

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

**Pruebas de disolución de tabletas de acetaminofen elaboradas utilizando almidón  
de banano como desintegrante en comparación al estándar (almidón de maíz)**

**Informe de Tesis**

Presentado por

**Mayra Alejandra Cruz Cabrera**

Previo a optar al título de

Química Farmacéutica

Guatemala, Mayo del 2011

## ÍNDICE

1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCIÓN	3
3. ANTECEDENTES	
3.1 Generalidades del Banano	4
3.2 Componentes del banano	4
3.3 Producción y exportación del banano en Guatemala	5
3.4 Extracción de almidón de banano	6
3.5 Comprimidos y sus componentes	8
3.6 Función del desintegrante en tabletas	8
3.7 Tipos de granulación	11
3.8 Pruebas de control de calidad en comprimidos	13
3.9 Información farmacológica del acetaminofen	20
3.10 Estudios previos de disolución y desintegración	23
4. JUSTIFICACIÓN	25
5. OBJETIVOS	27
5.1 Objetivo General	27
5.2 Objetivos Específicos	27
6. HIPÓTESIS	28
7. MATERIALES Y MÉTODOS	29
7.1 Universo de trabajo	29
7.2 Materiales	29
7.3 Métodos	31
7.4 Diseño de la investigación	34
8. RESULTADOS	35
9. DISCUSIÓN	38
10. CONCLUSIONES	43
11. RECOMENDACIONES	44
12. REFERENCIAS	45
13. ANEXOS	48

## **JUNTA DIRECTIVA**

*Oscar Cóbar Pinto, Ph. D*

*Lic. Pablo Ernesto Oliva Soto, M.A.*

*Licda. Lillian Raquel Irving Antillon, M.A.*

*Licda. Liliana Vides de Urizar*

*Lic. Luis Antonio Gálvez Sanchinelli*

*Br. José Roy Morales Coronado*

*Br. Cecilia Liska de León*

*Decano*

*Secretario*

*Vocal I*

*Vocal II*

*vocal III*

*Vocal IV*

*Vocal V*

## AGRADECIMIENTOS

- A: **Dios**, tu amor me dio la motivación y fortaleza para alcanzar todas mis metas y sueños. Porque lo imposible lo hace posible en mi vida.
- A: **Mis padres**, por darme siempre lo mejor, por enseñarme a soñar y por lanzarme a la aventura de la vida.
- A: **La Universidad de San Carlos**, por permitirme ser parte de este centro de estudios.
- A: **La Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia**, por brindarme los conocimientos y recursos necesarios para mi formación profesional. En especial a los Departamentos de Farmacia Industrial, Análisis Aplicado y Fisicoquímica.
- A: **Los Licenciados, Julio Chinchilla, Aylin Santizo y Ericka García**; por su sabios consejos y valiosa asesoría, paciencia y apoyo durante la realización de este proyecto.
- A: Pamela Díaz, Eder Flores, Ricardo Mendizabal, Jaqueline Garcia. Andrea Ovalle, Surama Mendez, Alejandra Mazariegos, Karem Sagastume, Karla Montenegro, Elena Pérez, Viviana Morales y Susana Us “Las Canches”. Con los que he compartido momentos de alegría, tristeza, mis sueños y mis éxitos. Cada uno de ustedes le da color a mi vida.

## **ACTO QUE DEDICO**

- A DIOS:** Mi Padre Celestial, mi Salvador, mi Amigo; Tú sostienes mi vida en todo tiempo. Tu dulce amor guía mi andar. Mi confianza esta puesta en Tí. Te Amo.
- A MI PADRE:** José Balbino Cruz Gramajo, por amarme en todo momento, por entregarme lo mejor de ti, por enseñarme el valor de la justicia. Y aunque ya no estés conmigo los recuerdos que me dejaste me hacen sentir que estas junto a mí cada día. “Sos mi vida”
- A MI MADRE:** Mayra Isabel Cabrera Letona, con amor para ti, por tu apoyo incondicional en cada paso que doy. Siempre has estado allí para mí. Porque eres una mujer valiente, luchadora, que no se rinde. Te Admiro mami.
- A MI HERMANA:** Andrea Isabel Cruz Cabrera, cada día me enseñas que es mejor dar que recibir. Tu disposición de servir a otros es un ejemplo. Eres mi angelito.
- A MI ABUELA:** Mamita Reina, por tu cariño y por estar al pendiente de mi.
- A MIS AMIGOS:** Pamela Díaz, Andrea Ovalle, Surama Mendez, Eder Flores, Ricardo Mendizabal; por brindarme su amistad sincera.
- A MI ASESOR:** Lic. Julio Chinchilla, por depositar su confianza en mí

## 1. RESUMEN

El banano es una de las frutas tropicales más cultivadas en América Central como alimento básico y producto de exportación, el cual es seleccionado por un riguroso control de calidad que a su vez provoca el rechazo de la fruta producida entre un 15-20% anualmente. Este producto de rechazo podría utilizarse para elaborar subproductos que pueden ser usados en la industria farmacéutica y alimenticia, ya que el banano presenta una composición rica en hidratos de carbono (20% de almidón). El almidón de banano puede considerarse como una nueva alternativa para utilizarse como excipiente natural en la elaboración de productos farmacéuticos en lugar del almidón de maíz.

Es por eso que en esta investigación se evaluó la función del almidón de banano como agente desintegrante por medio de pruebas de disolución y se comparó su eficacia contra el almidón de maíz con el fin de determinar si este puede sustituir al almidón de maíz en la elaboración de comprimidos.

Para realizar esta evaluación se efectuó inicialmente la extracción de almidón de banano y se elaboraron diez lotes de tabletas de acetaminofen en donde el principio activo y demás excipientes fueron los mismos y en las mismas proporciones; variando únicamente el agente desintegrante. En los primeros cinco lotes (M1 al M5) se utilizó almidón de maíz y en los otros cinco lotes (B1 al B5) se utilizó almidón de banano.

Asimismo, se realizaron las pruebas físico-mecánicas de control de calidad tanto al granulado como al producto terminado, a través de las cuales se estableció que el almidón de banano permitió una disgregación eficaz del principio activo en las tabletas de acetaminofen durante las pruebas de desintegración, ya que los tiempos y la velocidad de desintegración fueron mejores que los de las tabletas elaboradas con almidón con maíz.

Por último se realizaron a los diez lotes las pruebas de disolución en diferentes tiempos 10, 20 y 30 minutos, por medio de las cuales se determinó que la cantidad de principio activo liberado en el medio acuoso fue mayor en los lotes de acetaminofen elaborados

con almidón de banano. Mediante los datos obtenidos se pudo inferir que el almidón de banano posee las propiedades y características necesarias de un desintegrante, puede sustituir al almidón de maíz y no afectar la disolución del principio activo en la formulación de tabletas.

## 2. INTRODUCCIÓN

La elaboración de tabletas requiere, además de los principios activos, sustancias que sirven como excipientes, entre éstos se encuentra los desintegrantes, que contribuyen a la disgregación rápida de estas en el fluido gastrointestinal; una rápida disgregación de las tabletas en sus gránulos y posteriormente la liberación total del principio activo es una etapa fundamental en el proceso de disolución. Un producto desintegrado presenta una mayor superficie de contacto con el líquido de disolución, favoreciendo este proceso, lo cual es importante para la absorción de un fármaco después de su administración oral.

Lo anterior nos indica que el uso de agentes desintegrantes puede tener una influencia importante dentro de la formulación, ya que tiene un efecto determinante en la liberación del principio activo del fármaco. Los almidones poseen una excelente capacidad desintegradora de tabletas o comprimidos y permiten obtener velocidades de disolución igualmente óptimas de los principios activos.

El almidón de maíz, ha sido utilizado durante años en la industria farmacéutica como agente desintegrante en tabletas. Sin embargo, el banano de desecho podría utilizarse como alternativa para dichos fines en la Industria Farmacéutica, ya que según estudios anteriores se comprobó que es posible extraer almidón de banano en forma eficiente. Como producto de exportación, el banano contribuye de forma decisiva a la economía de muchos países de bajos ingresos y con déficit de alimentos, entre los cuales figura Guatemala. No obstante, la producción de banano de exportación ha desatado un problema ambiental, dadas las exigencias en el control de calidad que acarrearón rechazos de fruta entre un 15-20% de la producción anual de fruta producida.

Por tal razón, con este estudio se pretende demostrar que el almidón de banano puede cumplir con la función de desintegrante y la prueba de disolución, de forma comparable al almidón de maíz al ser utilizado en tabletas, y asegurar que no interfiere negativamente con la liberación del principio activo, ni con la actividad terapéutica del medicamento.



### 3. ANTECEDENTES

#### 3.1 Generalidades sobre el banano

El Banano es una planta herbácea gigante, pertenece al género MUSA, familias de las MUSACEAS; existen algunas especies como *Musa sapientum*, *Musa paradisiaca*, *Musa textilis*, *Musa ornamental*, de las cuales las dos primeras son las más cultivadas en nuestro medio sin desconocer que la *Musa textilis* también es un producto de exportación. <sup>(1)</sup>

Esta fruta tropical tiene forma alargada o ligeramente curvada, de aproximadamente 100-200 g de peso, de piel gruesa, de color amarillo y fácil de pelar, y la pulpa es blanca o amarillenta y carnosa. Aunque en numerosas ocasiones se ha citado América Central como el lugar de origen del plátano, la mayoría de los autores opinan que esta fruta es originaria del sudeste Asiático, concretamente de la India, siendo conocida en el Mediterráneo después de la conquista de los árabes; en el año 650 d. de C. llegó a Grecia a través de las rutas comerciales y de la misma manera alcanzó las costas italianas y españolas. La especie llegó a Canarias en el siglo XV y desde allí fue llevado a América en el año 1,516. <sup>(2)</sup>

#### 3.2 Componentes del banano

En su composición destaca su riqueza en hidratos de carbono (20% de su peso) y fibra. (Anexo No.1) En el plátano inmaduro el hidrato de carbono mayoritario es el almidón, pero a medida que madura, este almidón se va convirtiendo en azúcares sencillos como sacarosa, glucosa y fructosa. Además, los dos tipos de fibra vegetal, soluble e insoluble, se hallan presentes en el plátano en una cantidad bastante importante. Es pobre en proteínas y lípidos, aunque su contenido en estos componentes supera al de otras frutas como manzana, pera y melocotón. Los micronutrientes que más se encuentran en el banano son el potasio, el magnesio y el ácido fólico, cada uno de ellos con importantes funciones en nuestro organismo.

Aparte, se encuentra en ellos unas sustancias llamadas taninos, que tienen interesantes propiedades con acción astringente.<sup>(3)</sup>

En cuanto a las vitaminas, el plátano contiene cantidades apreciables de provitamina A y vitaminas del grupo B, como tiamina (B1), riboflavina (B2), niacina y piridoxina (B6); y es una buena fuente de ácido fólico y vitamina C.<sup>(2)</sup>

### **3.3 Producción y exportación de banano en Guatemala**

El banano se cultiva en todas las regiones tropicales y tiene una importancia fundamental para las economías de muchos países en desarrollo. En términos de valor bruto de producción, el banano es el cuarto cultivo alimentario más importante del mundo, después del arroz, el trigo y el maíz. El banano es un alimento básico y un producto de exportación. Como alimento básico los bananos, incluidos los plátanos y otros tipos de bananos de cocción, contribuyen a la seguridad alimentaria de millones de personas en gran parte del mundo en desarrollo y, dada su comercialización en mercados locales, proporcionan ingresos y empleo a las poblaciones rurales. Como producto de exportación, el banano contribuye de forma decisiva a las economías de muchos países de bajos ingresos y con déficit de alimentos, entre los que figuran Ecuador, Honduras, Guatemala, Panamá, Camerún, Côte d'Ivoire y Filipinas. (Anexo No.2) Es la fruta fresca más exportada del mundo en cuanto a volumen y valor.<sup>(4)</sup>

La producción de banano para la exportación se considera una actividad tecnológica y económica diferente a la producción del banano como alimento de primera necesidad, ya que la producción destinada a la exportación se sirve únicamente de unas cuantas variedades seleccionadas por su alto rendimiento, su durabilidad en el transporte de larga distancia, su calidad y su aspecto sin taras. El volumen de bananos exportados a nivel mundial en el período de 1985 a 2002 creció a una tasa media sin precedentes del 5.3 %, el doble que en los últimos 24 años con 2.4% entre 1960 y 1984. (Anexo No.3).

Este aumento fue unido a cambios tecnológicos y cambios en el escenario del comercio mundial, entre los que figuran la apertura de las economías socialistas

a los mercados mundiales a comienzos de los años noventa, acciones bilaterales y multilaterales para liberalizar el comercio (Acuerdo General sobre Aranceles Aduaneros y Comercio - GATT, y la Organización Mundial del Comercio - OMC), el aumento de la conciencia ambiental (Protocolo de Montreal en 1987 y la Cumbre de la Tierra de Río de Janeiro en 1992), la creación de un Mercado Único Europeo en 1993, un período de crecimiento económico sin precedentes propiciado por las tecnologías multimedia y «la nueva economía» en el mundo desarrollado, la aplicación de políticas de ajuste estructural en los países productores de banano, y una concentración importante de comercio al por menor.<sup>(4)</sup>

En Guatemala, la mayoría de plantaciones de banano se encuentran situadas en la Costa Sur (Tiquisate, La Gomera, Malacatán) y en la Costa Norte del país (Puerto Barrios). El cultivo de banano abarca un área de 16,400 a 20,000 Ha/año, con una producción anual de 658,000 ton/año, donde el costo de producción por hectárea es de Q 16,856. La cantidad de banano de desecho se considera de un 15 a 20% de la producción anual total. Sin embargo la producción de banano de exportación ha desatado un problema ambiental, dadas las exigencias en el control de calidad las cuales acarrearón rechazos de la fruta entre un 10-30% de banano de rechazo por tonelada de fruta producida.<sup>(5)</sup>

### 3.4 Extracción de almidón de banano

La extracción del almidón del banano se lleva acabo de acuerdo a los siguientes pasos:

- **Selección:** los frutos de plátano deben encontrarse en estado verde o inmaduro. La selección se hace de esta manera debido a que el fruto en ese momento ya tiene el tamaño.<sup>(6,7)</sup>
- **Lavado:** se realiza con abundante agua con el fin de retirar cualquier impureza propia del banano o de su lugar de origen, esto también permitirá observar de forma clara la calidad de la fruta, y confirmar que la selección fue la correcta.<sup>(6,7)</sup>

- **Descortezado:** se realiza a mano, teniendo el cuidado de no retirar también parte de la pulpa con la cáscara, es en esta parte en donde se notan las proporciones reales de la fruta, es decir la relación en peso pulpa-cáscara. <sup>(6,7)</sup>
- **Rallado:** se pesan lotes entre 2.4 y 3.1kg del fruto. Se cortan en trozos de 2-3 cm de largo y se colocaron en un vaso de precipitado de 4 L con una solución antioxidante de ácido cítrico (0,3%, concentración determinada en experimento previo), debido a que al contacto con el oxígeno se produce oxidación de la pulpa (oscurecimiento) lo que podría ocasionar la aparición de puntos o manchas negras en el almidón aislado; en esta etapa se emplea una relación fruto/solución 1:1,5 (p/v). Esta mezcla viscosa se torna de un color oscuro, debido a la oxidación de la fruta. Los posibles procesos de trituración de la pulpa de banano que pueden utilizarse son: rallado, licuado, trituración manual. Sin embargo se recomienda por encima de los demás el rallado para que cuando se esté separando la fibra del almidón a través del tamiz solo pasen las moléculas de almidón libres de fibra. El rallado se hace con el fin de desintegrar las células de la pulpa para dejar libre el almidón. <sup>(6,7)</sup>
- **Tamizado:** consiste en colar la pulpa rallada previamente, lavándola con agua abundante, para separar el almidón de la fibra 10 ml H<sub>2</sub>O/g, en este caso el tamiz corresponde a un paño de tela, de porosidad mínima. El almidón es arrastrado por el agua a través del paño y la fibra permanece en éste, con la cual se logra separarlo. <sup>(6,7)</sup>
- **Sedimentado:** consiste en decantar la lechada que sale del paño de tela para separar los gránulos de almidón del agua (residuo de color blanco). El sedimento también puede separarse por medio de una centrifugadora. <sup>(6,7)</sup>
- **Secado:** el almidón se deja secar a temperatura ambiente por un periodo de 24 a 36 horas al ambiente para retirar la mayor cantidad de agua posible, aunque también se puede agilizar este proceso haciéndolo entrar en contacto con aire caliente por medio de un horno con recirculación de aire a 40-45 °C. <sup>(6,7)</sup>

### **3.5 Comprimidos y sus componentes**

Un comprimido es una forma farmacéutica sólida derivada de la forma polvo por compactación mecánica y formulada de manera tal que cada comprimido representa una unidad posológica determinada. En su formulación hay que tener en cuenta el principio activo y todas las sustancias coadyuvantes que contribuyen a que el comprimido sea estable y eficaz. A esta preformulación se la somete a una serie de ensayos experimentales para ver las proporciones de los componentes y mejoras en esa preformulación, a partir de esto aparece la formulación definitiva. <sup>(8,9)</sup>

Los comprimidos continúan siendo una forma farmacéutica popular debido a las ventajas que ofrecen al fabricante (simplicidad y economía de la preparación, estabilidad y conveniencia para envasar, distribuir y dispensar) y al paciente (exactitud en la dosis, compactación, facilidad de transporte, sabor suave y facilidad de administración). <sup>(9)</sup> Además del componente activo o terapéutico, los comprimidos contienen una cantidad de materiales inertes conocidos como aditivos o excipiente. Estos pueden clasificarse de acuerdo con su papel en el comprimido terminado.

El primer grupo contienen aquellos materiales que contribuyen a impartir características de procesamiento y compresión satisfactorias a la formulación, estos son: diluyentes, aglutinantes, deslizantes y lubricantes. El segundo grupo ayuda a brindar las características físicas deseadas a los comprimidos terminados. En este grupo están los desintegrantes, los colorantes, los agentes saborizantes, y edulcorantes, y en el de los comprimidos de liberación controlada, los polímeros o ceras, u otros materiales que retardan la disolución. Aunque el término inherente ha sido aplicado a estos materiales, es cada vez más evidente que hay una importante relación entre las propiedades de los excipientes y las formas farmacéuticas que los contienen. <sup>(9)</sup>

### **3.6 Función del desintegrante en tabletas:**

Los desintegrantes se utilizan para que los comprimidos se desintegren cuando queden expuestos en un medio ambiente acuoso. Una cantidad muy elevada

puede producir comprimidos que pueden desintegrarse en el frasco debido a la humedad de la atmosfera, demasiada poca cantidad puede ser insuficiente para la desintegración y así puede alterar la velocidad y la extensión de la liberación de la droga de la forma farmacéutica. <sup>(8)</sup>

Por lo tanto el uso de agentes desintegrantes puede tener una influencia importante dentro de la formulación. Aún cuando la mayoría de los investigadores coinciden en que no existe correlación entre la velocidad de desintegración y la disolución, es evidente que una rápida disgregación del comprimido en sus gránulos constituidos y posteriormente la disgregación de éstos para la liberación total del principio activo, es una etapa fundamental en el proceso de disolución, ya que un producto desintegrado presenta una mayor superficie de contacto con el líquido de disolución, favoreciendo este proceso. <sup>(9)</sup>

Es conocido que la desintegración previa del comprimido no es necesaria ya que la disolución puede efectuarse por simple erosión de la forma farmacéutica a partir desde su superficie, pero éste no es el camino más efectivo. Este mismo mecanismo o el retardo en el proceso de desintegración permiten la modulación de la liberación de principios activos en formas farmacéuticas sólidas, de manera que puede obtenerse la programación de la velocidad de acción en casos en los que se necesite este tipo de acción. Tal es el caso de los productos de acción prolongada o programada con el fin de reducir el ritmo de administración en aquellos fármacos de corta vida media de eliminación.

Por otro lado, una modulación de la liberación también permitiría evitar efectos dañinos a la mucosa gástrica por parte de algunos fármacos irritantes, impidiendo una liberación brusca, con una gran concentración de principio activo en el estómago que pudiera ejercer un efecto irritante a la mucosa. El efecto de los desintegrantes puede confundirse con el de los diluyentes, ya que es frecuente el empleo de sustancias que poseen esta doble acción, como es el caso de los almidones. <sup>(9)</sup>

La mayoría de los agentes desintegrantes ejercen su efecto debido al aumento de volumen con el agua captada al medio líquido que rodea al comprimido.

Anteriormente se ha constatado la excelente propiedad del almidón como agente de desintegración. Además, estudios previos han demostrado la influencia de la concentración del almidón en la velocidad de disolución de comprimidos de ácido salicílico, demostrando el enorme aumento de ésta al duplicar el porcentaje de almidón en la formulación.<sup>(9)</sup> Por otro lado se considera que la desintegración ha resultado ser un mal indicador de la biodisponibilidad, ya que se ha comprobado que otros factores como la solubilidad, el tamaño de la partícula, y la estructura cristalina entre otros afectan la disolución de la sustancia pero no tienen importancia en cuanto a la desintegración.<sup>(8)</sup>

En un intento de correlacionar la desintegración de comprimidos con la disolución se ha clasificado la morfología de la disgregación en 3 categorías:

**a) Macrogranular:**

Corresponde a la disgregación en agua del comprimido en gránulos que sedimentan rápidamente en el fondo del recipiente durante el ensayo de desintegración tradicional. Estos gránulos o agregados no se desintegran posteriormente. Este tipo de desintegración no sería el más adecuado para obtener una disolución rápida y puede asegurarse que la biodisponibilidad, en este caso, no será la óptima.

**b) Microgranular:**

En la desintegración microgranular pueden observarse dos características: aquella disgregación que origina gránulos que al caer al fondo del vaso del ensayo van disgregándose en su recorrido. El otro tipo es el de la disgregación microgranular propiamente dicha, en la cual la forma farmacéutica se desintegra totalmente antes de caer al fondo del vaso. Estos dos tipos de disgregación permiten una buena velocidad de disolución de los principios activos.

**c) Micronizada:**

La desintegración denominada micronizada, corresponde a una disgregación en partículas muy pequeñas que le comunica al líquido de disgregación un

aspecto lechoso, de tipo coloidal. Podemos suponer que, al quedar liberado el principio activo en esta forma ultrafina, su velocidad de disolución será muy rápida.<sup>(9)</sup>

### **3.7 Tipos de granulación**

#### **3.7.1 Granulación Seca**

Consiste en la compresión del fármaco con el mínimo de lubricantes y donde el principio activo ocupa la mayor parte del volumen final de la tableta. Las partículas se agregan a altas presiones produciendo fuerzas de enlace en la superficie del sólido y aumentando el área superficial de este. Esta granulación se realiza en productos sensibles a la humedad y al calor como los productos efervescentes y el Lactato de Calcio (resistente al tableteado) donde la migración de humedad afecta al fármaco y a los colorantes agregados. Este tipo de granulación es poco utilizado porque produce muchos finos y porque no es muy reproducible para un mismo producto. Entre sus ventajas esta que se requiere menos equipos y espacios que la granulación húmeda. Existen dos tipos de granulación seca basados en el equipo utilizado, por compresión y por compactación de rodillos.<sup>(10)</sup>

#### **3.7.2 Granulación Húmeda**

Es el proceso de mezclado de un polvo en presencia de un líquido (solución aglutinante) para formar el gránulo. Este proceso disminuye el riesgo de segregación y producción de finos relacionada con la compresión de tabletas. La granulación ocurre por la formación de enlaces tipo puentes de hidrógeno entre las partículas primarias. La formación y crecimiento de los aglomerados húmedos y ocurre por la formación de puentes de hidrógeno entre el polvo y el solvente que tiene la solución aglutinante por medio de diferentes mecanismos de aglutinación.<sup>(10)</sup>



El tiempo de mezclado depende del equipo y de las propiedades del polvo, en general puede ir desde 15 minutos a una hora. En la práctica, el punto final se logra cuando al tomar una porción de la muestra con la mano y presionarla suavemente, al abrir nuevamente la mano esta se resquebraje. Si se agrega demasiada solución aglutinante se formará una masa que se apelmazará y taponará los tamices que durante el secado formará agregados duros que habrá que moler. <sup>(10)</sup>

La granulación húmeda requiere de un líquido que humedezca la masa y al mismo tiempo proporcione el aglutinante para la formación de los enlaces de hidrógeno, lo cual puede darse mediante diferentes mecanismos de aglutinación, entre los cuales esta:

**a) Nucleación:**

Se forma un núcleo a partir de partículas primarias por formación de enlaces de hidrógeno. Entre más pequeñas sean las partículas, más fuerte es el enlace; por esta razón los polvos finos se aglomeran más fácilmente que los gruesos. <sup>(10)</sup>

**b) Coalescencia:**

La formación del gránulo ocurre por el choque entre los núcleos y los aglomerados en formación, este proceso ocurre en forma aleatoria. Estas colisiones ocurren solo si los aglomerados tienen una superficie líquida en exceso volviéndola plástica y moldeable. Para que ocurra este mecanismo siempre se debe exceder el punto de saturación del granulado. <sup>(10)</sup>

**c) Formación Capas:**

Ocurre por la formación sucesiva de granulitos ya formados. Aquí las partículas se derivan del rompimiento de algunos núcleos. En general cuando la fuerza del solvente es muy alta la aglomeración ocurre principalmente por formación de capas y coalescencia. <sup>(10)</sup>

### **3.8 Pruebas de control de calidad en comprimidos**

En cada uno de los estadios del proceso para elaborar tabletas, se realizan ciertas pruebas o controles para comprobar la calidad del producto. En este estudio se realizaron las pruebas en la etapa intermedia y final de producción, así como al producto terminado.

#### **3.8.1 Humedad:**

La humedad esta casi siempre presente en una tableta. El exceso de humedad da lugar a una serie de problemas (recolección, crecimiento microbiano, laminación, problemas de estabilidad); por lo que es necesario controlar dicho parámetro. El contenido de humedad prescrito para las tabletas puede oscilar solo entre un 2,0 % a un 3 %. <sup>(9)</sup>

#### **3.8.2 Ángulo de reposo y Capacidad de flujo:**

Se mide con un flujómetro que es un equipo que mide el flujo dinámico de los polvos. Consiste de un cilindro que posee orificios móviles con diámetros de 1,428; 0,925; y 0,635 cm y una altura de 18 cm. Este equipo es capaz de medir la velocidad de flujo a través de unos orificios de diferentes diámetros. Otros ángulos utilizados son el de deslizamiento y el de espátula. Algunos autores sostienen que este último indirectamente mide la adhesión, área superficial, tamaño, forma, uniformidad, fluidez, porosidad y deformabilidad del granulado. <sup>(9,10)</sup>

Uno de los requisitos que debe cumplir un material para que se pueda comprimir es el de tener muy buena fluidez. 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. <sup>(9, 10)</sup>

Este tipo de ángulo mide la capacidad de movimiento o flujo del polvo. Hay dos tipos de ángulo de reposo estático:

**a) Derramado:**

Es el ángulo medido en la pila formada cuando el polvo se vacía libremente sobre una superficie plana.

**b) 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.<sup>(10)</sup> 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<sup>(10)</sup>

**3.8.3 Tamaño de la tableta (Diámetro y altura):**

Las dimensiones físicas del material junto con la densidad de los materiales en la formulación de las tabletas determinarán su peso. Las dimensiones (diámetro y altura) se acostumbran a medir con un vernier o un tornillo micrométrico que da lecturas en décimas de milímetro. Las medidas deben tener máximo una variación del 5% del valor estandarizado. Variaciones pequeñas de la altura o el diámetro no deben notarse a simple vista. Variaciones altas pueden producir dificultades al empacar las unidades tanto en el blisteado como en el llenado de recipientes de dosis múltiples. Si se mantiene la presión de la tableteadora constante, el grosor cambiará según las variaciones durante el llenado de matrices reflejándose en el peso del comprimido.<sup>(10)</sup>

Los factores que influyen el grosor de las tabletas son:

- Las propiedades físicas de las materias primas incluyendo la forma cristalina y la densidad verdadera y aparente.

- Las longitudes de los punzones superiores e inferiores.
- Las propiedades de granulación incluyendo la densidad, el tamaño de partícula y distribución del tamaño de partícula.<sup>(10)</sup>

Indirectamente se controla el grosor, controlando las materias primas, condiciones de operación de la máquina, y las propiedades fundamentales del granulado. El grosor de la corona de tabletas individuales se puede medir con un micrómetro. A veces el grosor de las tabletas se utiliza para medir las densidades bajo presiones estándar. Si se modifica una formulación haciendo más densa la tableta a cierta presión, provocará que estas tengan mayor fuerza mecánica y resistencia a la atrición, lo que conduce a que los tiempos de desintegración y de disolución se prolonguen.<sup>(10)</sup>

#### **3.8.4 Forma y apariencia:**

El tamaño y la forma del comprimido deseado determinan el tipo de empaque, y de tableteadora a utilizar para optimizar los costos de producción. El color se utiliza como una forma de identificación y facilita la aceptación por parte del consumidor, por lo tanto debe ser uniforme. La tableta no debe presentar grietas, partículas reflectoras y polvo suelto sobre la superficie.<sup>(10)</sup>

#### **3.8.5 Variación de peso de la tableta:**

La prueba de variación de peso es buena para hallar la uniformidad de dosis si el contenido del fármaco dentro de las tabletas comprende del 50-100% del peso de tabletas. La variación de peso se debe a problemas de granulación y problemas mecánicos. El peso de las tabletas se determina por la geometría de la matriz y los punzones, además de la capacidad de flujo del granulado que puede causar llenados intermitentes de las matrices.

El mal mezclado del aglutinante influye también. Si el tamaño del gránulo es muy grande influye negativamente en el llenado de las

matrices. Si el granulado tiene un amplio tamaño de distribución de partícula, tendrán localizadas no uniformidades y estratificación (poco mezclado o mucha vibración) en la tolva. Pequeñas diferencias en la longitud del punzón, y suciedad interior puede causar también variación de peso. <sup>(10)</sup>

Otras causas de la variación de peso son:

- Tamaño y forma irregular del granulado
- Exceso de finos
- Humedad excesiva
- Exceso de velocidad de compresión

Como el peso se relaciona con las dimensiones de las tabletas, y como las tabletas contienen una cantidad de fármaco con respecto a la fórmula maestra, se puede chequear la cantidad de fármaco verificando durante el proceso el peso de un número establecido de tabletas (10 según la USP 31) en forma individual hallando la media y comparando los pesos individuales con esta. No más de 2 tabletas deben quedar por fuera del límite, y ninguna tableta debe diferir en más del doble del límite de porcentaje. <sup>(10)</sup>

La variación del peso de las tabletas puede ser medida pesando las tabletas de cada lote y determinando la diferencia respecto de la cantidad prevista. Las pautas establecidas en el suplemento 1 de la **USP 31. NF19** indican que cada tableta "debe pesar no menos del 90% y no más del 110% del peso teóricamente calculado para cada unidad". <sup>(11)</sup>

### **3.8.6 Uniformidad de Contenido:**

El peso no puede utilizarse como indicador de potencia a menos que la cantidad de fármaco corresponda al 90 -95% del peso total de las tabletas. Por tal razón, en las tabletas con pequeñas concentraciones del fármaco una buena variación de peso no asegura una buena uniformidad de contenido y viceversa. Para asegurar la potencia de tabletas de bajas

concentraciones del fármaco se lleva a cabo la prueba de uniformidad de contenido. Para la prueba la USP31 exige que se pesen 10 tabletas no recubiertas y el %RSD (desv. estándar/media) no debe exceder el 6% y el contenido del fármaco debe estar entre 85-115%. Si una unidad se encuentra fuera del 85-115% pero no mayor del 75-125% y/o RSD>6% se debe repetir la prueba con otras 20 tabletas adicionales, de estas ninguna podrá exceder el 75-125%, y la RSD no podrá ser mayor del 7.8%.

La uniformidad de contenido depende de: La uniformidad del fármaco en la mezcla del granulado, segregación del polvo o granulado durante varios procesos de manufactura y variación del peso de las tabletas. <sup>(10)</sup>

### **3.8.7 Dureza de la tableta:**

Las tabletas deben soportar la tensión mecánica debida al empaquetado, envío y llegada al consumidor. La Sección <1216> del USP 31/NF19 propone una prueba estándar de la fiabilidad de la tableta. El principio de la medida implica ejercer una fuerza sobre la tableta incrementándola paulatinamente hasta que la tableta se rompa o fracture. La carga se aplica a lo largo del eje radial de la tableta. Las tabletas orales deben soportar normalmente 4 a 8 e incluso 10 kg; las hipodérmicas y masticables deben ser mucho más suaves (3 kg). <sup>(11)</sup>

### **3.8.8 Friabilidad:**

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. Antiguamente la prueba de friabilidad se hacía agitando las tabletas por pocos segundos dentro de un recipiente y estas

no debían mostrar los orillos gastados. También se hacía transportando las tabletas en sus recipientes a varias partes del país.

Existe otro tipo de ensayo poco usado de tensión dinámica el cual consiste de dejar caer desde un metro de altura cada tableta sobre una superficie dura y firme, aquí el porcentaje de pérdida nunca podrá ser superior al 3%. Esta prueba tiene en cuenta al usuario ya que el 10% de los comprimidos sufren caídas en casa.

Para realizar la prueba la USP 31 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 a 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% <sup>(10)</sup>

### **3.8.9 Desintegración:**

La desintegración sirve al fabricante como guía en la preparación de una formula óptima y en las pruebas de control de proceso para asegurar la uniformidad de cada lote. Si se desintegra una tableta no quiere decir que el fármaco se vaya a disolver. <sup>(12)</sup>

El equipo de desintegración según la U.S.P 31 se compone de 6 tubos de 3 pulgadas de largo abierto en la parte superior sostenidos por un tamiz # 10 (1700 $\mu$ M) o 8 (2000 $\mu$ 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  $37 \pm 2^\circ\text{C}$ . Durante el movimiento de vaivén (30 veces/minuto) la canasta debe quedar entre 2.5 cm de la superficie y 2.5 cm del fondo del beaker. <sup>(11)</sup>

Al final todas las partículas deben pasar por el tamiz # 10 (las tabletas se desintegran completamente). Si una o dos tabletas no se desintegran completamente, repita 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.). <sup>(11)</sup>

Especificaciones: Para tabletas no recubiertas la desintegración es generalmente de 5 a 30 minutos. <sup>(11)</sup>

#### **3.8.10 Disolución:**

La disolución es el proceso por el cual un sólido con características de solubilidad relativamente razonables entra en solución. A pesar del éxito informado de diversos estudios de correlación *in vitro/in vivo*, la disolución no es un predictor de la eficacia terapéutica. Más bien es una herramienta cualitativa que puede proporcionar información valiosa acerca de la biodisponibilidad biológica de una droga así como de la uniformidad entre un lote y otro.

Para determinar la velocidad de disolución de drogas de preparados sólidos en condiciones estandarizadas deben considerarse diversos procesos fisicoquímicos. Estos incluyen las características de humidificación de los preparados sólidos, la capacidad de penetración del medio de disolución en los preparados, el proceso de hinchamiento, la desintegración y la desagregación. <sup>(8)</sup>



Como la prueba de desintegración no garantiza que la formulación libere el fármaco, se realiza la prueba de disolución, ya que las tabletas deben primero disolverse en el tracto gastrointestinal para absorberse. Frecuentemente la velocidad de absorción de un fármaco es determinada por la velocidad de disolución de las tabletas. Para los fármacos que tienen buena absorción en el tracto gastrointestinal deben de disolverse rápidamente. El estudio más confiable en este caso sería el de biodisponibilidad.<sup>(11)</sup>

Los objetivos de disolución son que el fármaco se libere lo más cercano al 100% y que la velocidad de liberación del lote sea uniforme para que estos sean clínicamente efectivos. Los resultados se expresan como concentración del fármaco en el medio de disolución respecto al tiempo o cantidad de fármaco remanente respecto al tiempo, o el tiempo en que algún porcentaje del fármaco debe ser liberado.<sup>(11)</sup>

Los estudios in vitro del proceso de disolución nos permitirán diseñar y desarrollar la mejor formulación, es decir, aquella que prometa una óptima absorción. Es sabido que algunos factores de formulación son importantes en la liberación del fármaco desde la forma farmacéutica. Uno de estos factores es la presencia del desintegrante, en este caso el almidón, que es responsable según su concentración, de influenciar la disgregación, por lo cual se debe optimizar su porcentaje a fin de modificar el proceso de disolución en procura de una mejora de la formulación.<sup>(13)</sup>

### **3.9 Información Farmacológica del Acetaminofén**

#### **3.9.1 Usos del Acetaminofen**

Posee propiedades analgésicas y antipiréticas parecidas a las de la aspirina pero no tiene actividad antiinflamatoria, ni ejerce ningún efecto antiplaquetario. Se utiliza en el tratamiento del dolor moderado agudo y

crónico, y es considerado como el analgésico de elección por la mayor parte de los autores en los pacientes de más de 50 años. También es el analgésico de elección cuando la aspirina no es bien tolerada o cuando está contraindicada. <sup>(19, 20)</sup>

### **3.9.2 Farmacocinética**

Después de la administración oral el acetaminofen se absorbe rápida y completamente por el tracto digestivo. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a los 30-60 minutos, aunque no están del todo relacionadas con los máximos efectos analgésicos. El acetaminofen se une a las proteínas del plasma en un 25%. Aproximadamente una cuarta parte de la dosis experimenta en el hígado un metabolismo de primer paso. También es metabolizada en el hígado la mayor parte de la dosis terapéutica, produciéndose conjugados glucurónicos y sulfatos, que son posteriormente eliminados en la orina. Entre un 10-15% de la dosis experimenta un metabolismo oxidativo mediante las isoenzimas de citocromo P450, siendo posteriormente conjugado con cisteína y ácido mercaptúrico.

Después de una sobredosis, en presencia de malnutrición, o de alcoholismo existe una depleción hepática de los glucurónidos y sulfatos por lo que el acetaminofen experimenta el metabolismo oxidativo que es el más tóxico, a través del sistema enzimático CYP2E1 y CYP1A2.

También puede ocurrir este metabolito cuando el acetaminofen se administra con fármacos que son inductores hepáticos. La semi-vida de eliminación del acetaminofen es de 2-4 horas en los pacientes con la función hepática normal, siendo prácticamente indetectable en el plasma 8 horas después de su administración. En los pacientes con disfunción hepática la semi-vida aumenta sustancialmente, lo que puede ocasionar el desarrollo de una necrosis hepática. <sup>(19,20)</sup>

### 3.9.3 Sistema de Clasificación Biofarmacéutica del Acetaminofen

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) es un marco científico para clasificar a las sustancias medicamentosas (principio activo) basándose en su solubilidad acuosa y su permeabilidad intestinal. Cuando se combina con la disolución del producto farmacéutico, el SCB toma en cuenta tres factores principales que rigen la tasa y el grado de la absorción de los medicamentos de Liberación Inmediata (LI) las formas farmacéuticas orales sólidas: la disolución, la solubilidad y la permeabilidad intestinal.<sup>(21)</sup>

Según el SCB, las sustancias medicamentosas se clasifican de la manera siguiente:

Clase 1: Solubilidad alta - Permeabilidad alta

Clase 2: Solubilidad baja - Permeabilidad alta

Clase 3: Solubilidad alta - Permeabilidad baja

Clase 4: Solubilidad baja - Permeabilidad baja

Además, las formas farmacéuticas orales sólidas de liberación inmediata se clasifican por su disolución rápida o lenta. En este marco, cuando se cumplen ciertos criterios, el SCB puede usarse como una herramienta para el desarrollo de medicamentos o para los cambios de fabricación posteriores a la aprobación para ayudar a los patrocinadores a justificar las solicitudes de excepción de los estudios de bioequivalencia (bioexenciones).<sup>(21)</sup>

Las diferencias *in vivo* observadas de la tasa y el grado de la absorción de un fármaco a partir de dos productos orales sólidos farmacéuticamente equivalentes pueden deberse a diferencias de la disolución del medicamento *in vivo*. El enfoque de SCB puede usarse para justificar las bioexenciones a los ensayos de biodisponibilidad para las sustancias medicamentosas altamente solubles y altamente permeables (es decir, Clase 1) en formas farmacéuticas orales sólidas de liberación inmediata que presentan disolución *in vitro* rápida usando los métodos de ensayo recomendados por la USP, lo cual es el caso del acetaminofen.<sup>(21)</sup>

### 3.10 Estudios previos de disolución y desintegración

Entre los estudios realizados de perfiles de disolución de tabletas de diversos productos farmacéuticos en Guatemala, pueden mencionarse los siguientes:

- a) Méndez de la Cruz, Angela Elizabeth, (2010). “Extracción del almidón de banano verde (*Musa sapientum* variedad *Cavendish*) producto de desecho de las industrias bananeras y evaluación de su función como excipiente en la formulación de comprimidos”. A través de dicho estudio, se determinó que el almidón extraído del banano de desecho es funcional para la industria farmacéutica como agente aglutinante y desintegrante en la formulación de comprimidos.<sup>(26)</sup>
  
- b) Velázquez Solís, Ana Beatriz. (2008). “Comparación del perfil de disolución del captopril en productos genéricos de producción guatemalteca contra el producto innovador para comprobar la intercambiabilidad terapéutica”, en donde se concluyó que los perfiles de disolución obtenidos a partir de las muestras analizadas expresan un comportamiento distinto por lo que no se puede predecir la intercambiabilidad terapéutica del medicamento estudiado.<sup>(14)</sup>
  
- c) Kreitz Guzmán, José Pablo. (2006) “Intercambiabilidad terapéutica entre ranitidina genérica guatemalteca y original por medio de la comparación de perfiles de disolución” mediante este estudio se determinó que la ranitidina genérica guatemalteca no alcanza el límite igual o mayor a 50 comparado con la ranitidina original, sino un valor de 39.40, por lo que se establece que el medicamento genérico evaluado no es un equivalente terapéutico, debido a que no se puede determinar su intercambiabilidad terapéutica con su análogo original.<sup>(15)</sup>
  
- d) De Rivera Galdámez Reyes, P. (1992). Realizó el estudio “Control de calidad físico de comprimidos con cubierta entérica que se comercializan en Guatemala”. En donde se considero de vital importancia la prueba de desintegración encontrándose que solamente uno de los 16 productos

analizados con los ensayos realizados, se ajusta a las normas de calidad físicas establecidas por la farmacopea de los Estados Unidos (USP XXII).<sup>(17)</sup>

- e) Medina Milian, Marta Ninette. (1984) realizó una evaluación y comparación de las características químicas y disponibilidad “*in vitro*” de tabletas de acetaminofen de varias marcas comerciales; en donde se concluyó que si existen diferencias en cuanto a las características físicas y químicas y de biodisponibilidad in-vitro entre las cinco marcas comerciales de tabletas de acetaminofen.<sup>(18)</sup>

#### 4. JUSTIFICACIÓN

En la industria farmacéutica, el almidón de maíz ha sido utilizado ampliamente como materia prima para la fabricación de dextrosa (suero), agentes aglutinantes, agentes de relleno, desintegrantes y demás excipientes para la elaboración de tabletas y otros productos. <sup>(16)</sup> El almidón de banano puede considerarse como una nueva alternativa para utilizarse como excipiente natural en la elaboración de productos farmacéuticos en lugar del almidón de maíz, ya que de acuerdo a estudios anteriores se comprobó que es posible extraer el almidón de banano en forma eficiente.

Además de esto cabe mencionar que, durante mucho tiempo el banano ha sido una de las frutas frescas mas comercializadas en el ámbito mundial, ya que se cultiva en todas las regiones tropicales y como producto de exportación agrícola tiene una importancia fundamental para la economía de muchos países en desarrollo como Guatemala.

Sin embargo la producción de banano ha originado simultáneamente un gran impacto ambiental, ya que genera una considerable cantidad de desechos los cuales son responsables de daños ambientales extremos debido a que estos terminan en ríos, aumentando la sedimentación u la contaminación del agua. Este producto de desecho se debe a los esquemas de comercialización de la fruta fresca y las rigurosas normas de exportación que provocan la existencia de importantes volúmenes de banano que no cumplen con los requisitos establecidos, lo que conduce al rechazo de la fruta entre un 15-20% por tonelada de fruta producida anualmente. <sup>(4)</sup>

Es por eso que se pretende realizar un estudio a través del cual se determine si el almidón de banano puede cumplir con las mismas funciones que el almidón de maíz, para considerarse como una alternativa en la elaboración de productos que son de interés económico y social para la humanidad y que al mismo tiempo permitiría aprovechar el excedente de banano, disminuir la contaminación causada por la producción de esta fruta y presentar una opción para solucionar este problema ambiental en nuestro país.

Asimismo se busca apoyar las tendencias actuales de encontrar nuevos productos y subproductos agroindustriales perecederos que antes significaban pérdidas para los productores contribuyendo así al progreso, desarrollo y nuevas inversiones para el país.

Por lo tanto, la importancia de dicho estudio se basa principalmente en comparar la función del almidón de maíz contra el almidón de banano como desintegrante de tabletas por medio de pruebas de disolución, a través de las cuales se pretende establecer la eficacia, seguridad y calidad del excipiente.

## 5. OBJETIVOS

### 5.1 **Objetivo General**

Comparar la eficacia del almidón de banano como agente desintegrante en tabletas de acetaminofen contra el almidón de maíz por medio de pruebas de disolución.

### 5.2 **Objetivos Específicos:**

5.2.1 Establecer que el almidón de banano permite una disgregación eficaz del principio activo en las tabletas de acetaminofen durante las pruebas de desintegración.

5.2.2 Demostrar que el almidón de banano posee las características y propiedades necesarias de un desintegrante y puede sustituir al almidón de maíz.

5.2.3 Determinar por medio de pruebas de disolución la cantidad de principio activo disuelto en el medio específico bajo condiciones estandarizadas.

5.2.4 Comprobar que el almidón de banano como desintegrante no afecta la disolución del acetaminofen en las formulaciones para las tabletas.



## **6. HIPÓTESIS**

El almidón de banano puede cumplir con la misma función que el almidón de maíz como agente desintegrante en la formulación de tabletas, lo cual puede compararse mediante pruebas de disolución.

## **7. MATERIALES Y MÉTODOS**

### **7.1 Universo de trabajo y muestra**

Se realizaron cinco lotes de 1000 tabletas con una concentración de 250mg de acetaminofén elaboradas con almidón de maíz como desintegrante (LOTE M1 al M5); y cinco lotes de 1000 tabletas con una concentración de 250mg de acetaminofén elaboradas con almidón de banano como agente desintegrante (LOTE B1 al B5). La formulación de las tabletas se determinó en base a los punzones disponibles, considerando que estos fueron para tabletas de 400 a 500mg de peso.

### **7.2 Materiales**

#### **7.2.1 Recursos Humanos**

- Investigador: Mayra Alejandra Cruz Cabrera
- Asesor: Lic. Julio Chinchilla
- Revisor: Licda. Aylin Santizo.

#### **7.2.2 Recursos Institucionales**

- Biblioteca Central de la Universidad de San Carlos de Guatemala.
- Biblioteca de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la Universidad de San Carlos de Guatemala.
- Departamento de Farmacia Industrial, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.
- Departamento de Análisis Aplicado, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.
- Departamento de Físicoquímica, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.
- Finca la Democracia. Escuintla.

### **7.2.3 Equipo e instrumentos**

- Disolutor de 6 cubetas; aparato USP 1 (aparato con canastillas)
- Espectrofotómetro Ultravioleta-Visible
- Tableteadora
- Durómetro
- Horno de secado
- Mezclador
- Batidora Sumergible
- Tamices
- Balanza Analítica
- Licuadora
- Desintegrador
- Envases plásticos de 3 Litros
- Friabilizador
- Punzones y matrices de 13mm

### **7.2.4 Reactivos y materias primas**

- Acetaminofén
- Estándar USP de acetaminofen
- Fosfato de calcio tribásico
- Polivinilpirrolidona
- Estearato de Magnesio
- Ácido ascórbico o cítrico
- Talco
- Almidón de maíz
- Agua desmineralizada
- Metanol
- Solución amortiguadora de fosfato

### **7.2.5 Cristalería**

- Varilla de agitación

- Espátula
- Vasos de precipitados
- Probeta

#### 7.2.4 Otros materiales

- Banano verde de desecho *Musa sapientum* variedad *Cavendish*

### 7.3 Métodos

#### 7.3.1 Extracción de almidón de banano:

- Selección: Los frutos de plátano (banano de cocción; *Musa paradisiaca*) corresponden a un estado verde o inmaduro. <sup>(6,7)</sup>
- Lavado: el lavado de la fruta se realiza con abundante agua con el fin de retirar cualquier impureza propia del banano o de su lugar de origen. <sup>(6,7)</sup>
- Descortezado: se elimina la cascara. <sup>(6,7)</sup>
- Rallado: Se pesan lotes entre 2,4 y 3,1kg del fruto. Se cortan en trozos de 2-3 cm de largo y se colocaron en un vaso de precipitado de 4 L con una solución antioxidante de ácido cítrico 0,3%. El rallado se hace con el fin de desintegrar las células de la pulpa para dejar libre el almidón. <sup>(6,7)</sup>
- Tamizado: El almidón es arrastrado por el agua a través del paño y la fibra permanece en éste, con la cual se logra separarlo. <sup>(6,7)</sup>
- Sedimentado: Consiste en decantar la lechada que sale del paño de tela para separar los gránulos de almidón del agua (residuo de color blanco). El sedimento también puede separarse por medio de una centrifugadora. <sup>(6,7)</sup>
- Secado: el almidón se deja secar a temperatura ambiente por un periodo de 24 a 36 horas al ambiente para retirar la mayor cantidad de agua posible, aunque también se puede agilizar este proceso haciéndolo entrar en contacto con aire caliente,

por medio de un horno con recirculación de aire a 40-45 °C.  
(6,7)

### 7.2.3 Ensayo de acetaminofén:

- Fase móvil: preparación estándar y sistema cromatografico. Preparar una mezcla desgasificada adecuada de agua y de metanol (3:1)
- Preparación de la valoración: Pesar y pulverizar finamente no menos de 20 tabletas. Transferir una porción del polvo pesado con exactitud, que equivalga aproximadamente a 100mg de acetaminofen, a un matraz volumétrico de 200mL; agregar aproximadamente 100mL de la fase móvil, agitar mecánicamente durante 10 minutos, someter a ultrasonido durante 5 minutos, diluir con fase móvil a volumen y mezclar. Transferir 5mL de esta solución a un matraz de 250mL, diluir a volumen con fase móvil y mezclar. Pasar una porción de esta solución a través de un filtro con un tamaño de poro de 0.5um o menor y descartar los primeros 10ml del filtrado. Usar el filtrado transparente como la Preparación de valoración.
- Sistema Cromatográfico: Equipar un cromatógrafo de líquidos con un detector a 243nm y una columna de 3.9mmx30cm rellena con material L1. La velocidad de flujo es de aproximadamente 1.5Ml por minuto.
- Procedimiento: la eficiencia de la columna no es menor de 1000 platos teóricos, el factor de asimetría no es mayor de 2, y la desviación estándar relativa para inyecciones repetidas no es mas de 2.0%. Inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales (aproximadamente de 10uL) la preparación estándar y la preparación de valoración, registrar los cromatogramas y medir las respuestas correspondientes a los picos principales. Calcular la cantidad en mg, de acetaminofen en la poción de tabletas tomada. **10000C(ru/rs)**

En donde  $c$  es la concentración, en mg por mL, de ER acetaminofen USP en la preparación estándar y  $r_u$  y  $r_s$  son las respuestas correspondientes a los picos de acetaminofen obtenidas a partir de la preparación de valoración y de la preparación estándar respectivamente. <sup>(11)</sup>

### 7.3.3 Pruebas realizadas al granulado y tabletas:

- Porcentaje de humedad: 2-3%
- Ángulo de reposo: 25-35°
- Variación de peso: Se pesan 10 tabletas individualmente. No más de dos tabletas quedan fuera del límite de porcentaje. Limite: No menos del 90% y no más del 110% del peso teóricamente calculado para cada unidad.
- Uniformidad de contenido: Debe estar entre 85%-115% con 10 tabletas. Si una unidad esta fuera de este límite se repite con 20 tabletas, ninguna puede exceder 75%-125%.
- Dureza: La tableta debe soportar una fuerza mayor a 6Kg de peso.
- Friabilidad: menor al 1%
- Desintegración: 12 tabletas deben desintegrarse completamente. Si no se repite con 12 adicionales y 16 de las 18 tabletas deben desintegrarse completamente.

### 7.3.4 Prueba de disolución:

Medio: solución amortiguadora de fosfato pH 5,8. 900mL

Aparato 2: 50rpm.

Tiempo: 30 minutos

Procedimiento: determinar la cantidad disuelta de acetaminofen empleando la absorción UV a la longitud de onda de máxima absorbancia, aproximadamente a 243nm, en porciones filtradas de la solución de análisis, si fuera necesario diluidas adecuadamente con el medio de disolución, en comparación con una solución

estándar con una concentración conocida de ER acetaminofen USP en el mismo medio. Donde el resultado de Tolerancias ( $Q$ ) reporta: No menos de 80% de la concentración de acetaminofen en 20 minutos.<sup>(11)</sup>

#### **7.3.5 Identificación y cuantificación del principio activo:**

Mediante los métodos de disolución de tabletas de acetaminofen y Espectrofotometría UV/VIS, según los criterios establecidos en la monografía descrita en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP XXXI). Las tabletas de acetaminofen contienen no menos del 90 por ciento y no más de 110.0 por ciento de la cantidad de acetaminofen ( $C_8H_9NO_2$ ) declarada en la etiqueta.<sup>(11)</sup>

#### **7.4 Diseño de la investigación**

El diseño de la investigación es cualitativo, ya que se pretende observar y analizar el comportamiento del almidón de banano contra el almidón de maíz y en base a eso conocer la función del almidón de banano como desintegrante. Dicho análisis se realizó mediante pruebas de disolución de cada lote de tabletas producido.

## 8. RESULTADOS

Tabla No.1: Pruebas de control de calidad de producto terminado

Lote	Variación de Peso ( 90-110% )		Dureza (> 6 Kg. F)	Friabilidad < al 1%	Desintegración de 6 tabletas (No > 30 min)	Cuantificación (85-115%)	Observaciones
	(mg)	%					
M1	0.5116	102.32	7.27	0.78	23.14	105.27	Cumple
M2	0.5118	102.36	7.18	0.76	21.35	106.83	Cumple
M3	0.4952	99.04	6.86	0.70	18.37	100.28	Cumple
M4	0.5117	102.34	7.09	0.76	19.53	106.14	Cumple
M5	0.5034	100.68	7.10	0.73	19.47	104.27	Cumple
%RSD		<b>2.1</b>	<b>0.14</b>	<b>0.028</b>	<b>1.68</b>	<b>2.30</b>	
B1	0.5058	101.16	6.70	0.73	14.47	109.91	Cumple
B2	0.5370	107.40	7.37	0.76	15.24	104.27	Cumple
B3	0.5068	101.36	6.64	0.69	12.28	103.46	Cumple
B4	0.5116	102.32	6.89	0.70	15.34	105.88	Cumple
B5	0.4995	99.90	7.49	0.75	18.26	103.18	Cumple
%RSD		<b>2.60</b>	<b>0.35</b>	<b>0.027</b>	<b>1.92</b>	<b>2.47</b>	

\* Lote M1 al M5: Lotes de tabletas de acetaminofén elaboradas con almidón de maíz como desintegrante.

\*\*Lote B1 al B5: Lotes de tabletas de acetaminofén elaboradas con almidón de banano como desintegrante.

%RSD: Desviación Estándar

Fuente: Datos Experimentales

Tabla No.2: Promedio de las pruebas de control de calidad de producto terminado

Lote	Variación de Peso ( 90-110% )		Dureza >6 Kg.F)	Friabilidad < al 1%	Desintegración 6 unidades (No > 30 min)	Cuantificación (85-115%)	Obser.
	(mg)	%					
M 1-5	0.5067	101.34	7.10	0.75	20.37	104.56	Cumple
B 1-5	0.5121	102.42	7.02	0.73	15.12	105.34	Cumple

Fuente: Datos Experimentales



**Tabla No.3: Pruebas de disolución, tabletas de acetaminofen con almidón de maíz**

<b>Lote</b>	<b>Tiempo</b>	<b>Promedio de absorbancia</b>	<b>Concentración Promedio en mg</b>	<b>Concentración Promedio%</b>
<b>M1</b>	10 minutos	0.2801	65.3400	<b>26.2603</b>
	20 minutos	0.3651	96.5525	<b>38.8048</b>
	30 minutos	0.4488	125.8289	<b>50.5700</b>
<b>M2</b>	10 minutos	0.1780	27.8078	<b>11.1800</b>
	20 minutos	0.2611	58.3406	<b>23.4500</b>
	30 minutos	0.2982	71.9597	<b>28.9200</b>
<b>M3</b>	10 minutos	0.1437	15.1807	<b>6.1012</b>
	20 minutos	0.2180	42.4863	<b>17.0754</b>
	30 minutos	0.2579	57.1710	<b>22.9772</b>
<b>M4</b>	10 minutos	0.1829	29.6020	<b>11.8971</b>
	20 minutos	0.2410	50.9431	<b>20.4740</b>
	30 minutos	0.3086	75.8054	<b>30.8054</b>
<b>M5</b>	10 minutos	0.1878	31.4024	<b>12.6207</b>
	20 minutos	0.2739	63.0191	<b>62.2598</b>
	30 minutos	0.3080	75.5665	<b>30.3704</b>

Fuente: Datos Experimentales

**Tabla No.4: Pruebas de disolución, tabletas de acetaminofen con almidón de banano**

<b>Lote</b>	<b>Tiempo</b>	<b>Promedio de absorbancia</b>	<b>Concentración Promedio en mg</b>	<b>Concentración Promedio%</b>
<b>B1</b>	10 minutos	0.3235	81.2678	<b>32.6618</b>
	20 minutos	0.4890	142.0823	<b>57.1033</b>
	30 minutos	0.5009	146.4547	<b>58.8606</b>
<b>B2</b>	10 minutos	0.4486	127.214	<b>51.1277</b>
	20 minutos	0.4924	143.3254	<b>57.6029</b>
	30 minutos	0.58307	176.6274	<b>70.9871</b>
<b>B3</b>	10 minutos	0.4651	133.2887	<b>53.5691</b>
	20 minutos	0.5152	151.7210	<b>60.9772</b>
	30 minutos	0.6086	186.0078	<b>74.7571</b>
<b>B4</b>	10 minutos	0.4431	125.2054	<b>50.3204</b>
	20 minutos	0.6075	185.6035	<b>74.6540</b>
	30 minutos	0.6380	196.8099	<b>79.0985</b>
<b>B5</b>	10 minutos	0.5600	168.1632	<b>67.5826</b>
	20 minutos	0.6153	188.4649	<b>76.7464</b>
	30 minutos	0.6434	198.7940	<b>79.8960</b>

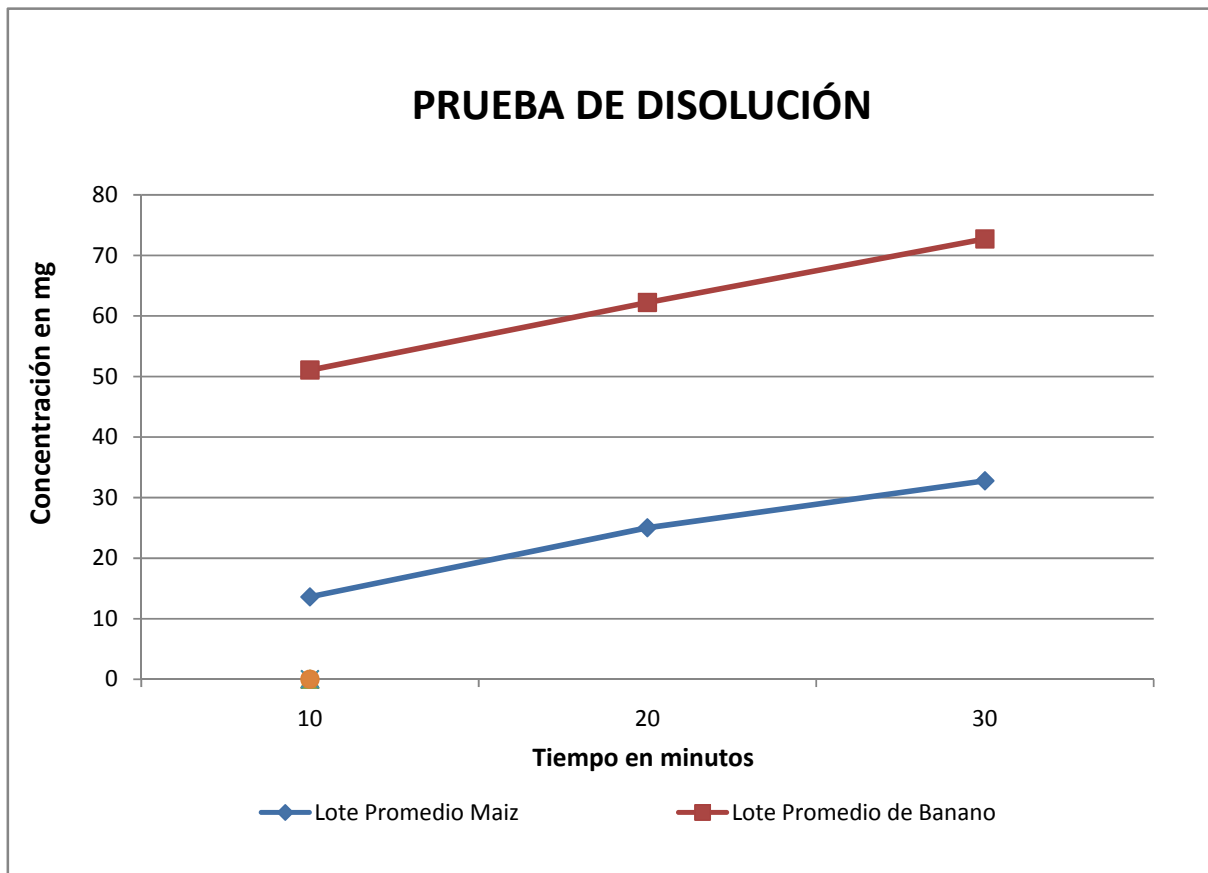
Fuente: Datos Experimentales

**Tabla No. 5: Comparación de porcentajes de concentración de Acetaminofen en tabletas con almidón de maíz y en tabletas con almidón de banano**

Tiempo	CONCENTRACIÓN PROMEDIO (%)	
	Promedio de Lotes de Maíz	Promedio Lotes de Banano
10 minutos	13.6076	51.0523
20 minutos	25.0224	62.2168
30 minutos	32.7749	72.7198

Fuente: Datos Experimentales

**Gráfica No.1: Prueba de Disolución de tabletas de Acetaminofen con almidón de maíz y con almidón de banano.**



## 9. DISCUSIÓN

A través de esta investigación se evaluó la función del almidón de banano como desintegrante por medio de pruebas de disolución. Inicialmente se realizó una formulación (Anexo No.4), en donde el principio activo y demás excipientes como el relleno, aglutinante y lubricante, eran los mismos y presentaban las mismas proporciones en los diez lotes de tabletas de acetaminofen fabricados.

En dicha formulación únicamente se sustituyó el desintegrante. En los primeros cinco lotes (M1 al M5) se utilizó almidón de maíz y en los otros cinco lotes (B1 al B5) se utilizó almidón de banano. Asimismo, todos los lotes fueron elaborados mediante granulación húmeda bajo las mismas condiciones, de tal manera que no hubiesen sesgos por el tratamiento de las muestras.

Considerando los resultados obtenidos se puede observar en la Tabla No.1 y No.2 que las pruebas físico-mecánicas de control de calidad (variación de peso, friabilidad, desintegración) realizadas a los diez lotes de acetaminofen cumplen con las especificaciones establecidas, lo cual permite inferir que ambos almidones se comportaron de la misma manera y que el almidón de banano no interfirió en el proceso de granulación y tableteado.

Mediante los resultados obtenidos en la prueba de variación de peso se pudo observar que los lotes de acetaminofen con almidón de maíz presentaron un porcentaje promedio de 101.34%, mientras que los lotes de acetaminofen con almidón de banano presentaron un valor promedio de 102.42%, lo que indica que se encuentran entre los límites establecidos y no difieren significativamente entre sí.

En cuanto a la prueba de friabilidad se puede decir que todos los lotes presentaron resultados menores al 1%, lo que indica que las tabletas producidas tienen la capacidad de resistir al desgaste por rozamiento, golpes y abrasión sin que se desmoronen durante el proceso de manufactura, empaque, transporte, almacenamiento y llegada al consumidor.

Asimismo, se determinó a través de la prueba de dureza la fiabilidad de la tableta, es decir que la tensión mecánica fue la necesaria para asegurar que los comprimidos no se rompan y se mantengan en buenas condiciones. De igual manera se verificó mediante dicha prueba que este factor no interviniera posteriormente en las pruebas de desintegración, debido a que la presión que ejerce la máquina influye en la fuerza de compactación de la tableta y por ende en el tiempo y velocidad de desintegración. Según los estándares establecidos por la USP XXXI las tabletas deben soportar normalmente una fuerza mayor a 6Kg; siendo los resultados satisfactorios ya que todos los lotes presentan valores mayores a 6Kg y no difieren significativamente entre sí.

La prueba de desintegración sirvió de guía en la preparación de una fórmula óptima y en las pruebas de control de proceso para asegurar la uniformidad de lote a lote. Además, permitió comprobar si el desintegrante agregado al comprimido, promueve su disgregación en el medio acuoso y permite la rápida liberación del principio activo, en este caso el acetaminofen. En base a los resultados de dicha prueba se observó que los tiempos de desintegración para los diez lotes fueron menores a 30 minutos, lo cual nos indica que se encuentran dentro de los límites establecidos por la USP XXXI.

Sin embargo, al comparar los tiempos de desintegración entre los lotes con diferentes desintegrantes se observa que las tabletas de acetaminofen elaboradas con almidón de banano presentan mayor velocidad de desintegración con un tiempo de 15 minutos en comparación con los de almidón de maíz los cuales presentaron 20 minutos.

Además de esto cabe recordar que los valores de dureza fueron similares entre todos los lotes elaborados, lo que permite descartar que este factor influyera en los tiempos de desintegración. Lo mencionado anteriormente demuestra que el almidón de banano permite una disgregación eficaz del principio activo en las tabletas de acetaminofen durante las pruebas de desintegración y permite inferir que el almidón de banano tiene mejores características y propiedades como agente desintegrante que el almidón de maíz.

Esto es probablemente a que la estructura de sus gránulos difieren entre sí; en una investigación realizada en el año 2003, en Honduras por Núñez Rueda, sobre la caracterización del almidón de banano, se determinó que los gránulos de almidón de banano poseen mayor número de grupos hidroxilo en su molécula y que son más grandes al compararlos con los de almidón de maíz y papa; el rango de tamaño para los gránulos de almidón de banano varía desde 14 hasta 64 $\mu\text{m}$ , siendo el tamaño promedio de 33 $\mu\text{m}$ , mientras que el tamaño promedio de un gránulo de almidón de maíz tiene 15 $\mu\text{m}$ . (Anexo No. 6). Asimismo, se determinó que los gránulos de almidón de banano presentaban formas irregulares de óvalos alargados y no de forma esférica como los del almidón de maíz. <sup>(26)</sup>

Por lo que puede decirse que, los gránulos de mayor tamaño le confieren al almidón de banano mayor capacidad de absorber agua, lo cual favorece al hinchamiento tangencial de los gránulos por una absorción progresiva e irreversible de agua durante el proceso de desintegración. Mientras que la forma ovalada y alargada de los granos aumenta la porosidad del comprimido, promoviendo la acción capilar. Todo esto induce la ruptura de la matriz del comprimido y el rompimiento de las partículas de la tableta, lo que a su vez permite que la liberación del principio activo sea más rápida. La velocidad de desintegración del comprimido también depende de las interacciones entre el medicamento, la cantidad de aglutinante, tipo de lubricante que se añade, la velocidad de compresión y la presión total para formar el comprimido.

Se realizó la cuantificación del principio activo de acetaminofen mediante Cromatografía Líquida de Alta Resolución, según lo indicado por la USP XXXI con el objetivo de verificar que en cada lote elaborado el contenido de acetaminofen fuera el establecido en la formulación y además uniforme de tal manera no hubiese sesgos al momento de realizar las pruebas de disolución. Dicha cuantificación pudo corroborar que el %RSD (desv. estandar/media) no excedió el 6% y el contenido de acetaminofen se encontraba entre el 85-115%, lo que indica que cada comprimido tiene la cantidad de droga determinada (250mg de acetaminofen) con poca variación entre comprimidos dentro de un lote. (Tabla No.1 y No.2)

A través de las pruebas de disolución realizado a cada lote se determinó experimentalmente la velocidad y la cantidad de acetaminofen disuelto en diferentes intervalos de tiempo (10, 20 y 30 minutos), bajo condiciones experimentales controladas a partir de la forma farmacéutica, con el objetivo de evaluar indirectamente la posible interferencia de los excipientes, en este caso el almidón de banano como desintegrante sobre la liberación del principio activo. (Tabla No.3)

Por medio de la Gráfica No.1 se pudo comparar la eficacia del almidón de banano como agente desintegrante en tabletas de acetaminofen contra el almidón de maíz. Al comparar el desempeño y comportamiento de ambos almidones, se observó que a los 30 minutos se liberó una mayor concentración del principio activo en los lotes de acetaminofen elaborados con almidón de banano (promedio 72.7198%) en comparación con los lotes de acetaminofen con almidón de maíz (promedio de 32.7749%).

De acuerdo al ensayo oficial de la USP XXXI, las pruebas de disolución establecen que el porcentaje en el tiempo (Q) para comprimidos de acetaminofen es de 80% para su aprobación al analizar 6 unidades de un lote en la Fase I (S1). Sin embargo, no se cumplió con el porcentaje establecido. A pesar de no haber cumplido con la prueba de disolución en la fase I, no se continuó con la fase II (S2) y Fase III (S3), debido a que no era relevante en este caso, ya que solamente se encuentra en fase de investigación y desarrollo y además el objetivo no era obtener una medida comparativa de la calidad de una formulación farmacéutica o determinar la bioequivalencia de un producto farmacéutico en donde se compara un producto nuevo (en términos de la velocidad y de la cantidad de principio activo que entrega) con el producto de referencia del mercado. Únicamente se pretendía establecer mediante una medición indirecta el comportamiento del agente desintegrante; es decir el comportamiento del almidón de banano comparado con el almidón de maíz y no el comportamiento del principio activo.

El que las pruebas de disolución no hayan cumplido se le puede atribuir a la formulación del comprimido, no al agente desintegrante. Es probable que la formulación no se realizara con las proporciones requeridas para que los agentes desintegrantes funcionaran de una forma correcta. Según la literatura los porcentajes de desintegrante están entre el 10-15% y para el aglutinante polivinilpirrolidona del 2 al

10%. En esta formulación se utilizó la proporción mínima de desintegrante (10%), para todos los lotes con ambos almidones y una alta proporción del aglutinante polivinilpirrolidona (6%), lo que afectó probablemente la formulación de las tabletas, ya que se sabe que la cantidad de aglutinante utilizado tiene considerable influencia sobre las características de los comprimidos compactados proporcionando características antidesintegrantes.

El excesivo uso de aglutinante, produce un comprimido duro, que no puede desintegrarse fácilmente, debido a que este agente imparte cualidades cohesivas a los materiales en polvo, y le otorgan a las formulaciones de los comprimidos una alta cohesividad que asegura que estos permanezcan intactos después de la compresión; lo cual no permite una disgregación correcta de las partículas de la tableta, afectando la liberación del principio activo.

Entonces, al realizar una modificación en la relación de desintegrante-aglutinante, es decir disminuir el porcentaje de aglutinante y aumentar el de desintegrante, se esperaría que el tiempo de desintegración disminuya y por consiguiente mejorar el comportamiento de estos de las pruebas de disolución.

No obstante, es posible inferir que al modificar dicha proporción el comportamiento de los almidones será el mismo, y que el comportamiento del almidón de banano aun tendría mejor capacidad desintegrante que el almidón de maíz debido a sus características inherentes y que no afectarían la disolución del acetaminofen.

## 10. CONCLUSIONES

1. Se estableció que el almidón de banano permitió una disgregación eficaz del principio activo en las tabletas de acetaminofen durante las pruebas de desintegración, ya que los tiempos y la velocidad de desintegración fueron mejores que los de las tabletas elaboradas con almidón con maíz.
2. El almidón de banano posee las propiedades y características necesarias de un desintegrante y puede sustituir al almidón de maíz, debido a que las tabletas de acetaminofen elaboradas con almidón de banano presentaron mejores resultados en las pruebas físico-mecánicas.
3. Se determinó por medio de las pruebas de disolución que la cantidad de principio activo liberado en el medio acuoso fue mayor en los lotes de acetaminofen elaborados con almidón de banano.
4. Con los datos obtenidos se puede inferir que el almidón de banano como desintegrante no afecta la disolución del acetaminofen en las formulaciones para las tabletas.
5. Se comprobó que el almidón de banano presenta un mejor comportamiento como agente desintegrante en tabletas en comparación con el almidón de maíz al realizar las pruebas de disolución.



## **11. RECOMENDACIONES**

1. Determinar un porcentaje ideal de almidón de banano necesario para funcionar como agente desintegrante en la formulación y elaboración de comprimidos.
2. Reformular la proporción de la relación aglutinante-desintegrante para determinar si esto influye en la liberación del principio activo y así cumplir con las pruebas de disolución.
3. Establecer mediante distintas pruebas piloto si el porcentaje de almidón de banano como desintegrante que debe utilizarse en la formulación de tabletas es menor que el del almidón de maíz.

## 12. REFERENCIAS

1. Nuñez, R. (1989). El Cultivo del Banano. Ministerio de Agricultura y Ganadería. Programa Nacional del Banano. Sección Cooperativas. Disponible en: [http://www.sica.gov.ec/agronegocios/biblioteca/Ing%20Rizzo/perfiles\\_productos/banano.pdf](http://www.sica.gov.ec/agronegocios/biblioteca/Ing%20Rizzo/perfiles_productos/banano.pdf)
2. Al Central. Banana o Plátano (*Musa sapientum*). Guía de Frutas y Verduras del Mercado Central de Buenos Aires. Disponible en: [http://www.alcentral.com.ar/fh\\_banana.html](http://www.alcentral.com.ar/fh_banana.html)
3. Ministerio de Salud de Costa Rica. Banano. Disponible en: <http://www.ministeriodesalud.go.cr/Web%20Direccion%20Investigacion/nutricion/banano.htm>
4. FAO. La economía mundial del banano. Programa Nacional del Banano y Proyecto SICA-BIRF/MAG-Ecuador. Disponible en: <http://www.fao.org/docrep/007/y5102s/y5102s05.htm>
5. Banco de Guatemala. (2002). Estadísticas de productos agrícolas. Departamento de estadísticas económicas. Guatemala. p. 9
6. Cervera, S., Pasión, W. & Trujillo, O. (2003). Obtención de Jarabe a Partir de la Pulpa de Banano Verde, Mediante la Hidrólisis Ácida de Sus Almidones, Aplicando Ácido Clorhídrico y Ácido Sulfúrico. Departamento de Ingeniería Química. Facultad de Ingeniería. Universidad del Atlántico. Colombia. Disponible en: [aciqca.org/doc/Obtención%20de%20Jarabe%2030.07.08.doc](http://aciqca.org/doc/Obtención%20de%20Jarabe%2030.07.08.doc)
7. Gorosquer, E. & Flores, F. (2004). Rendimiento del proceso de extracción de almidón a partir de frutos de plátano (*Musa paradisiaca*). Estudio en planta piloto. (Vol.55, No.1.) p.86-90. Disponible en: [http://www2.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0001-55042004000100011&lng=pt&nrm=iso](http://www2.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-55042004000100011&lng=pt&nrm=iso)
8. Efecto de los Coadyuvantes o excipientes. Mazinger. Disponible en: [http://mazinger.sisib.uchile.cl/repositorio/lb/ciencias\\_quimicas\\_y\\_farmaceuticas/cide01/cap1/1-7-1.html](http://mazinger.sisib.uchile.cl/repositorio/lb/ciencias_quimicas_y_farmaceuticas/cide01/cap1/1-7-1.html)
9. Genaro, A. (1998). Remington Farmacia. Tomo 1. 1era. Ed. Argentina. Editorial Médica Panamericana.. p. 867-870, 2217-2500.

10. Farmacotecnia. (2004). Parámetros de calidad de los comprimidos. Facultad de Química Farmacéutica. Universidad de Antioquía. Colombia. Disponible en: <http://docencia.udea.edu.co/qf/farmacotecnia/10/parametros.html>
11. United States Pharmacopoeia & National Formulary USP/NF 31. (2008). United States Pharmacopeia Convention Inc. Toronto, Web Com Limited. Toronto.
12. Fonner, A. Characterization of granulations. p.246-247.
13. Haile, M., Pizzorno, M. & Volonte, M. (1992). Efecto del aglutinante y del desintegrante sobre la disolución de comprimidos de paracetamol. Estudios de Bioequivalencia *In vivo*. Argentina. Disponible en: [http://www.latamjpharm.org/trabajos/11/2/LAJOP\\_11\\_2\\_1\\_1\\_8AN95V4A54.pdf](http://www.latamjpharm.org/trabajos/11/2/LAJOP_11_2_1_1_8AN95V4A54.pdf)
14. Velázquez, A. (2008) “Comparación del perfil de disolución del captopril en productos genéricos de producción guatemalteca contra el producto innovador para comprobar la intercambiabilidad terapéutica”. Tesis *Ad Gradum*. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Universidad de San Carlos de Guatemala. Guatemala.
15. Kreitz, J. (2006). “Intercambiabilidad terapéutica entre ranitidina genérica guatemalteca y original por medio de la comparación de perfiles de disolución”. Tesis *Ad Gradum*. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Universidad de San Carlos de Guatemala. Guatemala.
16. Muñoz, A. (1993) “Determinación de la calidad de almidón de maíz producido en Guatemala para el uso de la industria farmacéutica”. Tesis *Ad Gradum*. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Universidad de San Carlos de Guatemala. Guatemala.
17. Rivera, P. (1992). “Control de calidad físico de comprimidos con cubierta entérica que se comercializan en Guatemala”. Tesis *Ad Gradum*. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Universidad de San Carlos de Guatemala. Guatemala.
18. Medina, M. (1984) “Evaluación y comparación de las características químicas y disponibilidad *in vitro* de tabletas de acetaminofen de varias marcas comerciales”. Tesis *Ad Gradum*. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Universidad de San Carlos de Guatemala. Guatemala.

19. Katzung, B. (2002). Farmacología Básica y Clínica. 8va. Ed. México. Editorial Manual Moderno.
20. Vademécum. Acetaminofen. Disponible en: <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/p006.htm>
21. Organización Panamericana de la Salud. (2005). Criterios científicos para los ensayos de bioequivalencia (*in vivo* e *in vitro*), las bioexenciones y las estrategias para su implementación. IV Conferencia Panamericana para la armonización de la reglamentación farmacéutica. República Dominicana.
22. Liberman, H. & Lachman, L. (1989) Pharmaceutical Dosage Forms. Tablets Vol.1 2ed. Estados Unidos Marcel Dekker.. p. 131-153
23. Casado, C. & Chavarría, A. (2001) Preparados Farmacéuticos y parafarmacéuticos. Bases tecnológicas y documentales. España. Editorial Masson p. 129-134
24. Bananalink. Impactos Humanos y Medioambientales. Disponible en: <http://www.bananalink.org.uk/content/view/62/22/lang.esp/>
25. Mejía, G. Los desechos generados por la Industria Bananera Colombia. Seminario Integral de Residuos Sólidos y peligrosos XXI. Disponible en: <http://fcial.uta.edu.ec/archivos/banano.pdf>
26. Méndez, A. (2010) “Extracción del almidón de banano verde (*Musa sapientum* variedad *Cavendish*) producto de desecho de las industrias bananeras y evaluación de su función como excipiente en la formulación de comprimidos”. Tesis *Ad Gradum*. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Universidad de San Carlos de Guatemala. Guatemala.

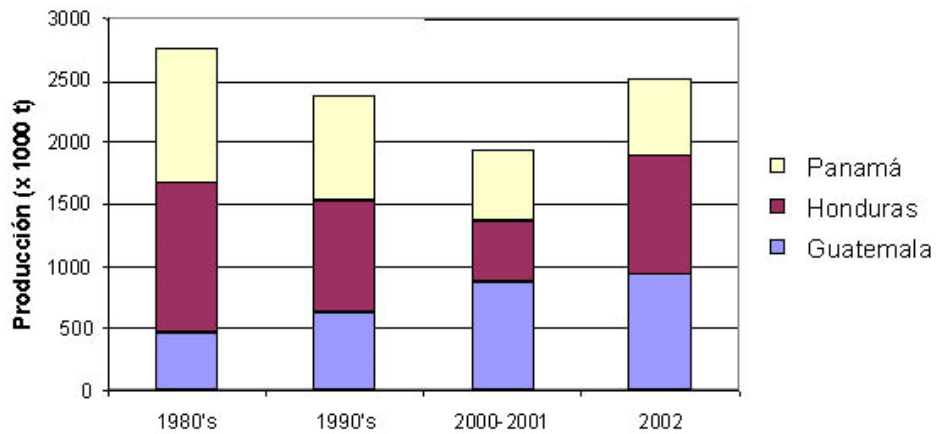
### 13. ANEXOS

#### ANEXO NO.1: Análisis de banano verde: pulpa y cáscara (%base húmeda)

	Pulpa	Cáscara	Banano sin pelar
Proporción en peso	57,0	43,0	-
Humedad	73,3	91,0	81,0
Azúcares reductores	0,16	0,24	0,19
Sacarosa	2,1	2,0	2,06
Polisacáridos fácilmente hidrolizables	26,6	6,64	17,9
Almidón	<b>20,3</b>	<b>3,64</b>	<b>13,1</b>

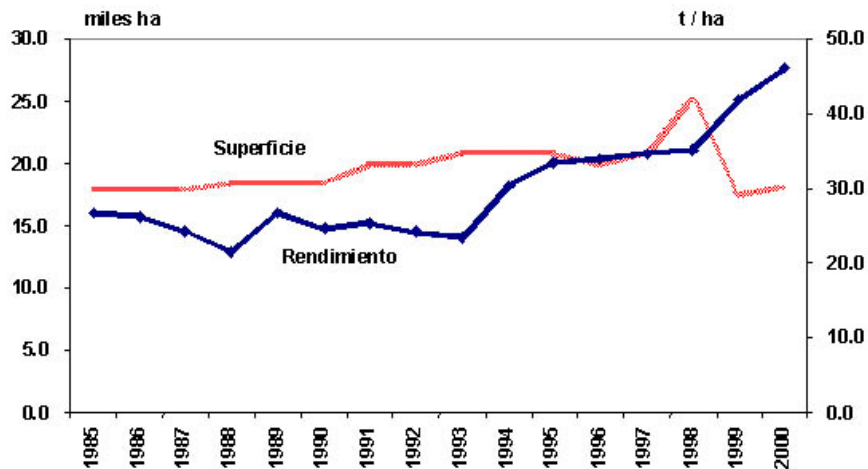
Fuente: Cervera, S., Pasión, W. y Trujillo, O <sup>(6)</sup>

#### ANEXO NO.2: Producción de banano 1980-2002 Guatemala, Honduras y Panamá



Fuente: FAOSTAT

#### ANEXO NO.3: Superficie de banano y productividad 1985-2000 en Guatemala



Fuente: FAOSTAT

**ANEXO NO. 4: Formulación de tabletas de acetaminofen**

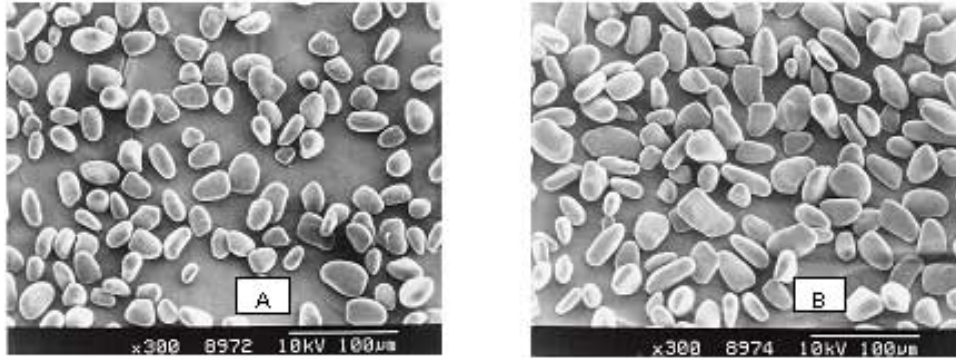
Principio Activo (acetaminofen)	<b>50%</b>	<b>250mg</b>
Relleno: Fosfato de calcio	<b>32%</b>	<b>160mg</b>
Aglutinante: Polivinilpirrolidona	<b>6%</b>	<b>30mg</b>
Desintegrante: almidón de maíz/banano	<b>10%</b>	<b>50mg</b>
Lubricante:	<b>2%</b>	<b>10mg</b>
-Talco	1.5%	7.5mg
-Estearato de magnesio	0.5%	2.5mg

**ANEXO NO.5: Sistema de caracterización de los polvos según sus propiedades de flujo.**

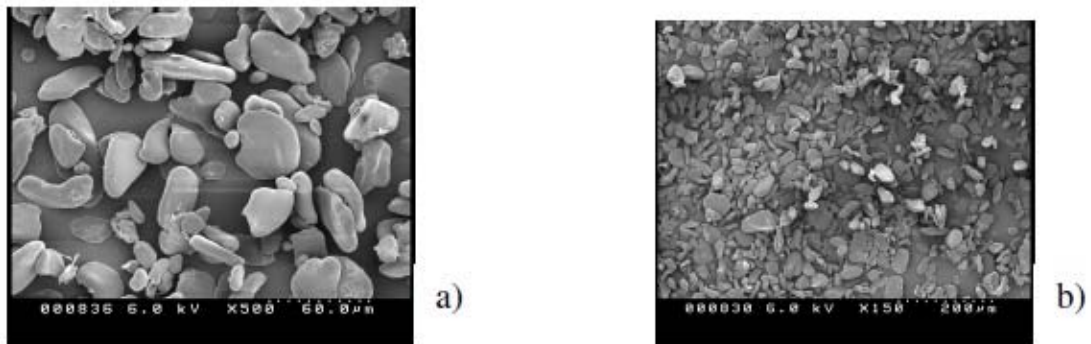
<b>Angulo de reposo (°)</b>	<b>Flujo y eficiencia</b>
25-30	Excelente 90-100
31-35	Bueno 80-89
36-40	Regular 70-79
41-45	Aceptable 60-69
46-55	Pobre 30-59
56-65	Muy Pobre 20-29
66-90	Demasiado pobre 0-19

Fuente: Facultad de Química Farmacéutica. Universidad de Antioquía.

### ANEXO NO. 6: Comparación de gránulos de Almidón de Maíz y Almidón de Banano



Fuente: Microfotografías de los gránulos del almidón de maíz. 15µm, <sup>(26)</sup>



Microfotografías de los gránulos del almidón de banano. 33µm, <sup>(26)</sup>

### ANEXO No. 7: Pruebas de control de calidad de granulados

Lote	Porcentaje de Humedad (2-3%)	Ángulo de reposo (25-35°)	Observaciones
M1*	2.5%	29.9	Cumple
M2	2.8%	31.3	Cumple
M3	2.2%	28.6	Cumple
M4	2.9%	31.23	Cumple
M5	2.0%	34.8	Cumple
B1**	2.3%	27.2	Cumple
B2	2.8%	31.2	Cumple
B3	2.6%	29.9	Cumple
B4	2.6%	28.6	Cumple
B5	2.2%	29.9	Cumple

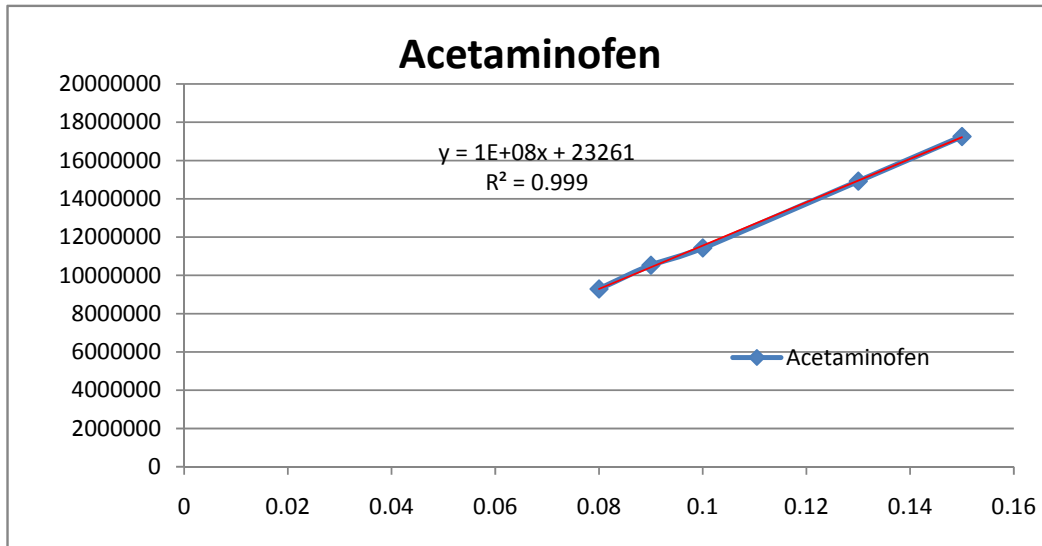
\* Lote M1 al M5: Lotes de tabletas de acetaminofén elaboradas con almidón de maíz como desintegrante.

\*\*Lote B1 al B5: Lotes de tabletas de acetaminofén elaboradas con almidón de banano como desintegrante.

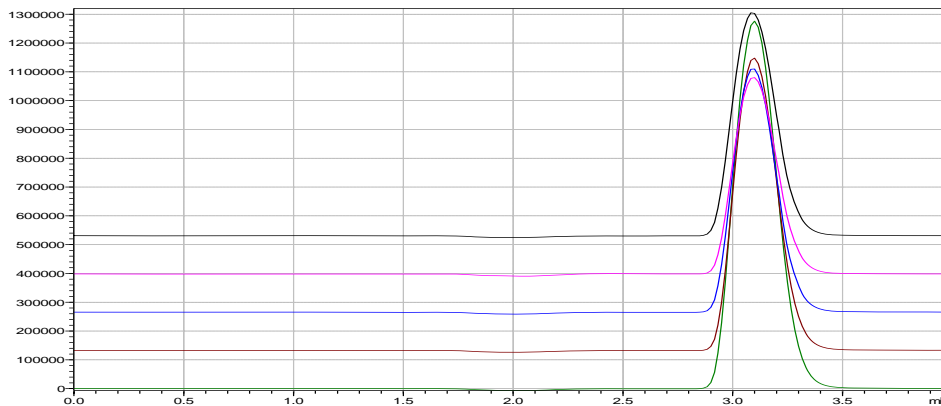
Fuente: Datos Experimentales

**ANEXO NO. 8: Cuantificación de acetaminofen por el método de Cromatografía  
Líquida de Alta Resolución. (HPLC)**

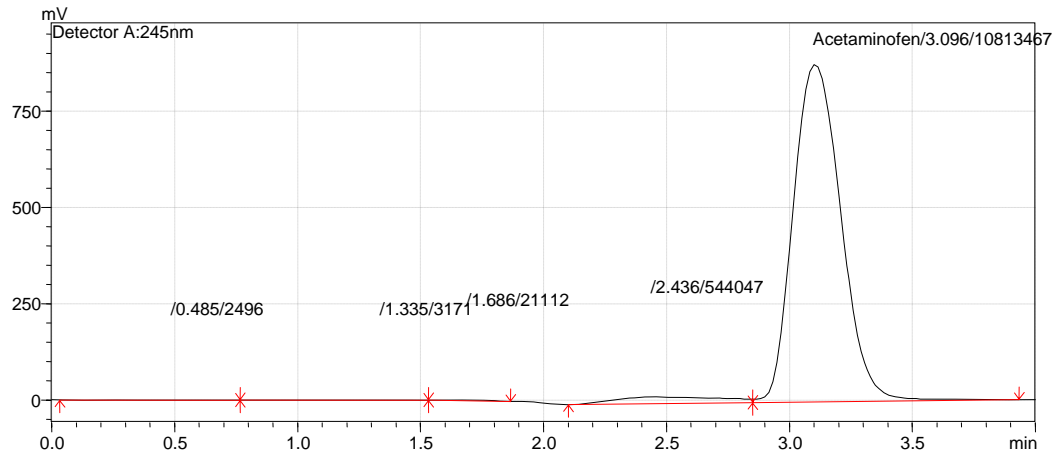
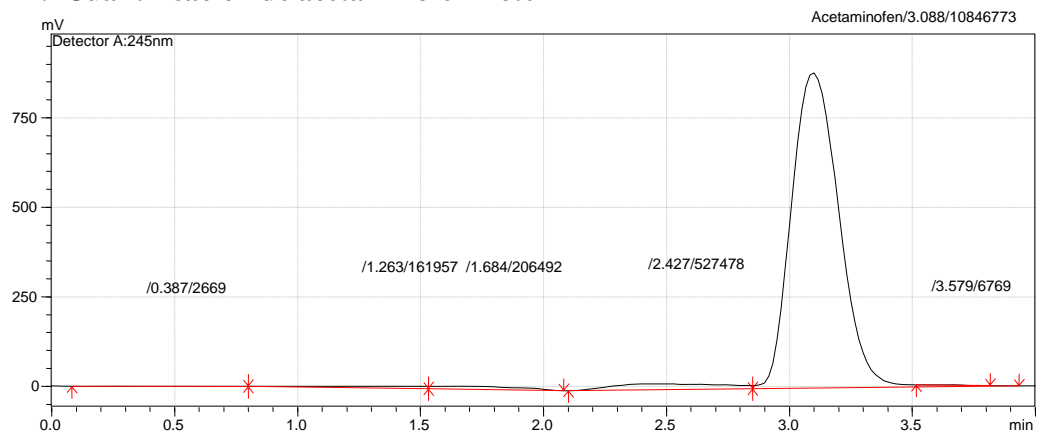
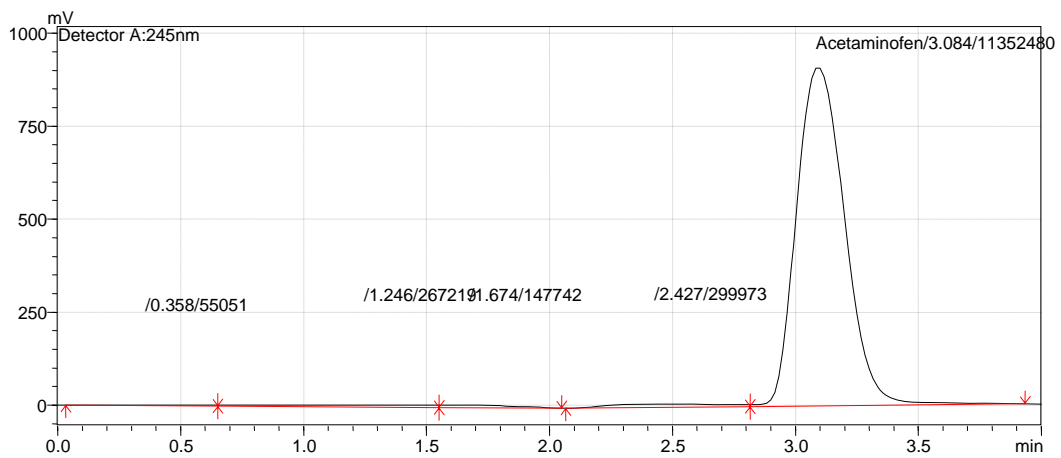
**A. Curva de calibración cuantificación de acetaminofen por HPLC**

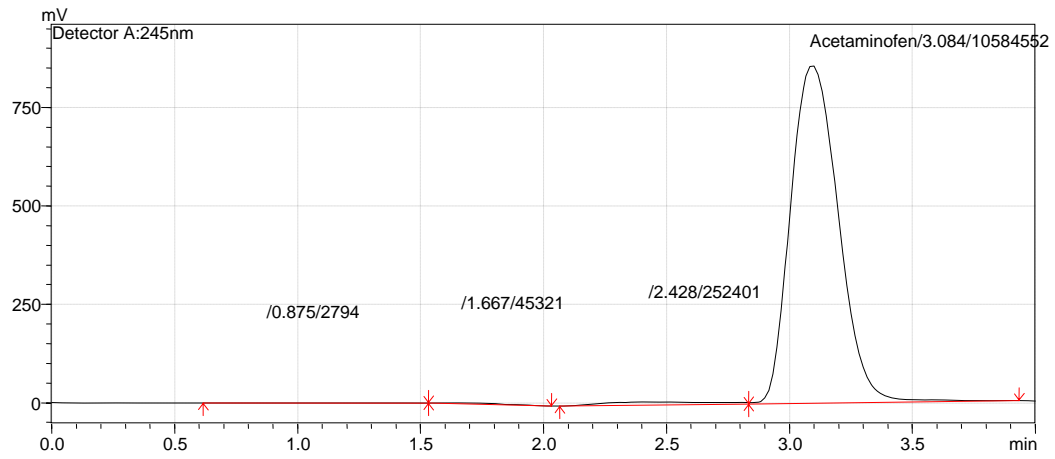
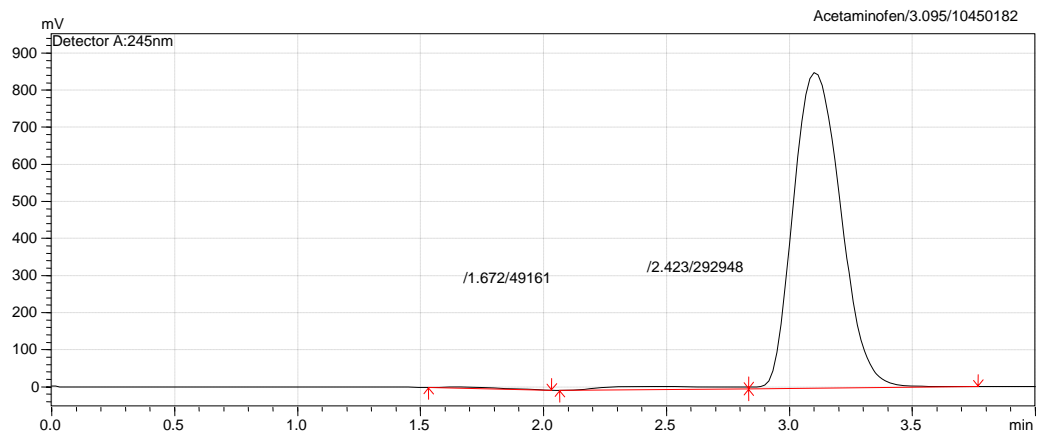
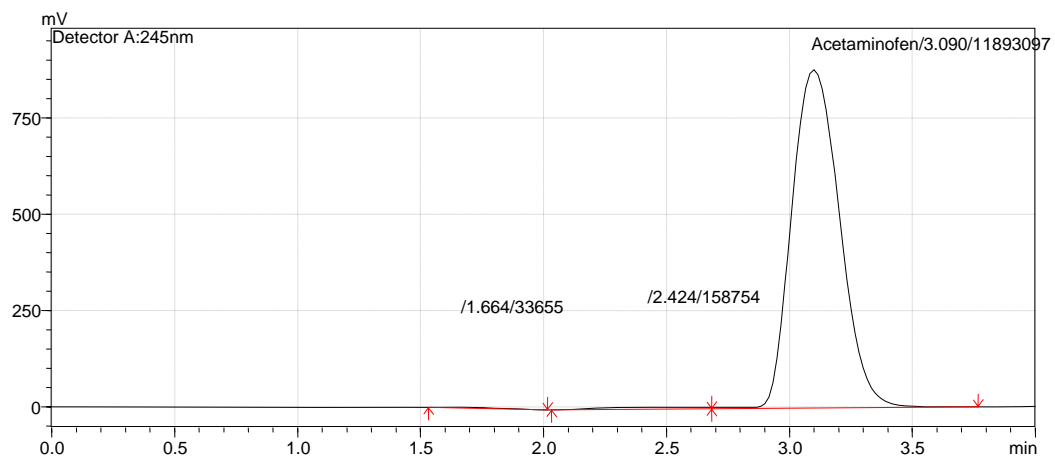


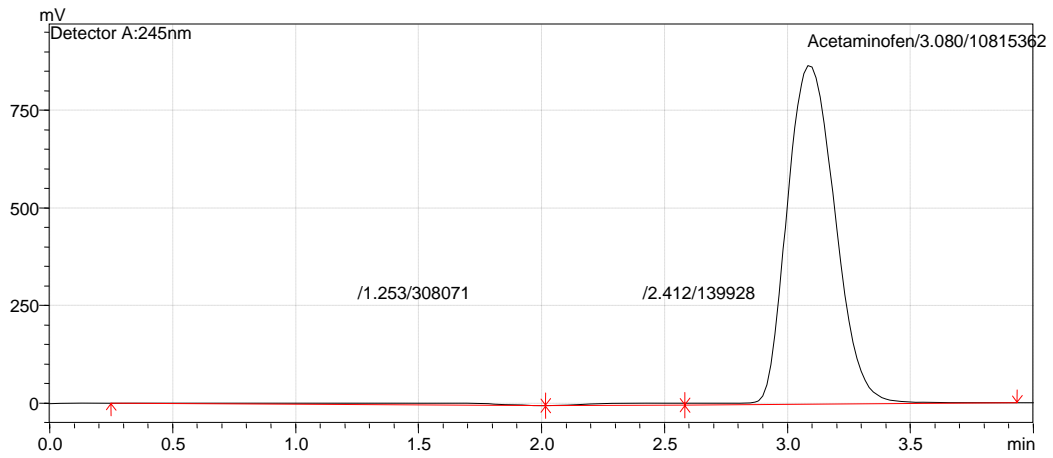
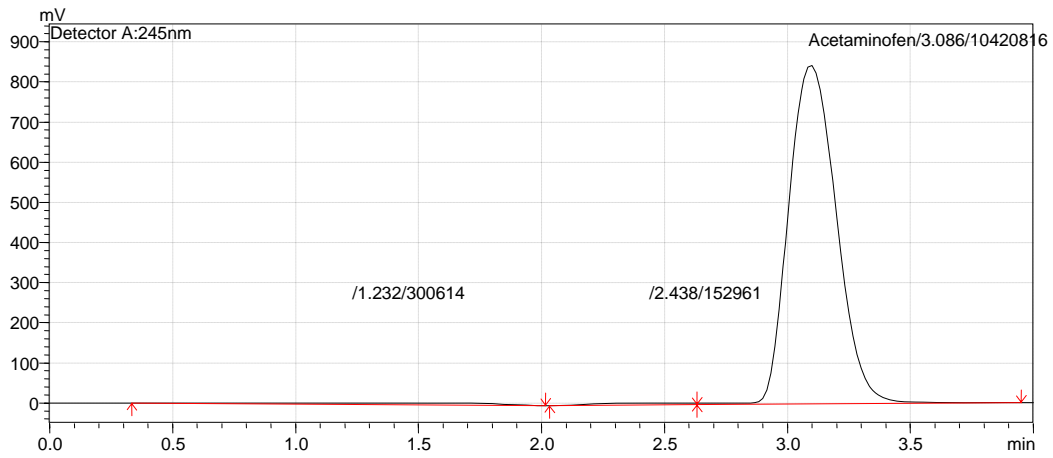
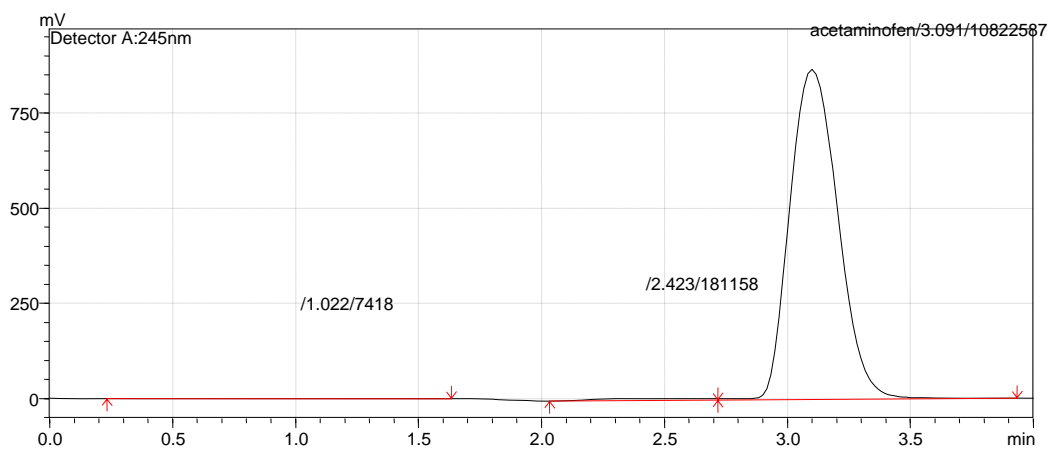
**B. Picos de concentración de la Curva de Calibración de acetaminofen por  
HPLC**



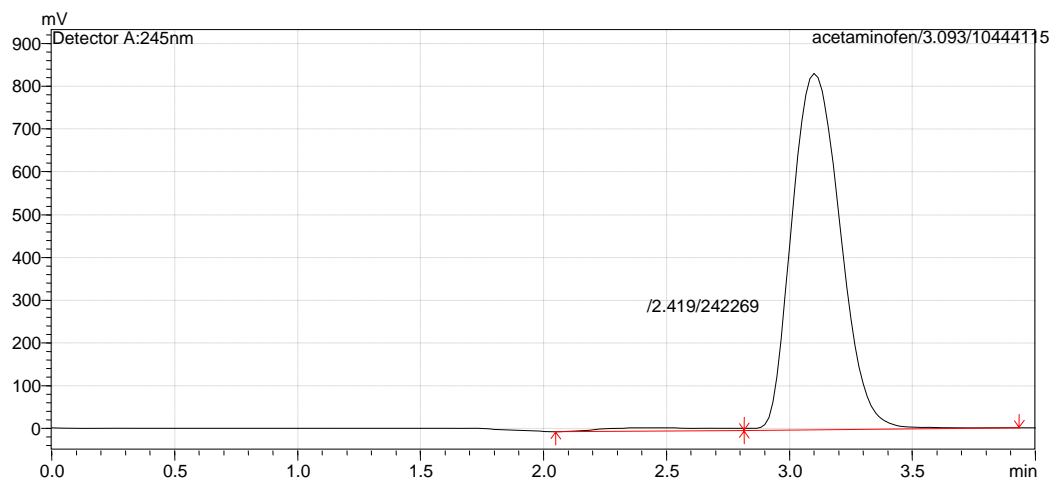


**C. Cuantificación de acetaminofen Lote M1****D. Cuantificación de acetaminofen Lote M2****E. Cuantificación de acetaminofen Lote M3**

**F. Cuantificación de acetaminofen Lote M4****G. Cuantificación de acetaminofen Lote M5****H. Cuantificación de acetaminofen Lote B1**

**I. Cuantificación de acetaminofen Lote B2****J. Cuantificación de acetaminofen Lote B3****K. Cuantificación de acetaminofen Lote B4**

### L. Cuantificación de acetaminofen Lote B5



### M. Cuantificación de Acetaminofen por medio de HPLC

Lote	Peso promedio	Contenido promedio	mg de muestra	Acetaminofen teórico	ABC	Concentración mg/mL	Contenido mg de acetaminofen/tab	%
M1	508.67	254.34	205	102.50	10813667	0.108	107.90	<b>105.27</b>
M2	509.19	254.60	203	101.50	10866773	0.108	108.44	<b>106.83</b>
M3	517.20	258.60	206	103.00	10352480	0.103	103.29	<b>100.28</b>
M4	499.67	249.83	199	99.50	10584552	0.106	105.61	<b>106.14</b>
M5	500.91	250.46	200	100.00	10450182	0.104	104.27	<b>104.27</b>
B1	542.49	271.25	216	108.00	11893097	0.119	118.70	<b>109.91</b>
B2	542.67	271.33	207	103.50	10815362	0.108	107.92	<b>104.27</b>
B3	503.71	251.85	201	100.50	10420816	0.104	103.98	<b>103.46</b>
B4	510.73	255.36	204	102.00	10822587	0.108	107.99	<b>105.88</b>
B5	507.15	253.57	202	101.00	10444115	0.104	104.21	<b>103.18</b>

Fuente: Datos Experimentales.

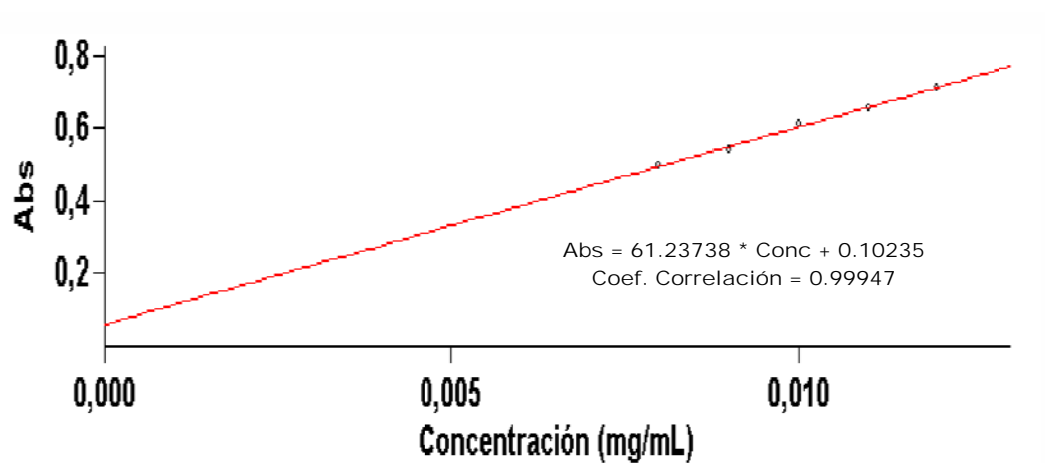
## ANEXO No. 9: Curva de calibración UV-Visible

### A. Curva de calibración UV-Visible

Patrón	Concentración	Absorbancia
1	180.5698	0.5938
2	202.6152	0.6538
3	223.9992	0.7120
4	246.8162	0.7741
5	270.9758	0.8398

Fuente: Datos Experimentales

### B. Gráfica: Curva de calibración perfil de disolución



## ANEXO.10: Perfiles de disolución de los lotes de acetaminofen elaborados con almidón de maíz y almidón de banano.

### A. Informe Análisis Concentración: Curva de calibración

Hora Informe 26/10/2010 10:03:29  
Nombre de Lote C:\Documents and Settings\Fisichem\Mis documentos\AlejandraCruz\_TABSACETAMINOFEN\ BCN CurvaAlmidondeBANANO.

#### Condiciones del Instrumento

Instrumento Cary 50  
N° Versión Instrumento. 3,00  
Long. Onda (nm) 243,0  
Modo Ordenadas Abs  
T. Med. (sec) 0,1000  
Tipo Ajuste Lineal  
Mín R<sup>2</sup> 0,99  
Unidades Concentración mg/mL

Patrón	Concentración mg/mL	F	Media	SD	%RSD Lecturas
--------	------------------------	---	-------	----	---------------

Patrón1					0,5937 0,5936 0,5941
	0,008	0,5938	0,0003	0,05	
Patrón2					0,6534 0,6539 0,6542
	0,009	0,6538	0,0004	0,07	
Patrón3					0,7129 0,7113 0,7119
	0,010	0,7120	0,0008	0,12	
Patrón4					0,7728 0,7741 0,7755
	0,011	0,7741	0,0014	0,18	
Patrón5					0,8401 0,8397 0,8397
	0,012	0,8398	0,0002	0,03	

Ecuación Calib. Abs =61,23738\*Conc +0,10235  
 Coef. Correlación 0,99947  
 Hora Calibración 26/10/2010 10:08:28

## B. Informe Análisis Concentración: LOTE M1

Nombre de Lote C:\Documents and Settings\Fisichem\Mis  
 documentos\AlejandraCruz\_TABSACETAMINOFEN\LoteM1.BCN

### Condiciones del Instrumento

Instrumento Cary 50  
 N° Versión Intrumento. 3,00  
 Long. Onda (nm) 243,0  
 Modo Ordenadas Abs  
 T. Med. (sec) 0,1000  
 Tipo Ajuste Lineal  
 Unidades Concentración mg/mL

Muestra	Concentración mg/mL	F	Media	SD	%RSD	Lecturas
Muestra1						0,1899 0,1898 0,1898
	0,001		0,1898	0,0001	0,03	
Muestra2						0,3319 0,3322 0,3321
	0,004		0,3320	0,0002	0,05	
Muestra3						0,1888 0,1891 0,1892
	0,001		0,1891	0,0002	0,11	
Muestra4						0,3017 0,3018 0,3015
	0,003		0,3017	0,0002	0,05	
Muestra5						0,3838 0,3837 0,3833
	0,005		0,3836	0,0003	0,07	
Muestra6						0,2849 0,2852 0,2848
	0,003		0,2849	0,0002	0,08	
Muestra7						0,2439 0,2442 0,2441
	0,002		0,2441	0,0001	0,05	
Muestra8						0,4255 0,4281 0,4309
	0,005		0,4282	0,0027	0,63	
Muestra9						0,2621

	0,003	0,2619	0,0002	0,06	0,2617 0,2620
Muestral0					0,3994 0,3994
	0,005	0,3994	0,0000	0,01	0,3994
Muestral1					0,4779 0,4779
	0,006	0,4776	0,0004	0,09	0,4772
Muestral2					0,3796 0,3796
	0,005	0,3796	0,0000	0,01	0,3796
Muestral3					0,2728 0,2723
	0,003	0,2725	0,0003	0,11	0,2723
Muestral4					0,4806 0,4805
	0,006	0,4805	0,0001	0,01	0,4804
Muestral5					0,4704 0,4707
	0,006	0,4705	0,0002	0,04	0,4704
Muestral6					0,4623 0,4624
	0,006	0,4626	0,0005	0,10	0,4631
Muestral7					0,5213 0,5214
	0,007	0,5214	0,0001	0,03	0,5215
Muestral8					0,4615 0,4618
	0,006	0,4614	0,0003	0,07	0,4611

### C. Informe Análisis Concentración: LOTE M2

Nombre de Lote C:\Documents and Settings\Fisichem\Mis  
documentos\AlejandraCruz\_TABSACETAMINOFEN\LoteM2.BCN

#### Condiciones del Instrumento

Instrumento Cary 50  
Nº Versión Intrumento. 3,00  
Long. Onda (nm) 243,0  
Modo Ordenadas Abs  
T. Med. (sec) 0,1000  
Tipo Ajuste Lineal  
Unidades Concentración mg/mL

Muestra	Concentración mg/mL	F	Media	SD	%RSD	Lecturas
Muestral1						0,1926 0,1923
	0,001		0,1927	0,0006	0,29	0,1934
Muestra2						0,0896 0,0898
	0,000		0,0898	0,0003	0,38	0,0902
Muestra3						0,1331 0,1342
	0,001		0,1335	0,0006	0,41	0,1334
Muestra4						0,1871 0,1867
	0,001		0,1863	0,0010	0,54	0,1852
Muestra5						0,2119 0,2127
	0,002		0,2125	0,0006	0,27	0,2130

Muestra6					0,2537 0,2532 0,2532
	0,002	0,2534	0,0003	0,10	0,2532
Muestra7					0,2546 0,2540 0,2554
	0,002	0,2547	0,0007	0,27	0,2554
Muestra8					0,1811 0,1814 0,1815
	0,001	0,1813	0,0002	0,10	0,1815
Muestra9					0,2217 0,2217 0,2219
	0,002	0,2217	0,0001	0,05	0,2219
Muestra10					0,2879 0,2876 0,2891
	0,003	0,2882	0,0008	0,28	0,2891
Muestra11					0,2879 0,2894 0,2884
	0,003	0,2886	0,0007	0,26	0,2884
Muestra12					0,3313 0,3332 0,3326
	0,004	0,3323	0,0010	0,29	0,3326
Muestra13					0,3930 0,3930 0,3940
	0,005	0,3933	0,0006	0,14	0,3940
Muestra14					0,1705 0,1710 0,1706
	0,001	0,1707	0,0002	0,14	0,1706
Muestra15					0,2262 0,2262 0,2259
	0,002	0,2261	0,0002	0,08	0,2259
Muestra16					0,2740 0,2756 0,2741
	0,003	0,2746	0,0009	0,32	0,2741
Muestra17					0,3620 0,3609 0,3632
	0,004	0,3620	0,0011	0,31	0,3632
Muestra18					0,3619 0,3626 0,3630
	0,004	0,3625	0,0005	0,14	0,3630

#### D. Informe Análisis Concentración: LOTE M3

Nombre de Lote C:\Documents and Settings\Fisichem\Escritorio\AlejandraCruz\_TABSACE  
TAMINOFEN\LoteM3.BCN

#### Condiciones del Instrumento

Instrumento Cary 50  
N° Versión Intrumento. 3,00  
Long. Onda (nm) 243,0  
Modo Ordenadas Abs  
T. Med. (sec) 0,1000  
Tipo Ajuste Lineal  
Unidades Concentración mg/mL

Muestra	Concentración mg/L	F	Media	SD	%RSD	Lecturas
Muestra1						0,1201 0,1202 0,1203
	0,002		0,1202	0,0001	0,06	0,1203



Muestra2					0,0898 0,0902 0,0903
	0,002	0,0901	0,0002	0,26	
Muestra3					0,1033 0,1033 0,1031
	0,002	0,1033	0,0001	0,12	
Muestra4					0,1518 0,1516 0,1520
	0,003	0,1518	0,0002	0,12	
Muestra5					0,1952 0,1949 0,1950
	0,003	0,1951	0,0002	0,08	
Muestra6					0,2014 0,2020 0,2011
	0,003	0,2015	0,0004	0,22	
Muestra7					0,1830 0,1826 0,1830
	0,003	0,1829	0,0002	0,12	
Muestra8					0,1597 0,1597 0,1596
	0,003	0,1597	0,0001	0,04	
Muestra9					0,1789 0,1798 0,1800
	0,003	0,1796	0,0006	0,33	
Muestra10					0,2286 0,2286 0,2288
	0,004	0,2287	0,0001	0,05	
Muestra11					0,2865 0,2869 0,2873
	0,005	0,2869	0,0004	0,14	
Muestra12					0,2702 0,2701 0,2698
	0,004	0,2701	0,0002	0,08	
Muestra13					0,2207 0,2207 0,2208
	0,004	0,2207	0,0001	0,03	
Muestra14					0,1950 0,1947 0,1948
	0,003	0,1948	0,0001	0,07	
Muestra15					0,2261 0,2259 0,2259
	0,004	0,2260	0,0001	0,06	
Muestra16					0,2829 0,2830 0,2828
	0,005	0,2829	0,0001	0,02	
Muestra17					0,3097 0,3095 0,3094
	0,005	0,3095	0,0001	0,05	
Muestra18					0,3136 0,3137 0,3140
	0,005	0,3138	0,0002	0,07	

### E. Informe Análisis Concentración: LOTE M4

Nombre de Lote C:\Documents and Settings\Fisichem\Mis documentos\AlejandraCruz\_TABSACETAMINOFEN\Lotem4.BCN

#### Condiciones del Instrumento

Instrumento Cary 50  
 N° Versión Intrumento. 3,00  
 Long. Onda (nm) 243,0  
 Modo Ordenadas Abs  
 T. Med. (sec) 0,1000  
 Tipo Ajuste Lineal  
 Unidades Concentración mg/mL

Muestra	Concentración mg/mL	F	Media	SD	%RSD	Lecturas
Muestra1						0,1015 0,1007 0,1012
	0,000		0,1011	0,0004	0,40	
Muestra2						0,1992 0,1999 0,1993
	0,002		0,1995	0,0004	0,20	
Muestra3						0,1344 0,1350 0,1344
	0,001		0,1346	0,0003	0,25	
Muestra4						0,2232 0,2212 0,2224
	0,002		0,2223	0,0010	0,45	
Muestra5						0,2630 0,2636 0,2627
	0,003		0,2631	0,0005	0,18	
Muestra6						0,1774 0,1759 0,1774
	0,001		0,1769	0,0008	0,48	
Muestra7						0,1412 0,1415 0,1420
	0,001		0,1415	0,0004	0,29	
Muestra8						0,2522 0,2538 0,2540
	0,002		0,2533	0,0010	0,40	
Muestra9						0,1891 0,1894 0,1891
	0,001		0,1892	0,0002	0,08	
Muestra10						0,2939 0,2938 0,2937
	0,003		0,2938	0,0001	0,04	
Muestra11						0,3354 0,3356 0,3345
	0,004		0,3352	0,0006	0,17	
Muestra12						0,2333 0,2329 0,2322
	0,002		0,2328	0,0006	0,26	
Muestra13						0,1725 0,1736 0,1736
	0,001		0,1733	0,0006	0,36	
Muestra14						0,3990 0,3997 0,4006
	0,005		0,3998	0,0008	0,19	
Muestra15						0,3594 0,3585 0,3598
	0,004		0,3592	0,0007	0,19	

Muestral6					0,3706
					0,3713
	0,004	0,3713	0,0007	0,18	0,3720
Muestral7					0,2744
					0,2735
	0,003	0,2737	0,0007	0,24	0,2731
Muestral8					0,2754
					0,2741
	0,003	0,2747	0,0007	0,24	0,2746

## F. Informe Análisis Concentración: LOTEM5

Nombre de Lote C:\Documents and  
Settings\Fisichem\Escritorio\AlejandraCruz\_TABSACE  
TAMINOFEN\LoteM5.BCN

### Condiciones del Instrumento

Instrumento Cary 50  
N° Versión Intrumento. 3,00  
Long. Onda (nm) 243,0  
Modo Ordenadas Abs  
T. Med. (sec) 0,1000  
Tipo Ajuste Lineal  
Unidades Concentración mg/mL

Muestra	Concentración mg/L	F	Media	SD	%RSD	Lecturas
Muestral1						0,2131
						0,2129
	0,004		0,2129	0,0001	0,07	0,2128
Muestra2						0,0699
						0,0698
	0,001		0,0698	0,0002	0,23	0,0696
Muestra3						0,2048
						0,2050
	0,003		0,2048	0,0002	0,08	0,2046
Muestra4						0,1916
						0,1912
	0,003		0,1913	0,0003	0,16	0,1910
Muestra5						0,2579
						0,2576
	0,004		0,2578	0,0001	0,05	0,2578
Muestra6						0,1904
						0,1904
	0,003		0,1903	0,0001	0,06	0,1902
Muestra7						0,3009
						0,2983
	0,005		0,2989	0,0018	0,60	0,2974
Muestra8						0,1312
						0,1309
	0,002		0,1310	0,0002	0,17	0,1308
Muestra9						0,2582
						0,2584
	0,004		0,2582	0,0001	0,05	0,2581
Muestra10						0,2991
						0,2991
	0,005		0,2991	0,0000	0,01	0,2991
Muestra11						0,3589
						0,3588
	0,006		0,3591	0,0004	0,11	0,3595

Muestral2					0,2970
					0,2967
	0,005	0,2969	0,0001	0,05	0,2969
Muestral3					0,3446
					0,3449
	0,006	0,3448	0,0001	0,04	0,3449
Muestral4					0,1755
					0,1755
	0,003	0,1754	0,0001	0,06	0,1753
Muestral5					0,2889
					0,2888
	0,005	0,2890	0,0003	0,10	0,2894
Muestral6					0,3310
					0,3312
	0,005	0,3309	0,0004	0,12	0,3304
Muestral7					0,3893
					0,3890
	0,006	0,3893	0,0003	0,09	0,3897
Muestral8					0,3186
					0,3190
	0,005	0,3187	0,0002	0,08	0,3186

### G. Informe Análisis Concentración: LOTE B1

Nombre de Lote C:\Documents and Settings\Fisichem\Escritorio\AlejandraCruz\_TABSACE  
TAMINOFEN\LoteB1.BCN

#### Condiciones del Instrumento

Instrumento Cary 50  
Nº Versión Instrumento. 3,00  
Long. Onda (nm) 243,0  
Modo Ordenadas Abs  
T. Med. (sec) 0,1000  
Tipo Ajuste Lineal  
Unidades Concentración mg/mL

Muestra	Concentración mg/mL	F	Media	SD	%RSD	Lecturas
Muestra1						0,2644
						0,2650
	0,004		0,2644	0,0005	0,20	0,2639
Muestra2						0,2555
						0,2560
	0,004		0,2558	0,0003	0,12	0,2560
Muestra3						0,2746
						0,2752
	0,004		0,2751	0,0004	0,14	0,2754
Muestra4						0,3780
						0,3777
	0,006		0,3779	0,0003	0,07	0,3782
Muestra5						0,3934
						0,3938
	0,006		0,3935	0,0003	0,08	0,3932
Muestra6						0,3745
						0,3741
	0,006		0,3745	0,0004	0,10	0,3749
Muestra7						0,3420
						0,3417
	0,005		0,3415	0,0005	0,15	0,3410
Muestra8						0,3416

	0,005	0,3418	0,0003	0,10	0,3422 0,3417
Muestra9					0,4438 0,4446
	0,007	0,4441	0,0004	0,09	0,4440
Muestra10					0,6895 0,6885
	0,011	0,6890	0,0005	0,07	0,6890
Muestra11					0,4331 0,4329
	0,007	0,4327	0,0006	0,13	0,4321
Muestra12					0,6847 0,6852
	0,011	0,6852	0,0006	0,08	0,6858
Muestra13					0,3929 0,3929
	0,006	0,3928	0,0002	0,05	0,3926
Muestra14					0,3587 0,3580
	0,005	0,3582	0,0004	0,12	0,3579
Muestra15					0,3749 0,3756
	0,006	0,3753	0,0003	0,09	0,3754
Muestra16					0,4736 0,4747
	0,007	0,4743	0,0006	0,12	0,4745
Muestra17					0,7031 0,7019
	0,011	0,7025	0,0006	0,09	0,7025
Muestra18					0,7030 0,7031
	0,011	0,7026	0,0007	0,10	0,7018

## H. Informe Análisis Concentración: LOTE B2

Nombre de Lote C:\Documents and Settings\Fisichem\Mis documentos\AlejandraCruz\_TABSACETAMINOFEN\LoteB2.BCN

### Condiciones del Instrumento

Instrumento Cary 50  
 N° Versión Instrumento. 3,00  
 Long. Onda (nm) 243,0  
 Modo Ordenadas Abs  
 T. Med. (sec) 0,1000  
 Tipo Ajuste Lineal  
 Unidades Concentración mg/mL

Muestra	Concentración mg/mL	F	Media	SD	%RSD	Lecturas
Muestra1						0,3465 0,3467
	0,004		0,3467	0,0002	0,06	0,3469
Muestra2						0,2910 0,2923
	0,003		0,2919	0,0008	0,27	0,2925
Muestra3						0,4738 0,4746
	0,006		0,4741	0,0005	0,10	0,4738
Muestra4						0,5343

	0,007	0,5343	0,0007	0,14	0,5336 0,5351
Muestra5					0,5229 0,5232 0,5227
	0,007	0,5229	0,0003	0,05	0,5227
Muestra6					0,5220 0,5221 0,5208
	0,007	0,5216	0,0007	0,13	0,5208
Muestra7					0,4129 0,4139 0,4128
	0,005	0,4132	0,0006	0,14	0,4128
Muestra8					0,3934 0,3941 0,3953
	0,005	0,3943	0,0010	0,25	0,3953
Muestra9					0,5112 0,5122 0,5102
	0,007	0,5112	0,0010	0,19	0,5102
Muestra10					0,5430 0,5449 0,5451
	0,007	0,5443	0,0011	0,20	0,5451
Muestra11					0,5472 0,5466 0,5454
	0,007	0,5464	0,0009	0,17	0,5454
Muestra12					0,5450 0,5448 0,5457
	0,007	0,5452	0,0005	0,09	0,5457
Muestra13					0,5313 0,5307 0,5300
	0,007	0,5307	0,0006	0,12	0,5300
Muestra14					0,4878 0,4871 0,4877
	0,006	0,4875	0,0004	0,08	0,4877
Muestra15					0,5849 0,5842 0,5851
	0,008	0,5847	0,0005	0,09	0,5851
Muestra16					0,6236 0,6240 0,6219
	0,009	0,6232	0,0011	0,18	0,6219
Muestra17					0,6360 0,6388 0,6350
	0,009	0,6366	0,0020	0,31	0,6350
Muestra18					0,6347 0,6357 0,6364
	0,009	0,6356	0,0008	0,13	0,6364

### I. Informe Análisis Concentración: LOTE B3

Nombre de Lote C:\Documents and Settings\Fisichem\Mis  
documentos\AlejandraCruz\_TABSACETAMINOFEN\LoteB3.BCN

#### Condiciones del Instrumento

Instrumento Cary 50  
Nº Versión Intrumento. 3,00  
Long. Onda (nm) 243,0  
Modo Ordenadas Abs  
T. Med. (sec) 0,1000  
Tipo Ajuste Lineal  
Unidades Concentración mg/mL

Muestra	Concentración	F	Media	SD	%RSD	Lecturas
---------	---------------	---	-------	----	------	----------

mg/mL					
Muestra1					0,3030 0,3025 0,3011
	0,003	0,3022	0,0010	0,32	
Muestra2					0,3602 0,3606 0,3607
	0,004	0,3605	0,0002	0,07	
Muestra3					0,5449 0,5467 0,5465
	0,007	0,5460	0,0010	0,18	
Muestra4					0,4985 0,4970 0,4991
	0,006	0,4982	0,0011	0,22	
Muestra5					0,5463 0,5464 0,5471
	0,007	0,5466	0,0004	0,08	
Muestra6					0,5370 0,5364 0,5382
	0,007	0,5372	0,0009	0,17	
Muestra7					0,4122 0,4133 0,4122
	0,005	0,4126	0,0007	0,16	
Muestra8					0,4286 0,4294 0,4284
	0,005	0,4288	0,0005	0,13	
Muestra9					0,5861 0,5849 0,5845
	0,008	0,5852	0,0008	0,14	
Muestra10					0,5376 0,5396 0,5367
	0,007	0,5380	0,0015	0,28	
Muestra11					0,5651 0,5656 0,5663
	0,008	0,5657	0,0006	0,10	
Muestra12					0,5629 0,5622 0,5590
	0,007	0,5614	0,0021	0,37	
Muestra13					0,5127 0,5105 0,5117
	0,007	0,5116	0,0011	0,21	
Muestra14					0,5554 0,5542 0,5564
	0,007	0,5553	0,0011	0,20	
Muestra15					0,6520 0,6515 0,6508
	0,009	0,6514	0,0006	0,10	
Muestra16					0,6156 0,6162 0,6142
	0,008	0,6153	0,0010	0,16	
Muestra17					0,6469 0,6489 0,6465
	0,009	0,6474	0,0013	0,20	
Muestra18					0,6718 0,6707 0,6693
	0,009	0,6706	0,0013	0,19	

**J. Informe Análisis Concentración: LOTE B4**

Nombre de Lote C:\Documents and Settings\Fisichem\Mis documentos\AlejandraCruz\_TABSACETAMINOFEN\LoteB4.BCN

**Condiciones del Instrumento**

Instrumento Cary 50  
 N° Versión Intrumento. 3,00  
 Long. Onda (nm) 243,0  
 Modo Ordenadas Abs  
 T. Med. (sec) 0,1000  
 Tipo Ajuste Lineal  
 Unidades Concentración mg/mL

Muestra	Concentración mg/mL	F	Media	SD	%RSD	Lecturas
Muestra1						0,3978 0,3969 0,3978
	0,005		0,3975	0,0005	0,14	
Muestra2						0,4023 0,4027 0,4030
	0,005		0,4027	0,0004	0,09	
Muestra3						0,6226 0,6229 0,6227
	0,008		0,6227	0,0001	0,02	
Muestra4						0,5777 0,5772 0,5773
	0,008		0,5774	0,0003	0,05	
Muestra5						0,6584 0,6582 0,6588
	0,009		0,6584	0,0003	0,05	
Muestra6						0,6788 0,6784 0,6782
	0,009		0,6785	0,0003	0,05	
Muestra7						0,4533 0,4534 0,4534
	0,006		0,4534	0,0001	0,01	
Muestra8						0,4942 0,4941 0,4945
	0,006		0,4943	0,0002	0,04	
Muestra9						0,6697 0,6697 0,6696
	0,009		0,6697	0,0001	0,01	
Muestra10						0,5927 0,5924 0,5928
	0,008		0,5926	0,0002	0,04	
Muestra11						0,7229 0,7235 0,7227
	0,010		0,7230	0,0004	0,06	
Muestra12						0,7123 0,7116 0,7121
	0,010		0,7120	0,0004	0,06	
Muestra13						0,4779 0,4783 0,4781
	0,006		0,4781	0,0002	0,04	
Muestra14						0,5300 0,5300 0,5301
	0,007		0,5300	0,0001	0,01	
Muestra15						0,6984 0,6971 0,6972
	0,010		0,6976	0,0007	0,10	



Muestra16					0,6653
					0,6652
	0,009	0,6655	0,0005	0,08	0,6661
Muestra17					0,7329
					0,7324
	0,010	0,7328	0,0003	0,05	0,7330
Muestra18					0,7306
					0,7306
	0,010	0,7306	0,0001	0,01	0,7305

### K. Informe Análisis Concentración: LOTE B5

Nombre de Lote C:\Documents and Settings\Fisichem\Mis documentos\AlejandraCruz\_TABSACETAMINOFEN\LoteB5.BCN

#### Condiciones del Instrumento

Instrumento Cary 50  
 N° Versión Intrumento. 3,00  
 Long. Onda (nm) 243,0  
 Modo Ordenadas Abs  
 T. Med. (sec) 0,1000  
 Tipo Ajuste Lineal  
 Unidades Concentración mg/mL

Muestra	Concentración mg/mL	F	Media	SD	%RSD	Lecturas
Muestra1						0,4004
						0,4008
	0,005		0,4006	0,0002	0,05	0,4007
Muestra2						0,4052
						0,4045
	0,005		0,4046	0,0005	0,12	0,4042
Muestra3						0,6263
						0,6265
	0,009		0,6261	0,0006	0,10	0,6254
Muestra4						0,5835
						0,5833
	0,008		0,5835	0,0002	0,04	0,5837
Muestra5						0,6650
						0,6649
	0,009		0,6652	0,0004	0,07	0,6657
Muestra6						0,6810
						0,6802
	0,009		0,6802	0,0008	0,12	0,6793
Muestra7						0,4577
						0,4577
	0,006		0,4577	0,0001	0,01	0,4578
Muestra8						0,5007
						0,5003
	0,006		0,5001	0,0007	0,14	0,4994
Muestra9						0,6732
						0,6724
	0,009		0,6725	0,0006	0,10	0,6719
Muestra10						0,6151
						0,6155
	0,008		0,6151	0,0004	0,07	0,6147
Muestra11						0,7273
						0,7277
	0,010		0,7274	0,0003	0,04	0,7271
Muestra12						0,7196

	0,010	0,7192	0,0007	0,10	0,7197 0,7184
Muestra13					0,4857 0,4858
	0,006	0,4857	0,0001	0,02	0,4856
Muestra14					0,5318 0,5324
	0,007	0,5321	0,0003	0,06	0,5320
Muestra15					0,7079 0,7071
	0,010	0,7073	0,0005	0,07	0,7069
Muestra16					0,6657 0,6651
	0,009	0,6653	0,0003	0,05	0,6651
Muestra17					0,7357 0,7364
	0,010	0,7358	0,0005	0,07	0,7355
Muestra18					0,7343 0,7340
	0,010	0,7342	0,0002	0,03	0,7344

Mayra Alejandra Cruz Cabrera  
Estudiante

Lic. Julio Gerardo Chinchilla Vettorazzi  
Asesor de Tesis

Licda. Aylin Santizo, M. A.  
Revisora de Tesis

Licda. Lucrecia de Haase  
Directora de Escuela

Oscar Cóbar Pinto, Ph. D.  
Decano  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia