



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

UNIDAD XOCHIMILCO. División de Ciencias Biológicas y de la Salud

Formato SS-T

SOLICITUD DE TÉRMINO DE SERVICIO SOCIAL

Mtra. María Elena Contreras Garfias
Directora de la División de Ciencias Biológicas y de la Salud
PRESENTE



Por este medio le informo del término del Servicio Social, cuyos datos son los siguientes :

Fecha de Recepción	Día	Mes	Año	Fecha de Aprobación	Día	Mes	Año
	16	12	2019		8	12	2020

Datos del Alumno

Nombre : Virginia Abad Garcia	
Matrícula : 2153028189	Licenciatura : Química Farmacéutica Biológica
Domicilio : Callejon Emiliano Zapata #9 prov. Santa Ana Tlacotenco, Milpa Alta, CDMX	
Teléfono : 5558446020	Celular : 5516946226
Correo Electrónico : abad.virginia.1201.1@gmail.com	CURP : AAGV971024MDFBRR19

Datos del Proyecto

Nombre del Proyecto : Desarrollo de un coprocesado por granulación húmeda para mejorar la solubilidad del paracetamol							
Lugar donde se realizó el Servicio Social : Laboratorio de excipientes N-112 y Laboratorio de Farmacocinética y Farmacodinamia N-102							
Dependencia : Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco							
Entidad Federativa : Distrito Federal							
Municipio : Coyoacan				Localidad : Coapa			
Fecha de Inicio	Día	Mes	Año	Fecha de Término	Día	Mes	Año
	16	12	2019		16	6	2020

PARA SER LLENADO POR LOS ASESORES

Sector: 3.- Público	Tipo: 2.- Interno
Orientación: 8.- Salud, Alimentación Y Nutrición	

FIRMAS

MCF. Leticia Ortega Almanza No. 35528

Asesor Interno

Nombre, firma y No. Económico

Virginia Abad Garcia

Alumno

Nombre, firma

Georgina Alarcón Angeles

Dra. Georgina Alarcón Angeles No. 34432

Asesor Externo

Nombre, firma y No. Económico

Vo. Bo. de la Comisión

Nombre y firma de la persona que autoriza
Dra. María Angélica Gutiérrez Nava



Casa abierta al tiempo
Universidad Autónoma Metropolitana

Ciudad de México, a 10 de diciembre de 2020

Dra. Patricia Enzaldo de la Cruz
Coordinadora del Servicio Social
División de Sistemas Biológicos
UAM- Xochimilco
P r e s e n t e

Por medio de la presente me permito informar a usted que la alumna Virginia Abad García con matrícula: 2153028189. No trabajó en el periodo de marzo a junio durante el confinamiento. El trabajo fue terminado vía remota debido a que la parte experimental ya había concluido.

Agradezco de antemano el apoyo sirva dar a la presente.

Sin otro particular por el momento, le envió un cordial saludo.

ATENTAMENTE

M en C. Leticia Ortega Almanza
Profesor- Investigador
Universidad Autónoma Metropolitana
Campus - Xochimilco



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

Ciudad de México, 08 de diciembre de 2020.

Asunto: Carta de terminación de Servicio Social.

Dr. Juan Esteban Barranco Florido
Jefe del Departamento de Sistemas Biológicos
Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco

P r e s e n t e.

Por medio de la presente me dirijo a usted para hacer de su conocimiento que la alumna **VIRGINIA ABAD GARCIA** con matrícula número 2153028189 de la Licenciatura de **QUIMICO FARMACÉUTICO BIOLÓGICO**, ha concluido de manera satisfactoria con su **Servicio Social**, el cual realizó en el Laboratorio de Excipientes N-112 y en el Laboratorio de Farmacocinética y Farmacodinamia N-102 en la Universidad Autónoma Metropolitana, con el proyecto titulado ***“Desarrollo de un coprocesado por granulación húmeda para mejorar la solubilidad del paracetamol”***, bajo la asesoría de la **M. en C. Leticia Ortega Almanza** No. Económico 35538, como asesora interna.

La alumna realizó el servicio social en el periodo del día 16 de diciembre del 2019 al 16 de junio del 2020, cubriendo las 480 horas que marca el Reglamento Interno de Servicio Social para Alumnos de Licenciatura.

Por lo que solicito su apoyo para los trámites correspondientes.

Sin otro particular, quedo de usted.

ATENTAMENTE

M. en C. Leticia Ortega Almanza No. 35538

Alumna: Virginia Abad García
2153028189



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

Ciudad de México, 08 de diciembre de 2020.

Asunto: Carta de terminación de Servicio Social.

Dr. Juan Esteban Barranco Florido
Jefe del Departamento de Sistemas Biológicos
Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco

P r e s e n t e.

Por medio de la presente me dirijo a usted para hacer de su conocimiento que la alumna **VIRGINIA ABAD GARCIA** con matrícula número 2153028189 de la Licenciatura de **QUIMICO FARMACÉUTICO BIOLÓGICO**, ha concluido de manera satisfactoria con su **Servicio Social**, el cual realizó en el Laboratorio de Excipientes N-112 y en el Laboratorio de Farmacocinética y Farmacodinamia N-102 en la Universidad Autónoma Metropolitana, con el proyecto titulado *“Desarrollo de un coprocesado por granulación húmeda para mejorar la solubilidad del paracetamol”*, bajo la asesoría de la Dra. Georgina Alarcón Angeles No. Económico 34432, como asesora interna.

La alumna realizó el servicio social en el periodo del día 16 de diciembre del 2019 al 16 de junio del 2020, cubriendo las 480 horas que marca el Reglamento Interno de Servicio Social para Alumnos de Licenciatura.

Por lo que solicito su apoyo para los trámites correspondientes.

Sin otro particular, quedo de usted.

ATENTAMENTE

Georgina Alarcón Angeles

Dra. Georgina Alarcón Angeles No. 34432

Alumna: Virginia Abad García
2153028189



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
UNIDAD XOCHIMILCO

Casa abierta al tiempo

DIVISIÓN: CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS
LICENCIATURA EN QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA

Proyecto Genérico: Obtención de materias primas, principios activos,
medicamentos y productos biológicos

Etapa: Diseño y desarrollo de formas farmacéuticas

**DESARROLLO DE UN COPROCESADO POR GRANULACIÓN
HÚMEDA PARA MEJORAR LA SOLUBILIDAD DE PARACETAMOL**

ALUMNA:

Abad García Virginia 2153028189

ASESORAS:


MCF. Leticia Ortega Almanza 35538

Dra. Georgina Alarcón Angeles 34432

Fecha de inicio: 16/Dic/2019

Fecha de término: 16/Jun/2020



 Casa abierta al tiempo UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA XOCHIMILCO	UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA UNIDAD XOCHIMILCO	 <small>UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA UNIDAD XOCHIMILCO</small>
	Proyecto de investigación para servicio social	
TÍTULO:	DESARROLLO DE UN COPROCESADO POR GRANULACIÓN HÚMEDA PARA MEJORAR LA SOLUBILIDAD DE PARACETAMOL	Página 2 de 46

ÍNDICE

1.	Introducción.....	5
2.	Antecedentes.....	6
3.	Planteamiento del problema.....	7
4.	Justificación.....	8
5.	Objetivos.....	9
	5.1 Objetivo general.....	9
	5.2 Objetivos específicos.....	9
6.	Hipótesis.....	9
7.	Marco Teórico.....	9
	7.1 Materia prima.....	9
	7.1.1 Paracetamol.....	9
	7.2 Excipientes.....	10
	7.2.1 Ciclodextrinas.....	10
	7.2.2 α -ciclodextrina.....	11
	7.2.3 β -ciclodextrina.....	12
	7.2.4 γ -ciclodextrina.....	12
	7.2.5 Carboximetilcelulosa sódica (CMC).....	13
	7.2.6 Polivinilpirrolidona (PVP).....	13
	7.3 Coprocesados.....	13
	7.4 Granulación húmeda.....	14
	7.5 Velocidad de flujo y ángulo de reposo.....	15
	7.6 Métodos electroquímicos.....	15
8.	Material.....	15
9.	Metodología.....	17

 <p>Casa abierta al tiempo UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA XOCHIMILCO</p>	UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA UNIDAD XOCHIMILCO	
TÍTULO:	DESARROLLO DE UN COPROCESADO POR GRANULACIÓN HÚMEDA PARA MEJORAR LA SOLUBILIDAD DE PARACETAMOL	Página 3 de 46

9.1 Pruebas de identidad.....	17
9.1.1 Apariencia.....	17
9.1.2 Solubilidad.....	17
9.1.3 Punto de fusión.....	18
9.1.4 Pérdida por secado.....	18
9.1.5 Residuo de ignición.....	18
9.1.6 pH.....	19
9.2 Pruebas reológicas.....	19
9.2.1 Ángulo de reposo y velocidad de flujo.....	19
9.2.2 Densidad aparente.....	20
9.2.3 Densidad compactada.....	21
9.2.4 Medidas de compresibilidad de polvo.....	21
9.3 Diseño de experimentos.....	22
9.3.1 Elaboración de gránulos.....	23
9.4 Valoración del paracetamol.....	24
9.4.1 Curva de calibración.....	24
9.4.1.1 Solución Stock.....	24
9.4.1.2 Soluciones.....	24
9.4.2 Preparación de las muestras con los gránulos de las mezclas.....	25
9.4.2.1 Solución Stock.....	26
9.4.2.2 Soluciones.....	26
9.5 Voltamperometría diferencial de pulso.....	26
9.5.1 Curva de calibración de paracetamol.....	26
9.5.2 Estudio electroquímico de los gránulos con mejor solubilidad.....	26

 <p>Casa abierta al tiempo UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA XOCHIMILCO</p>	UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA UNIDAD XOCHIMILCO	 <p>Facultad de Química UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA XOCHIMILCO</p>
TÍTULO:	Proyecto de investigación para servicio social DESARROLLO DE UN COPROCESADO POR GRANULACIÓN HÚMEDA PARA MEJORAR LA SOLUBILIDAD DE PARACETAMOL	Página 4 de 46

10. Resultados y discusión.....	27
10.1 Pruebas de identidad de materias primas.....	27
10.2 Pruebas reológicas de materias primas.....	30
10.3 Pruebas reológicas de los granulados.....	31
10.4 Determinación de solubilidad de los granulados.....	32
11. Conclusión.....	42
12. Referencias bibliográficas.....	43

 <p>Casa abierta al tiempo UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA XOCHIMILCO</p>	UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA UNIDAD XOCHIMILCO	
	Proyecto de investigación para servicio social	
TÍTULO:	DESARROLLO DE UN COPROCESADO POR GRANULACIÓN HÚMEDA PARA MEJORAR LA SOLUBILIDAD DE PARACETAMOL	Página 5 de 46

1. INTRODUCCIÓN

Un número cada vez mayor de fármacos poco solubles en agua en ciencias farmacéuticas presenta desafíos para la formulación oral, ya que la solubilidad en agua y velocidad de disolución son un paso limitante para su absorción y disponibilidad biológica¹. Sin embargo para su desarrollo se requiere del aseguramiento de la calidad, conjunto de actividades planificadas y sistemáticas aplicadas en un sistema de gestión de la calidad para que los requisitos de un producto o servicio sean satisfactorios. Por ello, son necesarias ciertas estrategias que contribuyen a la prevención de errores, lo cual se puede contrastar con el control de calidad, que se centra en las salidas del proceso. Dentro de la Industria Química Farmacéutica, la producción de medicamentos exige el control de los distintos parámetros del proceso así como el control de los factores que pudieran afectar la calidad de los mismos².

El paracetamol es un medicamento analgésico y antipirético ampliamente utilizado por la población mexicana para el control del dolor leve o moderado; de acuerdo con la FEUM (2014), el paracetamol es fácilmente soluble en alcohol y metanol; soluble en acetona, agua caliente y en solución de hidróxido de sodio 1 N; casi insoluble en cloroformo y éter dietílico, por lo cual existe un interés en mejorar su solubilidad en agua a 25°C y 37°C, para obtener una mejor biodisponibilidad, se propone el uso de un excipiente innovador, como los son las ciclodextrinas (CDs), oligosacáridos cíclicos formados por seis, siete y ocho moléculas de glucosa. La característica más importante de las CDs es su cavidad interna, pues permite formar complejos de inclusión con pequeñas moléculas huésped que tengan la forma, el tamaño y la polaridad adecuados. Otros excipientes que se utilizaron fueron la carboximetilcelulosa sódica (CMC), debido a su amplia disponibilidad y a su propiedad como desintegrante de tabletas; y la polivinilpirrolidona (PVP), ya que es

 <p>Casa abierta al tiempo UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA XOCHIMILCO</p>	UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA UNIDAD XOCHIMILCO	
	Proyecto de investigación para servicio social	
TÍTULO:	DESARROLLO DE UN COPROCESADO POR GRANULACIÓN HÚMEDA PARA MEJORAR LA SOLUBILIDAD DE PARACETAMOL	Página 6 de 46

un agente de desintegración y disolución de tabletas insolubles en agua, preparadas por compresión directa de métodos de granulación en húmedo y en seco

Es frecuente que en la industria farmacéutica se realicen pruebas con la intención de resolver un problema y el diseño estadístico de experimentos es precisamente la forma más eficaz de llevar a cabo dichas pruebas³. A pesar de que existen distintos diseños, donde cada factor es independiente de los niveles de otros factores, en el diseño de experimentos con mezclas, los factores son los componentes o ingredientes de una mezcla y los niveles de dichos ingredientes no son independientes, es decir que las variables de respuesta dependen de las proporciones de los factores y no de la cantidad de la mezcla. Con base a lo anterior, en este trabajo se propone un diseño de experimentos de mezclas al disminuir el tamaño de partícula y dispersar el paracetamol en otro excipiente para mejorar la solubilidad. El diseño propuesto es un método de granulación húmeda, mezclando paracetamol, las diferentes ciclodextrinas (α -, β -, γ - CDs), carboximetilcelulosa sódica (CMC) y polivinilpirrolidona (PVP).

Además, también se monitoreó por voltamperometría diferencial de pulso en solución amortiguadora de acetatos

2. ANTECEDENTES

El acetaminofén, mejor conocido como paracetamol, es un fármaco que se encuentra comercializado en todo el mundo desde hace décadas. Se considera un analgésico y antipirético eficaz y seguro para el tratamiento sintomático del dolor y la fiebre. Su buena tolerabilidad ha permitido que se encuentre entre los productos de venta sin receta en la mayoría de los países. Además, se encuentra incluido en la lista de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la Salud⁴. Su fórmula estructural es $C_8H_9NO_2$, tiene un peso molecular de 151.16, y su pKa es de 9.5. Se presenta como un polvo blanco cristalino, poco soluble en agua fría y

 <p>Casa abierta al tiempo UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA XOCHIMILCO</p>	UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA UNIDAD XOCHIMILCO	
	Proyecto de investigación para servicio social	
TÍTULO:	DESARROLLO DE UN COPROCESADO POR GRANULACIÓN HÚMEDA PARA MEJORAR LA SOLUBILIDAD DE PARACETAMOL	Página 7 de 46

considerablemente más soluble en agua caliente, siendo soluble en metanol y etanol⁵. A pesar de que el paracetamol es un medicamento con más de 129 años de uso clínico, existen estudios de preformulación farmacéutica que muestran varios problemas relacionados con las propiedades fisicoquímicas del ingrediente activo, como es la solubilidad, uno de los parámetros más importantes para alcanzar la concentración deseada del fármaco en la circulación sistémica⁶.

El presente trabajo utiliza polivinilpirrolidona como uno de los excipientes para el coprocesado, porque de acuerdo con un trabajo realizado por Afrasiabi⁷, mostró que al estar presente en un 8% p/v a una temperatura de 25°C, la solubilidad acuosa del paracetamol aumentó aproximadamente el doble. El cual fue confirmado en un proyecto realizado en la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco, en donde Ortega, L⁸ afirma que:

La solubilidad acuosa del paracetamol en los granulados obtenidos en presencia de PVP se vio mejorada, en cambio la maltodextrina demostró afectar la solubilidad de dicho principio activo. Mediante el diseño de mezclas empleado se obtuvo que la formulación óptima para la mejora del porcentaje de solubilidad del paracetamol fue aquella que tenía 8% de PVP.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Dentro de los factores físico-químicos de importancia para el desarrollo de medicamentos, se encuentra la solubilidad, ya que en el diseño de formulaciones farmacéuticas se pueden producir medicamentos con biodisponibilidad oral variable⁹. Las cantidades utilizadas de principios activos y excipientes en la formulación, se tornan muy importantes para el diseñador farmacéutico, ya que el conocimiento de estas propiedades, y de ser posible, la predicción de estos fenómenos, facilita enormemente el desarrollo de medicamento. Las características

 <p>Casa abierta al tiempo UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA XOCHIMILCO</p>	UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA UNIDAD XOCHIMILCO	
	Proyecto de investigación para servicio social	
TÍTULO:	DESARROLLO DE UN COPROCESADO POR GRANULACIÓN HÚMEDA PARA MEJORAR LA SOLUBILIDAD DE PARACETAMOL	Página 8 de 46

del soluto que pueden condicionar la solubilidad son: el tamaño y la forma de la partícula, su estado amorfo o cristalino, su polimorfismo, densidad, temperatura de fusión (punto de fusión) y grado de porosidad entre otras propiedades de la fase sólida. Por otro lado, la solubilidad se encuentra condicionada también por el solvente y su capacidad de humectación, en donde juega un papel fundamental la tensión superficial del disolvente actuando sobre el soluto¹⁰.

El presente trabajo busca desarrollar y analizar un proceso de granulación húmeda para mejorar la solubilidad del paracetamol utilizando un diseño de experimento de mezclas; al ser una formulación innovadora no se ha reportado un método voltamperométrico para analizar la interacción entre el coprocesado de paracetamol con ciclodextrinas y las bases púricas, adenina y guanina, y cuantificar la cantidad que interacciona con el fármaco.

4. JUSTIFICACION

Un número cada vez mayor de candidatos a fármacos poco solubles en agua en la industria farmacéutica, presenta desafíos para la formulación oral, ya que su solubilidad en agua y su velocidad de disolución son pasos limitantes para su ingestión y disponibilidad biológica¹¹. El paracetamol (acetaminofén) es un fármaco analgésico ampliamente usado en tratamientos comunes, cuyas propiedades fisicoquímicas en soluciones acuosas no han sido completamente estudiadas. Dado que todos los fármacos, independientemente de la vía por la cual sean administrados, deben ser, al menos ligeramente solubles en agua para que puedan tener eficacia terapéutica, partiendo del principio de que el fármaco debe ser soluble en los líquidos presentes en el lugar donde ocurre la absorción¹², ya que a través de la mucosa gástrica es insignificante y, por lo tanto, cualquier proceso (o enfermedad) que retrase el vaciado gástrico disminuirá la absorción de una dosis administrada por vía oral¹³. Se propone una modificación en la formulación del paracetamol comercial, mediante la introducción de materias primas que sean

 Casa abierta al tiempo UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA XOCHIMILCO	UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA UNIDAD XOCHIMILCO	 <small>Investigación y Desarrollo Tecnológico de la UAM-X</small>
	Proyecto de investigación para servicio social	
TÍTULO:	DESARROLLO DE UN COPROCESADO POR GRANULACIÓN HÚMEDA PARA MEJORAR LA SOLUBILIDAD DE PARACETAMOL	Página 9 de 46

compatibles con este y sean capaces de mejorar la solubilidad a través de un coprocesado.

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo general

- Desarrollar un coprocesado por granulación húmeda para mejorar la solubilidad del paracetamol.

5.2 Objetivos específicos

- Desarrollar granulados con las diferentes ciclodextrinas (α -, β -, γ - CDs), carboximetilcelulosa sódica (CMC) y polivinilpirrolidona (PVP) para la mejora de la solubilidad.
- Realizar pruebas fisicoquímicas y reológicas a los gránulos
- Comparar mediante un diseño de mezclas los resultados obtenidos en la solubilidad de los granulados.

6. HIPÓTESIS

La solubilidad del paracetamol aumentará al incorporar las ciclodextrinas, carboximetilcelulosa sódica y polivinilpirrolidona en la formulación de los coprocesados.

7. MARCO TEORICO

7.1 Materia Prima.

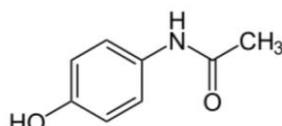


Figura 1: estructura del Paracetamol

7.1.1 Paracetamol

El acetaminofén (paracetamol) es un analgésico no opioide y antipirético (Figura 1) ampliamente utilizado para una gran variedad de condiciones de dolor leve a moderado en una gran variedad de poblaciones de pacientes. Además de las formulaciones orales y

 Casa abierta al tiempo UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA XOCHIMILCO	UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA UNIDAD XOCHIMILCO	 <small>Universidad Autónoma Metropolitana Xochimilco</small>
	Proyecto de investigación para servicio social	
TÍTULO:	DESARROLLO DE UN COPROCESADO POR GRANULACIÓN HÚMEDA PARA MEJORAR LA SOLUBILIDAD DE PARACETAMOL	Página 10 de 46

rectales de venta libre, hay una formulación intravenosa aprobada más recientemente. Algunos de los usos comunes del acetaminofén incluyen el dolor asociado con dolores de cabeza, dolores musculares, períodos menstruales, resfriados y dolor de garganta, dolor de muelas, de espalda, osteoartritis y la reducción de la fiebre. Además de su uso como agente único, el acetaminofén también se usa comúnmente en combinaciones de proporción fija con otros analgésicos para mejorar las características farmacocinéticas o farmacodinámicas¹⁴. Solubilidad. Fácilmente soluble en alcohol y metanol; soluble en acetona, agua caliente y en solución de hidróxido de sodio 1 N; casi insoluble en cloroformo y éter dietílico¹⁵.

7.2. Excipientes

7.2.1. Ciclodextrinas

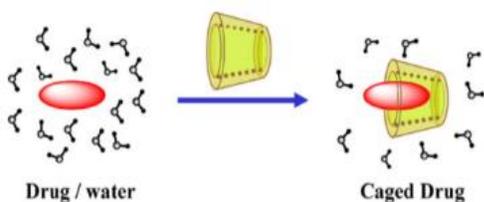


Figura 2. Mecanismo de las CD para unirse a la molécula huésped

Las ciclodextrinas (CD) son oligosacáridos cíclicos, formados por unidades de glucosa unidas a α -1,4, con una superficie externa hidrófila y una cavidad central lipofílica. La α -ciclodextrina (α -CD), la β -ciclodextrina (β -CD) y la γ -ciclodextrina (γ -CD) son productos

naturales que se pueden encontrar en pequeñas cantidades en varios productos de consumo fermentados, como la cerveza¹⁶.

Las ciclodextrinas (CD) juegan un papel relevante en el diseño de sistemas de administración de fármacos adaptados a las características fisicoquímicas de los activos y las demandas terapéuticas de la patología. Usados de forma clásica como solubilizantes de fármacos hidrofóbicos, los CD también pueden ofrecer posibilidades interesantes para regular la administración de fármacos hidrofóbicos e hidrofílicos. Actualmente, hay alrededor de 40 medicamentos basados en

 <p>Casa abierta al tiempo UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA XOCHIMILCO</p>	UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA UNIDAD XOCHIMILCO	
	Proyecto de investigación para servicio social	
TÍTULO:	DESARROLLO DE UN COPROCESADO POR GRANULACIÓN HÚMEDA PARA MEJORAR LA SOLUBILIDAD DE PARACETAMOL	Página 11 de 46

complejos de drogas y CD que se comercializan en todo el mundo, principalmente para las vías parentales, oculares y orales, pero también para la administración nasal, tópica o sublingual y se espera que este número aumente progresivamente durante la próxima década. Los CD son capaces de mejorar la biodisponibilidad del fármaco de los fármacos de Clase II (baja solubilidad pero alta permeabilidad) y de Clase IV (baja solubilidad y permeabilidad) y trasladarlos a la Clase I en el Sistema de clasificación biofarmacéutico (BCS)¹⁷.

Los CD se han utilizado como rellenos y aglutinantes en la tecnología de tabletas, granulación o pellets, así como agentes solubilizantes capaces de regular la velocidad de liberación del fármaco. La literatura ofrece una discusión limitada sobre las propiedades de los CD que son relevantes para la fabricación de formas de dosificación sólidas, es decir, fluidez, densidad, dureza, módulo elástico y resistencia a la tracción¹⁷. Debido a su capacidad para cambiar las propiedades fisicoquímicas de los medicamentos y otros compuestos, los CD se conocen con frecuencia como excipientes farmacéuticos habilitantes. Los CD permiten el suministro de fármacos poco solubles en agua y químicamente inestables¹⁶. Las ciclodextrinas se unen a la molécula huésped con enlaces distintos al enlace covalente (Figura 2). Es la interacción de las fuerzas atómicas (fuerzas de vanderwalls), termodinámicas (enlaces de hidrógeno) y solventes (hidrofóbicos) que cuentan para los complejos estables, que pueden formarse con sustancias químicas en el entorno no polar de la cavidad de la ciclodextrina¹⁸

7.2.2 α -ciclodextrina (α -CD)

La α ciclodextrina (Figura 3), también conocida como α -dextrina de Schardinger, ciclomaltohexosa, ciclohexaglucano, ciclohexamilosa, α CD, ACD y C6A,

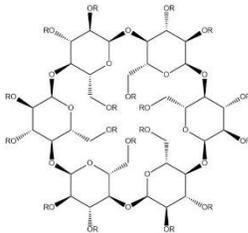


Figura 3. Estructura de α -ciclodextrina

comprende seis unidades de glucosa¹⁹. En general, los lotes de α -CD disponibles comercialmente muestran buenas características de flujo pero propiedades de compresión desfavorables. Este problema puede resolverse mediante una granulación húmeda de componentes, que se ha demostrado que conducen a tabletas α -CD de buena calidad¹⁷.

3.4.2 β -ciclodextrina (β -CD)

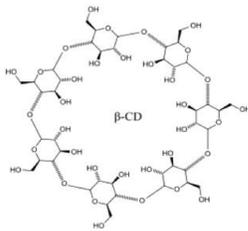


Figura 4. Estructura de β -ciclodextrina

La β ciclodextrina (Figura 4), también conocida como β -dextrina de Schardinger, ciclomaltoheptosa, cicloheptaglucano, cicloheptamilosa, β CD, BCD y C7A., comprende siete unidades de glucosa¹⁹. Los β -CD tienen una mayor compresibilidad en comparación con otros rellenos de compresión directa de uso común. Los β -CD tienen requisitos mínimos de lubricación y

buena fluidez y capacidad de flujo, sin embargo, sus propiedades de flujo no son suficientes para la compresión directa¹⁷.

3.4.2 γ -ciclodextrina (γ -CD)

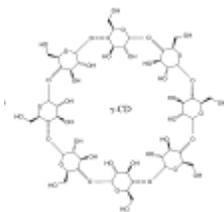


Figura 5. Estructura de γ -ciclodextrina

La gamma ciclodextrina (Figura 5), también conocida como γ -dextrina de Schardinger, ciclomaltotactasa, ciclooctaglucano, ciclooctaamilosa, γ CD, GCD y C8A, comprende ocho de tales unidades. Su estructura es más flexible y por lo tanto es la más soluble de los tres¹⁹.

Las β y γ ciclodextrinas están menos distorsionadas en el estado de hidrato, ya que las moléculas de agua incluidas no causan ninguna distorsión del anillo de su estructura.

 <p>Casa abierta al tiempo UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA XOCHIMILCO</p>	UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA UNIDAD XOCHIMILCO	
Proyecto de investigación para servicio social		
TÍTULO:	DESARROLLO DE UN COPROCESADO POR GRANULACIÓN HÚMEDA PARA MEJORAR LA SOLUBILIDAD DE PARACETAMOL	Página 13 de 46

7.2.5 Carboximetilcelulosa sódica (CMC)

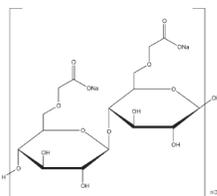


Figura 6. Estructura de CMC

La carboximetilcelulosa sódica (Figura 6) un derivado de celulosa obtenido por eterificación de los grupos hidroxilo en celulosa con grupos metilcarboxilo, se usa ampliamente en formulaciones farmacéuticas orales y tópicas, principalmente por su amplia disponibilidad²⁰ y sus propiedades funcionales para aumentar la viscosidad. Las soluciones acuosas viscosas

se utilizan para suspender los polvos destinados a la aplicación tópica o la administración oral y parenteral. La carboximetilcelulosa sódica también se puede usar como aglutinante y desintegrante de tabletas²¹.

7.2.6 Polivinilpirrolidona (PVP)

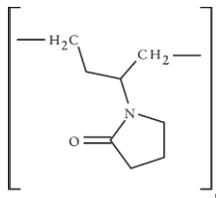


Figura 7. Estructura de PVP

La crospovidona o polivinilpirrolidona (Figura 7) es un agente de desintegración y disolución de tabletas insoluble en agua que se usa a una concentración del 2 al 5% en tabletas preparadas por compresión directa de métodos de granulación en húmedo y en seco. La distribución del tamaño

de partícula, el efecto en el flujo y cualidades hinchables son propiedades importantes en el uso de preparaciones farmacéuticas sólidas. Un tamaño menor de partícula minimiza los cambios en la superficie del comprimido como resultado de la humedad atmosférica e hinchamiento; no obstante, las partículas de mayor tamaño tienen más poder de hinchamiento que causa una desintegración más rápida²¹

7.3 Coprocesados

Los excipientes usados para la compresión directa tienen buenas propiedades de compactibilidad y flujo (deformación plástica y elástica) que se logran generalmente con la combinación física de uno o más excipientes cada uno de los cuales provee sus características al producto final. Dichos excipientes se conocen como co-

 <p>Casa abierta al tiempo UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA XOCHIMILCO</p>	UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA UNIDAD XOCHIMILCO	
	Proyecto de investigación para servicio social	
TÍTULO:	DESARROLLO DE UN COPROCESADO POR GRANULACIÓN HÚMEDA PARA MEJORAR LA SOLUBILIDAD DE PARACETAMOL	Página 14 de 46

procesados, se refiere al procesamiento de los excipientes originales para mejorar o aumentar propiedades ya existentes o para dar nuevas funcionalidades a excipientes que no las tenían. En comparación con los excipientes originales, se considera que las propiedades que se mejoran incluyen las propiedades físicas, mecánicas y/o químicas de estos excipientes que ayudan a resolver problemas de la formulación como la fluidez de los polvos, compresibilidad y compactabilidad, higroscopicidad, palatabilidad, disolución, desintegración, adhesión y generación de polvo. Se manufacturan en procesos unitarios como secado, secado por aspersion, aspersion, extrusión, molienda, aglomeración, granulacion húmeda y atomización entre otros²².

7.4 Granulación húmeda

La granulacion por vía húmeda implica el amasado de una mezcla de las partículas primarias de polvo usando un líquido de granulacion. El líquido contiene un disolvente que debe ser volátil para que pueda eliminarse durante el secado, y no debe ser tóxico. Los líquidos que se usan habitualmente son agua, etanol e isopropanol, solos o en combinacion. El agua se usa habitualmente por razones económicas y ecológicas. En el método tradicional de granulacion por vía húmeda, se obliga a la masa húmeda a traspasar un tamiz para producir gránulos húmedos que se secan a continuacion. El paso posterior de tamizado rompe los aglomerados de gránulos y elimina el material demasiado fino, que se puede reciclar.

Entre algunas de sus ventajas, permite la conversión de polvos a gránulos y posteriormente mezclado con algunos excipientes, entre los que se incluyen diluyentes, disgregantes, aglutinantes y correctores, para obtener una dispersión homogénea entre ellos, mejorando las propiedades reológicas, además de que es un proceso más tradicional y más usado. Sin embargo, también presenta algunos inconvenientes, como son la posibilidad de hidrólisis del principio activo en

 Casa abierta al tiempo UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA XOCHIMILCO	UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA UNIDAD XOCHIMILCO	 <small>Unidad Autónoma Metropolitana de Xochimilco</small>
	Proyecto de investigación para servicio social	
TÍTULO:	DESARROLLO DE UN COPROCESADO POR GRANULACIÓN HÚMEDA PARA MEJORAR LA SOLUBILIDAD DE PARACETAMOL	Página 15 de 46

presencia de agua, la necesidad de prolongados tiempos de secado y la pérdida de estabilidad del principio activo por la exposición al calor durante la fase de secado²³.

7.5 Velocidad de flujo y ángulo de reposo

La velocidad de flujo de un polvo es una manifestación de sus propiedades reológicas y se define como el desplazamiento de una cantidad de muestra por unidad de tiempo.

El ángulo de reposo es una manifestación de la fricción entre partículas y de la resistencia al movimiento, se define como lo que corresponda al ángulo máximo formado entre área de un lecho de polvo y el plano horizontal.

7.6 Métodos electroquímicos

Entre las ventajas que poseen los métodos electroquímicos se encuentra su sensibilidad, ya que son capaces de determinar concentraciones submicromolares de material electroactivo; también se consideran selectivos, ya que es posible controlar la ventana de potencial aplicado en un electrodo, lo que permite delimitar el espectro electroquímico para obtener información de las especies electroactivas en solución. Estos métodos se realizan en equipos económicos que permiten caracterizar moléculas y sistemas químicos, además de obtener información cualitativa, determinar cuantitativamente un compuesto, conseguir datos termodinámicos (constantes de equilibrio) y parámetros cinéticos (velocidades de reacción heterogéneas y homogéneas)²⁴.

8. MATERIAL

Equipos	Reactivos
<ul style="list-style-type: none"> • Bolsas de Polietileno • Espátula 	<ul style="list-style-type: none"> • Paracetamol Lote: Y152381 • Carboximetilcelulosa Lote: P-018

 <p>Casa abierta al tiempo UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA XOCHIMILCO</p>	UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA UNIDAD XOCHIMILCO	
TÍTULO:	DESARROLLO DE UN COPROCESADO POR GRANULACIÓN HÚMEDA PARA MEJORAR LA SOLUBILIDAD DE PARACETAMOL	Página 16 de 46

- Tamiz con malla 35
- Mezclador de pantalón
- Balanza Analítica SHIMADZU
- Balanza Digital
- Estufa
- Termobalanza OHAUS modelo DSH-50-10
- Soporte universal
- Pinzas de tres dedos
- Embudo de vidrio
- Probetas de 100 ml
- Micropipetas
- Pipetas Pasteur
- Vasos de precipitados
- Matraces aforados 10 mL
- Matraces aforados 5 mL
- Papel filtro
- Electrodo de pasta de carbono
- Electrodo de referencia (Ag/AgCl)
- Electrodo de Pt
- Aparato de Fisher
- Espectro UV-vis Perkin Elmer
- Potenciostato Autolab
- Polivinipirrolidona Lote: S-011
- α Ciclodextrina
- β Ciclodextrina
- γ Ciclodextrina
- Metanol
- KCl

 Casa abierta al tiempo UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA XOCHIMILCO	UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA UNIDAD XOCHIMILCO	 <small>Investigación y Desarrollo Tecnológico del SNI CONACYT-1801/2010</small>
	Proyecto de investigación para servicio social	
TÍTULO:	DESARROLLO DE UN COPROCESADO POR GRANULACIÓN HÚMEDA PARA MEJORAR LA SOLUBILIDAD DE PARACETAMOL	

9. METODOLOGIA

9.1 Pruebas de identidad

Se realizaron pruebas de identidad a las materias primas utilizadas: paracetamol, ciclodextrinas (α -, β -, γ - CDs), carboximetilcelulosa sódica (CMC) y polivinilpirrolidona (PVP) de acuerdo a la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

9.1.1 Apariencia

- Paracetamol: polvo sólido, incoloro, sin olor.
- α -CD: Polvo blanco, inodoro.
- β - CD: Polvo blanco e inodoro.
- γ - CD: Polvo blanco fino e inodoro.
- Polivinilpirrolidona: polvo fino blanco e inodoro.
- Carboximetilcelulosa: polvo de blanco a amarillento, inodoro.

9.1.2 Solubilidad

Es el grado de disolución de un polvo dentro de 30 minutos en un disolvente a la temperatura de 25°C, con agitación vigorosa durante 30s a intervalos de 5 min. Esta propiedad se expresa con los siguientes términos (Tabla 1). Se pesó un gramo de la materia prima y se solubilizó en 10 mL de diferentes solventes (agua caliente, metanol, NaOH, cloroformo, agua a temperatura ambiente).

Tabla1. Parámetros de acuerdo a la FEUM para determinar la solubilidad de acuerdo a las partes de disolvente en volumen requeridas para 1 parte de soluto.

Términos	Partes de disolvente en volumen requeridas para 1 parte de soluto
Muy soluble	Menos de una parte
Fácilmente soluble	De 1 a 10 partes

 Casa abierta al tiempo UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA XOCHIMILCO	UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA UNIDAD XOCHIMILCO	 <small>Investigación y Desarrollo Tecnológico de la UAM-X</small>
	Proyecto de investigación para servicio social	
TÍTULO:	DESARROLLO DE UN COPROCESADO POR GRANULACIÓN HÚMEDA PARA MEJORAR LA SOLUBILIDAD DE PARACETAMOL	Página 18 de 46

Soluble	De 11 a 30 partes
Ligeramente soluble	De 31 a 100 partes
Poco soluble	De 101 a 1000 partes
Muy poco soluble	De 1001 partes a 10000
Casi insoluble	Más de 10000 partes

9.1.3 Punto de fusión

La prueba de punto de fusión se le realizó a cada excipiente farmacéutico. Se colocó una pequeña muestra de polvo en un cubre objetos y se colocó en un aparato Fisher. Se observó a qué temperatura fundió la muestra.

9.1.4 Pérdida por secado

El procedimiento establecido en este ensayo se emplea para determinar la cantidad de materia volátil de cualquier naturaleza que se elimina bajo las condiciones especificadas.

Se mantuvo el pesafiltro a peso constante, posteriormente se pesó aproximadamente 1.5 de muestra y se colocó en el pesafiltro durante 1 ó 2 horas a la estufa y luego se colocó en un desecador.

9.1.5 Residuo de ignición

Se pesó aproximadamente 1.5g de muestra y se transfirió en un crisol previamente llevado a peso constante en la mufla. Posteriormente se colocó en una tela de asbesto montada en un soporte universal, donde se calentó con un mechero, hasta que la muestra se carbonizó totalmente, evitando proyecciones. Se enfrió y se humedeció el residuo con 1mL de H_2SO_4 . Se calentó suavemente hasta lograr el desprendimiento de vapores blancos y luego con mayor intensidad, cuidando que

 <p>Casa abierta al tiempo UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA XOCHIMILCO</p>	UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA UNIDAD XOCHIMILCO	
TÍTULO:	DESARROLLO DE UN COPROCESADO POR GRANULACIÓN HÚMEDA PARA MEJORAR LA SOLUBILIDAD DE PARACETAMOL	Página 19 de 46

no haya proyecciones del material al exterior del crisol, una vez que el desprendimiento de vapores cese, calentar por 5 min más.

Se trasladó el crisol a la mufla a $600 \pm 50^\circ\text{C}$, hasta que el carbón sea consumido. Se enfrió en un desecador, se pesó y se calculó el porcentaje de residuo.

$$(P_r / P_i)100$$

Donde:

P_r = Peso de residuo P_i = Peso inicial

9.1.6 pH

Se pesaron 4g de muestra, se agregaron 40ml de agua libre de dióxido de carbono, se agito durante 5 minutos, se separaron los sólidos y se determinó el pH en el líquido sobrenadante

9.2 Pruebas reológicas

Se les realizaron a los excipientes y principio activo para los granulados tales como ángulo de reposo, velocidad de flujo, densidad aparente y densidad compactada de acuerdo a lo establecido en la FEUM.

9.2.1 MGA 1061. Ángulo de reposo y velocidad de flujo

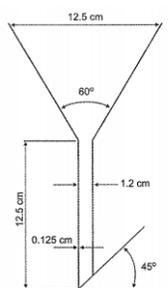


Figura 8. Aparato para ángulo de reposo

El ángulo de reposo se midió en conjunto con la velocidad de flujo, con ayuda de un cronómetro se tomó el tiempo desde el momento en el que el polvo toca la parte inferior del embudo hasta que se terminó el polvo, se anotaron los resultados obtenidos. Se colocó un embudo a una altura aproximada de 12.5 cm, sostenido por un soporte universal y se colocó una hoja en la superficie, debajo del embudo; Se colocaron 10 gramos de cada material en un embudo de vidrio con un ángulo interno de 60° y un diámetro de 12.5 cm aproximadamente, de tal manera que quede fijo y perpendicular a la superficie de prueba (Figura 8) y se tomó el tiempo hasta que

 Casa abierta al tiempo UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA XOCHIMILCO	UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA UNIDAD XOCHIMILCO	 <small>Investigación y Desarrollo Tecnológico de la Universidad Autónoma Metropolitana Xochimilco</small>
	Proyecto de investigación para servicio social	
TÍTULO:	DESARROLLO DE UN COPROCESADO POR GRANULACIÓN HÚMEDA PARA MEJORAR LA SOLUBILIDAD DE PARACETAMOL	

resbaló todo el polvo, se midió la altura (h) de cono formado por cada polvo desde la superficie de la mesa hasta el vértice y con un lápiz se marcó el contorno del polvo formado en el papel para posteriormente medir el diámetro (D), se realizó por triplicado. Se realizaron los cálculos correspondientes para así obtener las características del flujo y se determinó la calidad de flujo, de acuerdo con la tabla 2.

Tabla 2. Características del flujo de los polvos por el ángulo de reposo.

Ángulos de reposos (°)	Características de flujo del material
Mayor de 50	Pobre- Muy pobre
30-50	Aceptable
Menos de 30	Bueno- excelente

9.2.2 MGA 1031 Densidad aparente

La densidad aparente es la relación de la masa de una muestra de polvo sin asentar y su volumen ocupado, incluyendo los espacios vacíos entre las partículas y la porosidad del polvo. En consecuencia, la densidad aparente depende tanto de la densidad de las partículas de polvo como de la distribución espacial de las partículas en el lecho del polvo, sin embargo, la más ligera perturbación de éste puede producir un cambio de la densidad aparente. Por lo tanto, a menudo es muy difícil medir dicha prueba con buena reproducibilidad. La densidad aparente se expresa en gramos por mililitro (FEUM, 2014).

Se colocaron 10 g del polvo (M) en una probeta graduada de 100 mL. Se niveló cuidadosamente el polvo sin compactarlo, y se procedió a tomar la lectura del volumen aparente sin asentar (V_0). Se calculó la densidad aparente en gramos por mililitro, utilizando la siguiente fórmula: M/ V_0 .

La prueba de densidad aparente se realizó de igual manera para los granulados

 <p>Casa abierta al tiempo UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA XOCHIMILCO</p>	UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA UNIDAD XOCHIMILCO	
TÍTULO:	DESARROLLO DE UN COPROCESADO POR GRANULACIÓN HÚMEDA PARA MEJORAR LA SOLUBILIDAD DE PARACETAMOL	Página 21 de 46

9.2.3 Densidad compactada

La densidad compactada se obtuvo después de golpear mecánicamente la misma probeta con la muestra de polvo empleada en la prueba de densidad aparente, con ayuda de un aparato de asentamiento. Se tomó la lectura del volumen compactado (V_f) con una aproximación a la unidad más cercana de la escala de la probeta (FEUM, 2014).

Para calcular la densidad compactada en gramos por mililitro (g/mL) se utilizó la siguiente fórmula: M / V_f . La prueba se realizó de igual manera para los gránulos.

9.2.4 Medidas de la compresibilidad de un polvo

Las interacciones entre las partículas que afectan las propiedades que determinan la densidad aparente de un polvo también afectan el flujo del polvo, por lo que la comparación entre la densidad aparente y la densidad compactada puede proporcionar una medida de la importancia relativa de estas interacciones en un polvo determinado. Frecuentemente, se utiliza el índice de compresibilidad o índice de Carr, y el índice de Hausner. Estos son medidas que expresan la propensión de un polvo a la compresión. Las medidas de compresibilidad del polvo se midieron de acuerdo al índice de Carr y el índice de Hausner con las siguientes fórmulas:

Índice de compresibilidad (Índice de Carr):

$$100 (V_0 - V_f) / V_0$$

Donde:

V_0 = Volumen aparente sin asentar

V_f = Volumen final asentado

Para el cálculo del índice de Hausner se utilizó la siguiente fórmula:

$$V_0 / V_f$$

 Casa abierta al tiempo UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA XOCHIMILCO	UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA UNIDAD XOCHIMILCO	 <small>Investigación y Desarrollo Tecnológico de la UNAM</small>
	Proyecto de investigación para servicio social	
TÍTULO:	DESARROLLO DE UN COPROCESADO POR GRANULACIÓN HÚMEDA PARA MEJORAR LA SOLUBILIDAD DE PARACETAMOL	

El índice de Hausner se obtuvo de acuerdo a lo especificado en la tabla 3.

Tabla 3. Determinación del índice de Hausner a partir de los índices de compresibilidad.

Índice de compresibilidad (índice de Carr)	Propiedades de flujo	Índice de Hausner
5 a 11	Excelentes	1.00 a 1.11
12 a 17	Buenas	1.12 a 1.18
18 a 22	Aceptables	1.19 a 1.34
26 a 31	Pobres	1.35 a 1.45
32 a 38	Muy pobres	1.46 a 1.59
>38	Extremadamente malas	>1.60

9.3 Diseño de experimentos

Se realizó un diseño de experimentos simplex centroide con ayuda del programa STATGRAPHICS, tal y como se muestra en la Tabla 4, la cual nos muestra las cantidades determinadas de las materias primas: paracetamol, ciclodextrinas (α -, β -, γ - CDs), carboximetilcelulosa sódica y polivinilpirrolidona. Cabe destacar que el cálculo de porcentaje fue obtenido a partir de un total de 40g y el diseño fue completamente aleatorizado. Tabla 4. Diseño de experimentos para la elaboración de granulados, considerando que en cada grupo, se utiliza una diferente CD.

Tabla 4. Diseño de experimento para la elaboración de gránulos

Mezcla	FACTORES							
	Paracetamol Lote: Y152381		CMC Lote: P-018		CD Lote: AR1187		PVP Lote: S-011	
	%	g	%	g	%	g	%	g
A	50	20	4	1.6	0	0	0	0
B	50	20	0	0	0	0	5	2

 Casa abierta al tiempo UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA XOCHIMILCO	UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA UNIDAD XOCHIMILCO		 <small>Investigación y Desarrollo Tecnológico de la UAM-X</small>
	Proyecto de investigación para servicio social		
TÍTULO:	DESARROLLO DE UN COPROCESADO POR GRANULACIÓN HÚMEDA PARA MEJORAR LA SOLUBILIDAD DE PARACETAMOL		Página 23 de 46

C	50	20	1.32	0.528	47.03	6.6	1.65	0.66
D	50	20	0	0	47.5	10	2.5	1
E	50	20	2	0.8	0	0	2.5	1
F	50	20	0	0	50	20	0	0
G	50	20	2	0.8	48	10	0	0

9.3.1 Elaboración de gránulos

Por cada mezcla se pesaron las materias primas en balanza analítica SHIMADZU y se colocaron en el mezclador de pantalón (Figura 9) a 30 rpm durante 5 min, posteriormente se vació en una charola para comenzar la humectación del polvo con la ayuda de un atomizador con agua destilada

Para determinar si la humectación del polvo es la adecuada, se deberá mantener una especie de masa moldeada al tomar un poco y ejercer un poco de presión con la mano. Al tener una buena humectación, se pasa por un tamiz con una malla de 1.41 mm (Figura 10) y se colocó en la estufa a una temperatura de 60°C



Figura 9. Mezclador de pantalón



Figura 10. Tamiz con malla de 1.41mm

Se hizo un registro del porcentaje de humedad antes de colocarlo en la estufa, hasta obtener un porcentaje de 1-1.5%, con ayuda de la termobalanza ROCA DSH-50-10 (Figura 11). Cuando se obtuvo el % de humedad óptimo, se pasó por un tamiz con

 <p>Casa abierta al tiempo UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA XOCHIMILCO</p>	UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA UNIDAD XOCHIMILCO	
TÍTULO:	DESARROLLO DE UN COPROCESADO POR GRANULACIÓN HÚMEDA PARA MEJORAR LA SOLUBILIDAD DE PARACETAMOL	Página 24 de 46

una malla de 0.297 mm (Figura 12) y se guardó en una bolsa para realizar pruebas posteriormente.

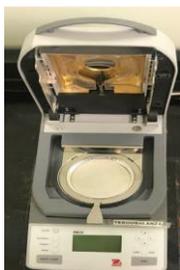


Figura 11. Termobalanza ROCA
DSH-50-10



Figura 12. Tamiz con malla de 0.297mm

9.4 Valoración del paracetamol

9.4.1 Curva de calibración

9.4.1.1 Solución Stock

Se pesaron 12 mg de Paracetamol y se colocaron en un matraz aforado de 50 mL, se agregó 1 mL de metanol para ayudar a disolver el paracetamol, se añadió agua destilada poco a poco hasta lograr disolver por completo el paracetamol y hasta llegar al aforo. Esta solución se realizó por triplicado.

9.4.1.2 Soluciones

A partir de la solución Stock (previamente filtrada) se prepararon 5 soluciones en matraces de 10 mL, se tomaron alícuotas de 0.1 mL, 0.3 mL, 0.5 mL, 0.7 mL y 0.9 mL respectivamente y se leyeron en el espectro UV-vis Perkin Elmer a una longitud de onda de 243 nm. Se realizó por triplicado.

 <p>Casa abierta al tiempo UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA XOCHIMILCO</p>	UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA UNIDAD XOCHIMILCO	
TÍTULO:	DESARROLLO DE UN COPROCESADO POR GRANULACIÓN HÚMEDA PARA MEJORAR LA SOLUBILIDAD DE PARACETAMOL	Página 25 de 46

9.4.2 Preparación de las muestras con los gránulos de las mezclas

Con base a la curva de calibración de paracetamol, se calcularon los miligramos que se requieren de cada granulado para cuantificar 12 µg/ mL de paracetamol. Cabe mencionar que la mezcla F es la única que suma 40 g de granulado, sin embargo las mezclas restantes fueron ajustadas con base al diseño de mezclas y a la cantidad máxima utilizada de los excipientes para su producción y no obtener un efecto tóxico. Se realizaron los siguientes cálculos para los miligramos requeridos para la solución Stock de cada gránulo.

Mezcla A

$$20\ 000\ \text{mg de paracetamol} \rightarrow 21\ 600\ \text{mg granulado}$$

$$12\ \text{mg de paracetamol} \rightarrow \mathbf{x = 12.96\ \text{mg de granulado}}$$

Mezcla B

$$20\ 000\ \text{mg de paracetamol} \rightarrow 22\ 000\ \text{mg granulado}$$

$$12\ \text{mg de paracetamol} \rightarrow \mathbf{x = 13.2\ \text{mg de granulado}}$$

Mezcla C

$$20\ 000\ \text{mg de paracetamol} \rightarrow 27\ 788\ \text{mg granulado}$$

$$12\ \text{mg de paracetamol} \rightarrow \mathbf{x = 16.6728\ \text{mg de granulado}}$$

Mezcla D

$$20\ 000\ \text{mg de paracetamol} \rightarrow 31\ 000\ \text{mg granulado}$$

$$12\ \text{mg de paracetamol} \rightarrow \mathbf{x = 18.6\ \text{mg de granulado}}$$

Mezcla E

$$20\ 000\ \text{mg de paracetamol} \rightarrow 21\ 800\ \text{mg granulado}$$

$$12\ \text{mg de paracetamol} \rightarrow \mathbf{x = 13.08\ \text{mg de granulado}}$$

Mezcla F

$$20\ 000\ \text{mg de paracetamol} \rightarrow 40\ 000\ \text{mg granulado}$$

 <p>Casa abierta al tiempo UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA XOCHIMILCO</p>	UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA UNIDAD XOCHIMILCO	
TÍTULO:	DESARROLLO DE UN COPROCESADO POR GRANULACIÓN HÚMEDA PARA MEJORAR LA SOLUBILIDAD DE PARACETAMOL	Página 26 de 46

12 mg de paracetamol → x = 24 mg de granulado

Mezcla G

20 000 mg de paracetamol → 30 800 mg granulado

12 mg de paracetamol → x = 18.48 mg de granulado

9.4.2.1 Solución Stock

Se pesó la cantidad obtenida en los cálculos realizados previamente y se colocaron en un matraz aforado de 50 mL respectivamente, se agregó 1 mL de metanol y se comenzó a disolver y finalmente se agregó agua destilada poco a poco hasta disolver por completo y aforar.

9.4.2.2 Soluciones de granulados

Se prepararon tomando 0.5 mL de la solución Stock (previamente filtrado) en un matraz aforado de 10 mL con agua destilada. Se leyeron en el espectro UV-vis Perkin Elmer a una longitud de onda de 243 nm. Cada solución se realizó por triplicado

9.5 Voltamperometría diferencial de pulso

9.5.1 Curva de calibración de paracetamol

Se realizó una curva de calibración de paracetamol, las muestras se realizaron de la misma manera que el punto **9.4.1** y se agregó 1 mL de solución amortiguadora 0.1 M KCl. La velocidad de barrido fue de 50 mVs⁻¹ con una ventana de potencial de -50 mV a -1000 mV, una amplitud de pulso de 50 mV y un tiempo de pulso de 200 ms.

9.5.2 Estudio electroquímico de los gránulos con mejor solubilidad

Para estudiar el comportamiento del paracetamol y los gránulos realizados, se realizaron las muestras de los gránulos que presentaron mejor solubilidad, tal y

 Casa abierta al tiempo UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA XOCHIMILCO	UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA UNIDAD XOCHIMILCO	 <small>UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA XOCHIMILCO</small>
	Proyecto de investigación para servicio social	
TÍTULO:	DESARROLLO DE UN COPROCESADO POR GRANULACIÓN HÚMEDA PARA MEJORAR LA SOLUBILIDAD DE PARACETAMOL	Página 27 de 46

como se señala en el punto **9.4.1.2** por voltamperometría cíclica, se utilizó una solución de KCl 1 M como electrolito de soporte. Se utilizó una velocidad de barrido de 1 Vs-1 en una ventana de potencial de -0.5 mV a 1 V. La solución se mantuvo en agitación por 30 segundos y posteriormente se leyó.

10. RESULTADOS Y DISCUSION

10.1 Pruebas de identidad de materias primas

Tabla 5. Pruebas de identidad para las materias primas

PARACETAMOL			
Prueba	Reportado	Obtenido	Criterio
Apariencia	Polvo blanco cristalino, inodoro	Polvo blanco cristalino	Cumple
pH	5.1 – 6.5	6.2	Cumple
Punto de fusión	169°C – 172 °C	170 °C	Cumple
Pérdida por secado	No más del 0.5%	0.02013%	Cumple
Residuo de ignición	No más del 0.5%	0.0553%	Cumple
Solubilidad	Fácilmente soluble en alcohol y metanol, soluble en acetona, agua caliente y en solución de NaOH 1N	Cumple	

CARBOXIMETILCELULOSA SÓDICA (CMC)

Prueba	Reportado	Obtenido	Criterio
Apariencia	Polvo amarillento, inodoro	Polvo amarillento	Cumple
pH	6-8	6	Cumple
Punto de fusión	227 °C – 252°C	250° C	Cumple
Solubilidad	Soluble en agua (gelifica)	Cumple	

POLIVINILPIRROLIDONA (PVP)

Prueba	Reportado	Obtenidos	Criterios
Apariencia	Polvo blanco, inodoro	Polvo blanco	Cumple
pH	1.5 – 5	5	Cumple
Punto de fusión	150 °C	148-151 °C	Cumple
Solubilidad	Soluble en agua y alcohol	Cumple	

α- CICLODEXTRINA

Prueba	Reportado	Obtenidos	Criterios
Apariencia	Polvo blanco, inodoro	Polvo blanco	Cumple
Residuo de ignición	< ò = 0.1%	0.05%	Cumple

pH	6.7	6.5	Cumple
β- CICLODEXTRINA			
Prueba	Reportado	Obtenidos	Criterios
Apariencia	Polvo blanco, inodoro	Polvo blanco	Cumple
Residuo de ignición	< δ = 0.1%	0.0275%	Cumple
pH	5-8	7.1	Cumple
γ- CICLODEXTRINA			
Prueba	Reportado	Obtenidos	Criterios
Apariencia	Polvo blanco, inodoro	Polvo blanco	Cumple
Residuo de ignición	< δ = 0.1%	0.06%	Cumple
pH	5-8	6.82	Cumple

Las pruebas de identidad como se observa en la tabla 5, si cumplen con lo establecido en la FEUM, por lo que se asegura que la materia prima usada para la realización de los granulados es la adecuada. En el caso de la prueba de solubilidad en agua la CMC y PVP se solubilizaron sin problema alguno, por otro lado, la solubilidad del paracetamol en agua no se pudo observar una homogeneidad.

 <p>Casa abierta al tiempo UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA XOCHIMILCO</p>	UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA UNIDAD XOCHIMILCO	
	Proyecto de investigación para servicio social	
TÍTULO:	DESARROLLO DE UN COPROCESADO POR GRANULACIÓN HÚMEDA PARA MEJORAR LA SOLUBILIDAD DE PARACETAMOL	
		Página 30 de 46

10.2 Pruebas reológicas de materias primas

Tabla 6 Propiedades reológicas de las materias primas antes de realizar los granulados.
La tabla 6 muestra las pruebas reológicas realizadas a las materias primas antes de

Materia Prima	Índice de Carr	Propiedad de flujo de acuerdo al índice de Hausner	Índice de Hausner	Fluidez de acuerdo al índice de Carr	Ángulo de reposo	Fluidez de acuerdo al ángulo de reposo
Paracetamol	40%	Extremadamente malas	1.67	Extremadamente malas	40.52	Aceptable
CMC	28.7%	Pobres	1.40	Pobres	36.91	Aceptable
PVP	23.2%	Aceptables	1.30	Pobres	26.91	Buena
α - CD	22.01	Aceptables	1.31	Aceptables	32.5	Aceptable
β - CD	27.45	Pobres	1.36	Pobres	38.41	Aceptable
γ - CD	20.98	Aceptables	1.28	Aceptables	33.95	Aceptable

realizar el proceso de granulación, se observa que de acuerdo a la FEUM, el paracetamol posee propiedades de flujo extremadamente malas y por lo tanto su índice de compresibilidad también es malo. Al contrario del paracetamol, las ciclodextrinas a utilizar tienen un flujo aceptable, sin embargo la CMC y la γ - CD tienen un flujo pobre de acuerdo al índice de Hausner.

 Casa abierta al tiempo UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA XOCHIMILCO	UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA UNIDAD XOCHIMILCO	 <small>Investigación y Desarrollo Tecnológico de la Universidad Autónoma Metropolitana Xochimilco</small>
	Proyecto de investigación para servicio social	
TÍTULO:	DESARROLLO DE UN COPROCESADO POR GRANULACIÓN HÚMEDA PARA MEJORAR LA SOLUBILIDAD DE PARACETAMOL	
		Página 31 de 46

10.3 Pruebas reológicas de los granulados

Tabla 7. Propiedades reológicas de cada co-procesado después de realizar la granulación

CD	Granulado	Índice de Hausner	Propiedad de flujo de acuerdo al índice de Hausner	Índice de Carr	Fluidez de acuerdo al índice de Carr	Ángulo de reposo	Fluidez de acuerdo al ángulo de reposo
α- CICLODEXTRINA	A	1.44	Pobres	30.81	Pobres	41.5	Aceptable
	B	1.37	Pobres	27.58	Pobres	40.22	Aceptable
	C	1.41	Pobres	29.16	Pobres	38.11	Aceptable
	D	1.29	Aceptables	21.72	Aceptables	35.57	Aceptable
	E	1.56	Muy Pobres	36	Muy Pobres	40.12	Aceptable
	F	1.26	Aceptables	20	Aceptables	41.24	Aceptable
	G	1.4	Pobres	28.57	Pobres	40.63	Aceptable
β- CICLODEXTRINA	A	1.53	Muy pobres	34.79	Muy pobres	41.09	Aceptable
	B	1.35	Pobres	26.08	Pobres	35.29	Aceptable
	C	1.26	Aceptables	20.83	Aceptables	35.62	Aceptable
	D	1.5	Pobres	33.33	Pobres	36.82	Aceptable
	E	1.38	Pobres	28	Pobres	39.62	Aceptable
	F	2.06	Extremadamente malas	73.91	Extremadamente malas	35.73	Aceptable
	G	1.46	Muy pobres	31.81	Muy pobres	37.92	Aceptable
γ- CICLODEXTRINA	A	1.43	Pobres	30.43	Pobres	40.63	Aceptable
	B	1.33	Pobres	26.83	Pobres	36.82	Aceptable
	C	1.26	Aceptables	20.83	Aceptables	35.39	Aceptable
	D	1.46	Muy pobres	31.81	Muy pobres	36.40	Aceptable
	E	2.06	Extremadamente malas	73.91	Extremadamente malas	42.95	Aceptable
	F	2.06	Extremadamente malas	73.91	Extremadamente malas	36.10	Aceptable
	G	1.46	Muy pobres	31.81	Muy pobres	37.48	Aceptable

 <p>Casa abierta al tiempo UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA XOCHIMILCO</p>	UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA UNIDAD XOCHIMILCO	
	Proyecto de investigación para servicio social	
TÍTULO:	DESARROLLO DE UN COPROCESADO POR GRANULACIÓN HÚMEDA PARA MEJORAR LA SOLUBILIDAD DE PARACETAMOL	Página 32 de 46

Como se observa en la tabla 7 los granulados que presentaron un flujo aceptable de acuerdo al índice de Hausner y una compresibilidad aceptable de acuerdo al índice de Carr, con α - CD, son la mezcla D (10 g α - CD y 1 g PVP) y F (20 g α - CD). Dentro de los grupos con β - CD y γ - CD, la que presentó mejor flujo y compresibilidad de acuerdo a los índices obtenidos fue la mezcla C (0.52 g CMC y 6.6 g β - CD). Estas formulaciones puede ser una opción para ser empleadas para usos futuros en la compresión, ya que estas características favorecerán en la fabricación de comprimidos haciendo que se utilicen menos excipientes para la mejora de dichas características, por lo tanto disminuirá el costo de su fabricación. Sin embargo es necesario realizar más estudios a gran escala.

10.4 Determinación de solubilidad de los granulados

La figura 13 representa la curva de calibración utilizada para la evaluación espectrofotométrica del contenido de paracetamol liberado en los diferentes gránulos, la cual se construyó a partir del promedio de las absorbancias obtenidas. Como se observa la curva de calibración de paracetamol presenta una linealidad de 0.9995 que se considera aceptable de acuerdo con la guía de validación de métodos analíticos que especifica que este valor debe de ser mayor o igual a 0.98²⁷, por lo tanto, la curva de calibración realizada es confiable para para la determinación de paracetamol en los granulados.

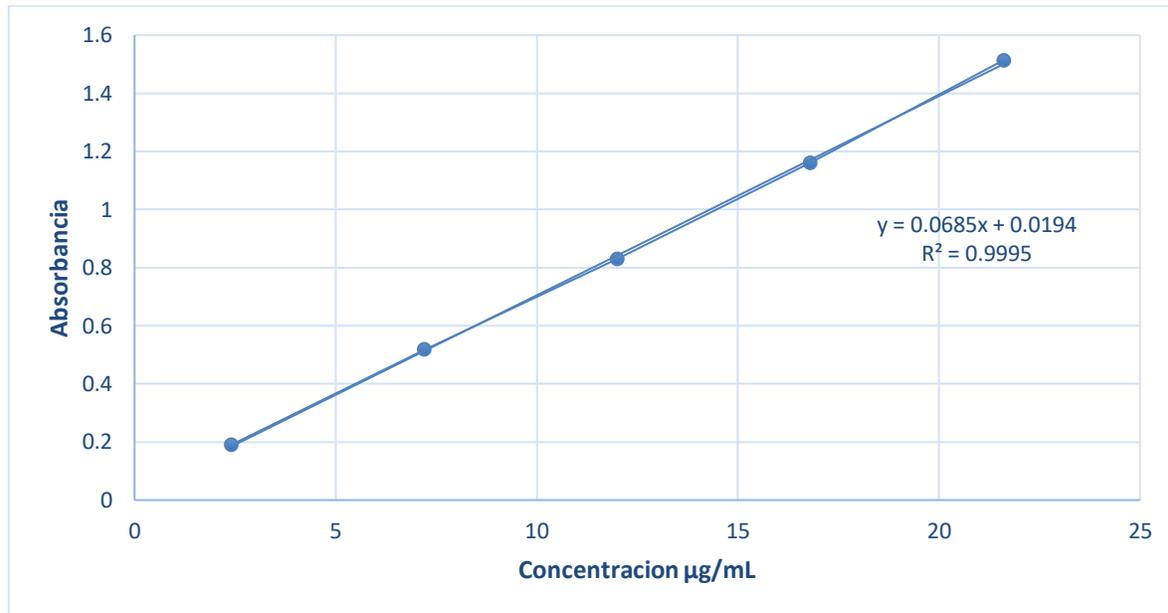


Figura 13. Curva de calibración espectrofotométrica de paracetamol.

A continuación, se muestra en la tabla 7 el promedio de las absorbancias obtenidas al evaluar el contenido de paracetamol de cada granulado por UV-Vis. Se calculó el coeficiente de variación (CV) con el fin de analizar la variabilidad entre las absorbancias de sus repeticiones de las soluciones, como se observa el % de CV presenta valores menores que el 3% lo cual se considera una variación aceptable y se puede realizar un promedio total de ambos granulados²⁷.

 Casa abierta al tiempo UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA XOCHIMILCO	UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA UNIDAD XOCHIMILCO	 <small>Investigación y Desarrollo Tecnológico de la UAM-X</small> <small>UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA</small> <small>XOCHIMILCO</small>
	Proyecto de investigación para servicio social	
TÍTULO:	DESARROLLO DE UN COPROCESADO POR GRANULACIÓN HÚMEDA PARA MEJORAR LA SOLUBILIDAD DE PARACETAMOL	

Tabla 7. Promedio de absorbancias de paracetamol contenido en cada granulado

Ciclodextrina	Granulado	Promedio Absorbancias	CV %
α -ciclodextrina	A	0.786	0.246
	B	0.809	0.724
	C	0.78	0.495
	D	0.821	0.002
	E	0.787	0.005
	F	0.81	0.72
	G	0.822	0.318
β -ciclodextrina	A	0.784	0.511
	B	0.804	0.3001
	C	0.783	0.585
	D	0.832	0.279
	E	0.7854	0.414
	F	0.846	0.475
	G	0.776	0.456
γ -ciclodextrina	A	0.778	1.12
	B	0.803	0.347
	C	0.7097	0.812
	D	0.817	0.5
	E	0.808	0.696
	F	0.826	0.617
	G	0.899	1.01

 Casa abierta al tiempo UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA XOCHIMILCO	UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA UNIDAD XOCHIMILCO	 <small>Investigación y Desarrollo Tecnológico de la UAM-X</small>
	Proyecto de investigación para servicio social	
TÍTULO:	DESARROLLO DE UN COPROCESADO POR GRANULACIÓN HÚMEDA PARA MEJORAR LA SOLUBILIDAD DE PARACETAMOL	
		Página 35 de 46

En la tabla 8 se muestra la comparación de la concentración de paracetamol disuelto de los granulados la cual se calculó a partir de la absorbancia total y utilizando la ecuación de la curva de calibración UV-VIS. Considerando el valor teórico esperado del ingrediente activo, se calculó posteriormente el porcentaje de paracetamol soluble. Como se observa la concentración cuantificada de paracetamol de cada granulado es menor al valor teórico esperado del mismo, esto se debe a que la cuantificación del paracetamol en las soluciones se ve afectada por tener una baja solubilidad. La forma I de paracetamol utilizado comercialmente para la industria farmacéutica es un polimorfo estable. Sin embargo, la distribución y orientación del grupo OH en la superficie de este polimorfo altera la solubilidad en agua del mismo compuesto químico²⁴.

Tabla 8. Concentración $\mu\text{g} / \text{mL}$ de paracetamol en cada granulado

Ciclodextrina	Granulados	Concentración teórica $\mu\text{g} / \text{mL}$	Concentración real $\mu\text{g} / \text{mL}$
α -ciclodextrina	A	12	11.19
	B	12	11.53
	C	12	11.103
	D	12	11.71
	E	12	11.201
	F	12	11.54
	G	12	11.72
β -ciclodextrina	A	12	11.16
	B	12	11.45
	C	12	11.15
	D	12	11.86
	E	12	11.18
	F	12	10.69
	G	12	11.04

 <p>Casa abierta al tiempo UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA XOCHIMILCO</p>	UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA UNIDAD XOCHIMILCO	
	Proyecto de investigación para servicio social	
TÍTULO:	DESARROLLO DE UN COPROCESADO POR GRANULACIÓN HÚMEDA PARA MEJORAR LA SOLUBILIDAD DE PARACETAMOL	

γ -ciclodextrina	A	12	11.08
	B	12	11.43
	C	12	83.98
	D	12	11.64
	E	12	11.51
	F	12	11.78
	G	12	12.83

En la tabla 9 se muestra la concentración (g) de PVP, CMC y ciclodextrina utilizada en cada formulación y el % soluble de paracetamol cuantificado en los diferentes granulados. Haciendo una comparación global, los resultados muestran que el granulado G con γ -CD presentó un mayor porcentaje de solubilidad de 99.02% , el cual en su formulación tiene el 50% de ciclodextrina, por el contrario el granulado C del grupo de γ -CD obtuvo un menor porcentaje soluble de 83.98 %, siendo su formulación: 0.528 g CMC, 6.6 γ -CD y 0.66 PVP, los granulados que no contenían ningún tipo de CD tuvieron un % de solubilidad mayor al obtenido por el granulado C del grupo de γ -CD Para corroborar estos resultados y analizar la influencia del PVP, CMC y CD de la formulación de los granulados sobre el % de solubilidad del paracetamol se utilizó un gráfico de trazas Fig 14 que se construyeron a partir del diseño de mezclas. Como se demuestra en los gráficos, en los 3 tipos de CD utilizadas, la CMC ejerce un efecto negativo, por lo que el porcentaje soluble de paracetamol se ve afectado cuando la concentración de CMC aumenta.

En la figura 9.A) y 9.C), se observa que la α -CD y γ -CD respectivamente, tienen un efecto positivo sobre el % soluble de paracetamol de cada co-procesado, debido a que el % aumenta con respecto a su concentración empleada en cada formulación y el componente PVP no tiene un efecto considerable sobre esta variable de respuesta cuando la α -CD se encuentra presente, a pesar de que es importante que la PVP se encuentre presente. Al contrario, en la figura 9.B), se observa que la β -CD, no tiene un efecto considerable sobre esta variable de respuesta, sin embargo es importante que se encuentre presente para que el componente PVP pueda

 Casa abierta al tiempo UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA XOCHIMILCO	UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA UNIDAD XOCHIMILCO	 <small>Investigación y Desarrollo Tecnológico de la UAM-X</small>
	Proyecto de investigación para servicio social	
TÍTULO:	DESARROLLO DE UN COPROCESADO POR GRANULACIÓN HÚMEDA PARA MEJORAR LA SOLUBILIDAD DE PARACETAMOL	Página 37 de 46

ejercer un efecto positivo sobre la solubilidad. De acuerdo con Brewster, T. y Loftsson, T.²⁹ menciona que las CD naturales, en particular β -CD, tienen una solubilidad acuosa limitada, lo que significa que los complejos resultantes de la interacción de los lipófilos con estos CD también pueden ser poco solubles.

Tabla 9. Concentración (g) de los excipientes y porcentaje de solubilidad de cada granulado

Granulado	Concentración (g)			%Solubilidad
	PVP	CMC	α -CD	
A	0	1.6	0	93.28
B	2	0	0	96.07
C	0.66	0.528	6.6	92.53
D	1	0	10	97.59
E	1	0.8	0	93.35
F	0	0	20	96.13
G	0	0.8	10	97.63
Granulado	PVP	CMC	β -CD	%Solubilidad
A	0	1.6	0	93.01
B	2	0	0	95.42
C	0.66	0.528	6.6	92.93
D	1	0	10	98.85
E	1	0.8	0	93.19
F	0	0	20	89.04
G	0	0.8	10	92.04
Granulado	PVP	CMC	γ -CD	%Solubilidad
A	0	1.6	0	92.33
B	2	0	0	95.29
C	0.66	0.528	6.6	83.98

D	1	0	10	96.98
E	1	0.8	0	95.95
F	0	0	20	98.18
G	0	0.8	10	99.02

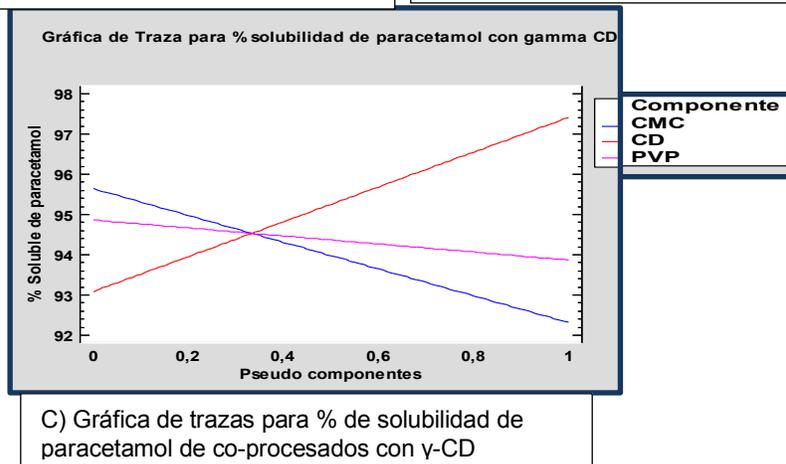
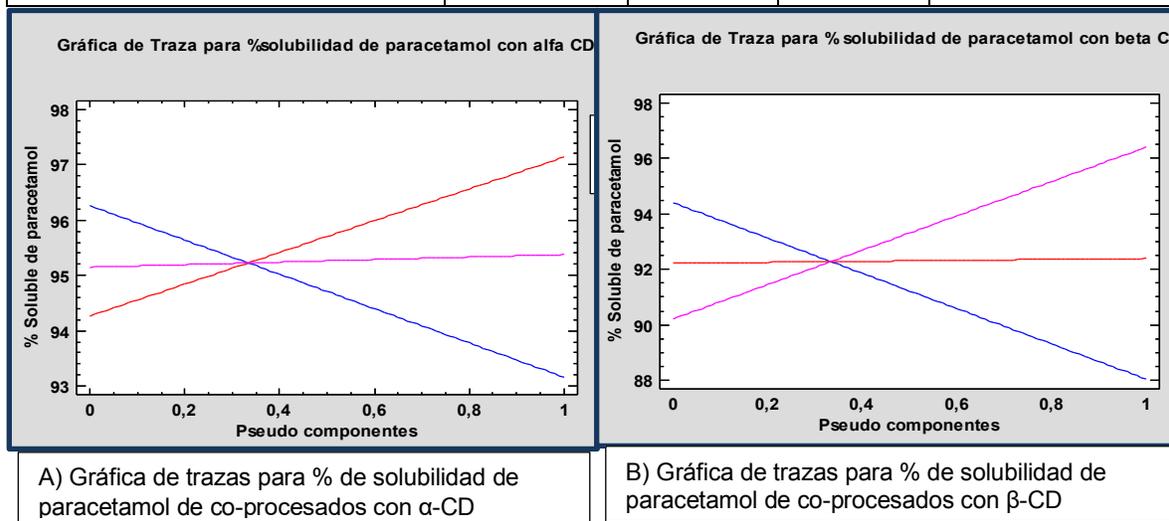


Figura 14. Gráficas de trazas para %de solubilidad de paracetamol de co-procesados con α -CD (A), β -CD (B) y γ -CD (C)

El principal desafío para la preparación de formulaciones orales se debe a la escasa biodisponibilidad de los fármacos. La solubilidad es uno de los factores clave que afectan la biodisponibilidad del fármaco. Existen ciertos sistemas para mejorar la

 <p>Casa abierta al tiempo UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA XOCHIMILCO</p>	UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA UNIDAD XOCHIMILCO	
	Proyecto de investigación para servicio social	
TÍTULO:	DESARROLLO DE UN COPROCESADO POR GRANULACIÓN HÚMEDA PARA MEJORAR LA SOLUBILIDAD DE PARACETAMOL	Página 39 de 46

biodisponibilidad del fármaco y el uso de ciclodextrinas (CD) es una de las alternativas prometedoras para mejorar la solubilidad acuosa y la velocidad de disolución de las moléculas del fármaco³⁰. Con los resultados se puede establecer que la concentración de α -CD y γ -CD en la formulación del granulado si influyen en la solubilidad del paracetamol, sin embargo se observa que necesitan de la presencia de PVP para la mejora de la solubilidad del paracetamol, ya que aparentemente se observa son coadyuvantes. Debido a que el paracetamol presenta una estructura polimorfa que refleja su capacidad para adoptar variaciones en las formas de empaquetamiento molecular afectando su grado de solubilidad³¹. Varios estudios como el de Haddi., *et al*, y Ortega, L, et. Al.⁸ han demostrado que la utilización de polímeros como el PVP tiene la capacidad de interactuar con el paracetamol en solución acuosa uniéndose mediante la formación de enlaces de hidrógeno inhibiendo su cristalización y favoreciendo su solubilidad. Esta capacidad de las ciclodextrinas se debe a que tienen la capacidad de formar complejos de inclusión de tipo huésped-huésped no covalentes, gracias a su cavidad interna relativamente hidrófoba que está disponible para la encapsulación molecular de fármacos³⁰. A pesar de que en el presente trabajo la β -CD no mostró un gran impacto en la solubilidad, existen estudios que revelan que al utilizar las modificaciones de esta ciclodextrina: Hidroxipropil β -CD y metil β -CD1; mejoran la solubilidad del paracetamol en agua, además de que presentan mayor estabilidad³⁰, ya que las ciclodextrinas se forman rápidamente con el fármaco y estas partículas moleculares hidratadas discretas pueden obtener mejor parte del grupo hidroxilo hidrófilo en la entrada de la cavidad de la ciclodextrina, las moléculas hidratantes del agua pueden interactuar activamente con el grupo hidroxilo en el borde de la ciclodextrina o simplemente pueden proteger la molécula del fármaco hidrofóbico de ser repelida por el grupo hidroxilo¹⁸.

 <p>Casa abierta al tiempo UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA XOCHIMILCO</p>	UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA UNIDAD XOCHIMILCO	
	Proyecto de investigación para servicio social	
TÍTULO:	DESARROLLO DE UN COPROCESADO POR GRANULACIÓN HÚMEDA PARA MEJORAR LA SOLUBILIDAD DE PARACETAMOL	Página 40 de 46

Cabe mencionar que es necesario realizar más estudios, teniendo en cuenta más variables de estudio, ya que el complejo que existe en equilibrio depende de la concentración de la ciclodextrina, el huésped y el agua. La unión puede romperse con el cambio en el pH y la temperatura de la solución, lo que lleva a la ruptura de hidrógeno o enlaces iónicos entre el huésped y el huésped¹⁸.

Por lo contrario, la CMC es un derivado de la celulosa, químicamente es la sal sódica de la carboximetilcelulosa, se obtiene mediante el tratamiento de la celulosa del algodón o de maderas, modificada químicamente, dentro de sus propiedades físicas es soluble en agua fría y caliente, sin embargo al igual que todos los polímeros solubles en agua, las partículas de CMC tienen la tendencia a aglomerarse y formar grumos cuando es humectada, por lo cual es mayormente utilizado como emulsificante y como agente suspensor en la preparación de suspensiones³². Este efecto se ve reflejado por su capacidad de crear una barrera protectora mediante la asociación de cadenas de doble hélice, con cadenas más largas para formar una red continua, este fenómeno ocurre a concentraciones relativamente altas (10-20%)³³. Por tanto, se demuestra el efecto en la formulación reflejándose que los granulados que contenían CMC, presentaron menor porcentaje de solubilidad del paracetamol.

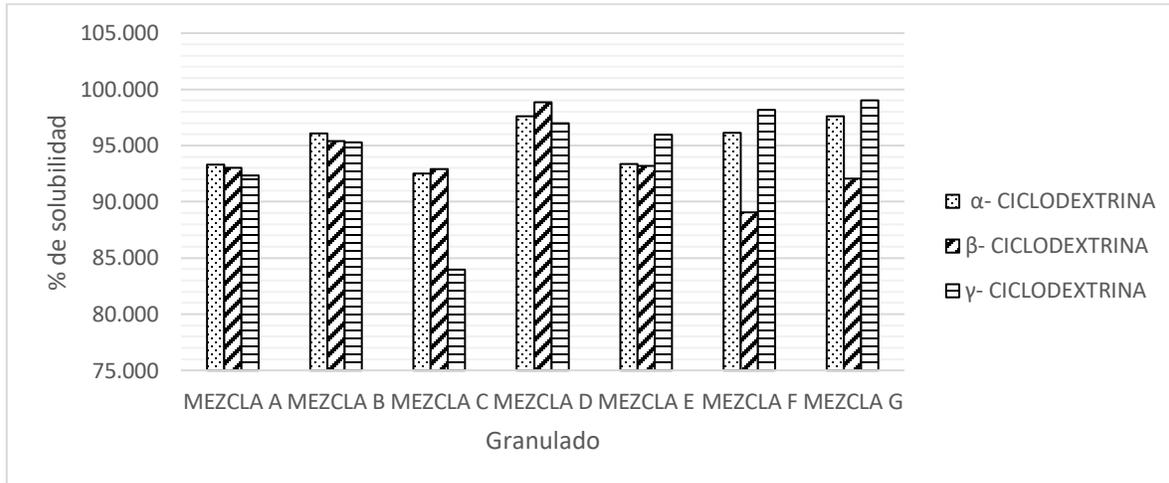


Figura 16. Comparación del porcentaje de solubilidad de paracetamol de las distintas formulaciones

Tabla 10. % de solubilidad de cada una de las mezclas con su respectiva CD, y con su % de coeficiente de variación (%CV)

CICLODEXTRINA	MEZCLA A	MEZCLA B	MEZCLA C	MEZCLA D	MEZCLA E	MEZCLA F	MEZCLA G
α- CICLODEXTRINA	93.280	96.068	92.528	97.586	93.349	96.131	97.625
β- CICLODEXTRINA	93.007	95.423	92.932	98.854	93.192	89.044	92.041
γ- CICLODEXTRINA	92.328	95.290	83.978	96.983	95.951	98.178	99.020
PROMEDIO	92.872	95.594	89.813	97.808	94.164	94.451	96.229
VARIANZA	0.240	0.173	25.572	0.912	2.402	22.975	13.638
DESV. EST.	0.490	0.416	5.057	0.955	1.550	4.793	3.693
CV	0.005	0.004	0.056	0.010	0.016	0.051	0.038
%	0.528	0.435	5.631	0.976	1.646	5.075	3.838

En la figura 16 se presenta el % de solubilidad que obtuvo cada mezcla con su respectiva formulación, como se puede observar, el porcentaje de solubilidad de las mezclas A, B y E son similares (%CV: 0.52, 0.4354 y 1.645. Tabla 10), debido a que dentro de su formulación no contienen ningún tipo de CD y por lo tanto contienen la misma cantidad de excipientes. Sin embargo, se observa un aumento del % de solubilidad en la mezcla D por parte de los 3 tipos de CD y con un %CV aceptable.

 <p>Casa abierta al tiempo UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA XOCHIMILCO</p>	UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA UNIDAD XOCHIMILCO	
	Proyecto de investigación para servicio social	
TÍTULO:	DESARROLLO DE UN COPROCESADO POR GRANULACIÓN HÚMEDA PARA MEJORAR LA SOLUBILIDAD DE PARACETAMOL	Página 42 de 46

Por el contrario, la mezcla C arroja un %CV fuera del límite aceptable, debido a que la diferencia de %de solubilidad con γ -CD, con respecto a la formulación con α -CD y β -CD es muy grande

11. Conclusión

Las propiedades reológicas y el % de solubilidad se ven favorecidos en el granulado G con γ -CD, ya que presentó un porcentaje de solubilidad de 99.02%, con un 50 % de ciclodextrina en su formulación. A pesar de que el componente PVP no tiene un efecto considerable sobre esta variable de respuesta, es importante que la PVP se encuentre presente. En los 3 tipos de CD utilizadas, la CMC ejerce un efecto negativo, por lo que el porcentaje soluble de paracetamol se ve afectado cuando la concentración de CMC aumenta. Se recomienda realizar más experimentos y nuevas formas farmacéuticas que permiten confirmar o mejorar los resultados obtenidos para el paracetamol

 <p>Casa abierta al tiempo UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA XOCHIMILCO</p>	UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA UNIDAD XOCHIMILCO	
	Proyecto de investigación para servicio social	
TÍTULO:	DESARROLLO DE UN COPROCESADO POR GRANULACIÓN HÚMEDA PARA MEJORAR LA SOLUBILIDAD DE PARACETAMOL	Página 43 de 46

12. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Horter, D., Dressman, J.B. (2001). Influence of physicochemical properties of drug in the gastrointestinal tract.. *Drug Deliv. Rev.* 46 (1), 75–87.
2. Gutierrez, M. 2006. Administrar para la calidad/ Quality administration. Conceptos administrativos del control total de calidad. Editorial Limusa. México.
3. De la Vara, R y Gutiérrez, H., (2008). Análisis y diseño de experimentos. Editorial McGraw-Hill Interamericana. 2° edición. México, CDMX, pp. 4-1.
4. Farré, M., Abanades, S., Álvarez, Y., Barral, D., Roset, P., (2004). Paracetamol. *Rev. DOLOR.* 19:5-15
5. Sweetman SC. Martindale (2003). Guía completa de consulta farmacoterapéutica. 1ª ed. Barcelona: Pharma Editores.
6. Brahmkankar, D; Jaiswal, S. (2009) *Biopharmaceutics and Pharmacokinetics. A Treatise* (2 Ed.). New Delhi, India: Vallabh Prakashan.
7. Afrasiabi, H., Sadeghi, F., and Ghazi A. (2003) Increasing the Aqueous Solubility of Acetaminophen in the Presence of Polyvinylpyrrolidone and Investigation of the Mechanisms Involved. *Drug development and industrial pharmacy*, 29 (2), pp. 173–179.
8. Ortega, L., Abad, V., Calderón, G., Hernández, K., Romero, C., (2019). Desarrollo de paracetamol coprocesado con maltodextrina, CMC y PVP por proceso de granulación húmeda. UAM-X.
9. Sirisha, V., Sruthi, B., Namrata, M., Bhavani I., Kirankumar, P. (2012) A review on liquid solid compacts. India.
10. González, I. (2015). *Metodologías biofarmacéuticas en el desarrollo de medicamentos*. M. Á. C. P. M. d. V. B. S. 08-06-15 ed. s.l.: Universidad Miguel Hernández de Elche.
11. Varona, S., Fernandez, J., Rossmann, M., Braeuer, A., (2013). Solubility of Paracetamol and Polyvinylpyrrolidone in Mixtures of Carbon Dioxide, Ethanol,

 <p>Casa abierta al tiempo UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA XOCHIMILCO</p>	UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA UNIDAD XOCHIMILCO	
	Proyecto de investigación para servicio social	
TÍTULO:	DESARROLLO DE UN COPROCESADO POR GRANULACIÓN HÚMEDA PARA MEJORAR LA SOLUBILIDAD DE PARACETAMOL	Página 44 de 46

and Acetone at Elevated Pressures. Journal of chemical & engineering data. Vol. 58, Issue 4.

12. Ahumada, E., (2012). *Estudio fisicoquímico de la solubilidad de acetaminofeno en mezclas polietilenglicol 400 + agua*, Bogotá: s.n.
13. Moriarty, C., Carroll, W., (2016). Paracetamol: pharmacology, prescribing and controversies. Research in practice. Academic department of pediatric, respiratory medicine. University Hospital of the North Midlands.
14. Javaherian, A., & Latifpour, P. (2012). *Acetaminophen: Properties, clinical uses and adverse effects*. Hauppauge: Nova Science Publishers, Incorporated.
15. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM), (2014). Paracetamol. 11va ed. de México: Secretaria de salud
16. Saokham, P., Muankaew, C., Jansook, P., and Loftsson, T., (2018). Solubility of cyclodextrins and drug/cyclodextrin complexes. MDPI. Journal molecules.
17. Otero, F., Torres, J., Alvarez, C., Blanco, J., (2010). Cyclodextrins in drug delivery system. Journal Drug. Departamento de Farmacia y Tecnologia Farmaceutica. Vol. 20 pp. 289-301.
18. Satish, A., Kumal, P., Gejji, S., (2012). Theoretical studies on the encapsulation of paracetamol in the α , β y γ ciclodextrina. Journal of chemical and pharmaceutical research 4(5): 2391-2399.
19. Bilensoy, E. (2011). *Cyclodextrins in pharmaceuticals, cosmetics, and biomedicine: Current and future industrial applications*. Hoboken: John Wiley & Sons, Incorporated.
20. Peng, D., Jin, W., Arts, M., Yang, J., Li, B., Sagis, L. (2020) Effect of CMC degree of substitution and gliadin/CMC ratio on surface rheology and foaming behavior of gliadin/CMC nanoparticles. Food hydrocolloids. Vol. 107. Rev. ELSEVIER.
21. Rowe, R., Sheskey, P., Quinn, M. (2009) Handbook of pharmaceutical excipients. APhA editorial. 6° edición, UKA. pp.118-121.

 <p>Casa abierta al tiempo UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA XOCHIMILCO</p>	UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA UNIDAD XOCHIMILCO	
	Proyecto de investigación para servicio social	
TÍTULO:	DESARROLLO DE UN COPROCESADO POR GRANULACIÓN HÚMEDA PARA MEJORAR LA SOLUBILIDAD DE PARACETAMOL	Página 45 de 46

22. Villafuerte, L. (2011). Los excipientes y su funcionalidad en productos farmacéuticos sólidos. Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional. Vol. 42. pp. 18-39.
23. Ochoa, L., Igartua, M., Hernández, R., Gascón, A., Pedraz, J. (2006). Granulación por fusión en mezcladores granuladores de alta velocidad. Revista de la facultad de química farmacéutica. Universidad de Antioquia, Medellín. Vol. 13. pp. 40-47
24. Sawyer, D., Sobkowiak, A. & Roberts, J., 1995. *Electrochemistry for chemists*. 2nd ed. New York: Wiley.
25. Simić A, Manojlović D, Segan D, Todorović M., (2007). Electrochemical behavior and antioxidant and prooxidant activity of natural phenolics. *Molecules*. 12(10):2327–40.
26. Brčanović, J., Pavlović, A., Mitić, S., Stojanović, G., Manojlović, D., Kaličanin, B., (2013). Cyclic voltammetry determination of antioxidant capacity of cocoa powder, dark chocolate and milk chocolate samples: Correlation with spectrophotometric assays and individual phenolic compounds. *Food Technol Biotechnol*. 51(4):460–70.
27. Colegio nacional de químicos farmacéuticos biólogos A.C., (2002). Métodos analíticos guía de validación.
28. Hernández, E (2016). Acetaminofén: el medicamento más usado en pediatría. *Anestesia en México*, 28 (3), pp 1-4.
29. Brewster, T. y Loftsson, T. (2007) Cyclodextrins as pharmaceutical solubilizers. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 59(7), 645-666.
30. Zehra, I. y Tamer, U., (2019). Fast-dissolving electrospun nanofibrous films of paracetamol/cyclodextrin inclusion complexes. *Applied Surface Science*, 492, 626-633.
31. Islán, A. y Molina, E. (2006). Polimorfismo farmacéutico, repercusiones industriales y farmacocinéticas. *Ámbito farmacéutico*. Vol 25 Num 8.

 <p>Casa abierta al tiempo UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA XOCHIMILCO</p>	UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA UNIDAD XOCHIMILCO	
	Proyecto de investigación para servicio social	
TÍTULO:	DESARROLLO DE UN COPROCESADO POR GRANULACIÓN HÚMEDA PARA MEJORAR LA SOLUBILIDAD DE PARACETAMOL	Página 46 de 46

32. Terà, E. y Escalera, R., (2007). Obtencion de carboximetilcelulosa a partir de linter de algodón. Research Gate.
33. Kanyuck, K., Mills, M., Norton I., (2019) Norton-Welch AB. Temperature influences on network formation of low DE maltodextrin gels. *Carbohydr Polym.* 2019;218:170-178.