



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**DESARROLLO DE DOS FORMULACIONES PARA DOSIFICACIÓN
INFANTIL CONTENIENDO PARACETAMOL EN TABLETAS
MASTICABLES Y EFERVESCENTES**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA

GABRIELA BERENICE URRUTIA JIMÉNEZ



MÉXICO, D.F.

AÑO 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: **Profesor: Juan Manuel Rodríguez**

VOCAL: **Profesor: Tania Campos González**

SECRETARIO: **Profesor: María Eugenia Ivette Gómez Sánchez**

1er. SUPLENTE: **Profesor: Irma José Núñez**

2° SUPLENTE: **Profesor: Natividad García Escamilla**

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA, FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM.

ASESOR DEL TEMA:

MARÍA EUGENIA IVETTE GÓMEZ SÁNCHEZ

SUSTENTANTE:

GABRIELA BERENICE URRUTIA JIMÉNEZ

**Este trabajo forma parte del proyecto PAPIME con clave PE200813
“Nuevos guiones experimentales de Tecnología Farmacéutica I empleando
Diseño Estadístico de Experimentos”, el cual tuvo el apoyo de la Dirección
General de Asuntos del Personal Académico de la UNAM**

AGRADECIMIENTOS

Antes que todo, agradezco a la vida por llegar a este momento tan importante para mí y mi familia en donde concluyo un sueño lleno de recuerdos y aprendizaje para comenzar una nueva etapa que, día con día, contribuya a mi crecimiento personal y profesional.

Agradezco también a todos mis profesores que me formaron durante los años transcurridos en ésta facultad, que ha sido una segunda casa para todos los que pasamos por ella; en especial quiero agradecer a mi asesora la M en I M. E. Ivette Gómez Sánchez por haberme permitido trabajar a su lado durante éste proyecto brindándome su apoyo, tiempo, dedicación y compartir conmigo parte de su conocimiento. Por otro lado, quiero agradecerle por brindarme su confianza durante todo este tiempo ya que es una excelente profesora a la cual admiro mucho y, más aún, una grandiosa persona que considero una gran amiga.

Un agradecimiento a los profesores a cargo del Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, la M en I M. E. Ivette Gómez Sánchez y el M en C Enrique Amador González, por haberme brindado un espacio de trabajo así como el poder utilizar la materia prima, material y equipo necesarios para el desarrollo del presente trabajo.

DEDICATORIAS

*Mis padres Ismael Urrutia y Engracia Jiménez
por su amor, consejos, confianza y su apoyo
incondicional brindado a lo largo de toda mi
vida, por su gran esfuerzo y paciencia,
sin ellos no hubiese sido esto posible.*

*A mi hermano que me animaba para
mejorar en las materias que llegaba
a descuidar y porque en ocasiones
llegó a hacerme compañía en las
largas noches de estudio.*

*A Jorge, mi novio, que me ha acompañado
a lo largo de los años de esta carrera,
con las cosas buenas, apoyo y
por haber estado a mi lado incluso en
los momentos más estresantes.*

*A toda mi familia por creer en mí
para concluir esta etapa.*

ÍNDICE	Página
1. Introducción	9
2. Objetivo	10
2.1. Objetivo general	10
2.2. Objetivos particulares	10
3. Generalidades	11
3.1. Formas farmacéuticas	11
3.1.1. Tabletas masticables	12
3.1.2. Tabletas efervescentes	14
3.2. Paracetamol	15
3.2.1. Propiedades fisicoquímicas	16
3.2.2. Mecanismo de acción	16
3.2.3. Farmacocinética	17
3.2.4. Efectos adversos	17
3.3. Excipientes generales	18
3.4. Métodos de fabricación	21
3.5. Proceso de compresión	23
3.6. Evaluación	25
3.6.1. Pruebas farmacopeicas	26
3.6.2. Pruebas no farmacopeicas	28
4. Desarrollo experimental de tabletas masticables	29
4.1. Equipo y materiales	30
4.2. Fabricación	31
4.3. Evaluación	31
4.4. Resultados	32
5. Desarrollo experimental de tabletas efervescentes	36
5.1. Equipo y materiales	38
5.2. Fabricación	38
5.3. Evaluación	39
5.4. Resultados	40
6. Validación del método analítico para la cuantificación de paracetamol en tabletas masticables, efervescentes y resultados del ensayo	41
6.1. Generalidades de los parámetros de desempeño	41
6.1.1. Linealidad del sistema	41
6.1.2. Precisión / Adecuabilidad del sistema	41
6.1.3. Linealidad del método	42
6.1.4. Exactitud y repetibilidad	42
6.1.5. Especificidad	42
6.1.6. Precisión del método o precisión intermedia	42
6.1.7. Estabilidad analítica de la muestra	42

6.1.8. Robustez	42
6.1.9. Tolerancia	42
6.2. Desarrollo experimental	43
6.2.1. Linealidad del sistema	44
6.2.2. Precisión / Adecuabilidad del sistema	45
6.2.3. Linealidad del método	45
6.2.3.1. Tabletas masticables	46
6.2.3.2. Tabletas efervescentes	46
6.2.4. Exactitud y repetibilidad del método	47
6.2.5. Precisión del método o precisión intermedia	47
6.2.6. Especificidad	48
6.3. Resultados del método analítico	49
6.3.1. Linealidad del sistema	49
6.3.2. Precisión / Adecuabilidad del sistema	51
6.3.3. Linealidad del método	51
6.3.3.1. Tabletas masticables	51
6.3.3.2. Tabletas efervescentes	53
6.3.4. Exactitud y repetibilidad del método	54
6.3.4.1. Tabletas masticables	54
6.3.4.2. Tabletas efervescentes	55
6.3.5. Precisión del método o precisión intermedia	55
6.3.6. Especificidad	56
6.4. Análisis de resultados de validación del método analítico	57
6.5. Resultados del ensayo (Cuantificación del principio activo)	58
6.5.1. Tabletas masticables	58
6.5.2. Tabletas efervescentes	59
7. Análisis de resultados	60
8. Conclusiones	65
9. Bibliografía	67
10. Anexos	70
10.1 ANEXO 1. Datos de masa y dureza de los lotes fabricados de tabletas masticables y efervescentes.	70
10.2 ANEXO 2. Gráficas de control de masa y dureza.	80
10.3 ANEXO 3. Gráficas de especificidad del método analítico para la cuantificación de paracetamol en tabletas.	90
10.4 ANEXO 4. PNO para la fabricación de tabletas masticables infantiles con paracetamol.	95
10.5 ANEXO 5. PNO para la fabricación de tabletas efervescentes infantiles con paracetamol.	100

ÍNDICE DE TABLAS	Página
Tabla 1. Ventajas y desventajas de las tabletas.	12
Tabla 2. Formulaciones para tabletas masticables.	30
Tabla 3. Equipo y material para la fabricación de tabletas masticables.	30
Tabla 4. Pruebas reológicas para paracetamol e isomalt.	32
Tabla 5. Información comparativa del ángulo de reposo, índice de Hausner e índice de Carr.	32
Tabla 6. Distribución del tamaño de partícula de paracetamol e isomalt.	33
Tabla 7. Porcentaje de aglutinante y desintegrante en formulaciones para tabletas masticables.	33
Tabla 8. Reología de formulaciones para tabletas masticables.	34
Tabla 9. Evaluación física de tabletas masticables.	35
Tabla 10. Formulaciones para tabletas efervescentes.	36
Tabla 11. Equipo y material para la fabricación de tabletas efervescentes.	38
Tabla 12. Porcentaje de par efervescente en formulaciones para tabletas efervescentes.	40
Tabla 13. Evaluación física de tabletas efervescentes.	40
Tabla 14. Material, sustancias y equipo para validación del método analítico.	44
Tabla 15. Alícuotas para Linealidad del sistema.	45
Tabla 16. Masa de las soluciones de referencia.	49
Tabla 17. Resultados de las soluciones de referencia.	49
Tabla 18. Resultado linealidad del sistema.	50
Tabla 19. Resultados de precisión del sistema.	51
Tabla 20. Resultados linealidad del método y porcentaje recuperado para masticables.	51
Tabla 21. Resultados linealidad del método y porcentaje recuperado para efervescentes.	53
Tabla 22. Exactitud y repetibilidad del método para tabletas masticables.	54
Tabla 23. Exactitud y repetibilidad del método para tabletas efervescentes.	55
Tabla 24. Resultados de la precisión intermedia.	56
Tabla 25. Criterios y resultados del método analítico.	57
Tabla 26. Resultados del ensayo de tabletas masticables.	58
Tabla 27. Resultados del ensayo de tabletas efervescentes.	59
Tabla 28. ANOVA para evaluación del porcentaje de aglutinante en tabletas masticables.	60
Tabla 29. ANOVA para evaluación del porcentaje de desintegrante en tabletas masticables.	61
Tabla 30. ANOVA para evaluación del porcentaje de par efervescente en tabletas efervescentes.	63

1. INTRODUCCIÓN^[1,2]

El uso de medicamentos de administración oral, hasta el momento, sigue siendo la ruta más ampliamente aceptada y preferida en poblaciones pediátricas y adultas por igual, considerando los medicamentos líquidos (jarabes, suspensiones, emulsiones, gotas, etc) el "estándar de oro" en la comunidad pediátrica; sin embargo, en comparación con las formas de dosificación sólidas, las formulaciones líquidas son, en varias ocasiones, más difíciles y costosas para formular, y generalmente tienen una vida de almacenamiento más limitada debido a que son menos estables que las formas farmacéuticas sólidas.

La población pediátrica y geriátrica presenta un reto para la industria farmacéutica debido a la dificultad para deglutir las formas de dosificación oral como las tabletas o las cápsulas.

Es por ello que la aparición de nuevas tecnologías de administración de medicamentos ha llevado a un cambio de paradigma hacia la investigación y el desarrollo en formas de dosificación sólidas orales para su uso en la población infantil.

Para la fabricación de estas formas farmacéuticas se debe asegurar la dosis y la administración. Por otro lado, para formular debe tomarse en cuenta las características del principio activo así como atender las necesidades de la población pediátrica como tamaño y forma adecuadas, brindar un sabor agradable y una vista atractiva (sin llegar a parecerse a un producto de confitería) para favorecer la aceptación por el infante.

Las formulaciones sólidas más contemporáneas incluyen diversos tipos de tabletas como: dispersables, efervescentes, de desintegración oral (ODT) y masticables que evitan la necesidad de tragar grandes unidades intactas y pueden proporcionar un enfoque flexible e individualizado para la administración de medicamentos, con aplicación privilegiada en pediatría. La fácil ingestión y la flexibilidad de dosis son las principales ventajas de los medicamentos líquidos que han llevado tradicionalmente a su predominancia sobre las formulaciones sólidas para niños.

El paracetamol fue introducido en la medicina para su uso en adultos y niños debido a su efecto antipirético y un analgésico. Cabe destacar que es un AINE frecuentemente prescrito por los médicos para su uso en bebés y niños debido a su nivel de seguridad y escasas interacciones con otros medicamentos además de que no causa problemas de irritación gástrica.

2. OBJETIVO

2.1. Objetivo general

Diseñar y desarrollar dos formas farmacéuticas sólidas con paracetamol.

2.2. 1.2. Objetivos particulares

- ✓ Diseñar y desarrollar una formulación de tabletas masticables infantiles con paracetamol.
- ✓ Diseñar y desarrollar una formulación de tabletas efervescentes infantiles con paracetamol.
- ✓ Desarrollar y validar el método analítico para la cuantificación de paracetamol en tabletas efervescentes y masticables por espectrofotometría UV.
- ✓ Implementar la fabricación de estas formas farmacéuticas sólidas en el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica I.

3. GENERALIDADES

3.1. Formas farmacéuticas^[3,4,5,6]

La Ley General de Salud define un medicamento como toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas. Cuando un producto contenga nutrimentos, será considerado como medicamento, siempre que se trate de un preparado que contenga de manera individual o asociada: vitaminas, minerales, electrolitos, aminoácidos o ácidos grasos, en concentraciones superiores a las de los alimentos naturales y además se presente en alguna forma farmacéutica definida y la indicación de uso contemple efectos terapéuticos, preventivos o rehabilitatorios.

La Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM 11^a Edición) indica que una forma farmacéutica es la disposición física que se da a los fármacos y aditivos para constituir un medicamento y facilitar su dosificación y administración.

Dependiendo del uso del medicamento, población a la cual está dirigido el medicamento, sitio de acción, rapidez con la cual se espera el efecto, etc., va a ser la forma farmacéutica preferida o la más apropiada. Dentro de las formas farmacéuticas se encuentran las soluciones, suspensiones, tabletas, inyectables, aerosoles, cremas, supositorios, entre otras.

Para fines del presente trabajo, se hablará de las formas farmacéuticas orales, que son las preferidas por los pacientes, más específicamente de las tabletas.

Las tabletas son formas farmacéuticas sólidas que contienen al fármaco con los excipientes adecuados y que se preparan por métodos de compresión o moldeado.

La Farmacopea Europea define a las tabletas como preparaciones sólidas que contienen una dosis única de uno o más principios activos y que se obtienen por compresión de volúmenes uniformes de partículas o por otra técnica de fabricación adecuada, tal como la extracción, moldeado o liofilización. Las tabletas son destinadas para su administración oral. Algunas se tragan simplemente, otras después de ser masticadas, otras se disuelven o dispersan en agua antes de su administración y algunas se mantienen en la boca, donde se “libera” el principio activo. Es decir, hay varios tipos de tabletas y, los excipientes y la forma en que se incorporan al comprimido varían en cada uno de ellos.

La FEUM define a las tabletas o comprimidos como un preparado farmacéutico obtenido por compresión o moldeado de forma y tamaño variable. Puede estar recubierto con mezclas de diversas sustancias tales como: polímeros, ceras y plastificantes. Existen variedad de tabletas, tales como: efervescentes, sublinguales, vaginales, multicapa, masticables, dispersables, ODT's (tabletas de desintegración oral), etc.

En la siguiente tabla se presentan las ventajas y desventajas de todas las tabletas en general.[7]

Tabla 1. Ventajas y desventajas de las tabletas.

Ventajas	Desventajas
Representan una forma cómoda y segura de administrar fármacos.	Se tiene una baja biodisponibilidad para fármacos poco hidrosolubles o poco absorbibles.
Las tabletas son más estables química y físicamente que las formas farmacéuticas líquidas o semisólidas.	Algunos fármacos pueden provocar efectos irritantes locales o cualquier otro tipo de daño sobre la mucosa gastrointestinal.
Son de dosis unitaria del fármaco.	Su administración se dificulta en niños y pacientes geriátricos.
Se pueden preparar de una forma versátil con respecto a su uso y la liberación del fármaco.	No se puede administrar a personas inconcientes.
Su proceso de fabricación es fácil y más económico que otras formas farmacéuticas como son: jarabes, emulsiones, suspensiones, etc.	
Son fáciles de transportar.	

Para el presente trabajo sólo se definirán y detallarán las características de las tabletas masticables y efervescentes.

3.1.1. Tabletass masticables^[2,8, 9, 10, 11]

Este tipo de tabletas se mastican y desintegran mecánicamente en la boca por lo cual se debe asegurar que posean propiedades organolépticas aceptables, palatabilidad, así como ser fácilmente destruidas tras la masticación. No obstante, el fármaco no se disuelve allí, sino que es tragado y se disuelve en el estómago o el intestino. Los comprimidos masticables se usan principalmente para conseguir una desintegración rápida y completa del comprimido (siendo seguras y bien toleradas) y, por tanto, obtener un efecto rápido del fármaco, o para facilitar la ingestión del comprimido.

Las tabletas masticables son una forma de dosificación ampliamente utilizada en la población geriátrica y pediátrica (se indican para niños desde 2 años de edad, cuando ya cuentan con dientes suficientes para una buena masticación). Existen más de 60 formulaciones de comprimidos masticables que están aprobados para su uso en lo Estados Unidos de América. Ejemplos importantes son los comprimidos de vitaminas y los comprimidos antiácidos.

Para asegurar la calidad de estas tabletas, se realizan las siguientes pruebas:

- Variación de masa o peso promedio
- Resistencia a la ruptura (Dureza)
- Friabilidad
- Cuantificación del principio activo
- Tiempo de desintegración

La prueba de desintegración inicialmente no parece adecuada para las tabletas masticables debido a que estas tabletas deben ser masticadas antes de ser deglutidas. Sin embargo, se sabe que los pacientes, especialmente pediátricos y geriátricos, pueden llegar a tragar estas formas de dosificación masticables. Esta prueba podría indicar, así, la capacidad de la tableta a desintegrarse y todavía proporcionar el beneficio del fármaco si se ingiere accidentalmente.

Debe tomarse en cuenta un tiempo de desintegración rápido y completo, ser atractivas (colores y sabores), tener cuidado si el colorante y el edulcorante se adicionan en polvo ya que el aspecto de las tabletas pueden no quedar homogéneo.

Este tipo de tabletas por lo general se fabrican por compresión directa por lo cual es necesario que los excipientes a utilizar tengan buenas propiedades de flujo. En su formulación se incluyen el diluyente, desintegrante, aglutinante en polvo, sabor, color y lubricante.

Los puntos críticos a considerar para esta forma farmacéutica son:

- Realizar un buen mezclado y buen lubricado.
- El tipo de edulcorante a utilizar.
- El color debe ir acorde al sabor a utilizar.
- El controlar la resistencia a la ruptura durante el proceso de compresión ya que si se encuentran muy duras, será complicado de morder y si se encuentran muy bajas de dureza, pueden desgastarse más de lo esperado al ser acondicionadas.

3.1.2. Tabletas efervescentes^[12, 13, 14]

Los comprimidos efervescentes se introducen en un vaso con agua antes de su administración, momento en el que se libera dióxido de carbono que facilita la disgregación del comprimido y la disolución del fármaco; la desintegración del comprimido debe ser completa en pocos minutos. Como se mencionó antes, el dióxido de carbono se crea por reacción en el agua entre un carbonato o bicarbonato con un ácido débil, como el ácido cítrico o tartárico.

La cantidad de bicarbonato sódico en un comprimido efervescente es a menudo bastante alta (alrededor de 1g), por lo que después de la disolución de un comprimido de este tipo se obtendrá una solución tamponada en agua que aumentará temporalmente el pH del estómago. Como consecuencia, se producirá un vaciamiento rápido de éste órgano y el tiempo de permanencia del fármaco en el estómago será corto. Como los fármacos se absorben más eficazmente en el intestino delgado que en el estómago, los comprimidos efervescentes muestran una biodisponibilidad rápida del fármaco, lo que puede ser una ventaja, por ejemplo, para los analgésicos. Otro aspecto de este corto tiempo de residencia del fármaco en el estómago es que se puede evitar la irritación gástrica inducida por el fármaco, por ejemplo en el caso de los comprimidos de ácido acetilsalicílico, ya que la absorción de este fármaco en el estómago puede provocar irritación.

Los comprimidos efervescentes se usan para obtener una acción rápida del fármaco, por ejemplo de los analgésicos, o para facilitar la ingestión del fármaco, por ejemplo las vitaminas.

Para la fabricación de esta forma farmacéutica, se utilizan excipientes solubles o fácilmente dispersables. Dentro de los excipientes a utilizar son un diluyente, un ácido y una base débil que actúan como desintegrante, aglutinante (en caso de granulación), color, sabor y lubricante; en algunos casos puede adicionarse un desintegrante en baja concentración para facilitar el hinchamiento de la tableta.

Dentro de los puntos críticos a considerar en el proceso de diseño y fabricación de éstas tabletas son:

- El fármaco debería ser soluble o fácilmente dispersable en agua.
- El fármaco debería ser absorbido a través del estómago.
- El fármaco debería ser compatible con componentes ácidos y básicos de la forma de dosificación.
- Se deben controlar las condiciones de temperatura y humedad a las que se fabrican.

Los comprimidos efervescentes también pueden incluir un saborizante y un colorante. Para evitar la formación de una película del lubricante hidrofóbico en la superficie del agua después de la disolución del comprimido, es preferible usar un lubricante hidrosoluble. Normalmente no se incluye un aglutinante en la formulación, además, se deben utilizar lubricantes hidrofílicos aunque que son menos eficientes que los hidrofóbicos (estearato de magnesio) y éstas tabletas suelen ser de gran tamaño.

Estas tabletas se preparan por compresión directa y por compresión mediante granulación. En este último caso, la granulación tradicional por vía húmeda no es muy utilizada; en su lugar, los gránulos se forman por fusión de las partículas como consecuencia de su disolución parcial durante el amasado húmedo del polvo humedecido.

Los comprimidos efervescentes deben envasarse de forma que estén protegidos de la humedad. Para ello se usan envases impermeables al agua, a menudo con un secante, o en envases tipo blíster o láminas de aluminio (PVC (policloruro de vinilo), PVDC (policloruro de vinilideno), PP (polipropileno)).

3.2. PARACETAMOL [15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23]

El para-acetilaminofenol conocido como acetaminofen en los Estados Unidos y paracetamol en Europa y México, es el analgésico y antipirético oral más comúnmente administrado en bebés y niños debido a su seguridad y por tener escasas interacciones con otros medicamentos. La FDA aprobó el acetaminofen en 1951. El paracetamol se encuentra disponible en varias formulaciones que incluyen líquidos, tabletas masticables, comprimidos recubiertos, cápsulas de gelatina dura, supositorios, y en formulación intravenosa, las presentaciones mencionadas sólo tienen como principio activo al paracetamol sin embargo, puede encontrarse también en tabletas efervescentes con cafeína, ácido acetilsalicílico o con tramadol.

El paracetamol está clasificado dentro del grupo de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) que posee actividad analgésica y antipirética aunque posee poca actividad antiinflamatoria por lo cual es usado como analgésico de primera opción para la cefalea tensional leve a moderada, en la migraña y la fiebre. Es bien tolerado y no genera muchos de los efectos colaterales que los AINE pueden causar tales como irritación al estómago, úlceras pépticas, perforaciones hemorrágicas. Aumentando éstos riesgos con la edad, el uso concomitante de otros medicamentos y, probablemente con la duración de la terapia. Puede obtenerse sin receta, razón por la cual ha ocupado un sitio destacado como

analgésico de libre venta. Fue utilizado por primera vez en medicina por Joseph von Mering en 1893.

3.2.1. Propiedades fisicoquímicas [5, 6, 19]

El paracetamol recibe el nombre por parte de la IUPAC de N-(4-hidroxifenil) acetamida. Su fórmula aditiva es $C_8H_9NO_2$, tiene una masa molar de 151.16 g/mol y su punto de fusión es de 167-169°C.

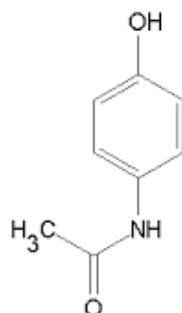
Es un polvo blanco cristalino con sabor amargo.

Posee una densidad de 1.293 g/mL.

Solubilidad: fácilmente soluble en alcohol y metanol; soluble en acetona, agua caliente y en solución de hidróxido de sodio 1N; poco soluble en cloroformo.

En la siguiente figura se representa su estructura química.

Figura 1. Estructura del paracetamol



3.2.2. Mecanismo de acción [18, 20]

El paracetamol es un analgésico y antipirético no opioide sintético cuyo mecanismo de acción de analgesia aún no ha sido aclarado, pero puede ser debido a la inhibición de síntesis de prostaglandinas a nivel central y periférico y la inhibición de las ciclooxigenasas por ejemplo, la COX-3 y la inhibición débil de la ciclooxigenasa COX-2 además de inhibir la regeneración de la peroxidasa por lo que tiene un efecto como antiinflamatorio.

Solo el 2 al 5 % de una dosis terapéutica de paracetamol se excreta sin cambios por la orina, el resto se metaboliza principalmente en el hígado y se excreta en la orina principalmente como conjugados glucorónico y sulfatos de paracetamol (80%). El 5 a 10% corresponde a un metabolito minoritario hidroxilado correspondiente a la *N*-acetil- *p*-6- benzoquinonaimina (altamente reactivo), que suele producirse en muy pequeñas cantidades por las isoenzimas del citocromo P450 (principalmente CYP2E1 y CYP3A4) en el hígado y riñón; éste metabolito es

usualmente desintoxicado por conjugación con el glutatión pero se puede acumular después de la sobredosis y causar daño tisular.

3.2.3. Farmacocinética [18, 22]

Desde 1949 ha tenido gran popularidad, fecha en la cual se identificó que constituía el metabolito activo principal de la acetanilida y la fenacetina 8. La dosis oral para adultos es de 325-650 mg cada 4-6 horas con una dosis máxima diaria de 4 g / día, puede ser administrado por vía rectal como supositorio en una dosis de 0,5 a 1,0 g cada 4 a 6 horas, hasta 4 veces al día; también se administra por infusión intravenosa durante 15 minutos, la dosis puede ser calculada en peso de la siguiente manera: pacientes que pesen más de 50,0 Kg, dosis única de 1,0 g cada 4 horas o más, hasta un máximo de 4,0 g al día; 33 a 50,0 Kg, dosis únicas de 15,0 mg/Kg (dosis para niños) o 3,0 g al día (el que sea menor).

El paracetamol se absorbe fácilmente en el tracto gastrointestinal con concentraciones plasmáticas máximas alcanzadas entre 10 y 60 minutos después de dosis administradas oralmente. Se distribuye en la mayoría de los tejidos del cuerpo, es capaz de atravesar la placenta y puede estar presente en la leche materna. La unión a proteínas del plasma es insignificante a concentraciones terapéuticas habituales pero aumenta con el aumento de las concentraciones. La vida media de eliminación varía de aproximadamente 1 a 3 horas.

3.2.4. Efectos adversos [18, 20]

Existen factores de hepatotoxicidad, por ejemplo, la vejez, la mala situación, el ayuno / anorexia, el uso concurrente nutricional de medicamentos que interaccionan con el metabolismo del paracetamol, y el uso crónico de alcohol.

El consumo sostenido de paracetamol a dosis terapéuticas (4 g diarios) puede dar lugar a aumentos asintomáticos de sangre las concentraciones de aminotransferasas hepáticas después de más de 4 días de consumo (Watkins et al 2006; Temple et al 2007;.. Heard et al 2007). Dichos cambios no indican necesariamente un mayor riesgo de progresión a la insuficiencia hepática aguda, y en una revisión sistemática no se encontró ningún estudio prospectivo de dosificación terapéutica sostenida que reportó lesiones hepáticas graves o la muerte (Dart y Bailey 2007).

3.3. Excipientes generales^[7, 12]

Las tabletas son generalmente compuestas del principio activo, diluentes, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, agentes colorantes y, en algunos casos agentes saborizantes. Además del principio activo, se añaden estos ingredientes (o excipientes) para garantizar que la operación de tableteado o granulado pueda efectuarse satisfactoriamente y garantizar que se preparen tabletas de una calidad especificada.

Dependiendo de la función principal requerida, los excipientes que se van a usar en los comprimidos se subdividen en varios grupos aunque un excipiente puede modificar las propiedades del polvo o de las tabletas en varias formas, y muchas de las sustancias usadas en la formulación de una tableta se pueden describir como multifuncionales. A continuación se describen las funciones de los tipos de excipientes más frecuentemente usados.

a) DILUENTE

Se utiliza para formar comprimidos de un tamaño adecuado que permita su manipulación, esto se logra aumentando el volumen aparente del polvo y, por tanto, el tamaño del comprimido. Debe cumplir con una serie de requisitos como son:

- Ser químicamente inerte.
- No ser higroscópico.
- Ser biocompatible (que no afecte la salud del paciente).
- Poseer una buenas propiedades biofarmacéuticas (p. ej., ser hidrosoluble o hidrofílico).
- Poseer buenas propiedades técnicas (como compactibilidad y capacidad de disolución).
- Tener un sabor aceptable.
- Ser de bajo costo.

Los diluentes comúnmente usados son lactosa, almidón, celulosa microcristalina (MCC), manitol, sorbitol.

b) DESINTEGRANTE

Se incluye en la formulación para garantizar que el comprimido se rompa en fragmentos pequeños cuando entre en contacto con un líquido, favoreciendo la disolución rápida del fármaco.

Los desintegrantes pueden mezclarse al granular (intragranular) o mezclarse con los gránulos secos antes de que se compacte la mezcla (extragranular), este último contribuirá a una disgregación eficaz del comprimido en fragmentos más pequeños. Pueden integrarse en ambas partes inter y extragranular. Algunos desintegrantes más comúnmente usados son la croscarmelosa de sodio, la crospovidona, celulosa microcristalina, almidón, etc.

Otro grupo de desintegrantes actúa produciendo gas, normalmente dióxido de carbono, cuando entran en contacto con el agua. Estos desintegrantes se usan en las tabletas efervescentes. La liberación del dióxido de carbono se obtiene por la descomposición de sales de bicarbonato o carbonato cuando entran en contacto con el agua. El pH ácido se consigue por la incorporación de un ácido débil en la formulación, como ácido cítrico y ácido tartárico.

c) AGLUTINANTE

El aglutinante se añade a la mezcla de fármaco-excipientes para garantizar que los gránulos (aglomerados cohesivos) y los comprimidos se pueden formar sin añadir gran fuerza mecánica. Los aglutinantes se pueden añadir a los polvos en distintas formas:

- En forma de polvo seco que se mezcla con los demás componentes antes de la aglomeración húmeda. Por tanto, el aglutinante debe disolverse total o parcialmente en el líquido de aglomeración durante el procedimiento de aglomeración.
- En forma de solución que se usa como líquido de aglomeración durante el procedimiento de aglomeración (solución aglutinante).
- En forma de polvo seco que se mezcla con los demás componentes antes de la compresión.

Ejemplos incluyen al almidón, gelatina, polivinilpirrolidona (PVP), derivados del ácido alginico, polietilenglicol, derivados de celulosa (como HPC e HPMC) y glucosa.

La selección del aglutinante afecta la velocidad de disolución de la tableta. El aglutinante más efectivo en seco es la celulosa microcristalina.

d) DESLIZANTE

El papel de este excipiente es mejorar la capacidad de deslizamiento del polvo (reduciendo la fricción entre moléculas), lo que es especialmente importante durante la producción de comprimidos con velocidades altas. Los más comúnmente usados son la sílice coloidal, almidón y talco.

e) LUBRICANTE

Su función consiste en garantizar que la formación y eyección del comprimido pueden producirse con una fricción baja entre el sólido y la pared de la matriz. La fricción alta durante el tableado puede provocar problemas importantes, incluida una calidad inadecuada del comprimido (comprimidos decaados o incluso fragmentados durante la eyección y arañazos verticales en los bordes del comprimido), e incluso pueden detener la producción, por lo que los lubricantes se incluyen en casi todas las formulaciones de comprimidos.

Los lubricantes más usados son el ácido esteárico o sus sales, estearil fumarato de sodio y principalmente el estearato de magnesio. Como muchos lubricantes son hidrofóbicos, es frecuente que la desintegración y disolución se retarden cuando se añade el lubricante por lo cual se utilizan generalmente en una concentración no mayor al 1%.

f) ANTIADHERENTE

Su función es reducir la adhesión entre el polvo y las caras del punzón y prevenir que se adhieran las partículas a los punzones. Muchos polvos son propensos a adherirse a los punzones y se ve afectado por el contenido de humedad en el polvo. La adherencia puede provocar la acumulación de una fina capa de polvo sobre los punzones que, a su vez, hará que la superficie del comprimido sea irregular y mate, con marcas poco resaltadas.

Muchos lubricantes, como el estearato de magnesio, también tienen propiedades antiadherentes. No obstante, otras sustancias que tienen una capacidad escasa para reducir la fricción, como el talco y el almidón, también pueden actuar como antiadherentes.

g) AGENTES COLORANTES

Se añaden a los comprimidos para facilitar la identificación y cumplimiento del paciente. La coloración se realiza a menudo durante el recubrimiento, pero también se puede incluir en la formulación antes de la compresión. En el último caso, el colorante puede añadirse como un polvo insoluble o disuelto en el líquido de granulación. Este último procedimiento puede provocar una variación de color en el comprimido provocada por la migración del colorante soluble durante la etapa de secado.

h) AGENTES SABORIZANTES

Se incorporan en una formulación para dar un comprimido de sabor más agradable o enmascarar un sabor desagradable. Esto último también puede

hacerse recubriendo el comprimido o las partículas del fármaco. Los agentes saborizantes son a menudo termolábiles, por lo que no se pueden añadir antes de un proceso que implique el uso de calor. A menudo, se mezclan con los gránulos como una solución alcohólica. Cabe destacar que algunos agentes saborizantes poseen la característica de poder percibir su olor. Algunos ejemplos son saborizantes de fresa, frambuesa, cítricos, y, en adultos predomina el sabor menta.

En algunos casos también se requieren:

i) ADSORBENTES

Los adsorbentes son sustancias capaces de contener líquidos en un estado aparentemente seco. Fármacos solubles en aceite o extractos fluidos pueden ser mezclados con adsorbentes; que son granulados y comprimidos en tabletas. Ejemplos son la sílica ahumada, celulosa microcristalina, carbonato de magnesio y caolín.

j) AGENTES HUMECTANTES

Los agentes humectantes son líquidos que se usan para granulación vía húmeda. Ejemplos incluyen agua, alcoholes metilados industriales, e isopropanol. Se debe tener cuidado para eliminar todos los restos del disolvente durante el secado o las tabletas poseerán un olor alcohólico.

3.4. Métodos de fabricación [7, 12, 24]

Basado en las características reológicas del principio activo, así como de los excipientes a utilizar, que influyen en las propiedades de la mezcla para compresión, se pueden utilizar los siguientes procesos:

- A) Compresión directa
- B) Granulación vía húmeda
 - a. Granulación húmeda de alto o bajo cizallamiento
 - b. Granulación en lecho fluido
- C) Granulación vía seca
 - a. Compactador de rodillos
 - b. Doble compresión

Además de las características reológicas, se requiere también la estabilidad del fármaco y de los excipientes usados en la preparación de la mezcla a comprimir, así como las condiciones requeridas para su proceso.

El propósito de ambas granulaciones (húmeda y seca) es mejorar el flujo de la mezcla para mejorar sus propiedades de compresión. La granulación también amplía el tamaño de partícula de los ingredientes en polvo.

Para fines del presente trabajo, sólo se detallarán los métodos de fabricación por compresión directa y por granulación vía húmeda.

A) Compresión directa

La compresión directa es la elección para la fabricación de comprimidos que contienen medicamentos termolábiles y sensibles a la humedad. Este es el proceso más simple que involucra el poco manejo de los materiales. Este proceso es una forma de reducir el tiempo de producción y, por tanto, los costos, minimizando el número de operaciones implicadas ya que, dicho proceso, implica sólo la mezcla del polvo y la compresión.

Para que el proceso de compresión directa se lleve a cabo, los excipientes y el principio activo deben contar con las siguientes características:

- Tener un flujo adecuado y uniforme.
- Que se compacten en la matriz, durante la compresión.
- La distribución y tamaño de partícula entre excipientes y principio activo deben ser similares y con ello se logra un bajo potencial de segregación durante el proceso de fabricación.
- Que no se peguen a la superficie de los punzones (tener buena lubricación).

Los excipientes requieren contar con otras características que se enuncian a continuación:

- Deben ser física y químicamente estables cuando están en contacto con la humedad, aire y el calor.
- Ser químicamente inertes; es decir, que no acelere la degradación de ingredientes activos u otros excipientes.
- Compatibles con los componentes del material de empaque primario.
- Disponibles en todo el mundo, y preferiblemente de más de un proveedor.

Generalmente éstos excipientes son coprocesados (previamente tratados para mejorar sus propiedades reológicas) por lo cual son materiales caros.

B) Granulación vía húmeda

En éste proceso, los componentes que se van a compactar se mezclan primero en seco para conseguir una buena homogeneidad. La mezcla se forma por el

fármaco, el diluyente y también se puede un desintegrante (intragranular), aunque también es frecuente añadir el desintegrante al granulado seco (extragranular). A la mezcla de polvos se le adiciona una solución aglutinante para formar una masa húmeda. Después la masa húmeda se fragmenta en unidades más pequeñas, lo que se hace habitualmente moliendo el granulado en un molino de martillo o presionando el granulado a través del tamiz en una granuladora oscilante, obteniendo gránulos cuyo tamaño varía entre 100-800 μ m, aproximadamente. En la siguiente etapa, ésta masa humedecida se seca en un secador independiente. Finalmente, el granulado preparado se mezcla en seco con los demás excipientes para su posterior compresión.

El proceso de granular el polvo antes de la compresión se justifica debido a que:

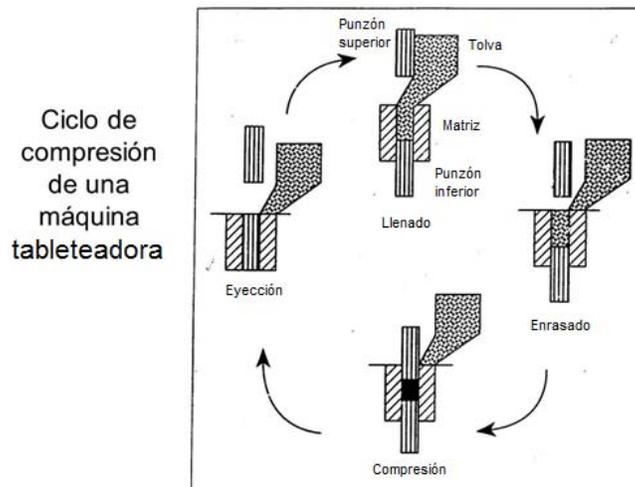
- Se aumenta la densidad aparente de la mezcla de polvo y, por tanto, se garantiza que se puede introducir en la matriz el volumen requerido de polvo.
- Se mejora el deslizamiento del polvo para garantizar que se pueden preparar tabletas con una variación de peso baja y aceptable.
- Se mejora la homogeneidad de la mezcla y se reduce la segregación al mezclar pequeñas partículas que después se adherirán entre sí.
- Se mejora la compactibilidad del polvo al añadir un aglutinante que se distribuye eficientemente sobre la superficie de las partículas.
- Se asegura un color homogéneo de los comprimidos al incorporar un colorante que se distribuya de forma eficiente por la superficie de las partículas.
- Se afecta el proceso de disolución de las partículas hidrofóbicas y poco solubles, (como puede ser un fármaco), debido a que se realiza una mezcla de éstas partículas con un material de relleno hidrofílico y un aglutinante también hidrofílico.

3.5. Proceso de compresión [7, 12]

Las tabletas se producen forzando a las partículas a mantenerse estrechamente unidas entre sí por compresión de la mezcla de polvos, que permite que las partículas cohesionen en una muestra porosa sólida de una geometría definida. La compresión se produce en una matriz por la acción de dos punzones, el inferior y el superior, a través de los cuales se aplica la fuerza compresiva. La compresión del polvo se define como la reducción del volumen de un polvo por la aplicación de una fuerza. Dada la mayor proximidad de las superficies de las partículas mediante compresión, se forman enlaces entre ellas que proporcionan la cohesión del polvo, es decir, se forma una estructura compacta. La compactación se define

como la formación de una muestra porosa de una geometría definida mediante la compresión del polvo. El proceso de tableteado se puede dividir en tres etapas:

- 1) **Llenado de la matriz.** Se realiza normalmente por un flujo gravitacional del polvo desde una tolva a través de la mesa de la matriz hasta el interior de la misma (aunque también se usan prensas basadas en el llenado de la matriz por fuerza centrífuga). La matriz está cerrada en su extremo inferior por el punzón inferior.
- 2) **Formación de la tableta.** El punzón superior descende y entra en la matriz y el polvo se comprime hasta formar la tableta. Durante la fase de compresión, el punzón inferior puede estar fijo o puede desplazarse hacia arriba dentro de la matriz. Después de alcanzar la fuerza máxima aplicada, se saca el punzón superior del polvo, en la denominada fase de descompresión.
- 3) **Eyección de la tableta.** Durante esta fase se levanta el punzón inferior hasta que su punta alcanza el nivel de la parte superior de la matriz y de la mesa de la matriz por un dispositivo de empuje.



Referencia: Apuntes de Tecnología Farmacéutica industrial 1; Facultad de Farmacia, Universidad de Costa Rica.

Algunos de los problemas técnicos que puede haber en el proceso de tableteado son:

- Variación importante en el peso y dosis de las tabletas.
- Resistencia mecánica baja de las tabletas.
- Decapado y laminación de las tabletas.
- Adhesión o pegado del polvo a las puntas de los punzones.
- Fricción elevada durante la eyección de las tabletas.

Estos problemas están relacionados con las propiedades de los polvos destinados a comprimir por lo cual se debe comprobar que el polvo posea unas propiedades técnicas adecuadas y que la tableteadora sea la adecuada y se encuentre bien acondicionada.

Las propiedades técnicas más importantes que hay que controlar en el polvo para garantizar el éxito en el tableteado son:

- Homogeneidad y baja tendencia a la segregación.
- Deslizamiento.
- Propiedades de compresión y compactibilidad.
- Propiedades de fricción y adhesión.

Dichas propiedades son dadas por los ingredientes de la formulación (fármaco y excipientes) y por la forma en que éstos se combinan durante el proceso previo a la compresión. Este proceso es una serie de operaciones como son: reducción del tamaño de partículas, el mezclado de polvos, el aumento de tamaño de partículas (granulación) y el secado del polvo.

3.6. Evaluación [5, 6, 7, 12, 25, 26]

Las tabletas deben cumplir varias especificaciones sobre sus propiedades químicas, físicas y biológicas. Los aspectos de calidad relacionados con el producto definitivo deben tenerse en cuenta desde las primeras etapas del proceso de desarrollo, ya que sirven para indicar el objetivo que se debe alcanzar durante el desarrollo y fabricación de los comprimidos.

Los atributos de calidad que deben cumplir las tabletas se pueden resumir como sigue:

- 1) Incluir la dosis correcta del fármaco.
- 2) Debe tener un aspecto ser elegante y su peso, tamaño y aspecto deben ser homogéneos.
- 3) El fármaco se debe liberar de una forma controlada y reproducible.
- 4) Debe ser biocompatible, es decir, libre de excipientes, contaminantes y microorganismos que puedan provocar daños a los pacientes.
- 5) Tener una resistencia mecánica suficiente para soportar la fractura y erosión durante su manipulación.
- 6) Ser física, química y microbiológicamente estable durante el periodo de validez del producto.
- 7) Debe formularse en un producto que sea aceptable para el paciente.
- 8) Envasarse de forma segura.

Las pruebas y especificaciones de algunas de estas propiedades se encuentran en las farmacopeas. Las más importantes entre ellas son el contenido del principio activo y la uniformidad del mismo para asegurar la dosis, la liberación del fármaco en relación con la desintegración del comprimido y la disolución del fármaco y la calidad microbiana del preparado. Otra propiedad importante es la resistencia del comprimido frente al desgaste y la rotura.

3.6.1. Pruebas farmacopeicas

A continuación se describen algunas de las pruebas farmacopéicas:

a) Apariencia general

Todas las tabletas deberían tener un idéntico tamaño, forma, espesor, color y señales de superficie. La apariencia general de las tabletas permite monitorear la uniformidad lote a lote o tableta a tableta

b) Dureza y friabilidad (resistencia mecánica)

Un comprimido aceptable debe mantenerse intacto durante su manipulación desde que se fabrica hasta que se consume. Es por ello que existen varios métodos para medir la resistencia mecánica y cada uno obtiene resultados diferentes.

Métodos de resistencia al desgaste

La idea del método es simular la clase de fuerzas a las que se sometido un comprimido durante su manipulación desde la producción hasta su administración. También se les conoce como pruebas de friabilidad, considerando que un comprimido es friable cuando es propenso a sufrir un desgaste mecánico durante su manipulación.

Métodos de resistencia a la rotura

Este método implica la aplicación de una carga sobre el comprimido y la determinación de la fuerza necesaria para fracturar o romper la muestra por su diámetro. Para obtener una carga controlada, se debe procurar que el tipo de carga aplicada (compresión, tracción, giro, etc.) y la velocidad de la misma se apliquen bajo condiciones definidas y reproducibles.

c) Peso y uniformidad de dosis

Es un atributo de calidad en el cual se pide como requisito que haya una dosis constante de fármaco para cada comprimido. En la práctica, se aceptan pequeñas

variaciones entre los preparados y los límites de esta variación se definen como estándares en las farmacopeas.

d) Desintegración

Para valorar el proceso de desintegración de las tabletas se han desarrollado métodos de análisis cuyos ejemplos se describen como estándares oficiales en las farmacopeas. Esta prueba normalmente no intenta establecer una correlación con el comportamiento in vivo del producto, por lo que el cumplimiento de esta especificación no es una garantía de la liberación y captación aceptables del fármaco in vivo y, por tanto, de su efecto clínico aceptable. No obstante, es razonable pensar que si un preparado no cumple con la prueba no tiene muchas posibilidades de ser eficaz. Las pruebas de disgregación son útiles para evaluar la importancia que pueden llegar a tener las variables de la formulación y del proceso sobre las propiedades biofarmacéuticas del comprimido y como procedimiento de control para evaluar la reproducibilidad de la calidad del comprimido durante su producción.

e) Disolución

Esta prueba se utiliza para estudiar in vivo la liberación de un fármaco desde una forma posológica sólida, por lo que representa una herramienta importante para evaluar los factores que afectan la biodisponibilidad de un fármaco desde el preparado sólido. Los estudios de disolución se realizan por varias razones:

- Evaluar el efecto que tienen la formulación y las variables del proceso sobre la biodisponibilidad de un fármaco.
- Garantizar que los preparados cumplen con las especificaciones del producto.
- Indicar el comportamiento del preparado in vivo.

3.6.2. Pruebas no farmacopeicas [27, 28]

Existen pruebas físicas que se realizan a tabletas de dispersión/desintegración rápida que no se encuentran en las farmacopeas. Las tabletas consideradas para dichas pruebas son: las tabletas de desintegración oral (ODT), bucodispersables y dispersables.

A continuación se mencionan algunas de éstas pruebas.

a) Tiempo de desintegración a través de la humectación y radio de absorción de agua.

Se coloca un trozo de papel filtro de 10cm de diámetro en una caja Petri del mismo diámetro con 10mL de agua a temperatura ambiente. Se coloca la tableta en el papel y se mide el tiempo requerido para su humectación completa.

A continuación la tableta humedecida se pesa y el radio de absorción (R) se calcula siguiendo la siguiente ecuación:

$$R = [(W_a - W_b) - W_b] \times 100$$

Donde:

W_b = peso de la tableta antes de absorber el agua.

W_a = peso de la tableta después de absorber el agua.

b) Porosidad

La porosidad de las tabletas es calculada de la siguiente manera:

$$\text{Porosidad} = 1 - (m / \text{densidad verdadera} * V)$$

Donde:

La densidad verdadera es de la mezcla comprimida

V = volumen de la tableta

m = masa de la tableta

Se realiza con seis tabletas.

4. DESARROLLO EXPERIMENTAL DE TABLETAS MASTICABLES

Las tabletas fabricadas contienen 80 mg de paracetamol debido a que son de dosificación infantil; es importante destacar que el paracetamol utilizado fue un coprocesado llamado Acetaminofen DC90 coarse en donde el paracetamol se encuentra en un 90% y el proveedor es Helm, por lo cual se colocaron 89.1mg del coprocesado equivalente a la dosis establecida (80mg) de principio activo por tableta.

Para la fabricación de las tabletas se realizaron pruebas con sorbitol y manitol como diluentes, y edulcorantes debido a que son los edulcorantes más utilizados^[23] además de tenerlos disponibles dentro del laboratorio, pero el tiempo de desintegración se elevaba demasiado así que se utilizó como diluyente la celulosa microcristalina y la isomalt, ésta última se usó como edulcorante, (utilizado comúnmente en productos para diabéticos ya que no eleva los niveles de glucosa en sangre^[29, 30]), así como diluyente por su capacidad de compactación y alta solubilidad^[31] además de no interaccionar con grupos amino^[32].

Se desarrollaron las tabletas masticables variando la concentración en la que se usaron el aglutinante así como el desintegrante y observar su efecto en las propiedades físicas, siendo para este caso la más importante, la propiedad del tiempo de desintegración.

Para determinar si existe diferencia estadísticamente significativa entre los porcentajes utilizados, se plantearon las hipótesis estadísticas siguientes:

Para el aglutinante

Hipótesis nula H_0 : no hay diferencia significativa entre los porcentajes de aglutinante utilizados

Hipótesis alternativa H_1 : existe diferencia significativa entre los porcentajes de aglutinante.

Para el desintegrante:

Hipótesis nula H_0 : no hay diferencia significativa entre los porcentajes de desintegrante utilizados.

Hipótesis alternativa H_1 : existe diferencia significativa entre los porcentajes de desintegrante.

Tabla 2. Formulaciones para tabletas masticables.

Formulación	PVP K90			Crospovidona		
	F1 (%)	F2 (%)	F3 (%)	F4 (%)	F5 (%)	F6 (%)
Paracetamol	29.7	29.7	29.7	29.7	29.7	29.7
Isomalt	33.0	33.0	33.0	33.0	33.0	33.0
Avicel PH102	28.0	27.0	26.0	29.0	27.0	25.0
Crospovidona	3.0	3.0	3.0	1.0	3.0	5.0
PVP K90	1.0	2.0	3.0	2.0	2.0	2.0
Sabor	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
Talco	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0

F1: 3% de crospovidona y 1% de PVP.

F4: 2% de PVP y 1% de crospovidona.

F2: 3% de crospovidona y 2% de PVP.

F5: 2% de PVP y 3% de crospovidona.

F3: 3% de crospovidona y 3% de PVP.

F6: 2% de PVP y 5% de crospovidona.

El nombre comercial y los proveedores de los excipientes y del principio activo se encuentran a continuación:

- Paracetamol (Acetaminofen DC90 coarse, proveedor Helm).
- Isomalt (Galen IQ 721, proveedor DVA).
- Celulosa microcristalina (Avicel PH 102, proveedor FMC).
- Crospovidona (Kollidon CL, proveedor DVA).
- PVP K90 (Polivinil pirrolidona, proveedor Helm).

4.1. Equipo y materiales

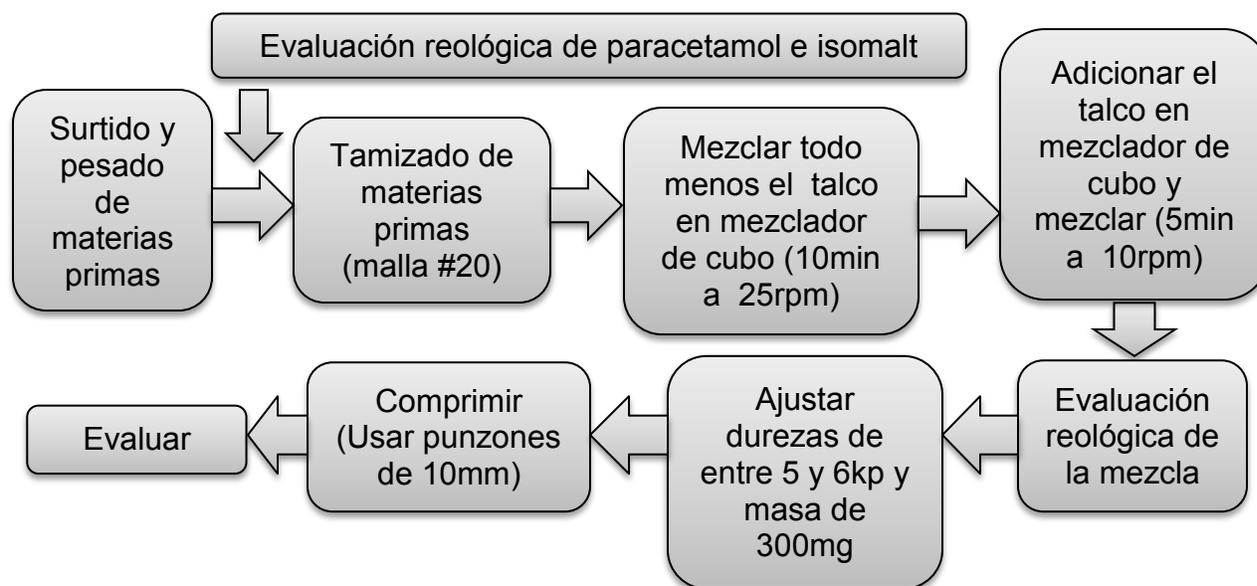
A continuación se presentan el equipo y materiales utilizados para la fabricación de las tabletas masticables.

Tabla 3. Equipo y material para la fabricación de tabletas masticables.

Materiales	Equipo
Tamiz malla #20	Flujómetro
Cucharón	Motor Erweka
Vidrio de reloj	Tableteadora Killian y punzones de 10mm
Mezclador de cubo	Balanza analítica
Caja Petri de 10cm de diámetro	Medidor de dureza
Pipeta volumétrica de 10ML	Friabilizador
Pinzas de disección	Desintegrador
Cronómetro	Determinador de densidad compactada

4.2. Fabricación

Después de realizar las pruebas reológicas (densidad aparente, densidad compactada, velocidad de flujo y ángulo de reposo) a la isomalt y el principio activo, se llevó a cabo la fabricación de las tabletas por compresión directa, como se explica en el siguiente diagrama.



4.3. Evaluación

Se realizaron las siguientes pruebas farmacopeicas a los comprimidos fabricados: variación de masa, resistencia a la ruptura, friabilidad y tiempo de desintegración.

Por otro lado, se realizó una prueba no farmacopeica llamada tiempo de desintegración a través de la humectación, que se utiliza para tabletas ODT's, en la cual se colocaron 10mL de agua a temperatura de entre 20 y 25°C en una caja Petri y con cuidado se colocó una tableta en el centro, de manera inmediata, se inició a contar el tiempo en el momento en que el comprimido entró en contacto con el agua y hasta desintegrarse completamente de forma que no quede masa palpable (hasta quedar fragmentos muy pequeños)^[28]. A pesar de que la prueba indica que el tiempo de desintegración es al tener la tableta completamente humectada, se decidió, por ser tabletas masticables, contar el tiempo hasta no quedar una masa palpable.

4.4. Resultados

Los resultados de la evaluación reológica al paracetamol e Isomalt (Galen IQ 721) se muestran a continuación.

Tabla 4. Pruebas reológicas para el paracetamol y la Isomalt.

Prueba	Paracetamol			Isomalt		
	1	2	Promedio	1	2	Promedio
Den. Apa.	0.58g/mL	0.58g/mL	0.58g/mL	0.40g/mL	0.40g/mL	0.40g/mL
Den. Comp.	0.62g/mL	0.63g/mL	0.63g/mL	0.44g/mL	0.44g/mL	0.44g/mL
Índice de Hausner	1.06	1.08	1.07	1.09	1.09	1.09
Índice de Carr	5.82	7.66	6.74	8.01	8.03	8.02
Flujo	7.74 g/s	8.86 g/s	8.30 g/s	6.30 g/s	6.30 g/s	6.30 g/s
Áng. Repos.	40.60	40.60	40.60	44.17	44.17	44.17

A continuación se presentan las tablas comparativas de la fluidez de un polvo con respecto al ángulo de reposo, índice de Hausner e índice de Carr.

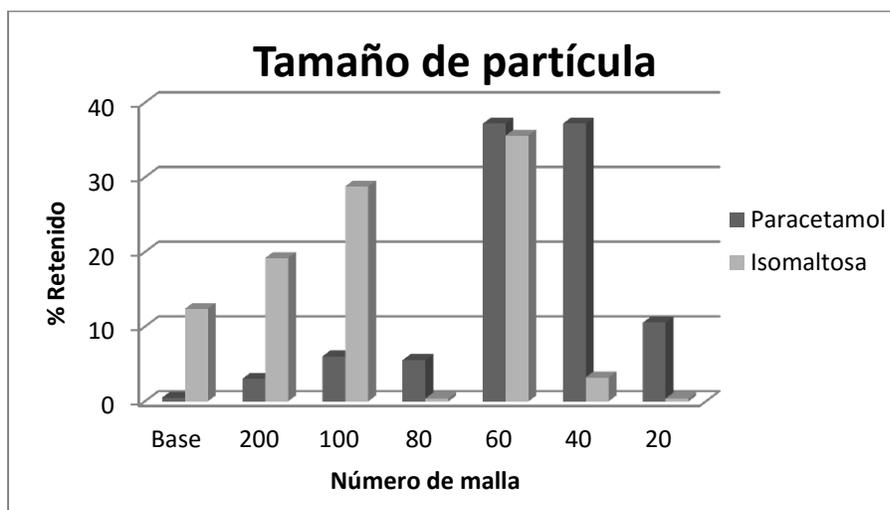
Tabla 5. Información comparativa del ángulo de reposo, índice de Hausner e índice de Carr.

Ángulo de reposo		Índice de Carr		Índice de Hausner	
Ángulo	Fluidez	% IC	Fluidez	IH	Fluidez
< 25	Excelente	5-15	Excelente	1.09 - 1.1	Excelente
26-30	Buena	12-16	Bueno	1.1 - 1.14	Muy bueno
31-40	Regular	18-21	Aceptable	1.14 - 1.19	Bueno
>40	Pobre	23-35	Pobre	1.19 – 1.25	Regular
		33-38	Muy pobre	>1.25	Pobre
		>40	Mucho muy pobre	>1.5	Muy pobre

En cuanto a la distribución del tamaño de partícula de las mismas materias primas se obtuvieron los siguientes datos:

Tabla 6. Distribución del tamaño de partícula del paracetamol e Isomalt.

	Paracetamol	Isomalt
Tamiz	%retenido	%retenido
Base	0.50	12.4
200	3.01	19.2
100	6.03	28.8
80	5.53	0.4
60	37.19	35.6
40	37.19	3.2
20	10.55	0.4



Posterior al análisis reológico, se realizaron seis formulaciones con distintos porcentajes de aglutinante (PVP K90) y con desintegrante (Crospovidona), las mezclas realizadas se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 7. Porcentaje de aglutinante y desintegrante en formulaciones para tabletas masticables.

Formulación	% de PVP	% de crospovidona
F1	1	3
F2	2	3
F3	3	3
F4	2	1
F5	2	3
F6	2	5

Una vez realizadas las mezclas de polvo, se les realizó las siguientes pruebas para establecer si podrían ser comprimidas de acuerdo a su reología.

Tabla 8. Reología de formulaciones para tabletas masticables.

Formulaciones						
Prueba	F1	F2	F3	F4	F5	F6
Den. Apa.	0.48g/mL	0.47g/mL	0.46g/mL	0.49g/mL	0.48g/mL	0.48g/mL
Den. Comp.	0.61g/mL	0.61g/mL	0.60g/mL	0.61g/mL	0.61g/mL	0.61g/mL
Índice de Hausner	1.29	1.29	1.30	1.26	1.26	1.28
Índice de Carr	22.15	22.3	23.3	20.5	20.65	21.45
Flujo	10.8 g/s	11.3 g/s	11.8g/s	13.4 g/s	12.7 g/s	11.2 g/s
Áng. Repos.	34.4°	34.7°	33.5°	32.3°	34.9°	30.9°

F1: 3% de crospovidona y 1% de PVP.

F4: 2% de PVP y 1% de crospovidona.

F2: 3% de crospovidona y 2% de PVP.

F5: 2% de PVP y 3% de crospovidona.

F3: 3% de crospovidona y 3% de PVP.

F6: 2% de PVP y 5% de crospovidona.

Con base en los resultados obtenidos con las pruebas reológicas, se decidió comprimir todos los lotes y posterior a ello, se evaluaron las tabletas.

Durante el proceso de compresión, se tomaron muestras de 10 tabletas cada 30 segundos y con ellas se realizaron gráficos de control de proceso, se obtuvo la variación de masa así como la resistencia a la ruptura (los datos se muestran en el ANEXO 1).

De cada lote, se tomó una muestra para evaluar la friabilidad y los tiempos de desintegración; los resultados de dichas pruebas se encuentran en la siguiente tabla.

Tabla 9. Evaluación física de tabletas masticables.

Parámetro a evaluar		Formulaciones					
		F1	F2	F3	F4	F5	F6
Masa (mg)	Promedio	302.7	299.7	300.6	302.7	302.5	301.4
	DE	1.98	1.55	2.03	1.51	1.54	1.47
	%CV	0.65	0.52	0.67	0.50	0.51	0.49
Resistencia a la ruptura (kp)	Promedio	5.2	4.9	5.3	5.5	5.1	4.8
	DE	0.18	0.26	0.47	0.35	0.22	0.48
	%CV	3.50	5.30	1.42	6.43	4.26	9.89
Friabilidad	Porcentaje (%)	0.29	0.50	0.31	0.31	0.40	0.37
T. des. 24°C 10mL (<3min)	Segundos	127.17	216.33	324.67	536.00	306.67	222.67
T. des. 37°C método FEUM	Segundos	87	101	104	133	110	60

F1: 3% de crospovidona y 1% de PVP.

F2: 3% de crospovidona y 2% de PVP.

F3: 3% de crospovidona y 3% de PVP.

F4: 2% de PVP y 1% de crospovidona.

F5: 2% de PVP y 3% de crospovidona.

F6: 2% de PVP y 5% de crospovidona.

Las siguientes imágenes muestran la desintegración de las tabletas con 10mL de agua a una temperatura de 24°C, a los tres minutos de iniciar la prueba.

Figura 1. 1% crospovidona, 2% PVP



Figura 2. 3% crospovidona, 2% PVP



Figura 3. 5% crospovidona, 2% PVP



5. DESARROLLO EXPERIMENTAL DE TABLETAS EFERVESCENTES

Las tabletas fabricadas contienen 80 mg de paracetamol debido a que son de dosificación infantil; es importante destacar que el paracetamol utilizado fue un coprocesado llamado Acetaminofen DC90 coarse en donde el paracetamol se encuentra en un 90% y el proveedor es Helm, por lo cual se colocaron 89.1mg del coprocesado equivalente a la dosis establecida (80mg) de principio activo por tableta.

En el caso de las tabletas efervescentes se realizaron pruebas con ácido cítrico para llevar a cabo el proceso de efervescencia y PVP K90 como aglutinante pero se obtuvo una pasta imposible de granular. Se realizó un cambio de proveedor del ácido cítrico ya que el primero no tenía el grado farmacéutico, así mismo, se decidió adicionar ácido tartárico para mejorar el proceso de granulación de los ácidos y a su vez, la efervescencia de la tableta.

También se cambió el aglutinante de PVP K90 por PEG 6000 que posee doble funcionalidad en las tabletas efervescentes, la de aglutinante y la de lubricante^[13,33].

En esta formulación también se hizo uso de la isomalt como diluyente y edulcorante debido a que no eleva los niveles de glucosa en sangre^[32, 33] y, por otro lado, su capacidad de compactación y alta solubilidad^[31] además de no interaccionar con grupos amino^[32].

Cabe destacar el uso de estearil fumarato de sodio como lubricante ya que es utilizado en formulaciones efervescentes por su solubilidad.

En la siguiente tabla se muestran las formulaciones propuestas para la fabricación de las tabletas en las cuales se varía la concentración del par efervescente.

Tabla 10. Formulaciones para tabletas efervescentes.

Par efervescente (ácidos y bicarbonato)			
Formulación	F7 (%)	F8 (%)	F9 (%)
Paracetamol	29.7	29.7	29.7
Bicarbonato de sodio	11.0	16.0	22.0
Ácido cítrico y tartárico	9.0	14.0	18.0
Sabor	1.3	1.3	1.3
Crocaramelosa sódica	0.5	0.5	0.5

Isomalt	46.0	36.0	26.0
Estearil fumarato de sodio	2.0	2.0	2.0
Estearato de magnesio	0.5	0.5	0.5

F7: 20% de par efervescente.

F8: 30% de par efervescente.

F9: 40% de par efervescente.

La cantidad de bicarbonato a granular fue de 200 gramos al igual que la mezcla de ácidos (cítrico y tartárico).

Por cada 100 gramos de granulado de bicarbonato de sodio y 100 gramos de la mezcla de ácidos (200 gramos entre los dos), se realizó una solución aglutinante con 6.5 gramos de PEG 6000, 1.5 gramos de color y 7.5 mL de agua que fue dividida en dos partes iguales, una para granular el bicarbonato y otra para granular la mezcla de ácidos; por lo cual el porcentaje utilizado de PEG y color se encuentran en el par efervescente.

Para determinar si existe diferencia estadísticamente significativa entre los porcentajes del par efervescente utilizados, con respecto al tiempo de desintegración se plantearon las siguientes hipótesis:

Hipótesis nula H_0 : no hay diferencia significativa entre los porcentajes del par efervescente.

Hipótesis alternativa H_1 : existe diferencia significativa entre los porcentajes del par efervescente.

El nombre comercial y los proveedores de los excipientes y del principio activo se encuentran a continuación:

- Paracetamol (Acetaminofen DC90 coarse, proveedor Helm).
- Bicarbonato de sodio (proveedor Cedrosa).
- Ácido cítrico y ácido tartárico (proveedor Cedrosa).
- Isomalt (Galen IQ 721, proveedor DVA).
- Croscarmelosa de sodio (Acdisol, proveedor DVA).

5.1. Equipo y materiales

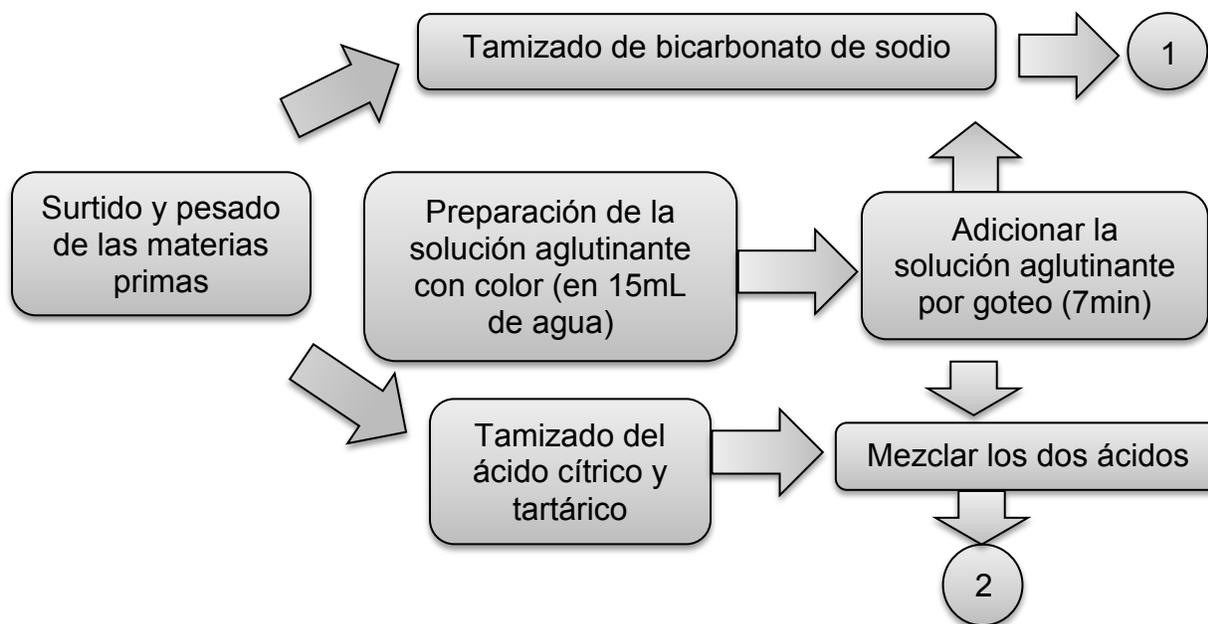
A continuación se presenta todo el material y equipo utilizados en la fabricación y evaluación de las tabletas efervescentes.

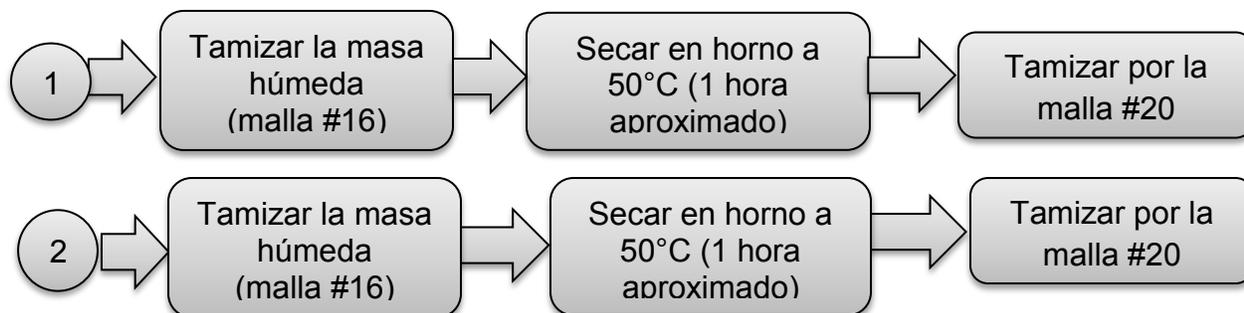
Tabla 11. Equipo y material para la fabricación de tabletas efervescentes.

Material	Equipos y aparatos
Tamiz malla #20	Motor Erweka
Cucharón	Tableteadora Killian y punzones de 10mm
Vidrio de reloj	Balanza analítica
Mezclador de cubo	Medidor de dureza
Vaso de precipitados de 250mL	Friabilizador
Probeta de 100mL	
Pinzas de disección	
Cronómetro	

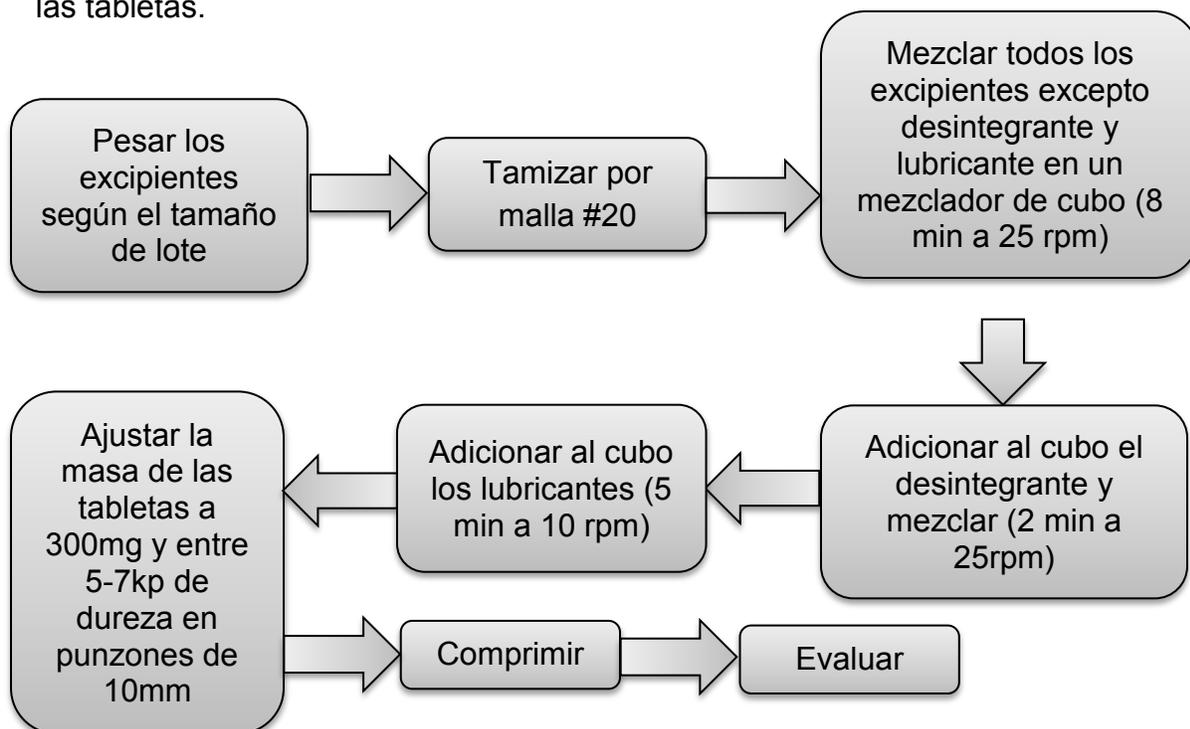
5.2. Fabricación

En este caso, como las materias primas tenían tamaños de partícula muy distintos, provocaba segregación de algunos ingredientes por lo que tuvo que efectuarse dos granulaciones vía húmeda en dos de sus materias primas por separado (mezcla de ácido cítrico con ácido tartárico y, por otro lado, bicarbonato de sodio) ya que si se granulaban juntas, reaccionan al estar en contacto con el agua. El proceso de secado no debe rebasar los 50°C debido a que después de esa temperatura, el bicarbonato de sodio comienza a descomponerse.





Después de realizar los granulados, se pesaron todas las materias primas para ser mezcladas y continuar con la compresión, por último se realizó la evaluación de las tabletas.



5.3. Evaluación

Se realizaron las siguientes pruebas farmacopeicas: variación de masa, resistencia a la ruptura, friabilidad y tiempo de desintegración.

Cabe destacar que la prueba de desintegración para tabletas efervescentes fue modificada ya que sólo se usaron 100mL de agua a temperatura ambiente y no los 200mL establecidos en la farmacopea. Este cambio se realizó ya que las tabletas van dirigidas a la población infantil, por lo cual es más sencillo que un niño tome 100mL a 200mL de agua.

5.4. Resultados

Se realizaron tres diferentes lotes en los cuales se evaluó el efecto que tendría modificar el porcentaje de par efervescente con respecto al tiempo de desintegración. Los porcentajes empleados se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 12. Porcentaje de par efervescente en formulaciones para tabletas efervescentes.

Formulación	% de Par efervescente	Bicarbonato de sodio	Ácido cítrico y tartárico
F7	20	11.0	9.0
F8	30	16.0	14.0
F9	40	22.0	18.0

Durante el proceso de compresión se tomaron muestras de 10 tabletas cada 30 segundos, esto se hizo para realizar los gráficos de control, así como para obtener la variación de peso y la resistencia a la ruptura de cada lote (los datos se muestran en el ANEXO 1). Por otro lado, se tomó una muestra de cada lote para obtener la friabilidad y el tiempo de desintegración. Los resultados de las pruebas realizadas a las tabletas efervescentes se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 13. Evaluación física de tabletas efervescentes.

		Formulaciones		
Parámetro a evaluar		F7	F8	F9
Masa (mg)	Promedio	304.6	303.6	309.0
	DE	2.51	3.06	10.10
	%CV	0.82	1.00	3.27
Resistencia a la Ruptura (kp)	Promedio	6.6	6.9	7.0
	DE	0.53	0.37	0.65
	%CV	8.02	5.31	9.25
Friabilidad (%)	Porcentaje	0.14	0.22	0.25
Tiempo de desintegración (no mayor de 5 min)	Segundos	554.62	363.18	253.58

F7: 20% de par efervescente.

F8: 30% de par efervescente.

F9: 40% de par efervescente.

6. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA LA CUANTIFICACIÓN DE PARACETAMOL EN TABLETAS MASTICABLES, EFERVESCENTES Y RESULTADOS DEL ENSAYO. [34]

Un método analítico se define según la guía del Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos (CNQFB) como la descripción de la secuencia de actividades, recursos materiales y parámetros que se deben cumplir, para llevar a cabo el análisis de un componente específico de la muestra. Un analito se define como un componente específico en una muestra a medir en un análisis; por lo que un método analítico mide un componente específico (analito) en una muestra y como todo un proceso de medición, éste debe ser confiable para ser utilizado con un propósito definido. La validación de métodos analíticos es el proceso por el cual se demuestra, por estudios de laboratorio, que la capacidad del método satisface los requisitos para la aplicación analítica deseada; es decir cumple con su propósito.

6.1. Generalidades de los parámetros de desempeño

Los parámetros de desempeño que deben estudiarse para validar el método analítico para la valoración, contenido o potencia del principio activo son los siguientes:

6.1.1. Linealidad del sistema [35]

La linealidad del sistema es la habilidad para asegurar que los resultados obtenidos directamente o por medio de una transformación matemática definida, son proporcionales a la concentración del analito, dentro de un intervalo determinado.

6.1.2. Precisión/Adecuabilidad del sistema.

La adecuabilidad del sistema es la verificación de que el sistema (instrumento, analista, equipo, sustancia de referencia, entre otros) opera con base a criterios preestablecidos, que permitan asegurar la confiabilidad de los resultados de un método analítico.

La precisión es el grado de concordancia entre resultados analíticos individuales, cuando el procedimiento se aplica repetidamente a diferentes porciones de una muestra homogénea del producto o de una referencia.

6.1.3. Linealidad del método.

Linealidad del método se le llama a la capacidad de un método analítico, en un intervalo de trabajo, para obtener una respuesta proporcional a la concentración del compuesto en la muestra.

6.1.4. Exactitud y repetibilidad.

La exactitud es la concordancia entre un valor obtenido empleando el método y el valor de referencia.

La repetibilidad es la precisión de un método analítico, expresada como la concordancia obtenida entre determinaciones independientes realizadas por un solo analista, usando los mismos instrumentos y método.

6.1.5. Especificidad.

Capacidad de un método analítico para obtener una respuesta debida únicamente al analito de interés y no a otros componentes de la muestra.

6.1.6. Precisión del método o precisión intermedia.

La precisión intermedia es la precisión de un método analítico, expresada como la concordancia relativa obtenida entre determinaciones independientes realizadas en un mismo laboratorio, por diferentes analistas, en distintos días.

6.1.7. Estabilidad analítica de la muestra.

La estabilidad analítica es la propiedad de una muestra, preparada para su cuantificación, de conservar su integridad fisicoquímica y la concentración del analito, después de almacenarse durante un tiempo determinado bajo condiciones específicas.

6.1.8. Robustez.

Es la capacidad del método analítico de mantener su desempeño al presentarse variaciones pequeñas pero deliberadas, en los parámetros normales de operación del método. Por ejemplo: pequeños cambios en el pH, pequeñas variaciones en la concentración del disolvente utilizado.

6.1.9. Tolerancia.

Es la reproducibilidad de los resultados analíticos obtenidos, por el análisis de la misma muestra bajo diferentes condiciones normales de operación como pueden

ser: equipos, columnas. La robustez y la tolerancia son conceptos diferentes, ya que el primero se refiere a la influencia de factores internos del método, mientras que la tolerancia, se refiere a factores externos al método. Un ejemplo es, analizar la misma muestra en diferentes espectrofotómetros UV.

La estabilidad analítica de la muestra, robustez y tolerancia pueden ser requeridos dependiendo de la naturaleza del método.

6.2. Desarrollo experimental

Como parte de las evaluaciones a las tabletas, debe realizarse la valoración o cuantificación del principio activo (paracetamol), por lo cual se realizó la búsqueda en las Farmacopeas a las que se tuvo acceso: Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM 11ª edición), Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP 34), Farmacopea Europea (EP 5ª Edición) y Farmacopea Británica (BP), en las tres primeras, los métodos para la valoración se realizan por Cromatografía de Líquidos de Alta Eficacia (HPLC), sin embargo, en la BP se encontró un método espectrofotométrico, lo cual ayudó en el proyecto ya que en el laboratorio no se cuenta con equipo de HPCL.

Una vez que se obtuvo el método de la farmacopea británica, se realizaron algunas modificaciones como la cantidad de disolvente utilizada debido a que era muy grande para la cantidad de analito en las tabletas fabricadas. Debido a esto, se realizó la validación del método analítico.

Para ello, la guía de validación del Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos fue el documento base para validar el método analítico propuesto.

Cabe destacar que las formulaciones de las tabletas masticables elegidas para cuantificar el principio activo fueron las siguientes:

- 1) Lote F4: 2 % de PVP con 1% de crospovidona.
- 2) Lote F5: 2% de PVP con 3% de crospovidona.
- 3) Lote F3: 3% de PVP con 3% de crospovidona.

Estos lotes se eligieron porque fueron considerados los más críticos para su desintegración.

En cuanto a las tabletas efervescentes, se cuantificó el principio activo en las tres formulaciones: F7 (20%), F8 (30%) y F9 (40%) del par efervescente.

Por último, se debe mencionar que el paracetamol con el que se fabricaron las tabletas fue un coprocesado llamado Acetaminofen DC90 coarse en donde se encuentra en una concentración del 90%; por otro lado, el paracetamol que se toma como referencia es la materia prima en polvo, el cual se encuentra en existencia dentro del laboratorio de tecnología farmacéutica; esto debido a que actualmente no se cuenta con la sustancia de referencia farmacopeica.

Los materiales sustancias y equipo a utilizar durante el proceso de validación fueron los siguientes:

Tabla 14. Material, sustancias y equipo para validación del método analítico.

Material	Sustancias	Equipo
Matraces volumétricos de 50mL	Referencia: Paracetamol polvo	Balanza analítica
Pipetas volumétricas de 5mL	Placebo de tabletas masticables	Baño de ultrasonido
Papel filtro Watman #40	Placebo de tabletas efervescentes	Agitador vortex
Embudos de tallo corto	Tabletas masticables	Espectrofotómetro
Vasos de precipitados de 50mL	Tabletas efervescentes	
Soportes universales		
Celda de cuarzo		

6.2.1. Linealidad del sistema

Se prepararon por triplicado cinco niveles de concentración de la solución referencia mediante diluciones.

Se realizaron tres pesadas independientes de 40mg de paracetamol, cada muestra se colocó en un matraz volumétrico de 50mL, se continuó adicionando 40mL de NaOH 0.1N a cada matraz, se agitaron manualmente por 5 minutos y se llevaron a volumen con el mismo disolvente (S1).

De la solución anterior se tomó una alícuota de 5mL y se colocó en un matraz volumétrico de 50mL llevando a volumen con agua destilada (S2). De la solución S2 se tomó una alícuota de 5mL y se colocó en otro matraz volumétrico de 50mL, se llevó a volumen con agua destilada (S3).

Cabe destacar que las tres pesadas son para saber si las pesadas son precisas.

Una vez teniendo las diluciones, se tomó un matraz de 50mL (S2) como solución de referencia 1 para realizar las diluciones correspondientes que aparecen en la siguiente tabla:

Tabla 15. Alícuotas para Linealidad del sistema.

Tamaño de alícuota (mL)	Número de alícuotas
3	3
4	3
5	6
6	3
7	3

Cada alícuota se colocó en un matraz volumétrico de 50mL y se compensó con NaOH 0.1N para que todos los matraces tuvieran 7 mL, (por ejemplo, a la alícuota de 3mL se le adicionaron 4mL de NaOH 0.1N para tener la misma cantidad de NaOH que la alícuota de 7mL) y, por último, se llevaron a volumen con agua (S3).

Las diluciones de las tres curvas fueron llevadas al espectrofotómetro y utilizando como blanco NaOH 0.1 N y se tomaron las lecturas a 257nm.

Con los datos obtenidos, se calcularon el valor de la pendiente, la ordenada al origen y el coeficiente de determinación (r^2). El valor de r^2 debe ser ≥ 0.98 .

6.2.2. Precisión / Adecuabilidad del sistema

Se prepararon seis soluciones con una concentración correspondiente al 100% del analito en las tabletas; su preparación fue por dilución.

Con los resultados de la linealidad del sistema a la concentración de 100%, correspondientes a las diluciones de las alícuotas realizadas por sextuplicado, se calcularon la desviación estándar (S) y el coeficiente de variación (CV) de la respuesta analítica. El valor de CV debe ser $\leq 1.5\%$ para métodos físico-químicos.

6.2.3. Linealidad del método

Esta prueba se realizó para los dos tipos de tabletas por separado debido a que los excipientes utilizados en las tabletas masticables son distintos de las tabletas efervescentes.

Como se conocen los componentes de la muestra se prepararon placebos analíticos con el tipo de componentes presentes en la muestra. A la cantidad de placebo analítico equivalente a una muestra analítica por triplicado, se le adicionó

la cantidad de analito correspondiente al 100% de éste en la muestra. Se seleccionaron al menos dos niveles, inferior y superior (fueron 80 y 120%, respectivamente) de la cantidad del analito y fueron preparadas por triplicado, como las muestras del 100%.

Los placebos adicionados fueron analizados por el mismo analista bajo las mismas condiciones.

6.2.3.1. Tabletas masticables

Se pesaron, por triplicado, la cantidad de analito correspondientes al 80%, 100 y 120% de la muestra (la del 100% fue por sextuplicado). Se adicionó la cantidad de placebo requerido para completar el 100% de peso de la muestra (300mg). De manera consecutiva se colocó cada muestra dentro de un matraz volumétrico de 100mL y se les adicionó 80mL de NaOH 0.1N a cada uno. Se introdujo cada matraz en un baño de ultrasonido por 5 minutos, posteriormente se agitó por un minuto con agitador vortex y se llevaron a volumen con el NaOH 0.1N. Se decidió utilizar el baño de ultrasonido y el vortex para facilitar la extracción del principio activo debido a que es más difícil desintegrar el paracetamol coprocesado utilizado en las tabletas. La solución anterior se filtró con papel Whatman del número 40 y se descartaron los primeros 10mL.

Se tomó del filtrado una alícuota de 5mL que fue colocada en un matraz volumétrico de 50mL y se llevó a volumen con agua destilada. Se tomó nuevamente una alícuota de 5mL y se colocó en otro matraz volumétrico de 50mL, llevando a volumen con agua destilada.

Por último se leyeron las últimas diluciones a 257nm y se calcularon el valor de la pendiente, la ordenada al origen y el coeficiente de determinación (r^2), el porcentaje de recobro de cada placebo adicionado, promedio, desviación estándar y CV del porcentaje de recobro.

El valor de r^2 debe ser \geq a 0.98 y el CV debe ser no mayor de 3%.

6.2.3.2. Tabletas efervescentes

Se pesaron, por triplicado, la cantidad de analito correspondientes al 80%, 100 y 120% de la muestra (la del 100% fue por sextuplicado). Se adicionó la cantidad de placebo requerido para completar el 100% de peso de la muestra (300mg). De manera consecutiva se colocó cada muestra dentro de un matraz volumétrico de 100mL y se les adicionó 80mL de NaOH 0.1N a cada uno. Se introdujo en baño de ultrasonido por 3 minutos, posteriormente se agitó por 30 segundos con agitador

vortex y se llevaron a volumen con el NaOH 0.1N. La solución anterior se filtró con papel Whatman del número 40 y se descartaron los primeros 10mL.

Se tomó del filtrado una alícuota de 5mL que fue colocada en un matraz volumétrico de 50mL y se llevó a volumen con agua destilada. Se tomó nuevamente una alícuota de 5mL y se colocó en otro matraz volumétrico de 50mL, llevando a volumen con agua destilada.

Por último se midieron las últimas diluciones a 257nm y se calcularon el valor de la pendiente, la ordenada al origen y el coeficiente de determinación (r^2), el porcentaje de recobro de cada placebo adicionado, promedio, desviación estándar y CV del porcentaje de recobro.

El valor de r^2 debe ser \geq a 0.98 y el CV debe ser no mayor de 3%.

6.2.4. Exactitud y repetibilidad del método

Como se conocen los componentes de la muestra se prepararon placebos analíticos con el tipo de componentes presentes en la muestra. A la cantidad de placebo analítico equivalente a una muestra analítica por sextuplicado, se le adicionó la cantidad de analito correspondiente al 100% de éste en la muestra. Los placebos adicionados fueron analizados por el mismo analista bajo las mismas condiciones.

Este procedimiento se utilizó para los dos tipos de tabletas cada uno con sus respectivos excipientes.

Se tomaron los valores del 100% en la linealidad del método y con ellos se calculó el porcentaje de recobro, promedio, desviación estándar y el CV.

El CV del porcentaje de recobro no debe ser mayor de 3%.

6.2.5. Precisión del método o precisión intermedia

Se analizaron por triplicado una muestra homogénea del producto terminado para tabletas masticables y una muestra homogénea por triplicado para tabletas efervescentes por otro analista en otro día distinto al analista que desarrolló el método. Las muestras fueron tratadas como el ensayo (valoración de las tabletas). Se reportó el contenido / valoración del analito en todas las muestras y se calculó la media aritmética, desviación estándar y coeficiente de variación del contenido. El valor de CV debe ser \leq 3%.

6.2.6. Especificidad

Para esta prueba se pesaron una referencia y por triplicado 80mg del principio activo, 220mg de placebo para masticables y 220mg de placebo de tabletas efervescentes.

Las muestras fueron procesadas de la siguiente manera.

- A. Con NaOH 0.1N
 - a. Principio activo + 5mL de NaOH 0.1N
 - b. Placebo de tabletas masticables + 5mL de NaOH 0.1N
 - c. Placebo de tabletas efervescentes + 5mL de NaOH 0.1N
- B. Con HCl 0.1N
 - a. Principio activo + 5mL de HCl 0.1N
 - b. Placebo de tabletas masticables + 5mL de HCl 0.1N
 - c. Placebo de tabletas efervescentes + 5mL de HCl 0.1N
- C. Con H₂O₂ a 5 volúmenes de oxígeno (comercial)
 - a. Principio activo + 2mL de H₂O₂ comercial
 - b. Placebo de tabletas masticables + 2mL de H₂O₂ comercial
 - c. Placebo de tabletas efervescentes + 2mL de H₂O₂ comercial

Una vez adicionadas la NaOH, HCl, y H₂O₂ a las respectivas muestras, se dejaron interactuar por una hora.

Al término del tiempo establecido, cada muestra y la referencia fueron tratadas como se indica en el método analítico.

Por último, se realizó un barrido espectrofotométrico (de 200 a 400nm) a cada muestra y a la referencia para observar si los placebos intervienen en la lectura del principio activo.

El criterio de aceptación es que la respuesta del método únicamente debe ser debida al analito.

*La referencia de todos los criterios de aceptación se encuentra en la Guía de Validación de Métodos Analíticos, del Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos, A. C.

6.3. Resultados del método analítico

Los resultados obtenidos para cada parámetro evaluado son los siguientes:

6.3.1. Linealidad del sistema

Como se mencionó en el procedimiento, la linealidad del sistema se llevó a cabo para los dos tipos de tabletas debido a que las cantidades de paracetamol son las mismas para cada una.

Se realizaron tres pesadas, la primera fue para tomar las alícuotas de la linealidad del sistema mientras que las otras dos fueron para el error de la pesada.

Tabla 16. Masa de las soluciones de referencia.

	Masa (mg)
Para alícuotas de linealidad del método	40.5
Solución de referencia 1	39.5
Solución de referencia 2	41.8

Tabla 17. Resultados de las soluciones de referencia.

Masa	Concentración (µg/mL)	Absorbancia	Factor de respuesta
39.5	7.90	0.538	0.01468
		0.538	0.01468
		0.536	0.01474
41.8	8.36	0.568	0.01472
		0.568	0.01472
		0.565	0.01480
	Promedio		0.01472
	Desviación estándar		0.0000418
	% CV		0.284

La manera de calcular el factor de respuesta y un ejemplo se presentan a continuación:

$$Fr = \frac{\text{masa de referencia} \times \text{alícuota 1} \times \text{alícuota 2}}{\text{absorbancia} \times \text{aforo 1} \times \text{aforo 2} \times \text{aforo 3}}$$

El algoritmo es el siguiente:

$$Fr = \frac{39.5\text{mg} \times 5\text{mL} \times 5\text{mL}}{0.538 \times 50\text{mL} \times 50\text{mL} \times 50\text{mL}} = 0.01468$$

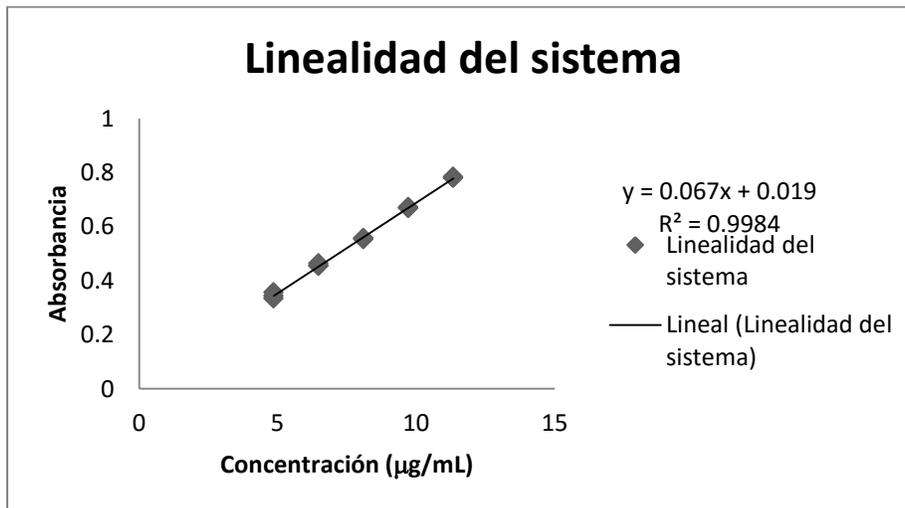
Como se observa, el %CV es muy pequeño por lo cual las pesadas son precisas.

A continuación se presentan la tabla y su respectiva gráfica donde se demuestran que el sistema es lineal.

Tabla 18. Resultado linealidad del sistema.

Alícuota (mL)	Concentración (µg/mL)	Absorbancia	Absorbancia	Absorbancia
3	4.86	0.356	0.334	0.344
4	6.48	0.456	0.454	0.464
5	8.1	0.553	0.556	0.556
6	9.72	0.668	0.669	0.672
7	11.34	0.784	0.781	0.780

Gráfica 1. Linealidad del sistema



6.3.2. Precisión / Adecuabilidad del sistema

De las seis muestras preparadas al 100% se obtuvieron los resultados siguientes.

Tabla 19. Resultados de precisión del sistema.

Muestra al 100%	Concentración (µg/mL)	Absorbancia	Factor Respuesta
1	8.1	0.553	0.01465
2	8.1	0.556	0.01457
3	8.1	0.556	0.01457
4	8.1	0.557	0.01454
5	8.1	0.553	0.01465
6	8.1	0.554	0.01462
	Promedio	0.555	0.01460
	DE	0.0017	0.00005
	%CV	0.31	0.31

El factor de respuesta se calcula de la misma manera que el algoritmo presentado en la linealidad del sistema.

6.3.3. Linealidad del método

Debido a que los excipientes de las tabletas masticables y efervescentes son diferentes, se realizó la linealidad del método a cada una, obteniendo los siguientes resultados.

6.3.3.1. Tabletas masticables

En la tabla 20 se muestran los resultados de la linealidad del método y su gráfica así como el porcentaje de recobro.

A su vez, se muestran los % CV para las mismas muestras cuyo valor es menor al 3% especificado.

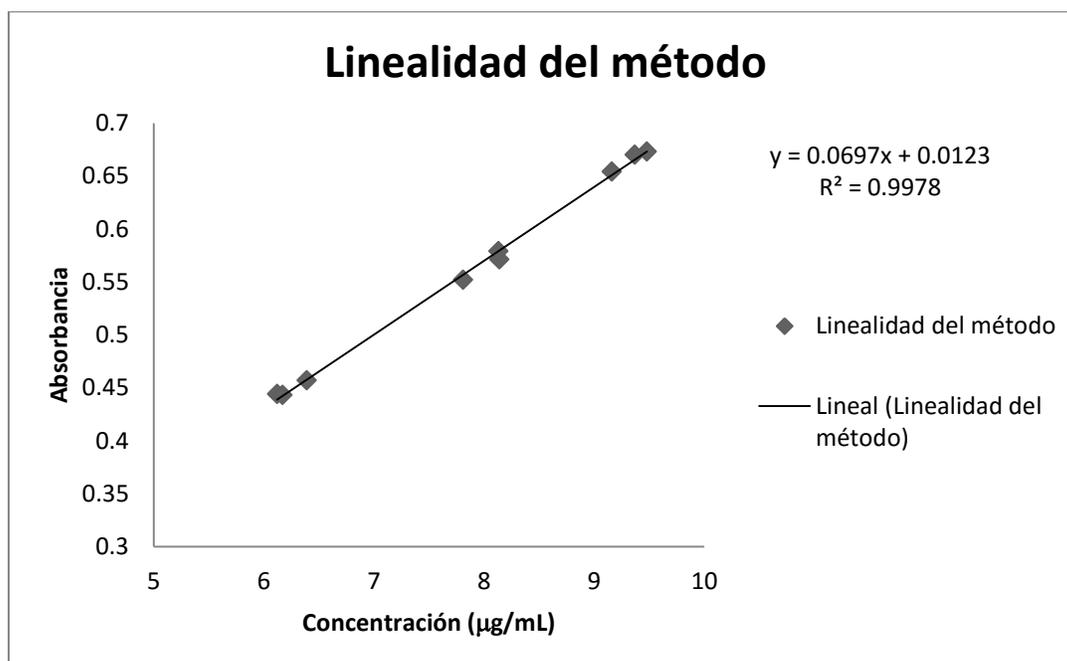
Tabla 20. Resultados de la linealidad del método y porcentaje de recobro para masticables.

Masa teórica (mg)	Masa real (mg)	Concentración (µg/mL)	Absorbancia	% recobro	Promedio	DE	%CV
64	63.9	6.39	0.457	102.39	102.70	0.28	0.27
	61.2	6.12	0.444	102.93			
	61.7	6.17	0.443	102.79			
80	81.4	8.14	0.571	100.43	101.19	0.77	0.76
	78.1	7.81	0.552	101.19			

	81.3	8.13	0.579	101.96			
96	91.6	9.16	0.654	102.22	102.08	0.39	0.38
	94.8	9.48	0.673	101.64			
	93.7	9.37	0.670	102.37			

La siguiente gráfica representa la linealidad del método para las tabletas masticables.

Gráfica 2. Linealidad del método de tabletas masticables.



La manera de calcular el porcentaje de recobro y un ejemplo se presentan a continuación:

$$\% \text{ recobro} = \frac{\text{absorbancia} \times \text{aforo 1} \times \text{aforo 2} \times \text{aforo 3} \times Fr}{\text{masa real de principio activo} \times \text{alícuota 1} \times \text{alícuota 2}} \times 100$$

El algoritmo es el siguiente:

$$\% \text{ recobro} = \frac{0.457 \times 100\text{mL} \times 50\text{mL} \times 50\text{mL} \times 0.01432}{63.9\text{mg} \times 5\text{mL} \times 5\text{mL}} \times 100 = 102.39$$

6.3.3.2. Tabletas efervescentes

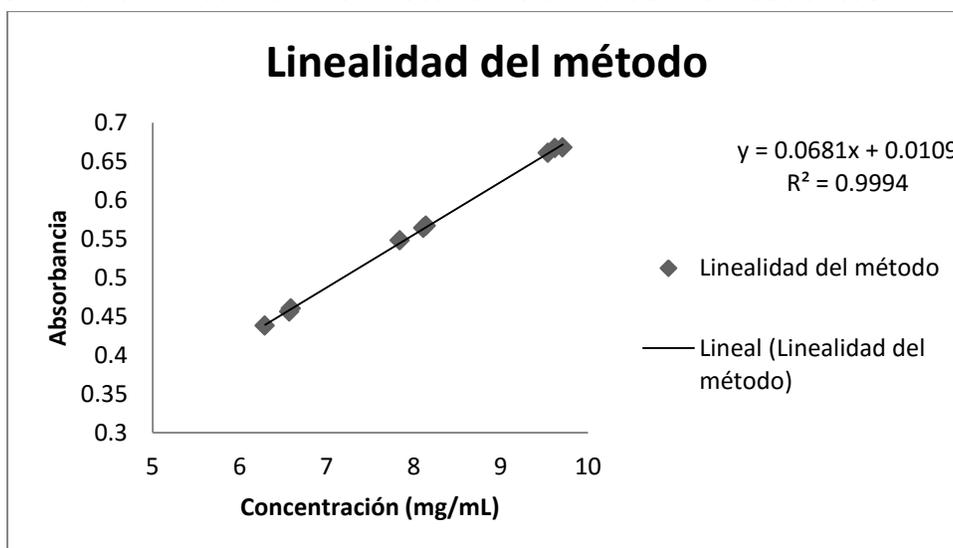
En la tabla 21 se aprecian los porcentajes de recobro en donde se observa que todos se encuentran dentro del intervalo especificado (97-103%); así como los % CV para las muestras con un valor menor al 3% que es el especificado.

Tabla 21. Resultados de la linealidad del método y porcentaje de recobro para efervescentes.

Masa teórica (mg)	Masa real (mg)	Concentración (µg/mL)	Absorbancia	% recobro	Promedio	DE	%CV
64	65.9	6.59	0.460	102.45	102.17	0.29	0.28
	62.9	6.29	0.438	102.20			
	65.7	6.57	0.456	101.86			
80	81.1	8.11	0.564	102.07	102.29	0.27	0.26
	78.4	7.84	0.548	102.59			
	81.4	8.14	0.567	102.23			
96	95.4	9.54	0.661	101.69	101.47	0.44	0.43
	97.1	9.71	0.668	100.97			
	96.2	9.62	0.667	101.76			

La siguiente gráfica representa la linealidad del método para las tabletas efervescentes.

Gráfica 3. Linealidad del método de tabletas efervescentes.



La manera de calcular el porcentaje de recobro para las tabletas efervescentes es igual que para las tabletas masticables.

6.3.4. Exactitud y repetibilidad del método.

6.3.4.1. Tabletas masticables

En la tabla siguiente se muestra las lecturas de las absorbancias así como el porcentaje de recobro, que se encuentra dentro del intervalo establecido además de que el % de CV no rebasa un 3%.

Tabla 22. Exactitud y repetibilidad del método para tabletas masticables.

Número de muestra	Masa real (mg)	Concentración (µg/mL)	Absorbancia	% recobro
1	81.4	8.14	0.571	100.43
2	78.1	7.81	0.552	101.19
3	81.3	8.13	0.579	101.96
4	76.8	7.68	0.546	101.78
5	79.1	7.91	0.561	101.54
6	83.8	8.38	0.597	101.99
			Promedio	101.48
			DE	0.60
			% CV	0.59

La manera de calcular el porcentaje de recobro y un ejemplo se presentan a continuación:

$$\% \text{ recobro} = \frac{\text{absorbancia} \times \text{aforo 1} \times \text{aforo 2} \times \text{aforo 3} \times Fr}{\text{masa real de principio activo} \times \text{alícuota 1} \times \text{alícuota 2}} \times 100$$

El algoritmo es el siguiente:

$$\% \text{ recobro} = \frac{0.571 \times 100\text{mL} \times 50\text{mL} \times 50\text{mL} \times 0.01432}{81.4\text{mg} \times 5\text{mL} \times 5\text{mL}} \times 100 = 100.43$$

6.3.4.2. Tabletas efervescentes

En la tabla siguiente se muestran las lecturas de las absorbancias así como el porcentaje de recobro que se encuentra dentro del intervalo establecido además de que el porcentaje de CV no rebasa un 3%.

Tabla 23. Exactitud y repetibilidad del método para tabletas efervescentes.

Número de muestra	Masa real (mg)	Concentración ($\mu\text{g/mL}$)	Absorbancia	% recobro
1	81.1	8.11	0.564	102.07
2	78.4	7.84	0.548	102.59
3	81.4	8.14	0.567	102.23
4	80.7	8.07	0.557	101.30
5	79.7	7.97	0.555	102.20
6	80.2	8.02	0.559	102.30
			Promedio	102.11
			DE	0.43
			% CV	0.43

El porcentaje de recobro se calcula de la misma manera que las tabletas efervescentes.

6.3.5. Precisión del método o precisión intermedia

La precisión intermedia fue realizada por quien desarrollo el método y una compañera de laboratorio, en días distintos.

En las siguientes tablas se presentan los resultados de la precisión intermedia realizada para cada tipo de tableta. Los resultados obtenidos deben encontrarse en un intervalo del 95 – 105% de la cantidad indicada en el marbete y el CV debe ser menor o igual a 3.

Tabla 24. Resultados de la precisión intermedia.

Analista	porcentaje (%) de paracetamol	
	Masticables (2% de PVP y 3% de crospovidona)	Efervescentes (30% de par efervescente)
1	99.2	96.5
	103.5	95.5
	102.0	95.3
2	101.0	102.0
	101.6	100.6
	102.6	99.8
Media	101.65	98.28
Desviación estándar	1.47	2.87
%CV	1.45	2.92

La manera de calcular la cantidad de paracetamol en las tabletas y un ejemplo se presentan a continuación:

$$\% \text{ paracetamol} = \frac{\text{mg paracetamol recuperados} \times 100}{\text{mg paracetamol en la masa real}}$$

El algoritmo es el siguiente:

$$\% \text{ paracetamol} = \frac{77.2\text{mg} \times 100}{77.8\text{mg}} = 99.2$$

6.3.6. Especificidad

Los métodos son específicos para los dos casos ya que los espectros de absorción de los excipientes no interfieren en la lectura del principio activo. Todos los espectros se encuentran en el ANEXO 3.

6.4. Análisis de resultados de validación del método analítico.

En el caso de la validación del método para la cuantificación de paracetamol en tabletas, se demostró que es específico y es confiable para aplicarse en cualquiera de las formulaciones desarrolladas debido a que cumple con los parámetros específicos que indica la guía del Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos.

Tabla 25. Criterios y resultados del método analítico.

Parámetro de desempeño	Criterio	Resultado Masticables	Resultados Efervescentes
Linealidad del sistema	$r^2 \geq 0.98$ IC no incluye el cero	r^2 media 0.9989 IC = 0.064402 – 0.069598	
Precisión del sistema	$CV \leq 1.5 \%$		0.31
Linealidad del método	$r^2 \geq 0.98$ CV del % de recobro no mayor al 3% % de recobro 97-103% IC debe incluir el 100% o la media se incluya entre 97-103%	r^2 media 0.9985 %CV 0.47 % recobro 101.99 IC= 101.38, 102.6	r^2 media 0.9997 %CV 0.33 % recobro 101.98 IC= 101.61, 102.35
Exactitud y repetibilidad	El % de recobro debe estar en el intervalo de 97-103% El CV del % de recobro no mayor al 3% IC debe incluir el 100% o la media se incluya entre 97-103%	% recobro 101.48 % CV 0.49 IC= 100.86, 102.11	% recobro 102.11 % CV 0.43 IC= 101.66, 102.57
Especificidad	La respuesta del método únicamente debe ser debida al analito	El método es específico	El método es específico
Precisión del método o precisión intermedia	$CV \leq 3 \%$	El CV es de 1.45	El CV es de 2.92

6.5. Resultados del ensayo (Cuantificación del principio activo)

La Farmacopea Británica pide que las tabletas contengan de un 95.0 a un 105.0 % de la cantidad indicada mientras que la FEUM indica que debe contener no menos del 90% y no más del 110% de la cantidad indicada en el marbete.

6.5.1. Tabletás masticables

Para el caso de las tabletas masticables, los resultados obtenidos en los lotes analizados se presentan en la siguiente tabla:

Tabla 26. Resultados del ensayo de tabletas masticables.

Lote	mg de muestra	Absorbancia	mg paracetamol	% paracetamol
2% de PVP con 1% de crospovidona	311.0	0.567	82.4	101.5
	306.8	0.555	80.7	100.7
	306.9	0.566	82.3	102.7
2% de PVP con 3% de crospovidona	297.2	0.531	77.2	99.2
	310.7	0.554	80.5	103.5
	303.4	0.546	79.4	102.0
3% de PVP con 3% de crospovidona	298.1	0.529	76.1	95.2
	298.0	0.532	76.6	95.8
	300.1	0.541	77.9	96.7

Los miligramos y el porcentaje de paracetamol son correspondientes a una tableta.

Se demostró que las tabletas fabricadas cuentan con la cantidad de principio activo requerido ya que se encuentran en un intervalo del 95-105% de la especificación, y el 100% en este caso corresponde a 80mg.

6.5.2. Tabletas efervescentes

En este caso se evaluaron todas las formulaciones propuestas.

Tabla 27. Resultados del ensayo de tabletas efervescentes.

Lote	mg de muestra	Absorbancia	mg paracetamol	% paracetamol
20% par efervescente	310.5	0.545	77.7	96.2
	309.0	0.547	78.0	97.0
	312.3	0.551	78.6	96.7
30% par efervescente	300.8	0.533	76.9	96.5
	300.0	0.526	75.9	95.5
	302.4	0.529	76.3	95.3
40% par efervescente	304.1	0.548	78.1	99.1
	312.5	0.557	79.4	98.0
	310.0	0.555	79.1	98.4

Los miligramos y el porcentaje de paracetamol son correspondientes a una tableta.

Se demostró que las tabletas fabricadas cuentan con la cantidad de principio activo requerido ya que se encuentran en un intervalo del 95-105% de la especificación, y el 100% en este caso corresponde a 80mg.

7. ANÁLISIS DE RESULTADOS

Los resultados de las pruebas reológicas aplicadas al paracetamol e isomalt indicaron resultados adecuados para ser utilizados en el proceso de compresión directa.

Una vez teniendo los resultados de las pruebas reológicas para las mezclas de polvos de todas las formulaciones, se vio reflejado una disminución en el flujo y la diferencia fue mínima entre todas ellas, por lo cual no se vio afectado el proceso de compresión en ninguno de los casos.

Cabe destacar que lo anterior no afectó en la variación de la masa ya que la desviación estándar es no mayor a 2, así como el coeficiente de variación no va más allá de un 0.7%.

Por otro lado, al realizar las pruebas físicas a las tabletas, el efecto del aglutinante y del desintegrante se evidencia en los tiempos de desintegración con el método para tabletas ODT's y dispersables (en 10mL de agua a temperatura de 24°C) ya que se aplicó una ANOVA para el análisis de dicha variable con respecto a las concentraciones de cada excipiente estudiado.

Cabe recordar que en el caso de las tabletas masticables, la hipótesis nula (H_0) planteaba que no habría diferencia significativa por el porcentaje de aglutinante (PVP K-90) utilizado, mientras que la hipótesis alternativa (H_1) indicaba que si habría diferencia significativa por el porcentaje de aglutinante.

Los resultados de la ANOVA realizada para el estudio del aglutinante se presentan en la siguiente tabla.

Tabla 28. ANOVA para evaluación del porcentaje de aglutinante en tabletas masticables.

RESUMEN

Grupos	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
1%	6	763	127,167	673,367
2%	6	1298	216,333	337,867
3%	6	1948	324,667	191,867

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de Libertad	Promedio de Cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	117386,11	2	58693,056	146,355	1,44E-10	3,682
Dentro de los grupos	6015,5	15	401,033			
Total	123401,61	17				

En donde, como el valor de la prueba de F obtenida es mayor al valor crítico para F de tablas, existe una diferencia significativa entre las medias de las tres variables con un nivel de confianza del 95%, por lo cual se acepta la hipótesis alternativa (H_1).

Cabe destacar que la diferencia de tiempo entre el 2% y el 1% de aglutinante fue de 89.17 segundos mientras que del 2% al 3% de aglutinante, la diferencia fue de 108.33 segundos; la formulación más adecuada, ya que cuenta con un tiempo de desintegración menor a los 3 minutos, es la fabricada con el 1% de aglutinante y 3% de desintegrante (F1).

En el caso de la evaluación del el tiempo de desintegración con respecto al desintegrante, se llevó a cabo una ANOVA para saber si los datos presentaban diferencia estadísticamente significativa, para lo cual se plantearon la hipótesis nula H_0 donde se afirma que no hay diferencia significativa entre los porcentajes de aglutinante utilizados y la hipótesis alternativa H_1 , afirma que sí existe diferencia significativa entre los porcentajes utilizados.

Tabla 29. ANOVA para evaluación del porcentaje de desintegrante en tabletas masticables.

RESUMEN

Grupos	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
5%	6	1336	222,667	244,667
3%	6	1840	306,667	173,467
1%	6	3216	536	632

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las Variaciones	Suma de Cuadrados	Grados de Libertad	Promedio de cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	315655,11	2	157827,556	450,879	4,016E-14	3,682
Dentro de los Grupos	5250,667	15	350,044			
Total	320905,78	17				

Los resultados de la prueba estadística demuestran que hay una diferencia estadísticamente significativa entre las medias de los 3 porcentajes evaluados con un nivel de confianza del 95%, aceptando la hipótesis alternativa (H_1).

La diferencia del tiempo de desintegración con el porcentaje de desintegrante utilizado del 1% al 3% es de 229.33 segundos mientras que en los porcentajes del 3% al 5%, la diferencia del tiempo de desintegración es de 84.00 segundos; la formulación más adecuada es la F6 (5% crospovidona con 2% de PVP) ya que, aunque rebasa los tres minutos, es la más cercana al tiempo de desintegración establecido.

Para el caso de las tabletas efervescentes, el granulado de bicarbonato de sodio tuvo que ser secado a una temperatura de 50°C ya que al ser rebasada la temperatura, de entre 55 y 60°C_[33], se lleva a cabo una reacción de descomposición y el proceso de efervescencia se ve afectado.

Por otro lado, debe cuidarse la humedad de ambos granulados, el de bicarbonato así como el de la mezcla de ácidos, ya que las formulaciones efervescentes deben tener una humedad no mayor a 0.5%_[13], sin embargo, para nuestro caso, se trabajó con un máximo de humedad del 1% brindando resultados adecuados.

El proceso de compresión se afectó al aumentar la concentración del par efervescente ya que el porcentaje del isomalt, que ayuda a la compresión de la tableta, va disminuyendo, por lo cual la compresión fue más sencilla con el 20% de par efervescente y la más complicada fue la del 40%.

Las gráficas obtenidas para el control del proceso de compresión de las tabletas masticables las masas se encuentran muy cerca de la media de cada lote con una ligera tendencia a la alta para, posteriormente, ir descendiendo; para el caso de la dureza, las muestras oscilan en la media y en los últimos tiempos de muestreo tienden a aumentar un poco la dureza. Sin embargo al calcular los respectivos C_p ,

se observa que el proceso es capaz esto quiere decir, que aunque los datos (que siguen una distribución normal) salgan un poco del intervalo establecido por los mismos datos, se encuentran dentro del intervalo de especificación, en este caso, el valor nominal +/- 5% del peso de la tableta. El proceso de compresión fue bueno ya que los C_p tuvieron valores mayor a uno, sin embargo debe tomarse en cuenta mejorar el proceso de compresión brindando mantenimiento a la tableteadora y de esta manera tener mayor certeza que las tabletas tendrán el contenido de paracetamol indicado.

Para el caso de las gráficas de control de las tabletas efervescentes, la masa de las muestras se encontró oscilando en la media mientras que las durezas se encontraron ligeramente arriba de la media. Al igual que las tabletas masticables, al calcular los respectivos C_p , se observa que el proceso es capaz esto quiere decir, ya que aunque los datos (que siguen una distribución normal) salen del intervalo establecido por los mismos, se encuentran dentro del intervalo de especificación y el proceso de compresión fue bueno ya que los C_p tuvieron valores mayor a uno.

En las tabletas efervescentes, en las cuales se evaluó el efecto del par efervescente con respecto al tiempo de desintegración, se llevó a cabo una ANOVA con las tres concentraciones propuestas (20, 30 y 40%), recordando que la hipótesis nula H_0 planteaba que no hay diferencia significativa entre los porcentajes del par efervescente y la hipótesis alternativa H_1 , planteaba que existe diferencia significativa entre los porcentajes.

Tabla 30. ANOVA para evaluación del porcentaje de par efervescente en tabletas efervescentes.

RESUMEN

Grupos	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
40%	6	1521,46	253,577	29,178
30%	6	2179,07	363,178	537,087
20%	6	3327,73	554,622	1023,840

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de Cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	278582,33	2	139291,167	262,796	2,109E-12	3,682
Dentro de los grupos	7950,528	15	530,035			
Total	286532,86	17				

El resultado obtenido fue una diferencia estadísticamente significativa con un nivel de confianza del 95%, por lo cual se acepta la hipótesis alternativa (H_1).

En estas formulaciones la diferencia de los tiempos de desintegración entre la formulación del 20% y 30% de par efervescente es de 191.44 segundos mientras que del 30% al 40%, la diferencia fue de 109.60 segundos; la formulación que cumple con el criterio de aceptación para el tiempo de desintegración que no debe rebasar los 5 minutos es la F9 que tiene 40% par efervescente.

8. CONCLUSIONES

Se lograron diseñar y desarrollar las dos formas farmacéuticas conteniendo paracetamol, con sus características correspondientes a cada una de ellas, (fácil desintegración, sabor agradable y características físicas agradables), con las materias primas y maquinaria proporcionadas en el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica.

En el caso de las tabletas masticables, se consideró que los excipientes bajo estudio tienen efecto sobre el tiempo de desintegración así como en la friabilidad, sin embargo resultó ser más evidente el efecto de las variables en la primera característica en donde hubo diferencias significativas entre cada nivel evaluado.

A su vez, para las tabletas masticables, las farmacopeas no piden realizar la prueba de desintegración, sin embargo debe considerarse necesario saber el tiempo que tardan éstos comprimidos en desintegrarse ya que si no se lleva a cabo una buena masticación puede llegar a quedar una sensación poco agradable en la boca o, por otro lado, si por accidente se llega a ingerir, comprobar que se desintegra fácilmente, incluso con una pequeña cantidad de agua.

Para las tabletas efervescentes es crucial que su fabricación se lleve a cabo bajo condiciones de temperatura y humedad controladas, aunque se demostró que se pueden fabricar en el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica tomando en cuenta para ello, la temporada de muy poca humedad y temperaturas poco elevadas debido a que el laboratorio no cuenta con instalaciones en donde se puedan controlar estas variables, por lo cual es complicado llevar a cabo el proceso de compresión.

Es importante resaltar que se obtienen claramente diferencias significativas en los tiempos de desintegración al aumentar la cantidad de par efervescente y es necesario aclarar que el proceso de compresión se va complicando con ello ya que el diluyente, que ayuda dicho proceso, va disminuyendo y con ello su capacidad para obtener comprimidos fácilmente y con características adecuadas de dureza; además, el uso de otros lubricantes menos hidrofóbicos que el estearato de magnesio, como el estearil fumarato de sodio, ayudan en dicho proceso aunque su eficacia es menor que el primero mencionado.

Por último, es importante recalcar el posible uso de otros aglutinantes como lo es el polietilenglicol 6000 que, para el caso de efervescentes, además de dicha propiedad le brinda lubricación a la mezcla de polvos para su posterior compresión.

El método analítico validado cumplió con todos los parámetros requeridos en la guía del Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos para la cuantificación de paracetamol en tabletas, por lo cual es confiable aplicarlo a las tabletas desarrolladas.

Los resultados obtenidos durante el proceso de fabricación y evaluación de las formas farmacéuticas sólidas fabricadas, sirven para poder implementarlas en el laboratorio de Tecnología Farmacéutica y de esta manera, que los alumnos aprendan el proceso de fabricación de este tipo de tabletas.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Gittings S., Turnbull N., Roberts C., Gershkovich P., “**Dissolution methodology for taste masked oral dosage forms**”. Journal of Controlled Release, Vol. 173, 2014.
2. Ranmal Sejal R., Barker Susan A., Tuleu Catherine. “**Chapter 11 Paediatric Solid Formulations** ” Pediatric Formulations: A Roadmap, AAPS Advances in the Pharmaceutical Sciences Series 11. American Association of Pharmaceutical Scientists 2014, pp 153-154 y 157-159.
3. Troy David. **Remington. The Science and Practice of Pharmacy**” 21^a edición, Lippincott Williams & Wilkins. pp 889.
4. Farmacopea Europea, 6^a edición, 2007.
5. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 11^a edición, 2014.
6. Aulton Michael. “**Farmacia: La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas**”. 2^o edición, 2004 pp 399, 404-412.
7. Michele Theresa, Knorr Barbara, Vadas Elizabeth, Reiss Theodore. “**Safety of chewable tablets for children**”. Journal of Asthma. Volumen 39, No 5. 2002.
8. Halder A., Behera A., Biswal I., Dinda A. “**Preparation of Loperamide hydrochloride chewable tablet: Method validation by HPLC**”. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. Volumen 4, No 2. 2012, pp 372.
9. Jagdale Swati, Gattani Mahesh, Bhavsar Dhaval, Kuchekar Bhanudas, Chabukswar Aniruddha. “**Formulation and evaluation of chewable tablet of levamisole**” Int. J. Res. Pharm. Sci. Volumen 1, No 3, 2010, pp 283.
10. Patil Jayadev, Gopal Vishwajith. “**Formulation development and evaluation of chewable tablets containing non-sedating antihistamine**”. Journal of Pharmaceutical and Scientific Innovation. Volume 1, No 3, 2012.
11. Mahato Ram, Narang Ajit. “**Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery**”. 2^o edición, CRC Press Taylor & Francis Group. 2012. Pp 313-332.
12. E. Lee Robert. “**Effervescent tablets. Key facts about a unique, effective dosage form**”. Tablets & Capsules.
13. Khan Anjad, Iqbal Zafar, Rehman Zahir. “**Application of SeDeM Expert system in formulation development of effervescent tablets by direct compression**”. Saudi Pharmaceutical Journal, 2013.
14. Rostami-Hodjegan A., Shiran M., Ayesh R., Grattam T. “**A New Rapidly Absorbed Paracetamol Tablet Containing Sodium Bicarbonate. I. A Four-Way Crossover Study to Compare the Concentration–Time Profile of Paracetamol from the New Paracetamol/Sodium Bicarbonate Tablet and a Conventional Paracetamol Tablet in Fed and Fasted Volunteers**”. Drug Development and Industrial Pharmacy, Volumen 28. 2002.

15. Suzuki Hiroyuki, Onishi Hiraku, Hisamatsu Seiji. **“Acetaminophen-containing chewable tablets with suppressed bitterness and improved oral feeling”**. International Journal of Pharmaceutics. Volumen 278.2004.
16. Operto María, Castellano Patricia, Kaufman Teodoro. **“Evaluación y Análisis de Parámetros de Calidad de Comprimidos de Paracetamol”**. Latin American Journal of Pharmacy . Volumen 27. 2008.
17. Smith Howard, Datta Sukdeb, Manchikanti Laxmaiah. **“Chapter 28. Evidence-Based Pharmacotherapy of Chronic Pain”**. Handbook of Pain and Palliative Care: Biobehavioral Approaches for the Life Course, 2012. R.J. Moore (ed.). pp 472-473.
18. Hennig Arzneimittel GmbH & Co. KG. **“Preparado farmacéutico oral que contiene una combinación de paracetamol y metoclopramida”**. Publicada el 1 de junio de 2003.
19. Twycross Robert, Pace Victor, Mihalyo Mary, Wilcock Andrew. **“Acetaminophen (Paracetamol)”**. Journal of Pain and Symptom Management. Volumen 46 No 5. Noviembre, 2013.
20. Espinosa M., Ruiz A.J., Sánchez F., Bosch C. **“Determination of paracetamol: Historical evolution”**. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis Volumen 42 (2006). Pp 292.
21. Edgar Antonio Ahumada Herazo. **“Estudio fisicoquímico de la solubilidad del Acetaminofeno en mezclas polietilenglicol 400 + agua”**. Universidad nacional de Colombia. 2012.
22. Kumar Ashir, D. Rawlings Rick, C. Beaman Dana. **“The Mystery Ingredients: Sweeteners, Flavorings, Dyes, and Preservatives in Analgesic/Antipyretic, Antihistamine/Decongestant, Cough and Cold, Antidiarrheal, and Liquid Theophylline Preparations”**. Pediatrics. Official Journal of the American Academy of Pediatrics. 1993.
23. Jivraj Mira, Martini Luigi G., Thomson Carol M. **“An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets”**. PSTT. Volumen 3. No 2, Febrero 2000.
24. Farmacopea británica, 2012
25. Farmacopea de los Estados Unidos de América USP 2004.
26. Puttewar T., Kshirsagar M., Chandewar V., Chikhale R. **“Formulation and evaluation of orodispersable tablet⁶⁸ taste masked doxylamina succinate using ion exchange resin”**. Journal of King Saud University (Science). Volumen 22. 2010.
27. Fini Adamo, Bergamante Valentina, Ceschel J. Carlo. **“Fast dispersable/slow releasing ibuprofen tablets”**. European Journals of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. Volumen 69, 2008.
28. Borde B., César A. **“A DSC study of hidrated sugar alcohols. isomalt”**. Journal of Thermal Analysis and Calorimetry, Vol. 66, 2001.
29. Zumbé A., Brinkworth A. **“Comparative studies of gastrointestinal tolerance and acceptability of milk chocolate containing either sucrose, isomalt or sorbitol in healthy consumer and Tipe II diabetics”**. 1992.

30. Barrios Sonia, Villafuerte Leopoldo. **“Functionality of GalenIQ 721 as excipient for direct compression tablets”**. Journal of Applied Pharmaceutical Science Vol. 3, No 4, April, 2013.
31. Wright Peggy. **“Effervescent. Keep your powder dry: Formulating, manufacturing and packaging effervescent tablets”**. Tablets & Capsules, Julio 2011.
32. Rowe Raymond, Sheskey Paul, Quinn Marian. **“Handbook of Pharmaceutical Ingredients”**. 6ª edición, Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, 2009.
33. Guía del Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos. 2002.
34. NOM-177-SSA1-2013. **“Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados que realicen las pruebas de intercambiabilidad. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas de biocomparabilidad”**.
35. **Análisis de varianza realizado en programa Excel.**

10. ANEXOS

10.1. ANEXO 1. DATOS DE MASA Y DUREZA DE LOS LOTES FABRICADOS DE TABLETAS MASTICABLES Y EFERVESCENTES

TABLETAS MASTICABLES. MASA Y DUREZA Lote F1: 3% crospovidona con 1% PVP. Media = 302.7 mg; 5.2 kp														
Muestreo	Masa	Dureza	Muestreo	Masa	Dureza	Muestreo	Masa	Dureza	Muestreo	Masa	Dureza	Muestreo	Masa	Dureza
1	301	5.0	2	303	5.3	3	303	5.5	4	302	5.4	5	303	5.3
1	305	5.4	2	305	5.2	3	303	5.0	4	304	5.2	5	304	5.0
1	303	5.1	2	303	5.3	3	305	5.2	4	305	5.2	5	305	5.2
1	305	5.1	2	303	5.2	3	303	5.5	4	304	5.5	5	304	5.4
1	304	5.4	2	308	5.4	3	306	5.4	4	305	5.1	5	304	5.4
1	303		2	304		3	305		4	301		5	300	
1	304		2	305		3	306		4	303		5	305	
1	303		2	305		3	306		4	302		5	306	
1	304		2	306		3	304		4	305		5	305	
1	303		2	305		3	303		4	304		5	306	
6	306	5.2	7	303	4.8	8	303	5.0	9	302	5.2	10	302	5.2
6	303	5.0	7	302	5.1	8	300	5.1	9	304	5.0	10	301	5.2
6	303	5.2	7	303	5.4	8	302	5.3	9	304	5.4	10	302	5.2
6	303	5.4	7	303	5.2	8	303	5.3	9	302	5.3	10	303	5.1
6	304	5.2	7	301	5.2	8	304	5.3	9	306	5.0	10	302	5.2
6	305		7	302		8	302		9	304		10	302	
6	306		7	302		8	302		9	304		10	302	
6	303		7	304		8	302		9	303		10	301	
6	302		7	304		8	302		9	303		10	302	
6	303		7	304		8	302		9	303		10	301	
11	299	5.0	12	304	5.2	13	300	5.2	14	299	5.0			
11	301	5.4	12	301	5.4	13	300	4.6	14	301	5.1			
11	300	5.0	12	303	5.1	13	301	5.2	14	300	4.8			
11	302	5.2	12	302	5.5	13	301	5.0	14	298	4.8			
11	302	5.2	12	303	5.2	13	302	5.3	14	300	5.2			
11	302		12	301		13	300		14	300				
11	303		12	300		13	299		14	300				

Muestreo	Masa	Dureza												
11	301		12	301		13	301		14	296				
11	302		12	301		13	297		14	301				
11	301		12	299		13	302		14	302				

TABLETAS MASTICABLES. MASA Y DUREZA Lote F2: 3% crospovidona con 2% PVP. Media = 299.7 mg; 4.9 kp														
Muestreo	Masa	Dureza	Muestreo	Masa	Dureza	Muestreo	Masa	Dureza	Muestreo	Masa	Dureza	Muestreo	Masa	Dureza
1	297	4.6	2	299	4.8	3	299	4.4	4	298	4.7	5	298	4.4
1	299	4.6	2	298	4.3	3	300	5.1	4	298	5.0	5	299	4.6
1	300	4.8	2	300	4.9	3	299	5.0	4	300	5.2	5	297	4.8
1	300	4.8	2	301	4.4	3	300	4.9	4	299	4.7	5	302	5.1
1	299	5.0	2	299	4.6	3	298	4.7	4	297	5.0	5	297	4.8
1	298		2	297		3	298		4	300		5	300	
1	297		2	300		3	299		4	299		5	297	
1	300		2	301		3	299		4	299		5	302	
1	300		2	297		3	298		4	298		5	298	
1	299		2	300		3	298		4	300		5	300	
6	301	4.6	7	297	4.5	8	300	5.0	9	299	4.8	10	301	5.0
6	299	4.6	7	299	5.4	8	300	5.2	9	298	4.8	10	303	5.0
6	298	5.0	7	299	4.8	8	301	4.8	9	300	5.0	10	299	5.2
6	299	4.9	7	299	4.5	8	297	4.4	9	298	4.9	10	301	5.3
6	299	4.8	7	299	5.1	8	297	4.7	9	298	4.9	10	302	5.2
6	301		7	298		8	300		9	298		10	299	
6	298		7	300		8	299		9	300		10	299	
6	298		7	302		8	299		9	298		10	301	
6	299		7	299		8	301		9	298		10	298	
6	299		7	300		8	299		9	299		10	300	
11	299	5.0	12	299	5.0	13	301	4.8	14	301	5.2	15	301	5.0
11	300	4.9	12	300	5.0	13	297	4.6	14	302	5.0	15	302	4.8
11	300	5.0	12	300	4.7	13	300	4.6	14	301	5.4	15	299	5.2
11	299	4.8	12	299	5.0	13	302	4.6	14	300	5.2	15	299	5.4
11	299	5.0	12	300	5.2	13	299	5.0	14	301	5.1	15	298	4.8

Muestreo	Masa	Dureza												
11	302		12	298		13	296		14	300		15	298	
11	300		12	301		13	300		14	300		15	301	
11	302		12	299		13	301		14	300		15	300	
11	298		12	299		13	301		14	299		15	299	
11	302		12	300		13	300		14	300		15	300	
16	301	5.0	16	304		17	301	4.9	17	299		18	304	5.2
16	301	5.2	16	300		17	301	4.8	17	301		18	301	5.1
16	300	4.8	16	301		17	303	5.5	18	300		18	301	5.2
16	300	5.1	16	296		17	300	5.3	18	303		18	302	5.2
16	301	5.3	17	299		17	301	5.1	18	301		18	303	5.2
16	300		17	303		17	300		18	302		18	303	

TABLETAS MASTICABLES. MASA Y DUREZA Lote F3: 3% crospovidona con 3% PVP. Media = 300.6 mg; 5.3 kp

Muestreo	Masa	Dureza												
1	298	4.9	2	301	4.6	3	301	4.4	4	302	5.1	5	303	5.5
1	297	4.8	2	301	4.4	3	300	4.5	4	299	5.2	5	300	5.2
1	300	5.2	2	301	4.4	3	300	4.5	4	302	5.2	5	303	6.0
1	298	5.0	2	300	4.2	3	301	4.5	4	300	5.2	5	305	5.8
1	297	4.9	2	299	4.3	3	302	4.7	4	302	5.3	5	301	5.7
1	296		2	297		3	302		4	304		5	301	
1	296		2	299		3	301		4	300		5	303	
1	298		2	300		3	300		4	300		5	303	
1	299		2	301		3	300		4	302		5	304	
1	297		2	301		3	301		4	301		5	301	
6	301	5.5	7	301	5.4	8	301	5.4	9	305	5.2	10	302	5.6
6	302	5.6	7	302	5.4	8	298	5.4	9	300	5.5	10	303	5.3
6	301	5.8	7	300	5.4	8	301	5.2	9	302	5.8	10	301	5.8
6	298	5.3	7	302	5.4	8	300	4.9	9	302	5.1	10	296	5.1
6	299	5.0	7	301	5.2	8	301	5.0	9	301	5.7	10	303	5.7
6	301		7	303		8	300		9	299		10	305	
6	301		7	300		8	299		9	299		10	299	

Muestreo	Masa	Dureza												
6	300		7	298		8	300		9	303		10	298	
6	299		7	302		8	299		9	304		10	302	
6	303		7	299		8	298		9	300		10	299	
11	298	5.6	12	301	5.4	13	300	5.1	14	298	5.6			
11	307	6.0	12	302	5.5	13	300	5.6	14	298	5.9			
11	305	5.5	12	301	5.2	13	302	5.2	14	299	6.2			
11	303	6.3	12	301	5.9	13	300	6.0	14	299	5.8			
11	299	5.2	12	301	5.6	13	301	5.6	14	299	5.8			
11	301		12	302		13	305		14	300				
11	300		12	304		13	302		14	300				
11	300		12	298		13	302		14	300				
11	300		12	299		13	300		14	301				
11	306		12	299		13	301		14	299				

TABLETAS MASTICABLES. MASA Y DUREZA Lote F4: 2% PVP con 1% crospovidona. Media = 302.7 mg;

Muestreo	Masa	Dureza												
1	306	4.7	2	302	4.4	3	301	5.6	4	302	5.5	5	303	5.2
1	304	5.1	2	301	4.6	3	303	5.6	4	303	5.4	5	302	5.6
1	298	4.7	2	300	5.4	3	303	6.0	4	304	5.4	5	305	5.3
1	302	4.9	2	301	4.9	3	301	5.5	4	303	5.4	5	302	5.5
1	304	4.2	2	302	5.0	3	301	5.7	4	304	5.5	5	303	5.8
1	302		2	302		3	303		4	305		5	302	
1	303		2	303		3	301		4	304		5	303	
1	304		2	303		3	303		4	304		5	304	
1	303		2	303		3	301		4	305		5	302	
1	301		2	300		3	302		4	305		5	305	
6	302	5.4	7	303	5.4	8	302	5.6	9	301	5.8	10	303	5.5
6	303	5.6	7	304	5.5	8	303	5.7	9	303	5.6	10	304	5.7
6	303	5.6	7	305	5.5	8	303	5.6	9	302	5.5	10	302	5.4
6	304	6.0	7	304	5.6	8	304	6.0	9	301	6.0	10	304	5.7
6	304	5.4	7	304	5.5	8	304	5.3	9	303	5.6	10	305	5.8

Muestreo	Masa	Dureza												
6	304		7	302		8	301		9	301		10	304	
6	303		7	303		8	303		9	301		10	302	
6	303		7	304		8	302		9	303		10	304	
6	303		7	304		8	305		9	303		10	304	
6	304		7	302		8	304		9	303		10	303	
11	305	5.3	12	302	5.9	13	303	6.0	14	301	6.0	15	303	5.3
11	304	5.0	12	302	5.6	13	303	6.2	14	302	5.5	15	303	6.0
11	305	5.2	12	299	5.5	13	303	5.8	14	301	5.5	15	302	5.7
11	303	5.5	12	304	5.8	13	302	5.8	14	300	5.6	15	306	5.6
11	304	5.5	12	300	5.5	13	300	5.6	14	302	5.5	15	301	5.6
11	305		12	300		13	306		14	303		15	300	
11	304		12	303		13	304		14	300		15	302	
11	304		12	304		13	302		14	303		15	301	
11	302		12	302		13	304		14	303		15	302	
11	305		12	303		13	304		14	302		15	299	
16	304	5.5	16	302		17	303	6.2	17	302		18	301	5.8
16	302	5.7	16	299		17	302	5.4	17	304		18	302	5.5
16	303	5.6	16	302		17	305	5.5	18	303		18	303	6.0
16	302	5.4	16	300		17	303	5.2	18	302		18	304	5.6
16	305	5.4	17	302		17	306	5.6	18	300		18	300	5.8
16	303		17	303		17	302		18	301		18	305	

TABLETAS MASTICABLES. MASA Y DUREZA Lote F5: 2% PVP con 3% crospovidona. Media = 302.5 mg; 5.1 kp

Muestreo	Masa	Dureza												
1	301	4.7	2	299	4.6	3	301	4.8	4	304	5.0	5	303	5.1
1	302	5.0	2	304	5.0	3	303	5.0	4	302	4.9	5	303	5.2
1	301	5.2	2	300	4.8	3	303	5.0	4	305	5.2	5	303	5.2
1	302	5.5	2	302	4.8	3	301	4.8	4	301	5.5	5	304	4.8
1	305	4.7	2	304	5.0	3	301	5.4	4	304	5.0	5	302	5.3
1	304		2	302		3	303		4	307		5	303	
1	302		2	300		3	301		4	304		5	303	

Muestreo	Masa	Dureza												
1	300		2	303		3	301		4	304		5	301	
1	301		2	301		3	304		4	303		5	303	
1	300		2	300		3	302		4	302		5	302	
6	300	5.2	7	304	5.0	8	301	5.2	9	303	4.9	10	303	5.4
6	303	4.9	7	304	5.2	8	302	5.3	9	299	5.1	10	303	5.3
6	301	5.2	7	303	5.0	8	304	5.1	9	302	5.0	10	303	5.3
6	300	4.6	7	303	5.2	8	304	5.0	9	301	5.4	10	301	5.2
6	304	5.2	7	303	5.3	8	301	5.3	9	304	4.8	10	304	5.0
6	304		7	303		8	302		9	303		10	301	
6	297		7	303		8	304		9	304		10	303	
6	304		7	302		8	302		9	304		10	303	
6	301		7	303		8	304		9	302		10	304	
6	302		7	302		8	302		9	305		10	302	
11	302	5.0	12	302	5.1	13	304	5.2	14	302	5.2	15	303	5.1
11	303	4.8	12	303	5.0	13	304	4.8	14	300	5.2	15	304	5.0
11	303	5.5	12	302	5.4	13	299	5.2	14	302	5.2	15	303	5.2
11	306	5.0	12	305	5.2	13	303	5.0	14	304	5.1	15	304	5.2
11	302	5.1	12	304	5.2	13	303	5.4	14	307	5.0	15	302	4.7
11	301		12	303		13	300		14	302		15	302	
11	303		12	303		13	303		14	302		15	301	
11	302		12	302		13	303		14	303		15	303	
11	301		12	302		13	305		14	300		15	303	
11	303		12	301		13	302		14	303		15	302	
16	302	5.2	16	302	4.8	16	301		17	300	5.6	17	302	
16	301	5.2	16	300		16	302		17	304	5.4	17	304	
16	300	5.2	16	303		17	303		17	302	5.1	17	301	
16	303	5.2	16	300		17	304	5.4	17	304	5.3	17	306	

TABLETAS MASTICABLES. MASA Y DUREZA Lote F6: 2% PVP con 5% crospovidona. Media = 301.4 mg; 4.8 kp														
Muestreo	Masa	Dureza	Muestreo	Masa	Dureza	Muestreo	Masa	Dureza	Muestreo	Masa	Dureza	Muestreo	Masa	Dureza
1	303	3.8	2	301	4.0	3	300	5.2	4	303	5.4	5	304	4.7
1	302	3.9	2	302	3.8	3	306	4.6	4	304	5.0	5	302	5.0
1	299	3.7	2	301	3.7	3	302	5.2	4	302	5.1	5	301	4.6
1	302	3.5	2	301	3.7	3	301	5.0	4	304	4.2	5	302	5.4
1	304	3.9	2	301	3.7	3	300	5.5	4	303	5.4	5	302	4.8
1	304		2	302		3	300		4	302		5	302	
1	301		2	302		3	303		4	304		5	304	
1	304		2	301		3	302		4	302		5	302	
1	299		2	302		3	300		4	301		5	303	
1	303		2	303		3	303		4	302		5	300	
6	301	4.8	7	301	4.6	8	301	4.5	9	299	4.4	10	300	4.6
6	301	4.6	7	299	4.6	8	302	4.6	9	302	4.9	10	301	4.8
6	301	5.0	7	299	5.0	8	300	4.9	9	301	5.0	10	302	4.7
6	301	4.4	7	301	4.7	8	299	5.6	9	301	4.8	10	304	5.0
6	301	4.4	7	306	4.5	8	300	4.8	9	302	5.0	10	300	5.1
6	301		7	301		8	306		9	301		10	300	
6	300		7	301		8	299		9	301		10	300	
6	301		7	301		8	302		9	301		10	302	
6	299		7	301		8	304		9	302		10	300	
6	302		7	298		8	301		9	305		10	301	
11	301	5.3	12	301	5.0	13	301	4.9	14	302	5.0	15	299	4.9
11	303	4.7	12	302	5.2	13	301	4.9	14	301	5.2	15	301	5.1
11	300	4.8	12	302	5.2	13	300	5.0	14	301	5.3	15	301	4.9
11	300	5.2	12	301	5.1	13	301	5.3	14	300	5.0	15	300	5.3
11	302	4.8	12	302	5.4	13	303	5.0	14	302	5.2	15	301	4.9
11	304		12	302		13	302		14	301		15	301	
11	300		12	302		13	302		14	303		15	300	
11	299		12	302		13	302		14	301		15	299	
11	300		12	302		13	300		14	301		15	302	
11	303		12	301		13	300		14	301		15	301	
16	301	5.3	16	303	5.1	16	301		17	300	5.4	17	301	

Muestreo	Masa	Dureza												
16	299	5.1	16	298		16	301		17	301	5.3	17	302	
16	302	4.9	16	301		17	302		17	299	5.0	17	300	
16	302	4.9	16	302		17	301	5.2	17	301	5.2	17	298	

TABLETAS EFERVESCENTES. MASA Y DUREZA Lote F7: 20% par efervescente. Media = 304.6 mg; 6.6 kp														
Muestreo	Masa	Dureza	Muestreo	Masa	Dureza	Muestreo	Masa	Dureza	Muestreo	Masa	Dureza			
1	309	7.3	2	302	6.0	3	308	6.5	4	306	6.7			
1	311	7.0	2	303	6.2	3	307	6.9	4	306	6.7			
1	306	7.6	2	302	6.3	3	307	7.2	4	303	6.4			
1	310	6.7	2	305	6.5	3	306	7.2	4	305	7.3			
1	305	6.8	2	302	6.1	3	305	7.2	4	303	6.8			
1	305		2	302		3	307		4	305				
1	308		2	302		3	309		4	304				
1	307		2	302		3	306		4	304				
1	307		2	303		3	306		4	307				
1	307		2	301		3	306		4	307				
5	304	6.4	6	303	6.5	7	303	5.4						
5	305	6.3	6	307	6.6	7	303	5.8						
5	303	6.5	6	305	7.0	7	301	5.6						
5	299	6.4	6	307	7.0	7	301	5.7						
5	305	6.9	6	306	6.5	7	301	5.8						
5	303		6	308		7	302							
5	303		6	306		7	300							
5	302		6	305		7	302							
5	302		6	305		7	302							
5	305		6	306		7	302							

TABLETAS EFERVESCENTES. MASA Y DUREZA Lote F8: 30% par efervescente. Media = 303.6 mg; 6.9 kp											
Muestreo	Masa	Dureza	Muestreo	Masa	Dureza	Muestreo	Masa	Dureza	Muestreo	Masa	Dureza
1	306	7.1	2	296	6.7	3	308	7.7	4	306	7.2
1	304	6.8	2	301	6.2	3	309	7.2	4	304	6.7
1	305	7.1	2	299	6.6	3	308	7.2	4	304	6.8
1	306	6.8	2	298	6.6	3	309	6.8	4	304	6.7
1	303	6.6	2	299	6.9	3	308	7.2	4	306	7.2
1	304		2	301		3	307		4	304	
1	305		2	303		3	308		4	306	
1	304		2	302		3	310		4	306	
1	301		2	398		3	306		4	304	
1	305		2	302		3	310		4	306	
5	307	7.4	6	303	7.2	7	299	6.2			
5	306	6.9	6	301	7.0	7	301	6.1			
5	305	7.1	6	304	7.0	7	301	6.6			
5	305	6.8	6	302	7.6	7	299	6.6			
5	303	6.8	6	304	6.9	7	301	6.4			
5	305		6	302		7	301				
5	304		6	305		7	300				
5	303		6	300		7	299				
5	304		6	303		7	301				
5	305		6	305		7	301				

TABLETAS EFERVESCENTES. MASA Y DUREZA Lote F9: 40% par efervescente. Media = 309.0 mg; 7.0 kp											
Muestreo	Masa	Dureza	Muestreo	Masa	Dureza	Muestreo	Masa	Dureza	Muestreo	Masa	Dureza
1	306	5.5	2	305	6.9	3	309	6.0	4	307	6.7
1	303	6.6	2	305	6.6	3	304	6.8	4	303	6.9
1	304	6.3	2	304	6.8	3	304	6.8	4	305	6.8
1	306	5.5	2	304	6.3	3	308	7.2	4	304	7.2
1	304	5.9	2	303	6.8	3	308	6.8	4	305	7.3
1	304		2	304		3	308		4	305	
1	302		2	304		3	306		4	305	
1	303		2	305		3	306		4	304	
1	302		2	303		3	305		4	304	
1	306		2	303		3	306		4	304	
5	310	7.2	6	312	7.7	7	311	7.4	8	311	7.4
5	312	7.8	6	310	7.4	7	311	6.8	8	312	8.0
5	312	7.2	6	311	7.6	7	311	7.0	8	312	7.5
5	311	6.6	6	312	8.1	7	308	7.9	8	311	7.2
5	310	7.4	6	311	7.0	7	312	8.1	8	310	6.1
5	309		6	312		7	314		8	309	
5	309		6	311		7	311		8	311	
5	309		6	313		7	311		8	311	
5	310		6	311		7	311		8	313	
5	312		6	312		7	308		8	310	

10.2. ANEXO 2. GRÁFICAS DE CONTROL DE MASA Y DUREZA

En este apartado se muestran los gráficos de control obtenidos con las masas y durezas de cada formulación.

A continuación se presentan las acotaciones de:

LES: Límite de especificación superior.

LEI: Límite de especificación inferior.

Media: Promedio de masa o dureza del lote.

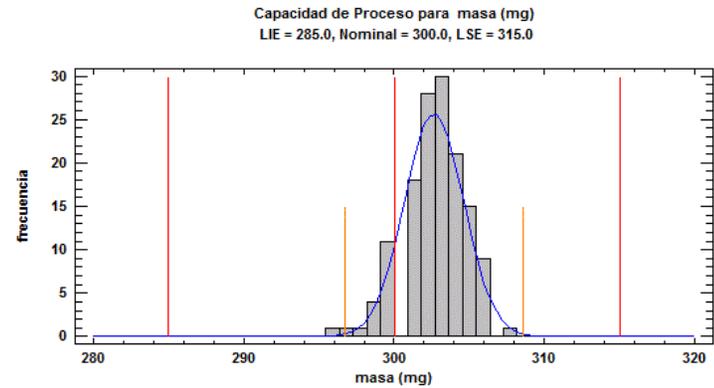
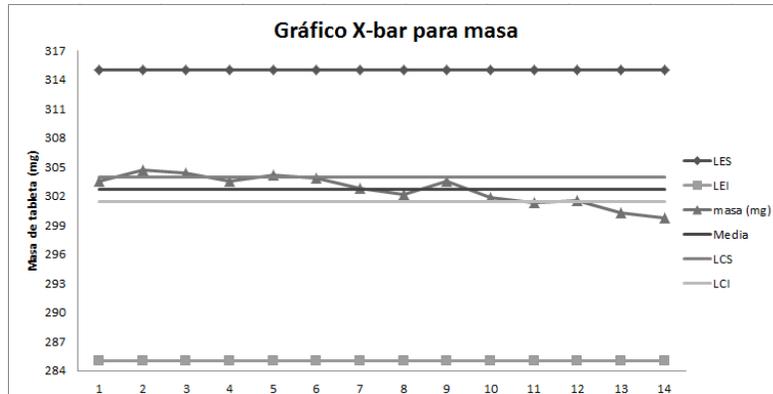
LCS: Límite de control superior.

LCI: Límite de control inferior.

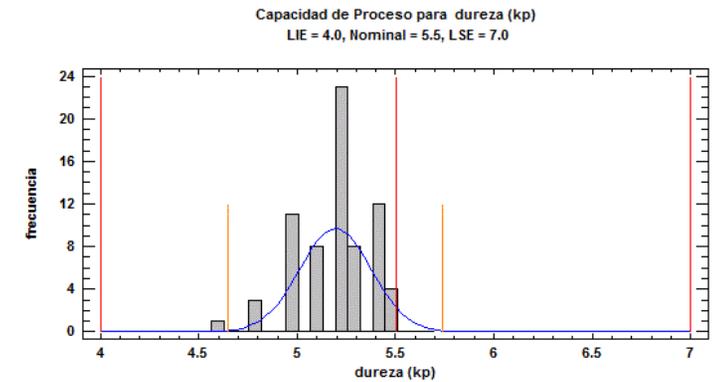
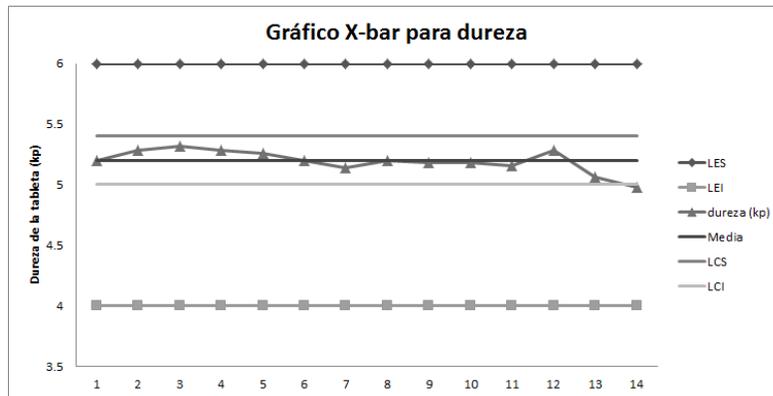
TABLETAS MASTICABLES

F1. Contiene 1% de PVP con 3% de crospovidona

Para la masa

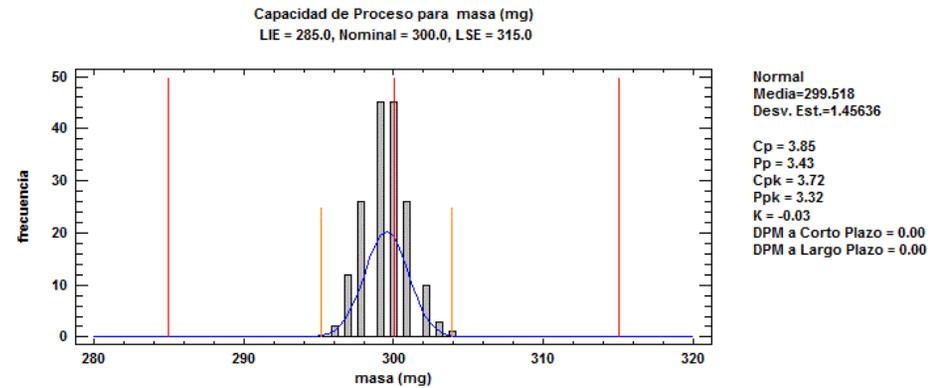
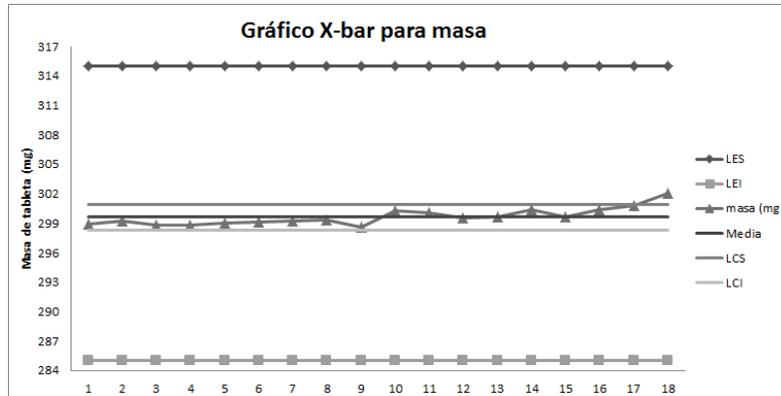


Para dureza

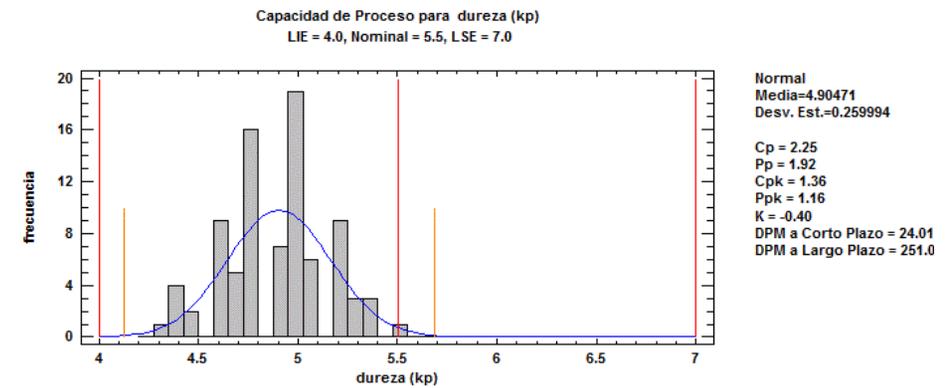
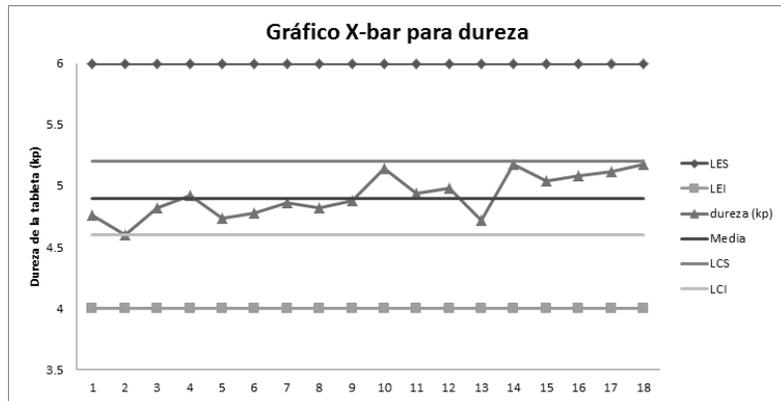


F2. Contiene 2% de PVP con 3% de crospovidona

Para la masa

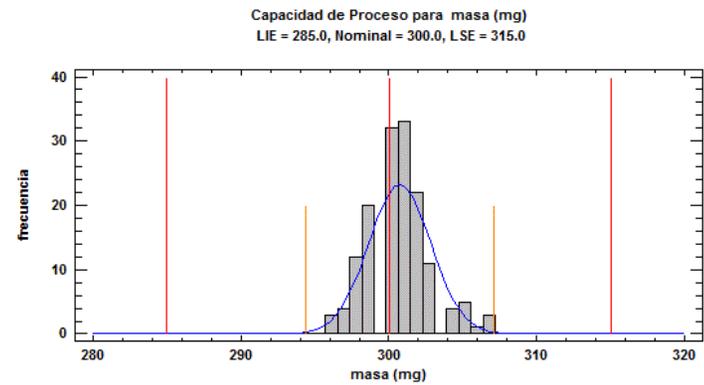
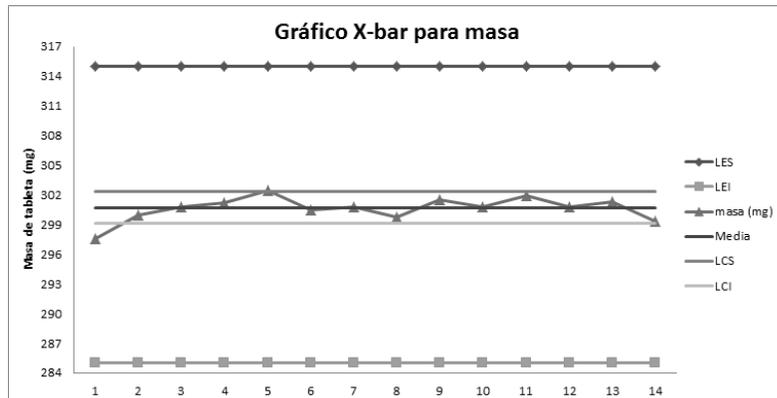


Para la dureza

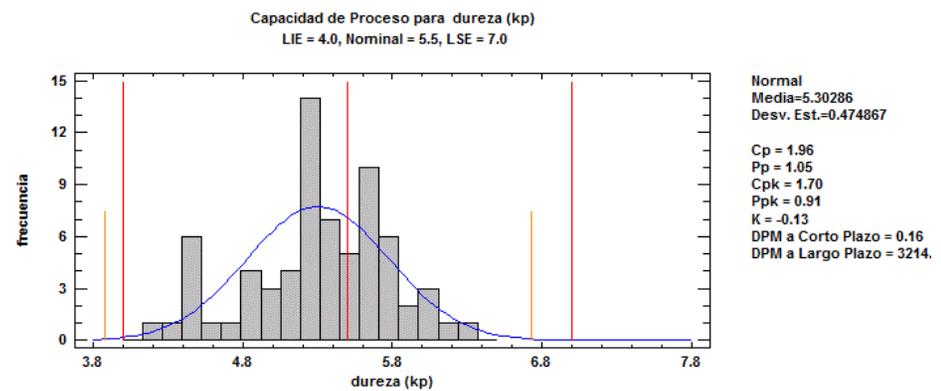
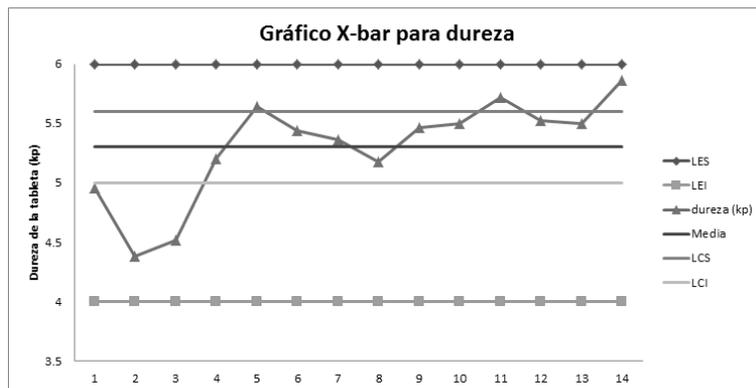


F3. Contiene 3% de PVP con 3% de crospovidona

Para la masa

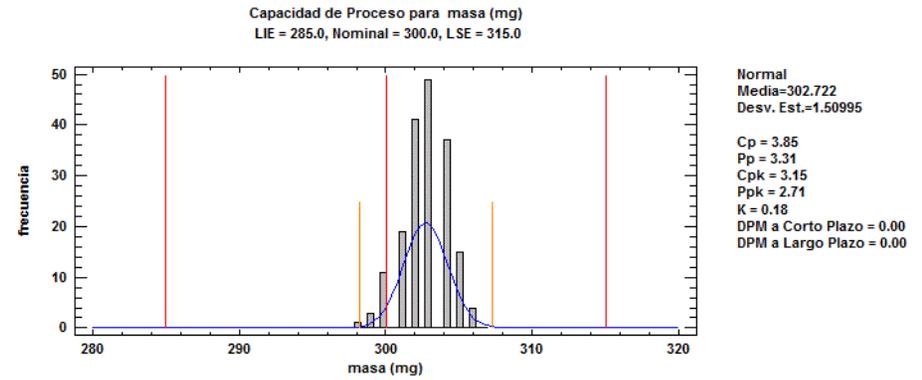
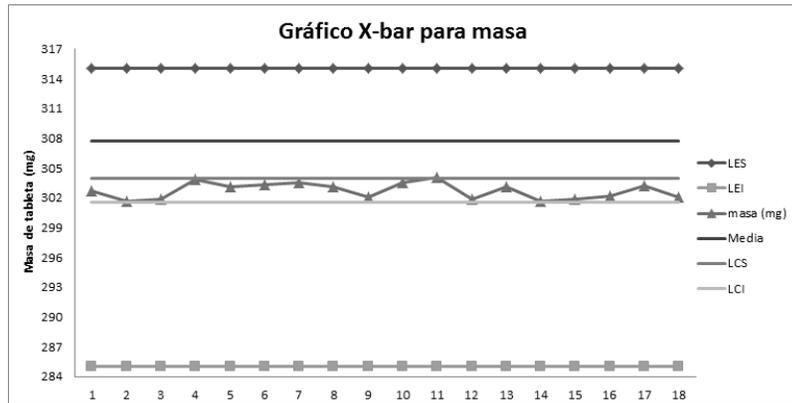


Para la dureza

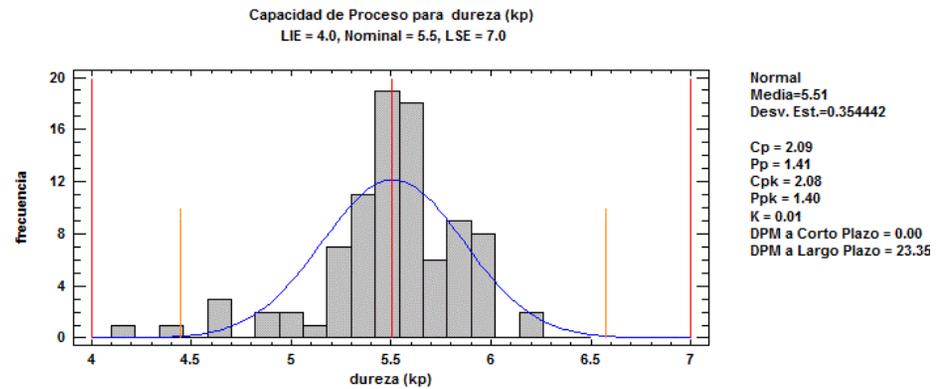
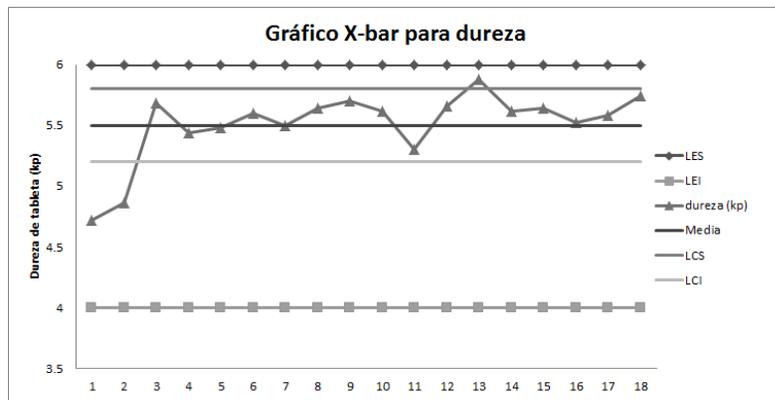


F4. Contiene 1% crosprovidona con 2% de PVP.

Para la masa

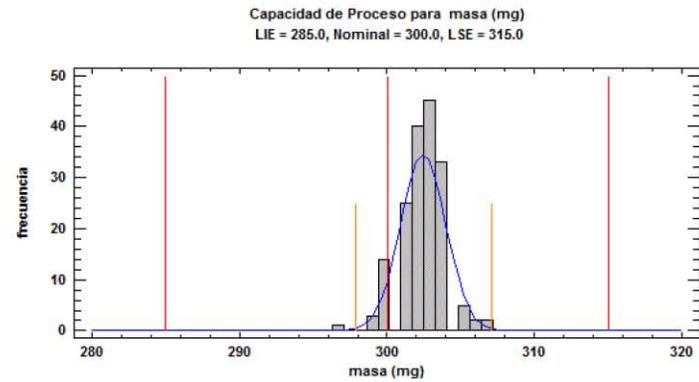
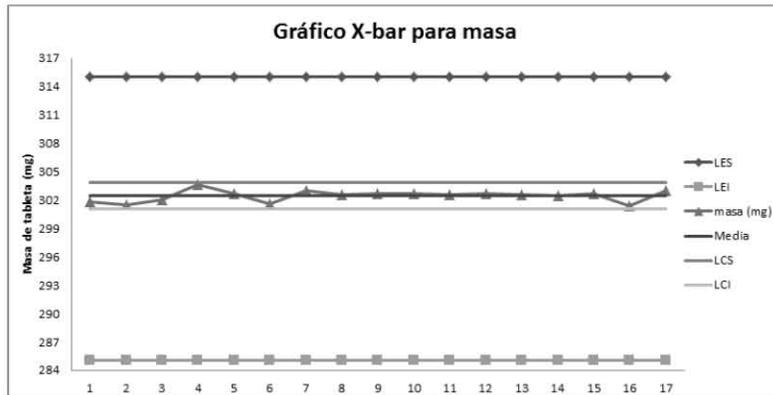


Para la dureza



F5. Contiene 3% Crospovidona con 2% de PVP

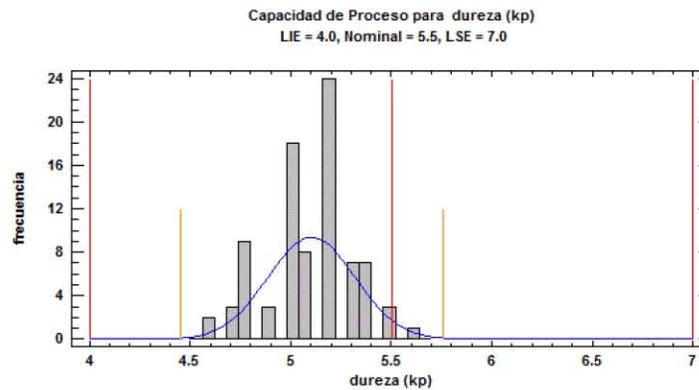
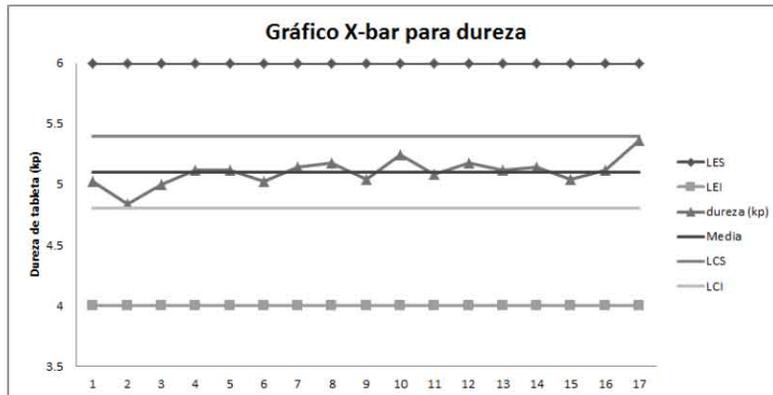
Para masa



Normal
Media=302.453
Desv. Est.=1.54254

Cp = 3.40
Pp = 3.24
Cpk = 2.84
Ppk = 2.71
K = 0.16
DPM a Corto Plazo = 0.00
DPM a Largo Plazo = 0.00

Para dureza

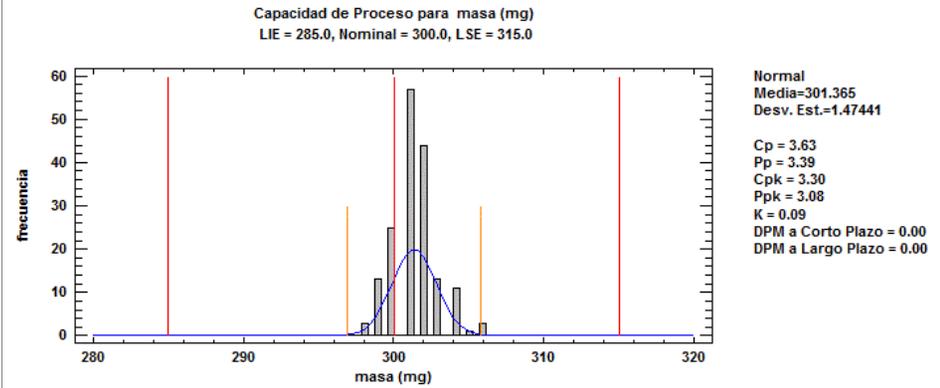
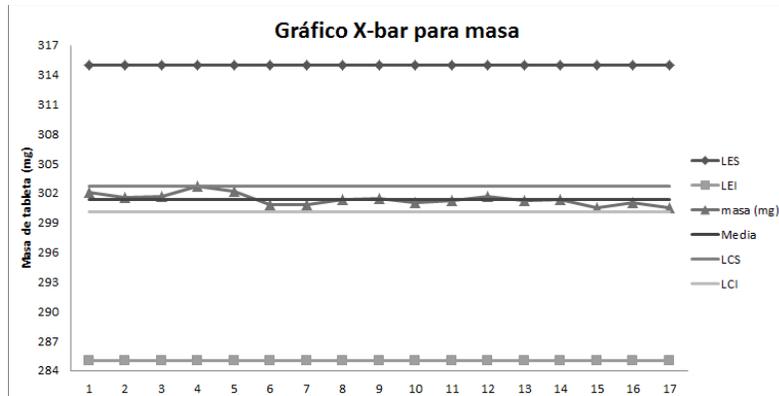


Normal
Media=5.10353
Desv. Est.=0.217369

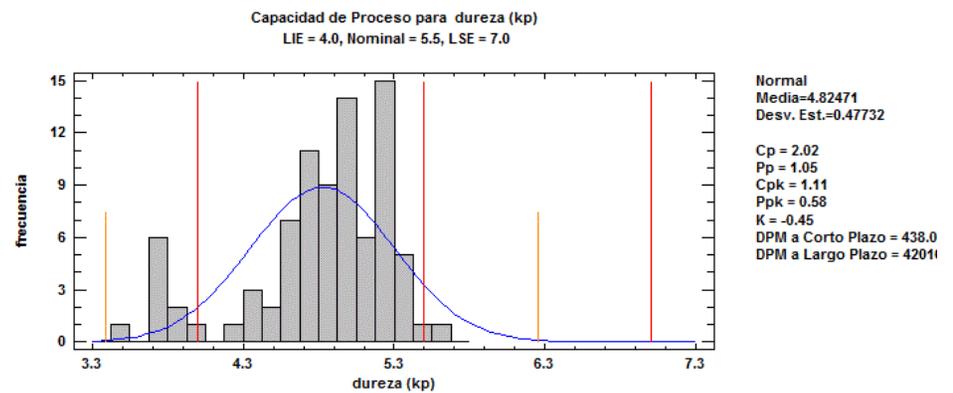
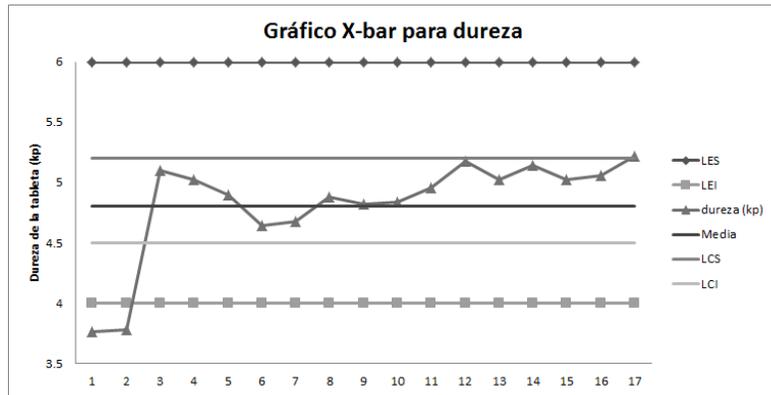
Cp = 2.35
Pp = 2.30
Cpk = 1.73
Ppk = 1.69
K = -0.26
DPM a Corto Plazo = 0.10
DPM a Largo Plazo = 0.19

F6. Contiene 5% de crosprovidona con 2% de PVP

Para la masa



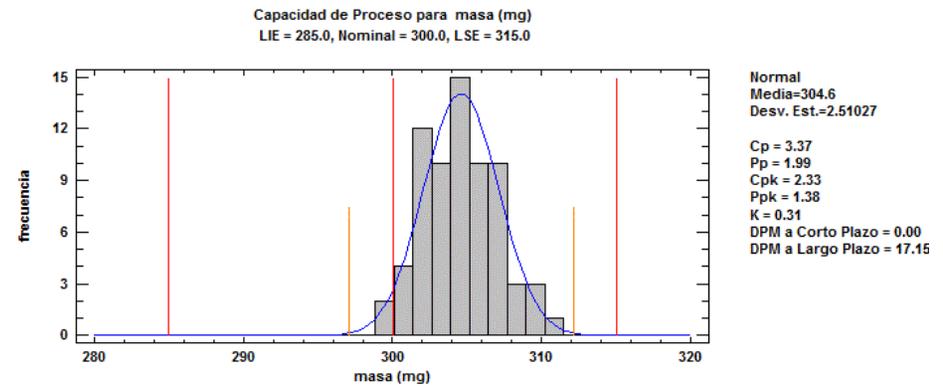
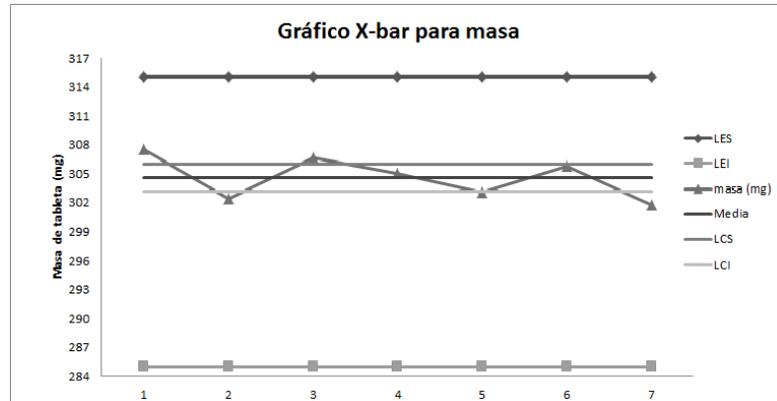
Para dureza



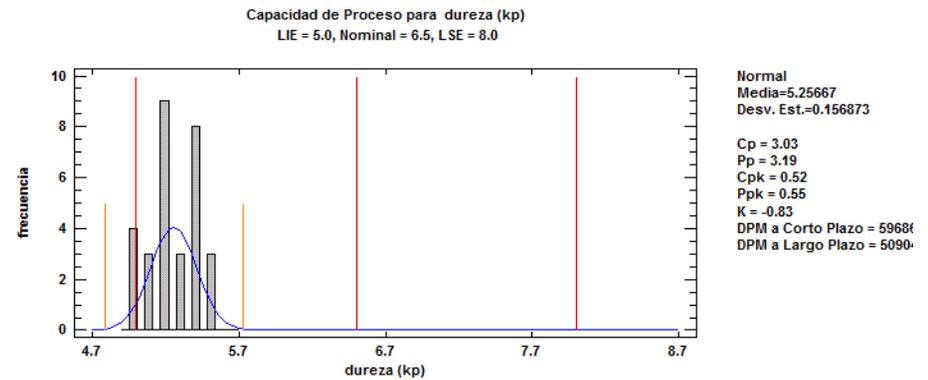
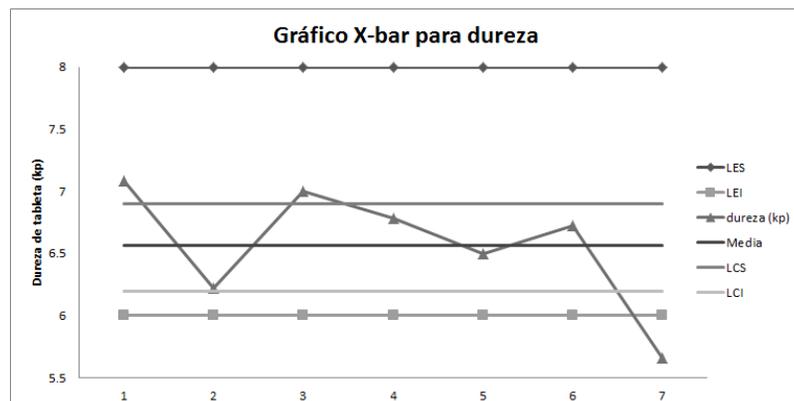
TABLETAS EFERVESCENTES

F7. Contiene 20% de par efervescente

Para la masa

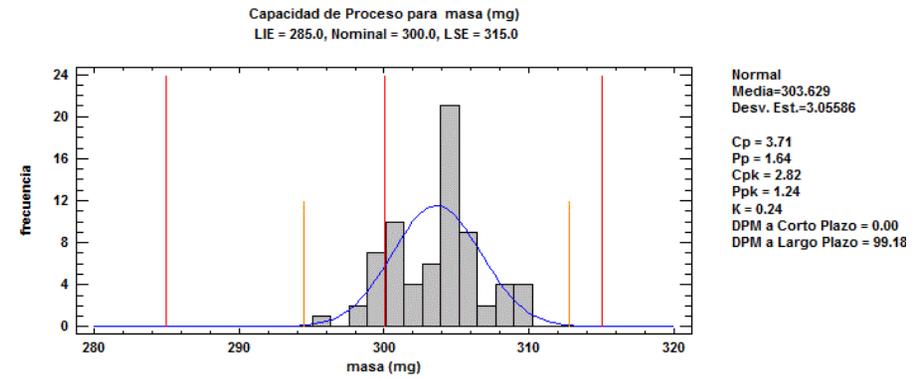
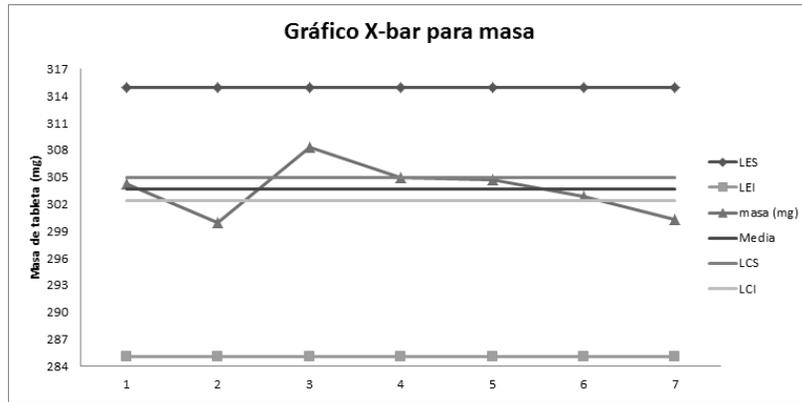


Para la dureza

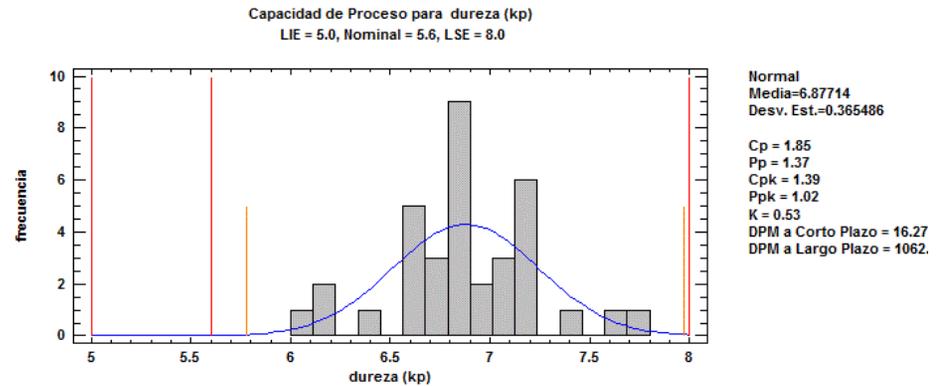
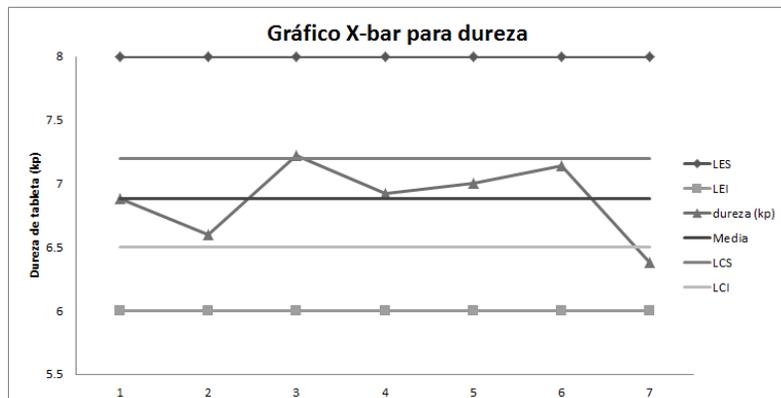


F8. Contiene 30% de par efervescente

Para la masa

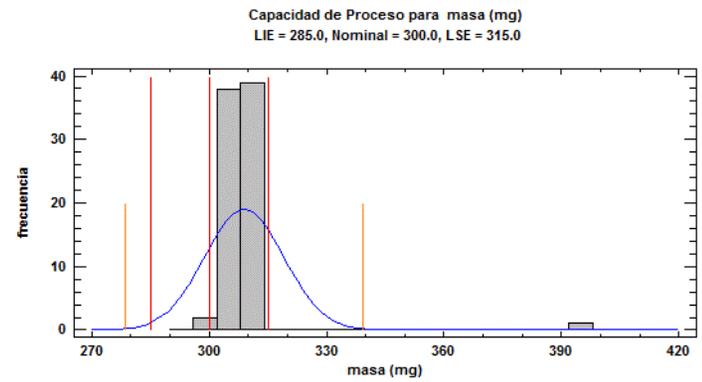
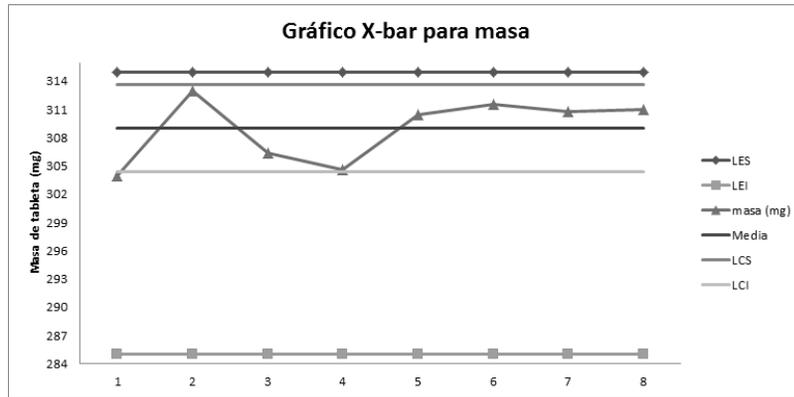


Para la dureza

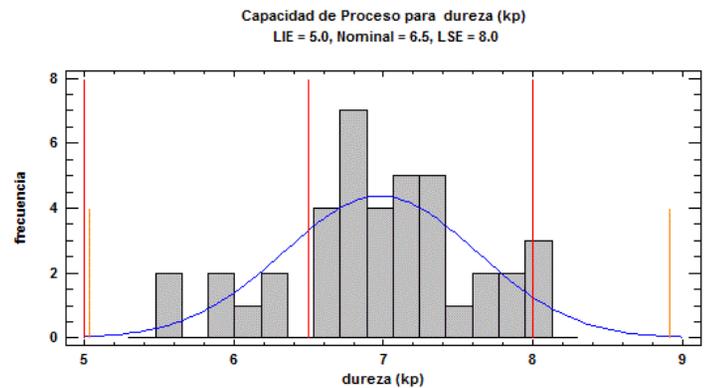
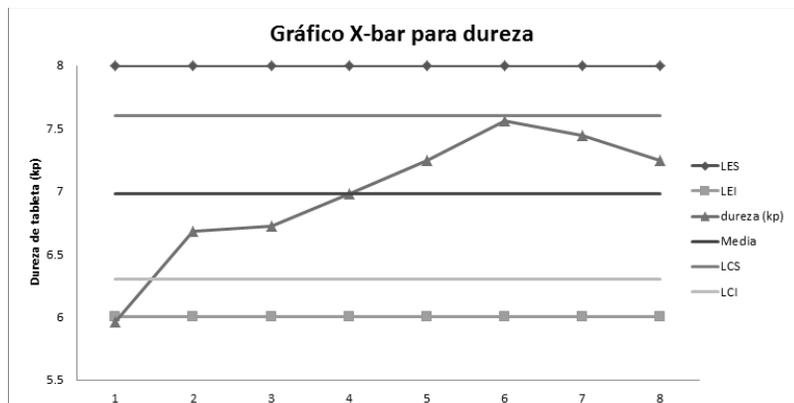


F9. Contiene 40% de par efervescente

Para la masa



Para la dureza

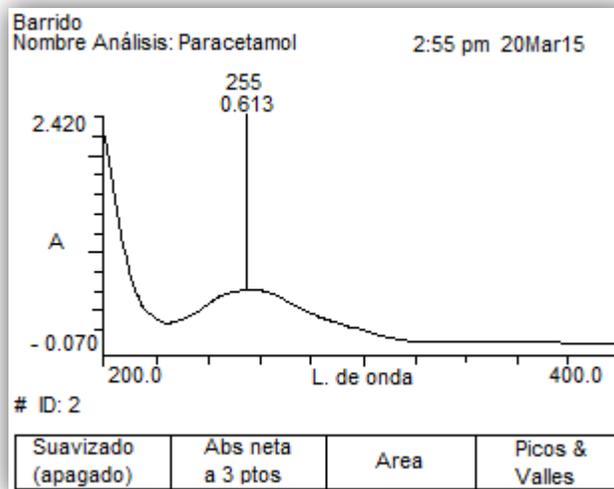


10.3. ANEXO 3. GRÁFICAS DE ESPECIFICIDAD DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA LA CUANTIFICACIÓN DE PARACETAMOL EN TABLETAS.

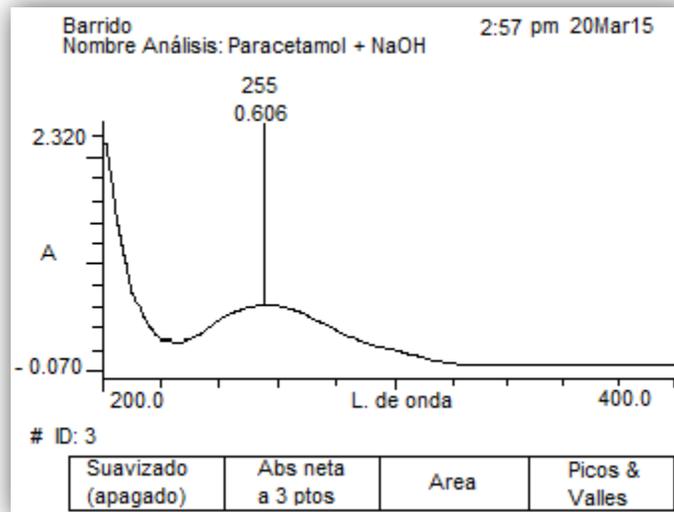
Especificidad

Los siguientes espectros son del principio activo y los excipientes tratados con medio básico, ácido y un medio oxidante durante una hora. Posteriormente, se trataron como las muestras del ensayo y se realizó un barrido de 200 a 400nm.

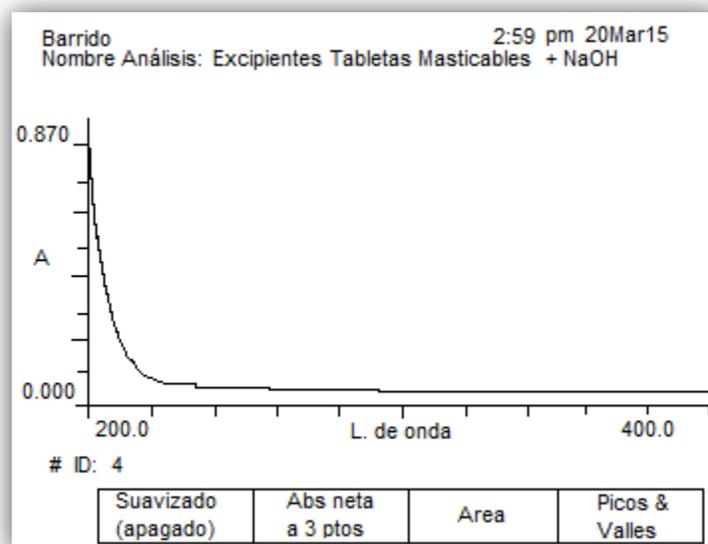
Espectro 1. Principio activo sin tratamiento previo (tratada como ensayo solamente).



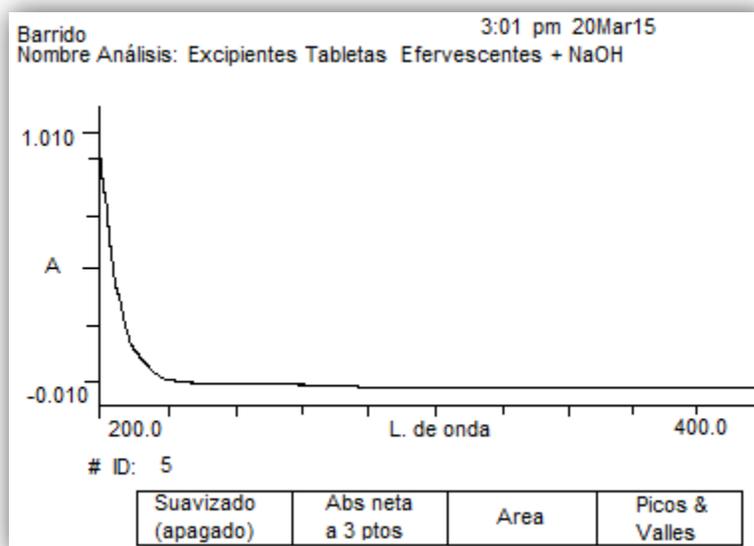
Espectro 2. Principio activo tratado con medio básico.



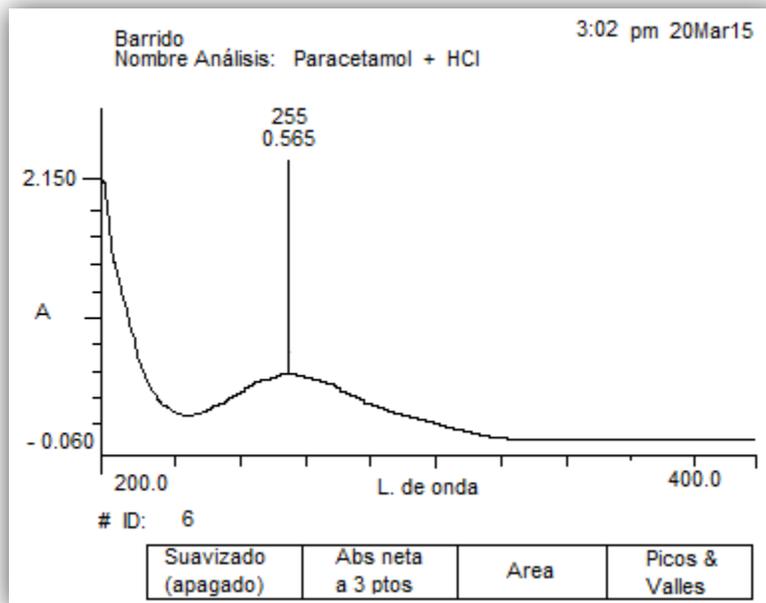
Espectro 3. Excipientes de tabletas masticables con tratamiento básico.



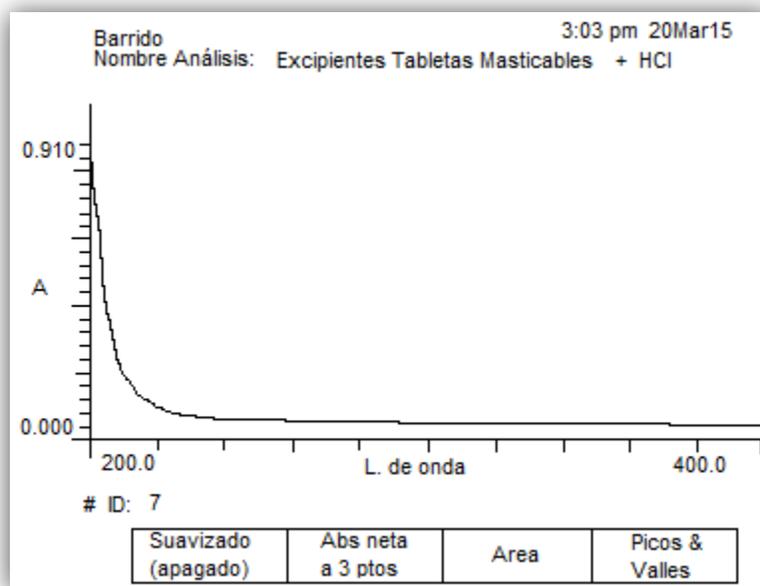
Espectro 4. Excipientes de las tabletas efervescentes con medio básico.



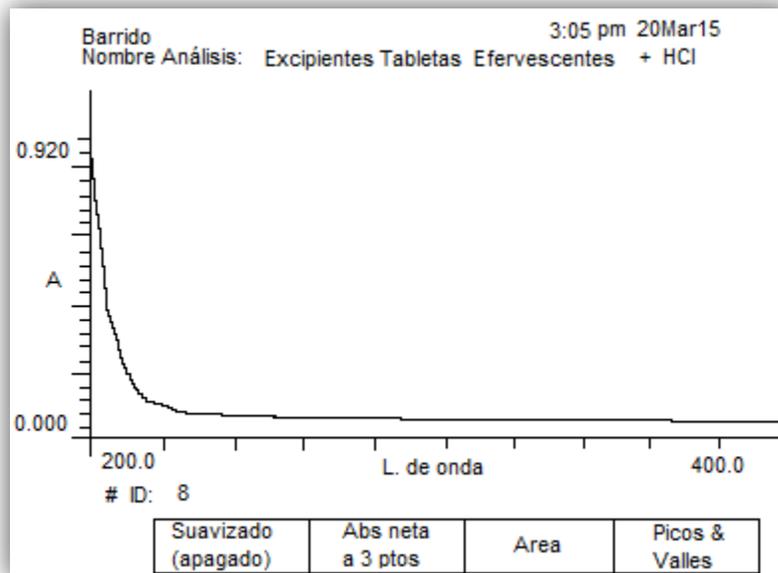
Espectro 5. Principio activo con tratamiento ácido.



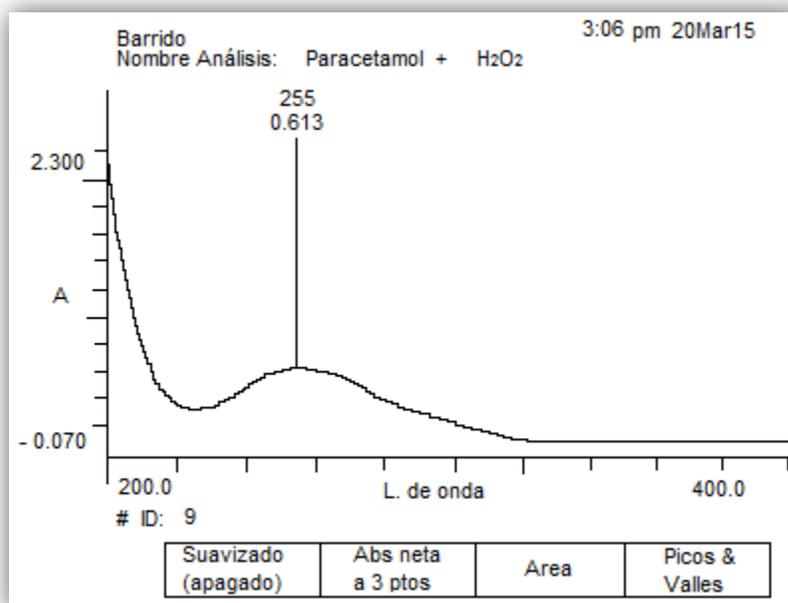
Espectro 6. Excipientes de tabletas masticables con tratamiento ácido.



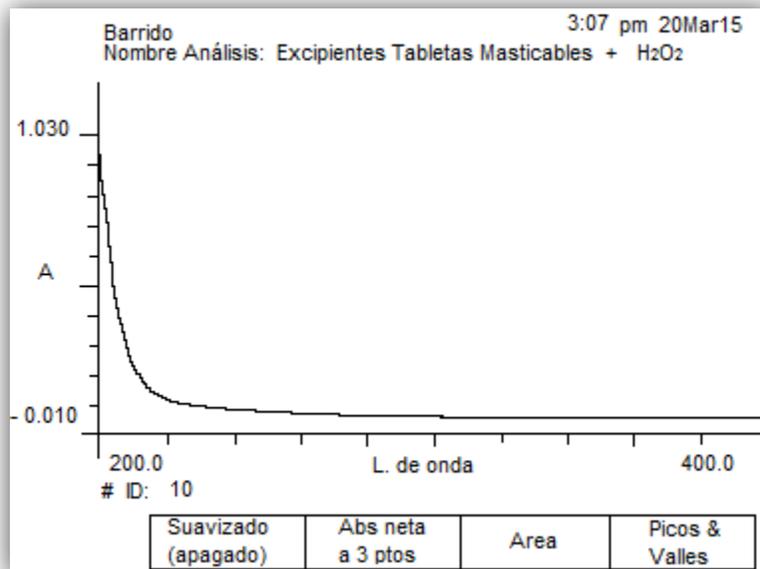
Espectro 7. Excipientes de tabletas efervescentes con tratamiento ácido.



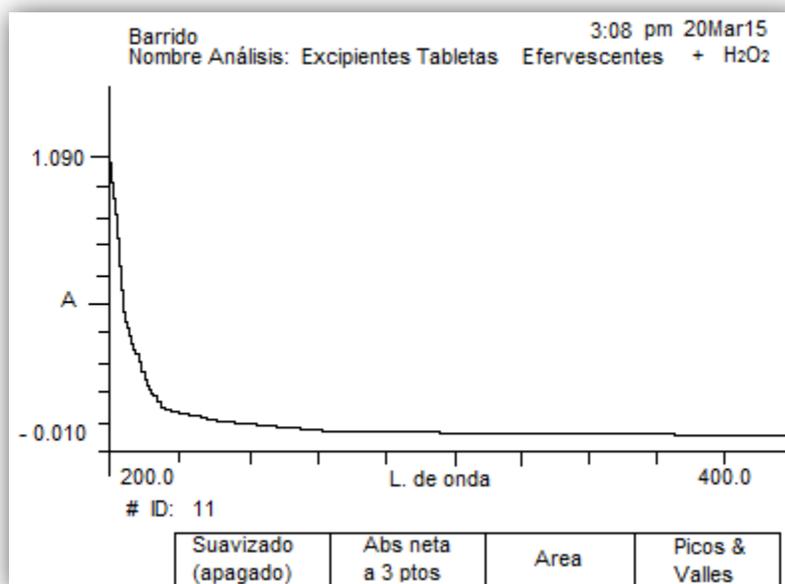
Espectro 8. Principio activo con tratamiento oxidante.



Espectro 9. Excipientes de tabletas masticables con tratamiento oxidante.



Espectro 10. Excipientes de tabletas efervescentes con tratamiento oxidante.



Como se observa, los excipientes no interfieren al cuantificar el principio activo ya que no absorben a la misma longitud de onda que el paracetamol, además de que el principio activo al ser tratado en diferentes medios para observar algún producto de descomposición, no se alteró ya que en ningún espectro se observó un pico que no fuese el que se esperaba.

10.4. ANEXO 4. PNO para la fabricación de tabletas masticables infantiles con paracetamol.

Facultad de Química, UNAM



Tecnología Farmacéutica

TABLETAS MASTICABLES DE PARACETAMOL (80mg)				
Código Guión experimental	Versión	Sustituye a	Efectivo desde	Próxima revisión
TF1-TAB-07	00	Nuevo	Ago-2014	Ene-2015
Elaborado por:		Revisado por:		Aprobado por:
Gabriela Urrutia		Ivette Gómez		

Equipo: _____ Lote: _____

Fecha de inicio: _____ Fecha de término: _____

Nombre del Integrante

Firma

1. OBJETIVO

- Conocer el proceso de fabricación de tabletas por compresión directa.
- Ejecutar las pruebas físicas para tabletas masticables.
- Analizar el efecto de las variables en la formulación sobre el proceso de fabricación así como en las características del producto final.

2. ANTECEDENTES O INTRODUCCIÓN

3. SEGURIDAD

El personal involucrado en la manufactura de tabletas masticables de paracetamol, deberá portar bata blanca, limpia, en buen estado, cerrada (abotonada), cofia, cubre bocas y guantes de cirujano en buen estado. No debe portar ningún tipo de joyería o maquillaje.

El personal que opere los equipos requeridos en este proceso deberá leer cuidadosamente las instrucciones de uso, limpieza y seguridad, así como las indicaciones del profesor responsable del grupo.

4. ABBREVIATURAS

rpm: revoluciones por minuto

5. DESCRIPCIÓN

Tableta redonda blanca, biconvexa, lisa de 10mm de diámetro.

TABLETAS MASTICABLES DE PARACETAMOL (80mg)				
Código Guión experimental	Versión	Sustituye a	Efectivo desde	Próxima revisión
TF1-TAB-07	00	Nuevo	Ago-2014	Ene-2015

6. MATERIAL, INSTRUMENTOS Y EQUIPO

Material e Instrumentos				Equipo	
	Cantidad		Cantidad		Cantidad
Vaso de precipitados de 100mL (Plástico)	2	Vaso de precipitados de 1L	1	Balanza analítica	1
Tamiz de 20cm de diámetro malla #20	1	Termómetro de -10°C a 110°C	1	Tableteadora Killion, con juego de punzones y matriz de 10mm de diámetro	1
Mezclador de cubo de acero inoxidable	1	Charola de plástico (28 x 40 x 9)	1	Medidor de dureza Schleuniger	1
Vasos dosificadores	3	Cronómetro	1	Desintegrador Eileca	1
Tamiz malla #20	1	Vidrio de reloj	2	Friabilizador Tensa	1
Cucharón de plástico	2	Pinzas de disección	1		
Calibrador	1	Brocha	1		
Espanula scanalada	1	Caja Petri	1		
Parrilla de calentamiento	1				

7. TAMAÑO ESTÁNDAR DEL LOTE: 200g (700 tabletas)

8. FORMULACIÓN

Componente	Porcentaje	P/ Tableta
Acetaminofen Coarse DC 90*	89.1 mg	89.1 mg
Isomaltosa (Galen IQ 721)	99.0 mg	99.0 mg
Celulosa Microcristalina (Avicel PH 102)	c.b.p.	c.b.p.
Crospovidona (Kollidon CL)**	A, B, C	3, 9, 15 mg
PVP K90***	X, Y, Z	3, 6, 9 mg
Sabor (Durazno)	0.9 mg	0.9 mg
Talco	15.0 mg	15.0 mg

*Se toman 80mg aunque la dosis sea de 80 debido a que como es un coprocesado, el principio activo se encuentra en un 90%.

**A= 1%, B= 3%, C= 5%; en estos casos la PVP se mantiene constante en 2%.

***X=1%, Y=2%, Z=3%; en estos casos la Crospovidona se mantiene constante en 3%.

NOTA: el c.b.p. de la celulosa microcristalina es para compensar el peso de la tableta a 300mg o 100%.

9. PROCEDIMIENTO

9.1. Surtido y pesado de materias primas

- | | | |
|---|---------|----------|
| a) Verificar el orden y limpieza de la central de pesadas. | Realizó | Verificó |
| b) Verificar la limpieza del material empleado en el pesado de materias primas. | _____ | _____ |
| c) Verificar la identificación de cada uno de los contenedores de las materias primas a surtir. | _____ | _____ |
| d) Verificar que las materias primas surtidas estén aprobadas. | _____ | _____ |

Aprobadas	_____	No aprobadas	_____
-----------	-------	--------------	-------

TABLETAS MASTICABLES DE PARACETAMOL (80mg)				
Código Guion experimental	Versión	Sustituye a	Efectivo desde	Próxima revisión
TF1-TAB-07	00	Nuevo	Ago-2014	Ene-2015

- Realizó _____ Verificó _____
- e) Realizar los cálculos para el tamaño de lote a fabricar. _____
- f) Pesar e identificar las materias primas. _____

Balanza utilizada: _____

Fecha y hora de inicio de pesado: _____ Fecha y hora de inicio de verificado: _____

Clave	No. lote	Componente	Para 1 tableta	Para 700 Tabletas	Surtio (Firma)	Verifico (Firma)
		Paracetamol (Acetaminofen Coarse DC 90)				
		Isomaltosa (Galen/Q 721)				
		Celulosa Microcristalina (Avicel PH 102)				
		Crospovidona (Kollidon CL)				
		PVP K90				
		Sabor (Durazno)				
		Talco				

Fecha y hora de término de pesado: _____ Fecha y hora de término de verificado: _____

- g) Verificar el pesado de cada una de las materias primas surtidas contra la orden de producción. _____
- h) Registrar en la bitácora de la balanza empleada la información requerida. _____
- i) Trasladar las materias primas pesadas al cubículo de proceso asignado. _____
- j) Limpiar la central de pesadas. _____

9.2 - Fabricación del granel

- a) Verificar el orden y limpieza del cubículo de manufactura asignado. _____
- b) Identificar el cubículo de manufactura asignado. _____
- c) Verificar que el material esté limpio y seco. _____
- Hora de inicio de etapa: _____
- d) Tamizar por malla # 20, en este orden la PVP, la crospovidona, el sabor, la mitad de la celulosa microcristalina y la mitad de la isomaltosa. _____
- e) Colocar las materias primas tamizadas en el mezclador de cubo. Mezclar durante 5 minutos a 25 rpm. _____
- Inicio: _____ Término: _____

TABLETAS MASTICABLES DE PARACETAMOL (80mg)				
Código Guion experimental	Versión	Sustituye a	Efectivo desde	Próxima revisión
TF1-TAB-07	00	Nuevo	Ago-2014	Ene-2015

- Realizó _____ Verificó _____
- f) Tamizar por malla #20 el sobrante de isomaltosa, celulosa microcristalina así como el Paracetamol. _____

- g) Adicionar las materias primas tamizadas al mezclador de cubo y mezclar 5 minutos a 25rpm. _____

Inicio: _____ Término: _____

- h) Tamizar por la misma malla el talco y adicionarlo al mezclador. _____

- i) Mezclar por 5 minutos a 10rpm. _____

Inicio: _____ Término: _____

- j) Vacie la mezcla obtenida en el paso anterior en una bolsa de polietileno tarada. Identifique y pese. _____

Hora de inicio de etapa: _____

Conciliación parcial:

Peso teórico: _____ g (1)

Peso obtenido: _____ g (2)

% Rendimiento = $2 / 1 * 100$

% Rendimiento = _____

Observaciones:

9.3 - Compresión

- a) Verificar el orden y limpieza del cubículo de compresión. _____
- b) Identificar el cubículo asignado. _____
- Hora de inicio de etapa: _____
- c) Verificar la limpieza de la tableteadora Killian y que está equipada con punzones cóncavos, lisos de 10mm. _____
- d) Alimentar la tolva de la tableteadora Killian con el granel. _____
- e) Ajustar manualmente la máquina tableteadora: peso promedio: 300mg +/- 5% (285.0-315.0mg), dureza de 5.5-7.0kp. _____
- f) Comprimir el lote, tomando muestras de 10 tabletas cada minuto para tener un control del proceso. _____
- g) Verificar la variación de peso, dureza y espesor en las muestras tomadas durante la compresión. Registrar las lecturas obtenidas en las gráficas de control en proceso correspondientes (Ver ANEXO I). _____

TABLETAS MASTICABLES DE PARACETAMOL (80mg)				
Código Guion experimental	Versión	Sustituye a	Efectivo desde	Próxima revisión
TF1-TAB-07	00	Nuevo	Ago-2014	Ene-2015

Realizó _____

Verificó _____

h) Retirar el polvo de las tabletas obtenidas. _____

i) Reciba las tabletas obtenidas en una bolsa de polietileno tarada. Identifique y pese el granel obtenido. _____

Hora de término de la etapa: _____

Conciliación parcial (compresión) _____

Peso teórico: _____ g = _____ tabletas (1)

Peso real: _____ g = _____ tabletas (2)

% Rendimiento = $2/1 \times 100$

% Rendimiento = _____ / _____ x 100

% Rendimiento = _____

Mermas del proceso de compresión:

Ajuste de equipo: _____ tabletas

Control en el proceso: _____ tabletas

Control de calidad: _____ tabletas

9.3.- Evaluación del lote

j) Realizar las siguientes determinaciones:

Prueba	Especificación	Resultado	Realizo	Verifico
Descripción	Tableta redonda plana, de color blanco uniforme			
Diámetro	10mm +/- 5%			
Peso promedio	300.0mg +/- 5% (285.0mg-315.0mg)			
Tiempo de desintegración	Máximo 15 minutos			
Dureza	5.5-7.0kp			
Friabilidad	Inferior al 1%			

NOTA: La prueba de desintegración se realiza de dos maneras, una es la farmacopeica y la segunda es una prueba de desintegración para bucodispersables. (Ver ANEXO 2).

Observaciones: _____

5 de 10

TABLETAS MASTICABLES DE PARACETAMOL (80mg)				
Código Guion experimental	Versión	Sustituye a	Efectivo desde	Próxima revisión
TF1-TAB-07	00	Nuevo	Ago-2014	Ene-2015

Realizó _____

Verificó _____

NOTA: Al finalizar la sesión, los cubículos de proceso deben quedar libres de materiales y accesorios con las mesas limpias, equipos desconectados, luces y sistema de aire apagados.

Conciliación Final: _____

Tabletas teóricas: _____ (1)

Tabletas defectuosas: _____

Merma de control de calidad: _____

Tabletas finales obtenidas: _____ (2)

% Rendimiento final: $2/1 \times 100$

% Rendimiento final= _____ / _____ x 100

% Rendimiento final = _____

10. ANÁLISIS

Realizar los gráficos de control correspondientes a:

-Peso

-Espesor

-Resistencia a la ruptura (dureza)

Así mismo, calcular el Cp y Cpk, para los parámetros de control del proceso.

11. ASPECTOS A REFLEXIONAR

12. BIBLIOGRAFÍA

13. ANEXOS

ANEXO 1. TABLA PARA REGISTRO PARA: VARIACIÓN DE MASA, ESPESOR Y RESISTENCIA A LA RUPTURA DURANTE EL PROCESO DE COMPRESIÓN.

6 de 10

TABLETAS MASTICABLES DE PARACETAMOL (80mg)				
Código Guion experimental	Versión	Sustituye a	Efectivo desde	Próxima revisión
TF1-TAB-07	00	Nuevo	Ago-2014	Ene-2015

TABLETAS MASTICABLES DE PARACETAMOL (80mg)				
Código Guion experimental	Versión	Sustituye a	Efectivo desde	Próxima revisión
TF1-TAB-07	00	Nuevo	Ago-2014	Ene-2015

VARIACION DE RESISTENCIA A LA RUPTURA					
Muestra	Datos individuales	Estadísticos	Muestra	Datos individuales	Estadísticos
1	Peso tab 01: _____ mg	Media: _____ mg DE: _____ mg %CV: _____ % Rango: _____ mg	6	Peso tab 01: _____ mg	Media: _____ mg DE: _____ mg %CV: _____ % Rango: _____ mg
	Peso tab 02: _____ mg			Peso tab 02: _____ mg	
	Peso tab 03: _____ mg			Peso tab 03: _____ mg	
	Peso tab 04: _____ mg			Peso tab 04: _____ mg	
	Peso tab 05: _____ mg			Peso tab 05: _____ mg	
	Peso tab 06: _____ mg			Peso tab 06: _____ mg	
	Peso tab 07: _____ mg			Peso tab 07: _____ mg	
	Peso tab 08: _____ mg			Peso tab 08: _____ mg	
	Peso tab 09: _____ mg			Peso tab 09: _____ mg	
	Peso tab 10: _____ mg			Peso tab 10: _____ mg	
2	Peso tab 01: _____ mg	Media: _____ mg DE: _____ mg %CV: _____ % Rango: _____ mg	7	Peso tab 01: _____ mg	Media: _____ mg DE: _____ mg %CV: _____ % Rango: _____ mg
	Peso tab 02: _____ mg			Peso tab 02: _____ mg	
	Peso tab 03: _____ mg			Peso tab 03: _____ mg	
	Peso tab 04: _____ mg			Peso tab 04: _____ mg	
	Peso tab 05: _____ mg			Peso tab 05: _____ mg	
	Peso tab 06: _____ mg			Peso tab 06: _____ mg	
	Peso tab 07: _____ mg			Peso tab 07: _____ mg	
	Peso tab 08: _____ mg			Peso tab 08: _____ mg	
	Peso tab 09: _____ mg			Peso tab 09: _____ mg	
	Peso tab 10: _____ mg			Peso tab 10: _____ mg	
3	Peso tab 01: _____ mg	Media: _____ mg DE: _____ mg %CV: _____ % Rango: _____ mg	8	Peso tab 01: _____ mg	Media: _____ mg DE: _____ mg %CV: _____ % Rango: _____ mg
	Peso tab 02: _____ mg			Peso tab 02: _____ mg	
	Peso tab 03: _____ mg			Peso tab 03: _____ mg	
	Peso tab 04: _____ mg			Peso tab 04: _____ mg	
	Peso tab 05: _____ mg			Peso tab 05: _____ mg	
	Peso tab 06: _____ mg			Peso tab 06: _____ mg	
	Peso tab 07: _____ mg			Peso tab 07: _____ mg	
	Peso tab 08: _____ mg			Peso tab 08: _____ mg	
	Peso tab 09: _____ mg			Peso tab 09: _____ mg	
	Peso tab 10: _____ mg			Peso tab 10: _____ mg	
4	Peso tab 01: _____ mg	Media: _____ mg DE: _____ mg %CV: _____ % Rango: _____ mg	9	Peso tab 01: _____ mg	Media: _____ mg DE: _____ mg %CV: _____ % Rango: _____ mg
	Peso tab 02: _____ mg			Peso tab 02: _____ mg	
	Peso tab 03: _____ mg			Peso tab 03: _____ mg	
	Peso tab 04: _____ mg			Peso tab 04: _____ mg	
	Peso tab 05: _____ mg			Peso tab 05: _____ mg	
	Peso tab 06: _____ mg			Peso tab 06: _____ mg	
	Peso tab 07: _____ mg			Peso tab 07: _____ mg	
	Peso tab 08: _____ mg			Peso tab 08: _____ mg	
	Peso tab 09: _____ mg			Peso tab 09: _____ mg	
	Peso tab 10: _____ mg			Peso tab 10: _____ mg	
5	Peso tab 01: _____ mg	Media: _____ mg DE: _____ mg %CV: _____ % Rango: _____ mg	10	Peso tab 01: _____ mg	Media: _____ mg DE: _____ mg %CV: _____ % Rango: _____ mg
	Peso tab 02: _____ mg			Peso tab 02: _____ mg	
	Peso tab 03: _____ mg			Peso tab 03: _____ mg	
	Peso tab 04: _____ mg			Peso tab 04: _____ mg	
	Peso tab 05: _____ mg			Peso tab 05: _____ mg	
	Peso tab 06: _____ mg			Peso tab 06: _____ mg	
	Peso tab 07: _____ mg			Peso tab 07: _____ mg	
	Peso tab 08: _____ mg			Peso tab 08: _____ mg	
	Peso tab 09: _____ mg			Peso tab 09: _____ mg	
	Peso tab 10: _____ mg			Peso tab 10: _____ mg	

Realizo: _____

Verifico: _____

9 de 10

ANEXO 2. PRUEBA DE DESINTEGRACIÓN PARA BUCODISPERSABLES

Material

- 1 Pipeta volumétrica de 10mL
- 1 Caja Petri
- 1 Pinzas de disección
- 1 Cronometro
- 1 Vaso de precipitados de 50mL
- 1 Piseta

- 1) Colocar en el vaso de precipitados 15mL aproximadamente de agua.
- 2) Tomar con una pipeta volumétrica 10mL de agua destilada y colocarla en la caja Petri.
- 3) Con las pinzas de disección, tomar una tableta y colocarla en el centro de la caja Petri, accionar el cronómetro.
- 4) Al transcurrir un minuto, presionar la tableta con las pinzas de disección de manera perpendicular a la caja Petri.
- 5) Realizar el paso anterior cada minuto o hasta que se encuentre una masa sin núcleo palpable y de esta manera parar el cronometro para concluir la prueba.

10 de 10

10.5. ANEXO 5. PNO para la fabricación de tabletas efervescentes infantiles con paracetamol.

Facultad de Química, UNAM



Tecnología Farmacéutica

TABLETAS EFERVESCENTES DE PARACETAMOL (80mg)				
PARTE 1: GRANULACION VIA HUMEDA				
Codigo PNO	Version	Sustituye a	Efectivo desde	Proxima revision
TF1-TAB-	00	Nuevo		
Elaborado por:		Revisado por:		Aprobado por:
Gabriela Urrutia		Ivette Gómez		

Equipo: _____ Lote: _____

Fecha de inicio: _____ Fecha de término: _____

Integrante

Firma

1. OBJETIVO

Determinar el efecto con concentraciones diferentes de un excipiente en la forma farmacéutica fabricada.

2. ANTECEDENTES O INTRODUCCION

3. SEGURIDAD

El personal involucrado en la manufactura y control de las tabletas deberá portar bata blanca, limpia, en buen estado, cerrada (abotonada), cofia, cubre bocas y guantes de cirujano en buen estado. No debe portar ningún tipo de joyería o maquillaje.

El personal que opere los equipos requeridos en este proceso deberá leer cuidadosamente las instrucciones de uso, limpieza y seguridad, así como las indicaciones del profesor responsable del grupo

4. ABREVIATURAS

rpm: rotaciones por minuto

TABLETAS EFERVESCENTES DE PARACETAMOL (80mg)

PARTE 1: GRANULACION VIA HUMEDA

Codigo Guion experimental	Version	Sustituye a	Efectivo desde	Proxima revision
TF1-TAB-	00	Nuevo		

5. DESCRIPCION DE LA FORMA FARMACEUTICA: Tabletillas blancas con puntos naranjas, redondas, biconvexas, de 10 mm de diámetro.

6. MATERIAL, INSTRUMENTOS Y EQUIPO

Material e Instrumentos				Equipo	
	Cantidad		Cantidad		Cantidad
Cucharón de plástico	1	Charola para termobalanza	1	Termobalanza	1
Vaso de precipitados 250mL (plástico)	3	Vaso de precipitados 100mL (plástico)	2	Mezclador Planetario (HOBART)	1
Vaso dosificador	3	Varilla de vidrio	1	Horno	1
Cronómetro	1	Brocha	1		
Termómetro- 10°C a 110°C	1	Vaso de precipitados 50mL	1		
Espátula de acero inoxidable	1	Charola de acero inoxidable 10 x10cm	2		
Probeta 10mL	1	Mezclador de cubo	1		
Tamices #14, #20	1	Seringa sin aguja 5mL	1		

7. TAMAÑO ESTÁNDAR DEL LOTE: 350 tabletas

8. FORMULACION

NOTA: Se presentan 3 opciones para formulación que se desarrollarán mediante el método de Granulación Via Húmeda.

Componente	Porcentaje	mg p/ Tableta
Acetaminofen Coarse DC90*	29.7	89.1 mg
Bicarbonato de sodio**		33, 48, 66
Acido citrico y tartarico***	X, Y ó Z	27, 42, 54
Sabor	1.3	3.9
Croscaramelosa sodica	0.5	1.5
Isomalt	c.b.p.	c.b.p.
Estearil fumarato de sodio	2.0	6.0
Estearato de magnesio	0.5	1.5
Poli(etilenglicol) 6000		13 gramos
Color		3 gramos
Agua		15mL

TABLETAS EFERVESCENTES DE PARACETAMOL (80mg)				
PARTE 1: GRANULACION VIA HUMEDA				
Codigo Guion experimental	Version	Sustituye a	Efectivo desde	Proxima revision
IF1-TAB-	00	Nuevo		

*Se toman 89 mg aunque la dosis sea de 80mg debido a que se trata de un coprocesado por lo cual se encuentra en un 90%.

**Los porcentajes del par efervescente a usar son bicarbonato y mezcla de ácidos respectivamente: X=20% (11/9), Y=30% (16/14) y Z=40% (22/18)

NOTA: el polietilenglicol, el color y el agua son para realizar los granulados de bicarbonato y mezcla de ácidos cítrico y tartárico.

El c.b.p. de la isomalt es para compensar el peso de la tableta a 300mg o 100%.

***La cantidad de bicarbonato a granular es de 200 gramos mientras que lo que se va a pesar para la mezcla de ácidos es de 66.7gramos de ácido cítrico y 133.3 gramos de ácido tartárico.

9. PROCEDIMIENTO

9.1.-Surtido y pesado de materias primas

	Realizó	Verificó
a) Verificar el orden y limpieza de la central de pesadas	_____	_____
b) Verificar la limpieza del material empleado en el pesado de materias primas	_____	_____
c) Verificar la identificación de cada uno de los contenedores de las materias primas a surtir	_____	_____
d) Verificar que las materias primas surtidas estén aprobadas	_____	_____
	Aprobadas	No aprobadas
e) Realizar los cálculos para el tamaño de lote a fabricar	_____	_____
f) Pesar e identificar las materias primas	_____	_____

Balanza utilizada: _____

Fecha y hora de inicio de pesado: _____ Fecha y hora de inicio de verificado: _____

Clave	No. lote	Componente	Para 1 tableta	Para 350 Tabletas	Surtido (Firma)	Verifico (Firma)
		Acetaminofen Coarse DC90				
		Bicarbonato de sodio				
		Ácido cítrico y tartárico				

TABLETAS EFERVESCENTES DE PARACETAMOL (80mg)				
PARTE 1: GRANULACION VIA HUMEDA				
Codigo Guion experimental	Version	Sustituye a	Efectivo desde	Proxima revision
IF1-TAB-	00	Nuevo		

Realizó Verificó

	Realizó	Verificó
Sabor		
Croscaramelosa sodica		
Isomalt		
Estearil fumarato de sodio		
Estearato de magnesio		
Poliethylenglicol 6000		
Color		
Agua		

Fecha y hora de término de pesado: _____ Fecha y hora de término de verificado: _____

g) Verificar el pesado de cada una de las materias primas surtidas contra el orden de producción	_____	_____
h) Registrar en la bitácora de la balanza empleada la información requerida	_____	_____
i) Trasladar las materias primas pesadas al cubículo de proceso asignado	_____	_____
j) Limpiar la central de pesadas	_____	_____

9.2.-Fabricación del granulado

a) Verificar el orden y limpieza del cubículo de manufactura asignado	_____	_____
b) Identificar el cubículo de manufactura asignado	_____	_____
c) Verificar las materias primas surtidas contra el orden de producción	_____	_____
d) Verificar que el material esté limpio y seco	_____	_____
e) Disolver sólo el polietilenglicol 6000 y el color en 15 mL de agua destilada, empleando una varilla de vidrio. Colocar en un vaso de precipitados de 50mL sólo 15mL de agua destilada, incorporar el sabor, adicionar lentamente y con agitación constante el color así como el polietilenglicol su incorporación	_____	_____

TABLETAS EFERVESCENTES DE PARACETAMOL (80mg)				
PARTE 1: GRANULACION VIA HUMEDA				
Codigo Guion experimental	Version	Sustituye a	Efectivo desde	Proxima revision
TF1-TAB-	00	Nuevo		

	Realizó	Verificó
total.		
f) Colocar en el mezclador tipo Hobart la mezcla de ácidos a una velocidad baja y adicionar lentamente y por goteo la mitad de la solución aglutinante preparada en el inciso anterior.	_____	_____
g) Pasar la masa húmeda por la malla #16.	_____	_____
h) Colocar la masa húmeda en la charola de acero de 20x20cm.	_____	_____
i) Secar en el horno a una temperatura de 45°C hasta que se encuentre con una humedad de 0.5%	_____	_____
j) Para el otro granulado, colocar el bicarbonato de sodio en el mezclador tipo Hobart y comenzar a mezclar a velocidad baja.	_____	_____
k) Adicionar por goteo el resto de la solución aglutinante.	_____	_____
l) Pasar la masa húmeda por la malla #16.	_____	_____
m) Colocar la mezcla tamizada en una charola de acero inoxidable de 20x20cm.	_____	_____
n) Ingresar al horno a 45° C hasta que se encuentre con una humedad de 0.5%. Inicio: _____ hrs Término: _____ hrs	_____	_____
NOTA: el proceso de secado dura aproximadamente 90 minutos.		
o) Una vez transcurrido 90 min después de introducir el granulado al horno, tomar una muestra de entre 5 y 10g y determinar la pérdida por secado. Utilizar la termobalanza en modo normal a 45°C/10min. Nota: la humedad del granulado no debe rebasar el 0.5%	_____	_____
p) Peso de la muestra _____ Humedad _____ Hora _____	_____	_____

5 de 6

TABLETAS EFERVESCENTES DE PARACETAMOL (80mg)				
PARTE 1: GRANULACION VIA HUMEDA				
Codigo Guion experimental	Version	Sustituye a	Efectivo desde	Proxima revision
TF1-TAB-	00	Nuevo		

	Realizó	Verificó
q) Pasar el granulado seco por la malla #20	_____	_____
Conciliación parcial: Peso teórico: _____ g (1)	_____	_____
Peso obtenido: _____ g (2)		
% Rendimiento = $2 / 1 * 100 =$		
Observaciones:		

NOTA: Al finalizar la sesión, los cubículos de proceso deben quedar libres de materiales y accesorios con las mesas limpias, equipos desconectados, luces y sistema de aire apagados.

6 de 6

Facultad de Química, UNAM



Tecnología Farmacéutica

TABLETAS EFERVESCENTES DE PARACETAMOL (80mg)
PARTE 2: EVALUACION DE GRANULADO

Código PNO	Version	Sustituye a	Efectivo desde	Proxima revision
TF1-TAB-	00	Nuevo		
Elaborado por:		Revisado por:		Aprobado por:
Gabriela Urrutia		Ivette Gómez		

Equipo: _____ Lote: _____

Fecha de inicio: _____ Fecha de término: _____

Integrante	Firma
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____

1. OBJETIVO**2. ANTECEDENTES O INTRODUCCIÓN****3. SEGURIDAD**

El personal involucrado en la manufactura y control de las tabletas deberá portar bata blanca, limpia, en buen estado, cerrada (abotonada), cofia, cubre bocas y guantes de cirujano en buen estado. No debe portar ningún tipo de joyería o maquillaje.

El personal que opere los equipos requeridos en este proceso deberá observar cuidadosamente las instrucciones de uso, limpieza y seguridad, así como las indicaciones del profesor responsable del grupo.

4. ABREVIATURAS

5. DESCRIPCIÓN: Gránulos anaranjados que pasen libremente por malla #20.

TABLETAS EFERVESCENTES DE PARACETAMOL (80mg)
PARTE 2: EVALUACION DE GRANULADO

Código Guion experimental	Version	Sustituye a	Efectivo desde	Proxima revision
TF1-TAB-	00	Nuevo		

6. MATERIAL, INSTRUMENTOS Y EQUIPO

Material e Instrumentos			Equipo		
	Cantidad		Cantidad	Cantidad	
Cucharón de plástico	2		1	Balanza analítica	1
Vaso de precipitados 150mL (plástico)	3	Cilindro de ángulo de reposo	1	Balanza granataria	1
Cronómetro	1	Brocha	1	No-rip	1
Espátula de acero inoxidable	1	Charola de acero inoxidable 20 x20cm	1	Determinador de densidad compactada	1
Probeta 50mL	2			Flojometro	1
Juego de tamices #M 20, 30, 40, 60, 80, base y tapa	1				

NOTA: cabe destacar que la evaluación se llevará a cabo en los dos granulados.

7. PROCEDIMIENTO

	Realizó	Verificó
7.1.- Distribución del tamaño de partícula		
a) Verificar el orden y limpieza del cubículo de manufactura asignado	_____	_____
b) Identificar el cubículo de manufactura asignado	_____	_____
c) Verificar que los tamices se encuentren limpios y secos	_____	_____
d) Pesar cada uno de los tamices y registre los pesos obtenidos.	_____	_____

Tamiz (No. De malla)	Peso
Base	
100	
60	
40	
30	
20	

TABLETAS EFERVESCENTES DE PARACETAMOL (80mg)				
PARTE 2: EVALUACION DE GRANULADO				
Codigo Guion experimental	Version	Sustituye a	Efectivo desde	Proxima revision
IF1-TAB-	00	Nuevo		

Realizó _____

Verificó _____

10	
----	--

- e) Ensamblar los tamices colocando en la parte más baja la base, después el tamiz #100, 60, 40, 30, 20 y el 10 en la parte superior. _____
- f) Colocar el juego de tamices en el equipo ro-tap. _____
- g) Colocar una muestra de X g del granulado en el tamiz #10 y colocar la tapa. _____
- h) Encender el equipo y operar durante 5min. _____
Inicio: ____ hrs Término: ____ hrs
- i) Transcurrido el tiempo, retirar el juego de tamices y desensamblar con cuidado. Pese cuidadosamente cada tamiz y la base. Registre los pesos obtenidos y calcular el % retenido en cada tamiz. _____

Tamiz (No. De malla)	Peso	% Retenido
Base		
100		
60		
40		
30		
20		
10		

7.2 Determinación de la densidad aparente y compactada.

- a) Verificar que las probetas de 50ml se encuentren _____

3 de 8

TABLETAS EFERVESCENTES DE PARACETAMOL (80mg)				
PARTE 2: EVALUACION DE GRANULADO				
Codigo Guion experimental	Version	Sustituye a	Efectivo desde	Proxima revision
IF1-TAB-	00	Nuevo		

Realizó _____

Verificó _____

limpias y secas

- b) Identificar las probetas como 1 y 2 _____
- c) Pesar 2 muestras de 15.0g del granulado identificar como 1 y 2. Transferir las muestras a cada una de las probetas según el número asignado. Registrar el peso de las muestras del granulado (PG) y el volumen ocupado (V_o). _____

Probeta	Peso de la muestra (PG)	Volumen ocupado (V _o)
1		
2		

- d) Colocar cada una de las probetas en el determinador de densidad compactada Erweka. _____
- e) Registrar el volumen ocupado a los 50, 100, 250, 500 asentamientos o hasta volumen constante (V_o). _____

Asentamientos	Probeta 1 (Volumen)	Probeta 2 (Volumen)
50		
100		
250		
500		

- f) Calcular la densidad aparente para cada una de las muestras con la siguiente ecuación: _____

$$dap = \frac{P_u}{V_o}$$

4 de 8

TABLETAS EFERVESCENTES DE PARACETAMOL (80mg)				
PARTE 2: EVALUACION DE GRANULADO				
Codigo Guion experimental	Version	Sustituye a	Efectivo desde	Proxima revision
TF1-TAB-	00	Nuevo		

Realizó _____ Verificó _____

Probeta	Densidad aparente
1	
2	

Determinar el promedio de ambas muestras.

Promedio: _____ g/mL

- g) Calcular la densidad compactada para cada una de las muestras: _____

$$d_{comp} = \frac{r \cdot v}{V_f}$$

Probeta	Densidad compactada
1	
2	

Determinar el promedio para ambas muestras:

Promedio: _____ g/mL

- h) Calcular el Índice de Compresibilidad para cada muestra: _____

$$IC = \frac{a_{comp} - a_{ap}}{d_{comp}} \cdot 100$$

Índice de compresibilidad 1: _____

Índice de compresibilidad 2: _____

Promedio: _____

- i) Calcular el Índice de Hausner para cada muestra: _____

$$IC = \frac{a_{comp}}{d_{ap}}$$

TABLETAS EFERVESCENTES DE PARACETAMOL (80mg)				
PARTE 2: EVALUACION DE GRANULADO				
Codigo Guion experimental	Version	Sustituye a	Efectivo desde	Proxima revision
TF1-TAB-	00	Nuevo		

Realizó _____ Verificó _____

Índice de Hausner 1: _____

Índice de Hausner 2: _____

Promedio: _____

7.3 Determinación del ángulo de reposo.

- a) Verificar que el cilindro de vidrio, tapón de hule y la charola de acero inoxidable (20x20cm), se encuentren limpios y secos. _____
- b) Ensamblar el tapón y cilindro y colocarlos al centro de la charola de acero. _____
- c) Introducir el granulado al cilindro lentamente y con cuidado, hasta aproximadamente la mitad del volumen del cilindro. _____
- d) Con una mano sujetar el tapón de goma y con la otra retirar de manera vertical y en un solo movimiento el cilindro de vidrio. _____
- e) Registrar al diámetro del tapón y la altura del granulado. _____
- f) Realizar la prueba por duplicado. _____

- g) Determinar el ángulo de reposo

$$\theta = \tan^{-1} \left(\frac{\text{altura}}{\text{radio}} \right)$$

	Prueba 1	Prueba 2
Diámetro del tapón		
Altura del granulado		
Ángulo de reposo		

7.4 Velocidad de Flujo

- a) Verificar que el aparato se encuentra limpio y seco. _____

TABLETAS EFERVESCENTES DE PARACETAMOL (80mg)				
PARTE 2: EVALUACION DE GRANULADO				
Codigo Guion experimental	Version	Sustituye a	Efectivo desde	Proxima revision
IF1-TAB-	00	Nuevo		

	Realizó	Verificó
b) Pesar 3 muestras de Xg y registrar los pesos de las muestras	_____	_____
c) Colocar el vaso de precipitado para recibir el granulado	_____	_____
d) Llenar el cono del equipo de flujo con la muestra del granulado previamente pesada. Oprimir el botón negro. Posteriormente oprimir el botón rojo y poner en marcha el cronómetro.	_____	_____
e) Detener el cronómetro cuando el granulado deje de fluir, después oprimir el botón blanco para detener el equipo. Registre el tiempo en segundos.	_____	_____
f) Determine la velocidad de flujo: $Vel\ flujo = \frac{g\ muestra}{tiempo\ (s)}$	_____	_____

	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3
Peso (g)			
Tiempo (s)			
Vel flujo (g/m)			

Velocidad de flujo promedio: _____ g/s

NOTA: Al finalizar la sesión, los cubículos de proceso deben quedar libres de materiales y accesorios con las mesas limpias, equipos desconectados, luces y sistema de aire apagados.

8. BIBLIOGRAFIA

Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 10a Edición, FDA (2011). United States Pharmacopeia, 34a edición.

9. ANEXOS

TABLETAS EFERVESCENTES DE PARACETAMOL (80mg)				
PARTE 2: EVALUACION DE GRANULADO				
Codigo Guion experimental	Version	Sustituye a	Efectivo desde	Proxima revision
IF1-TAB-	00	Nuevo		

ANEXO 1. PRUEBAS DE EVALUACIÓN DE GRANULDO

DENSIDAD APARENTE, DENSIDAD COMPACTADA Y % DE COMPRESIBILIDAD

Esta prueba se realiza en probetas de vidrio graduadas (mismo volumen y altura); consiste en determinar el volumen ocupado por una masa conocida de granulado incluyendo los espacios intersticiales entre las partículas así como la porosidad en las mismas.

Material y equipo:

- 1 Balanza analítica
- 2 Probetas de vidrio graduadas de 100 ml (2)
- 3 Embudo de vidrio de talle corto sin estrias (1)
- 4 Espátula de acero inoxidable chica (1)
- 5 Volúmetro de compresión

Desarrollo experimental:

Densidad aparente

1. Verificar que el material esté limpio y perfectamente seco
2. Pesar dos muestras de polvo de aproximadamente 20,0 g, anotar perfectamente los pesos en el formato de registro correspondiente
3. Colocar el embudo sobre la probeta, inclinarla a aprox. 45° y verter rápidamente la muestra de polvo sobre él, enderezar lo antes posible la probeta (tener cuidado de que no se acomode el polvo); hacer lo mismo con la otra muestra
4. Una vez vaciada la muestra si el aforo está inclinado mover ligeramente la probeta para hacer que el polvo tenga un aforo horizontal, cuando esto se haya conseguido se procede a tomar la lectura del volumen ocupado
5. Obtener los datos de densidad aparente:

DENSIDAD APARENTE = PESO DE LA MUESTRA / VOLUMEN OCUPADO

Densidad compactada

1. Las probetas utilizadas en la determinación de densidad aparente llevarlas al equipo volúmetro de compresión, revisar el instructivo de uso para colocar adecuadamente las probetas, programar y activar el equipo durante cinco minutos.
2. Hacer las lecturas, anotar perfectamente los datos en el registro correspondiente y obtener los resultados de densidad compactada.

DENSIDAD COMPACTADA = PESO DE LA MUESTRA / VOLUMEN CONSTANTE
 $Dc = Pm / Vc$

Facultad de Química, UNAM



Tecnología Farmacéutica

TABLETAS EFERVESCENTES DE PARACETAMOL (80mg)				
PARTE 3: COMPRESION				
Código PNO	Version	Sustituye a	Efectivo desde	Proxima revision
TF1-TAB-	00	Nuevo		
Elaborado por:		Revisado por:		Aprobado por:
Gabriela Urrutia		Ivette Gómez		

Equipo: _____ Lote: _____

Fecha de inicio: _____ Fecha de término: _____

Integrante	Firma
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____

1. OBJETIVO

2. ANTECEDENTES O INTRODUCCION

3. SEGURIDAD

El personal involucrado en la manufactura y control de las tabletas deberá portar bata blanca, limpia, en buen estado, cerrada (abotonada), cofia, cubre bocas y guantes de cirujano en buen estado. No debe portar ningún tipo de joyería o maquillaje.

El personal que opere los equipos requeridos en este proceso deberá observar cuidadosamente las instrucciones de uso, limpieza y seguridad, así como las indicaciones del profesor responsable del grupo

4. ABREVIATURAS

rpm: rotaciones por minuto

TABLETAS EFERVESCENTES DE PARACETAMOL (80mg)				
PARTE 3: COMPRESION				
Código Guion experimental	Version	Sustituye a	Efectivo desde	Proxima revision
TF1-TAB-	00	Nuevo		

5. DESCRIPCIÓN: Tabletas blancas con puntos naranjas, redondas, biconvexas, de 10 mm de diámetro.

6. MATERIAL, INSTRUMENTOS Y EQUIPO

Material e Instrumentos				Equipo	
	Cantidad		Cantidad		Cantidad
Cucharon de plastico	1	Pinzas de diseccion	1	Balanza analitica	1
Vaso de precipitados 250mL	1	Cucharola de plastico verde	1	Tableteadora Killian con punzonos de 10mm	1
Brocha	1	Vernier	1	Durómetro	1
Cronometro	1	Vidrio de reloj	2		
Tamices de acero inoxidable #20	1	Mezclador de cubo	1		

7. TAMAÑO ESTÁNDAR DEL LOTE: 350 tabletas

8. PROCEDIMIENTO

	Realizó	Verificó
8.1.-Mezclado		
a) Verificar el orden y limpieza del cubiculo de manufactura asignado	_____	_____
b) Identificar el cubiculo de manufactura asignado	_____	_____
a) Tamizar por malla #20 las materias primas: - Acetaminofen Coarse DC 90 - Bicarbonato de sodio granulado - Isomalt - Acidos granulados A parte: - Croscaramelosa sódica Por último - Estearato de magnesio - Estearil fumarato de sodio	_____	_____
b) Ajustar el mezclador de cubo a una velocidad de 25rpm	_____	_____
c) Adicionar los granulados, el acetaminofén y la isomaltosa tamizadas al mezclador de cubo y mezclar	_____	_____

TABLETAS EFERVESCENTES DE PARACETAMOL (80mg)				
PARTE 3: COMPRESION				
Codigo Guion experimental	Version	Sustituye a	Efectivo desde	Proxima revision
TF1-TAB-	00	Nuevo		

	Realizó	Verificó
durante 8 minutos a 25rpm.		
d) Agregar la croscaramelosa sódica y mezclar 2 minutos a 25rpm.	_____	_____
e) Adicionar el estiril fumarato de sodio y el estearato de magnesio y mezclar por 5 minutos a 10rpm.	_____	_____
f) Recibir la mezcla en una bolsa de plástico, con cierre hermético, tarada e identificarla como "Mezcla final". Determinar el peso de la mezcla final.	_____	_____
g) Conciliación parcial:	_____	_____
Peso teorico: _____ g (1)		
Peso obtenido: _____ g (2)		
Rendimiento (%): $2/1 * 100 =$ _____ %		
<u>8.2 Compresión</u>		
a) Verificar el orden y limpieza del cubiculo de compresión.	_____	_____
b) Identificar el cubiculo.	_____	_____
c) Verificar la limpieza de la tableteadora Kilian; a su vez, verificar que se encuentre equipada con matriz, y punzones biconcavos de 10mm de diámetro.	_____	_____
d) Colocar la mezcla final en la tolva de la tableteadora.	_____	_____
e) Ajustar la máquina a un peso promedio de 300mg±5% (285.0-315.0mg) y una resistencia a la ruptura de 6,0±1,0Kp (5,0-7,0)	_____	_____
f) Comprimir el lote tomando muestras de 5 tabletas cada minuto. Identificar cada muestra.	_____	_____
Inicio: _____ hrs Final: _____ hrs		
g) Verificar la variación de peso, empleando las tabletas de cada muestra. Registrar los datos (ANEXO 1).	_____	_____
h) Verificar la variación de espesor, empleando las mismas tabletas para cada tiempo de muestreo.	_____	_____

3 de 9

TABLETAS EFERVESCENTES DE PARACETAMOL (80mg)				
PARTE 3: COMPRESION				
Codigo Guion experimental	Version	Sustituye a	Efectivo desde	Proxima revision
TF1-TAB-	00	Nuevo		

	Realizó	Verificó
Registrar los datos (ANEXO 1).		
i) Verificar la variación en la resistencia a la ruptura, empleando las tabletas a cada tiempo de muestreo (ANEXO 1).	_____	_____
j) El resto del lote recibirlo en una bolsa de plástico previamente tarada e identificada. Pesar el granel obtenido.	_____	_____
k) Realizar limpieza de la tableteadora y del área de compresión.	_____	_____
l) Realizar la prueba de desintegración (efervescencia) en 100mL de agua a temperatura ambiente y registrar los tiempos (6 tabletas).	_____	_____
Tiempo de desintegración: _____		
m) Realizar la prueba de friabilidad y calcular el % de friabilidad.	_____	_____
% Friabilidad: _____		
n) Evalué la calidad del lote fabricado:	_____	_____

Prueba	Especificación	Resultado experimental
Diámetro	10mm ± 0,1mm	
Forma	Redonda y biconvexa	
Peso promedio	400mg ± 5% (380,0-420,0mg)	
Resistencia a la ruptura	6,0±1,0Kp (5,0-7,0)	
Friabilidad	< 1,0%	
Tiempo de desintegración	No mas de 5 minutos	

4 de 9

TABLETAS EFERVESCENTES DE PARACETAMOL (80mg)				
PARTE 3: COMPRESION				
Codigo Guion experimental	Version	Sustituye a	Efectivo desde	Proxima revision
TF1-TAB-	00	Nuevo		

Realizó _____ Verificó _____

o) Verifique la limpieza y orden de las áreas y equipos empleados _____

Observaciones:

NOTA: Al finalizar la sesión, los cubículos de proceso deben quedar libres de materiales y accesorios con las mesas limpias, equipos desconectados, luces y sistema de aire apagados.

9. ANALISIS

Con los resultados del ANEXO 1, se sugiere realizar los gráficos de control correspondientes a:

- Peso
- Espesor
- Resistencia a la ruptura (dureza)

Después, calcular el Cp y Cpk para los parámetros de control de proceso

10. ASPECTOS A REFLEXIONAR

11. BIBLIOGRAFIA

12. ANEXOS

TABLETAS EFERVESCENTES DE PARACETAMOL (80mg)				
PARTE 3: COMPRESION				
Codigo Guion experimental	Version	Sustituye a	Efectivo desde	Proxima revision
TF1-TAB-	00	Nuevo		

ANEXO 1. REGISTRO DE DATOS DURANTE EL PROCESO ANEXO 2. TRATAMIENTO DE LOS DATOS

ANEXO 1. REGISTRO DE DATOS DURANTE EL PROCESO VARIACION DE PESO

Muestra Numero	Datos individuales	Estadísticos
1	Peso tab 01: _____mg Peso tab 02: _____mg Peso tab 03: _____mg Peso tab 04: _____mg Peso tab 05: _____mg	Promedio: _____mg Desviación estándar: _____mg Coeficiente de variación: _____% Rango: _____mg
2	Peso tab 01: _____mg Peso tab 02: _____mg Peso tab 03: _____mg Peso tab 04: _____mg Peso tab 05: _____mg	Promedio: _____mg Desviación estándar: _____mg Coeficiente de variación: _____% Rango: _____mg
3	Peso tab 01: _____mg Peso tab 02: _____mg Peso tab 03: _____mg Peso tab 04: _____mg Peso tab 05: _____mg	Promedio: _____mg Desviación estándar: _____mg Coeficiente de variación: _____% Rango: _____mg
4	Peso tab 01: _____mg Peso tab 02: _____mg Peso tab 03: _____mg Peso tab 04: _____mg Peso tab 05: _____mg	Promedio: _____mg Desviación estándar: _____mg Coeficiente de variación: _____% Rango: _____mg
5	Peso tab 01: _____mg Peso tab 02: _____mg Peso tab 03: _____mg Peso tab 04: _____mg Peso tab 05: _____mg	Promedio: _____mg Desviación estándar: _____mg Coeficiente de variación: _____% Rango: _____mg
6	Peso tab 01: _____mg Peso tab 02: _____mg Peso tab 03: _____mg Peso tab 04: _____mg Peso tab 05: _____mg	Promedio: _____mg Desviación estándar: _____mg Coeficiente de variación: _____% Rango: _____mg
7	Peso tab 01: _____mg Peso tab 02: _____mg Peso tab 03: _____mg Peso tab 04: _____mg Peso tab 05: _____mg	Promedio: _____mg Desviación estándar: _____mg Coeficiente de variación: _____% Rango: _____mg

TABLETAS EFERVESCENTES DE PARACETAMOL (80mg)				
PARTE 3: COMPRESION				
Codigo Guion experimental	Version	Sustituye a	Efectivo desde	Proxima revision
IF1-TAB-	00	Nuevo		

8	Peso tab 01: _____mg Peso tab 02: _____mg Peso tab 03: _____mg Peso tab 04: _____mg Peso tab 05: _____mg	Promedio: _____mg Desviación estándar: _____mg Coeficiente de variación: _____% Rango: _____mg
---	--	---

Realizó: _____

Verificó: _____

VARIACION DE ESPESOR		
Muestra Numero	Datos individuales	Estadísticos
1	Espesor tab 01: _____mm Espesor tab 02: _____mm Espesor tab 03: _____mm Espesor tab 04: _____mm Espesor tab 05: _____mm	Promedio: _____mm Desviación estándar: _____mm Coeficiente de variación: _____% Rango: _____mm
2	Espesor tab 01: _____mm Espesor tab 02: _____mm Espesor tab 03: _____mm Espesor tab 04: _____mm Espesor tab 05: _____mm	Promedio: _____mm Desviación estándar: _____mm Coeficiente de variación: _____% Rango: _____mm
3	Espesor tab 01: _____mm Espesor tab 02: _____mm Espesor tab 03: _____mm Espesor tab 04: _____mm Espesor tab 05: _____mm	Promedio: _____mm Desviación estándar: _____mm Coeficiente de variación: _____% Rango: _____mm
4	Espesor tab 01: _____mm Espesor tab 02: _____mm Espesor tab 03: _____mm Espesor tab 04: _____mm Espesor tab 05: _____mm	Promedio: _____mm Desviación estándar: _____mm Coeficiente de variación: _____% Rango: _____mm
5	Espesor tab 01: _____mm Espesor tab 02: _____mm Espesor tab 03: _____mm Espesor tab 04: _____mm Espesor tab 05: _____mm	Promedio: _____mm Desviación estándar: _____mm Coeficiente de variación: _____% Rango: _____mm
6	Espesor tab 01: _____mm Espesor tab 02: _____mm	Promedio: _____mm Desviación estándar: _____mm

7 de 9

TABLETAS EFERVESCENTES DE PARACETAMOL (80mg)				
PARTE 3: COMPRESION				
Codigo Guion experimental	Version	Sustituye a	Efectivo desde	Proxima revision
IF1-TAB-	00	Nuevo		

	Espesor tab 03: _____mm Espesor tab 04: _____mm Espesor tab 05: _____mm	Coeficiente de variación: _____% Rango: _____mm
7	Espesor tab 01: _____mm Espesor tab 02: _____mm Espesor tab 03: _____mm Espesor tab 04: _____mm Espesor tab 05: _____mm	Promedio: _____mm Desviación estándar: _____mm Coeficiente de variación: _____% Rango: _____mm
8	Espesor tab 01: _____mm Espesor tab 02: _____mm Espesor tab 03: _____mm Espesor tab 04: _____mm Espesor tab 05: _____mm	Promedio: _____mm Desviación estándar: _____mm Coeficiente de variación: _____% Rango: _____mm

Realizó: _____

Verificó: _____

VARIACION DE RESISTENCIA A LA RUPTURA		
Muestra Numero	Datos individuales	Estadísticos
1	Dureza tab 01: _____Kp Dureza tab 02: _____Kp Dureza tab 03: _____Kp Dureza tab 04: _____Kp Dureza tab 05: _____Kp	Promedio: _____Kp Desviación estándar: _____Kp Coeficiente de variación: _____% Rango: _____Kp
2	Dureza tab 01: _____Kp Dureza tab 02: _____Kp Dureza tab 03: _____Kp Dureza tab 04: _____Kp Dureza tab 05: _____Kp	Promedio: _____Kp Desviación estándar: _____Kp Coeficiente de variación: _____% Rango: _____Kp
3	Dureza tab 01: _____Kp Dureza tab 02: _____Kp Dureza tab 03: _____Kp Dureza tab 04: _____Kp Dureza tab 05: _____Kp	Promedio: _____Kp Desviación estándar: _____Kp Coeficiente de variación: _____% Rango: _____Kp
4	Dureza tab 01: _____Kp Dureza tab 02: _____Kp Dureza tab 03: _____Kp Dureza tab 04: _____Kp	Promedio: _____Kp Desviación estándar: _____Kp Coeficiente de variación: _____% Rango: _____Kp

8 de 9

TABLETAS EFERVESCENTES DE PARACETAMOL (80mg)				
PARTE 3: COMPRESION				
Codigo Guion experimental	Version	Sustituye a	Efectivo desde	Proxima revision
IF1-TAB-	00	Nuevo		

5	Dureza tab 05: _____ Kp	Promedio: _____ Kp Desviación estándar: _____ Kp Coeficiente de variación: _____ % Rango: _____ Kp
	Dureza tab 01: _____ Kp	
	Dureza tab 02: _____ Kp	
	Dureza tab 03: _____ Kp	
	Dureza tab 04: _____ Kp	
6	Dureza tab 01: _____ Kp	Promedio: _____ Kp Desviación estándar: _____ Kp Coeficiente de variación: _____ % Rango: _____ Kp
	Dureza tab 02: _____ Kp	
	Dureza tab 03: _____ Kp	
	Dureza tab 04: _____ Kp	
	Dureza tab 05: _____ Kp	
7	Dureza tab 01: _____ Kp	Promedio: _____ Kp Desviación estándar: _____ Kp Coeficiente de variación: _____ % Rango: _____ Kp
	Dureza tab 02: _____ Kp	
	Dureza tab 03: _____ Kp	
	Dureza tab 04: _____ Kp	
	Dureza tab 05: _____ Kp	
8	Dureza tab 01: _____ Kp	Promedio: _____ Kp Desviación estándar: _____ Kp Coeficiente de variación: _____ % Rango: _____ Kp
	Dureza tab 02: _____ Kp	
	Dureza tab 03: _____ Kp	
	Dureza tab 04: _____ Kp	
	Dureza tab 05: _____ Kp	

Realizó: _____

Verificó: _____