



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA

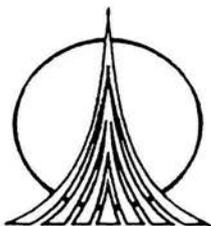
“DISEÑO DE UNA FORMULACION DE TABLETAS DE PARACETAMOL
UTILIZANDO COMO FACTOR DE REFERENCIA ESTUDIOS
DE PERFIL DE DISOLUCION”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A:
MOISES ALBERTO SANCHEZ GONZALEZ

DIRECTOR: M. EN C. VICENTE JESUS HERNANDEZ ABAD

ASESOR: Q.F.B. MA. MARTHA UGALDE HERNANDEZ



Unidad en la Diversidad:
Zaragoza Frente al Siglo XXI

MEXICO, 2004



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Es preciso saber lo que se quiere; cuando se quiere hay que tener el
valor de decirlo, y cuando se dice es menester tener el coraje de
realizarlo.

DEDICATORIAS

A mi Padre y mi Madre, por ser mi ejemplo y por su cariño en todo momento.

Gracias por lo que han hecho de mi.

Elizabeth, por apoyarme en todo momento y brindarme tu amistad.

A mis hermanas, Paula, Diana y Gabriela, por su cariño.

AGRADECIMIENTOS

A la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza de la Universidad Nacional Autónoma de México, por permitirme el honor de ser orgullosamente Universitario.

A el M. en C. Vicente Hernández, por la oportunidad de trabajar con él, por su apoyo, ejemplo y dirección.

A la Q.F.B. Ma. Martha Ugalde, por el apoyo en la realización de este trabajo.

Al Q.F.B Luis Mora, por su invaluable apoyo y amistad. Gracias.

A los Q.F.B. Cesar Escamilla, Idalia Flores, José Luis Trejo, Leticia Juárez, Nancy Rodríguez y Rosario Benítez, por su valiosa colaboración y amistad. Gracias

A Helm de México por su colaboración y apoyo para llevar acabo este trabajo, en especial al Q.F.B Francisco Montoya y al Sr. Natividad Castro.

Al Q.F.B. Dagoberto Perea, por su amistad y apoyo en la elaboración de este trabajo.

A mis amigos Daniel Rosas, Xochitl Cortes, Alma González.

A mis compañeros del laboratorio de Investigación Farmacéutica, en especial a Norma.

A todos los miembros de la generación X, quienes me brindaron su amistad y apoyo.

A los Q.F.B Roberto González, Leticia Juárez y a la Q. Teresa Mendoza por su apoyo, así como los demás integrantes de la Jefatura de Carrera.

A los Q.F.B. Miguel Ayala, Raúl Díaz y al I.Q. Oscar Viguera por darme la oportunidad de culminar este trabajo.

PRESENTACION

Parte de este trabajo fue presentado en el marco del XXXIV Congreso Nacional de Ciencias Farmacéuticas (23 de Octubre, Manzanillo, Colima): Sánchez G. Moisés, Ugalde H. Martha, Hernández A. Vicente, Diseño de formulaciones de compresión directa conteniendo Paracetamol a partir de estudios de perfil de disolución, *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, Vol. 32, No. Especial, Octubre 2001, Pp.92.

Tabla de Contenido

CONTENIDO	Página
RESUMEN	1
1. INTRODUCCION	2
2. ANTECEDENTES	3
2.1 Biodisponibilidad	3
2.2 Disolución	4
2.3 Factores que afectan la disolución	5
2.3.1 Relacionados con el fármaco	5
2.3.2 Relacionados con excipientes	5
2.3.3 Relacionados con la fabricación	6
2.3.4 Relacionados con el medio de disolución	7
2.3.5 Relacionados con el equipo	8
2.4 Disolución de tabletas	8
2.5 Tabletas	9
2.6 Método de fabricación de tabletas	9
2.6.1 Compresión directa	9
2.6.2 Granulación	10
2.6.2.1 Granulación húmeda	10
2.6.2.2 Granulación seca	11
2.7 Componentes para tabletas fabricadas por compresión directa	13
2.7.1 Diluyentes	13
2.7.2 Desintegrantes	14
2.7.3 Agentes antifricción	14
2.7.3.1 Lubricantes	15
2.7.3.2 Antiadherentes	15
2.7.3.3 Deslizantes	16
2.8 Análisis que se les realizan comúnmente a tabletas	17
2.8.1 Descripción, apariencia	17
2.8.2 Valoración de Principio Activo	17
2.8.3 Ensayo de Identidad	17
2.8.4 Peso promedio	17
2.8.5 Variación de peso	17
2.8.6 Dureza	17
2.8.7 Resistencia a la abrasión (friabilidad)	18
2.8.8 Tiempo de desintegración	18
2.8.9 Uniformidad de dosis	18
2.8.10 Disolución	18
2.9 Formulación	18
2.10 Preformulación	19
2.10.1 Propiedades mecánicas	21
2.10.1.1 Velocidad de flujo	21

2.10.1.2 Ángulo de reposo.	21
2.10.1.3 Densidad aparente	22
2.10.1.4 Densidad compactada	22
2.10.1.5 Índice de Hausner	23
2.10.1.6 Índice de Carr	24
2.11 Utilización del diseño de experimentos para la formulación de medicamentos	24
2.12 Analgésicos y antipiréticos	25
2.12.1 Paracetamol	25
2.12.2 Farmacocinética	26
2.12.3 Efectos adversos	26
2.13 Presentaciones	27
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	28
4. HIPÓTESIS	29
5. OBJETIVO	30
5.1 Objetivos particulares	30
6. ACTIVIDADES	31
7. MATERIAL, REACTIVOS Y EQUIPO.	32
7.1 Reactivos y Disolventes	32
7.2 Materiales	33
7.3 Equipo	34
8. METODOLOGIA	35
8.1 Interacción fármaco-excipiente	35
8.1.1 Determinación del comportamiento térmico de paracetamol	35
8.1.2 Determinación del comportamiento térmico de los excipientes	35
8.1.3 Estudios de interacción fármaco-excipiente	35
8.2 Caracterización reológica de los excipientes	36
8.2.1 Ángulo de reposo	36
8.2.2 Velocidad de flujo	36
8.2.3 Determinación de densidad aparente	36
8.2.4 Determinación de densidad compactada	36
8.2.5 Índice de Hausner	36
8.2.6 Índice de Carr	36
8.3 Formulaciones	37
8.4 Diseño estadístico	37
8.5 Pruebas que se realizaron a las tabletas de las formulaciones obtenidas	37
8.5.1 Friabilidad	37
8.5.2 Dureza	38
8.5.3 Desintegración	38
8.5.4 Humedad	38
8.5.5 Valoración	38
8.5.6 Variación de masa	39
8.5.7 Uniformidad de contenido	39
8.5.8 Disolución	39

8.6 Optimización	40
8.6.1 Pruebas que les realizaron a las tabletas de las formulaciones optimizadas	40
8.6.1.1. Friabilidad	40
8.6.1.2. Dureza	40
8.6.1.3 Desintegración	40
8.6.1.4 Humedad	40
8.6.1.5 Valoración	41
8.6.1.6 Variación de masa	41
8.6.1.7 Uniformidad de contenido	41
8.6.1.8 Disolución	41
9.0 RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS	43
9.1 Preformulación	43
9.1.1 Determinaciones según Farmacopea	43
9.1.2 Pruebas no Farmacopeicas	48
9.1.3 Interacción Fármaco-Excipiente	48
9.2 Formulación	52
9.2.1 Propiedades mecánicas	52
9.2.2 Propiedades mecánicas de las mezclas	55
9.2.3 Pruebas de Compresión	57
9.3 Diseño de Experimentos	57
9.4 Resultados de determinaciones realizadas a las tabletas	58
9.5 Evaluación del efecto de los excipientes sobre el porcentaje Disuelto de Paracetamol	60
9.5.1 Efecto del desintegrante	60
9.5.2 Efecto del lubricante	63
9.5.3 Evaluación del efecto de los excipientes en el porcentaje disuelto utilizando Stat Graphics. 4.0	66
9.5.3.1 Grafico de Pareto	66
9.5.3.2 Análisis de varianza para Q	67
9.5.3.3 Efectos principales	68
9.5.3.4 Interacciones de Q	70
9.5.3.5 Respuesta estimada de Q	70
9.5.3.6 Optimización de Q	71
9.6 Evaluación del efecto de cada unos de los excipientes sobre el Tiempo Medio de Disolución	72
9.6.1 Evaluación del efecto de los excipientes en el Tiempo Medio de Disolución utilizando Stat Graphics 4.0	74
9.6.1.1 Gráfico de Pareto para el Tiempo Medio de Disolución	74
9.6.1.2 Análisis de Varianza para el Tiempo Medio de Disolución	74
9.6.1.3 Efectos Principales para el Tiempo Medio de Disolución	75
9.6.1.4 Interacciones del Tiempo Medio de Disolución	76
9.6.1.5 Respuesta estimada del Tiempo Medio de Disolución	77
9.6.1.5 Optimización del Tiempo Medio de Disolución	78
9.7 Evaluación del efecto de cada unos de los excipientes sobre la	

Eficiencia de Disolución	79
9.7.1 Evaluación del efecto de los excipientes la Eficiencia de Disolución utilizando Stat Graphics 4.0	80
9.7.1.1 Gráfico de Pareto para Eficiencia de Disolución	80
9.7.1.2 Análisis de Varianza para Eficiencia de Disolución	81
9.7.1.3 Efectos Principales para Eficiencia de Disolución	82
9.7.1.4 Interacciones de la Eficiencia de Disolución	84
9.7.1.5 Respuesta estimada de la Eficiencia de Disolución	85
9.7.1.5 Optimización de la Eficiencia de Disolución	86
9.8 Optimización	86
9.8.1 Resultados de las determinaciones Farmacopeicas y no Farmacopeicas de los tratamientos optimizados.	87
9.8.2 Perfiles de disolución de los tratamientos optimizados	88
9.8.3 Resultados de Eficiencia de Disolución y Tiempo Medio de Disolución de los tratamientos optimizados	88
10. CONCLUSIÓN	90
11. PERSPECTIVAS	91
12. BIBLIOGRAFIA	92
ANEXO I	98

RESUMEN

En los estudios de Preformulación y Formulación se obtienen formulaciones que, si bien cumplen con los requisitos de calidad compendiales, no necesariamente han sido diseñados para que cuenten con buenas características de disolución y, en consecuencia, puedan presentar problemas con su desempeño *in vivo*.

En el presente estudio, se realizó la Preformulación y Formulación de tabletas conteniendo como principio activo Paracetamol, utilizando los excipientes más comunes para la elaboración de tabletas por compresión directa.

Se generaron formulaciones a partir de un diseño factorial en donde se mantuvo fijo el tipo de excipientes (lubricante, desintegrante, y diluyente) y se varió la concentración de los mismos, obteniendo datos de cinética de disolución de cada una de ellas, generando con ello un modelo matemático que considera como variable dependiente los parámetros de cinética de disolución, que sirvieron para la generación de una formulación de tabletas que, además de cumplir con los parámetros farmacopeicos de calidad, presentara un perfil óptimo de disolución.

1. INTRODUCCION

Debido a los crecientes avances en las Ciencias Farmacéuticas, cobra mayor relevancia el desarrollo de formulaciones que, además de cumplir con los criterios mínimos indispensables de calidad establecidos en las especificaciones compendiales, cuenten con características adecuadas en cuanto a liberación de principio activo, ya que en muchos casos, un medicamento que presenta buena disolución podrá tener mayores posibilidades de una buena absorción del fármaco.

Con la finalidad de presentar una estrategia racional y científica para el desarrollo de tabletas por compresión directa, se realizó la formulación de un producto con paracetamol como principio activo, a partir de un diseño experimental en el que se tomó como variable de respuesta los parámetros de cinética de disolución.

2. ANTECEDENTES

2.1 Biodisponibilidad

La biodisponibilidad puede definirse como la cantidad de fármaco que llega a la circulación sistémica y el tiempo que tarda en hacerlo; es influenciada por factores como: la forma farmacéutica, el estado físico de las personas, el paso a través del tracto gastrointestinal, su fisiología, así como el carácter del fármaco, según la clasificación de Amidon *et. al.*¹⁻³.

Tabla I. Clasificación Biofarmacéutica de los Fármacos.⁽³⁾

Clase I	Clase II
Alta solubilidad	Baja solubilidad
Alta permeabilidad	Alta permeabilidad
Clase III	Clase IV
Alta solubilidad	Baja solubilidad
Baja permeabilidad	Baja permeabilidad

En muchos casos, la rapidez con la que se presenta el efecto farmacológico depende de la velocidad con que se absorbe el fármaco en el tracto gastrointestinal. Para formas farmacéuticas orales, la absorción gastrointestinal suele estar limitada por la velocidad de liberación del fármaco a partir del medicamento. La relación entre la velocidad de disolución del fármaco y la velocidad de absorción es particularmente importante en el caso de los fármacos poco solubles, por lo que se busca modificar las características de algunos de ellos, con el fin de mejorar su disolución y favorecer su absorción^{2,4-5}.

De tal forma, la disolución es un prerequisite para la absorción del fármaco y la respuesta clínica, para fármacos administrados oralmente^{4,6-7}.

La absorción de un fármaco administrado oralmente se puede ver modificada por otros factores además de la velocidad de disolución, como son: la motilidad gastrointestinal, el periodo de ayuno-comida, el vaciamiento gástrico, el tránsito intestinal, el contenido variable de la luz intestinal, el pH, las enzimas, los surfactantes, los lípidos de la dieta, los componentes de la formulación (que pueden llegar a afectar la permeabilidad en las membranas) y el tiempo de dosificación^{6,8}.

Diversos estudios han demostrado que la velocidad de disolución puede proporcionar una estimación de la biodisponibilidad de los medicamentos, en cuanto a la velocidad. Así mismo, la cantidad disuelta sirve como predictor de la cantidad absorbida⁹.

2.2 Disolución

La disolución es el proceso por el cual una sustancia sólida forma una solución en un medio líquido determinado, esto dependiendo de la afinidad que presenta la sustancia sólida por el medio¹⁰⁻¹¹.

Cuando una forma farmacéutica alcanza el tracto gastrointestinal, primero se desintegra, el fármaco se disuelve y una vez solubilizado el fármaco, la solución atraviesa las membranas gastrointestinales. Los fármacos solubles en agua tienden a disolverse rápidamente, realizando posteriormente una difusión pasiva y/o transporte activo a través de las membranas del tracto gastrointestinal, con la finalidad de alcanzar la circulación sanguínea. La velocidad de absorción para fármacos escasamente solubles puede ser limitada por la velocidad de disolución. Debido a esto, existen problemas de biodisponibilidad de los fármacos, por lo cual las agencias regulatorias y los grupos relacionados con el problema, comenzaron a realizar pruebas *in vitro* para considerar las propiedades físicas; por esta razón, propusieron varios métodos de disolución, paralelamente al desarrollo de métodos para evaluar la terapéutica¹⁰⁻¹¹.

Cabe aclarar que la biodisponibilidad del fármaco no puede ser asegurada por la simple prueba de desintegración *in vitro*, por lo que se utiliza la prueba de disolución como un predictor del comportamiento *in vivo*, para fármacos del tipo II de acuerdo con la clasificación biofarmacéutica.

2.3 Factores que afectan la disolución.

Al realizar la prueba de disolución, se puede ver que la liberación del fármaco se modifica por varios factores, tales como: ¹⁰

2.3.1 Relacionados con el fármaco.

- a) **Solubilidad.** A mayor solubilidad, mayor velocidad de disolución¹⁰⁻¹¹. Esto es mencionado por Saleh M. *et. al.*, en donde la Indometacina, debido a su carácter hidrófobo, presenta una disolución pobre¹².
- b) **Tamaño de partícula.** A menor tamaño de partícula, mayor velocidad de disolución; esto debido a que la superficie de contacto es mayor favoreciendo la disolución, hasta un límite, determinado por las cargas electrostáticas generadas por la micronización de las partículas⁷.
- c) **Polimorfismo.** Si el fármaco es metaestable, se disuelve con mayor facilidad.¹¹ Henwood *et. al.* mencionan que el aumento de amorficidad en comprimidos de Rifampicina reduce la velocidad de disolución¹³.
- d) **Pureza.** Si el fármaco es más puro, se disuelve más rápido, ya que no existen modificaciones en su solubilidad debidas a impurezas¹¹.

2.3.2 Relacionados con excipientes.

- a) **Diluyente.** Al aumentar la cantidad de diluyente, aumenta la velocidad de disolución, debido a que el fármaco se encuentra más disperso^{11,14}. Personen *et. al.* mencionan que, al incrementar la concentración de celulosa microcristalina en la formulación, se acelera la velocidad de disolución del fármaco en comprimidos de ácido tolfenámico¹⁵.
- b) **Lubricante.** Al aumentar su concentración, disminuye la velocidad de disolución^{11,15}. Personen *et. al.* mencionan que al incrementar la concentración de estearato de magnesio disminuye la velocidad de disolución del fármaco en las tabletas de Tolmetina, observando cómo el estearato de magnesio disminuye la penetración del medio en el comprimido¹⁵. Shaw *et. al.* mencionan que al incrementar la

concentración de estearato de magnesio en la formulación de lodato de sodio y fosfato de sodio, se modifica la liberación¹⁷.

- c) **Desintegrante.** El efecto depende de la cantidad y el tipo; entre más hidrofílico sea, más rápido se disgrega el medicamento^{11,18}. Personen *et. al.* mencionan que la porosidad en las tabletas originada por el desintegrante, incrementa la velocidad de disolución ya que, al ser más porosas, el medio penetra más rápidamente perdiendo forma las tabletas progresivamente¹⁵.
- d) **Aglutinante.** El efecto depende de la cantidad y del tipo. A mayor cantidad, más rápida es la disolución, pero sólo hasta un límite, porque puede llegar a presentarse un recubrimiento de las partículas^{11,15}. Medina *et. al.* mencionan que, al incrementar la cantidad de almidón de maíz en las tabletas de tolbutamida, se incrementa la velocidad de disolución¹⁹. Sarusita *et. al.* mencionan que el tipo de aglutinante modifica la velocidad de disolución en el caso de tabletas de paracetamol, para las cuales la povidona disminuye bruscamente la velocidad de disolución y, por el contrario, el almidón pregelatinizado no presenta este efecto²⁰.
- e) **Deslizante.** El efecto depende de la naturaleza química y la concentración; en concentraciones altas, retrasa la velocidad de disolución^{11,16}.

2.3.3 Relacionados con la fabricación.

- a) **Compresión.** El efecto es poco predecible y depende del equipo y fuerza de compactación. En algunos casos, a mayor fuerza de compactación, menor disolución¹⁶. Symecko *et. al.* mencionan el efecto de la fuerza de compresión en la disolución, observando que a mayor fuerza de compresión menor velocidad de disolución para comprimidos de paracetamol. Recalcan que, para cada formulación, es necesario establecer una fuerza de compactación adecuada²¹.
- b) **Calentamiento de los punzones.** A mayor calentamiento de los punzones, menor disolución, debido a que se puede fundir algún excipiente en la superficie de la tableta, no permitiendo la liberación del fármaco¹⁶.

- c) **Método de granulación.** Entre menor humedad tenga el gránulo, mayor velocidad de disolución¹¹. Bansal *et. al.* mencionan que, al adicionar cantidades muy altas de agua en el proceso de granulación húmeda, disminuye la velocidad de disolución de comprimidos de Naproxeno, como consecuencia de la hidratación del fármaco²².
- d) **Velocidad y tiempo de mezclado.** El efecto es poco predecible¹⁵. Vander *et. al.* mencionan la influencia que tiene el tiempo de mezclado en la disolución de comprimidos de Furosemida por compresión directa, en el cual se observa que, al aumentar la velocidad de mezclado, se incrementa la velocidad de disolución y el porcentaje disuelto; esto es por favorecer la formación de aglomerados que se rompen de forma más fácil en partículas pequeñas, mejorando la disolución²³. Bansal *et. al.* mencionan la influencia que tiene el tiempo de mezclado en los comprimidos de Naproxeno sódico, en los cuales a un mayor tiempo de mezclado de los gránulos se tiene una menor velocidad de disolución, debido a que existe una exposición mayor de los gránulos con el aglutinante, provocando la formación de una capa gruesa sobre los gránulos²².
- e) **Almacenamiento.** Las condiciones en las cuales se almacenan los medicamentos afectan la velocidad de disolución¹⁸. Sarusita *et. al.* mencionan que, al someter a condiciones exageradas de almacenaje (94 % Humedad relativa y a 40°C), a comprimidos de paracetamol, disminuye la velocidad de disolución, debido al incremento de humedad sobre la tableta²⁰.

2.3.4 Relacionados con el medio de disolución.

- a) **pH del medio de disolución.** Valores de pH ácidos favorecen la disolución de fármacos básicos, y valores de pH básicos favorece la disolución de fármacos ácidos¹⁰⁻¹¹. Alvarez *et al.* señalan que el pH del medio de disolución modificará la velocidad de disolución debido a la solubilidad del fármaco o los recubrimientos, como es el caso de la morfina, la cual se formula con un recubrimiento polimérico (Eudragit) el cual, a pH básico, presenta una mayor velocidad de disolución, debido a que el carácter del recubrimiento es ácido²⁴. Sanghui *et. al.* mencionan la influencia del pH del medio de disolución en los comprimidos de Teofilina, donde a un pH

bajo (1.2), se obtiene mayor velocidad de disolución lo que es contrario a lo que ocurre a valores de pH altos (7.4)²⁵.

- b) **Presencia de gases disueltos en el medio de disolución.** El medio debe ser desgasificado, para evitar la formación de burbujas en la forma farmacéutica, que no permiten la humectación de la mismas¹¹.
- c) **Efecto del ión común.** La presencia de sales afecta la solubilidad del fármaco. Las sales modifican también la densidad, la viscosidad y el coeficiente de difusión del fármaco¹¹.
- d) **Temperatura.** La variación de la temperatura del medio modifica la solubilidad del fármaco, así como la densidad y la viscosidad del mismo¹¹. Jalil *et. al.* estudiaron el efecto de la temperatura del medio sobre la disolución de microcápsulas de Fenobarbital elaboradas con ácido DL-Láctico, observando que la liberación del fármaco se ve afectada de manera inversamente proporcional al incremento de la temperatura²⁶.

2.3.5 Relacionados con el equipo.

- a) **Excentricidad de la agitación, alineación de la paleta o canastilla y vibración.** El efecto es poco predecible, ya que al existir excentricidad en la agitación, no se garantiza que esta sea homogénea en el vaso de disolución, lo que ocurre también si no está alineado el elemento agitador o si hay vibración en el equipo¹¹.
- b) **Velocidad de agitación.** Es poco predecible el efecto de la agitación ya que es especificada para cada fármaco¹¹. Sanghui *et. al.* señalan que, a mayor velocidad de agitación, (100 rpm), aumenta la velocidad de disolución de comprimidos de clorhidrato de Fenilpropanolamina, debido a que existe una mayor difusión de las partículas en el medio de disolución²⁵.

2.4 Disolución para tabletas.

La prueba de disolución fue implementada oficialmente para 15 medicamentos en el año de 1979 en Estados Unidos de Norteamérica, como requisito de control de calidad, debido a los problemas

ocasionados por la biodisponibilidad de los fármacos. Años más tarde, el número de medicamentos sometidos a esta prueba se incrementó. Hasta 1985, la prueba de disolución para tabletas de paracetamol se incluyó oficialmente en la United States Pharmacopeia (USP) y en la 5ª edición de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) en el año de 1988²⁷⁻²⁹.

2.5 Tabletas.

Una tableta es un preparado sólido que se obtiene por compresión o moldeo, que contiene el o los principios activos y aditivos. Generalmente se presenta en forma discoide, plana, ranurada y de tamaño variado y que, cuando es necesario, puede ser cubierta por una película que no modifica la forma original³⁰⁻³³.

Ventajas.

- ✓ No permiten adulteración posterior a su manufactura.
- ✓ Dosificación única.
- ✓ Precisión en dosis y una pequeña variabilidad en contenido.
- ✓ Fácil de empacar y trasladar.
- ✓ Gran estabilidad mecánica, química y microbiológica.
- ✓ Fácil de administrar.
- ✓ Versatilidad en cuanto a forma, tamaño y posología.

Desventajas.

- ✓ Algunos fármacos no resisten la compresión.
- ✓ Para fármacos con baja disolución, se requieren cuidados especiales en la formulación.
- ✓ No apto para niños y ancianos.
- ✓ Algunos fármacos se degradan por vía gastrointestinal

2.6 Métodos de fabricación para tabletas.

Existen tres métodos para la fabricación de tabletas por compresión directa, granulación húmeda y granulación seca (Figura 1).

2.6.1 Compresión directa.

Es una técnica de fabricación sencilla y de alto rendimiento en producción. El equipo requerido es mínimo. Este método es adecuado para fármacos sensibles al calor³⁵⁻³⁹.

Ventajas

- ✓ Menor número de operaciones unitarias en el proceso.
- ✓ El espacio ocupado es menor.
- ✓ Menor tiempo en el proceso.
- ✓ Menor consumo de energía.
- ✓ El bajo contenido de humedad en el proceso, brinda mayor estabilidad a la forma farmacéutica
- ✓ Las partículas se disgregan en partículas primarias.
- ✓ Menor cantidad de excipientes.
- ✓ Menor cantidad de equipo utilizado para la fabricación
- ✓ Menor tiempo horas hombre
- ✓ Actualmente es el método de fabricación más utilizado.

Desventajas

- ✓ Un alto porcentaje del activo en la tableta provoca problemas con la compactación.
- ✓ El costo de los excipientes es más alto.
- ✓ Pueden existir problemas de segregación.
- ✓ Menor velocidad de tableteado.
- ✓ Mayor problema de laminación.

2.6.2 Granulación.

Este método ofrece una alternativa al proceso de compresión directa. Existen dos tipos de granulación:

2.6.2.1 Granulación húmeda.

Es un método tradicional, el cual se elige por las características reológicas del fármaco. En este método se humedece el fármaco con una solución que contiene un aglutinante, formando con esto gránulos que tienen mejores características de flujo, procediendo posteriormente a comprimir los gránulos con los demás excipientes^{34, 36, 38}.

Ventajas.

- ✓ Provee de buenas características de flujo a la mezcla.
- ✓ Disminuye la segregación de polvos.
- ✓ Mejora la distribución del desintegrante.
- ✓ Reducción de liberación de polvos al medio ambiente.
- ✓ Mayor velocidad de tableteado.

- ✓ Menores problemas durante la compresión.

Desventajas

- ✓ Mayor número de operaciones unitarias durante el proceso.
- ✓ Mayor área y equipo requerido durante el proceso que para compresión directa.
- ✓ No adecuado para fármacos termolábiles.
- ✓ Mayor tiempo requerido para la fabricación.

2.6.2.2 Granulación seca o precompresión.

En este método, se comprime la mezcla de polvos en seco y se procede posteriormente a molerse hasta un tamaño de partícula determinado, volviendo a comprimir posteriormente^{36,38}.

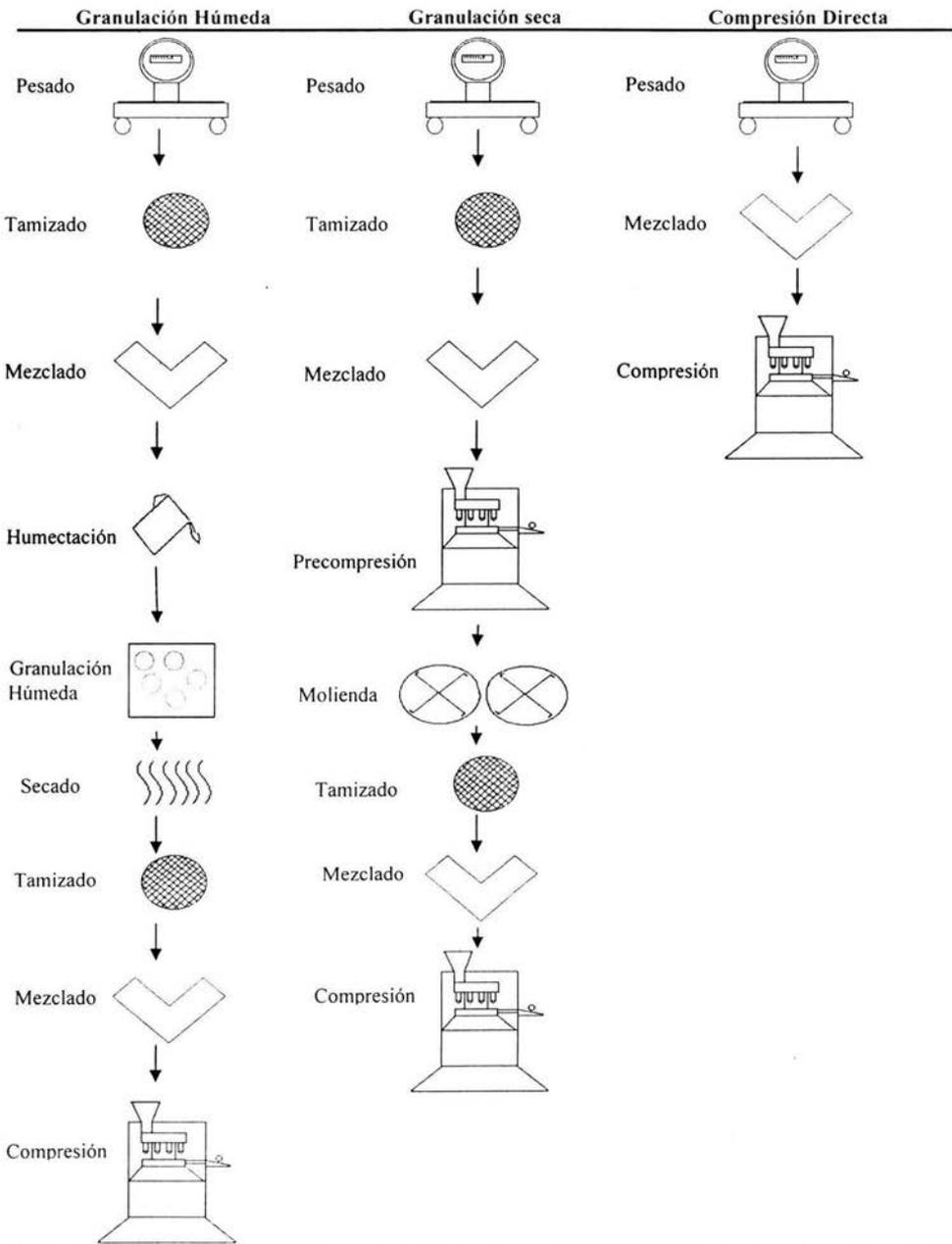
Ventajas

- ✓ Provee de buenas características de flujo a la mezcla.
- ✓ Disminuye la segregación de polvos.
- ✓ Mejora la distribución de desintegrante.
- ✓ Elimina agua y disolventes en el proceso.

Desventajas

- ✓ Pasos múltiples en el proceso.
- ✓ Espacio y equipamiento requerido para el proceso mayor que para compresión directa.
- ✓ Equipo específico para el proceso.

Figura 1 Etapas requeridas en la fabricación de tabletas ⁴⁰⁻⁴¹.



2.7 Componentes para tabletas fabricadas por compresión directa.

Además del fármaco, las tabletas contienen una cantidad de excipientes, clasificándolos en dos grupos de acuerdo con su función en la tableta⁴⁰⁻⁴².

- a) Los materiales que contribuyen a impartir características de procesamiento y compresión, siendo éstos los diluyentes y agentes antifricción, los cuales tienen ciertas características de tamaño y distribución de partícula, humedad, características de compresión y compactabilidad.
- b) Los materiales que contribuyen a impartir características físicas deseables a la tableta terminada, siendo estos desintegrantes, colorantes y saborizantes.

2.7.1 Diluyentes.

Los diluyentes se adicionan para dar volumen a la tableta e impartirle un tamaño práctico para comprimirla. En la tabla II se refieren algunos ejemplos de ellos⁴⁰⁻⁴³.

Tabla II. Algunos diluyentes comúnmente utilizados para tabletas⁴⁰⁻⁴³.

Diluyentes	Nombre Comercial	Rango de uso
Lactosa	Lactochem, Microtose, Pharmatose, Tablettose	10% - 80%
Carbonato de Calcio	Cal-Carb, Millicar	10% - 80%
Sulfato de calcio anhidro	Destab	10% - 80%
Fosfato bibásico de calcio dihidratado	Emcompress, Cafos, Calsta	10% - 80%
Celulosa Microcristalina	Avicel, Emcocel, Fibrocel, Tabulose, Helmcel	10% - 80%
Celulosa polvo	Helmcel, Samacel, Solka-floc	10% - 80%
Manitol	Pearlitol	10% - 80%
Sorbitol	Hydez, Neosorb	10% - 80%

2.7.2 Desintegrantes.

Una vez que las tabletas toman contacto con un medio líquido necesitan disminuir la cohesividad introducida a la tableta por la compresión, con la finalidad de favorecer su disgregación y disolución, por lo cual es necesario adicionar desintegrantes, ya que mejoran las fuerzas de capilaridad en la tableta, provocando la introducción del agua. En la tabla III se refieren algunos ejemplos de ellos⁴⁰⁻⁴³.

Tabla III. Algunos desintegrantes comúnmente utilizados para tabletas⁴⁰⁻⁴³.

Desintegrante	Nombre comercial	Rango de uso
Celulosa Microcristalina	Avicel, Emcocel, Fibrocel, Vivaces	5.0% - 15%
Celulosa polvo	Cepo, Eccema, Sanacel, Solka-floc	5.0% - 15%
Croscarmelosa sódica	Ac-di-sol, Nymcel ZSX, Pharmacel XL, Primellose, Solotab	0.5% - 5.0%
Crospovidona	Kollidon C1, Polyplasdone XL,	2.0% - 5.0%
Almidón	Aytex P, Flufte W, Melojel, Paygel, Purity	3.0% - 15%
Almidón Pregelatinizado	Instantstarch, Prejel, Primojel, Lycatab PGS	5.0% - 10 %
Ácido Algínico	Kelacid, Protacid	1.0% - 5.0%
Carboximetilcelulosa sódica	Aquasorb, Blanose, Cekol, Nymcel	1.0% - 6.0%

2.7.3 Agentes antifricción.

Los agentes antifricción cumplen varias funciones, ya que impiden que el material se adhiera a la superficie de las matrices y punzones y reducen la fricción interparticular. Estos se pueden clasificar en tres grupos⁴⁰⁻⁴³:

2.7.3.1 Lubricantes.

Su mecanismo de acción radica en interponerse entre los demás constituyentes de una tableta y la pared seca de la tolva, matriz y punzones, formando una capa intermedia. La adición del lubricante se da en el último paso de mezclado³⁸⁻⁴⁰. En la tabla III se refieren ejemplos de algunos de ellos.

Tabla IV. Algunos agentes antifricción comúnmente utilizados para tabletas .40-41,43.

Lubricantes	Nombre comercial	Rango de uso
Lubricantes Solubles		
Polietilen glicol	Breox, Carbowax, Lutrol, Rehenes.	1.0% - 2.0%
Luaril sulfato de sodio	Maprofix 563, Stepanol, Elfan 240	1.0% - 2.0%
Benzoato de sodio	Benzoato de sodio	2.0% - 5.0%
Lubricantes Insolubles		
Estearato de magnesio	HyQual	0.25% - 5.0%
Estearato de zinc	HyQual	0.5% - 1.5%
Estearato de calcio	HyQual	1.0%
Ácido esteárico	Crodacid, Industrane, Pristerene.	1.0% - 3.0%
Talco	Magsil osmanthus, Puralc	1.0% - 10%

2.7.3.2 Antiadherentes.

Algunos materiales funden por las fuertes propiedades adhesivas entre matrices y punzones, lo que no se debe a un efecto de fricción, sino que es resultado de la adherencia de los punzones. Esto se puede observar cuando la superficie de la tableta brilla (este efecto se llama "picking"), lo que se puede minimizar adicionando

antiadherentes³⁸⁻⁴⁰. En la tabla III se refieren algunos ejemplos de antiadherentes.

Tabla V. Algunos antiadherentes comúnmente utilizados para tabletas.

Antiadherente	Nombre comercial	Rango de uso
Estearato de calcio	HyQual	1.0%
Ácido esteárico	Crodacid, Industrene, Pristerene	1.0% - 3.0%
Estearato de magnesio	HyQual	0.25% - 5.0%
Parafina	Catation	1.0% - 3.0%
Talco	Magsil osmanthus, Purlalc	1.0% - 10%
Dióxido de silicón coloidal	Aerosil, Cabosil	0.1% - 0.5 %

2.7.3.3 Deslizantes.

Se adicionan a la formulación para mejorar las propiedades de flujo de los constituyentes de la tableta, proporcionado un adecuado arreglo de las partículas dentro y hacia el final de la tolva, reduciendo las tendencias adhesivas entre partículas y la fricción interparticular del sistema^{37,39,41}. En la tabla III se mencionan ejemplos de deslizantes.

Tabla VI. Algunos deslizantes comúnmente utilizados para tabletas.

Deslizantes	Nombre comercial	Rango de uso
Silicato de calcio	Silicato de calcio	1% - 3%
Óxido de magnesio	Destab, Magnyox	1% - 3%
Carbonato de magnesio	Carbonato de magnesio	0.5% - 1.0%
Talco	Magsilosmanthus, Purlalc	1.0% - 10%

2.8 Análisis que se le realizan comúnmente a las tabletas.

Es indispensable garantizar la calidad de la tableta para asegurar la eficacia del fármaco contenido en las tabletas, por lo cual es necesario realizarles los siguientes análisis encaminados a asegurar esto⁴⁴:

- a) Descripción o apariencia.
- b) Valoración de principio activo.
- c) Ensayos de identidad.
- d) Peso promedio.
- e) Variación de peso.
- f) Dureza.
- g) Friabilidad.
- h) Desintegración.
- i) Uniformidad de dosis
- j) Disolución.

2.8.1 Descripción o apariencia.

Esta prueba se emplea para describir las características físicas de un producto mencionado en su monografía individual, como pueden ser forma, color, olor, homogeneidad, etc.

2.8.2 Valoración del principio activo

Este método se emplea para determinar la concentración que se tiene del principio activo, en el lote.

2.8.3 Ensayos de identidad

Esta prueba se emplea para poder identificar mediante reacciones, análisis espectroscópicos, cromatográfico, etc., que se tiene el compuesto de interés.

2.8.4 Peso promedio.

Esta prueba es un indicativo de la media de peso dentro de un proceso de tableteado.

2.8.5 Variación de peso.

La prueba es un indicativo de una distribución homogénea del peso en las tabletas, durante el proceso de tableteado.

2.8.6 Dureza.

Compendialmente la dureza de una tableta, se considera la fuerza necesaria para romper diametralmente, despostillar o fraccionar el

comprimido, esta prueba es crítica para la calidad del producto, ya que indica la variación de compresión.

2.8.7 Friabilidad.

Esta prueba se emplea para conocer la habilidad del comprimido a resistir los golpes y/o abrasión, a los cuales es sometido el medicamento en el momento de ser acondicionado, empacado, etc., pudiendo determinar esta con la siguiente fórmula.

$$\% \text{ Friabilidad} = \frac{\text{Peso inicial} - \text{Peso final}}{\text{Peso inicial}} \times 100 \quad (\text{Ecuación 1}).$$

2.8.8 Tiempo de desintegración.

La prueba se basa en el tiempo requerido por las tabletas para reblandecerse o disgregarse en un medio líquido bajo condiciones establecidas.

2.8.9 Uniformidad de dosis.

Compendialmente esta prueba provee al formulador un rango de principio activo contenido en la forma farmacéutica, el cual proporciona información acerca del comportamiento del principio activo en la formulación, al momento de la compresión.

2.8.10 Disolución

Este método se emplea para determinar el cumplimiento de los requisitos de la liberación de una determinada cantidad de activo en un tiempo establecido para la monografía individual, excepto cuando el marbete especifique que son tabletas masticables, y a menos que se especifique lo contrario en la monografía correspondiente.

2.9 Formulación.

Un aspecto importante en la formulación, es saber a quién está dirigida la forma farmacéutica y de esta forma tomar consideraciones como son: color, sabor, material de empaque, tamaño y forma de la tableta, etc.

La formulación de formas sólidas orales, en particular de tabletas, ha tenido gran desarrollo. Actualmente cerca del 60 % de las tableteadoras son de alta velocidad, los procesos de control automatizados y existe disponibilidad de nuevos materiales, lo que ha favorecido el avance de la compresión directa^{34,45}.

Algunos de los factores que es necesario evaluar dentro de una formulación son los siguientes:

- ✓ Cantidad de principio activo.
- ✓ Atributos deseados en la tableta.
- ✓ Bajo costo.
- ✓ Proceso económico.
- ✓ Reproducibilidad lote a lote.

Los resultados del estudio de formulación y preformulación, permiten seleccionar los excipientes más apropiados y las condiciones para trabajar, que favorezcan la estabilidad del fármaco.

Para que los excipientes puedan ser utilizados en una formulación, deben cumplir con los siguientes parámetros^{34,45}:

- a) Ser fisiológicamente inertes.
- b) Ser estables física y químicamente en combinación con el fármaco.
- c) Tener un bajo costo.
- d) No deben ser tóxicos.
- e) No deben disminuir la biodisponibilidad del fármaco.
- f) Estar disponibles en el mercado.

2.10 Preformulación.

La preformulación comienza cuando se sintetizan nuevos fármacos que han demostrado adecuada acción farmacológica. Posteriormente, se enfocan los estudios en las propiedades fisicoquímicas del nuevo compuesto y en cómo éstas se pueden ver afectadas por la forma de dosificarlo, entendiendo que estas propiedades son necesarias para el diseño de la formulación o como soporte para las modificaciones moleculares. Por otra parte, los estudios de compatibilidad tiene como fin obtener buenas formulaciones y no encontrar posteriormente que la forma farmacéutica era inestable^{34,45}.

Es posible evaluar la estabilidad de un fármaco por estudios térmicos, ya que pueden observarse cambios en su punto de fusión u observar evaporación, transiciones sólido-sólido y descomposiciones.⁴⁶⁻⁴⁷

La información de un estudio de preformulación dependerá de la forma farmacéutica deseada. A continuación, se presenta una lista de parámetros a considerar en un estudio de preformulación para sólidos^{34,45}:

- A. Propiedades físicas
 - a. Descripción
 - b. Olor
 - c. Color
 - d. Sabor
 - e. Estructura Cristalina (Polimorfismo)
 - f. Temperatura de fusión

- B. Mecánicas
 - a. Angulo de reposo
 - b. Velocidad de flujo
 - c. Densidad aparente
 - d. Densidad compactada
 - e. Índice de Carr
 - f. Índice de Hausner

- C. Propiedades Fisicoquímicas
 - a. Solubilidad

- D. Propiedades Biológicas
 - a. Toxicidad
 - b. Dosis
 - c. Vía de administración
 - d. Acción Farmacológica o Terapéutica
 - e. Efectos adversos
 - f. Metabolismo

- E. Propiedades químicas
 - a. Productos de degradación
 - b. Incompatibilidad (Interacción Fármaco-Excipiente)

- F. Técnicas de identificación
 - a. Espectroscopía
 - 6.1 Cromatografía (Capa fina, Papel, Columna, Gases, Líquidos de alta resolución, etc.)
 - 6.3 Absorción en el Infrarrojo

- G. Excipientes
 - a. Descripción
 - b. Categoría
 - c. Solubilidad
 - d. Compatibilidad
 - e. Funciones
 - f. Intervalo de uso

2.10.1 Propiedades mecánicas.

En los estudios de preformulación se estudian las propiedades reológicas para la formulación de tabletas, ya que tienen influencia en algunas operaciones de la producción^{43,48-49}.

Factores tales como la velocidad de flujo, ángulo de reposo, densidad aparente, densidad compactada, Índice de Hausner e Índice de Carr, son determinaciones que se realizan para conocer las características de flujo de los materiales que se van a utilizar en el proceso de tableteado^{48,50-51}.

2.10.1.1 Velocidad de flujo.

La velocidad de flujo es una alternativa para conocer la resistencia al movimiento por parte de las partículas, es decir, fluir libremente a través de un orificio de salida, pronosticando el comportamiento dentro de la tolva, lo que garantiza una tableta uniforme en peso y dosis, y permite tener incrementos en la producción. Por lo tanto, de acuerdo con las características de flujo, se pueden elegir y descartar excipientes que no favorezcan un flujo libre^{49,52}.

2.10.1.2 Angulo de reposo.

El ángulo de reposo es igual al coeficiente de rozamiento existente entre partículas, así como la cohesividad interna y la fricción. En cuanto las partículas de un polvo son grandes e irregulares en su superficie, mayor será su ángulo de reposo. Esta prueba es apropiada para polvos que tienen partículas mayores a 15 μ m, ya que los efectos cohesivos son mínimos y el coeficiente de fricción puede ser mayor dependiendo de las características de las partículas. El ángulo de reposo (θ) se obtiene con la siguiente ecuación^{48-49,52}:

$$\text{Tangente } \theta = \frac{H}{R} \quad (\text{Ecuación 2}).$$

Donde H es la altura del montículo formado por el polvo en un plano horizontal, θ es el ángulo de reposo y R es el radio. Se pueden

clasificar las características de flujo de acuerdo con el ángulo de reposo, como se muestra en la tabla VII.

Tabla VII. Interpretación del ángulo de reposo. ^(48,50-51).

Angulo de reposo	Características de flujo
20 – 25	Excelente
25 – 30	Bueno
30 – 40	Regular
> 40	Pobre

2.10.1.3 Densidad aparente.

La densidad aparente de un polvo posiblemente influye en la compresibilidad, porosidad, disolución y en otras propiedades de las tabletas, por lo cual es necesario conocer la densidad de cada uno de los polvos. Los polvos no constan de partículas de forma esférica ni de tamaño uniforme, esto hace suponer que las partículas de los polvos, al ser colocadas en un recipiente, pueden adoptar cualquier disposición intermedia entre los tipos ideales de empacamiento, que son el romboédrico y el cúbico. La densidad aparente (δ_a) es una relación entre el peso y el volumen de la masa total. La siguiente ecuación sirve para calcularla ^{49,51-52}.

$$\delta_a = \frac{M}{V_b} \quad (\text{Ecuación 3}).$$

Donde M es el peso de la mezcla utilizada, δ_a es la densidad aparente y V_b es el volumen ocupado por la masa, el valor esta dado en gramos / centímetro³.

2.10.1.4 Densidad compactada.

La densidad compactada es una medida de la porosidad de los polvos, que depende del largo y la forma de las partículas. Si la forma de las partículas tiende a ser heterogénea, es alta la densidad

compactada y por el contrario, si el tamaño de las partículas es más uniforme, la densidad compactada disminuye, debido a que las partículas más pequeñas tienden a filtrarse y colocarse entre las más grandes, obteniéndose porosidades bajas. Mediante la siguiente ecuación se puede calcular la densidad compactada (δ_c):

$$\delta_c = \frac{M}{V_b} \quad (\text{Ecuación 4}).$$

Donde M es el peso de la mezcla utilizada, δ_c es la densidad compactada y V_b es el volumen que ocupa la masa después de ser golpeado para reducir la porosidad, el valor está dado en gramos / centímetro³ ^{49-50,52}.

2.10.1.5 Índice de Hausner.

El índice de Hausner es una determinación que utiliza números adimensionales para describir las características del flujo de las partículas, utilizando una relación entre densidad aparente y densidad compactada, y se calcula en función de la siguiente ecuación:

$$\text{Índice de Hausner} = \frac{\delta_a}{\delta_c} \quad (\text{Ecuación 5}).$$

Donde δ_a es la densidad aparente y δ_c es la densidad compactada. En la tabla VIII se puede observar la clasificación de las características de flujo de acuerdo con el Índice de Hausner ^{49-50,52}.

Tabla VIII. Interpretación del índice de Hausner ^{41,46,50}.

Índice de Hausner	Características de flujo
< 1.25	Flujo Excelente
1.25 – 1.5	Buen flujo
>1.5	Pobre flujo

2.10.1.6 Índice de Carr.

El índice de Carr, es una medida de flujo libre, es la medida del porcentaje de compresibilidad. De esta forma, se puede conocer el flujo de las partículas y se puede clasificar de acuerdo a la tabla IX. La ecuación para determinar el % de compresibilidad es la siguiente:

$$\% \text{Compresibilidad} = \frac{\delta_c - \delta_a}{\delta_c} \times 100 \quad (\text{Ecuación 6}).$$

Donde δ_c es la densidad compactada y δ_a es la densidad aparente^{49-50,52}.

Tabla IX. Interpretación de índice de Carr^{43,48,52}.

% Compactación	Características de flujo
5 – 12	Excelente
12 – 16	Bueno
18 – 22	Regular
23 – 35	Pobre
33 – 38	Muy pobre
> 40	No fluye

2.11 Utilización del diseño de experimentos para la formulación de medicamentos

Las ideas de Sir Ronald A. Fisher revolucionaron el análisis de datos y sentaron las bases actuales del diseño de experimentos.

Como Fisher construyó el diseño de experimentos de situaciones particulares de la agricultura en el Rothamsted Agricultural Experiment Station de Londres, varios nombres, como parcelas divididas, bloques, niveles, tratamiento, etc., se incorporaron a la terminología estadística y permanecen en la actualidad.

Un experimento diseñado es una prueba o serie de pruebas en las cuales se inducen cambios deliberados en las variables de entrada de

un proceso, de manera que sea posible observar e identificar las causas de los cambios en la respuesta de salida.

Cuando se desean estudiar varios factores que interactúan simultáneamente sobre la variable de trabajo, es importante saber que un diseño de experimentos, permite conocer la ocurrencia del fenómeno dentro de los límites que se estudian. Este tipo de diseños se denominan comúnmente factoriales.

Los factoriales se denotan como n^f , donde n es el número de niveles y f el número de Factores.

Un factorial 2^2 tiene 2 factores a 2 niveles cada factor, un factorial 2^3 tiene 3 factores con 2 niveles cada factor, un factorial 3^2 tiene 2 factores con 3 niveles cada factor, un factorial 3^3 tiene 3 factores con 3 niveles cada factor, etc.

El número de tratamientos de cada factorial se puede calcular de la relación n^f , así un factorial 2^2 tendrá 4 tratamientos, un factorial 2^3 tendrá 8 tratamientos, un factorial 3^2 tendrá 9 tratamientos, un factorial 3^3 tendrá 27 tratamientos, etc.⁶⁰⁻⁶¹.

2.12 Analgésicos y antipiréticos

Estos fármacos actúan inhibiendo la prostaglandina sintetasa. Los paraaminofenoles son aminobencenos derivados de la acetanilida, cuya actividad antipirética fue descubierta por Chan y Hepp en 1886. Sin embargo, su extrema toxicidad estimuló la búsqueda de otros compuestos estructuralmente similares, lo cual llevó al desarrollo del paracetamol. El paracetamol es uno de los fármacos más importantes para el tratamiento de dolor de grado leve a moderado, cuando no se requiere un efecto antiinflamatorio⁵⁵⁻⁵⁶.

2.12.1 Paracetamol

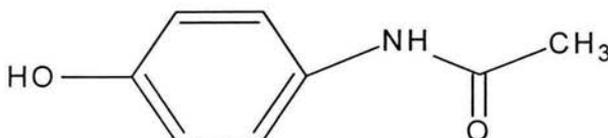


Figura 2. Estructura del paracetamol.

El paracetamol se conoce con los nombres de 4-hidroxiacetanilida, N-(4-hidroxifenil) acetamida, *p*-hidroxiacetanilida, *p*-acetaminofenol, paracetamol, Abensanil, Acamol. El paracetamol es un polvo blanco, con un peso molecular de 151.17 g y un punto de fusión de 169-170.5°C, soluble en agua caliente, metanol, acetona, acetato de etilo, dimetilformamida; ligeramente soluble en agua fría, eter. Las características ligeramente básicas del paracetamol ($pK_a = 9.5$), indican que es soluble en soluciones ácidas. Presenta un máximo de absorción de radiación ultra violeta (U.V) a 250 nm en etanol. Su producto de degradación es el *p*-Aminofenol, conocido comúnmente como Activol o Azol, con un punto de fusión de 189.6-190.2°C⁵⁶⁻⁵⁸.



Figura 3. Estructura del *p*-Aminofenol, producto de degradación del paracetamol.

2.12.2 Farmacocinética.

El paracetamol se administra por vía oral. La absorción se relaciona con la velocidad de vaciado gástrico, y suelen lograrse concentraciones plasmáticas máximas en 30 a 60 minutos. El paracetamol se fija muy poco a proteínas plasmáticas, y en parte se metaboliza en el hígado, transformando el paracetamol en sulfato y glucurónido de paracetamol, que son farmacológicamente inactivos; menos del 5% de la dosis se excreta sin cambios. Un metabolito muy activo, la N-acetil-*p*-benzoquinona, es tóxico a grandes dosis, tanto para el hígado como para los riñones. La vida media de eliminación del paracetamol es de 2 a 3 horas. En dosis tóxicas o enfermedades hepáticas, la vida media puede aumentar al doble^{55,59-60}.

2.12.3 Efectos adversos.

En dosificación terapéutica, el paracetamol muestra efectos adversos insignificantes. Sin embargo, es una hepatotóxina muy peligrosa cuando se ingiere una sobredosis. Puede llegar a causar nefritis intersticial y necrosis papilar, complicaciones debidas principalmente a la fenacetina^{55,59-60}.

2.13 Presentaciones.

El paracetamol se presenta, para la venta libre, con gran cantidad de nombres comerciales (ANACIN-3, DATRIL, PANADOL, TYLENOL, etc.), en tabletas de 80 mg, 160 mg, 325 mg, 500 mg y 600 mg. Las presentaciones también incluyen cápsulas de 325 mg y 500 mg, tabletas masticables de 80 mg, elixires de 120 mg/5mL, 160 mg/5mL y 320 mg/5mL, soluciones de 100 mg/mL, 3.2 g/100mL, 3.334g/100mL, supositorios de 120 mg, 125 mg, 135 mg y 650 mg y Jarabe de 60 mg/5mL.⁶⁰⁻⁶¹

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A lo largo de los años no se consideró importante la disolución en la etapa de formulación de un nuevo producto; sin embargo, en los últimos años se ha considerado la caracterización de los perfiles de disolución como un parámetro esencial para evaluar las propiedades de una formulación, ya que la disolución es de suma importancia para que se lleve a cabo el proceso de absorción de un fármaco y también es un predictor de la biodisponibilidad. Por tal motivo, en el desarrollo de nuevas formulaciones es importante utilizar la disolución como un parámetro a considerar en el desarrollo de las mismas, con lo que se garantice una absorción adecuada del fármaco.

4. HIPÓTESIS

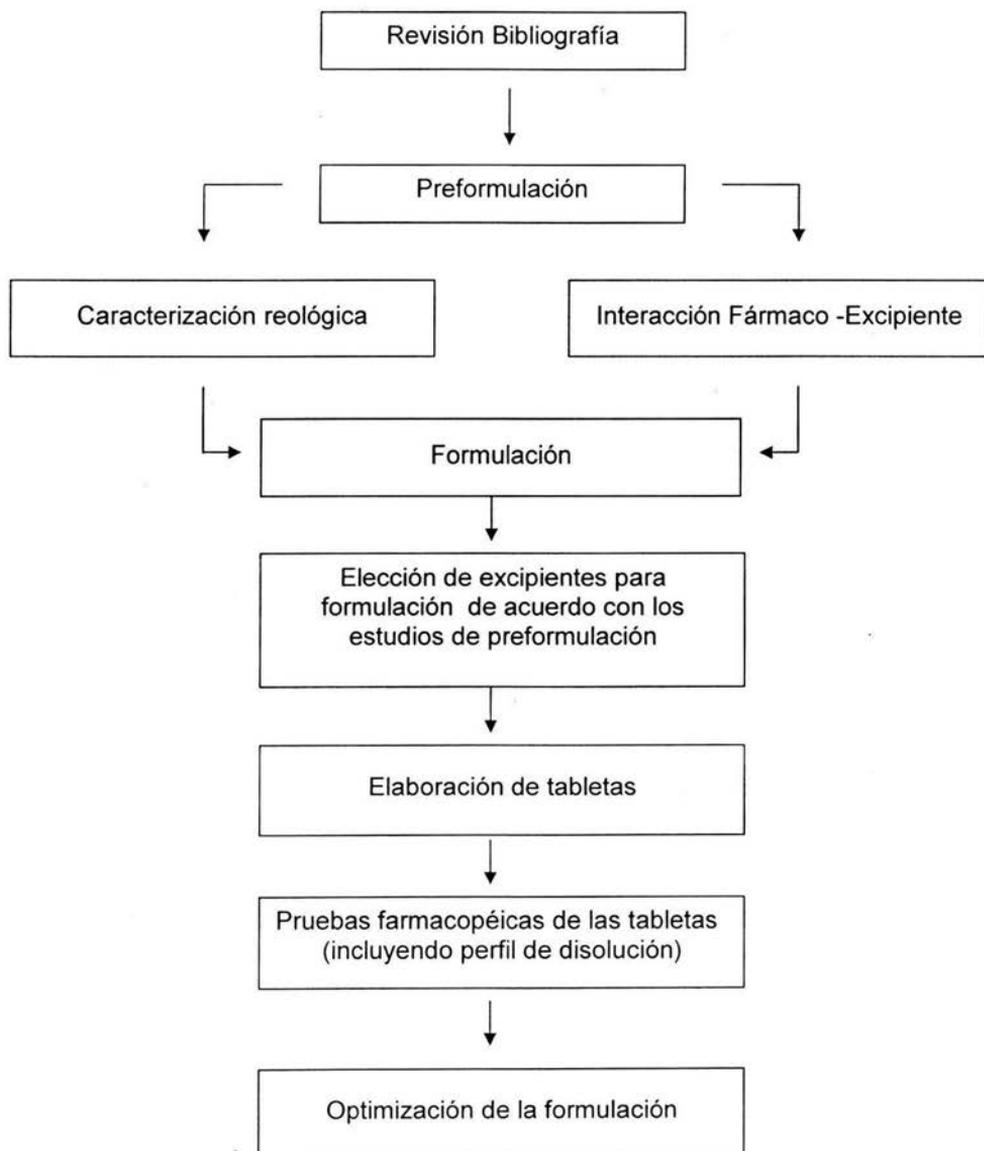
Utilizando los resultados de los perfiles de disolución de las formulaciones propuestas, se diseñará y optimizara una formulación de paracetamol que presente una disolución adecuada y que cumpla con los controles de calidad indicados en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 7ª Edición.

5. OBJETIVO

Diseñar una formulación de tabletas por compresión directa, conteniendo paracetamol como principio activo, la cual cumplirá con los requerimientos Farmacopéicos de Disolución.

5.1 Objetivos particulares

- 5.1.1 Proponer formulaciones a partir de los excipientes seleccionados con base en un diseño experimental.
- 5.1.2 Optimizar la formulación a partir de los perfiles de disolución.

6. ACTIVIDADES.

7. MATERIAL, REACTIVOS Y EQUIPO.

7.1 Reactivos y Disolventes.

Tabla X. Reactivos utilizados

Reactivos	Fabricante	Número de lote
Fosfato de potasio monobásico	J.T. Baker	Sin lote
Fosfato de sodio dibásico	Tecnica Química S.A.	Sin lote
Acetato de sodio	J. T. Baker	Sin lote
Metanol grado HPLC	Burdick & Jackson	CB 490
Ácido acético glacial	Técnica Química S.A.	Sin lote
Hidróxido de sodio	Merck	109562

Tabla XI. Materias primas para formulación

Compuesto	Distribuidor	Lote
Acetaminofen DC 90	Helm de México S.A. de C.V.	0093897v941
Helmcel 100	Helm de México S.A. de C.V.	0864
Helmcel 200	Helm de México S.A. de C.V.	51161
Pharmatose DCL 11	Helm de México S.A. de C.V.	203722
Pharmatose DCL 21	Helm de México S.A. de C.V.	301109
Croscarmelosa sódica	Helm de México S.A. de C.V.	00703
Glicolato sódico de Almidón	Helm de México S.A. de C.V.	SSGT051-1
Acido esteárico	Helm de México S.A. de C.V.	B011786
Estearato de magnesio	Helm de México S.A. de C.V.	A47043
Aerosil	Helm de México S.A. de C.V.	Sin lote
Talco	Helm de México S.A. de C.V.	Sin lote

7.2 Material

- ✓ Papel filtro 7 micras (Whatman #42)
- ✓ Papel filtro poro mediano
- ✓ Membrana para filtro de 0.45 micras (Gelman)
- ✓ Matraz aforado de 100 mililitros
- ✓ Matraz aforado de 50 mililitros
- ✓ Matraz aforado de 25 mililitros
- ✓ Matraz aforado de 10 mililitros
- ✓ Matraz Erlenmeyer de 1 litro
- ✓ Matraz Erlenmeyer de 500 mililitros
- ✓ Matraz Erlenmeyer de 250 mililitros
- ✓ Matraz Erlenmeyer de 100 mililitros
- ✓ Vaso de precipitado de 1 litro
- ✓ Vaso de precipitado de 500 mililitros
- ✓ Vaso de precipitado de 100 mililitros
- ✓ Probeta graduada de 1 litro
- ✓ Probeta graduada de 500 mililitros
- ✓ Probeta graduada de 250 mililitros
- ✓ Bureta de 25 mililitros
- ✓ Tubos de prueba de 20 mililitros
- ✓ Pipeta volumétrica de 1 mililitros
- ✓ Pipeta graduada de 10 mililitros
- ✓ Pipeta graduada de 5 mililitros
- ✓ Pipeta graduada de 2 mililitros
- ✓ Pipeta graduada de 1 mililitro
- ✓ Crisoles de aluminio para muestras no volátiles (Perkin Elmer)
- ✓ Jeringas de 5 mililitros
- ✓ Matraz Kitazato
- ✓ Embudo Büchner

7.3 Equipo.

Tabla XII. Equipo y sus características.

Equipo	Marca	Modelo
Disolutor	Vankel	VK 700
Balanza Analítica	Mettler	PM 400
Termobalanza	Mettler	LP 16
Fragilizador	Mayasa	----
Durómetro	Vanderkamp	VK 200
Compactador	Erweka	SVM
Flujómetro	Erweka	----
Microbalanza	Mettler	MT 5
Columna C 18, 35 μ m, 4.6 X 75mm	Waters	----
Espectrofotómetro UV	Perkin Elmer	Lamda 2
Calorímetro Diferencial de Barrido	Perkin Elmer	DSC 7
Cromatógrafo de líquidos de alta resolución		
Inyector	Waters	746
Detector UV	Spectroflow Analytical Kratos Division	783
Bomba	Hitachi Analytical Kratos Divison	----
Integrador	Waters	746
Baño de agua	Precision Scientific	180
Bomba de vacío	Mel de México S.A.	----
Mezclador con capacidad de 5 gramos	Sin marca	----

8. METODOLOGÍA

8.1 Interacción Fármaco-Excipiente

8.1.1 Determinación del comportamiento térmico de Paracetamol.

- a) Se pesaron aproximadamente de 3 a 5 mg de fármaco en un crisol de aluminio para muestras no volátiles y se selló el crisol.
- b) Se colocó el crisol en el calorímetro, y se realizó el estudio bajo las siguientes condiciones:
 - ✓ flujo de nitrógeno de 25 mL/min.
 - ✓ velocidad de calentamiento de 15°C/min.
 - ✓ rango de calentamiento 50 a 250°C.
- c) Se realizó el estudio por duplicado.

8.1.2 Determinación del comportamiento térmico de los excipientes.

- a) Se pesaron aproximadamente de 3 a 5 mg del excipiente en un crisol de aluminio para muestras no volátiles y se selló el crisol.
- b) Se colocó el crisol en el calorímetro, y se realizó el estudio bajo las siguientes condiciones:
 - ✓ flujo de nitrógeno de 25 mL/min.
 - ✓ velocidad de calentamiento de 15°C/min.
 - ✓ rango de calentamiento 50 a 250°C.
- c) Se realizó el estudio por duplicado.

8.1.3 Estudios de Interacción Fármaco-Excipiente.

- a) Se pesó aproximadamente un gramo de paracetamol y un gramo del excipiente.
- b) Se colocaron en un mezclador con capacidad de 5 g., y se mezclaron durante 3 minutos.
- c) Se pesaron aproximadamente de 3 a 5 mg de la mezcla binaria en un crisol de aluminio para muestras no volátiles y se selló el crisol.
- d) Se colocó el crisol en el calorímetro DSC7 Perkin Elmer, y se realizó el estudio por duplicado bajo las siguientes condiciones:
 - ✓ flujo de nitrógeno de 25 mL/min.
 - ✓ velocidad de calentamiento de 15°C/min.
 - ✓ rango de calentamiento 50 a 250°C

8.2 Caracterización Reológica de los Excipientes.

8.2.1 Ángulo de reposo

- En un embudo de acero inoxidable se colocaron aproximadamente entre 20 y 30 gramos del excipiente.
- Se liberó el orificio de salida del embudo, para permitir el libre flujo del polvo.
- Se determinaron las medidas de altura y radio del montículo formado.
- Se determinó el ángulo de reposo utilizando la ecuación 2.
- Se realizó el estudio por triplicado y se consideró la media de los resultados.

8.2.2 Velocidad de Flujo.

- Se colocaron en el embudo de acero inoxidable del flujómetro aproximadamente entre 15 y 25 gramos del excipiente.
- Se liberó el orificio de salida del embudo, para permitir el libre flujo del polvo.
- Se tomó la lectura reportada por el flujómetro.
- Se realizó el estudio por triplicado y se consideró la media de los resultados.

8.2.3 Determinación de Densidad aparente

- Se pesaron aproximadamente entre 10 y 15 gramos del excipiente.
- Se vació el polvo en una probeta de 25 mililitros.
- Se midió el volumen que ocupaba el polvo.
- Se determinó la densidad aparente del excipiente con la ecuación 3.
- Se realizó el estudio por triplicado, y se consideró la media de los resultados.

8.2.4 Densidad Compactada

- Se pesaron aproximadamente entre 10 y 15 gramos del excipiente.
- Se vació el polvo en una probeta de 25 mililitros.
- Se golpeó 200 veces la probeta con el compactador.
- Se determinó la densidad compactada del excipiente conforme a la ecuación 4.
- Se realizó el estudio por triplicado, y se consideró la media de los resultados.

8.2.5 Índice de Hausner

- A partir de los datos obtenidos en los experimentos 8.2.3 y 8.2.4, se determinó el Índice de Hausner con la ecuación 5.
- Se realizó el estudio por triplicado y se consideró la media de los resultados.

8.2.6 Índice de Carr

- A partir de los datos obtenidos en los experimentos 8.2.3 y 8.2.4, se determinó el Índice de Hausner con la ecuación 6.
- Se realizó el estudio por triplicado y se consideró la media de los resultados.

8.3 Formulaciones.

- a) A partir de los datos obtenidos en los experimentos 8.1, se eligieron los excipientes que no presentaron interacción.
- b) A partir de los datos obtenidos en los experimentos 8.2, se eligieron los excipientes que tenían las mejores características de flujo, de acuerdo con los valores referidos en las tablas II, III, IV, V y VI.
- c) A partir de los datos obtenidos en los experimentos 8.3 apartado a y b, se eligieron los excipientes que cumplían con no interacción y buenas características de flujo.
- d) Se realizaron las formulaciones, en nivel alto (1:1) y bajo (1:0.2), con los excipientes elegidos en los puntos 8.3 apartado c.
- e) Se realizaron los comprimidos de forma manual, a cada una de las formulaciones obtenidas en el punto 8.3 apartado d), bajo las siguientes condiciones.
 - ✓ Se pesaron aproximadamente 650 miligramos de la formulación
 - ✓ Se comprimieron aproximadamente a 2500 libras
 - ✓ No se adicionó en las formulaciones el lubricante
 - ✓ Se realizó esta prueba 20 veces
- f) A partir de los datos obtenidos en los experimento 8.3 apartado e), se seleccionó una formulación.

8.4 Diseño estadístico

A partir de los datos obtenidos en los experimentos 8.3, se diseñó un modelo 3^2 , bajo las siguientes condiciones.

- ✓ Concentración de lubricante: 0.5%, 1.5% y 2.5%.
- ✓ Concentración de desintegrante: 2.5%, 5.0% y 7.5%.
- ✓ Diluyente cbp. 1 tableta
- ✓ Peso de la tableta 650 miligramos
- ✓ Concentración de activo de 500 miligramos

8.5 Pruebas que se les realizaron a las tabletas de las formulaciones obtenidas.

8.5.1 Friabilidad.

- a) Se limpiaron y pesaron 20 tabletas.
- b) Se colocaron en el friabilizador las tabletas.
- c) Se encendió el equipo durante 4 minutos (100 caídas).
- d) Se limpiaron y pesaron las tabletas.
- e) Se determinó el porcentaje de friabilidad con la ecuación 1.
- f) Se realizó el estudio por triplicado y se consideró la media de los resultados.

8.5.2 Dureza

- a) Se coló una tableta en el durómetro
- b) Se determinó la dureza reportada por el durómetro.
- c) Se realizó el estudio para 20 tabletas y se consideró la media de los resultados.

8.5.3 Desintegración

- a) Se colocaron 6 tabletas en el desintegrador
- b) Se determinó el tiempo en el cual se disgregan.
- c) Se realizó el estudio bajo las siguientes condiciones :
 - ✓ Agua destilada como medio de desintegración.
 - ✓ Temperatura del agua de $35\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$.
- d) Se realizó el estudio por triplicado y se consideró la media de los resultados.

8.5.4 Humedad de las tabletas

- a) Se trituraron 10 tabletas.
- b) Se pesó aproximadamente 2.0 gramos del triturado.
- c) Se determinó la humedad perdida por las tabletas en la termobalanza.
- d) Se realizó el estudio bajo las siguientes condiciones:
 - ✓ Temperatura de calentamiento 70°C
 - ✓ Tiempo de calentamiento 5 minutos.
- e) Se realizó el estudio por triplicado y se consideró la media de los resultados.

8.5.5 Valoración de las tabletas

- A) Preparación de las muestras.
 - a) Se trituraron 20 tabletas de cada una de las formulaciones.
 - b) Se pesó aproximadamente 100 miligramos del triturado.
 - c) Se llevó a aforo de 200 mililitros.
 - d) Se filtró la solución anterior con papel filtro de 0.5 Micras.
 - e) Se tomó una alícuota de 5 mililitros.
 - f) Se llevó a aforo de 250 mililitros.
 - g) Se inyectaron 20 microlitros en el Cromatógrafo de líquidos
 - h) Se realizó el estudio bajo las siguientes condiciones:
 - ✓ Medio en el que se diluyen las muestras, agua-metanol. (3:1)
 - ✓ Detector UV 243 nm
 - ✓ Columna C18, 30cm X 3.9 mm., 3.5 μ .
 - ✓ Flujo 1.5 mL /min.

B) Preparación del estándar.

- a) Se preparó una solución que contenía 10 mg/mL de Paracetamol.
- b) Se realizó el estudio bajo las siguientes condiciones:
 - ✓ Medio en el que se diluyen las muestras, agua-metanol. (3:1)
 - ✓ Detector UV 243 nm
 - ✓ Columna C18, 30cm X 3.9 mm., 3.5 μ .
 - ✓ Flujo 1.5 mL /min.
- c) Se realizó la valoración por triplicado y se consideró la media de los resultados

8.5.6 Variación de peso.

- a) Se pesaron 10 tabletas de cada formulación individualmente.
- b) Se calculó el peso promedio de cada formulación individualmente.
- c) Se calculó la cantidad de principio activo contenido en cada una de las 10 tabletas, conforme los resultados de valoración indicados en el punto 8.5.5.

8.5.7 Uniformidad de contenido.

- a) Con los resultados de la valoración indicada en el punto 8.5.5. se determinó la cantidad de activo en una unidad de dosis expresada en porcentaje.
- b) Los valores obtenidos deben estar en el rango de 85.0 % a 115.0%

8.5.8 Disolución de tabletas.**A) Muestras**

- a) Se colocó 1 tableta en cada vaso del disolutor.
- b) Se muestrearon 3 mililitros del medio a los 2, 4, 6, 8, 10, 15, 20, 30 y 45 minutos
- c) Se filtraron las muestras a través de papel filtro de poro mediano.
- d) Se tomó una alícuota de 1 mililitro de cada muestra.
- e) Se llevó a aforo de 50 mililitros.
- f) Se determinaron las absorbancias en el espectrofotómetro UV.

B) Estándar

- a) Se pesaron 0.050 gramos de Acetaminofen estándar.
- b) Se llevó a aforo de 100 mililitros.
- c) Se tomaron alícuotas que correspondan a las siguientes concentraciones: 0.4, 0.2, 0.05, 0.025 y 0.015 mg/mL.
- d) Se llevaron a aforo de 10 mililitros.

C) Las condiciones bajo las cuales se trabajó son las siguientes:

- ✓ Medio de disolución; Amortiguador de fosfatos; pH 5.8

- ✓ Temperatura del medio de disolución: 37°C.
- ✓ Velocidad de la agitación: 50 revoluciones por minuto.
- ✓ Agitadores: paletas.
- ✓ Detección en UV a 243 nanómetros.
- ✓ Blanco para lecturas: Amortiguador de fosfatos pH 5,8
- ✓ Medio para diluir muestras y estándar: Amortiguador de Fosfatos pH 5.8

8.5.9 Se realizó el cálculo de Tiempo Medio de disolución, Cantidad disuelta a los 30 minutos y la Eficiencia de disolución.

8.6 Optimización.

A partir de los resultados obtenidos del punto 8.5.9 se realizó la optimización de las formulaciones

8.6.1 Pruebas que se les realizaron a las tabletas de las formulaciones optimizadas.

8.6.1.1 Friabilidad

- a) Se limpiaron y pesaron 20 tabletas.
- b) Se colocaron en el friabilizador las tabletas.
- c) Se encendió el equipo durante 4 minutos (100 caídas).
- d) Se limpió y se pesó las tabletas.
- e) Se determinó el porcentaje de friabilidad con la ecuación 1.
- f) Se realizó el estudio por triplicado y se consideró la media de los resultados.

8.6.1.2 Dureza

- a) Se colocó una tableta en el durómetro
- b) Se determinó la dureza reportada por el durómetro.
- c) Se realizó el estudio para 20 tabletas y se consideró la media de los resultados.

8.6.1.3 Desintegración

- a) Se colocaron 6 tabletas en el desintegrador
- b) Se determinó el tiempo en el cual se desintegran.
- c) Se realizó el estudio bajo las siguientes condiciones :
 - ✓ Agua destilada como medio de desintegración.
 - ✓ Temperatura del agua de $35\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$.
- d) Se realizó el estudio por triplicado y se consideró la media de los resultados.

8.6.1.4 Humedad de las tabletas

- a) Se trituraron 10 tabletas.
- b) Se pesaron aproximadamente 2.0 gramos del triturado.
- c) Se determinó la humedad perdida por las tabletas en la termobalanza.
- d) Se realizó el estudio bajo las siguientes condiciones:
 - ✓ Temperatura de calentamiento 70°C
 - ✓ Tiempo de calentamiento 5 minutos.
- e) Se realizó el estudio por triplicado y se consideró la media de los resultados.

8.6.1.5 Valoración de las tabletas

- A) Preparación de las muestras.
 - a) Se trituraron 20 tabletas de cada una de las formulaciones.
 - b) Se Pesaron aproximadamente 100 miligramos del triturado.
 - c) Se llevó a aforo de 200 mililitros.
 - d) Se filtro la solución anterior con papel filtro de 0.5 Micras.
 - e) Se tomo una alícuota de 5 mililitros.
 - f) Se llevo a aforo de 250 mililitros.
 - g) Se inyectaron 20 microlitros en el Cromatógrafo de líquidos
- B) Preparación del estándar.
 - a) Se preparó una solución que contenía 10 mg/mL de Paracetamol.
 - b) Se realizó el estudio bajo las siguientes condiciones para estándar y muestras:
 - ✓ Medio en el que se diluyen las muestras, agua-metanol. (3:1)
 - ✓ Detector UV 243 nm
 - ✓ Columna C18, 30cm X 3.9 mm., 3.5μ.
 - ✓ Flujo 1.5 mL /min.

8.6.1.6 Variación de masa.

- a) Se pesaron 10 tabletas de cada formulación individualmente.
- b) Se calculó la masa promedio de cada formulación individualmente.
- c) Se calculó la cantidad de principio activo contenido en cada una de las 10 tabletas, conforme los resultados de valoración indicados en el punto 8.6.2.5.

8.6.1.7 Uniformidad de contenido.

- a) Con los resultados de la valoración indicada en el punto 8.6.2.5, se determinó la cantidad de activo en una unidad de dosis expresada en porcentaje.
- b) Los valores obtenidos deben estar en el rango de 85.0 % a 115.0%

8.6.1.8 Disolución de tabletas.

A) Muestras

- a) Se colocó 1 tableta en cada vaso del disolutor.
- b) Se muestrearon 3 mililitros del medio a los 2, 4, 6, 8, 10, 15, 20, 30 y 45 minutos
- c) Se filtraron las muestras a través de papel filtro de poro mediano.
- d) Se tomó una alícuota de 1 mililitro de cada muestra.
- e) Se llevó a aforo de 50 mililitros.
- f) Se determinaron las absorbancias en el espectrofotómetro UV.

B) Estándar

- a) Se pesaron 0.050 gramos de Acetaminofen estándar.
- b) Se llevó a aforo de 100 mililitros.
- c) Se tomó alícuotas que correspondan a las siguientes concentraciones: 0.4, 0.2, 0.05, 0.025 y 0.015 mg/mL.
- d) Se llevó a aforo de 10 mililitros.

D) Las condiciones bajo las cuales se trabajó son las siguientes:

- ✓ Medio de disolución; Amortiguador de fosfatos: pH 5.8
- ✓ Temperatura del medio de disolución: 37°C.
- ✓ Velocidad de la agitación: 50 revoluciones por minuto.
- ✓ Agitadores: paletas.
- ✓ Detección en UV a 243 nanómetros.
- ✓ Blanco para lecturas: Amortiguador de fosfatos pH 5,8
- ✓ Medio para diluir muestras y estándar: Amortiguador de Fosfatos pH 5.8

9. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

9.1 Preformulación

9.1.1. Determinaciones según Farmacopea.

Para garantizar que el principio activo con el que se realizó el estudio se encontraba dentro de especificaciones establecidas compendialmente, se realizaron los análisis para paracetamol como materia prima, según la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 7ª edición, obteniéndose los resultados referidos en la tabla XIII.

Tabla XIII. Resultados de análisis realizados a paracetamol

Análisis	Especificación	Resultados
Descripción	Polvo blanco cristalino	Cumple
Solubilidad	Fácilmente soluble en alcohol y metanol, poco soluble en cloroformo	Cumple
Ensayos de Identidad B)	Exhibe máximos y mínimos a la mismas longitudes de onda que la sustancia de referencia de Paracetamol	Cumple
C)	Desarrollo de un color violáceo	Cumple
D)	Coloración violeta que no debe cambiar a roja	Cumple
Prueba de pH	Entre 5.1 – 6.5	5.37
Sulfatos	Menos de 200 ppm	Menos de 200 ppm

Tabla XIII. Resultados de análisis realizados a paracetamol (Continuación)

Análisis	Especificación	Resultados
Cloruros	Menos de 200 ppm	Menos de 200 ppm
Residuo de Ignición	No más del 0.1 %	0.064%
Metales pesados	No más de 10 ppm	Menos de 10 ppm
P-aminofenol libre	No más de 0.005 %	Menos de 0.05%
Valoración	*No menos de 98.0 % y no más de 101.0 %	91.13 %

*98.00 % de Paracetamol es igual al 88.00 % del Paracetamol DC 90 y el 101.00 % de Paracetamol es igual a 91.00 % del Paracetamol DC 90.

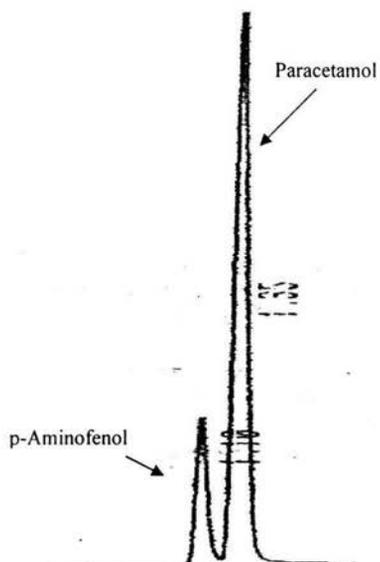
Conocer la pureza real que tiene un activo, es de vital importancia debido a que con este valor se realizan los ajustes de potencia. Conociendo los resultados de la valoración se realizaron los ajustes en la formulación, ya que el paracetamol con el cual se trabajó era un DC 90, indicando con ello que la concentración del activo era del 90.00 %. Además, es importante tener la seguridad de que el método utilizado para la cuantificación del Paracetamol, sea específico y su producto de degradación no interfiera en la cuantificación del activo. Considerando lo anterior, se desarrolló un método analítico para poder cuantificar paracetamol e identificar el para-aminofenol libre, y con ello poder determinar la potencia del activo; el método analítico desarrollado se refiere en la tabla XIV y el cromatograma de este método se refiere en la figura 4.

Tabla XIV. Método de valoración para Paracetamol utilizado.

Parámetro	Condición
Fase móvil	Amortiguador de Acetatos pH 4 – Metanol (65:35)
Volumen de Inyección	20 μ L
Atenuación	256
Columna	C18 4.6 X 75 mm, 3.5 μ
Flujo	1.0 mL/minuto
Detección	245 nm
Tiempo de corrida	3 minutos
Concentración de Paracetamol	6.933 μ g/mL

El método desarrollado permitió la diferenciación de los analitos (Paracetamol y p-aminofenol) de una forma rápida y sencilla, sin que exista una interferencia por parte del producto de degradación en la cuantificación del Paracetamol. En la figura 4 se observa el cromatograma del método desarrollado, observándose los picos del paracetamol y p-aminofenol perfectamente definidos, ejemplificando como no interfiere el producto de degradación en la cuantificación del Paracetamol, permitiendo la identificación del producto de degradación en el estudio.

Figura 4. Cromatograma del método analítico de valoración de paracetamol.



Para garantizar que el método analítico cumpla para lo cual fue desarrollado y en que rango de concentración puede utilizarse, fue necesario realizar una validación del método, obteniéndose los resultados referidos en la tabla XV.

Tabla XV. Resultados de validación, método HPLC (n=6).

Parámetro	Determinación	Resultado
Exactitud	Coeficiente de correlación	0.999 ± 0.003
	Pendiente	0.996 ± 0.001
	Ordenada al origen	0.003 ± 0.004
Precisión Intermedia	Coeficiente de variación	2.7%
Linealidad	Coeficiente de correlación	0.992 ± 0.002
	Pendiente	672897.25 ± 672.13
	Ordenada al origen	-919.30 ± 1036

Al realizar las determinaciones Farmacopeicas, se obtuvo información acerca del principio activo (Paracetamol). Mediante los ensayos de identidad se garantizó que el producto con el cual se trabajó era el adecuado; así mismo el comprobar el estado en el cual se encontraba el principio activo ayudó a realizar ajustes de potencia, también se consideraron las demás determinaciones ya que proporcionaron información acerca de cómo se encontró el activo, como la determinación de para-Aminofenol libre, el cual indica si se encontraba degradado en un porcentaje alto y de esta se supo que se podía hacer uso de este. En los resultados obtenidos de los análisis se observó que el paracetamol con el cual se trabajó se encontraba dentro de límites establecidos, ya que el contenido de p-aminofenol libre no era mayor a 0.05 %.

9.1.2 Pruebas no Farmacopeicas.

Otra característica que es importante considerar del Paracetamol, es la distribución de su tamaño de partícula, para con esto poder decidir si se puede realizar la compresión directa de este activo; al llevar a cabo la determinación de la distribución de tamaño de partícula se obtuvieron los resultados referidos en la tabla XVI.

Tabla XVI. Distribución de tamaño de partícula de Paracetamol DC 90.

Número de tamiz	% Retenido
20	19.60 %
40	59.90%
60	8.20%
100	8.30 %
200	4.00%

Los resultados de distribución del tamaño de los gránulos del Paracetamol, muestran que el porcentaje más alto retenido está en malla 40, indicando con ello que los gránulos del activo retenidos en esta malla son de un tamaño mayor a 1mm; además se obtuvieron resultados en los cuales se observa que el porcentaje restante se encuentra distribuido entre los otros tamaños de malla, indicando buenas características de compresión, ya que según Symnecko y Rhodes¹⁹ el Paracetamol por si solo tiene muy malas características de cohesión, por tal razón era necesario que tuviera diferentes tamaños de partícula, para tener mejores características de compresión.

9.1.3 Interacción fármaco excipiente

La importancia de los resultados de una interacción fármaco-excipientes radica en garantizar la estabilidad del fármaco en combinación con otros materiales que servirán para darle una forma

posológica adecuada para su administración. En el estudio por Calorimetría Diferencial de Barrido se consideró una interacción fármaco-excipiente cuando los picos característicos del principio activo (paracetamol) y/o excipientes en la mezcla binaria se modificaron, ya sea por la aparición, desaparición o un desplazamiento mayor o igual a 10°C en los picos, y no se consideró interacción cuando los picos característicos de principio activo (paracetamol) y/o excipientes en la mezcla binaria no se modificaron o tuvieron un desplazamiento menor a 10°C entre pico, los termogramas se encuentran en el Anexo I.

Del estudio por Calorimetría Diferencial de Barrido de paracetamol y excipientes por separado, se obtuvo el termograma correspondiente a cada uno de los materiales, identificándose los picos característicos de cada uno de los materiales.

Del estudio por Calorimetría Diferencia de Barrido de las mezclas binarias de paracetamol y excipientes, se obtuvo el termograma correspondiente a cada una de las mezclas del paracetamol con cada uno de los excipientes.

Se identificaron los picos de los termogramas del Paracetamol y cada uno de los excipientes, comparándolos contra los picos de los termogramas de las mezclas binarias, para evaluar la existencia de interacción fármaco excipiente. Los resultados del estudio de interacción fármaco-excipiente por Calorimetría Diferencial de Barrido se refieren en la tabla XVII.

Tabla XVII. Resultados del estudio interacción fármaco-excipiente.

Excipiente	Proporción 1:1	Proporción 1:0.2
Interacción		
Diluyentes		
Pharmatose DCL 11	--	NA
Pharmatose DCL 21	++	NA
Helmcel 100	--	NA
Helmcel 200	--	NA
Fosfato de cálcico anhidro	--	NA
Agentes antifricción		
Ácido esteárico	++	--
Estearato de magnesio	++	--
Talco	--	NA
Aerosil	--	NA
Desintegrantes		
Glicolato sódico de almidón	-	NA
Croscarmelosa	-	NA

Interacción positiva ++, No interacción --, no aplica NA, ya que la proporción no es de uso común

En el estudio por Calorimetría Diferencial de Barrido del Paracetamol y estearato de magnesio en proporción 1:1, se presentó interacción positiva como se observa en la figura 17; esta interacción indicó que no era recomendable la utilización de estearato de magnesio en una formulación que contenga paracetamol. Al realizar el estudio por Calorimetría Diferencial de Barrido en una proporción 1:0.2, para paracetamol y estearato de magnesio, no existió interacción positiva (ver figura 18), lo cual indica que la interacción del excipiente con el activo depende de la concentración en la cual se encuentre el estearato de magnesio, por lo cual este excipiente se puede utilizar en concentraciones que no rebasen una proporción 1:0.2, garantizando que no exista interacción en la formulación debida a este excipiente.

En el estudio por Calorimetría Diferencial de Barrido de Paracetamol y ácido esteárico en la proporción 1:1, se tuvo interacción positiva (ver figura 19), lo cual no permitió la utilización de este excipiente en la formulación en una proporción 1:1, con paracetamol. En el estudio por Calorimetría Diferencial de Barrido de paracetamol y ácido esteárico en una proporción 1:0.2, no se observó interacción (ver figura 20), lo cual indica que este excipiente puede utilizarse en una proporción menor o igual a 1:0.25 en formulaciones que contengan Paracetamol como principio activo.

En el estudio por Calorimetría Diferencial de Barrido de Paracetamol y Pharmatose DCL 21 en proporción 1:1, hubo interacción (ver figura 17) con el paracetamol, por lo que no se puede utilizar este excipiente en formulaciones que contengan como activo al Paracetamol. Debido a los rangos en los que se utiliza un diluyente en una tableta, era posible mantener proporciones 1:1, por lo cual no fue recomendable su uso.

En los estudios por Calorimetría Diferencial de Barrido no se encontró interacción entre el Paracetamol y Helmcel 100, Helmcel 200, Pharmatose DCL 21, Fosfato de Calcio, Talco, Aerosil, Croscarmelosa Sódica, por lo cual fue recomendable su consideración para la formulación diseñada.

Tabla XVIII. Excipientes que se pudieron utilizar según los resultados de interacción.

Diluyentes	Desintegrantes	Agente antifricción
Helmcel 100	Glicolato sódico de almidón	Ácido esteárico*
Helmcel 200	Croscarmelosa sódica	Estearato de magnesio*
Pharmatose DCL11		Talco
Fosfato de cálcico anhidro		Aerosil

* En proporción inferior de 1 a 0.25

9.2 Formulación

9.2.1 Propiedades mecánicas

Las propiedades mecánicas son un indicativo de las características de flujo del material cristalino, como se refiere en la pagina 21. Además, es conocido que las características de un excipiente modifican el comportamiento de una mezcla de materiales incluyendo al activo, en ciertas condiciones como es en el proceso de mezclado o en la tolva antes y durante el proceso de tableteado, por esta razón la selección de excipientes se realizó de acuerdo con las mejores características de flujo obtenidas en el estudio, para favorecer la compresión directa conteniendo como activo el paracetamol. Los resultados obtenidos de los estudios de las propiedades mecánicas se ordenaron en forma descendente de mejores características de flujo a malas características de flujo en la tabla XIX.

Tabla XIX. Resultados de propiedades mecánicas de excipientes

Excipiente	Ángulo de reposo	Densidad aparente	Densidad compactada	Velocidad de flujo	Índice de Hausner	Índice de Carr
Diluyentes						
Helmcel 100	22.5	0.30	0.49	2.43	1.65	38.77
Helmcel 200	24.3	0.32	0.42	3.94	1.32	24.39
Pharmatose DCL 21	25.38	0.60	0.74	2.43	1.23	18.91
Pharmatose DCL 11	15.58	0.63	0.75	15.05	1.19	16.00
Fosfato de calcio anhidro	NF	0.69	0.998	NF	1.43	30.30
Desintegrante						
Glicolato sódico de almidón	16.72	0.82	1.02	2.04	1.24	19.60
Croscarmelosa sódica	26.68	0.60	0.81	2.24	1.35	19.60
Agentes antifricción						
Ácido esteárico	NF	0.514	0.61	NF	1.19	16.39
Estearato de magnesio	NF	0.18	0.26	NF	1.44	30.76
Talco	NF	0.48	0.75	NF	1.56	36.00
Aerosil	NF	NA	NA	NF	NA	NA

*NF= No fluyó

*NA= No aplica

De acuerdo con los resultados de las propiedades mecánicas referidos en la tabla XIX y los valores referidos en las tablas IV, V y VI, se observó que el diluyente que tuvo mejores características de flujo era el Pharmatose DCL 11, seguido de Pharmatose DCL 21, Helmcel 100, Helmcel 200, y por último el Fosfato de calcio anhidro, por lo tanto el Pharmatose DCL 11 fue el mejor diluyente para la formulación de acuerdo a sus características de flujo.

La elección del desintegrante se realizó evaluando los resultados de la tabla XIX y utilizando como referencia las tablas IV, V y VI; el desintegrante que tuvo mejores características de flujo fue el Glicolato sódico de almidón, en segundo lugar la Croscarmelosa sódica, debido a lo anterior el mejor desintegrante es el que provea mejores características de flujo en la formulación, siendo este el Glicolato sódico de almidón.

Para la elección de los agentes antifricción, debido a que estos no tienen buenas características de flujo por si mismos, pero le imparten

a las mezclas de polvos una lubricación que puede mejorar las propiedades de flujo de la mezcla, se realizó las prueba de propiedades mecánicas de cada uno de los agentes antifricción, obteniendo resultados que reafirman que los agentes antifricción por si solos no tienen buenas características de flujo, debido a esto se realizó la elección del agente antifricción de acuerdo con las necesidades de la formulación.

En un estudio de preformulación y formulación, además de garantizar la estabilidad en la forma farmacéutica por medio del estudio de interacción fármaco-excipiente y buenas características de flujo que permitan realizar la compresión directa de los materiales evitando problemas en la fase de tableteo, es importante considerar el costo de las materias primas así como su disponibilidad en el mercado, para poder tener un producto de buena calidad y que tenga un costo bajo; debido a esto último era necesario conocer el costo de los excipientes en el mercado, En la tabla XX se encuentran los costos de los excipientes que se utilizaron (precios vigentes al día 17 de Julio del 2001).

Tabla XX. Costo de Materias Primas

Excipiente	Costo
Diluyentes	
Helmcel 100	\$ 5 USD / Kg
Helmcel 200	\$ 5 USD / Kg
Pharmatose DCL 11	\$ 3 USD / Kg
Pharmatose DCL 21	\$ 3 USD / Kg
Fosfato de calcio anhidro	\$ 5 USD / Kg
Desintegrantes	
Glicolato sódico de almidón	\$ 8.50 USD / Kg
Croscarmelosa sódica	\$ 25.92 USD / Kg
Agentes antifricción	
Estearato de magnesio	\$ 17 USD / Kg
Ácido esteárico	\$ 16 USD / Kg
Talco	ND
Aerosil	ND

ND, datos no disponibles.

Para la elección de los excipientes utilizando únicamente su costo como referencia y dado que las diferencias entre diluyente-diluyente y lubricante-lubricante no son muy grandes, se consideró realizar la elección de lubricante y diluyente a utilizar, teniendo en cuenta otras características de los excipientes como son las propiedades mecánicas. Para la elección del desintegrante, se consideró la diferencia entre costos, ya que la Croscarmelosa Sódica tiene un costo mayor a la del Glicolato Sódico de Almidón, lo cual incrementaría el costo de la formulación, por lo tanto el desintegrante que se eligió fue el Glicolato Sódico de Almidón.

9.2.2 Propiedades mecánicas de las mezclas

Para evaluar si los excipientes elegidos de acuerdo con los resultados de los estudios de interacción fármaco-excipiente, propiedades mecánicas y costos, eran los adecuados para la formulación de tabletas que contienen Paracetamol como activo, era necesario evaluar las propiedades mecánicas y comportamiento frente a compresión de la mezcla de polvos que semeje la formulación base para el estudio. En la tabla XXI se refieren dos mezclas de polvos (M1 y M2), para evaluar sus propiedades mecánicas y su comportamiento frente a la compresión.

Tabla XXI. Formulaciones utilizadas para la prueba de compresión.

Mezcla 1 (M1)	Cantidad (gramos)	Mezcla 2 (M2)	Cantidad (gramos)
Paracetamol	111.1	Paracetamol	111.1
Helmcel 100	11.1	Pharmatose DCL 11	11.1
Glicolato sódico de almidón	6.5	Glicolato sódico de almidón	6.5

Los resultados de la determinación de propiedades mecánicas y dureza de las mezclas M1 y M2 se refieren en la tabla XXII, las pruebas de compresión y propiedades mecánicas se realizaron como se refiere en la metodología, páginas 36 y 37 respectivamente.

Tabla XXII. Resultados de mezclas M1 y M2.

Parámetro	Formulación	
	M1	M2
Índice de Hausner	0.97	0.962
Índice de Carr %	2.45	4.03
Velocidad de flujo (g/segundo)	15.97	13.42
Densidad aparente (g/cm ³)	0.75	0.74
Densidad Compactada (g/cm ³)	0.77	0.77
Ángulo de reposo	12.39	12.64
Dureza Kp	3.09	3.64

Tomando como referencia los valores referidos en las tablas IV, V y VI se observa que las características de flujo de las mezclas M1 y M2 referidos en la tabla XXII son iguales, por lo tanto las propiedades mecánicas de las mezclas de polvos son un indicativo de que ambas formulaciones tienen buenas propiedades de flujo, observando que la elección de excipientes de acuerdo a sus propiedades de flujo fue correcta y reafirmando que el estudio de las propiedades mecánicas de los excipientes en la etapa de preformulación eran importantes.

De los resultados de dureza de las mezclas de polvos M1 y M2 referidos en la XXII, se observó que la mezcla M2 presentó mayor dureza promedio de los comprimidos, debido a que la mezcla tenía celulosa, la cual le impartió mejores propiedades de compresión, en comparación con la mezcla M1 que contenía lactosa, la cual no tiene tan buenas características de compresión y por tanto la dureza promedio de esta formulación era más baja, por lo tanto para trabajar el diseño estadístico se eligió la mezcla M2, ya que era necesario utilizar la mezcla de polvos que además de tener buenas características de flujo, permitiera la formación de tabletas que tengan una dureza apropiada, para evitar problemas de alta friabilidad, laminado o descabezado.

9.2.3 Pruebas de compresión

Así mismo, en la formulación de tabletas por compresión directa conteniendo paracetamol como principio activo, se debió considerar que la concentración del principio activo en la tableta es del 85% y según Symnecko y Rhodes, el paracetamol tiene malas características de compresión en formulación de tabletas por compresión directa¹⁹, por lo cual el comprimido podrá presentar problemas de friabilidad alta, descabezado o laminado. Debido a lo anterior se adiciono a la mezcla M2 una concentración de 2% de ácido esteárico, utilizando las características de este, ya que al fundirse por el calentamiento y presión de los punzones durante la compresión, formaba una capa que permitió la formación de un compacto que no presentara problemas de friabilidad alta, descabezado o laminado. Debido a lo anterior los excipientes que se utilizaron para el diseño estadístico final fueron, Helmcel 100, Glicolato sódico de almidón, Acido esteárico y Estearato de magnesio.

9.3 Diseño de experimentos

En la evaluación estadística del efecto que tienen; el desintegrante y el lubricante, sobre la disolución de tabletas de paracetamol, se utilizó la matriz de tratamientos indicada en la tabla XXIII.

Tabla XXIII. Matriz de tratamientos utilizada para el diseño estadístico

Materia prima					
Activo (%)	Ácido esteárico (%)	Glicolato sódico de almidón (%)	Estearato de magnesio (%)	Helmcel 100 (%)	Tratamiento
85.47	2.00	7.50	2.50	2.529	T 3
85.47	2.00	5.00	2.50	5.029	T 2
85.47	2.00	2.50	2.50	7.529	T 1
85.47	2.00	7.50	1.50	3.529	T 4
85.47	2.00	5.00	1.50	6.029	T 5
85.47	2.00	2.50	1.50	8.529	T 6
85.47	2.00	7.50	0.50	4.529	T 9
85.47	2.00	5.00	0.50	7.029	T 8
85.47	2.00	2.50	0.50	9.529	T 7

El diseño utilizado es un diseño factorial 3^2 , como se menciona en la metodología. Para la evaluación del efecto que tiene el lubricante y desintegrante en la disolución de tabletas de paracetamol, se utilizaron los siguientes parámetros: Eficiencia de disolución, porcentaje Disuelto a los 30 minutos, y el tiempo medio de disolución.

La eficiencia de disolución se calculo de la siguiente forma

$$ED = \frac{ABC \Big|_0^t}{T * 100} \quad (\text{Ecuación 6})$$

$ABC \Big|_0^t$ = Área bajo la curva de 0 a t minutos y calculada por método de los trapezoides.

El tiempo medio de disolución se cálculo se la siguiente forma

$$TMD = \int_0^{\infty} t(dm) / m_{\infty}$$

TMD = Tiempo medio de disolución

dm = Diferencial de cantidad de fármaco disuelto a un tiempo t

m_{∞} = Cantidad total disuelta de fármaco a tiempo infinito

9.4 Resultados de determinaciones realizadas a las tabletas.

De las determinaciones referidas en la metodología en la página 37 se obtuvieron los resultados referidos en las tablas XXIV y XXV.

Tabla XXIV. Resultados 1, de tabletas

Tratamiento	Friabilidad (%)	Dureza (Kp)	Ensayos de Identidad	% Humedad
T1	1.303	15.320	Cumple*	1.650
T2	1.785	12.950	Cumple*	2.223
T3	1.450	12.456	Cumple*	1.897
T4	3.063	14.850	Cumple*	1.755
T5	1.457	13.470	Cumple*	1.777
T6	1.036	17.320	Cumple*	1.643
T7	1.123	17.780	Cumple*	1.823
T8	1.416	17.740	Cumple*	1.607
T9	1.228	15.930	Cumple*	1.900

* Se considera que cumple de acuerdo a la FEUM 7ª edición

Tabla XXV, Resultados 2 de tabletas.

Tratamiento	Tiempo de desintegración	Valoración	Peso promedio	Uniformidad de contenido	p-Aminofenol libre
T1	3.033	101.999	650.000	Cumple*	Cumple**
T2	3.267	97.649	658.000	Cumple*	Cumple**
T3	3.112	106.587	650.938	Cumple*	Cumple**
T4	3.267	92.516	658.000	Cumple*	Cumple**
T5	3.111	102.310	650.250	Cumple*	Cumple**
T6	3.133	103.398	655.000	Cumple*	Cumple**
T7	3.220	95.335	653.500	Cumple*	Cumple**
T8	3.433	107.323	658.000	Cumple*	Cumple**
T9	3.233	103.296	662.000	Cumple*	Cumple**

* Cumple de acuerdo a la FEUM 7a edición ya que se encuentra entre el 85.00 % y el 115.00 %

**Cumple de acuerdo a la FEUM 7a edición

Los resultados de las determinaciones realizadas a las tabletas, cumplen según las especificaciones de la FEUM 7ª edición, por lo cual las tabletas con las que se realizó el estudio se encontraban dentro de especificaciones farmacopeicas. En las determinaciones no farmacopeicas, como es el tiempo de desintegración, los tiempos obtenidos fueron de 4 minutos por lo cual cumplen con esta prueba. En el caso de la determinación de friabilidad, los resultados demuestran que los valores que se obtuvieron son un poco altos, lo cual indica que la tableta tiene que manejarse con cuidado debido a que son friables.

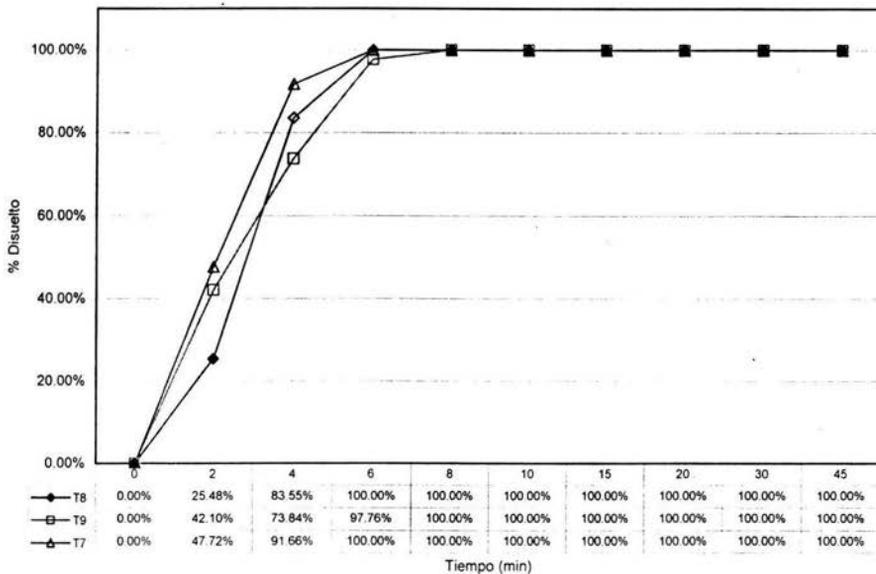
9.5 Evaluación del efecto de los excipientes sobre % Disuelto de Paracetamol.

De los factores que afectan el porcentaje disuelto de las formas farmacéuticas, están los excipientes presentes en la fórmula, además de muchos otros factores, como se refirió en la página 7 en el punto 2.3.4, sin saber de una forma exacta como afectaría un excipiente en particular a el principio activo, se realizó el análisis de este efecto en las tabletas de paracetamol por compresión directa.

9.5.1 Efecto del desintegrante.

En el grafico 1 se observa el efecto que tiene el Glicolato sódico de almidón (desintegrante), sobre la cantidad disuelta de paracetamol, manteniendo una concentración de 0.5 % constante de Estearato de magnesio (lubricante).

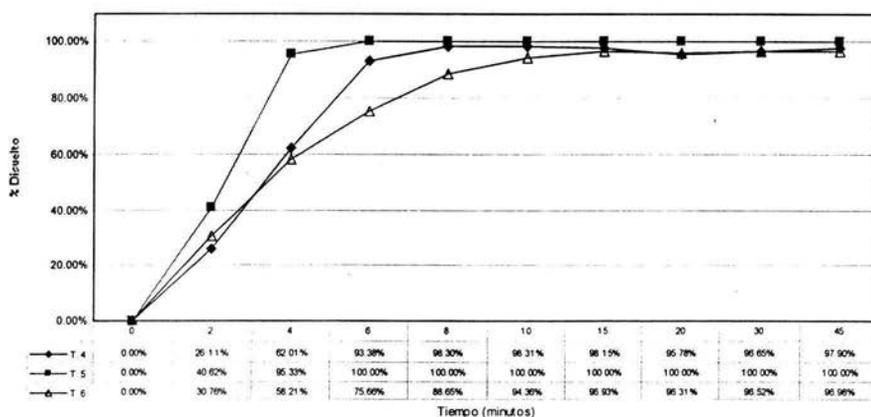
Grafico 1. Comparación de perfiles de disolución modificando la concentración de Desintegrante y manteniendo constante la concentración de lubricante (0.5%).



Como se observa en el grafico 1, el efecto que tiene el desintegrante en los tratamientos T7, T8, T9, es diferente, apreciando como el tratamiento T7 tiene un porcentaje disuelto mayor en los primeros muestreos, comparado con los otros tratamientos (T8 y T9); este efecto es debido a que a concentraciones elevadas de desintegrante el efecto que tiene este en la tableta es negativo, ya que al estar en una concentración alta el desintegrante capta gran cantidad de humedad en la tableta atrapando cristales de activo que no son liberados de forma rápida. Este efecto se diferencia mejor es el tratamiento T9, el cual es el que contiene mayor concentración de desintegrante.

En el grafico 2, se observa el efecto que tiene el Glicolato sódico de almidón (desintegrante), sobre la cantidad disuelta de paracetamol, manteniendo una concentración de 1.5 % constante de Estearato de magnesio (lubricante).

Grafico 2. Comparación de perfiles de disolución modificando la concentración de Desintegrante y manteniendo constante la concentración de lubricante (1.5%).



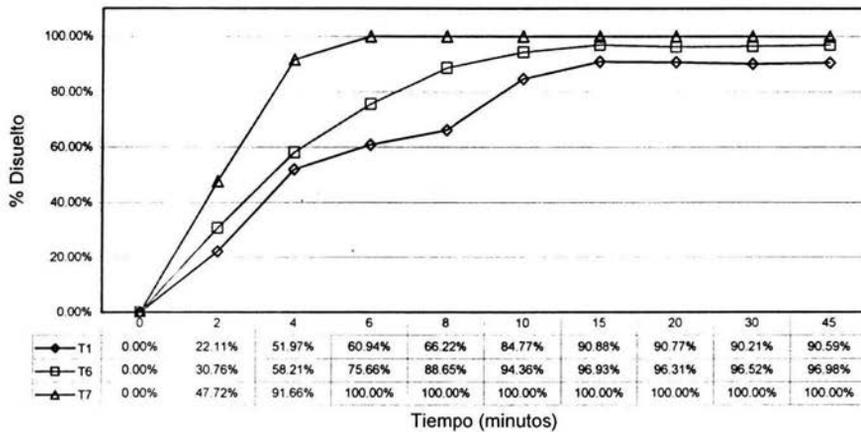
En el grafico 2, se puede observar cómo dependiendo de la concentración de desintegrante será el efecto que tenga sobre la disolución del activo, como el tratamiento T6 en el cual se observa a menores concentraciones de desintegrante el porcentaje disuelto en los 6 muestreos es menor que el del tratamiento T5, el cual tiene una concentración media de desintegrante, pero al analizar el tratamiento T4 en el grafico 2, el cual tiene una concentración de 7.5 % de desintegrante en la tableta, tiene una cantidad disuelta menor que la del tratamiento T6, demostrando que al aumentar la concentración de desintegrante no necesariamente se mejorara la cantidad disuelta.

La concentración que tiene un mejor efecto en la disolución del activo es la concentración de 5.0% (T5), debido a que desde el segundo muestreo y hasta el último tiene la mayor cantidad disuelta manteniendo una concentración constante de lubricante (1.5%).

9.5.2 Efecto del lubricante

En el grafico 3, se observa el efecto que tiene el Estearato de magnesio, sobre la cantidad disuelta de paracetamol, manteniendo una concentración constante de 2.5 de Glicolato sódico de almidón (desintegrante).

Grafico 3. Comparación de perfiles de disolución modificando la concentración de Lubricante y manteniendo constante la concentración de Desintegrante (2.5%).



En el grafico 3, se observa el efecto negativo que tiene la concentración de lubricante, en el porcentaje disuelto de activo (Paracetamol). Observando el tratamiento T1, tiene en todos los muestreos menor porcentaje disuelto que los tratamientos T6 y T7, debido a que el lubricante tiene un efecto negativo en la absorción de humedad en la tableta, ya que forma una capa hidrofóbica en la tableta no permitiendo una adecuada humectación, de los gránulos en la tableta, pudiendo también formar gránulos que contengan activo en su interior en los cuales por su mismo carácter hidrofóbico no se disuelvan y por tanto el activo no se liberó.

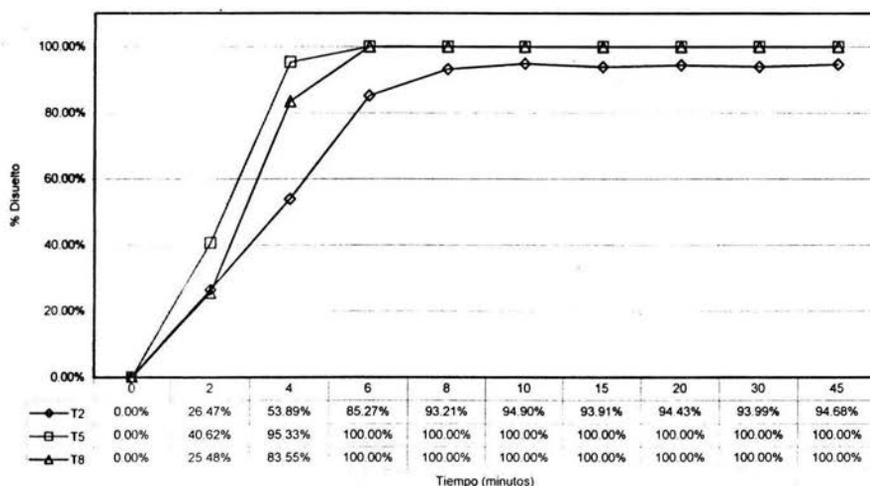
El tratamiento T6, en el grafico 3 tiene un efecto muy parecido al antes mencionado, con la diferencia que la cantidad de activo que en este caso pudiese quedar atrapada por lubricante es menor, ya que como se observa en el grafico el porcentaje disuelto es mayor que el de el tratamiento T1.

En el tratamiento T7 se observa la concentración de lubricante que mejor actúa en esta formulación, es decir la cantidad disuelta en este

tratamiento tiene mejor porcentaje disuelto, debido a que contenía la concentración más baja de lubricante (0.5%), esto manteniendo una concentración constante de desintegrante (2.5%).

En el grafico 4, se observa el efecto que tiene el Estearato de magnesio (Lubricante), sobre la cantidad disuelta de paracetamol, manteniendo una concentración de 5.0 % constante Glicolato sódico de almidón (desintegrante).

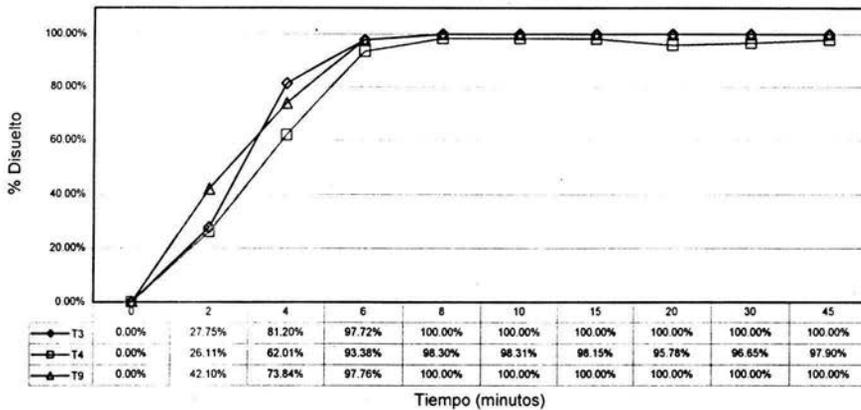
Grafico 4. Comparación de perfiles de disolución modificando la concentración de Lubricante y manteniendo constante la concentración de Desintegrante (5.0%)



Se observa en el grafico 4, el efecto negativo que tiene el aumentar la concentración del lubricante en los primeros muestreos de la cinética de disolución, en el tratamiento T2 que es el tratamiento que tiene una mayor concentración de lubricante se observa como en todos los muestreos el porcentaje disuelto es menor con respecto a los tratamiento T5 y T8, este efecto es debido a lo ya explicado anteriormente.

En el grafico 5, se observa el efecto que tiene el Estearato de magnesio (lubricante), sobre la cantidad disuelta de paracetamol, manteniendo una concentración de 7.5 % constante de Glicolato sódico de almidón (desintegrante).

Grafico 5. Comparación de perfiles de disolución modificando la concentración de Lubricante y manteniendo constante la concentración de Desintegrante (7.5%)



En el grafico 5, se observa cómo la concentración de lubricante en los tratamientos T3, T4 y T9 afecta el porcentaje disuelto de activo(Paracetamol), en el tratamiento T9, que es el que contiene la concentración más baja de lubricante (0.5%), se observa como en el segundo muestreo tiene una mayor cantidad disuelta, indicando con ello como en esta concentración de lubricante no tiene tanta interferencia en la disolución de activo, no siendo igual para los tratamientos T4 y T3 en el segundo muestreo.

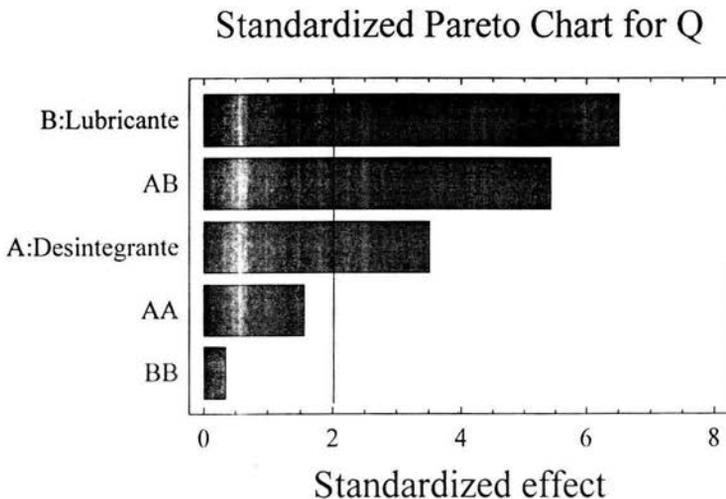
El tratamiento T3 tiene un mayor porcentaje disuelto que los tratamientos T4 y T9, lo cual indica que en este caso no importa la concentración de lubricante que se utilice ya que al transcurrir los muestreos la cantidad que contiene la tableta de lubricante puede retrasar la disolución del activo, pero únicamente en los primeros muestreos, el efecto de retrasar la disolución del fármaco por el atropamiento de activo por el lubricando no permitiendo su disolución no se observa en el grafico 5.

9.5.3. Evaluación del efecto de los excipientes en Q (% disuelto a los 30 minutos) utilizando Stat Graphics 4.0

9.5.3.1 Gráfica de Pareto

El efecto que se observó en cada uno de los casos anteriores es debido a un excipiente, analizando la grafica se nota que el excipiente que tiene un mayor efecto en la disolución de Paracetamol, es el lubricante, considerando como variable de respuesta la cantidad disuelta (Q), seguido de la interacción de desintegrante y lubricante, que también tiene efecto en la disolución de paracetamol y finalmente el que tiene un menor efecto en la disolución de paracetamol es el desintegrante; finalmente los que no tienen un efecto en la disolución de desintegrante son las interacciones al cuadrado de lubricante y desintegrante.

Gráfico 6. Efecto de excipientes sobre Q.



El efecto que se observa del lubricante en la disolución de tabletas de Paracetamol es negativo, debido a que el lubricante no permite una adecuada humectación por lo cual no se ve favorecida la disolución de Paracetamol. En el caso de la interacción de desintegrante y lubricante indica que existe una relación entre la concentración que se utilice de desintegrante y lubricante, de tal forma que al incrementar alguno de los dos componentes puede

favorecer o dificultar la disolución del Paracetamol y finalmente como se observó en la gráfica 3, el desintegrante favorecerá la disolución de Paracetamol como se refirió antes, hasta cierto límite.

9.5.3.2 Análisis de varianza.

La tabla de análisis de varianza obtenida por el programa de Stat Graphics 4.0, sirvió para observar de forma estadística el efecto que tienen cada uno de los componentes de la fórmula, siendo estos los excipientes a los cuales se les modificaron las concentraciones en los diferentes tratamientos, y con esto saber cual de ellos es el que influye en el valor de Q, ya sea para limitar la disolución o para favorecer la misma.

Para considerar que existe un efecto sobre Q, se consideran dos estimadores:

- a) El valor de p (Probabilidad de que un valor sea influyente), debe ser menor o igual a 0.05 (el valor de X)
- b) El valor de razón F, si es menor de 1, no tiene efecto significativo sobre Q y si es mayor que 1 tiene un efecto significativo sobre Q. Dado que

$$F_{ratio} = \frac{F_{calculada}}{F_{tablas}} \quad (\text{Ecuación 7})$$

Para los valores de p referidos en la tabla XXVI, se observa que los excipientes que influyen en Q, son el lubricante, desintegrante y la interacción de de Lubricante con desintegrante.

El valor de R^2 , es un indicativo de que los resultados de los tratamientos con respecto a Q, los está ajustando a un modelo lineal, y se obtiene una R^2 de 64.25 %, lo cual nos está indicando que no está ajustando todos los puntos a determinado modelo, en este caso, el cuadrático /Ya que el modelo puede tener una potencia máxima de $n^f = 3^2$, de la forma

$$Q = \mu + L_i + D_j + LD_{ij} + L_i^2 + D_j^2 + Ek_{(ij)}$$

Donde:

M = media poblacional

Q = Porcentaje disuelto

L_i = Porcentaje de Lubricante

D_j = Porcentaje de Desintegrante

LD_{ij} = Interacción de porcentaje Lubricante- porcentaje Desintegrante

L_i^2 = Porcentaje de Lubricante al cuadrado
 D_j^2 = Porcentaje de Desintegrante al cuadrado
 $EK_{(ij)}$ = Error

Tabla XXVI. Análisis de varianza efecto sobre Q.

Analysis of Variance for Q

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
A:Desintegrante	67.2325	1	67.2325	12.26	0.0010
B:Lubricante	231.797	1	231.797	42.25	0.0000
AA	13.2415	1	13.2415	2.41	0.1268
AB	160.477	1	160.477	29.25	0.0000
BB	0.602084	1	0.602084	0.11	0.7419
Total error	263.317	48	5.48577		
Total (corr.)	736.667	53			

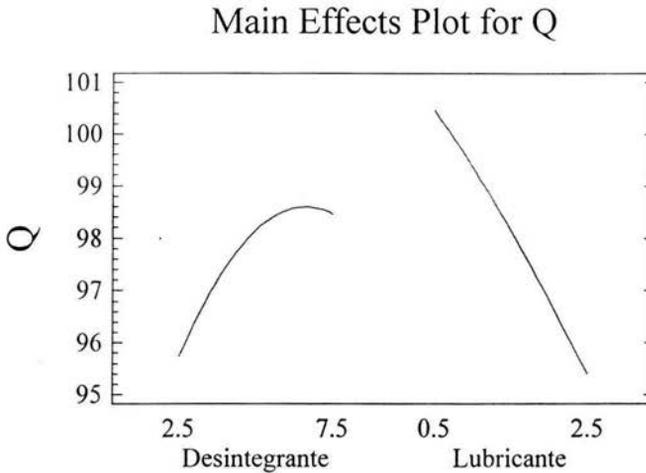
R-squared = 64.2556 percent

R-squared (adjusted for d.f.) = 60.5322 percent

9.5.3.3 Efectos principales para Q.

En el grafico de efectos principales, lo que se observa es cómo varia Q, con respecto a las concentraciones de desintegrante y lubricante. En el grafico 7, se observa cómo al aumentar la concentración de desintegrante es mayor el valor de Q, como se mencionó en el punto 9.4.1, pero también, se observa el efecto que tiene el desintegrante al llegar a una concentración en la cual se comienza a formar una meseta, la cual ya no mejora la cantidad disuelta, simplemente se mantiene la misma cantidad, y se observa como llega una concentración en la cual comienza a decrecer, debido esto al efecto que tiene el desintegrante sobre los gránulos de activo, actuando como una barrera que no permite la disolución, por lo cual si se continuará con una concentración mayor se observaría como continua bajando a el valor de Q.

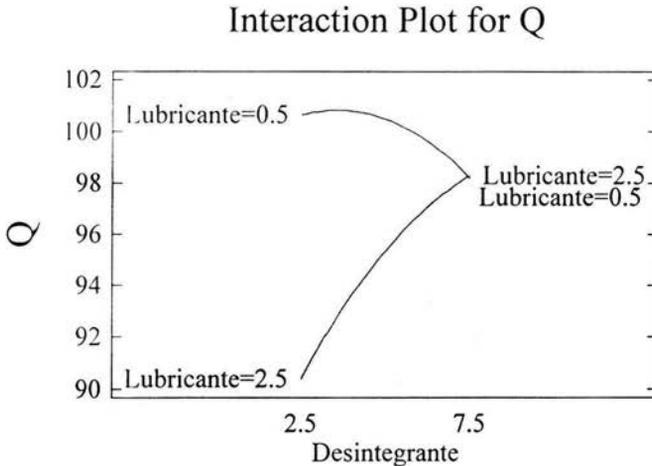
Grafico 7. Efectos principales de desintegrante y lubricante sobre Q.



En el grafico 7, también se observa el efecto que tiene el lubricante sobre Q, en el cual se observa una tendencia más lineal, en la cual al disminuir la concentración de lubricante aumentará el valor de Q, por lo cual para disminuir el efecto que tiene el lubricante sobre Q de Paracetamol se tiene que utilizar la concentración más baja de lubricante, con la precaución de no afectar factores de proceso en la etapa de tableteado.

9.5.3.4 Interacciones de Q.

Grafico 8. Interacciones de Q.

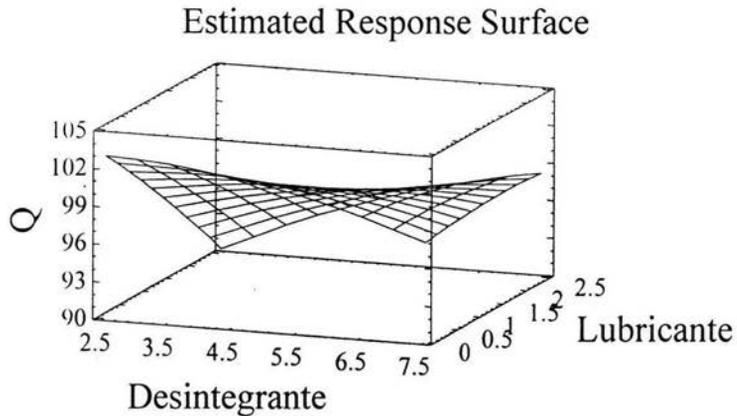


En el grafico 8. se observa como al mantener constante la concentración de lubricante e incrementar la concentración de desintegrante existe un punto de interacción que está en los valores de 2.5 % de lubricante y 7.5 % de desintegrante en el tratamiento y de igual forma a concentraciones bajas de lubricante 0.5 % y al incrementar el desintegrante hasta concentración de 7.5 %, lo cual indica que en estas concentraciones va a existir una interacción de desintegrante con el lubricante, que puede favorecer o limitar la disolución de Paracetamol, y con ello influir directamente en el valor de Q.

9.5.3.5 Respuesta estimada.

En el grafico 9, se observa que el valor de Q presenta un máximo cuando la concentración de lubricante es la más baja utilizada (0.5 %) y la concentración de desintegrante también es la más baja utilizada (2.5 %).

Grafico 9. Superficie de Respuesta Estimada.



Se observa en el grafico 9, que si se mantiene la concentración constante de lubricante 0.5 % y la concentración de desintegrante aumenta, el valor de Q comienza a disminuir paulatinamente hasta llegar al punto en el cual el valor disminuye drásticamente, indicando con esto que al aumentar la concentración de desintegrante llega el punto en el cual ya no favorece la disolución del activo, sino que limita su liberación.

De igual forma, se observa que al mantener la concentración de desintegrante constante 2.5% y aumentando la concentración de lubricante el valor de Q disminuye drásticamente hasta alcanzar el valor más bajo de Q que se observa en el grafico, lo cual indica el lubricante si limita la disolución del fármaco motivo por el cual no debe de utilizarse concentraciones altas de lubricante.

9.5.3.6 Optimización de Q.

En la tabla de optimización, se tienen las concentraciones necesarias de lubricante y desintegrante requeridas para obtener el valor máximo de Q, para tabletas que contienen Paracetamol.

Tabla XXVII. Optimización de Q.

Optimize Response

Goal: maximize Q

Optimum value = 100.816

Factor	Low	High	Optimum
Desintegrante	2.5	7.5	3.55
Lubricante	0.5	2.5	0.5

En la tabla XXVII, se observa que el valor máximo que se puede obtener para Q, es de 100.816, y para lo cual se tiene que utilizar una concentración de 3.5 % de desintegrante y una concentración de 0.5 % de lubricante, por lo tanto si se desea llegar a la formulación óptima se tiene que realizar un tratamiento más el cual tendrá las concentraciones antes mencionadas, y con este tratamiento corroborar que las concentraciones referidas son las óptimas, para obtener el valor máximo de Q. Para realizar este tratamiento se debe de considerar que en este caso los resultados de los tratamientos Q, no se ajustan en su totalidad al modelo, cuadrático, por lo que tienen que analizarse otras variables de respuesta.

9.6 Evaluación del efecto de cada uno de los excipientes sobre el Tiempo Medio de Disolución (TMD)

El tiempo medio de Disolución (TMD), se puede definir como el tiempo promedio en el cual las moléculas de un fármaco pasan a formar parte del medio de Disolución.

En la tabla XXVIII, se observan los TMD de cada uno de los tratamientos, observando que el tratamiento que tiene menor TMD, es el tratamiento T7.

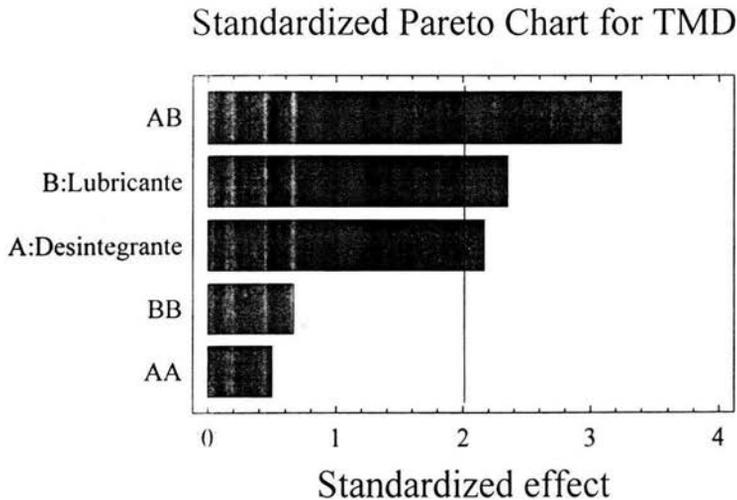
Tabla XXVIII. Eficiencia de disolución.

Tratamiento	Tiempo Medio de Disolución (minutos)
T1	5.179 ± 0.11
T2	4.137 ± 0.11
T3	3.866 ± 0.07
T4	3.997 ± 0.06
T5	3.281 ± 0.04
T6	4.694 ± 0.10
T7	3.212 ± 0.03
T8	3.819 ± 0.09
T9	3.726 ± 0.09

9.6.1. Evaluación del efecto de los excipientes en TMD utilizando Stat Graphics 4.0

9.6.1.1 Grafica de Pareto

Grafico 10. Diagrama de Pareto TMD.



En el grafico 10, se observa el efecto que tiene cada uno de los factores sobre el TMD, siendo el factor interacción de lubricante-desintegrante el que tiene el mayor efecto en el TMD, también teniendo efecto el lubricante y el desintegrante.

9.6.1.2 Tabla de Análisis de varianza para TMD.

En la tabla XXIX, se observan los resultados de p (Probabilidad de que el valor influya en el TMD) y razón de F .

Considerando los valores de p referidos en la tabla XXIX, los factores que influyen el TMD, son desintegrante, lubricante y la interacción lubricante-desintegrante. Se debe de considerar que el TMD es más sensible que Q , como se puede observar en los valores de p , ya que los valores de p , de los factores que no influyen están muy cerca de

0.05 indicando con ello que pese a que son mayores los valores de p están muy cerca de tener efecto en el TMD.

Ya que el TMD es menos sensible que Q, los resultados no se están ajustando al modelo cuadrático, lo que hace esta variable de respuesta el peor predictor en la disolución asociado a modificaciones en la formulación, por tal motivo, no se consideraron los resultados de su análisis para la optimización de la formulación

Tabla XXIX. Análisis de varianza para TMD

Analysis of Variance for TMD

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
A:Desintegrante	2.24024	1	2.24024	4.70	0.0352
B:Lubricante	2.63344	1	2.63344	5.52	0.0229
AA	0.11835	1	0.11835	0.25	0.6207
AB	5.00476	1	5.00476	10.49	0.0022
BB	0.212075	1	0.212075	0.44	0.5081
Total error	22.8945	48	0.476968		
Total (corr.)	33.1033	53			

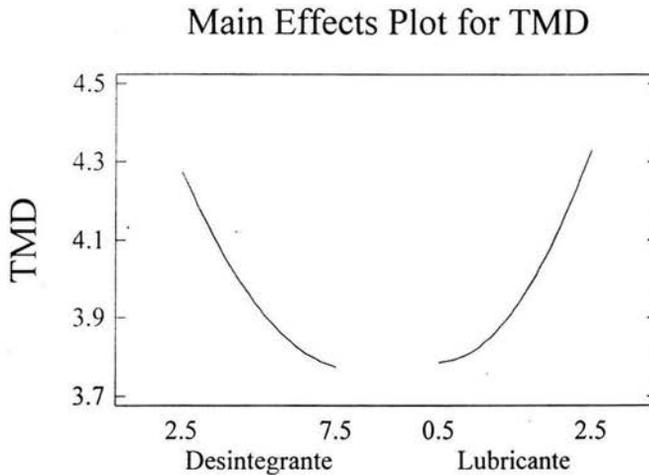
R-squared = 30.8394 percent

R-squared (adjusted for d.f.) = 23.6352 percent

9.6.1.3 Efectos principales para TMD.

En el grafico 11, se observa el efecto que tiene el desintegrante sobre el TMD, en el cual se observa que conforme se incrementa la concentración de desintegrante en los tratamientos, disminuye el TMD, este efecto es debido a que el desintegrante recubre a pequeños gránulos de activo, a los cuales ya no permite su disolución.

Grafica 11. Efectos principales de TMD.

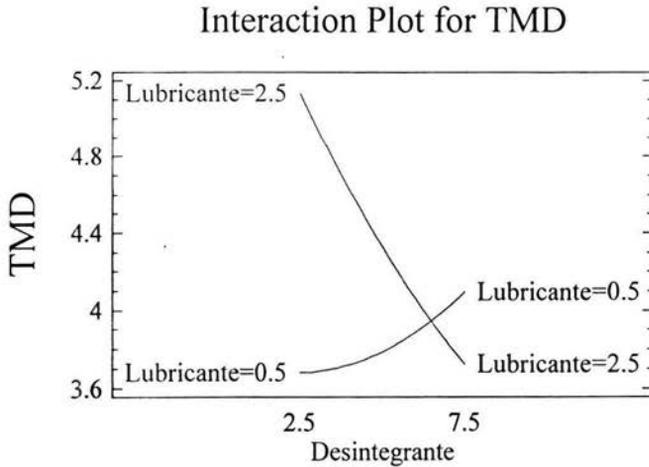


En el grafico 11, también se puede observar el efecto que tiene el lubricante en el TMD, ya que a concentraciones bajas de lubricante (0.5%) se observa una tendencia a mantener constante el TMD, garantizando estos valores bajos y constantes de TMD siempre que se utilicen concentraciones de lubricante cercanas a 0.5 %. Al incrementar las concentraciones de lubricante el TMD aumenta, esto es debido a que el lubricante no permite una adecuada humectación de la tableta, provocando que se retarse su disolución, debido a esto es necesario mantener concentraciones de lubricante cercanas a 0.5 % para tener TMD bajos (3.31 minutos)

9.6.1.4 Interacciones de TMD.

En el grafico 12 se observa la interacción de desintegrante y lubricante en una concentración de aproximadamente 6.0 % de desintegrante y de lubricante al 0.5 % y 2.5 %.

Grafico 12. Interacciones de TMD.

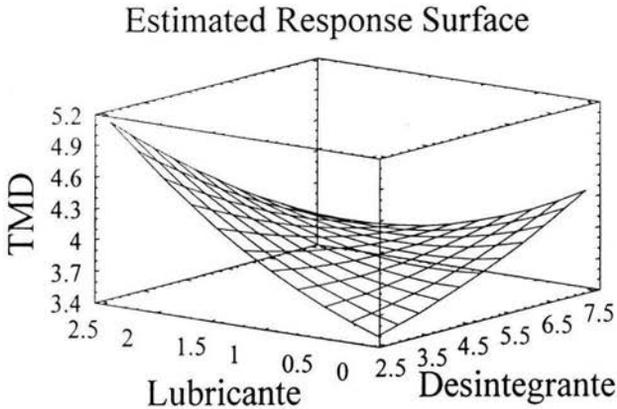


9.6.1.5 Superficie de Respuesta Estimada.

En el grafico 13, se observa el efecto que tiene el desintegrante y lubricante sobre el TMD, donde al mantener constante la concentración de lubricante al 0.5% e ir incrementando la concentración de desintegrante se observa que el tiempo medio de disolución aumenta, indicado con esto que para obtener el TMD más bajo se debe de considerar la concentración de desintegrante más baja (2.5%) y la concentración más baja de lubricante (0.5%).

Así también se observa que al mantener la concentración baja de desintegrante 2.5 % e ir incrementando la concentración de lubricante se nota un incremento en el TMD, en la grafica es el efecto más predominante, es decir es el efecto que se observa más marcado.

Grafica 13. Superficie de Respuesta Estimada.



9.6.1.6 Optimización

En la tabla XXX, se observan las concentraciones de desintegrante y lubricantes necesarias para obtener el TMD mínimo (2.13).

Tabla XXX. Optimización de TMD.

Optimize Response

Goal: maximize TMD

Optimum value = 2.1300

Factor	Low	High	Optimum
Desintegrante	2.5	7.5	5.0
Lubricante	0.5	2.5	0.5

Sin embargo las concentraciones recomendadas para obtener el menor TMD, no son confiables, debido a los valores referidos de R^2 en la tabla de análisis de varianza.

9.7 Evaluación del efecto de cada uno de los excipientes sobre la Eficiencia de Disolución (%ED)

La Eficiencia de Disolución se define como la curva de disolución a tiempo t, expresado como el porciento del área del rectángulo comprendido al 100% de disolución al mismo tiempo t.

La Eficiencia de Disolución se calcula, con el total del Area Bajo la Curva (ABC) del perfil de disolución entre el tiempo, según la ecuación 6.

$$ED = \frac{ABC]_0}{T*100} \quad (\text{Ecuación 6})$$

$ABC]_0'$ = Área bajo la curva de 0 a t minutos y calculada por método de los trapezoides.

Tabla XXXI. Eficiencia de disolución

Tratamiento	Eficiencia de Disolución (%)
T1	76.185 ± 1.13
T2	83.258 ± 0.75
T3	90.446 ± 1.04
T4	86.541 ± 2.15
T5	92.397 ± 1.11
T6	84.225 ± 0.91
T7	92.626 ± 0.77
T8	90.603 ± 0.82
T9	90.915 ± 1.11

Para el análisis de los resultados referido en la tabla XXXI, se compara % ED obtenida en cada uno de los tratamientos, contra la idealidad de un perfil de disolución de liberación inmediata siendo su valor de % ED del 100 %. Considerando lo anterior, el perfil que tenga una eficiencia de disolución mayor será el perfil que más se acerque a la idealidad.

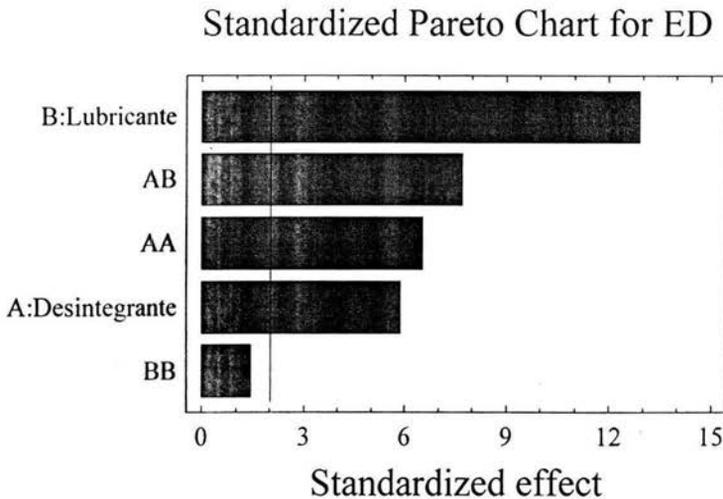
La eficiencia de disolución mayor referida en la tabla XXXI, fue la del tratamiento T7, que tiene una concentración de 0.5 % y 2.5 % de estearato de magnesio y glicolato sódico de almidón respectivamente. El tratamiento que tiene el segundo mejor valor de eficiencia es el tratamiento T5, que tiene una concentración de 1.5 % y 5.0 % de estearato de magnesio y glicolato sódico de almidón respectivamente. Considerando los tratamientos antes mencionados parece existir una relación entre la concentración de desintegrante y lubricante, ya que al incrementar la cantidad de lubricante es necesario incrementar la cantidad de desintegrante si no se desea que la eficiencia disminuya, pero al evaluar el tratamiento que tiene el tercer mejor valor de eficiencia fue el tratamiento T9 que tiene una concentración de 0.5 % y 7.5 % de estearato de magnesio y glicolato sódico de almidón respectivamente, el valor de eficiencia es menor que en el tratamiento T7, lo cual indica que existe una relación entre el efecto que tiene cada uno de los excipientes sobre la disolución del principio activo así como en la eficiencia de disolución y la combinación de ambos efectos (desintegrante y lubricante), que darán un efecto diferente en la liberación del fármaco así como en la eficiencia de disolución.

9.7.1 Evaluación del efecto de excipientes en la Eficiencia de Disolución (ED), utilizando Stat Graphics 4.0

9.7.1.1 Grafico de Pareto.

En el grafico de Pareto (grafico 14) Se puede observar a simple vista el efecto que tienen los excipientes en la eficiencia de disolución.

Grafico 14. Diagrama de Pareto, efecto sobre Eficiencia de Disolución.



Se observa, que el factor que tiene mayor efecto en la variable de respuesta % ED es el lubricante, considerando que la concentración de lubricante afecta a la disolución de Paracetamol y que el cálculo de % ED se realiza utilizando el área bajo la curva de cada uno de los perfiles de disolución, haciendo más sensible esta variable de respuesta a los cambios en la disolución de Paracetamol. También tienen efecto sobre % ED los factores interacción de lubricante-desintegrante, desintegrante al cuadrado y desintegrante. El factor que no tiene efecto sobre el % ED es lubricante cuadrado.

9.7.1.2 Tabla de Análisis de varianza.

De acuerdo con los valores de p y razón de F referidos en la tabla XXXII, se observa que los factores que tiene la probabilidad de influir en la Eficiencia de Disolución son el desintegrante, lubricante, la interacción de lubricante-desintegrante y el desintegrante al cuadrado así mismo el factor que no tiene la probabilidad de influir es el lubricante al cuadrado. En el caso del análisis de % ED, se observa que es la variable de respuesta que es más sensible a cualquier cambio en la formulación debida a cualquier factor o a la combinación de efectos debidos a los factores.

La variable de respuesta % ED, es la que mejor se ajusta al modelo, ya que los valores de R^2 , referidos en la tabla XXXII, son mayores que los de TMD y Q, lo cual es un indicativo de que esta será la que mejor prediga la asociación entre los cambios en la formulación y las modificaciones en los perfiles de disolución, de acuerdo con el modelo $Q = M + L_i + D_j + LD_{ij} + L_i^2 + D_j^2 + Ek_{(ij)}$

Tabla XXXII. Análisis de varianza de % ED.

Analysis of Variance for ED

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F-Ratio	P-Value
A:Desintegrante	220.982	1	220.982	33.96	0.0000
B:Lubricante	1077.92	1	1077.92	165.63	0.0000
AA	275.246	1	275.246	42.29	0.0000
AB	382.663	1	382.663	58.80	0.0000
BB	13.1604	1	13.1604	2.02	0.1615
Total error	312.38	48	6.50793		
Total (corr.)	2282.35	53			

R-squared = 86.3132 percent

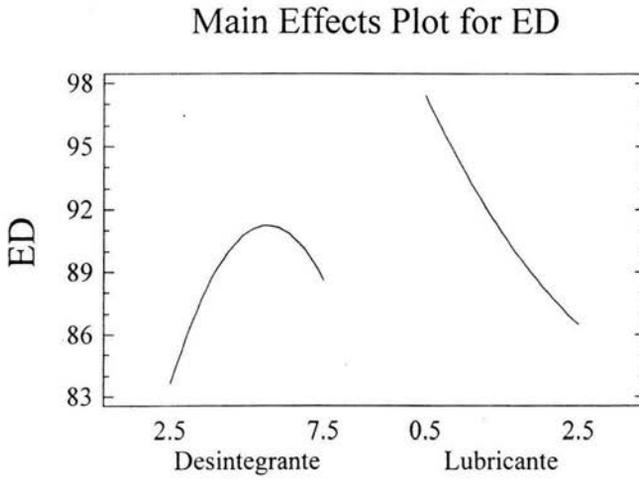
R-squared (adjusted for d.f.) = 84.8875 percent

9.7.1.3 Gráfico de efectos principales para la Eficiencia de Disolución (% ED).

En el grafico 15 se observa el efecto que tiene el desintegrante sobre % ED, en el cual, al ir realizando un incremento de la concentración de desintegrante mejora % ED, indicando con esto que al incrementar la concentración de desintegrante favorecerá la % ED, pero únicamente aplica esto hasta un límite, en el cual al continuar con el incremento de desintegrante, se observa una disminución de % ED, debido a que este recubre los pequeños gránulos de activo, y cuando el desintegrante se humecta forma una barrera que no permite la adecuada liberación del fármaco. La concentración de desintegrante a la cual comienza a generarse un efecto negativo esta aproximadamente en 6.5 %

Así mismo en el grafico 15, se observa el efecto que tiene el lubricante en la % ED, al incrementar la concentración de lubricante en la formulación se tiene una tendencia negativa sobre la % ED.

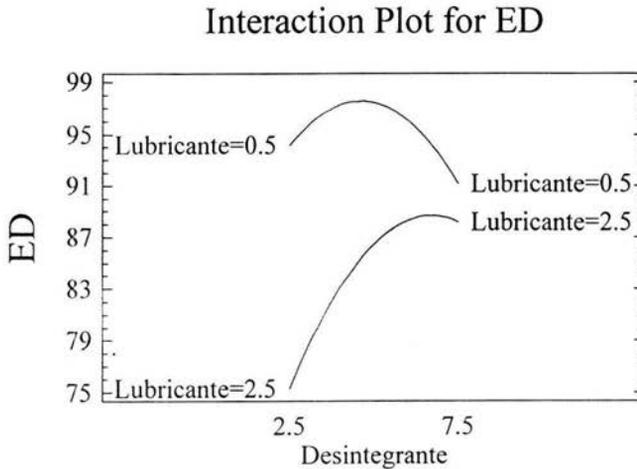
Grafica 15, Grafico de Efectos principales para la Eficiencia de Disolución (% ED).



9.7.1.4 Interacción de la Eficiencia de Disolución (ED).

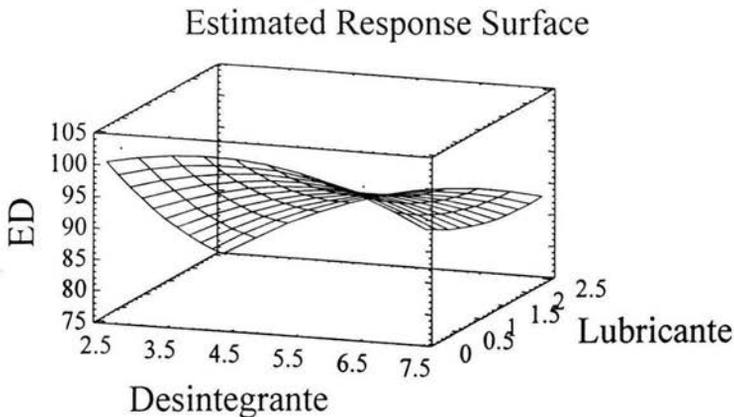
En el grafico 16, se observa que la interacción entre los factores se lleva a cabo en una concentración mayor a 7.5 % de desintegrante, esto se deduce de acuerdo a la tendencia de las líneas lo cual indica que se van a cruzar si las concentraciones de desintegrante continuaran aumentando.

Grafico 16, Interacción de efectos, Eficiencia de Disolución.



9.7.1.5 Grafico de Superficie de Respuesta Estimada para la Eficiencia de Disolución (% ED)

Grafico 17. Superficie de respuesta de Eficiencia de Disolución.



En el grafico 17, se observa el efecto de cada uno de los factores sobre % ED, en el cual al incrementar la concentración de desintegrante de 2.5 % a 7.5% y mantener la concentración de lubricante constante (0.5%), existe un aumento seguido de una disminución en el valor de % ED. Para el caso en el cual se incrementa la concentración de desintegrante de 2.5 % a 7.5 % y se mantiene constante la concentración de lubricante 2.5%, se observa el mismo efecto.

En el caso en que se mantenga la concentración de desintegrante constante (2.5 %) y se aumento la concentración de lubricante de 0.5 % a 2.5 %, se observa como disminuye.

9.7.1.6 Optimización utilizando Eficiencia de Disolución (ED).

En la tabla XXXIII, se observan las concentraciones de desintegrante y lubricantes necesarias para obtener la ED máxima de 97.55

Tabla XXXIII. Optimización de la Eficiencia de Disolución.

Optimize Response

Goal: maximize ED

Optimum value = 97.5532

Factor	Low	High	Optimum
Desintegrante	2.5	7.5	4.60552
Lubricante	0.5	2.5	0.5

En la tabla XXXIII, se refieren las concentraciones optimizadas para obtener una ED máxima de 97.55, las concentraciones referidas son las que mejor describen al modelo, debido a valores de R^2 obtenidos en la tabla de análisis de varianza tabla XXXIII.

9.8 Optimización

Para realizar la optimización del diseño de Paracetamol, se utilizaron las concentraciones indicadas en la optimización de cada una de las variables de respuesta (% ED, TMD y Q), tabla XXXIV.

Tabla XXXIV. Tratamientos para optimización.

Activo (%)	Ac. Estearico (%)	Glicolato sódico de almidón (%)	Estearato de magnesio (%)	Helmcel 100 (%)	Tratamiento (%)
85.47	2.00	2.50	0.50	9.53	T 10
85.47	2.00	3.55	0.50	8.48	T11
85.47	2.00	4.6	0.50	7.43	T12

En los valores de optimización referidos en la tabla XXXIV, se mantiene constante la concentración de Estearato de magnesio en 0.50 % y únicamente se modifica la concentración de Glicolato sódico de almidón en los tratamientos, lo cual indica que el valor optimo se encuentra en ese intervalo de concentración de desintegrante, debido a ello se consideran los extremos de estas concentraciones de desintegrante, utilizando los tratamientos T11 y T12 para realizar la

optimización, ya que T10 es muy similar a T7, ya trabajado con anterioridad.

9.8.1 Resultados de las determinaciones Farmacopeicas y no Farmacopeicas de los Tratamientos T10 y T11.

Las determinaciones se realizaron conforme a la metodología referida en la página 35, punto 8.5.

Tabla XXXV. Resultados de tabletas 3.

Tratamiento	Friabilidad (%)	Dureza (Kp)	Ensayos de Identidad	% Humedad
T11	1.123	14.780	Cumple*	1.823
T12	0.591	18.840	Cumple*	2.040

* Se considera que cumple de acuerdo a la FEUM 7a edición

Tabla XXXVI. Resultados de tabletas 4.

Tratamiento	Tiempo de desintegración	Valoración	Peso promedio	Uniformidad de contenido	p-Aminofenol libre
T11	3.220	95.355	653.500	Cumple*	Cumple**
T12	3.222	103.626	652.700	Cumple*	Cumple**

* Cumple de acuerdo a la FEUM 7a edición ya que se encuentra entre el 85.00 % y el 115.00 %

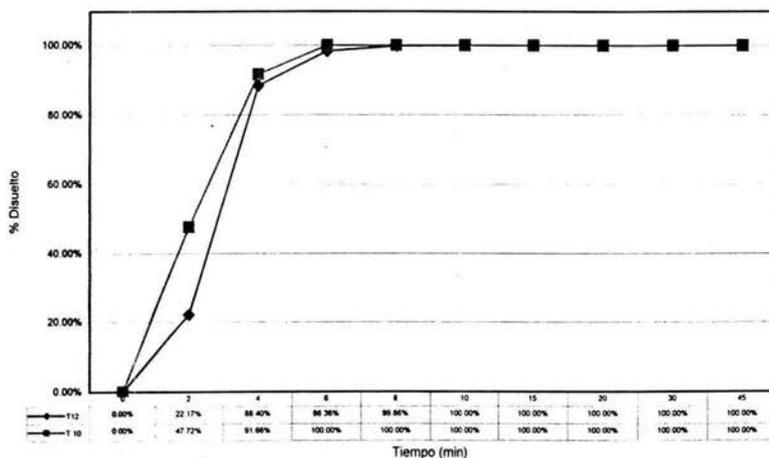
**Cumple de acuerdo a la FEUM 7a edición

Los resultados de las determinaciones realizadas a las tabletas referidos en las tablas XXXV y XXXVI, indican que los tratamientos optimizados cumplen con las especificaciones Farmacopeica, y para el caso de las determinaciones no Farmacopeicas los tratamientos optimizados cumplen también a excepción del tratamiento T11, cuya friabilidad es mayor a 1.00 %, comparado con el tratamiento T12 que tiene una friabilidad <1.00 % y considerando que el Paracetamol tiene malas propiedades de compresión que originan que las tabletas por compresión directa tengan una friabilidad alta.

9.8.2 Perfiles de disolución Tratamientos Optimizados.

En el grafico 18, se observa la diferencia entre los perfiles de disolución de los tratamientos T11 y T12.

Grafico 18. Perfil de disolución tratamientos T11 y T12.



Como se puede observar en el grafico 18, para el tratamiento T11, la disolución del Paracetamol es más rápida que en el tratamiento T12, debido a la concentración de desintegrante, indicando con esto que para una concentración de 0.5 % de lubricante la concentración que debe de utilizarse es la concentración de 3.5 % ya que al incrementar más la concentración de desintegrante, limita la liberación del activo en los primeros minutos de la disolución. Alrededor de los 8 minutos en los perfiles de disolución se observa que los dos perfiles se sobreponen, lo cual indica que el efecto del desintegrante en el tratamiento T12 solo es en los primeros minutos del perfil pero al pasar el tiempo (8 minutos) alcanza el mismo porcentaje disuelto que el tratamiento T11.

9.8.3 Resultados de Eficiencia de Disolución y Tiempo Medio de Disolución.

En la tabla XXXVII. Se refieren los resultados de Eficiencia de Disolución (ED) y Tiempo Medio de Disolución (TMD), observando

que el tratamiento que tiene una mejor eficiencia de disolución es el tratamiento T11, y no el tratamiento T12, que era el que propuesto por el modelo, para obtener una eficiencia teórica de 97.55 %, indicado con ello que pese a que la ED, es la variable que más se ajusta al modelo, no tiene el suficiente ajuste para poder predecir el comportamiento de concentraciones tan cercanas al punto óptimo, pero sí restringe la superficie de respuesta a la mitad y permite ajustar, con exactitud, la cantidad óptima de lubricante. Para los valores de TMD referidos en la tabla XXXVII, el tratamiento que tiene menor TMD es el tratamiento T11.

Tabla XXXVII. Resultados de TMD y ED.

Tratamiento	TMD (min)	ED (%)
T11	3.212	90.587
T12	3.823	92.620

Por tanto y de acuerdo a los resultados referidos en la tabla XXXVII. El tratamiento optimizado es el tratamiento T11.

10. CONCLUSIONES

Con base en los resultados obtenidos se encontró que:

- 1) Mediante el estudio de interacción fármaco-excipiente se realizó la elección de excipientes que no presentan interacción con el activo.
- 2) Con la caracterización de las propiedades mecánicas de los excipientes se determinaron los excipientes que le confieren mejores características al activo, para poder comprimirlo.
- 3) Utilizando los excipientes de que no presentaron interacción y los que le confieren mejores características mecánicas al activo, se realizó el diseño estadístico, mediante el cual se realizó la optimización a partir de perfiles de disolución
- 4) La formula optimizada es la siguiente:

Activo (%)	Ac. Estearico (%)	Glicolato sódico de almidón (%)	Estearato de magnesio (%)	Helmcel 100 (%)
85.47	2.00	3.55	0.50	8.48

- 5) Esta formulación cumple con los controles indicados en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 7ª edición.

11. PERSPECTIVAS.

Someter a estudio principios activos de similar solubilidad, para obtener formulaciones optimizadas.

Someter a estudio principios activos de diferente solubilidad, para obtener formulaciones optimizadas.

Someter a las formulas optimizadas, a estudios de estabilidad acelerada.

Fabricar las formulas optimizadas a escala Industrial para determinar el comportamiento tecnológico de cada formulación

12. BIBLIOGRAFIA

- 1) Jung H. (1987). Criterios para los estudios de biodisponibilidad. Rev Mex Cienc Farm: 8 (2): 3-7.
- 2) Cárdenas R. Domínguez A. (1987) Biodisponibilidad relativa de Metocarbamol en comprimidos de fabricación Nacional. Rev Mex Cienc Farm: 18 (3): 29-32.
- 3) Dessman J. B. Amidon G. Reppas C. (1998). Dissolution testing as prognostic tool for oral drug absorption: immediate release dosage forms. Pharm Res. 15 (1): 11-21.
- 4) Cárdenas H. Domínguez A. Bobadilla A. Castelán N. (1999) Perfiles de disolución de productos comerciales de Paracetamol. Rev Mex Cienc Farm. 16 (2): 13-19.
- 5) Caramella C. Colombo P. Conte V. Ferrari F. Gazzaniga A. LaManna A. Peppas N. (1998) A physical of the phenomenon of tablet desintegration. Int. J. Pharm. 44: 177-186.
- 6) Amidon G. Lennemans H. Shah V. Crison J. (1995) A theoretical basis for biopharmaceutic drug classification and the correlation of *in vitro* bioavailability. Pharm Res. 12 (3): 413-420.
- 7) Gilberg A. Gibaldi M. Kanig J. (1966) Increasing dissolution rates and gastrointestinal absorption of drugs via solid solutions and eutectic mixtures II. J Pharm Sci. 1966: 55 (5): 482-486.
- 8) Lobenberg R. Amidon G. (2000) Modern bioavailability, bioequivalence and biopharmaceutics classification system, new scientific approaches to international regulatory standards. Eur J Pharm Biopharm. 50 (1): 13-12.
- 9) Kitazawa S. Johno I. Ito J. Teramuras. Okada J. (1975) Effects of hardness on the disintegration time and the dissolution rate of uncoated caffeine tablets. J Pharm Pharmacol. 27: 765-770.
- 10) Barra J. Lescure F. Doelker E. Bustamante P. (1997) The expanded Hansen approach to solubility parameter paracetamol and citric acid individual solvents. J Pharm Pharmacol. 49: 44-65.
- 11) Banakar U. (1992) Pharmaceutical dissolution testing. USA: Marcel Dekker: 10-143.

- 12) Saleh M. Alsaidan. Abdulhakeem A. Alsuyhayer. Eshra A. (1998) Improved dissolution rate of indometacin by adsorbents. *Drug Dev Ind Pharm.* 4: 389-394.
- 13) Henwood S. Villiers M. Liebenberg W. Lotter A. (2000) Solubility and Dissolution Properties of Generic Rifampicin Raw Materials, *Drug Dev Ind Pharm.* 26 (4): 403-408.
- 14) Suzuki T. Nakagari H. (1991) Effect of crystallinity of microcrystalline cellulose on the compactability and dissolution of tablets. *J Phar Biopharm.* 47 (3): 225-230.
- 15) Pesonen T. Parone P. (1992) Dissolution properties of direct compression tablets containing an agglomerated cellulose powder. *Drug Dev Ind Pharm.* 18 (2): 159-173.
- 16) Lee Y. Shaw S. Peck G. (1995) The effect of Formulation on I-131 Dissolution in vitro from sodium Iodide capsules. *Drug Dev Ind Pharm.* 21 (6) 663-673.
- 17) Sarusita N. Parrott E. (1988) Effects of temperature, humidity and aging on the Disintegration and Dissolution of Acetaminophen tablets. *Drug Dev Ind Pharm.* 14 (13): 1877-1881.
- 18) Medina Q. Villafuerte R. (1991) Efecto tensoactivo sobre la velocidad de disolución y compatibilidad de tabletas de tolbutamida. *Rev Mex Cienc Farm.* 21 (6).
- 19) Symecko C. Rhodes C. (1997) The effect of compactation Force and Type of Pregelatinized Starch on the Dissolution of Acetaminophen. *Drug Dev Ind Pharm.* 23 (3): 229-238.
- 20) Bansal P. Haribhakti K. Subramaniam U. Plakogiannis F. (1994) Effect of Formulation and Process variables on the Dissolution Profile of Naproxen Sodium from tablets. *Drus Dev Ind Pharm.* 20 (13): 2151-2156.
- 21) VanderWatt J. Villiers M. (1995) The effect of Mixing variables on the Dissolution Properties of Direct compression Formulations of Furosemide. *Drug Dev Ind Pharm.* 21 (18): 2047
- 22) Alvarez F. J. Holgada M. Caraballo I. Fernandez A. Robasco A. (1997) Influence of the pH value of the Dissolution Medium on the Release Profiles of a Morphine Polymeric complex. *Drug Dev Ind Pharm* 23 (6) 553-559.

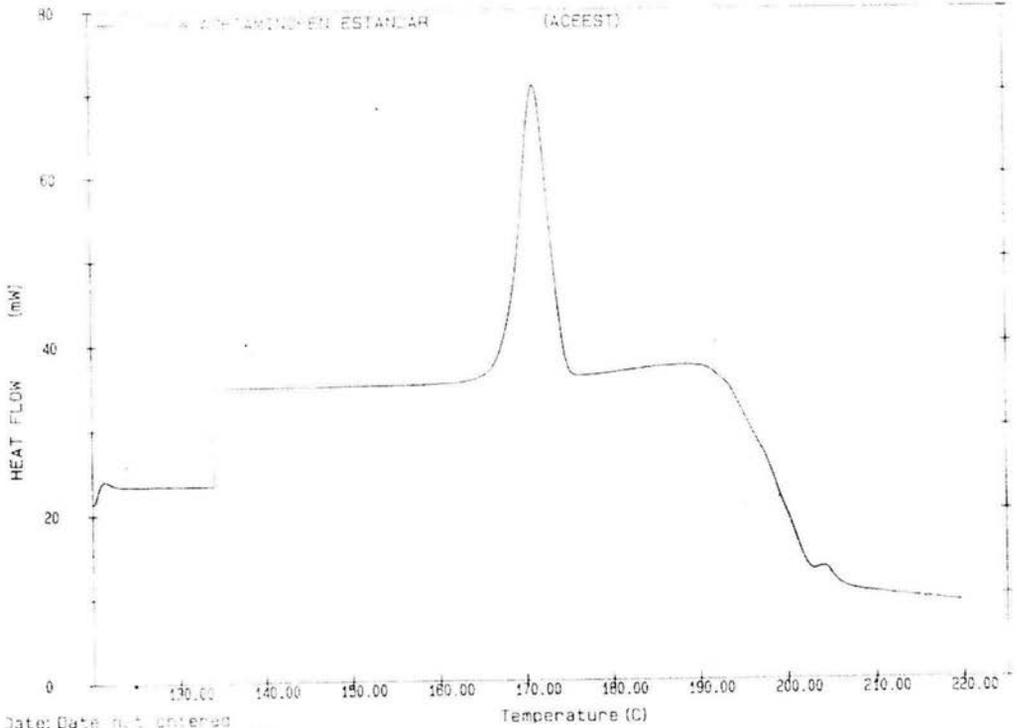
- 23) Sanghui P. Nambiar J. Shukla A. Collins C. (1994) Comparison of three Dissolution Devices for Evaluating Drug Release. *Drug Dev Ind Pharm.* 20 (6): 961-980.
- 24) Jalil R. Nixon A. (1990) Effect of temperature of dissolution on the release kinetics of Phenobarbitone from poly (DL-Lactic Acid) Microcapsules: Calculation of activation energy. *Drug Dev Ind Pharm.* 16 (15): 12257-12266.
- 25) Domínguez R. Cárdenas A. (1989) Disolución de Formulaciones Comerciales Nacionales comprimidos y cápsulas de Acetaminofen, comprimidos de fosfato de Cloroquinina, y comprimidos de Hidroclorotiazida. *Rev Mex Cienc Farm.* 20: 29-32.
- 26) United States Pharmacopeial Convention. (1985) *United States Pharmacopeia.* 21th. USA: Mack Easton: 13-14.
- 27) Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.* (1988) 5ª: México: Secretaría de Salud: 1380-1382.
- 28) Garzón A. (1989) Estudio comparativo de agentes desintegrantes para tabletas. *Rev Mex Cienc Farm.* 1 (2): 93-99.
- 29) Miller W. (1989) Roller compactation technology. En: Lieberman H. Lachman L. Schwartz J. *Pharmaceutical Dosage Forms.* 2nd. New York: Marcel Dekker, INC. P.99-104.
- 30) Bangudu A. Pilpel N. (1985) Effects of composition moisture and stearic acid on the plasto-elasticity and tableting of paracetamol-microcrystalline cellulose mixture. *J Pharm Pharmacol.* 37: 289-293.
- 31) Shangraw R. (1989) Compressed Tablets by Direct Compression. En: Lieberman H. Lachman L. Schwartz J. *Pharmaceutical Dosage Forms.* 2nd. New York: Marcel Dekker, Inc. 198-203.
- 32) Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. (2000) *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.* 7ª : México: Secretaría de Salud.
- 33) Banker G. Anderson N. (1986) Tablets. En: Lachman L. Lieberman H. Kaning J. *The theory and Practice of Industrial Pharmacy.* 3rd. Philadelphia. Lea and Febiger. P. 66-72.

- 34) Peck G. Baley G. McCurdy V. Banker G. (1989) Formulation and Design. En: Lieberman H. Lachman. Schwartz J. Pharmaceutical Dosage Forms. 2nd. New York: Marcel Dekker, Inc. 75-87.
- 35) Augsbuger L. Vuppala M. (1997) Theory of Granulation en: Dilip P. Handbook of Pharmaceutical Granulation technology. New York. Marcel Dekker, Inc. 7-11.
- 36) King R. (1995) Tablets, Capsules and Pills. En: Hoover J. Genaro A. Chairman A. Remington's Pharmaceutical Sciences. 16th. Easton Pennsylvania: Mack Publishing Company: 1576-1587.
- 37) King R. Schwartz. (1975) Formas farmacéuticas orales. En: Hoover J. Genaro A. Chairman A. Remington's Pharmaceutical Sciences. 16th. Easton Pennsylvania.: Mack Publishing Company. 1576-1587.
- 38) Connolly J. Berstler F. (1990) Tablet Production. En: Lieberman H. Lachman L. Schwartz J. Pharmaceutical Dosage Forms Tablets Volumen 3. 2nd. New York: Marcel Dekker, Inc: 369-375.
- 39) Bolhuis G. Chowhan. (1995) Materials for Direct Compactation. En: Alderborn G. Nyström C. Pharmaceutical Powder Compaction Tecnology. New York: Marcel Dekker; INC. 419-425.
- 40) Banker G. Anderson N. (1986) Tablets. En: Lachman L. Lieberman J. Kaing J. The theory and Practice of Industrial Pharmacy. Philadelphia: Lea and Febiger: 320-329.
- 41) Rudnic E. Schwartz J. (1999) Formas farmaceuticas orales sólidas. En: Genaro A, Remington Farmacia tomo 2, 19^a. España. Editorial Médica panamericana. 2470-2477.
- 42) Marshal K. Rudnic E. (1990) Tablet Dosage Forms. En: Banker G. Rhodes C. Modern Pharmaceutics. 2nd. New York: Marcel Dekker, Inc: 355-387.
- 43) Rundic E. Kottlke M. (1996) Tablet Dosage Forms. En: Banker G. Rhodes C. Modern pharmaceutics 3th. New York. Marcel Dekker, Inc. 342-356.
- 44) Kibbe A. (2000) Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3th. Washington D.C. American Pharmaceutical Association. 60-61, 103-105, 160-163, 276-286, 305-307, 462-465, 494-794.
- 45) European Pharmacopeia (1996), 3^aan supplements. Strasbourg. Council of Europe. 120-129

-
- 46) Secretaria de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-1993.
- 47) Gordon R. Rosanske T. (1990) Granulation Technology and Tablet Characterization. En: Lieberman H. Lachman L. Schwartz J. Pharmaceutical Dosage Forms Tablets Volumen 2. 2nd. New York: Marcel Dekker, Inc: 318-334.
- 48) Günsel W. Duser R. (1989) Compression-Coated and Layer Tablets. En: Lieberman H. Lachman L. Schwartz J. Pharmaceutical Dosage Forms. 2nd. New York: Marcel Dekker, Inc. 247-258.
- 49) Malan C. Viller M. (1997) Evaluation of Compactability of tablet Excipients with Albendazole and Clostanz using DSC and HPLC. Drug Dev Ind Pharm. 23: 533-537.
- 50) Radebaugh G. Ravin L. (1999) Preformulación. En: Gennaro R. Remington Farmacia. Argentina Editorial Panamericana. 2219-2242
- 51) Deodatt A. Wadke A. Serajuddin T. Jacobson H. (1989) Preformulation Testing. En: Lieberman H. Lachman L. Schwartz J. Pharmaceutical Dosage Forms Tablets. Vol 1. New York. Marcel Dekker. Inc.: 12-28.
- 52) Botha S. Lötter A. (1990) Compatibility Study Between tecoprofen an Tablet Excipients using Differential Scanning Calorimetry. Drug Dev Ind Pharm. 15: 4145-4261.
- 53) Marshall Keith. (1986) Compression and Consolidation of Powdered Solids. En: Lachman L. Lieberman H. Kaning J. The theory and Practice of Industrial Pharmacy. 3rd. Philadelphia. Lea and Febiger: 66-72.
- 54) Olivero J. (1982) Formas Compactadas de polvos: comprimidos y Granulados. En: Helman J. Fármaco técnica, teoría y Práctica tomo VI. México. Cia Editorial Continental S.A. de C.V.: 1708-1721.
- 55) Fiese E. Hangen T. (1986) Preformulation. En: Lachman L. Lieberman H. Kaning J. The theory and Practice of Industrial Pharmacy. 3rd. Philadelphia. Lea and Febiger: 66-72.
- 56) Peck G. Baley G. Banker G. McCurdy V. (1990) Tablet Formulation and Design. En: Lieberman H. Lachman L. Schwartz J. Pharmaceutical Dosage Forms vol 1. 2nd. New York: 82-117.
- 57) Vázquez O. Segovia E. (1976) Propiedades reológicas de algunos materiales cristalinos de uso farmacéutico. Rev Mex Ciencias Farm. 7: 9-26.

- 58) Martínez M. Ibarra A. Villafuerte L. (2001) Propiedades reológicas de los polvos farmacéuticos: un nuevo equipo. *Rev Mex Ciencias Farm.* 32 (1): 11-15.
- 59) Arevalo. M Vela M. Rabasco A. (1990) Rheological study of Lactose coated with Acrylic Resins. *Drug Dev Ind Pharm.* 16 (2): 295-313.
- 60) Sánchez J. (1995) Aplicaciones del diseño de experimentos a la farmacia y a la química clínica. UNAM FES Zaragoza. 10-21
- 61) Armstrong N. James K. (1990) Understadins experimental design an interpretation in pharmaceuticals. Inglaterra. Ellis Horwood Limited: 136-162.
- 62) Schwartz J. O'Connor R. (1990) Optimization Techniques in Pharmaceutical Formulation and Processing. En: Banker G. Rhodes C. *Modern Pharmaceutics.* 2nd. New York: Marcel Dekker, Inc: 727-747.
- 63) Smith C. Reynard A. (1997) *Farmacología.* México: Editorial Médica Panamericana S.A. 419-421.
- 64) Katzung B. (1995) *Farmacología Básica y Clínica.* México: El manual Moderno: 687-688.
- 65) Boudavary M. (1996) *The Merck Index.* 17th. USA: Merck and Co. Inc. 47.
- 66) Moffat. A. (1986) *Clarke's Isolation and Identification of Drugs.* 2nd. London: The Pharmaceutical Press: 849-850.
- 67) Florey K. (1982) *Analytical Profiles of Drug Substances Vol 3.* New York. Academic Press: 552-589.
- 68) Trevor A. (1997) *Farmacología.* México: El Manual Moderno: 410-417.
- 69) Mac Van B. (1995) *Referencias Farmacéuticas.* México: El Manual Moderno S.A de C.V.: 146.
- 70) Sánchez J. (1992) *Manual de prescripción de Medicamentos.* México: 489-491

ANEXO I



Date: Date not entered
Scanning Rate: 10.0 °C/min
Sample Wt: 3.636 mg Purity: %
File: 1408001 4/06

ABC

Figura 5. Termograma de Paracetamol.

Velocidad de calentamiento de 15°C/min, rango de calentamiento 50°C a 250 °C, masa de 3.636 mg, Flujo de Nitrógeno de 25mL/min.

ANEXO I

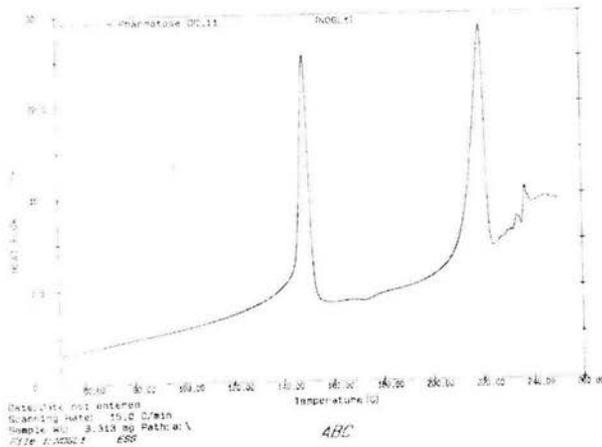


Figura 6. Termograma de Pharmatose DCL 11.
 Velocidad de calentamiento de 15°C/min, rango de calentamiento 50°C a 250 °C, masa de 3.313mg, Flujo de Nitrógeno de 25mL/min.

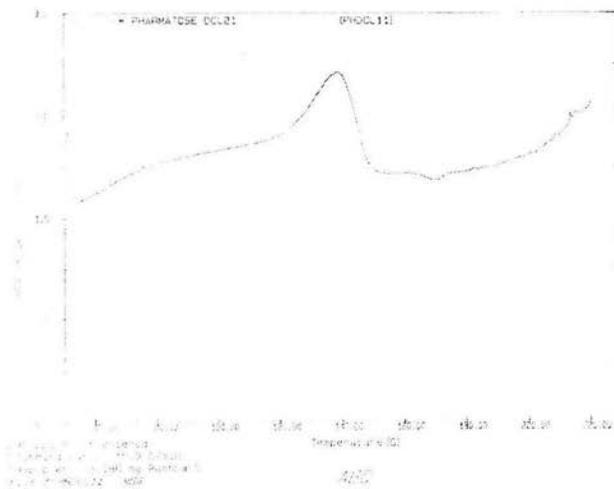


Figura 7. Termograma de Pharmatose DCL 21.
 Velocidad de calentamiento de 15°C/min, rango de calentamiento 50°C a 250 °C, masa de 3.186mg, Flujo de Nitrógeno de 25mL/min.

ANEXO I

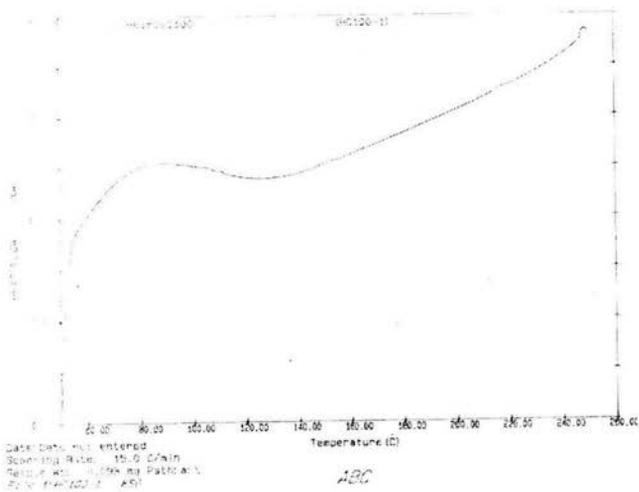


Figura 8. Termograma de Helmccl 100.

Velocidad de calentamiento de 15°C/min, rango de calentamiento 50°C a 250 °C, masa de 4.093mg, Flujo de Nitrógeno de 25mL/min.

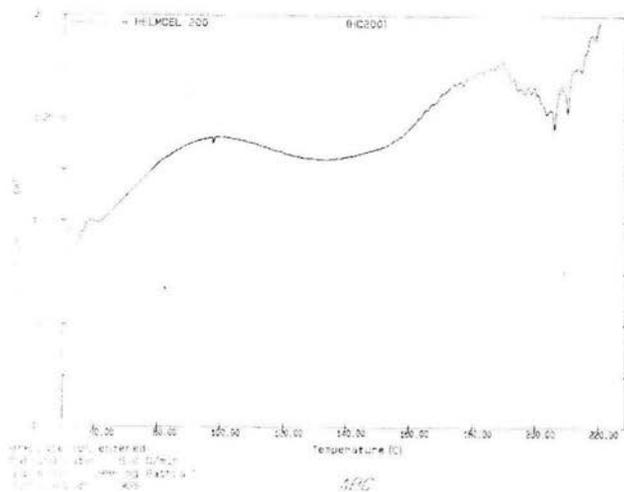


Figura 9. Termograma de Helmccl 200.

Velocidad de calentamiento de 15°C/min, rango de calentamiento 50°C a 250 °C, masa de 2.986mg, Flujo de Nitrógeno de 25mL/min.

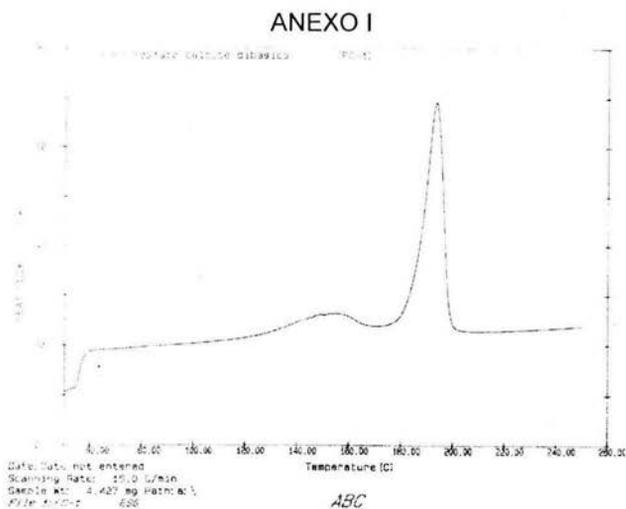


Figura 10. Termograma de Fosfato dibásico de Calcio.
 Velocidad de calentamiento de 15°C/min, rango de calentamiento 50°C a 250 °C, masa de 4.427mg, Flujo de Nitrógeno de 25mL/min.

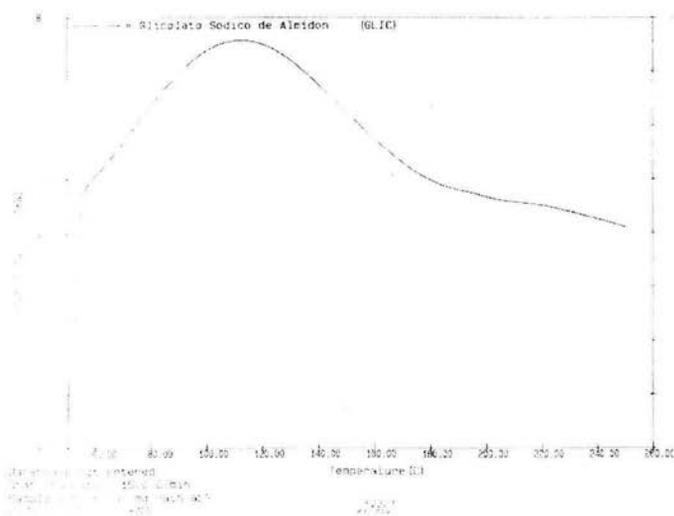


Figura 11. Termograma de Glicolato sódico de Almidón.
 Velocidad de calentamiento de 15°C/min, rango de calentamiento 50°C a 250 °C, masa de 4.757mg, Flujo de Nitrógeno de 25mL/min.

ANEXO I

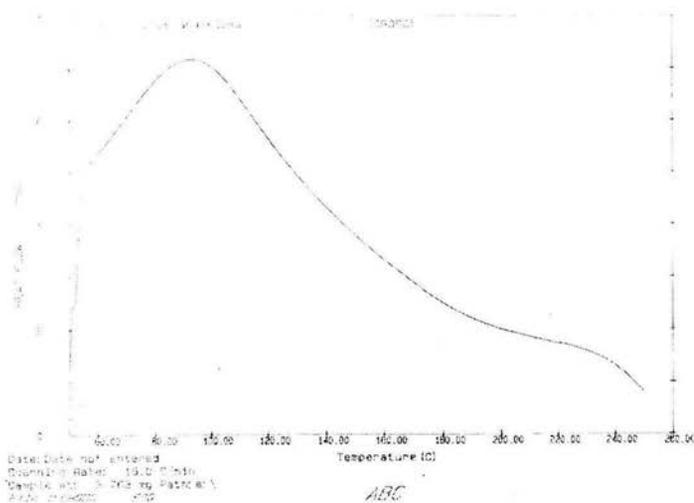


Figura 12. Termograma de Croscarmelosa.
Velocidad de calentamiento de 15°C/min, rango de calentamiento 50°C a 250 °C, masa de 3.763mg, Flujo de Nitrógeno de 25mL/min.

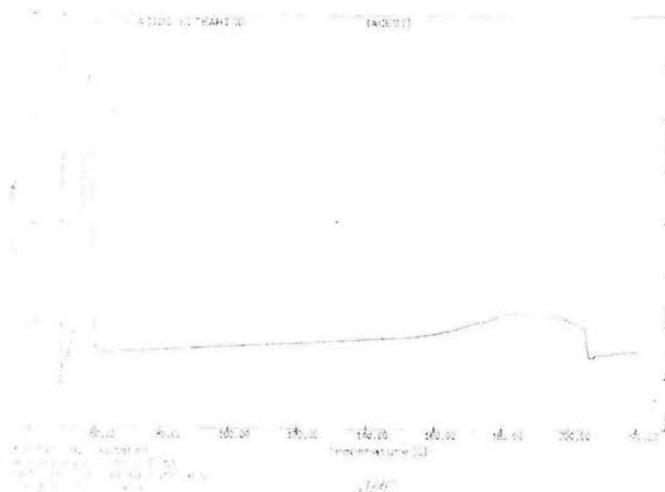


Figura 13. Termograma de Ácido Estearico.
Velocidad de calentamiento de 15°C/min, rango de calentamiento 50°C a 250 °C, masa de 4.193mg, Flujo de Nitrógeno de 25mL/min.

ANEXO I

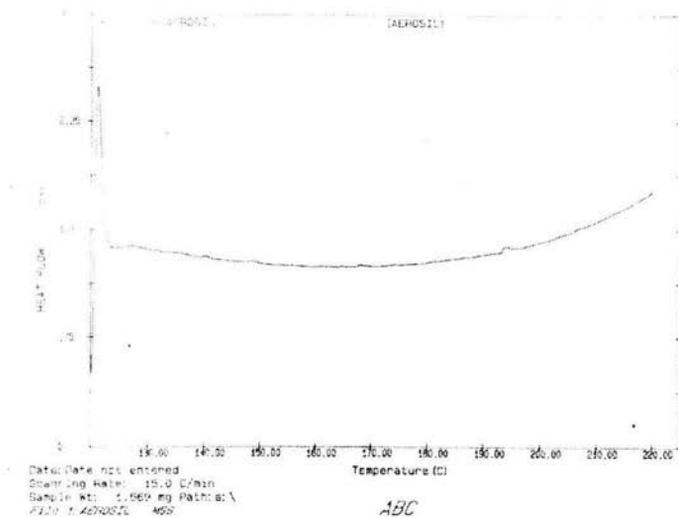


Figura 14. Termograma de Aerosil.
 Velocidad de calentamiento de 15°C/min, rango de calentamiento 50°C a 250 °C, masa de 1.569mg, Flujo de Nitrógeno de 25mL/min.

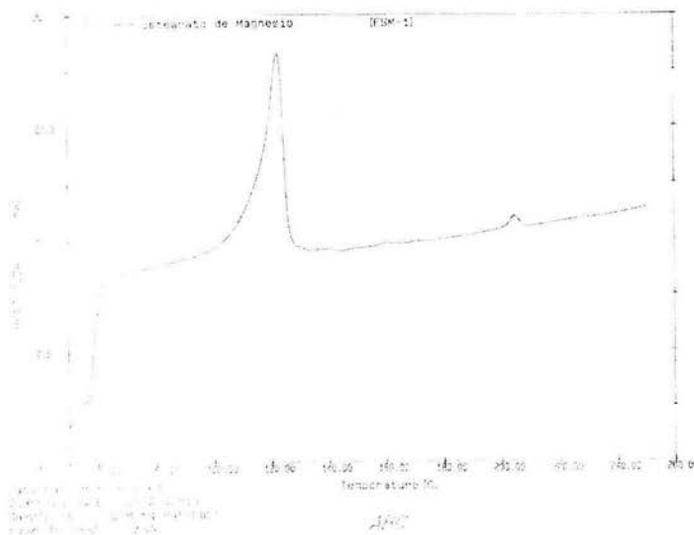


Figura 15. Termograma de Estearato de magnesio.
 Velocidad de calentamiento de 15°C/min, rango de calentamiento 50°C a 250 °C, masa de 3.028mg, Flujo de Nitrógeno de 25mL/min.

ANEXO I

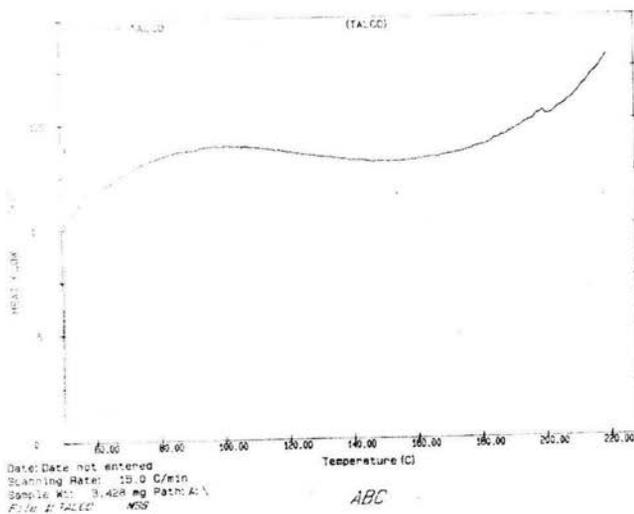


Figura 16. Termograma de Talco.

Velocidad de calentamiento de 15°C/min, rango de calentamiento 50°C a 250 °C, masa de 3.428mg, Flujo de Nitrógeno de 25mL/min.

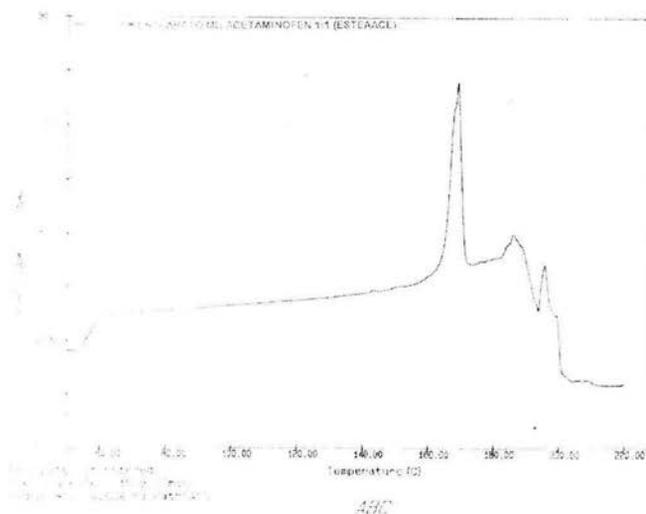


Figura 17. Termograma de Estearato de magnesio-Paracetamol 1: 1

Velocidad de calentamiento de 15°C/min, rango de calentamiento 50°C a 250 °C, masa de 4.624mg, Flujo de Nitrógeno de 25mL/min.

ANEXO I

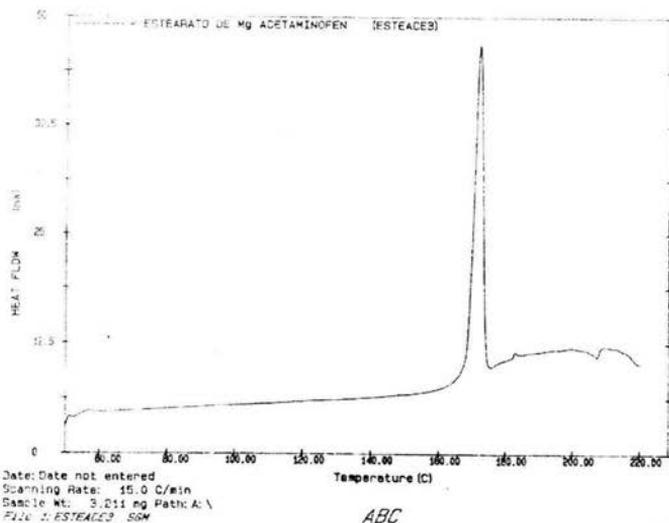


Figura 18. Termograma de Estearato de magnesio-Paracetamol 1: 0.02
Velocidad de calentamiento de 15°C/min, rango de calentamiento 50°C a 250 °C, masa de 3.211mg, Flujo de Nitrógeno de 25mL/min.

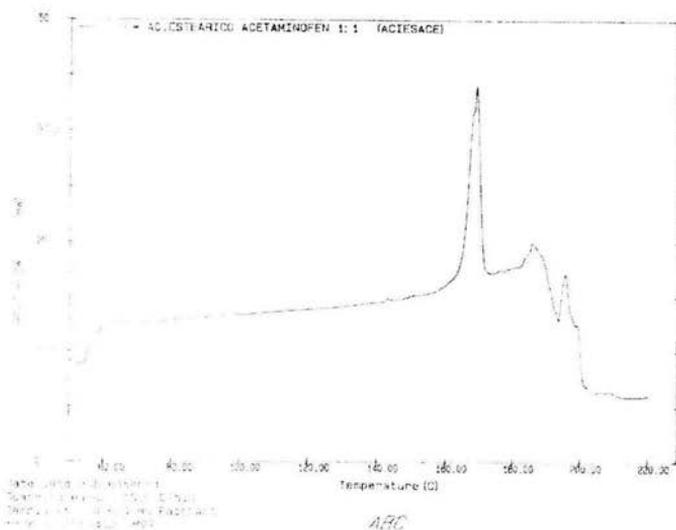


Figura 19. Termograma de Ácido esteárico-Paracetamol 1:1
Velocidad de calentamiento de 15°C/min, rango de calentamiento 50°C a 250 °C, masa de 4.624mg, Flujo de Nitrógeno de 25mL/min.

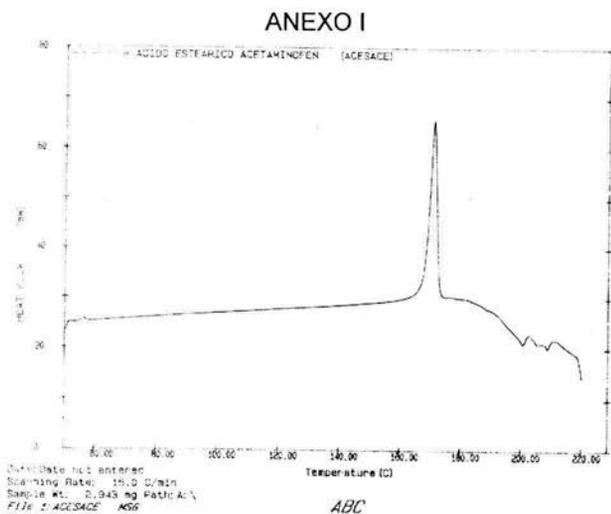


Figura 20. Termograma de Ácido esteárico-Paracetamol 1:0.02
 Velocidad de calentamiento de 15°C/min, rango de calentamiento 50°C a 250 °C, masa de 2.943mg, Flujo de Nitrógeno de 25mL/min.

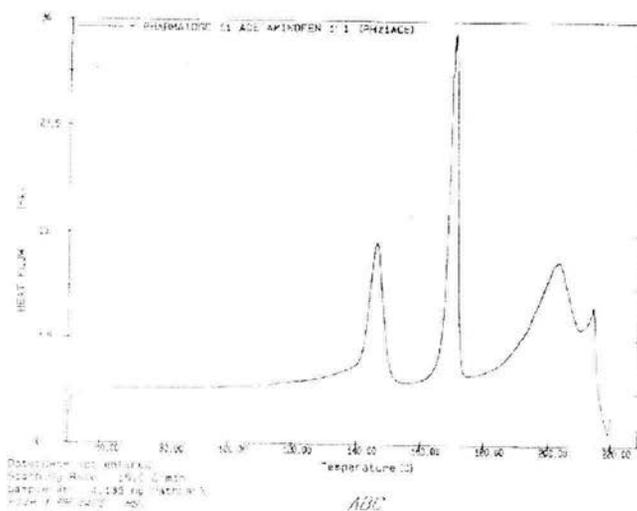


Figura 21. Termograma de Pharmatose DCL 21-Paracetamol.
 Velocidad de calentamiento de 15°C/min, rango de calentamiento 50°C a 250 °C, masa de 4.135mg, Flujo de Nitrógeno de 25mL/min.

ANEXO I

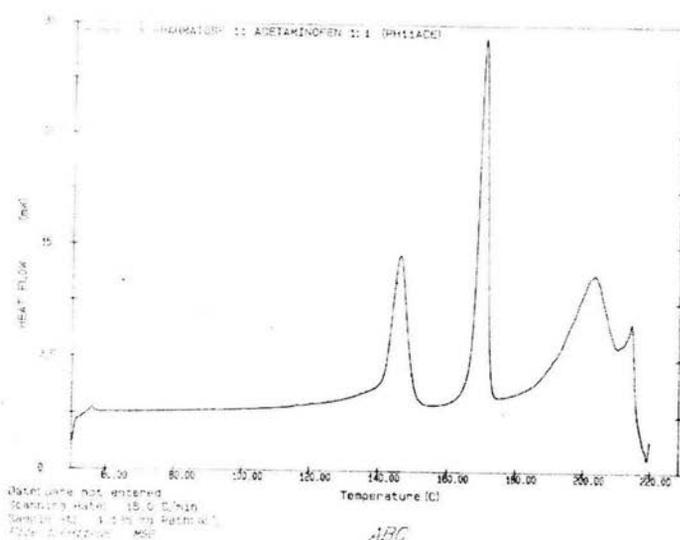


Figura 22. Termograma de Pharmatose DCL 21-Paracetamol.
Velocidad de calentamiento de 15°C/min, rango de calentamiento 50°C a 250°C, masa de 4.135mg, Flujo de Nitrógeno de 25mL/min.

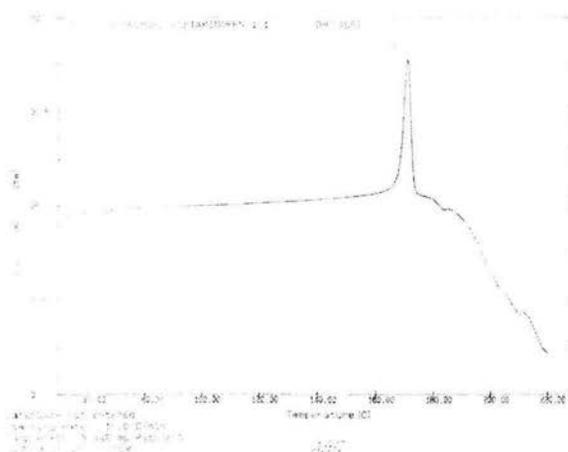


Figura 23. Termograma de Helmcel 100-Paracetamol.
Velocidad de calentamiento de 15°C/min, rango de calentamiento 50°C a 250°C, masa de 3.442mg, Flujo de Nitrógeno de 25mL/min.

ANEXO I

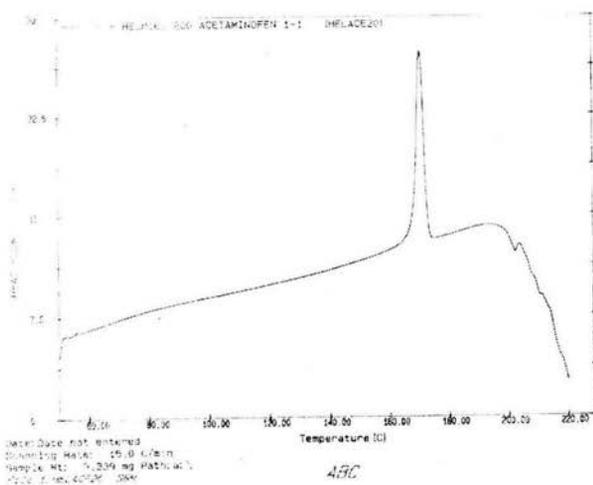


Figura 24. Termograma de Helmelcel 200-Paracetamol.
Velocidad de calentamiento de 15°C/min, rango de calentamiento 50°C a 250 °C, masa de 3.339mg, Flujo de Nitrógeno de 25mL/min.

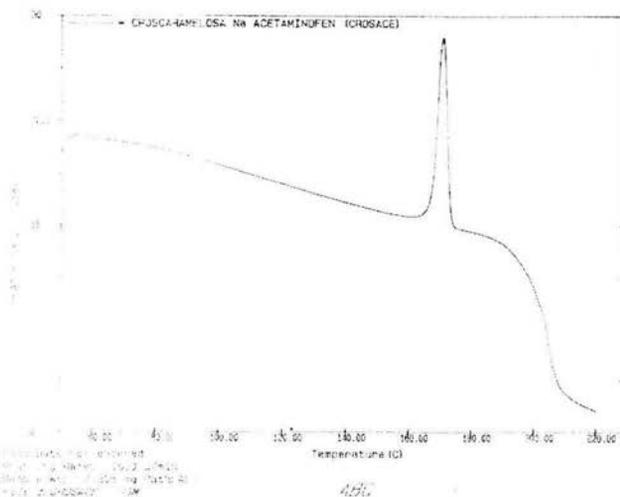


Figura 25. Termograma de Croscarmelosa-Paracetamol.
Velocidad de calentamiento de 15°C/min, rango de calentamiento 50°C a 250 °C, masa de 3.205mg, Flujo de Nitrógeno de 25mL/min.

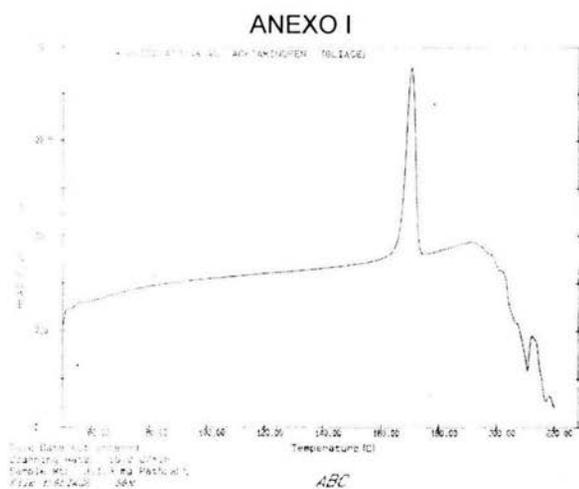


Figura 26. Termograma de Glicolato Sódico de Almidón-Paracetamol.
 Velocidad de calentamiento de 15°C/min, rango de calentamiento 50°C a 250 °C, masa de 3.173mg, Flujo de Nitrógeno de 25mL/min.

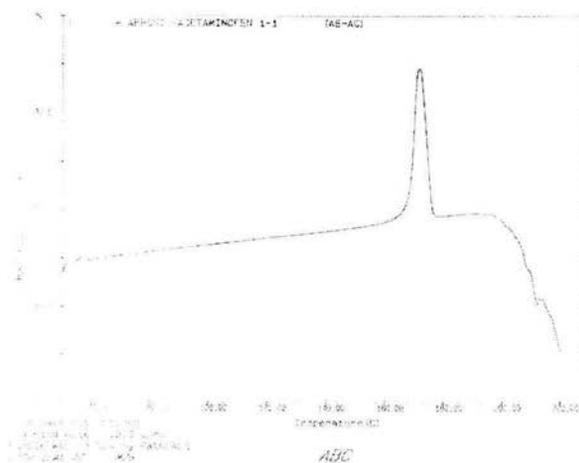


Figura 27. Termograma de Aerosil-Paracetamol.
 Velocidad de calentamiento de 15°C/min, rango de calentamiento 50°C a 250 °C, masa de 3.204mg, Flujo de Nitrógeno de 25mL/min.

ANEXO I

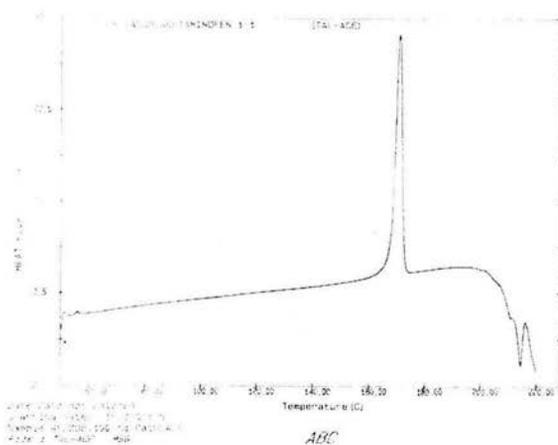


Figura 28. Termograma de Talco-Paracetamol.
Velocidad de calentamiento de 15°C/min, rango de calentamiento 50°C a 250 °C, masa de 2.951mg, Flujo de Nitrógeno de 25mL/min.