

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

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a circular emblem. It features a central figure of a saint, likely St. Charles Borromeo, seated and holding a book. Above him is a golden mitre. To the left is a golden castle, and to the right is a golden lion. Below the central figure is a landscape with green hills and a white path. A figure in a blue and yellow outfit is riding a white horse along the path. The entire scene is set against a light blue background. The seal is surrounded by a grey border containing the Latin text: "ACADEMIA COACTEMALENSIS INTER CÆTERAS ORBIS CONSPICUA CAROLINA".

Evaluación del uso de Amaranto (*Amaranthus cruentus* L.) como desintegrante en la formulación de comprimidos farmacéuticos orales de desintegración normal.

Ana Mariel Archila Andrade
Química Farmacéutica

Guatemala, 30 de agosto de 2022

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

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a circular emblem. It features a central shield with a red and white design, flanked by two golden lions. Above the shield is a golden crown. The shield is set against a light blue background. The entire emblem is surrounded by a grey border containing the Latin text "CONSPICUA CAROLINA ACADEMIA COACTEMALENSIS INTER CAETERAS ORBIS".

Evaluación del uso de Amarantho (*Amaranthus cruentus* L.) como desintegrante en la formulación de comprimidos farmacéuticos orales de desintegración normal.

Informe de Tesis

Presentado por:
Ana Mariel Archila Andrade

Para optar por el título de
Química Farmacéutica

Guatemala, 30 de agosto de 2022

JUNTA DIRECTIVA

M.A. Pablo Ernesto Oliva Soto	Decano
Licda. Miriam Roxana Marroquín Leiva	Secretaria
Dr. Juan Francisco Pérez Sabino	Vocal I
Dr. Roberto Enrique Flores Arzú	Vocal II
Lic. Carlos Manuel Maldonado Aguilera	Vocal III
Br. Carmen Amalia Rodríguez Ortiz	Vocal IV
Br. Paola Margarita Gaitán Valladares	Vocal V

ACTO QUE DEDICO

A **Dios** por ser el guía de mi vida, por siempre protegerme y haberme permitido tener una familia amorosa y especial.

A **Jesús de la Indulgencia**, por sus actos de amor y su mirada llena de perdón.

A la **Virgen María**, por protegerme cada día con su manto celestial y por ser el ejemplo de mujer más hermoso, por brindarme sabiduría en cada momento de mi vida.

A mi **Mami: Felisa Andrade**, por ser una mujer ejemplar, por ser la persona en la que más puedo confiar y me brindas en cada momento de mi vida palabras de superación, por ser tan única y fuerte que en los momentos más duros siempre te mantuviste de pie, por brindarme la mano para poder seguir caminando a tu lado, te amo y este trabajo de investigación representa tu lucha y sacrificio durante 25 años, gracias por tu apoyo incondicional en mi carrera, eres mi luz.

A mi **hermana Dulce**: Por ser la persona que más canas me ha sacado, pero no cambiaría nada de vos, gracias por siempre estar a mi lado y por apoyarme en cada momento te amo mucho Chata.

A mi **Abuelita: Doña Flory (Yaya)**: por ser un pilar en mi vida y cocinar tan rico, la quiero mucho, le dedico con todo mi corazón mi investigación, porque a pesar de nuestra relación tan única sabe que la amo mucho.

A mi **Abuelito: Manuel Andrade (Papi) QEPD**: Tu memoria sigue en mi corazón y cada logro siempre te lo dedicare.

A mis **Padrinos: Tía Magda y Augusto**, por todo el amor que siempre me han dado y enseñarme hacer todo con el corazón, por ser tan atentos y siempre estar a mi lado en todo momento, los considero mis segundos padres lo amo mucho.

A mi **tía Lilita**, por ser la persona más noble y de gran corazón que conozco, por cada momento en que nos has apoyado y amado.

A Tí **Rodrigo Wolford**: por ser la persona que siempre me da palabras de aliento, por creer en mí, por apoyarme y estar a mi lado, eres un motor en mi vida que me impulsa cada día a alcanzar el éxito, gracias por estar a mi lado, TE AMO.

Y la persona más importante de mi vida, mi **hermano Carlos (QEPD)**: Gracias por cumplir en mi vida ese rol perfecto de hermano mayor, de papá, de mejor amigo y consejero, en donde te encuentres este acto te lo dedico a ti, gracias por darme 21 años de amor, por enseñarme que la familia es lo más importante, que el amor más puro lo encontraba en un abrazo tuyo, gracias por enseñarme que debo ser profesional responsable y de excelencia, gracias por escoger esta carrera para mí. Te amo y te amare siempre.

AGRADECIMIENTOS

La **Universidad de San Carlos de Guatemala**, mi alma mater, lugar donde se me brindaron todos los conocimientos para ser una profesional siempre te llevaré en mi corazón.

A la **Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia**, por brindarme todos los conocimientos, nuevas y lindas amistades y experiencias que me serán de utilidad en el ejercicio de mi vida profesional.

Al **Departamento de Farmacia Industrial**, por confiar en mí, en mi proceso de formación y permitirme hacer uso de los materiales y equipos necesarios para mi investigación.

Al **Departamento de Análisis Inorgánico**, por brindarme el apoyo y el tiempo requerido para poder culminar mi investigación.

A mis **catedráticos**, en especial a: Lic. Pablo Oliva, Lic. Edwin Taracena, Lic. Ricardo Veliz, Licda. Julia García, Licda. Lucia Arriaga, Lic. Walter de la Roca, por ser profesionales a quienes admirar.

A los **Licenciados**, Lic Allan Vásquez y Lic Alì Mijangos por su apoyo y consejos en mi proceso de graduación.

A mis **Amigos de la carrera**: Otto, Wendy, Diego, Carlos Cantoral, Steven y Andreita, por ser piezas importantes en mi vida, gracias por cada momento que compartimos juntos, por estar en los momentos difíciles de mi vida y por darme tanto amor en cada momento, los quiero muchísimo, siempre recordaré con mucho cariño los momentos vividos con cada uno de ustedes.

A **Hembly Solis**, por ser tan especial para mí, te agradezco mucho por todo tu apoyo y ser parte de los momentos más importantes de mi vida, gracias por ser tan única, especial y mi mejor amiga, te adoro.

A **mis amigos de la Universidad**: Anita, Álvaro Castillo, José Castillo, Álvaro Monterroso y Kuri, por ser tan especiales para mí, les agradezco por cada momento compartido, los llevo en mi corazón.

A la **Fundación Salvador**: Por darme la oportunidad de culminar mis estudios, por ser fuente de luz y creer en mis aptitudes, estoy totalmente agradecida con ustedes.

A **Sor Bernardeth**: Por enseñarme el significado de la palabra amor, por cada abrazo y beso que me brindo que aun los recuerdo con todo el corazón.

A **Don Gustavo**, de la Facultad de Agronomía, por su apoyo en mi fase experimental de mi tesis, le agradezco de corazón.

Al **pueblo de Guatemala**, por pagar mi educación superior, me debo a ustedes.

Índice

1. RESUMEN.....	1
2. INTRODUCCIÓN.....	2
3. ANTECEDENTES	4
3.1 Generalidades del almidón	4
3.1.1 Almidón Nativo.....	4
3.1.2 Almidón pregelatinizado.....	5
3.2 Generalidades de <i>Amaranthus</i>	5
3.2.1 Análisis proximal del grano de amaranto.....	7
3.3 Comprimidos	8
3.4 Excipientes	9
3.4.1 Diluyentes.....	9
3.4.2 Aglutinante	9
3.4.3 Lubricantes y deslizantes.....	10
3.4.4 Desintegrantes.....	10
3.5 Función del desintegrante en comprimidos.....	11
3.5.1 Propiedades físico-mecánicas que afectan los tipos de desintegración del comprimido.....	12
3.6 Métodos de Manufactura	13
3.6.1 Compresión Directa.....	14
3.6.2 Granulación por Vía Húmeda	14
3.6.3 Granulación Vía Seca (Doble Compresión).....	16
3.7 Pruebas De Granulado	16

3.7.1	Fluidez	16
3.7.2	Ángulo de reposo	18
3.7.3	Porcentaje de humedad.....	20
3.8	Pruebas de control de calidad en comprimidos.....	21
4.	JUSTIFICACIÓN	23
5.	OBJETIVOS	25
5.1	General.....	25
5.2	Objetivos Específicos	25
6.	HIPÓTESIS	26
7.	MATERIALES Y MÉTODOS	27
7.1	Universo.....	27
7.2	Muestra	27
7.3	Recurso Humano.....	27
7.4	Materiales y cristalería	27
7.5	Equipo	28
7.6	Métodos	28
7.6.1	Pretratamiento del amaranto.....	28
7.6.2	Formulación	28
7.6.3	Pruebas de granulación	29
7.6.4	Determinación del porcentaje de finos.....	30
7.6.5	Fabricación.....	30
7.6.6	Peso Constante.....	30
7.6.7	Determinación de friabilidad.....	31

7.6.8 Determinación de dureza.....	31
7.6.9 Desintegración.....	31
7.7 Procedimiento	32
7.7.1 Pretratamiento del amaranto.....	32
8. RESULTADOS.....	34
9. DISCUSIÒN.....	44
10. CONCLUSIONES.....	52
12. REFERENCIAS.....	54

1. RESUMEN

El objetivo de la investigación fue evaluar si *Amaranthus cruentus* L. podía ser utilizado como desintegrante en su forma nativa y pregelatinizada en la formulación de comprimidos a partir de granulados preparados en vía húmeda.

Amaranthus cruentus L. fue evaluado bajo 3 condiciones distintas: nativa (AN), pregelatinizado por 10 minutos (AP) y 20 minutos (AP-PH), realizando 7 lotes de comprimidos por cada condición. A cada lote se realizaron pruebas específicas: peso específico, friabilidad, dureza y desintegración. Se observó que la correlación entre la dureza y friabilidad se ven afectadas de forma directamente proporcional, así como la dureza y la desintegración, al aumentar su dureza el tiempo de desintegración aumenta en los comprimidos y el tiempo de calentamiento del almidón de amaranto afecta su estructura, pudiendo llegar hasta la hidrólisis parcial o total como lo es el AP-PH.

Como análisis estadísticos se realizaron los siguientes estudios: estudio de Clustering, algoritmo K-means, análisis de varianza (ANOVA), prueba de Tuckey y la T- Student, con los cuales se observaron la diferencia entre los amarantos. Se concluyó que *Amaranthus cruentus* L. bajo las 3 distintas condiciones evaluadas pueden ser utilizado para compresión, siendo AP el que se comporta mejor en procesos de compresión debido a que las moléculas de almidón se reorganizan, siendo más débil que las moléculas AN en los procesos, y la pregelatinización de 20 minutos no influye en la desintegración, debido a la hidrólisis parcial del polisacárido evidenciada.

2. INTRODUCCIÓN

El almidón es un polímero natural biodegradable que se encuentra ampliamente en la naturaleza; se conforma de la combinación de amilasa y amilopectina (Arenas, 2014). Es utilizado frecuentemente como excipiente en las formulaciones sólidas orales ya que es adaptable como deslizante, diluyente y desintegrante (Torres, 2011). Su acción desintegrante en comprimidos se debe a la forma esférica de los granos de almidón, la cual aumenta la porosidad del comprimido, facilitando la acción capilar. Bajo esta función se suele utilizar en concentraciones de hasta el 5% p/p, sin embargo, cuando se requiere una desintegración rápida, se puede utilizar hasta un 10-15% p/p (Gennaro, 2003).

La principal fuente de almidón en las diferentes formas comerciales de almidón modificado para su uso en comprimidos es el maíz (*Zea mays*), endémico de la región mesoamericana (Acevedo, 2012). El amaranto (*Amaranthus* spp.) es un género originario también de la región mesoamericana muy posiblemente de Guatemala y el sureste de México siendo *Amaranthus cruentus* L. la especie utilizada para la producción de grano (Espitia, 2010). Los estudios arqueobotánicos confirman que *A. cruentus* era cultivada por el pueblo Azteca y Maya desde aproximadamente 4000 a. C. siendo uno de los granos mayormente cultivados para alimento previo a la conquista (Mapes, 2015).

Hoy en día el cultivo de *A. cruentus* en Guatemala, ha sido sometido a estudios nutricionales, donde se ha vuelto cada vez más popular por ser un grano con alto valor nutricional. La composición química y valor nutritivo de las variedades de amaranto cultivadas en Guatemala han sido ampliamente estudiadas (Bressani, 2002). En la composición química de *A. cruentus* cabe resaltar el alto porcentaje de almidón que posee en el perisperma el cual representa entre el 48 y 69% del peso de la semilla (Bressani, 2002). El perisperma es un tejido de depósito, constituido por células poliédricas barenquimatosas y alberga en él, los gránulos de almidón, sencillos y pequeños, contiene poca amilasa, 5-8%, con respecto a cereales como

el trigo, que contiene tres veces más, los gránulos de forma irregular y pequeño tamaño, se aglutinan entre sí para formar corpúsculos globulares, los cuales se hallan cementados por la parte amorfa del almidón.

Comparado con los cereales clásicos, el amaranto posee mayor porcentaje de proteínas, cenizas, fibra y grasa en tanto que tiene menor porcentaje de humedad y carbohidratos totales (Calzetta, 1999). Por ello, las propiedades fisicoquímicas de los almidones del amaranto son diferentes por no presentar gluten en el grano (Calzetta, 1999). En Guatemala se han realizado estudios donde se han investigado las propiedades químicas del amaranto y su potencial uso en la agroindustria, sin embargo, no se encontraron estudios donde se evalué el potencial uso del grano de amaranto en la industria farmacéutica, por lo cual se pretende evaluar el uso de harina de amaranto como desintegrante, en la producción de comprimidos farmacéuticos.

3. ANTECEDENTES

3.1 Generalidades del almidón

Es un polisacárido de reserva alimenticia predominante en las plantas, constituido por amilosa y amilopectina. Proporciona el 70-80% de las calorías consumidas por los humanos de todo el mundo. Tanto el almidón como los productos de la hidrólisis del almidón constituyen la mayor parte de los carbohidratos digeribles de la dieta habitual (Hernández, 2007).

Estructuralmente, el almidón consiste de dos polisacáridos químicamente distinguibles: la amilosa y la amilopectina. La amilosa es un polímero lineal de unidades de glucosa unidas por enlaces α (1-4), en el cual algunos enlaces α (1-6) pueden estar presentes. Esta molécula no es soluble en agua, pero puede formar micelas hidratadas por su capacidad para enlazar moléculas vecinas por puentes de hidrógeno y generar una estructura helicoidal que es capaz de desarrollar un color azul por la formación de un complejo con el yodo. Mientras que la amilopectina es un polímero ramificado de unidades de glucosa unidas en un 94-96% por enlaces α (1-4) y en un 4-6% con uniones α (1-6). Dichas ramificaciones se localizan aproximadamente a cada 15-25 unidades de glucosa. La amilopectina es parcialmente soluble en agua caliente y en presencia de yodo produce un color rojizo violeta (Hernández, 2007).

3.1.1 Almidón Nativo

Los almidones nativos de las diferentes especies de vegetales tienen como característica fundamental que sus propiedades fisicoquímicas y funcionales estarán influenciadas por sus estructuras granular y molecular. Las propiedades más importantes por considerar para determinar la utilización del almidón en la elaboración de alimentos y otras aplicaciones industriales incluyen las fisicoquímicas: gelatinización y retrogradación; y las

funcionales: solubilidad, hinchamiento, absorción de agua, sinéresis y comportamiento reológico de sus pastas y geles (Hernández, 2007).

3.1.2 Almidón pregelatinizado

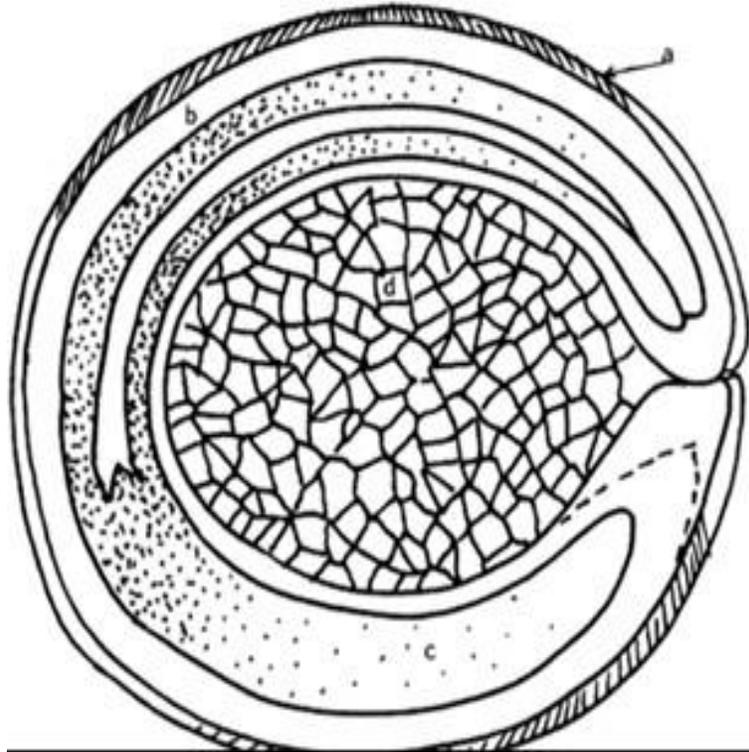
El almidón pregelatinizado es el almidón que ha sido procesado química y/o mecánicamente para romper todos los gránulos o parte de ellos en presencia de agua y posteriormente secado. Algunos tipos de almidón pregelatinizado pueden modificarse para que puedan comprimirse y mejorar su capacidad de flujo (Racines, 2013).

3.2 Generalidades de *Amaranthus*

Amaranthus es un género herbáceo ampliamente distribuido el cual comprende aproximadamente 70 especies colectivamente reconocidas. Son plantas herbáceas, de tallos suculentos en las etapas iniciales de crecimiento y ligeramente lignificados cuando son maduros, pueden medir hasta 3 metros de altura. La planta por lo general tiene un eje central bien diferenciado. Las hojas generalmente son opuestas o alternas anuales. En este género se identifican 3 especies domesticadas; *A. hypochondriacus*, *A. caudatus* y *A. cruentus* de las cuales se aprovechan las semillas (Cabrera, sf).

La semilla es pequeña, mide de 1 a 1.5 mm de diámetro y el número de semillas por gramo oscila entre 1000 y 3000, son circulares y de colores variados. Anatómicamente en el grano se distinguen tres partes tal y como se observa en la Figura 1, cubierta, compuesta de una capa de células conocida como episperma, una segunda capa formada por los cotiledones, en donde se encuentra la parte más rica en proteínas y el perisperma, una capa interna rica en almidones (Cabrera, sf).

Figura 1. Esquema de un corte longitudinal de un grano de *Amaranthus*: a) Cubierta, b) Endosperma, c) Embrión/Cotiledones, d) Perisperma (Almidón)



Fuente: Cabrera, s.f.

El origen del amaranto se asocia a Mesoamérica sin embargo se cree también que los granos de amaranto pudieron haber sido cultivados en la región sur de Asia durante el periodo prehistórico en donde probablemente fue domesticado. Un estudio comparativo entre los granos de amaranto de la India y de Centro América, indica que tanto la distribución de las especies, la evolución, los patrones de variedad y las prácticas de cultivo, son muy similares (Das, 2016).

3.2.1 Análisis proximal del grano de amaranto

Tabla 3.1: Composición química de la semilla de amaranto (por 100 g de parte comestible y en base seca)

Característica	Contenido
Proteína (g)	12 – 19
Carbohidratos (g)	71.8
Lípidos (g)	6.1 – 8.1
Fibra (g)	3.5 – 5.0
Característica	Contenido
Cenizas (g)	3.0 – 3.3
Energía (kcal)	391
Calcio (mg)	130 - 164
Fósforo (mg)	530
Potasio (mg)	800
Vitamina C (mg)	1.5

Fuente: Bressani, 1989.

Tabla 3.2: Contenido de aminoácidos de la proteína de amaranto (mg de aminoácidos / g de proteína)

Aminoácidos	Patrón de aminoácidos (a)	<i>A. cruentus</i> (c)
Isoleucina	28	36
Leucina	66	51
Lisina	58	51
metionina + cistina	25	40
fenilalanina + tirosina	63	60
Treonina	34	34
Triptófano	11	---
Valina	35	42
Histidina	19	24

Fuente: Bressani, 1989

3.3 Comprimidos

Son una forma farmacéutica sólida, obtenida por compactación mecánica de una mezcla pulverulenta, que contiene una dosis de principio activo y excipientes adecuados para facilitar la compactación. Constituyen una forma farmacéutica de elección para la vía oral por su facilidad de administración, 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 (Hernández, 2010).

Los comprimidos continúan siendo una forma farmacéutica popular debido a las ventajas que ofrecen al fabricante (simplicidad y economía de la preparación, estabilidad y conveniencia para envasar, distribuir y dispensar) y al paciente (exactitud en la dosis, compactación, facilidad de transporte, sabor suave y facilidad de administración). Además del componente activo o terapéutico, los comprimidos contienen una cantidad de materiales inertes conocidos como aditivos o excipiente. Estos pueden clasificarse de acuerdo con su papel en el comprimido terminado (Cruz, 2011).

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 comprensión 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 (Nufio, 2015).

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 (Nufio, 2015).

Siendo los comprimidos orales de integración normal compuestos de fármacos y excipientes que mantiene la integridad de los comprimidos y facilitan el correcto flujo de masa al comprimir (Santos, 1994).

3.4 Excipientes

3.4.1 Diluyentes

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

3.4.2 Aglutinante

Estas sustancias unen las partículas entre sí cuando la sola presión no basta para mantenerlas agrupadas en gránulos. Además, aumentan la resistencia a la ruptura de los comprimidos, pero reducen su velocidad de disolución. Aunque pueden utilizarse en seco, en general se agregan a la formulación en solución o dispersión para garantizar una distribución más homogénea. De entre los aglutinantes más utilizados cabe destacar la goma arábiga (acacia) y la gelatina como aglutinantes naturales, y de los sintéticos, la

polivinilpirrolidona y ciertos derivados de la celulosa (metilcelulosa y carboximetilcelulosa sódica y hidroxipropilmetilcelulosa) (Manzano y Morales, s.f.)

3.4.3 Lubricantes y deslizantes

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

3.4.4 Desintegrantes

Los desintegrantes se utilizan para acelerar la disgregación del principio activo en el agua y en los jugos gástricos, facilitando así su disolución y absorción. Esta función la pueden ejercer en virtud de su solubilidad, mayor que la del principio activo; por ejemplo, cuando este es un poco hidrosoluble. También actúan por su capacidad de hinchamiento, favoreciendo la penetración de los líquidos en el comprimido y la separación de los gránulos. Por último, cuando los comprimidos son efervescentes, el mecanismo de acción consiste en fomentar la liberación de los gases –previamente incorporados– al contacto del comprimido con el agua, lo que conduce a su disgregación. Desintegrantes de uso frecuente son el almidón de maíz o de papa, la croscarmelosa, la crospovidona y el glicolato sódico de almidón (Manzano y Morales, s.f.).

Tabla 3.3: 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

(Nufio, 2015).

3.5 Función del desintegrante en comprimidos:

Los desintegrantes se utilizan para que los comprimidos se desintegren cuando queden expuestos en un medio ambiente acuoso. Una cantidad muy elevada puede producir comprimidos que pueden desintegrarse en el frasco debido a la humedad de la atmósfera, demasiada poca cantidad puede ser insuficiente para la desintegración y así puede alterar la velocidad y la extensión de la liberación de la droga de la forma farmacéutica. Por lo tanto, el uso de agentes desintegrantes puede tener una influencia importante dentro de la formulación. Aun cuando la mayoría de los investigadores coinciden en que no existe correlación entre la velocidad de desintegración y la disolución, es evidente que una rápida disgregación del comprimido en sus gránulos constituidos y posteriormente la disgregación de éstos para la liberación total del principio activo, es una etapa fundamental en el proceso de disolución, ya que un producto desintegrado presenta una mayor superficie de contacto con el líquido de disolución, favoreciendo este proceso (Cruz, 2011)

Es conocido que la desintegración previa del comprimido no es necesaria ya que la disolución puede efectuarse por simple erosión de la forma farmacéutica a partir desde su superficie, pero éste no es el camino más efectivo. Este mismo mecanismo o el retardo en el proceso de desintegración permiten la modulación de la liberación de principios activos en formas farmacéuticas sólidas, de manera que puede obtenerse la programación de la velocidad de acción en casos en los que se

necesite este tipo de acción. Tal es el caso de los productos de acción prolongada o programada con el fin de reducir el ritmo de administración en aquellos fármacos de corta vida media de eliminación. Por otro lado, una modulación de la liberación también permitiría evitar efectos dañinos a la mucosa gástrica por parte de algunos fármacos irritantes, impidiendo una liberación brusca, con una gran concentración de principio activo en el estómago que pudiera ejercer un efecto irritante a la mucosa (Cruz, 2011).

El efecto de los desintegrantes puede confundirse con el de los diluyentes, ya que es frecuente el empleo de sustancias que poseen esta doble acción, como es el caso de los almidones. La mayoría de los agentes desintegrantes ejercen su efecto debido al aumento de volumen con el agua captada al medio líquido que rodea al comprimido (Cruz, 2011).

Anteriormente se ha constatado la excelente propiedad del almidón como agente de desintegración. Además, estudios previos han demostrado la influencia de la concentración del almidón en la velocidad de disolución de comprimidos de ácido salicílico, demostrando el enorme aumento de ésta al duplicar el porcentaje de almidón en la formulación (Gennaro, 2001). Por otro lado, se considera que la desintegración ha resultado ser un mal indicador de la biodisponibilidad, ya que se ha comprobado que otros factores como la solubilidad, el tamaño de la partícula, y la estructura cristalina entre otros afectan la disolución de la sustancia, pero no tienen importancia en cuanto a la desintegración (Cruz, 2011).

3.5.1 Propiedades físico-mecánicas que afectan los tipos de desintegración del comprimido.

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

3.5.1.1 Macrogranular:

Corresponde a la disgregación en agua del comprimido en gránulos que sedimentan rápidamente en el fondo del recipiente durante el ensayo de desintegración tradicional. Estos gránulos o agregados no se desintegran posteriormente. Este tipo de desintegración no sería el más adecuado para obtener una disolución rápida y puede asegurarse que la biodisponibilidad, en este caso, no será la óptima (Gennaro, 2001).

3.5.1.2 Microgranular:

En la desintegración microgranular pueden observarse dos características: aquella disgregación que origina gránulos que al caer al fondo del vaso del ensayo van disgregándose en su recorrido. El otro tipo es el de la disgregación microgranular propiamente dicha, en la cual la forma farmacéutica se desintegra totalmente antes de caer al fondo del vaso. Estos dos tipos de disgregación permiten una buena velocidad de disolución de los principios activos (Gennaro, 2001).

3.5.1.3 Micronizada:

La desintegración denominada micronizada, corresponde a una disgregación en partículas muy pequeñas que le comunica al líquido de disgregación un 11 aspecto lechoso, de tipo coloidal. Podemos suponer que, al quedar liberado el principio activo en esta forma ultrafina, su velocidad de disolución será muy rápida (Gennaro, 2001).

3.6 Métodos de Manufactura

La selección del proceso adecuado para fabricar tabletas será determinada por las propiedades reológicas del fármaco, por el nivel de dosis y la economía de la operación.

- Compresión Directa
- Granulación Húmeda
- Granulación Seca (Recinos, 2011)

3.6.1 Compresión Directa

Este método consiste en comprimir la mezcla del fármaco y excipientes, los cuales tienen propiedades de fluidez y compresibilidad, esto es mediante la velocidad de flujo y la compresibilidad (Recinos, 2011.).

3.6.2 Granulación por Vía Húmeda

Es el método más usado y general para preparar tabletas. Su popularidad se debe a que es más probable que la granulación cumpla con todos los requerimientos físicos para la compresión de buenas tabletas. 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. Los pasos del método húmedo son: 1) pesaje, 2) mezclado (adición agente de mojado), 3) granulación, 4) tamizado de la masa húmeda, 5) secado, 6) tamizado en seco, 7) lubricación y mezclado y 8) compresión. (Recinos, 2011).

3.6.2.1 Ventajas de la granulación húmeda:

- Aumento de cohesividad y compactibilidad.
- Formulación de altas dosis con bajo flujo.
- Facilita la homogeneidad de drogas y colorantes.
- Aplicable a una amplia variedad de drogas.
- Mejora la manipulación de polvos pulverulentos.
- Se previene la segregación durante la manipulación.

- Mejoramiento de la velocidad de disolución.
- Posibilidad de liberación.
- Permite el manejo mecánico sin perder la calidad de la mezcla.
- Mejora características de flujo de los polvos por aumento de tamaño y esfericidad de las partículas.
- Reduce el polvo fino y por lo tanto la contaminación cruzada.
- Permite la incorporación de líquidos a polvos.
- Hace superficies hidrofóbicas más hidrofílicas.
- Permite el control de la forma y distribución de tamaño de partículas.
- Permite el recubrimiento potencial de los gránulos de principio activo para mejorar la estabilidad. (Pérez Duval, Elizabeth. 2010)

3.6.2.2 Desventajas de la granulación húmeda:

- Numerosos procesos involucrados.
- Numerosos equipos involucrados.
- Alto consumo de tiempo y energía.
- Posible pérdida de material.
- Posibilidad de contaminación cruzada.
- Algunos procesos son dificultosos.
- Posibilidad de disminuir la liberación del principio activo.
- Tamaño de partícula y solubilidad del principio activo.
- Distribución no uniforme de agentes aglutinantes o desintegrante.
- Segregación de principio activo, inducida por amasado y secado.
- Exposición del principio activo a altas temperaturas y humedad. (Pérez, 2010).

3.6.3 Granulación Vía Seca (Doble Compresión)

El método consiste en compactar una mezcla de polos en unidades de peso mayor que las tabletas finales, posteriormente son trituradas y tamizadas para dar el tamaño de gránulo, se adiciona el lubricante y desintegrante, se mezcla y se comprime para obtener las tabletas deseadas (Recino, 2011).

3.7 Pruebas De Granulado

3.7.1 Fluidiez

La velocidad de flujo de un material está determinada por distintos factores, algunos relacionados con el tipo de partícula y otros con el proceso. Se ha propuesto medir la velocidad de flujo de un material a través de un orificio como una forma más apropiada para determinar la fluidez de un polvo. El control continuo del flujo es especialmente útil ya que ciertos materiales, e incluso algunos que fluyen con facilidad, presentan patrones de flujo discontinuo. La velocidad de flujo también cambia a medida que el recipiente se vacía. Si bien se han formulado ecuaciones empíricas que 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 a través de un orificio 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. La velocidad de flujo se puede medir con incrementos discretos o continuos (Gennaro, 2003).

El método más común para determinar la velocidad de flujo a través de un orificio se puede clasificar en función a tres variables experimentales:

- El tipo de recipiente en el que se coloca el polvo: Los recipientes usados comúnmente son probetas, embudos y tolvas de los equipos de producción (Gennaro, 2003).
- El tamaño y la forma del orificio: Tanto el diámetro como la forma del orificio son factores clave para determinar la velocidad de flujo de un polvo (Gennaro, 2003).
- El método empleado para medir la velocidad de flujo del polvo: Se puede medir en muestras discretas (por ejemplo, calculando el tiempo necesario para que 100 gramos del polvo pasen a través del orificio con una aproximación de una décima de segundo, o la cantidad de polvo que pasa a través del orificio en diez segundos con una aproximación de una décima de gramo (Gennaro, 2003).

El método de flujo a través de un orificio puede variar determinando tanto la velocidad de flujo de la masa o la velocidad de flujo del volumen. La velocidad de flujo de la masa es el método más fácil, pero los resultados se presentan sesgados, favoreciendo a los materiales de alta densidad. Considerando que el relleno de la matriz es volumétrico, se recomienda determinar la velocidad de flujo del volumen. En algunos casos, se acopla un vibrador con el fin de facilitar el flujo de salida del recipiente; sin embargo, esta práctica complica la interpretación de los resultados. Se ha propuesto usar un dispositivo de movimiento en el orificio para simular las condiciones de una prensa rotatoria. Otro método consiste en identificar el diámetro mínimo del orificio a través del cual fluye el polvo (Gennaro, 1987)

El flujo a través de un orificio no es una propiedad intrínseca de los polvos, sino que varía en función de la metodología empleada. La literatura plantea varias consideraciones importantes que afectan los resultados de los distintos métodos:

- El diámetro y la forma del orificio.
- El tipo de material del recipiente que contiene el polvo (de metal, de vidrio, de plástico).
- El diámetro y la altura del lecho de polvo (Gennaro, 2003).

3.7.2 Ángulo de reposo

La determinación del ángulo de reposo es un método que se utiliza en diversas ramas de la ciencia para determinar las propiedades de fluidez de los sólidos. Esta propiedad está relacionada con la fricción entre las partículas o con la resistencia al movimiento que ofrecen las partículas entre sí. Según se ha demostrado, los resultados de las pruebas que miden el ángulo de reposo varían según el método utilizado. Existen dificultades experimentales debido a la separación del material y a la consolidación o aireación del polvo a medida que se forma el cono. A pesar de estas dificultades, la industria farmacéutica continúa utilizando el método y en la literatura se encuentran ejemplos que demuestran su valor para predecir posibles problemas durante la fabricación (Gennaro, 2003).

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, 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:

- 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.
- 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 (Gennaro, 2003).

Además de los métodos mencionados, también se pueden citar las siguientes variantes:

- Ángulo de reposo drenado: se calcula dejando que una cantidad del material en exceso colocada sobre una base de diámetro fijo “drene” desde el recipiente. La formación del cono de polvo en la base de diámetro fijo permite determinar el ángulo de reposo drenado (Gennaro, 2003).
- Ángulo de reposo dinámico: se calcula llenando un cilindro (que tenga una tapa plana y transparente en uno de sus extremos) y rotándolo a la velocidad especificada. El ángulo de reposo dinámico es el ángulo (calculado con respecto a la horizontal) formado por el polvo que fluye. El ángulo interno de fricción cinética está definido por el plano que separa las partículas que se deslizan sobre la capa superior del polvo y aquellas partículas que rotan con el tambor (de superficies rugosa) (Gennaro, 2003).

El ángulo de reposo es una propiedad intrínseca del polvo, es decir, varía en función del método que se usó para formar el cono de polvo. Por esta razón, es necesario considerar los siguientes factores:

- El impacto del polvo que cae puede distorsionar el pico del cono de polvo. Esta distorsión se puede reducir al mínimo formando cuidadosamente el cono de polvo (Gennaro, 2003).
- El tipo de base sobre la que se forma el cono de polvo altera el ángulo de reposo. Se recomienda formar el cono usando una “base común”, que se

obtiene formando el cono sobre una capa de polvo. Esta capa se puede formar usando una base de diámetro fijo con un reborde externo que sobresalga y retenga la capa de polvo sobre la cual se formará el cono. (Gennaro, 2003).

Durante el procedimiento recomendado para determinar el ángulo de reposo se debe formar dicho ángulo en una base fija con un reborde que contenga una capa de polvo en la base. La base no debe estar sometida a ninguna vibración y se debe regular la altura del embudo para tomar cuidadosamente un cono de polvo simétrico.

Adicionalmente, se deben tomar las precauciones necesarias para evitar vibraciones al mover el embudo y se debe reducir al mínimo el impacto del polvo que cae sobre la punta del cono, a medida que se va formando, manteniendo el embudo a una altura de 2 y 4 cm del extremo superior del cono. El método no es apropiado si el cono de polvo obtenido es asimétrico o si no es posible reproducir el cono obtenido (Gennaro, 2003).

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

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

3.7.3 Porcentaje de humedad

Este parámetro depende de la naturaleza química y del proceso físico y la composición utilizada en la preparación de los vehículos utilizados de relleno. Esta se determinará dependiendo del equipo para comprimir y las propiedades tanto del principio activo como del relleno que se va a utilizar (Lieberman. 1980).

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

3.8 Pruebas de control de calidad en comprimidos

- **3.8.1 Características organolépticas:** se debe de determinar el color, olor y apariencia de los comprimidos (Vargas, 2018).
- **3.8.2 Friabilidad:** se toma una muestra de 10 tabletas a las que se le retira todo el polvo antes de realizar la prueba. Se pesan con exactitud las tabletas y se colocan el friabilizador. Se hace girar el tambor 100 veces y se retiran las tabletas. Se retira el polvo suelto y se pesan con exactitud nuevamente. Si se encuentran tabletas claramente agrietadas, segmentadas o rotas, la muestra no cumple con la prueba. Una pérdida media máxima de peso de no más de 1.0% de la muestra, indica que cumple según la USP XXX (Vargas, 2018).
- **3.8.3 Dureza:** esta prueba consiste en colocar un comprimido en el durómetro y se aplica una fuerza hasta su ruptura. El ensayo tiene como finalidad la determinación de la resistencia a la rotura de los comprimidos, que mide la fuerza necesaria para su rotura por aplastamiento. Para expresar el resultado se presenta el valor medio, mínimo y máximo que se expresa en Newtons ó KgF (Vargas, 2018).
- **3.8.4 Desintegración:** en esta prueba, se coloca un comprimido en cada uno de los seis tubos de la canastilla del desintegrador, se pone en funcionamiento el aparato en un fluido gástrico simulado durante una hora, luego se levanta la canastilla y se observan los comprimidos que no deben mostrar signos de desintegración, resquebrajamiento o ablandamiento. Luego se pone en funcionamiento el aparato utilizando fluido intestinal simulado, durante 30 minutos máximo. Al sacar la canastilla y observar las

tabletas, estas deben estar desintegradas completamente. Si 1 o 2 tabletas no se desintegran completamente, la prueba debe repetirse (USP XXX, U.S., 2007).

- **3.8.5 Variación de peso:** según la Real Farmacopea Española, esta prueba se realiza a los comprimidos que contengan más de 40 mg de principio activo. Se deben pesar 20 comprimidos elegidos al azar y se determina el peso promedio. No más de dos de ellos pueden desviarse más del 5% en peso y ninguno más de lo especificado (Vargas, 2018).

Peso promedio comprimido (mg)	Máxima diferencia permitida (%)
< 130	10
130 – 324	7.5
> 324	5

Figura 2 Variación de peso de acuerdo con el peso del comprimido (Tejada, 2014).

4. JUSTIFICACIÓN

Dicha investigación se realiza con el fin de demostrar que existe diferencia de los tiempos de desintegración de los comprimidos orales de desintegración normal evaluando almidón nativo contra almidón pregelatinizado de amaranto, esperando obtener mejores resultados con el almidón nativo dado que las características propias del grano nos ayudarán a la evaluación de esta harina como desintegrante para obtener un resultado positivo en la elaboración de comprimidos, por lo cual se esperaría que no fuera necesario un proceso adicional como es la pregelatinización del almidón asumiendo de esta manera que la industria farmacéutica posea un interés particular con este excipiente. De la misma manera, al ser este un grano nativo de Mesoamérica, la producción y el comercio ha crecido en los últimos años, por lo cual se verá beneficiado el sector agrícola, al poder introducir el comercio este grano de manera industrial.

Se realizarán comprimidos orales de desintegración simples los cuales están compuestos de fármacos y excipientes que mantiene su integridad, donde se evaluará el almidón nativo y pregelatinizado del grano de amaranto, en su variedad de *Amaranthus cruentus* L. donde se observará detenidamente su función de excipiente como desintegrante en comprimidos simples, el Amaranto utilizado será comprado en Superb Spice, ubicada en la 7 avenida 17-01, zona 1 de la ciudad capital.

Antes de iniciar la producción de los lotes se triturará los granos de amaranto con un molino de café, se tamizará y posteriormente una parte de la harina obtenida se pregelatinizará, realizando la prueba de yodo a ambas harinas con la finalidad de observar que el almidón pregelatinizado es adecuado para el uso de los comprimidos, así como que la harina sin pretratamiento sigue siendo almidón nativo.

Se prepararán granulados por vía húmeda utilizando acetaminofén como principio activo, se verificarán los parámetros de este tipo de granulado con la finalidad de poder comprimirlos y producir las tabletas correspondientes. En las diversas fases

del granulado se evaluarán las pruebas de fluidez: donde se determinará la velocidad de flujo del material para determinar la fluidez de un polvo, Ángulo de reposo: utilizado para determinar las propiedades de fluidez de los sólidos y Porcentaje de humedad: utilizada en la preparación de los vehículos utilizados de relleno. De cada harina se realizarán 7 lotes de comprimidos de aproximadamente 500 unidades.

Posterior a la elaboración de cada lote, se realizarán pruebas de control de calidad: peso constante: con el fin de verificar el peso promedio de comprimidos a azar y que no sobrepase más del 5%, friabilidad, dureza, y desintegración. Se verificará el comportamiento de ambos como excipiente farmacéutico, para lo cual se realizará un análisis estadístico de una T Student que correlacionara los datos obtenidos y podrán observar el tipo de harina de almidón que posee mejor característica como excipiente farmacéutico

5. OBJETIVOS

5.1 General

Evaluar si *Amaranthus cruentus* L. puede utilizarse como desintegrante en su forma nativa y pregelatinizada en la formulación de comprimidos elaboradas a partir de granulados preparados por vía húmeda.

5.2 Objetivos Específicos

- ✓ Determinar la influencia del Amaranto (*Amaranthus cruentus*) como componente de desintegración en el granulado (fluidez, ángulo de reposo y porcentaje de humedad).
- ✓ Evaluar si el almidón pregelatinizado obtenido de Amaranto (*Amaranthus cruentus* L.) cumple con la prueba de Lugol, en la verificación de almidón.
- ✓ Comprobar si el Amaranto (*Amaranthus cruentus* L.) utilizado como desintegrante en su forma nativa y pregelatinizada cumple con los parámetros establecidos para la elaboración de comprimidos.
- ✓ Evaluar los parámetros físico-mecánicos en los comprimidos elaboradas; variación de peso, desintegración y friabilidad según USP 30, y dureza según Remington.
- ✓ Establecer los tiempos de desintegración de los comprimidos elaborados con el almidón nativo y pregelatinizado del *Amaranthus cruentus* L. utilizados como desintegrante.

6. HIPÓTESIS

Los tiempos de desintegración del almidón nativo y el almidón pregelatinizado obtenido del Amaranto (*Amaranto cruentus L.*) serán estadísticamente diferentes en comprimidos de acetaminofén elaborados por vía húmeda.

7. MATERIALES Y MÉTODOS

7.1 Universo

Comprimidos fabricados con *Amaranthus cruentus L. como desintegrante*

7.2 Muestra

3,500 comprimidos que utilizan como componente de desintegración almidón nativo de Amaranto y 3,500 comprimidos que utilizan como componente de desintegración almidón pregelatinizado de Amaranto.

7.4 Materiales y cristalería

7.4.1 Materias Primas

2 kg Acetaminofén
1 kg PVP
4 kg Amaranto
0.3 kg Estearato de magnesio
0.3 Kg Talco USP

7.4.2 Cristalería

6 Beaker 250 ml
6 Beaker 500 ml
4 Vidrios de reloj
6 Varillas de vidrio
2 Espátulas de metal

7.4.3 Reactivos

25 mL Reactivo de Lugol
50 mL Ácido Clorhídrico concentrado

7.5 Equipo

- Balanza analítica
- Balanza semi-analítica
- Estufa eléctrica
- Tamizadores
- Horno de secado KOTTERMANN`
- Tableteadora BEAR, SCHULTZ & Co. Monopunzón
- Desintegrador con canastilla - gradilla
- Molino de mallas
- Friabilizador ERWEKA TA 3R
- Durómetro ERWEKA BAU
- Balanza de Humedad

7.6 Métodos

7.6.1 Pretratamiento del amaranto:

Se realiza una pulverización del grano de amaranto por medio de un molino de café, teniendo la finalidad de la obtención de gránulos de menor tamaño, seguido se pulverizará por medio de un molino de mallas, para obtener un polvo con las características necesarias para su uso en comprimidos farmacéuticos.

7.6.2 Formulación

Realización de una fórmula base para la realización de los comprimidos a base de harina de amaranto pregelatinizado y nativo

- Granulación por vía húmeda: Pesar acetaminofén, talco y estearato de magnesio. Aglutinar con PVP utilizando 30 mL de agua, y agregar el almidón, luego utilizar mesh # 12. Desechar en el horno a 60°C (Mijangos, 2014).

- Granulación por vía seca: Luego de 24 horas comprobar que la humedad se encuentra en el rango de 0.8-1.3%. Tamizar con mesh #24 utilizando molino de malla (Mijangos, 2014).

7.6.3 Pruebas de granulación

- Evaluación de la fluidez:

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

- Determinación del ángulo de reposo:

Se formó el ángulo de reposo en una base fija con un borde que contenía una capa de polvo en la base. La base no estuvo sometida a ninguna vibración y se reguló la altura del embudo para tomar cuidadosamente el cono de polvo simétrico. Se tomaron en cuenta las precauciones necesarias para evitar vibraciones al mover el embudo y para reducir al mínimo el impacto del polvo que cae sobre la punta del cono, a medida que se va formando el cono, manteniendo el embudo a una altura de 2 y 4 cm del extremo superior del cono. El método no era apropiado si el cono de polvo obtenido es asimétrico o si no es posible reproducir el cono obtenido. (Gennaro, 1987).

Tabla7.2: Características del flujo dependiendo del ángulo de reposo

Ángulo de reposo	Característica del flujo
Mayor a 50°	Sin flujo libre
30° a 50°	Poco flujo
Menor a 30°	Flujo fácil

Fuente: (Rojas, 2004).

- Determinación de humedad:

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

7.6.4 Determinación del porcentaje de finos:

Se hizo pasar el granulado obtenido a través de un mesh, de forma que las partículas más finas lo atravesarán y de esta forma se determinó cual es el porcentaje de finos.

Se realizarán las siguientes pruebas para verificación de los gránulos:

- Fluidez
- Ángulo de reposo
- Porcentaje de humedad

7.6.5 Fabricación

Fabricación de 7 lotes de comprimidos que utilizan almidón nativo de amaranto (*Amaranthus cruentus L.*) como componente de desintegración y 7 lotes de comprimidos que utilizan almidón pregelatinizado de amaranto (*Amaranthus cruentus L.*) como componente de desintegración.

7.6.6 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 que aparece luego; ningún comprimido debe diferir del doble de ese porcentaje. (Gennaro,1987).

7.6.7 Determinación de friabilidad

Se le debe quitar el polvo a 10 tabletas cuidadosamente, pesar con exactitud la muestra y colocarla en el tambor. Se hace girar el tambor 100 veces y luego se retiran las tabletas. Se quita el polvo suelto de las tabletas como se hizo anteriormente y se pesan con exactitud. Si se encuentran tabletas claramente agrietadas, laminadas, segmentadas o rotas después del procedimiento anterior, la muestra no ha pasado la prueba. Si los resultados son difíciles de interpretar o si la pérdida de peso es mayor que el valor esperado, debe repetirse la prueba dos veces y determinar la medida de las tres pruebas. Para la mayoría de los productos se considera aceptable una pérdida media máxima de peso de las tres muestras de no más de 1.0 %. (Farmacopea de los Estados Unidos, 2007).

7.6.8 Determinación de dureza

Se coloca una la tableta en el durómetro, se enciende el aparato para que aplique la fuerza y luego se registra la lectura obtenida. El resultado no debe ser menor de 4 Kg/fuerza (España, 2012).

7.6.9 Desintegración

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 $37\pm 2^{\circ}\text{C}$. 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 o 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 (España, 2012).

7.7 Procedimiento

7.7.1 Pretratamiento del amaranto:

Se realiza una pulverización del amaranto por medio del molino de mallas, para obtener un polvo con las características necesarias para su uso en comprimidos farmacéuticos.

Realización de una fórmula base para la realización de los comprimidos a base de harina de amaranto pregelatinizado y nativo

-Granulación por vía húmeda: Pesar acetaminofén, talco y estearato de magnesio. Aglutinar con PVP utilizando unos 30 mL de agua, y agregar el almidón, luego utilizar mesh # 12. Desecar en el horno a 60°C (Mijangos, 2014).

7.7.2 Análisis estadístico

Se realizarán 7 lotes de comprimidos utilizando almidón nativo de amaranto como desintegrante, de la misma manera se realizarán 7 lotes con almidón pregelatinizado de amaranto los cuales se les evaluará por triplicado sus características organolépticas, aspecto, color, olor y textura. A cada lote se le realizaran 3 réplicas de la prueba de desintegración. (Martínez, 2017).

Para cada variable cuantitativa de estabilidad midiendo las siguientes variables:

- ✓ Humedad: Rango de aceptación 0.5% a 4.5%.
- ✓ Desintegración: Tiempo de 5 -30 minutos, en un rango de temperatura de 35-39 °C

- ✓ Friabilidad: Rango de aceptación 0.0 a 1.0% (Martínez, 2017)
- ✓ Dureza: Rango de aceptación 4 a 8 kg-f (Martínez, 2017)

Se aplicará la prueba estadística T de Student, considerando si se rechazaba la hipótesis nula o se aceptaba la hipótesis de investigación (Recinos, 2011). Para el análisis se utilizará una T de Student con el propósito de comparar los tiempos de desintegración de los comprimidos con almidón nativo y los comprimidos con almidón pregelatinizado. Para determinar si existe una diferencia significativa en el promedio de los tiempos de desintegración de los comprimidos de almidón nativo y los comprimidos de almidón pregelatinizado, por medio de la prueba de T de Student, se define la hipótesis para un nivel de significancia de $\alpha = 0.05$.

Ho: μ comprimidos con almidón nativo = μ comprimidos con almidón pregelatinizado.

Ha: μ comprimidos con almidón nativo \neq μ comprimidos con almidón pregelatinizado.

8. RESULTADOS

Tabla No. 8.1

Pruebas para almidón y azúcares reductores

	Observaciones experimentales	Presencia de Almidón*
		Presencia azúcares reductores**
Lotes AN	Cambio de color a azul violeta	Positiva*
	Coloración azul permanente	Negativa**
Lotes AP10	Cambio de color a azul violeta	Positiva*
	Coloración azul permanente	Negativa**
Lotes AP20	Cambio de color a azul violeta	Positiva*
	Cambio de color azul a verde	Positivo**

AN= Amaranato Nativo

AP10= Almidón Pregelatinizado 10 minutos

AP20= Almidón Pregelatinizado 20 minutos

Tabla 8.1 confirma la presencia de almidón en las tres harinas de amaranto, pero únicamente en el pregelatinizado de 20 minutos, la presencia de azúcares reductores arroja un resultado positivo, según establece la prueba de Benedict (Shriner,1974). Por la identificación de azúcares reductores se realiza un renombramiento de las variables, el almidón pregelatinizado de 10 minutos (AP10), se denominará únicamente como almidón pregelatinizado (AP), el almidón pregelatinizado de 20 minutos (AP20) se denominará almidón pregelatinizado/parcialmente hidrolizado (AP/H), dado los resultados obtenidos en esta prueba.

Tabla No. 8.2 Pruebas reológicas para el granulado

	Lotes AN			Lotes AP			Lotes AP/H		
	%H	AR	Tiempo Fluidez (segundos)	%H	AR	Tiempo Fluidez (segundos)	%H	AR	Tiempo Fluidez (segundos)
	2.96	32.67	2.57	2.84	38.33	4.50	3.34	37.67	5.24
	3.27	34.00	2.55	2.88	33.67	3.56	3.33	37.33	4.55
	2.84	33.33	3.05	3.06	38.00	2.55	3.12	36.67	3.24
	2.96	39.00	2.40	3.34	36.00	3.54	3.14	34.33	2.45
	2.68	34.67	3.05	2.89	35.67	3.58	3.23	27.33	5.45
	3.07	36.67	3.50	3.09	37.67	3.24	3.10	35.00	6.10
	3.41	32.33	4.50	2.90	32.00	5.55	3.35	34.00	5.21
$\mu \pm$	$3.03 \pm$	$34.67 \pm$	$3.09 \pm$	$3.00 \pm$	$35.91 \pm$	$3.79 \pm$	$3.23 \pm$	$34.62 \pm$	$4.61 \pm$
σ	0.25	2.40	0.73	0.18	2.37	0.97	0.11	3.53	1.31

%H= Porcentaje de humedad, (s)= Segundos, AR= Ángulo de reposo, AN= Amaranto Nativo, AP= Almidón Pregelatinizado, AP/H= Almidón Pregelatinizado/ Parcialmente Hidrolizado, $\mu \pm \sigma$ = promedio \pm desviación estándar

Según los parámetros establecidos por Gennaro 2004, se observa en la tabla 8.2 que todos los granulados elaborados, utilizando el almidón de amaranto como desintegrante, cuentan con el porcentaje de humedad, ángulo de reposo y fluidez apto para ser comprimidos.

Tabla No. 8.3

Tratamiento estadístico en los lotes realizados con amaranto.

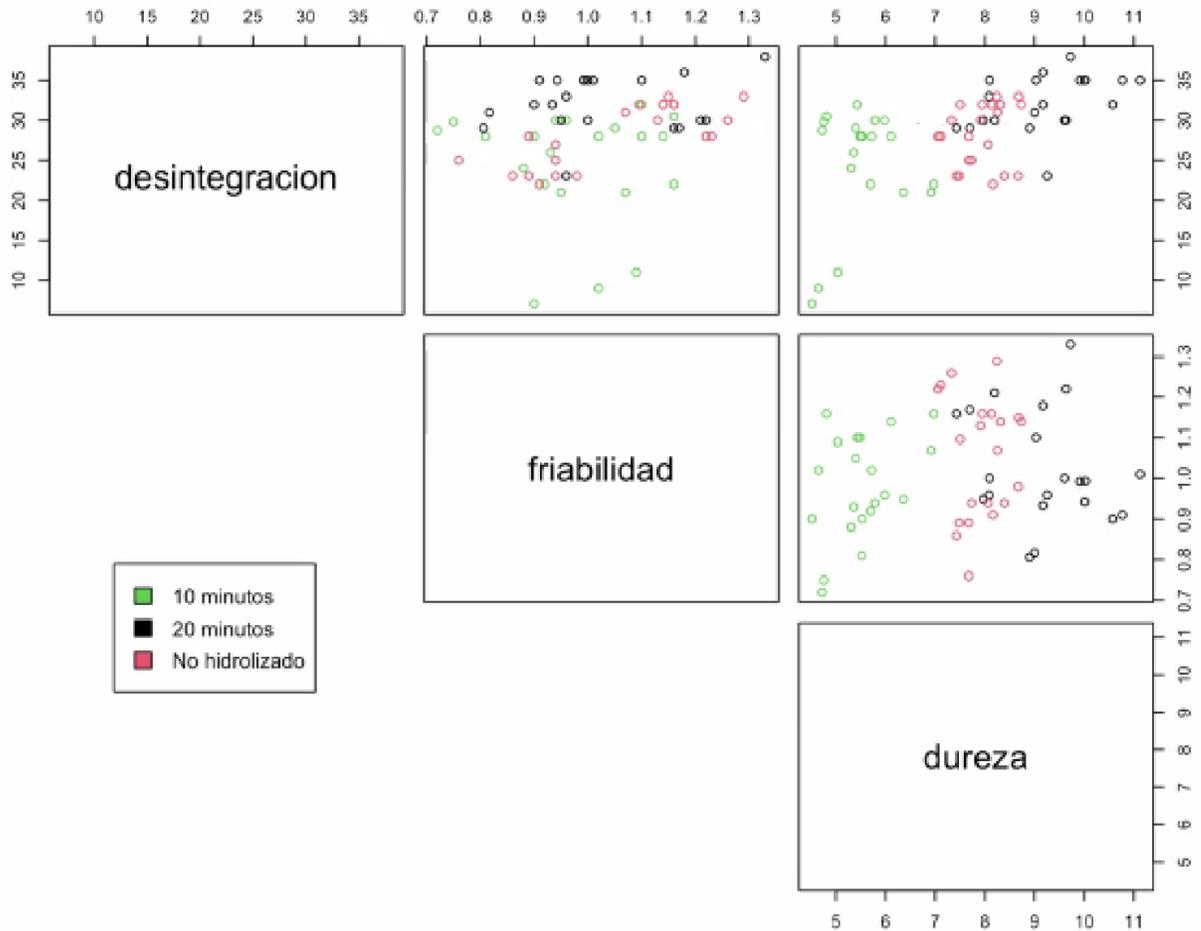
	Lotes AN				Lotes AP				Lotes AP/H			
	Peso (300 ± 15 mg)	%F (≤1%)	Dureza (>4 Kg-F)	Desinte gración (5-30 min)	Peso (300 ± 15 mg)	%F (≤1%)	Dureza (>4 Kg-F)	Desinte gración (5-30 min)	Peso (300 ± 15 mg)	%F (≤1%)	Dureza (>4 Kg-F)	Desinte gración (5-30 min)
	296.55	0.88	5.09	29.67	306.87	1.18	8.61	29.33	308.02	0.94	9.12	22.67
	297.60	1.03	5.72	29.00	304.97	0.97	8.57	32.67	300.88	1.24	7.55	28.67
	303.46	1.06	7.32	21.33	311.96	1.06	9.94	27.67	307.09	0.88	8.53	25.67
	281.05	1.00	5.51	9.00	305.04	1.20	10.04	35.33	311.07	1.14	9.01	31.67
	297.54	1.04	6.28	26.67	324.39	0.94	11.43	34.00	304.29	1.03	9.08	30.33
	297.71	0.91	5.90	28.00	299.5	0.85	9.65	30.67	298.24	0.95	8.15	26.00
	298.06	0.94	6.38	27.33	323.86	0.98	10.45	35.00	303.49	1.20	8.52	32.33
$\mu \pm \sigma$	296.00 ± 6.97	0.98 ± 0.07	6.03 ± 0.72	24.43 ± 7.33	310.94 ± 9.72	1.03 ± 0.13	9.81 ± 1.01	32.10 ± 2.95	304.73 ± 4.38	1.05 ± 0.14	8.57 ± 0.57	28.19 ± 3.55

AN= Almidón Nativo; AP= Almidón Pregelatinizado, AP/H= Almidón Pregelatinizado/ Parcialmente Hidrolizado; mg= miligramos; %F= porcentaje de friabilidad; Kg-F= Kilogramos-Fuerza; min= minutos; $\mu \pm \sigma$ = promedio ± desviación estándar

En la tabla 8.3 presenta los datos obtenidos del proceso de compresión del granulado, considerando que un comprimido de ese peso no puede variar en más de un 5%, los promedios de cada lote varían según sus propiedades dado que no todos los lotes cumplen con este parámetro debido a las características propias de los granulados. Respecto a la dureza, ninguna es menor a 4 Kg/F con lo que cumplen con estos dos requisitos establecidos por USP XXX. No obstante, con respecto a la característica mecánica de desgaste al golpe (friabilidad) algunos lotes de los diferentes comprimidos elaborados, excede el desgaste aceptado por la literatura, los cuales no deben ser mayor al 1,0% (USP XXX, 2011).El proceso de desintegración los lotes de AN están dentro del rango aceptados a diferencia del AP en el cual 4 de 7 lotes sobre pasan los parámetros aceptados y AP/H 3 de 7 lotes sobre pasan el rango indicando que poseen características diferentes entre lotes .

Gráfica: 8.1

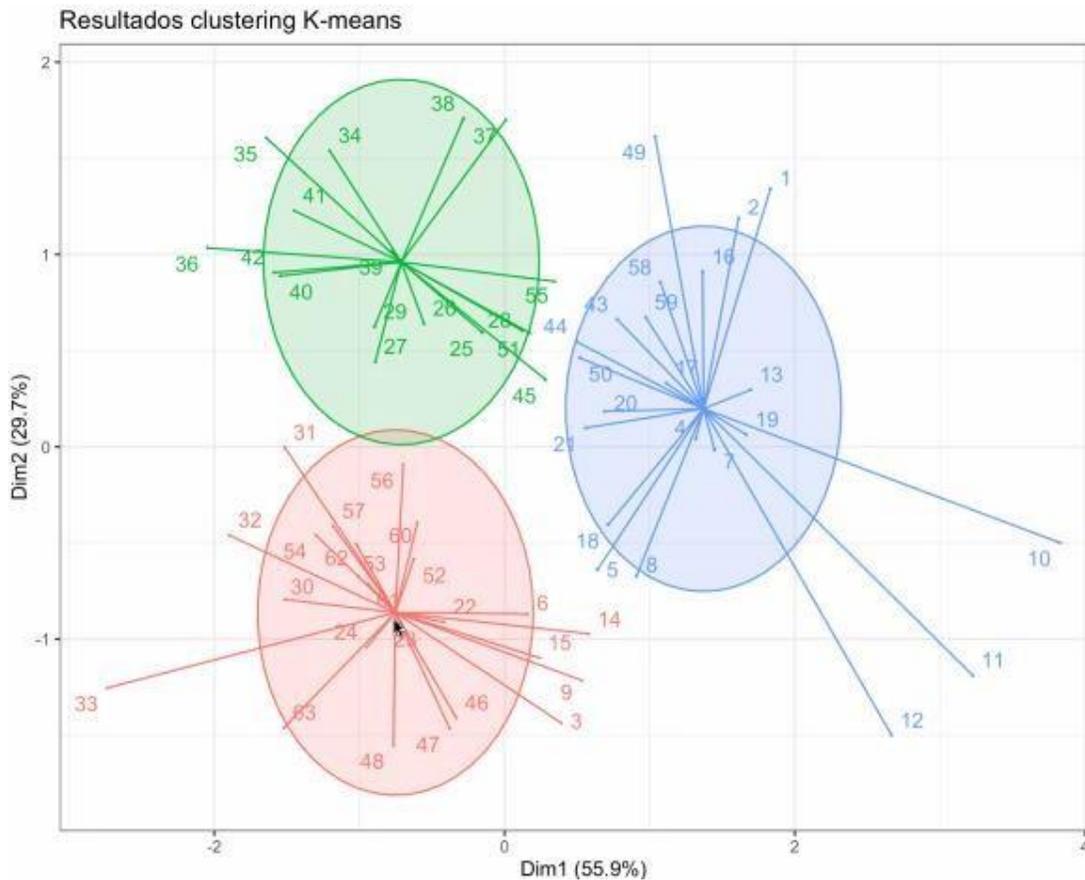
Grafica de estudio estadístico de Clustering



En la gráfica 8.1 se observa el estudio estadístico de Clustering en el cual se evalúan los parámetros de desintegración, friabilidad y dureza de los diferentes lotes de los 3 tipos de harina de amaranto, confirmando que el parámetro de desintegración y dureza para los comprimidos de almidón pregelatinizado se encuentran relacionados al igual que el parámetro de friabilidad y dureza con los comprimidos pregelatinizado poseen relación directa.

Gráfica: 8.2

Grafica de estudio estadístico de Clustering, logaritmo K-means, evaluando variables de desintegración y dureza

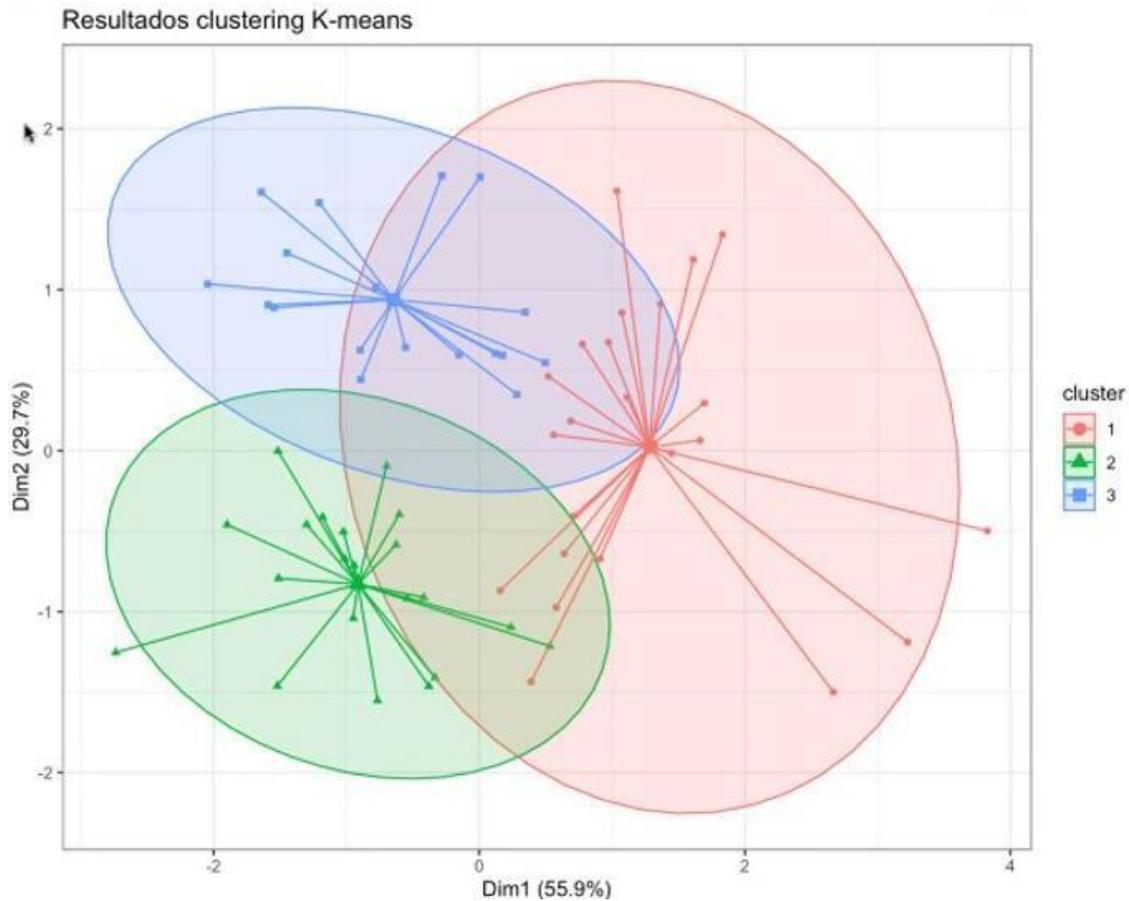


Azul= Nativo, Verde= Pregelatinizado, Rojo=Pregelatinizado/Parcialmente Hidrolizado.

En la gráfica 8.2 se observa el estudio estadístico de Clustering utilizando al logaritmo K-means donde se evalúa a las variables de desintegración y dureza de los diferentes tipos de harina de amaranto (nativo, pre gelatinizado y parcialmente hidrolizado), confirmando que el parámetro de desintegración y dureza de los comprimidos de pre gelatinizado y parcialmente hidrolizado poseen una leve interferencia entre ellos.

Gráfica: 8.3

Grafica de estudio estadístico de Clustering, logaritmo K-means, evaluando variables de Friabilidad y dureza



Azul= Nativo, Verde=pre gelatinizado, Rojo=pre gelatinizado/parcialmente hidrolizado

En la gráfica 8.3 se observa el estudio estadístico de Clustering utilizando al logaritmo K-means donde se evalúa a las variables de friabilidad y dureza de los diferentes tipos de harina de amaranto (nativo, pre gelatinizado y parcialmente hidrolizado), confirmando que el parámetro de friabilidad y dureza de los comprimidos poseen alta interferencia entre ellos.

Tabla: 8.4

Análisis estadístico de Varianza (ANOVA), entre Almidón de Amaranto nativo, pregelatinizado y parcialmente hidrolizado, sobre parámetro de desintegración.

Origen de las variaciones	Grados de libertad	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Tipos De Amaranto	2	12.0943	3.86E-5	3.1504
Lotes De Comprimidos	60			
Total	62			

La tabla 8.7 presenta el análisis estadístico de varianza realizado sobre el parámetro de desintegración en los lotes de las tres harinas de amaranto. Donde se confirma que existe una diferencia estadísticamente significativa, dado que el valor crítico para F, es menor a el valor de F.

Tabla: 8.5

Prueba de Tukey, entre Almidón de Amaranto nativo, pregelatinizado y pregelatinizado/ parcialmente hidrolizado.

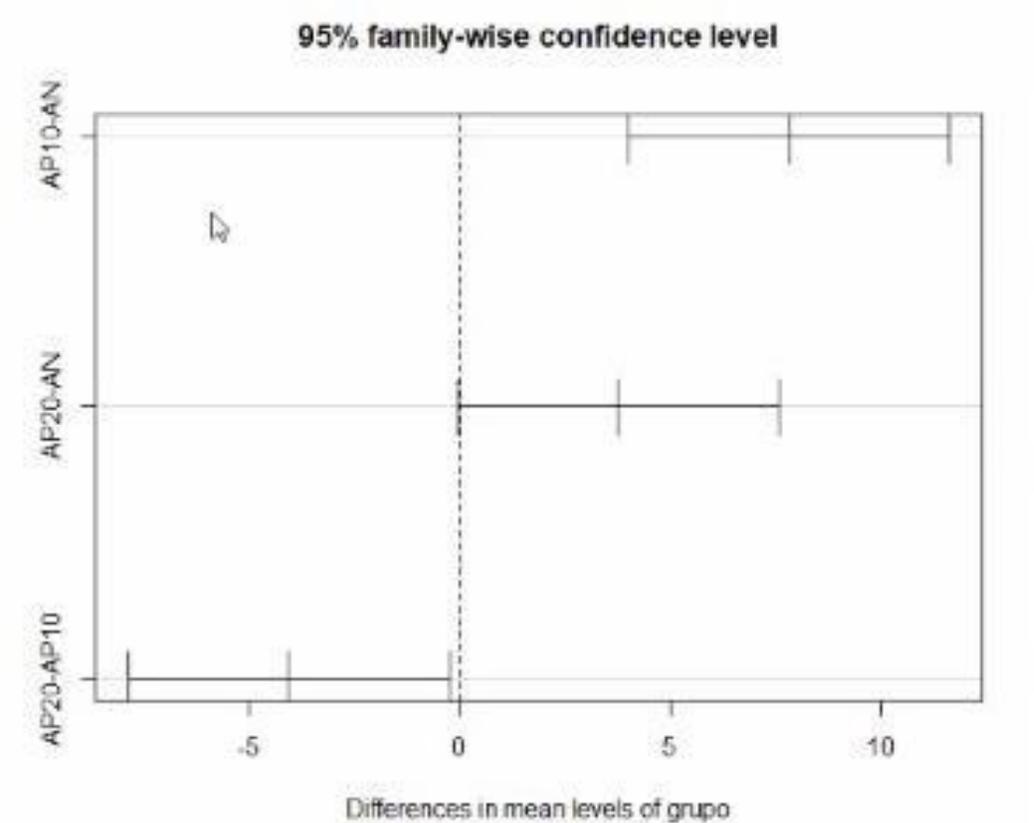
Origen de las variaciones	Probabilidad
AP-AN	0.0000211
AP/H-AN	0.0542144
AP-AP/H	0.0352491

AN= Almidón Nativo, AP= Almidón Pregelatinizado, AP/H= Almidón Pregelatinizado/Parcialmente Hidrolizado

La tabla de 8.4 presenta el valor de P, obtenido de una prueba de Tukey evaluando el parámetro de desintegración; el valor P debe ser menor a 0.05 para indicar que si existe diferencia significativa como se observa en los lotes AP-AP/H y AP- AN, a diferencia en los lotes AP/H- AN donde se confirma que no existe diferencia significativa.

Grafica 8.4

Prueba de Tuckey, entre Almidón de Amaranto nativo, pregelatinizado y pregelatinizado/parcialmente hidrolizado.



AN= Almidón Nativo
AP= Almidón Pregelatinizado
AP/H= Almidón Pregelatinizado/Parcialmente Hidrolizado

Nota: La grafica 8.4, presenta los intervalos de confianza obtenidos en la prueba de Tukey indicado en la tabla 8.4; dichos intervalos que contienen cero indican que no hay diferencia significativa, como sucede en los lotes de AP/H-AN.

Tabla No. 8.6

Análisis estadístico de la T de Student entre Almidón de amaranto nativo y pregelatinizado.

Parámetro	AN	AP	t de Student (P = 0.05)	Valor teórico t (2.179)
Desintegración (5-30 min)	24.42	32.09	0.032	2.58

AN= Amaranto Nativo

AP= Almidón Pregelatinizado

La tabla 8.6 presenta la prueba de t Student utilizando todos los datos de los lotes de AN y AP, dado que el valor de la t experimental es mayor que la t teórica se rechaza la hipótesis nula indicando que si existe diferencia significativa entre los lotes.

Tabla No. 8.7

Análisis estadístico de la T de Student entre Almidón de Amaranto nativo y parcialmente hidrolizado.

Parámetro	Lotes AN	Lotes AP/H	T de Student (P = 0.05)	Valor Teórico t (2.179)
Desintegración (5-30 min)	24.42	28.19	0.29	1.22

AN= Amaranto Nativo

AP/H= Almidón Pregelatinizado/ Parcialmente Hidrolizado

La tabla 8.7 presenta la prueba de t Student utilizando todos los datos de los lotes de AN y AP/H, dado que el valor de la t experimental es menor que la t teórica se acepta la hipótesis nula indicando que no existe diferencia significativa entre los lotes.

Tabla No. 8.8

Análisis estadístico de la T de Student entre Almidón de amaranto pregelatinizado y amaranto pregelatinizado parcialmente hidrolizado

Parámetro	LOTES AP	LOTES AP/H	T de Student (P = 0.05)	Valor Teórico t (2.179)
Desintegración (5-30 min)	32.09	28.19	0.043	2.26

AP= Almidón Pregelatinizado

AP/H= Almidón Pregelatinizado/ Parcialmente Hidrolizado

La tabla 8.8 presenta la prueba de t Student utilizando todos los datos de los lotes de AP y AP/H, dado que el valor de la t experimental es mayor que la t teórica se rechaza la hipótesis nula indicando que si existe diferencia significativa entre los lotes.

9. DISCUSIÓN ✓

La presente investigación se basó en el empleo de almidón de amaranto como desintegrante (*Amaranthus cruentus* L) en forma nativa y pregelatinizado por 10 y 20 minutos, en comprimidos farmacéuticos, evaluando su eficacia en los parámetros físico-mecánicos: Dureza, friabilidad, peso constante y desintegración.

Para el almidón de amaranto Nativo (AN) se realizaron las pruebas de verificación de almidón y azúcares reductores, y se determinó la presencia de almidón. Posteriormente, se definió las características que genera el almidón de amaranto nativo en el granulado, donde se establece que cumple con el porcentaje de humedad, ángulo de reposo y tiempo de fluidez según lo indicado con Gennaro 2004, otorgando características para su compresión (tabla 8.2). Al realizar la compresión de los lotes de amaranto nativo se observa que 6 de 7 lotes cumplen con la característica correcta de peso constante, al contrario 1 lote no cumple, siendo este menor al rango permitido, al observar la media y la desviación estándar en apariencia cumplen con los datos, la precisión y exactitud del proceso se pueden expresar en cuanto a desviación estándar (Sierra, Gómez, Pérez y Morante, 2010), por lo cual se debe verificar las características del método, y observar los lotes que no cumplen con la prueba. En cuanto a la variable de dureza todos los lotes cumplen, siendo estos mayores a 4Kg-F, pero es importante observar la variable de friabilidad en donde 3 de 7 lotes no cumplen, excediendo el 1% de pérdida. En este caso, la dureza y friabilidad poseen una relación estrecha, por lo que se considera que, al aumentar la dureza, en el proceso de compresión, podría disminuir la friabilidad. Las pruebas de desintegración las cumplen la totalidad de los lotes, determinando que la dureza ideal se encuentra entre 6.2-6.5Kg-F, dado que al aumentar la dureza en el proceso de compresión se pudo observar que afecta el tiempo de desintegración de los comprimidos.

Luego del análisis realizado se logra definir las condiciones ideales para el uso del almidón nativo de amaranto para un comprimido de 300 mg de peso promedio

deberá poseer una dureza alrededor de 6.38 Kg/F, lo que generaría una friabilidad por debajo del 1% de pérdida y un tiempo de desintegración aproximado de 27 minutos, con estas características se cumpliría con los parámetros establecidos para este tipo de comprimidos.

En caso del almidón de amaranto pregelatinizado se realizaron pruebas de verificación de almidón y azúcares reductores, mostrando resultados positivos para la prueba de almidón y negativos para la prueba de Benedict indicando que no posee azúcares reductores (tabla 8.1), es importante considerar que este almidón se pre gelatinizó a 70 grados °C por 10 minutos siendo este un procedimiento adicional el cual no se realizó en el almidón nativo, seguido de esto se verifica las característica del que posee el almidón de amaranto pregelatinizado por 10 minutos en su granulado, donde se verifica que cumple con el porcentaje de humedad, ángulo de reposo y tiempo de fluidez según lo indicado con Gennaro 2004, tanto en sus promedios como desviaciones, indicando que posee características óptimas para que estos gránulos sean comprimidos.

En las pruebas realizadas a los comprimidos de amaranto pregelatinizado se observa que 5 de 7 lotes cumplen con la característica correcta de peso constante, al contrario 2 lotes no cumple, siendo estos mayores al rango permitido, al observar el promedio y la desviación estándar se localizan por arriba del peso ideal (300 mg) observando que la desviación estándar sobre pasa los límites establecidos en este parámetro, verificando que en la prueba de friabilidad se puede observar que el peso de los comprimidos se pierde con mayor facilidad, lo cual genera una aumento de en la prueba de friabilidad liberando material en 3 de 7 lotes, obteniendo una pérdida mayor al 1%, en cuanto a la prueba de dureza cumple con lo establecido al ser mayor de 4Kg/N, se observa que los valores de dureza se sobre pasan los 8 Kg/N siendo valores elevados, los cuales repercuten de forma directa en la prueba de desintegración de comprimidos aumentando el tiempo a más de 30 minutos en 4 de 7 lotes.

Definiendo mediante la investigación las condiciones ideales para el uso del amaranto pregelatinizado como desintegrante en comprimidos un peso promedio de 300 mg los cuales deberán presentar una dureza entre de 8.4-8.6 Kg/F, lo cual generaría una friabilidad menor al 1% y presentando un tiempo de desintegración aproximado de 29 minutos, dichas condiciones cumplirían con los parámetros establecidos para este tipo de comprimidos.

Observando por ultimo lotes de amaranto pregelatinizado por 20 minutos, se puede observar que la harina de este almidón es positiva para la prueba de almidón, y siendo de igual forma positiva para la prueba de Benedict, esto nos indica que el proceso de pregelatinización por 20 minutos nos produce un hidrolisis parcial en el amaranto por lo cual las características de este almidón se verán modificadas (tabla 8.1), al verificar las pruebas de los granulados se puede observar que el porcentaje de humedad es mayor comparando a los 2 almidones anteriores, este indica que el proceso es de hidrolisis incrementa la captación de humedad en el granulo. El ángulo de reposo cumple con parámetros establecidos, el cual posee una desviación estándar mayor a los otros amarantos evaluados, siendo este muy similar al amaranto nativo dado a la cantidad de polvos finos que se obtuvieron en el proceso de hidrolisis, indicando que a pesar de ser almidones de amaranto los procesos a los que fueron sometidos hacen que sus características varíen, de la misma manera se observa el tiempo de fluidez se ve afectado por el proceso de hidrolisis aumentando este parámetro por la cantidad de polvos finos que poseen los lotes.

Para las pruebas de comprimidos de amaranto pregelatinizado/parcialmente hidrolizado se observa que los 7 lotes cumplen con la característica correcta de peso constante, manteniendo en los rangos establecidos en su promedio y desviación estándar. Para la prueba de friabilidad se puede observar que 4 de 7 lotes no cumplen con la prueba, de la misma forma al observar su promedio y desviación estándar sobre pasan el parámetro establecido, observando que el proceso de hidrolisis ocasiona la obtención de polvos finos los cuales en la prueba de friabilidad

son liberados con facilidad haciendo que de esta manera no se cumpla con el parámetro de dicha prueba. Al observar la prueba de dureza todos los lotes cumplen con la dureza dado que son mayores a 4Kg/F, esta prueba se encuentra estrechamente relacionada con el parámetro de desintegración, donde se observa que 3 de los 7 lotes no cumplen con ella sobre pasando los 30 minutos de desintegración, tomando en cuenta que el incremento de la dureza afecta la desintegración de los comprimidos, se podrían modificar dichas variables para el cumplimiento de las mismas.

Evaluando durante la investigación las condiciones ideales para el uso del almidón pregelatinizado/ parcialmente hidrolizado para un comprimido de 300 mg de peso promedio deberá poseer una dureza entre 8.10-8.20 Kg/F, generando de esta manera una friabilidad menor al 1% de pérdida y un tiempo de desintegración aproximado de 26 minutos, cumpliendo de esta manera los parámetros establecidos para este tipo de comprimidos.

Es importante observar que al realizar modificaciones en los almidones de amaranto sus comportamientos se verán afectados, dado que los lotes de amaranto pregelatinizado poseen las mejores características. Los lotes de amaranto nativo (AN) y amaranto pregelatinizado/parcialmente hidrolizado (AP/H) poseen muchas características en común.

Durante el estudio estadístico de Clustering se evalúan los parámetros de desintegración, friabilidad y dureza de los diferentes lotes de los 3 tipos de almidón de amaranto, al comprobar la relación entre las variables de desintegración y friabilidad no se encuentran relacionadas de forma directa, debido los resultados obtenidos se localizan de forma dispersa, pero al mejorar las condiciones de los lotes estos podrían modificarse y cumplir con estas variables. En cuanto a las variables de desintegración/dureza se puede observar que el lote de amaranto pregelatinizado se localiza una mayor cantidad de muestras y las cuales se encuentran agrupadas, al contrario que los lotes de amaranto nativo y

pregelatinizado/parcialmente hidrolizado, las cuales se encuentran mezcladas, pero es de gran importancia observar la estrecha relación que existe entre estas variables dado que a mayor dureza de comprimidos el tiempo de desintegración se verá afectado sobrepasando los 30 minutos límite de la prueba, por lo cual es importante definir la dureza correcta en comprimidos para no perjudicar de forma directa la variable de desintegración.

Por último en el estudio de Clustering se observa las variables de friabilidad/dureza las cuales poseen una elevada relación, como se observa en los resultados obtenidos, estos parámetros se encuentran estrechamente relacionados, al momento de realizar el proceso de compresión y modificar su dureza se verá afectado de forma directa la desintegración y friabilidad de comprimidos favoreciendo el cumplimiento de los parámetros establecidos, dado que los datos se observan agrupados y con una mínima cantidad de interferencia, especialmente el lote de amaranto pregelatinizado.

Es importante observar en este estudio que los lotes de amaranto pregelatinizado poseen características las cuales favorecen a su agrupación identificando en las pruebas de desintegración, dureza y friabilidad.

Al utilizar el algoritmo K-means en el estudio de Clustering se evalúa a las variables de desintegración y dureza como se muestra en la gráfica 8.2 de los diferentes tipos de harina de amaranto (nativo, pre gelatinizado y pregelatinizado/parcialmente hidrolizado), confirmando que el parámetro de desintegración y dureza de los comprimidos de pre gelatinizado y el parcialmente hidrolizado poseen una leve interferencia entre ellos, como se observa en los resultados obtenidos en la tabla 8.3, los resultados entre estos lotes son muy semejantes, y el presentar interferencia nos confirma que los procesos de pregelatinización favorecen la desintegración de los comprimidos, es importante recalcar que la pregelatinización nos ayuda a que la desintegración de los comprimidos sea más eficiente, en la gráfica 8.2 también se observa que el amaranto que posee mayor cantidad de muestras dentro de su

circunferencia es el pregelatinizado, apoyando los datos obtenidos en el estudio de Clustering que este tipo de amaranto posee una mejor agrupación de datos, al contrario que el amaranto nativo que posee muestras fuera de su circunferencia siendo estos datos más dispersos en cuanto a las variables analizadas.

De igual forma se evaluaron las variables de friabilidad y dureza por medio del algoritmo K-means como se muestra en la gráfica 8.3, en donde se confirma que estas variables poseen una estrecha relación, indicando que entre mayor será la dureza de un comprimido el porcentaje de friabilidad será menor, dado que los comprimidos no se verán afectados en una pérdida de peso, al observar el lote de amaranto pregelatinizado de 20 minutos se observa que estos lotes poseen más características en común con ambos lotes (nativos y pregelatinizado), debido que el proceso de pregelatinización ocasionó que este tipo de amaranto iniciara su hidrólisis generando azúcares reductores como se observa en la tabla 8.1 y modificando sus características, lo cual genera una similitud con el lote de amaranto nativo y pregelatinizado.

El análisis de varianza (ANOVA) se observa en la tabla 8.4 el cual nos presenta el resultado de un valor de F (12.0943) que supera el valor crítico establecido en la tabla (3.1504) para un nivel de significancia de 0.05 (5%), esto significa que las medias de los 3 grupos no son aleatorias y al menos una muestra de las 3 evaluadas posee un promedio diferente, generando diferencias entre los lotes analizados, por lo que se procede a realizar la prueba de Tuckey.

En la gráfica 8.4 se observa el análisis de prueba de Tuckey, la cual nos indica las diferencias entre las medias de las muestras de los lotes de amaranto, observando que si existe diferencia estadísticamente significativa entre los lotes de: AP- AN y AP- AP/H, y esto se confirma al observar el valor P en la tabla 8.5, siendo este valor menor a 0.05, observando que el amaranto pregelatinizado posee características de desintegración diferentes a los otros lotes evaluados, siendo estos datos confirmatorios a el estudio de Clustering.

Caso contrario con los lotes de AP/H- AN, los cuales poseen características similares observando que no existe diferencia estadísticamente significativa al tener un valor P mayor a 0.05, con esto se infiere que el procedimiento de pregelatinizado/parcialmente hidrolizado no alteran el proceso de desintegración, dado que el proceso de hidrolisis compromete a las características del amaranto para las pruebas de comprimidos, comparado con el amaranto nativo. Afirmando estos datos con los obtenidos en la prueba de K- means.

Por medio del análisis de la t de Student, se obtuvo para los lotes de amaranto nativo y amaranto pregelatinizado (tabla 8.6), y lotes de amaranto pregelatinizado y amaranto pregelatinizado/parcialmente hidrolizado (tabla 8.8) al ser el valor de la t experimental mayor a la t teórica, nos indica que si existe diferencia significativa entre los lotes evaluados, confirmando el resultado obtenido en la prueba de Tuckey, siendo el proceso de pregelatinizado el mejor para favorecer la prueba de desintegración.

La prueba de t de Student en la tabla 8.7 se observa los lotes de amaranto nativo y amaranto pregelatinizado/parcialmente hidrolizado, los cuales presentan una t experimental de 1.22 siendo menor a la t teórica de 2.179, observando que no existen diferencias estadísticas entre ellas, respaldado los datos obtenidos en la prueba de Tuckey

Al observar los lotes de amaranto (nativo, pregelatinizado y pregelatinizado/parcialmente hidrolizado), se concluye que el amaranto pregelatinizado posee mejores características como desintegrante de comprimidos farmacéuticos, esto se asocia a que el almidón cuando es pregelatinizado y enfriado, las moléculas de almidón se reorganizan, pero con una forma estructural y molecular más débil que en las moléculas nativas, requiriendo menos energía para activarse (Rodríguez et al., 2007), aumentando la capacidad de absorción de agua de almidones pregelatinizado respecto al nativo. En cuanto a almidón pregelatinizado/parcialmente hidrolizado, la amilosa y la amilopectina liberadas durante el proceso, se reasocian

e incrementan la rigidez entre y dentro de los gránulos hinchados formando una especie de red. La amilosa usualmente precipita fuera del granulo y la amilopectina permanece en el granulo hinchado, donde lentamente recristaliza provocando que el proceso de desintegración se vea afectado (Martínez, 2007).

10. CONCLUSIONES

- El almidón de amaranto que se comporta mejor en procesos de compresión por vía húmeda es el almidón pregelatinizado.
- El tiempo de calentamiento del almidón de amaranto afecta su estructura, pudiendo llegar hasta la hidrólisis parcial o total.
- Los tres tipos de almidón de amaranto pueden ser utilizados para compresión, mientras se cumpla con las características definidas.
- Las pruebas estadísticas realizadas establecen que el almidón pregelatinizado tiene las mejores características para compresión de granulados húmedos.

11.RECOMENDACIONES

Se recomienda continuar con el estudio, realizando diferentes lotes de amaranto pregelatinizado de 10, 14, 18 y 22 minutos, para poder verificar en qué momento se inicia el proceso de hidrólisis

Realizar pruebas de disolución con amaranto de pregelatinizado para poder evaluar si los excipientes dejan liberar los principios activos o si estos retienen.

Se recomienda que el valor de dureza sea mayor a 7.5Kg/F y menor a 9 Kg/F, en los comprimidos para mantener constante la prueba de friabilidad y garantizar la integridad en el proceso de envase, empaque, transporte y almacenamiento.

Evaluar diferentes punzones en la tableteadora, para evitar el material en exceso que se genera en el proceso de compresión en el borde del comprimido, favoreciendo así la prueba de friabilidad.

12. REFERENCIAS

- Acevedo, E., García, E., Lozano, S., Rosales, O. y Pérez, L. (2013). Características del almidón de maíz y relación con las enzimas de su biosíntesis. *Agrociencia*, 47(1), 01-12.
- Arenas, A. (2014). *Estudio comparativo de almidones de maíz modificados como excipientes de comprimidos matriciales de liberación prolongada* (Tesis Doctoral). Sevilla: Universidad de Sevilla.
- Bressani, R. (1989). The proteins of grain amaranth. *Foods Reviews International* (51).
- Bressani, R. (2002). *Estudios sobre la industrialización del grano de amaranto, caracterización química y nutricional de productos intermedios y finales del procesamiento*. Proyecto FODECYT: Guatemala.
- Calzetta, A. (1999). *Almidón de amaranto: Obtención y evaluación de sus características fisicoquímicas* (Tesis Magistral). Buenos Aires: Universidad de Buenos Aires.
- Cabrera, C. (sf). *El cultivo de amaranto (Amaranthus spp) una alternativa agronómica para Ecuador*. Ecuador: Instituto Nacional de Investigaciones Agropecuarias.
- 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.
- Das, S. (2016). *Amaranthus: A promising Crop of Future*. India: Springer.

- 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.
- Espitia, E., Sánchez, C. y López, D. (2010). *Conservación y uso de los recursos genéticos de amaranto en México*. Celaya: Centro de Investigación Regional Centro.
- Gennaro, A. (2003). *Remington Farmacia. Tomo 1*. (20ª Ed). Argentina: Editorial Médica Panamericana.
- Hernández, M. (2007). Caracterización fisicoquímica de almidones de tubérculos cultivados en Yucatán, México. *Ciencia, Tecnología y Alimentos, Campinas*. 28(3): 718-726.
- Hernández, G., Moreno, A., Zaragoza, F. (2010). *Tratado de Medicina Farmacéutica*. España: Médica Panamericana.
- Mapes, E. (2015). El Amaranto. *Revista Ciencia*: Julio-Septiembre. Recuperado: https://www.revistaciencia.amc.edu.mx/images/revista/66_3/PDF/Amaranto.pdf.
- Martínez, K. (2007). *Optimización de la etapa de hidrólisis ácida en el proceso de fosfatación de almidón por extrusión para la encapsulación de aceite esencial de naranja* [Tesis de Licenciatura]. Universidad Autónoma Del Estado De Hidalgo: México.
- Martínez, R. (2017). *Tratado de tecnología farmacéutica, Volumen III: formas de dosificación*. Editorial Síntesis, S.A. Madrid, España.
- Mijangos, A. (2014). *Evaluación del desempeño de la cáscara de huevo como componente de desintegración en comprimidos efervescentes comparando parámetros físico-mecánicos de los mismos con comprimidos efervescentes*

que utilizan bicarbonato de sodio como componente de desintegración. (Tesis de licenciatura). Universidad de San Carlos de Guatemala. Guatemala.

Nufio, N. (2015). *Determinación de los rangos ideales de excipientes naturales en la fabricación de un comprimido* (Tesis de licenciatura). Universidad de San Carlos de Guatemala. Guatemala.

Pérez Duval, Elizabeth. (2010). *Tabletas, Tecnología Farmacéutica*. Santo Domingo: Universidad Autónoma. Disponible en: <http://www.bpm.uasd.edu.do/>

Racines, L. (2013). *Influencia del almidón pregelatinizado como desintegrante en el perfil de disolución y estabilidad de comprimidos de acetaminofén* (Tesis de licenciatura). Universidad central del Ecuador: Ecuador.

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

Rodríguez, E., A. Sandoval y A. Fernández. 2007. Evaluación de la retrogradación del almidón en harina de yuca precocida. *Rev. Colomb. Quím.* 36, 13-30

Rojas, J. (2004). *Parámetros de Calidad de los Comprimidos. Farmacotecnia I. Facultad de Química Farmacéutica*. Universidad de Antioquía, Colombia. Fecha de consulta: 14/01/2013. Disponible en: http://docencia.udea.edu.co/qf/farmacotecnia/09/control_calidad.html

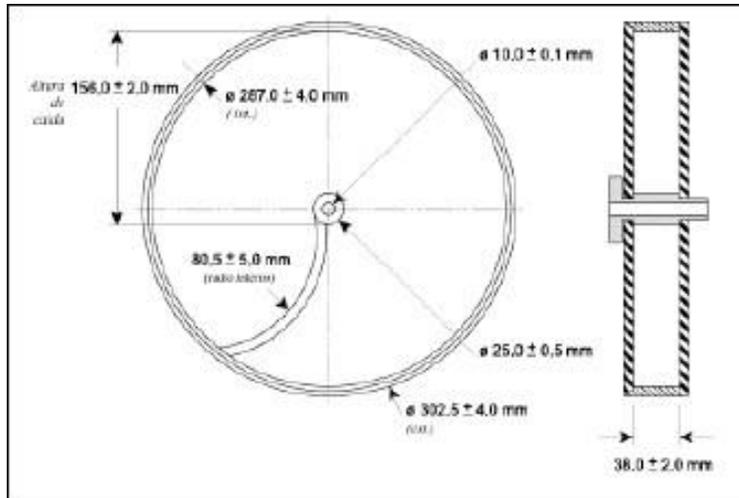
Santos, B. (1994). *Administración de medicamentos teoría y práctica*. Ediciones Díaz de Santos, Madrid.

Sierra, I., Gómez, S., Pérez, D. y Morante, S. (2010). *Análisis Instrumental*. (Primera Edición). España: NetBiblo.

- Shriner, R. y Fuson R. (1974). *Identificación sistemática de compuestos orgánicos*. Limusa-Wiley.
- Tejada, M. (2014). *Diseño de un manual de muestreo y análisis de formas farmacéuticas sólidas para el departamento de control de calidad de un laboratorio de la Ciudad de Guatemala*. (Tesis de licenciatura). Universidad de San Carlos de Guatemala. Guatemala.
- Torres, O. (2011). *Desarrollo experimental de un excipiente para la fabricación de productos farmacéuticos sólidos*. (Tesis de licenciatura). Universidad de San Carlos de Guatemala. Guatemala.
- United States Pharmacopoeia & National Formulary USP 34/ NF 29 (2011). United States Pharmacopoeia Convention Inc. USA.
- Singh, L., Sharma, V. Sharma, S. (2011). Evaluation of native and carboxymethylated amaranthus peniculatus (rajgira) starch as a tablet disintegrant. *International Journal Of Pharmacy&Technology*, 3(1), pag. 1629- 1639
- Vargas, M. (2018). *Extracción de pectinas del güisquil (Sechium edule var. Nigrum spinosum) para determinar su utilización como recubrimiento pelicular de comprimidos*. (Tesis de licenciatura). Universidad de San Carlos de Guatemala. Guatemala.

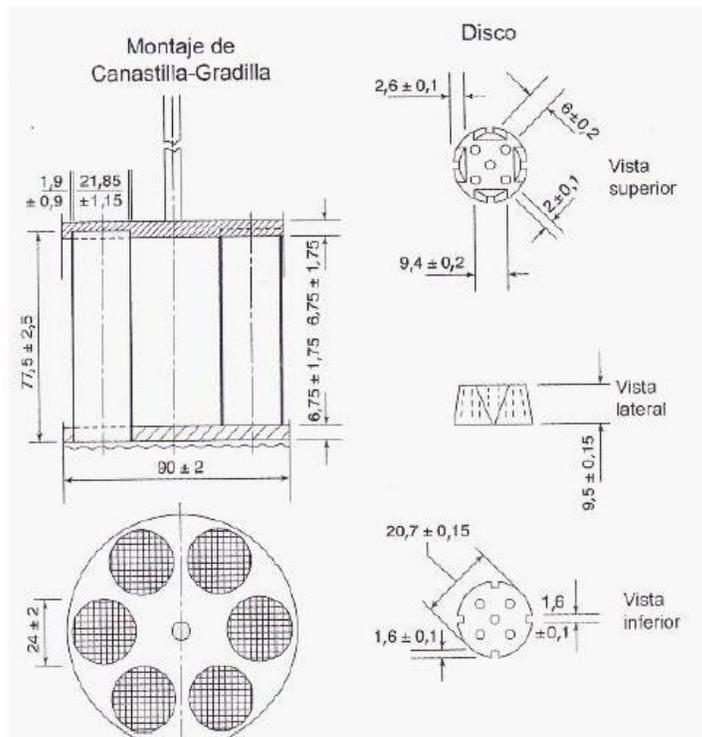
Anexos

Anexo 1: Aparato de Friabilidad para comprimidos



Fuente: Mijangos, 2014.

Anexo 2: Aparato para la determinación de la desintegración de comprimidos



Fuente: Recinos, 2011

Anexo 3: Peso Específico de lotes de almidón de amaranto nativo

LOTES							
Comprimido AN1	AN2	AN3	AN4	AN5	AN6	AN7	
1	297.3	295.6	304.7	285.5	296.4	300	289.6
2	295.3	291.1	307.1	283.4	295.6	296.8	297.1
3	297.5	299.8	301.6	272.5	295.6	301.4	300
4	292	298.2	302.2	277.3	299.1	298.7	292.4
5	299.9	299.3	309.9	282.9	294.1	294.6	293.2
6	295.1	292.3	304.1	282.2	304.3	292	300.9
7	297.8	298.7	300.8	278	300.6	300.2	304.9
8	295.5	299.2	300.1	278.1	296.2	297.5	300.9
9	298.7	302.9	302.2	285.2	294.4	297.6	295.2
10	296.4	298.9	301.9	285.4	299.1	298.3	306.4
Promedio	296.55	297.6	303.46	281.05	297.54	297.71	298.06

AN= Almidón Nativo

Anexo 4: Dureza de lotes de almidón de amaranto nativo

LOTES							
Comprimido AN1	AN2	AN3	AN4	AN5	AN6	AN7	
1	5.99	6.02	6.36	4.65	6.24	5.53	6.53
2	5.1	5.8	7.5	5.7	5.31	5.52	5.78
3	4.94	5.43	6.92	5.33	6.4	6.36	6.45
4	5.44	6.44	6.97	4.52	6.11	6.09	5.98
5	4.9	5.74	7.64	6.2	7.02	6.1	6.89
6	4.76	6.02	7.63	5.77	6.86	5.72	5.7
7	4.81	5.43	7.3	5.96	6.24	5.94	7.1
8	5.26	5.36	7.91	5.83	6.76	6.03	6.39
9	4.93	5.51	7.65	6.05	5.49	5.83	6.4
10	4.72	5.4	7.3	5.04	6.41	5.87	6.59
Promedio	5.09	5.72	7.32	5.51	6.28	5.90	6.38

AN= Almidón Nativo

Anexo 5: Friabilidad de lotes de almidón de amaranto nativo

10		LOTES															
comprimidos		AN1				AN2				AN3				AN4			
		Inicial	Final	%	de												
		perdida				perdida				perdida				perdida			
Repeticiones	1	2948.9	2926.6	0.75		2962.4	2931.7	1.05		3037.4	3008.6	0.95		2806.7	2781.3	0.9	
	2	2955.2	2920.8	1.16		2960	2927.3	1.1		3046.8	3011.4	1.16		2811.3	2782.7	1.02	
	3	2935.2	2913.8	0.72		2958.8	2931.3	0.93		3026.9	2994.6	1.07		2804	2773.5	1.09	
	Promedio	2946.43	2920.40	0.88		2960.40	2930.10	1.03		3037.03	3004.87	1.06		2807.33	2779.17	1.00	

10		LOTES													
comprimidos		AN5				AN6				AN7					
		Inicial	Final	%	de	Inicial	Final	%	de	Inicial	Final	%	de		
		perdida				perdida				perdida					
Repeticiones	1	2973.8	2947.7	0.88		2976.8	2949.9	0.9		2980	2952.6	0.92			
	2	2983.4	2950.7	1.1		2965.1	2941.2	0.81		2988.3	2959.5	0.96			
	3	2956.4	2922.6	1.14		2955.9	2925.8	1.02		2993.4	2965.3	0.94			
	Promedio	2971.20	2940.33	1.04		2965.93	2938.97	0.91		2987.23	2959.13	0.94			

AN= Almidón Nativo

Anexo 6: Desintegración de lotes de almidón de amaranto nativo

LOTES							
Comprimido	AN1	AN2	AN3	AN4	AN5	AN6	AN7
1	30	26	22	7	28	28	30
2	30	29	21	9	28	28	30
3	35	32	21	11	24	28	22
Promedio	31.67	29.00	21.33	9.00	26.67	28.00	27.33

AN= Almidón Nativo

Anexo 7: Porcentaje de Humedad de lotes de almidón de amaranto nativo

LOTES							
Comprimido	AN1	AN2	AN3	AN4	AN5	AN6	AN7
1	2.74	3.1	2.88	3	2.57	3.12	3.02
2	3.29	3.32	2.74	2.99	2.85	3.04	3.63
3	2.85	3.39	2.89	2.9	2.63	3.06	3.59
Promedio	2.96	3.27	2.84	2.96	2.68	3.07	3.41

AN= Almidón Nativo

Anexo 8: Angulo de reposo de almidón de amaranto nativo

LOTES							
Comprimido	AN1	AN2	AN3	AN4	AN5	AN6	AN7
1	33	34	35	39	34	36	32
2	32	35	32	38	34	35	32
3	33	33	33	40	36	39	33
Promedio	32.67	34	33.33	39.00	34.67	36.67	32.33

AN= Almidón Nativo

Anexo 9: Peso Específico de lotes de almidón de amaranto pregelatinizado 10 minutos

LOTES							
Comprimido	AP10-1	AP10-2	AP10-3	AP10-4	AP10-5	AP10-6	AP10-7
1	302.6	293	312.3	307.2	312	301.4	323.8
2	306.8	299.1	312.9	305.9	331.6	299.2	323
3	305	307.1	313.1	309	330.7	295.7	325.3
4	306.5	303.4	310.8	303.7	326.2	298.9	326.3
5	307.1	305.5	307.2	301	320.5	294.1	317.5
6	313.3	312.3	313.3	300.3	321.7	298.4	331.3
7	308.3	305.4	305.3	304.6	321.1	300	322.8
8	306.7	312.2	315.9	307.9	327.5	299.8	323.8
9	311.3	301.5	312.6	310.1	326.6	305.2	323.8
10	301.1	310.2	316.2	300.7	326	302.3	321
Promedio	306.87	304.97	311.96	305.04	324.39	299.5	323.86

AP10= Almidón Pregelatinizado 10

Anexo 10: Dureza de lotes de almidón de amaranto pregelatinizado 10 minutos

LOTES							
Comprimido	AP10-1	AP10-2	AP10-3	AP10-4	AP10-5	AP10-6	AP10-7
1	8.53	8.92	9.71	10.51	11.13	9.95	10.35
2	8.19	8.55	10.31	10.15	10.77	9	10.93
3	8.19	7.97	9.87	9.03	11.12	9.59	10.69
4	8.8	8.36	9.98	10.87	12.7	10.01	10.03
5	9.35	9.36	9.6	10.28	11.68	9.17	10.51
6	8.88	9.13	10.07	9.17	11.51	9.54	10.01
7	9.59	8.08	9.25	9.72	11.23	9.98	10.02
8	7.43	8.13	10.77	9.75	10.57	8.9	9.91
9	9.49	8.09	9.63	10.36	11.86	9.56	11.56
10	7.69	9.11	10.18	10.57	11.69	10.84	10.49
Promedio	8.614	8.57	9.937	10.041	11.426	9.654	10.45

AP10= Almidón Pregelatinizado 10

Anexo 11: Friabilidad de lotes de almidón de amaranto pregelatinizado 10 minutos

10		LOTES														
comprimidos		AP10-1			AP10-2			AP10-3			AP10-4					
Repetición	es	Inicial	Final	%	Inicial	Final	%	del	Inicial	Final	%	del	Inicial	Final	%	de
								perdida			perdida			perdida		
1		3095.7	3060.1	1.16	3075.7	3044.7	1		3427.1	3385.1	1.22		3085.3	3048.6	1.18	
2		3097.5	3059.8	1.21	3054.8	3025.4	0.96		3103.4	3073.4	0.96		3070.7	3035.8	1.1	
3		3112.7	3076.1	1.17	3074.9	3045	0.95		3102	3070.7	1		3093	3051.7	1.33	
Promedio		3101.97	3065.33	1.18	3068.47	3038.37	0.97		3210.83	3176.40	1.06		3083.00	4.00	1.20	
3653gx																

10		LOTES													
comprimidos		AP10-5			AP10-6			AP10-7							
Repetición	es	Inicial	Final	%	del	Inicial	Final	%	del	Inicial	Final	%	de		
					perdida			perdida			perdida				
1		3235.9	3206.4	0.91		3011	2986.4	0.817		3231	3200.5	0.943			
2		3231.9	3199.1	1.01		2997.3	2973.2	0.806		3249.4	3217	0.993			
3		3231.6	3202.4	0.9		3006.8	2978.7	0.934		3254	3221.7	0.992			
Promedio		3233.13	3202.63	0.94		3005.03	2979.43	0.852		3233.33	3244.80	0.976			

AP10= Almidón Pregelatinizado 10

Anexo 12: Dureza de lotes de almidón de amaranto pregelatinizado 10 minutos

LOTES							
Comprimido	AP10-1	AP10-2	AP10-3	AP10-4	AP10-5	AP10-6	AP10-7
1	8.53	8.92	9.71	10.51	11.13	9.95	10.35
2	8.19	8.55	10.31	10.15	10.77	9	10.93
3	8.19	7.97	9.87	9.03	11.12	9.59	10.69
4	8.8	8.36	9.98	10.87	12.7	10.01	10.03
5	9.35	9.36	9.6	10.28	11.68	9.17	10.51
6	8.88	9.13	10.07	9.17	11.51	9.54	10.01
7	9.59	8.08	9.25	9.72	11.23	9.98	10.02
8	7.43	8.13	10.77	9.75	10.57	8.9	9.91
9	9.49	8.09	9.63	10.36	11.86	9.56	11.56
10	7.69	9.11	10.18	10.57	11.69	10.84	10.49
Promedio	8.614	8.57	9.937	10.041	11.426	9.654	10.45

AP10= Almidón Pregelatinizado 10

Anexo 13: Desintegración de lotes de almidón de amaranto pregelatinizado 10 minutos

LOTES							
Comprimido	AP10-1	AP10-2	AP10-3	AP10-4	AP10-5	AP10-6	AP10-7
1	30	30	23	38	35	31	35
2	29	33	30	35	35	29	35
3	29	35	30	36	32	32	35
Promedio	29.33	32.67	27.67	36.33	34	30.67	35

AP10= Almidón Pregelatinizado 10

Anexo 14: Porcentaje de Humedad de lotes de almidón de amaranto pregelatinizado 10 minutos

LOTES							
Comprimido	AP10-1	AP10-2	AP10-3	AP10-4	AP10-5	AP10-6	AP10-7
1	3.08	2.66	3.08	3.26	2.92	3.27	2.87
2	2.78	2.99	3.02	3.38	2.74	3.1	3.04
3	2.65	2.99	3.07	3.37	3.01	2.9	2.78
Promedio	2.87	2.88	3.057	3.37	2.89	3.09	2.90

AP10= Almidón Pregelatinizado 10

Anexo 15: Angulo de reposo de almidón de amaranto pregelatinizado 10 minutos

LOTES							
Comprimido	AP10-1	AP10-2	AP10-3	AP10-4	AP10-5	AP10-6	AP10-7
1	38	33	36	35	35	39	34
2	39	32	39	36	34	37	32
3	38	36	39	37	38	37	30
Promedio	38.33	33.67	38	36	35.67	37.67	32

AP10= Almidón Pregelatinizado 10

Anexo 16: Peso constante de lotes de almidón de amaranto pregelatinizado 20 minutos

LOTES							
Comprimido	AP20-1	AP20-2	AP20-3	AP20-4	AP20-5	AP20-6	AP20-7
1	314.3	297.9	308.5	308.4	303.6	293	301.9
2	300.9	295.9	307.1	311.9	303.1	293.8	310.9
3	308.8	298.2	309.4	313.9	302.9	298.9	304
4	303.7	300.1	307.7	310.5	305	304.6	296.6
5	307.3	307.7	305.8	314.2	301.4	293.2	304.4
6	308.6	305.9	304.8	310.4	307.9	298.7	308.3
7	310.6	302.6	301.9	308.2	304.8	300.9	294.1
8	308.9	299.6	306.8	311.4	300.8	301.9	300.1
9	308.8	307.1	311.4	309.2	304.8	304.1	311.7
10	308.3	293.8	307.5	312.6	308.6	293.3	302.9
Promedio	308.02	300.88	307.09	311.07	304.29	298.24	303.49

AP20= Almidón Pregelatinizado 20

Anexo 17: Dureza de lotes de almidón de amaranto pregelatinizado 20 minutos

LOTES							
Comprimido	AP20-1	AP20-2	AP20-3	AP20-4	AP20-5	AP20-6	AP20-7
1	9.48	8.06	9.1	9.55	8.73	7.43	7.94
2	9.24	7.06	8.6	9.1	9.13	8.15	8.3
3	9.16	7.11	8.06	7.91	9.59	8.65	8.5
4	8.39	7.33	8.75	8.88	9.06	8.85	9.37
5	8.16	7.41	8.81	9.23	9.96	8.18	8.24
6	8.97	8.03	8.33	10.02	8.79	7.63	8.84
7	8.67	7.5	7.73	8.31	8.25	7.5	8.13
8	9.89	7.69	9.42	9.33	7.67	9.59	8.74
9	9.62	7.53	7.67	9.05	9.96	8.07	8.56
10	9.6	7.76	8.82	8.68	9.61	7.48	8.54
Promedio	9.118	7.548	8.529	9.006	9.075	8.153	8.516

AP20= Almidón Pregelatinizado 20

Anexo 18: Friabilidad de lotes de almidón de amaranto pregelatinizado 20 minutos

Repeticiones	LOTES											
	AP20-1			AP20-2			AP20-3			AP20-4		
	Inicial	Final	%	Inicial	Final	% de perdida	Inicial	Final	% de perdida	Inicial	Final	% de perdida
1	3071.5	3042.6	0.94	3053.6	3015.2	1.26	3084.9	3056	0.94	3104.4	3068.7	1.15
2	3078.9	3048.8	0.98	2988	2951.7	1.22	3047.3	3018.3	0.94	3129.2	3093.8	1.13
3	3088.4	3060.2	0.91	3059.3	3021.8	1.23	3060	3036.8	0.76	3126	3090.5	1.14
Promedio	3079.6	3050.5	0.9	3033.6	2996.2	1.24	3064.0	3037.0	0.88	3119.8	4.00	1.14

3653g
x

Repeticiones	LOTES								
	AP20-5			AP20-6			AP20-7		
	Inicial	Final	%	Inicial	Final	% de perdida	Inicial	Final	% de perdida
1	3048.7	3014	1.14	3008.6	2975.6	1.096	3054	3018.7	1.16
2	3059.2	3026.3	1.07	2996.7	2970	0.89	3039.2	2999.9	1.29
3	3032	3005	0.89	3005.1	2979.2	0.86	3051.2	3015.7	1.16
Promedio	3046.6	3015.1	1.033333333	3003.4	2974.9	0.9486666	3048.1	3011.4	1.2033333

AP20= Almidón Pregelatinizado 20

Anexo 19: Desintegración de lotes de almidón de amaranto pregelatinizado 20 minutos

LOTES							
Comprimidos	AP20-1	AP20-2	AP20-3	AP20-4	AP20-5	AP20-6	AP20-7
1	22	28	25	32	32	23	32
2	23	28	27	33	28	23	33
3	23	30	25	30	31	32	32
Promedio	22.6667	28.6667	25.6667	31.6667	30.3333	26	32.3333

AP20= Almidón Pregelatinizado 20

Anexo 20: Porcentaje de Humedad de lotes de almidón de amaranto pregelatinizado 20 minutos

LOTES							
Comprimidos	AP20-1	AP20-2	AP20-3	AP20-4	AP20-5	AP20-6	AP20-7
1	3.58	3.45	3.26	2.94	2.92	3.2	2.99
2	3.4	3.33	3.11	3.23	3.22	3.18	3.48
3	3.03	3.22	3	3.25	3.56	2.93	3.57
Promedio	3.33667	3.33333	3.12333	3.14	3.23333	3.10333	3.34667

AP20= Almidón Pregelatinizado 20

Anexo 21: Angulo de reposo de almidón de amaranto pregelatinizado 20 minutos

LOTES							
Comprimidos	AP20-1	AP20-2	AP20-3	AP20-4	AP20-5	AP20-6	AP20-7
1	36	39	36	39	28	34	28
2	38	39	36	34	30	35	35
3	39	34	38	30	27	36	39
Promedio	37.67	37.33	36.67	34.33	27.33	35	34

AP20= Almidón Pregelatinizado 20

Anexo 22: Prueba de Lugol



AN= Amaranato Nativo

AP10= Almidón Pregelatinizado 10 minutos

AP20= Almidón Pregelatinizado 20 minutos

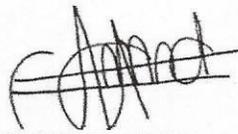
Anexo 23: Prueba de Benedict



AN= Amaranato Nativo

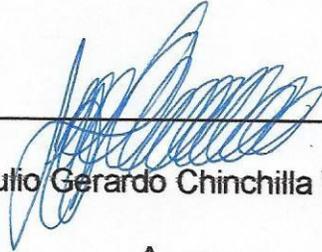
AP10= Almidón Pregelatinizado 10 minutos

AP20= Almidón Pregelatinizado 20 minutos



Br. Ana Mariel Archila Andrade

Tesista



Lic. Julio Gerardo Chinchilla Vettorazzi

Asesor



Lic. Francisco Estuardo Serrano Vives

Revisor



M.A. Alma Lucrecia Martínez Cano de Haase
Directora de Escuela de Química Farmacéutica



M.A. Pablo Ernesto Oliva Soto

Decano