

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

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a circular emblem. It features a central shield with a figure holding a staff, surrounded by various symbols. The shield is set against a background of a landscape with mountains. The Latin motto "CÆTERAS OBIS CONSPICUA CAROLINA ACADEMIA COACTEMALENSIS INTER" is inscribed around the perimeter of the seal.

**EVALUACIÓN DE LA UTILIZACIÓN DE AVENA (*Avena Sativa*
L.) COMO DESINTEGRANTE EN LA FORMULACIÓN DE
TABLETAS DE ACETAMINOFEN**

Josué Elcana España Menchu

Lic. Julio Chinchilla

Guatemala, 23 de febrero 2012.

RESUMEN

En la formulación de los comprimidos orales es utilizado el almidón de maíz como desintegrante. El almidón de avena es utilizado en otras industrias no en la farmacéutica y es en esta donde se evalúa la capacidad que presenta el almidón de avena como desintegrante.

Se utilizó una formulación equivalente para todos los lotes (principio activo 40%, relleno 40%, aglutinante 6%, desintegrante 12%, lubricante 2%) siendo en esta formulación el desintegrante el único que se modificó (almidón de maíz, almidón de avena). Se fabricaron ocho lotes con almidón de maíz como desintegrante y ocho lotes con almidón de avena, completando un total de dieciséis lotes, que dependiendo la etapa de fabricación se le realizaron diferentes pruebas.

Por medio de pruebas específicas se pudo comparar el comportamiento del granulado elaborado con almidón como desintegrante versus el granulado fabricado con avena como desintegrante, ambos granulados presentaron resultados muy similares.

Al evaluar las tabletas se determinó en base a la investigación realizada que los comprimidos fabricados con almidón de avena presentan resultados constantes y homogéneos comparados con los comprimidos fabricados con almidón como desintegrante. Estos resultados justifican que el almidón de avena puede ser utilizado en sustitución del almidón de maíz como desintegrante en la elaboración de comprimidos y granulados por vía húmeda.

INTRODUCCION

Guatemala en la actualidad se encuentra en una situación muy crítica a nivel económico y de salud. La industria farmacéutica se ha volcado a la búsqueda de materias primas más económicas, sin afectar la calidad de los medicamentos.

Muchos de los medicamentos comprimidos producidos por los laboratorios a nivel nacional son genéricos; la bioequivalencia que presenta el genérico con respecto al original es muy importante, ya que la calidad de los comprimidos no depende solamente de que esté presente el principio activo, sino también que el comprimido se pueda desintegrar, liberándose en el organismo el principio activo para poder ejercer su efecto sobre el órgano blanco.

Para poder ofrecer a la población productos de calidad y económicos, la industria farmacéutica ha buscado la sustitución de las materias primas sintéticas por naturales, para disminuir efectos adversos o secundarios y lograr mantener o mejorar la salud de la población. Una de las alternativas naturales que puede cumplir con las especificaciones

como desintegrante en comprimidos es la Avena (*Avena sativa* L.). Dentro de las características que posee la avena se encuentra la de expandirse al entra en contacto con el agua, el presente estudio pretende demostrar el uso de la avena como desintegrante al elaborar tabletas por medio de granulado húmedo y de esta forma obtener una materia prima natural como alternativa para la industria farmacéutica.

MATERIALES Y METODOS

Universo:

Comprimidos fabricados con Avena (*Avena sativa*).

Muestra

Ocho mil comprimidos aproximadamente fabricados con Avena (*Avena sativa*) como excipiente desintegrante.

Materiales:

Acetaminofén
Avena sativa
Talco USP
Almidón de Maíz

Estearato de Magnesio
Agua destilada
Alcohol etílico 95%

Cristalería

Tamiz # 10
Tamiz # 12
Mortero con pistilo grande
Embudo de vidrio
Espátula
Papel encerad
Papel Kraft
Vidrio de reloj
Pinza
Soporte universal
Probeta volumétrica 250mL
Beaker

Equipo

Friabilizador ERWEKA TA 3R
Durómetro ERWEKA BAU
Desintegrador con canastilla-gradilla, vaso de precipitado bajo de 1000mL
Tableteadora BEAR, SCH ULTZ & Co.
Horno de sedado KOTTERMANN`
Balanza de humedad OHAUS
Balanza semi – analítica
Motor Universal – ERWEKA

Métodos:

Elaboración de pruebas piloto para determinar la fórmula de fabricación del granulado por vía húmeda. Elaboración de 16 granulados por vía húmeda en base a la fórmula establecida; de los cuales, ocho se fabricarán utilizando almidón como desintegrante y los otros ocho se elaborarán empleando almidón de avena (*Avena sativa*).

Granulado

Evaluación de la fluidez:

Se evaluó si el granulado obtenido fluye o no adecuadamente a través del agujero, sin tomar en cuenta el tiempo de fluidez.

Determinación del ángulo de reposo:

Formar el ángulo de reposo es una base fija con un borde que contenga una capa de polvo en la base. La base no debe estar sometida a ninguna vibración y se debe regular la altura del embudo para tomar cuidadosamente un cono de polvo simétrico. Se deben tomar las precauciones necesarias para evitar vibraciones al mover el embudo y para reducir al mínimo el impacto del polvo que cae sobre la punta del cono, a medida que se va formando el cono, manteniendo el embudo a una altura de 2 y 4 cm del extremo superior del cono. El método no es apropiado si el cono de polvo obtenido es asimétrico o si no es posible reproducir el cono obtenido.¹⁰

Se debe medir la altura del cono y calcular el ángulo de reposo, α , con la siguiente ecuación:

$$t(\alpha) = \frac{\text{altura}}{0.5 \text{ base}}$$

Determinación de humedad:

Como aparato se utiliza la balanza de humedad. Las tabletas deben de contener un mínimo de 1.5% y un máximo de 2.5%.

Tabletas

Prueba de la dureza:

Se coloca una la tableta en el durómetro, se enciende el aparato para que aplique la fuerza y luego se registra la lectura obtenida. El resultado no debe ser menor de 4 Kg/fuerza.(García, I. 2006; Cabrera I. 2004)

Prueba de friabilidad:

Se le debe quitar el polvo a 10 tabletas cuidadosamente, pesar con

exactitud la muestra y colocarla en el tambor. Se hace girar el tambor 100 veces y luego se retiran las tabletas. Se quita el polvo suelto de las tabletas como se hizo anteriormente y se pesan con exactitud. Si se encuentran tabletas claramente agrietadas, laminadas, segmentadas o rotas después del procedimiento anterior, la muestra no ha pasado la prueba. Si los resultados son difíciles de interpretar o si la pérdida de peso es mayor que el valor esperado, debe repetirse la prueba dos veces y determinar la medida de las tres pruebas. Para la mayoría de los productos se considera aceptable una pérdida media máxima de peso de las tres muestras de no más de 1.0 %. (Farmacopea de los Estados Unidos, 2007)

Peso Constante

La USP estableció tolerancias para los pesos promedio de los comprimidos compactados no recubiertos, que son aplicables cuando contienen 50 mg o más de la droga o cuando esta constituye el 50% o más, por peso, de la forma farmacéutica. Se pesan 20 comprimidos individualmente y se calcula el peso promedio. La variación del peso promedio respecto del resultado de no más de 2 comprimidos no debe diferir más que el porcentaje que figura en el cuadro que aparece luego; ningún comprimido debe diferir del doble de ese porcentaje. . (Gennaro, Alfaro. 1987)

Peso Promedio	Diferencia de porcentaje
>324 mg	± 5%

Prueba de desintegración:

Se coloca una unidad de dosificación en cada uno de los seis tubos de la canastilla y un disco si lo requiere. Se hace funcionar el aparato, utilizando agua desmineralizada y se mantiene a una temperatura de 37° +/- 2°. Al finalizar 30 minutos, se levanta la canastilla del líquido y se observa si todas las tabletas se han desintegrado completamente. Si 1 ó 2 tabletas no se desintegran completamente, repetir la prueba con 12 tabletas adicionales. El requisito se cumple si se desintegran no menos de 16 tabletas del total de 18 tabletas analizadas. (Farmacopea de los Estados Unidos, 2007)

Diseño estadístico:

Ensayo y error: Se determinará la fórmula de fabricación adecuada.

Estadística descriptiva. Se realizarán 8 lotes control (almidón de maíz) y 8 lotes con avena (*Avena sativa*) a los cuales se les evaluará cada variable por triplicado. Para que se lleve a cabo la prueba de desintegración la tableta deberá cumplir con las siguientes pruebas:

Peso Constante, Friabilidad, Dureza.

Prueba de Hipótesis

Para la variable cuantitativa desintegración, la avena vs. Almidón de maíz se aplicará la prueba estadística t de student.

La prueba realizada a cada lote de tabletas deberá cumplir en promedio con el siguiente parámetro:

Desintegración: menor de 30 minutos.

Ho: P ≥ 0.50

Hi: P < 0.50

α = 0.05

Para que Hi se rechace y se concluya que cumple la desintegración de manera significativa, se espera que tanto para el control como para avena, de 24 replicas se tenga como mínimo 18 éxitos.

RESULTADOS

Tabla No. 1
Promedio de Resultados de Granulados fabricados con almidón de maíz como desintegrante.

No. Lote	% Humedad (< 2.5%)	Angulo de Reposo	Fluidez (Cumple/No Cumple)
A1G	1.78	38.99	Cumple
A2G	1.91	37.55	Cumple
A3G	0.49	36.05	Cumple
A4G	0.64	31.52	Cumple
A5G	1.26	36.03	Cumple
A6G	0.67	32.40	Cumple
A7G	1.38	34.49	Cumple
A8G	1.00	34.44	Cumple

Fuente: Datos Experimentales

Tabla No. 3

Promedio de los resultados de las pruebas realizadas a los lotes fabricados con almidón de maíz.

Lotes	Peso Constante (475 - 525 mg)	Friabilidad ($\leq 1\%$)	Dureza (> 4 Kg - F)	Desintegración (5 - 30 minutos)
A1G	511.29	0.60	7.74	10:10
A2G	499.69	0.78	6.33	8:43
A3G	503.39	0.91	4.56	9:48
A4G	498.64	0.89	8.21	10:18
A5G	499.94	1.00	4.90	6:41
A6G	504.24	0.84	8.07	7:28
A7G	507.27	1.09	7.43	9:26
A8G	512.50	0.78	8.23	7:46

Despliegue de los datos experimentales ver Anexos.

Tabla No. 2
Promedio de Resultados de Granulados fabricados con almidón de avena como desintegrante.

No. Lote	% Humedad (< 2.5%)	Angulo de Reposo	Fluidez (Cumple/No Cumple)
V1G	1.97	28.59	Cumple
V2G	1.76	30.53	Cumple
V3G	0.97	31.10	Cumple
V4G	2.12	28.80	Cumple
V5G	2.19	30.52	Cumple
V6G	1.27	28.80	Cumple
V7G	0.77	28.80	Cumple
V8G	1.39	29.37	Cumple

Fuente: Datos Experimentales

Tabla No. 4

Promedio de los resultados de las pruebas realizadas a los lotes fabricados con almidón de avena.

Lotes	Peso Constante (475 - 525 mg)	Friabilidad ($\leq 1\%$)	Dureza (> 4 Kg - F)	Desintegración (5 - 30 minutos)
V1G	512.39	0.52	9.68	14:23
V2G	512.81	0.71	9.56	14:40
V3G	515.88	0.64	10.08	21:37
V4G	510.69	0.58	9.84	13:46
V5G	513.92	0.76	6.53	16:43
V6G	511.79	0.71	6.36	17:57
V7G	507.04	0.53	8.09	23:16
V8G	511.26	0.67	7.25	19:06

Despliegue de los datos experimentales ver Anexos.

Tabla No. 5**Análisis estadístico de la t de student**

Parámetro	Almidón de Maíz (minutos)	Almidón de Avena (minutos)	T de Student (P = 0.05)	Valor Teórico t (2.145)
Desintegración (5-30 min)	8:57	17:46	0.04902897	7.25

Fuente: Datos Experimentales

Nivel de confianza de 0.05 y 14 grados de libertad, la razón t calculada debe de ser mayor a 2.145, en este caso el valor fue de 7.25, por lo que se acepta la hipótesis de investigación.

Tabla No. 6**Análisis estadístico r de Pearson**

Parámetro	Almidón de Maíz	Almidón de Avena	r de Pearson
Desintegración vs Dureza	0.173	-0.233	0.6664
Desintegración vs Friabilidad	-0.208	-0.115	0.6664

Fuente: Datos Experimentales

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Los granulados de ambas formulaciones, tanto los de almidón de maíz como los de almidón de avena se fabricaron de la misma manera, utilizando las mismas materias primas y pesando las mismas cantidades. Se evaluaron tres parámetros en el granulado los cuales fueron porcentaje de humedad, ángulo de reposo y fluidez, en ambos granulados.

El porcentaje de humedad es el primer parámetro a ser evaluado en el granulado de ambas formulaciones siendo el límite máximo de 2.5%, los granulados fabricados con almidón de maíz como desintegrante presentaron diferencias en el porcentaje de humedad con respecto al granulado fabricado con almidón de avena, ya que estos tuvieron una humedad más elevada que los de almidón, esta diferencia de humedades permite una mejor fluidez al momento que el granulado pasa a través del alimentador de la tableteadora, un menor o mayor porcentaje de humedad no permite que fluya bien el granulado dentro de la misma (Tabla No. 1).

El siguiente parámetro es el ángulo de reposo el cual se utiliza como método indirecto para medir la fluidez de un polvo debido a su relación con la cohesión de las partículas. Los ángulos entre 25° a 30° corresponden a propiedades de flujo excelentes; los lotes de almidón de maíz presentan ángulos de reposo elevados siendo estos de 32° a 39° (Tabla No.1); valores muy dispersos con respecto a los de almidón de avena que se mantienen en un rango de 28° a 32° obteniéndose resultados más constantes y cercanos a $28 \pm 2^\circ$ donde las propiedades de flujo son mejores (Tabla No. 2).

El último parámetro a evaluar en el granulado es la fluidez, utilizado para observar si un material fluye con facilidad o no. En el caso del almidón de maíz y el almidón de avena este parámetro cumple. (Serrano, E Ms A. 2006) Cada uno de estos parámetros son claves en la etapa de producción ya que es aquí donde se deben controlar los procesos de mezclado, granulación y secado, siendo en este punto donde se puede realizar correcciones en el proceso de granulación por vía húmeda.

Se procedió a tabletear los granulados, se obtuvieron 8 lotes con almidón de maíz como desintegrante con un promedio de 500 comprimidos por lote (grupo control), 8 lotes con almidón de avena como desintegrante con un promedio de 500 comprimidos por lote (grupo experimental). Cada uno de los 16 lotes que se fabricaron debieron cumplir diferentes parámetros como: peso constante, dureza, friabilidad y desintegración.

El peso promedio de cada comprimido de ambas formulaciones fue de 500 mg, ± 25 mg; siendo los límites de 475mg – 525mg. Los lotes fabricados con almidón de maíz como desintegrante presentan una heterogeneidad de pesos que van desde los 499 mg hasta los 512 mg, estando dentro de los parámetros establecidos (Tabla 3); los lotes fabricados con almidón de avena como desintegrante se ve reflejada una homogeneidad de pesos en el rango de 507 mg a los 515 mg, demostrando que los lotes producidos con almidón de avena como desintegrante, su peso es constante con respecto a los lotes fabricados con almidón de maíz como desintegrante (Tabla 4).

La dureza es la fuerza que se aplica diametralmente a la tableta hasta fracturarla. El resultado de esta prueba no debe ser menor de 4 kg – fuerza. (García, I. 2006; Cabrera I. 2004). Los valores de la dureza de los lotes fabricados con almidón de maíz, se encontraron arriba del límite que es 4 kg-fuerza, y no mayores de 8.23 kg-fuerza (Tabla 3). Mientras que los lotes fabricados con almidón de avena como desintegrante presentan datos más lineales con respecto a la dureza, posicionándose en 2 grupos, siendo el valor mínimo de 6.53 kg-fuerza a 8.09 kg-fuerza en un grupo que corresponde a 4 lotes y con un valor de 9.56 kg-fuerza a 10.08 kg-fuerza el segundo grupo de 4 lotes. (Tabla 4); al igual que los lotes fabricados con almidón, todos presentan durezas arriba de 4 kg-fuerza.

La friabilidad, es la capacidad que presentan los comprimidos para resistir los golpes y abrasiones sin que se deshaga o quiebre el comprimido durante todo el proceso hasta llegar al consumidor final (Serrano E. 2006). La prueba realizada según la USP es tomar 10 tabletas limpiarlas y pesarlas, se someten a golpes y abrasión 100 veces. Los comprimidos que pierdan menos del 1% en peso se consideran aceptables. Los datos obtenidos para los comprimidos fabricados con almidón de maíz, se puede observar friabilidades o pérdidas de peso arriba de 0.6% y el lote A7G tiene una friabilidad de 1.09% (Tabla 3); los lotes producidos con almidón de avena como desintegrante tienen friabilidades más homogéneas siendo la mayor o más elevada de 0.76%, esto demuestra que los lotes fabricados con avena como desintegrante presentan una mayor resistencia a los golpes y abrasión a los que puede ser sometido por el consumidores final, permitiendo que la presentación, elegancia y aceptación del comprimido se mantenga y no presente problemas de uniformidad de dosis (Tabla 4).

El último parámetro que se evaluó fue la desintegración el cual sirve al fabricante como guía en la preparación de una fórmula óptima y en las pruebas de control de procesos para asegurar la uniformidad de lote a lote. El tiempo de desintegración en los lotes fabricados con almidón de maíz, el tiempo de mayor de desintegración fue

10 minutos con 18 segundos (Tabla 3); todos los lotes tuvieron tiempos de desintegración menores a este y mayores a 5 minutos; tiempos muy cortos de desintegración comparados con los tiempos de los lotes fabricados con almidón de avena de los cuales el menor tiempo estuvo arriba de los 14 minutos y el mayor tiempo cumplió los 22 minutos en la desintegración (Tabla 4). En ningún lote de ambas formulaciones el tiempo de desintegración estuvo fuera de los parámetros permitidos por dicha prueba.

Según las pruebas realizadas a los ocho lotes fabricados con almidón de avena como desintegrante el 100% cumple con las pruebas de desintegración. Motivo por el cual se acepta la hipótesis de investigación y se puede aseverar que el almidón de avena se puede utilizar como desintegrante en el proceso de granulación y compresión. Según los resultados obtenidos experimentalmente se estableció que, no existe variación en la prueba de desintegración realizada a los lotes fabricados con almidón de maíz y almidón de avena. Estadísticamente (basados en el análisis de la t de student) la variación en el tiempo de desintegración demostró que no hay diferencia significativa por lo que se pudo determinar que en base a este parámetro (0.000157) el almidón de avena y el almidón de maíz es equiparable (Tabla 5).

Se pudo probar con análisis estadístico r de Pearson que entre los parámetros desintegración vs dureza (0.173) en lotes de comprimidos fabricados con almidón de maíz como desintegrante existe correlación (0.6664); así como para los parámetros desintegración vs friabilidad (-0.208) en los lotes de comprimidos fabricados con almidón de maíz como desintegrante. También se obtuvo la r de Pearson para los parámetros desintegración vs dureza (-0.233); desintegración vs friabilidad (-0.115), en los comprimidos fabricados con almidón de avena como desintegrante, demostrando así que existe correlación entre estos (0.6664). (Tabla No. 6)

Agradecimientos

- Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Departamento de Farmacia Industrial.
- Lic. Estuardo Serrano
- Licda. Lucrecia Martínez de Haase
- Lic. Julio Chinchilla.

Referencias

- Aulton M.e. 2004. Comprimidos y Compactación la Ciencia de Diseño de las formas farmacéuticas. El Ciber S.A. 406p.
- Cabrera, I. 2004. Evaluación Físicoquímica de comprimidos de trimetoprim-sulfametoxazol, Adquiridos por contrato abierto en el Hospital Roosevelt. Tesis Licenciatura en Química Farmacéutica. Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Escuela Química Farmacéutica.
- Colombo, Bruno M. CONTROL OF PHYSICAL PROPERTIES IN PHARMACEUTICAL. 1ª. Edición. Forma. Medico Farmacéutica. Milán, Italia. 1976.
- Entrevista Personal. Licenciado Federico Nave. Febrero 2011. Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.
- Farmacopea de los Estados Unidos XXX. 2007. United Pharmacopia Convention. USA.
- García, I. 2006. Evaluación de la Calidad Físicoquímica de las Tabletas con recubrimiento entérico de ácido acetilsalicílico genérico. Tesis licenciatura en Química Farmacéutica. Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.
- Gennaro, A. Farmacia de Remington. 20 Edición. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires. 2003. 1000 p.
- Gennaro, A. Farmacia de Remington. 20 Edición. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires. 2003. 1000 p.
- Gennaro, Alfonso R. REMINGTON FARMACIA. 17ª. Edición. Medica Panamericana. Buenos Aires, Argentina. 1987.
- Hager. 1950. Tratado de farmacia practica; para farmacéuticos, droguistas, médicos y funcionarios de sanidad. España. Editorial Labor, S.A. 1184 p.
- Helman, J. 1982. Farmacotenia Teórica y Practica. México. Editorial Continental. Vol. VI y VII.
- Hernández, F. 2001. Notas Galénicas, Comprimidos. Vol. 2. No.6 Panace.
- Liberman y Lanchman. Pharmaceutical Dosage. Forms: Tablets Volumen 1. Marcel Dekker. USA. 1980.
- Serrano, E. Ms A. Granulación. 2008. Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Depto. Farmacia Industrial. Escuela Química Farmacéutica.
- Serrano, E. Ms A. Comprimidos Farmacéuticos. 2006. Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Depto. Farmacia Industrial. Escuela Química Farmacéutica.