

Universidad de San Carlos de Guatemala
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia



Evaluación del efecto de la temperatura y el tiempo de calentamiento en la capacidad aglutinante de dos tipos de almidones para la formulación de comprimidos orales.

Eder Stuardo Flores Marroquín

Químico Farmacéutico

Guatemala, octubre de 2010

Universidad de San Carlos de Guatemala
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia

Evaluación del efecto de la temperatura y el tiempo de calentamiento en la capacidad aglutinante de dos tipos de almidones para la formulación de comprimidos orales.

Informe de Tesis

Presentado por:
Eder Stuardo Flores Marroquín

Para optar al título de
Químico Farmacéutico

Guatemala, octubre de 2010

MIEMBROS DE JUNTA DIRECTIVA

Oscar Cóbar Pinto, Ph.D.	Decano
Lic. Pablo Ernesto Oliva Soto, M.A.	Secretario
Licda. Lillian Raquel Irving Antillón, M.A.	Vocal I
Licda. Liliana Vides de Urizar	Vocal II
Lic. Luis Antonio Gálvez Sanchinelli	Vocal III
Br. María Estuardo Guerra Valle	Vocal IV
Br. Berta Alejandra Morales Mérida	Vocal V

ACTO QUE DEDICO

- A Dios Por ser el motor de mi vida.
- A mis padres Erick Flores Hernández y Juanita Marroquín de Flores, por darme la vida y las herramientas necesarias para enfrentarla, por su amor, paciencia y apoyo incondicional siempre. Gracias por ser los mejores padres del mundo.
- A mi hermano Edson, por ser (aunque no lo pediste) el mejor ejemplo de tenacidad, lucha y fortaleza. Sos el mejor hermano que le pude pedir a la vida.
- A mis amigos Especialmente a Vanessa, Diego, Ingrid, Roberto, Sandra, Sidney, Pamela y Alejandra, por estar siempre en las buenas y en las malas y enseñarme que la amistad es algo que de verdad existe. A Los Sanchos y los Masters por los momentos que compartimos.
- A todas aquellas personas que no puedo mencionar por cuestiones de espacio pero que saben lo importantes que fueron durante mi vida estudiantil.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad de San Carlos de Guatemala por ser mi casa de estudios.

A la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia por la formación de mi carrera profesional.

Al Departamento de Farmacia Industrial y al Licenciado Estuardo Serrano por las facilidades para llevar a cabo esta investigación.

A la Sección Socioeconómica de la División de Bienestar Estudiantil y a las Licenciadas Anselma de Molina y Patricia García por sus consejos y apoyo siempre.

Al Licenciado Julio Chinchilla por su guiarme y brindarme sus conocimientos al asesorar de una forma excelente este trabajo.

A Alejandra Cruz, Nicté Morales, Ingrid Oliva, Sidney Romero, Sandra Castillo, Vanessa Castellanos, Diego Pérez, Roberto Ventura, Pamela Díaz, Edna Vallejos y Alejandra Mazariegos por el apoyo brindado durante el desarrollo de este proyecto.

Índice

	Página
1. Resumen	1
2. Introducción	2
3. Antecedentes	4
4. Justificación	24
5. Objetivos	25
6. Hipótesis	26
7. Materiales y Métodos	27
8. Resultados	31
9. Discusión de Resultados	40
10. Conclusiones	44
11. Recomendaciones	45
12. Referencias	46
Anexos	49

1. Resumen

El almidón de maíz es uno de los aglutinantes más comunes empleados en la actualidad en la formulación de comprimidos orales. Por otro lado, el uso del almidón de yuca a nivel industrial ha empezado a incrementarse debido a que posee características similares a las del almidón de maíz. Es por eso que se evaluó el efecto de la temperatura y el tiempo de calentamiento en la capacidad aglutinante de estos tipos de almidones (maíz y yuca). Además se estableció la temperatura (60 °C) y tiempo de calentamiento (10 minutos) ideal para utilizar ambos tipos de almidones como aglutinantes.

Se trabajó con una formulación de tabletas idéntica para todos los lotes (la cual se componía de principio activo 40%, material de relleno 42%, aglutinante 6%, desintegrante 10% y lubricante 2%), en la cual lo único que cambió fue el aglutinante empleado (almidón de maíz y de yuca). Las variaciones en el aglutinante estaban dadas por las diferentes combinaciones de almidones, temperaturas (60, 75 y 90 °C) y tiempos de calentamiento (10, 20 y 30 minutos). Es así como se obtuvieron dieciocho formulaciones diferentes (cada una se fabricará por triplicado para completar 54 formulaciones) a las cuales se les realizaron pruebas específicas, dependiendo de la etapa de fabricación en la que se encontraban. En la primera etapa de fabricación que culminó con la elaboración del granulado, se procedió a evaluar el ángulo de reposo y el porcentaje de finos. Posteriormente se evaluó la dureza (límites 4-8 kg-F), friabilidad (pérdida media máxima de peso de las tres muestras de no más de 1.0%) y desintegración (mínimo 16 de 18 tabletas evaluadas) en las tabletas fabricadas.

Los datos obtenidos experimentalmente demostraron que si existen variaciones entre las diferentes combinaciones de tiempos y temperaturas de calentamiento para los dos tipos de almidón. Aún cuando estadísticamente (en base al análisis de varianza multifactorial realizado con el paquete estadístico SPSS 15.0 para Windows) dichas variaciones no son significativas, si fueron observadas en los procesos de granulación y compresión. En base a esto se concluyó que el almidón de yuca puede utilizarse como aglutinante en las formulaciones de comprimidos orales sólidos.

2. Introducción

Los comprimidos son formas farmacéuticas sólidas de dosificación unitaria, obtenidas por compresión mecánica de granulados o de mezclas pulverulentas de uno o varios principios activos, con la adición en la mayoría de los casos, de diversos excipientes.⁽¹⁾ Los comprimidos constituyen en la actualidad la forma farmacéutica sólida más administrada por vía oral.⁽²⁾

La fabricación de los comprimidos orales por medio de granulación húmeda incluye la adición de un aglutinante de uso muy amplio como el almidón de maíz. Sin embargo, muchas veces este proceso se hace de una forma empírica y es por eso que es necesario determinar a qué temperatura y durante cuánto tiempo debe calentarse la mezcla almidón agua y contribuir con esta investigación al desarrollo de la industria farmacéutica. Además se genera un desperdicio de materias primas y por consiguiente pérdidas económicas.. Desafortunadamente muchas industrias con el fin de reducir dichas pérdidas continúan con la manufactura de los comprimidos y se fabrican medicamentos que no cumplen con una función adecuada, ya que la adición del aglutinante en la formulación es un paso crítico que puede determinar la calidad del comprimido puesto que la carencia del aglutinante generaría una granulación defectuosa y el comprimido se fragmentaría y por exceso del mismo se fabricarían comprimidos muy duros y por consiguiente se disminuiría su biodisponibilidad.

La gelatinización del almidón es un proceso difícil de definir pero en términos generales consiste en las modificaciones que se producen cuando los gránulos de almidón son tratados por calor en agua. A temperatura ambiente no tienen modificaciones aparentes en los gránulos nativos de almidón pero cuando se le aplica calor (60 – 70 °C), la energía térmica permite que pase algo de agua a través de la red molecular. Si se continúa aumentando la temperatura los enlaces de hidrógenos se rompen y la entrada de agua se produce más fácilmente cuando continúa el calentamiento, provocando el hinchamiento

rápido de los gránulos de almidón y el consiguiente aumento de la viscosidad de la solución.⁽³⁾

La adición del aglutinante basada en datos experimentales (los cuales se obtendrán por medio de la fabricación de 54 lotes de granulados y comprimidos en los que se realizarán diferentes pruebas para determinar la utilidad de los mismos) permitirá fabricar comprimidos en los cuales se tendrá la certeza si lograrán su efecto; es decir si se desintegrarán en el organismo de una forma adecuada.

3. Antecedentes

A. Almidón

El almidón es un polisacárido de reserva alimenticia predominante en las plantas, y proporciona el 70-80% de las calorías consumidas por los humanos de todo el mundo. Tanto el almidón como los productos de la hidrólisis del almidón constituyen la mayor parte de los carbohidratos digeribles de la dieta habitual. Del mismo modo, la cantidad de almidón utilizado en la preparación de productos alimenticios, sin contar el que se encuentra presente en las harinas usadas para hacer pan y otros productos de panadería.⁽⁴⁾

Los almidones comerciales se obtienen de las semillas de cereales, particularmente de maíz (*Zea mays*), trigo (*Triticum spp.*), varios tipos de arroz (*Oryza sativa*), y de algunas raíces y tubérculos, particularmente de patata (*Solanum tuberosum*), batata (*Ipomoea batatas*) y yuca⁽⁵⁾ (*Manihot esculenta*, el cual presenta características de particular interés en el ámbito industrial como, por ejemplo, una alta pureza, sabor neutro, fácil hinchamiento y solubilización, desarrollo de viscosidad considerable y una baja tendencia a retrogradar⁽⁶⁾). Tanto los almidones como los almidones modificados tienen un número enorme de posibles aplicaciones en los alimentos, que incluyen las siguientes: adhesivo, ligante, enturbiantes, formador de películas, estabilizante de espumas, agente anti-envejecimiento de pan, gelificante, glaseante, humectante, estabilizante, texturizante y espesante.⁽⁷⁾

El almidón ha ganado importancia en el desarrollo de nuevos productos por el bajo costo y la alta disponibilidad a partir de diferentes fuentes como cereales, tubérculos y leguminosas.⁽⁸⁾ Además, se diferencia de todos los demás carbohidratos en que se presenta en la naturaleza como complejas partículas discretas (gránulos). Los gránulos de almidón son relativamente densos, insolubles y se hidratan muy mal en agua fría. Pueden ser dispersados en agua, dando lugar a la formación de suspensiones de baja viscosidad que pueden ser fácilmente mezcladas y bombeadas, incluso a concentraciones mayores del 35%.⁽⁹⁾

El trigo, el centeno (*Secale cereale*) y la cebada (*Hordeum vulgare*) tienen dos tipos de granos de almidón: los grandes lenticulares y los pequeños esféricos. En la cebada, los granos lenticulares se forman durante los primeros 15 días después de la polinización. Los pequeños gránulos, representando un total de 88% del número de granos, aparecen a los 18-30 días posteriores a la polinización. ⁽⁵⁾

Los almidones de los cereales contienen pequeñas cantidades de grasas. Los lípidos asociados al almidón son, generalmente, lípidos polares, que necesitan disolventes polares tales como metanol-agua, para su extracción. Generalmente el nivel de lípidos en el almidón de cereal, está entre 0.5 y 1%. Los almidones no cereales no contienen esencialmente lípidos.

El almidón existe en entidades discretas, semicristalinas las cuales reciben el nombre de gránulos. El tamaño, la forma y la estructura de los gránulos difieren substancialmente entre fuentes botánicas, los diámetros varían en un rango de 1 μm a 200 μm ; las formas pueden ser elípticas, esféricas, angulares; simples o compuestos. Existe amplia diversidad en la estructura y las características del granulo de almidón nativo, incluyendo variación significativa entre gránulos de una misma especie. El almidón está compuesto por dos biopolímeros, diferentes en su estructura: ^(10, 11, 12)

- La amilosa es un polímero esencialmente lineal compuesto enteramente por enlaces α -1-4 D-glucopiranososa, aunque se presentan algunas ramificaciones en este polímero. La amilosa se representa como una estructura de cadenas rectas aunque usualmente existe en forma de hélice, lo cual le permite formar complejos con ácidos grasos libres, mono y diglicéridos, alcoholes lineales y yodo. (Anexos: Fig. 1)
- La amilopectina es la molécula predominante del almidón y es un polímero ramificado de mayor tamaño que la amilosa, compuesta por segmentos unidos por enlaces α -1-4 glucosa, conectadas por ramificaciones de enlace α -1-6. (Anexos: Fig. 2).

La amilopectina es la responsable de la estructura del gránulo de almidón, el cual consiste de áreas cristalinas (cristales, micelas) y no cristalinas (amorfos, fase gel), arregladas en capas concéntricas. ⁽¹³⁾

Las capas cristalinas están conformadas por dobles hélices de las ramificaciones de la amilopectina, mientras que los puntos de ramificación están en las zonas amorfas. El almidón presenta un grado de cristalinidad entre 20-40%. La difracción con rayos X ha revelado tres tipos de cristalinidad, Tipo A, común en almidones de cereales; Tipo B de tubérculos y Tipo C de ciertas raíces y semillas. ⁽¹⁴⁾

Conceptos modernos consideran el gránulo de almidón como un polímero vítreo, el cual existe en estado vítreo hasta que por calentamiento alcanza la temperatura de transición vítrea donde las moléculas pierden su organización (Anexos Fig. 3) y el polímero se vuelve gomoso. Con calentamiento adicional eventualmente alcanza la temperatura de fusión, en la cual el gránulo pierde su organización completamente. La transición vítrea se induce por el cambio de temperatura de un polímero amorfo vítreo a un estado progresivamente gomoso cuando se calienta. ⁽¹⁴⁾

1. Gelatinización

La gelatinización es el término usado para describir eventos moleculares asociados con el calentamiento de almidón en agua, el cual cambia de una forma semi-cristalina (la cual no es digerible), a una forma eventualmente amorfa (digerible). ⁽¹⁴⁾

Los gránulos de almidón son insolubles en agua fría, pero pueden embeber agua de manera reversible; es decir, pueden hincharse ligeramente con el agua y volver luego al tamaño original al secarse. Sin embargo cuando se calientan en agua los gránulos de almidón sufren el proceso denominado gelatinización, que es la disrupción de la ordenación de las moléculas en los gránulos. Durante la gelatinización se produce la lixiviación de la amilosa y la gelatinización total se produce normalmente dentro de un intervalo más o menos amplio de temperatura, siendo los gránulos más grandes los que primero gelatinizan. ⁽¹⁵⁾ A temperatura ambiente no tienen modificaciones aparentes en los gránulos nativos de almidón

pero cuando se le aplica calor (60 – 70 °C), la energía térmica permite que pase algo de agua a través de la red molecular. Si se continúa aumentando la temperatura los enlaces de hidrógenos se rompen y la entrada de agua se produce más fácilmente cuando continúa el calentamiento, provocando el hinchamiento rápido de los gránulos de almidón. ⁽³⁾

El almidón de yuca gelatiniza en agua a temperaturas entre los 60 °C y 67 °C, lo que consiste en un hinchamiento de las moléculas de almidón debido a que el agua penetra en su estructura molecular. La viscosidad de esta mezcla depende de la concentración y de la absorción de agua por parte del almidón. Cuando ocurre la gelatinización, los gránulos hinchados del almidón ocupan los espacios vacíos. La viscosidad aumenta con la temperatura hasta la fragmentación de los gránulos, que se desintegran y se disuelven generando un decrecimiento en la viscosidad. ⁽¹⁶⁾

En condiciones de exceso de agua, los puentes de hidrógeno de la región amorfa del granulo se rompen permitiendo que el agua se asocie con los grupos hidroxilos libres. Esto está definido por la movilidad de las cadenas de los polímeros por encima del valor de la temperatura de transición vítrea, ocurriendo el cambio de estado vítreo a gomoso. Este cambio a su vez, facilita la movilidad molecular en las regiones amorfas, siendo un proceso reversible y permitiendo el hinchamiento del grano. El gránulo se expande al mismo tiempo que los polímeros se hidratan. (Anexos: Fig. 4) Posteriormente se produce una transición molecular irreversible, la disociación de las dobles hélices propias de la región cristalina. ⁽¹³⁾

Los diversos estados de gelatinización pueden ser determinados utilizando un microscopio de polarización. Estos estados son: la temperatura de iniciación (primera observación de la pérdida de birrefringencia), la temperatura media, la temperatura final de la pérdida de birrefringencia (TFPB, es la temperatura a la cual el último gránulo en el campo de observación pierde su birrefringencia), y el intervalo de temperatura de gelatinización. Al final de este fenómeno se genera una pasta en la que existen cadenas de amilosa de bajo peso molecular altamente hidratadas que rodean a los agregados, también hidratados, de los restos de los gránulos. ⁽³⁾

Tipo de Almidón	Maíz	Trigo	Yuca
Amilosa	27 %	24 %	17 %
Forma del gránulo	Angular poligonal, esférico	Esférico o lenticular	Redondos y aplanados
Tamaño	5-25 micras	11-41 micras	5-35 micras
Características del gel	Tiene una viscosidad media, es opaco y tiene una tendencia muy alta a gelificar	Viscosidad baja, es opaco y tiene una alta tendencia a gelificar	Viscosidad baja, es opaco y tiene una tendencia a gelificar.

2. Retrogradación

Posterior a la gelatinización, en el momento en que deja de introducirse calor y comienza la etapa de enfriamiento, la viscosidad crece de nuevo y se presenta el fenómeno denominado retrogradación. La retrogradación se define como un incremento espontáneo del estado del orden, es decir, una reorganización de los puentes de hidrógeno y reorientación de las cadenas moleculares. Paralelamente se genera un decrecimiento de la solubilidad en el agua fría y un incremento de la turbiedad.⁽¹⁶⁾

3. Desestructuración

El proceso de desestructuración del almidón natural es la transformación de los granos de almidón semicristalino en una matriz homogénea de polímero amorfo y en el rompimiento de los puentes de hidrógeno entre las moléculas de almidón, de un lado y la despolimerización parcial de las moléculas del otro. Los factores fisicoquímicos que participan en el proceso son: temperatura, esfuerzo cortante, velocidad de cizalladura, tiempo de residencia, contenido de agua, y cantidad total de energía aplicada. La amilopectina se despolimeriza inicialmente y luego la

amilosa, con la aplicación de mayor energía. La desestructuración también puede ocurrir cuando se aplica calor. ⁽¹⁷⁾

B. Operaciones Farmacéuticas para fabricar Comprimidos

De una manera muy general, puede afirmarse que la industria farmacéutica se sirve de tres métodos para fabricar los comprimidos: la granulación por vía húmeda, la granulación por vía seca y la compresión directa. ⁽¹⁸⁾

1. Granulación

La granulación es una operación contraria a la división, que tiene como fin la aglomeración de sustancias finamente divididas o pulverizadas mediante presión o mediante la adición de un aglutinante disperso en un líquido. El resultado perseguido es la obtención de un granulado que constituya una forma farmacéutica definitiva o un producto intermedio para la fabricación de comprimidos, o que sirva de material de relleno para las cápsulas. ⁽¹⁹⁾

El granulado posee ciertas ventajas sobre el polvo: tiene buenas propiedades reológicas y de flujo; previene la segregación de los componentes en las mezclas de polvos; disminuye la fricción y los efectos de la carga eléctrica; facilita el llenado homogéneo de envases, cápsulas y matrices de las prensas o máquinas de comprimir; proporciona dureza a los comprimidos; fomenta la expulsión del aire interpuesto; reduce en grado significativo la producción de polvo, con el descenso consiguiente de los riesgos laborales; disminuye la higroscopicidad, y aumenta la velocidad de disolución y la densidad del producto. En una palabra, el granulado es fácilmente compresible.

La unión interparticular del granulado se puede lograr de dos formas: con un aglutinante o por la acción mecánica. En el primer supuesto, se requiere un líquido —agua u otro— que ligue el aglutinante con la(s) sustancia(s) que se desee granular. Ésta es la denominada granulación por vía húmeda que, a su vez, se clasifica en:

- a) acuosa, si se emplea agua;
- b) anhidra, en el caso contrario.

Cuando se recurre a la acción mecánica, es decir, a la fuerza o a la presión de una máquina de comprimir o de una compactadora y no a un aglutinante, se habla de granulación por vía seca.

Los granulados se evalúan atendiendo a las características siguientes: propiedades organolépticas (color, olor, sabor, forma —redondeada o alargada—); dispersión granulométrica, que debe ser mínima, con un tamaño homogéneo del grano; densidad aparente y volumen aparente; friabilidad, es decir, resistencia a la erosión; comportamiento reológico, que se define por la capacidad de deslizamiento y de apilamiento; humedad; capacidad de compresión, que interesa cuando el granulado se destina a la fabricación de comprimidos (se prefiere el granulado plástico, es decir, el que no recupera su forma original tras la deformación, a diferencia del elástico); capacidad de disgregación (desintegración) y de disolución, así como relación entre el tamaño del granulado y el peso del comprimido.⁽¹⁹⁾

Antes de describir la granulación por vía húmeda, se mencionará una de las etapas básicas en la elaboración de todo granulado: la operación de mezcla.

a) Mezcla de sólidos

La definición de la mezcla se ha basado tradicionalmente en la disposición aleatoria de los componentes, pero hoy es necesario incluir la colocación ordenada, pues una y otra influyen en las características finales de la forma farmacéutica.⁽²⁰⁾

Se conocen tres mecanismos esenciales de mezcla:

a) por convección, en la que un grupo de partículas de un componente se traslada en bloque a regiones ocupadas por otro;

b) por difusión, cuando se produce la transferencia de partículas aisladas de un componente a regiones ocupadas por otro, y

c) por cizallamiento, categoría ésta que no deja de ser una variante de la mezcla convectiva.

i. Granulación por vía húmeda

Se trata del método más utilizado en la industria farmacéutica como etapa previa de la fabricación de los comprimidos. Se basa en la adición de un aglutinante disperso en un líquido para formar una disolución o una suspensión. Casi siempre se emplea agua; a veces, alcohol u otro disolvente orgánico.⁽²¹⁾

El método convencional sigue varios pasos. El primero consiste en el pesaje de los componentes. Después, se procede a la mezcla con un mezclador simple si se usa mucho más diluyente que fármaco o con un mezclador más complejo (con dispositivo de amasado o agitación) si las cantidades son similares. Después de mezclar, se puede tamizar el material, sin embargo no es un proceso obligatorio. A continuación, viene el amasado o humectación; se añade entonces aglutinante para ligar y unir las partículas. En ocasiones, se utiliza un atomizador (*spray*) para este fin.

En la etapa siguiente, se procede a la granulación propiamente dicha. Esta operación se basa en pasar mediante presión la mezcla amasada o humectada a través de tamices con una determinada abertura de malla. Se recomienda usar mallas de acero inoxidable.

Después de granular el material, hay que secarlo. Esta operación tiene por objeto eliminar el líquido añadido para la humectación o el amasado. Durante ella, se corre el peligro de eliminar el agua propia de las sustancias de la mezcla. El grado óptimo de humedad corresponde al 2-3%. Para este fin se pueden emplear hornos de secado, equipos de lecho fluido, radiaciones infrarrojas, ondas de radiofrecuencia, vacío y microondas.

Por último, se granula y se tamiza de nuevo el material. Se puede lograr el tamaño deseado del granulado empleando varios tamices, de diámetro progresivamente menor.⁽²¹⁾

ii. Pruebas Realizadas en Granulados

a) Capacidad de flujo

Uno de los requisitos que debe cumplir un material para que se pueda comprimir es el de tener muy buena fluidez. Uno de los parámetros para medir la capacidad de flujo de los materiales es el ángulo de reposo estático. Este es el ángulo de la pendiente formada por el cono producido respecto al plano horizontal cuando se le deja caer libremente un material desde un embudo de vidrio. Entre menor sea el ángulo de reposo, mayor será el flujo del material y viceversa. Este tipo de ángulo mide la capacidad de movimiento o flujo del polvo.⁽²²⁾ Hay dos tipos de ángulo de reposo estático:

- Derramado: Es el ángulo medido en la pila formada cuando el polvo se vacía libremente sobre una superficie plana.
- Drenado: Es el ángulo medido en la superficie del polvo cónico que se deja sobre un recipiente de fondo plano (caja de petri), si el polvo se hace pasar a través de un orificio en la base del recipiente.

Si un mismo material se examina por los dos sistemas anteriores, lo más seguro es que el ángulo derramado de mucho mayor que el drenado. Se deben mantener constantes las condiciones a las cuales se realizan las pruebas ya que la velocidad de flujo se afecta por el diámetro del orificio del embudo, fricción con las paredes de éste y el tamaño de partícula del material.

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

Caracterización del flujo de los polvos por el ángulo de reposo

Angulo de reposo (°)	Caracterización del flujo
Mayor de 50	Sin flujo libre
30 –50	Poco flujo
Menor de 30	Flujo fácil

Algunos autores sostienen que existe una gran relación entre la velocidad de flujo de un material con el ángulo de reposo, índice de compresibilidad y variación del peso de las tabletas.

C. Formas orales sólidas:

1. Comprimidos:

Los comprimidos son formas farmacéuticas sólidas de dosificación unitaria, obtenidas por compresión mecánica de granulados o de mezclas pulverulentas de uno o varios principios activos, con la adición en la mayoría de los casos, de diversos excipientes. Los primeros comprimidos medicamentosos comparables a los utilizados actualmente tienen su origen en el invento de un pintor y escritor del siglo XIX, William Brockedon, que exasperado por la fragilidad del grafito que utilizaba para sus dibujos ideó un método para tritularlo en polvo fino y comprimir éste en forma de minas para lápices de mayor calidad. Poco tiempo después una empresa farmacéutica se dio cuenta de que el invento podía serle también muy útil, por lo que convenció a Brockedon para que trabajara para ella. En 1843, Brockedon obtuvo la patente para «Shaping Pills, Lozenges and Black Lead by Pressure in Dies» (píldoras, pastillas y minas de lápices por presión de matrices). Se cree que John Wyeth, fundador de la compañía farmacéutica homónima, y su hermano Frank, de Filadelfia, fueron los primeros en utilizar el término *compressed tablet* y en registrarlo, en 1877, para proteger y restringir su uso. Esta forma farmacéutica se estrenó en Europa en 1906, con su inclusión en el formulario oficial francés. La

primera mención en la *Farmacopea Española* de los comprimidos –con una lista de diez principios activos– se halla en la VIII edición, de 1930. ⁽²³⁾

Los comprimidos constituyen en la actualidad la forma farmacéutica sólida más administrada por vía oral.⁽²⁾ Se obtienen aglomerando por compresión, un volumen constante de partículas. Se administran generalmente por deglución, aunque algunos de ellos deben disolverse previamente en agua (p. e. comprimidos efervescentes) o bien deben permanecer en la cavidad bucal con el fin de ejercer una acción local sobre la mucosa. ⁽¹⁾

Las formas, el tamaño y el peso de los comprimidos pueden variar sensiblemente de unos a otros. Por lo general, el tamaño se sitúa entre 5 y 17 mm; el peso, entre 0,1 y 1,0 g, y la forma puede ser redonda, oblonga, biconvexa, ovoide, etc. Sobre la superficie pueden llevar una inscripción y una ranura para fraccionarlos y facilitar así el ajuste posológico a las necesidades individuales. ⁽²⁴⁾

Existen otros tipos de comprimidos que van a administrarse por una vía diferente a la entérica. Entre ellos se encuentran aquellos que por vía sublingual, van a permitir el tránsito directo del principio activo a la circulación sistémica. También existen comprimidos destinados a situarse en otras cavidades naturales del organismo, e incluso subcutáneamente (implantes). Todos estos comprimidos tendrán unas exigencias específicas, dependientes de su vía de administración. ⁽¹⁾

Los comprimidos destinados a la administración oral pueden clasificarse en:

- Comprimidos no recubiertos: Obtenidos por simple compresión. Están compuestos por el fármaco y los excipientes (diluyentes, aglutinantes, disgregantes, lubricantes).
- Comprimidos de capas múltiples.
- Comprimidos recubiertos o grageas.
- Comprimidos con cubierta gastrorresistente o entérica.
- Comprimidos de liberación controlada.

- Comprimidos efervescentes.
- Comprimidos bucales.

D. Partes y propiedades de los comprimidos

La parte central y fundamental de un comprimido es el núcleo. Los comprimidos sin recubrimiento constan únicamente de núcleo. El principio de fabricación de los núcleos es simple, pero su aplicación plantea bastantes problemas habitualmente. No basta con colocar la cantidad necesaria de polvo o granulado en la matriz de una prensa (máquina de comprimir, tableteadora, compresora) y compactarlo entre dos punzones. Es preciso que ese polvo o granulado reúna una serie de condiciones: por un lado, las partículas han de aglutinarse suficientemente para resistir golpes y manipulaciones tras la compresión y a la vez, deben deslizarse sin resistencia por la máquina y no adherirse a los punzones ni a otras partes; por otro lado, los comprimidos tienen que disgregarse dentro del organismo para liberar el principio activo y disolverse en los líquidos biológicos para su absorción (velocidad de absorción). Además, es muy importante que los comprimidos permanezcan estables física y químicamente durante un determinado período de exposición al aire y a la luz, así como a ciertas temperaturas y grados de humedad. Por último, la aceptabilidad de los comprimidos por el consumidor tiene igualmente una relevancia nada despreciable. Ésta es, de hecho, una razón fundamental para el recubrimiento del núcleo con sustancias que, por ejemplo, oculten al paladar su sabor amargo. ⁽²⁰⁾

Por todos estos motivos, los principios activos requieren prácticamente siempre el acompañamiento de excipientes y un tratamiento especial, la granulación, para su transformación en comprimidos mediante la compresión, ⁽²¹⁾

1. Excipientes

A continuación se presentan cuáles son los excipientes utilizados habitualmente y qué función ejercen.

a) Diluyentes

Los diluyentes son sustancias con función de relleno, sin actividad farmacológica, utilizadas para alcanzar el tamaño deseado de los comprimidos. Se seleccionan en función de las propiedades de compresión, la solubilidad la capacidad absorbente, la alcalinidad o acidez, etc. Uno de los diluyentes más utilizados es la lactosa, por su rapidez de disolución en agua y agradable sabor, pero sus propiedades de deslizamiento o flujo son desfavorables. Otros excipientes de uso frecuente como diluyentes son el almidón y la celulosa microcristalina.⁽²⁾

b) Lubricantes y deslizantes

A veces se los denomina, de manera global, agentes antifricción, pues una de sus funciones principales consiste en reducir o eliminar la fricción entre la mezcla para comprimir y la superficie de las matrices y los punzones. También actúan como reguladores de flujo de la mezcla en la cámara de compresión, lo que constituye propiamente su efecto deslizante. La acción lubricante radica en la disminución de la fricción entre las partículas durante la compresión, mejorando así la transmisión de la fuerza de compresión en la masa de polvo o granulado. El lubricante más usado es el estearato de magnesio.⁽²⁾

c) Disgregantes

Los disgregantes se utilizan para acelerar la disgregación (*desintegración*) del principio activo en el agua y los jugos digestivos, facilitando así su disolución y absorción. Esta función la pueden ejercer en virtud de su solubilidad, mayor que la del principio activo; por ejemplo, cuando éste es poco hidrosoluble. También cabe que actúen por su capacidad de hinchamiento o esponjamiento, favoreciendo la penetración de los líquidos en el comprimido y la separación – disgregación– de los gránulos. Por último, cuando los comprimidos son efervescentes, el mecanismo de acción consiste en fomentar la liberación de gases –previamente incorporados– al contacto del comprimido con el agua, lo

que conduce a su disgregación. Disgregantes de uso frecuente son el almidón de maíz o de patata (papa), la croscarmelosa, la crospovidona y el glicolato sódico de almidón. ⁽²⁾

d) Aglutinantes

Los agentes utilizados para impartir cualidades cohesivas a los materiales en polvo se denominan aglutinantes. Estas sustancias otorgan a las formulaciones de los comprimidos una cohesividad que asegura que éstos permanezcan intactos después de la compresión, pero también mejoran las cualidades de libre flujo para las formulaciones de gránulos con la dureza y el tamaño deseados. Los materiales más comúnmente utilizados como aglutinantes son almidón, gelatina y azúcares como la sacarosa, glucosa, dextrosa, la melaza y la lactosa. Las gomas, naturales y sintéticas que han sido utilizadas incluyen: goma arábiga, alginato de sodio, musgo de Irlanda, goma panwar, goma ghatti, mucílago de vainas de isapol, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, Veegum y arabogalactano de alerce. Otros agentes que pueden considerarse aglutinantes, en ciertas circunstancias, son el polietilenglicol, la etilcelulosa, las ceras, el agua y el alcohol. ⁽²³⁾

La cantidad de aglutinante utilizado tiene considerable influencia sobre las características de los comprimidos compactados. El uso excesivo de un aglutinante muy fuerte produce un comprimido duro, que no puede desintegrarse fácilmente y es capaz de causar un desgaste excesivo de los punzones y las matrices. Los materiales que no poseen cohesividad por sí mismos requieren un aglutinante más fuerte que los que sí la poseen. El agua y el alcohol no son aglutinantes en el verdadero sentido de la palabra, aunque por su acción solvente sobre algunos componentes, como la lactosa, el almidón y la celulosa, cambian el material pulverizado a gránulos y la humedad residual retenida posibilita a los materiales adherirse entre sí cuando se los comprime.

Los aglutinantes son utilizados tanto en solución como en forma seca, dependiendo de los otros componentes de la formulación y del método de

preparación. Sin embargo, se intenta agregar diferentes almidones pregelatinizados disponibles en la forma seca, de manera que pueda utilizarse sólo agua como solución granulante. La misma cantidad de aglutinante en solución puede ser más efectiva que si estuviera dispersa en forma seca y humedecida con el solvente. Para este último procedimiento, el agente aglutinante no es tan efectivo en la penetración y la humectación de cada una de las partículas dentro de la masa del polvo. Cada una de ellas en la mezcla de polvos tiene una cubierta de aire adsorbida en su superficie, la que debe atravesarse antes de que los polvos puedan ser humedecidos con la solución aglutinante. Después de la humectación, es necesario un cierto periodo para que el aglutinante se disuelva por completo y esté totalmente disponible para su uso. Dado que los polvos difieren con la facilidad con que pueden humedecerse y su velocidad de disolución, es preferible incorporar el agente aglutinante en solución. Con esta técnica es posible con frecuencia obtener una adhesión más efectiva con una menor concentración del agente aglutinante.⁽²³⁾

El método de compresión directa para preparar los comprimidos requiere un material que no sólo fluya libremente sino que también sea suficientemente cohesivo como para actuar como aglutinante. Su uso se ha descrito para una cantidad de materiales, como celulosa microcristalina, dextrosa microcristalina, amilosa y polivinilpirrolidona. La desintegración de los comprimidos que contienen celulosa se debe a la ruptura de las uniones entre cristallitos en un medio desintegrante.

i. Pasta de Almidón

El almidón de maíz se utiliza ampliamente como aglutinante, en concentraciones que varían del 10 al 20%. Por lo común se prepara tal como se lo ha de usar dispersando el almidón de maíz en suficiente cantidad de agua fría purificada, para obtener una suspensión al 5-10% *p/p*, y se entibia en un baño de agua con agitación continua, hasta que se forma una pasta

translúcida. Durante la formación de la pasta no se hidroliza todo el almidón y por consiguiente, la pasta de almidón no solo es útil como aglutinante, sino que también se emplea como método para incorporar algún desintegrante en el interior de los gránulos. Otras pastas utilizadas como aglutinantes son las soluciones de gelatina, soluciones de celulosa y de polivinilpirrolidona.⁽²³⁾

La mayoría de los aglutinantes utilizados en solución son poliméricos. Debido a esto la fluidez o la capacidad de diseminación de estas soluciones es importante cuando se selecciona el equipo de granulación apropiado.

A los excipientes antedichos, los fundamentales en la preparación de comprimidos, cabe añadir una serie de sustancias coadyuvantes, necesarias a veces en la fabricación de esta forma farmacéutica, a saber: humectantes, sustancias tampón, colorantes, aromatizantes, absorbentes y adsorbentes.⁽²³⁾

E. Compresión

Ésta es la etapa final, en la que se obtienen los comprimidos no recubiertos. Si se procede a su recubrimiento, el resultado de la compresión son los núcleos de los comprimidos. Con esta operación se busca una forma farmacéutica (comprimidos) cuya dosificación resulte precisa, tenga una estabilidad máxima y cuya biodisponibilidad propicie el mayor efecto terapéutico posible. La técnica de la compresión es muy sencilla. Únicamente se necesitan dos punzones, uno superior y otro inferior, y una matriz. Los punzones ejercen una fuerza axial sobre el granulado o el polvo. Se trata de piezas metálicas, casi siempre cilíndricas. La matriz es una pieza metálica perforada. Puede tener uno o varios orificios con una sección circular, triangular o de otro tipo.⁽²⁾

La operación se basa en la compresión axial del granulado o del polvo dentro de la cavidad (cámara de compresión) de la matriz. La forma de esta cavidad y la de las superficies de contacto de los punzones determinan el aspecto del comprimido: de bordes cóncavos, convexos, lisos, con bisel, con forma oblonga (parecido a las cápsulas, *caplet*), etcétera.

Las etapas esenciales del ciclo de la máquina de comprimir (tableteadora) comprenden la alimentación del material granulado o pulverulento con una tolva dentro de la cámara de compresión de la matriz, la compresión entre los dos punzones y, por último, la expulsión de la masa compactada fuera de la matriz.

Se conocen dos tipos principales de tableteadoras: a) excéntricas o alternativas y b) rotatorias. Las excéntricas o de tolva móvil cuentan con una sola matriz, dotada de una o más cámaras de compresión e insertada en una pieza llamada platina. La matriz no se mueve, pero la tolva sí lo hace. Con su movimiento facilita el enrasado del material sobrante de la alimentación y la expulsión definitiva del comprimido —a ella contribuye la zapata de la tolva— una vez eyectado aquel con el ascenso del punzón inferior.

Este tipo de prensas tiene un rendimiento bajo (200 comprimidos por minuto); se utiliza para trabajos de investigación y producciones de pequeña escala. Además, la tolva, al desplazarse, genera mucho polvo y no siempre elimina el aire interpuesto, con el riesgo consiguiente de que aparezcan comprimidos defectuosos.⁽²⁾

1. Pruebas Realizadas a Comprimidos Orales

a) Dureza (tensión estática)

Es la fuerza de tensión que se aplica diametralmente a la tableta hasta fracturarla. Una tableta requiere una cierta cantidad de dureza (fuerza de rompimiento diametral) para soportar el choque mecánico por la manipulación durante su fabricación, empaque, distribución y uso. Por esta razón, se debe regular la presión y velocidad de compresión durante el proceso. Antiguamente se hacía la prueba con la mano, utilizando por ejemplo la prueba de los tres dedos donde se colocaba sobre las yemas de los dedos índice y la tableta y con la yema del pulgar se hacía presión creciente hasta romperla. Ahora se utilizan aparatos para medir la fuerza requerida para romper la tableta en la prueba de tensión diametral o fuerza de rompimiento diametral.

Los ensayos de dureza siempre se realizan sobre los comprimidos no recubiertos, ya que para los recubiertos la resistencia mecánica puede aumentar dependiendo del tipo de agente de recubrimiento.

Otros factores que afectan la dureza son: las alteraciones en la velocidad de la máquina, uso de una máquina sucia o desgastada, y cambios en la distribución del tamaño de partícula del granulado que altera el llenado de las matrices. Un llenado con partículas livianas (partículas grandes de baja densidad) producirá unas tabletas más suaves que las que reciben un llenado con partículas más pesadas. La relación presión/llenado es la que controla el grosor de las tabletas.

Si se utiliza mucho lubricante este envolverá a las partículas interfiriendo con la formación de enlaces en las tabletas. Las tabletas lisas requieren mayor fuerza para la fractura que las de forma cóncava. Las tabletas orales deben soportar normalmente de 4 a 8 kg-f. Un valor de 6 kg-f es un buen indicativo de dureza para una tableta no recubierta pero para una masticable podría ser alto. Lo ideal es que se establezca un buen nivel de dureza para una tableta para que tenga una adecuada friabilidad y disolución.⁽²²⁾

b) Friabilidad (tensión dinámica)

Se relaciona con la capacidad de las tabletas para resistir los golpes y abrasión sin que se desmorone durante el proceso de manufactura, empaque, transporte y uso por parte del paciente. Estos defectos hacen perder elegancia, y aceptación por parte del consumidor creando suciedad en las áreas de recubrimiento y empaque además de problemas de uniformidad de dosis.⁽²²⁾

La USP 32 exige que se tomen 10 tabletas si su peso es superior a 650 mg, éstas se limpian y pesan exactamente, luego se someten a los efectos de abrasión y golpes utilizando una cámara plástica de 6 pulgadas de radio que gira a 25rpm por 4 minutos (100 veces). Si al final de la prueba queda alguna tableta partida, resquebrajada la prueba no se cumple. Si inicialmente se obtiene una friabilidad mayor de 1%, se debe repetir la prueba dos veces más

y el promedio de las tres pruebas no debe exceder el 1.0. En general las tabletas que pierden entre 0.0 a 1.0% del peso se consideran aceptables. Algunas tabletas masticables y las efervescentes pueden tener una mayor friabilidad. Si en el resultado hay una tableta despicada aunque el peso del polvo sea pequeño se deben descartar las tabletas. La alta friabilidad puede deberse al desgaste de los punzones. Un bajo porcentaje de humedad ayuda como aglutinante (2-4%), humedades muy bajas (<1%) producirán tabletas más friables.

c) Desintegración

La desintegración es el estado en que cualquier residuo de la unidad, excepto los fragmentos de recubrimiento insoluble o cápsulas permanece en la malla del equipo como una masa suave. La desintegración sirve al fabricante como guía en la preparación de de una fórmula óptima y en las pruebas de control de proceso para asegurar la uniformidad de lote a lote. Si se desintegra una tableta no quiere decir que el fármaco se vaya a disolver.

El equipo de desintegración según la U.S.P 32 se compone de 6 tubos de 138-160 mm de largo abierto en la parte superior, con un diámetro de 97-115 mm y sostenidos por un tamiz # 10 (1700 μ M) o 8 (2000 μ M). En cada cilindro se coloca una tableta y la canasta se sumerge en un beaker de 1L con agua, fluido gástrico o fluido intestinal simulado a 37 \pm 2°C. Durante el movimiento de vaivén (29-32 veces/minuto) la canasta debe quedar entre 2.5 cm de la superficie y 2.5 cm del fondo del beaker. Los discos se utilizan para evitar que las tabletas floten.

Al final (30 minutos) todas las partículas deben pasar por el tamiz # 10 (las tabletas se desintegran completamente). Si una o dos tabletas no se desintegran completamente, repetir las pruebas con 12 tabletas adicionales y 16 de las 18 tabletas deben desintegrarse completamente. Obviamente existen variaciones de la prueba según el tipo de forma farmacéutica sólida (tabletas

bucales, sublinguales, de recubrimiento entérico, cápsulas de gelatina dura etc).⁽²³⁾

Especificaciones (a los 30 minutos)

-Tabletas no recubiertas: Generalmente a los 5 -30 minutos.

-Tabletas recubrimiento entérico: No deben desintegrar a la hora en fluido gástrico simulado. Luego se pasan al fluido intestinal simulado y deben desintegrar a las 2 horas más el tiempo estimulado en la monografía.

En la desintegración de los fármacos depende del diluyente utilizado, el tipo y cantidad de aglutinante y de desintegrante, cantidad de lubricante, la presión de compactación y el método de incorporación.

En el año 2006 Mirelles Falcón y colaboradores, en su estudio de la gelatinización del almidón en presencia de copolímeros de SMA (estireno anhídrido maleico), determinaron que las temperaturas de gelatinización obtenidas para almidón en presencia de copolímeros a concentraciones del 5, 10 y 20% fueron de 71.3, 72.0 y 71.6 °C respectivamente.

4. Justificación

Los aglutinantes se emplean para granular tabletas por vía húmeda. Éstos actúan aglomerando sustancias y al agregarse a la formulación, reducen la presión de compactación. El almidón es uno de los aglutinantes más utilizados en la formulación de comprimidos en los cuales se requiere una desintegración rápida. Suele utilizarse en concentraciones de 5,7 -10 % y aglutina en forma de engrudo.

El almidón de maíz es uno de los aglutinantes más comunes empleados en la actualidad en la formulación de comprimidos orales. Por otro lado, el uso del almidón de yuca a nivel industrial ha empezado a incrementarse debido a que posee características similares a las del almidón de maíz y por consiguiente se hace necesario evaluar su capacidad aglutinante en la formulación de comprimidos orales con el fin de brindar una alternativa segura a la producción de los mismos.

La adición del aglutinante en el proceso de fabricación es un punto crítico del mismo ya que hay que valorar de forma correcta la cantidad de aglutinante a añadir ya que pueden generarse problemas por exceso del mismo (el comprimido sería muy duro y por consiguiente se disminuiría su biodisponibilidad), como por carencia (el comprimido se fragmentaría debido a una granulación defectuosa). Además, la temperatura a la que se agrega el almidón también puede ser un problema debido a que una variación de ésta afecta la viscosidad del aglutinante. Esta también se ve afectada por el tiempo durante el cual se calienta.

Los gránulos de almidón son insolubles en agua fría, pero pueden hincharse ligeramente con el agua y volver luego al tamaño original al secarse. Sin embargo, cuando se calientan en agua, los gránulos de almidón sufren el proceso denominado gelatinización. Durante este proceso, las moléculas de amilosa sufren una precipitación espontánea debido a que sus cadenas lineales se orientan paralelamente y accionan entre sí por puentes de hidrógeno a través de sus múltiples hidroxilos.

Muchas veces la adición del almidón en la formulación se hace de una forma empírica y es por eso que fue necesario determinar a qué temperatura y durante cuánto tiempo debía calentarse la mezcla almidón agua y contribuir con esta investigación al desarrollo de la industria farmacéutica.

5. Objetivos

A. General

Evaluar el efecto de la temperatura y el tiempo de calentamiento en la capacidad aglutinante de dos tipos de almidones (maíz y yuca).

B. Específicos

1. Establecer la temperatura ideal para la gelatinización y posterior uso como aglutinante de cada uno de los tipos de almidón.
2. Determinar el tiempo ideal para la gelatinización y posterior uso como aglutinante de cada uno de los tipos de almidón.
3. Verificar mediante pruebas de dureza, friabilidad, y desintegración de las diferentes tabletas elaboradas con los dos tipos de almidones, su correcta función como aglutinante.

6. Hipótesis

Existe una combinación ideal de tiempo y temperatura de calentamiento para el almidón que brinda la mejor capacidad aglutinante en la formulación de comprimidos orales.

7. Materiales y Métodos

A. Universo de trabajo

El universo de trabajo estaba conformado por los diferentes tipos de almidón utilizados en la industria farmacéutica como aglutinantes en la formulación de comprimidos orales sólidos por vía húmeda.

B. Muestra

La muestra empleada estaba formada por los dos tipos de almidón utilizados en la investigación (maíz y yuca).

C. Materiales

1. Materiales y Equipo

- a. Mezclador
- b. Horno de secado
- c. Tableteadora
- d. 1 tamiz No. 10
- e. 1 tamiz No. 12
- f. 4 espátulas
- g. Papel kraft
- h. Bolsas plásticas
- i. Papel para impresión
- j. Impresora
- k. Cartuchos de impresión
- l. Otros

2. Instrumentos

- a. Termómetro
- b. Cronómetro
- c. Balanza semi-analítica
- d. Desintegrador

- e. Medidor de dureza
- f. Medidor de friabilidad

3. Cristalería

- a. 4 beakers de 250 ml
- b. 2 beakers de 100 ml
- c. 2 probetas de 25 ml
- d. 1 probeta de 50 ml
- e. 4 Varillas de agitación
- f. 1 embudo de vidrio

4. Materias primas

- a. Acetaminofén
- b. Almidón de maíz
- c. Almidón de yuca
- d. Carbonato de calcio
- e. Dióxido de silicio
- f. Talco

D. Procedimiento

En base a la literatura consultada, se estableció una formulación de tabletas idéntica para todos los lotes (la cual se componía de principio activo 40%, material de relleno 42%, aglutinante 6%, desintegrante 10% y lubricante 2%), en la cual lo único que cambió fue el aglutinante empleado (almidón de maíz y de yuca). Las variaciones en el aglutinante estaban dadas por la diferentes combinaciones de almidones, temperaturas (60, 75 y 90 °C, las cuales se establecieron en ese rango debido a que a partir de los 60 °C los gránulos de almidón comienzan a hincharse produciendo la gelatinización del mismo) y tiempos de calentamiento (10, 20 y 30 minutos. Se emplearon estos tiempos ya que el uso de intervalos de tiempo mayores generaría la hidratación por completo del almidón y la viscosidad excesiva impediría su buen uso como aglutinante). Es así como

se obtuvieron dieciocho formulaciones diferentes (cada una se fabricó por triplicado para completar 54 formulaciones) a las cuales se procedió a realizar pruebas específicas, dependiendo de la etapa de fabricación en la que se encontraban. En la primera etapa de fabricación que culminaba con la elaboración del granulado, se procedió a evaluar el ángulo de reposo y el porcentaje de finos. Dependiendo de las características de los granulados, la elaboración de las tabletas continuaba hasta tener el producto terminado. Posteriormente se evaluó dureza (límites 4-8 kg-F), friabilidad (pérdida media máxima de peso de las tres muestras de no más de 1.0%) y desintegración (mínimo 16 de 18 tabletas evaluadas) en las tabletas fabricadas. Finalmente se determinó cual combinación de tiempo y temperatura proporcionaba la capacidad aglutinante más eficaz para cada tipo de almidón. Esto se hizo en base a lo explicado en el apartado de Diseño estadístico.

E. Diseño Estadístico

El diseño empleado en la investigación fue un diseño experimental factorial (3x3x2: 3 temperaturas, 3 tiempos de calentamiento y 2 tipos de almidón) en el cual se produjeron 18 tratamientos (se realizaron tres réplicas por cada uno).

Las variables independientes implicadas en el estudio fueron:

- a) Temperatura de Calentamiento (60, 75 y 90 °C)
- b) Tiempo de Calentamiento (10, 20 y 30 minutos)
- c) Tipo de Almidón (Maíz y yuca)

Al analizar los datos se evaluó (por medio de un análisis de varianza para un diseño factorial con cada variable descrita anteriormente) si existían diferencias entre las temperaturas, los tiempos de calentamiento y los tipos de almidón y las interacciones que se producían de las combinaciones de variables siguientes:

- a) Temperatura de Calentamiento-Tiempo de Calentamiento
- b) Temperatura de Calentamiento-Tipo de Almidón
- c) Tiempo de Calentamiento-Tipo de Almidón
- d) Temperatura de Calentamiento-Tiempo de Calentamiento-Tipo de Almidón

Debido a que no existían diferencias y/o interacciones no fue necesario hacer comparaciones múltiples usando la Prueba de la Mínima Diferencia Significativa de Fisher a una cola.

8. Resultados

Tabla No. 1
Pruebas Realizadas a Producto Terminado
Temperatura de calentamiento 60 °C
(datos por tratamiento)

No.	Tiempo de Calentamiento	Tipo de Almidón	Dureza (Kg.F)	Friabilidad	Tiempo de Desintegración (minutos)
1	10	Maíz	7.6	Cumple	10
2	10	Yuca	9.3	Cumple	15
3	20	Maíz	8.6	Cumple	10
4	20	Yuca	6.8	No Cumple	15
5	30	Maíz	8.9	Cumple	10
6	30	Yuca	7.9	Cumple	15

Fuente: Datos Experimentales

Tabla No. 2
Pruebas Realizadas a Producto Terminado
Temperatura de calentamiento 75 °C
(datos por tratamiento)

No.	Tiempo de Calentamiento	Tipo de Almidón	Dureza (Kg.F)	Friabilidad	Tiempo de Desintegración (minutos)
7	10	Maíz	9.1	No Cumple	20
8	10	Yuca	7.5	Cumple	20
9	20	Maíz	9.7	No Cumple	20
10	20	Yuca	7.5	No Cumple	20
11	30	Maíz	7.5	No Cumple	20
12	30	Yuca	8.1	Cumple	20

Fuente: Datos Experimentales

Tabla No. 3
Pruebas Realizadas a Producto Terminado
Temperatura de calentamiento 85 °C
(datos por tratamiento)

	Tiempo de Calentamiento	Tipo de Almidón	Dureza (Kg.F)	Friabilidad	Tiempo de Desintegración (minutos)
13	10	Maíz	9.4	Cumple	25
14	10	Yuca	7.8	Cumple	30
15	20	Maíz	8.7	Cumple	25
16	20	Yuca	8.5	Cumple	30
17	30	Maíz	7.8	No Cumple	25
18	30	Yuca	9.3	No Cumple	30

Fuente: Datos Experimentales

Gráfica No. 1
Variación de la Dureza en las diferentes combinaciones de
Tiempos y Temperaturas de Calentamiento

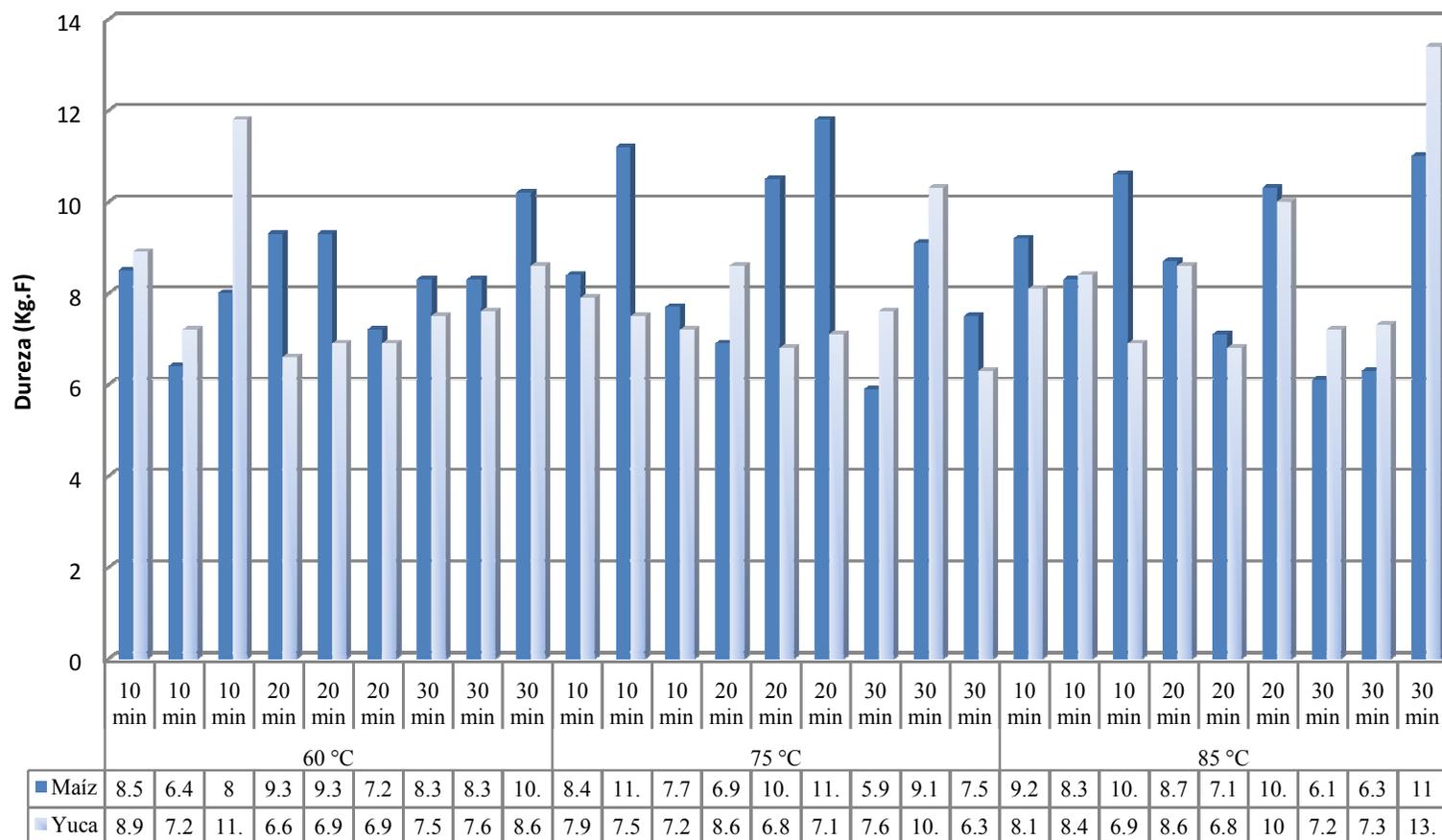


Tabla No. 4
Análisis de varianza univariante
Factores inter-sujetos

		Etiqueta del valor	N
Temperatura	1	60 °C	18
	2	75 °C	18
	3	85 °C	18
Tiempo De Calentamiento	1	10 minutos	18
	2	20 minutos	18
	3	30 minutos	18
Almidón	1	Almidón de Maíz	27
	2	Almidón de Yuca	27

Tabla No. 5
Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: Dureza

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación
Modelo corregido	35.296(a)	17	2.076	.683	.798
Intersección	3751.667	1	3751.667	1233.575	.000
Temperatura	1.535	2	.767	.252	.778
Tiempo De Calentamiento	.414	2	.207	.068	.934
Almidón	3.682	1	3.682	1.211	.279
Temperatura * Tiempo De Calentamiento	3.936	4	.984	.324	.860
Temperatura * Almidón	2.271	2	1.136	.373	.691
Tiempo De Calentamiento * Almidón	7.030	2	3.515	1.156	.326
Temperatura * Tiempo De Calentamiento * Almidón	16.429	4	4.107	1.350	.270
Error	109.487	36	3.041		
Total	3896.450	54			
Total corregida	144.783	53			

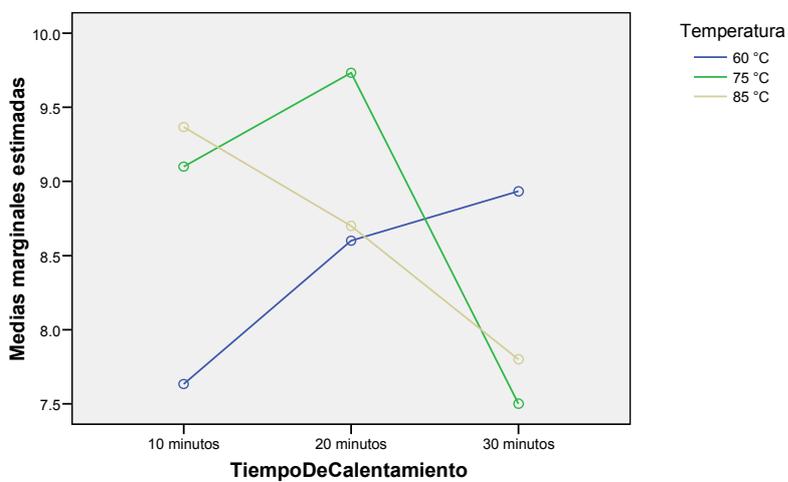
a R cuadrado = .244 (R cuadrado corregida = -.113)

Gráfica No. 3

Gráfica de perfil Tiempo De Calentamiento * Temperatura * Almidón

Medias marginales estimadas de Dureza

en Almidón = Almidón de Maíz



Gráfica No. 4

Gráfica de perfil Tiempo De Calentamiento * Temperatura * Almidón

Medias marginales estimadas de Dureza

en Almidón = Almidón de Yuca

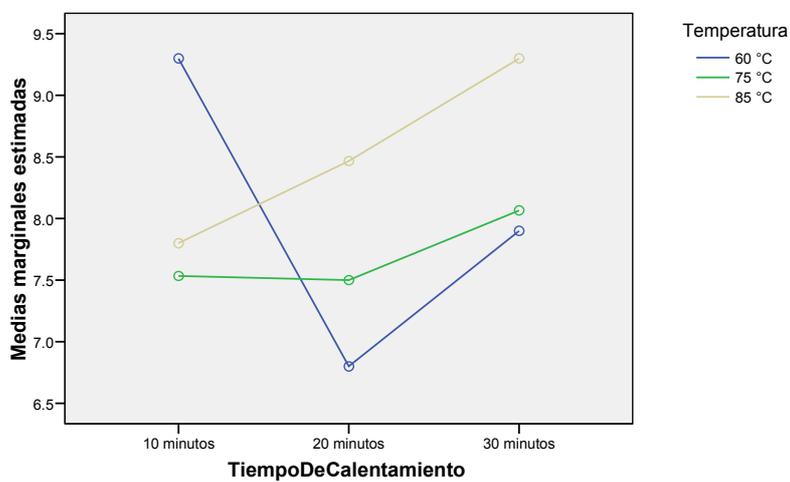


Tabla No. 6
Análisis de varianza univariante

Factores inter-sujetos

		Etiqueta del valor	N
Temperatura	1	60 °C	18
	2	75 °C	18
	3	85 °C	18
Tiempo De Calentamiento	1	10 minutos	18
	2	20 minutos	18
	3	30 minutos	18
Almidón	1	Almidón de Maíz	27
	2	Almidón de Yuca	27

Tabla No. 7
Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: Desintegración

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación
Modelo corregido	2250.000(a)	17	132.353	.	.
Intersección	21600.000	1	21600.000	.	.
Temperatura	2025.000	2	1012.500	.	.
Tiempo De Calentamiento	.000	2	.000	.	.
Almidón	150.000	1	150.000	.	.
Temperatura * Tiempo De Calentamiento	.000	4	.000	.	.
Temperatura * Almidón	75.000	2	37.500	.	.
Tiempo De Calentamiento * Almidón	.000	2	.000	.	.
Temperatura * Tiempo De Calentamiento * Almidón	.000	4	.000	.	.
Error	.000	36	.000		
Total	23850.000	54			
Total corregida	2250.000	53			

a R cuadrado = 1.000 (R cuadrado corregida = 1.000)

Gráfica No. 5

Gráfica de perfil Tiempo De Calentamiento * Temperatura * Almidón Medias marginales estimadas de Desintegración



Gráfica No. 6

Gráfica de perfil Tiempo De Calentamiento * Temperatura * Almidón Medias marginales estimadas de Desintegración



Tabla No. 8
Prueba de chi-cuadrado
Frecuencias

Friabilidad

	N observado	N esperado	Residual
No Cumple	20	27.0	-7.0
Cumple	34	27.0	7.0
Total	54		

Tabla No. 9
Estadísticos de contraste

	Friabilidad
Chi-cuadrado(a)	3.630
gl	1
Sig. asintót.	.057

a 0 casillas (.0%) tienen frecuencias esperadas menores que 5. La frecuencia de casilla esperada mínima es 27.0.

9. Discusión de Resultados

Los datos obtenidos experimentalmente demostraron que si existen variaciones entre las diferentes combinaciones de tiempos y temperaturas de calentamiento para los dos tipos de almidón. Aún cuando estadísticamente (en base al análisis de varianza multifactorial realizado con el paquete estadístico SPSS 15.0 para Windows) dichas variaciones no son significativas, si fueron observadas en los procesos de granulación y compresión.

Las temperaturas empleadas en la fase experimental (60 °C, 75 °C y 85 °C) fueron modificadas de las planteadas originalmente (60 °C, 75 °C y 90 °C) debido a que la última temperatura (90 °C) era sumamente alta y los dos tipos de almidón se quemaban al llegar a dicha temperatura. Los efectos de la temperatura de calentamiento en la consistencia de los dos tipos de almidón eran evidentes ya que en ambos la fluidez aumentaba directamente con la temperatura. Sin embargo, al compararlos entre sí, el almidón de yuca disminuía su viscosidad más rápido que el almidón de maíz. Al trabajarlos la resistencia al flujo era diferente dando la sensación de mayor fluidez en el almidón de yuca.

Al calentar a 60 °C el almidón de yuca ya presentaba una fluidez y apariencia traslucida similar a la del calentamiento a 75 °C del almidón de maíz. Estas variaciones se produjeron como resultado de la estructura química de ambas especies. El almidón de yuca tiene una mayor cantidad de grupos hidroxilo libres (que pueden hidratarse fácilmente y como consecuencia disminuyen la viscosidad de la solución de almidón) con relación al almidón de maíz que es una molécula ramificada con mayor impedimento estérico.⁽⁵⁾

Las variaciones en la viscosidad también afectaron al proceso de producción ya que para lograr la consistencia adecuada del granulado fue necesario agregar agua a la formulación. La cantidad de agua que se adicionaba fue directamente proporcional a la temperatura de calentamiento. En relación a los tiempos de calentamiento a medida que aumentaban, la cantidad de agua que debía agregarse a la formulación también se

incrementaba debido a la evaporación de la misma con lo cual se reducía el volumen de la solución aglutinante.

Los granulados secos y listos para ser comprimidos presentaron diferencias en relación a la consistencia de los mismos. Los granulados aglutinados con solución de almidón de yuca eran más secos y más duros debido a las propiedades de dicho almidón. Este almidón tenía propiedades más elásticas y cohesivas que el almidón de maíz.

En el proceso de compresión, también se generaron variaciones en los dos tipos de almidones. Los comprimidos a fabricarse con almidón de yuca como aglutinante requerían un ajuste de la tableteadora (para disminuir la dureza), esto debido a que los granulados eran muy rígidos y se corría el riesgo de dañar los punzones de la maquina. El ajuste se hacía a medida que aumentaba la temperatura de calentamiento ya que al aumentar la temperatura, la rigidez de los granulados también aumentaba.

Al analizar los datos en base a las pruebas de producto terminado (dureza, friabilidad y desintegración) se observó que en general un 38% de los lotes (7 de 18 lotes, 3 de almidón de yuca y 4 de almidón de maíz) de los lotes no cumplía con al menos uno de los tres parámetros (friabilidad).

Al comparar la dureza obtenidas con cada lote (especificación 6-10 Kg.F), estadísticamente se determinó que no existían diferencias significativas entre los dos tipos de almidones. Sin embargo los valores que presentaron los lotes para ambos almidones se encontraban en un rango bastante amplio. Las diferencias observadas se debieron a las propiedades químicas de ambos almidones. La estructura del almidón de yuca es menos ramificada que la estructura del almidón de maíz por lo que existe una menor cantidad de sitios disponibles para formar puentes de hidrogeno con los grupos hidroxilo. Al reducirse las fuerzas intermoleculares se produjo un líquido menos viscoso y con menores propiedades cohesivas dando como resultado tabletas menos duras. Aún con esta variación

la temperatura que presentó menor diferencia de dureza para ambos tipos de almidones fue la de 60 °C y 20 minutos en el tiempo de calentamiento.

El segundo parámetro evaluado fue la friabilidad (especificación: pérdida de peso menor del 1%) del cual el 38% (7 de 18 lotes, 3 de almidón de yuca y 4 de maíz) no cumplió con la especificación. Sin embargo los lotes fabricados con almidón de yuca que no cumplían perdían una mayor cantidad de peso al realizar la prueba que los lotes fabricados con almidón de maíz. Este fenómeno se relaciona con la dureza de las tabletas ya que las tabletas fabricadas con almidón de maíz al ser más duras resistían de mejor forma los golpes y la abrasión que se produce durante la prueba.

El único parámetro que mostró un comportamiento estable fue el tiempo de desintegración (especificación: no mayor de 30 minutos), el cual fue mayor para los comprimidos fabricados con almidón de yuca como aglutinante. Esto se debió nuevamente a las propiedades cohesivas del almidón de yuca. Al brindar una mejor capacidad aglutinante los componentes de la tableta permanecían unidos durante más tiempo y en consecuencia se incrementaba el tiempo requerido para que la tableta se desintegrara. La gráfica 2 indica como el tiempo de desintegración era directamente proporcional a la temperatura, ya que en relación al tiempo de calentamiento no existían diferencias entre sí. Los menores tiempos de desintegración se obtuvieron a 60 °C y 10 minutos de tiempo de calentamiento. Al observar las variaciones en la dureza y tiempo de desintegración para los comprimidos elaborados a partir del almidón de yuca se puede asumir que empleando una concentración menor a la utilizada (6%) se pueden obtener los mismos resultados que para el almidón de maíz.

Al evaluar el comportamiento global de los tres parámetros se pudo determinar que los granulados fabricados con ambos tipos de almidones y utilizando la menor temperatura (60 °C) y el menor tiempo de calentamiento (10 minutos) cumplían con los parámetros evaluados. Aún cuando uno de los parámetros obtenidos no era el ideal, dureza entre 6-8

Kg.F, los comprimidos si cumplían con los otros y puede considerarse que cumplen con las pruebas físico-mecánicas de control de calidad.

10. Conclusiones

1. La combinación ideal de tiempo y temperatura de calentamiento para el ambos tipos de almidones como aglutinantes es 60°C y 10 minutos.
2. El almidón de yuca puede utilizarse como aglutinante en las formulaciones de comprimidos orales sólidos.
3. Los tiempos menores de desintegración se observaron al calentar ambos almidones a 60 °C durante 10 minutos
4. El 38% de los lotes fabricados no cumplieron con al menos uno de los parámetros establecidos para producto terminado.
5. El análisis de varianza multifactorial determinó que no existen variaciones significativas entre ambos tipos de almidones.
6. En base a los resultados obtenidos en las pruebas de dureza, friabilidad y desintegración se estableció que ambos tipos de almidón pueden cumplir una función adecuada como aglutinantes en la formulación de comprimidos orales sólidos.

11. Recomendaciones

1. Evaluar la capacidad desintegrante del almidón de yuca en la formulación de comprimidos orales sólidos para obtener indicadores de la biodisponibilidad de principios activos.
2. Realizar perfiles de disolución en tabletas fabricadas con almidón de yuca para evaluar la posible interferencia de dicho excipiente sobre la liberación de los principios activos.
3. Determinar la capacidad aglutinante del almidón de yuca utilizando concentraciones más bajas para establecer la concentración exacta que debe utilizarse en la fabricación de comprimidos.

12. Referencias

1. Departamento de farmacología y terapéutica. Formas farmacéuticas y vías de administración. Facultad de medicina. Universidad autónoma de Madrid. Seminario práctico No. 1. 2006. 11p. (p.1-4).
2. Hernández F. Notas Galénicas. Comprimido. *Panace@*. 2001; 2:57-59.
3. Falcón M, Contreras J y Rodríguez F. Estudio de la gelatinización del almidón en presencia de copolímeros de SMA (estireno anhídrido maleico). Centro de Investigación en Química Aplicada. Universidad autónoma de Coahuila. 2006. 1-5.
4. Bello LA y Paredes O. El almidón: lo comemos, pero no lo conocemos. *Perspectivas*. 1999; 50:29-33.
5. Czaja, A. Structure of Starch Grains and the Classification of Vascular Plant Families. *Taxon*. 1978; 27:463-470.
6. González Z y Pérez E. Evaluación fisicoquímica y funcional de almidones de yuca (*Manihot esculenta* Crantz) pregelatinizados y calentados con microondas. *Tecnología de alimentos. Acta científica venezolana*. 2003; 54:127-137.
7. Dickau R, Ranere A. y Cooke RG. Starch grain evidence for the preceramic dispersals of maize and root crops into tropical dry and humid forests of Panama. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007; 104:3651-3656.
8. Acosta H, Villalda H, Torres G y Ramírez J. Morfología superficial de almidones termoplásticos agrio de yuca y nativo de papa por microscopía óptica y de fuerza atómica. *Información tecnológica*. 2006; 3:63-70.

9. Gott B, Barton H, Samuel D y Torrence R. Biology of starch. Ancient Starch Research. California. Left Coast Press. 2006. 350p. (p.35-45).
10. Fratti O. Determinación del equilibrio del contenido de humedad E.C.H. de algunas sustancias usadas en la preparación de formas farmacéuticas solidas. Guatemala: Universidad de San Carlos, (tesis de graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia) 1983. 36p. (p.22-28).
11. Lam B. Obtención de glucosa cristalizada mediante la hidrólisis enzimática del almidón de yuca para usos industriales y farmacéuticos. Guatemala: Universidad de San Carlos, (tesis de graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia) 1994. 32p. (p.20-25).
12. Muñoz A. Determinación de la calidad de almidón de maíz producido en Guatemala para el uso en la industria farmacéutica. Guatemala: Universidad de San Carlos, (tesis de graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia) 1993. 36p. (p.23-31).
13. Mera I y Carrera J. Obtención de glucosa a partir de almidón de yuca (*Manihot sculenta*). Facultad de Ciencias Agropecuarias. 2005; 1:54-63.
14. Sandoval A, Rodríguez E y Fernández A. Aplicación del análisis por calorimetría diferencial de barrido (DSC) para la caracterización de las modificaciones del almidón. Dyna. 2005; 146:45-53.
15. Díaz M y Carreras I. Síntesis y caracterización del almidón oxidado para su posterior evaluación como agente aglutinante en tabletas. Revista cubana de farmacia. 1999; 33:98-103

16. Ruiz G. Obtención y caracterización de un polímero biodegradable a partir del almidón de yuca. *Ingeniería y ciencia*. 2006; 4:5-28.
17. Meneses J, Corrales C y Valencia M. Síntesis y caracterización de un polímero biodegradable a partir del almidón de yuca. *EIA*. 2007; 8:57-67.
18. Navascués I. Operaciones farmacéuticas con los comprimidos (mezcla, granulación, compresión). *Panace@*. 2002; 3:7-14.
19. Vila Jato J. *Tecnología farmacéutica*. Vol. I: Aspectos fundamentales de los sistemas farmacéuticos y operaciones básicas. Madrid: Síntesis; 1993. 624p. (p.354-387).
20. Le Hir A. *Farmacia galénica*. Barcelona: Masson. 1995. 416p. (p.243-267).
21. Faulí C. *Tratado de Farmacia Galénica*. Madrid: Luzán 5. 1993. 904p. (p.587-610).
22. Rojas J. Universidad de Antioquia. *Farmacotecnia I*. Facultad de Química Farmaceutica. Vicerrectoria de docencia. Medellín. Colombia. Artículo en línea. Disponible desde: <http://docencia.udea.edu.co/qf/farmacotecnia/guia.html>. 2004.
23. Gennaro. A. *Remington Farmacia*. 20.^a ed. Madrid. Editorial Médica Panamericana. Tomo 2. 2003. 3000p. (p.996-1019).
24. Vila Jato J. *Tecnología Farmacéutica*. Formas Farmacéuticas. Madrid: Síntesis. Vol. 2. 1993. 786p. (p.657-698).

ANEXOS

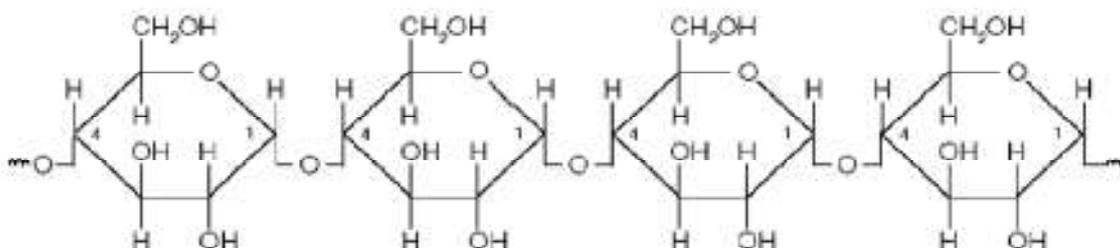


Figura 1. Estructura de la molécula de amilosa. (Tomado de Meneses J. 2007)

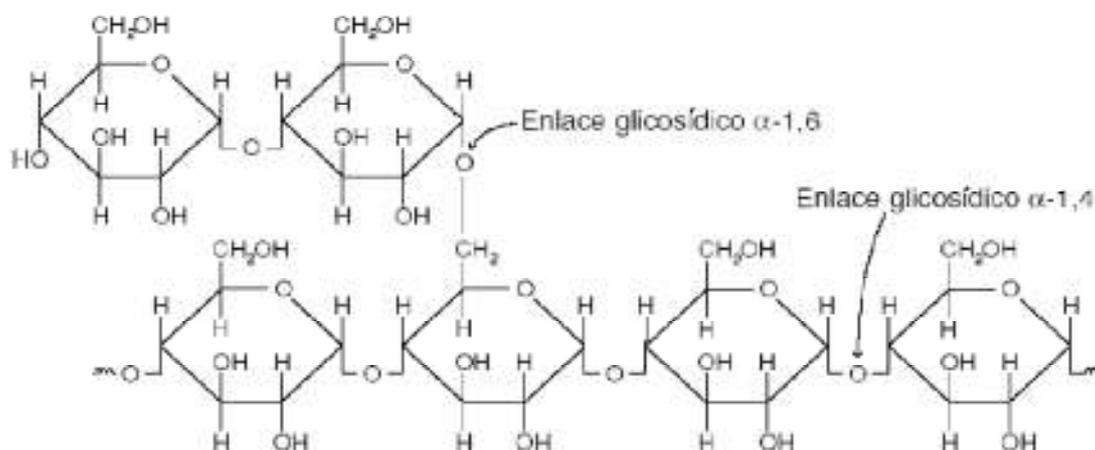


Figura 2. Estructura de la molécula de amilopectina. (Tomado de Meneses J. 2007)

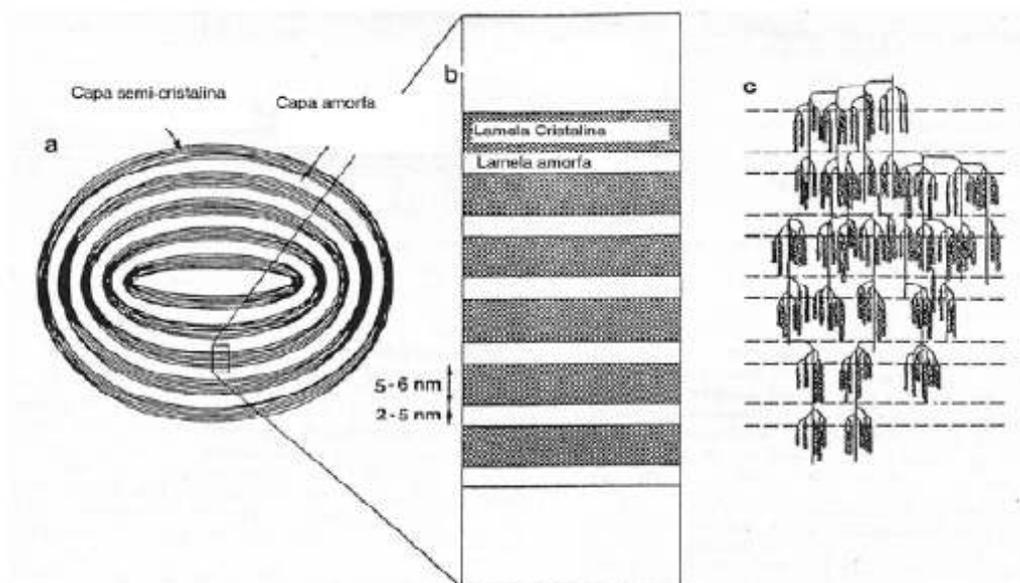


Figura 3. Representación Esquemática de la estructura granular del almidón: (a) un gránulo con capas amorfas y semicristalinas. (b) vista expandida de la capa semicristalina de un anillo creciente. (c) estructura de la amilopectina dentro de la capa cristalina. (Tomado de Jacobs y Delcour, 1998)

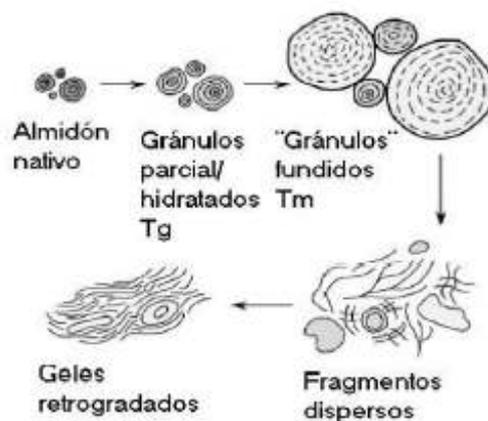


Figura 4. Representación esquemática de los cambios en el almidón durante el calentamiento en exceso de agua. (Tomado de Rooney y Huang, 2001)

Tabla No. 10 Pruebas Realizadas a Producto Terminado
(datos individuales)

Temperatura	Tiempo de Calentamiento	Tipo de Almidón	Dureza (Kg.F)	Friabilidad	Tiempo de Desintegración (Minutos)
60 °C	10 minutos	Almidón de Maíz	8.5	Cumple	10
60 °C	10 minutos	Almidón de Maíz	6.4	No Cumple	10
60 °C	10 minutos	Almidón de Maíz	8	Cumple	10
60 °C	10 minutos	Almidón de Yuca	8.9	Cumple	15
60 °C	10 minutos	Almidón de Yuca	7.2	No Cumple	15
60 °C	10 minutos	Almidón de Yuca	11.8	Cumple	15
60 °C	20 minutos	Almidón de Maíz	9.3	Cumple	10
60 °C	20 minutos	Almidón de Maíz	9.3	Cumple	10
60 °C	20 minutos	Almidón de Maíz	7.2	Cumple	10
60 °C	20 minutos	Almidón de Yuca	6.6	Cumple	15
60 °C	20 minutos	Almidón de Yuca	6.9	No Cumple	15
60 °C	20 minutos	Almidón de Yuca	6.9	No Cumple	15
60 °C	30 minutos	Almidón de Maíz	8.3	Cumple	10
60 °C	30 minutos	Almidón de Maíz	8.3	Cumple	10
60 °C	30 minutos	Almidón de Maíz	10.2	Cumple	10
60 °C	30 minutos	Almidón de Yuca	7.5	No Cumple	15
60 °C	30 minutos	Almidón de Yuca	7.6	Cumple	15
60 °C	30 minutos	Almidón de Yuca	8.6	Cumple	15
75 °C	10 minutos	Almidón de Maíz	8.4	No Cumple	20
75 °C	10 minutos	Almidón de Maíz	11.2	Cumple	20
75 °C	10 minutos	Almidón de Maíz	7.7	No Cumple	20
75 °C	10 minutos	Almidón de Yuca	7.9	Cumple	20
75 °C	10 minutos	Almidón de Yuca	7.5	Cumple	20
75 °C	10 minutos	Almidón de Yuca	7.2	No Cumple	20
75 °C	20 minutos	Almidón de Maíz	6.9	No Cumple	20
75 °C	20 minutos	Almidón de Maíz	10.5	No Cumple	20
75 °C	20 minutos	Almidón de Maíz	11.8	Cumple	20

75 °C	20 minutos	Almidón de Yuca	8.6	Cumple	20
75 °C	20 minutos	Almidón de Yuca	6.8	No Cumple	20
75 °C	20 minutos	Almidón de Yuca	7.1	No Cumple	20
75 °C	30 minutos	Almidón de Maíz	5.9	No Cumple	20
75 °C	30 minutos	Almidón de Maíz	9.1	No Cumple	20
75 °C	30 minutos	Almidón de Maíz	7.5	No Cumple	20
75 °C	30 minutos	Almidón de Yuca	7.6	Cumple	20
75 °C	30 minutos	Almidón de Yuca	10.3	Cumple	20
75 °C	30 minutos	Almidón de Yuca	6.3	No Cumple	20
85 °C	10 minutos	Almidón de Maíz	9.2	Cumple	25
85 °C	10 minutos	Almidón de Maíz	8.3	Cumple	25
85 °C	10 minutos	Almidón de Maíz	10.6	Cumple	25
85 °C	10 minutos	Almidón de Yuca	8.1	Cumple	30
85 °C	10 minutos	Almidón de Yuca	8.4	Cumple	30
85 °C	10 minutos	Almidón de Yuca	6.9	Cumple	30
85 °C	20 minutos	Almidón de Maíz	8.7	Cumple	25
85 °C	20 minutos	Almidón de Maíz	7.1	Cumple	25
85 °C	20 minutos	Almidón de Maíz	10.3	Cumple	25
85 °C	20 minutos	Almidón de Yuca	8.6	Cumple	30
85 °C	20 minutos	Almidón de Yuca	6.8	Cumple	30
85 °C	20 minutos	Almidón de Yuca	10	Cumple	30
85 °C	30 minutos	Almidón de Maíz	6.1	No Cumple	25
85 °C	30 minutos	Almidón de Maíz	6.3	No Cumple	25
85 °C	30 minutos	Almidón de Maíz	11	Cumple	25
85 °C	30 minutos	Almidón de Yuca	7.2	No Cumple	30
85 °C	30 minutos	Almidón de Yuca	7.3	No Cumple	30
85 °C	30 minutos	Almidón de Yuca	13.4	Cumple	30

Fuente: Datos Experimentales

Tabla No. 11

Ángulos de Reposo y porcentaje de finos para cada lote fabricado

Temperatura	Tiempo de Calentamiento	Tipo de Almidón	Ángulo de Reposo	Porcentaje de Finos
60 °C	10 minutos	Almidón de Maíz	30°	7.0
60 °C	10 minutos	Almidón de Maíz	30°	7.0
60 °C	10 minutos	Almidón de Maíz	30°	7.0
60 °C	10 minutos	Almidón de Yuca	30°	7.0
60 °C	10 minutos	Almidón de Yuca	30°	7.0
60 °C	10 minutos	Almidón de Yuca	30°	7.0
60 °C	20 minutos	Almidón de Maíz	30°	7.0
60 °C	20 minutos	Almidón de Maíz	30°	7.0
60 °C	20 minutos	Almidón de Maíz	30°	7.0
60 °C	20 minutos	Almidón de Yuca	30°	7.0
60 °C	20 minutos	Almidón de Yuca	30°	7.0
60 °C	20 minutos	Almidón de Yuca	30°	7.0
60 °C	30 minutos	Almidón de Maíz	30°	7.0
60 °C	30 minutos	Almidón de Maíz	30°	7.0
60 °C	30 minutos	Almidón de Maíz	30°	7.0
60 °C	30 minutos	Almidón de Yuca	30°	7.0
60 °C	30 minutos	Almidón de Yuca	30°	7.0
60 °C	30 minutos	Almidón de Yuca	30°	7.0
75 °C	10 minutos	Almidón de Maíz	30°	7.0
75 °C	10 minutos	Almidón de Maíz	30°	7.0
75 °C	10 minutos	Almidón de Maíz	30°	7.0
75 °C	10 minutos	Almidón de Yuca	30°	7.0
75 °C	10 minutos	Almidón de Yuca	30°	7.0
75 °C	10 minutos	Almidón de Yuca	30°	7.0
75 °C	20 minutos	Almidón de Maíz	30°	7.0
75 °C	20 minutos	Almidón de Maíz	30°	7.0
75 °C	20 minutos	Almidón de Maíz	30°	7.0
75 °C	20 minutos	Almidón de Yuca	30°	7.0
75 °C	20 minutos	Almidón de Yuca	30°	7.0
75 °C	20 minutos	Almidón de Yuca	30°	7.0
75 °C	30 minutos	Almidón de Maíz	30°	7.0
75 °C	30 minutos	Almidón de Maíz	30°	7.0
75 °C	30 minutos	Almidón de Maíz	30°	7.0
75 °C	30 minutos	Almidón de Yuca	30°	7.0
75 °C	30 minutos	Almidón de Yuca	30°	7.0

Fuente: Datos experimentales

Temperatura	Tiempo de Calentamiento	Tipo de Almidón	Ángulo de Reposo	Porcentaje de Finos
75 °C	30 minutos	Almidón de Yuca	30°	7.0
85 °C	10 minutos	Almidón de Maíz	30°	7.0
85 °C	10 minutos	Almidón de Maíz	30°	7.0
85 °C	10 minutos	Almidón de Maíz	30°	7.0
85 °C	10 minutos	Almidón de Yuca	30°	7.0
85 °C	10 minutos	Almidón de Yuca	30°	7.0
85 °C	10 minutos	Almidón de Yuca	30°	7.0
85 °C	20 minutos	Almidón de Maíz	30°	7.0
85 °C	20 minutos	Almidón de Maíz	30°	7.0
85 °C	20 minutos	Almidón de Maíz	30°	7.0
85 °C	20 minutos	Almidón de Yuca	30°	7.0
85 °C	20 minutos	Almidón de Yuca	30°	7.0
85 °C	20 minutos	Almidón de Yuca	30°	7.0
85 °C	30 minutos	Almidón de Maíz	30°	7.0
85 °C	30 minutos	Almidón de Maíz	30°	7.0
85 °C	30 minutos	Almidón de Yuca	30°	7.0
85 °C	30 minutos	Almidón de Yuca	30°	7.0
85 °C	30 minutos	Almidón de Yuca	30°	7.0

Fuente: Datos experimentales

Tabla No. 13
Mediciones individuales de Dureza para cada lote fabricado

Temperatura	Tiempo	Almidón	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Media Lote Newtons	Media lote KgF	Media Total
60 °C	10 minutos	Almidón de Maíz	75	85	60	74	80	95	80	60	86	80	78	8.53	7.6321
60 °C	10 minutos	Almidón de Maíz	43	49	63	49	65	60	48	82	72	54	58	6.41	
60 °C	10 minutos	Almidón de Maíz	71	74	71	71	73	85	70	73	65	70	72	7.96	
60 °C	10 minutos	Almidón de Yuca	60	90	78	95	95	70	70	100	83	66	81	8.87	9.2664
60 °C	10 minutos	Almidón de Yuca	66	66	68	55	85	54	63	74	50	70	65	7.15	
60 °C	10 minutos	Almidón de Yuca	93	118	105	73	95	113	135	125	105	110	107	11.78	
60 °C	20 minutos	Almidón de Maíz	68	68	75	90	110	85	98	90	70	95	85	9.33	8.6153
60 °C	20 minutos	Almidón de Maíz	83	83	88	100	83	77	75	71	83	105	85	9.31	
60 °C	20 minutos	Almidón de Maíz	64	90	80	66	70	45	55	65	51	69	66	7.21	
60 °C	20 minutos	Almidón de Yuca	43	53	50	73	80	71	60	63	53	60	60	6.64	6.8232
60 °C	20 minutos	Almidón de Yuca	60	70	85	59	49	58	56	58	63	73	63	6.92	
60 °C	20 minutos	Almidón de Yuca	70	65	65	70	53	50	60	65	55	75	63	6.91	
60 °C	30 minutos	Almidón de Maíz	75	85	72	85	80	82	71	81	72	52	75	8.30	8.9289
60 °C	30 minutos	Almidón de Maíz	93	63	77	96	55	69	63	80	71	91	76	8.33	
60 °C	30 minutos	Almidón de Maíz	112	65	84	102	107	110	98	105	74	66	92	10.15	
60 °C	30 minutos	Almidón de Yuca	56	82	93	73	58	56	63	71	68	60	68	7.46	7.8999

60 °C	30 minutos	Almidón de Yuca	73	79	64	80	80	63	54	70	63	66	69	7.60	
60 °C	30 minutos	Almidón de Yuca	91	90	65	70	66	86	75	98	75	70	79	8.64	
75 °C	10 minutos	Almidón de Maíz	62	55	95	80	100	92	67	86	79	49	77	8.42	9.1050
75 °C	10 minutos	Almidón de Maíz	93	102	87	131	82	105	77	128	97	117	102	11.21	
75 °C	10 minutos	Almidón de Maíz	75	78	58	65	66	75	73	75	80	55	70	7.69	
75 °C	10 minutos	Almidón de Yuca	69	80	70	98	83	75	60	60	59	69	72	7.95	
75 °C	10 minutos	Almidón de Yuca	71	68	88	63	81	50	73	65	68	60	69	7.54	7.5551
75 °C	10 minutos	Almidón de Yuca	61	78	64	60	50	70	55	65	70	80	65	7.18	
75 °C	20 minutos	Almidón de Maíz	60	100	73	70	59	53	55	53	68	43	63	6.94	9.7415
75 °C	20 minutos	Almidón de Maíz	105	80	100	89	116	84	112	82	88	96	95	10.47	
75 °C	20 minutos	Almidón de Maíz	117	102	102	46	101	135	130	125	88	128	107	11.81	
75 °C	20 minutos	Almidón de Yuca	65	63	103	74	86	89	60	88	64	88	78	8.56	
75 °C	20 minutos	Almidón de Yuca	75	55	65	95	68	49	53	60	53	50	62	6.85	7.5166
75 °C	20 minutos	Almidón de Yuca	93	55	80	73	60	56	56	63	48	68	65	7.15	
75 °C	30 minutos	Almidón de Maíz	59	50	55	55	43	46	50	53	47	83	54	5.94	7.5248
75 °C	30 minutos	Almidón de Maíz	83	43	93	105	83	68	108	113	73	63	83	9.11	
75 °C	30 minutos	Almidón de Maíz	71	46	74	80	63	57	79	83	60	73	68	7.52	
75 °C	30 minutos	Almidón de Yuca	65	63	75	60	50	88	70	82	68	75	69	7.64	
75 °C	30 minutos	Almidón de Yuca	108	133	83	115	90	105	55	93	75	83	94	10.32	8.0852
75 °C	30 minutos	Almidón de Yuca	75	45	63	43	56	55	56	58	60	63	57	6.29	
85 °C	10 minutos	Almidón de Maíz	85	49	80	85	90	68	115	100	115	53	84	9.24	9.3728

85 °C	10 minutos	Almidón de Maíz	23	80	53	90	85	83	93	98	85	65	75	8.28	
85 °C	10 minutos	Almidón de Maíz	98	122	69	90	130	110	88	67	73	118	96	10.60	
85 °C	10 minutos	Almidón de Yuca	59	80	75	90	95	75	60	78	63	61	74	8.09	
85 °C	10 minutos	Almidón de Yuca	90	90	75	63	79	83	73	73	66	73	76	8.39	7.8027
85 °C	10 minutos	Almidón de Yuca	58	70	53	73	48	68	95	58	48	63	63	6.93	
85 °C	20 minutos	Almidón de Maíz	73	78	83	78	86	83	89	66	72	85	79	8.69	
85 °C	20 minutos	Almidón de Maíz	65	68	70	66	73	60	68	46	74	59	65	7.13	8.6941
85 °C	20 minutos	Almidón de Maíz	80	88	95	90	100	105	110	85	70	110	93	10.26	
85 °C	20 minutos	Almidón de Yuca	76	88	70	75	98	78	75	79	63	85	79	8.64	
85 °C	20 minutos	Almidón de Yuca	59	80	59	45	68	46	52	78	56	73	62	6.77	8.4685
85 °C	20 minutos	Almidón de Yuca	115	75	85	93	90	93	96	88	83	93	91	10.00	
85 °C	30 minutos	Almidón de Maíz	52	73	60	48	53	53	62	46	42	64	55	6.07	
85 °C	30 minutos	Almidón de Maíz	75	40	55	59	55	65	48	58	65	49	57	6.25	7.7678
85 °C	30 minutos	Almidón de Maíz	120	90	88	90	128	85	135	75	68	120	100	10.98	
85 °C	30 minutos	Almidón de Yuca	60	65	55	65	63	80	63	68	76	63	66	7.22	
85 °C	30 minutos	Almidón de Yuca	76	65	70	71	50	68	65	90	68	40	66	7.29	9.2884
85 °C	30 minutos	Almidón de Yuca	115	145	103	120	140	113	140	124	90	125	121	13.36	

Fuente: Datos Experimentales

Tabla No. 14
Mediciones individuales de Peso Constante para cada lote fabricado

Temperatura	Tiempo de Calentamiento	Tipo de Almidón	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Total	Media Lote	Media Total
60 °C	10 minutos	Almidón de Maíz	0.4838	0.4858	0.4694	0.4866	0.4899	0.4892	0.4731	0.4756	0.4881	0.4919	4.8334	0.4833	0.5013
60 °C	10 minutos	Almidón de Maíz	0.4990	0.5078	0.5394	0.5263	0.5237	0.5277	0.5160	0.5255	0.5379	0.5305	5.2338	0.5234	
60 °C	10 minutos	Almidón de Maíz	0.4930	0.4964	0.4916	0.5103	0.4922	0.4887	0.4889	0.5095	0.4961	0.5041	4.9708	0.4971	
60 °C	10 minutos	Almidón de Yuca	0.4792	0.5255	0.5270	0.5291	0.5093	0.5205	0.4986	0.4893	0.4825	0.4722	5.0532	0.5033	0.5143
60 °C	10 minutos	Almidón de Yuca	0.5112	0.5098	0.5229	0.5016	0.5057	0.5097	0.5207	0.5069	0.5012	0.5214	5.0978	0.5111	
60 °C	10 minutos	Almidón de Yuca	0.5436	0.5472	0.5157	0.5225	0.5300	0.5186	0.5240	0.5293	0.5365	0.5178	5.2847	0.5285	
60 °C	20 minutos	Almidón de Maíz	0.4292	0.4828	0.4893	0.4813	0.4723	0.4938	0.5101	0.4880	0.4915	0.4766	4.8149	0.4815	0.5058
60 °C	20 minutos	Almidón de Maíz	0.5362	0.5425	0.5378	0.5232	0.5445	0.5269	0.5198	0.5273	0.5546	0.5211	5.3339	0.5334	
60 °C	20 minutos	Almidón de Maíz	0.4954	0.5043	0.4947	0.5049	0.5039	0.5123	0.4941	0.4979	0.5123	0.5041	5.0239	0.5024	
60 °C	20 minutos	Almidón de Yuca	0.4975	0.5035	0.4912	0.4953	0.4961	0.5157	0.5054	0.4955	0.4858	0.4833	4.9717	0.4969	0.5007
60 °C	20 minutos	Almidón de Yuca	0.5025	0.4994	0.5175	0.5106	0.5130	0.5178	0.5096	0.5023	0.5028	0.4983	5.0532	0.5074	
60 °C	20 minutos	Almidón de Yuca	0.4952	0.5004	0.4977	0.5366	0.4883	0.4981	0.4709	0.5057	0.4887	0.4975	4.9694	0.4979	
60 °C	30 minutos	Almidón de Maíz	0.5151	0.4971	0.4992	0.4776	0.5053	0.4944	0.4911	0.5006	0.4760	0.5038	4.9602	0.4960	0.5148
60 °C	30 minutos	Almidón de Maíz	0.5363	0.5103	0.5170	0.5316	0.5193	0.5290	0.5213	0.5323	0.5308	0.5240	5.2519	0.5252	
60 °C	30 minutos	Almidón de Maíz	0.5353	0.5352	0.5417	0.5267	0.5390	0.5111	0.5056	0.4861	0.5223	0.5284	5.2314	0.5231	
60 °C	30 minutos	Almidón de Yuca	0.4901	0.5249	0.5007	0.5149	0.5030	0.5114	0.5216	0.5288	0.5052	0.5247	5.1260	0.5125	0.5203
60 °C	30 minutos	Almidón de Yuca	0.5070	0.5345	0.5084	0.5083	0.5261	0.5205	0.5274	0.5240	0.4828	0.5148	5.1451	0.5154	
60 °C	30 minutos	Almidón de Yuca	0.5298	0.5324	0.5157	0.5058	0.5468	0.5304	0.5284	0.5133	0.5939	0.5347	5.2326	0.5331	

75 °C	10 minutos	Almidón de Maíz	0.5423	0.5313	0.5333	0.5247	0.5041	0.5514	0.4725	0.5540	0.5355	0.5634	5.3125	0.5313	0.5245
75 °C	10 minutos	Almidón de Maíz	0.5346	0.5182	0.4954	0.5244	0.5094	0.4997	0.5186	0.5014	0.5033	0.5443	5.1493	0.5149	
75 °C	10 minutos	Almidón de Maíz	0.5273	0.5304	0.5371	0.5301	0.5396	0.5329	0.5234	0.5098	0.5396	0.5021	5.2723	0.5272	
75 °C	10 minutos	Almidón de Yuca	0.5263	0.4980	0.5248	0.5032	0.5061	0.5260	0.5160	0.5235	0.5390	0.5154	5.1768	0.5178	0.5088
75 °C	10 minutos	Almidón de Yuca	0.4909	0.5009	0.5207	0.4948	0.4922	0.5280	0.5094	0.5077	0.4836	0.5054	5.0245	0.5034	
75 °C	10 minutos	Almidón de Yuca	0.5044	0.5213	0.5152	0.5078	0.5054	0.4862	0.5002	0.5076	0.5128	0.4912	5.0475	0.5052	
75 °C	20 minutos	Almidón de Maíz	0.5218	0.5087	0.5250	0.5283	0.5578	0.5263	0.5365	0.5243	0.5160	0.5168	5.2615	0.5262	0.5220
75 °C	20 minutos	Almidón de Maíz	0.5335	0.5094	0.5021	0.5035	0.5193	0.5190	0.5188	0.5214	0.5279	0.5097	5.1646	0.5165	
75 °C	20 minutos	Almidón de Maíz	0.5329	0.5332	0.5272	0.5213	0.5194	0.5214	0.5212	0.4986	0.5199	0.5382	5.2333	0.5233	
75 °C	20 minutos	Almidón de Yuca	0.5305	0.5240	0.5377	0.5333	0.5165	0.5151	0.5365	0.5343	0.5144	0.5004	5.2495	0.5243	0.5042
75 °C	20 minutos	Almidón de Yuca	0.5191	0.4938	0.5052	0.4914	0.4911	0.5159	0.5048	0.4981	0.4899	0.5033	5.0020	0.5013	
75 °C	20 minutos	Almidón de Yuca	0.5007	0.4896	0.4822	0.4933	0.4928	0.4819	0.4843	0.4725	0.5022	0.4703	4.8573	0.4870	
75 °C	30 minutos	Almidón de Maíz	0.5305	0.5167	0.5142	0.5301	0.5317	0.5276	0.5114	0.5370	0.5168	0.5110	5.2270	0.5227	0.5109
75 °C	30 minutos	Almidón de Maíz	0.5742	0.4986	0.4884	0.4870	0.5868	0.4807	0.4656	0.4604	0.4742	0.4759	4.9918	0.4992	
75 °C	30 minutos	Almidón de Maíz	0.5524	0.5077	0.5013	0.5086	0.5593	0.5042	0.4885	0.4987	0.4955	0.4935	5.1094	0.5109	
75 °C	30 minutos	Almidón de Yuca	0.4956	0.5129	0.5222	0.5300	0.5037	0.5324	0.5146	0.5178	0.5310	0.5120	5.1660	0.5172	0.5106
75 °C	30 minutos	Almidón de Yuca	0.5120	0.5407	0.5232	0.5297	0.5243	0.5238	0.5367	0.5308	0.5098	0.5415	5.2650	0.5273	
75 °C	30 minutos	Almidón de Yuca	0.4966	0.4825	0.4808	0.4764	0.5024	0.4922	0.4955	0.4827	0.4871	0.4760	4.8600	0.4872	
85 °C	10 minutos	Almidón de Maíz	0.5364	0.5212	0.5567	0.5263	0.5709	0.5519	0.5477	0.5440	0.5442	0.5496	5.4489	0.5449	0.5282
85 °C	10 minutos	Almidón de Maíz	0.5418	0.5268	0.4734	0.5118	0.4730	0.4719	0.4784	0.5322	0.4727	0.4881	4.9701	0.4970	
85 °C	10 minutos	Almidón de Maíz	0.5431	0.5387	0.5310	0.5509	0.5272	0.5500	0.5445	0.5508	0.5485	0.5434	5.4281	0.5428	

85 °C	10 minutos	Almidón de Yuca	0.5119	0.5036	0.5069	0.5081	0.5300	0.5110	0.4986	0.5176	0.5014	0.4930	5.0733	0.5082	
85 °C	10 minutos	Almidón de Yuca	0.5397	0.5244	0.5129	0.5240	0.5068	0.5157	0.5119	0.5095	0.5270	0.5249	5.1934	0.5197	0.5109
85 °C	10 minutos	Almidón de Yuca	0.5209	0.5035	0.4944	0.5100	0.5232	0.5027	0.5094	0.5189	0.4728	0.4933	5.0451	0.5049	
85 °C	20 minutos	Almidón de Maíz	0.5333	0.5166	0.5382	0.5362	0.5353	0.5306	0.5420	0.5201	0.5391	0.5223	5.3134	0.5313	
85 °C	20 minutos	Almidón de Maíz	0.5279	0.5127	0.5217	0.5275	0.5250	0.5315	0.5180	0.5076	0.5253	0.5079	5.2051	0.5205	0.5313
85 °C	20 minutos	Almidón de Maíz	0.5387	0.5205	0.5546	0.5449	0.5455	0.5296	0.5659	0.5325	0.5528	0.5367	5.4217	0.5422	
85 °C	20 minutos	Almidón de Yuca	0.5199	0.5345	0.5217	0.5103	0.5358	0.5401	0.5246	0.5286	0.5136	0.5215	5.2815	0.5251	
85 °C	20 minutos	Almidón de Yuca	0.4973	0.4972	0.5065	0.4867	0.4957	0.4938	0.4998	0.5106	0.5094	0.5070	4.9936	0.5004	0.5064
85 °C	20 minutos	Almidón de Yuca	0.5084	0.4795	0.5048	0.4925	0.4920	0.4807	0.4973	0.4929	0.4968	0.4937	4.9355	0.4939	
85 °C	30 minutos	Almidón de Maíz	0.5534	0.5120	0.5620	0.5614	0.5444	0.5520	0.5563	0.5119	0.5255	0.5074	5.3863	0.5386	
85 °C	30 minutos	Almidón de Maíz	0.5156	0.4849	0.5051	0.5142	0.5148	0.4731	0.4770	0.4992	0.5194	0.5114	5.0147	0.5015	0.5295
85 °C	30 minutos	Almidón de Maíz	0.5426	0.5437	0.5274	0.5687	0.5481	0.5655	0.5597	0.5316	0.5456	0.5510	5.4839	0.5484	
85 °C	30 minutos	Almidón de Yuca	0.5032	0.5118	0.5241	0.5025	0.4960	0.5065	0.5173	0.5043	0.5061	0.5303	5.0909	0.5102	
85 °C	30 minutos	Almidón de Yuca	0.5139	0.5210	0.5170	0.5176	0.5187	0.5235	0.5042	0.5043	0.5148	0.5016	5.1396	0.5137	0.5128
85 °C	30 minutos	Almidón de Yuca	0.5105	0.5142	0.5147	0.5372	0.4967	0.5015	0.5157	0.5189	0.5207	0.5164	5.1445	0.5147	

Fuente: Datos Experimentales

Eder Stuardo Flores Marroquín
Autor

Licenciado Julio Chinchilla
Asesor

Licda. Lucrecia Martínez de Haase
Revisora

Lic. Estuardo Serrano Vives
Director de Escuela de Química Farmacéutica

Dr. Oscar Cóbar Pinto
Decano Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia