



Casa abierta al tiempo
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

UNIDAD XOCHIMILCO

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA

SALUD

**LICENCIATURA EN QUÍMICA FARMACÉUTICA
BIOLÓGICA**

Asesoras:

M. en C. Ortega Almanza Leticia (No. Eco. 35538)

Dra. Alarcón Angeles Georgina (No. Eco. 34432)

Reporte de servicio social

Aplicación del método de dispersión sólida para aumentar la solubilidad en comprimidos de paracetamol.

Presenta:

Martínez Galván Natanael

2183030553

CIUDAD DE MÉXICO, 2023

1. Resumen	4
2. Introducción	4
3. Antecedentes	5
4. Planteamiento	6
5. Justificación	6
6. Objetivos	7
6.1. Objetivo general	7
6.2. Objetivos específicos	7
7. Hipótesis	8
8. Marco teórico	8
Paracetamol	8
Mecanismo de acción	8
Polivinilpirrolidona	9
Dispersión sólida	10
Tipos de dispersiones sólidas	10
Primera generación	10
Segunda generación	11
Tercera generación	11
Cuarta generación	11
Métodos de preparación de dispersiones sólidas	11
Método de evaporación de solvente	11
Método de fusión	12
Método fusión evaporación	12
Método de amasado	12
Caracterización de la dispersión	12
9. Materiales y Métodos	13
Metodología	13
Elaboración de las DS	13
Valoración voltamperométrica de las DS	14
Pruebas de identidad y flujo de materias primas	15
Ángulo de reposo y velocidad de flujo	15
Densidad aparente y compacta	16
Elaboración de las tabletas	16
Pruebas de control de las tabletas	17
Uniformidad de peso y Dimensiones	17
Friabilidad y resistencia a la ruptura/dureza	18
Disolución	18

10. Resultados y discusión	18
Ensayos de Solubilidad	18
Estimación del contenido de principio activo	20
Parámetros de control de los comprimidos.....	20
Disolución.....	21
11. Conclusiones.....	23
12. Referencias.....	23

1. Resumen

Fármacos como el paracetamol con diferentes aplicaciones terapéuticas, son utilizados de manera frecuente, es sabido, además, que la forma farmacéutica más empleada alrededor del mundo son las tabletas o comprimidos, en el desarrollo de medicamentos sólidos de este tipo deben considerarse los parámetros y atributos críticos necesarios para que la eficacia terapéutica del producto terminado sea la deseada. La solubilidad es uno de estos atributos y hoy en día existen múltiples técnicas tecnológicas que pueden mejorarla para de esta forma proveer a los pacientes medicamentos efectivos y seguros.

En este trabajo, estudiamos la aplicación de la técnica de dispersión sólida sobre el principio activo paracetamol/acetaminofén con el fin de mejorar la solubilidad de este en un medio acuoso a temperatura ambiente, diferentes formulaciones fueron evaluadas mediante ensayos de solubilidad y valoración por voltamperometría para determinar cuál de ellas mejoraba considerablemente la solubilidad de este fármaco.

Por último la formulación elegida fue empleada en la elaboración de tabletas con diferentes concentraciones de excipientes para probar la liberación del principio activo a partir de un comprimido.

2. Introducción

El paracetamol (PCT) es probablemente el analgésico no opioide más efectivo, popular y ampliamente usado en el manejo del dolor agudo, según la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) este principio activo es fácilmente soluble en alcohol y metanol; soluble en acetona, agua caliente y en solución de hidróxido de sodio 1 N, sin embargo, en un medio acuoso a temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C) es poco soluble, convirtiéndolo en una molécula de interés para la mejora de solubilidad en dichas condiciones.

La solubilidad es uno de los parámetros más importantes para alcanzar la concentración deseada del fármaco en la circulación sistémica, así como en el sitio de acción; más del 92% de los fármacos enumerados en la FEUM presentan mala solubilidad y permeabilidad. Partiendo de esta premisa, la formulación y el desarrollo de formas farmacéuticas capaces de liberar y administrar en los pacientes, fármacos poco solubles mientras mantienen una estructura química estable, se ha convertido en un reto para los químicos formuladores (Brahmankar & Jaiswal, 2009).

Entre las alternativas de formulación estudiadas para la mejora de solubilidad y con ello de la biodisponibilidad de fármacos poco solubles se encuentra el desarrollo de dispersiones sólidas (DS), dichas dispersiones son una mezcla de productos sólidos, donde encontramos generalmente una matriz hidrofílica y un fármaco hidrofóbico o poco soluble (Vasanthavada *et al.* 2011).

En el caso del fármaco estudiado se propuso a la Polivinilpirrolidona K30 (PVP K30) como excipiente acarreador o matriz ya que se trata de un polímero soluble en agua, se llevó a cabo la fabricación de dispersiones sólidas en tres diferentes proporciones (1:1, 1:2, 2:1) de cada uno de los componentes, con la finalidad de comparar el comportamiento de cada una y elegir aquella que mejorará significativamente la solubilidad del principio activo, para ser empleada en la elaboración de un comprimido, mismo que fue elaborado con base en una matriz de experimentos de un diseño factorial 2^2 y evaluado mediante una prueba de disolución que permitiera conocer la capacidad de liberación del fármaco.

3. Antecedentes

Las dispersiones sólidas son una alternativa tecnológica que se ha empleado de manera exitosa para mejorar la solubilidad de fármacos que carecen de esta propiedad o la presentan a un nivel muy bajo.

En los últimos años los profesionales de la industria farmacéutica han implementado esta técnica a fin de resolver dificultades de liberación de algunos fármacos, en el año 2010 Moreno y colaboradores usaron la técnica de fusión para preparar una dispersión sólida de metronidazol usando polietilenglicol 6000 (PEG 6000) como carrier para mejorar la solubilidad de este principio activo, obteniendo resultados favorecedores con respecto a las formulaciones comerciales (J. A. Moreno Rodríguez, 2010).

Existen muchos polímeros tanto sintéticos como naturales que pueden ser utilizados como portadores en una DS. Los primeros incluyen la polivinilpirrolidona (PVP), polietilenglicoles, crospovidona, polivinilpirrolidona-co-acetato de vinilo y polimetacrilatos, por otro lado, los polímeros naturales están compuestos principalmente por derivados de la celulosa, como la hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa ftalato, acetato de hidroxipropilmetilcelulosa succinato, almidón y azúcares (Analia Simonazzi, 2015).

La PVP con una viscosidad en solución acuosa igual a K30 es utilizada ampliamente en la industria farmacéutica principalmente en formas farmacéuticas sólidas. Un ensayo realizado por investigadores de una Universidad de Jamaica evaluó el uso de polivinilpirrolidona K30 como carrier para la carbamazepina empleando dos métodos distintos para la elaboración de dispersiones sólidas, la evaporación de solvente y el procesamiento de fluidos supercríticos que surge como un método alternativo de evaporación de solventes para formular coprecipitados de partículas de menor tamaño; por otro lado, Aftab y colaboradores usaron la PVP K30 para preparar un DS usando la técnica de amasado, para mejorar la tasa de disolución del Valdecoxib. Esto nos da una idea de la versatilidad de PVP K30 de ser usada como portador polimérico en este tipo de preparaciones. Otra investigación realizada por de Lima y colaboradores en Brasil empleó la PVP K30 para una DS

de praziquantel mejorando de manera importante su perfil de disolución (Sethia, 2003; Aftab *et al.* 2006; Lima, 2009).

4. Planteamiento

La búsqueda de la mejora de la solubilidad ha sido constante desde hace varios años, especialmente para aquellos fármacos que por su deficiente capacidad de solubilizarse en un medio acuoso requieren de un dosaje continuo y en ocasiones alto, que podría conducir a daños al organismo.

El paracetamol o acetaminofén, como ya se mencionó es un fármaco altamente socorrido alrededor del mundo y de fácil acceso para la población en general, solo en México existen alrededor de 400 formas farmacéuticas que contienen dicho principio activo, para algunos pacientes que requieren el uso de analgésicos de manera crónica, el consumo de PCT puede representar un peligro, los efectos secundarios del paracetamol pueden variar desde leves reacciones alérgicas hasta daños a nivel del hígado por envenenamiento causado por altas dosis del fármaco (> 4 g/24 h) y la producción del metabolito N-acetil p-benzoquinona imina (NAPQI) que conduce a la necrosis hepática. Además, recientemente se relacionó al paracetamol con la hipertensión arterial en pacientes que lo consumen de manera crónica, así como daños en el tubo digestivo con dosis superiores a 2.6 g/24 h (Girish Mour, 2005).

El aumento de la solubilidad de un principio activo se traduce en el aumento de la biodisponibilidad de este parámetro depende de la liberación del principio activo desde la forma farmacéutica, su disolución bajo condiciones fisiológicas y su permeación a través de las membranas. Si el proceso de disolución se encuentra bloqueado, es lento o incompleto, el efecto terapéutico buscado resultará ineficiente o nulo (Starkloff *et al.*, 2013).

La cantidad de fármaco biodisponible es también un criterio considerado a la hora de establecer la frecuencia de dosaje de las formas farmacéuticas, cuando la solubilidad es deficiente, la cantidad de fármaco en sangre es menor, lo que implica que será metabolizado y excretado por el cuerpo en un menor tiempo, volviendo necesario que el paciente ingiera otra dosis para mantener el efecto del medicamento. Por tanto, mejorar la solubilidad y biodisponibilidad de fármacos como el paracetamol con riesgos potenciales para pacientes crónicos es una prioridad para los profesionales de la salud y de la industria farmacéutica.

5. Justificación

El paracetamol es un fármaco empleado a nivel global, ya que posee propiedades antipiréticas, analgésicas para tratar el dolor leve o moderado, causado por padecimientos como otalgias, cefaleas y neuralgias, etc., (Milani, 2017). La Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) indica que el paracetamol es moderadamente soluble en agua y soluble en agua caliente (FEUM, 2018).

Todos los fármacos, independientemente de la vía por la cual se administran, deben ser ligeramente soluble en agua para tener eficacia terapéutica. Un aumento en la solubilidad es un aumento en la velocidad de disolución, para que el fármaco pueda absorberse y acceder a la circulación sanguínea para cumplir su función terapéutica (Alarcón, 2017).

Comprender la teoría y los fenómenos de solubilidad permiten, no solo elegir el medio de disolución de un fármaco, si no el uso de cosolventes como una estrategia para aumentar la solubilidad de los fármacos, mejorar su estabilidad física y química (Ahumada, 2012). La reducción del tamaño de partícula aumenta el área superficial, aumentando la solubilidad (Alarcón, 2017).

La dispersión sólida es una técnica que ayuda en el aumento de la solubilidad de principios activos con baja solubilidad, la dispersión sólida es la dispersión del principio activo en un carrier (portador/vehículo) en estado sólido. Siendo los carriers poliméricos más adecuados para la dispersión sólida ya que esta dispersión tiene naturaleza amorfa, algunos polímeros son la polivinilpirrolidona, polietilenglicol, crospovidona, polivinilpirrolidona-co-acetato de vinilo, entre otros (Simonazzi, et al, 2015).

Por lo que en este trabajo se realizará una dispersión sólida de paracetamol con PVP como vehículo para mejorar la solubilidad en comprimidos de paracetamol.

6. Objetivos

6.1. Objetivo general

Aplicar la técnica de dispersión sólida usando como carrier PVP K30, para aumentar la solubilidad del paracetamol y ser empleada en comprimidos de paracetamol.

6.2. Objetivos específicos

- Hacer una revisión bibliográfica de las propiedades del paracetamol y polivinilpirrolidona.
- Revisar el fundamento del proceso de dispersión sólida y los métodos de caracterización.
- Describir y llevar a cabo la metodología para elaboración de comprimidos de paracetamol bajo la técnica de dispersión sólida.
- Realizar las pruebas de control a la formulación sólida obtenida.
- Realizar pruebas de disolución a los comprimidos obtenidos

7. Hipótesis

La solubilidad del paracetamol se verá aumentada al emplear la Polivinilpirrolidona K30 como carrier en la elaboración de una dispersión sólida.

8. Marco teórico

Paracetamol

Paracetamol o acetaminofén son dos posibles formas de llamar un compuesto químico derivado del nombre químico N-acetil-para-aminofenol (Figura 1), fue descubierto por Arnold Chan and Paul Heppa en la década de los 80's accidentalmente al administrar acetanilida a un paciente, notando que lograba disminuir la fiebre significativamente, sin embargo, el antifebril (nombre con el que se comercializaba) cayó en desuso debido a su alta toxicidad. En 1948, Bernard Brodie y Julius Axelrod demostraron que el paracetamol era el metabolito de la acetanilida responsable de su efecto antipirético y analgésico, este descubrimiento revolucionó la industria farmacéutica de los analgésicos (Alfio Bertolini, 2006; NOWAK, 2014).

Dentro de los usos del paracetamol como analgésico la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda que se emplee solo o en combinación con otros fármacos considerando la intensidad del dolor, además es un medicamento de elección en pacientes para quienes los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) están contraindicados.

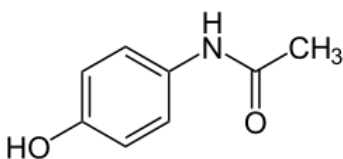


Figura 1. Estructura química de Paracetamol

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción del paracetamol es descrito a partir del de los AINES, debido a que este fármaco comparte algunas características con esta familia de medicamentos excepto su capacidad antiinflamatoria. El efecto antipirético del paracetamol se debe a que este actúa disminuyendo la cantidad del radical catiónico ferriprotoporfirina IX ($\text{Fe}^{4+}=\text{OPP}^{*+}$) producido en la reducción de prostaglandina G_2 (PGG_2) a prostaglandina H_2 (PGH_2), la baja cantidad de $\text{Fe}^{4+}=\text{OPP}^{*+}$, trae consigo la disminución de los radicales de tirosina como Tyr 385 en el área ciclooxigenasa (COX) de la sintasa de prostaglandina H (PGHS) que son esenciales en la oxidación del ácido araquidónico (AA), este efecto se observa en la Figura 2 (NOWAK, 2014).

Por otro lado, la actividad analgésica del paracetamol continúa siendo objeto de investigación, estudios recientes sugieren que este fármaco es capaz de estimular

las vías serotoninérgicas implicadas en la inhibición de las sensaciones dolorosas y de actuar como un profármaco que da lugar a metabolitos activos como la N-araquidonoilfenolamina (AM404) que aumenta la actividad del sistema endocannabinoide incrementando la concentración de cannabinoides endógenos que tienen la capacidad de actuar de forma anti-nociceptiva tanto a nivel de la médula espinal como del cerebro (NOWAK, 2014).

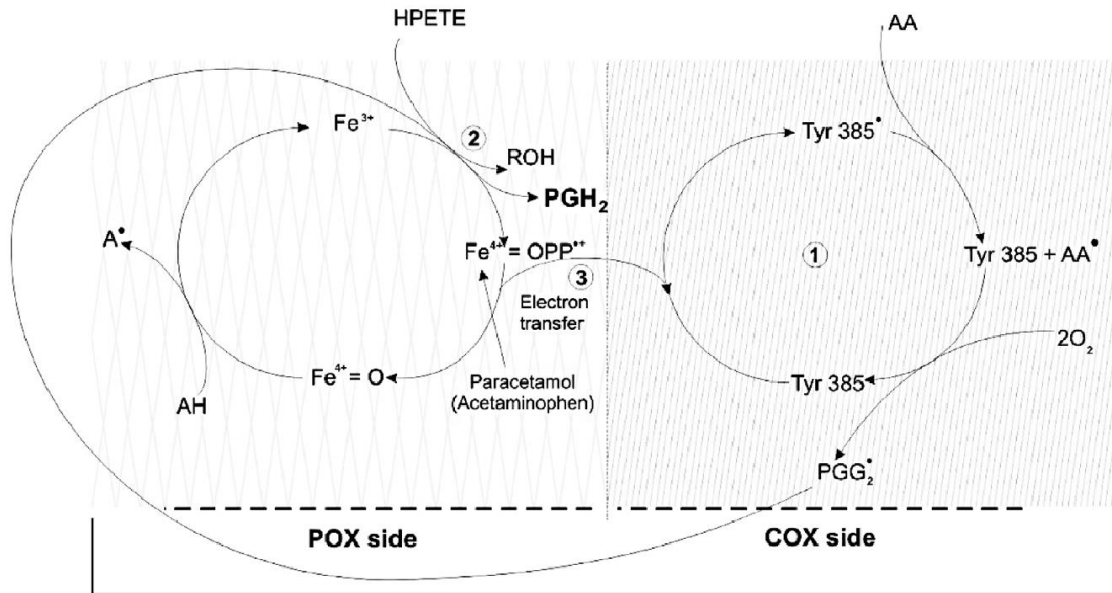


Figura 2. Mecanismo de acción del paracetamol sobre los sitios activos de PGHS. AA: ácido araquidónico; AA*: radical de ácido araquidónico; A*: cosustrato oxidado; AH: cosustrato reducido; Fe3+: enzima en reposo; Fe4+=O: protoporfirina IX; Fe4+=OPP*+ : radical de protoporfirina IX; HPETE: hidroperóxidos de ácidos grasos; PGG2*: radical peróxido que contiene prostaglandina G2; PGH2: prostaglandina H; ROH: alcohol; Tyr385*: radical de tirosina.

Polivinilpirrolidona

La poli (1-vinil-2-pyrrolidona), polivinilpirrolidona o PVP, es un polímero sintético que se obtiene de la polimerización del radical N-vinilpirrolidona, los diferentes grados de polimerización da lugar a polímeros de diferentes pesos moleculares, se trata de un polvo blanco, de flujo libre con olor característico débil y soluble en agua, actúa como un tensoactivo no-iónico, es higroscópico y de naturaleza amorfa (Drugbank, 2015).

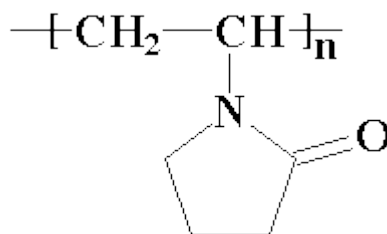


Figura 3. Estructura básica la polivinilpirrolidona

Es utilizada en una variedad de productos farmacéuticos, aunque se utiliza principalmente en formas sólidas. En tabletas sirve como aglutinante, aumenta la biodisponibilidad de fármacos, ya que se ha demostrado que mejora la disolución de fármacos poco solubles en comprimidos, cápsulas, gránulos y otros; formador de film para soluciones oftálmicas, solubilizante para soluciones orales, parenterales y tópicas; enmascara el sabor en soluciones orales, agente liofilizante para preparaciones inyectables u orales, estabilizantes en suspensiones, como adhesivo en sistemas transdérmicos, para disminuir la toxicidad en algunos preparados (SALAS, 2011).

Dispersión sólida

La cantidad de fármacos poco solubles ha crecido a través de los años y con ello la necesidad de crear técnicas que permitan mejorar la solubilidad y biodisponibilidad de estos. Algunas técnicas incluyen el uso de excipientes que aumenten su solubilidad como tensoactivos, reducción del tamaño de partícula y las DS (Djordje Medarević, 2019).

Una dispersión sólida hace referencia a la dispersión de uno o más principios activos (API por sus siglas en inglés) en un portador (carrier) inerte o matriz en estado sólido preparado mediante un método de fusión, evaporación del disolvente o fusión-evaporación del disolvente. El API en las dispersiones sólidas se puede dispersar como moléculas separadas, partículas amorfas o partículas cristalinas. El portador por su parte puede estar en estado amorfo o cristalino. (Armario, 2020)

Tipos de dispersiones sólidas

Las dispersiones sólidas pueden clasificarse de acuerdo con su composición en:

Primera generación

La DS son cristalinas, el fármaco se dispersa en un carrier cristalino que suele ser urea o azúcares dando como resultado una mezcla eutéctica en la que tanto fármaco como portador cristalizan a la vez en el proceso de enfriamiento. Estas dispersiones sólidas, presentan una velocidad de liberación del fármaco inferior en comparación con las dispersiones sólidas amorfas (Analia Simonazzi, 2015).

Segunda generación

En ellas el fármaco está disperso molecularmente en forma irregular dentro de un carrier amorfo principalmente portadores poliméricos que tienen una elevada solubilidad lo cual mejora la humectación del fármaco y su velocidad de liberación. Las matrices poliméricas más empleadas para preparar dispersiones sólidas son las constituidas por polivinilpirrolidona (PVP) e hidroxipropilmetilcelulosa, que previenen que el fármaco precipite (Analia Simonazzi, 2015).

Uno de los principales inconvenientes de estas dispersiones es que la rápida liberación del fármaco da lugar a una sobresaturación de fármaco en el entorno de

la dispersión sólida, que puede causar su precipitación. Esto conlleva a una disminución de nuevo de la biodisponibilidad del fármaco (Armario, 2020).

Tercera generación

En esta generación de DS los agentes activos de superficie o auto-emulsionantes se incorporan como carriers o aditivos y ayudan a superar problemas como la precipitación y la recristalización presentados en las DS de segunda generación. Entre los tensioactivos más empleados en la formulación de dispersiones sólidas de tercera generación destacan el Poloxamer y el Tween (Analia Simonazzi, 2015).

Cuarta generación

Son las DS de liberación controlada (DSLCC) que contienen fármacos poco solubles en agua con vida media biológica corta. Además de contener un portador que mejora la solubilidad del fármaco, incluyen polímeros insolubles en agua o polímeros hinchables para retardar la liberación del fármaco, y poder de esta forma controlar la liberación del fármaco en el medio de disolución. La principal ventaja de estas DS es la reducción de la frecuencia de administración y la prolongación del efecto terapéutico (Analia Simonazzi, 2015).

Métodos de preparación de dispersiones sólidas

Existen cuatro métodos para la preparación de DS

Método de evaporación de solvente

Se basa en solubilizar el fármaco y el carrier en un disolvente volátil, que posteriormente se evapora y se elimina. La evaporación se hace a bajas temperaturas lo que resuelve el problema de la descomposición térmica de algunos fármacos.

Los disolventes más empleados en el método de evaporación del disolvente son metanol, etanol, acetato de etilo, agua, acetona e incluso mezclas de estos. También puede añadirse a la mezcla algún tensioactivo para aumentar la solubilidad del fármaco y el transportador en el disolvente, aunque esta adición debe ser cuidadosa, ya que un exceso de tensioactivo puede llevar a cambios en la estructura de la matriz (Armario, 2020).

Método de fusión

En este método el fármaco y el carrier se funden juntos a una temperatura que está por encima del punto eutéctico, se deben mezclar en estado fundido, es decir, ambos deben tener propiedades fisicoquímicas similares.

Posteriormente la mezcla es enfriada de manera rápida para favorecer el estado amorfo del fármaco sobre su estado cristalino, una vez solidificada se tritura y pulveriza para reducir el tamaño de partícula.

Una adaptación de esta técnica sugiere que el fármaco sea suspendido en el carrier previamente fundido para reducir la temperatura aplicada al fármaco y evitar su degradación en caso de que este sea sensible al estrés térmico. Para llevar a cabo este método existen técnicas como la extrusión por fusión en caliente y la recientemente patentada Meltrex (Armario, 2020).

Método fusión evaporación

Este método permite preparar DS disolviendo primero un fármaco en un solvente adecuado y luego incorporar la solución en el carrier fundido seguido de la eliminación del solvente por evaporación y la solidificación de la muestra resultante, para formar la dispersión sólida (Analia Simonazzi, 2015).

Método de amasado

El método de amasado ha sido utilizado por muchos investigadores como un recurso alternativo en la fabricación de dispersiones sólidas con fines de investigación y pruebas de formulación, ya que esta técnica permite fabricar cantidades pequeñas, con facilidad, menor costo y una menor inversión de tiempo. Esta técnica consiste en humectar la mezcla que contiene el carrier y el principio activo, amasando hasta formar una pasta que posteriormente será secada en un horno de convección, triturada y tamizada para obtener la dispersión sólida correspondiente (Choudhary *et al.* 2009).

Caracterización de la dispersión

Una vez que la dispersión está terminada es necesario conocer sus propiedades fisicoquímicas, se pueden utilizar técnicas para determinar la cristalinidad y la estabilidad de la relación fármaco-carrier.

La determinación de la cristalinidad nos permite reconocer la cantidad de fármaco amorfo en la muestra, una de las técnicas de mayor uso para este fin es la Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC), es la técnica termoanalítica más comúnmente utilizada para la caracterización de DS. Proporciona información precisa sobre el punto de fusión, la temperatura de transición vítrea y los cambios de energía asociados con las transiciones de fase, incluidos los procesos de cristalización y fusión. La falta de un pico de fusión del fármaco en el termograma de la CDB de una DS indica que el fármaco existe en forma amorfa. En esta técnica la endoterma de transición vítrea, la exoterma de cristalización y la endoterma de fusión también se pueden cuantificar y utilizar para calcular el grado de cristalinidad (Simonazzi, 2015).

Además de DSC la difracción de rayos X sirve para indicar la presencia de fármacos en su estado cristalino y diferenciarlo de su estado amorfo, sin embargo, esta técnica presenta el inconveniente de que los estados cristalinos por debajo del 5-10% no son detectables.

En el caso de la estabilidad de la dispersión puede ser evaluada por Espectroscopia infrarroja con Transformada de Fourier (FTIR) que identifica el enlace de Hidrogeno entre el fármaco y el carrier explicando el estado físico de la mezcla, así como su estabilidad. Por otro lado, el análisis termogravimétrico (TGA) mide el cambio de peso en función del tiempo y la temperatura. Esto nos da información sobre la estabilidad de la dispersión sólida y la compatibilidad que existe entre el fármaco y el carrier, adicionalmente usando esta técnica se puede determinar la humedad y la cantidad de disolvente residual de las dispersiones sólidas que involucraron el uso de alguno en su elaboración (Armario, 2020).

9. Materiales y Métodos.

El paracetamol (lote PT1105165) al igual que el resto de las materias primas empleadas en la fabricación de la dispersión sólida y los comprimidos fueron provistas por el laboratorio de excipientes del departamento de sistemas biológicos de la Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco.

Metodología

Elaboración de las DS

Se prepararon dispersiones sólidas de PVP y acetaminofén en relaciones 1:1, 1:2 y 2:1 de acuerdo con el peso, empleando la metodología de Aftab *et al.* que consiste en humectar la mezcla de polvos por medio de aspersion y amasar hasta formar gránulos, estos gránulos fueron tamizados por una malla del número 18 y secados en un horno a 60 ± 5 °C hasta alcanzar una humedad de entre 2-4 %. En cada caso se realizó la fabricación por triplicado con el fin de obtener una mayor cantidad de datos en las pruebas aplicadas para la elección de la DS que sería empleada en la fabricación de los comprimidos.

Ensayos de Solubilidad

Con el fin de conocer el nivel de mejora que proporcionaba cada DS en la solubilidad del acetaminofén, se preparó una curva de calibración partiendo de una solución con una concentración de 0.3 mg/ml que contenía 15 mg de acetaminofén, 1 ml de metanol aforando a 50 ml con agua destilada, para después preparar diluciones de 5, 7.5, 10, 12.5 y 15 µg/ml que fueron leídas a 242 nm en un espectrofotómetro UV-Vis.

Posteriormente se calcularon las cantidades correspondientes de cada dispersión sólida (DS#1, DS#2, DS#3) necesarias para preparar soluciones que contuvieran 1000 mg de acetaminofén, dichas soluciones se agitaron mecánicamente por 4 h y fueron filtradas por un filtro con tamaño de poro de 0.45 µm; a partir de estas se prepararon diluciones con una concentración teórica de 10µg/ml para calcular el porcentaje disuelto en cada caso, estos resultados se compararon con la cantidad disuelta en las mismas condiciones de la materia prima (Tabla 6).

Valoración voltamperométrica de las DS

Además del porcentaje disuelto otro parámetro a evaluar para cada dispersión fue el contenido de principio activo, para esto se empleó la técnica electroquímica de voltamperometría diferencial de pulso con la que se elaboró una curva de calibración en las mismas concentraciones que fueron hechas para los ensayos de solubilidad usando como blanco y solvente un buffer de fosfatos pH 7.5 a 0.1M con una concentración 0.1 M de NaCl (Figura 5).

Esta prueba fue realizada únicamente para las dispersiones sólidas #1 y #3 ya que la formulación #2 fue descartada en los ensayos de solubilidad al presentar un porcentaje disuelto de principio activo estadísticamente similar al de la materia prima pura (Figura 6A). Para las formulaciones #1 y #3 se prepararon soluciones de 20mg/ml que fueron agitadas constantemente por 4h y posteriormente filtradas por una membrana de 0.45 μm de tamaño de poro, luego de ser filtradas a partir de estas soluciones se realizaron diluciones a una concentración de 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ que fueron leídas con una velocidad de barrido 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 para determinar el porcentaje de acetaminofén contenido en cada dispersión, con estos resultados y la ecuación de la curva previamente construida se calculo el porcentaje de activo contenido en cada DS, tomando como 100% el resultado obtenido con la materia prima pura (Tabla 6).

Pruebas de identidad y flujo de materias primas

Se evaluaron las propiedades de flujo para el principio activo y cada uno de los excipientes empleados en la fabricación de las tabletas tomando como referencia las pruebas indicadas en la Farmacopea de los Estados Unidos (FEUM).

Ángulo de reposo y velocidad de flujo

El ángulo de reposo y la velocidad de flujo se midieron siguiendo las indicaciones del método general de análisis 1061, colocando un embudo de tallo corto con una apertura de aproximadamente 1.5 cm en un soporte universal a 12.5 cm de la superficie donde caería el polvo, como se ejemplifica en la figura 4, posteriormente se pesaron 50 g del polvo a evaluar y se dejaron caer por el embudo, registrando el tiempo que esto tardo, además se tomaron las medidas de la altura (h) del cono formado y del diámetro (d) de la base del cono, este procedimiento se realizó por triplicado y se hicieron los cálculos correspondientes para determinar la capacidad de flujo de los materiales de acuerdo a los criterios de la FEUM.

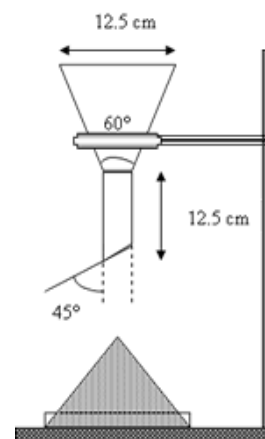


Figura 4. Instalación del equipo para ángulo de

Densidad aparente y compacta

Para el caso de las propiedades de compactación de los polvos empleados en la fabricación se evaluaron de acuerdo con lo indicado en el MGA 1031 “Densidad aparente y compactada”, midiendo entre 25 y 50 g de cada materia prima en una probeta de 50 ml, registrando el volumen inicial y el final después de una serie de golpes a velocidad constante en un compactador mecánico.

Los índices de compresibilidad fueron calculados y determinados de acuerdo las fórmulas:

Índice de Carr:

$$\text{índice de Carr} = \frac{\text{densidad compacta} - \text{densidad aparente}}{\text{densidad compacta}} \times 100$$

índice de Hausner:

$$\text{índice de Hausner} = \frac{\text{volumen inicial}}{\text{volumen compactado}}$$

Elaboración de las tabletas

Para la preparación de las tabletas se hizo uso de la DS #1 que mejoró notablemente la solubilidad del principio activo, siguiendo las formulaciones A y B (Tablas 1 y 2) usando en cada caso un tipo de almidón diferente, además con el objetivo de evaluar el efecto del almidón y el diluyente, en este caso celulosa microcristalina (Avicel PH 102) se construyeron dos matrices de experimento basadas en un diseño factorial 2² con ayuda el paquete estadístico Statgraphics (Tablas 3 y 4), luego de ser pesadas las cantidades correspondientes para cada experimento los polvos pasaron por un tamizado de seguridad por una malla #35 para evitar la presencia de mottling en los comprimidos, fueron mezclados en un mezclador de cilindro para después ser granulados por vía húmeda, secados y homogeneizar el tamaño de partícula en una malla #18. Finalmente, los granulados fueron tableteados en una prensa hidráulica de forma manual y las tabletas resultantes fueron sometidas a pruebas de control.

Tabla 1. Formulación de comprimidos de paracetamol con almidón de papa.

Fórmula A		
Paracetamol-PVP	Principio Activo	50%
Avicel PH 102	Diluyente	38 y 25%
Almidón de papa	Desintegrante	7 y 20%

Estearato de Magnesio	Lubricante	5%
------------------------------	------------	----

Tabla 2. Formulación de comprimidos de paracetamol con almidón de maíz.

Fórmula A		
Paracetamol-PVP	Principio Activo	50%
Avicel PH 102	Diluyente	38 y 25%
Almidón de maíz	Desintegrante	7 y 20%
Estearato de Magnesio	Lubricante	5%

Tabla 3. Matriz de experimentos de almidón de papa

MATRIZ DE EXPERIMENTOS ALMIDÓN DE PAPA		
Experimento	Almidón	Avicel PH 102
1	-1	1
2	1	1
3	-1	-1
4	1	-1
5	-1	-1
6	1	-1
7	1	1
8	-1	1

Tabla 4. Matriz de experimentos de almidón de maíz

MATRIZ DE EXPERIMENTOS ALMIDON DE MAIZ		
Experimento	Almidón	Avicel PH 102
1	1	-1
2	1	1
3	-1	-1
4	-1	1
5	-1	-1
6	-1	1
7	1	1
8	1	-1

Pruebas de control de las tabletas

Uniformidad de peso y Dimensiones

Para cada lote se hizo un muestreo de 10 unidades para determinar las dimensiones como diámetro y espesor, esto con ayuda de un vernier, también se pesó cada unidad por separado en una balanza analítica para saber si el método usado en la compresión de las tabletas estaba en control y arrojaba resultados robustos.

Friabilidad y resistencia a la ruptura/dureza

La prueba de friabilidad fue realizada de acuerdo con lo establecido en el método general de análisis 1041 de Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, se pesaron 10 unidades libres de polvo y se colocaron el friabilizador a 25 rpm por 4

minutos, luego de los 4 minutos se pesaron para determinar el porcentaje perdido con la siguiente fórmula:

$$\left(\frac{P_i - P_t}{P_i}\right) * 100$$

Para el caso de la dureza de los comprimidos se usaron 10 unidades de cada lote y se evaluaron en un durómetro, los resultados para ambas pruebas se reportan más adelante.

Disolución

Los comprimidos se sometieron a una prueba de disolución para en el aparato de disolución II, en un buffer de fosfatos pH 5.8 y a 50 rpm, con tiempos de muestreo a los 5, 10, 15, 30 y 60 minutos, en cada toma de muestra esta fue filtrada usando filtros con un tamaño de poro de 0.22 µm. Los perfiles obtenidos para cada formulación fueron comparados con respecto al perfil obtenido para un medicamento de referencia, el cual fue analizado bajo las mismas condiciones y tiempo de muestreo.

Ciclado Térmico

Para descartar la existencia de incompatibilidades entre los excipientes usados en la formulación de las tabletas y su estabilidad, muestras de los comprimidos fueron sometidas a un ciclado térmico en 4 condiciones, los resultados de la evaluación para la valoración y apariencia después de una semana de ciclado cada 24 horas se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 5. Resultados de las evaluaciones para el ciclado térmico

CONDICION	MUESTRAS	VALORACIÓN	DESCRIPCIÓN
40 °C	2	98.07%	Núcleo ligeramente amarillento sin partículas extrañas
Refrigeración	2	99.20%	Núcleo ligeramente amarillento sin partículas extrañas
Temperatura ambiente	2	99.30%	Núcleo ligeramente amarillento sin partículas extrañas
Condición ciclada (40°C - Refrigeración)	2	99.10%	Núcleo ligeramente amarillento sin partículas extrañas

Como se puede apreciar, no hubo cambios alarmantes respecto al contenido de principio activo y estos estuvieron dentro de la especificación indicada en la monografía de la FEUM para paracetamol tabletas.

10. Resultados y discusión

Cada una de las dispersiones sólidas fueron preparadas fácilmente y de manera reproducible.

Ensayos de Solubilidad

Para los ensayos de solubilidad en las condiciones descritas se calculó el porcentaje disuelto a partir de la curva de calibración previamente hecha (Figura 5) arrojando que la materia prima se disolvió en un 59.19 %, considerando 1 g de materia prima en 30 ml de agua a temperatura ambiente, esto indica una fuerte necesidad de mejorar la solubilidad y disolución del PCT. La técnica de dispersión sólida mejoró la solubilidad del principio activo (Tabla 5), la mejora se observó únicamente en las DS #1 y #3 con proporciones 1:1 y 2:1 de PVP:PCT respectivamente. La máxima mejora de la solubilidad se encontró en una proporción de 2:1 de PVP:PCT preparada por el método de amasado, sin embargo, esta no fue significativamente diferente de la mejora arrojada por la DS #1 con proporción 1:1 de PVP:PCT. (Figura 6A), es apreciable que el aumento de la fracción en peso del vehículo tensioactivo (PVP) no fue significativamente importante en el aumento de la solubilidad.

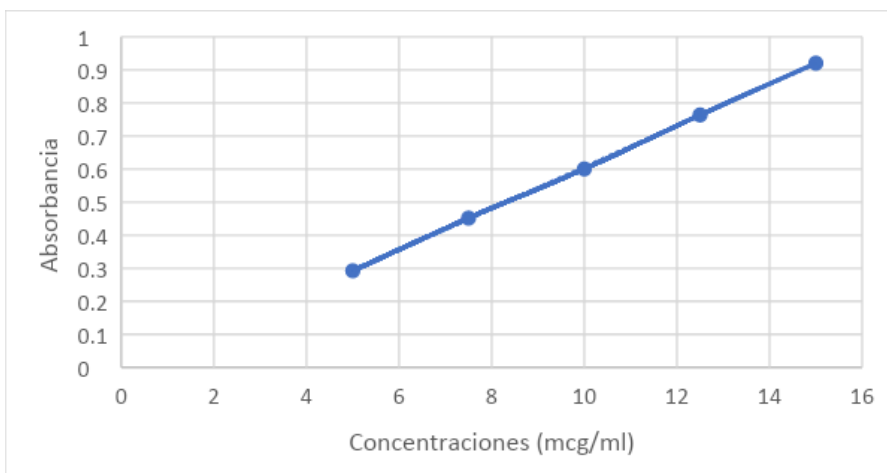
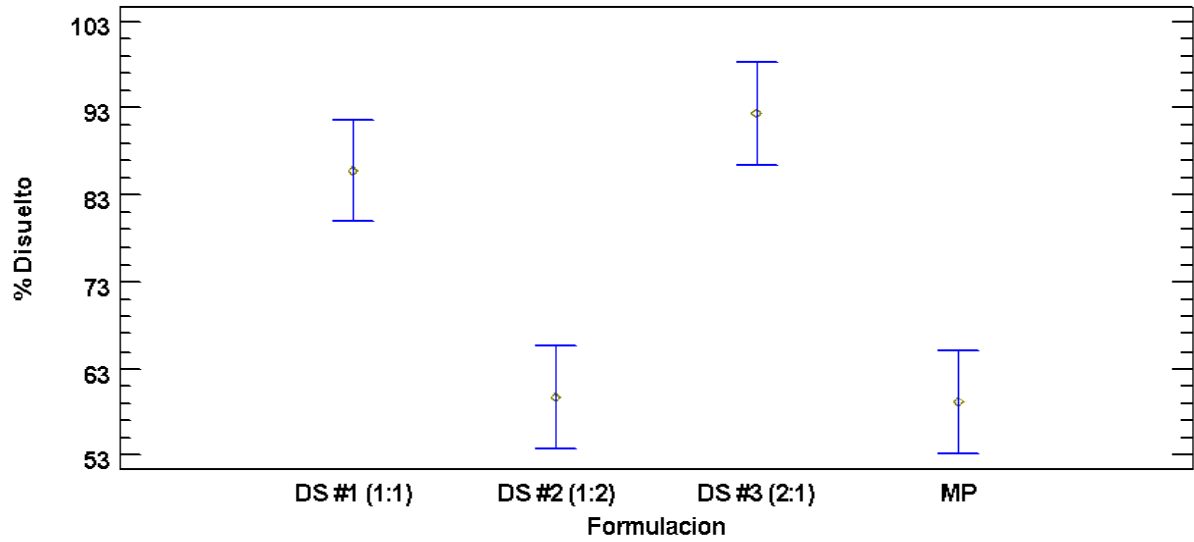


Figura 5. Curva de calibración de paracetamol a 242 nm.

Adicionalmente en la Figura 6A se puede observar que la DS #2 y la materia prima tuvieron un porcentaje disuelto muy similar y sin diferencia significativa, esto puede explicarse con las proporciones de la DS #2 de 1:2 PVP:PCT, es decir, dicha formulación contenía el doble de PCT con respecto al carrier lo que dificultó la solubilidad del activo.

A)

Medias y 95.0% de Fisher LSD



B)

Medias y 95.0% de Fisher LSD

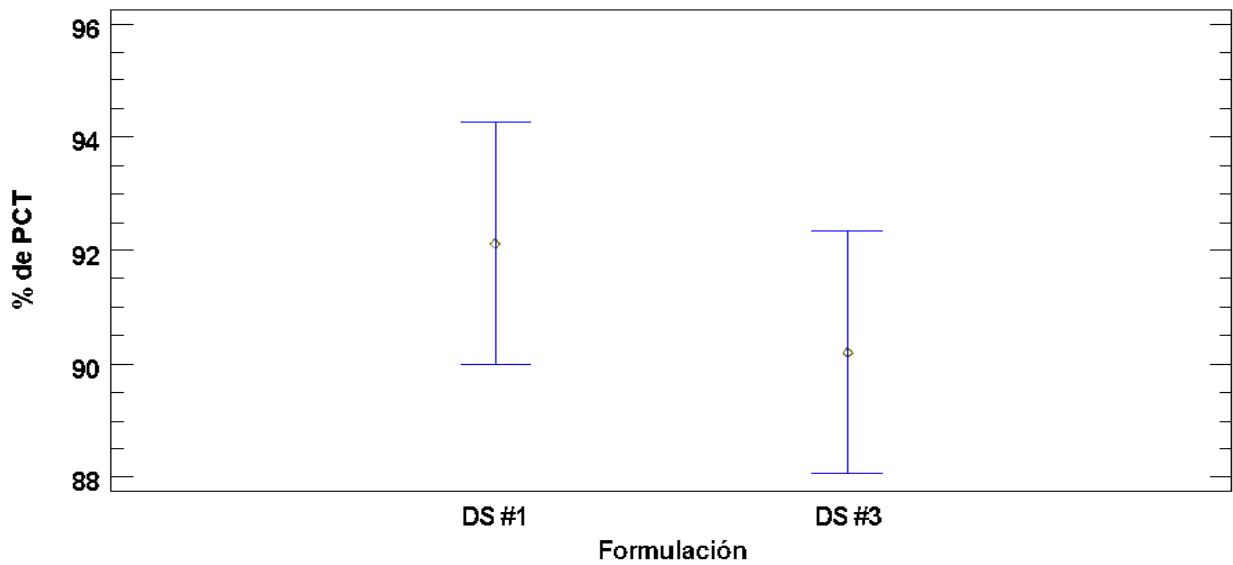


Figura 6. A) Gráfica de medias de porcentaje disuelto por formulación; B) Gráfica de medias de contenido en porcentaje de paracetamol en formulaciones DS# 1 y DS#3

Estimación del contenido de principio activo

El contenido de PCT en las dispersiones fue calculado usando la ecuación de la recta obtenida en la curva de calibración (Figura 7) y como se expresa en la tabla. 5 fue similar para las DS #1 y #3, indicando una distribución uniforme en ambas mezclas.

Tabla 6. Evaluación de las dispersiones solidas de PVP:PCT

Formulación	% Disuelto	% de contenido PCT
PCT puro	59.20	NA
DS #1	85.76	91.94
DS #2	59.75	NA
DS #3	92.31	90.20

Con base en el contenido de PCT y el porcentaje de activo disuelto, la formulación #1 fue elegida para ser empleada en la fabricación de las tabletas, como se aprecia en la Figura 6A. No existe diferencia significativa entre estas DS en el porcentaje de PCT disuelto y tampoco la hay con respecto al contenido de principio activo (Figura 6B.)

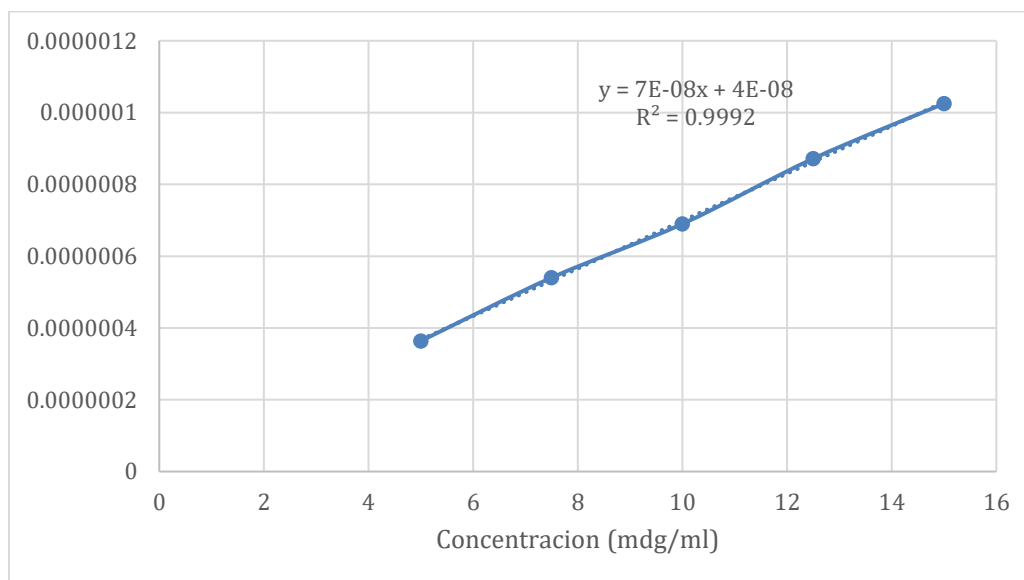


Figura 7. Curva de calibración de paracetamol en buffer de fosfatos 1 M, para voltamperometría diferencial de pulso.

Parámetros de control de los comprimidos.

Para cada uno de los lotes fabricados fueron medidos algunos parámetros como dureza, friabilidad y dimensiones que determinarían la calidad de estos, los resultados para estos parámetros se encuentran resumidos en la tabla 6, para cada medición los experimentos y su correspondiente repetición obtuvieron resultados similares, a excepción de la dureza, considerando que el proceso de fabricación se realizó de forma manual y a pesar de los intentos de controlar las variables críticas como presión y tiempo de compresión, puede atribuirse esta variación al error humano del operador, esta diferencia de dureza fue tomada en cuenta en el análisis de la prueba de disolución, cuyos resultados se exponen en el siguiente apartado.

Tabla 7. Evaluación de parámetros de calidad de los comprimidos

Almidón de papa						Almidón de maíz					
Experimento	Diámetro (mm)	Peso (g)	Espesor (mm)	Friabilidad (% de pérdida)	Dureza (kP)	Experimento	Diámetro (mm)	Peso (g)	Espesor (mm)	Friabilidad (% de pérdida)	Dureza (kP)
1	1,3096	1,00113	0,7631	0,732834793	9,592	1	1,3103	1,00139	0,7638	0,897	6,772
2	1,3109	1,13723	0,8809	0,151244691	11,1792	2	1,3105	1,13588	0,8827	0,786	10,837
3	1,3103	0,87595	0,6308	0,940692962	3,753	3	1,3104	0,87504	0,63034	0,988	6,111
4	1,3103	1,00256	0,763	0,374042451	4,549	4	1,3104	1,00139	0,7628	0,572	6,46
5	1,3102	0,87573	0,6296	0,684000776	5,386	5	1,3103	0,8757	0,6307	0,976	8,753
6	1,3103	1,00462	0,763	0,337441022	4,288	6	1,3102	1,00135	0,7634	0,551	9,027
7	1,3104	1,13699	0,8819	0,116096008	11,232	7	1,3103	1,13574	0,8821	0,797	9,411
8	1,3102	1,00159	0,7619	0,776764944	10,926	8	1,3104	1,00151	0,763	0,889	4,314

Disolución

La prueba de disolución fue llevada a cabo para los 16 experimentos resultantes (8 para cada tipo de almidón), en las figuras 8 y 9 podemos ver los perfiles de disolución para las formulaciones de almidón de papa y almidón de maíz respectivamente, en ellas se observa que en ambos casos el nivel PCT disuelto se encuentra muy bajo con respecto al producto de referencia, además del notable impacto de la dureza en la liberación del principio activo. Por otro lado, en la figura 10 podemos ver el perfil del producto de referencia, donde observamos que el 80% del producto se libera a los 60 minutos.

La formulación de las tabletas incluye desintegrantes débiles como el almidón, ya que incluso con una concentración alta de desintegrante el resultado seguía manteniéndose, el factor común en cada una de las tabletas fue el contenido de API y PVP, recordemos también que la PVP es usada en solución como aglutinante, al ser comprimida junto con el almidón y la celulosa microcristalina que también funciona como aglutinante las fuerzas cohesivas e intermoleculares aumentan, impidiendo al almidón (desintegrante) liberar las partículas de la matriz del comprimido, lo que se ve reflejado también en la dureza de las tabletas. Probablemente el uso de superdesintegrantes como el glicolato de sodio de almidón

y la croscarmelosa sódica, pudieran contribuir a la liberación de la DS de la matriz del comprimido y su solubilización.

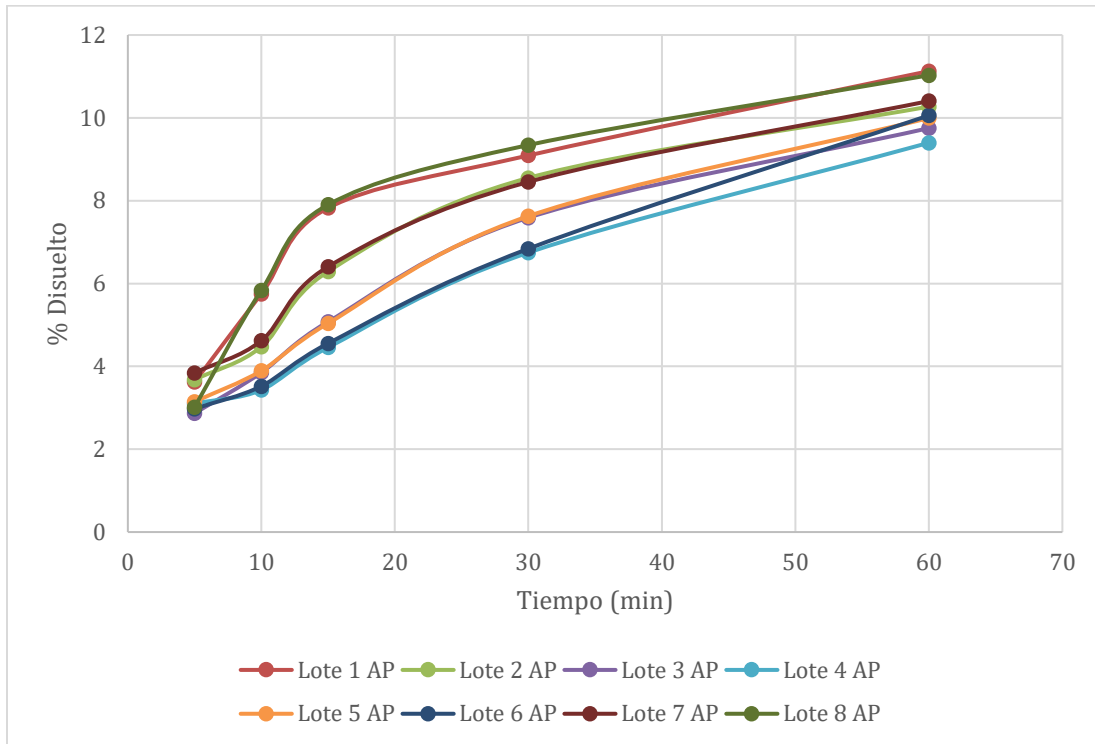


Figura 8. Perfiles de disolución de los experimentos de almidón de papa

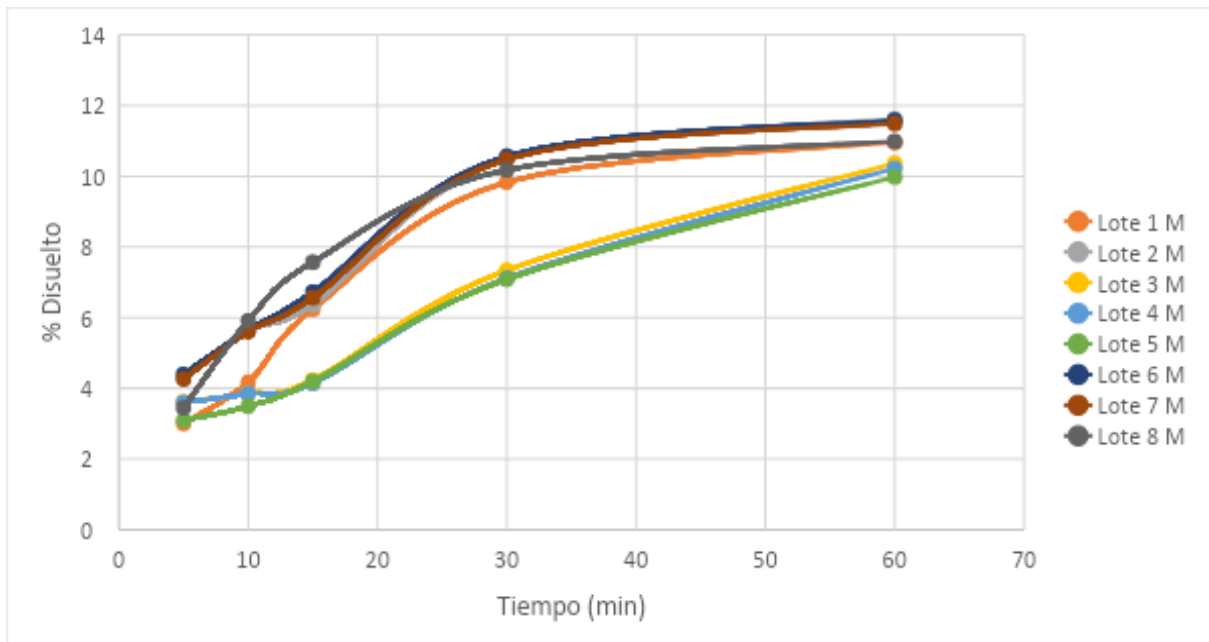


Figura 9. Perfiles de disolución de los experimentos de almidón de maíz

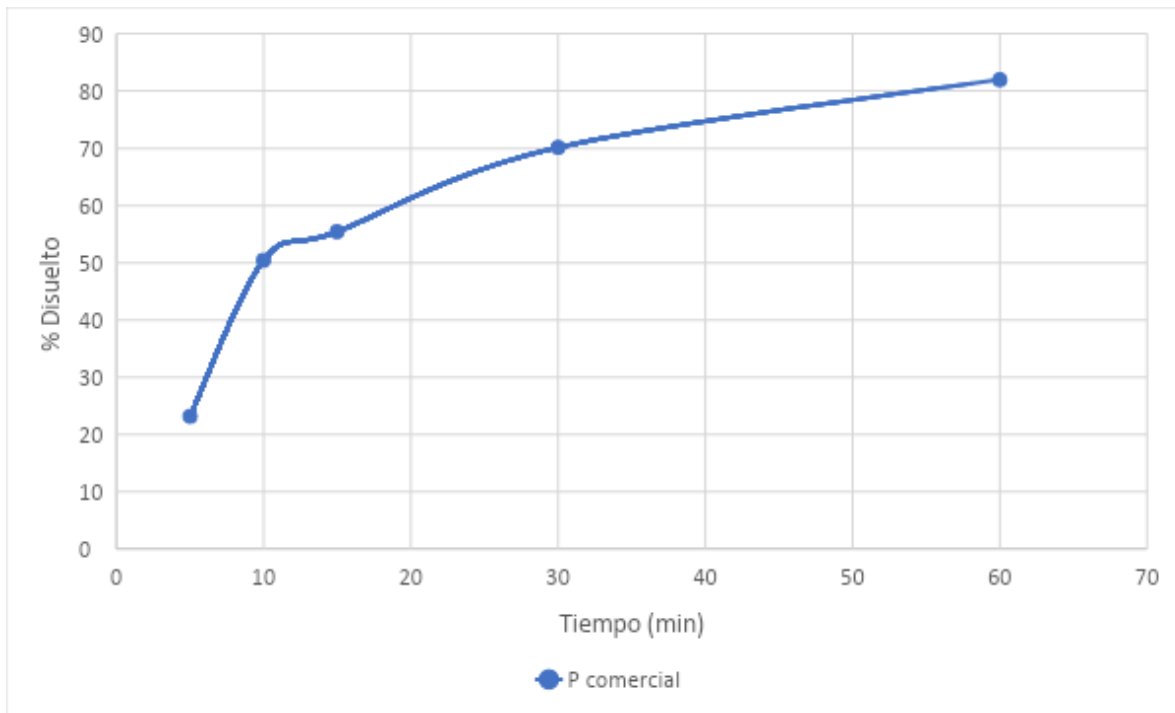


Figura 10. Perfil de disolución del producto de referencia.

11. Conclusiones

Se incrementó la solubilidad del paracetamol con respecto al tiempo de un 59.2% a un porcentaje de entre 85-97%, esto cuando las dispersiones sólidas preparadas contenían PVP K30 en una proporción mayor o igual a la proporción en peso del PCT. Por otro lado, los resultados de la disolución para las tabletas fabricadas a partir de la DS desarrollada en esta investigación, mostraron una liberación deficiente del principio activo, es probable que haciendo uso de superdesintegrantes y diluentes que no tengan propiedades como aglutinante, este efecto sea corregido consiguiendo una liberación óptima.

12. Referencias

1. Ahumada, E. A., Delgado, D. R., & Martínez, F. (2012). Solubility of acetaminophen in polyethylene glycol 400+ water mixtures according to the extended Hildebrand. *Revista Colombiana de Química*, 41(3), 433-477.
2. Alarcón González, Elena (2017) Recursos tecnológicos para mejorar la solubilidad en comprimidos, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense, Trabajo de fin de grado, 10-15.

3. Bertolini, A., Ferrari, A., Ottani, A., Guerzoni, S., Tacchi, R., & Leone, S. (2006). Paracetamol: new vistas of an old drug. *CNS drug reviews*, 12(3-4), 250-275.
4. Brahmankar, D.M. and Jaiswal, S.B. (2009) *Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*. 2nd Edition, Vallabh Prakashan, Delhi, 399-401.
5. Chaud, M. V., Lima, A. C., Vila, M. M., Paganelli, M. O., Paula, F. C., Pedreiro, L. N., & Gremião, M. P. (2013). Development and evaluation of praziquantel solid dispersions in sodium starch glycolate. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 12(2), 163-168.
6. Choudhary, D., Kumar, S., & gupta, G. D. (2014). Enhancement of solubility and dissolution of glipizide by solid dispersion (kneading) technique. *Asian Journal of Pharmaceutics (AJP)*, 3(3).
7. Cid, A. G., Simonazzi, A., Palma, S. D., & Bermúdez, J. M. (2019). Solid dispersion technology as a strategy to improve the bioavailability of poorly soluble drugs. *Therapeutic delivery*, 10(6), 363-382.
8. Jóźwiak-Bebenista, M., & Nowak, J. Z. (2014). Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. *Acta poloniae pharmaceutica*, 71(1), 11-23.
9. Lakshman, J. P., Kowalski, J., Vasanthavada, M., Tong, W. Q., Joshi, Y. M., & Serajuddin, A. T. (2011). Application of melt granulation technology to enhance tableting properties of poorly compactible high-dose drugs. *Journal of pharmaceutical sciences*, 100(4), 1553-1565.
10. Medarević, D., Djuriš, J., Barmpalexis, P., Kachrimanis, K., & Ibrić, S. (2019). Analytical and computational methods for the estimation of drug-polymer solubility and miscibility in solid dispersions development. *Pharmaceutics*, 11(8), 372.
11. Medina-Alarcón, K. P., Voltan, A. R., Fonseca-Santos, B., Moro, I. J., de Oliveira Souza, F., Chorilli, M., ... & Fusco-Almeida, A. M. (2017). Highlights in nanocarriers for the treatment against cervical cancer. *Materials Science and Engineering: C*, 80, 748-759.
12. Milani, G. P., Benini, F., Dell'Era, L., Silvagni, D., Podestà, A. F., Mancusi, R. L., ... & PIERRE GROUP STUDY. (2017). Acute pain management: acetaminophen and ibuprofen are often under-dosed. *European journal of pediatrics*, 176, 979-982.
13. Modi, A., & Tayade, P. (2006). Enhancement of dissolution profile by solid dispersion (kneading) technique. *AAPS pharmscitech*, 7, E87-E92.
14. Mour, G., Feinfeld, D. A., Caraccio, T., & McGuigan, M. (2005). Acute renal dysfunction in acetaminophen poisoning. *Renal failure*, 27(4), 381-383.
15. Rodríguez Armario, B. (2020). Aplicación de las dispersiones sólidas a la elaboración de medicamentos.
16. Rodríguez, J. M. (2016). Preparación y caracterización de dispersiones sólidas de metronidazol polietilenglicol 6000 para mejorar la velocidad de disolución del fármaco. *Naturaleza y Tecnología*, 2(9).

17. Sethia, S., & Squillante III, E. (2003). Solid dispersions: revival with greater possibilities and applications in oral drug delivery. *Critical Reviews™ in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 20(2&3).
 18. Simonazzi, A., Bermudez, J. M., & Palma, S. D. (2015). Dispersiones sólidas: Una estrategia tecnológica para aumentar la velocidad de disolución de fármacos en formas farmacéuticas sólidas.
 19. Starkloff, Walter Javier, Palma, Santiago Daniel, & Gonzalez-Vidal, Noelia Luján. (2013). Nanosuspensiones: Disminución del tamaño de partícula como herramienta para mejorar la biodisponibilidad de fármacos liposolubles. *Revista mexicana de ciencias farmacéuticas*, 44(4), 7-16.
- Veloso Salas, F. L. (2011). Evaluación de un agente dispersante y una dispersión sólida, sobre la liberación de albendazol desde sistemas matriciales lipídicos.