

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA



**PROPUESTA DE UN METODO DE INCORPORACION DE VITAMINAS
LIQUIDAS LIPOFILICAS EN POLVOS ABSORBENTES DE ALTA
POROSIDAD Y SU INTEGRACION EN CAPSULAS DE GELATINA DURA.**

**TRABAJO DE GRADUACION PRESENTADO POR
MAYRA GARCIA ROSALES
LIDISZE ALEJANDRA NAVARRETE GONZALEZ**

**PARA OPTAR AL GRADO DE
LICENCIATURA EN QUIMICA Y FARMACIA**

MARZO DE 2011

SAN SALVADOR, EL SALVADOR, CENTRO AMERICA

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

RECTOR

MSc. RUFINO ANTONIO QUEZADA SANCHEZ

SECRETARIO GENERAL

MSc. DOUGLAS VLADIMIR ALFARO CHAVEZ

FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA

DECANO

LIC. SALVADOR CASTILLO AREVALO

SECRETARIA

MSc. MORENA LIZETTE MARTINEZ DE DIAZ

COMITE DE TRABAJO DE GRADUACION

COORDINADORA GENERAL

Licda. María Concepción Odette Rauda Acevedo

**ASESORA DE AREA DE INDUSTRIA FARMACEUTICA, COSMETICA Y
VETERINARIOS**

Licda. Ana Cecilia Monterrosa Fernández

**ASESORA DE AREA DE CONTROL DE CALIDAD DE PRODUCTOS
FARMACEUTICOS, COSMETICOS Y VETERINARIOS**

Licda. Zenia Ivonne Arévalo de Márquez

DOCENTE DIRECTOR

Lic. René Antonio Rodríguez Soriano

AGRADECIMIENTO

Primero y antes que nada agradecemos a Dios por estar presente en cada paso que damos, por fortalecer nuestro corazón e iluminar nuestra mente y por haber puesto en nuestro camino a aquellas personas que han sido soporte y compañía durante este periodo de estudio.

A nuestro asesor de tesis Licenciado René Antonio Rodríguez Soriano, por su esfuerzo y dedicación en inculcarnos responsabilidad, seriedad, rigor académico. Gracias Licenciado por todo lo recibido en este periodo.

A nuestras asesoras de área Licda. Zenia Ivonne Arévalo, Licda. Ana Cecilia Monterrosa y Licda. Odette Rauda, por los consejos recibidos, por el trato humano y su visión crítica que nos ayudaron a formarnos no solo como estudiantes sino como personas.

A don Toñito, Jaimito y Luis Alonso por el apoyo brindado en la parte experimental de nuestra investigación.

A Laboratorios Razel por su ayuda brindada con materia prima.

A Carmen y Abel por su compañía desde Obispo a Picota, eternamente gracias.

Mayra y Lidisze

DEDICATORIA

A mi Madre gracias por brindarme todo tu apoyo, comprensión y cariño durante mis años de estudio, te agradezco mamá por sacrificarte tanto por sacarme adelante.

A mi hija Camila por convertirse en la mayor inspiración que una madre puede sentir al querer sacarla adelante.

A toda mi familia por los buenos momentos, sus muestras de cariño y apoyo incondicional siempre.

A mi compañera Lidisze Navarrete por su esfuerzo y dedicación a esta causa en común de la cual pudimos salir adelante.

Mayra

DEDICATORIA

Te la dedico a ti mami por ser la persona que más admiro, mi inspiración, mi amiga incondicional, por respetar mis decisiones, por apoyarme siempre, por ese cariño que me das todos los días y creer en mí. TE AMO.

A Ivan, por enseñarme que no hay límites, que todo lo puedo lograr, por ser mi padrino, amigo, confidente, consejero, protector, guía, maestro pero sobre todo MI PADRE.

A mi abuela por todo el cariño incondicional, por estar siempre pendiente de mi, por consentirme, por tu comprensión y la alegría que me brindas todos los días.

Ale, Jose y Waldo, mi vida no sería la misma sin ustedes.

A Hector por estar siempre conmigo cuando te necesito, por cuidarme, respetarme y desearme siempre lo mejor. Sigue siendo parte de mi vida.

A Miriam, Eddie y Ximena por enseñarme que no es necesario tener el mismo apellido para ser familia. Los quiero.

A mi amiga y compañera de tesis Mayra por el apoyo brindado en esta aventura de la realización de este trabajo.

A mis amigos; Andrea, Karla, Isabel, Vane, Marielos, Ofe, Geral, Saul por los detalles que han tenido conmigo, por los momentos compartidos, por todas las veces que hemos reído juntos y las cosas que hemos logrado. Me alegro que estén conmigo MF's.

A todos los que no están al alcance de mi vista pero sé que siempre están conmigo...

Lidiasze

INDICE

	Pág.
Resumen	XV
Capitulo I	
1.0 Introducción	XVI
Capitulo II	
2.0 Objetivos	1
Capitulo III	
3.0 Marco Teórico	3
3.1 Generalidades de sustancia lipofílica	3
3.1.1 Vitaminas liposolubles	3
3.1.1.1 Vitamina E	4
3.1.1.2 Aceite de hígado de bacalao	5
3.2 Monografías de las sustancias lipofílicas	6
3.2.1 Monografía de la vitamina E	6
3.2.2 Monografía de aceite de hígado de bacalao	7
3.3 Generalidades de los polvos absorbentes	10
3.3.1 Propiedades del estado sólido	10
3.3.2 Monografías de los polvos absorbentes	20
3.3.2.1 Monografía de sulfato de calcio	20
3.3.2.2 Monografía de carbonato de calcio	22
3.3.2.3 Monografía de dióxido de silicio	23

3.4 Métodos de incorporación de las sustancias líquidas lipofílicas en polvos absorbentes	24
3.5 Capsulas	25
3.5.1 Materias primas para la elaboración de capsulas	26
3.5.2 Capsulas de gelatina blanda	27
3.5.3 Capsulas de gelatina dura	29
3.5.3.1 Elaboración de capsulas de gelatina dura	32
3.5.3.2 Controles para capsulas de gelatina dura	35
 Capitulo IV	
4.0 Diseño Metodológico	36
4.1 Tipo de estudio	36
4.1.1 Estudio Prospectivo	36
4.1.2 Estudio Experimental	36
4.1.3 Investigación de campo	36
4.1.4 Investigación bibliográfica	36
4.2 Parte experimental	37
4.2.1 Análisis cualitativo para sustancias líquidas lipofílicas	38
4.2.2 Análisis cualitativo para polvos absorbentes	42
4.2.3 Volumen aparente de los polvos absorbentes	48
4.2.4 Angulo de reposo de los sólidos absorbentes por el método dinámico	49

4.2.5	Métodos de incorporación de de sustancias lipofílicas en sólidos absorbentes	50
4.2.6	Formulación de granulado y procedimiento de llenado de capsulas de gelatina dura	52
4.2.7	Controles en proceso de las capsulas	53
4.2.8	Controles de producto terminado	55
Capitulo V		
5.0	Resultados e Interpretación de resultados	58
Capitulo VI		
6.0	Conclusiones	97
Capitulo 7		
7.0	Recomendaciones	99
Bibliografía		101
Glosario		106
Anexos		108

INDICE DE ANEXOS

ANEXO N°

1	Lista de abreviaturas
2	Cuadro de solubilidades
3	Lista de cristalería
4	Preparación de reactivos
5	Figuras de medición del ángulo de reposo del polvo absorbente SiO ₂

INDICE DE CUADROS

CUADRO N°		Pág.
1	Fluidez de los polvos con respecto al ángulo de reposo	20
2	Capacidades de las capsulas	34
3	Resultados de análisis físico de vitamina E	58
4	Resultados de solubilidad de vitamina E	59
5	Resultados de análisis de reacción óxido-reducción con acido nítrico y cloruro férrico	60
6	Resultados de análisis físico de aceite de hígado de bacalao	61
7	Resultados de solubilidad de aceite de hígado de bacalao	61
8	Resultados de ensayo de pureza de aceite de hígado de bacalao	62
9	Resultado de análisis físico de sulfato de calcio	63
10	Resultado de solubilidad de sulfato de calcio	64
11	Resultados de prueba de identificación de sulfato de calcio	64
12	Resultados de pureza de sulfato de calcio	65
13	Resultados de análisis físico de carbonato de calcio	66
14	Resultados de solubilidad de carbonato de calcio	66

15	Resultados de prueba de identificación de carbonato de calcio	67
16	Resultados de pureza de carbonato de calcio	67
17	Resultados de análisis físico de dióxido de silicio	68
18	Resultados de solubilidad de dióxido de silicio	69
19	Resultados de volumen aparente de polvos absorbentes	71
20	Resultados del método por vertido directo de vitamina E	71
21	Resultados del método por goteo de vitamina E	72
22	Resultados del método por rocío de vitamina E	73
23	Resultados del método por vertido directo de aceite de hígado de bacalao	75
24	Resultados del método por goteo del aceite de hígado de bacalao	76
25	Resultados del método por rocío de aceite de hígado de bacalao	77
26	Pesos de capsulas de gelatina dura con vitamina E	82
27	Pesos de capsulas de gelatina dura con aceite de hígado de bacalao	86
28	Resultados de dimensiones de capsulas con vitamina E	88

29	Pesos de capsulas con vitamina E para variación de peso según USP XIX	89
30	Resultado de variación de peso según USP XIX para capsulas con vitamina E	90
31	Resultado de desintegración por el método de canasta de capsulas de gelatina dura con vitamina E	90
32	Resultados de control cualitativo de capsulas con vitamina E	91
33	Resultados de dimensiones de capsulas con aceite de hígado de bacalao	92
34	Pesos de capsulas con aceite de hígado de bacalao para variación de peso según USP XIX	92
35	Resultado de variación de peso según USP XIX para capsulas con aceite de hígado de bacalao	94
36	Resultado de desintegración de capsulas de gelatina dura con aceite de hígado de bacalao	94
37	Resultado de control cualitativo de capsulas de gelatina dura con aceite de hígado de bacalao	95
38	Resultado de control cuantitativo de capsulas de gelatina dura con vitamina E	95

INDICE DE FIGURAS

FIGURA N°		Pág.
1	Adhesión favorable entre la gota del líquido y el sólido	14
2	Angulo de contacto de 90° (humectación intermedia)	15
3	Angulo de contacto mayor de 90° (disminución de la humectación)	15
4	Obtención de cono de polvos por el método dinámico	18
5	Obtención de cono de polvos por el método estático	18
6	Esquema de medición de altura de cono del polvo absorbente	19
7	Esquema de medición del radio de cono del polvo absorbente	19
8	Equipo para elaboración de capsulas de gelatina blanda	28
9	Partes de la capsula de gelatina dura	29
10	Sistema Snap Fit	30
11	Sistema Coni Snap	31
12	Sistema Coni Snap Supro	31
13	Capsulas de gelatina dura con sus respectivos tamaños	34
14	Medición del volumen aparente	79

RESUMEN

Las vitaminas son esenciales en el metabolismo y necesarias para el crecimiento y para el buen funcionamiento del cuerpo, la deficiencia de estas puede llevarnos a contraer enfermedades graves que podríamos corregir con una alimentación balanceada.

Las vitaminas lipofílicas que se seleccionaron para este trabajo fueron; la vitamina A (Retinol), vitamina D (Calciferol) que se encuentran en el aceite de hígado de bacalao y la vitamina E (Tocoferol).

Se realizó la incorporación de las vitaminas liposolubles en polvos absorbentes con el objetivo de elaborar un granulado para llenar capsulas de gelatina dura. Se realizaron para la formulación del granulado, ensayos de absorción con 3 polvos absorbentes que son el sulfato de calcio, carbonato de calcio y dióxido de silicio de los cuales el mejor resultado de absorción por obtener el menor ángulo de reposo es el dióxido de silicio. Para determinar el método de incorporación más adecuado de las vitaminas liposolubles se realizaron tres métodos que son método por rocío y método por vertido directo y goteo de los cuales el seleccionado fue el método de vertido por goteo por lograr una fácil distribución de las vitaminas en el polvo y una excelente fluidez. También se formuló y llenó capsulas de gelatina dura, lo cual resulto ser viable técnicamente, así también es importante tomar en cuenta las características físicas y los requerimientos diarios de las vitaminas.

I. INTRODUCCION

El cuidado de la salud es necesario a lo largo del desarrollo de todo ser humano, por lo que es recomendable reforzar el organismo con vitaminas y otros suplementos nutricionales para asegurar una buena calidad de vida, la cual se define, en términos generales, como el bienestar, felicidad y satisfacción de un individuo que le otorgan cierta capacidad de sensación positiva de su vida, en la cual incluye su salud física, su estado psicológico, su nivel de independencia y sus relaciones sociales.

Las vitaminas son nutrientes esenciales, imprescindibles para la vida y no tomarlos puede ser trascendental para la salud.

Las vitaminas a pesar de las ventajas que ofrecen, tiene defectos discriminatorios debido a su composición lipofílica y características organolépticas como es el caso de la vitamina E cuyo inconveniente es su estado físico, para la cual la forma farmacéutica más conveniente es la capsula de gelatina blanda, aunque para esta clase de formulación se requiere de un equipo especializado, lo que implica un elevado costo de producción. Para el caso del aceite de hígado de bacalao se ve desfavorecido por su olor y sabor característico a pescado, tomando en cuenta que este es uno de los mayores precursores de omega 3, vitamina A y D, su presentación más común es en emulsión de diferentes sabores pero aun así no se logra un resultado totalmente satisfactorio. Debido a las características ya mencionadas anteriormente del aceite de hígado de

bacalao y de la vitamina E surgió la necesidad de proponer un método de innovador de incorporación del principio activo lipofílico en un polvo absorbente y formar un granulado logrando así mejorar las características organolépticas indeseables del ingrediente activo mediante un proceso de elaboración de capsulas de gelatina dura, la cual disminuya costos de producción, sin la necesidad de tecnologías desarrolladas.

El presente proyecto de trabajo consta de una parte teórica en la que se recopilaron conceptos y generalidades del tema y, para su base científica, una parte experimental en la que se comprueba los fundamentos teóricos, mediante pruebas físicas y químicas tanto de materias primas como de producto terminado las cuales se desarrollaron en el laboratorio de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Química y Farmacia en noviembre de 2009 hasta abril de 2010.

II. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL

Proponer un método de incorporación de vitaminas líquidas lipofílicas en polvos absorbentes de alta porosidad y su integración en cápsulas de gelatina dura.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

2.2.1 Realizar ensayos de métodos de incorporación de suplementos de

vitamina E así como también de vitaminas A y D que se encuentran en el aceite de hígado de bacalao en polvos absorbentes para seleccionar el que nos presente mejores resultados de absorción.

2.2.1 Determinar por medio de pruebas físico químicas el polvo absorbente más adecuado para vitaminas líquidas lipofílicas con el fin de obtener una óptima incorporación.

2.2.1 Seleccionar el método de incorporación más conveniente de los suplementos de vitaminas A, D y E en polvos absorbentes en base a los mejores resultados de fluidez.

2.2.1 Aplicar el método de incorporación seleccionado para la formulación de un granulado y elaborar cápsulas de gelatina dura para encubrir las características organolépticas de las vitaminas líquidas lipofílicas.

2.2.1 Realizar controles cualitativos de materia prima y controles cualitativos y cuantitativos de producto terminado para garantizar que la forma farmacéutica pueda ser una alternativa de dosificación de las vitaminas lipofílicas.

III. MARCO TEORICO

3.1 GENERALIDADES DE LAS SUSTANCIAS LIPOFÍLICAS

Los lípidos, son un grupo de compuestos químicamente diversos, solubles en solventes orgánicos (como cloroformo, metanol o benceno) y casi insolubles en agua. La mayoría de los organismos, los utilizan como reservorios de moléculas fácilmente utilizables para producir energía (aceites y grasas). Los mamíferos, los acumulamos como grasas, y los peces como ceras; en las plantas se almacenan en forma de aceites protectores con aromas y sabores característicos. Los fosfolípidos y esteroides constituyen alrededor de la mitad de la masa de las membranas biológicas. Entre los lípidos también se encuentran cofactores de enzimas, acarreadores de electrones, pigmentos que absorben luz, agentes emulsificantes, algunas vitaminas y hormonas, mensajeros intracelulares y todos los componentes no proteicos de las membranas celulares.

Los lípidos, pueden ser separados fácilmente de otras biomoléculas por extracción con solventes orgánicos y pueden ser separados por técnicas experimentales como la cromatografía de adsorción, cromatografía de placa fina y cromatografía de fase reversa⁽²³⁾.

3.1.1 Vitaminas Liposolubles.

Estas vitaminas reciben el nombre de liposolubles porque son capaces de disolverse en las grasas de los alimentos y se almacenan en el hombre en el tejido graso. Pertenecen a este grupo las vitaminas A, D, E y K.

Son bastante estables al calor, se absorben en el intestino delgado y para ello requieren la presencia de sales biliares que solubilicen la grasa que las contiene. Su exceso se almacena en el hígado y tejido adiposo, por lo que no es necesario su aporte diario. Se eliminan por las heces. Si se consumen en exceso pueden resultar tóxicas⁽²⁴⁾.

3.1.1.1 Vitamina E.

Es un antioxidante que protege el tejido corporal del daño causado por sustancias inestables llamadas radicales libres. Estos radicales pueden dañar células, tejidos y órganos, y se cree que juegan un papel en ciertas afecciones asociadas con el envejecimiento.

La vitamina E también es importante en la formación de glóbulos rojos y ayuda al cuerpo a utilizar la vitamina K.

La capacidad de la vitamina E para prevenir el cáncer, la cardiopatía, la demencia, la enfermedad hepática y el accidente cerebrovascular aún no se conoce. En niveles bajos, esta vitamina puede ayudar a proteger el corazón. La ingestión diaria recomendada es para un adulto de 15 mg o 25 UI. Para los niños es de aproximadamente 10 UI.

La vitamina E se encuentra en los siguientes alimentos: germen de trigo, maíz, nueces, semillas, aceitunas, espinacas y otras hortalizas de hoja verde, espárragos, aceites vegetales de maíz, girasol, soya, semilla de algodón⁽²⁵⁾.

3.1.1.2 Aceite de hígado de bacalao.

Los ácidos grasos esenciales, como el omega 3, son llamados así porque el cuerpo los necesita para mantener la buena salud. Si no se los suministramos, en las proporciones adecuadas, nos volvemos deficientes en omega 3. Cerca del 90% de la población sufre de deficiencia de omega 3. Nuestra dieta está sobrecargada de comida con omega 6 y en cambio tiene muy poco omega 3. Estas comidas con omega 6 son principalmente aceites vegetales; aceites de soya, maíz, girasol, etc. y productos que los contienen; granos y azúcares.

Una de las mejores fuentes de ácidos grasos omega 3 es el pescado graso de aguas profundas y frías. De estos pescados se extrae el aceite de pescado que se encuentra en los distintos mercados.

El hígado de bacalao se ha usado durante siglos como una fuente de aceites saludables. La gente sabía, antes de la medicina moderna, que si comían el hígado de bacalao podían evitar varias enfermedades de otros tiempos, tal como el raquitismo. El aceite de hígado de bacalao es extraído del hígado de pescado blanco, tales como el bacalao y el lenguado.

El aceite de hígado de bacalao se compone de los mismos ácidos grasos que el aceite de pescado como es el omega 3⁽²⁶⁾.

El aceite de hígado de bacalao también contiene vitamina A que nos beneficia para la buena visión, piel saludable, es importante en el

crecimiento de los huesos y es necesaria para el recubrimiento del tracto digestivo. Además contiene vitamina D que ayuda evitar el raquitismo.

3.2 MONOGRAFÍAS ANALÍTICAS DE LAS SUSTANCIAS LIPOFÍLICAS

3.2.1 Monografía de la vitamina E

Sinónimos: Tocoferol, antidistrofica, antiesterilidad, de la fertilidad⁽²⁸⁾.

Número CAS: 10191-41-0⁽²⁹⁾

Descripción: Poco o ningún olor o sabor. Los alfatocoferoles y acetatos de alfatocoferoles son aceites viscosos, transparentes o amarillos.

Acetato de d-alfatocoferil; puede solidificarse en frío. Succinato ácido de alfatocoferil: polvo blanco, el d-isómero se funde alrededor de los 75° y la forma dl cerca de los 70°. Esteres estables al aire y a la luz pero inestables al álcali; succinato ácido: también inestable cuando está fundido⁽²⁾.

Peso molecular: 430.71 g/mol⁽²⁹⁾.

Solubilidad: Succinato ácido de alfatocoferol: insoluble en agua; ligeramente soluble en soluciones alcalinas; solubles en alcohol, éter acetona o en aceites vegetales; muy solubles en cloroformo. Otras formas de vitamina E: insolubles en agua; solubles en alcohol; miscibles con éter, acetona, aceites vegetales o cloroformo⁽²⁾.

Empaque y almacenamiento: Preservar en contenedores cerrados y protegidos de la luz⁽³⁰⁾.

Comentarios: Es un suplemento de la dieta del recién nacido, en especial nacidos pretermino o en el tratamiento del lactante con esteatorrea en el que

hay alteración de la absorción gastrointestinal. La vitamina E es un antioxidante que protege el tejido corporal del daño causado de sustancias inestables llamadas radicales libres. Estos radicales pueden dañar células, tejidos y órganos y se cree que juegan un papel importante en ciertas afecciones asociadas con el envejecimiento, también es importante en la formación de glóbulos rojos y a ayuda al cuerpo a utilizar vitamina K. La capacidad de la vitamina E para prevenir el cáncer, la cardiopatía, la demencia, la enfermedad hepática y el accidente cerebrovascular aun no se conoce. En niveles bajos esta vitamina puede ayudar a proteger el corazón. La mejor manera de obtener las vitaminas esenciales en cantidad suficiente es consumir una dieta balanceada que contenga una variedad de alimentos⁽²⁹⁾.

3.2.2 Monografía de aceite de hígado de bacalao

Aceite fijo de parcialmente deprivado de estearina obtenida de hígados frescos de *Gadus morrhua* Linné y otras especies de la familia Gadidae; contiene en cada gramo no menos de 225ug de vitamina A y no menos de 2 215 ug de vitamina D.

Puede saborizarse con el agregado de no más de un 1% de una sustancia saborizante adecuada de una mezcla de sustancias de este tipo.

Descripción: Líquido oleoso, poco viscoso, con leve olor y gusto característico a pescado, pero no rancio; peso específico: 0.918-0.927.

Solubilidad: Ligeramente soluble en alcohol; muy soluble en cloroformo, disulfuro de carbono o acetato de etilo.

Preparación: El máximo grado de aceite mineral se fabrica a partir de hígados frescos de bacalao de pescados sanos, extraídos en el término de pocas horas de capturado el pez. El aceite se extrae del hígado calentándolo con vapor a baja presión. Cuando se utilizan hígados de alta calidad y el procesamiento de fabricación se lleva a cabo en condiciones sanitarias controladas con cuidado, el aceite crudo resultante es de color amarillo claro y de buen sabor y olor. Un aceite de este tipo no requiere purificación ni refinamiento químico.

Sin embargo debido a las demandas comerciales tradicionales, es necesario extraer la esterina del hígado de bacalao, de modo que el aceite se mantenga transparente a temperaturas superiores al punto de congelamiento. Para lograrlo, se enfría el aceite para que precipite la esterina, que se extrae por filtración a presión. Para preservar el contenido de vitamina natural del aceite, debe almacenarse sin contacto con el aire ni la luz, preferentemente en lugar fresco.

Constituyentes: Presenta en mayor medida en glicéridos no saturados, pero también contiene palmitina y estearina, así como vestigios de cloro, bromo, fósforo y azufre. Los aceites de hígado de bacalao estadounidenses a veces contienen hasta 3 ppm de arsénico, pero hay escasa evidencia que puede asimilarse por completo. Son ricos en yodo, se observó que una muestra contenía casi 15000 partes de yodo/mil millones de parte de aceites.

Las vitaminas de este aceite se encuentran en la fracción no saponificable. Dado que algunas personas objetan tomar el aceite, se fabrican comprimidos y

capsulas que contienen la fracción no saponificable del aceite. Por lo general el procedimiento es saponificar el aceite, separar la porción no saponificable, y extraerla con los solventes adecuados. El extracto se diluye con aceite de maíz y se llenan cápsulas o se mezclan con materiales sólidos para fabricar comprimidos. La potencia de estos preparados se puede adaptar a los requerimientos del paciente, pero es obvio que no aportan los componentes presentes en la porción saponificable del aceite a partir del que se preparan⁽²⁾.

Composición química: los componentes medicinales del aceite de hígado de bacalao son la vitamina A (factor antixeroftálmico y estimulador del crecimiento) y la vitamina D (antirraquítica). El aceite está constituido por: ésteres glicéricos de ácidos grasos no saturados (85%) como el ácido oleico, linoleico, gadoleico y palmitoleico, y ésteres glicéricos de ácidos grasos saturados (15%) como ácido mirístico, palmitico y trazas de esteárico. No debe contener sales biliares ni los alcaloides, morruina y aselina, los primeros son la contaminación de hígado por vesículas biliares y la segunda indica descomposición. Tienen importancia terapéutica los fosfatos, cloro, yodo y bromo que se encuentran en el aceite. Puede ser falsificado con otros peces, con aceites vegetales a los cuales se les agrega yodo mineral.

Comentarios: Fuente de vitaminas A y D. Las vitaminas están presentes en una proporción tal que una dosis oral de 5mL. satisface los requerimientos diarios para niños o adultos. Por su contenido en vitamina A tiene propiedades antixeroftálmicas y antirraquítica, es un reconstituyente en enfermedades

conjuntivas y favorece el crecimiento infantil. Se utiliza el aceite como cicatrizante, regenerador de tejidos, excitante del sistema nervioso y nutrición⁽³⁰⁾

3.3 GENERALIDADES DE LOS POLVOS ABSORBENTES.

3.3.1 Propiedades del estado sólido.

Las propiedades del estado sólido como cristalinidad, polimorfismo, morfología y el tamaño de partícula de una droga son importantes para la estabilidad, disolución y procesabilidad de la misma.

Se ha demostrado que la tasa de disolución y de absorción, la uniformidad de contenido, color, sabor, textura y estabilidad depende del grado de variación del tamaño de partícula.

La reducción del tamaño de partícula es sinónimo de mejoramiento de la biodisponibilidad, el efecto de un proceso de sincronización sobre las propiedades fisicoquímicas de una droga necesita ser estudiado cuidadosamente.

Incrementar el área de superficie con un molino u otros métodos pueden guiar a la degradación rápida de un compuesto. Las drogas también pueden sufrir de una transformación polimórfica durante el proceso con un molino. El molino frecuentemente causa que el material cristalino se convierta en una forma amorfa, y los materiales amorfos son más higroscópicos y llevan a una fácil degradación que los materiales cristalinos.

El contenido de humedad puede ser determinado por varios métodos como titulación Karl Fisher, pérdida por secado.

La higroscopicidad de una droga ha sido clasificada en 4 categorías: no higroscópico, poco higroscópico, moderadamente higroscópico y muy higroscópico.

Para las drogas que son higroscópicas es recomendado almacenar en frascos herméticamente cerrados y con desecadores, las drogas que son insolubles, la mayoría de ellas son relativamente menos higroscópicas.

Para las drogas que tienen forma anhidra y forma hidratada, pueden hidratarse o deshidratarse durante al almacenamiento o su procesamiento. Durante una deshidratación algunas drogas pueden convertirse en una forma amorfa y tener problemas de estabilidad. Debido a La diferencia de solubilidad entre la forma anhidra y la hidratada, una transformación puede afectar el efecto terapéutica buscado.

La selección de una sal ayuda a mejorar varias propiedades de las drogas como biodisponibilidad, estabilidad y procesamiento. Para compuestos poco solubles, entender su polimorfismo es mas importante que su solubilidad, forma de cristales, tasa de disolución y biodisponibilidad, ya que estos varían con la forma polimórfica.

Interfase sólido – líquido.

La humectación de una superficie es el desplazamiento de un líquido por otro. Esto involucra tres fases en las cuales al menos dos de ellas deben ser fluidas.

Hay tres tipos de humectación:

- a. Humectación por dispersión:** el líquido ya en contacto con el sólido se distribuye y aumenta la interfase líquido-sólido y disminuye la interfase líquido-gas. El coeficiente de distribución es S y es definido por la expresión:

$$S = -\Delta G_s / A$$

$$S = \gamma_{SG} - (\gamma_{SL} + \gamma_{LG})$$

Donde G es la energía libre que aumenta con la distribución. El líquido es distribuido espontáneamente sobre la superficie del sólido cuando S es positivo o cero. Cuando S es negativo el líquido queda en forma de gota sobre la superficie del sólido formando un ángulo de contacto.

Debido a la dificultad que resulta calcular γ_{SG} y γ_{SL} se sustituye por la ecuación de Young:

$$S_{s/l} = \gamma_l (\cos \theta - 1)$$

Donde S siempre es negativo, es decir que el líquido no se dispersa en el sólido, queda en forma de gota.

- b. Humectación por adhesión:** líquido no está originalmente en contacto con el sólido y al hacer contacto se adhiere a la superficie sólida. El trabajo de adhesión es dado por la siguiente expresión:

$$W_a = -\Delta G_a / A$$

$$W_a = \gamma_{SG} + \gamma_{LG} - \gamma_{SL}$$

El ángulo de contacto cero resulta cuando la fuerza de atracción entre líquido y sólido son iguales o mayores que aquellas entre líquido y líquido.

El sólido es completamente mojado por el líquido si el ángulo de contacto es cero, un ángulo de contacto de 180° implica que el sólido no se humecta lo cual es una situación no realista ya que siempre existe alguna atracción entre sólido y líquido.

c. Humectación por inmersión: el sólido no está en contacto originalmente con el líquido, y este es inmerso completamente en el líquido. La energía libre cambia por la inmersión de un sólido en un líquido y está dada por:

$$-\Delta G_i = \gamma_{SG} - \gamma_{SL}$$

$$-\Delta G_i = \gamma_{LG} \cos \theta$$

Efectos de humectación:

Cuando una pequeña cantidad de un líquido se coloca sobre una superficie plana, la forma de la gota dependerá de su naturaleza y de las fuerzas existentes entre las dos fases. Si hay repulsión, el líquido tendrá la tendencia a formar un glóbulo, con un ángulo de contacto elevado entre su superficie y la tangente de su curvatura lo que resulta que el sólido no se humecta; por el contrario si la adhesión entre la gota de líquido y el sólido es favorable, el ángulo de contacto resultará pequeño, la gota se extiende, y se dice que el

sólido es mojado por el líquido. Estas definiciones no pueden considerarse al pie de la letra ya que el ángulo de contacto no delimita perfectamente estos dos fenómenos diferentes. De hecho, lo que sí podemos decir es que el sólido es tanto más mojado, cuanto más agudo sea el ángulo y viceversa.

En el caso extremo de humectación perfecta o mojado total, el ángulo de contacto tendría un valor de cero; por el contrario la humectación nula implica un ángulo de 180° aunque estos valores prácticamente no se alcanzan.

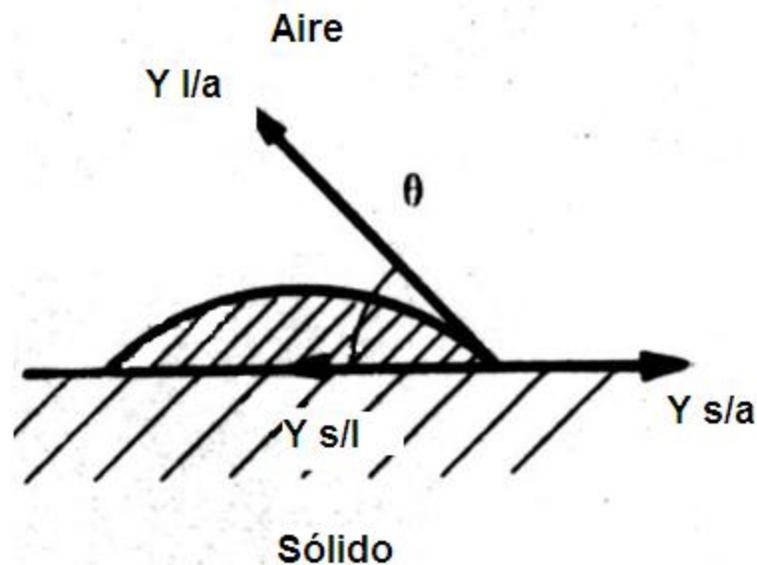


Fig. N° 1 Adhesión favorable entre la gota del líquido y el sólido

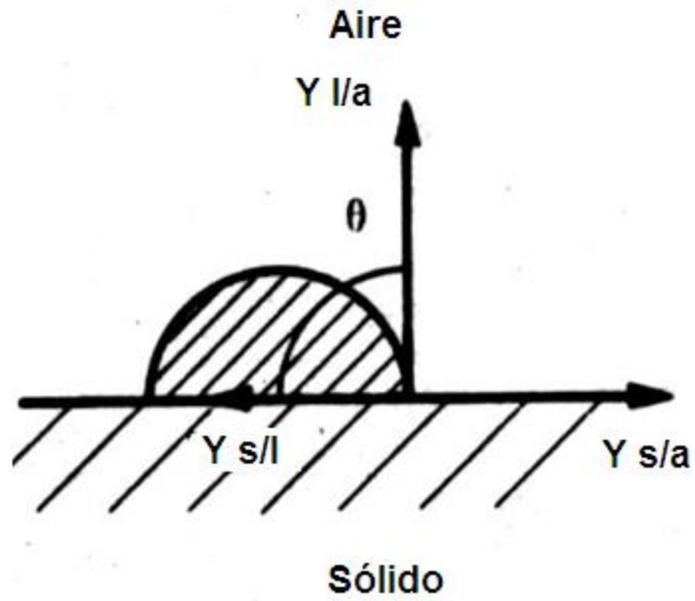


Fig. N° 2 Angulo de 90° (humectación intermedia)

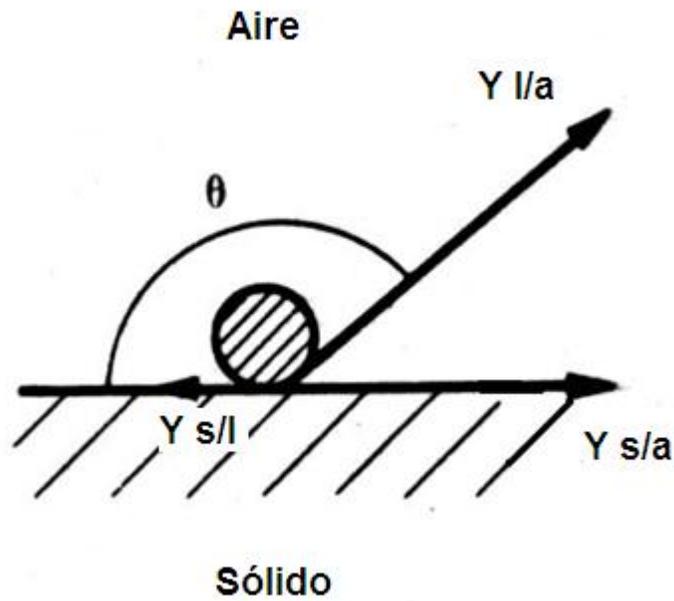


Fig. N° 3 Angulo de contacto mayor de 90° , (disminución de la humectación)

ECUACION.

Asumiendo que las fuerzas de superficie que se ejercen sobre la gota, pueden ser representadas por fuerzas de tensión superficial actuando en la dirección de las superficies, entonces la componente horizontal de estas tensiones es:

$$\gamma_{s/a} = \gamma_{s/l} + \gamma_{l/a} \cos \theta$$

Combinando esta expresión con la ecuación de Dupré

$$(W_{s/l} = \gamma_{s/a} + \gamma_{l/a} - \gamma_{s/l})$$

$$W_{s/l} = \gamma_{l/a}(1 + \cos \theta)$$

Lo que conoce como Ecuación de Young (trabajo de adhesión sólido/líquido = tensión superficial líquido/aire (1 + coseno del ángulo)

De acuerdo a la ecuación de Young el ángulo está determinado por las magnitudes relativas a la adherencia del líquido al sólido y a la autocohesión del sólido ($W_{coh.} = 2 \gamma_{liq/aire}$).

Un ángulo de contacto pequeño resulta cuando las fuerzas de atracción entre el líquido y el sólido son iguales o mayores que las fuerzas de atracción que existen al interior del líquido. Cuando el sólido es completamente mojado por el líquido el ángulo de contacto es prácticamente cero 0.

Para un valor dado de $\gamma_{l/a}$, el ángulo θ aumentará al disminuir la adherencia entre el sólido y el líquido, por lo que si el ángulo $\theta = 180^\circ$ indica adherencia = 0

El ángulo de contacto es una medida de la mojabilidad de la superficie sólida por un líquido e indica los parámetros superficiales que se necesitan medir.

El ángulo de contacto es el ángulo formado por el plano tangente a la interfase líquido - gas y el plano formado por el sólido en un contacto trifásico sólido-líquido-gas. La figura muestra una representación de las tensiones interfaciales en equilibrio.

Si suponemos que las diversas fuerzas superficiales pueden ser representadas por tensiones superficiales, podemos obtener la siguiente ecuación (Young):

$$S_{s/l} = \gamma_1(\cos\theta - 1)$$

Y combinando esta expresión con la ecuación de Dupre nos queda:

$$\Delta G = \gamma_{LG} (\cos(\theta) - 1)$$

Las tres ecuaciones de los tipos de humectación son:

$$-\Delta G_{\text{distribución}}/A = S = \gamma_{SG} - \gamma_{SL} - \gamma_{LG}$$

$$-\Delta G_{\text{adhesión}}/A = W_a = \gamma_{SG} - \gamma_{SL} + \gamma_{LG}$$

$$-\Delta G_{\text{inmersión}}/A = \gamma_{SG} - \gamma_{SL} = \gamma_{LG} \cos\theta$$

Angulo de reposo: Se refiere al ángulo que forma la pendiente del cono que forma el granulado. Este cono se puede obtener por varios métodos, siendo los principales método dinámico y método estático.

En el primero se pone el granulado una cantidad conocida en una tolva, se deja fluir el granulado desde una altura de 10cm, con lo cual se forma el cono. Por el método estático, se llena un recipiente cilíndrico con granulado, este recipiente está abierto por ambos extremos, uno de los cuales (el

inferior) se encuentra sobre una superficie lisa, se retira el cilindro con lo cual se forma el cono.

Para determinar el ángulo de reposo se utiliza un poco de trigonometría:

$$\Theta = \text{Tan}^{-1} [h / r]$$

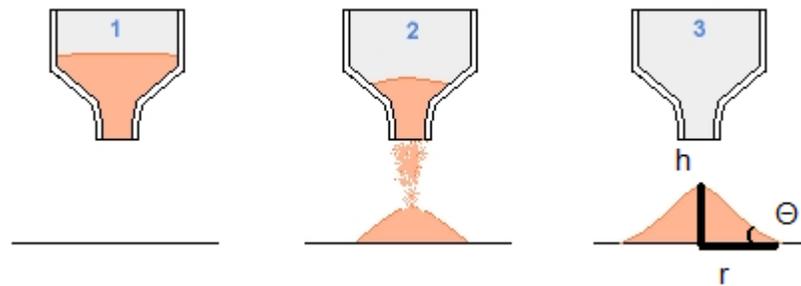


Fig. N° 4 Obtención de cono de polvos por el método dinámico

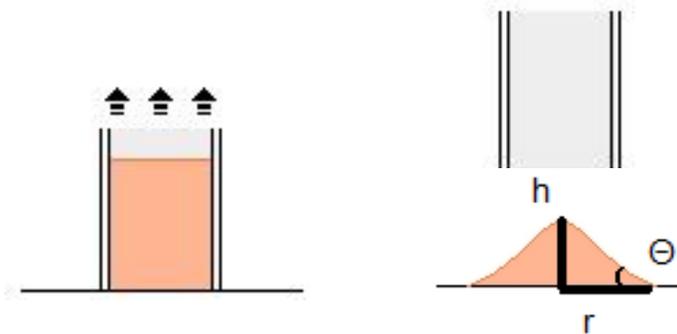


Fig. N° 5 Obtención de cono de polvos por el método estático

Para determinar la altura se utilizará un cubo de madera como apoyo para una escuadra de 60° y así asegurar que esta quede perpendicular a la superficie y con ayuda de una regla tomar el dato de altura en la escala de la escuadra como se muestra en la figura N° 6.

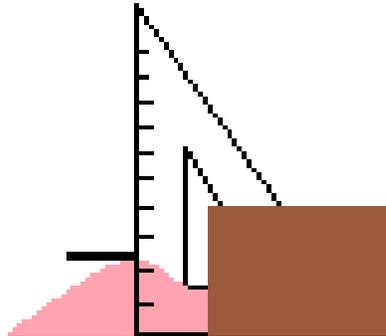


Fig. N° 6 Esquema de medición de altura de cono del polvo absorbente.

Para medir el radio se utilizara una regla T que se colorara en la orilla de la superficie quedando en uno de los bordes del cono de polvos para luego colocar una escuadra de 60° perpendicular a la regla T dejando la escala de la escuadra en la parte superior, con otra escuadra de 60° se tomara el dato que corresponde al diámetro de el cono de polvos como se observa en la figura N° 7. El diámetro se dividirá entre 2 para obtener el radio del cono.

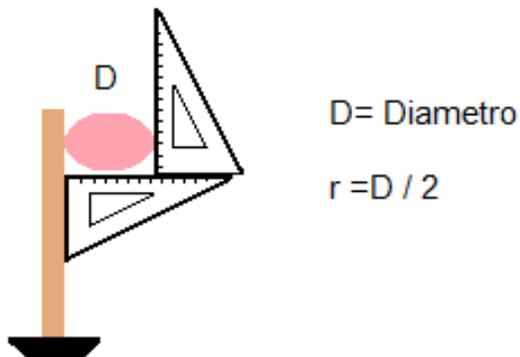


Fig. N° 7 Esquema de medición de radio del cono de polvos

Los resultados del ángulo de reposo determinaran la fluidez del polvo como lo indica el cuadro N°1

Cuadro N°1 Fluidez de polvos con respecto al ángulo de reposo⁽⁴⁰⁾

Flujo y eficiencia		Angulo de reposo Θ
Excelente	90-100	25-30°
Bueno	80-89	31-35°
Regular	70-79	36-40°
Aceptable	60-69	41-45°
Pobre	30-59	46-55°
Muy Pobre	20-29	56-65°
Demasiado pobre	0-19	66-90°

3.3.2 MONOGRAFIAS ANALITICAS DE LOS POLVOS ABSORBENTES

3.3.2.1 Monografía de Sulfato de Calcio

Sulfato de calcio (CaSO_4)

Sinónimos: Sulfato de calcio anhidro: anhidrito; anhydrous gypsum; anhydrous sulfate of lime; *Destab*; *Drierite*; E516; karstenite; muriacite; *Snow White*.

Sulfato de calcio dihidratado: alabaster; *Cal-Tab*; *Compactrol*; *Destab*; E516; gypsum; light spar; mineral white; native calcium sulfate; sulfato de calcio precipitado; satinite; satin spar; selenite; terra alba; *USG Terra Alba*.

Número de CAS:

Sulfato de calcio anhidro: 7778-18-9

Sulfato de calcio dihidratado: 10101-41-4

Descripción: Fino polvo blanco a ligeramente blanco amarillento, inodoro

Acidez y alcalinidad: para el dihidratado pH=7.3, para el anhídrido pH=10.4. Anulo de reposo es de 37.6° para Compactrol. Tiene una densidad de 2.308g/cm³. Punto de fusión 1450° de material anhídrido.

Distribución de tamaño de partícula: 93% menos de 45um en tamaño para el dihidratado, 97% menos de 45um en tamaño de material anhídrido. El tamaño promedio de las partículas para el dihidratado es de 17um y para 8um para el material anhídrido.

La gravedad específica para el dihidratado es de 2.32 y para el anhídrido es de 2.96.

Solubilidad: Se disuelve en HCl diluido; ligeramente soluble en agua.

Estabilidad y condiciones de almacenaje: el sulfato de calcio es químicamente estable. El sulfato de calcio anhídrido es higroscópico y puede endurecerse en el almacenamiento. Almacenar en contenedores bien cerrados en un lugar seco, evitando el calentamiento.

Preparación: A partir de fuentes naturales o por precipitación por interacción de soluciones de cloruro de calcio y un sulfato soluble.

Usos: Es un diluyente en la fabricación de comprimidos. Es lo suficientemente inerte como para que haya pocas reacciones indeseables en los comprimidos hechos con esta sustancia. También se usa para hacer moldes de yeso y de sostén.

Incompatibilidades: En presencia de humedad las sales de calcio puede ser incompatible con aminos, aminoácidos, péptidos y proteínas lo cual puede

formar complejos. Las sales de calcio pueden interferir con la biodisponibilidad de tetraciclinas. También el sulfato de calcio puede ser incompatible con la indometacina, aspirina, aspartame, ampicilina, cefalexina y eritromicina, ya que estos materiales presentan incompatibilidad con las sales de calcio.

El sulfato de calcio puede reaccionar violentamente a altas temperaturas con polvos de aluminio y fosfatos así como con diazometano.

3.3.2.2 Monografía de Carbonato de Calcio

Carbonato de calcio CaCO_3

Sinónimos: carbonato de calcio(1:1); sal calcica de acido carbonico1:1; creta preparada; *Destab*; E170; *MagGran CC*; *Micromite*; *Pharma-Carb*; precipitated carbonate of lime; yeso precipitado; *Vivapress Ca*; *Witcarb* ⁽¹¹⁾.

Número CAS: 471-34-1

Preparación: La preparación de carbonato de calcio se lleva a efecto por doble descomposición de cloruro de calcio y carbonato de sodio en solución acuosa. La densidad y la pureza del compuesto dependen de la concentración de las soluciones; en el mercado existen formas pesadas y livianas.

Estabilidad y condiciones de almacenamiento: El carbonato de calcio es estable y se debe almacenar en contenedores bien cerrados en un lugar fresco y seco.

Descripción: Esta sustancia consiste en un polvo blanco, microcristalino, inodoro e insípido y estable al aire; la suspensión acuosa es prácticamente

neutra frente al papel tornasol, pH=9.0. La densidad es de 0.8g/cm^3 . Punto de fusión es de 825° . Índice de refracción: 1.59.

Gravedad específica: $2.7_{(12)}$.

Solubilidad: El carbonato de calcio es prácticamente insoluble en agua (su solubilidad aumenta en presencia de cualquier sal de amonio y de dióxido de carbono; los hidróxidos alcalinos reducen su solubilidad); insoluble en alcohol; se disuelve con efervescencia en los ácido acético, clorhídrico y nítrico diluidos.

Comentarios: Esta droga es un antiácido de acción rápida que se usa para el tratamiento de la dispepsia y la pirosis y como adyuvante en el tratamiento de la gastritis, la enfermedad péptica ulcerosa y la esofagitis. El carbonato de calcio precipitado también se emplea en dentífricos y como artículo farmacéutico de primera necesidad, como solución de subacetato de aluminio y de formas de dosificación orales de suspensiones antiácidas₍₁₎.

3.3.2.3 Monografía de Dióxido de Silicio

Sílice SiO_2 ; sílice submicroscópico sublimado preparado por hidrólisis en la fase vapor de un compuesto de silicios.

Descripción: Polvo liviano, blanco, no granulado de tamaño de partícula extremadamente fino (alrededor de 15 nm).

Usos: Es un adsorbente de humedad para comprimidos, deslizante y un agente de suspensión y espesante en preparaciones farmacéuticas₍₂₎.

3.4 METODOS DE INCORPORACION DE SUSTANCIAS LIQUIDAS LIPOFILICAS EN POLVOS ABSORBENTES

Típicamente, la granulación es inducida por una fase líquida y por lo tanto es una consecuencia lógica que una gran cantidad de líquido resulta una gran extensión de granulado. Un incremento en el radio de la granulación es también observado cuando el radio líquido-sólido aumenta. Como sea, si el radio líquido-sólido aumenta puede provocar un fenómeno llamado sobresolvatación. En este caso la granulación resulta una pasta. Claramente esta situación debe evitarse. La alta saturación del granulado es relacionada con el tamaño de la partícula del polvo así como también de la porosidad.

Existen tres métodos para adicionar una sustancia lipofílica en un polvo absorbente: Por vertido, fusión, rocío.

La adición de líquido sin rocío da lugar a una distribución no homogénea de fluidos. Además en el vertido o rocío, el tamaño de gránulos de distribución es bimodal y los tamaños similares, al tiempo de granulación veces la distribución del tamaño de gránulo se monomodel. Sin embargo, la técnica en rocío da una proporción inferior de granulado grueso. La técnica de fusión también produce una menor proporción de granulado grueso, en comparación con la técnica de vertimiento.

Si se añade líquido muy rápido (es decir, por vertido) en las regiones de polvo donde hay una alta concentración de líquido, resulta una sobresolvatación. Esto conduce a la formación de grandes gránulos o grumos, mientras que se

adiciona gradualmente los líquidos (es decir, el rocío) da lugar a una distribución más uniforme. En este caso, la posibilidad de más de humectación se reduce, aunque se utilizo la misma cantidad de líquido. La tendencia general es que entre más rápido es la adición del líquido, los gránulos se vuelven más grandes.

3.5 CAPSULAS

Las cápsulas constituyen la segunda forma farmacéutica sólida de administración oral más frecuentemente utilizada, después de los comprimidos.

Estas dos formulaciones sólidas comparten diversas ventajas, como:

- a) gran estabilidad física, química y biológica
- b) dosificación exacta
- c) liberación fácilmente controlable
- d) bajo costo.

Las cápsulas aventajan a los comprimidos fundamentalmente en los aspectos siguientes:

- Son insípidas y permiten por tanto enmascarar características organolépticas desagradables del principio activo, como u sabor amargo, un olor malo.
- La composición de la formulación contenida dentro es sencilla: requieren relativamente pocos excipientes.
- Protegen el fármaco de agentes externos como el polvo, el aire o la luz.

- Permiten administrar en una sola forma farmacéutica uno o mas fármacos en la dosis exacta deseada.
- Facilitan a los pacientes la identificación del medicamento por el color.

Entre las principales desventajas de las cápsulas frente a los comprimidos cabe mencionar las siguientes:

- No pueden fraccionarse.
- Requieren unas condiciones de conservación especiales en cuanto a humedad y temperatura.
- La fabricación es más costosa.

3.5.1 Materias primas para la elaboración de capsulas

La materia prima principal utilizada en la elaboración de las cápsulas es gelatina disuelta en agua desmineralizada. Posibles sustancias auxiliares o coadyuvantes, según el uso previsto de las cápsulas, son los plastificantes, colorantes, conservantes, humectantes y materiales gastrorresistentes.

La gelatina se obtiene hirviendo en agua piel y huesos de animales. La viscosidad y el poder gelificante o consistencia de la gelatina son dos propiedades esenciales para la fabricación de las cápsulas.

Los plastificantes proporcionan la elasticidad y la flexibilidad de las cápsulas. Las de gelatina dura tienen menos de un 5%, y las de gelatina blanda, entre un 20% y un 40%. La glicerina es uno de los plastificantes más utilizados.

Los colorantes se utilizan para colorear las cápsulas o como opacificantes. Los más frecuentes son la eritrosina, la indigotina o índigo carmín y el amarillo de quinolina. También se utilizan pigmentos como el óxido de hierro negro, rojo o amarillo .

Los conservantes se añaden para prevenir el crecimiento bacteriano y fúngico durante la fabricación. Destacan el dióxido de azufre y los parabenos.

Los humectantes sirven para facilitar la aplicación de los moldes de las cápsulas en la fabricación y para favorecer la disgregación de éstas en el estómago. El más utilizado es el laurilsulfato de sodio.

Los materiales gastrorresistentes se utilizan para controlar la liberación intestinal de las cápsulas. Mezclados con la gelatina, proporcionan una cubierta entérica. Como materiales entéricos pueden mencionarse los derivados de la celulosa y los copolímeros acrílicos.

3.5.2 Cápsulas de gelatina blanda

Las cápsulas de gelatina blanda están formadas por una cubierta de una sola pieza de gelatina, a la que a veces se le agrega glicerina, que engloba un material de relleno, generalmente líquido. Pueden tener diversos tamaños y formas, que reciben denominaciones específicas, como perlas, glóbulos y cápsulas blandas propiamente dichas. Las cápsulas de gelatina blanda se utilizan sobre todo para fármacos poco solubles en agua o jugo gástrico y, por tanto, de escasa biodisponibilidad en forma sólida, o que requieren una

protección eficaz contra la oxidación o la hidrólisis, puesto que el medio de disolución o dispersión suele ser un aceite.

La elaboración de las cápsulas de gelatina blanda es larga y costosa, por lo que su utilización está disminuyendo.

De las técnicas de producción industrial cabe destacar las dos siguientes:

- Método de matrices rotatorias, también llamado de rodillos, de rotación o de Scherer.
- Método de las placas o de Upjohn.

La tecnología utilizada para la elaboración de capsulas de gelatina blanda es el mayor obstáculo para su preparación debido a que solo se puede realizar a nivel industrial lo que las vuelve una forma farmacéutica con poca accesibilidad de elaboración por su elevado costo.

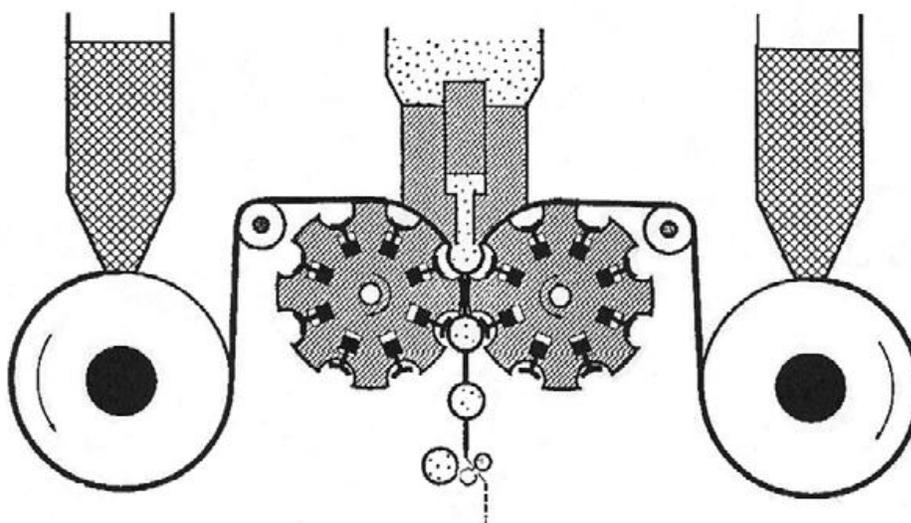


Fig. N° 8 Equipo para elaboración de cápsulas de gelatina blanda

3.5.3 Cápsulas de gelatina dura

Las cápsulas de gelatina dura (rígidas) están constituidas por dos valvas cilíndricas, llamadas cuerpo o caja la más larga y en la que se aloja el fármaco, y tapa, tapadera o cabeza la que hace de cierre de la cápsula.

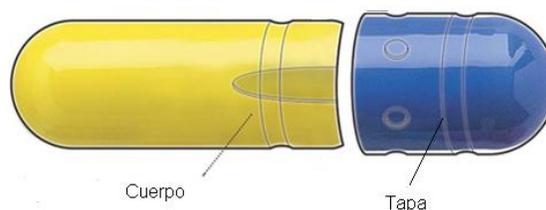


Fig. N° 9 Partes de la cápsula de gelatina dura

Se utilizan ocho tamaños distintos de cápsula, numerados del 000 (el mayor) al 5 (el más pequeño) ⁽¹⁹⁾.

La fabricación industrial de las cápsulas de gelatina dura comprende las etapas siguientes:

- Preparación de la solución concentrada de gelatina (30-40% en peso) en agua desmineralizada (60-70°).
- Formación de las cápsulas por inmersión en la solución de gelatina, mantenida a temperatura constante (45-55°), de punzones de acero inoxidable.
- Sobre la superficie de los punzones, o moldes, se forma una película por gelificación.
- Secado de la película en estufas de desecación.

- Extracción y ensamblado de los cuerpos y las tapas secos.

Para que no se separen fácilmente el cuerpo y la tapa de las cápsulas se han ideado diversos sistemas de cierre, como:

- Sellado con una gota de gelatina o colocación de un precinto en la zona de contacto entre cuerpo y tapa.
- Sistemas de autobloqueo, como Snap-Fit, ConiSnap o Star-Lock, Coni Snap Supro consistentes en la formación de hendiduras y protuberancias complementarias en el cuerpo y la tapa de la cápsula.

El sistema Snap Fit consiste en un cierre seguro y fiable de las dos partes. Contiene dos ranuras, una en la cabeza cerca de la curvatura superior y otra en el cuerpo cerca de su abertura. Cuando se cierra la cápsula, una ranura encaja en la otra₍₂₀₎.

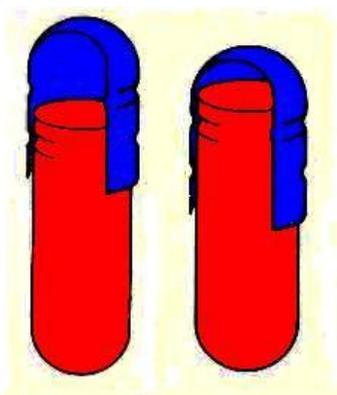


Fig. N° 10 Sistema Snap Fit

El sistema Coni Snap consiste en que la cápsula es de forma cónica del extremo abierto del cuerpo, la unión de las dos mitades es mas fácil y evita las cápsulas abolladas⁽²⁰⁾.

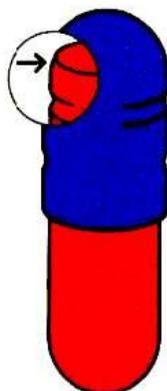


Fig. N° 11 Sistema Coni Snap

El sistema Coni Snap Supro hace que la cápsula sea resistente a la tentativa de violación. La cabeza abarca el cuerpo y no puede abrirse manualmente sin estropearse⁽²⁰⁾.

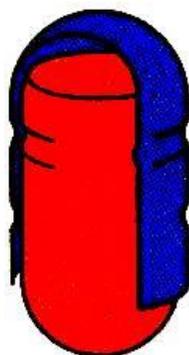


Fig. N° 12 Sistema Coni Snap Supro

Las cápsulas de gelatina dura suelen contener productos pulverulentos, con uno o varios principios activos, pero también pueden utilizarse otros rellenos, como microgránulos, gránulos o comprimidos; la única exigencia es que no reaccionen con la gelatina o dañen la integridad de la cubierta capsular o involucro.

Para asegurar el buen deslizamiento del polvo (el material de relleno habitual, como se ha dicho), se suelen incorporar al principio activo diversas sustancias auxiliares: diluyentes, deslizantes, lubricantes, adsorbentes y humectantes.

Las máquinas encapsuladoras utilizadas para la producción industrial se denominan llenadoras y cerradoras de cápsulas y las hay, naturalmente, de diversos tipos.

3.5.3.1 Elaboración de cápsulas de gelatina dura

Para elaborar cápsulas de gelatina dura se debe elegir el número de capsula, lo cual se puede realizar por dos métodos:

- Nomograma:

Es un instrumento gráfico de cálculo, un diagrama bidimensional que permite el cómputo gráfico y aproximado de una función de cualquier número de variables, en el caso de capsulas se grafica volumen de capsulas vacías versus el numero de ellas y se establece la cantidad en volumen del excipiente necesario para ajustar el volumen de cada una de las capsulas. Cada fabricante de capsulas vacías proporciona un nomograma diferente⁽³³⁾.

- Por el volumen aparente

Para la elaboración de las capsulas de gelatina dura, el numero de capsula se elegirá mediante el volumen aparente.

El volumen aparente es la medición del volumen que ocupa una masa exactamente pesada de mezcla de polvo a dosificar mediante la medición de volumen que ocupa.

El volumen de polvos se calcula ya sea que este sea constante o que este descienda después de una cantidad de golpes verticales, esto se debe a que los polvos se reacomodan.

Al medir el volumen de los polvos previamente pesados se calcula su densidad aparente mediante la fórmula:

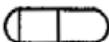
$$\text{Densidad aparente} = \frac{\text{Peso}}{\text{Volumen aparente}}$$

Al calcular la densidad aparente, se puede calcular el volumen que ocuparan los polvos en la capsula con la siguiente formula:

$$\text{Volumen} = \frac{\text{Peso}}{\text{Densidad}}$$

Al obtener el volumen que ocuparan los polvos en la capsula se selecciona el número de capsula mediante la siguiente tabla:

Cuadro N° 2 Capacidades de las cápsulas⁽¹⁹⁾

N°	Tamaño real	Volumen (ml)
5		0,13
4		0,20
3		0,27
2		0,37
1		0,48
0		0,67
00		0,95
000		1,36

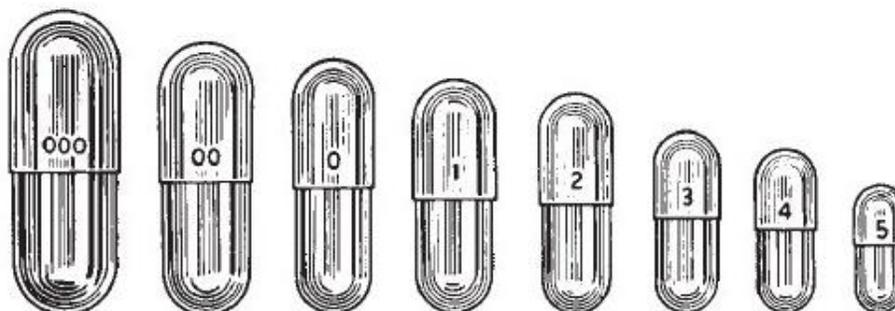


Fig. N° 13 Capsulas de gelatina dura con su respectivo tamaño

Con el volumen calculado se puede convertir a gramos para conocer el contenido de granulado en la capsula. En caso que el volumen no

corresponda con ningún tamaño de cápsula elegir el inmediatamente superior y la diferencia de volumen rellenarla con el excipiente.

3.5.3.2 Controles para cápsulas de gelatina dura

- Apariencia, se refiere a una observación visual evaluando los caracteres organolépticos; cápsulas limpias, bien cerradas, con buen aspecto.
- Dimensiones, se refiere a la longitud de tapa y cuerpo, la cual se tomara con un escalímetro.
- Variación de peso, se refiere a la verificación del peso de cada una de las cápsulas y que se encuentre dentro de los límites encontrados.
- Desintegración, se refiere a cuando la cobertura es disuelta y no hay partículas de cualquier sólido que permanezcan en el contenido.
- Tipo de cierre, se refiere al sistema utilizado para la unión del cuerpo y la tapa de la cápsula⁽³⁵⁾.

IV. DISEÑO METODOLOGICO

4.1 Tipo de estudio.

4.1.1 Estudio prospectivo:

Se pretende que los resultados que se obtuvieron de este proyecto puedan ser utilizados para la formulación de un granulado y que este pueda ser aplicado para la elaboración de una forma farmacéutica.

4.1.2 Estudio experimental:

Durante el desarrollo de este trabajo se realizaron ensayos de métodos de incorporación de vitaminas líquidas lipofílicas en polvos absorbentes como dióxido de silicio, carbonato de calcio y sulfato de calcio. Los métodos de incorporación que se realizaron son: vertido (directo y por goteo) y rocío.

4.1.3 Investigación de campo:

- Universo: Todas las vitaminas lipofílicas.
- Muestra: vitamina A y D que se encuentran en el aceite de hígado de bacalao y vitamina E

4.1.4 Investigación bibliográfica:

El proyecto se basó en una revisión bibliográfica de generalidades de sólidos absorbentes y líquidos lipofílicos que incluye sus conceptos, monografías, pruebas de identificación; con el fin de resolver la problemática planteada desde un enfoque teórico y proponer un método

de incorporación de dichos líquidos en sólidos absorbentes para elaborar formas farmacéuticas y encubrir sus propiedades fisicoquímicas.

La información ha sido recolectada a través de:

- Biblioteca Central de la Universidad de El Salvador.
- Biblioteca “Benjamín Orozco” de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador.
- Biblioteca de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad Salvadoreña Alberto Masferrer (USAM).
- Biblioteca de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad Nueva San Salvador (UNSSA).
- Internet

4.2 Parte experimental:

Se llevaron a cabo pruebas fisicoquímicas como solubilidad, características organolépticas, pruebas de identificación como cromatografía de capa fina y ensayos de pureza para poder determinar en base a los resultados obtenidos el mejor sólido absorbente y el mejor método de incorporación. Se realizaron análisis cualitativos físicos y químicos de materias primas para determinar la presencia de las sustancias líquidas lipofílicas y polvos absorbentes. Por razones económicas y por falta de equipo, los análisis cuantitativos se realizaron únicamente al producto terminado es decir las cápsulas de gelatina dura que se elaboraran a partir del granulado obtenido

del método de incorporación seleccionado para poder garantizar la cantidad de principio activo presente en cada cápsula.

4.2.1 Análisis cualitativo para sustancias líquidas lipofílicas⁽²⁾.

4.2.1.1 Análisis físico de vitamina E⁽²⁾

4.2.1.1.1 Características organolépticas

- Medir en una probeta con capacidad de 25 mL, 15 mL de vitamina E.
- Determinar características como color, olor y sabor⁽²⁾. Para determinar las características se tomara como referencia la información de las monografías de cada una de las materias primas.
- Para determinar el color colocar 15 mL de vitamina E en un vaso de precipitado con capacidad de 30 mL. Observar el color sobre una superficie blanca.
- Percibir el olor con la muestra anterior de vitamina E, colocando el vaso de precipitado cerca de la nariz y agitando la mano.
- A la misma muestra utilizada para determinar el color y olor, percibir el sabor. Con ayuda de una cuchara tomar una pequeña porción de la vitamina E, colocarla dentro de la boca y percibir el sabor.

4.2.1.1.2 Solubilidad⁽²⁾

- Colocar 10 gotas de vitamina E en un tubo de hemólisis seco.
- Agregar 20 gotas de alcohol etílico.
- Agitar el tubo manualmente con la ayuda de un agitador y observar la solubilidad.

- Realizar los mismos pasos sustituyendo el alcohol etílico por éter, acetona, cloroformo y agua.

4.2.1.1.3 Análisis químico cualitativo de vitamina E₍₂₎

4.2.1.1.3.1 Reacción de oxidación-reducción con ácido nítrico concentrado₍₂₎

- Colocar en un vidrio de reloj de 15cm de diámetro, 10 gotas de vitamina E.
- Agregar por las paredes del vidrio de reloj de 4 gotas de ácido nítrico concentrado.
- Observar en la interfase una coloración roja que luego pasa a amarillo.

4.2.1.1.3.2 Reacción de oxido-reducción con cloruro férrico₍₂₎

- Colocar en un vidrio de reloj de 15cm. Seco, 10 gotas de vitamina E
- Agregar 4 gotas de cloruro férrico al vidrio de reloj que contiene la vitamina E.
- Observar el cambio de color.

4.2.1.2 Análisis físico de aceite de hígado de bacalao₍₂₎.

4.2.1.2.1 Características organolépticas

- Medir en una probeta con capacidad de 25 mL, 15 mL de aceite de hígado de bacalao.
- Determinar características como color, olor y sabor. Para determinar las características se tomara como referencia la información de las monografías de cada una de las materias primas.

- Para determinar el color colocar 15 mL del aceite de hígado de bacalao en un vaso de precipitado con capacidad de 30 mL. Observar el color sobre una superficie blanca.
- La misma porción anterior de aceite de hígado de bacalao, acercárselo a la nariz y con agitación de la mano percibir el olor.
- En la misma muestra de aceite de hígado de bacalao, introducir una cuchara y tomar una pequeña porción, colocarla en la boca y percibir el sabor.

Nota: El primer lote de materia prima al que se le realizaran las pruebas se tomará como estándar de referencia.

4.2.1.2.2 Solubilidad₍₂₎

- Colocar 10 gotas de aceite de hígado de bacalao en un tubo de hemólisis seco.
- Agregar 20 gotas de alcohol etílico.
- Agitar el tubo manualmente con la ayuda de un agitador de vidrio y observar la solubilidad.
- Realizar los mismos pasos sustituyendo el alcohol etílico por cloroformo.

4.2.1.2.3 Análisis químico cualitativo de aceite de hígado de bacalao₍₂₎

4.2.1.2.3.1 Prueba de identificación

- Colocar 25 gotas de aceite de hígado de bacalao en un tubo de hemólisis seco.
- Agregar 1 gota de ácido nítrico fumante. No agitar.

- Observar coloración en la interfase.

4.2.1.2.3.2 Determinación de vitamina A₍₂₎

- Medir 1 mL de aceite de hígado de bacalao en una probeta de 5 mL
- Colocar el aceite medido en un tubo de ensayo seco.
- Medir 5 mL de cloroformo en una probeta de 10 mL y agregarlo al tubo de ensayo.
- Medir 1 mL de ácido sulfúrico, con una pipeta volumétrica con capacidad de 1.0 mL, y agregarlo al tubo de ensayo.
- Agitar suave manualmente con ayuda de un agitador y observar una coloración.

4.2.1.2.3.3 Ensayo de Pureza por la Reacción de Kremel₍₂₎

- Colocar 10 gotas de aceite de hígado de bacalao en un vidrio de reloj de 15 cm de diámetro seco.
- Agregar por las paredes del vidrio de reloj de 4 gotas de ácido nítrico.
- Observar una coloración en la interfase.

4.2.1.2.3.4 Determinación de rancidez₍₂₎:

- Humedecer parcialmente con alcohol etílico un papel tornasol.
- Poner en contacto el papel tornasol con una gota de aceite de hígado de bacalao.
- Observar la coloración obtenida.

4.2.1.2.3.5 Determinación de fitoesteroles₍₂₎:

- Con una pipeta volumétrica con capacidad de 1.0 mL, medir 1 mL de solución clorofórmica de aceite de hígado de bacalao al 15% v/v Colocar la solución medida en un tubo de hemólisis.
- Enfriar en baño de hielo y agregar 20 gotas de anhídrido acético y 1 gota de ácido sulfúrico concentrado.
- Agitar manualmente con ayuda de un agitador siempre manteniendo el tubo en el baño de hielo. Observar la coloración obtenida.

4.2.2 Análisis cualitativo de polvos absorbentes₍₂₎

4.2.2.1 Análisis físico de sulfato de calcio₍₂₎

4.2.2.1.1 Características organolépticas₍₂₎

- Pesar en una balanza granataria 3.0 g de sulfato de calcio.
- Colocar los 3.0 g de sulfato de calcio previamente pesado en un vidrio de reloj de 15 cm de diámetro.
- Determinar color, olor. Para determinar las características se tomara como referencia la información de las monografías de cada una de las materias primas.
- Para determinar el color colocar el vidrio de reloj que contiene los polvos sobre una superficie blanca y observar el color.
- Percibir el olor en los polvos contenidos en el vidrio de reloj.

4.2.2.1.2 Solubilidad₍₂₎

- Pesar 1.0 g de sulfato de calcio en una balanza granataria

- Colocar el sulfato de calcio en un vaso de precipitado con capacidad de 30 mL y adicionar 20 mL de ácido clorhídrico diluido.
- Agitar manualmente con la ayuda de un agitador de vidrio y observar la solubilidad.
- Realizar los mismos pasos sustituyendo el ácido clorhídrico por agua destilada y alcohol etílico.

4.2.2.1.3 Análisis químico cualitativo de sulfato de calcio⁽²⁾

4.2.2.1.3.1 Prueba de Identificación⁽²⁾

- Pesar 0.2 g de sulfato de calcio en una balanza granataria
- Preparar una mezcla de 4 mL de ácido clorhídrico 3N y 16 mL de agua destilada.
- Disolver los 0.2 g de sulfato de calcio en la mezcla, preparada en el paso anterior, mediante calentamiento.
- Identificación de calcio: En un vaso de precipitado con capacidad de 50 mL.
- Colocar 1.0 mL de la solución de sulfato de calcio previamente preparada y diluir en 20 mL de agua destilada.
- Adicionar 2 gotas de rojo de metilo TS y neutralizar con NH_3 6N.
- Agregar gota a gota ácido clorhídrico 3N hasta que la solución sea ácida al papel indicador litmus.

- Luego adicionar oxalato de amonio TS y observar el precipitado que se forma, el cual se divide en dos partes, agregando a una de las partes acido acético 6N y a la otra ácido clorhídrico
- Identificación de sulfato: Tomar con la ayuda de una probeta con capacidad de 10 mL, 1 mL de la solución de sulfato de calcio preparada anteriormente y colocarla en un tubo de ensayo.
- Adicionar 1 mL de cloruro de bario TS y observar el precipitado que se forma.
- Realizar los mismos pasos sustituyendo el cloruro de bario por el acetato de plomo.

4.2.2.1.3.2 Ensayo de pureza₍₂₎

- Pesar 0.3 g de sulfato de calcio en una balanza granataria y disolver en una mezcla de 100 mL de agua destilada y 4mL de acido clorhídrico 3N.
- Ebulir si es necesario para disolver.
- Colocar la solución en un erlenmeyer de 250 mL y adicionar, agitando constantemente, 0.5 mL de trietanolamina, 0.3 g de azul hidroxí naftol, y con ayuda de una bureta con capacidad de 50mL agregar aproximadamente 30 mL de edetato disódico VS 0.05M.
- Adicionar solución de hidróxido de sodio (45:100) hasta que el color rojo inicial cambie a azul claro.
- Seguir titulando con edetato disódico 0.05M hasta observar un cambio de color a violeta. Agregar un exceso de 0.5 mL.

- Continuar la valoración hasta que se observe un color azul claro que persiste por no menos de 60 segundos.

4.2.2.2 Análisis físico de carbonato de calcio₍₂₎

4.2.2.2.1 Características organolépticas

- Pesar en una balanza granataria 3.0 g de carbonato de calcio.
- Colocar los 3.0 g de carbonato de calcio previamente pesado en un vidrio de reloj de 15 cm de diámetro.
- Determinar color, olor. Para determinar las características se tomara como referencia la información de las monografías de cada una de las materias primas.
- Para determinar el color colocar el vidrio de reloj que contiene los polvos sobre una superficie blanca y observar el color.
- Percibir el olor en los polvos contenidos en el vidrio de reloj.

4.2.2.2.2 Solubilidad₍₆₎

- Pesar 1.0 g de carbonato de calcio en una balanza granataria
- Colocar el carbonato de calcio en un vaso de precipitado con capacidad de 30 mL y adicionar 20 mL de ácido clorhídrico diluido.
- Agitar manualmente con la ayuda de un agitador de vidrio y observar la solubilidad.
- Realizar los mismos pasos sustituyendo el ácido clorhídrico por agua destilada y alcohol etílico.

4.2.2.2.3 Análisis químico cualitativo de carbonato de calcio

4.2.2.2.3.1 Prueba de Identificación₍₈₎

- Identificación de carbonato: Pesar 0.1 g de carbonato de calcio en una balanza granataria.
- Colocar en un tubo de ensayo y adicionarle 1mL de ácido acético diluido y observar la efervescencia.
- Identificación de calcio: En un vaso de precipitado con capacidad de 50mL colocar 1g carbonato de calcio previamente y diluir en 20mL de agua destilada.
- Adicionar 2 gotas de rojo de metilo TS y neutralizar con hidróxido de amonio 6N.
- Agregar gota a gota ácido clorhídrico 3N hasta que la solución sea ácida al papel indicador litmus.
- Luego adicionar oxalato de amonio TS y observar el precipitado que se forma, el cual se divide en dos partes, agregando a una de las partes ácido acético 6N y a la otra ácido clorhídrico.

4.2.2.2.3.2 Ensayo de pureza₍₈₎

- Pesar 0.2 g de carbonato de calcio, en una balanza granataria previamente secado a 200° por 4 horas y transferir a un vaso de precipitado con capacidad de 250 mL.
- Humectar con pocos mL de agua destilada y agregar ácido clorhídrico 3N gota a gota para disolver.

- Adicionar 100 mL de agua destilada, 15 mL de hidróxido de sodio 1N y 0.3 g de azul de hidroxinaftol.
- Titular con edetato disódico 0.05M VS hasta que la solución se vuelva de color azul.

4.2.2.3 Análisis físico de dióxido de silicio⁽²⁾

4.2.2.3.1 Características organolépticas⁽²⁾

- Pesar en una balanza granataria 3.0 g de dióxido de silicio.
- Colocar los 3.0 g de dióxido de silicio previamente pesado en un vidrio de reloj de 15 cm de diámetro.
- Determinar color, olor. Para determinar las características se tomara como referencia la información de las monografías de cada una de las materias primas.
- Para determinar el color colocar el vidrio de reloj que contiene los polvos sobre una superficie blanca y observar el color.
- Percibir el olor en los polvos contenidos en el vidrio de reloj.

4.2.2.3.2 Solubilidad

- Pesar 1.0 g de dióxido de silicio en una balanza granataria
- Colocar el dióxido de silicio en un vaso de precipitado con capacidad de 30 mL y adicionar 20 mL de ácido clorhídrico diluido al 10%.
- Agitar manualmente con la ayuda de un agitador de vidrio y observar la solubilidad.

- Realizar los mismos pasos sustituyendo el ácido clorhídrico por agua destilada y solución de hidróxido de sodio 1N.

4.2.3 Volumen aparente de los polvos absorbentes

- Pesar 10 g de carbonato de calcio, sulfato de calcio y dióxido de silicio
- Enumerar tres probetas de 100 mL. En la probeta N°1 colocar el carbonato de calcio, en la probeta N°2 colocar el sulfato de calcio y en la probeta N°3 el dióxido de silicio.
- Pisonear cada una de las probetas, es decir realizar en forma vertical golpes (aproximadamente 20 golpes) sobre una superficie usando una toalla como soporte o hasta volumen constante.
- Leer el volumen aparente de cada uno de los polvos absorbentes.
- Con el resultado del volumen aparente, se determinará el tamaño de cápsula y la cantidad de materia prima por cápsula mediante las siguientes formulas:

Formula de densidad aparente:

$$\text{Densidad aparente} = \frac{\text{Peso}}{\text{Volumen aparente}}$$

Peso: peso del polvo absorbente.

Volumen aparente: lectura obtenida después de los golpes verticales

Formula de volumen de materia prima para seleccionar el número de cápsula:

$$\text{Volumen} = \frac{\text{Peso}}{\text{Densidad}}$$

Peso: peso de materia prima

Densidad: densidad aparente obtenida del polvo absorbente

Formula de la cantidad de materia prima que se pesó:

$$\text{Masa} = \text{densidad aparente} \times \text{volumen}$$

Densidad: densidad de materia prima

Volumen: volumen de materia prima

Nota: De ser necesario completar el volumen de la cápsula se planteará los cálculos respectivos.

4.2.4 Angulo de reposo de los sólidos absorbentes por el método dinámico

4.2.4.1 Carbonato de calcio

- Pesar 15.0 g de carbonato de calcio en balanza granataria
- Colocar el carbonato de calcio en un embudo de 3cm de diámetro, el cual está cerrado del extremo inferior
- Dejar caer los polvos del extremo inferior y dejar que se forme el cono.
- Medir la altura y el radio del cono con ayuda de escuadras de 60° y 45°, regla T y encontrar el ángulo de reposo
- Repetir el procedimiento anterior para sulfato de calcio y dióxido de silicio

4.2.5 Métodos de incorporación de sustancias lipofílicas en sólidos absorbentes.

4.2.5.1 Método de incorporación por vertido

4.2.5.1.1 Sulfato de calcio

- Pesar dos veces 5.0 g de carbonato de calcio, en una balanza granataria.
- Colocar 5.0 g en un vidrio de reloj A de 15 cm de diámetro y con ayuda de un agitador de vidrio distribuirlo homogéneamente sobre la superficie del vidrio de reloj.
- Colocar 5.0 g en un vidrio de reloj B de 15 cm de diámetro y distribuirlo de igual manera que en el paso anterior.
- Medir en una pipeta mohr 1.0 mL de vitamina E y verter directamente en los polvos contenidos en el vidrio de reloj A.
- Medir en una pipeta mohr 1.0 mL de aceite de hígado de bacalao y verter directamente en los polvos contenidos en el vidrio de reloj B.
- Observar absorción en los polvos contenidos en el vidrio de reloj A y B determinando su fluidez mediante la obtención del ángulo de reposo.
- Repetir el procedimiento anterior para carbonato de calcio y dióxido de silicio.

4.2.5.2 Método de incorporación por goteo

4.2.5.2.1 Sulfato de calcio

- Pesar dos veces 5.0 g de carbonato de calcio, en una balanza granataria.
- Colocar 5.0 g en un vidrio de reloj A de 15 cm de diámetro y con ayuda de un agitador de vidrio distribuirlo homogéneamente sobre la superficie del vidrio de reloj.
- Colocar 5.0 g en un vidrio de reloj B de 15 cm de diámetro y distribuirlo de igual manera que en el paso anterior.
- Medir en un gotero 1.0 mL de vitamina E y verter gota a gota en los polvos contenidos en el vidrio de reloj A.
- Medir en un gotero 1.0mL de aceite de hígado de bacalao y verter gota a gota en los polvos contenidos en el vidrio de reloj B.
- Observar absorción en los polvos contenidos en el vidrio de reloj A y B determinando su fluidez mediante la obtención del ángulo de reposo.
- Repetir el procedimiento anterior para carbonato de calcio y dióxido de silicio.

4.2.5.3 Método de incorporación por rocío

4.2.5.3.1 Sulfato de calcio

- Pesar dos veces 5.0 g de carbonato de calcio, en una balanza granataria.

- Colocar 5.0 g en un vidrio de reloj A de 15 cm de diámetro y con ayuda de un agitador de vidrio distribuirlo homogéneamente sobre la superficie del vidrio de reloj.
- Colocar 5.0 g en un vidrio de reloj B de 15 cm de diámetro y distribuirlo de igual manera que en el paso anterior.
- Medir en una pipeta mohr 1.0 mL de vitamina E colocarlo en un atomizador y rociar sobre los polvos contenidos en el vidrio de reloj A.
- Medir en una pipeta mohr 1.0 mL de aceite de hígado de bacalao colocarlo en un atomizador y rociar sobre los polvos contenidos en el vidrio de reloj B.
- Observar absorción en los polvos contenidos en el vidrio de reloj A y B determinando su fluidez mediante la obtención del ángulo de reposo.
- Repetir el procedimiento anterior para carbonato de calcio y dióxido de silicio.

4.2.6 Formulación de granulado y procedimiento de llenado de cápsulas de gelatina dura

- En base a los resultados obtenidos de fluidez mediante la obtención del ángulo de reposo, seleccionar la combinación más adecuada del método de incorporación y el polvo absorbente la cual será la que presente la mayor fluidez.
- Incorporar el principio activo en la combinación de método de incorporación y polvo absorbente seleccionado.

- Realizar los cálculos para determinar el número de cápsula utilizando el cuadro No.25 de capacidades de cápsula y la cantidad de materia prima para cada cápsula utilizando el volumen aparente previamente obtenido.
- Colocar en papel glassin los polvos en forma de maqueta y aplanar con una espátula hasta una altura que llegue a la mitad del cuerpo de la cápsula
- Tomar el cuerpo de la cápsula vacía, destapar y llenar cápsula por el método de picoteo: tomar cápsula vacía con la mano derecha, con la mano izquierda retirar la tapa y con movimiento rápido y ligera rotación se aprieta el polvo hasta llenar el cuerpo, luego se tapa.
- Eliminar el polvo que pueda permanecer adherido a las cápsulas con una franela o papel toalla.
- Pesar cápsulas llenas en balanzas semianalítica.

4.2.7 Controles en proceso de las capsulas

Nota: Debido a la limitación de equipo han sido seleccionas las siguientes pruebas

4.2.7.1 Variación de peso₍₈₎

- Pesar cada una de las cápsulas llenas y rotularlas
- El peso de cada una de las cápsulas debe estar dentro del rango designado por el estándar teórico de referencia.

- Se procede a llenar o vaciar por el mismo método usado para la fabricación de las cápsulas, en caso que no cumpla con el estándar teórico de referencia
- La especificación depende del peso de la cápsula estándar teórico de referencia que se obtiene experimentalmente, como se detalla a continuación:

Peso de principio activo

Peso de polvo que absorbe el principio activo

Peso de polvo absorbente (si es necesario)

Peso del lubricante (si es necesario)

Promedio de los pesos de cápsulas vacías

Σ = Peso cápsula estándar teórico de referencia

4.2.7.2 Apariencia₍₂₎

- Pesar 5.0 g de la mezcla de polvos con la sustancia lipofílica
- Colocar los polvos en un vidrio de reloj de 15 cm. de diámetro y distribuirlos uniformemente
- Observar que los polvos se vean homogéneos sin partículas extrañas.

4.2.7.3 Dimensiones₍₆₎

- Tomar 10 cápsulas llenas y con ayuda de un escalímetro, medir el diámetro externo de tapa y cuerpo y la altura de cada una de ellas.
- Sacar el promedio de los diámetros.
- El promedio de los diámetros será el estándar de referencia.

- Repetir el mismo procedimiento para la altura.
- Con estas especificaciones, determinar y comparar las dimensiones y comparar las dimensiones de los lotes de las cápsulas a elaborar.

4.2.8 Controles de producto terminado

4.2.8.1 Controles de producto terminado de vitamina E

4.2.8.1.1 Variación de peso según USP XIX

- Pesar cada una de las cápsulas
- Sacar el promedio de los pesos. Verificar que cada una esté dentro del rango de las especificaciones.

4.2.8.1.2 Análisis químico cualitativo de vitamina E

4.2.8.1.2.1 Reacción de oxidación – reducción con ácido nítrico concentrado

- En un vidrio de reloj de 15 cm seco colocar 0.5 g del granulado
- Agregar por las paredes del vidrio de reloj de 4 gotas de ácido nítrico concentrado.
- Observar una coloración roja que luego pasa a amarillo.

4.2.8.1.2.2 Reacción de oxido reducción con cloruro férrico

- En un vidrio de reloj de 15 cm seco colocar 0.5 g del granulado
- Agregar 4 gotas de Cloruro férrico al vidrio de reloj que contiene el granulado.
- Observar el cambio de color.

4.2.8.1.3 Análisis químico cuantitativo de vitamina E

4.2.8.1.3.1 Cuantificación de vitamina E por titulación con sulfato cerico

- Pesar en una balanza analítica 25 mg de la muestra
- En un vaso de precipitado de 30 mL, disolver la muestra en 15 mL de etanol
- Adicionar 5 mL de ácido sulfúrico etanólico con una pipeta volumétrica de 5 mL y dejar ebulir por 2 horas por reflujo
- Enfriar la solución y transferirla a un balón volumétrico con capacidad de 25 mL y llevar a volumen con etanol.
- Tomar 10 mL de la solución con una pipeta volumétrica de 10 mL y adicionar 1 gota de sulfato de difenilamina
- Titular con sulfato cerico 0.01N con ayuda de una bureta de 50 mL
- Dejar de titular hasta que aparezca una coloración azul que persiste por 10 segundos.
- Calcular los mg de vitamina E presentes en el polvo absorbente⁽⁶⁾

4.2.8.1.3.2 Desintegración por el método de canasta de cápsulas de gelatina dura de vitamina E.

- Colocar 1 cápsula en cada uno de los seis tubos de la canasta y opere el aparato por 45 minutos, utilizando buffer acetato 0.05M manteniéndolo a una temperatura de $37 \pm 2^\circ$ como fluido de inmersión.
- Después de los 45 minutos, levantar la canasta del fluido y observe las cápsulas ⁽⁸⁾.

4.2.8.2 Controles de producto terminado de aceite de hígado de bacalao

4.2.8.2.1 Análisis químico cualitativo de aceite de hígado de bacalao

4.2.8.2.1.1 Prueba de identificación

- Colocar 0.5 g del granulado que contiene aceite de hígado de bacalao en un tubo de hemólisis seco.
- Agregar 1 gota de ácido nítrico fumante. No agitar
- Observar coloración

4.2.8.2.1.2 Determinación de vitamina A

- Colocar 0.5 g del granulado en un tubo de ensayo seco.
- En una probeta de 10 mL medir 5 mL de cloroformo y agregarlo al tubo de ensayo.
- Con una pipeta volumétrica con capacidad de 1.0 mL, medir 1 mL de ácido sulfúrico y agregarlo al tubo de ensayo.
- Agitar suave manualmente con ayuda de un agitador y observar una coloración.

4.2.8.2.1.3 Desintegración por el método de canasta de cápsulas de gelatina dura de aceite de hígado de bacalao⁽⁸⁾

- Colocar 1 cápsula en cada uno de los seis tubos de la canasta y opere el aparato por 45 minutos, utilizando buffer acetato 0.05M manteniéndolo a una temperatura de $37\pm 2^\circ$ como fluido de inmersión.
- Después de los 45 minutos, levantar la canasta del fluido y observe las cápsulas.

V. RESULTADOS E INTERPRETACION DE RESULTADOS

5.1 Controles cualitativos de materia prima

El control de calidad es un mecanismo que permite corregir desviaciones a través de indicadores cualitativos y cuantitativos. La importancia de llevar un control es garantizar una mejor calidad de los productos detectando fallas en el proceso para corregir errores.

El objetivo del control cualitativo es determinar que una materia prima cumpla con características específicas para poder ser utilizadas en la elaboración de un producto.

5.1.1 Controles cualitativos de vitamina E

5.1.1.1 Análisis físico⁽²⁾.

Cuadro N°3: Resultados de análisis físico de vitamina E

Característica organoléptica	Especificación ⁽²⁾	Resultado de vitamina E
Color	Amarillo o transparente según el estándar de referencia	Amarillo claro
Olor	Leve o ningún olor según el estándar de referencia	Inodoro
Sabor	Leve o ningún sabor según el estándar de referencia	Insípido

El estándar de referencia que se tomo para comparar los resultados obtenidos fue la monografía individual de la materia prima. Según la comparación los resultados son satisfactorios.

5.1.1.2 Solubilidad₍₂₎

Cuadro N°4: Resultados de solubilidad de vitamina E

Solvente	Especificación ₍₂₎	Resultado de vitamina E
Alcohol etílico	Soluble según el estándar de referencia	 Soluble
Éter	Soluble según el estándar de referencia	 Soluble
Cloroformo	Muy soluble según el estándar de referencia	 Muy soluble
Acetona	Soluble según el estándar de referencia	 Soluble
Agua	Insoluble según el estándar de referencia	 Insoluble

Las pruebas de solubilidad se realizaron por triplicado tomando como estándar de referencia el primer lote. Los resultados fueron los esperados.

5.1.1.3 Análisis químico cualitativo⁽²⁾

5.1.1.3.1 Reacción de oxidación–reducción con ácido nítrico concentrado, cloruro férrico⁽²⁾

Cuadro N°5: Resultados de análisis de reacción de óxido-reducción con ácido nítrico concentrado y cloruro férrico

Análisis Químico Cualitativo	Especificación ⁽²⁾	Resultado de vitamina E
Reacción de óxido -reducción con HNO_3	Se forma una ortoquinona de color rojo que luego pasa a amarillo según el estándar de referencia	 Coloración roja
Reacción de óxido -reducción con FeCl_3	Formación de un complejo de color rojo según el estándar de referencia	 Formación de un complejo rojo

Las pruebas de óxido-reducción nos ayudó a identificar cualitativamente la presencia de vitamina E y así comprobar que esta no ha sido alterada

5.1.2 Controles cualitativos del aceite de hígado de bacalao

5.1.2.1 Análisis físico

Cuadro N°6: Resultados de análisis físico de aceite de hígado de bacalao

Característica organoléptica	Especificación ⁽²⁾	Resultado de aceite de hígado de bacalao
Color	Amarillo claro según el estándar de referencia	Amarillo claro
Olor	Leve característico a pescado según el estándar de referencia	Característico a pescado
Sabor	Leve característico a pescado según el estándar de referencia	Característico a pescado

El estándar de referencia que se tomo para comparar los resultados obtenidos fue la monografía individual de la materia prima. Según la comparación los resultados son satisfactorios.

5.1.2.2 Solubilidad

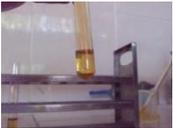
Cuadro N°7: Resultados de solubilidad de aceite de hígado de bacalao

Solvente	Especificación ⁽²⁾	Resultado de aceite de hígado de bacalao
Alcohol etílico	Ligeramente soluble según el estándar de referencia	 Ligeramente soluble
Cloroformo	Muy soluble según el estándar de referencia	 Muy soluble

Las pruebas de solubilidad se realizaron por triplicado tomando como estándar de referencia el primer lote. Los resultados fueron los esperados.

5.1.2.3 Ensayos de pureza

Cuadro N°8: Resultados de ensayos de pureza

Análisis Químico Cualitativo	Especificación⁽²⁾	Resultado de aceite de hígado de bacalao
Prueba de identificación	Se observa en la interfase una coloración roja que pasa a amarillo según el estándar de referencia	 Coloración roja en la interfase
Determinación de vitamina A	Se observa una coloración roja según el estándar de referencia	 Coloración roja
Ensayo de pureza: Reacción de Kremel	Se observa en la interfase una coloración roja que pasa a amarillo según el estándar de referencia	 Coloración roja en la interfase que luego de unos segundos se volvió amarilla

Cuadro N°8: Continuación

Análisis Químico Cualitativo	Especificación ⁽²⁾	Resultado de aceite de hígado de bacalao
Determinación de rancidez	Un aceite enranciado presente un color rojo intenso según el estándar de referencia.	 No presentó cambio de color
Determinación de fitoesteroles	Coloración verde indica presencia de aceites vegetales según el estándar de referencia	 No presentó coloración verde

Los ensayos de pureza garantizaron la presencia de un aceite de hígado de bacalao que no está adulterado.

5.1.3 Controles cualitativos de sulfato de calcio

5.1.3.1 Análisis físico de sulfato de calcio

Cuadro N° 9: Resultados de análisis físico de sulfato de calcio

Característica organoléptica	Especificación ⁽²⁾	Resultado de sulfato de calcio
Color	Blanco a ligeramente amarillo según estándar de referencia	Blanco
Olor	Inodoro según estándar de referencia	Inodoro

Los resultados obtenidos fueron los esperados comparados a la monografía individual.

5.1.3.2 Solubilidad de sulfato de calcio⁽²⁾

Cuadro N°10: Resultados de solubilidad de sulfato de calcio

Solvente	Especificación ⁽²⁾	Resultado de sulfato de calcio
Ácido clorhídrico al 10%	Soluble según estándar de referencia	Soluble
Agua	Ligeramente soluble según estándar de referencia	Ligeramente soluble
Alcohol etílico	Insoluble en caliente según estándar de referencia	Insoluble

El resultado de las solubilidades fueron los esperados según el estándar de referencia.

5.1.3.3 Análisis químico cualitativo de sulfato de calcio

5.1.3.3.1 Prueba de identificación

Cuadro N°11: Resultados de prueba de identificación de sulfato de calcio⁽²⁾

Prueba de identificación de sulfato de calcio	Especificación ⁽²⁾	Resultados de sulfato de calcio
Identificación de calcio	Se forma un precipitado blanco que es soluble en ácido clorhídrico al 10% e insoluble en ácido acético 6N según el estándar de referencia	Formación de un precipitado blanco soluble en ácido clorhídrico al 10 % e insoluble en ácido acético 6N
Identificación de sulfato	Al adicionar cloruro de bario a la solución de sulfato se forma un precipitado blanco que es insoluble en ácido clorhídrico según el estándar de referencia.	Se formo un precipitado con cloruro de bario blanco que es insoluble en ácido clorhídrico al 10%.

Cuadro N° 11: Continuación

Prueba de identificación de sulfato de calcio	Especificación ⁽²⁾	Resultados de sulfato de calcio
	Al adicionar cloruro de bario a la solución de sulfato, acetato de plomo TS se forma un precipitado blanco que es soluble en acetato de amonio TS según el estándar de referencia	Se formo un precipitado con acetato de plomo TS que es soluble en acetato de amonio TS

Las pruebas de identificación demostraron la presencia de los iones sulfato y calcio presentes en la materia prima.

5.1.3.4 Ensayo de pureza

Cuadro N° 12: Resultado de pureza de sulfato de calcio

Ensayo de pureza	Especificación ⁽²⁾	Resultado de sulfato de calcio
Valoración con edetato disódico 0.05 M	Formación de complejo azul claro según el estándar de referencia. Cada mL de edetato disódico equivale a 6.807mg	% de pureza = 96.66

Resultados de volumen de edetato disódico gastados

$$V_1=42.0\text{mL}$$

$$V_2=43.0\text{mL}$$

$$V_3=42.8\text{mL}$$

Calculo de porcentaje de pureza

1mL edetato disódico 0.05 M contiene 6.8070 mg de sulfato de calcio

1mL → 6.8070 mg

42mL → x

x=285.89 mg

300.00 mg de sulfato de sodio → 100.00%

285.89 mg de sulfato de sodio → x

x= 95.30%

Promedio de pureza= 96.66%

Los resultados de pureza indican que el sulfato de calcio se encontraba puro.

5.1.4 Controles cualitativos de carbonato de calcio

5.1.4.1 Análisis físico

Cuadro N°13: Resultados de características organolépticas de carbonato de calcio

Característica organoléptica	Especificación ⁽²⁾	Resultado de carbonato de calcio
Color	Blanco según el estándar de referencia	Blanco
Olor	Inodoro según el estándar de referencia	Inodoro

El carbonato de calcio se encuentra dentro de las especificaciones según la monografía.

5.1.4.2 Solubilidad

Cuadro N°14: Resultados de solubilidad de carbonato de calcio

Solvente	Especificación ⁽²⁾	Resultado de carbonato de calcio
Acido clorhídrico al 10%	Soluble con efervescencia según el estándar de referencia	Soluble con efervescencia
Agua	Insoluble según el estándar de referencia	Insoluble
Alcohol etílico	Insoluble según el estándar de referencia	Insoluble

El carbonato de calcio presento la solubilidad esperada según el estándar de referencia.

5.1.4.3 Análisis cualitativo

5.1.4.3.1 Prueba de identificación

Cuadro N°15: Resultados de prueba de identificación de carbonato de calcio

Prueba de identificación para sulfato de calcio	Especificación ⁽²⁾	Resultados de carbonato de calcio
Identificación de calcio	Se forma un precipitado blanco que es soluble en ácido clorhídrico al 10% e insoluble en ácido acético 6N según el estándar de referencia	Formación de precipitado que es soluble en ácido clorhídrico al 10% e insoluble en ácido acético 6N
Identificación de carbonato	Al adicionar ácido acético diluido se observa efervescencia según el estándar de referencia	Se observo efervescencia

Las pruebas de identificación comprobaron que la materia prima presente era sulfato de calcio

5.1.4.4 Ensayo de pureza

Cuadro N°16: Resultados de pureza de carbonato de calcio

Ensayo de pureza	Especificación ⁽²⁾	Resultado de carbonato de calcio
Valoración con edetato disódico 0.05M	Formación de un complejo azul claro según el estándar de referencia. Cada mL de edetato disódico equivale a 5.004mg de CaCO ₃	98.08%

Resultados de volumen de edetato disódico gastados

$$V_1=39.1\text{mL}$$

$$V_2=39.0\text{mL}$$

$$V_3=39.5\text{mL}$$

Cálculo de porcentaje de pureza

1mL edetato disódico 0.05 M contiene 6.807 mg de sulfato de calcio

1mL → 5.00mg

39.1mL → x

x=195.66 mg

200.00 mg de sulfato de sodio → 100.00%

195.66 mg de sulfato de sodio → x

x= 97.83%

Promedio de pureza= 98.08%

El carbonato de calcio se encuentra dentro de las especificaciones de pureza según el estándar de referencia.

5.1.5 Controles cualitativos de dióxido de silicio

5.1.5.1 Análisis físico

Cuadro N° 17: Resultados de análisis físico de dióxido de silicio

Característica organoléptica	Especificación ₍₂₎	Resultado de dióxido de silicio
Color	Blanco según estándar de referencia	Blanco
Olor	Inodoro según estándar de referencia	Inodoro
Textura	Polvo liviano extremadamente fino según estándar de referencia	Muy liviano, extremadamente fino

El estándar de referencia que se tomo para comparar los resultados obtenidos fue la monografía individual de la materia prima. Según la comparación los resultados son satisfactorios.

5.1.5.2 Solubilidad

Cuadro N°18: Resultados de solubilidad de dióxido de silicio

Solvente	Especificación	Resultado de dióxido de silicio
Ácido clorhídrico al 10%	Insoluble según estándar de referencia	 <p>Insoluble</p>
Agua	Insoluble según estándar de referencia	 <p>Insoluble</p>
Solución de Hidróxido de sodio 1N	Soluble en caliente según estándar de referencia	 <p>Se solubilizó al calentarlo</p>

Las pruebas de solubilidad se realizaron por triplicado tomando como estándar de referencia el primer lote. Los resultados fueron los esperados.

5.2 Selección, a través de pruebas físico químicas, el polvo absorbente que presentó los mejores resultados de absorción con vitamina E, A y D. Además el método de incorporación con los mejores resultados de fluidez.

Las pruebas físico químicas (volumen aparente, fluidez) aportan información útil y necesaria para comprobar los procesos y minimizar los inconvenientes en el momento de producción.

La absorción y fluidez son resultados primordiales para una incorporación óptima de las sustancias líquidas lipofílicas en los polvos absorbentes y la selección de un método de incorporación más conveniente.

A continuación se detallan los resultados de la incorporación de las vitaminas lipofílicas por los métodos de vertido directo, goteo y rocío realizados en los polvos absorbentes (sulfato de calcio, carbonato de calcio y dióxido de silicio).

5.2.1 Volumen aparente de los polvos absorbentes

Cuadro N°19: Resultados de volumen aparente de polvos absorbentes

Polvo absorbente	Cantidad de polvo pesada	Volumen inicial	Cantidad de polvos verticales realizados (pisoneado)	Lectura de volumen aparente (volumen final)
Sulfato de calcio	10 g	20 mL	250 golpes	15 mL
Carbonato de calcio	10 g	27 mL	270 golpes	17 mL
Dióxido de silicio	2 g	61 mL	500 golpes	41 mL

El dióxido de silicio presentó la propiedad física de ser voluminoso por lo que se tuvo que pesar menos cantidad que los demás polvos para seguir utilizando el mismo.

5.2.2 Vitamina E

5.2.2.1 Método de vertido directo

Cuadro N°20: Resultados del método por vertido directo de vitamina E

Polvo absorbente	Cantidad pesada	Resultado de ángulo de reposo	Resultado de fluidez de los polvos absorbentes por el método de vertido directo
Sulfato de calcio	5.0 g	$\Theta = 36.53^\circ$ $\Theta = 37.12^\circ$ $\Theta = 34.69^\circ$ Promedio= 36.11°	Según el resultado obtenido del ángulo de reposo el polvo tiene una regular fluidez
Carbonato de calcio	5.0 g	$\Theta = 34.11^\circ$ $\Theta = 34.99^\circ$ $\Theta = 33.62^\circ$ Promedio = 34.24°	Según el resultado obtenido del ángulo de reposo el polvo tiene una regular fluidez

Cuadro N° 20: Continuación

Polvo absorbente	Cantidad pesada	Resultado de ángulo de reposo	Resultado de fluidez de los polvos absorbentes por el método de vertido directo
Dióxido de silicio	1.0 g	$\Theta = 22.66^\circ$ $\Theta = 22.14^\circ$ $\Theta = 23.63^\circ$ Promedio= 22.81°	Según el resultado obtenido del ángulo de reposo, el polvo tiene una excelente fluidez

Θ = ángulo de reposo

De los tres polvos absorbentes el que presentó el mejor resultado de fluidez según el cuadro N°1 es el dióxido de silicio debido a que su ángulo de reposo fue menor que el del sulfato de calcio y el del carbonato de calcio.

5.2.2.2 Método por goteo

Cuadro N°21: Resultados del método por goteo de vitamina E

Polvo absorbente	Cantidad pesada	Resultado de ángulo de reposo	Resultado de fluidez de los polvos absorbentes por el método de goteo
Sulfato de calcio	5.0 g	$\Theta = 37.20^\circ$ $\Theta = 36.50^\circ$ $\Theta = 37.31^\circ$ Promedio= 37.0°	Según el resultado obtenido del ángulo de reposo el polvo tiene una regular fluidez
Carbonato de calcio	5.0 g	$\Theta = 33.9^\circ$ $\Theta = 34.25^\circ$ $\Theta = 33.62^\circ$ Promedio= 33.92°	Según el resultado obtenido del ángulo de reposo el polvo tiene una regular fluidez

Cuadro N° 21: Continuación

Polvo absorbente	Cantidad pesada	Resultado de ángulo de reposo	Resultado de fluidez de los polvos absorbentes por el método de vertido directo
Dióxido de silicio	1.0 g	$\Theta = 22.31^\circ$ $\Theta = 23.14^\circ$ $\Theta = 22.66^\circ$ Promedio = 22.70°	Según el resultado obtenido del ángulo de reposo, el polvo tiene una excelente fluidez

Θ = ángulo de reposo

De los tres polvos absorbentes el que presentó el mejor resultado de fluidez según el cuadro N°1 es el dióxido de silicio debido a que su ángulo de reposo fue menor que el del sulfato de calcio y el del carbonato de calcio. El método por goteo resulta ser el más fácil para incorporar la vitamina E porque en el método por vertido directo no se obtiene un flujo constante de incorporación debido a la viscosidad de la sustancia lipofílica.

5.2.2.3 Método por rocío

Cuadro N°22: Resultados del método por rocío de vitamina E

Polvo absorbente	Cantidad pesada	Resultado de ángulo de reposo	Resultado de fluidez de los polvos por el método de rocío
Sulfato de calcio	5.0 g	$\Theta = 26.87^\circ$ $\Theta = 27.54^\circ$ $\Theta = 27.22^\circ$ Promedio = 27.21°	Según el resultado obtenido del ángulo de reposo el polvo tiene una excelente fluidez

Cuadro N° 22: Continuación

Polvo absorbente	Cantidad pesada	Resultado de ángulo de reposo	Resultado de fluidez de los polvos absorbentes por el método de vertido directo
Carbonato de calcio	5.0 g	$\Theta = 38.66^\circ$ $\Theta = 37.98^\circ$ $\Theta = 38.35^\circ$ Promedio = 38.33°	Según el resultado obtenido del ángulo de reposo, el polvo tiene una fluidez regular
Dióxido de silicio	1.0 g	$\Theta = 22.12^\circ$ $\Theta = 21.80^\circ$ $\Theta = 22.14^\circ$ Promedio = 22.02	Según el resultado obtenido del ángulo de reposo, el polvo tiene una excelente fluidez

Θ = ángulo de reposo

Debido a la viscosidad de la vitamina E, el método de incorporación por rocío no se pudo llevar a cabo por lo que se buscó un solvente en el que la vitamina E fuera muy soluble para lograr adelgazar su viscosidad por eso se utilizó cloroformo. De los tres polvos absorbentes el que presentó el mejor resultado de fluidez según el cuadro N°1 es el dióxido de silicio debido a que su ángulo de reposo fue menor que el del sulfato de calcio y el del carbonato de calcio. Los resultados obtenidos son aceptables pero el cloroformo resulta nocivo al ser ingerido por largo tiempo afectando órganos vitales como el hígado, riñones y el corazón por lo que no se puede utilizar para elaborar una forma farmacéutica por vía oral⁽⁷⁾.

5.2.3 Aceite de hígado de bacalao

5.2.3.1 Método de vertido directo

Cuadro N°23: Resultados del método por vertido directo de aceite de hígado de bacalao

Polvo absorbente	Cantidad pesada	Resultado de ángulo de reposo	Resultado de fluidez de los polvos por vertido directo
Sulfato de calcio	5.0 g	$\Theta = 34.14^\circ$ $\Theta = 33.70^\circ$ $\Theta = 33.96^\circ$ Promedio= 33.93°	Según el resultado obtenido del ángulo de reposo el polvo tiene una regular fluidez
Carbonato de calcio	5.0 g	$\Theta = 32.15^\circ$ $\Theta = 33.28^\circ$ $\Theta = 31.97^\circ$ Promedio= 32.47°	Según el resultado obtenido del ángulo de reposo el polvo tiene una regular fluidez
Dióxido de silicio	1.0 g	$\Theta = 24.19^\circ$ $\Theta = 23.42^\circ$ $\Theta = 23.76^\circ$ Promedio = 23.79°	Según el resultado obtenido del ángulo de reposo el polvo tiene una excelente fluidez

Θ = ángulo de reposo

De los tres polvos absorbentes el que presentó el mejor resultado de fluidez según el cuadro N°1 es el dióxido de silicio debido a que su ángulo de reposo fue menor que el del sulfato de calcio y el del carbonato de calcio.

5.2.3.2 Método por goteo

Cuadro N°24: Resultados del método por goteo de aceite de hígado de bacalao

Polvo absorbente	Cantidad pesada	Resultado de ángulo de reposo	Resultado de fluidez de los polvos por el método por goteo
Sulfato de calcio	5.0 g	$\Theta = 29.97^\circ$ $\Theta = 33.69^\circ$ $\Theta = 33.14^\circ$ Promedio = 32.27°	Según el resultado obtenido del ángulo de reposo el polvo tiene una regular fluidez
Carbonato de calcio	5.0 g	$\Theta = 31.71^\circ$ $\Theta = 34.82^\circ$ $\Theta = 31.92^\circ$ Promedio = 32.82°	Según el resultado obtenido del ángulo de reposo el polvo tiene una regular fluidez
Dióxido de silicio	1.0 g	$\Theta = 23.25^\circ$ $\Theta = 23.19^\circ$ $\Theta = 23.32^\circ$ Promedio = 23.25°	Según el resultado obtenido del ángulo de reposo el polvo tiene una excelente fluidez

Θ = ángulo de reposo

De los tres polvos absorbentes el que presentó el mejor resultado de fluidez según el cuadro N°1 es el dióxido de silicio debido a que su ángulo de reposo fue menor que el del sulfato de calcio y el del carbonato de calcio. El método por goteo resulta ser el más fácil para incorporar el aceite de hígado de bacalao porque en el método por vertido directo no se obtiene un flujo constante de incorporación debido a la viscosidad de la sustancia lipofílica.

5.2.3.3 Método por rocío

Cuadro N°25: Resultados del método por rocío de aceite de hígado de bacalao

Polvo absorbente	Cantidad pesada	Resultado de ángulo de reposo	Resultado de fluidez de los polvos por el método de rocío
Sulfato de calcio	5.0 g	$\Theta = 38.13^\circ$ $\Theta = 40.95^\circ$ $\Theta = 38.23^\circ$ Promedio = 39.10°	Según el resultado obtenido del ángulo de reposo el polvo tiene una fluidez aceptable
Carbonato de calcio	5.0 g	$\Theta = 58.49^\circ$ $\Theta = 48.24^\circ$ $\Theta = 48.79^\circ$ Promedio = 51.84°	Según el resultado obtenido del ángulo de reposo el polvo tiene una pobre fluidez
Dióxido de silicio	1.0 g	$\Theta = 19.02^\circ$ $\Theta = 27.49^\circ$ $\Theta = 20.14^\circ$ Promedio = 22.22°	Según el resultado obtenido del ángulo de reposo el polvo tiene una excelente fluidez

Θ = ángulo de reposo

Debido a la viscosidad del aceite de hígado de bacalao, el método de incorporación por rocío no se pudo llevar a cabo, por lo que se buscó un solvente en el que el aceite de hígado de bacalao fuera muy soluble para lograr adelgazar su viscosidad por eso se utilizó cloroformo. De los tres polvos absorbentes el que presentó el mejor resultado de fluidez según el cuadro N°1 es el dióxido de silicio debido a que su ángulo de reposo fue menor que el del sulfato de calcio y el del carbonato de calcio. Los resultados obtenidos son

aceptables pero el cloroformo resulta nocivo al ser ingerido por largo tiempo afectando órganos vitales como el hígado, riñones y el corazón por lo que no se puede utilizar para elaborar una forma farmacéutica por vía oral⁽²⁰⁾.

5.3 Formulación de granulado y procedimiento de llenado de cápsulas de gelatina dura.

Las cápsulas son unas de las formas farmacéuticas utilizadas más frecuentemente, la composición de la formulación es sencilla y requiere pocos excipientes y son capaces de enmascarar características organolépticas desagradables.

5.3.1 Selección del polvo absorbente y método de incorporación

Según la interpretación de los resultados obtenidos en los objetivos anteriores el polvo absorbente más recomendable para la incorporación de vitaminas líquidas lipofílicas es el dióxido de silicio por la excelente fluidez que presenta cuando las vitaminas ya han sido incorporadas.

Para la formulación de un granulado por el método de vertido por rocío se obtuvieron los mejores resultados de ángulo de reposo pero se debe tomar en cuenta que para realizar esto se utilizó cloroformo que está clasificado como moderadamente tóxico debido a que provoca náuseas, vómito, salivación anorexia, irritación intestinal, daño al hígado, a los riñones, así como también carcinogenicidad a largo plazo, por lo que el método de incorporación más recomendable es vertido por goteo con el cual también se obtienen buenos resultados de ángulo de reposo y con este se puede distribuir de una mejor

manera la vitamina en el polvo y este facilita la incorporación por el estado físico de las vitaminas.

5.3.2 Selección de número de cápsula a utilizar para una dosis de 150 UI de vitamina E.

Se utilizó dosis de 150 UI por ser una dosis que se podía dosificar en una capsula y permite tomar 2 cápsulas diarias y cumplir una dosis de 300 UI que está dentro del rango de requerimiento de vitamina E

$$1 \text{ UI de vitamina E} = 0.6710 \text{ mg de vitamina E}$$

$$1 \text{ UI de vitamina E} \rightarrow 0.6710 \text{ mg de vitamina E}$$

$$150 \text{ UI} \rightarrow x$$

$$x = 100.6500 \text{ mg de vitamina E} = 0.1006 \text{ g de vitamina E}$$

El volumen aparente que presentó 2 g de dióxido de silicio es de 41 mL



Fig. N°14 Medición del volumen aparente

$$\text{Densidad aparente} = \frac{\text{masa del polvo absorbente}}{\text{volumen aparente del polvo}}$$

$$\text{Densidad aparente de SiO}_2 = \frac{2g}{41ml} = 0.0490 \frac{g}{mL}$$

$$\text{Volumen de la capsula} = \frac{\text{masa de vitamina E}}{\text{densidad aparente de SiO}_2}$$

$$\text{Volumen de la capsula} = \frac{0.1006g}{0.0490g/mL} = 2.0541mL$$

El volumen teórico obtenido indica que no se puede utilizar un número de cápsula de los referidos en el cuadro N° 2, para elaborar una dosis de 150 UI. Sin embargo las características del polvo absorbente permitían que al incorporar la vitamina E disminuyera el volumen pudiéndose utilizar cápsulas N° 1.

5.3.3 Elaboración de cápsulas con vitamina E de 150 UI por el método de incorporación por goteo

$$1g \text{ de SiO}_2 \rightarrow 1mL \text{ de Vitamina E}$$

$$\rho \text{ de vitamina E} = \frac{m \text{ vitamina E}}{v \text{ vitamina E}}$$

$$\text{Densidad de vitamina E} = \frac{\text{masa de vitamina E}}{\text{volumen de vitamina E}}$$

$$m = \rho \times v$$

Masa de vitamina E = densidad de vitamina E x volumen de vitamina E

$$\rho = 0.9800 \frac{g}{ml}$$

$$v = 1 mL$$

$$m \text{ de vitamina E} = 0.9800 \frac{g}{mL} \times 1mL$$

$$m \text{ de vitamina E} = 0.9800 g = 980 mg$$

Cantidad de SiO₂ para elaborar capsulas de vitamina E de 150 UI
(100.6500 mg)

En 1 g de SiO₂ se incorpora 980 mg de vitamina E

$$\begin{array}{l} 1g \text{ de Si O}_2 \rightarrow 980.0000 \text{ mg Vit E} \\ x \leftarrow 100.6500 \text{ mg Vit E} \end{array}$$

$x = 0.1027g$ de Si O₂ para una cápsula de 150 UI de vitamina E

Calculo para elaborar 60 cápsulas de vitamina E de 150 UI

$$\begin{array}{l} \text{Vit E} = 0.1000g * 60 = 6.0000g \\ \text{Si O}_2 = 0.1027g * 60 = 6.1600g \end{array}$$

Debido a las características físicas del polvo absorbente la formulación se realizó en la proporción de 1 parte de vitamina E a 1.5 partes de SiO₂ para lograr elaborar 60 cápsulas con una dosis de 150 UI. Se elaboraron 60 cápsulas debido a la cantidad de pruebas físico químicas de producto terminado que se tenían que realizar: 10 cápsulas destinadas para la prueba de dimensiones₍₈₎, 20 cápsulas para variación de peso según la USP XIX₍₈₎, 6 cápsulas para la prueba de desintegración₍₈₎, 10 para pruebas de identificación₍₂₎, 3 para pruebas de cuantificación₍₄₎ y 11 cápsulas como reserva.

Cuadro N°26: Pesos de capsulas de gelatina dura con vitamina E

N° de cápsula	Peso de cápsula vacía (g)	Peso de cápsula llena (g)	Peso de mezcla de SiO₂ con vitamina E (g)
1	0.1000	0.2900	0.1900
2	0.1100	0.2970	0.1870
3	0.1000	0.3000	0.2000
4	0.1000	0.2910	0.1910
5	0.1100	0.2910	0.1810
6	0.1100	0.3010	0.1910
7	0.1100	0.2900	0.1800
8	0.1100	0.2870	0.1770
9	0.1000	0.2980	0.1980
10	0.1000	0.2900	0.1900
11	0.1000	0.2930	0.1930
12	0.1100	0.2890	0.1790
13	0.1100	0.3010	0.1910
14	0.1000	0.2970	0.1970
15	0.1000	0.3010	0.2010
16	0.1000	0.2970	0.1970
17	0.1100	0.2990	0.1890
18	0.1000	0.2910	0.1910
19	0.1000	0.2940	0.1940
20	0.1000	0.2980	0.1980
21	0.1000	0.2990	0.1990
22	0.1100	0.2890	0.1790
23	0.1000	0.2950	0.1950
24	0.1000	0.2990	0.1990
25	0.1100	0.2890	0.1790
26	0.1100	0.2880	0.1780
27	0.1100	0.2970	0.1870
28	0.1000	0.3000	0.2000
29	0.1000	0.3050	0.2050
30	0.1000	0.2980	0.1980
31	0.1000	0.2970	0.1970
32	0.1000	0.2880	0.1880
33	0.1100	0.3010	0.1910
34	0.1000	0.3000	0.2000
35	0.1100	0.2990	0.1890
36	0.1100	0.2960	0.1860
37	0.1000	0.2870	0.1870
38	0.1100	0.2890	0.1790
39	0.1000	0.3000	0.2000
40	0.1000	0.3020	0.2020
41	0.1100	0.2870	0.1770
42	0.1100	0.2890	0.1790
43	0.1000	0.2990	0.1990
44	0.1000	0.2950	0.1950
45	0.1000	0.2980	0.1980
46	0.1100	0.2890	0.1790

Cuadro N° 26: Continuación

N° de cápsula	Peso de cápsula vacía (g)	Peso de cápsula llena (g)	Peso de mezcla de SiO ₂ con vitamina E (g)
47	0.1100	0.2930	0.1830
48	0.1000	0.2990	0.1990
49	0.1100	0.2890	0.1790
50	0.1000	0.2880	0.1880
51	0.1000	0.2900	0.1900
52	0.1100	0.2970	0.1870
53	0.1100	0.2990	0.1890
54	0.1000	0.2980	0.1980
55	0.1100	0.2990	0.1890
56	0.1000	0.3000	0.2000
57	0.1000	0.3050	0.2050
58	0.1000	0.2890	0.1890
59	0.1000	0.2890	0.1890
60	0.1000	0.2970	0.1970
	Promedio=0.1040		

Peso de principio activo 0.1006 g

Peso de polvo absorbente 0.1027 g

Promedio de pesos de las capsulas vacías: 0.1040 g

0.3073 g

5.3.4 Selección de número de cápsula a utilizar para una dosis de 100 UI de aceite con hígado de bacalao.

Se utilizó dosis de 100 UI de vitamina A y 10 UI de vitamina D que equivale a 100 mg de aceite de hígado de bacalao

El volumen aparente que presentó 2g de dióxido de silicio es de 41 mL (ver fig. N°14)

$$\text{Densidad aparente SiO}_2 = \frac{\text{masa del polvo absorbente}}{\text{volumen aparente del polvo}}$$

$$\text{Densidad aparente de SiO}_2 = \frac{2g}{41ml} = 0.0490 \frac{g}{ml}$$

$$\text{Volumen de la capsula} = \frac{\text{masa de aceite de hígado de bacalao}}{\text{densidad aparente de SiO}_2}$$

$$\text{Volumen de la capsula} = \frac{0.1000g}{0.0490g/ml} = 2.0408mL$$

El requerimiento diario de vitamina A es de 3000 UI y de vitamina D es de 300 UI lo que equivale a 3.0 g de aceite de hígado de bacalao en una sola dosis, esta cantidad no puede ser dosificada en una sola cápsula ni se puede utilizar un número de cápsula referidos en el cuadro N° 2, por lo que se elaboraron las cápsulas utilizando cápsulas N°1 que eran con las que se contaban, lo que conlleva a tener que tomar 30 cápsulas diarias para cumplir la dosis requerida de las vitaminas.

5.3.5 Elaboración de cápsulas con aceite de hígado de bacalao de 100 UI por el método de incorporación por goteo

En 1g de SiO₂ se incorpora 1 mL de aceite de hígado de bacalao

1g de SiO₂ → 1ml de aceite de hígado de bacalao

$$\rho \text{ de aceite de hígado de bacalao} = \frac{m \text{ aceite de hígado de bacalao}}{v \text{ aceite de hígado de bacalao}}$$

Densidad

$$\text{de aceite de hígado de bacalao} = \frac{\text{masa de aceite de hígado de bacalao}}{\text{volumen de aceite de hígado de bacalao}}$$

$$m \text{ de aceite de hígado de bacalao} = \rho \times v$$

$$\rho = 0.9200 \frac{g}{ml}$$

$$v = 1 mL$$

$$m \text{ de aceite de hígado de bacalao} = 0.9200 \frac{g}{mL} \times 1mL$$

m de aceite de hígado de bacalao = 0.9200 g = 920 mg

Cantidad de SiO_2 para elaborar capsulas aceite de hígado de bacalao de 100 UI
de vitamina A y 10 UI de vitamina D

En 1 g de SiO_2 se incorpora 920 mg de aceite de hígado de bacalao

1g de $\text{SiO}_2 \rightarrow 920 \text{ mg}$ de aceite de hígado de bacalao
x $\leftarrow 100 \text{ mg}$ de aceite de hígado de bacalao

x = 0.1100 g de SiO_2 para elaborar capsulas com aceite de hígado de bacalao de
100 UI de vitamina A y 10 UI de vitamina D

Cálculo para elaborar 60 cápsulas de aceite de hígado de bacalao de 100 UI de
vitamina A y 10 UI de vitamina D

Aceite de hígado de bacalao = $0.1000 \text{ g} * 60 = 6.0000 \text{ g}$

$\text{SiO}_2 = 0.1100 \text{ g} * 60 = 6.6000 \text{ g}$

Se elaboraron 60 cápsulas debido a la cantidad de pruebas físico
químicas de producto terminado que se tenían que realizar: 10 cápsulas
destinadas para la prueba de dimensiones₍₈₎, 20 cápsulas para variación
de peso según la USP XIX₍₈₎, 6 cápsulas para la prueba de
desintegración₍₈₎, 10 para pruebas de identificación₍₂₎ y las demás como
reserva.

Cuadro N°27: Pesos de capsulas de gelatina dura con aceite de hígado de bacalao

N° de cápsula	Peso de cápsula vacía (g)	Peso de cápsula llena (g)	Peso de mezcla de SiO₂ con aceite de hígado de bacalao (g)
1	0.1000	0.3000	0.2000
2	0.1100	0.2890	0.1790
3	0.1100	0.2950	0.1850
4	0.1100	0.2920	0.1820
5	0.1000	0.2850	0.1850
6	0.1100	0.2900	0.1800
7	0.1000	0.3070	0.2070
8	0.1000	0.3000	0.2000
9	0.1100	0.3010	0.1910
10	0.1100	0.2900	0.1900
11	0.1100	0.3030	0.1930
12	0.1000	0.2900	0.1900
13	0.1000	0.2980	0.1980
14	0.1000	0.2980	0.1980
15	0.1100	0.2970	0.1870
16	0.1000	0.2990	0.1990
17	0.1000	0.3000	0.2000
18	0.1000	0.3090	0.2090
19	0.1000	0.2990	0.1990
20	0.1000	0.2970	0.1970
21	0.1100	0.3010	0.1910
22	0.1100	0.3020	0.1920
23	0.1100	0.2990	0.1890
24	0.1100	0.2970	0.1870
25	0.1100	0.3000	0.1900
26	0.1100	0.2980	0.1880
27	0.1100	0.2990	0.1890
28	0.1000	0.2980	0.1980
29	0.1100	0.3010	0.1910
30	0.1100	0.3000	0.1900
31	0.1000	0.2990	0.1990
32	0.1000	0.2980	0.1980
33	0.1000	0.2970	0.1970
34	0.1000	0.2890	0.1890
35	0.1000	0.2950	0.1950
36	0.1000	0.3010	0.2010
37	0.1000	0.2990	0.1990
38	0.1000	0.2970	0.1970
39	0.1000	0.2990	0.1990
40	0.1000	0.2900	0.1900
41	0.1000	0.2970	0.1970
42	0.1000	0.2960	0.1960
43	0.1000	0.2980	0.1980
44	0.1000	0.2980	0.1980

Cuadro N° 27: Continuación

N° de cápsula	Peso de cápsula vacía (g)	Peso de cápsula llena (g)	Peso de mezcla de SiO ₂ con aceite de hígado de bacalao (g)
45	0.1100	0.3040	0.1940
46	0.1000	0.2990	0.1990
47	0.1100	0.3010	0.1910
48	0.1100	0.2970	0.1870
49	0.1100	0.2990	0.1890
50	0.1100	0.2970	0.1870
51	0.1000	0.2990	0.1990
52	0.1000	0.2970	0.1970
53	0.1100	0.3020	0.1920
54	0.1000	0.3000	0.2000
55	0.1100	0.3010	0.1910
56	0.1100	0.2970	0.1870
57	0.1000	0.2990	0.1990
58	0.1100	0.2950	0.1850
59	0.1000	0.2900	0.1900
60	0.1100	0.2990	0.1890
	Promedio=0.1040		

Peso de principio activo 0.1000 g

Peso de polvo absorbente 0.1100 g

Promedio de pesos de las capsulas vacías: 0.1040 g

0.3140 g

5.4 Controles cualitativos y cuantitativos de producto terminado.

Los controles cuantitativos en producto terminado proporcionan mejorar los niveles de calidad en la elaboración de una forma farmacéutica y facilita tomar las medidas preventivas necesarias.

5.4.1 Controles cualitativos de producto terminado

5.4.1.1 Controles cualitativos de cápsulas de vitamina E

5.4.1.1.1 Variación de peso

Peso promedio de las cápsulas llenas=0.2090

Límite inferior= 0.1770 g

Límite superior= 0.2050 g

Todos los pesos de las cápsulas de vitamina E se encuentran dentro de los límites.

5.4.1.1.2 Apariencia

Los polvos son homogéneos sin ninguna partícula extraña.

5.4.1.1.3 Dimensiones

Cuadro N° 28: Resultados de dimensiones de cápsulas con vitamina E

N° de cápsula	Diámetro externo de tapa (mm)	Diámetro de externo de cuerpo (mm)	Altura de cápsula cerrada (mm)
1	7.1000	7.0000	23.1000
2	7.1000	7.0000	22.7000
3	7.2000	7.1000	23.0000
4	7.1000	7.0000	23.0000
5	7.0000	6.9500	22.6000
6	7.1000	7.0000	23.0000
7	7.1000	7.0000	22.9000
8	7.0000	6.9500	22.8000
9	7.1000	7.0000	23.0000
10	7.2000	7.0000	22.9000
	Promedio= 7.1000	Promedio= 7.0000	Promedio=22.9000

Las mediciones se realizaron utilizando un pie de rey, todos los resultados son satisfactorios debido a que se puede observar poca variación entre ellos.

5.4.1.1.4 Variación de peso según USP XIX

Cuadro N°29: Pesos de cápsulas con vitamina E para variación de peso según USP XIX

No. De capsulas	Peso de cápsula vacía (g)	Peso de cápsula llena (g)	Peso de mezcla de SiO ₂ con vitamina E (g)
1	0.1000	0.2900	0.1900
2	0.1100	0.2970	0.1870
3	0.1000	0.3000	0.2000
4	0.1000	0.2910	0.1910
5	0.1100	0.2910	0.1810
6	0.1100	0.3010	0.1910
7	0.1100	0.2900	0.1800
8	0.1100	0.2870	0.1770
9	0.1000	0.2980	0.1980
10	0.1000	0.2900	0.1900
11	0.1000	0.2930	0.1930
12	0.1100	0.2890	0.1790
13	0.1100	0.3010	0.1910
14	0.1000	0.2970	0.1970
15	0.1000	0.3010	0.2010
16	0.1000	0.2970	0.1970
17	0.1100	0.2990	0.1890
18	0.1000	0.2910	0.1910
19	0.1000	0.2940	0.1940
20	0.1000	0.2980	0.1980
	Peso promedio= 0.1040		Peso promedio= 0.1908

Rango especificado:

$$0.1908 \text{ ——— } 100.0\%$$

$$x \text{ ——— } 7.5\%$$

$$x = 0.0143$$

$$\text{Límite superior: } 0.1908 + 0.0143 = 0.2051\text{g}$$

$$\text{Límite inferior: } 0.1908 - 0.0143 = 0.1765\text{g}$$

Cuadro N° 30: Resultado de variación de peso según USP XIX para capsulas con vitamina E

Determinación	Especificación₍₈₎	Resultado de variación de peso según la USP XIX para cápsulas con vitamina E
Variación de peso (según USP XIX)	Los pesos de no más de 2 de 20 cápsulas difieren del peso promedio por más del porcentaje de: 7.5% para 130mg–324mg de peso promedio Y ninguna difiere del doble de dicho porcentaje	Rango: 0.2051-0.1765g Todas las cápsulas se encuentran dentro del promedio.

5.4.1.1.5 Desintegración por el método de canasta de cápsulas de gelatina dura de vitamina E

Cuadro N°31: Resultado de desintegración por el método de canasta de cápsulas de gelatina dura con vitamina E

Muestra a desintegrar	Especificación₍₈₎	Resultado de desintegración por el método de canasta de capsulas con vitamina E
Capsulas de gelatina dura de Vitamina E	Todas las capsulas se ha desintegrado a excepción de los fragmentos de la cubierta de la cápsula	Las seis cápsulas se desintegraron

Al final de la prueba se observaron solamente pocos residuos de la cubierta pero la mayor parte de la cápsula se desintegró.

5.4.1.1.6 Control cualitativo de vitamina E: reacción de oxidación – reducción con ácido nítrico concentrado, cloruro férrico₍₆₎

Cuadro N°32: Resultados de control cualitativo de capsulas con vitamina E

Análisis Químico Cualitativo	Especificación ₍₂₎	Resultado de capsulas con vitamina E
Reacción de oxidorreducción con HNO ₃	Se forma una ortoquinona de color rojo que luego pasa a amarillo según el estándar de referencia	 <p>Formación de una coloración roja que luego pasó a amarilla</p>
Reacción de oxidorreducción con FeCl ₃	Formación de un complejo de color rojo según el estándar de referencia	 <p>Formación de un complejo rojo</p>

Las pruebas de oxidorreducción comprobaron que la vitamina E estaba presente en el granulado.

5.4.1.2 Controles cualitativos de cápsulas de aceite de hígado de bacalao

5.4.1.2.1 Variación de peso

Peso promedio de las capsulas llenas= 0.1930 g

Límite inferior= 0.1850 g

Límite superior= 0.2090 g

Todos los pesos de las cápsulas de aceite de hígado de bacalao se encuentran dentro de los límites.

5.4.1.2.2 Apariencia

Los polvos son homogéneos sin ninguna partícula extraña.

5.4.1.2.3 Dimensiones

Cuadro N° 33: Resultados de dimensiones de cápsulas con aceite de hígado de bacalao

N° de cápsula	Diámetro externo de tapa (mm)	Diámetro de externo de cuerpo (mm)	Altura (mm)
1	7.1000	7.0000	23.1000
2	7.1000	7.0000	22.7000
3	7.2000	7.1000	23.0000
4	7.1000	7.0000	23.0000
5	7.0000	6.9500	22.6000
6	7.1000	7.0000	23.0000
7	7.1000	7.0000	22.9000
8	7.0000	6.9500	22.8000
9	7.1000	7.0000	23.0000
10	7.2000	7.0000	22.9000
	Promedio= 7.1000	Promedio= 7.0000	Promedio=22.9000

Las mediciones se realizaron utilizando un pie de rey, todos los resultados son satisfactorios debido a que se puede observar poca variación entre ellos.

5.4.1.2.4 Variación de peso según USP XIX

Cuadro N°34: Pesos de cápsulas con aceite hígado de bacalao para variación de peso según USP XIX

N° de cápsula	Peso de cápsula vacía (g)	Peso de cápsula llena (g)	Peso de mezcla de SiO ₂ con aceite de hígado de bacalao (g)
1	0.1000	0.3000	0.2000
2	0.1100	0.2890	0.1790
3	0.1100	0.2950	0.1850
4	0.1100	0.2920	0.1820
5	0.1000	0.2850	0.1850
6	0.1100	0.2900	0.1800
7	0.1000	0.3070	0.2070

Cuadro N° 34: Continuación

N° de cápsula	Peso de cápsula vacía (g)	Peso de cápsula llena (g)	Peso de mezcla de SiO ₂ con aceite de hígado de bacalao (g)
8	0.1000	0.3000	0.2000
9	0.1100	0.3010	0.1910
10	0.1100	0.2900	0.1900
11	0.1100	0.3030	0.1930
12	0.1000	0.2900	0.1900
13	0.1000	0.2980	0.1980
14	0.1000	0.2980	0.1980
15	0.1100	0.2970	0.1870
16	0.1000	0.2990	0.1990
17	0.1000	0.3000	0.2000
18	0.1000	0.3090	0.2090
19	0.1000	0.2990	0.1990
20	0.1000	0.2970	0.1970
	Promedio= 0.1040		Promedio= 0.1743

Rango especificado:

$$0.1743 \text{ ——— } 100\%$$

$$x \text{ ——— } 10\%$$

$$x = 0.0174$$

$$\text{Límite superior: } 0.1743 + 0.0174 = 0.1917\text{g}$$

$$\text{Límite inferior: } 0.1743 - 0.0174 = 0.1569\text{g}$$

Cuadro N° 35: Resultado de variación de peso según USP XIX para cápsulas con aceite de hígado de bacalao

Determinación	Especificación₍₈₎	Resultado de variación de peso según USP XIX de capsulas con aceite de hígado de bacalao
Variación de peso (según USP XIX)	Los pesos de no más de 2 de 20 cápsulas difieren del peso promedio por más del porcentaje de: 10% para 130mg o menos de peso promedio Y ninguna difiere del doble de dicho porcentaje	Rango: 0.1917-0.1569g Todas las cápsulas se encuentran dentro del promedio.

5.4.1.2.5 Desintegración por el método de canasta de cápsulas de gelatina dura de aceite de hígado de bacalao

Cuadro N°36: Resultado de desintegración el método de canasta de cápsulas de gelatina dura con aceite de hígado de bacalao

Muestra a desintegrar	Especificación₍₈₎	Resultado de desintegración por el método de canasta de capsulas con aceite de hígado de bacalao
Cápsulas de gelatina dura de aceite de hígado de bacalao	Todas las cápsulas se ha desintegrado a excepción de los fragmentos de la cubierta de la cápsula	Las seis cápsulas se desintegraron

Al final de la prueba se observaron solamente pocos residuos de la cubierta pero la mayor parte de la cápsula se desintegró.

5.4.1.2.6 Análisis químico cualitativo de capsulas de aceite de hígado de bacalao

Cuadro N° 37: Resultado de control cualitativo de capsulas con aceite de hígado de bacalao

Análisis Químico Cualitativo	Especificación ⁽²⁾	Resultado de capsulas con aceite de hígado de bacalao
Prueba de identificación	Se observa en la interfase una coloración roja que pasa a amarillo según el estándar de referencia	 <p>Coloración roja en la interfase</p>

La coloración roja de la interfase que luego pasó a amarillo comprobó la presencia de aceite de hígado de bacalao en el granulado.

5.4.2 Controles cuantitativos de producto terminado

5.4.2.1 Control cuantitativo de cápsulas de vitamina E por titulación con sulfato cérico

Cuadro N° 38: Resultado de análisis cuantitativo de capsulas con vitamina E

ml de sulfato cérico gastado	Especificación ⁽⁴⁾	Resultado cuantitativo de capsulas de vitamina E
V= 11.3 mL	Cada ml se sulfato cerico 0.01N equivale a 2.154mg de alfa tocoferol	24.34 mg

$$25.00 \text{ mg} \text{ ——— } 100.00\%$$

$$24.34 \text{ mg} \text{ ——— } x$$

$$x = 97.36\%$$

Con el análisis cuantitativo se garantiza que la cantidad de vitamina E presente en el granulado es la que rotula la cápsula y asegurar que la dosis recomendada sea efectiva.

5.4.2.2 Control cuantitativo de cápsulas de aceite de hígado de bacalao

El análisis cuantitativo de producto terminado de cápsulas de aceite de hígado de bacalao no se pudo realizar por las diferentes limitantes que se presentaron, entre ellas, la dificultad de conseguir los estándares de referencia de vitamina A y de vitamina D necesarios para realizar la prueba, el procedimiento de cuantificación involucra diferentes solventes y extracciones que implica un costo elevado y realizarlo no garantiza que la cantidad de muestra sea la necesaria para obtener un resultado confiable.

VI. CONCLUSIONES

1. Los análisis de absorción y fluidez son de suma importancia para determinar el mejor polvo absorbente para cada vitamina así como también las pruebas de incorporación, en las cuales se debe tomar en cuenta la viscosidad del aceite de hígado de bacalao que contiene la vitamina A y D y la viscosidad de la vitamina E, para seleccionar el método más conveniente para la elaboración del granulado.
2. Mediante el trabajo realizado se pudo comprobar que se pueden llenar capsulas de gelatina dura con un granulado que contenga vitamina E manteniendo siempre una dosificación adecuada y sin recurrir a técnicas de producción industriales de tecnología avanzada como el método de matrices rotatorias utilizado para elaborar cápsulas de gelatina blanda que contiene la misma vitamina pero en estado líquido.
3. El método de incorporación por rocío presentó resultados de fluidez aceptables pero se debe tomar en cuenta las características físicas de las vitaminas lipofílicas, utilizadas en esta trabajo, como es la viscosidad; debido a esto se tuvo que utilizar un solvente que es el cloroformo para lograr obtener los resultados presentados lo que hace que este método no sea adecuado para la formulación de estas cápsulas ya que la ingesta del cloroformo remanente es nociva para la salud, debido a esto el método más recomendable es el de vertido por goteo por no tener que

utilizar de un solvente y por disponer de una mejor distribución de las vitaminas sobre el polvo.

4. Para la formulación de las cápsulas de vitaminas lipofílicas es necesario evaluar inicialmente el requerimiento diario de dichas vitaminas para poder realizar los cálculos necesarios de la cantidad de vitamina que se puede dosificar en una cápsula y así determinar si el requerimiento puede ser cumplido por una sola dosis o por varias dosis.
5. En esta investigación el aceite de hígado de bacalao en las cápsulas ensayadas no se puede identificar por el método de cromatografía de capa fina así como también cuantificarlas debido a las bajas concentraciones de vitamina A y D.
6. La elaboración de cápsulas con aceite de hígado de bacalao es viable técnicamente, sin embargo la dosis que se preparó es de 100 UI lo que presenta el inconveniente que para poder cumplir el requerimiento con esta capsula se debería tomar 30 capsulas diarias lo que resulta imposible. Por lo tanto no es conveniente utilizar esta forma farmacéutica para dicha vitamina liposoluble.

VII. RECOMENDACIONES

1. Que para la elaboración de las cápsulas de gelatina dura tanto con aceite de hígado de bacalao como con vitamina E, se debe agregar más dióxido de silicio del calculado teóricamente para lograr llenar la cantidad de cápsulas planificadas, debido a que es un absorbente con un tamaño de partículas extremadamente fino.
2. Que al incorporar la vitamina liposoluble en el dióxido de silicio es necesario homogenizar con un mortero y un pistilo y tamizar para lograr una absorción y un tamaño de partícula uniforme.
3. Indagar el requerimiento diario de la vitamina E y del aceite de hígado de bacalao para elaborar cápsulas de gelatina dura y así poder verificar la dosis que se puede preparar y la frecuencia en las que estas serán tomadas diariamente.
4. Que es de vital importancia analizar la viscosidad de las vitaminas líquidas lipofílicas previamente para facilitar la selección del método de incorporación a utilizarse en la elaboración del granulado.
5. Que en futuros trabajos se hagan nuevas propuestas de análisis cuantitativo para las vitaminas líquidas lipofílicas A y D para garantizar que lo que rotulan las cápsulas sea lo que contengan.
6. Desarrollar un método de cuantificación alternativo para facilitar la determinación de vitamina A y D incorporadas en un polvo absorbente para ser integradas en cápsulas de gelatina dura.

7. Que esta investigación sea un soporte bibliográfico para realizar investigaciones de otras vitaminas lipofílicas y así desarrollar métodos de determinación más sencillos tomando en cuenta que las vitaminas son de vital importancia en la dieta alimenticia.

VIII. BIBLIOGRAFIA

1. Gennaro, A.R. y otros. Remington Farmacia, 20^a. Edición Tomo I Editorial Medica Panamericana 2000. Pág.1215, 1220
2. Gennaro, A.R. y otros. Remington Farmacia, 20^a. Edición Tomo II Editorial Panamericana 2000. Pág. 1434, 2158, 2159, 2161, 2162, 2163.
3. Gennaro, A.R. y otros. Remington Farmacia, 21^a Edición. Part 7 Pharmaceutical and Medicinal Agents. Pag 1689,1699.
4. Hashmi, M. Assay of vitamins in pharmaceutical preparations. John Wright and sons Stones bridge press, Britain. Bristol BS4 5NU, 1973. Pag. 20, 41, 336, 365.
5. Hilfiker, R. Polymorphism: In the Pharmaceutical Industry. Wiley-Vch Verlag GmbH & Comp., Weinheim 2006
6. Shaw, Duncan J. Introduction to colloid and surface chemistry. Fourth Edition Butterworth-Heinemann, Linacre house, Jordan Hill, Oxford 1992. Pág. 151
7. Thomas, W. Clarkes Isolation and identification of drugs in pharmaceuticals, body fluids and postmortem materia. Second edition. The pharmaceutical press London 1986. Pag. 465,466.
8. United States Pharmacopeial Convention, Inc., The United States Pharmacopeia Nineteenth Revision. USP 19. The National Formulary. Nineteenth edition.

9. United States Pharmacopeial Convention, Inc., The United States Pharmacopeia Twenty eighth Revision. USP 28. The National Formulary. Twenty-third edition. NF 23. USA. January 2005.
10. United States Pharmacopeial Convention, Inc, The United States Pharmacopeia Thirty Revision. USP 30. The National Formulary Twenty-five edition NF 25. USA. May 2007. Pag.3467
11. http://www.agrosoluciones.dupont.com/esp/uso_seguro/glosario.shtml. Uso Seguro de Productos Fitosanitarios, Apéndice V. Consultado el 25 de diciembre de 2008
12. <http://es.wikipedia.org/wiki/Magnesita> Wikipedia® es una marca registrada de la organización Wikimedia Foundation, Inc. Consultado el 26 de diciembre de 2008.
13. <http://es.wikipedia.org/wiki/Yeso> Contenido disponible bajo los términos de la Licencia de documentación libre de GNU Wikipedia® es una marca registrada de la organización Wikimedia Foundation, Inc. Consultado el 2 de enero de 2009
14. <http://www.scribd.com/doc/3913831/ACEITE-DE-HIGADO-DE-BACALAO>. Consultado el 5 de enero de 2009.
15. http://sisbib.unmsm.edu.pe/BibVirtualData/publicaciones/theorema/n5_1994/a04.pdf Consultado el 5 de enero de 2009.
16. <http://es.wikipedia.org/wiki/Alfatocoferol> Consultado el 5 de enero de 2009.

17. <http://www.articlestreet.com/ylang/es/health/supplements-and-vitamins/an-overview-of-vitamins-and-their-functions.html> Consultado el 5 de enero de 2009.
18. https://www.ucursos.cl/ingenieria/2008/2/MI52E/1/material_alumnos/objeto/19611 Consultado el 9 de enero de 2009
19. <http://depa.pquim.unam.mx/~tunda/Humectacion.html> _Por M. C. Teresa Unda C. Consultado el 9 de enero de 2009.
20. http://www.medtrad.org/panacea/IndiceGeneral/n13,14_tradytermnavascues.pdf. *Panace@*. Vol. IV, n.o doble 13–14. Septiembre–diciembre, 2003. Consultado el 29 de marzo de 2009.
21. <http://www.scribd.com/doc/8309530/Capsulas> . Consultado el 5 de marzo de 2009.
22. <http://www.zonadiet.com/alimentacion> Consultado el 13 de marzo de 2009.
23. <http://www.monografias.com>. Consultado el 13 de marzo de 2009.
24. <http://fai.unne.edu.ar/biologia/macromoleculas/lipidos/htm> Consultado el 30 de marzo de 2009.
25. <http://www.monografias.com/trabajos16/lipidos/lipidos> Consultado el 30 de marzo de 2009.
26. <http://www.pulevasalud.com/ps/subcategoria.jsp> Consultado el 30 de marzo de 2009.

27. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/002406.htm>.
Consultado el 30 de marzo de 2009.
28. <http://www.omega-3-fish-oil-wonders.com> Consultado el 30 de marzo de 2009.
29. <http://www.monografias.com/trabajos41/vitaminas/vitaminas2.shtml>.
Consultado el 12 de abril de 2009.
30. <http://www.spanish.alibaba.com/search/vitamin-e-1.html> Consultado el 12 de abril de 2009.
31. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/002406.htm>.
Consultado el 13 de abril de 2009.
32. <http://www.monografias.com/trabajos16/derivados/derivados.shtml>derpec es. Consultado el 13 de abril de 2009.
33. <http://es.wikipedia.org/wiki/Xeroftalmia>. Consultado el 22 de abril de 2009.
34. <http://es.wikipedia.org/wiki/Nomograma> Contenido disponible bajo los términos de la Licencia de documentación libre de GNU. Consultado el 22 de abril de 2009.
35. <http://es.wikipedia.org/wiki/Porosidad>. Consultado el 23 de abril de 2009.
36. <http://www.cofcantabria.org/privado/depart/cim/doc/formulacion/procforfarm/1.pdf>. Consultado el 20 de mayo de 2009.
37. <http://es.mimi.hu/medicina/esteatorrea.html>. Consultado el 6 de julio de 2009.

38. http://www.medtrad.org/panacea/IndiceGeneral/n13,14_tradytermnavascues.pdf. *Panacea@*. Vol. IV, n.o doble 13–14. Septiembre–diciembre, 2003. Consultado el 29 de marzo de 2009.
39. <http://www.quimica.unam.mx/IMG/pdf/7cloroformo.pdf> . Consultado el 3 de marzo de 2010.
40. http://books.google.com.sv/books?id=r5k1fvgCi7IC&pg=PA208&lpg=PA208&dq=fluidez+de+los+polvos+con+respecto+al+angulo+de+reposito&source=bl&ots=a6qolHS0Ssig=4JrajO_g1h2OQtHt4yBRX8AKiXA&hl=es&ei=iZYrTO2rKsOclgeN78Aw&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=5&ved=0CCMQ6AEwBA#v=onepage&q&f=false. Consultado el 29 de marzo de 2009

GLOSARIO

Características organolépticas: Son cualidades o defectos discriminatorios de calidad que son percibidas por los órganos de los sentidos.

Gota: se entenderá como gota a una parte de líquido obtenida de un gotero estándar de plástico con capacidad de 1 mL.

Cristalinidad: Propiedad que tiene una sustancia con estructura cristalino

Sobresolvatación: fenómeno que sufre un sólido al estar en contacto con un exceso de líquido lipofílico que no es capaz de absorber.

Gastrorresistentes: se refiere a formulaciones que se necesita evitar que se disuelvan a nivel gástrico.

Mojable: es la acción de un sólido de mojarse

Mojarse: Impregnar una superficie con un material líquido o semilíquido.

Porosidad: propiedad de las materias sólidas de poseer espacio entre las moléculas. Es la capacidad de un material de absorber líquidos o gases ⁽³⁴⁾.

Antixeroftálmico: previene la xeroftalmia que es una enfermedad de los ojos caracterizada por la sequedad persistente de la conjuntiva y opacidad de la cornea y se debe a la disminución de la función de las glándulas lagrimales ⁽³²⁾.

Cápsula: es una forma farmacéutica de administración oral en las que el medicamento está incluido en un envoltorio inerte de gelatina o almidón⁽¹⁹⁾.

Esteatorrea: tipo de diarrea que se acompaña con restos de grasa en el excremento. Manifiesta una incapacidad del intestino para absorber grasas⁽³⁶⁾.

Fortificación de alimentos: es agregar uno o más nutrientes (vitaminas y minerales) a un alimento, a fin de mejorar su calidad para las personas que lo consumen; en general, con el objeto de reducir o controlar una carencia de nutrientes. Esta se puede aplicar en naciones o comunidades donde hay un problema o riesgo de carencia de nutrientes.

Micronutriente: son vitaminas y minerales, necesarios en pequeñas cantidades para el desarrollo normal del cuerpo humano.

Vitaminas: sustancias orgánicas presentes en cantidades muy pequeñas en los alimentos, pero necesarias para el metabolismo de nuestro cuerpo.

Minerales: sustancias que ejercen numerosas funciones en el organismo humano. Están presente como sales de líquidos corporales, forman parte de la estructura de muchos tejidos; se encuentran en los ácidos y álcalis corporales; son también constituyentes esenciales de ciertas hormonas.

ANEXOS

ANEXO N° 1

LISTA DE ABREVIATURAS

- UI: Unidades Internacionales
- TS: Test Solution. Solución de prueba
- VS: Volumetric Solution. Solución volumétrica.
- M: Molar
- N: Normal
- mg: miligramo
- g: gramo
- µg: microgramo
- µL: microlitro
- mL.: mililitro
- nm: nanometro
- CAS: Chemical Abstracts Service.
- cm: centímetro
- ppm: partes por millón
- N°: Número
- USP: United States Pharmacopeia
- v/v: volumen sobre volumen

ANEXO N°2

CUADRO DE SOLUBILIDADES⁽⁸⁾

Término descriptivo	Partes de solvente requeridas para 1 parte de soluto
Muy soluble	Menos de 1
Libremente soluble	Desde 1 a 10
Soluble	Desde 10 a 30
Levemente soluble	Desde 30 a 100
Poco soluble	Desde 100 a 1000
Muy poco soluble	Desde 1000 a 10000
Prácticamente insoluble o Insoluble	10 000 y mas

ANEXO N°3

LISTA DE CRISTALERIA Y EQUIPO

<ul style="list-style-type: none">- Tubos de hemólisis- Vidrios de reloj de 15 cm de diámetro- Probetas de 25 mL- Probetas de 100 mL- Agitadores de vidrio- Vasos de precipitado de 100 mL- Tubos de ensayo- Pipetas mohr de 1 mL- Vasos de precipitado de 50 mL- Probetas de 5 mL- Probetas de 10 mL	<ul style="list-style-type: none">- Pipetas volumétricas de 1mL- Balones volumétricos de 25 mL- Bureta de 25 mL- Erlenmeyers de 125 mL- Desintegrador
---	---

ANEXO N°4

PREPARACION DE REACTIVOS₍₄₎

Solución de sulfato de difenilamina:

- Pesar 0.5000 g de difenilamina en una balanza analítica
- Disolver la difenilamina en 25 mL de ácido sulfúrico
- Transferir a un balón volumétrico de 50 mL y llevar a volumen con ácido sulfúrico.

Acido sulfúrico etanólico:

- Medir 3 mL de ácido sulfúrico con una probeta de 10mL
- Adicionar 22 mL de etanol y agitar.

Sulfato cerico 0.01N:

- Medir 10 mL de sulfato cerico 0.1N con una probeta de 10 mL
- Transferir a un balón volumétrico de 100 mL y llevar a volumen con ácido sulfúrico 1N

ANEXO N°5

FIGURAS DE MEDICION DEL ANGULO DE REPOSO DEL POLVO

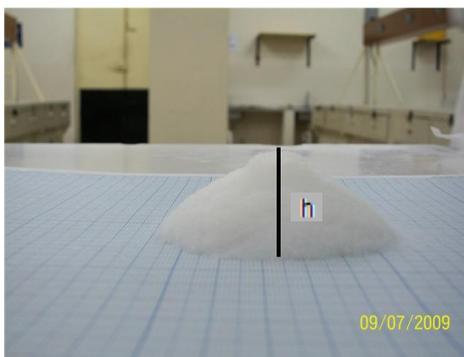
ABSORBENTE SiO_2



a) Formación del cono del dióxido de silicio por el método dinámico



b) Vista en planta del cono formado del dióxido de silicio



c) Vista lateral del cono de dióxido de silicio



d) Medición del diámetro del cono de dióxido de silicio



e) Medición de la altura del cono de dióxido de silicio