

UNIVERSIDAD SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA



Utilización de fibra de celulosa del tallo de piña (*Ananas comusus*) como agente desintegrante en la fabricación por vía húmeda de comprimidos

Alejandra del Rosario Marroquín Morales

Química Farmacéutica

Guatemala, Abril de 2016

UNIVERSIDAD SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA

Utilización de fibra de celulosa del tallo de piña (*Ananas comusus*) como agente desintegrante en la fabricación por vía húmeda de comprimidos

Informe de Tesis

Presentado por:

Alejandra del Rosario Marroquín Morales

Para optar al título de  
Química Farmacéutica

Guatemala, Abril de 2016

## Junta Directiva

Dr. Rubén Dariel Velásquez Miranda	Decano
Licda. Elsa Julieta Salazar Meléndez de Ariza, MA	Secretaria
MSc. Miriam Carolina Guzmán Quilo	Vocal I
Dr. Juan Francisco Pérez Sabino	Vocal II
Br. Michael Javier Mó Leal	Vocal IV
Br. Blanqui Eunice Flores de León	Vocal V

Acto que Dedico a

A Dios y a la Virgen María

Por darme la vida, la fuerza, la paciencia y perseverancia de seguir adelante, guiando cada uno de mis pasos y permitiendo que pueda cumplir esta meta

A mis padres

Héctor y Cecilia; por su amor y apoyo incondicional, por creer en mí, compartir mis logros y aceptar mis equivocaciones, por todo lo que me han inculcado y dado; solo puedo decirles soy su reflejo y esta meta es nuestra

A mis hermanos

Héctor Javier, María Mercedes y Ana Silvia; por las risas, los consejos y regaños, por cada uno de los momentos, tanto buenos como malos que nos han hecho culminar esta etapa, también a Gabriel Jiménez

A mis abuelitas

Que tanto en el cielo como en la tierra son la base de mi familia, en especial a mi abuelita Amandita por todo su apoyo y cariño

A mis amigos

Con los que tenemos años recorridos, aquellos con los que iniciamos esta etapa de formación profesional y a los que se han sumado durante este tiempo, a cada uno gracias por todo su apoyo, ya que de alguna u otra manera forman parte de este logro

A todos los presentes

Familiares, amigos, padrinos y a todos los que me acompañan muchas gracias cada uno tiene un lugar especial en mi corazón

## Agradecimientos

Agradezco a la Universidad San Carlos de Guatemala por ser mi casa de Formación profesional.

A la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia y a la Escuela de Química Farmacéutica, por brindarme la educación para ser una profesional de éxito.

Al MSc Raül Maas, MSc Jerson Quevedo y a Carlos Cooseman por su apoyo, colaboración y el brindarme la materia prima para la realización del proyecto.

Al Licenciado Julio Gerardo Chinchilla, por el apoyo y confianza, asesoría y tiempo brindado para revisar cada detalle de la investigación que brindo en la elaboración de este proyecto.

Al MSc Estuardo Serrano por su valioso tiempo para revisar mi informe de tesis.

## Índice

1. Resumen	.....	1
2. Introducción	.....	3
3. Marco Teórico	.....	5
4. Antecedentes	.....	9
5. Justificación	.....	11
6. Objetivos	.....	13
7. Hipótesis	.....	14
8. Materiales y Métodos.....	.....	15
9. Resultados	.....	25
10. Discusión	.....	31
11. Conclusiones	.....	35
12. Recomendaciones.....	.....	36
13. Referencias	.....	37
14. Anexos	.....	40

## 1.RESUMEN

La celulosa de piña fue obtenida mecánicamente de su tallo, se secó y tamizó con el objetivo de que fuera homogéneo y apto para la elaboración del granulado y posterior compresión. Dicha fibra fue catalogada como material vegetal apto para su uso como materia prima en la elaboración de fármacos ya que cumplió con los diferentes análisis microbiológicos establecidos en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP 34), por lo que se utilizó como agente desintegrante dentro de la formulación de comprimidos de acetaminofén.

Para comprobar la capacidad y eficacia del agente desintegrante se utilizó un rango de concentración de 2% al 10% dentro de la formulación de los comprimidos, distribuyéndose de la siguiente forma: 2%, 4%, 6%, 8% y 10% según lo establecido en la Farmacia práctica de Remington para la metodología de desintegración. Se manufacturaron cinco lotes de cada concentración, obteniendo un total de 25 lotes. A cada uno de los lotes se les realizó inicialmente pruebas de control de granulado y posteriormente pruebas de control físico-mecánico de los comprimidos con el objetivo de determinar la acción desintegrante de la celulosa del tallo de piña.

Se elaboró el granulado por vía húmeda, obteniéndose un polvo fino de leve coloración amarilla, insoluble en agua. Las pruebas control analizadas fueron: porcentaje de humedad, velocidad de flujo, densidad aparente, densidad relativa, ángulo de reposo e índice de Hausner. El cumplimiento de la totalidad de pruebas hizo posible el llevar a cabo el proceso de compresión.

Por medio de compresión se obtuvieron tabletas de forma redonda, monoconvexas, que no presentan laminación y poseen bordes definidos, tras un muestreo al azar se realizaron las pruebas de control de peso, friabilidad, dureza y desintegración.

Entre los datos encontrados se reporta el cumplimiento de la prueba de variación de pesos de los comprimidos, que a pesar de mostrar una desviación por fuera de los límites establecidos no interfiere con la capacidad del agente

desintegrante. Además cumplió con la prueba de friabilidad, de igual forma este parámetro no determinó una influencia significativa en la acción desintegradora presentada por la celulosa del tallo de piña.

Posteriormente se comprobó la resistencia a la fractura o dureza y su relación directa existente entre la capacidad de desintegración del mismo en razón a la concentración del desintegrante. La producción de los lotes se llevó a cabo por medio de diferentes fuerzas de compresión aplicadas, que dio como resultado comprimidos con dureza que se encuentran entre  $5.65 \pm 0.56$  KgF y  $11.85 \pm 0.54$  KgF. A cada lote se le realizó la prueba de desintegración obteniéndose como resultado que la celulosa del tallo de piña permite la desintegración del comprimido en cualquiera de las cinco concentraciones del agente desintegrante analizadas dentro formulación, esto en comprimidos que posean una dureza alrededor de  $5.65 \pm 0.56$  KgF.

En lotes en cuya formulación se encuentre el agente desintegrante en una proporción de 6%, 8% y 10% la celulosa también posee capacidad desintegrante, en comprimidos que poseen una dureza alrededor de  $8.51 \pm 0.34$  KgF. Con lo anterior se determina el uso viable de la celulosa del tallo de piña como agente desintegrante dentro de la formulación de comprimidos que poseen una dureza baja (alrededor de  $5.65 \pm 0.56 - 8.51 \pm 0.34$  KgF).

## 2. INTRODUCCION

La piña *Ananascomusus*, es una de las frutas tropicales más codiciadas que existen actualmente; además de su sabor, atrae por su fragante aroma, su atractivo color amarillo y sus características nutritivas. Es un fruto tropical originario de América del Sur cuya plantación se ha extendido a varios lugares, abarcando hoy en día regiones tropicales y subtropicales cálidas del mundo (VIFINEX, 2003). Su particular cultivo hace de esta planta una fuente rica de productos para su uso y aprovechamiento, principalmente con la cosecha de su fruto; sin embargo, investigaciones posteriores han centrado su estudio en las propiedades y características que brindan, no solo con una utilidad culinaria; sino también, una utilidad farmacológica e incluso industrial, en la cual se incluye la industria farmacéutica y la industria cosmética.

En el presente estudio se desarrolló una alternativa de la planta de la piña, dando énfasis a su uso industrial, en el cuál, se utilizó el tallo de la piña, considerado un subproducto de desecho, en la producción de lotes de tabletas evaluando la propiedad desintegrante de la fibra de celulosa obtenida del mismo.

La fibra de celulosa representa un 75 a un 90 % de la composición en la composición del tallo de la piña (Scicolone, G. 2002), por lo que se utilizó este recurso a través de la obtención, extracción, desinfección y procesamiento de la fibra, para su posterior uso en la elaboración de tabletas, en las cuales se comprobó su función como promotor y acelerador de la etapa de fragmentación del comprimido, aumentando el área superficial con la finalidad de permitir la liberación rápida del principio activo (Cornejo, L y Cordero, M. 2007).

La fibra fue extraída mecánicamente para su uso y función como materia prima, posteriormente será utilizada en la fabricación de tabletas, inicialmente como un granulado elaborado por vía húmeda y posteriormente por compresión directa para la fabricación de la tableta en sí.

Esta propiedad desintegrante se evaluó en lotes de tabletas con distintas concentraciones de excipiente desintegrante en la formulación, en los cuales, se cumplen la totalidad de pruebas de control en los procesos de granulación y compresión indicadas en la Farmacia Práctica de Remington y en la Farmacopea de los estados Unidos XXXIV, estas pruebas son: ángulo de reposo, índice de Hausner, densidad relativa, velocidad de flujo en el proceso de granulación por vía húmeda, así como también; peso constante, dureza, friabilidad y desintegración en el proceso de compresión del comprimido respetivamente.

### 3. MARCO TEÓRICO

#### 3.1 Aspectos generales de la piña (*Ananascomusus*)

La piña es uno de los frutos tropicales más codiciados que existen en la actualidad. Es una planta que se cultiva en regiones tropicales y subtropicales, ocupa el tercer lugar en producción mundial de los frutos tropicales, sólo superada por mango y plátano, de acuerdo con la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO). En el año 2008, se cosecharon en el mundo 848 mil 140 hectáreas; la producción estimada de piña para este año fue de 19 millones 166 mil 560 toneladas. El principal país productor es Brasil con una producción de 2 millones 491 mil 974 toneladas de piña cosechadas, seguido de Tailandia y Filipinas con una producción de 2 millones 278 mil 566 y 2 millones 209 mil 336 toneladas, respectivamente (Santoya, J. 2008).

#### 3.2 Descripción botánica de la piña (*Ananascomusus*)

La planta de piña es una monocotiledónea, herbácea y perenne; crece aproximadamente un metro con tallo corto, el cual está cubierto por hojas lanceoladas (que tiene forma de punta de lanza), son envolventes y están en forma de espiral, se encuentran en un número de 70 a 80 hojas por planta, los bordes de éstas pueden estar provistas de espinas o no, según sea la variedad.

El sistema radicular de la planta de piña es muy superficial, generalmente las raíces se localizan en los primeros 15 centímetros; la inflorescencia contiene de 100 a 200 flores dispuestas en forma de espiral, fusionadas entre sí y con el tallo central, que dan origen a un fruto partenocárpico donde la cáscara está formada por los sépalos y brácteas de la flor. Del tallo central brotan los hijos o retoños que serán el medio propagativo de la planta, entre ellos está la corona, que se localiza sobre la parte superior del

fruto; los hijos basales que se forman en la base del fruto, los hijuelos del tallo que se desarrollan a partir de yemas axilares del tallo y los retoños que se originan en la base del tallo y por su proximidad al suelo presentan raíces propias. Después de la recolección del fruto, las yemas axilares del tallo prosiguen su desarrollo y forman una nueva planta semejante a la primera, que da un segundo fruto o “retoño”, generalmente de tamaño inferior al primero, al tiempo que las yemas axilares del hijo se desarrollan a su vez para dar un tercer fruto. De esta forma pueden sucederse numerosas “generaciones vegetativas”, pero en la práctica, para la mayoría de los cultivares no resulta rentable ir más allá de las dos o tres cosechas (Santoya, J. 2008).

### **3.3 Fibra de celulosa**

La celulosa pura está constituida por un hidrato de carbono bien definido, Es el producto final de la síntesis de la clorofila y sus moléculas se agregan en cadenas lineales que son las que le confieren la estructura fibrosa. Es de color blanco e insoluble en agua y en casi todos los disolventes orgánicos se vuelve azulada en presencia de yodo y cloruro de zinc (Scinolone, G. 2002),

### **3.4 Fibra de celulosa como desintegrante**

Puede presentarse en distintos componentes, como los son: carboximetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, celulosa microcristalina, entre otras. Sin embargo, su función es la de promover la desintegración del comprimido para la liberación del principio activo cuando se utiliza en la elaboración de tabletas; esta fibra no es digerida por el organismo por ello puede cumplir con la función desintegradora en concentraciones que se encuentran en un rango de 6-12% (Sharapin, N. 200).

### **3.5 Comprimidos**

Preparados sólidos que contienen una dosis única de uno o más principios activos y que se obtienen por compresión de volúmenes uniformes de partículas. Preparación de consistencia sólida, obtenido por aglomeración bajo presión, de una o varias sustancias medicamentosas adicionadas o no de excipientes. Son de forma variable, siendo la más frecuente la cilíndrica y chata (Helman,J. 1982).

### **3.6 Desintegrante**

Un desintegrante es una sustancia, o una mezcla de ellas, agregada a un comprimido para facilitar su ruptura o desintegración después de su administración. Los componentes activos deben liberarse de la matriz del comprimido, tan eficientemente como sea posible, para permitir su rápida disolución. Los materiales que cumplen la función de desintegrante han sido clasificados químicamente como almidones, arcillas, celulosas, alginas, gomas y polímeros con enlaces cruzados. La celulosa tiene una gran afinidad por el agua y se hincha cuando se hidrata, lo que facilita así la ruptura de la matriz del comprimido, formulaciones utilizan comúnmente la celulosa microcristalina (Gennaro, A. 2003).

El proceso de desintegración de un comprimido se produce en dos pasos, en primer lugar: el líquido humedece el sólido y penetra en los poros del comprimido para después fragmentar el comprimido en trozos más pequeños.

### **3.7 Granulación**

Es el proceso de incremento del tamaño de partícula. En este proceso, partículas pequeñas se unen para formar una más grande en el que las partículas originales pueden identificarse. El proceso puede ser seco o húmedo. En este último, se utiliza un líquido para aglomeración seguido de

un proceso de secado. La granulación es uno de los procesos más importantes en la industria farmacéutica debido a que en la actualidad gran parte de los medicamentos comercializados son comprimidos. El objetivo de la granulación es: mejoramiento de las propiedades del flujo del granulado, prevención de la segregación de los ingredientes mezclados y mejoramiento de las características de los comprimidos (Serrano, E. 2013).

### **3.8 Granulación por vía húmeda**

Es el método más usado y general para preparar tabletas. Su popularidad se debe a que es probable que la granulación cumpla con todos los requerimientos físicos para la compresión de tabletas que cumplan con los parámetros necesarios. Sus desventajas principales son la cantidad de pasos individuales, así como el tiempo y el trabajo necesario para realizar el procedimiento, en particular en gran escala (Serrano, E. 2013). Los pasos del método húmedo son:

1. pesaje
2. mezclado
3. granulación
4. tamizado de la masa húmeda
5. secado
6. tamizado en seco
7. lubricación y mezclado
8. compresión

#### 4. ANTECEDENTES

Se puede mencionar la importancia de publicaciones desarrolladas acerca del uso de productos de origen natural como excipientes en formulaciones, en este caso se debe hacer énfasis en su uso como agente desintegrante en formulaciones farmacéuticas, entre las cuales se encuentra:

- En el año 2012, en el artículo publicado por José España, el cual desarrolló “La evaluación de la utilización de la Avena como desintegrante en la formulación de tabletas de Acetaminofén”, en el cual concluye que: según las pruebas realizadas a los ocho lotes fabricados con almidón de avena como desintegrante el 100% cumple con las pruebas de desintegración.
- En el año 2010, la tesis de grado de licenciatura de Química Farmacéutica de Ilma Mabel Rosada, en la cual evaluó “el tartrato ácido de potasio (crémor tártaro) como una nueva opción de lubricante en el proceso de granulación y compresión”, en la que concluye que el tartrato ácido de potasio redujo la fricción interna o cohesión entre las partículas, presentando propiedad deslizando.

Entre los hallazgos más sobresalientes acerca del uso de la piña se encuentran estudios en los que destacan su cultivo, sus usos medicinales, así como también; la obtención y caracterización de la Bromelina, metabolito secundario, por su capacidad desproteizante, entre los cuales se puede mencionar

- En el año 2011, el trabajo de investigación de seminario de grado de licenciatura de Ing. Bioquímico de Darío Francisco Rubayo Muñoz, el cual desarrolló “La extracción, concentración y cuantificación de la actividad enzimática de la bromelina a partir de la piña”, con el cuál concluyo la posible extracción de bromelina en diferentes estadios de maduración de la planta.

- En el año 2005, la tesis de grado de licenciatura de Ing. Agrónomo de Pedro Julio Sac Sajquim, el cual desarrolló “Experiencias en el cultivo de piña (*Ananascomosus (L) Merr.*) con el híbrido MD2 en finca de la Plata, Coatepeque, Quetzaltenango, el cuál concluye sobre la alta rentabilidad de la producción del cultivo de piña, que sin embargo presenta mermas en la cosecha han sido altas y llevó a pérdidas de fruta hasta niveles del 15% entre las cuales se encuentra el tallo de la piña.

## 5. JUSTIFICACIÓN

La piña ha encontrado un auge en las estadísticas de exportación en Guatemala, las regiones de su siembra se encuentran en constante crecimiento y sus posibilidades de implementar mejoras en la obtención del fruto son una realidad en el país; sin embargo, el estudio de esta planta se ha centrado principalmente en las características de su fruto y la obtención del mismo, como ejemplo: las propiedades diuréticas, cosméticas y culinarias, que este posee; así como también la forma de cosecha, la obtención de las plantas hijas, entre otras características que forjan las bases para continuar con la siembra de la misma.

Con el estudio, se pretende encontrar un uso adicional de la piña, cuyo enfoque en este caso deja por un lado el fruto, sus propiedades y particularidades, se centró principalmente en el uso de la planta en sí, específicamente el tallo de la misma, proporcionando un uso en la industria farmacéutica, el cuál consistió en obtener materia prima para la fabricación de tabletas, por medio de la obtención, extracción y desinfección de fibra celulósica del tallo de la piña.

El tallo considerado como un subproducto de desecho de la planta de la piña, posee un alto contenido de fibra de celulosa, especialmente tallos de plantas jóvenes. Reconociendo el uso de celulosa como desintegrante, por varios autores, se pretende comprobar la funcionalidad de celulosa extraída de la piña como fragmentador en comprimidos, al aplicar esta en la producción de lotes de tabletas, elaborados por granulación húmeda y realizando el control en proceso pertinente para asegurar su capacidad como agente desintegrante natural en comprimidos.

La característica desintegrante deberá estar presente a diferentes concentraciones para inferir que al cumplir con la totalidad de pruebas de control en proceso, la fibra de celulosa del tallo de la piña, posea la propiedad de ser agente desintegrante en la producción de lotes de tabletas, evaluando también; el costo beneficio de utilizar un agente desintegrante natural en lotes de producción de tabletas.

Al igual que un agente desintegrante comercial, se esperará que cumpla en potencia y eficacia, esta característica será aceptada al cumplir con la totalidad de pruebas de control en proceso de manufactura indicadas en la Farmacia de Remington, en los distintos lotes de tabletas.

## 6. OBJETIVOS

### 6.1 Objetivos General

Evaluar si la fibra de celulosa extraída del tallo de piña (*Ananascomusus*), posee actividad desintegrante como excipiente en tabletas.

### 6.2 Objetivos específicos

- 6.2.1 Identificar la fibra de celulosa, por medio de las características organolépticas de la fibra de celulosa extraída del tallo de piña, para su posterior uso como excipiente en tabletas.
  
- 6.2.2 Evaluar la inocuidad de la fibra de celulosa extraída del tallo piña mediante pruebas microbiológicas.
  
- 6.2.3 Comprobar la propiedad desintegrante de la fibra de celulosa extraída del tallo de la piña, en el cumplimiento de pruebas en control del proceso establecidas en la farmacia de Remington.
  
- 6.2.4 Determinar la capacidad y eficacia de la fibra natural utilizada a distintas concentraciones dentro de la formulación, por medio del cumplimiento de las pruebas control en proceso de manufactura.

## **7. HIPÓTESIS**

Las tabletas elaboradas utilizando fibra de piña como desintegrante cumplen con los tiempos de desintegración según Farmacia Práctica de Remington.

## 8. MATERIALES Y MÉTODOS

### 8.1 Muestra y Universo

#### 8.1.1 Universo

Lote de producción de quinientas tabletas, en cuya fabricación se utiliza la fibra de celulosa de piña (*Ananascomusus*), como agente desintegrante.

#### 8.1.2 Muestra

Cincuenta tabletas formuladas y obtenidas por granulación húmeda del lote piloto de producción de tabletas, en cuya fabricación se utiliza la fibra de celulosa de piña como agente desintegrante evaluando en el proceso las pruebas control de granulado y las pruebas control de compresión.

En los lotes producidos se tomaron 10 tabletas al azar para realizar las pruebas de control físico-mecánico: peso constate, dureza, friabilidad y desintegración.

### 8.2 Materiales

#### 8.2.1 Materia Prima

8.2.1.1 Tallos de piña obtenidos en El Jocotillo, Santa Rosa.

#### 8.2.2 Excipientes

8.2.2.1 Fibra de Celulosa de piña

8.2.2.2 Fosfato tribásico de calcio, utilizado como relleno

- 8.2.2.3 Estearato de magnesio, utilizado como lubricante
- 8.2.2.4 Almidón de maíz, utilizado como lubricante
- 8.2.2.5 PVP, utilizado como aglutinante
- 8.2.2.6 Alcohol al 95%
- 8.2.2.7 Agua Destilada

### **8.2.3 Principio Activo**

- 8.2.3.1 Acetaminofén

### **8.2.4 Materiales y Cristalería**

- 8.2.4.1 Tamiz #10
- 8.2.4.2 Tamiz # 12
- 8.2.4.3 Mortero con pistilo grande
- 8.2.4.4 Espátula
- 8.2.4.5 Beakers (100 mL, 250mL, 600 mL)
- 8.2.4.6 Soporte universal
- 8.2.4.7 Probeta volumétrica 250 ml
- 8.2.4.8 Papel Kraft
- 8.2.4.9 Papel encerado

### **8.2.5 Equipo**

- 8.2.5.1 Balanza analítica
- 8.2.5.2 Balanza semi-analítica
- 8.2.5.3 Balanza de humedad OHAUS
- 8.2.5.4 Horno de Secado KOTTERMANN
- 8.2.5.5 Tableteadora BEAR, SH UTLZ Co.
- 8.2.5.6 Motor universal ERWEKA
- 8.2.5.7 Durómetro ERWEKA BAU
- 8.2.5.8 Friabilizador ERWEKA TA 3R
- 8.2.5.9 Desintegrante con canastilla-gradilla, vaso de precipitados de 1000 mL.

### **8.3 Métodos**

Se realizaron lotes de 25 granulados por vía húmeda los cuales se prepararon utilizando fibra de celulosa de piña (*Ananas comusus*) como agente desintegrante en distintos porcentajes de concentración, de 2, 4, 6, 8, 10 % dentro de la formulación, a los cuales se realizaron las pruebas control de granulado, posteriormente se elaboraron lotes de 500 comprimidos a cuyas muestras se realizaron las pruebas control de compresión de acuerdo a lo establecido en la Práctica de Remington.

### 8.3.1 Pruebas de Granulación

#### 8.3.1.1 Evaluación de la fluidez

Se evalúa si el granulado obtenido fluye o no adecuadamente, se realizara por medio de tres pruebas:

La velocidad de flujo de un material está determinada por distintos factores, algunos relacionados con el tipo de partícula y otros con el proceso. La velocidad de flujo de un material se propone evaluar haciendo pasar de a través de un orificio el mismo, se mide en general; como la masa que fluye a través del orificio de salida de un recipiente (probeta, embudo, tolvas) en un tiempo determinado. Posteriormente calculan la velocidad de flujo según el diámetro del orificio, el tamaño de las partículas y su densidad, la determinación de la velocidad de flujo a través de un orificio solo es útil si se trata de materiales que fluyen con facilidad. La velocidad de flujo se puede medir con incrementos discretos o continuos (Gennaro, A. 2003).

Para determinar la velocidad de flujo se debe tomar el tiempo (con un cronómetro) que tarda en caer todo el granulado a una placa de vidrio. Fórmula:

$$V_f = \text{masa (g)} / \text{tiempo (seg)}$$

#### 8.3.1.2 Ángulo de Reposo

Esta propiedad está relacionada con la fricción entre las partículas o con la resistencia al movimiento que ofrecen las

partículas entre sí. El ángulo de reposo se define como el ángulo tridimensional constante (con respecto a la base horizontal) que adopta un montículo de material en forma de cono (Gennaro, A. 2003).

Se conocen varios métodos de ensayo para determinar el ángulo de reposo. Entre ellos, los métodos más comunes para determinar el ángulo de reposo estático se pueden clasificar según las dos variables experimentales que se mencionan a continuación:

- a. La altura del “embudo” a través del cual se hace pasar el polvo puede regularse con relación a la base, o incluso se puede variar su altura a medida que se forma el cono.
- b. La base sobre la cual se forma el cono puede tener un diámetro fijo o se puede dejar que el diámetro del cono de polvo varíe a medida que éste se forma.

Formación del 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. Regular la altura del embudo para tomar cuidadosamente un cono de polvo simétrico.

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

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

### Clasificación del granulado según el ángulo de reposo

<u>Angulo de reposo</u>	<u>Caracterización del flujo</u>
• Mayor de 50	Sin flujo libre
• 30 - 50	Poco flujo
• Menor de 30	Flujo fácil

#### 8.3.1.3 Índice de compresibilidad e índice de Hausner

El procedimiento consiste en medir el volumen aparente sin asentar,  $V_0$ , y el volumen final asentado,  $V_f$ , del polvo del polvo que se obtiene luego de golpear suavemente el material hasta que no se observa más cambios en el volumen. Usar una probeta volumétrica para la realización de la prueba. Utilizar el promedio de tres determinaciones. Los índices de compresibilidad y de Hausner se calculan de la siguiente manera:

$$\text{Índice de compresibilidad} = 100 \times \left[ \frac{V_0 - V_f}{V_0} \right]$$

$$\text{Relación de Hausner} = V_0 / V_f$$

#### INTERPRETACION DEL INDICE DE HAUSNER

INDICE DE HAUSNER	FLUIDEZ
1.09-1.10	Excelente
1.10-1.14	Muy Buena
1.14-1.19	Buena
1.19-1.25	Regular
>1.25	Pobre

(Gennaro, A. 2003).

#### 8.3.1.4 Porcentaje de humedad

Se determinará dependiendo del equipo para comprimir y las propiedades tanto del principio activo como del relleno que se va a utilizar (Lieberman y Lackman 1980).

La humedad dependiendo del material, debe encontrarse en un parámetro de 0.5% hasta 4.5%, lo cual se considerara tomando en cuenta las características del producto (Lieberman y Lackman 1980).

#### 8.3.1.5 Compresión del granulado

Se fabricarán tabletas con un peso de 325 gramos, por medio de compresión directa utilizando una tableteadora excéntrica mono-punzonica. Se establecerá si durante este proceso se detectan problemas relacionados con la granulación.

### 8.3.2 Pruebas de Tableteado durante compresión

#### 8.3.2.1 Peso Constante

La USP establece 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 descrito a

continuación; ningún comprimido debe diferir del doble de ese porcentaje( Gennaro, A. 2003)

<u>Peso Promedio</u>	<u>Diferencia de porcentaje</u>
----------------------	---------------------------------

- |          |         |
|----------|---------|
| • 500 mg | +/- 5 % |
|----------|---------|

#### 8.3.2.2 Dureza

La resistencia de la tableta a la picadura, abrasión o rotura en condiciones de almacenamiento, transporte y manipulación antes de su uso, depende de su dureza. Durante el tableteado se hacen determinaciones de la dureza para ajustar la presión en la máquina tableteadora. Si la tableta es demasiado dura, puede ser que no satisfaga la especificación para la disolución, y por otro lado, si es demasiado blanda, no soportará la manipulación del procesado ulterior, como las operaciones de cobertura o de envasado y transporte (Gennaro, Alfaro. 1987).

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).

#### 8.3.2.3 Friabilidad

Se hace girar el tambor 100 veces y luego se retiran las tabletas. Se le debe medir la cantidad de polvo a 10 tabletas cuidadosamente, pesar con exactitud la muestra y colocarla en el tambor. 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. 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)

#### 8.3.2.4 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  $37^{\circ} \pm 2^{\circ}$ . 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, Gennaro, A. 2003)

### 8.4 Diseño Estadístico

- ▶ Se obtendrá la celulosa de tallo de piña obtenido en El Jocotillo, Santa Rosa. Posteriormente se realizará un proceso de extracción mecánica para su uso y función, en la incorporación como excipiente en la formulación de tabletas de acetaminofén.
- ▶ Se realizará un estudio de ensayo y error, en donde se determinara la fórmula de fabricación adecuada, por medio de estadística descriptiva.

- ▶ Se realizarán Lotes de producción de 5 concentraciones diferentes que se encuentran entre un rango de 2 -10% de concentración de agente desintegrante (2%, 4%, 6%, 8% y 10% de concentración), con cinco repeticiones por cada lote de producción. Para que pueda aceptarse el lote de producción debe de cumplirse la totalidad de pruebas control en proceso de tableteado, es decir; peso constante, dureza, friabilidad y desintegración
- ▶ Según la Farmacia de Remington, cada ensayo determina los límites de tolerancia y a partir de los mismos se clasificara como: cumple, o no cumple.

#### 8.4.1 Prueba de Hipótesis

- ▶ Para la variable cuantitativa desintegración, de fibra de celulosa de piña a 5 concentraciones diferentes se aplicará la prueba estadística de variable binomial.
- ▶ Parámetro de análisis para cada una de las pruebas descritas:  
$$H_0: P \geq 0.50$$
$$H_i: P < 0.50$$
$$\alpha = 0.05$$
- ▶ Para rechazar  $H_0$ , se requieren de los 5 lotes cumplan con lo establecido, para que una tableta se considere aceptable todos los ensayos deberán tener el mismo resultado.
- ▶ Para la desintegración el análisis se realizó por medio del análisis de varianza o ANOVA.

## 9. RESULTADOS

**Tabla No. 9.1**

**Análisis microbiológico material vegetal celulosa de tallo de piña**

Análisis	Parámetro	Resultado Cumple /No cumple
Recuento aeróbico en placa	$< 10^5$ UFC / g	<b>Cumple</b>
Recuento de mohos y levaduras	$<10^4$ UFC / g	<b>Cumple</b>
Escheriquiacoli	Ausencia	<b>Cumple</b>
Salmonella typhi	Ausencia	<b>Cumple</b>
Stahylococcus aureus	Ausencia	<b>Cumple</b>
Pseudomonasaeruginosa	Ausencia	<b>Cumple</b>

Fuente: Datos experimentales

Descripción: Análisis microbiológico materia vegetal polvo de celulosa según metodología de materia prima establecida en USP 34, análisis realizado por LAFYM.

\*Ver Anexo No. 14. 1

Tabla No. 9.2

**Pruebas de control de calidad en lotes de granulado de acetaminofén utilizando celulosa del tallo de piña como agente desintegrante dentro de un rango de 2% - 10% dentro de la formulación**

Agente Desintegrante	Pruebas de granulado						
	% de humedad	Velocidad de Flujo (g/seg)	Densidad Rel.	Densidad Ap.	Ángulo de Reposo	Índice de Hausner	Cumple / No Cumple
<b>2%</b>	1.32±0.4	71.42	307	250	36.05	1.22±0.02	<b>Cumple</b>
<b>4%</b>	1.56± 0.29	62.50	364	314	34.00	1.16±0.04	<b>Cumple</b>
<b>6%</b>	1.81 ± 0.23	45.45	341	292	34.75	1.17±0.03	<b>Cumple</b>
<b>8%</b>	1.42 ± 0.17	45.45	287	240	36.07	1.20±0.05	<b>Cumple</b>
<b>10%</b>	1.56 ± 0.22	41.67	283	236	38.45	1.20±0.03	<b>Cumple</b>

Fuente: Datos experimentales

Descripción: Pruebas de control de calidad de granulado de acetaminofén en cuya formulación se utilizó celulosa de piña como agente desintegrante dentro del rango de 2% - 10% dentro de la formulación, al realizar la totalidad de pruebas y se encuentren entre los parámetros establecidos el lote cumplirá.

\*Porcentaje de humedad:  $\leq 2\%$

\*Ángulo de Reposo: Mayor de 50 (Sin flujo libre), 30 – 50 (Poco flujo), menor de 30 (Flujo fácil).

\*índice de Hausner:  $> 1$

\* Ampliar Anexo No. 14.2

Tabla No. 9.3

**Pruebas de peso constante, friabilidad y dureza de comprimidos en lotes de tabletas de acetaminofén utilizando celulosa del tallo de piña como agente desintegrante dentro de un rango de 2% - 10% dentro de la formulación**

Agente Desintegrante	Peso Constante		Friabilidad		Cumple / No cumple
	Peso promedio en mg (475 mg – 525mg)	Cumple / No cumple	< 1%	Cumple / No cumple	
<b>2%</b>	510.07 ± 22.31	No Cumple	0.73% ± 0.23	Cumple	<b>Cumple</b>
<b>4%</b>	493.87 ± 25.46	Cumple	1.12% ± 0.43	No Cumple	<b>Cumple</b>
<b>6%</b>	498.77 ± 15.47	No Cumple	0.80% ± 0.18	Cumple	<b>Cumple</b>
<b>8%</b>	492.11 ± 13.25	No Cumple	0.94% ± 0.06	Cumple	<b>Cumple</b>
<b>10%</b>	506.69 ± 11.74	Cumple	0.91% ± 0.36	Cumple	<b>Cumple</b>

Fuente: Datos experimentales

Descripción: Pruebas de control de calidad en tabletas de acetaminofén en cuya formulación se utilizó celulosa de piña como agente desintegrante dentro del rango de 2% - 10% dentro de la formulación, al realizar la totalidad de pruebas y se encuentren entre los parámetros establecidos el lote cumplirá. \*Peso constante:  $500 \pm 5\%$  \*Friabilidad:  $\leq 1\%$ .

\*Ampliar Anexo No. 14.3

Tabla No. 9.4

**Prueba de desintegración comprimidos en lotes de tabletas de acetaminofén utilizando celulosa del tallo de piña como agente desintegrante dentro de un rango de 2% - 10% dentro de la formulación**

Agente Desintegrante	Dureza		Desintegración	
	Tipos de dureza (KgF)	Cumple /No cumple	Tiempo en minutos ( 5-30 minutos)	Cumple /No cumple
2%	5.65 ± 0.68	Cumple	30	<b>Cumple</b>
	8.54 ± 0.29	Cumple	---	<b>No Cumple</b>
	11.96 ± 0.30	Cumple	---	<b>No Cumple</b>
4%	5.68 ± 0.57	Cumple	30	<b>Cumple</b>
	8.47 ± 0.43	Cumple	---	<b>No Cumple</b>
	11.79 ± 0.33	Cumple	---	<b>No Cumple</b>
6%	5.69 ± 0.44	Cumple	23	<b>Cumple</b>
	8.34 ± 0.28	Cumple	30	<b>Cumple</b>
	11.72 ± 0.76	Cumple	---	<b>No Cumple</b>
8%	5.40 ± 0.48	Cumple	15	<b>Cumple</b>
	8.55 ± 0.34	Cumple	30	<b>Cumple</b>
	11.62 ± 0.83	Cumple	---	<b>No Cumple</b>
10%	5.82 ± 0.63	Cumple	10	<b>Cumple</b>
	8.64 ± 0.25	Cumple	30	<b>Cumple</b>
	12.15 ± 0.46	Cumple	---	<b>No Cumple</b>

Fuente: Datos experimentales

Descripción: Prueba de control de calidad en tabletas de acetaminofén en cuya formulación se utilizó celulosa de piña como agente desintegrante dentro del rango de 2% - 10% dentro de la formulación, al realizar la totalidad de pruebas y se encuentren entre los parámetros establecidos el lote cumplirá. \*Dureza:  $\geq 4$  KgF \*Desintegración: desintegración completa en treinta minutos, se realizó a diferentes durezas establecidas en KgF.

\*Ampliar Anexo No. 14.3

**Tabla No. 9.5****Análisis de Varianza en Lotes de comprimidos de acetaminofén con concentración de agente desintegrante de 2% - 10%**

Análisis de varianza de un factor en lotes que poseen 2% - 10% de agente desintegrante

## RESUMEN

<i>Grupos</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
Columna 1	5	150	30	0
Columna 2	5	146	29.2	1.2
Columna 3	5	104	20.8	4.7
Columna 4	5	59	11.8	4.2
Columna 5	5	47	9.4	0.8

## ANÁLISIS DE VARIANZA

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Entre grupos	1822.96	4	455.74	209.055046	5.2061E-16	2.8660814
Dentro de los grupos	43.6	20	2.18			
Total	1866.56	24				

**Tabla No. 9.6****Análisis de Varianza en Lotes de comprimidos de acetaminofén con concentración de agente desintegrante de 6% - 10%**

Análisis de varianza de un factor en lotes que poseen 6% - 10% de agente desintegrante

## RESUMEN

<i>Grupos</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
Columna 1	5	148	29.6	0.8
Columna 2	5	144	28.8	3.2
Columna 3	5	140	28	4

## ANÁLISIS DE VARIANZA

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Entre grupos	6.4	2	3.2	1.2	0.33489798	3.88529383
Dentro de los grupos	32	12	2.66666667			
Total	38.4	14				

## 10. DISCUSIÓN

Para comprobar la capacidad desintegrante de la celulosa del tallo de piña, se trabajó la producción de lotes de comprimidos de acetaminofén que poseen una concentración de agente del 2% - 10% y comprobar así su eficacia.

Al obtenerse el material vegetal se realizaron pruebas de control microbiológico según lo establecido en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP 34), los resultados obtenidos se reportan en la tabla 9.1 donde se especifica que el recuento de microorganismos aeróbicos en placa es menor de 105 unidades formadoras de colonia, el recuento de mohos y levaduras es menor a 104 unidades formadoras de colonia y posee una ausencia total de microorganismos entéricos por lo que cumple con lo establecido para ser utilizado como excipiente en la producción de comprimidos.

En la tabla 9.2 se reportan las pruebas de control de calidad realizadas para cada uno de los lotes de granulado producidos, las mismas cumplen con los parámetros establecidos como aceptados ya que, poseen una velocidad de flujo regular, un ángulo de reposo que se mueve entre 34.00 o – 38.45 o y el índice de Hausner que se encuentra entre  $1.16 \pm 0.04$  -  $1.22 \pm 0.02$ , con lo anterior se concluye que los 25 granulados que poseen una concentración de 2% - 10% de celulosa del tallo de piña como agente desintegrante dentro de su formulación cumplen con las características requeridas para su compresión.

Por medio de compresión se obtuvieron comprimidos de forma redonda, monoconvexa, que presentan una superficie no laminada y bordes definidos. Se determinó el peso constante y el porcentaje de friabilidad, tal como se observa en la tabla No. 9.3 de los resultados, en lotes de producción que contienen agente desintegrante al 2% se obtuvieron datos promedio de pesos de  $510.07 \pm 22.31$  mg y friabilidad media de  $0.73\% \pm 0.23$ , en lotes que poseen 4% de concentración de agente desintegrante dentro de la formulación se reportan pesos promedio de

493.87  $\pm$  25.46 mg y de friabilidad media de 1.12%  $\pm$  0.43, en lotes que poseen 6% de concentración de agente desintegrante el peso promedio obtenido es de 498.77  $\pm$  15.47 mg y la friabilidad media es 0.80%  $\pm$  0.18, En lotes que poseen 8% de agente desintegrante dentro de su formulación se obtuvo como resultado el peso promedio de 492.11  $\pm$  13.25 mg y una friabilidad de 0.94%  $\pm$  0.06 y en lotes que poseen 10% de agente desintegrante dentro de su formulación se obtuvo un peso promedio de 506.69  $\pm$  11.74 mg y una friabilidad de 0.91%  $\pm$  0.36; con lo anterior se concluye que cada uno de los lotes cumplen con los parámetros de peso constante y friabilidad establecidos por bibliografía y que las dos pruebas control analizadas no interfieren con la capacidad desintegrante de la celulosa del tallo de piña.

Las pruebas de control de calidad restantes son las que determinarán la capacidad desintegrante del agente. Cada uno de los lotes producidos con celulosa se elaboró entre los rangos de fuerza de compresión  $\geq$  5.65  $\pm$  0.56 KgF,  $\geq$  8.51  $\pm$  0.34 KgF y  $\geq$  11.85  $\pm$  0.54 KgF. De los cinco lotes de comprimidos que poseen el agente desintegrante en un 2% los comprimidos se desintegraron en 30 minutos a una dureza alrededor de 5.65  $\pm$  0.68KgF, las otras dos durezas no cumplieron con los parámetros establecidos en la Farmacia Práctica de Remington.

Mismo fenómeno ocurre en los lotes que poseen 4% de concentración de agente desintegrante dentro de su formulación, de las 3 durezas establecidas únicamente aquellas que se encuentran alrededor de 5.68  $\pm$  0.57 KgF se desintegran en el tiempo límite, las otras durezas no cumplen con lo establecido en la Farmacia Práctica de Remington. Los lotes de comprimidos que poseen una concentración de 6% de agente desintegrante cumplen con la desintegración de comprimidos que poseen una dureza alrededor de 5.69  $\pm$  0.44 KgF en menor tiempo (Ver tabla de resultados 9.4) con ello se logra establecer que el aumento en la concentración del agente aumenta la desintegración del comprimido disminuyendo el tiempo de desintegración del mismo; de igual forma se presenta

esta característica en lotes que poseen 8% y 10% de concentración de agente desintegrante dentro de su formulación.

A partir del 6% al 10% de concentración de agente desintegrante dentro de la formulación los comprimidos que se encuentran dentro del rango de dureza de  $8.34 \pm 0.28$  KgF -  $8.64 \pm 0.25$  KgF cumplen con el tiempo de desintegración de 30 minutos establecidos en la Farmacia Práctica de Remington; sin embargo, ninguno de los comprimidos producidos cumplen con lo establecido al aumentar la dureza y estas se encuentre en un rango de  $11.62 \pm 0.83$  KgF -  $12.15 \pm 0.46$  KgF.

Debe de considerarse que la mayor parte de los comprimidos producidos comercialmente se encuentran en un rango de dureza ligeramente mayor a  $8.51 \pm 0.34$  KgF. Con lo anterior puede concluirse que en base a los resultados reportados en la fase experimental la celulosa del tallo de piña presente en una concentración de 2% - 10% dentro de la formulación cumple con la desintegración de comprimidos cuya dureza se encuentra alrededor de  $5.65 \pm 0.56$  KgF, determinando que al poseer una concentración del agente de 6% - 10%, se obtiene una desintegración en 30 minutos de comprimidos que posean una dureza alrededor de  $8.51 \pm 0.34$  KgF, a una dureza de  $11.85 \pm 0.54$  KgF nunca se cumple la desintegración de los comprimidos.

Considerando que la totalidad de lotes cumplen con la totalidad de pruebas de control de calidad realizadas, la prueba estadística es aceptada.

Se realizó un análisis de varianza (ANOVA) a cada uno de los datos de tiempo de desintegración cuando se tiene una dureza en el comprimidos de alrededor de  $5.65 \pm 0.56$  KgF, con lo que se obtuvo un valore estadístico F alto que indican que entre los lotes si existe una diferencia estadística significativa con respecto a la concentración de agente desintegrante utilizado, concluyendo que a mayor concentración de agente desintegrante dentro de la formulación, mayor será la eficacia de la celulosa del tallo de piña como agente desintegrante y menor será el tiempo de desintegración (Ver Tabla de resultados 9.5).

Al realizarse el análisis de varianza (ANOVA) en lotes de comprimidos con una dureza alrededor de  $8.51 \pm 0.34$  KgF en las diferentes concentraciones analizadas se obtuvo un valor estadístico F bajo del valor crítico con lo que se concluye que no existe una variabilidad significativa en los lotes ensayados (6%-10%) y que la desintegración del comprimido no se encuentra influenciada por la concentración del agente desintegrante dentro de la formulación (Ver tabla de resultados 9.6).

## 11. CONCLUSIONES

1. La fibra de celulosa obtenida es un polvo de coloración amarilla que cumple con todas las características microbiológicas para ser utilizada como excipiente en la fabricación de comprimidos.
2. Al poseer una concentración del agente de 6% - 10%, se obtiene una desintegración en 30 minutos de comprimidos que posean una dureza alrededor de 7KgF.
3. Las variaciones de fuerza de compresión permitieron comprobar la eficacia de la celulosa de tallo de piña como agente desintegrante en comprimidos con dureza de 4 KgF- 7KgF.
4. Se establece que el aumento en la concentración del agente aumenta la desintegración del comprimido disminuye el tiempo de desintegración.
5. La celulosa del tallo de piña presente en una concentración de 2% - 10% dentro de la formulación cumple con la desintegración de comprimidos cuya dureza se encuentra alrededor de 4KgF.

## 12. RECOMENDACIONES

1. Utilizar la celulosa del tallo de piña como agente desintegrante dentro de la formulación de lotes de comprimidos que posean diferente principio activo y así determinar si existe un cambio en la eficacia de su capacidad desintegrante o reafirmar la encontrada.
2. Comprobar la capacidad desintegrante de la celulosa del tallo de piña dentro de la formulación de los comprimidos utilizando el mismo principio activo, sin embargo, cambiar el uso de diferentes excipientes dentro de la formulación y corroborar o determinar una eficacia como agente desintegrante. Como ejemplo variar el uso de dos o más agentes de relleno, utilizar otro tipo de lubricante para corregir el flujo del granulado.
3. Utilizar valores mayores de 10% de concentración de agente desintegrante dentro de la formulación del comprimido, comprobando si a cantidades mayores se cumple con la prueba de desintegración en comprimidos que posean una dureza mayor a 7KgF.
4. Realizar un estudio comparativo entre la celulosa del tallo de piña como agente desintegrante y un agente desintegrante de uso común dentro de la industria farmacéutica, en formas farmacéuticas que permitan el uso de la misma dentro de su formulación para determinar el costo beneficio del uso de un agente desintegrante natural y el uso de un agente desintegrante sintético.

### 13. REFERENCIAS

Cornejo, L y Cordero, M. (2007). Evaluación de las propiedades farmacotécnicas en el diseño y Formulación de tabletas de Clorfenamina por Compresión Directa. Tesis licenciatura en Química Farmacéutica. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Perú. Recuperado de: [http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/cybertesis/1061/1/cornejo\\_tl.pdf](http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/cybertesis/1061/1/cornejo_tl.pdf)

España, J. (2012) Evaluación de la utilización de avena (Avena sativa L.) como desintegrante en la formulación de tabletas de acetaminofén. Tesis licenciatura en Química Farmacéutica. Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Química y Farmacia. Guatemala.

Gennaro, A. (2003). Remington Farmacia 20<sup>a</sup> ed. Buenos Aires, Argentina: Médica Panamericana.

Helman, J. (1982) Farmacotenia Teórica y Práctica. México. Editorial Continental. Vol. VI y VII.

Farmacopea de los Estados Unidos XXX IV. (2011). UnitedPharmacopiaConvention. USA.

Quinde, C. et. al. (2012) Artículo Extracción Purificación Parcial y Secado de la Enzima Bromelina Obtenida a partir del Corazón de la Piña (Ananascomosus)". Tesis de grado Ingeniero Mecánico y Ciencias de la Producción. Escuela superior politécnica Ecuador. Ecuador. Recuperado de: <https://www.dspace.espol.edu.ec/bitstream/123456789/24375/1/Paper%20bromelina.pdf>

Lieberman y Lanchman. (2007) Pharmaceutical Dosage. Forms: Tablets. Vol 1. Marcel Dekker. USA.

Méndez, J. (2003) Perfil de Mercado y Productivo de la Piña. Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional/ Guatemala Programa de Apoyo a la Generación de Ingresos Locales -AGIL-. PANACY 151.

Molina, M y Ramírez, J. (2007) Diseño del desarrollo de una formulación por compresión directa para tabletas de Diltiazem. Tesis licenciatura en Química Farmacéutica. Universidad Nacional Mayor de San Marcos de Perú. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Perú.

Muñoz, R. (2011) Extracción, concentración y cuantificación de la actividad enzimática de la bromelina, a partir de la piña. Trabajo de graduación, modalidad Seminario en Ingeniero Químico. Universidad Técnica de Ambato Ecuador. Facultad de ciencia e Ingeniería de Alimentos. Ecuador. Recuperado de: <http://www.redalyc.org/pdf/903/90326388008.pdf>

Nave, F. (18 Febrero 2014). Comunicación personal.

Pac, J. (2005). Experiencias en el cultivo de la piña (Annanascomosus (L) Merr.) con el híbrido MD2 en la Finca de la Plata, Coatepeque, Quetzaltenango. Tesis licenciatura Ingeniero Agrónomo. Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Agronomía. Guatemala.

Raymond, R. (2009). Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6nd ed. Pharmaceutical Press. Londo- Chicago.

Rosado, I (2010). Evaluación del tartrato ácido de potasio como lubricante en la fabricación en granulados y comprimidos y su influencia en la desintegración, dureza y friabilidad. Tesis licenciatura en Química Farmacéutica. Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Química y Farmacia. Guatemala.

Santoyo, J. (2008) Paquete tecnológico para la producción de piña en Sinaloa. Gobierno del Estado de Sinaloa. México.

Scicolone. G. (2002). Restauración pintura contemporánea. Nerea, SA. Sevilla, España.

Serrano, E. Ms A. (2013) Granulación. Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Depto. Farmacia Industrial. Escuela Química Farmacéutica.

Serrano, E. Ms A. (2013) Comprimidos Farmacéuticos. Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Depto. Farmacia Industrial. Escuela Química Farmacéutica.

Sin Autor. (2007) Ficha técnica piña /40/EU. Programa de Desarrollo económico sostenible en Centroamérica. AGEXPORT Guatemala.

Sharapin, N. (2000) Fundamentos de Tecnología de productos Fitoterapéuticos. Editorial CYTED. Colombia

VIFINEX (2003) Manual técnico de producción de piña. OIRSA. México

## 14. ANEXOS

## 14.1 Análisis Microbiológico Celulosa del tallo de piña

Universidad de San Carlos de  
Guatemala



Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia

Laboratorio de Análisis Físicoquímicos  
y Microbiológicos LAFYM

1

## Informe de Resultados de Análisis Microbiológico

No. de ingreso:	1308	No. muestra:	1 (una)
Dirigido a:	Alejandra Marroquín	Ingreso:	27/08/14
Nombre del producto:	CELULOSA	Inicio de análisis:	27/08/14
Presentación:	Polvo	Reporte final:	03/09/14
No. Lote:	Sin número de lote		

European Pharmacopoeia 7.0 (C)

Análisis	Resultado	Dimensional	Limites recomendados
Recuento Aeróbico en Placa	< 10 UFC/g	UFC/g	$\leq 10^5$ UFC/g
Recuento de Mohos y Levaduras	10 UFC/g	UFC/g	$\leq 10^4$ UFC/g
<i>Escherichia coli</i>	Ausencia	Sin dimensionales	Ausencia
<i>Salmonella typhi</i>	Ausencia	Sin dimensionales	Ausencia
<i>Staphylococcus aureus</i>	Ausencia	Sin dimensionales	Ausencia
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ausencia	Sin dimensionales	Ausencia

\* Metodología USP 34/Suplemento Dietético

\*Prohibida la parcial o total reproducción por el cliente u otra persona, sin la debida autorización escrita por parte del laboratorio LAFYM

\*Estos informe pertenecen única y exclusivamente a la muestra descrita, tal y como fue recibida en el laboratorio.

## CONCLUSIONES:

La muestra recibida y analizada en el laboratorio, satisface los límites recomendados.

## 1. Nomenclatura utilizada:

UFC/g Unidades Formadoras de Colonia por gramo

Jorge Valverth, QB  
Analista



Licda. Ana Rodas de García, QB  
Laboratorio LAFYM

Licda. Ana E. Rodas García  
QUÍMICA BIÓLOGA,  
COL. 2323

3ª. Calle 6-47 zona 1  
Teléfono: 22531319 Fax: 22205013  
lafymusac@intelnet.com

## Anexo No. 14. 2 Pruebas de control realizadas a los totes de granulado de acetaminofén

Tabla No. 14.2.1 : Pruebas de granulado utilizando celulosa de piña como agente desintegrante al 2%

Número de lote		Pruebas de granulado													
		% de humedad		Fluidez		Densidad Aparente		Densidad Relativa		Ángulo de Reposo		Índice de Hausner			
No. 1		1.35		5 segundos		305		255		34.07		Poco flujo		1.19	
No. 2		1.85		5 segundos		300		245		36.33		Poco flujo		1.22	
No. 3		0.85		7 segundos		310		255		36.33		Poco flujo		1.25	
No. 4		1.00		8 segundos		310		245		39.47		Poco flujo		1.22	
No. 5		1.57		9 segundos		310		250		34.07		Poco flujo		1.24	
Media	Desviación Estándar	1.32	0.4	7 Seg	---	307	---	250	---	36.05	---	1.22	0.023		

Fuente: Datos experimentales

Descripción: Pruebas de control de calidad de granulado utilizando celulosa de piña al 2% dentro de la composición de tabletas de acetaminofén de 500 mg, realizado en cinco lotes de producción al mismo porcentaje de agente desintegrante.

\*Porcentaje de humedad:  $\leq 2\%$

\*Ángulo de Reposo: Mayor de 50 (Sin flujo libre), 30 – 50 (Poco flujo), menor de 30 (Flujo fácil).

\*índice de Hausner:  $> 1$

Tabla No.14.2. 2: Pruebas de granulado utilizando celulosa de piña como agente desintegrante al 4%

Número de lote		Pruebas de granulado											
		% de humedad		Fluidez		Densidad Aparente		Densidad Relativa		Ángulo de Reposo		Índice de Hausner	
No. 1		1.64		10 segundos		410		360		30.46		Poco flujo 1.13	
No. 2		1.10		7 segundos		340		290		32.90		Poco flujo 1.17	
No. 3		1.61		9 segundos		410		360		34.07		Poco flujo 1.13	
No. 4		1.91		9 segundos		365		320		35.21		Poco flujo 1.14	
No. 5		1.57		6 segundos		295		240		37.40		Poco flujo 1.22	
Media	Desviación Estándar	1.56	0.29	8 seg	---	364	---	314	---	34.00	---	1.16	0.04

Fuente: Datos experimentales

Descripción: Pruebas de control de calidad de granulado utilizando celulosa de piña al 4% dentro de la composición de tabletas de acetaminofén de 500 mg, realizado en cinco lotes de producción al mismo porcentaje de agente desintegrante.

\*Porcentaje de humedad:  $\leq 2\%$

\*Ángulo de Reposo: Mayor de 50 (Sin flujo libre), 30 – 50 (Poco flujo), menor de 30 (Flujo fácil).

\*índice de Hausner:  $> 1$

Tabla No. 14.2.3: Pruebas de granulado utilizando celulosa de piña como agente desintegrante al 6%

Número de lote		Pruebas de granulado											
		% de humedad		Fluidez		Densidad Aparente		Densidad Relativa		Ángulo de Reposo		Índice de Hausner	
No. 1		1.96		12 segundos		390		345		35.21		Poco flujo 1.13	
No. 2		1.43		13 segundos		415		355		34.07		Poco flujo 1.17	
No. 3		1.96		9 segundos		340		295		34.07		Poco flujo 1.15	
No. 4		1.96		10 segundos		300		245		36.33		Poco flujo 1.22	
No. 5		1.73		10 segundos		260		220		34.07		Poco flujo 1.17	
Media	Desviación Estándar	1.81	0.23	10.8	---	341	---	292	---	34.75	---	1.168	0.03

Fuente: Datos experimentales

Descripción: Pruebas de control de calidad de granulado utilizando celulosa de piña al 6% dentro de la composición de tabletas de acetaminofén de 500 mg, realizado en cinco lotes de producción al mismo porcentaje de agente desintegrante.

\*Porcentaje de humedad:  $\leq 2\%$

\*Ángulo de Reposo: Mayor de 50 (Sin flujo libre), 30 – 50 (Poco flujo), menor de 30 (Flujo fácil). \*Índice de Hausner:  $> 1$

Tabla No. 14.2.4: Pruebas de granulado utilizando celulosa de piña como agente desintegrante al 8%

Número de lote		Pruebas de granulado											
		% de humedad		Fluidez		Densidad Aparente		Densidad Relativa		Ángulo de Reposo		Índice de Hausner	
No. 1		1.28		10 segundos		350		295		35.21		Poco flujo 1.18	
No. 2		1.42		10 segundos		275		245		34.07		Poco flujo 1.12	
No. 3		1.22		10 segundos		275		225		35.21		Poco flujo 1.22	
No. 4		1.60		12 segundos		260		215		38.45		Poco flujo 1.21	
No. 5		1.56		10 segundos		275		220		37.40		Poco flujo 1.25	
Media	Desviación Estándar	1.42	0.17	10.4	---	287	---	240	---	36.07	---	1.20	0.05

Fuente: Datos experimentales

Descripción: Pruebas de control de calidad de granulado utilizando celulosa de piña al 8% dentro de la composición de tabletas de acetaminofén de 500 mg, realizado en cinco lotes de producción al mismo porcentaje de agente desintegrante.

\*Porcentaje de humedad:  $\leq 2\%$

\*Ángulo de Reposo: Mayor de 50 (Sin flujo libre), 30 – 50 (Poco flujo), menor de 30 (Flujo fácil).

\*Índice de Hausner:  $>$

Tabla No. 14.2. 5: Pruebas de granulado utilizando celulosa de piña como agente desintegrante al 10%

Número de lote		Pruebas de granulado											
		% de humedad		Fluidez		Densidad Aparente		Densidad Relativa		Ángulo de Reposo		Índice de Hausner	
No. 1		1.66		11 segundos		290		245		38.45		Poco flujo 1.18	
No. 2		1.29		10 segundos		315		270		38.45		Poco flujo 1.17	
No. 3		1.86		11 segundos		285		240		38.45		Poco flujo 1.19	
No. 4		1.56		12 segundos		255		205		38.45		Poco flujo 1.24	
No. 5		1.44		13 segundos		270		220		38.45		Poco flujo 1.23	
Media	Desviación Estándar	1.56	0.22	11.4	---	283	---	236	---	38.45	---	1.20	0.03

Fuente: Datos experimentales

Descripción: Pruebas de control de calidad de granulado utilizando celulosa de piña al 10% dentro de la formulación de tabletas de acetaminofén de 500 mg, realizado en cinco lotes de producción al mismo porcentaje de agente desintegrante.

\*Porcentaje de humedad:  $\leq 2\%$

\*Ángulo de Reposo: Mayor de 50 (Sin flujo libre), 30 – 50 (Poco flujo), menor de 30 (Flujo fácil).

\*índice de Hausner:  $>$

**Anexo No. 14.3** Pruebas control realizadas a lotes de comprimidos de acetaminofén

Tabla No. 14.3.1: Pruebas control de Peso Constante y Friabilidad en tabletas de acetaminofén utilizando celulosa de piña como agente desintegrante al 2%

Número de Lote	Peso Constante		Friabilidad	
	Peso en mg (475 mg – 525mg)	Cumple / No cumple	Porcentaje	Cumple / No cumple
Lote No. 1	523.3	Cumple	1.09 %	No Cumple
	457.0	Cumple		
	519.7	Cumple		
	525.0	Cumple		
	521.8	Cumple		
	517.8	Cumple		
	520.6	Cumple		
	521.8	Cumple		
	520.3	Cumple		
	521.1	Cumple		
Lote No. 2	546.9	No cumple	0.54%	Cumple
	546.8	No cumple		
	536.0	No cumple		
	533.3	No cumple		
	537.8	No cumple		
	532.9	No cumple		
	537.4	No cumple		
	540.3	No cumple		
	536.4	No cumple		
	532.0	No cumple		
Lote No. 3	518.2	Cumple	0.63%	Cumple
	517.5	Cumple		
	519.7	Cumple		
	520.5	Cumple		
	509.1	Cumple		
	515.2	Cumple		
	506.7	Cumple		
	516.2	Cumple		
	514.5	Cumple		
	507.4	Cumple		

Lote No. 4	475.7	Cumple	0.80%	Cumple
	481.7	Cumple		
	493.3	Cumple		
	479.2	Cumple		
	475.5	Cumple		
	481.5	Cumple		
	475.0	Cumple		
	464.2	No Cumple		
	475.8	Cumple		
	472.0	Cumple		
Lote No. 5	514.5	Cumple	0.58%	Cumple
	495.7	Cumple		
	504.4	Cumple		
	510.3	Cumple		
	504.8	Cumple		
	512.5	Cumple		
	516.4	Cumple		
	496.5	Cumple		
	495.1	Cumple		
	506.2	Cumple		

Fuente: Datos experimentales

Descripción: Pruebas de control de calidad de tabletas de acetaminofén en cuya formulación se utilizó celulosa de piña al 2 % dentro de la formulación de tabletas de 500 mg, realizado en cinco lotes de producción al mismo porcentaje de agente desintegrante.

\*Peso constante:  $500 \pm 0.5$

\*Friabilidad:  $\leq 1\%$

Tabla No. 14.3.2: Pruebas control de Peso Constante y Friabilidad en tabletas de acetaminofén utilizando celulosa de piña como agente desintegrante al 4%

Número de Lote	Peso Constante		Friabilidad	
	Peso en mg (475 mg – 525mg)	Cumple / No cumple	Porcentaje	Cumple / No cumple
Lote No. 1	494.3	Cumple	0.7 %	Cumple
	480.1	Cumple		
	489.5	Cumple		
	485.4	Cumple		
	493.0	Cumple		
	496.3	Cumple		
	487.6	Cumple		
	485.8	Cumple		
	500.0	Cumple		
	487.0	Cumple		
Lote No. 2	454.0	No cumple	1.84%	No Cumple
	450.5	No cumple		
	442.2	No cumple		
	472.9	No cumple		
	457.2	No cumple		
	451.8	No cumple		
	443.5	No cumple		
	444.7	No cumple		
	475.8	cumple		
	437.8	No cumple		
Lote No. 3	522.0	Cumple	1.15%	No Cumple
	516.9	Cumple		
	509.3	Cumple		
	520.4	Cumple		
	522.2	Cumple		
	512.0	Cumple		
	523.6	Cumple		
	512.1	Cumple		
	513.1	Cumple		
	511.5	Cumple		

Lote No. 4	505.6	Cumple	0.90%	Cumple
	475.2	Cumple		
	522.5	Cumple		
	525.9	No Cumple		
	523.8	Cumple		
	525.0	Cumple		
	507.2	Cumple		
	531.4	No Cumple		
	524.9	Cumple		
	519.1	Cumple		
	Lote No. 5	497.5		
505.3		Cumple		
483.6		Cumple		
494.2		Cumple		
491.2		Cumple		
497.8		Cumple		
494.8		Cumple		
480.3		Cumple		
497.3		Cumple		
498.2		Cumple		

Fuente: Datos experimentales

Descripción: Pruebas de control de calidad de tabletas de acetaminofén en cuya formulación se utilizó celulosa de piña al 4 % dentro de la formulación de tabletas de 500 mg, realizado en cinco lotes de producción al mismo porcentaje de agente desintegrante.

\*Peso constante:  $500 \pm 0.5$

\*Friabilidad:  $\leq 1\%$

Tabla No. 14.3.3: Pruebas control de Peso Constante y Friabilidad en tabletas de acetaminofén utilizando celulosa de piña como agente desintegrante al 6 %

Número de Lote	Peso Constante		Friabilidad	
	Peso en mg (475 mg – 525mg)	Cumple / No cumple	Porcentaje	Cumple / No cumple
Lote No. 1	501.8	Cumple	0.6 %	Cumple
	511.4	Cumple		
	511.0	Cumple		
	504.3	Cumple		
	496.2	Cumple		
	510.3	Cumple		
	508.7	Cumple		
	498.1	Cumple		
	510.5	Cumple		
	511.0	Cumple		
Lote No. 2	497.3	Cumple	1.06%	No cumple
	494.1	Cumple		
	485.5	Cumple		
	493.1	Cumple		
	480.8	Cumple		
	492.5	Cumple		
	496.6	Cumple		
	493.3	Cumple		
	483.7	Cumple		
	482.4	Cumple		
Lote No. 3	513.0	Cumple	0.67%	Cumple /
	479.3	Cumple		
	488.3	Cumple		
	496.7	Cumple		
	486.5	Cumple		
	490.4	Cumple		
	515.6	Cumple		
	487.5	Cumple		
	487.5	Cumple		
	492.36	Cumple		

Lote No. 4	513.2	Cumple	0.76%	Cumple
	518.2	Cumple		
	524.8	Cumple		
	525.5	Cumple		
	521.3	Cumple		
	522.2	Cumple		
	521.1	Cumple		
	525.6	Cumple		
	521.5	Cumple		
	522.8	Cumple		
Lote No. 5	490.5	Cumple	0.89%	Cumple
	480.0	Cumple		
	481.4	Cumple		
	480.2	Cumple		
	486.0	Cumple		
	484.3	Cumple		
	477.0	Cumple		
	485.4	Cumple		
	480.0	Cumple		
	477.8	Cumple		

Fuente: Datos experimentales

Descripción: Pruebas de control de calidad de tabletas de acetaminofén en cuya formulación se utilizó celulosa de piña al 6 % dentro de la formulación de tabletas de 500 mg, realizado en cinco lotes de producción al mismo porcentaje de agente desintegrante.

\*Peso constante:  $500 \pm 0.5$

\*Friabilidad:  $\leq 1\%$

Tabla No. 14.3.4: Pruebas control de Peso Constante y Friabilidad en tabletas de acetaminofén utilizando celulosa de piña como agente desintegrante al 8 %

Número de Lote	Peso Constante		Friabilidad	
	Peso en mg (475 mg – 525mg)	Cumple / No cumple	Porcentaje	Cumple / No cumple
Lote No. 1	475.7	Cumple	0.94 %	Cumple
	477.8	Cumple		
	473.4	No Cumple		
	481.3	Cumple		
	484.0	Cumple		
	479.6	Cumple		
	475.8	Cumple		
	482.6	Cumple		
	485.6	Cumple		
	479.9	Cumple		
Lote No. 2	483.9	Cumple	0.98%	Cumple
	501.8	Cumple		
	489.4	Cumple		
	496.7	Cumple		
	495.8	Cumple		
	510.8	Cumple		
	493.5	Cumple		
	495.1	Cumple		
	501.6	Cumple		
	500.9	Cumple		
Lote No. 3	483.9	Cumple	0.84%	Cumple
	490.6	Cumple		
	489.0	Cumple		
	484.9	Cumple		
	486.9	Cumple		
	494.6	Cumple		
	493.5	Cumple		
	491.2	Cumple		
	492.3	Cumple		
	475.6	Cumple		

Lote No. 4	516.0	Cumple	0.95%	Cumple
	513.1	Cumple		
	509.6	Cumple		
	510.3	Cumple		
	509.3	Cumple		
	520.7	Cumple		
	459.2	Cumple		
	511.7	Cumple		
	509.1	Cumple		
	514.1	Cumple		
Lote No. 5	490.0	Cumple	0.97%	Cumple
	487.4	Cumple		
	482.4	Cumple		
	490.4	Cumple		
	483.4	Cumple		
	483.5	Cumple		
	480.7	Cumple		
	508.5	Cumple		
	485.3	Cumple		
	492.9	Cumple		

Fuente: Datos experimentales

Descripción: Pruebas de control de calidad de tabletas de acetaminofén en cuya formulación se utilizó celulosa de piña al 8 % dentro de la formulación de tabletas de 500 mg, realizado en cinco lotes de producción al mismo porcentaje de agente desintegrante.

\*Peso constante:  $500 \pm 0.5$

\*Friabilidad:  $\leq 1\%$

Tabla No. 14.3.5: Pruebas control de Peso Constante y Friabilidad en tabletas de acetaminofén utilizando celulosa de piña como agente desintegrante al 10 %

Número de Lote	Peso Constante		Friabilidad	
	Peso en mg (475 mg – 525mg)	Cumple / No cumple	Porcentaje	Cumple / No cumple
Lote No. 1	494.5	Cumple	0.84 %	Cumple
	491.6	Cumple		
	503.4	Cumple		
	501.2	Cumple		
	486.9	Cumple		
	492.7	Cumple		
	491.3	Cumple		
	496.9	Cumple		
	497.2	Cumple		
	491.9	Cumple		
Lote No. 2	518.5	Cumple	1.54 %	No cumple
	517.6	Cumple		
	514.1	Cumple		
	520.7	Cumple		
	503.3	Cumple		
	507.4	Cumple		
	508.3	Cumple		
	505.9	Cumple		
	516.4	Cumple		
	506.3	Cumple		
Lote No. 3	522.1	Cumple	0.69%	Cumple
	515.5	Cumple		
	520.6	Cumple		
	512.2	Cumple		
	522.2	Cumple		
	517.2	Cumple		
	519.9	Cumple		
	521.7	Cumple		
	490.6	Cumple		
	516.8	Cumple		

Lote No. 4	499.0	Cumple	0.69%	Cumple
	493.8	Cumple		
	508.3	Cumple		
	509.4	Cumple		
	494.1	Cumple		
	517.5	Cumple		
	502.5	Cumple		
	497.9	Cumple		
	512.2	Cumple		
	492.9	Cumple		
Lote No. 5	510.2	Cumple	0.80%	Cumple
	497.5	Cumple		
	509.4	Cumple		
	521.1	Cumple		
	474.2	Cumple		
	510.7	Cumple		
	498.3	Cumple		
	520.0	Cumple		
	523.2	Cumple		
	517.3	Cumple		

Fuente: Datos experimentales

Descripción: Pruebas de control de calidad de tabletas de acetaminofén en cuya formulación se utilizó celulosa de piña al 10 % dentro de la formulación de tabletas de 500 mg, realizado en cinco lotes de producción al mismo porcentaje de agente desintegrante.

\*Peso constante:  $500 \pm 0.5$

\*Friabilidad:  $\leq 1\%$

Tabla No. 14.3.6: Pruebas control Dureza y Desintegración en tabletas de acetaminofén utilizando celulosa de piña como agente desintegrante al 2%

Número de Lote	Dureza						Desintegración		
	≥4.07 KgF (≥40 Newton)	Cumple / No cumple	≥7.13 KgF (≥70 Newton)	Cumple / No cumple	≥10.19 KgF (≥100 Newton)	Cumple / No cumple	Tipos de dureza (N)	Tiempo en minutos	Cumple / No cumple
Lote No. 1	4.48	Cumple	8.56	Cumple	10.15	Cumple	5.75 ± 0.81	30	Cumple
	5.51	Cumple	8.15	Cumple	10.80	Cumple			
	5.30	Cumple	7.34	Cumple	12.23	Cumple			
	5.09	Cumple	7.54	Cumple	10.60	Cumple	8.56 ± 0.95	---	No cumple
	5.91	Cumple	9.78	Cumple	11.21	Cumple			
	6.52	Cumple	8.36	Cumple	12.03	Cumple			
	6.32	Cumple	9.99	Cumple	13.66	Cumple	11.49 ± 1.35	---	No cumple
	6.52	Cumple	9.38	Cumple	13.66	Cumple			
	6.93	Cumple	8.97	Cumple	9.99	Cumple			
4.89	Cumple	7.54	Cumple	10.60	Cumple				
Lote No. 2	5.30	Cumple	7.34	Cumple	13.25	Cumple	5.07 ± 0.90	30	Cumple
	6.52	Cumple	7.95	Cumple	11.62	Cumple			
	5.30	Cumple	8.15	Cumple	11.21	Cumple			
	4.89	Cumple	7.54	Cumple	13.25	Cumple	8.13 ± 0.81	---	No cumple
	6.52	Cumple	7.54	Cumple	10.15	Cumple			
	5.30	Cumple	7.54	Cumple	12.03	Cumple			
	4.07	Cumple	9.58	Cumple	13.25	Cumple	12.25 ± 1.04	---	No cumple
	4.28	Cumple	9.17	Cumple	12.64	Cumple			
	4.07	Cumple	7.54	Cumple	12.03	Cumple			
4.48	Cumple	8.97	Cumple	13.05	Cumple				
Lote No. 3	5.30	Cumple	8.56	Cumple	12.23	Cumple	4.85 ± 0.89	30	Cumple
	6.52	Cumple	7.95	Cumple	9.99	No Cumple			
	4.07	Cumple	8.56	Cumple	11.42	Cumple			
	6.11	Cumple	8.56	Cumple	12.64	Cumple	8.38 ± 0.53	---	No cumple
	4.07	Cumple	7.74	Cumple	13.46	Cumple			
	4.69	Cumple	7.74	Cumple	12.44	Cumple			
	4.28	Cumple	8.15	Cumple	12.23	Cumple	11.86 ± 1.09	---	No cumple
	4.07	Cumple	8.97	Cumple	12.44	Cumple			
	4.28	Cumple	8.15	Cumple	11.62	Cumple			
5.09	Cumple	9.38	Cumple	10.15	Cumple				

Lote No. 4	6.73	Cumple	9.99	Cumple	13.66	Cumple	6.48 ± 0.66	30	Cumple
	6.11	Cumple	7.13	Cumple	11.21	Cumple			
	6.93	Cumple	9.99	Cumple	11.62	Cumple			
	6.93	Cumple	8.76	Cumple	13.25	Cumple	8.83 ± 0.99	---	No cumple
	6.73	Cumple	7.74	Cumple	10.80	Cumple			
	6.73	Cumple	7.74	Cumple	11.62	Cumple			
	6.93	Cumple	9.38	Cumple	12.03	Cumple	12.11 ± 0.97	---	No cumple
	4.89	Cumple	9.58	Cumple	13.25	Cumple			
	5.92	Cumple	8.97	Cumple	12.23	Cumple			
	6.93	Cumple	8.97	Cumple	11.42	Cumple			
Lote No. 5	4.48	Cumple	9.17	Cumple	12.03	Cumple	4.85 ± 0.89	30	Cumple
	6.93	Cumple	8.76	Cumple	13.05	Cumple			
	6.93	Cumple	8.56	Cumple	12.23	Cumple			
	6.73	Cumple	7.95	Cumple	10.60	Cumple	8.38 ± 0.53	---	No cumple
	5.91	Cumple	8.76	Cumple	11.42	Cumple			
	6.73	Cumple	8.76	Cumple	11.82	Cumple			
	5.09	Cumple	9.17	Cumple	11.42	Cumple	11.86 ± 1.09	---	No cumple
	5.30	Cumple	7.95	Cumple	13.05	Cumple			
	6.52	Cumple	9.99	Cumple	12.64	Cumple			
	6.32	Cumple	8.76	Cumple	12.64	Cumple			

Fuente: Datos experimentales

Descripción: Pruebas de control de calidad de tabletas de acetaminofén en cuya formulación se utilizó celulosa de piña al 2 % dentro de la formulación de tabletas de 500 mg, realizado en cinco lotes de producción al mismo porcentaje de agente desintegrante.

\*Dureza:  $\geq 4$  KgF

\*Desintegración: desintegración completa en treinta minutos.

Tabla No. 14.3.7: Pruebas control Dureza y Desintegración en tabletas de acetaminofén utilizando celulosa de piña como agente desintegrante al 4%

Número de Lote	Dureza						Desintegración		
	≥4.07 KgF (≥40 Newton)	Cumple / No cumple	≥7.13 KgF (≥70 Newton)	Cumple / No cumple	≥10.19 KgF (≥100 Newton)	Cumple / No cumple	Tipos de dureza (N)	Tiempo en minutos	Cumple / No cumple
Lote No. 1	4.07	Cumple	8.76	Cumple	9.99	No Cumple	4.97 ± 0.85	30	Cumple
	5.51	Cumple	7.74	Cumple	11.82	Cumple			
	4.28	Cumple	9.78	Cumple	10.50	Cumple			
	4.28	Cumple	8.97	Cumple	12.23	Cumple	8.27 ± 0.93	---	No cumple
	4.89	Cumple	7.13	Cumple	13.46	Cumple			
	5.09	Cumple	7.13	Cumple	10.60	Cumple			
	5.30	Cumple	8.56	Cumple	11.01	Cumple	11.81 ± 1.33	---	No cumple
	5.09	Cumple	8.56	Cumple	11.62	Cumple			
	4.28	Cumple	8.97	Cumple	13.05	Cumple			
6.93	Cumple	7.13	Cumple	13.86	Cumple				
Lote No. 2	6.73	Cumple	8.56	Cumple	11.82	Cumple	5.81 ± 0.88	28	Cumple
	4.69	Cumple	8.56	Cumple	12.44	Cumple			
	6.52	Cumple	7.74	Cumple	12.84	Cumple			
	6.32	Cumple	8.97	Cumple	12.44	Cumple	8.19 ± 0.75	---	No cumple
	6.11	Cumple	7.13	Cumple	12.44	Cumple			
	5.51	Cumple	8.76	Cumple	10.40	Cumple			
	6.73	Cumple	6.93	Cumple	11.21	Cumple	11.51 ± 1.02	---	No cumple
	5.91	Cumple	7.74	Cumple	11.01	Cumple			
	4.07	Cumple	8.97	Cumple	10.50	Cumple			
5.51	Cumple	8.56	Cumple	9.99	No Cumple				
Lote No. 3	6.11	Cumple	8.97	Cumple	11.01	Cumple	5.22 ± 0.98	30	Cumple
	6.11	Cumple	9.17	Cumple	12.23	Cumple			
	4.07	Cumple	9.78	Cumple	10.15	Cumple			
	4.89	Cumple	9.99	Cumple	13.86	Cumple	8.91 ± 0.97	---	No cumple
	4.07	Cumple	7.13	Cumple	10.15	Cumple			
	4.07	Cumple	9.78	Cumple	12.03	Cumple			
	5.71	Cumple	9.58	Cumple	11.21	Cumple	11.42 ± 1.28	---	No cumple
	4.69	Cumple	8.56	Cumple	12.84	Cumple			
	5.71	Cumple	8.56	Cumple	10.15	Cumple			
6.73	Cumple	7.54	Cumple	10.60	Cumple				

Lote No. 4	5.30	Cumple	8.56	Cumple	11.01	Cumple	6.16 ± 0.59	30	Cumpl e
	5.91	Cumple	7.14	Cumple	13.25	Cumple			
	6.52	Cumple	9.99	Cumple	12.03	Cumple			
	6.11	Cumple	8.97	Cumple	10.60	Cumple	8.03 ± 1.04	---	No cumpl e
	6.93	Cumple	7.14	Cumple	11.62	Cumple			
	6.73	Cumple	8.97	Cumple	12.84	Cumple			
	6.32	Cumple	7.13	Cumple	13.05	Cumple	12.03 ± 0.96	---	No cumpl e
	5.30	Cumple	7.74	Cumple	11.42	Cumple			
	6.73	Cumple	6.93	Cumple	13.05	Cumple			
5.71	Cumple	7.74	Cumple	11.42	Cumple				
Lote No. 5	6.93	Cumple	9.78	Cumple	13.05	Cumple	6.26 ± 0.83	28	Cumpl e
	6.93	Cumple	8.76	Cumple	12.84	Cumple			
	6.93	Cumple	8.76	Cumple	12.23	Cumple			
	6.93	Cumple	7.95	Cumple	13.05	Cumple	8.95 ± 0.79	---	No cumpl e
	6.52	Cumple	7.54	Cumple	9.99	No Cumple			
	6.32	Cumple	8.97	Cumple	13.05	Cumple			
	6.73	Cumple	9.58	Cumple	13.25	Cumple	12.18 ± 1.23	---	No cumpl e
	5.09	Cumple	9.78	Cumple	12.74	Cumple			
	4.89	Cumple	8.56	Cumple	10.15	Cumple			
5.30	Cumple	9.78	Cumple	11.42	Cumple				

Fuente: Datos experimentales

Descripción: Pruebas de control de calidad de tabletas de acetaminofén en cuya formulación se utilizó celulosa de pña al 4 % dentro de la formulación de tabletas de 500 mg, realizado en cinco lotes de producción al mismo porcentaje de agente desintegrante.

\*Dureza:  $\geq 4$  KgF

\*Desintegración: desintegración completa en treinta minutos.

Tabla No. 14.3.8: Pruebas control Dureza y Desintegración en tabletas de acetaminofén utilizando celulosa de piña como agente desintegrante al 6%

Número de Lote	Dureza						Desintegración		
	≥4.07 KgF (≥40 Newton)	Cumple / No cumple	≥7.13 KgF (≥70 Newton)	Cumple / No cumple	≥10.19 KgF (≥100 Newton)	Cumple / No cumple	Tipos de dureza (N)	Tiempo en minutos	Cumple /No cumple
Lote No. 1	6.73	Cumple	8.97	Cumple	10.60	Cumple	5.44 ± 1.09	20	Cumple
	6.52	Cumple	9.58	Cumple	12.03	Cumple			
	6.73	Cumple	8.36	Cumple	10.15	Cumple			
	5.51	Cumple	9.58	Cumple	10.15	Cumple	8.44 ± 0.79	30	No cumple
	5.71	Cumple	8.76	Cumple	10.40	Cumple			
	6.11	Cumple	7.13	Cumple	11.01	Cumple			
	4.07	Cumple	8.36	Cumple	10.80	Cumple	10.65 ± 0.57	---	No cumple
	4.28	Cumple	7.95	Cumple	10.60	Cumple			
	4.07	Cumple	7.95	Cumple	10.60	Cumple			
4.69	Cumple	7.74	Cumple	10.15	Cumple				
Lote No. 2	4.07	Cumple	8.36	Cumple	14.27	Cumple	5.68 ± 1.18	20	Cumple
	6.52	Cumple	8.36	Cumple	13.66	Cumple			
	5.51	Cumple	8.36	Cumple	12.84	Cumple			
	6.73	Cumple	7.54	Cumple	12.84	Cumple	8.11 ± 0.67	30	No cumple
	6.93	Cumple	8.15	Cumple	12.03	Cumple			
	4.07	Cumple	7.54	Cumple	12.03	Cumple			
	5.91	Cumple	7.54	Cumple	13.05	Cumple	12.44 ± 1.13	---	No cumple
	6.52	Cumple	7.13	Cumple	12.03	Cumple			
	6.42	Cumple	9.17	Cumple	11.01	Cumple			
4.07	Cumple	8.97	Cumple	10.60	Cumple				
Lote No. 3	4.28	Cumple	7.54	Cumple	13.25	Cumple	5.12 ± 1.08	23	Cumple
	5.30	Cumple	9.78	Cumple	12.03	Cumple			
	5.91	Cumple	8.36	Cumple	11.62	Cumple			
	6.73	Cumple	8.15	Cumple	11.62	Cumple	8.03 ± 0.83	30	No cumple
	6.11	Cumple	7.13	Cumple	10.15	Cumple			
	4.28	Cumple	7.95	Cumple	12.03	Cumple			
	6.32	Cumple	8.97	Cumple	11.21	Cumple	11.43 ± 0.92	---	No cumple
	3.87	No Cumple	7.74	Cumple	11.21	Cumple			
	4.07	Cumple	7.54	Cumple	11.01	Cumple			
4.28	Cumple	7.13	Cumple	10.15	Cumple				

Lote No. 4	5.91	Cumple	8.97	Cumple	11.21	Cumple	5.93 ± 1.06	18	Cumple
	6.73	Cumple	8.97	Cumple	11.01	Cumple			
	6.73	Cumple	7.13	Cumple	11.82	Cumple			
	6.93	Cumple	8.36	Cumple	11.01	Cumple	8.42 ± 0.93	28	No cumple
	6.52	Cumple	7.13	Cumple	11.62	Cumple			
	4.28	Cumple	7.74	Cumple	10.80	Cumple			
	5.30	Cumple	7.95	Cumple	13.05	Cumple	11.60 ± 0.71	---	No cumple
	6.93	Cumple	9.99	Cumple	12.44	Cumple			
	4.07	Cumple	8.76	Cumple	11.82	Cumple			
5.91	Cumple	9.17	Cumple	11.21	Cumple				
Lote No. 5	6.52	Cumple	9.99	Cumple	12.64	Cumple	6.26 ± 0.65	23	Cumple
	6.73	Cumple	9.58	Cumple	12.03	Cumple			
	6.93	Cumple	8.36	Cumple	14.68	Cumple			
	6.93	Cumple	8.56	Cumple	10.60	Cumple	8.72 ± 0.92	30	No cumple
	5.91	Cumple	7.54	Cumple	13.05	Cumple			
	6.11	Cumple	9.78	Cumple	13.66	Cumple			
	6.73	Cumple	8.56	Cumple	11.62	Cumple	12.46 ± 1.26	---	No cumple
6.11	Cumple	7.13	Cumple	11.62	Cumple				

Fuente: Datos experimentales

	5.71	Cumple	8.97	Cumple	11.21	Cumple			
	4.89	Cumple	8.76	Cumple	13.46	Cumple			

Descripción: Pruebas de control de calidad de tabletas de acetaminofén en cuya formulación se utilizó celulosa de piña al 6 % dentro de la formulación de tabletas de 500 mg, realizado en cinco lotes de producción al mismo porcentaje de agente desintegrante.

\*Dureza:  $\geq 4$  KgF

\*Desintegración: desintegración completa en treinta minutos.

Tabla No. 14.3.9: Pruebas control Dureza y Desintegración en tabletas de acetaminofén utilizando celulosa de piña como agente desintegrante al 8%

Número de Lote	Dureza						Desintegración		
	$\geq 4.07$ KgF ( $\geq 40$ Newton)	Cumple / No cumple	$\geq 7.13$ KgF ( $\geq 70$ Newton)	Cumple / No cumple	$\geq 10.19$ KgF ( $\geq 100$ Newton)	Cumple / No cumple	Tipos de dureza (N)	Tiempo en minutos	Cumple / No cumple
Lote No. 1	4.07	Cumple	7.13	Cumple	11.01	Cumple	5.97 $\pm$ 1.13	10	Cumple
	4.07	Cumple	9.99	Cumple	11.01	Cumple			
	5.51	Cumple	9.78	Cumple	10.60	Cumple			
	6.73	Cumple	8.56	Cumple	10.15	Cumple	8.76 $\pm$ 1.31	30	No cumple
	6.11	Cumple	9.17	Cumple	12.23	Cumple			
	6.93	Cumple	7.14	Cumple	10.15	Cumple			
	6.93	Cumple	9.99	Cumple	12.03	Cumple	10.81 $\pm$ 0.79	---	No cumple
	5.71	Cumple	7.13	Cumple	10.60	Cumple			
6.73	Cumple	9.99	Cumple	10.15	Cumple				

	6.93	Cumple	7.13	Cumple	11.01	Cumple			
Lote No. 4	<del>4.07</del>	<del>Cumple</del>	<del>7.13</del>	<del>Cumple</del>	<del>10.19</del>	<del>Cumple</del>	<del>5.81</del>	<del>±4.85</del>	<del>15</del>
	<del>6.71</del>	<del>Cumple</del>	<del>9.78</del>	<del>Cumple</del>	<del>13.25</del>	<del>Cumple</del>	<del>1.35</del>	<del>0.96</del>	<del>12</del>
	<del>4.07</del>	<del>Cumple</del>	<del>8.97</del>	<del>Cumple</del>	<del>15.29</del>	<del>Cumple</del>			
	<del>4.98</del>	<del>Cumple</del>	<del>9.17</del>	<del>Cumple</del>	<del>14.07</del>	<del>Cumple</del>	<del>8.66</del>	<del>±8.82</del>	<del>30</del>
	<del>3.87</del>	<del>No Cumple</del>	<del>9.78</del>	<del>Cumple</del>	<del>13.86</del>	<del>Cumple</del>	<del>0.92</del>	<del>1.08</del>	<del>28</del>
	<del>4.08</del>	<del>Cumple</del>	<del>8.56</del>	<del>Cumple</del>	<del>12.64</del>	<del>Cumple</del>			
	<del>4.89</del>	<del>Cumple</del>	<del>7.13</del>	<del>Cumple</del>	<del>13.86</del>	<del>Cumple</del>			
	<del>4.09</del>	<del>Cumple</del>	<del>8.59</del>	<del>Cumple</del>	<del>11.82</del>	<del>Cumple</del>	<del>12.90</del>	<del>±10.99</del>	
	<del>6.71</del>	<del>Cumple</del>	<del>8.56</del>	<del>Cumple</del>	<del>13.05</del>	<del>Cumple</del>	<del>1.54</del>	<del>±0.92</del>	
	<del>6.93</del>	<del>Cumple</del>	<del>8.97</del>	<del>Cumple</del>	<del>11.01</del>	<del>Cumple</del>			
Lote No. 5	<del>4.07</del>	<del>Cumple</del>	<del>7.13</del>	<del>Cumple</del>	<del>10.19</del>	<del>Cumple</del>	<del>5.05</del>	<del>±5.34</del>	<del>12</del>
	<del>5.52</del>	<del>Cumple</del>	<del>8.56</del>	<del>Cumple</del>	<del>10.19</del>	<del>Cumple</del>	<del>1.42</del>	<del>1.35</del>	<del>10</del>
	<del>3.87</del>	<del>No Cumple</del>	<del>8.97</del>	<del>Cumple</del>	<del>13.25</del>	<del>Cumple</del>			
Lote No. 3	<del>4.07</del>	<del>Cumple</del>	<del>7.13</del>	<del>Cumple</del>	<del>11.62</del>	<del>Cumple</del>	<del>7.97</del>	<del>±8.54</del>	<del>30</del>
	<del>4.07</del>	<del>Cumple</del>	<del>7.54</del>	<del>Cumple</del>	<del>11.82</del>	<del>Cumple</del>	<del>0.88</del>	<del>0.89</del>	<del>26</del>
	5.51	Cumple	7.13	Cumple	11.82	Cumple			
	4.48	Cumple	8.15	Cumple	13.05	Cumple	11.97		
	5.71	Cumple	8.56	Cumple	14.07	Cumple	±1.57		---
	3.87	No Cumple	8.97	Cumple	12.64	Cumple			No cumple

Fuente: Datos experimentales

	6.11	Cumple	7.54	Cumple	11.82	Cumple	11.34 ± 1.35	---	No cumple
	7.73	Cumple	7.54	Cumple	11.21	Cumple			
	6.93	Cumple	7.54	Cumple	14.07	Cumple			
	4.07	Cumple	9.99	Cumple	10.19	Cumple			

Descripción: Pruebas de control de calidad de tabletas de acetaminofén en cuya formulación se utilizó celulosa de piña al 8 % dentro de la formulación de tabletas de 500 mg, realizado en cinco lotes de producción al mismo porcentaje de agente desintegrante.

\*Dureza:  $\geq 4$  KgF

\*Desintegración: desintegración completa en treinta minutos.

Tabla No. 14.3.10: Pruebas control Dureza y Desintegración en tabletas de acetaminofén utilizando celulosa de piña como agente desintegrante al 10 %

Número de Lote	Dureza						Desintegración		
	$\geq 4.07$ KgF ( $\geq 40$ Newton)	Cumple / No cumple	$\geq 7.13$ KgF ( $\geq 70$ Newton)	Cumple / No cumple	$\geq 10.19$ KgF ( $\geq 100$ Newton)	Cumple / No cumple	Tipos de dureza (N)	Tiempo en minutos	Cumple / No cumple
Lote No. 1	5.91	Cumple	8.15	Cumple	13.05	Cumple	5.95 ± 1.06	8	Cumple
	6.32	Cumple	6.93	Cumple	13.25	Cumple			
	6.52	Cumple	7.74	Cumple	13.66	Cumple			
	6.73	Cumple	8.97	Cumple	11.42	Cumple	8.26 ± 0.90	26	No cumple
	4.07	Cumple	8.56	Cumple	13.05	Cumple			
	4.07	Cumple	8.76	Cumple	10.60	Cumple			
	6.12	Cumple	7.64	Cumple	12.24	Cumple			
						12.30	---	No	

	6.93	Cumple	9.78	Cumple	12.44	Cumple	± 0.97		cumple
	<del>5.93</del>	Cumple	9.79	8.97	Cumple	11.22	Cumple	4.57 ±	
	<del>6.51</del>	Cumple	9.79	7.18	Cumple	13.05	11.62	Cumple	10
	<del>6.69</del>	Cumple	8.57	9.78	Cumple	13.05	12.04	Cumple	
Lote No. 4	<del>4.08</del>	Cumple	7.14	9.58	Cumple	14.07	13.66	Cumple	5.99 ±
	<del>4.02</del>	Cumple	9.99	8.56	Cumple	12.24	10.61	Cumple	1.96 ±
	<del>5.93</del>	Cumple	8.97	8.56	Cumple	13.05	13.05	Cumple	30
Lote No. 2	<del>4.08</del>	Cumple	7.14	7.54	Cumple	12.24	11.82	Cumple	8.76 ±
	<del>4.08</del>	Cumple	8.97	9.78	Cumple	13.66	11.62	Cumple	0.78
	<del>4.07</del>	Cumple	9.99	8.56	Cumple	11.62	11.21	Cumple	
	<del>5.61</del>	Cumple	8.57	8.56	Cumple	11.22	11.02	Cumple	12.07
Lote No. 5	<del>6.93</del>	Cumple	9.99	7.74	Cumple	13.05	11.21	Cumple	± 1.08
	<del>6.73</del>	Cumple	8.56	8.97	Cumple	12.03	13.66	Cumple	6.65 ±
	<del>6.93</del>	Cumple	9.78	7.14	Cumple	12.84	11.22	Cumple	0.42
	<del>6.72</del>	Cumple	8.76	7.75	Cumple	14.07	12.03	Cumple	5.61 ±
									28
									1.08
Lote No. 3	6.73	Cumple	7.75	Cumple	11.22	Cumple			
	6.73	Cumple	7.75	Cumple	10.20	Cumple			
	4.08	Cumple	8.97	Cumple	13.87	Cumple	8.52 ±	30	No
	4.89	Cumple	9.18	Cumple	10.81	Cumple	1.14		cumple
	3.87	No Cumple	9.79	Cumple	11.01	Cumple			
	5.71	Cumple	9.79	Cumple	10.20	Cumple	11.40		No
	5.10	Cumple	9.99	Cumple	11.83	Cumple	± 1.06		cumple
	6.12	Cumple	7.14	Cumple	11.62	Cumple			

Fuente: Datos experimentales

	6.52	Cumple	8.76	Cumple	12.03	Cumple	0.90		cumple
	6.93	Cumple	7.95	Cumple	15.09	Cumple			
	6.93	Cumple	7.54	Cumple	10.61	Cumple			
	5.71	Cumple	8.97	Cumple	10.61	Cumple	12.46	---	No
	6.93	Cumple	7.54	Cumple	11.62	Cumple	± 1.41		cumple
	6.12	Cumple	9.78	Cumple	12.64	Cumple			

Descripción: Pruebas de control de calidad de tabletas de acetaminofén en cuya formulación se utilizó celulosa de piña al 10 % dentro de la formulación de tabletas de 500 mg, realizado en cinco lotes de producción al mismo porcentaje de agente desintegrante.

\*Dureza:  $\geq 4$  KgF

\*Desintegración: desintegración completa en treinta minutos.

#### **Anexo No. 14.4 Generalidades pruebas en control en proceso Granulación**

- A. Forma y aspecto:** depende del método empleado, manual, semimanual o automatizado (Gennaro, A, 2003).
- B. Densidad Aparente:** prueba que se realiza con el objetivo de evaluar la densidad del granulado, ya que; i un granulado tiene una densidad aparente muy baja, es muy probable que presente una alta porosidad, lo cual no es deseable, pues si el granulado tiene baja densidad se presenta el fenómeno de laminación excesiva, además de una variación de peso muy grande, más si se trata aún de elaborar comprimidos de dimensiones reducidas.

La forma para determinarla consiste en colocar una muestra de volumen conocido del granulado en una probeta graduada, sin acomodarlo; se determina la masa del granulado y con estos datos se puede calcular la densidad (Aguilar, L, 2001).

**C. Densidad Consolidada:** Esta se determina con la probeta y el granulado utilizados para determinar la densidad aparente (Gennaro, A, 2003)..

Pero ahora se va a acomodar el granulado en la probeta por medio de la aplicación de una fuerza. Se eleva la probeta hasta una altura de 10 cm y se deja caer de forma vertical de tal forma que la base golpee sobre una superficie lisa y firme; este proceso se repite 500 veces, se sabe por experiencia que con unos 350 ciclos, el granulado se ha compactado de forma completa. Posteriormente se determina la masa y así ya se puede calcular la densidad (Aguilar, L, 2001)..

**D. Índice de Hausner:** Existe otra expresión que es la proporción de Hausner que es el cociente entre las densidades aparente final respecto a la final, y entre más alto sea éste menor será el flujo de los polvos.

Este es un parámetro muy útil a la hora de determinar si habrá o no problemas de flujo del granulado.

Este se determina de la forma siguiente:

$$d \text{ aparente} / d \text{ consolidada} - 1 = P/A$$

**E. Porcentaje de porosidad:** Este parámetro se basa en el índice de Hausner y nos dice que tan poroso es el granulado usando como parámetro el porcentaje:

$$\% \text{ de porosidad} = [1 - d \text{ aparente} / d \text{ consolidada}] * 100$$

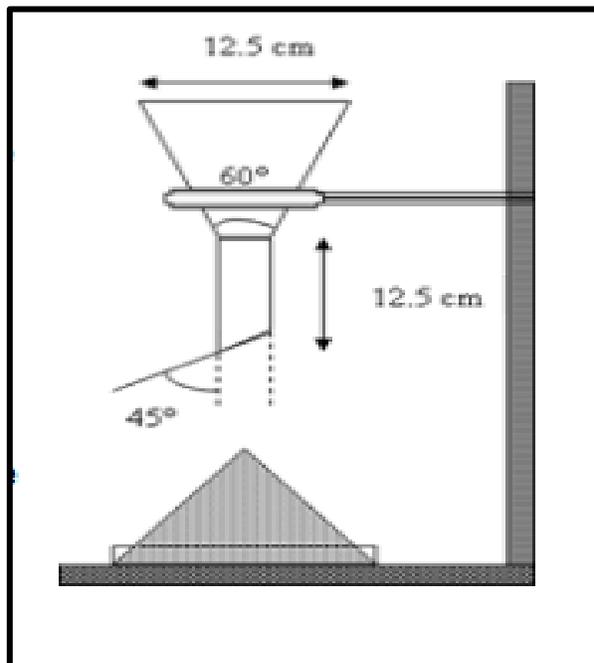
**F. Reología:** velocidad de flujo y ángulo de reposo

- Velocidad de Flujo: Uno de los requisitos que debe cumplir un material para que se pueda comprimir es el de tener muy buena fluidez. Uno de los parámetros para medir la capacidad de flujo de los materiales es mediante el flujo metro, donde se relaciona la masa con respecto del tiempo. La determinación de este parámetro es de importancia debido a que, si la velocidad es muy alta, esto permitirá la compresión en máquinas de alta velocidad, por el contrario, si es muy baja, su utilización derivaría en una alta variación de masa de los comprimidos obtenidos, además que debe ser regular esta velocidad (Gennaro, A, 2003)..

No obstante, una alta velocidad de flujo puede hablarnos de un exceso de lubricantes o polvos finos, lo cual como ya se dijo anteriormente implica una alta friabilidad del comprimido que se elabore (Aguilar, L, 2001)..

$$\text{Velocidad flujo: } V.f. = m \dot{V} ; \dot{V} = v.f. / m$$

- Angulo de Reposo: Uno de los parámetros para medir la capacidad de flujo de los materiales es el ángulo de reposo estático. Entre menor sea el ángulo de reposo, mayor será el flujo del material y viceversa. Este tipo de ángulo mide la capacidad de movimiento o flujo del polvo. Hay dos tipos de ángulo de reposo estático:
  - Derramado: Es el ángulo medido en la pila formada cuando el polvo se vacía libremente sobre una superficie plana.



Caracterización ángulo de reposo

**Tabla 1.** Caracterización del flujo de los polvos por el ángulo de reposo.

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

Algunos autores sostienen que existe una gran relación entre la velocidad de flujo de un material con el ángulo de reposo, índice de compresibilidad y variación del peso de las tabletas (Aguilar, 2001).

- **Ángulo de reposo dinámico:** Se mide con un flujo metro 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. Para materiales cohesivos conviene utilizar los orificios con diámetros pequeños (Gennaro, 2003).

Determinación ángulo de reposo:

$$= \text{Tan}^{-1} [h / r]$$

### **G. Prueba de Desintegración según parámetros establecidos en USP XXXIV**

Esta prueba sirve para determinar si las tabletas o cápsulas se desintegran dentro del tiempo establecido cuando se las cocola en un medio líquido en las condiciones experimentales que se presentan a continuación. Se requiere el cumplimiento con los límites de desintegración establecidos en las monografías individuales excepto cuando la etiqueta indica que las tabletas o cápsulas están destinadas para su uso en trociscos o para ser masticadas o están diseñadas como formas farmacéuticas de liberación prolongadas o formas farmacéuticas de liberación retardada. Determinar el tipo de unidades que se deben someter a prueba según lo que indique el etiquetado o por observación y aplicar el procedimiento correspondiente a 6 o más unidades de dosificación. A los efectos de esta prueba, la desintegración no implica la disolución completa de la unidad ni de su ingrediente activo. Se define como desintegración completa al estado en el cual los residuos de la unidad, excepto la cubierta insoluble de una cápsula o los fragmentos del recubrimiento insoluble, que permanezcan en el tamiz del aparato de prueba o se adhieran a la superficie inferior del disco, constituyen una masa blanda sin un núcleo firme y palpable.

**Aparato.** El aparato consta de un montaje de canastilla-gradilla, un vaso de precipitados bajo de 1000 mL, con una altura entre 138 mm y 160 mm y con un diámetro interno de 97 mm a 115 mm para el líquido de inmersión, una disposición termostática para calentar el líquido entre 35° y 39° y un dispositivo para evaluar y sumergir la canastilla en el líquido de inmersión a una frecuencia constante entre 29 y 32 ciclos por minutos recorriendo una distancia de no menor de 53 mm y no más de 57 mm. El volumen del líquido en el recipiente es tal que en el punto más alto del recorrido ascendente, la malla de alambre permanece al menor 15 mm por debajo de la superficie del líquido y desciende a no menos de 25 mm desde el fondo del recipiente en el recorrido descendente. En ningún

momento debe quedarse sumergida la parte superior del montaje de canastilla-gradilla. El tiempo requerido para el recorrido ascendente es igual al tiempo del recorrido descendente y el cambio de sentido se produce en una transición suave y no con un movimiento abrupto. El montaje de canastilla-gradilla se mueve verticalmente a lo largo de su eje. No hay un movimiento horizontal significativo ni un movimiento del eje que no sea vertical.

**Montaje de Canastilla-Gradilla.** El montaje de canastilla-gradilla consiste en seis tubos transparentes abiertos en sus extremos, de  $77.5 \pm 2.5$  mm de longitud cada uno, con un diámetro intermedio de aproximadamente 20.7 mm a 23 mm y una pared de 1.0 mm a 2.8 mm de espesor; los tubos están sostenidos en posición vertical por dos placas, de 88 mm a 92 mm de diámetro y de 5 mm a 8.5 mm de espesor cada una, con seis orificios de 22 mm a 26 mm de diámetro cada uno, equidistantes del centro de la placa y equidistantes entre sí. Debajo de la superficie de la placa inferior, se fija una tela de alambre. De acero inoxidable tramado que posee una trama cuadrada simple con aberturas de 1.8 mm a 2.2 mm y con un diámetro de alambre de 0.57 mm a 0.66 mm. Las piezas del aparato se arman y se sostienen rígidas por medio de tres pernos que pasan a través de las dos placas. Se proporciona un medio adecuado para suspender el montaje de canastilla-gradilla del dispositivo de ascenso y descenso, utilizando un punto de su eje.

El diseño del montaje de canastilla-gradilla se puede variar de alguna forma, siempre que se mantengan las especificaciones para los tubos de vidrio y el tamaño de tamiz de la malla. El montaje de canastilla-gradilla se ajusta a las dimensiones que se encuentran en la figura No. 13.7.1

**Discos.** El uso de discos está permitido exclusivamente cuando está especificado o autorizado en la monografía. Si se especifica en la monografía individual, cada tubo presenta un disco cilíndrico de  $9.5 \pm 0.15$  mm de espesor y  $20.7 \pm 0.15$  mm de diámetro. El disco está hecho de un material plástico transparente adecuado, con un peso específico entre 1.18 y 1.20. Cinco orificios paralelos de  $2 \pm 0.1$  mm se extienden entre los extremos del cilindro. Uno de los orificios está centrado en el eje cilíndrico. Los otros orificios están centrados a  $6 \pm 0.2$  mm del eje en líneas imaginarias perpendiculares a los extremos del cilindro. La forma trapezoidal es simétrica; sus lados paralelos coinciden con los extremos del cilindro y son paralelos a una línea imaginaria que conecta los centros de dos orificios adyacentes de 6 mm desde el eje cilíndrico. El lado paralelo del trapecoide en la parte inferior del cilindro tiene un largo de  $1.6 \pm 0.1$  mm y sus bordes inferiores se encuentran a una profundidad de  $1.6 \pm 0.1$  mm de la circunferencia del cilindro. El lado paralelo del trapecoide en la parte superior del cilindro tiene un largo de  $9.4 \pm 0.2$  mm y su centro se encuentra a una profundidad de  $2.6 \pm 0.1$  mm de la circunferencia del cilindro. Todas las superficies del disco son lisas. Si se especifica el uso de discos en la monografía individual, agregar un disco a cada tubo y hacer funcionar el aparato según se indica en el procedimiento. Los discos se ajustan a las dimensiones que se encuentran en la figura No. 1.

Procedimiento. Tabletas sin cubierta. Colocar 1 unidad de dosificación en cada uno de los seis tubos de la canastilla y, si se indica, agregar un disco. Hacer funcionar el aparato, usando agua o el medio especificado como el líquido de inmersión; mantener a  $37^{\circ} \pm 2^{\circ}$ . Al final del tiempo especificado en la monografía, levantar la canastilla del líquido y observar las tabletas: 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 se cumple si se desintegran no menos de 16 tabletas del total de 18 tabletas analizadas

#### **Anexo No. 14. 5 Listado de Procedimientos Estándar de operación (PEO) que aplican**

- ✓ Limpieza del Área
- ✓ Limpieza de la Cristalería
- ✓ Uso de balanza semi-analítica
- ✓ Limpieza y mantenimiento de balanza semi-analítica
- ✓ Uso balanza analítica
- ✓ Limpieza y mantenimiento de balanza analítica
- ✓ Sistema de Manejo del Tamizador
- ✓ Limpieza y Mantenimiento Tamizador
- ✓ Uso de Durometro
- ✓ Limpieza y mantenimiento de durometro
- ✓ Uso del friabilizador
- ✓ Limpieza y mantenimiento de friabilizador
- ✓ Uso del Desintegrador
- ✓ Limpieza y mantenimiento de Desintegrador
- ✓ Uso de estufa
- ✓ Limpieza y mantenimiento de estufa

- ✓ Uso de tableteadora
- ✓ Limpieza y mantenimiento de tableteadora
- ✓ Proceso del Despeje de Línea Inicial.
- ✓ Proceso del Despeje de Línea Final.
- ✓ Manufactura del Producto
- ✓ Compresión del producto.

## **Anexo No. 14.6 Descripción Botánica de *Ananascomusus***

### **1. MORFOLOGÍA Y TAXONOMÍA**

Familia: Bromeliaceae.

Nombre científico: *Ananassativus* (Lindl) Schult.

Origen: zonas tropicales de Brasil.

Planta: vivaz con una base formada por la unión compacta de varias hojas formando una roseta. De las axilas de las hojas pueden surgir retoños con pequeñas rosetas basales, que facilitan la reproducción vegetativa de la planta.

Tallo: después de 1-2 años crece longitudinalmente el tallo y forma en el extremo una inflorescencia.

Hojas: espinosas que miden 30-100 cm de largo.

Flores: de color rosa y tres pétalos que crecen en las axilas de unas brácteas apuntadas, de ovario hipogino. Son numerosas y se agrupan en inflorescencias en espiga de unos 30 cm de longitud y de tallo engrosado.

Fruto: las flores dan fruto sin necesidad de fecundación y del ovario hipogino se desarrollan unos frutos en forma de baya, que conjuntamente con el eje

de la inflorescencia y las brácteas, dan lugar a una infrutescencia carnosa (sincarpio) En la superficie de la infrutescencia se ven únicamente las cubiertas cuadradas y aplanadas de los frutos individuales.

## 2. REQUERIMIENTOS CLIMÁTICOS

Precisa una temperatura media anual de 25-32 °C, un régimen de precipitaciones regular (entre 1000-1500 mm) y una elevada humedad ambiental.

## 3. VARIEDADES BOTÁNICAS

Se conocen tres variedades botánicas: var. sativus (sin semillas), var. comosus (forma semillas capaces de germinar) y var. lucidus (permite una recolección más fácil porque sus hojas no poseen espinas).

## 4 ABONADO

Este cultivo requiere un buen aporte de nutrientes y para cada recolección al menos hay que suministrarle las siguientes cantidades adicionales, por hectárea: 68 kg N, 24 kg P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, 174 kg K<sub>2</sub>O, 27 kg CaO y 16 kg MgO.

Las extracciones por hectárea para un cultivo de piña y una producción de 55 toneladas, son las siguientes (de Geus, 1973): 205 kg N, 58 kg P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, 393 kg K<sub>2</sub>O, 121 kg CaO y 42 kg MgO.

Al igual que para el resto de los cultivos, la deficiencia en nitrógeno retrasa el crecimiento, apareciendo plantas “enanizadas” y amarilleamiento en las hojas; la producción de fruto y tallos se ve afectada. Rara vez se observan deficiencias de fósforo, pero en caso de ser acusadas, el rendimiento se ve afectado negativamente. La carencia de potasio se manifiesta por la aparición de puntos amarillos en las hojas. La zona basal de las hojas jóvenes debe contener al menos un 3,2 % de K sobre materia seca.

Unos rendimientos elevados están relacionados con contenidos de Mg en hoja de 0,32 %-0,35 % sobre materia seca, para plantas de 5 meses y de 0,19 %-0,20 % en plantas de 9 meses, pero principalmente dependen de la relación K/Mg. La relación N/K resulta muy importante, ya que un contenido excesivo de K produce frutos ácidos con grandes corazones y pulpas pálidas y firmes. La deficiencia de hierro tiene lugar a pH por encima de 6,5, elevado contenido en calcio y exceso de manganeso en el suelo. Una relación Mn/Fe por encima de 2 causa la clorosis de las hojas, debido a la deficiencia de hierro. Puede ser controlada mediante la pulverización a bajo volumen de sulfato de hierro o hierro quelatado. Las deficiencias de cinc y cobre también pueden producirse y ser corregidas mediante la pulverización de un quelato.

Los fertilizantes pueden aplicarse en forma sólida al suelo o en solución a las axilas de las hojas inferiores, dando mejores resultados en este último caso. El abonado debe repartirse en pequeñas porciones mensuales para el caso del nitrógeno y en pocas aplicaciones para el potasio. La aplicación de nitrógeno debe interrumpirse alrededor de dos meses antes de la inducción floral.

## 5. RECOLECCIÓN

Por lo general pueden realizarse dos cosechas al año, la primera al cabo de 15-24 meses, la segunda partiendo de los brotes laterales al cabo de otros 15-18 meses.

Los principales países productores son China, EEUU, Brasil, Tailandia, Filipinas y Méjico. La producción mundial de la piña se duplicó entre 1948 y 1965 y desde entonces se halla en rápido aumento. Al margen de su importancia como fruto, el ananás se ha venido también cultivando desde hace tiempo como planta de fibra. Las fibras se extraen manualmente de las hojas, tras el proceso de tueste y decoloración.

## 6. PLAGAS Y ENFERMEDADES

- El marchitamiento originado por la cochinilla algodonosa es la enfermedad más ampliamente extendida en el cultivo de la piña y probablemente la más perjudicial, especialmente para el cultivar "SmoothCayenne". Se produce una rápida expansión desde el foco inicial y tan pronto como se muestran los síntomas las cochinillas se desplazan hacia las plantas sanas. Las raíces detienen el crecimiento, se colapsan y pudren, ocasionando el marchitamiento de la planta. Comienza en los extremos de las hojas, desarrollándose un color amarillo-rojizo. El control de la cochinilla resulta esencial, pero sólo puede conseguirse si se destruyen las hormigas relacionadas, para lo cual es necesario aplicar pulverizaciones de forma regular. Se emplean diversos insecticidas, como por ejemplo el paration.

El cultivar "SmoothCayenne" es muy susceptible a este marchitamiento, pero existen algunos clones resistentes. "Red Spanish" y "SingaporeSpanish" son usados en mejora genética debido a su resistencia.

La causa real de esta enfermedad parece ser un virus, pero aún no ha podido ser probado.

- La "mancha amarilla" si que se sabe que realmente es originada por un virus que es transmitido por un trips . La fuente de inóculo la constituye una adventicia de la familia de las compuestas denominada Emilia sonchifolia, de forma que la única medida de control práctica consiste en la erradicación de esta mala hierba.

- Los nemátodos pueden encontrarse en número superior a los 100.000 por decímetro cúbico de suelo y son unos enemigos de la piña extremadamente peligrosos. Atacan a las raíces produciendo agallas (*Meloidogyne*) y lesiones (*Pratylenchus*) o penetran parcialmente en las raíces (*Rotylenchus*). También se han encontrado otros géneros. Generalmente prefieren suelos ligeros, aunque también aparecen en terrenos francos y en los arcillosos.

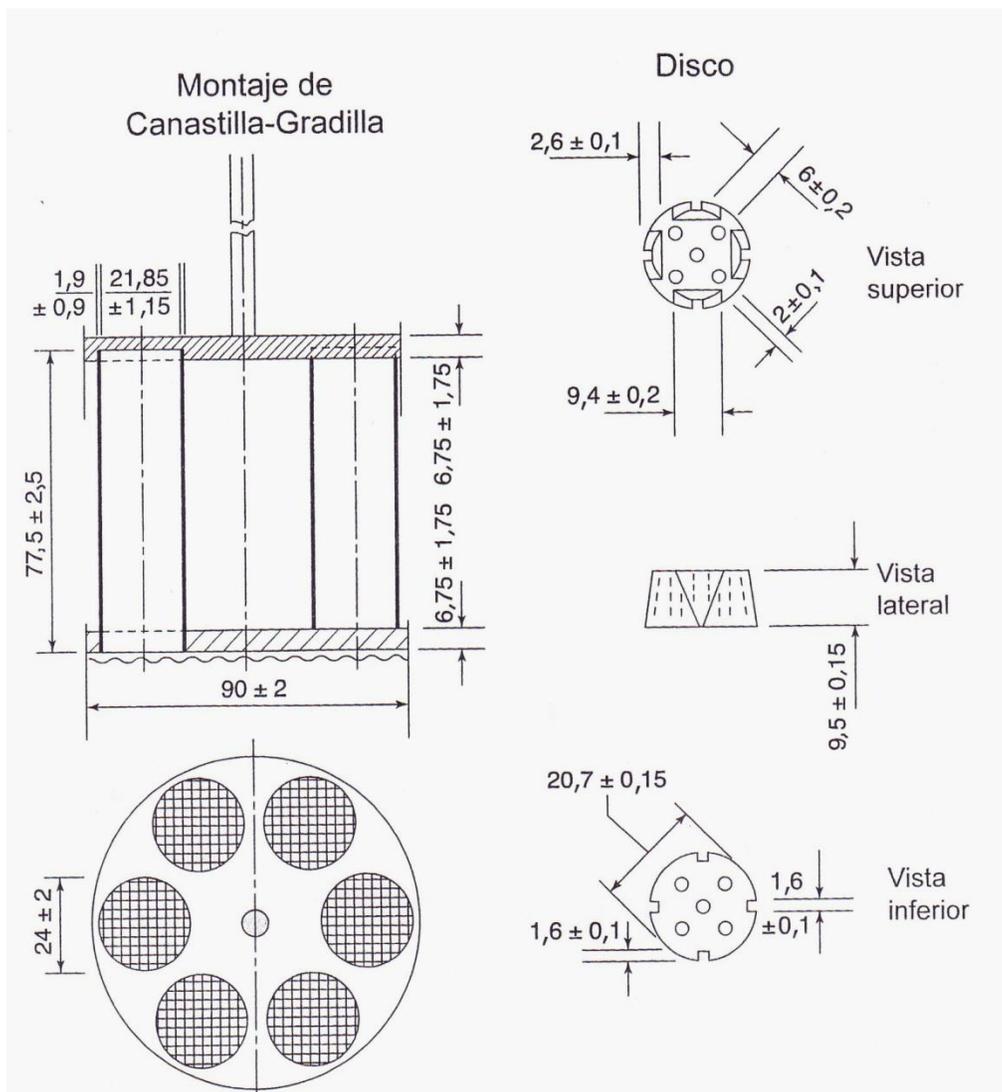
Durante los tres o cuatro primeros meses posteriores a la limpieza del terreno y plantación, el número de nematodos es escaso, pero se incrementa de forma vertiginosa y se ralentiza significativamente el crecimiento de las plantas de ananas, apareciendo hojas cloróticas. Posteriormente se produce un descenso abrupto del número de nematodos, al igual que ocurre durante una fuerte sequía. Estas “ondas” son particularmente marcadas en los ciclos cortos (para la exportación). Todo el material vegetal que pueda albergar nematodos debe ser destruido antes de la plantación.

Dos semanas antes de plantar, el suelo es fumigado con D-D (300 litros/Ha), pero éste resulta muy tóxico para la planta. El DBE (dibromuro de etileno), aplicado a 100 kg/Ha, disminuye los problemas de fitotoxicidad. La fumigación supone un incremento de los rendimientos del 3 % al 32 %, dependiendo de la abundancia de nemátodos en ese momento. Es aconsejable fumigar solamente cuando sea estrictamente necesario, ya que es una operación cara y peligrosa.

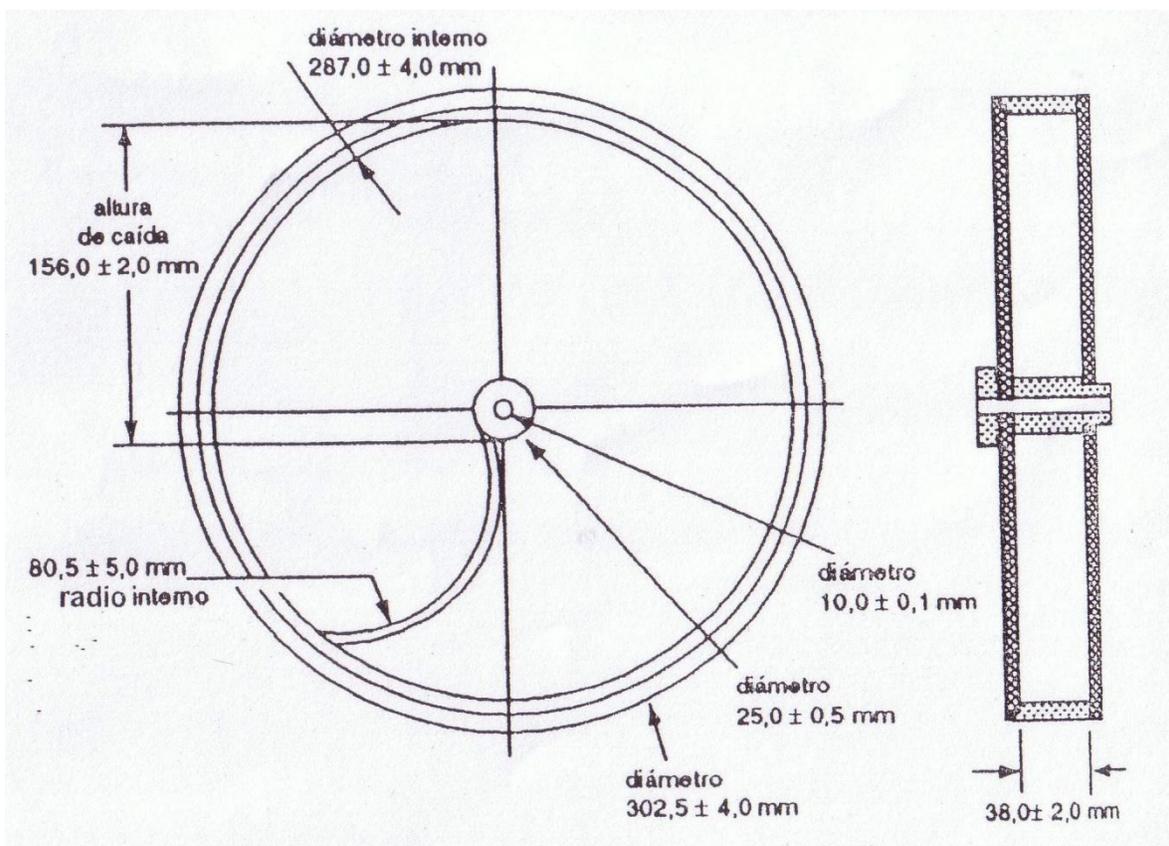
- Los sinfílidos son miriápodos que pueden resultar destructivos en las plantaciones de piña. Presentan una longitud aproximada de 4mm y se alimentan sobre las raíces. La reacción de la planta da origen a un desarrollo de las raíces en forma de “escoba”; un sistema radicular mucho más reducido y susceptible al ataque de hongos y como resultado tiene lugar la paralización del crecimiento de la planta.

## Anexo No. 14.7 Figuras

**Figura No. 14.7.1**  
**Aparato de desintegración**  
 (Todas las dimensiones están expresadas en mm)



**Figura No. 14.7.2**  
**Aparato para Determinar la Friabilidad de Tabletas**



**Imagen No. 14.7.3**  
**Elaboración de Granulado**

**Imagen No. 14.7.4**  
**Fibra de Celulosa de Piña**



**Imagen 14.7.5**

## Pruebas de Granulado

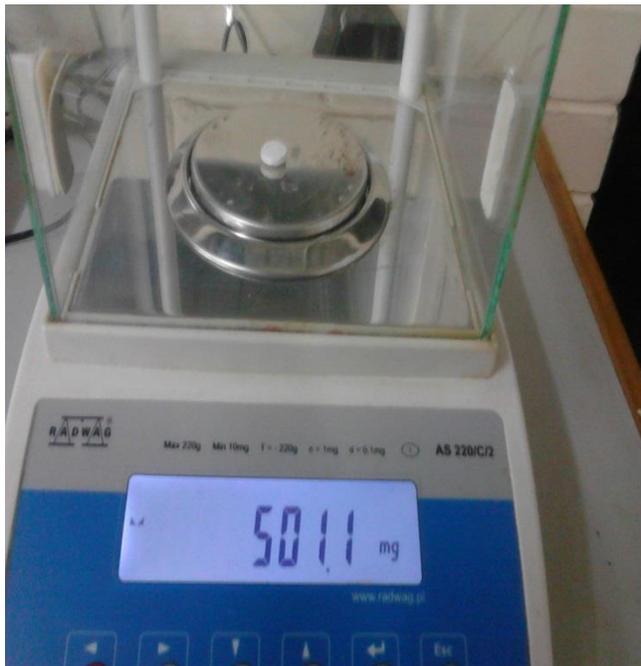


Imagen 14.7.6

## Compresión Directa



**Imagen No. 14.7.7**  
**Pruebas de Comprimidos**



Bachiller Alejandra del Rosario Marroquín Morales

Tesista

Licenciado Julio Gerardo Chinchilla Vettorazzy

Asesor

Msc Francisco Estuardo Serrano Vives

Revisor

MscHada Marieta Alvarado Beteta

Directora de Escuela

Dr. Rubén Dariel Velásquez Miranda

Decano