

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



**DETERMINACIÓN DE LOS RANGOS IDEALES DE
EXCIPIENTES NATURALES EN LA FABRICACIÓN DE
UN COMPRIMIDO.**

Nandy Lorena Nufio Martínez

Química Farmacéutica

Guatemala, Septiembre de 2015

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



**DETERMINACIÓN DE LOS RANGOS IDEALES DE
EXCIPIENTES NATURALES EN LA FABRICACIÓN DE
UN COMPRIMIDO.**

Informe de Tesis

Presentado por:
Nandy Lorena Nufio Martínez

Para optar al título de

Química Farmacéutica

Guatemala, Septiembre de 2015

JUNTA DIRECTIVA

Dr. Rubén Dariel Velásquez Miranda	Decano
Licda. Elsa Julieta Salazar Meléndez de Ariza, M.A	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

AGRADECIMIENTOS

- A Dios y a la Virgen María Por mostrarme el camino, fortalecer mi corazón e iluminar mi mente, para poder lograr este objetivo y poner en mi camino tantas oportunidades y personas especiales, que me hacen ser quien soy el día de hoy.
- A mis padres Waldemar Nufio Reyes Gracias por transmitirme siempre tu espíritu de superación y ser mi maestro en todos los aspectos de mi vida. Por todo tu esfuerzo y sacrificio, y por hacer de mi alguien de bien.
- Kary Lorena Martínez de Nufio Gracias por haber inspirado esta idea de tesis. Por transmitirme calma y paciencia con tus palabras, por ser mi mejor amiga y mi ejemplo a seguir.
- A mis abuelos Carlos Martínez (en paz descanse), Marta Pinelo de Martínez, Guillermo Nufio (en paz descanse), Lucía Reyes vda. de Nufio Gracias por todas sus enseñanzas y quererme tanto. Mamabuelita gracias por llevarme siempre en tus oraciones.
- A mis hermanos Kevin y Lilian, por estar presentes en mi vida en todo momento y siempre sentir su apoyo.
- A Christian Sandoval Por todo tu apoyo, paciencia, amor y comprensión, incluso en los momentos más difíciles. Por ayudarme siempre que lo necesité y ser mi soporte en la vida. Te amo.
- A mis amigos Lucía Orellana, Pamela Cifuentes, Candy Marroquín, Melissa Ordóñez, Claudia Barrios, Lineth Chanchavac, Gustavo Loarca, Laura Campos, Zandra Argueta, María Andrea Lima, Diego Ac. Gracias por compartir conmigo sus vidas, y siempre preocuparse por mí. Por alegrarme siempre en los momentos difíciles.

A mis amigos del trabajo Maria José Chinchilla, Ingrid Oliva, Mabel Rosado, Lic. Esperanza Cabrera, Tania Molina, Lessly de la Cruz. Gracias por todos sus consejos, su ayuda y sus palabras de aliento.

A la Universidad de San Carlos de Guatemala y a la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia Por ser mi casa de estudios y mi segunda casa.

A mi asesor Lic. Julio Chinchilla Por todos sus consejos, su apoyo y paciencia durante la realización de este trabajo de tesis.

A mi revisor Lic. Estuardo Serrano Por ser más que mi revisor, mi maestro, por sus palabras de motivación en cada momento y por creer en mí.

A todos mis compañeros que se esforzaron en sus trabajos de investigación, que se convirtieron en las bases de ésta tesis. Gracias por su dedicación.

ACTO QUE DEDICO

A Dios y a la Virgen María	Por estar conmigo en cada paso que doy, guiarme y cuidarme en todo momento. Por darme fuerzas cuando más los necesité y bendecir cada uno de mis días.
A mis padres	Por darme la vida y ser los instrumentos de Dios para criarme y guiarme por su camino. Por ser mi pilar más importante, y ser mi mano derecha en la vida y en mi carrera. Todos mis logros se los debo a ustedes.
A mis abuelitos	Por ser mis segundos padres, y mis ángeles de la guarda. Por estar siempre en los momentos importantes de mi vida.
A mis hermanos	Por ser mis ejemplos a seguir. Por sus consejos y sus enseñanzas.
A mi novio	Por ser un apoyo constante y amor incondicional. Por ser mi amigo inseparable desde que te conocí.
A mi familia	Por siempre estar allí para mí, en las alegrías y en las tristezas.
A mis amigos	Por todos los momentos buenos y malos que compartimos.

Índice

1. Resumen.....	- 1 -
2. Introducción	- 3 -
3. Antecedentes	- 5 -
4. Justificación.....	- 20 -
5. Objetivos	- 22 -
6. Hipótesis	- 23 -
7. Materiales y métodos.....	- 24 -
8. Resultados.....	- 30 -
9. Discusión.....	- 36 -
10. Conclusiones	- 42 -
11. Recomendaciones	- 43 -
12. Referencias	- 44 -
13. Anexos	- 47 -

1. Resumen

Esta investigación evaluó diferentes excipientes naturales que fueron probados por separado en trabajos de investigación anteriores, de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, comprobando su función en la elaboración de comprimidos. Se evidenció la necesidad de unificarlos y formular un comprimido, utilizando estos productos naturales como excipientes, con la finalidad de aportar nuevos resultados en el área de tecnología farmacéutica.

Considerando la tendencia actual hacia el consumo de productos naturales, y la preferencia global por los comprimidos, debido a su fácil manejo y bajo costo; se realizó una fórmula para la fabricación del mismo, basándose en porcentajes de excipientes comúnmente utilizados. La fórmula se modificó en repetidas ocasiones, con la finalidad de cumplir los objetivos de esta investigación, dando como resultado la fórmula final: Caolín (principio activo), avena (desintegrante), cáscara de huevo (relleno), almidón de maíz (aglutinante), almidón de yuca (aglutinante) y crémor tártaro (lubricante).

Se evaluó su desempeño a través del cumplimiento de parámetros físico-mecánicos de los comprimidos fabricados: variación de peso, friabilidad y desintegración según USP 34, y dureza según Remington.

Las tabletas fabricadas utilizando excipientes naturales, en la proporción indicada en la fórmula final, cumplieron con los parámetros físico-mecánicos; variación de peso, desintegración y friabilidad según USP 34, y dureza según Remington. Sin embargo, los parámetros físico-mecánicos de dureza, friabilidad, y desintegración, se encuentran en el límite de los parámetros aceptables.

Al utilizar caolín en sustitución de la manzanilla como principio activo, se obtuvieron mejores resultados de las pruebas de granulado y del comprimido. La naturaleza del material vegetal de la manzanilla, hizo imposible formular un comprimido que cumpliera con los parámetros establecidos. Los comprimidos obtenidos de la fórmula final donde se utilizó caolín como principio activo

presentaron resultados favorables, debido a que el caolín aportaba mejores características al granulado, siendo las más importantes: densidad de 0.6 g/ml (2.81 veces mayor que la manzanilla) y baja absorción del aglutinante.

Debido a lo anteriormente mencionado, para formular un comprimido utilizando estos excipientes naturales en las proporciones indicadas en la fórmula final, se deben asumir, como principio activo, materiales similares al caolín, para cumplir con los parámetros físico-mecánicos establecidos, según USP 34 y Remington. En caso se desee utilizar principios activos que posean características diferentes, no es posible aseverar el buen funcionamiento de los excipientes, y por consiguiente resultados dentro de dichos parámetros.

El costo de fabricación de un lote de 500 comprimidos, utilizando productos naturales, disminuye un 47.14% (de Q28.17a Q14.89), comparado con la fabricación de estos mismos comprimidos utilizando excipientes comunes. Ello, además de proporcionar un mayor porcentaje de ganancias, mejoraría la competitividad.

Es posible que existan productos naturales que tengan propiedades como agente desecante y que se puedan incluir en la fórmula para probar su efecto. Además, se debe evaluar técnica y financieramente, el recubrimiento de los comprimidos, para darle más dureza e impedir que la humedad se introduzca al comprimido y provoque su ablandamiento.

2. Introducción

La medicina natural ha tomado gran importancia en todo el mundo, las sustancias activas naturales han logrado ser una alternativa a muchos de los principios activos sintéticos, debido al considerable aumento en el precio de los medicamentos alopáticos y a los efectos secundarios que algunos de ellos presentan, los avances en la investigación fitofarmacéutica, el interés global por productos ecológicamente producidos y el reciente apoyo oficial a las iniciativas de atención primaria en salud y al uso de productos fitoterapéuticos. (Cáceres, 2009) Sin embargo, se ha descuidado la formulación de estos productos, los cuales contienen una sustancia activa natural, pero los excipientes utilizados para elaborar la forma farmacéutica siguen siendo sintéticos, pudiendo perder así la seguridad del producto o aumentando la interacción con otros medicamentos.

Con este estudio se pretende elaborar comprimidos incluyendo en la formulación excipientes naturales, cuyas acciones han sido comprobadas por separado con anterioridad, en tesis realizadas en la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Con el propósito de formular un comprimido completamente natural que presente las mismas propiedades de un comprimido estándar sintético, al reunir los conocimientos previos y resolver los problemas presentados en estas tesis.

La importancia de esta investigación radica en tres aspectos. Primero, Guatemala es un país con una tradición muy arraigada en el uso de plantas medicinales, cuyo conocimiento proviene de los antepasados que inculcan esta práctica a su descendencia, además, es un territorio que presenta una tierra muy fértil, debido a esto su vegetación es muy rica y diversa, lo cual es una gran ventaja para el país, ya que la materia prima necesaria para realizar productos completamente naturales puede obtenerse fácilmente, sin necesidad de importar ningún producto. Segundo, la mayoría de la

población guatemalteca, se abstiene de tomar un tratamiento sintético, por temor a su contenido o por el gasto económico que esto representa. A través de la formulación de un comprimido completamente natural estas personas se asegurarían de la inocuidad del tratamiento. También podría significar un gran cambio para la parte de la población que se inclina por sustituir los productos sintéticos por los naturales; o simplemente para personas que les desagrada el sabor de la sustancia activa formulada como infusión, jarabe, elixir, entre otros. Finalmente, para las empresas farmacéuticas utilizar excipientes de origen natural representaría una ventaja adicional para su producto que atraería la atención de la población. También ayudaría a la eficiencia de la formulación y su función, ya que no existiría riesgo de interacción entre principio activo-excipientes, u otro medicamento con los excipientes. Además de ser un producto mucho más seguro para el consumo de los pacientes polifarmacia.

Por lo tanto, a través de ésta formulación se intenta beneficiar, tanto a los pacientes como a las empresas farmacéuticas.

3. Antecedentes

3.1 Comprimidos y sus componentes

Comprimidos: Son pequeños cuerpos, generalmente lenticulares o discoideos, formados por una serie de sustancias medicamentosas que adquieren su forma final al someterse a un proceso de compresión mecánica; operación que caracteriza a esta forma farmacéutica y que le permite convertirse en el preparado más adaptable a los requerimientos ya la tecnología de la nueva industria del medicamento. (Rodríguez y González, 2005) Se forman por compresión y no requieren cubiertas especiales se utilizan materiales en polvo, cristalino o granulares, solos o en combinación con aglutinantes, desintegrantes, polímeros de liberación controlada, lubricantes, diluyentes y, en muchos casos, colorantes. (Genaro, 2003)

Además del componente activo o terapéutico, los comprimidos contienen una cantidad de materiales inertes conocidos como aditivos o excipientes. Estos pueden clasificarse de acuerdo con su papel en el comprimido terminado. El primer grupo contiene aquellos materiales que contribuyen a impartir características de procesamiento y compresión satisfactorias a la formulación: diluyentes, aglutinantes, deslizantes y lubricantes. El segundo grupo ayuda a brindar las características físicas deseadas a los comprimidos terminados. En este grupo están los desintegrantes, los colorantes; en el caso de los comprimidos masticables, los agentes saborizantes y edulcorantes, y en el de los comprimidos de liberación controlada, los polímeros o ceras u otros materiales que retardan la disolución. (Genaro, 2003)

Aunque el término inerte ha sido aplicado a estos materiales, es cada vez más evidente que hay una importante relación entre las propiedades de los excipientes y las formas farmacéuticas que los contienen. Los estudios de preformulación demuestran su influencia sobre la estabilidad,

biodisponibilidad y el proceso de preparación de las formas farmacéuticas. La necesidad de adquirir más información y el uso de patrones para los excipientes fue reconocida en un esfuerzo conjunto de la Academia de Ciencias Farmacéuticas y el Consejo de la Sociedad Farmacéutica de Gran Bretaña (Academy of Pharmaceutical Sciences y Council of the Pharmaceutical Society of Great Britain). El resultado es el denominado Manual de Excipientes Farmacéuticos. En la actualidad esta referencia está ampliamente distribuida por el mundo. (Genaro, 2003)

3.1.1 **Diluyentes:** Con frecuencia, la dosis única del componente activo es pequeña y la sustancia inerte se agrega para aumentar el volumen, con el propósito de que el comprimido tenga un tamaño útil para la compresión. Por lo general, éstos se eligen sobre la base de la experiencia y de los factores de costo. Sin embargo, en la formulación de nuevos agentes terapéuticos debe de considerarse la compatibilidad de los diluyentes con la droga. (Genaro, 2003)

3.1.2 **Aglutinantes:** Los agentes utilizados para impartir cualidades cohesivas a los materiales en polvo. Estas sustancias otorgan a las formulaciones de los comprimidos una cohesividad que asegura que éstos permanezcan intactos después de la compresión, pero también mejoran las cualidades de libre flujo para las formulaciones de gránulos con la dureza y el tamaño deseados. La cantidad de aglutinante utilizado tiene considerable influencia sobre las características de los comprimidos compactados. El demasiado uso de aglutinante muy fuerte produce un comprimido duro, que no puede desintegrarse fácilmente y es capaz de causar un desgaste excesivo de los punzones y matrices. Los materiales que no poseen cohesividad por sí mismos requieren de un aglutinante más fuerte que los que sí lo poseen. (Genaro, 2003)

3.1.3 **Lubricantes:** Son sustancias que disminuyen las fricciones entre la partículas (deslizantes), entre éstas y las partes de la máquina de

comprimir con las que entran en contacto (antiadheretes) y entre las propias piezas de la máquina de comprimir (antifricción). Las sustancias lubricantes más utilizadas presentan estas propiedades en distinto grado y se añaden al polvo antes de la compresión a concentraciones bajas (0.5-2%) ya que al tratarse en muchos casos de sustancias hidrófobas, un exceso retardaría el tiempo de disgregación. (Hernández, et al., 2010)

3.1.4 **Disgregantes:** Provocan el desmoronamiento de la estructura del comprimido en contacto con los fluidos biológicos de la vía de administración, reduciéndolo a gránulos y, a continuación, a partículas. En este proceso se incrementa la superficie específica y aumenta la velocidad de disolución por lo que tiene una importancia directa sobre la biodisponibilidad. (Hernández, et al., 2010)

3.1.5 **Colorantes:** No tienen otra función más que mejorar la apariencia estética de la forma farmacéutica. El color ayuda al fabricante a controlar el producto durante su preparación y también es de utilidad para el usuario como modo de identificación. La amplia diversidad en el uso de colorantes en las formas farmacéuticas sólidas posibilita que el color sea una categoría importante en el código de identificación desarrollado por la American Medical Association (AMA) para reconocer un comprimido en casos de envenenamiento. Cada país tiene su propia lista de colorantes aprobados y los formuladores deben tenerlos en consideración cuando diseñan sus productos para el mercado internacional. (Genaro, 2003)

3.2 La fabricación de comprimidos

La fabricación de comprimidos es esencialmente industrial, si en algún momento se llevaron a cabo elaboraciones oficinales, principalmente en los

países de Europa mediterránea estas pudieron desarrollarse gracias a la adaptación de la tecnología de la fabricación a las necesidades de la botica. (Rodríguez y González, 2005) Los comprimidos constituyen una forma farmacéutica de elección para la administración por vía oral por su facilidad de administración, la exactitud de dosificación, una elevada estabilidad al tratarse de un producto seco y el bajo coste relativo ya que se dispone de procesos de fabricación industrial con elevada capacidad de producción. La preparación de un comprimido comprende una serie de operaciones básicas que varían dependiendo de la técnica seleccionada. Es necesario disponer de mezclas de polvos homogéneas en composición y propiedades, por lo que se lleva a cabo una serie de operaciones secuenciales de pulverización, tamización, mezclado de los componentes, granulación, secado, tamización del granulado y mezclado final con los lubricantes antes de proceder a la compactación propiamente dicha. Dependiendo de las condiciones de granulación se distinguen tres procedimientos, la vía húmeda, la vía seca y la compresión directa en la que no es necesaria dicha etapa. (Hernández, et al., 2010)

3.2.1 Granulación por vía húmeda: Se emplean soluciones de sustancias aglutinantes en alcohol o agua para humectar la mezcla de polvos y obtener una masa granulable. La adición al polvo se puede realizar de varias formas pero es frecuente la utilización de lecho fluido. Esta técnica conlleva la suspensión del polvo a granular en una corriente de aire caliente sobre la que se atomiza la solución aglutinante. (Hernández, et al., 2010)

3.2.2 Granulación por vía seca: la ventaja es que no se utilizan vehículos líquidos, lo que evita algunos problemas de inestabilidad y la fase de secado. Se utilizan elevadas presiones (1-6 toneladas) de compactación aplicadas a la mezcla de polvos y luego estos precompactados se rompen por métodos mecánicos para obtener el granulado. (Hernández, et al., 2010)

3.2.3 **Compresión directa:** Algunas sustancias como algunos tipos de lactosa, el fosfato de calcio o almidones modificados no requieren transformaciones previas para su compresión por lo que se prescinde de granulación, secado, etc. Simplemente, se obtiene una mezcla homogénea del principio activo con los excipientes y se procede a la compresión. (Hernández, et al., 2010)

3.3 Cantidad de excipientes utilizada comúnmente en la formulación de comprimidos

Tabla No. 1. Almidón desintegrante

Material	Rango usual (%)
Almidón natural	1-20
Almidón glicolato de sodio (primogel, explotab)	1-20 (optimo 4)
Almidón pregelatinizado (Nacional 15551)	5-10
Almidón pregelatinizado (Amijel)	5-10
Almidon modificado (almidón 1500)	3-8

(Lieberman,Lachman y Schwartz, 1989)

Tabla No. 2. Desintegrantes

Material	Rango usual (% w/w)
Almidón USP	5-20
Almidón 1500	5-15
Avicel PH 101, PH 102 (celulosa microcristalina Solkafloc (celulosa de madera purificada)	5-15
Ácido alginico	5-10
Explotab (Almidonglicolato de sodio)	2-8
Goma guar	2-8
Policlar AT (polivinilpirrolidona, PVP reticulado)	0.5-5
Amberlite IPR 88 (Resina intercambiadora de iones)	0.5-5
Metilcelulosa, CMC de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa	5-10

(Lieberman,Lachman y Schwartz, 1989)

Tabla No. 3. Lubricantes insolubles en agua

Material	Rango usual (%)
Estearatos (Magnesio, calcio, sodio)	1/4 -2
Ácido esteárico	1/4 -2
Sterotex	1/4 -2
Talco	1 – 5
Ceras	1 – 5
Stearowet	1 – 5

(Lieberman,Lachman y Schwartz, 1989)

Tabla No. 4. Lubricantes solubles en agua

Material	Rango usual (%)
Ácido bórico	1
Benzoato de sodio + acetato de sodio	1 – 5
Cloruro de sodio	5
DL- Leucina	1 – 5
Carbowax 4000	1 – 5
Carbowax 6000	1 – 5
Oleato de sodio	5
Benzoato de sodio	5
Acetato de sodio	5
Lauril sulfato de sodio	1 – 5
Lauril sulfato de magnesio	1 – 2

(Lieberman,Lachman y Schwartz, 1989)

Tabla No. 5. Antiadherentes

Material	Rango usual (%)
Talco	1 – 5
Almidon	3 -10
Cab-O-Sil	0.1 – 0.5
Siloide	0.1 – 0.5
DL-Leucina	3 – 10
Lauril Sulfato de sodio	<1
Estearatos metálicos	<1

(Lieberman,Lachman y Schwartz, 1989)

Tabla No. 6. Deslizantes

Material	Rango usual (%)
Talco	5
Almidón	5 – 10
Cab-O-Sil	0.1 – 0.5
Siloide	0.1 – 0.5
Aerosil	1 – 3

(Lieberman, Lachman y Schwartz, 1989)

Tabla No. 7. Aglutinantes comúnmente usados en granulación húmeda

Material	Rango usual (%)
Almidón, USP	5 – 10 Pasta acuosa
Almidón pregelatinizado	5 – 10 solución acuosa
Almidón 1500	5 – 10 Pasta acuosa
Gelatina (varios tipos)	2 – 10 Solución acuosa
Sucrosa	10 – 85 Solución acuosa
Acacia	5 – 20 Solución acuosa
Polivinilpirrolidona	5 – 20 acuosa, alcohólico, o solución hidroalcohólica
Metilcelulosa (grados de viscosidad variados)	2 – 10 solución acuosa
Carboximetilcelulosa de sodio (CMC)	2 – 10 Solución acuosa
Etilcelulosa (grados de viscosidad variados)	2 – 15 Solución alcohólica
Polivinil alcohol (grados de viscosidad variados)	5 – 20 acuosa o solución hidroalcohólica
Polietilenglicol 6000	10 – 30 acuosa, alcohólico, o solución hidroalcohólica

(Lieberman, Lachman y Schwartz, 1989)

Tabla No. 8. Volumen de solución de granulación requerido por 3000 g de relleno

volumen de solución de granulación requerida (ml)	Rellenos			
	Sucrosa	Lactosa	Dextrosa	Manitol
10% gelatina	200	290	500	560
50% glucosa	300	325	500	585
2% metilcelulosa(400csp)	290	400	835	570
Agua	300	400	660	750

10% Acacia	220	400	685	675
10% Pasta de almidón	285	460	660	810
50% Alcohol	460	700	1000	1000
10% PVP en agua	260	340	470	525
10% PVP en alcohol	780	650	825	900
10% Sorbitol en agua	280	440	750	655

(Lieberman, Lachman y Schwartz, 1989)

3.4 Investigación de excipientes naturales

3.4.1 En la tesis "Extracción de almidón del banano verde (*Musa sapientum* variedad Cavendish) producto de desecho de las industrias bananeras y evaluación de su función como excipiente en la formulación de comprimidos", realizada por la licenciada Angela Elizabeth Méndez de la Cruz en Noviembre del 2010, se concluyó que el almidón extraído del banano de desecho es funcional para la industria farmacéutica como agente aglutinante y como agente desintegrante en la formulación de comprimidos. (Méndez, 2011)

3.4.2 En la tesis "Pruebas de disolución de tabletas de acetaminofén elaboradas utilizando almidón de banano como desintegrante en comparación al estándar (almidón de maíz)", realizada por la licenciada Mayra Alejandra Cruz Cabrera en Mayo del 2011, se concluyó que el almidón de banano permitió una disgregación eficaz del principio activo en las tabletas de acetaminofén durante las pruebas de desintegración, ya que los tiempos y la velocidad de desintegración fueron mejores que los de las tabletas elaboradas con almidón con maíz y presenta un mejor comportamiento como agente desintegrante. (Cruz, 2011)

3.4.3 En la tesis "Evaluación de la utilización de avena (*Avena sativa* L.) como desintegrante en la formulación de tabletas de acetaminofén", realizada por el licenciado Josué Elcána España Menchú en Marzo del 2012, se concluyó que en cuanto a porcentaje de humedad, ángulo de reposo y fluidez, la avena como desintegrante presenta resultados homogéneos y

constantes, por lo tanto, puede utilizarse como desintegrante en la formulación de comprimidos fabricados a partir de granulación por vía húmeda. (España, 2012)

- 3.4.4 En la tesis "Evaluación de la utilización de avena (*Avena sativa L.*) como aglutinante en la formulación de tabletas de acetaminofén", realizada por la licenciada Ana Gabriela Recinos Ortiz en Septiembre del 2011, se concluyó que el almidón de avena puede utilizarse como aglutinante en la formulación de tabletas elaboradas a partir de granulados preparados por vía húmeda utilizando como principio activo acetaminofén. (Recinos, 2011)
- 3.4.5 En la tesis "Evaluación del Tartrato Ácido de Potasio (Cremor Tártaro) como lubricante en granulados y comprimidos y su influencia en la desintegración, dureza y friabilidad", realizada por la licenciada Ilma Mabel Rosado Castillo en Febrero del 2010, se concluyó que el tartrato ácido de potasio redujo la fricción interna o cohesión entre las partículas, presentando propiedad deslizante (flujo granulo-granulo). El lote experimental, elaborado con tartrato ácido de potasio como lubricante, cumple con las dos características mecánicas evaluadas (Dureza y Friabilidad), según rangos establecidos por la farmacopea de los Estados Unidos XXX. (Rosado, 2010)
- 3.4.6 En la tesis "Evaluación del desempeño de la cáscara de huevo como relleno en comprimidos de acetaminofén, comparado con carbonato de calcio comercial", realizada por el licenciado Franklin Julián Lucas Vásquez en Septiembre del 2011, se concluyó que la cáscara de huevo puede ser utilizada como excipiente de relleno en la fabricación de comprimidos, ya que permite controlar con mayor eficiencia la resistencia de los comprimidos a la manipulación. (Lucas, 2011)
- 3.4.7 En la tesis "Evaluación del efecto de la temperatura y el tiempo de calentamiento en la capacidad aglutinante de dos tipos de almidones para

la formulación de comprimidos orales", realizada por el licenciado Eder Stuardo Flores Marroquín en Octubre del 2010, se concluyó que la combinación ideal ambos tipos de almidones como aglutinantes es 60°C y 10 minutos. (Flores, 2010)

3.5 Pruebas físico-mecánicas

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

- a. Las propiedades físicas de las materias primas incluyendo la forma cristalina y la densidad verdadera y aparente.
- b. Las longitudes de los punzones superiores e inferiores.
- c. Las propiedades de granulación incluyendo la densidad, el tamaño de partícula y distribución del tamaño de partícula. (Farmacotecnia, 2004)

3.5.2 **Forma:** El tamaño y la forma del comprimido deseado determinan el tipo de empaque, y de tableteadora a utilizar para optimizar los costos de producción. Debido a que las medidas de los punzones y

las matrices son estándar (armonizadas por la IPT Standard Specifications and Control of Tools, 1971 by the Pharmaceutical Sciences), el diámetro y la forma del punzón y la matriz respectiva determinarán la forma de los comprimidos. (Farmacotecnia, 2004)

3.5.3 **Dureza (tensión estática):** Es la fuerza de tensión que se aplica diametralmente a la tableta hasta fracturarla. Una tableta requiere una cierta cantidad de dureza (fuerza de rompimiento diametral) para soportar el choque mecánico por la manipulación durante su fabricación, empaque, distribución y uso. Se utilizan aparatos para medir la fuerza requerida para romper la tableta en la prueba de tensión diametral o fuerza de rompimiento diametral. (Farmacotecnia, 2004)

3.5.4 **Apariencia:** El color se utiliza como una forma de identificación y facilita la aceptación por parte del paciente. Por tanto el color debe ser uniforme (no deben haber motas, grietas, microcráteres, partículas reflectoras y polvo suelto sobre la superficie de la tableta) de lote a lote, especialmente en las tabletas recubiertas. Se utiliza el fotómetro de microreflectancia para medir la uniformidad del color y el brillo en la superficie de las tabletas. Aparte del color, el olor es un factor importante ya que cambios en él indican contaminación microbiana especialmente cuando se utilizan excipientes como el almidón, celulosa, lactosa gelatina etc. Para esta prueba se acostumbra destapar cada tambor y percibir de inmediato el olor, o si se puede calentando una muestra de comprimidos hasta que desprendan el olor. (Farmacotecnia, 2004)

3.5.5 **Variación de peso:** La prueba de variación de peso es buena para hallar la uniformidad de dosis si el contenido del fármaco dentro de las tabletas comprende del 50-100% del peso de tabletas. La

variación de peso se debe a problemas de granulación y problemas mecánicos. El peso de las tabletas se determina por la geometría de la matriz y los punzones, además de la capacidad de flujo del granulado que puede causar llenados intermitentes de las matrices. El mal mezclado del aglutinante influye también. Si el tamaño del gránulo es muy grande influye negativamente en el llenado de las matrices. Si el granulado tiene un amplio tamaño de distribución de partícula, tendrán localizadas no uniformidades y estratificación (poco mezclado o mucha vibración) en la tolva. Pequeñas diferencias en la longitud del punzón, y suciedad interior puede causar también variación de peso. (Farmacotecnia, 2004)

El peso se relaciona con las dimensiones de las tabletas, y las tabletas contienen una cantidad de fármaco con respecto a la fórmula maestra, por lo tanto, se puede chequear la cantidad de fármaco verificando durante el proceso el peso de un número establecido de tabletas (10 según la U.S.P) en forma individual (las utilizadas para el ensayo), hallando la media y comparando los pesos individuales con esta. No más de 2 tabletas deben quedar por fuera del límite de %, y ninguna tableta debe diferir en más del doble del límite de porcentaje. En general se necesitan 10 tabletas. Se pueden presentar problemas en el caso de fármacos muy potentes y de bajo cantidad de principio activo como la digoxina en la cual habrá que tomar cerca de 100 tabletas para tener 50 μM del fármaco, para evitar los rechazos su rango de aceptación muy amplio (entre 90-110%). (Farmacotecnia, 2004)

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

viceversa. Para asegurar la potencia de tabletas de bajas concentraciones del fármaco se lleva a cabo la prueba de uniformidad de contenido. Para la prueba la U.S.P26 exige que se pesen 10 tabletas no recubiertas y el %RSD (desv. estandar/media) no debe exceder 6% y el contenido del fármaco debe estar entre 85-115%. Si una unidad fuera del 85-115% pero no mayor del 75-125% y/o RSD>6% se debe repetir la prueba con otras 20 tabletas adicionales, de estas ninguna podrá exceder el 75-125%, y la RSD no podrá ser mayor del 7.8%. El muestreo se hace a varios tiempos del proceso de tableteado. La uniformidad de contenido depende de: La uniformidad del fármaco en la mezcla del granulado, segregación del polvo o granulado durante varios procesos de manufactura y variación del peso de las tabletas. (Farmacotecnia, 2004)

- 3.5.7 **Friabilidad (tensión dinámica):** Se relaciona con la capacidad de las tabletas para resistir los golpes y abrasión sin que se desmorone durante el proceso de manufactura, empaque, transporte y uso por parte del paciente. Estos defectos hacen perder elegancia, y aceptación por parte del consumidor creando suciedad en las áreas de recubrimiento y empaque además de problemas de uniformidad de dosis. Para la medida de tensión dinámica se acostumbra a utilizar dos equipos, el Erweka TAP y el Friabilizador Roche (Véase figura 11). El primero consiste de un disco con una serie de obstáculos en su borde interno en los cuales se colocan las tabletas haciéndolas chocar y friccionar simultáneamente. Este equipo actualmente es poco utilizado. El segundo es el equipo Roche, existen equipos con doble compartimento para correr dos muestras simultáneas. La USP 34 exige que se tomen 10 tabletas si su peso es superior a 650 mg, éstas se limpian y pesan exactamente, luego se someten a los efectos de abrasión y golpes utilizando una cámara plástica de 6 pulgadas de radio que gira a 25rpm por 4 minutos (100 veces). Si al final de la prueba queda alguna tableta partida, resquebrajada la prueba no se

cumple. Si inicialmente se obtiene una friabilidad mayor de 1%, se debe repetir la prueba dos veces más y el promedio de las tres pruebas no debe exceder el 1%. En general las tabletas que pierden entre 0.0 a 1.0% del peso se consideran aceptables. La alta friabilidad puede deberse al desgaste de los punzones. Un bajo porcentaje de humedad (<1%) producirán tabletas más friables%. (Farmacotecnia, 2004)

3.6 Tipos de defectos en las tabletas

Durante el proceso de compresión suelen presentarse muchos problemas que pueden agruparse en dos categorías: los relacionados con la formulación (ingredientes, granulometría del producto, contenido de agua, etc.) y la otra relacionada con el equipo y condiciones ambientales de producción (HR y tipo de equipo utilizado). (Voigh, 1982) Los defectos de las tabletas son:

3.6.1 **Laminación y decapado (capping):** Ocurre cuando en la eyección desde el punzón superior se arranca la parte superior de la tableta. Este defecto puede ocurrir en el momento del tableteado u horas después. Las causas son:

- Gránulos frágiles y porosos que hacen que se entrape el aire durante la compresión, y que no haya una deformación plástica.
- El exceso de finos que se genera al aplicar la presión de compresión.
- Gránulos excesivamente secos o excesivamente húmedos.
- Gránulos con fuerzas de adhesión muy fuertes.
- Punzones no bien lubricados y excesiva velocidad de compresión.
- Matrices con superficies de expansión que hacen que la tableta se parta cuando ascienda el punzón inferior al no haber espacio para desalojar el aire. (Voigh, 1982)

3.6.2 **Pegado (sticking):** De vez en cuando todo o parte del comprimido se pega a los punzones o a la matriz. La causa es la excesiva

humedad del granulado o de los punzones, también puede ocurrir por lubricantes de bajo punto de fusión, punzones rayados y uso de una muy baja presión de compactación. (Voigh, 1982)

- 3.6.3 **Ruidos en la tableteadora:** Se producen por el rozamiento por la adhesión de la masa de las tabletas a la pared de la matriz o a la cabeza del punzón inferior. Esto ocurre en granulados muy húmedos, o muy poco lubricado o por el uso de punzones desgastados. (Voigh, 1982)

- 3.6.4 **Fragilidad:** Ocurre cuando la forma y tamaño de los gránulos es muy irregular, también por granulados muy porosos y falta de aglutinantes e insuficiente presión de compactación. (Voigh, 1982)

- 3.6.5 **Excesiva dureza:** Se produce por el exceso de aglutinantes, poca porosidad y humectabilidad del granulado, forma y tamaño irregular de este y excesiva presión de compactación. (Voigh, 1982)

4. Justificación

Debido al gran número de investigaciones realizadas en la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la Universidad de San Carlos de Guatemala, sobre nuevas alternativas en el uso de excipientes naturales, se tiene la necesidad de unificarlas e investigar la elaboración de un comprimido, utilizando como excipientes los productos naturales investigados anteriormente por separado, para aportar nuevos resultados en el área de tecnología farmacéutica.

Considerando la tendencia actual hacia el consumo de productos naturales, como medicina alternativa y la preferencia global por los comprimidos, como forma farmacéutica, debido a su fácil manejo y bajo costo. Utilizando productos de desecho, como la cascara de huevo y el almidón de banano; y el costo equivalente del crémor tártaro y la avena, con los lubricantes y aglutinantes sintéticos, respectivamente; se pretende reducir el costo del comprimido, así como también aportar al ambiente, reciclando material inutilizable.

Es por esto que la importancia de realizar este estudio, es determinar si estos excipientes naturales evaluados en investigaciones anteriores pueden ser parte de una formulación unificada de un comprimido final, que posea características favorables a nivel de desintegración, dureza y friabilidad. De esta manera, elaborar un comprimido a base de plantas medicinales, pero que también contenga excipientes naturales. Con la finalidad de utilizarlos como alternativa a la elaboración de comprimidos sintéticos, satisfaciendo el interés económico y social, tanto de las empresas farmacéuticas, como de los pacientes interesados.

Con el fin de determinar el porcentaje en el que se deben utilizar estos excipientes en la formulación de un comprimido, se realizarán 5 lotes tomando como base los porcentajes utilizados en las investigaciones

anteriores; aumentando y disminuyendo estos. Luego se realizarán las pruebas físico-mecánicas antes mencionadas, basándose en los parámetros de la USP 34 y Remington. Se realizará una prueba repetibilidad, para los lotes que obtengan resultados favorables a través de 10 lotes midiendo los datos estadísticos: Media aritmética y desviación estándar.

Los lotes que posean repetibilidad establecerán el rango ideal en el cual estos excipientes podrán ser utilizados en la formulación.

5. Objetivos

5.1 Objetivo general

- 5.1.1 Evaluar el desempeño de excipientes naturales anteriormente analizados por separado en una fórmula unificada.

5.2 Objetivos específicos

- 5.2.1 Establecer una fórmula utilizando los excipientes naturales anteriormente analizados por separado.
- 5.2.2 Determinar el método ideal para la elaboración del comprimido a base de plantas medicinales, utilizando como excipientes productos naturales.
- 5.2.3 Evaluar los parámetros físico-mecánicos en las tabletas elaboradas; variación de peso, desintegración y friabilidad según USP 34, y dureza según Remington.

6. Hipótesis

Las tabletas fabricadas utilizando excipientes naturales cumplen con los parámetros físico-mecánicos; variación de peso, desintegración y friabilidad según USP 34, y dureza según Remington.

7. Materiales y métodos

7.1 Universo

Comprimidos utilizando excipientes naturales.

7.2 Muestra

Comprimidos a base de plantas medicinales utilizando como excipientes productos naturales, que se acoplen a los parámetros físico-mecánicos.

7.3 Materiales

7.3.1 Recursos Humanos

- Investigador: Nandy Lorena Nufio Martínez
- Asesor: Lic. Julio Chinchilla
- Revisor: Lic. Estuardo Serrano.

7.3.2 Recursos materiales

7.3.2.1 Materia prima y su función

- Principio activo: La flor de manzanilla (*Matricaria recutita L.*), *caolín*.
- Desintegrante: Avena (*Avena sativa L.*)
- Aglutinante: Almidón de banano verde (*Musa sapientum* variedad *Cavendish*), *Almidón de maíz* y *almidón de yuca*.
- Lubricante: Tartrato ácido de potasio (crémor tártaro)
- Relleno: Cáscara de huevo pulverizada

7.3.2.2 Cristalería y material de laboratorio

- Mortero con pistilo grande
- Embudo de vidrio
- Pinza

- Soporte universal
- Probeta
- Beackers
- Espátula
- Vidrio de reloj
- Papel encerado
- Pizeta

7.3.2.3 Equipo

- Friabilizador ERWEKA TA 3R
- Durómetro ERWEKA BAU
- Desintegrante con canastilla-gradilla y vaso de precipitado bajo de 1000 ml.
- TABLETEADORA BEAR, SCHULTZ & Co.
- Horno de secado KOTTERMANN
- Balanza de humedad OHAUS
- Punzones y matrices
- Licuadora
- Batidora sumergible
- Tamiz No. 10
- Tamiz No.12
- Tamiz No. 80
- Molino

7.3.2.4 Otros

- Alcohol etílico 95%
- Metanol
- Agua desmineralizada
- Papel kraft
- Solución amortiguadora de fosfato

7.4 Método

7.4.1 La extracción del almidón de banano se realizará por el método utilizado en la tesis "Extracción de almidón del banano verde (*Musa sapientum* variedad *Cavendish*) producto de desecho de las industrias bananeras y evaluación de su función como excipiente en la formulación de comprimidos", realizada por la licenciada Angela Elizabeth Méndez de la Cruz en Noviembre del 2010.

7.4.2 Se elaboraron varios lotes de comprimidos utilizando diferentes porcentajes de excipientes para establecer el rango ideal en el que se deben utilizar estos, para que cumplan con los parámetros físico-mecánicos. Estos lotes se realizaron a partir de formulaciones con porcentajes mayores y menores a los porcentajes utilizados en las tesis expuestas anteriormente:

Tabla No. 9. Formulación

Función	Materia prima	Cantidad (%)	Cantidad (mg)
Desintegrante:	Avena (<i>Avena sativa</i> L.)	12	60
Aglutinante:	Almidón de banano verde (<i>Musa sapientum</i> variedad <i>Cavendish</i>)	10	50
Lubricante:	Tartrato Ácido de Potasio (Cremor Tártaro)	3	15
Relleno:	Cáscara de huevo	25	125
Principio activo	Manzanilla	50	250
	Total	100	500

7.4.3 La tableta se elaboró utilizando el presente método:

7.4.3.1 Mezclar el principio activo de la planta medicinal, la cascara de huevo pulverizado y la avena.

7.4.3.2 Agregar a la mezcla anterior el aglutinante.

7.4.3.3 Pasar por el tamiz No. 12, el resultado del paso anterior.

7.4.3.4 Secar en horno a 60°C por el tiempo necesario, hasta que el producto posea $\leq 2\%$ de humedad.

7.4.3.5 Pasar por el tamiz No.10, el resultado del paso anterior.

7.4.3.6 Agregar al polvo resultante cremor tártaro.

7.4.3.7 Tabletear.

7.4.4 A todos los lotes se les realizaron las siguientes pruebas Físico-mecánicas.

7.4.4.1 Dureza: Se colocó un comprimido en el durómetro, y se aplicó una fuerza. El valor de dureza se acepta si se encontraba en un valor superior a 4 KgF.

7.4.4.2 Friabilidad: Se retiró el polvo a 10 tabletas cuidadosamente, luego se pesó con exactitud la muestra y se colocó en el tambor. Se hizo girar el tambor 100 veces por 5 minutos, y luego se retiraron las tabletas. Se quitó el polvo suelto de las tabletas y se pesaron nuevamente con exactitud. Si las tabletas se agrietaban, laminaban, segmentaban o se rompían, la muestra no pasaba la prueba. Si los resultados no son los esperados, se debía repetir la prueba dos veces y determinar la medida de las tres pruebas. Para la mayoría de los productos se consideró aceptable una pérdida media máxima de peso de no más de 1.0 %.

7.4.4.3 Desintegración: Se colocó un comprimido en cada uno de los seis tubos de la canastilla. Se utilizó agua desmineralizada; manteniéndola a 37° +/- 2° C, en el equipo. Las tabletas debían desintegrarse completamente en un mínimo de 5 minutos y un máximo de 30 minutos. Si 1 ó 2 tabletas no se desintegraban completamente, se repetía la prueba con 12 tabletas adicionales. La prueba cumplía si se desintegran no menos de 16 tabletas del total de 18 tabletas analizadas.

7.4.4.4 Peso constante: Se pesaron individualmente 20 comprimidos, y se determinó el peso promedio de los mismos. El peso individual de no

más de 2 comprimidos no debía diferir en más del 5% respecto del peso promedio, y ningún comprimido debía variar más del 10% respecto del peso promedio.

7.4.5 Se eligieron los lotes que cumplieron con los parámetros físico-mecánico, a través del siguiente orden de importancia: 1. Peso, 2. Dureza, 3. Desintegración, 4. Friabilidad. Luego, los lotes que cumplieron con estos, debieron demostrar una repetibilidad aceptable.

7.5 Parámetros evaluados en los comprimidos según la USP 34 y Remington

Tabla No.10. Parámetros aceptables

Parámetro	Criterio	Referencia
Variación de peso	peso promedio de 20 comprimidos de más de 324mg, diferencia de porcentaje tolerada del $\pm 5\%$	USP 34
Desintegración	Min. 5 min y máximo 30 min	USP 34
Friabilidad	<1%	USP 34
Dureza	>4KgF	Remington

7.6 Diseño estadístico

6.5.1. Se definieron los porcentajes de excipientes naturales para las diferentes formulaciones, que se desean analizar.

6.5.2. Se elaboraron 5 lotes como mínimo de cada formulación y se realizaron las mediciones de los 4 parámetros (Variación de peso, desintegración, friabilidad y dureza), las cuales se trabajaron estadísticamente como variables binomiales (cumple o no cumple), es posible realizar una prueba de hipótesis binomial para cada parámetro y para su totalidad

Ho: $p=0.50$

Ha: $p > 0.50$

Para rechazar H_0 a un nivel de significancia de 0.05 ($\alpha = \alpha$), los 5 ensayos (todos) deben haberse clasificado como cumplen.

6.5.3. Repetibilidad: de los lotes con formulaciones que cumplieron con los cuatro parámetros, se necesitaban como mínimo 5 lotes, con estos se pudo medir los siguientes datos estadísticos para cada parámetro:

- Media aritmética
- Desviación estándar

8. Resultados

La Tabla No. 11 describe las fórmulas utilizadas para la fabricación del comprimido en esta investigación. Además hace una comparación de las fórmulas e indica cómo se fue modificando la fórmula inicial, hasta llegar a la fórmula que cumple con los objetivos de la investigación.

Tabla No. 11. Cuadro de comparación de formulaciones

Ingredientes	Fórmula 1	Fórmula 2	Fórmula 3	Fórmula 4	Fórmula 5
Manzanilla (PA)	50.00%	50.00%	25.00%	25.00%	---
Caolín (PA)	---	---	---	---	25.00%
Avena (Desintegrante)	12.00%	12.00%	18.00%	18.00%	18.00%
Cascara de huevo (Relleno)	20.00%	15.00%	22.50%	20.50%	20.50%
Almidón de banano (Aglutinante)	15.00%	20.00%	30.00%	---	---
Almidón de maíz (Aglutinante)	---	---	---	30.00%	30.00%
Almidón de yuca (Aglutinante)	---	---	---	2.00%	2.00%
Cremor tártaro (lubricante)	3.00%	3.00%	4.50%	4.50%	4.50%

*Datos experimentales

Las fórmulas No. 1 y 2 no proporcionaron datos numéricos. Durante el proceso de fabricación de la fórmula 1 (Inicial) la aglutinación de la mezcla de polvos fue débil, por lo que se decidió no continuar con el proceso de fabricación y modificar la fórmula. Se tabletearon 500 unidades utilizando la fórmula No. 2, pero no se realizaron las pruebas físico-mecánicas, ya que los comprimidos no soportaban una leve presión manual. Por lo que se modificó la fórmula,

obteniendo la fórmula No. 3. La Tabla No. 12 presenta los resultados de las pruebas físico-mecánicas realizadas a los comprimidos fabricados.

Tabla No. 12. Resultados de la fórmula 3

Prueba	Resultado	Especificaciones	Dictamen
Peso promedio	603.51mg	600mg \pm 5%	Cumple
Friabilidad	De 10 tabletas, 4 quebradas	<1%	No cumple
Dureza	1.79 KgF	>4KgF	No cumple
Desintegración	1 minuto	Min. 5 min y máximo 30 min	No cumple

*Datos experimentales

La tabla No. 13 indica los resultados físico-mecánicos de los comprimidos fabricados con la fórmula No. 4, donde se utilizó una combinación de aglutinantes, sin embargo no cumplieron los parámetros establecidos.

Tabla No. 13. Resultados fórmula 4

Prueba	Resultado	Especificaciones	Dictamen
Peso promedio	606.45 mg	600mg \pm 5%	Cumple
Friabilidad	De 10 tabletas, 9 quebradas	<1%	No cumple
Dureza	El equipo no logra dar el resultado	>4KgF	No cumple
Desintegración	Menos de 1 minuto	Min. 5 min y máximo 30 min	No cumple

*Datos experimentales

En la Tabla No. 14 se demuestra que los comprimidos resultantes de la fórmula 5 no cumplen con los parámetros establecidos, a pesar del cambio del principio activo (manzanilla), por otro producto natural que tuviera características beneficiosas para la formulación (Caolín).

Tabla No. 14. Resultados fórmula 5 (350 mg)

Prueba	Resultado	Especificaciones	Dictamen
Peso promedio	355.84 mg	350mg ±5%	Cumple
Friabilidad	De 10 tabletas, 5 quebradas	<1%	No cumple
Dureza	2.86 Kg F	>4KgF	No cumple
Desintegración	3 minutos	Min. 5 min y máximo 30 min	No cumple

*Datos experimentales

La tabla No. 15 describe los resultados de 5 lotes de comprimidos fabricados con 100 mg más que la fórmula anterior, estos cumplen los parámetros físico-mecánicos y las medidas de tendencia central para cada prueba físico-mecánica.

Tabla No. 15. Resultados de fórmula 5 (450 mg) 5 lotes.

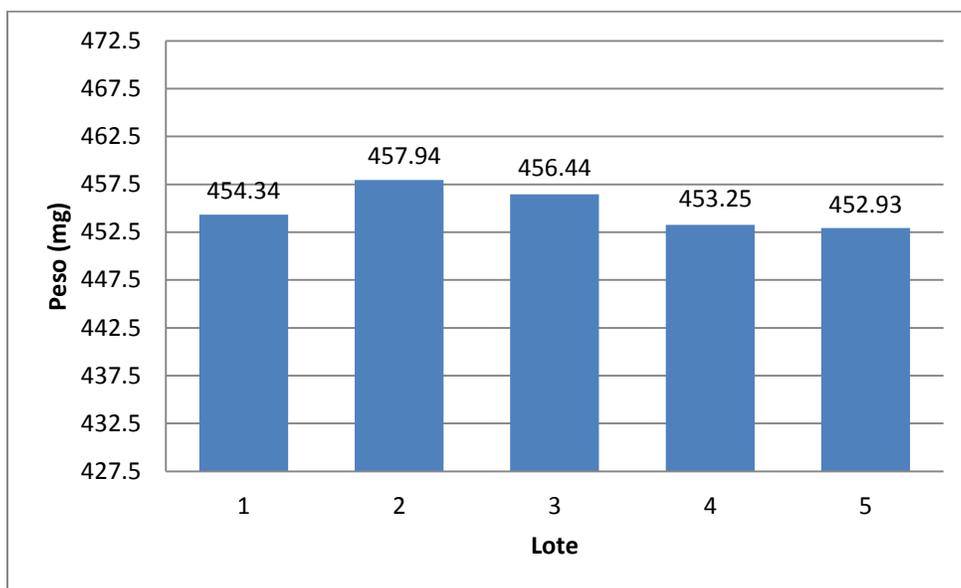
Lote	Variación de peso	Dureza	Friabilidad	Desintegración	Dictamen
Lote 1	454.34	5.83	0.930	5:25	Cumple
Lote 2	457.94	5.23	0.983	5:00	Cumple
Lote 3	456.44	5.27	0.937	5:06	Cumple
Lote 4	453.25	5.88	0.830	5:48	Cumple
Lote 5	452.93	5.39	0.988	5:32	Cumple
Promedio	454.98	5.52	0.93	5:22	Cumple
Desviación estándar	1.65	0.31	0.06	0.20	Cumple
Coefficiente de variación	0.63%	0.47%	1.35%	0.16%	Cumple

*Datos experimentales

En las gráficas No. 1, 2, 3 y 4 se observa el comportamiento de los resultados de los 5 lotes fabricados de la fórmula No. 5, que se encuentran dentro de los rangos establecidos para el cumplimiento de los parámetros físico-mecánicos. Las

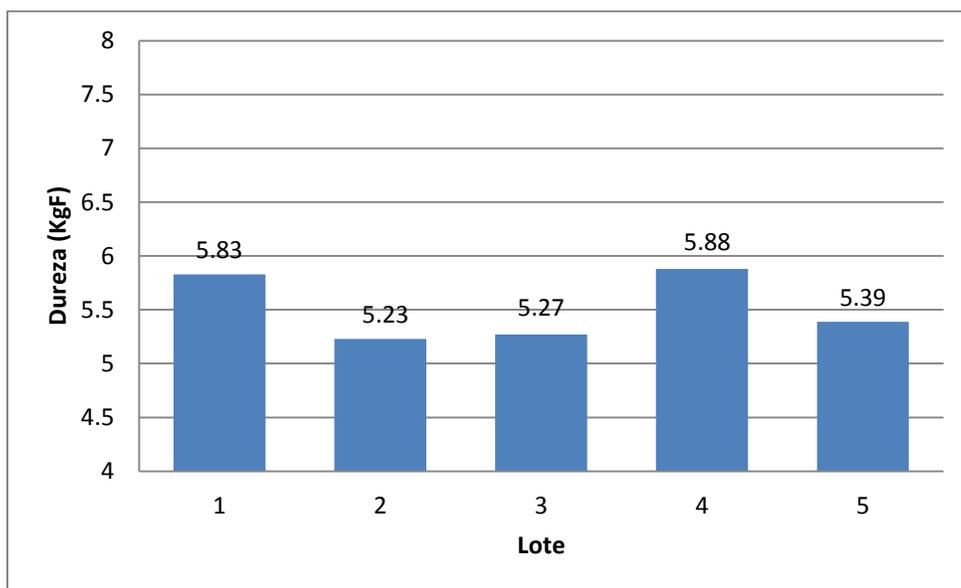
pruebas de dureza y variación de peso demuestran un comportamiento bastante estable, sin embargo en las pruebas de friabilidad y desintegración se aprecia la cercanía de los resultados a los límites establecidos.

Gráfica No. 1. Variación de peso del comprimido resultante de la fórmula 5



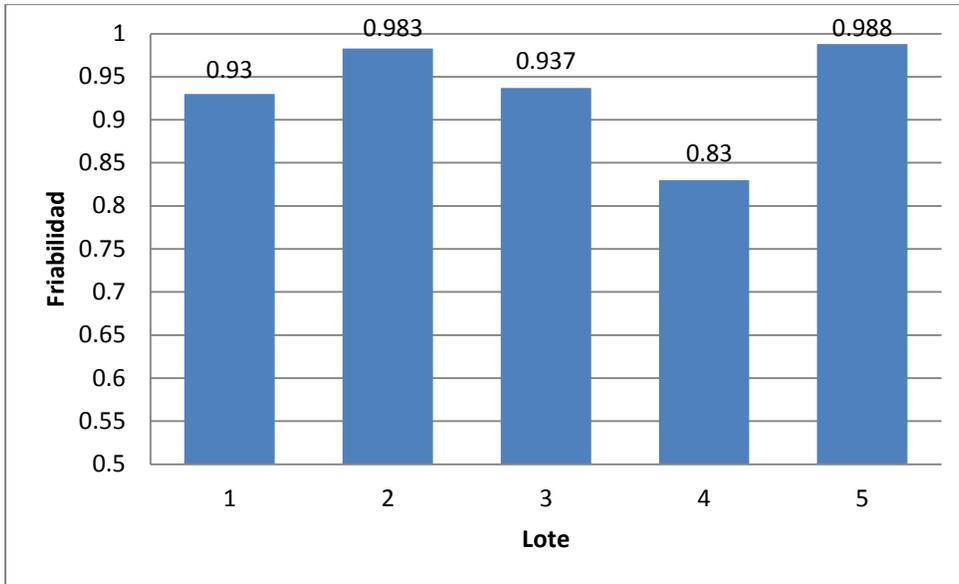
*Datos experimentales

Gráfica No. 2. Dureza del comprimido resultante de la fórmula 5



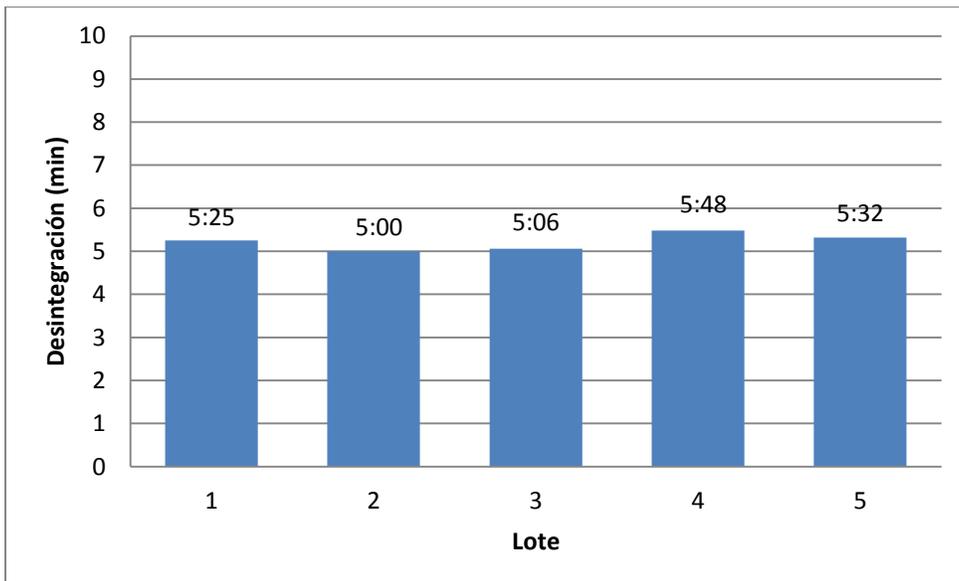
*Datos experimentales

Gráfica No. 3. Friabilidad del comprimido resultante de la fórmula 5



*Datos experimentales

Gráfica No. 4. Desintegración del comprimido resultante de la fórmula 5



*Datos experimentales

La tabla No. 16 hace una comparación de la densidad de los polvos de los principios activos utilizados demostrando que el caolín es 2.81 veces más denso que la manzanilla.

Tabla No. 16. Densidad de polvo de los principios activos utilizados en las fórmulas

	Manzanilla	Caolín
Peso	11 g	31 g
Volumen	50 ml	50 ml
Densidad real	0.22 g/ml	0.62 g/ml

*Datos experimentales

En la tabla No. 16 se presenta una comparación de los costos entre un lote fabricado con productos naturales y un lote fabricado con excipientes que comúnmente se utilizan en la industria farmacéutica. El costo de fabricación disminuye un 47.14% (de Q28.17 a Q14.89) al utilizar los productos naturales.

Tabla No.16. Comparación de costos por lote (500 Comprimidos)

Productos naturales	Precio	Excipientes comúnmente usados	Precio
Principio activo			
Caolín	Q 6.94	Caolín	Q 6.94
Relleno			
Cascara de huevo	Q 0.00 (material de desecho)	Talco	Q 4.88
Aglutinante			
Almidón de yuca	Q 0.07	Almidón de maíz	Q 6.35
Almidón de maíz	Q. 5.95		
Desintegrante			
Avena	Q 0.68	Avicel	Q 8.57
Lubricante			
Cremor tártaro	Q 1.25	Estearato de magnesio	Q 1.43
TOTAL	Q 14.89	TOTAL	Q 28.17

*Proveedor de materias primas (Química Universal, S.A.)

9. Discusión

Los comprimidos se utilizan ampliamente en la industria farmacéutica, debido a su practicidad en el uso. El utilizar nuevos excipientes para su fabricación representa una oportunidad de innovar, reemplazando los productos sintéticos por naturales; reduciendo riesgo de interacciones y el costo unitario, utilizando materiales de desecho y productos naturales alimenticios (Ver tabla No. 17).

Tesis anteriores de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, investigaron por separado distintos excipientes provenientes de productos naturales, identificando sus propiedades como aglutinante, desintegrante, lubricante y/o relleno. Actualmente, se cuenta con suficiente investigación para fabricar un comprimido completamente natural, por lo que se formuló utilizando estos excipientes y se definieron los porcentajes iniciales en base a los porcentajes comúnmente utilizados en comparación con el excipiente sintético y en base a porcentajes utilizados en las investigaciones anteriores.

De esta manera la primera formulación contenía manzanilla (material vegetal seco y triturado) como principio activo, este fue elegido debido a que es utilizada ampliamente en el país para tratar problemas gastrointestinales, que son las enfermedades de mayor incidencia en la población guatemalteca; avena como desintegrante; almidón de banano como aglutinante; cremor tártaro como lubricante; y cáscara de huevo seca y molida como relleno (Ver tabla No. 11). Para la fabricación del comprimido se siguieron los pasos descritos en el inciso 7.4.3 de este documento, al agregar el aglutinante (almidón de banano) a la mezcla de polvos, no se observó una consistencia adecuada, la aglutinación de la mezcla de polvos fue débil, por lo que se decidió no continuar con el proceso de fabricación y modificar la fórmula.

En la fórmula No 2 (Ver tabla No. 11) se aumentó el porcentaje utilizado de almidón de banano (aglutinante) debido a que este no fue suficiente en la fórmula anterior, de 15% a 20%, restándole ese 5% a la cáscara de huevo (Relleno). Luego se realizaron las pruebas de granulado: Fluidez, ángulo de reposo, porcentaje de finos y humedad (Ver tabla No. 18) al cumplir con los parámetros

establecidos, se tabletearon 500 unidades, utilizando un punzón cuadrado biconvexo. Los resultados de los parámetros físico-mecánicos no se realizaron, ya que no se logró obtener la dureza suficiente, los comprimidos no soportaban una leve presión manual (Ver figura No. 1), por lo que se modificó la fórmula reduciendo el principio activo (manzanilla) y aumentando los porcentajes de todos los excipientes (Ver tabla No. 11), ya que al aumentar únicamente el porcentaje de aglutinante y reducir el relleno pudo haber provocado una baja densidad del granulado y como consecuencia una baja dureza.

Se empezaba a observar una tendencia del principio activo a absorber el aglutinante por la naturaleza seca de la materia vegetal, por lo que al realizar el granulado de la fórmula No. 3 se intentó utilizar una nueva técnica de granulación, mezclando sólo los excipientes para formar el granulado y, al final, agregar el principio activo (manzanilla), junto con el lubricante (cremor tártaro). Esta nueva técnica tampoco fue satisfactoria debido a que el gran porcentaje de aglutinante provocó una consistencia inadecuada en la mezcla y al pasarla a través del tamiz No. 12, no se formó el granulado y la mezcla quedó adherida al tamiz (Ver figura No. 2). Para lograr formar la mezcla con la consistencia adecuada, se agregó el principio activo, manzanilla (Ver figura No. 3). Ya preparado, se realizaron las pruebas de granulado: fluidez, ángulo de reposo, porcentaje de finos y humedad (Ver tabla No. 19), al cumplir con los parámetros establecidos, se tabletearon 500 comprimidos con un punzón redondo biconvexo, forma que ayuda al proceso de compresión, y también se aumentó el peso del comprimido a 600 mg, considerando el diámetro del punzón. A pesar de esto el comprimido siguió presentando problemas de dureza (Ver tabla No. 12 ó 20).

Los resultados obtenidos en las formulaciones anteriores, evidenciaron que el almidón de banano no presentaba el efecto aglutinante necesario para la fórmula, por lo que se decidió cambiar el almidón de banano por una combinación de almidón de maíz y almidón de yuca (ver tabla No. 11), obteniendo la fórmula 4. Al agregar ésta combinación de aglutinantes a la mezcla de polvos, se obtuvo una mejor consistencia, que permitió formar un mejor granulado. Se realizaron las pruebas de granulado (Ver Tabla No. 21), éstas

cumplieron con los parámetros establecidos y se tableteó con el punzón anteriormente mencionado. Apesar de que se agregaron aglutinantes más potentes, la tableta no presentó la dureza requerida. Por lo tanto, se infiere que la naturaleza seca del principio activo y su baja densidad (Ver tabla No.16) son los responsables de impedir que la tableta tenga una dureza que cumpla con los parámetros permitidos (ver tabla No. 13 ó 22). En esta etapa del proceso, el bajo porcentaje de humedad en el granulado afectó el desempeño como aglutinante del almidón de maíz combinado con almidón de yuca.

Al observar la naturaleza seca y baja densidad del principio activo (Manzanilla), y con el objetivo de poner a prueba la funcionalidad de los excipientes y no del principio activo, se decidió cambiar la manzanilla por caolín. Este es un mineral que presenta naturaleza seca, pero no es absorbente y, debido a su mayor peso, coadyuva a darle más densidad al granulado. Al igual que la manzanilla, el caolín se utiliza para el tratamiento de enfermedades gastrointestinales.

Al utilizar el caolín como principio activo, mejoró la consistencia de la mezcla de polvos y aglutinante, y al tamizarlo y secarlo, también mejoró la consistencia del granulado. Se realizaron las pruebas correspondientes al granulado: fluidez, ángulo de reposo, porcentaje de finos, humedad y densidad (Ver tablas No. 23, 25 y 27), que resultaron adecuadas para iniciar el proceso de tableteado. Para mejorar el proceso de compresión, se utilizó un punzón de menor diámetro y forma redonda biconvexa. Consecuentemente, el peso de las tabletas disminuyó a 350 mg (Comparado con los 600 mg de las tabletas obtenidas con el punzón anterior), se realizaron las pruebas físico-mecánicas para este peso y, nuevamente, los resultados no cumplieron con las especificaciones establecidas por la USP 34 y Remington (Ver Tablas No. 14, 24, 26 y 28). Durante el proceso de fabricación de las tabletas de 350 mg, al graduar la máquina tableteadora, se obtuvieron tabletas de 400 mg, que por compresión manual mostraron propiedades de dureza aparentemente mejores que las anteriores; por lo que se realizaron pruebas con el durómetro que confirmaron mejores características físico-mecánicas.

Se fabricó un nuevo lote segmentados en pesos de 400, 450 y 500 mg. Con el durómetro se comprobó que el comprimido de 450 mg presenta la mayor dureza.

Con la fórmula utilizada para fabricar tabletas de 350 mg, se realizó un lote completo de comprimidos de 450 mg que presentó resultados satisfactorios en todas las propiedades físico-mecánicas, de acuerdo a los parámetros establecidos. Se realizaron 5 repeticiones con esta fórmula y todas cumplieron (Ver tablas No. 15 y 29 a38). Los resultados obtenidos, se analizaron estadísticamente, obteniendo medidas de tendencia central: coeficiente de variación, desviación estándar y media (Ver tabla No. 15). En las pruebas físico-mecánicas realizadas para todos los lotes se obtuvieron resultados de coeficiente de variación de 0.63% (variación de peso), 0.47% (dureza), 1.35% (friabilidad) y 0.16% (desintegración); desviación estándar de 1.65 (variación de peso), 0.31 (dureza), 0.06 (friabilidad) y 0.20 (desintegración); y media de 454.98 g (variación de peso), 5.52 (dureza), 0.93 (friabilidad) y 5:22 (desintegración) (Ver tabla No. 15 y Gráficas No. 1 a 4).

Con base en el análisis estadístico realizado se infiere que la dispersión de los datos es mínima y cumple con el parámetro establecido para el coeficiente de variación que debe ser $\leq 2\%$. La desintegración, la friabilidad y la dureza se encuentran entre los límites de aceptación de los parámetros establecidos, por lo que los bajos coeficientes de variación permiten que los resultados presenten datos consistentes y dentro de los límites de aceptación.

No es aconsejable seguir aumentando el aglutinante ya que la mezcla perdería la consistencia adecuada para granular. Si se disminuyeran porcentajes de los demás excipientes se perdería la densidad del granulado, lo cual fue observado en lotes anteriores, y si se continúa disminuyendo el porcentaje de principio activo, la concentración de este no alcanzaría la dosis terapéutica en 2 tabletas. Tomar más de 2 tabletas para alcanzarla dosis terapéutica, no es práctico ni funcional. Consecuentemente, no se puede establecer un rango específico para cada uno de los excipientes.

Al utilizar caolín en sustitución de la manzanilla como principio activo, dentro de la fórmula, se obtuvieron mejores resultados de las pruebas de granulado y del

comprimido. Se observó que la naturaleza del material vegetal de la manzanilla, hizo imposible formular un comprimido que cumpliera con los parámetros establecidos, puesto que la manzanilla demostró características absorbentes del aglutinante y baja densidad, esto no permitió conseguir buenos resultados de los comprimidos obtenidos (Ver tabla No. 16). En contraste con la manzanilla, los comprimidos obtenidos de las fórmulas donde se utilizó caolín como principio activo presentaron resultados que cumplieron con los parámetros establecidos, debido a que el caolín aportaba mejores características al granulado, siendo las más importantes: densidad de 0.6 g/ml (2.81 veces mayor que la manzanilla) (Ver tabla No. 16) y baja absorción del aglutinante. Además, se observó que para obtener mejores resultados al tabletear el tamaño del granulo debe ser de aproximadamente 2 mm y que un porcentaje de finos ideal es menor a 20%, ya que un porcentaje de finos mayor disminuye la dureza del comprimido.

Debido a lo anteriormente mencionado, para formular un comprimido utilizando estos excipientes naturales en las proporciones indicadas en la fórmula 5 de esta investigación, se deben asumir, como principio activo, materiales similares al caolín, de esta manera la fórmula será efectiva y cumplirá con los parámetros físico-mecánicos establecidos, según USP 34 y Remington. Por ejemplo, el principio activo a utilizar debe poseer una densidad mayor o igual a 6.2 g/ml y no poseer características altamente absorbentes. En caso se desee utilizar en la fórmula principios activos que posean características diferentes al caolín, no es posible asegurar el buen funcionamiento de los excipientes, y por consiguiente resultados dentro de los parámetros establecidos.

Es posible que existan productos naturales que tengan propiedades como agente desecante y que se puedan incluir en la fórmula para probar su efecto. Además, si se recubren los comprimidos, estos tendrán más dureza y se impide que penetre la humedad y produzca ablandamiento; pero este proceso incrementaría los costos de producción.

El costo de fabricación de un lote de 500 comprimidos, utilizando productos naturales, disminuye un 47.14% (de Q28.17 a Q14.89), comparado con la

fabricación de estos mismos comprimidos utilizando excipientes comunes. Ello, además de proporcionar un mayor porcentaje de ganancias, mejoraría la competitividad en el mercado de productos farmacéuticos (Ver tabla No. 17).

10. Conclusiones

- 10.1 En las pruebas físico-mecánicas realizadas para todos los lotes se obtuvieron resultados de coeficiente de variación de 0.63% (variación de peso), 0.47% (dureza), 1.35% (friabilidad) y 0.16% (desintegración). Esto demuestra que la dispersión de los datos es mínima y cumple con el parámetro establecido ($\leq 2\%$).
- 10.2 La fórmula final que cumple con los parámetros físico-mecánicos es la siguiente: 25% de caolín como principio activo, 18% de avena como desintegrante, 20.5% de cáscara de huevo como relleno, 30% de almidón de maíz como aglutinante, 2% de almidón de yuca como aglutinante y 4.5% de crémor tártaro como lubricante.
- 10.3 Para formular un comprimido utilizando estos excipientes naturales se deben asumir, como principio activo, materiales similares al caolín. De lo contrario, no es posible aseverar el buen funcionamiento de los excipientes, y resultados dentro de los parámetros establecidos.
- 10.4 El método ideal para la elaboración del comprimido a base de plantas medicinales, utilizando como excipientes productos naturales, fue granulación húmeda, dejando el granulado con tamaño aproximado de 2 mm, porcentaje de finos menor a 20% y humedad lo más cercana a 2%.

11. Recomendaciones

- 11.1 Utilizar materiales con características similares al caolín, como principio activo para fabricar comprimidos con los excipientes naturales utilizados en esta investigación, ya que materiales con características secas y absorbentes como la manzanilla afectarán el desempeño de los excipientes dentro de la fórmula, dando como resultado comprimidos que no cumplirán con los parámetros establecidos.
- 11.2 Investigar un producto natural que tenga propiedades como agente desecante que se pueda incluir a la fórmula y probar su efecto.
- 11.3 Evaluar técnica y financieramente, el recubrimiento de los comprimidos, para darle más dureza e impedir que la humedad se introduzca al comprimido y provoque su ablandamiento.

12. Referencias

Alpizar, M. y Hernández B. (2009). Formas Farmacéuticas Sólidas. México: Asociación Farmacéutica mexicana.

Anónimo. (2003) FAMILIA GRAMINEAS O POACEAS. Universidad Politécnica de Valencia. Disponible en: <http://www.euita.upv.es/VARIOS/BIOLOGIA/Temas%20Angiospermas/Comeniliadas/Gramineas.htm>

Aulton, M.E. (2004). Comprimidos y Compactación la Ciencia de Diseño de las formas farmacéuticas. El Ciber S.A.

Banana Link. (2007). Impactos medioambientales. Disponible en: <http://www.bananalink.org.uk/content/view/76/36/lang,esp/>

Cáceres, A. (2009). Vademécum nacional de plantas medicinales. Guatemala: Editorial Universitaria USAC, MSPAS.

Cruz, M. (2011). Pruebas de disolución de tabletas de acetaminofén elaboradas utilizando almidón de banano como desintegrante en comparación al estándar (almidón de maíz). (Tesis de licenciatura). Universidad de San Carlos de Guatemala. Guatemala.

España, J. (2012). Evaluación de la utilización de avena (*Avena sativa L.*) como desintegrante en la formulación de tabletas de acetaminofén. (Tesis de licenciatura). Universidad de San Carlos de Guatemala. Guatemala.

Farmacotecnia. (2004). Parámetros de calidad de los comprimidos. Facultad de Química Farmacéutica. Universidad de Antioquía. Colombia. Disponible en: <http://docencia.udea.edu.co/af/farmacotecnia/10/parametros.html>

Fernández, M. y Arias, J. (2000). La cáscara del huevo: Un modelo de biomineralización. Monografías de Medicina Veterinaria, 20 (2). Facultad de

Ciencias Veterinarias y Pecuarias. Universidad de Chile. Recuperado de:
<http://www.revistas.uchile.cl/index.php/MMV/article/view/5017/4901>

Flores, E. (2010). Evaluación del efecto de la temperatura y el tiempo de calentamiento en la capacidad aglutinante de dos tipos de almidones para la formulación de comprimidos orales. (Tesis de licenciatura). Universidad de San Carlos de Guatemala. Guatemala.

Genaro, A. (2003). Remington Farmacia. Tomo 1. (20ª Ed). Argentina: Editorial Médica Panamericana.

Helman, J. (1982). Farmacotecnia teórica y práctica. Tomo 5. México: CIA. Editorial Continental, S. A. de C. V.

Hernández, G., et al. (2010). Tratado de medicina farmacéutica. España: Médica Panamericana.

Lieberman, H., Lachman, L., Schwartz, J. (1989). Pharmaceutical dosage forms. Tomo 1. (2ª. Ed.). Estados Unidos: Marcel Dekker, Inc.

Lucas, F. (2011). Evaluación del desempeño de la cáscara de huevo como relleno en comprimidos de acetaminofén, comparado con carbonato de calcio comercial. (Tesis de licenciatura). Universidad de San Carlos de Guatemala. Guatemala.

Mancini, E. (2010). Goma laca. Disponible en:
http://www.libreriathesis.com.ar/Asesoramiento/Manual_de_materiales_artisticos/Goma%20laca.pdf

Méndez, A. (2010). Extracción de almidón del banano verde (*Musa sapientum* variedad Cavendish) producto de desecho de las industrias bananeras y evaluación de su función como excipiente en la formulación de comprimidos. (Tesis de licenciatura). Universidad de San Carlos de Guatemala. Guatemala.

Moeller, J. y Thoms, H. (1968). Enciclopedia completa de farmacia. Tomo XIII. España: Editorial "Saturnino Calleja" S.A.

Recinos, A. (2011). Evaluación de la utilización de avena (*Avena sativa* L.) como aglutinante en la formulación de tabletas de acetaminofén. (Tesis de licenciatura). Universidad de San Carlos de Guatemala. Guatemala.

Rodríguez, R. y González, A. (2005). Ente el arte y la técnica: Los orígenes de la fabricación industrial del medicamento. España: Servicios Integrales de Edición Távara, S. L.

Rosado, I. (2010). Evaluación del Tartrato Ácido de Potasio (Cremor Tártaro) como lubricante en granulados y comprimidos y su influencia en la desintegración, dureza y friabilidad. (Tesis de licenciatura). Universidad de San Carlos de Guatemala. Guatemala. (Tesis de licenciatura). Universidad de San Carlos de Guatemala. Guatemala.

United States Pharmacopoeia & National Formulary USP 34/ NF 29(2011). UnitedStatesPharmacopeiaConvention Inc. USA.

Voigh, R. (1982). Tratado de tecnología Farmacéutica. (3^o Ed.). España: Acribia.

13. Anexos

Fórmula 2

Tabla No. 18. Resultado de granulado

Parámetro	Especificaciones	Resultado	Dictamen
Porcentaje de humedad	$\leq 2\%$	1.52%	Cumple
Porcentaje de finos	15%-30%	23.06%	Cumple
Ángulo de reposo	35-40°	36.25°	Cumple

*Datos experimentales

Figura No. 1. Proceso de tableteado



*Datos experimentales

Fórmula 3

Figura No. 2. Resultados de granulado sin principio activo (Manzanilla)



*Datos experimentales

Figura No. 3. Granulado al agregar el principio activo (Manzanilla)



*Datos experimentales

Tabla No. 19. Resultados de granulado

Parámetro	Especificaciones	Resultado	Dictamen
Fluidez	---	Buena	Cumple
Porcentaje de humedad	≤2%	1.74%	Cumple
Angulo de reposo	35-40°	39.27°	Cumple
Porcentaje de finos	15-30%	16.15%	Cumple

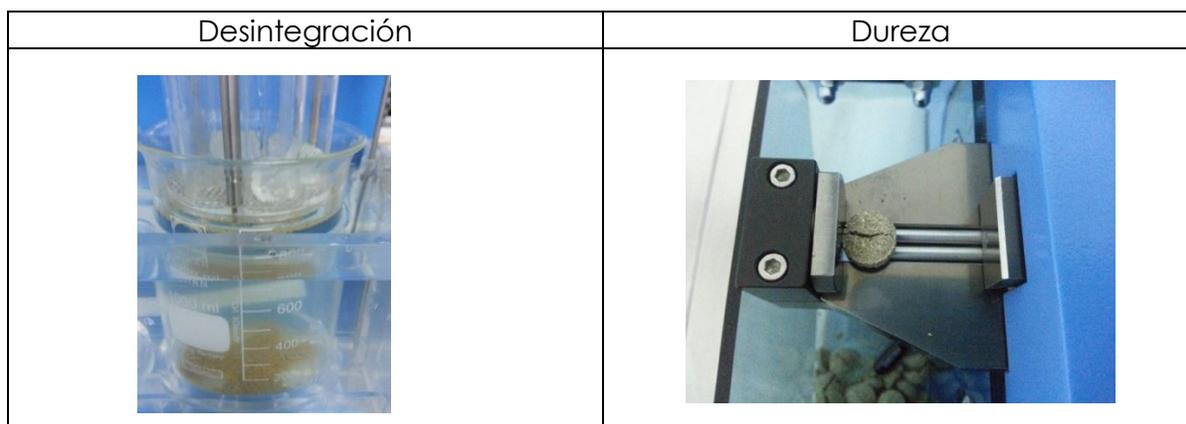
*Datos experimentales

Tabla No. 20. Pruebas fisicoquímicas a comprimidos

Prueba	Resultado	Especificaciones	Dictamen
Peso promedio	603.51mg	600mg ±5%	Cumple
Friabilidad	De 10 tabletas, 4 quebradas	<1%	No cumple
Dureza	1.79 KgF	>4KgF	No cumple
Desintegración	1 minuto	Min. 5 min y máximo 30 min	No cumple

*Datos experimentales

Figura No. 4. Pruebas fisicoquímicas a comprimidos



*Datos experimentales

Fórmula 4

Tabla No. 21. Resultados de granulado

Parámetro	Especificaciones	Resultado	Dictamen
Fluidez	---	Buena	Cumple
Porcentaje de humedad	≤2%	0.93%	Cumple
Angulo de reposo	35-40°	39.11°	Cumple
Porcentaje de finos	15-30%	16.15%	Cumple

*Datos experimentales

Figura No. 5. Granulado final



*Datos experimentales

Tabla No. 22. Pruebas fisicoquímicas a comprimidos

Prueba	Resultado	Especificaciones	Dictamen
Peso promedio	605.23 mg	600mg \pm 5%	Cumple
Friabilidad	De 10 tabletas, 9 quebradas	<1%	No cumple
Dureza	El equipo no lograrar el resultado	>4KgF	No cumple
Desintegración	Menos de 1 minuto	Min. 5 min y máximo 30 min	No cumple

*Datos experimentales

Fórmula 5 (350 mg)

Tabla No. 23. Resultados de granulado (Lote 1)

Prueba	Especificaciones	Resultado	Dictamen
Fluidez	---	Buena	Cumple
Humedad	\leq 2%	1.97%	Cumple
% finos	15%-30%	21.52	Cumple
Ángulo de reposo	35-40°	38.24°	Cumple
Densidad	\geq 1	0.97 \approx 1	Cumple

*Datos experimentales

Tabla No. 24. Pruebas fisicoquímicas a comprimidos (Lote 1)

Prueba	Especificaciones	Resultado	Dictamen
Peso promedio	350mg \pm 5%	359 mg	Cumple
Friabilidad	<1%	De 10 tabletas, 9 quebradas	No cumple
Dureza	>4KgF	2.6 KgF	No cumple
Desintegración	Min. 5 min y máximo 30 min	2 minutos	No cumple

*Datos experimentales

Tabla No. 25. Resultados de granulado (Lote 2)

Prueba	Especificaciones	Resultado	Dictamen
Fluidez	---	Buena	Cumple
Humedad	\leq 2%	1.16%	Cumple
% finos	15%-30%	25.9%	Cumple
Ángulo de reposo	35-40°	39.25°	Cumple
Densidad	\geq 1	1.06	Cumple

*Datos experimentales

Tabla No. 26. Pruebas fisicoquímicas a comprimidos (Lote 2)

Prueba	Especificaciones	Resultado	Dictamen
Peso promedio	350mg \pm 5%	355.42 mg	Cumple
Friabilidad	<1%	De 10 tabletas, 5 quebradas	No cumple
Dureza	>4KgF	2.96 KgF	No cumple
Desintegración	Min. 5 min y máximo 30 min	3:30 minutos	No cumple

*Datos experimentales

Tabla No. 27. Resultados de granulado (Lote 3)

Prueba	Especificaciones	Resultado	Dictamen
Fluidez	---	Buena	Cumple
Humedad	\leq 2%	1.43%	Cumple
% finos	15%-30%	25%	Cumple
Ángulo de reposo	35-40°	37.23°	Cumple
Densidad	\geq 1	1.06	Cumple

*Datos experimentales

Tabla No. 28. Pruebas fisicoquímicas a comprimidos (Lote 3)

Prueba	Especificaciones	Resultado	Dictamen
Peso promedio	350mg \pm 5%	353.09 mg	Cumple
Friabilidad	<1%	De 10 tabletas, 10quebradas	No cumple
Dureza	>4KgF	3.02KgF	No cumple
Desintegración	Min. 5 min y máximo 30 min	3:05minutos	No cumple

*Datos experimentales

Fórmula 5 (450 mg)

Tabla No. 29. Resultados de granulado (Lote 1)

Prueba	Especificaciones	Resultado	Dictamen
Fluidez	---	Buena	Cumple
Humedad	\leq 2%	1.67%	Cumple
% finos	15%-30%	20.0%	Cumple
Ángulo de reposo	35-40°	37.23°	Cumple
Densidad	\geq 1	0.998	Cumple

*Datos experimentales

Tabla No. 30. Pruebas fisicoquímicas a comprimidos (Lote 1)

Prueba	Especificaciones	Resultado	Dictamen
Peso promedio	350mg \pm 5%	454.34 g	Cumple
Friabilidad	<1%	0.93%	Cumple
Dureza	>4KgF	5.83 Kg F	Cumple
Desintegración	Min. 5 min y máximo 30 min	5:25	Cumple

*Datos experimentales

Tabla No. 31. Resultados de granulado (Lote 2)

Prueba	Especificaciones	Resultado	Dictamen
Fluidez	---	Buena	Cumple
Humedad	\leq 2%	1.87%	Cumple
% finos	15%-30%	21.2%	Cumple
Ángulo de reposo	35-40°	38.65°	Cumple
Densidad	\geq 1	1.01	Cumple

*Datos experimentales

Tabla No. 32. Pruebas fisicoquímicas a comprimidos (Lote 2)

Prueba	Especificaciones	Resultado	Dictamen
Peso promedio	350mg \pm 5%	457.94 g	Cumple
Friabilidad	<1%	0.983%	Cumple
Dureza	>4KgF	5.23 kg F	Cumple
Desintegración	Min. 5 min y máximo 30 min	5:00	Cumple

*Datos experimentales

Tabla No. 33. Resultados de granulado (Lote 3)

Prueba	Especificaciones	Resultado	Dictamen
Fluidez	---	Buena	Cumple
Humedad	\leq 2%	1.72%	Cumple
% finos	15%-30%	19.87%	Cumple
Ángulo de reposo	35-40°	35.75°	Cumple
Densidad	\geq 1	1.01	Cumple

*Datos experimentales

Tabla No. 34. Pruebas fisicoquímicas a comprimidos (Lote 3)

Prueba	Especificaciones	Resultado	Dictamen
Peso promedio	350mg \pm 5%	456.44 g	Cumple
Friabilidad	<1%	5.27 Kg F	Cumple
Dureza	>4KgF	0.937%	Cumple
Desintegración	Min. 5 min y máximo 30 min	5:06	Cumple

*Datos experimentales

Tabla No. 35. Resultados de granulado (Lote 4)

Prueba	Especificaciones	Resultado	Dictamen
Fluidez	---	Buena	Cumple
Humedad	≤2%	1.93%	Cumple
% finos	15%-30%	16.15%	Cumple
Ángulo de reposo	35-40°	39.11°	Cumple
Densidad	≥1	0.965	Cumple

*Datos experimentales

Tabla No. 36. Pruebas fisicoquímicas a comprimidos (Lote 4)

Prueba	Especificaciones	Resultado	Dictamen
Peso promedio	350mg ±5%	453.25 mg	Cumple
Friabilidad	<1%	0.83%	Cumple
Dureza	>4KgF	5.88 kgF	Cumple
Desintegración	Min. 5 min y máximo 30 min	5:48	Cumple

*Datos experimentales

Tabla No. 37. Resultados de granulado (Lote 5)

Prueba	Especificaciones	Resultado	Dictamen
Fluidez	---	Buena	Cumple
Humedad	≤2%	1.28%	Cumple
% finos	15%-30%	18.33%	Cumple
Ángulo de reposo	35-40°	38.66°	Cumple
Densidad	≥1	1.00	Cumple

*Datos experimentales

Tabla No. 38. Pruebas fisicoquímicas a comprimidos (Lote 5)

Prueba	Especificaciones	Resultado	Dictamen
Peso promedio	350mg ±5%	452.93 mg	Cumple
Friabilidad	<1%	5.39 KgF	Cumple
Dureza	>4KgF	0.988%	Cumple
Desintegración	Min. 5 min y máximo 30 min	5:32	Cumple

*Datos experimentales



Nandy Lorena Nufio Martínez
Autor



Licenciado Julio Gerardo Chinchilla Vettorazzi
Asesor



Licenciado Estuardo Serrano Vives
Revisor



Licenciada Hada Marieta Alvarado Beteta
Directora de la Escuela de Química Farmacéutica



Dr. Rubén Dariel Velásquez Miranda
Decano de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia