3.5. Granulación	10
3.5.1. Granulación de comprimidos efervescentes	11
3.5.2. Evaluación de gránulos	11
3.5.2.1. Ángulo de reposo	11
3.5.2.2. Densidad aparente	12
3.5.2.3. Densidad verdadera	12
3.5.2.4. Índice de compresibilidad	12
3.6. Excipientes	12
3.7. Cáscara de huevo	13
3.7.1. Usos de la cáscara de huevo	14
4. Justificación	16
5. Objetivos	17
6. Hipótesis	18
7. Materiales y Métodos	19
7.1. Universo	19
7.2. Muestra	19
7.3. Materiales	19
7.4. Métodos	20
7.5. Diseño de Investigación	22
8. Resultados	24
9. Discusión de resultados	29
10. Conclusiones	34
11. Recomendaciones	35
12. Referencias	36
13. Anexos	38

## 1. Resumen

La efervescencia ha comprobado ser de utilidad como sistema de dosificación oral de fármacos, por lo que las formas de dosificación efervescente son extensas y su uso ha aumentado actualmente. Entre las formas de dosificación se puede mencionar el comprimido efervescente el cual se define en grandes rasgos como aquel que ha sido realizado para ser disuelto o dispersado en agua previo a su administración. Además de contener el principio activo, el comprimido contiene generalmente además de excipientes, una mezcla de ácidos o sales ácidas y carbonatos o bicarbonatos que emiten dióxido de carbono luego de mezclarse con agua, lo cual contribuye a su desintegración y posterior dosificación.

La presente investigación evaluó el desempeño que tiene la cáscara de huevo como componente de desintegración en los comprimidos efervescentes puesto que dicho producto de desecho consta de aproximadamente 94% de carbonato de calcio y magnesio.

Luego de establecer una formulación adecuada se evaluó el desempeño de la cáscara de huevo en el granulado realizando pruebas al mismo (fluidez, índice de compresibilidad y ángulo de reposo) y se verificó por medio de una prueba de hipótesis binomial que cumpliera significativamente con las especificaciones establecidas en la Farmacopea Española. Posteriormente se evaluó el desempeño de la cáscara en los comprimidos efervescentes ya manufacturados respecto al desempeño en los parámetros físico-mecánicos de uniformidad de peso, dureza, friabilidad y desintegración y de igual manera se verificó, por medio de una prueba de hipótesis binomial que cumpliera con las especificaciones establecidas en la Farmacopea Española.

Posterior a esto se compararon los resultados obtenidos en los parámetros físico-mecánicos de los comprimidos efervescentes que utilizan cáscara de huevo y los que utilizan bicarbonato de sodio por medio de una prueba t de Student y establecer si hay diferencia significativa entre el desempeño de ambos tipos de comprimidos efervescentes ( $p < 0.0001$ ).

Se determinó con el estudio realizado que la cáscara de huevo puede ser utilizada como componente de desintegración en comprimidos efervescentes puesto a que si cumple con las pruebas físico-mecánicas establecidas, pero que al compararse el desempeño en dichas pruebas con los comprimidos efervescentes que utilizan bicarbonato sódico, estadísticamente no son equiparables los resultados obtenidos en las pruebas de dureza, friabilidad y desintegración puesto que los comprimidos efervescentes con cáscara de huevo muestran una diferencia significativa respecto a los comprimidos que utilizan bicarbonato de sodio.

## 2. Introducción

Las formas de dosificación orales son las formas más populares de la toma de medicamentos, a pesar de tener algunas desventajas como la absorción lenta y por lo tanto el inicio de acción se prolonga. Esto se puede superar mediante la administración de los fármacos en forma líquida, sin embargo éstos tienen un nivel limitado de la estabilidad. Por dicha razón los comprimidos efervescentes actúan como una forma de dosificación alternativa factible debido a que la formación de anhídrido carbónico (CO<sub>2</sub>) por medio de una simple reacción ácido base provoca la disgregación del principio activo en un medio acuoso y además, mejora el sabor por medio del enmascaramiento por anhídrido carbónico.

La manufactura de los comprimidos efervescentes se basa en el uso de una base y un ácido débil que, al estar en contacto con un medio acuoso, se neutralicen para disgregar la forma farmacéutica y liberar el o los principios activos en dicho medio. Se realizan principalmente por granulación por vía seca de sus dos componentes de desintegración principales: ácidos y bases. Entre los ácidos más utilizados para la manufactura de efervescentes se pueden mencionar el ácido cítrico y el ácido tartárico, mientras que como componentes de desintegración básicos se encuentran el bicarbonato de sodio, carbonatos, citratos, entre otros.

En la actualidad el costo es un factor importante en la industria farmacéutica en la elección de los componentes de las formas farmacéuticas a manufacturar, por lo mismo, esta investigación busca nuevas fuentes de materiales que representen bajos costos y que además funcionen como reciclaje de materiales de desecho. Considerando lo anteriormente expuesto, el siguiente proyecto plantea el uso de la cáscara de huevo, considerada como material de desecho y que es una fuente importante de carbonato de calcio (mayor al 90%), como componente de desintegración básico en la fabricación de comprimidos efervescentes, puesto que con un tratamiento adecuado, podría ser factible su uso para este fin. Se pretende comparar el comprimido efervescente fabricado con cáscara de huevo con aquellos que hacen

uso del excipiente más común para la fabricación de este tipo de comprimidos, que es el bicarbonato de sodio, en cuanto a sus características físico-mecánicas.

### 3. Antecedentes

#### 3.1. Comprimidos

Los comprimidos son preparaciones sólidas, cada uno de los cuales contiene una unidad de dosificación de uno o más principios activos. Se obtienen aglomerando por compresión un volumen constante de partículas y están destinados a la administración por vía oral (Farmacopea Española). Desde fines del siglo XIX su uso ha sido ampliamente difundido y su popularidad continúa. El término comprimido se cree que fue utilizado por primera vez por John Wyeth y Brother's de Filadelfia. (Gennaro, 1998)

Son una forma farmacéutica sólida, obtenida por compactación mecánica de una mezcla pulverulenta, que contiene una dosis de principio activo y excipientes adecuados para facilitar la compactación.

Constituyen una forma farmacéutica de elección para la vía oral por su facilidad de administración, exactitud de dosificación, una elevada estabilidad al tratarse de un producto seco y el bajo coste relativo ya que se dispone de procesos de fabricación industrial con elevada capacidad de producción. (Hernández, 2010)

A pesar de que con frecuencia los comprimidos son de forma discoide, los hay también redondos, ovales, oblongos, cilíndricos o triangulares. Pueden diferir mucho en tamaño y peso, según la cantidad de droga que contengan y el método de administración propuesto. De acuerdo con el método de elaboración se dividen en dos clases generales: los obtenidos por compresión o por moldeado, con la diferencia que, generalmente, los primeros son fabricados a gran escala.

Según la Farmacopea Española (2002), pueden distinguirse varios tipos de comprimidos para uso oral:

- Comprimidos no recubiertos,
- Comprimidos recubiertos,
- Comprimidos efervescentes,
- Comprimidos solubles,
- Comprimidos dispersables,
- Comprimidos gastroresistentes,
- Comprimidos de liberación modificada,
- Comprimidos para utilizar en la cavidad bucal.

### 3.2. **Fabricación de Comprimidos**

Los comprimidos se preparan generalmente por compresión de volúmenes constantes de partículas o agregados de partículas obtenidos por técnicas de granulación. En la fabricación del núcleo del comprimido, se toman medidas para garantizar que posean una resistencia mecánica suficiente para permitir las diversas manipulaciones a las que se les somete, sin desmenuzarse ni romperse. (Real Farmacopea Española, 2002)

Lo más frecuente es que las sustancias pulverulentas no presenten características necesarias para que se puedan comprimir directamente. El atrapamiento de aire entre sus partículas impide la cohesión de las partículas del polvo y provoca la inestabilidad física del comprimido. Por lo tanto, es importante seleccionar adecuadamente los excipientes utilizados en la formulación del comprimido. Éstos deberán proporcionar las propiedades adecuadas para obtener en forma compactada, pero también permitir la disgregación, liberación y disolución del principio activo tras la administración (Hernández, 2010)

Las etapas de compresión son 4: llenado de la matriz, envase, compresión y eyección del comprimido, y las máquinas son de dos tipos, excéntricas y rotatorias. Las primeras tienen una pieza excéntrica que transforma el movimiento de giro de un motor en un movimiento vertical del punzón superior para la compresión. La matriz es fija y la tolva es móvil. En las rotatorias, la tolva es fija y la platina que contiene la matriz o matrices es la pieza móvil, además de los punzones. Las máquinas rotatorias tienen una mayor capacidad de producción y son utilizadas a nivel industrial. (Hernández, 2010)

### 3.3. **Comprimidos Efervescentes**

Un método para disgregar el comprimido es formularlo con carbonatos y bicarbonatos, junto con ácidos y, en presencia de agua se produce efervescencia que provoca la disgregación instantánea. Hay que evitar la humedad durante todo el proceso de elaboración y almacenamiento.

Las formas de dosificación orales son la forma más popular de tomar un medicamento a pesar de tener algunas desventajas entre las cuales es de importancia considerar la absorción lenta que provoca un inicio de acción prolongado. Esto se puede superar por la administración

del fármaco en forma líquida, sin embargo éstas muestran un nivel limitado de la estabilidad. Por lo tanto, la formulación de comprimidos efervescentes como una dosificación alternativa podría suponer una alternativa viable. El comprimido se añade a un vaso de agua justo antes de la administración y la solución obtenida debe ser bebida inmediatamente. El comprimido es rápidamente descompuesto por la liberación interna de CO<sub>2</sub> en agua debido a la interacción entre el ácido utilizado en la formulación y los carbonatos de metales alcalinos o bicarbonatos en presencia de agua.

Las ventajas de las tabletas efervescentes comparado con otras formas de dosificación oral incluye una oportunidad para mejorar el sabor, una acción más suave en el estómago del paciente.

Para la fabricación de estos comprimidos se pueden adoptar técnicas ya sea fusión o por calor húmedo. Los comprimidos se comprimen suavemente, lo suficiente para producir una reacción efervescente que sea adecuadamente rápida. Se añaden lubricantes solubles en agua para evitar una formación de escoria insoluble en la superficie. Para añadir dulzura a la formulación se puede añadir sacarina ya que la sacarosa es higroscópica y le da demasiado volumen a la tableta. La fabricación se realiza bajo control de condiciones ambientales específicas para evitar la reacción efervescente. El envasado se realiza bajo 25% de humedad relativa a 25 ° C. (Srinath, 2011)

#### 3.4. **Pruebas físico-mecánicas**

##### 3.4.1. **Friabilidad de los comprimidos no recubiertos**

Este ensayo tiene como objetivo la determinación, en condiciones definidas, de la friabilidad de los comprimidos no recubiertos, es decir, el fenómeno por el cual la superficie de los comprimidos se ve dañada y/o presenta señales de abrasión o de ruptura bajo el efecto de choques mecánicos o del roce.

Se utiliza un tambor con un diámetro interno comprendido entre 283 mm y 291 mm y con una profundidad comprendida entre 36 mm y 40 mm, hecho de un polímero sintético transparente con las superficies internas pulidas y que no produzcan electricidad estática (Ver

Anexo No. 1). Una de las caras del tambor puede ser retirada. Los comprimidos caen en cada giro del tambor debido a la presencia de una proyección curvada con un radio interno comprendido entre 75,5 mm y 85,5 mm que va desde el centro del tambor a la pared exterior. El tambor está unido al eje horizontal de un dispositivo que gira a  $25 \pm 1$  vueltas por minuto. De esta manera, en cada vuelta los comprimidos ruedan o se deslizan y caen sobre la pared del tambor o los unos sobre los otros. (Real Farmacopea Española, 2002)

La friabilidad se expresa como la pérdida de masa y se calcula como porcentaje de la masa inicial, considerándose satisfactorio el ensayo si es igual o inferior al 1% la pérdida experimentada. Sin embargo es importante mencionar que, según la Farmacopea Argentina, para comprimidos efervescentes y masticables, pueden aceptarse especificaciones diferentes de friabilidad, ya que los mismos requieren condiciones especiales de envasado para evitar daños (Farmacopea Argentina, 2002). Si ocurre decapado se inhabilita el ensayo y los comprimidos son declarados insatisfactorios en la comprobación de su friabilidad (Real Farmacopea Española, 2002)

#### **3.4.2. Resistencia de los comprimidos a la rotura**

Este ensayo tiene como finalidad la determinación, en condiciones definidas, de la resistencia a la rotura de los comprimidos, medida como la fuerza necesaria para provocar su rotura por aplastamiento.

El aparato es una mordaza con dos mandíbulas enfrentadas que se desplazan una hacia la otra. La superficie de aplastamiento de las mandíbulas es plana y más grande que la zona de contacto con el comprimido. En el punto de ruptura, el punzón se destraba automáticamente, leyéndose en dial o en un calibre el valor final de ruptura. La fuerza se mide en kilogramos, y cuando se usa en producción se considera que el rango óptimo para una tableta satisfactoria es una dureza mayor de 4 Kg (Helman, 1982) (Gennaro, 1998). Un valor de 6 Kg-f es un buen indicativo de dureza para una tableta no recubierta. Lo ideal es que se establezca un buen nivel de dureza para una tableta para que tenga una adecuada friabilidad y disolución (Rojas, 2004).

### 3.4.3. Uniformidad de masa

Los comprimidos no recubiertos y, salvo excepción justificada y autorizada, los comprimidos con cubierta pelicular, satisfacen el ensayo de uniformidad de masa para las preparaciones unidosis.

Pesar individualmente 20 unidades o, para las preparaciones unidosis presentadas en envases individuales, el contenido de 20 unidades escogidas al azar y determinar la masa media. La masa individual de como máximo 2 de las 20 unidades puede desviarse de la masa media en un porcentaje más elevado que el indicado en el Anexo No. 2; pero la masa de ninguna unidad puede desviarse en más del doble de este porcentaje. (Real Farmacopea Española, 2002)

### 3.4.4. Disgregación

Este ensayo está destinado a determinar la mayor o menor aptitud de los comprimidos y las cápsulas para disgregarse, en medio líquido, en el tiempo prescrito. Utilizando el aparato en las condiciones experimentales que se describen a continuación, la disgregación se considera terminada cuando:

- a) No queda residuo sobre la rejilla,
- b) Si queda residuo, éste está constituido solamente por una masa blanda que no constituye un núcleo palpable y no impregnado,
- c) No permanecen sobre la rejilla más que fragmentos de recubrimiento en caso que el comprimido fuera recubierto.

La parte principal del aparato a utilizar (Ver Anexo No. 3) está constituida por un ensamblaje rígido que soporta 6 tubos cilíndricos de vidrio. Cada tubo tiene una longitud de  $77,5 \pm 2,5$  mm y un diámetro interno de 21,5 mm; la pared tiene un espesor de aproximadamente 2 mm. Cada uno de estos tubos está provisto de un disco cilíndrico de materia plástica transparente de una densidad relativa de 1,18 a 1,20. Cada disco está atravesado de parte a parte por cinco orificios de 2 mm de diámetro: un orificio central y otros cuatro equidistantes entre ellos y dispuesto sobre un círculo de 6 mm de radio; la cara lateral del disco está provista de cuatro muescas, equidistantes entre sí, de 9,5 mm de longitud por 2,55 mm de profundidad en la parte superior y de 1,6 mm por 1,6 mm en la parte inferior. Los

tubos se mantienen verticales mediante dos placas, separadas y superpuestas, de materia plástica transparente, de 90 mm de diámetro y de 6 mm de espesor, atravesadas cada una por seis orificios. Los orificios son equidistantes del centro de la placa e igualmente espaciados entre sí (Real Farmacopea Española, 2002).

El volumen de líquido que se vierte en el recipiente debe ser tal que, cuando el conjunto está en la posición más elevada, la rejilla metálica se encuentra al menos a 15 mm por debajo de la superficie del líquido, y cuando el conjunto está en la posición más baja, la rejilla está al menos a 25 mm del fondo, manteniendo los extremos superiores de los tubos abiertos por debajo de la superficie del líquido.

#### **3.4.5. Disgregación de comprimidos efervescentes**

Colocar un comprimido en un vaso de precipitados que contenga 200 ml de agua R (agua destilada) de 15 °C a 25 °C. Se desprenden numerosas burbujas de gas. Cuando la emisión de burbujas alrededor del comprimido o sus fragmentos ha cesado, el comprimido se ha disgregado, disolviéndose o dispersándose en el agua, sin que se observe ningún aglomerado de partículas. Repetir la operación con otros cinco comprimidos. Los comprimidos satisfacen el ensayo si cada una de las seis muestras utilizadas se disgrega en menos de 5 min en las condiciones indicadas, salvo excepción justificada y autorizada (Real Farmacopea Española, 2002).

#### **3.5. Granulación**

De manera muy general, puede afirmarse que la industria farmacéutica se sirve de 3 métodos para fabricar comprimidos: granulación por vía húmeda, por vía seca y por compresión directa (Navascués, 2002)

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

### 3.5.1. Granulación de comprimidos efervescentes

Se realiza por medio de granulación por vía húmeda, en el que el proceso se divide en 3 pasos: (Srinath, 2011)

- a) Mezcla en seco y granulación (las cuáles se subdividen en ácida y básica),
- b) Lubricación de los gránulos,
- c) Compresión de los gránulos lubricados

### 3.5.2. Evaluación de gránulos

Las características ideales de una tableta que la hacen una forma de dosificación popular y aceptable son: compactibilidad, estabilidad física, la estabilidad química y la eficacia. En general, las características anteriores de la pastilla se deben a la calidad de la granulación de la que está hecha. Muchas variables de la formulación que están involucradas en la etapa de granulación puede afectar a las características de la misma. Por lo tanto, los métodos diferentes a medir las características determinadas de granulación han sido desarrollados para controlar idoneidad para la formación de comprimidos. Las principales características requeridas son las propiedades de flujo y compresibilidad (Lucas, 2011).

#### 3.5.2.1. Ángulo de reposo

Este es el ángulo de la pendiente formada por el cono producido respecto al plano horizontal cuando se le deja caer libremente un material desde el embudo. Entre menor sea el ángulo de reposo, mayor será el flujo del material y viceversa. Este tipo de ángulo mide la capacidad de movimiento o flujo del polvo (Rojas, 2004). Se deben mantener constantes las condiciones a las cuales se realizan las pruebas ya que la velocidad de flujo se afecta por el diámetro del orificio del embudo, fricción con las paredes y el tamaño de partícula del material.

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

Ángulo de reposo	Característica del flujo
Mayor a 50°	Sin flujo libre
30° a 50°	Poco flujo
Menor a 30°	Flujo fácil

#### 3.5.2.2. Densidad aparente ( $\delta_u$ ):

El volumen aparente incluye los espacios que existen entre las partículas y las burbujas de aire que se hayan incrustadas en éstas. Este tipo de densidad se utiliza para determinar la capacidad de los mezcladores y de la tolva. Experimentalmente se realiza con una muestra exactamente pesada de granulación que se añade cuidadosamente a una probeta con la ayuda de embudo. A continuación, se observa el volumen obtenido.

#### 3.5.2.3. Densidad verdadera ( $\delta_b$ ):

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

#### 3.5.2.4. Índice de compresibilidad:

Este parámetro depende del volumen aparente y volumen real del polvo o granulado. Se considera como satisfactorio cualquier valor obtenido mayor a 0. Dicho índice se define de la siguiente manera:

$$\text{ÍNDICE DE COMPRESIBILIDAD} = [(V_{\text{aparente}} - V_{\text{real}}) / V_{\text{aparente}}]$$

### 3.6. **Excipientes**

Además del principio activo, en un comprimido se incluyen normalmente varios excipientes cuya función consiste en garantizar que la operación de tableteo puede

efectuarse satisfactoriamente y garantizar que se preparan comprimidos de una calidad especificada. Los excipientes más utilizados corresponden a (Hernández, 2010):

- Diluyentes: Incrementan el volumen de polvo a comprimir y se usan para la elaboración de comprimidos en dosis inferiores a 50 mg. Se emplean almidón y derivados, sacarosa, lactosa, celulosa, sales de calcio, silicatos, ácido bórico
- Absorbentes: Se utilizan cuando en la formulación entran sustancias líquidas, con bajo punto de fusión o eutécticos. Se emplean almidón, lactosa, fosfato de calcio, carbonato de magnesio, aerosil.
- Aglutinantes: Actúan aglomerando sustancias que, de por sí, no se compactarían de forma estable. Se pueden utilizar en seco o añadir un vehículo acuoso o hidroalcohólico. Se utilizan azúcares como glucosa, sacarosa y sorbitol, polisacáridos como goma arábica, almidón, derivados celulósicos de tipo éter, proteínas como la gelatina o polímeros sintéticos como la polivinilpirrolidona (PVP)
- Desintegrantes: Provocan el desmoronamiento de la estructura del comprimido en contacto con los fluidos biológicos de la vía de administración, reduciéndolo a gránulos y, a continuación, en partículas. Los más utilizados son almidón, celulosas microcristalinas, polivinilpirrolidona (PVP), alginato, etc.
- Lubrificantes: Son sustancias que disminuyen las fricciones entre las partículas, tanto entre éstas (deslizantes) como con partes de la máquina de comprimir con las que entran en contacto (antiadherentes). Se pueden mencionar el talco, almidón seco, mezcla entre almidón y óxido de magnesio, benzoato de sodio, ácido bórico.
- Otros excipientes: En este grupo se incluyen vehículos para adición de los aglutinantes, humectantes para facilitar la disgregación, sustancias reguladoras de pH, colorantes y aromatizantes.

### 3.7. Cáscara de huevo

Es la primera barrera física que posee el huevo. Está revestida con una película protectora natural que impide la penetración microbiana. La cáscara es porosa, no es impermeable. Puede ser de diferentes colores, dependiendo de la raza de la gallina y no influye

en el valor nutritivo del alimento, ni sabor, grosor, características culinarias o en la calidad del huevo. (Di Marino, 2009)

Químicamente está formada por: Agua (1.6%), Carbonato de calcio en forma de calcita (93.6%), carbonato de magnesio (0.8%), fosfato tricálcico (0.7%) y finalmente materia orgánica (3.3%). Estructuralmente la cáscara de huevo está constituida por 4 capas:

- Membrana de la cáscara
- Capa mamilar
- Capa en empalizada
- Cutícula

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

### **3.7.1. Usos de la cáscara de huevo**

Actualmente el uso de la cáscara de huevo dentro de la industria farmacéutica y cosmética ha tomado importancia, especialmente al obtener resultados prometedores en su uso.

- I. La Investigación titulada: “Evaluación del desempeño de la cáscara de huevo como relleno en comprimidos de Acetaminofén, comparado con carbonato de calcio comercial” , realizada por Franklin Julián Lucas Vásquez como tesis de graduación de Licenciatura en Química Farmacéutica de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la Universidad de San Carlos de Guatemala, realizada en 2011 concluye que la cáscara de huevo puede ser utilizada como un excipiente de relleno en dichos comprimidos y que no existe diferencia significativa en las características físico-mecánicas entre ambos tipos de comprimidos. Además hace mención de la producción de efervescencia de la cáscara de huevo al encontrarse en un medio ácido (Lucas, 2011).
- II. La investigación titulada “Utilización de la cáscara de huevo y endocarpio de coco para formulación de geles y cremas exfoliantes”, realizada por Astrid

Gabriela Carías Menéndez como tesis de graduación de Licenciatura en Química Farmacéutica de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la Universidad de San Carlos de Guatemala, realizada en 2011 concluye que ambos desechos orgánicos pueden ser utilizados para la elaboración de geles y cremas exfoliantes y cumplen con las características físicas y microbiológicas necesarias (Carías, 2011).

- III. La investigación titulada “Positive effects of a chicken eggshell powder-enriched vitamin-mineral supplement on femoral neck bone mineral density in healthy late post-menopausal Dutch women” realizada por Anne Schaafsma, Jasper van Doormaal, Frits Muskiet, Gert Hofstede, Igor Pakan y Eveline van der Veer publicada en British Journal of Nutrition en 2002 concluye que el uso del polvo enriquecido de cáscara de huevo de gallina puede incrementar la densidad mineral ósea de la cadera de mujeres post-menopáusicas 12 meses posterior a su uso (Schaafsma, 2002).
- IV. La investigación titulada “Mineral, amino acid and hormonal composition of Chicken Eggshell Powder and the Evaluation of its use in Human Nutrition” realizada por Anne Schaafsma, Igor Pakan, Gert Hofstede, Frits Muskiet y Eveline van der Veer publicada en Poultry Science en el año 2000 concluye que el polvo de cáscara de huevo puede ser utilizado como fuente de calcio en la nutrición humana debido a que posee cerca del 39% de Calcio elemental, así como también cantidades importantes de Estroncio y bajos niveles de metales pesados como Aluminio, Plomo, Cadmio y Mercurio (Schaafsma, 2000).

#### **4. Justificación**

El huevo es un alimento habitual en la alimentación humana desde su origen, sin embargo, la cáscara que recubre dicho alimento es considerada como un desecho y comúnmente se tira a la basura, tanto a nivel residencial como comercial, representando una molestia para su desecho y además ser un foco de contaminación para el medio.

Hoy en día en el mundo entero se están buscando opciones para economizar y reutilizar materias para la fabricación de todo tipo de insumos y necesidades, no siendo una excepción la industria farmacéutica. Distintos estudios realizados en distintas partes del mundo validan dicha aseveración al observar el uso de distintos materiales que eran considerados como desecho para la manufactura de fármacos y cosméticos.

La cáscara de huevo, por el mismo hecho de ser un producto de desecho, el costo para su utilización en industria farmacéutica puede ser bajo y tiene como ventaja el hecho de solamente necesitar para su uso, un proceso de conminución y esterilización por calor.

Considerando lo mencionado anteriormente con el hecho de que la cáscara de huevo consta de más de 90% de Carbonato de calcio, provoca interés en hacer uso de este material de desecho como componente de desintegración de carácter básico en comprimidos efervescentes y de esta manera aportar datos de importancia para la Tecnología Farmacéutica en el continuo desarrollo e investigación de la utilización de materiales de desecho como componentes en formulaciones farmacéuticas.

## 5. Objetivos

### 5.1. Objetivo General

- 5.1.1. Evaluar el desempeño de la cáscara de huevo como componente de desintegración en la fabricación de comprimidos efervescentes

### 5.2. Objetivos Específicos

- 5.2.1. Desarrollar una formulación específica para comprimidos efervescentes haciendo uso de cáscara de huevo pulverizada como componente de desintegración y comparar con una formulación específica de comprimidos efervescentes que hacen uso de bicarbonato de sodio como componente de desintegración.
- 5.2.2. Determinar la influencia de la cáscara de huevo como componente de desintegración en el granulado (ángulo de reposo, densidad aparente y densidad verdadera).
- 5.2.3. Determinar la influencia de la cáscara de huevo como componente de desintegración en parámetros físico-mecánicos establecidos por la Real Farmacopea Española.
- 5.2.4. Verificar si los comprimidos efervescentes que utilizan cáscara de huevo como componente de desintegración poseen propiedades físico-mecánicas equiparables a las de los comprimidos efervescentes que utilizan bicarbonato de sodio como componente de desintegración.

## 6. Hipótesis

La cáscara de huevo puede ser utilizada como componente de desintegración en la fabricación de comprimidos efervescentes.

## 7. Materiales y Métodos

### 7.1. Universo

- Comprimidos Efervescentes y la cáscara de huevo

### 7.2. Muestra

- 3,000 comprimidos efervescentes que utilizan como componente de desintegración cáscara de huevo y 3,000 comprimidos efervescentes que utilizan como componente de desintegración bicarbonato de sodio.

### 7.3. Materiales

#### a) Materias primas

Materia prima	Función	Cantidad (g)	Porcentaje (%)
Acetaminofén	Principio activo	325.0	50.0
Ácido cítrico	Componente de desintegración ácido	42.2	6.5
Ácido tartárico	Componente de desintegración ácido	110.5	17.0
Polivinilpirrolidona (PVP)	Aglutinante	18.2	2.8
Maltodextrina	Edulcorante	2.6	0.4
Saborizante de manzana ácida	Saborizante	1.3	0.2
Caolín	Lubricante	5.9	0.9
*Bicarbonato de sodio	Componente de desintegración básico	144.3	22.2
*Cáscara de huevo pulverizada	Componente de desintegración básico	144.3	22.2
<b>TOTAL</b>		650.0	100

\* Tener en cuenta que el bicarbonato de sodio y la cáscara de huevo pulverizada son los componentes a comparar.

## b) Materiales y Cristalería

- Tamices de distinta numeración
- Mortero y pistilo
- Embudo de vidrio
- Pinzas
- Soporte universal
- Probeta volumétrica
- Beakers de 250, 500 y 1,000 mL
- Varillas de vidrio

## c) Equipo

- Friabilizador
- Durómetro
- Motor Universal
- Molino de malla y molino de bolas
- Tableteadora
- Horno de secado
- Balanza Analítica
- Balanza de humedad

**7.4. Métodos**

- i. Pretratamiento de la cáscara de huevo: Se realiza un lavado para separar la cáscara de la membrana proteínica del huevo, posteriormente se coloca dentro de un horno a 120°C para quemar la membrana sobrante que haya quedado adherida a la cáscara y se lava de nuevo. Para finalizar se disminuye el tamaño de partícula utilizando el molino de malla y el de bolas y se almacena para su posterior uso en la formulación de los comprimidos efervescentes.
- ii. Realización de una fórmula base para la realización de los comprimidos efervescentes, tanto los fabricados con cáscara de huevo como los fabricados con bicarbonato de sodio. (Peso total de cada lote: 650 g)
  - Granulación por vía húmeda: Pesar acetaminofén, ácido cítrico y ácido tartárico. Aglutinar con PVP utilizando una 30 mL mezcla etanol 70%: agua (4:1) y luego utilizar mesh # 12. Desechar en el horno a 60°C
  - Granulación por vía seca: Luego de 24 horas comprobar que la humedad se encuentra en el rango de 0.8-1.3%. Tamizar con mesh #24 utilizando molino de malla y luego mezclar con maltodextrina, caolín, saborizante y el componente de desintegración básico.

- iii. Pruebas de granulación (Ángulo de reposo, densidad aparente y densidad verdadera)
- iv. Fabricación de 6 lotes de comprimidos efervescentes que utilizan bicarbonato de sodio como componente de desintegración y 6 lotes de comprimidos efervescentes que utilizan cáscara de huevo como componente de desintegración.
- v. Especificaciones de cada comprimido efervescente:
  - Uso de punzón superior plano con logo: FACULTAD DE FARMACIA. 12 mm de diámetro
  - Uso de punzón inferior: Debe ser cóncavo, 12 mm de diámetro
  - Parte superior del comprimido: Debe ser plano, bordes lisos y leerse sobre el comprimido la frase: FACULTAD DE FARMACIA.
  - Parte inferior del comprimido: Debe ser cóncavo con bordes lisos
  - Medidas del comprimido: 12 mm de diámetro, 0.4 cm de altura y 0.6 cm de grosor (teniendo en cuenta que es un comprimido cóncavo)
  - Color: El comprimido debe ser de color blanco
- vi. Realización de pruebas físico-químicas establecidas en la Farmacopea Española para los comprimidos efervescentes obtenidos:
  - Friabilidad de comprimidos no recubiertos: Se considera satisfactorio el ensayo si es igual o inferior al 1% la pérdida experimentada, realizándose en 10 comprimidos de cada lote. Considerar que para comprimidos efervescentes y masticables, pueden aceptarse especificaciones diferentes de friabilidad, ya que los mismos requieren condiciones especiales de envasado para evitar daños (Farmacopea Argentina, 2002).
  - Resistencia de los comprimidos a la rotura: Es satisfactorio si el valor es superior a 4 Kg-F evaluando 10 comprimidos por cada lote.
  - Uniformidad de masa: La masa individual de como máximo 2 de las 20 unidades puede desviarse de la masa media en un 5% de 650 mg
  - Disgregación: Los comprimidos satisfacen el ensayo si cada una de las seis muestras utilizadas se disgrega en menos de 5 min en agua destilada (15 a 25°C)

### 7.5. Diseño de Investigación:

Se realizó en base a 12 lotes, 6 lotes de comprimidos efervescentes realizados con cáscara de huevo y 6 lotes de comprimidos efervescentes realizados con bicarbonato sódico. Cada lote consta de aproximadamente 500 comprimidos efervescentes.

A cada lote se le realizó 3 réplicas de las pruebas de granulación (fluidez, ángulo de reposo, densidad aparente y densidad verdadera), se determinó por medio de un análisis estadístico binomial si cumplen (satisfactorio) o no cumplen (no satisfactorio) respecto a los estándares establecidos previamente para dichas pruebas.

El siguiente paso fue la realización de 3 réplicas de cada una de las pruebas físico-mecánicas establecidas (Friabilidad, Resistencia de los comprimidos a la rotura, Uniformidad de masa y Disgregación). Con esto se obtuvieron 18 resultados de cada una de las variables (pruebas físico-mecánicas) de cada formulación realizada (una con bicarbonato sódico y otra con cáscara de huevo). Todos los resultados obtenidos en los análisis se operativizaron como satisfactorio o no satisfactorio, por lo que se hizo también un análisis estadístico binomial comparando respecto a los estándares establecidos en la Real Farmacopea Española. El producto se consideró satisfactorio si cumple con las 4 pruebas físico-mecánicas establecidas y por tanto se considera aprobado, si por lo menos no cumple con 1 de las 4 pruebas entonces se considera como no satisfactorio.

Para evaluar si la cáscara de huevo es apropiada como componente de desintegración en comprimidos efervescentes se hizo una prueba de hipótesis binomial en la que se establece que:  $H_0$  ( $p = 0,6$ ) y  $H_a$  ( $p > 0,6$ ), donde  $p$  es la frecuencia o proporción de éxitos esperados.  $H_0$  se rechazaría si de los 18 ensayos obtenidos en cada variable, se tiene éxito en 15 ensayos, para un nivel de significancia  $\alpha=0,05$ .

En la segunda parte, si se llegará a comprobar que la cáscara de huevo sí cumple según la Real Farmacopea Española como componente de desintegración, para verificar si son equiparables a los comprimidos efervescentes que utilizan bicarbonato sódico, se comparan por cada variable (pruebas físico-mecánicas) los valores promedio de cada formulación por medio de la prueba T de Student, definiendo las hipótesis de la siguiente manera, para un nivel de significancia  $\alpha=0,05$ :

$$H_0: \mu_{\text{cáscara de huevo}} = \mu_{\text{bicarbonato sódico}}$$

$$H_a: \mu_{\text{cáscara de huevo}} \neq \mu_{\text{bicarbonato sódico}}$$

## 8. Resultados

A continuación se presentan los resultados con los datos promedios obtenidos al realizar las pruebas de granulación (fluidez, índice de compresibilidad, ángulo de reposo y % humedad), observándose que los 12 lotes realizados cumplen satisfactoriamente con las pruebas de granulado. Todos los resultados son expresados como promedio de las mediciones  $\pm$  desviación estándar de cada lote

**Tabla No. 01A: “Pruebas de granulado en lotes con bicarbonato sódico”**

	GRANULADO CON BICARBONATO SÓDICO						
	1	2	3	4	5	6	PROMEDIO
<b>Fluidez</b>							
Especificación: Mala, Regular, Buena, Excelente	Buena	Buena	Buena	Buena	Buena	Buena	Buena
<b>Índice de compresibilidad</b>							
	0.093	0.100	0.072	0.059	0.100	0.051	0.079
Especificación: Flujo excelente si el valor es $\leq$ 0.10	$\pm 0.013$	$\pm 0.003$	$\pm 0.007$	$\pm 0.033$	$\pm 0.006$	$\pm 0.004$	$\pm 0.034$
<b>Ángulo de reposo (<math>\alpha</math>)</b>							
	37.744	38.507	33.588	31.569	37.414	35.419	35.707
Especificación: Ideal $< 30^\circ$ ; Aceptable $[30^\circ-50^\circ]$	$\pm 2.744$	$\pm 1.197$	$\pm 3.667$	$\pm 3.738$	$\pm 2.125$	$\pm 4.769$	$\pm 2.705$
<b>Humedad (%)</b>							
	0.910	0.810	1.283	1.287	1.043	0.937	1.045
Especificación: 0.80%-1.30%	$\pm 0.056$	$\pm 0.010$	$\pm 0.029$	$\pm 0.012$	$\pm 0.060$	$\pm 0.035$	$\pm 0.200$

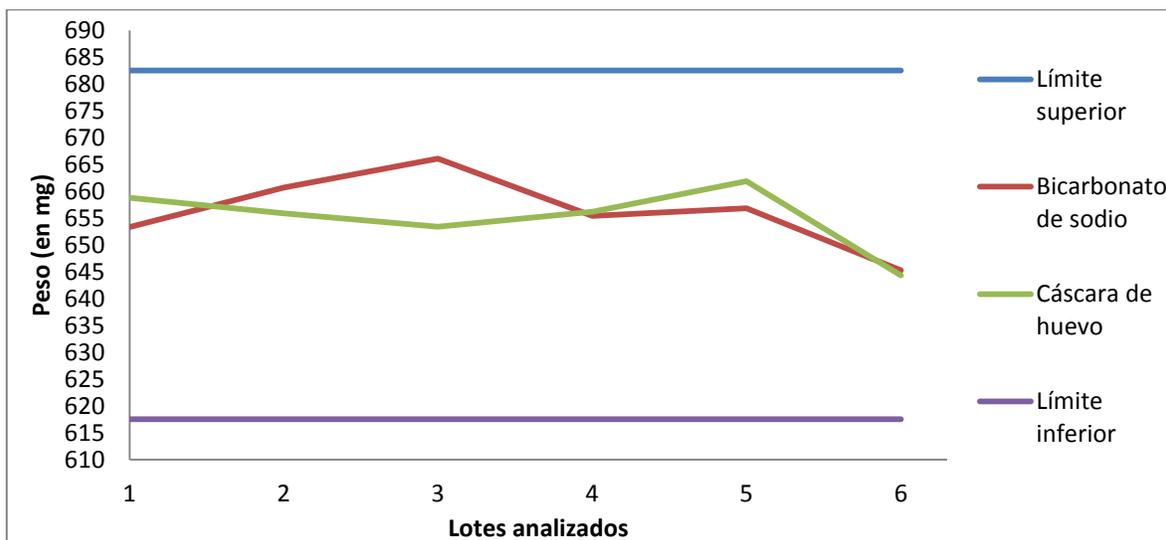
**Tabla No. 01B: “Pruebas de granulado en lotes con cáscara de huevo”**

	GRANULADO CON CÁSCARA DE HUEVO						
	A	B	C	D	E	F	PROMEDIO
<b>Fluidez</b>							
Especificación: Mala, Regular, Buena, Excelente	Buena	Buena	Buena	Buena	Buena	Buena	Buena
<b>Índice de compresibilidad</b>							
	0.129	0.15	0.067	0.082	0.114	0.173	0.119
Especificación: Flujo excelente si el valor es $\leq$ 0.10	$\pm 0.007$	$\pm 0.017$	$\pm 0.010$	$\pm 0.003$	$\pm 0.002$	$\pm 0.112$	$\pm 0.040$
<b>Ángulo de reposo (<math>\alpha</math>)</b>							
	34.058	37	36.361	32.464	39.208	33.676	35.461
Especificación: Ideal $< 30^\circ$ ; Aceptable $[30^\circ-50^\circ]$	$\pm 1.804$	$\pm 3.373$	$\pm 0.643$	$\pm 1.847$	$\pm 0.590$	$\pm 1.380$	$\pm 2.504$
<b>Humedad (%)</b>							
	0.88	1.23	1.28	1.293	1.217	0.85	1.125
Especificación: 0.80%-1.30%	$\pm 0.030$	$\pm 0.061$	$\pm 0.026$	$\pm 0.012$	$\pm 0.076$	$\pm 0.062$	$\pm 0.204$

Fuente: Datos experimentales (Ver Anexos No. 01 y No. 02)

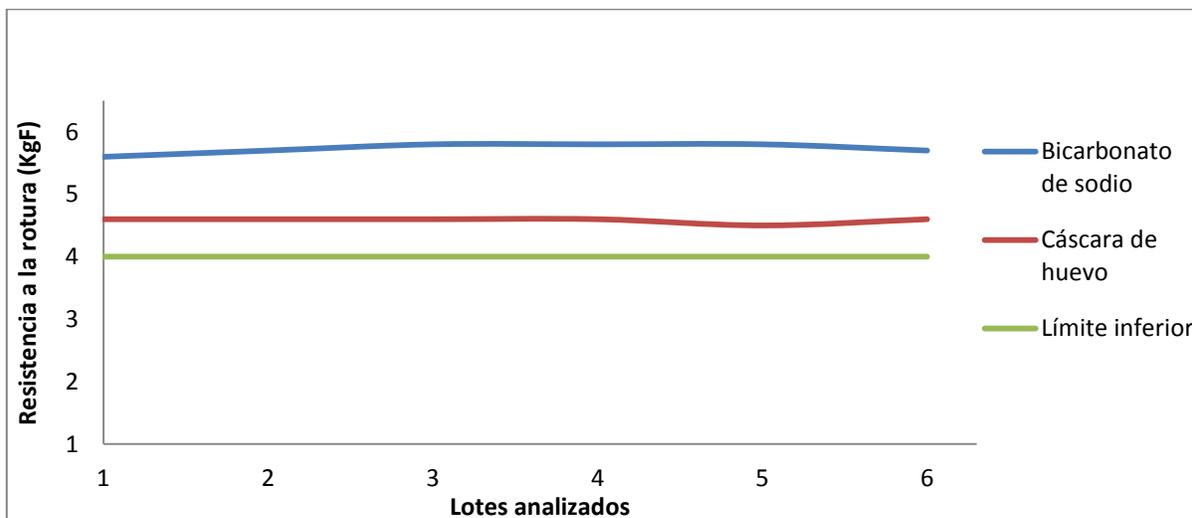
A continuación se presentan los resultados obtenidos, por medio de gráficas, en la evaluación de los parámetros físico-mecánicos (uniformidad de peso, resistencia a la rotura, friabilidad y desintegración) de los 12 lotes de comprimidos efervescentes.

**Gráfico No. 01:** “Prueba de Uniformidad de peso en los 12 lotes de comprimidos efervescentes”



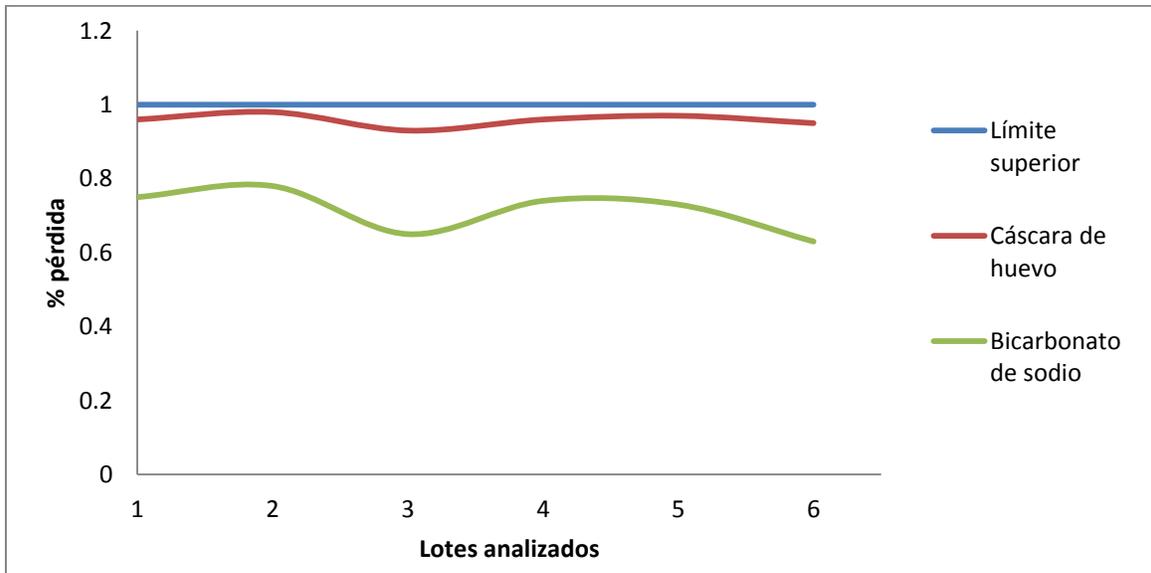
Fuente: Datos experimentales (Ver Anexos No. 03 y No. 04)

**Gráfico No. 02:** “Prueba de resistencia a la rotura en los 12 lotes de comprimidos efervescentes”



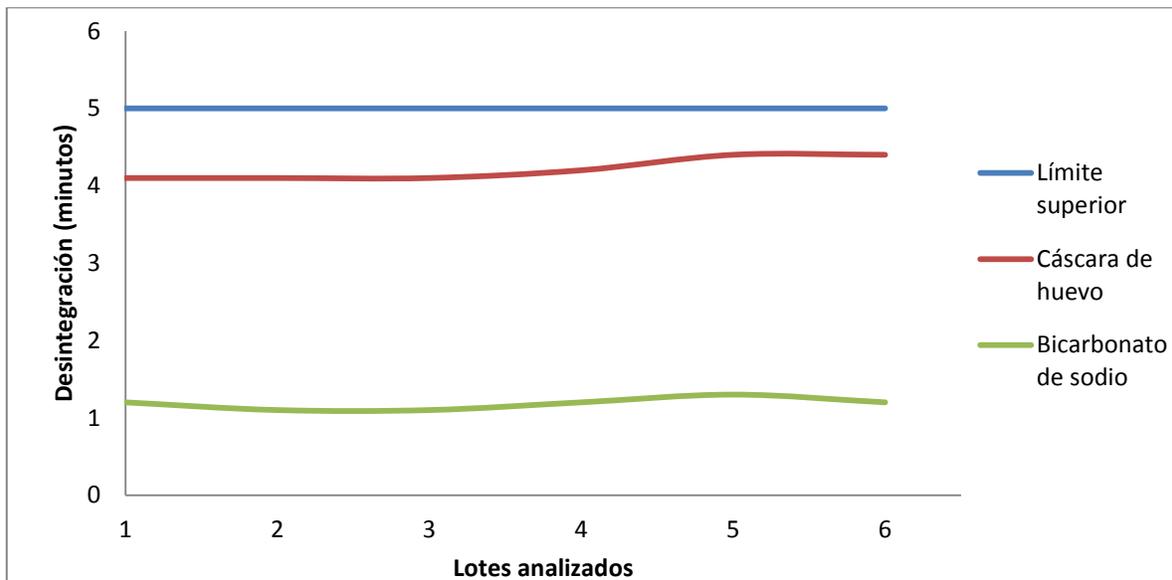
Fuente: Datos experimentales (Ver Anexos No. 05 y No. 06)

**Gráfico No. 03:** “Prueba de friabilidad en los 12 lotes de comprimidos efervescentes”



Fuente: Datos experimentales (Ver Anexos No. 07 y No. 08)

**Gráfico No. 04:** “Prueba de desintegración en los 12 lotes de comprimidos efervescentes”



Fuente: Datos experimentales (Ver Anexos No. 09 y No. 10)

A continuación se presenta por medio de tablas el análisis estadístico realizado en la investigación. Las primeras dos tablas expresan las pruebas de hipótesis por distribución binomial para las pruebas de granulado y físico-mecánicas de los lotes de comprimidos efervescentes. La última tabla expresa los datos obtenidos en la aplicación de la prueba de t de Student para la comparación de medias obtenidas de los parámetros físico-mecánicos evaluados en los comprimidos efervescentes.

**Tabla No. 02:** “Prueba de hipótesis por distribución binomial para pruebas de granulación en lotes de comprimidos efervescentes”

Parámetro físico-mecánico evaluado	Observación estadística
Fluidez	Todas las pruebas de granulación realizadas cumplen significativamente ( $P=0.0156$ ) según la prueba de hipótesis binomial.
( $\delta$ aparente - $\delta$ real)	
Ángulo de reposo	
Humedad	

Fuente: Datos experimentales (Ver Tabla No. 01)

**Tabla No. 03:** “Prueba de hipótesis por distribución binomial para pruebas físico-mecánicas en los lotes de comprimidos efervescentes”

Parámetro físico-mecánico evaluado	Observación estadística
Uniformidad de peso	Todas las pruebas físico-mecánicas evaluadas cumplen significativamente ( $P=0.0156$ ) según la prueba de hipótesis binomial.
Resistencia a la rotura	
Friabilidad	
Desintegración	

Fuente: Datos experimentales (Ver Anexos No. 03 al No. 10)

**Tabla No. 04:** “Tabla de comparación de medias para prueba t de Student”

Parámetro físico-mecánico	Efervescentes con bicarbonato de sodio	Efervescentes con cáscara de huevo	Valor P*
	Promedio ± DS	Promedio ± DS	
Uniformidad de peso	656.2664 ± 6.7427 mg	655.0886 ± 5.9728 mg	0.5827
Resistencia a la rotura	5.7443 ± 0.1720 KgF	4.6099 ± 0.0669 KgF	< 0.0001
Friabilidad	0.7112% ± 0.07%	0.9593% ± 0.03%	< 0.0001
Desintegración	1.1802 ± 0.07468 minutos	4.2140 ± 0.1547 minutos	< 0.0001

Fuente: Datos experimentales (Ver Anexos No. 11)

\*Hay diferencia significativa si el valor es  $\leq 0.05$

## 9. Discusión de Resultados

La efervescencia ha demostrado su utilidad para administración por vía oral de formulaciones farmacéuticas. Los comprimidos efervescentes han sido diseñados para ser disueltos y dispersados en medio acuoso previo a su administración, dicho comprimido se rompe internamente por la liberación continua de CO<sub>2</sub> formado por una reacción ácido-base por dos componente de la formulación (Srinath, 2011). La investigación realizada se basa en la evaluación de la sustitución del componente básico de desintegración (bicarbonato de sodio) por el carbonato de calcio presente en la cáscara de huevo, respecto a su influencia en la realización de pruebas físico-mecánicas de comprimidos. Previo a la evaluación de dichos parámetros se realizaron pruebas piloto con la intención de obtener una formulación para comprimidos efervescentes que fuera funcional y fácilmente reproducible. En el proceso de formulación se estableció previamente que se realizaría una granulación húmeda de los componentes ácidos y excipientes con el principal objetivo de unificar el tamaño de los polvos por medio de la humectación y tamizaje; posterior al tamizaje de los gránulos obtenidos se procedía a mezclarlos con el componente de desintegración básico.

Al finalizar se obtuvieron 12 lotes granulados listos para tabletear, 6 lotes con bicarbonato de sodio y 6 lotes con cáscara de huevo como componentes básicos de desintegración. En términos generales, el desempeño de la cáscara de huevo y el bicarbonato de sodio en los comprimidos efervescentes fue similar en la primera etapa, donde se realizaron pruebas de fluidez, índice de compresibilidad y ángulo de reposo de los granulados. En la Tabla No. 01 se observan los resultados obtenidos en la evaluación de dichas pruebas. En primer lugar se observa que todos los lotes de granulados tienen buena fluidez y todos cumplen las especificaciones establecidas para el índice de compresibilidad y ángulo de reposo. Al comparar las medias del índice de compresibilidad y de ángulo de reposo entre ambos componentes (Ver anexo No. 01 y No. 02) se observa un mayor índice de compresibilidad en los lotes que utilizan cáscara de huevo como componente básico de desintegración que los que utilizan bicarbonato (0.119 y 0.087 respectivamente), mientras que los valores de ángulo de reposo son menores para los comprimidos que utilizan cáscara de huevo que los que utilizan bicarbonato de sodio (35.46° y 35.70° respectivamente). Estos resultados indican que la utilización de cáscara de

huevo mejora la capacidad de flujo del granulado, disminuyendo el ángulo de reposo. El índice de compresibilidad es mayor debido a que el granulado que utiliza cáscara de huevo aumenta el espacio entre partículas, puesto que el tamaño de partícula es mayor y permite mayor compresibilidad. En el análisis estadístico (Ver Tabla No. 02) de los resultados obtenidos en la evaluación de los granulados se observa que todas las pruebas de granulación realizadas cumplen significativamente ( $P=0.0156$ ) según la prueba de hipótesis binomial propuesta (para  $\alpha=0.05$ ).

Para el proceso de tableteado es importante mencionar que se realizaron pruebas previas variando la fórmula cuali-cuantitativa de los comprimidos hasta obtener una formulación estable y fácilmente reproducible (Ver materiales y métodos). En dichas pruebas también se fijaron las condiciones necesarias de temperatura y humedad necesarias para realizar la compresión de los efervescentes. En primera instancia es necesario mencionar que era indispensable que la humedad de los granulados previo a su compresión fuera baja, ya que al absorber humedad los granulados daban problemas de decapado de los comprimidos al adherirse al punzón superior. Así también fue necesario el uso de un punzón inferior cóncavo para que los valores de dureza de los comprimidos fuera mayor y se pudiera cumplir con la especificación de la Farmacopea española.

Al finalizar el proceso de tableteado se procedió a hacer una comparación visual de los comprimidos que utilizaban bicarbonato de sodio y los que utilizaban cáscara de huevo, ambos cumplieron las especificaciones establecidas previamente tanto en el tamaño (diámetro y grosor del comprimido), y en ambos tipos de comprimidos se leía perfectamente el logo en la parte superior. Respecto al color del comprimido hubo una leve diferencia puesto a que en los comprimidos que utilizaban cáscara de huevo se observaban pequeños puntos de color amarillo pálido en toda la superficie del comprimido, esto se debía a que la cáscara de huevo no es totalmente blanca, sin embargo dicho cambio era poco perceptible y no afectaba en el aspecto visual del comprimido.

Respecto a los parámetros físico-mecánicos a evaluar, al realizar la prueba de uniformidad de peso (Ver Anexo No. 03 y 04) se puede observar que los 12 lotes cumplen con la especificación establecida en la Farmacopea Española puesto que ningún peso se desvía del peso establecido [617.5 – 682.5 mg] (Ver Gráfica No. 01).

Para los otros 3 parámetros físico-mecánicos evaluados, en términos generales es notorio que el desempeño de la cáscara de huevo es distinto. Al evaluar la dureza de los comprimidos (Ver Anexo No. 05 y 06) se observa que los lotes de comprimidos efervescentes de bicarbonato de sodio y de cáscara de huevo cumplen con la especificación establecida en la Farmacopea Española (dureza > 4 KgF) puesto que ningún valor promedio es menor a dicho valor (Ver Gráfica No. 02). Es notorio que al comparar los valores de dureza para ambos componentes hay gran diferencia, puesto que los valores de dureza en comprimidos con bicarbonato son superiores a los valores de dureza en los de cáscara de huevo; dicha modificación fue realizada puesto a que valores mayores de dureza en los comprimidos efervescentes con cáscara de huevo afectaban directamente en el tiempo de desintegración de los mismos provocando que no cumplieran con la especificación establecida por la Farmacopea Española.

Respecto a la friabilidad (Ver Anexo No. 07 y 08) se obtuvo como resultado que todos los lotes de comprimidos efervescentes con bicarbonato de sodio (% de pérdida promedio igual a 0.71%) o cáscara de huevo (% de pérdida promedio igual a 0.96%), cumplen con la especificación establecida por la Farmacopea española (menor al 1% de pérdida). Este valor establece la resistencia de los comprimidos a la manipulación, ya sea durante los procesos de acondicionamiento y empaque o en el transporte hasta llegar al consumidor final, aunque en el caso de los comprimidos efervescentes pueden ser aceptados valores distintos a los establecidos puesto que requieren de empaque y almacenamiento especial. En este caso nuevamente es notorio que los valores de porcentaje de pérdida en los comprimidos efervescentes con cáscara de huevo es mayor al de los que utilizan bicarbonato de sodio (Ver Gráfica No. 03); dicha diferencia es directamente relacionada al valor de dureza, al tener una dureza menor en los comprimidos el porcentaje de pérdida de los mismos será mayor.

Respecto a los tiempos de desintegración de los comprimidos efervescentes (Ver Anexo No. 09 y 10) se observa que todos los lotes de comprimidos efervescentes cumplen con la especificación establecida en la Farmacopea Española (tiempo de desintegración menor a 5 minutos); sin embargo también es notorio que los valores de tiempo de desintegración varían al comparar el tiempo de desintegración, puesto que los lotes de comprimidos efervescentes que utilizan bicarbonato de sodio presentan un tiempo de desintegración promedio de 1.2 minutos. En cuanto los comprimidos que utilizan cáscara de huevo desintegraban en un tiempo promedio de 4.2 minutos (Ver Gráfica No. 04). Dicha diferencia podría deberse a que el carbonato de sodio presente en la cáscara de huevo es una base más débil que el bicarbonato de sodio, lo cual se interpreta en que la reacción de neutralización es más lenta con dicha base. Es importante también mencionar que al realizar las pruebas de desintegración se observó que al finalizar la efervescencia de ambos comprimidos las soluciones resultantes no se observaban turbias e incluso la solución resultante de la efervescencia de comprimidos con cáscara de huevo era más clara, esto puede deberse a que la efervescencia de dichos comprimidos es más lenta.

En el análisis estadístico de las pruebas físico-mecánicas evaluadas (Ver Tabla No. 03) de los resultados obtenidos en la evaluación de todas las pruebas físico-mecánicas en los comprimidos efervescentes que utilizan bicarbonato de sodio o cáscara de huevo se observa que todas las pruebas de granulación realizadas cumplen significativamente ( $P=0.0156$ ) según la prueba de hipótesis binomial propuesta (para  $\alpha=0.05$ ) puesto que cumplen con la especificación establecida en la Farmacopea Española.

Para finalizar la investigación se evaluó si ambas formulaciones tienen propiedades físico-mecánicas equiparables por medio de la evaluación estadística t de Student de todos los parámetros obtenidos para cada formulación (6 lotes de cada formulación evaluadas por triplicado para un total de 18 datos por parámetro). En la Tabla No. 04 se puede observar que solamente para la prueba de uniformidad de peso no hay diferencia significativa ( $P \leq 0.05$ ) entre los lotes, ya que el valor P obtenido es de 0.5827, mientras que para los otros 3 parámetros físico-mecánicos si existe diferencia significativa ( $p < 0.0001$ ) por lo que se puede concluir que respecto a resistencia a la rotura, friabilidad y desintegración los comprimidos

efervescentes que utilizan cáscara de huevo como componente de desintegración no son equiparables con los que hacen uso de bicarbonato de sodio y solamente en el caso de la uniformidad de peso no hay diferencia significativa respecto a ambas formulaciones.

Al analizar todos los datos en conjunto se puede concluir que respecto al granulado la cáscara de huevo confiere mayor fluidez y mayor compresibilidad a los comprimidos efervescentes, así también que al hacer uso de la cáscara de huevo como componente de desintegración en comprimidos efervescentes si se cumplen con todos los parámetros físico-mecánicos establecidos (uniformidad de peso, resistencia a la rotura, friabilidad y desintegración), sin embargo solamente en el caso de la prueba de uniformidad de peso no hay diferencia significativa respecto a los comprimidos que utilizan bicarbonato de sodio como componente de desintegración.

## **10. Conclusiones**

- 10.1. La cáscara de huevo puede ser utilizada como componente de desintegración en comprimidos efervescentes.
- 10.2. El granulado con cáscara de huevo presenta mejores valores de ángulo de reposo e índice de compresibilidad, que se traduce en una mejor fluidez y una mayor compresibilidad.
- 10.3. Los lotes de comprimidos efervescentes que utilizan cáscara de huevo como componente de desintegración cumplen con todos los parámetros físico-mecánicos establecidos en la Farmacopea Española (Uniformidad de peso, resistencia a la rotura, friabilidad y desintegración).
- 10.4. Los lotes de comprimidos efervescentes que utilizan cáscara de huevo como componente de desintegración no presentan diferencia significativa respecto a la uniformidad de peso con los lotes de comprimidos efervescentes que utilizan bicarbonato de sodio ( $p = 0.5827$ ).
- 10.5. Los comprimidos efervescentes que utilizan cáscara de huevo presentan una diferencia significativa con los que utilizan bicarbonato de sodio al comparar los parámetros físico-mecánicos de resistencia a la rotura, friabilidad y desintegración ( $p < 0.0001$ ).

## 11. Recomendaciones

- 11.1. Se recomienda evaluar los parámetros físico-mecánicos en lotes que hagan uso de mezclas proporcionales de cáscara de huevo con bicarbonato de sodio.
- 11.2. Realizar pruebas de aceptación para consumo humano de los comprimidos efervescentes que utilizan cáscara de huevo como componente de desintegración.
- 11.3. Realizar un análisis de los costos de limpieza y trituración de la cáscara de huevo y evaluar si es factible su uso para la realización de comprimidos efervescentes a nivel industrial.
- 11.4. Continuar con la investigación de productos de origen natural y productos de desecho con potencial básico o ácido para la realización de comprimidos efervescentes y evaluar su influencia en los parámetros físico-mecánicos establecidos en la Farmacopea

## 12. Referencias

- Carías, A. (2011). Utilización de la cáscara de huevo y endocarpio de coco para formulación de geles y cremas exfoliantes. Tesis de Licenciatura en Química Farmacéutica. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala.
- Di Marino, S. (2009). El Huevo. Centro de Información Nutricional. Argentina. Fecha de consulta: 14/01/2013. Disponible en: <http://www.alimentacion-sana.com.ar/informaciones/chef/Huevos.htm>
- El-Hassan, A., Abedalla, A. (2012). Design, formulation & Evaluation of Senna effervescent tablet. Journal of Forest products & industries. 1(2). 21-25
- Farmacopea Argentina. (2002). Séptima Edición. Ministerio de Salud de la Nación, Secretaría de Políticas, Regulación y Relaciones Sanitarias. Argentina
- Fauli, C. (1993). Tratado de Farmacia Galénica. Luzán, 5. España. Pp. 904.
- Fernández, M. Arias, J. (2000). La cáscara de huevo: Un modelo de biomineralización. Monografías de Medicina Veterinaria, 20(2). Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias. Universidad de Chile. Fecha de consulta: 14/01/2013. Disponible en: <http://www.monografiasveterinaria.uchile.cl/index.php/MMV/article/viewArticle/5017/4901>
- Gennaro, R. et. al. (1998). Remington Farmacia. 18ª Edición. Editorial Médica Panamericana. Madrid, España.
- Helman, J. (1982). Farmacotecnia Teórica y Práctica. Editorial Continental. México. Volumen VI y VII.
- Hernández, G., Moreno, A., Zaragoza, F. (2010). Medipharm®. Tratado de Medicina Farmacéutica. Editorial Médica Panamericana. Madrid, España
- Lucas, F. (2011). Evaluación del desempeño de la cáscara de huevo como relleno en comprimidos de Acetaminofén, comparado con carbonato de calcio comercial. Tesis de Licenciatura en Química Farmacéutica. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala.

- Mendez, A. (2010). Extracción de almidón del banano verde (*Musa Sapientum* variedad *Cavendish*) producto de desecho de industrias bananeras y evaluación de su función como excipiente en la formulación de comprimidos. Tesis de Licenciatura en Química Farmacéutica. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala.
- Navascués, I., Hernández, F. (2002). Notas Galénicas: Operaciones farmacéuticas con los comprimidos (mezcla, granulación, compresión). *Panacea*, 3(8). 7-14. Fecha de consulta: 14/01/2013. Disponible en: <http://www.tremedica.org/panacea/IndiceGeneral/n8-NavascuesHernandez.pdf>
- Real Farmacopea Española (2002). Segunda Edición. Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid, España.
- Rosado, M. (2010). Evaluación del Tartrato Ácido de Potasio (Cremor Tártaro) como lubricante en granulados y comprimidos y su influencia en la desintegración, dureza y friabilidad. Tesis de Licenciatura en Química Farmacéutica. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala.
- Rojas, J. (2004). Parámetros de Calidad de los Comprimidos. Farmacotecnia I. Facultad de Química Farmacéutica. Universidad de Antioquía, Colombia. Fecha de consulta: 14/01/2013. Disponible en: [http://docencia.udea.edu.co/qf/farmacotecnia/09/control\\_calidad.html](http://docencia.udea.edu.co/qf/farmacotecnia/09/control_calidad.html)
- Schaafsma, A. et.al. (2000). Mineral, amino acid and hormonal composition of Chicken Eggshell Powder and the Evaluation of its use in Human Nutrition. *Poultry Science*. 79. 1833-1838.
- Schaafsma, A. et. al. (2002). Positive effects of a chicken eggshell powder-enriched vitamin-mineral supplement on femoral neck bone mineral density in healthy late post-menopausal Dutch women. *British Journal of Nutrition*. 87. 267-275
- Srinath, K.R. (2011). Formulation and Evaluation of Effervescent tablets of Paracetamol. *International Journal of Pharmaceutical Research & Development*, 3(3). 76-104.

### 13. Anexos

Anexo No. 01: “Resultados obtenidos en las pruebas a granulados con bicarbonato de sodio”

LOTE	Fluidez	Densidad aparente ( $\delta$ aparente)	Densidad real ( $\delta$ real)	Índice de compresibilidad	ESTADO	Ángulo de reposo ( $\alpha$ )	ESTADO
1	Buena	0.454	0.554	0.101	SATISFACTORIO	35.618	SATISFACTORIO
	Buena	0.455	0.556	0.101	SATISFACTORIO	36.733	SATISFACTORIO
	Buena	0.467	0.544	0.078	SATISFACTORIO	40.882	SATISFACTORIO
<b>PROMEDIO</b>		<b>0.458</b>	<b>0.551</b>	<b>0.093</b>		<b>37.744</b>	
2	Buena	0.385	0.526	0.142	SATISFACTORIO	39.890	SATISFACTORIO
	Buena	0.400	0.547	0.147	SATISFACTORIO	37.816	SATISFACTORIO
	Buena	0.392	0.537	0.145	SATISFACTORIO	37.816	SATISFACTORIO
<b>PROMEDIO</b>		<b>0.392</b>	<b>0.537</b>	<b>0.145</b>		<b>38.507</b>	
3	Buena	0.455	0.526	0.072	SATISFACTORIO	36.733	SATISFACTORIO
	Buena	0.458	0.524	0.065	SATISFACTORIO	34.472	SATISFACTORIO
	Buena	0.476	0.556	0.079	SATISFACTORIO	29.560	SATISFACTORIO
<b>PROMEDIO</b>		<b>0.463</b>	<b>0.535</b>	<b>0.072</b>		<b>33.588</b>	
4	Buena	0.476	0.500	0.024	SATISFACTORIO	30.838	SATISFACTORIO
	Buena	0.547	0.612	0.064	SATISFACTORIO	28.250	SATISFACTORIO
	Buena	0.500	0.588	0.088	SATISFACTORIO	35.618	SATISFACTORIO
<b>PROMEDIO</b>		<b>0.508</b>	<b>0.567</b>	<b>0.059</b>		<b>31.569</b>	
5	Buena	0.571	0.667	0.095	SATISFACTORIO	35.618	SATISFACTORIO
	Buena	0.643	0.750	0.107	SATISFACTORIO	36.733	SATISFACTORIO
	Buena	0.586	0.683	0.098	SATISFACTORIO	39.890	SATISFACTORIO
<b>PROMEDIO</b>		<b>0.600</b>	<b>0.700</b>	<b>0.100</b>		<b>37.414</b>	
6	Buena	0.667	0.714	0.048	SATISFACTORIO	40.882	SATISFACTORIO
	Buena	0.707	0.757	0.050	SATISFACTORIO	32.082	SATISFACTORIO
	Buena	0.729	0.785	0.056	SATISFACTORIO	33.294	SATISFACTORIO
<b>PROMEDIO</b>		<b>0.701</b>	<b>0.752</b>	<b>0.051</b>		<b>35.419</b>	
<b>PROMEDIO FINAL</b>		<b>0.520</b>	<b>0.607</b>	<b>0.087</b>		<b>35.709</b>	

Fuente: Datos experimentales

**Anexo No. 02: “Resultados obtenidos en las pruebas a granulados con cáscara de huevo”**

LOTE	Fluidez	Densidad aparente ( $\delta$ aparente)	Densidad real ( $\delta$ real)	Diferencia ( $\delta$ real - $\delta$ aparente)	ESTADO	Ángulo de reposo ( $\alpha$ )	ESTADO
A	Buena	0.435	0.556	0.121	SATISFACTORIO	34.472	SATISFACTORIO
	Buena	0.455	0.588	0.134	SATISFACTORIO	32.082	SATISFACTORIO
	Buena	0.478	0.611	0.133	SATISFACTORIO	35.618	SATISFACTORIO
<b>PROMEDIO</b>		<b>0.456</b>	<b>0.585</b>	<b>0.129</b>		<b>34.058</b>	
B	Buena	0.385	0.526	0.142	SATISFACTORIO	33.294	SATISFACTORIO
	Buena	0.417	0.556	0.139	SATISFACTORIO	39.890	SATISFACTORIO
	Buena	0.455	0.625	0.170	SATISFACTORIO	37.816	SATISFACTORIO
<b>PROMEDIO</b>		<b>0.419</b>	<b>0.569</b>	<b>0.150</b>		<b>37.000</b>	
C	Buena	0.455	0.526	0.072	SATISFACTORIO	36.733	SATISFACTORIO
	Buena	0.500	0.556	0.056	SATISFACTORIO	36.733	SATISFACTORIO
	Buena	0.473	0.547	0.075	SATISFACTORIO	35.618	SATISFACTORIO
<b>PROMEDIO</b>		<b>0.476</b>	<b>0.543</b>	<b>0.067</b>		<b>36.361</b>	
D	Buena	0.671	0.755	0.084	SATISFACTORIO	34.472	SATISFACTORIO
	Buena	0.667	0.750	0.083	SATISFACTORIO	32.082	SATISFACTORIO
	Buena	0.700	0.778	0.078	SATISFACTORIO	30.838	SATISFACTORIO
<b>PROMEDIO</b>		<b>0.679</b>	<b>0.761</b>	<b>0.082</b>		<b>32.464</b>	
E	Buena	0.632	0.747	0.115	SATISFACTORIO	38.868	SATISFACTORIO
	Buena	0.638	0.755	0.116	SATISFACTORIO	39.890	SATISFACTORIO
	Buena	0.615	0.727	0.112	SATISFACTORIO	38.868	SATISFACTORIO
<b>PROMEDIO</b>		<b>0.629</b>	<b>0.743</b>	<b>0.114</b>		<b>39.208</b>	
F	Buena	0.611	0.846	0.235	SATISFACTORIO	32.082	SATISFACTORIO
	Buena	0.653	0.696	0.044	SATISFACTORIO	34.472	SATISFACTORIO
	Buena	0.622	0.862	0.239	SATISFACTORIO	34.472	SATISFACTORIO
<b>PROMEDIO</b>		<b>0.629</b>	<b>0.801</b>	<b>0.173</b>		<b>33.676</b>	
<b>PROMEDIO FINAL</b>		<b>0.548</b>	<b>0.667</b>	<b>0.119</b>		<b>35.461</b>	

Fuente: Datos experimentales

**Anexo No. 03: “Resultados obtenidos en prueba de uniformidad de peso en lotes de comprimidos efervescentes con bicarbonato de sodio  
(en mg)”**

PRUEBA	1			2			3			4			5			6		
	R1	R2	R3															
T1	625.1	654.2	633.0	675.6	662.4	640.0	651.9	666.1	637.7	626.4	637.7	657.6	635.4	638.5	673.6	651.2	640.5	645.3
T2	676.1	647.0	680.0	651.5	669.6	668.4	663.6	668.4	676.3	668.1	656.0	676.3	643.4	667.0	642.3	635.5	657.4	681.8
T3	674.1	673.6	660.4	668.5	659.2	658.0	681.4	645.9	671.3	657.6	651.8	631.1	665.8	657.6	678.7	636.5	649.1	669.3
T4	624.8	630.5	651.7	653.0	668.9	624.5	626.6	637.8	682.0	670.3	673.3	633.6	655.5	671.6	641.4	642.0	635.3	680.8
T5	664.5	631.6	626.9	677.0	674.5	665.1	673.7	665.1	677.1	670.0	667.0	647.7	674.3	675.6	655.5	629.7	647.0	651.6
T6	654.7	646.4	660.0	656.7	630.6	668.4	681.0	678.2	667.9	663.3	667.9	667.9	665.4	666.9	670.2	648.7	648.5	648.9
T7	678.5	642.4	661.6	659.3	663.2	669.6	653.0	669.6	680.0	662.8	660.3	640.1	655.7	669.3	663.8	642.9	618.4	639.3
T8	667.5	678.6	642.3	638.6	679.2	647.2	679.3	647.2	675.8	657.2	675.8	675.8	649.1	656.0	681.5	649.4	653.1	635.8
T9	632.8	645.8	663.8	672.4	656.6	676.6	678.9	676.6	676.6	659.7	656.6	646.9	656.0	634.9	644.1	631.9	658.9	633.1
T10	633.2	625.2	623.1	663.3	670.2	650.1	645.6	660.0	671.6	658.7	641.1	671.6	658.6	675.1	651.7	678.7	639.3	651.9
T11	662.9	670.2	648.2	675.8	646.1	655.7	662.8	655.7	655.7	647.8	633.8	655.7	642.2	633.3	636.9	653.5	635.8	639.4
T12	663.1	644.4	669.0	620.0	646.2	662.9	680.0	662.9	652.1	647.3	627.6	652.1	676.8	658.0	641.3	636.9	643.3	635.4
T13	635.0	629.9	668.1	658.0	655.9	663.5	673.7	673.0	643.2	668.9	643.2	643.2	669.2	668.9	655.9	644.0	671.8	623.0
T14	673.6	676.2	660.3	673.5	630.0	659.0	649.7	659.0	650.8	650.7	650.8	650.8	629.4	650.7	660.0	634.9	639.4	638.2
T15	680.8	641.4	655.4	668.9	643.1	673.4	655.0	673.4	681.8	639.3	677.7	670.1	652.4	641.2	661.6	643.2	659.9	649.6
T16	665.1	660.0	667.7	637.7	666.0	670.9	675.2	670.9	662.9	635.8	662.9	642.8	669.5	636.7	662.2	646.7	633.0	643.5
T17	664.3	627.5	671.7	674.1	625.5	676.0	675.1	676.0	658.5	662.5	658.5	648.8	659.6	660.3	643.4	634.7	650.1	645.5
T18	622.1	678.7	653.9	678.9	681.1	679.8	682.2	679.8	675.1	675.5	650.7	645.0	654.9	670.9	678.0	648.2	649.6	655.3
T19	662.6	641.5	660.0	666.8	678.0	664.3	666.0	664.3	656.4	644.6	656.4	676.1	667.1	644.6	680.9	644.1	643.5	624.8
T20	629.7	647.9	658.3	665.0	667.9	658.5	681.9	668.2	678.8	655.7	641.6	678.8	657.4	650.2	621.0	653.1	642.3	621.6
PROMEDIO	654.5	649.7	655.8	661.7	658.7	661.6	666.8	664.9	666.6	656.1	654.5	655.6	656.9	656.4	657.2	644.3	645.8	645.7
	653.3			660.7			666.1			655.4			656.8			645.3		
DICTAMEN	Cumple																	

Fuente: Datos experimentales

**Anexo No. 04: “Resultados obtenidos en prueba de uniformidad de peso en lotes de comprimidos efervescentes con cáscara de huevo (en mg)”**

PRUEBA	A			B			C			D			E			F		
	R1	R2	R3															
T1	665.3	643.2	672.7	657.8	656.6	647.3	661.5	634.8	644.6	666.4	675.0	681.2	640.0	666.2	634.6	617.6	644.1	637.6
T2	679.3	680.1	675.1	659.5	648.8	642.3	676.2	636.3	677.0	663.8	663.2	665.3	668.4	679.3	680.9	638.3	647.0	638.3
T3	653.1	653.1	677.8	671.5	657.6	650.7	659.9	681.8	661.3	661.0	660.0	660.0	658.0	663.1	666.7	649.1	673.6	639.9
T4	677.5	677.5	670.9	656.0	670.3	662.8	656.3	659.8	654.4	662.9	676.6	678.0	674.5	677.5	676.2	628.2	640.8	628.2
T5	630.1	636.7	679.6	670.1	666.3	657.2	649.9	654.4	666.0	666.8	666.8	663.4	665.1	640.1	668.9	651.8	631.6	656.2
T6	645.8	645.8	625.1	659.0	666.6	659.7	647.0	667.1	677.8	657.1	657.1	658.5	668.4	645.8	645.8	638.8	656.2	650.9
T7	680.5	680.5	680.9	633.4	639.3	658.7	656.3	667.8	650.3	663.4	665.5	665.5	669.6	680.5	680.5	645.2	632.6	645.2
T8	643.3	655.5	645.8	663.4	635.8	647.8	666.6	654.8	654.1	679.2	680.0	675.0	647.2	653.2	674.1	676.6	666.7	676.6
T9	671.7	671.7	636.3	672.6	662.5	644.6	672.3	667.8	676.3	649.8	634.5	633.2	676.6	671.7	618.9	635.8	635.1	675.4
T10	675.1	675.1	655.4	663.7	675.5	641.8	661.8	655.6	633.4	678.6	678.1	635.5	670.9	677.8	677.8	639.2	625.2	640.3
T11	677.8	677.8	641.8	655.0	647.3	654.2	660.8	651.2	625.0	633.8	635.2	635.2	655.7	666.3	636.7	647.8	670.2	657.8
T12	640.6	670.9	653.5	625.7	642.3	664.5	671.7	641.8	631.6	653.0	650.7	650.9	662.9	650.9	656.9	643.6	635.4	653.3
T13	679.6	679.6	651.3	642.2	650.7	659.5	656.4	645.0	669.8	644.2	644.2	649.9	663.5	679.6	670.0	627.5	635.9	627.5
T14	680.9	625.1	646.7	654.2	662.8	650.6	646.0	658.1	628.6	635.2	635.2	635.2	659.0	681.9	681.9	638.9	676.2	640.9
T15	645.8	645.8	677.9	664.5	657.2	673.9	621.1	661.3	623.7	663.7	663.7	663.7	673.4	646.9	635.5	647.9	651.2	647.9
T16	636.3	663.6	656.4	659.5	659.7	650.2	638.4	643.0	666.9	617.8	623.4	621.5	670.9	646.7	640.8	643.4	650.3	643.4
T17	655.4	655.4	644.4	650.6	658.7	671.8	635.1	645.5	668.9	655.3	656.7	666.7	676.0	652.5	625.7	637.0	638.9	627.7
T18	641.8	641.8	660.1	673.9	647.8	655.5	632.4	624.2	655.5	666.9	667.8	667.2	659.8	661.9	633.1	642.6	677.2	623.7
T19	653.5	663.4	671.8	650.2	644.6	677.8	634.9	657.9	670.0	669.0	670.0	621.4	664.3	653.5	675.9	640.0	641.5	620.0
T20	642.1	642.1	645.0	647.6	641.8	660.0	639.5	666.1	651.1	654.7	666.6	630.8	658.5	675.4	679.9	641.6	624.0	644.3
PROMEDIO	<b>658.8</b>	<b>659.2</b>	<b>658.4</b>	<b>656.5</b>	<b>654.6</b>	<b>656.5</b>	<b>652.2</b>	<b>653.7</b>	<b>654.3</b>	<b>657.1</b>	<b>658.5</b>	<b>652.9</b>	<b>664.1</b>	<b>663.5</b>	<b>658.0</b>	<b>641.5</b>	<b>647.7</b>	<b>643.8</b>
	<b>658.8</b>			<b>655.9</b>			<b>653.4</b>			<b>656.2</b>			<b>661.9</b>			<b>644.3</b>		
DICTAMEN	<b>Cumple</b>																	

Fuente: Datos experimentales

**Anexo No. 05:** “Resultados obtenidos en prueba de resistencia a la rotura en lotes de comprimidos efervescentes con bicarbonato de sodio  
(en KgF)”

PRUEBA	1			2			3			4			5			6		
	R1	R2	R3															
T1	4.6	7.1	7.6	7.1	4.6	6.6	6.6	7.1	7.6	5.1	4.6	6.1	7.6	4.6	5.1	6.6	9.7	7.6
T2	6.6	7.1	5.1	5.6	6.6	4.6	5.1	7.1	5.1	6.1	4.1	7.6	4.1	5.1	7.6	6.1	4.1	4.1
T3	4.1	4.1	6.1	5.6	5.6	4.6	6.1	4.1	6.1	4.6	6.1	4.1	4.6	5.1	5.1	5.1	5.1	5.1
T4	5.1	5.1	4.1	6.1	6.6	7.6	6.1	5.1	4.1	4.1	7.6	5.6	4.1	6.1	5.1	5.1	4.1	6.6
T5	5.1	4.1	5.6	4.6	5.1	4.6	4.6	5.1	5.6	6.1	5.1	6.6	4.1	8.2	4.1	6.1	5.1	6.6
T6	5.6	7.1	4.6	6.1	4.6	6.1	7.6	7.1	5.6	7.6	5.6	5.6	7.1	4.6	5.1	4.6	6.1	4.1
T7	7.6	6.6	4.6	5.1	7.6	5.6	5.1	6.6	4.6	6.6	6.6	6.6	6.6	7.1	7.6	7.1	5.1	5.1
T8	6.1	5.6	4.6	4.6	4.6	5.1	4.1	4.1	6.6	5.6	4.6	4.1	4.1	8.2	5.6	4.6	6.1	7.1
T9	5.1	5.6	5.1	6.6	6.6	5.1	6.6	5.1	6.6	6.6	7.1	5.1	7.6	4.6	7.1	4.6	5.6	6.6
T10	7.1	6.1	5.6	5.6	5.6	5.6	7.6	6.1	4.6	6.6	7.1	5.6	6.1	4.6	7.1	5.6	6.1	6.6
PROMEDIO	5.7	5.9	5.3	5.7	5.8	5.6	6.0	5.8	5.7	5.9	5.9	5.7	5.6	5.8	6.0	5.6	5.7	6.0
	5.6			5.7			5.8			5.8			5.8			5.8		
DICTAMEN	Cumple																	

Fuente: Datos experimentales

**Anexo No. 06:** “Resultados obtenidos en prueba de resistencia a la rotura en lotes de comprimidos efervescentes con cáscara de huevo (en KgF)”

PRUEBA	A			B			C			D			E			F		
	R1	R2	R3															
<b>T1</b>	5.1	5.1	4.6	5.1	4.6	5.1	5.1	4.1	5.1	4.1	4.6	5.1	5.6	4.1	4.6	5.1	4.6	5.1
<b>T2</b>	4.1	5.1	5.1	4.6	4.6	4.6	4.1	5.1	5.1	4.1	5.1	4.6	5.6	5.1	4.1	5.1	5.6	4.1
<b>T3</b>	4.6	4.1	4.6	4.1	4.1	4.6	5.6	4.6	5.6	5.1	4.1	4.6	4.6	4.6	4.1	4.6	4.6	4.6
<b>T4</b>	5.1	4.1	5.1	4.1	5.6	4.6	4.1	4.1	4.1	4.1	5.6	4.1	4.1	5.6	6.1	4.6	4.1	5.1
<b>T5</b>	4.6	5.6	6.1	4.6	5.6	4.6	4.1	5.6	4.1	4.6	4.6	5.6	4.1	4.6	4.6	4.6	5.1	4.1
<b>T6</b>	4.6	4.1	4.1	4.1	4.6	5.1	4.6	5.1	5.1	5.6	4.1	5.1	4.1	4.6	4.1	5.1	4.6	4.6
<b>T7</b>	5.1	5.1	4.1	5.1	4.1	4.6	6.1	4.6	4.6	5.1	4.1	4.6	4.1	4.1	4.1	4.6	4.1	4.6
<b>T8</b>	4.1	5.1	4.1	6.1	4.1	4.6	4.1	5.1	4.6	4.6	4.6	4.6	4.1	5.1	4.6	4.1	4.6	5.1
<b>T9</b>	4.1	4.1	4.1	4.6	4.6	4.1	4.1	4.1	4.1	4.1	4.6	4.1	4.6	4.1	4.1	4.6	4.1	4.6
<b>T10</b>	4.6	4.1	4.1	4.6	4.1	4.1	4.6	4.1	4.1	4.1	5.1	4.6	4.1	4.6	4.1	4.6	4.6	4.6
<b>PROMEDIO</b>	<b>4.6</b>	<b>4.6</b>	<b>4.6</b>	<b>4.7</b>	<b>4.6</b>	<b>4.6</b>	<b>4.6</b>	<b>4.6</b>	<b>4.6</b>	<b>4.5</b>	<b>4.6</b>	<b>4.7</b>	<b>4.5</b>	<b>4.6</b>	<b>4.4</b>	<b>4.7</b>	<b>4.6</b>	<b>4.6</b>
	<b>4.6</b>			<b>4.6</b>			<b>4.6</b>			<b>4.6</b>			<b>4.5</b>			<b>4.6</b>		
<b>DICTAMEN</b>	<b>Cumple</b>																	

Fuente: Datos experimentales

**Anexo No. 07:** “Resultados obtenidos en prueba de friabilidad en lotes de comprimidos efervescentes con bicarbonato de sodio”

LOTE	REPETICIÓN	Peso Inicial	Peso final	% pérdida	PROMEDIO	DICTAMEN
1	1	6.9224	6.8676	0.79%	0.75%	Cumple
	2	6.6178	6.5657	0.79%		
	3	6.6709	6.6271	0.66%		
2	1	6.6792	6.6285	0.76%	0.78%	Cumple
	2	6.8666	6.8127	0.78%		
	3	6.7133	6.6605	0.79%		
3	1	6.7920	6.7474	0.66%	0.65%	Cumple
	2	6.7350	6.6924	0.63%		
	3	6.8750	6.8298	0.66%		
4	1	6.7224	6.6688	0.80%	0.74%	Cumple
	2	6.5798	6.5294	0.77%		
	3	6.8636	6.8190	0.65%		
5	1	6.7541	6.7015	0.78%	0.73%	Cumple
	2	6.6178	6.5672	0.76%		
	3	6.8668	6.8221	0.65%		
6	1	6.9408	6.8991	0.60%	0.63%	Cumple
	2	6.8622	6.8183	0.64%		
	3	6.8565	6.8126	0.64%		
<b>PROMEDIO</b>					<b>0.71%</b>	<b>Cumple</b>

Fuente: Datos experimentales

**Anexo No. 08:** “Resultados obtenidos en prueba de friabilidad en lotes de comprimidos efervescentes con cáscara de huevo”

LOTE	REPETICIÓN	Peso Inicial	Peso final	% pérdida	PROMEDIO	DICTAMEN
A	1	6.6127	6.5476	0.98%	0.96%	Cumple
	2	6.5557	6.4955	0.92%		
	3	6.6161	6.5513	0.98%		
B	1	6.6610	6.5969	0.96%	0.98%	Cumple
	2	6.6333	6.5675	0.99%		
	3	6.6352	6.5703	0.98%		
C	1	6.5895	6.5285	0.93%	0.93%	Cumple
	2	6.5532	6.4915	0.94%		
	3	6.5862	6.5251	0.93%		
D	1	6.6400	6.5752	0.98%	0.96%	Cumple
	2	6.5392	6.4791	0.92%		
	3	6.6664	6.6010	0.98%		
E	1	6.6651	6.6005	0.97%	0.97%	Cumple
	2	6.6634	6.5980	0.98%		
	3	6.7605	6.6948	0.97%		
F	1	6.5790	6.5184	0.92%	0.95%	Cumple
	2	6.6371	6.5731	0.96%		
	3	6.7224	6.6569	0.97%		
<b>PROMEDIO</b>					<b>0.96%</b>	<b>Cumple</b>

Fuente: Datos experimentales

**Anexo No. 09: “Resultados obtenidos en prueba de desintegración en lotes de comprimidos efervescentes con bicarbonato de sodio (en minutos)”**

PRUEBA	1			2			3			4			5			6		
	R1	R2	R3															
<b>T1</b>	1.2	1.0	1.4	1.3	1.0	1.3	1.4	1.2	1.3	1.5	1.5	1.3	1.3	1.3	1.3	0.8	1.3	1.1
<b>T2</b>	0.9	1.6	1.4	1.1	1.1	0.9	1.3	1.6	0.9	1.0	1.3	1.0	1.0	1.2	1.2	1.0	1.0	1.0
<b>T3</b>	0.8	1.6	1.5	0.9	1.2	1.1	1.2	1.0	1.1	1.2	1.0	1.1	1.1	1.2	1.7	1.1	1.1	1.0
<b>T4</b>	1.0	1.1	1.1	1.3	1.2	1.0	0.9	1.0	1.0	1.2	1.1	1.3	1.3	1.1	1.3	1.0	1.1	1.5
<b>T5</b>	0.9	1.6	1.0	1.3	1.0	0.9	1.1	0.9	1.1	1.0	1.2	1.3	1.5	1.4	1.3	1.5	1.3	1.3
<b>T6</b>	1.3	1.0	0.8	1.4	1.4	1.3	1.2	1.3	1.3	1.5	1.4	1.0	1.3	1.3	1.0	1.3	1.3	1.1
<b>PROMEDIO</b>	<b>1.0</b>	<b>1.3</b>	<b>1.2</b>	<b>1.2</b>	<b>1.2</b>	<b>1.1</b>	<b>1.2</b>	<b>1.1</b>	<b>1.1</b>	<b>1.2</b>	<b>1.2</b>	<b>1.1</b>	<b>1.3</b>	<b>1.3</b>	<b>1.3</b>	<b>1.1</b>	<b>1.2</b>	<b>1.2</b>
	<b>1.2</b>			<b>1.2</b>			<b>1.1</b>			<b>1.2</b>			<b>1.3</b>			<b>1.2</b>		
<b>DICTAMEN</b>	<b>Cumple</b>																	

Fuente: Datos experimentales

**Anexo No. 10:** “Resultados obtenidos en prueba de desintegración en lotes de comprimidos efervescentes con cáscara de huevo (en minutos)”

PRUEBA	A			B			C			D			E			F		
	R1	R2	R3															
<b>T1</b>	4.7	4.0	4.0	4.0	4.5	3.9	4.2	3.9	4.1	4.2	4.1	4.5	4.5	4.6	4.1	4.5	4.4	4.3
<b>T2</b>	4.4	4.0	3.8	3.8	3.6	3.8	4.4	4.0	4.3	4.2	4.2	4.2	4.3	4.4	4.4	4.3	4.6	4.0
<b>T3</b>	4.4	3.9	4.0	4.0	4.1	4.0	3.7	4.1	4.6	4.4	4.2	3.8	4.1	4.5	4.6	4.1	4.2	4.1
<b>T4</b>	3.7	4.0	4.5	4.2	3.9	4.0	4.5	3.8	3.9	3.9	4.2	4.1	4.6	4.6	4.3	4.3	4.4	4.5
<b>T5</b>	4.2	4.2	4.0	4.5	4.2	4.0	4.1	4.2	4.0	4.8	4.6	4.3	4.4	4.3	4.3	4.2	4.4	4.8
<b>T6</b>	4.5	4.1	4.1	4.5	4.2	4.0	3.9	4.0	3.9	4.3	4.1	4.7	4.3	4.2	4.5	4.6	4.6	4.7
<b>PROMEDIO</b>	<b>4.3</b>	<b>4.0</b>	<b>4.1</b>	<b>4.2</b>	<b>4.1</b>	<b>4.0</b>	<b>4.1</b>	<b>4.0</b>	<b>4.1</b>	<b>4.3</b>	<b>4.2</b>	<b>4.2</b>	<b>4.4</b>	<b>4.4</b>	<b>4.4</b>	<b>4.3</b>	<b>4.4</b>	<b>4.4</b>
	<b>4.1</b>			<b>4.1</b>			<b>4.1</b>			<b>4.2</b>			<b>4.4</b>			<b>4.4</b>		
<b>DICTAMEN</b>	<b>Cumple</b>																	

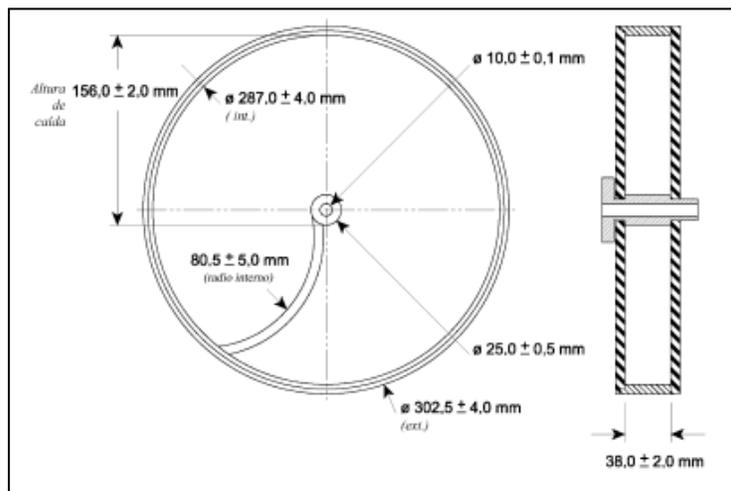
Fuente: Datos experimentales

**Anexo No. 11: “Prueba t de Student para comparación en los parámetros físico-mecánicos evaluados en lotes de comprimidos efervescentes”**

	Uniformidad de peso		Resistencia a la rotura		Friabilidad		Desintegración	
	Variable 1 (Bicarbonato de sodio)	Variable 2 (Cáscara de huevo)	Variable 1 (Bicarbonato de sodio)	Variable 2 (Cáscara de huevo)	Variable 1 (Bicarbonato de sodio)	Variable 2 (Cáscara de huevo)	Variable 1 (Bicarbonato de sodio)	Variable 2 (Cáscara de huevo)
<b>Media</b>	656.2664	655.0886	5.7443	4.6099	0.0071	0.0096	1.1802	4.2140
<b>Varianza</b>	45.4648	35.6739	0.0296	0.0045	5.192 E-7	6.716 E-8	0.0056	0.0239
<b>Valor F</b>	0.3113		0.0002		0.0001		0.0022	
<b>Tipo de varianza</b>	Iguales		Desiguales		Desiguales		Desiguales	
<b>Valor P (a 2 colas)</b>	0.5827		< 0.0001		< 0.0001		< 0.0001	

Fuente: Datos experimentales

**Anexo No. 12:** “Aparato de Friabilidad para comprimidos según la Real Farmacopea Española”



Fuente: Real Farmacopea Española (2002). Segunda Edición. Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid, España.

**Anexo No. 13:** “Tabla con la desviación en porcentaje permitida para la prueba de uniformidad de masa según la Real Farmacopea Española”

Forma farmacéutica	Masa media	Desviación en porcentaje
Comprimidos sin cubierta y comprimidos peliculares	80 mg o menos	10
	Más de 80 mg y menos de 250 mg	7,5
	250 mg o más	5
Cápsulas, granulados sin cubierta y polvos (en dosis únicas)	Menos de 300 mg	10
	300 mg o más	7,5
Polvos para preparaciones inyectables (en dosis únicas) <sup>(1)</sup>	Más de 40 mg	10
Supositorios y óvulos	Sin distinción de masa	5

Fuente: Real Farmacopea Española (2002). Segunda Edición. Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid, España.

### Anexo No. 14: “Fotografías”

- 14.1.** “Realización de la granulación húmeda de la parte ácida de un lote de comprimidos efervescentes”



- 14.2.** “Molienda en molino de malla del granulado obtenido por granulación húmeda de un lote de comprimidos efervescentes”



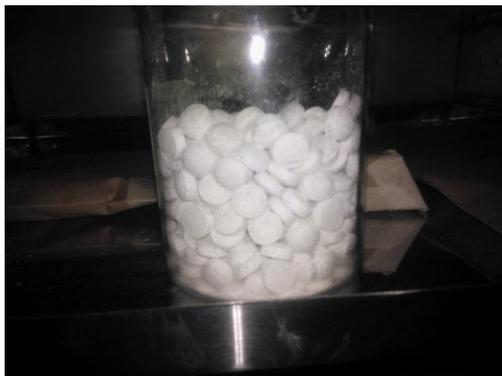
- 14.3. “Comparación visual de los comprimidos efervescentes (vista superior) con bicarbonato de sodio y cáscara de huevo”



- 14.4. “Comparación visual de los comprimidos efervescentes (vista inferior) con bicarbonato de sodio y cáscara de huevo”



- 14.5. “Resultado final de la compresión de un lote de efervescentes que contienen cáscara de huevo”



14.6. "Comparación del comportamiento de los comprimidos efervescentes con bicarbonato de sodio y cáscara de huevo en una prueba de desintegración"



14.7. "Realización de prueba de desintegración en comprimidos efervescentes que contienen cáscara de huevo"



**14.8.** “Realización de prueba de resistencia a la rotura en comprimidos efervescentes que contienen cáscara de huevo”

