

Universidad Autónoma Metropolitana

Unidad Xochimilco

División de Ciencias Biológicas y de la Salud
Licenciatura en Química Farmacéutica biológica

Protocolo de servicio social:

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

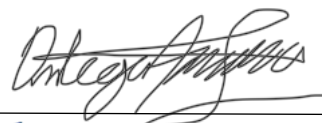
Proyecto genérico:

Obtención de materias primas, principios activos, medicamentos y productos
biológicos.

Alumna: Flores Mejía América

Matrícula: 2192030758

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



Asesor: Dra. Perla García Guzmán (No. Eco. 44171)



Lugar de realización: Laboratorio de excipientes No. 112, UAM-X

Fecha de inicio: 09-agosto-2023

Fecha de termino: 09-febrero-2024

RESUMEN

En el siguiente proyecto, se implementó el uso del método de dispersión sólida para la fabricación de comprimidos de paracetamol, con la finalidad de mejorar su solubilidad; empleando diferentes carriers como la maltodextrina y la celulosa microcristalina en distintas proporciones, presentando un mejor porcentaje de disolución del fármaco en la proporción (3:1). Las tabletas obtenidas, fueron fabricadas mediante compresión directa, a las cuales se les realizaron los métodos generales de análisis correspondientes, para verificar que cumplieran con lo establecido de acuerdo con la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Entre las pruebas realizadas, se destaca la prueba de disolución, ya que, con los resultados de esta prueba, se identificó que las formulaciones desarrolladas, dieron como resultado tabletas de liberación inmediata (Celulosa microcristalina-PCT) y liberación prolongada (Maltodextrina-PCT); de igual manera con base en los resultados de la prueba de disolución, se estableció las tabletas de paracetamol, no presentaron una mejor solubilidad del fármaco, respecto a las tabletas de referencia.

Palabras clave: Paracetamol, solubilidad, carriers, dispersión sólida, maltodextrina, celulosa microcristalina.

Abstract

In the following project, the use of the solid dispersion method was implemented for the manufacture of paracetamol tablets, with the aim of improving their solubility; using different carriers such as maltodextrin and microcrystalline cellulose in different proportions, presenting a better percentage of drug dissolution in the proportion (3:1). The tablets obtained were manufactured by direct compression, to which the corresponding general analysis methods were carried out, to verify that they complied with what was established in accordance with the Pharmacopeia of the United Mexican States. Among the tests carried out, the dissolution test stands out, since, with the results of this test, it was identified that the formulations developed resulted in immediate release (microcrystalline cellulose-PCT) and prolonged release (Maltodextrin-PCT) tablets ; similarly, based on the results of the dissolution test, it was established that paracetamol tablets did not present better solubility of the drug compared to the reference tablets.

Keywords: Paracetamol, solubility, carriers, solid dispersion, maltodextrin, microcrystalline cellulose.

INDICE

I-	INTRODUCCION	4.
II-	MARCO TEORICO	5-10.
	<u>-Paracetamol</u>	5.
	<u>-Dispersiones solidas</u>	6-8.
	<u>-Carriers</u>	9-10.
III-	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACION	11.
IV-	OBJETIVO GENERAL	11.
V-	OBJETIVOS ESPECIFICOS	11.
VI-	METODOLOGIA	12-18.
	<u>-Preparación de las dispersiones solidas</u>	12-13.
	<u>-Ensayos de solubilidad</u>	13.
	<u>-Caracterización de las dispersiones solidas</u>	13-15.
	<u>-Fabricación de comprimidos</u>	15.
	<u>-Pruebas de control a tabletas</u>	15-18.
VII-	RESULTADOS Y DISCUSION	19-33.
	<u>-Pruebas de identidad</u>	19.
	<u>-Preparación de las dispersiones solidas</u>	19.
	<u>-Ensayos de solubilidad</u>	19-21.
	<u>-Caracterización de las dispersiones solidas</u>	21-22.
	<u>-Fabricación de comprimidos</u>	23.
	<u>-Pruebas de control a tabletas</u>	23-33.
VIII-	CONCLUSIONES	33.
IX-	REFERENCIAS	34-36.

I. INTRODUCCION

El paracetamol o acetaminofén, es un fármaco comúnmente utilizado por la sociedad, debido a su actividad terapéutica y analgésica; de igual manera, la facilidad de adquirir este tipo de medicamento hace que su compra y consumo sea recurrente. Sin embargo, a pesar de la frecuencia de su uso, se ha reportado problemas de solubilidad del fármaco dentro de un ambiente acuoso, este tipo de deficiencias están directamente relacionadas con la disminución de su efectividad y actividad terapéutica, desencadenando afectaciones medicas en los pacientes que lo consumen. Es por ello, que el implemento de un método que mejore la solubilidad del paracetamol es importante dentro de la sociedad; entre más soluble es el fármaco, mayor es la absorción y el acceso a la circulación sanguínea, que permite cumplir con la función terapéutica de manera correcta.

El método de dispersión sólida es una estrategia tecnológica, utilizada para mejorar las propiedades de disolución y a su vez, aumentar la biodisponibilidad del fármaco que, de forma natural, cuenta con muy poca solubilidad en medios hidrofílicos; como es el caso del paracetamol. Las dispersiones sólidas (DS), se definen como la dispersión de uno o más principios activos en un carrier o matriz inerte en estado sólido.

El presente proyecto, tiene como finalidad, la implementación del método de dispersión sólida, para mejorar la solubilidad en comprimidos de paracetamol, empleando diferentes carriers hidrofílicos, como la maltodextrina USP y la celulosa microcristalina en distintas proporciones (3:1, 2:1, 1:1). Eligiendo la proporción (3:1), que presentó un mayor porcentaje de solubilidad del fármaco en ambos carriers, para su posterior implementación en la fabricación de los comprimidos de paracetamol.

Así mismo, se realizó la aplicación de los métodos generales de análisis correspondientes, según la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM), que determinarán el cumplimiento del medicamento de acuerdo con los criterios de calidad establecidos.

II. MARCO TEORICO

1. Paracetamol

El paracetamol (acetaminofén), es un metabolito de la fenacetina con actividad terapéutica, derivado del nombre químico N-acetil-para-aminofenol. Cuenta con propiedades analgésicas y antipiréticas (Alfio Bertolini, 2006). Es inhibidor de la síntesis de prostaglandinas periférica y central por acción sobre la ciclooxigenasa. De igual manera, bloquea la generación del impulso doloroso a nivel periférico; y actúa sobre el centro hipotalámico regulador de la temperatura. Dentro del sistema de clasificación biofarmacéutica, pertenece a los medicamentos de Clase I (CIMA).

- Propiedades

El paracetamol es un polvo blanco, cristalino e inodoro. Fácilmente soluble en alcohol, agua hirviendo e hidróxido de sodio 1N. Su solubilidad en agua es de 14mg /mL a 20°C. Su punto de fusión es 169°C, tiene una densidad de 1,293 g/cm³ y cuenta con un pka de 4.4 (DrugBank, 2023).

- Farmacocinética y farmacodinamia

Cuenta con una biodisponibilidad oral del 80 % y alcanza su concentración plasmática más alta 90 minutos después de la ingestión. Su volumen de distribución es aproximadamente 0.9 l/kg. Entre el 10 y el 20% del fármaco se une a los glóbulos rojos (DrugBank, 2023).

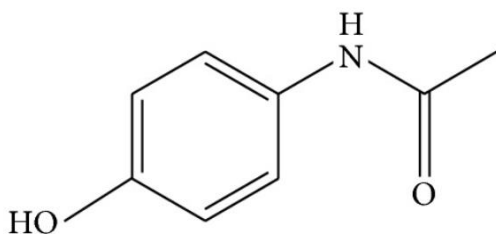


Figura 1. Estructura química del paracetamol

2. Dispersión sólida

El método de dispersión sólida hace referencia a la dispersión de uno o más principios activos en un portador (carrier) inerte o matriz en estado sólido, preparado mediante un método de fusión, evaporación del disolvente o fusión-evaporación del disolvente (Rodríguez, 2020).

Las dispersiones sólidas, son utilizadas como estrategia para mejorar las propiedades de disolución y a su vez, aumentar la biodisponibilidad de diversos fármacos, los cuales de forma natural cuenta con muy poca solubilidad en medios hidrofílicos (Rodríguez, 2020).

El método de dispersión sólida trae consigo ventajas que facilita la solubilidad del fármaco en cuestión (Simonazzi et al, 2015), algunas ventajas de este método son:

- Reducción del tamaño de partícula: reduce el tamaño y por tanto aumenta el área de superficie, ayudando en la mejora de la biodisponibilidad.
- Mejora en la humectabilidad: aumentan la humectabilidad de los principios activos, aumentando su solubilidad.
- Mayor porosidad: las partículas en las DS tienen un mayor grado de porosidad, permitiendo que el agua entre y solubilice al fármaco.
- Fármaco en estado amorfo: los fármacos cristalinos que son escasamente solubles en agua, al encontrarse en estado amorfo, tienden a tener mayor solubilidad. En este estado no se requiere energía para romper la red cristalina.

Las dispersiones sólidas, son clasificadas en cuatro generaciones, que van de acuerdo con su composición y propiedades.

- Primera generación

Son las dispersiones cristalinas, este tipo de dispersiones se basan en la dispersión de un principio activo cristalino, dentro de un portador cristalino (Bermúdez y Palma, 2015). Cuando las dispersiones cristalinas son sometidas en medio acuoso, el carrier se disuelve rápidamente, liberando el fármaco en partículas finas, permitiendo una mayor velocidad de disolución (Calcagno, 2019).

- Segunda generación

Son las dispersiones amorfas. En ellas, el fármaco está disperso en forma irregular dentro de un carrier amorfo, principalmente son portadores poliméricos, que tienen una elevada solubilidad y, mejoran la humectación del fármaco y su velocidad de disolución. Uno de los inconvenientes que se presentan en este tipo de dispersiones, es la rápida liberación del fármaco, ya que esta da lugar a una sobresaturación del fármaco en el entorno de la dispersión sólida, lo cual causa su precipitación y una disminución en la biodisponibilidad del principio activo (Rodríguez, 2020).

- Tercera generación

Las dispersiones solidas de tercera generación contienen agentes tensoactivos o autoemulsionantes como carriers. Debido a esto, es más fácil evitar problemas de precipitación y recristalización y mejorar el perfil de disolución así como también la estabilidad física y química del fármaco (Zhang, 2018).

- Cuarta generación

Son dispersiones de liberación controlada, se usa en fármacos con poca solubilidad en agua. Contienen un portador que mejora la solubilidad del fármaco e incluye polímeros insolubles en agua para retardar la liberación del fármaco y de esta forma controlar la liberación del fármaco en el medio de disolución (Bermúdez y Palma, 2015).

Principalmente, existen tres métodos de preparación de las dispersiones solidas:

1) Método de fusión:

Este método consiste, en que el fármaco y el carrier se funden juntos a una temperatura que está por encima del punto eutéctico. El punto eutéctico es la temperatura más baja a la que se funde una mezcla de dos compuestos. Un requisito importante a la hora de elaborar las dispersiones sólidas por este método es que fármaco y carrier se mezclen en estado fundido, es decir, ambos deben tener propiedades fisicoquímicas similares (Rodríguez, 2020).

Posteriormente, se lleva a cabo el enfriamiento del líquido obtenido, a partir de la fusión de fármaco-carrier. La mezcla se solidifica a través de diversas técnicas. Por último, el sólido resultante se tritura y se pulveriza, reduciendo así su tamaño de partícula. Este método solo puede ser utilizado, cuando el carrier y el fármaco son termoestables, de igual manera deben ser compatibles y con características fisicoquímicas similares y ser miscibles en estado fundido (Rodríguez, 2020).

2) Método de evaporación del disolvente

Este método se basa en solubilizar el fármaco y el carrier en un disolvente volátil, que posteriormente se evapora y se elimina. Finalmente, lo que nos queda es una dispersión sólida del fármaco en el carrier. Los disolventes más empleados dentro de este método son el metanol, etanol, acetato de etilo, agua y acetona. También puede añadirse a la mezcla algún tensioactivo para aumentar la solubilidad del fármaco y el carrier en el disolvente (Rodríguez, 2020).

3) Método de fusión- evaporación del disolvente

Este método es una combinación del método de fusión y del método de evaporación del disolvente. Se basa en disolver el fármaco en un disolvente adecuado, y mezclarlo posteriormente con el carrier. Después se elimina el disolvente por evaporación y se solidifica la mezcla resultante, formando la dispersión sólida (Bermúdez y Palma, 2015).

Carriers

Los carriers implementados en las dispersiones sólidas, tienen el objetivo de cambiar las propiedades de disolución de los fármacos, por ello es importante que cuenten con ciertas características que garanticen su efectividad. Este tipo de portadores, deben ser solubles en ambientes hidrofílicos, facilitar la liberación del fármaco, deben de contar con una apta estabilidad fisicoquímica y ser compatible con el fármaco en estado sólido (Calcagno, 2019).

- Maltodextrina

La maltodextrina, es un aditivo derivado del almidón, implementado tanto en la industria alimenticia como farmacéutica, debido a sus propiedades de gelificación, aglutinación y cristalización. Es un oligosacárido altamente soluble en agua, compuesto por cadenas de 3 a 20 unidades de glucosa, unidas por enlaces glucosídicos α -1-4 o α -1-6 (Almutairi et al., 2022).

La maltodextrina presenta diversas propiedades fisicoquímicas, que la convierte en uno de los aditivos más utilizados en la industria farmacéutica, en la fabricación de capsulas y comprimidos; desempeñándose como agente diluyente, estabilizante, aglutinante, de igual manera, ayuda en el control de la viscosidad (González Torres, 2018). Adicionalmente, ayuda en procesos de protección de sustancias que son encapsuladas mediante el secado por aspersion, y el control de congelamiento al prevenir cristalización en preparaciones liquidas orales. Finalmente, la maltodextrina tiene la propiedad de dar aporte calórico elevado a la osmolaridad del cuerpo humano, en comparación con los azúcares (Handbook of pharmaceutical excipients, 2009).

- Celulosa microcristalina

Es un polvo fino o granuloso, blanco. Poco soluble en agua, su punto de fusión se encuentra entre 260 – 270 °C. La celulosa microcristalina, es un polímero natural, compuesto de unidades de glucosa conectadas por un enlace glicosídico beta 1-4. Estas cadenas lineales de celulosa están agrupadas como microfibrillas en espiral

en las paredes celulares de las plantas. (Handbook of pharmaceutical excipients, 2009).

La celulosa microcristalina es utilizada frecuentemente en productos farmacéuticos, como aglutinante/diluyente en formulaciones de cápsulas y tabletas orales. Además de su uso como aglutinante/diluyente, la celulosa microcristalina también tiene propiedades de lubricación y desintegración. (Handbook of pharmaceutical excipients, 2009).

La celulosa microcristalina es una sustancia purificada y parcialmente despolimerizada, se presenta como una sustancia blanca, inodora, insípida y cristalina, obtenida en forma de pulpa a partir de materiales fibrosos. Se absorbe lentamente en el tracto gastrointestinal, por lo que se considera un producto atóxico y no irritante.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACION

El paracetamol es un fármaco frecuentemente utilizado, debido a su acción antipirética, analgésica, y a la frecuencia con la que estos padecimientos se presentan. Presenta una solubilidad en agua de 14 mg/mL a 20°C, y una biodisponibilidad menor al 80%, estos factores, alteran la efectividad de su actividad terapéutica; y pueden desencadenar afectaciones médicas en pacientes que consumen dosis altas en repetidas ocasiones.

Es por ello, que es importante, el implemento de un método que mejore la solubilidad del paracetamol; ya que contribuye a la disminución de efectos negativos ocasionados por la baja solubilidad en el medicamento. El método de dispersión sólida es una estrategia utilizada para mejorar las propiedades de disolución, y a su vez; aumentar la biodisponibilidad de diversos fármacos. Los cuales de forma natural cuenta con muy poca solubilidad en medios hidrofílicos, como es el caso del paracetamol.

IV. OBJETIVO GENERAL

Preparar y caracterizar dispersiones solidas de paracetamol, empleando diferentes carriers; para mejorar su solubilidad en comprimidos.

V. OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Elaborar las dispersiones solidas en distintas proporciones carrier-fármaco (3:1, 2:1, 1:1), para elegir la proporción que presente un mayor porcentaje de solubilidad de fármaco.
- Caracterizar las dispersiones solidas mediante ensayos de solubilidad y evaluación de sus propiedades de flujo.
- Desarrollar el proceso de fabricación de tabletas de paracetamol, mediante compresión directa, utilizando el método de dispersión solida con diferentes carriers hidrofílicos.
- Realizar las pruebas de control de calidad correspondientes de acuerdo con la FEUM, a los comprimidos obtenidos.
- Realizar las pruebas de disolución a los comprimidos obtenidos.

VI. METODOLOGIA

Al paracetamol, y a las materias primas utilizadas, se les realizaron ensayos de identidad (solubilidad, pH, punto de fusión, aspecto de la solución), de acuerdo con lo establecido en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Los materiales empleados en el desarrollo del proceso de fabricación de comprimidos de paracetamol (tabla 1) fueron suministrados por el laboratorio de excipientes no. 112, del departamento de sistemas biológicos de la Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco.

REACTIVOS Y EQUIPOS UTILIZADOS			
REACTIVO	FABRICANTE	EQUIPOS	MARCA Y MODELO
Paracetamol	Química Lufra	Horno laboratorio	BG-Aparatos de laboratorio 96-X-PP1
Celulosa microcristalina	Química Lufra	Tableteadora	KORSCH 98-X-G1
Maltodextrina	MAKYMAT	Durómetro	Ewreka TBH 220 D
Estereato Mg	Química Lufra	Fragilizador	ELECSA 96-X-PP1
Etanol 96%	Tecsiquim-LOTEA-14-BE-R	Desintegrador	ELECSA DSE30
Agua destilada	CEPAX	Espectrofotómetro UV-VIS	VELAB VE-5100UV
Ácido clorhídrico	J.T Baker-LOTE-M39C03	Analizador de humedad	ROCA DSH-50-10
Fosfato de potasio monobásico	Reactivos Meyer-LOTE-M0918575	Balanza analítica	SHIMADZU AUX120
Hidróxido de sodio	Reactivos Meyer-LOTE-L0116030	Aparato de punto de fusión	Fisher Scientific-XNE20012424
		Potenciómetro	CONDUCTRONIC-XNE20120252
		Disolutor	LABINDIA DS 8000
		Prensa hidráulica	ENERPAC-P392

Tabla 1. Reactivos y equipos utilizados

Preparación de las dispersiones solidas

Las dispersiones solidas (DS) fueron preparadas mediante el implemento del método fusión-evaporación, para ambos carriers en distintas proporciones (3:1, 2:1, 1:1) en relación carrier-fármaco. La preparación de las dispersiones mediante este

método consistió en agregar una cantidad establecida de etanol a un vaso de precipitado, añadir la proporción indicada de paracetamol, y posteriormente adicionar la cantidad del carrier correspondiente y mezclar hasta disolver.

Después, se debe dejar que el disolvente se separe de la mezcla para vaciarlo, hasta secar totalmente. Posteriormente, tamizar la DS con una malla #60 y secar en un horno a 80 ± 5 °C hasta alcanzar una humedad de entre 1.5-2 %. Cada procedimiento se realizó por triplicado.

Ensayos de solubilidad

Se realizó una curva de calibración con una solución madre de 0.3 mg/mL de paracetamol. Se prepararon diluciones de 0.5, 1.5, 3.3, 5, 10, y 15 µg/ml que fueron leídas a 242 nm en un espectrofotómetro UV-Vis.

Para la lectura de las absorbancias, de las disoluciones de las dispersiones sólidas preparadas, se hicieron diluciones de una solución que contenía 0.1 g de la DS en 25 mL de agua destilada, tomando alícuotas de 0.5 mL que se disolvieron en 25 mL de agua destilada. Con base a las absorbancias obtenidas de cada DS, se calculó la concentración y porcentaje de fármaco disuelto de cada dispersión.

De acuerdo con los resultados obtenidos, se eligió la proporción carrier-fármaco, que presento un mayor porcentaje de fármaco disuelto para el desarrollo de obtención de comprimidos de paracetamol.

Caracterización de las dispersiones solidas

Se realizo la evaluación de las propiedades reológicas de las dispersiones sólidas, con base a los métodos generales de análisis, establecidos en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

MGA 1031- Densidad aparente y densidad compactada de polvos.

Densidad aparente- Pesar 10 gramos de la muestra y vaciar la muestra en una probeta de 100 mL y registrar el volumen, posteriormente dividir el peso de la muestra entre el volumen inicial registrado.

Densidad compactada- Poner la muestra que previamente se vació en la probeta, en un compactador mecánico durante 1 min y registrar el volumen, posteriormente dividir el peso de la muestra entre el volumen final registrado.

- Cálculo del índice de compresibilidad (índice de Carr)

$$100(V_o - V_f) \div V_o$$

Ecuación 1. Índice de Carr

De acuerdo con el resultado reportado, utilizando la ecuación anterior (ecuación 1), verificar la tabla en la FEUM, que indica el nivel de las propiedades de flujo.

- Cálculo del índice de Hausner

$$\frac{V_o}{V_f}$$

Ecuación 2. Índice de Hausner

De acuerdo con el resultado reportado, utilizando la ecuación anterior (ecuación 2), verificar la tabla en la FEUM, que indica el nivel de las propiedades de flujo.

MGA 1061- Velocidad de flujo y ángulo de reposo.

Efectuar simultáneamente la prueba de velocidad de flujo y ángulo de reposo.

Velocidad de flujo: Colocar en un soporte, un embudo de tallo corto con una apertura aproximada de 1.5, a 12.5 cm de la superficie. Pesar una muestra de 10 g y vaciar en el embudo (tapar la parte inferior del embudo antes de colocar la muestra). Tomar el tiempo con un cronometro, desde que se destapa la parte inferior del embudo, hasta que salen las ultimas partículas de polvo. Calcular la velocidad de flujo (VF) usando la siguiente formula (ecuación 3).

$$VF = P \div T$$

Ecuación 3. Velocidad de flujo

Angulo de reposo: Pesar una muestra de 10 g y vaciar en un embudo, permitiendo que fluya toda la muestra. Medir la altura (h) de lecho de polvos sobre la superficie y calcular el diámetro (d) de la base del cono del lecho de polvos. Calcular el ángulo de reposo en grados con la siguiente formula (ecuación 4).

$$AR = \tan^{-1} (2h) \div D$$

Ecuación 4. Angulo de reposo

Fabricación de comprimidos

Una vez seleccionada la proporción carrier-fármaco, que tuvo un mayor porcentaje de fármaco disuelto. Se prepararon las DS por triplicado para cada carrier (maltodextrina y celulosa microcristalina), adicionando 3% de lubricante (estearato de magnesio).

En la tableteadora monopunzonica KORSH, se comprimieron las DS. Realizando los ajustes de dureza y peso correspondientes. Posteriormente, se establecieron parámetros de peso entre 500-510mg. De igual manera, se realizaron los ajustes correspondientes para que las tabletas presenten una dureza de 6 KP.

Pruebas de control a tabletas

- Contenido de fármaco

Pesar 10 tabletas seleccionadas al azar y pulverizarlas. Pesar 150 mg de polvo, equivalente a 36.6 mg de paracetamol, pasar a un matraz de 500 mL y llevarlo al aforo con SA de fosfatos pH 5.8.

Tomar una muestra de 1 mL y filtrarla, posteriormente diluir en un matraz de 10 mL y aforar con SA de fosfatos pH 5.8- Leer la muestra en el espectrofotómetro UV-VIS a 243 nm. Cada medición se realizó por triplicado y se tomó la media.

La concentración del fármaco se calculó a partir de la curva de calibración estándar.

- Dimensiones

Espesor- Colocar la tableta de manera vertical, entre el pie fijo y el pie móvil del vernier ajustándose con el deslizador manual, de manera que la tableta encaje entre estos dos puntos y registrar la medida indicada.

Repetir el paso con cada tableta, de acuerdo con el número de muestras indicado (10 muestras por lote).

Diámetro- Colocar la tableta de manera horizontal entre el pie fijo y el pie móvil del vernier ajustándose con el deslizador manual, de manera que la tableta encaje entre estos dos puntos y registrar la medida indicada.

Repetir el paso con cada tableta, de acuerdo con el número de muestras indicado (10 muestras por lote).

- Peso promedio

Pesar individualmente cada tableta y registrar su peso. Repetir con cada lote, de acuerdo con el número de muestras indicado (10 muestras por lote).

- MGA1041- Friabilidad

La prueba consiste en colocar en el interior del tambor 10 tabletas libres de polvo, las cuales se habrán pesado con exactitud y determinado el peso promedio antes de la prueba. Una vez cerrada la tapa del tambor, se hará girar a 25 rpm durante 4 minutos.

Interpretación: La muestra pasa la prueba si presenta pérdidas de masa o abrasión no mayor al 1.0% (ecuación 5). Si se observan unidades agrietadas, laminadas o rotas, el producto no pasa la prueba. Repetir con cada lote, de acuerdo con el número de muestras indicado (10 muestras por lote).

Cálculo del porcentaje de friabilidad:

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

Ecuación 5. Porcentaje de friabilidad

Donde:

P_i: Peso total de las unidades antes de iniciar la prueba

P_t: Peso total de las unidades, después de la prueba.

- MGA 1051- Dureza

Realizar la prueba de dureza con el durómetro EWREKA. Colocar la tableta de manera horizontal entre las dos platinas del equipo e iniciar la prueba, registrar la medida reportada en el equipo. Orientar los comprimidos siempre en la misma dirección con respecto a la aplicación de la fuerza.

Repetir el paso con cada tableta, de acuerdo con el número de muestras indicado (10 muestras por lote).

- MGA 0261- Desintegración

Realizar la prueba de desintegración con el desintegrador ELECSA. Colocar de manera individual, las tabletas en los tubos de la canastilla.

Colocar un vaso de precipitado en el equipo, con 600 mL de agua destilada a una temperatura de $37 \pm 2^\circ\text{C}$ y tomar el tiempo en que se desintegra cada tableta.

- MGA 0291- Disolución

Preparación del medio de disolución

SA fosfatos pH 5.8 (fosfato monobásico de potasio-hidróxido de sodio).

Realizar una solución de fosfato monobásico de potasio (KH_2PO_4), y de hidróxido de sodio (NaOH), ambas con una concentración de 0.2M. Posteriormente, de acuerdo con los litros de SA que se pretenda realizar transferir una cantidad definida de ambas soluciones realizadas con anterioridad a un matraz volumétrico, aforando con agua desionizada.

Preparar una solución de hidróxido de sodio y de ácido clorhídrico, cada una con una concentración 1 M.

Curva de calibración

Se preparó una solución madre de 0.3 mg/ mL de paracetamol, aforando con SA de fosfatos pH 5.8. Posteriormente, se prepararon diluciones de 0.15, 0.5, 1.0, 1.5, 3.3, 5, 10, y 15 $\mu\text{g/ml}$ que fueron leídas a 243 nm en un espectrofotómetro UV-Vis.

Prueba de disolución

Para esta prueba, se debe de preparar el disolutor, ajustándolo a 50 rpm a una temperatura de $38 \pm 2^{\circ}\text{C}$. Posteriormente se deben de llenar los vasos del disolutor con 900 mL de SA de fosfatos y esperar a que llegue a la temperatura indicada $38 \pm 2^{\circ}\text{C}$. Se debe de tomar 5 mL de muestra.

Se debe de tomar alícuotas de cada muestra, posteriormente leer en el espectro UV-VIS a una longitud de onda de 243nm en celdas de cuarzo de 1cm.

Se realizo una prueba de disolución, por cada lote, utilizando 6 tabletas por lote. De igual manera se realizó una prueba con tabletas de referencia.

VII. RESULTADOS Y DISCUSION

Pruebas de identidad

Los resultados obtenidos de las pruebas de identidad realizadas (tabla 2), concordaron con la información descrita en la monografía de cada materia prima utilizada, de acuerdo con lo establecido en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

Materia Prima	Descripción	Solubilidad	pH	Punto de fusión
Paracetamol	Polvo blanco y cristalino	-Fácilmente soluble en etanol, agua caliente y acetona. -Casi insoluble en cloroformo	5.5	168 °C
Celulosa microcristalina	Polvo de color blanco	-Insoluble en agua -Parcialmente soluble en etanol	7.5	Entre 265-270°C
Maltodextrina- USP	Polvo blanco, ligeramente higroscópico	-Fácilmente soluble en agua -Poco soluble en etanol	6.0	250°C
Estereato de Magnesio	Polvo blanco, ligeramente fino y compacto, untuoso al tacto	-Insoluble en agua y alcohol	10.0	100°C

Tabla 2. Pruebas de identidad a materias primas

Preparación de las dispersiones solidas

Cada una de las dispersiones solidas preparadas mediante el método fusión-evaporación, para ambos carriers en distintas proporciones (3:1, 2:1, 1:1), tienen un tamaño homogéneo, son incoloras e inodoras.

Ensayos de solubilidad

La realización de este tipo de ensayos es importante, ya que, con base a los resultados arrojados, se puede establecer y seleccionar la proporción carrier fármaco que presenta un mayor porcentaje de solubilidad del paracetamol.

Para poder obtener los resultados de interés respecto a los ensayos de solubilidad, se realizó una curva de calibración, bajo las condiciones descritas anteriormente. (Tabla 3) (Figura 2)

Puntos	Concentración µg/ml	Abs
1	0.5	0.049
2	1.5	0.111
3	3.3	0.262
4	5	0.459
5	10	0.766
6	15	1.110

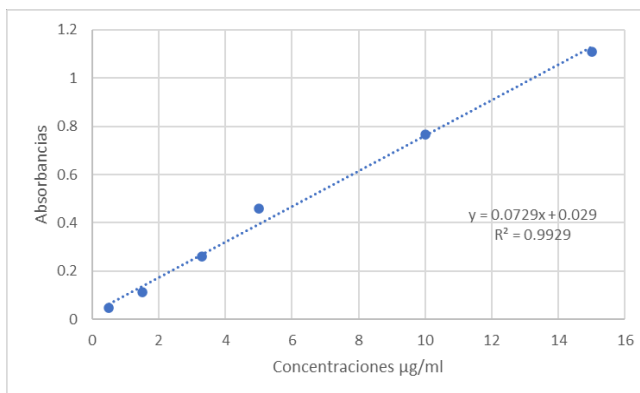


Tabla 3. Absorbancias y concentraciones, curva de calibración paracetamol a 242nm

Figura 2. Curva de calibración paracetamol a 242nm

A partir de la ecuación de la recta obtenida, se realizaron los cálculos correspondientes para obtener los resultados del porcentaje del fármaco disuelto; en cada una de las dispersiones solidas preparadas mediante el método fusión-evaporación, para ambos carriers en distintas proporciones. (Tabla 4 y 5)

DISPERSION SOLIDA MALTODEXTRINA-PARACETAMOL					
Muestra	Proporción Carrier-fármaco	Absorbancia	Concentración mg/mL	% disuelto	Promedio % disuelto
1	(3:1)	0.437	6.99	43.72	47.65
1 ₁		0.452	7.25	45.33	
1 ₂		0.532	8.62	53.90	
2	(2:1)	0.863	14.30	42.90	41.8
2 ₁		0.825	13.64	40.9	
2 ₂		0.842	19.94	41.8	
3	(1:1)	0.524	16.97	33.90	37.6
3 ₁		0.582	18.96	37.9	
3 ₂		0.629	20.57	41.1	

Tabla 4. Absorbancias, concentraciones y porcentaje disuelto. Dispersión solida Maltodextrina-PCT

DISPERSION SOLIDA CELULOSA MICROCRISTALINA-PARACETAMOL					
Muestra	Proporción Carrier-fármaco	Absorbancia	Concentración mg/mL	% disuelto	Promedio % disuelto
1	(3:1)	0.621	10.15	63.4	70.3
1 ₁		0.722	11.88	74.2	

1₂		0.713	11.72	73.3	
2	(2:1)	0.190	5.52	16.5	19.9
2₁		0.242	7.30	21.9	
2₂		0.238	7.16	21.5	
3	(1:1)	0.380	12.03	24	19.7
3₁		0.294	9.08	18	
3₂		0.280	8.60	17.2	

Tabla 5. Absorbancias, concentraciones y porcentaje disuelto. Dispersión sólida Celulosa microcristalina-PCT

Como se puede visualizar en las tablas 4 y 5, la proporción (3:1) carrier-fármaco, en ambos casos, presenta un mayor nivel de porcentaje disuelto, por lo que se eligió esta proporción para el desarrollo de comprimidos de paracetamol empleando el método de dispersión sólida. Sin embargo, se resalta que las dispersiones sólidas que contienen como carrier la celulosa microcristalina, presentan un porcentaje disuelto del 70%, y las dispersiones sólidas elaboradas con maltodextrina, presentan un porcentaje disuelto del 47%, por lo que se establece que la celulosa microcristalina presentó mejores resultados de disolución en comparación con la maltodextrina.

Las DS elaboradas con celulosa microcristalina, presentaron un mayor porcentaje de solubilidad, ya que este carrier presenta propiedades de desintegración que facilita la velocidad de disolución del fármaco.

Caracterización de las dispersiones sólidas

Se realizó la evaluación de las propiedades reológicas de las dispersiones sólidas, con base a los métodos generales de análisis, establecidos en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Los resultados obtenidos (tabla 6 y 7), establecen que las dispersiones sólidas preparadas, presentan propiedades de flujo muy pobres y extremadamente malas, por lo que su capacidad de compresión es muy baja. En este caso, las dispersiones sólidas preparadas, son un co-procesado que están diseñadas para comprimirse sin la adición de ningún otro tipo de excipiente, es por ello el nivel de fuerza aplicada en el momento de la obtención de tabletas es un factor importante, ya que entre más fuerza se aplica, aumenta las probabilidades

de cohesión entre partículas y por ello se puedan comprimir sin ningún tipo de problema.

Muestras	Peso	Tiempo	Velocidad de flujo g/s	h= Altura	D= Diámetro	Angulo de reposo
Maltodextrina-PCT (3:1)1	10 g	4s	2.5	1 cm	6.5 cm	9.7° (Se requirió ayuda para fluir, su capacidad de flujo es extremadamente mala)
Maltodextrina-PCT (3:1)1 ₁	10 g	5s	2	1.2 cm	6.8 cm	9.9° (Se requirió ayuda para fluir, su capacidad de flujo es extremadamente mala)
Maltodextrina-PCT (3:1)1 ₂	10 g	5s	2	1.2 cm	6.5 cm	10.3° (Se requirió ayuda para fluir, su capacidad de flujo es extremadamente mala)
Celulosa microcristalina-PCT (3:1) 2	10 g	48s	0.20	2.5 cm	7.6 cm	10.35° (Se requirió ayuda para fluir, su capacidad de flujo es extremadamente mala)
Celulosa microcristalina-PCT (3:1) 2 ₁	10 g	50.8s	0.19	2.5 cm	5 cm	15.7° (Se requirió ayuda para fluir, su capacidad de flujo es extremadamente mala)
Celulosa microcristalina-PCT (3:1) 2 ₂	10 g	60s	0.16	2 cm	7.0 cm	10.87° (Se requirió ayuda para fluir, su capacidad de flujo es extremadamente mala)

Tabla 6. Capacidad de flujo de las Dispersiones solidas en ambos carriers.

Muestras	Peso	Volumen inicial	Volumen final	Densidad aparente	Densidad compactada	índice de Carr	índice Hausner
Maltodextrina-PCT (3:1)1	10.014g	27 mL	18 mL	0.370 g/mL	0.556 g/mL	33.3 Muy pobres	1.5 Muy pobres
Maltodextrina-PCT (3:1)1 ₁	10.022g	25 mL	18 mL	0.400 g/mL	0.556 g/mL	2.8 Pobres	1.38 Pobres
Maltodextrina-PCT (3:1)1 ₂	10.060g	25 mL	18 mL	0.402 g/mL	0.558 g/mL	2.8 Pobres	1.38 Pobres
Celulosa microcristalina-PCT (3:1) 2	10.075g	37 mL	21 mL	0.272 g/mL	0.479 g/mL	43.24 Extremadamente malas	1.76 Extremadamente malas
Celulosa microcristalina-PCT (3:1) 2 ₁	10.034g	26 mL	16 mL	0.385 g/mL	0.627 g/mL	38.4 Extremadamente malas	1.62 Extremadamente malas
Celulosa microcristalina-PCT (3:1) 2 ₂	10.037g	31 mL	19 mL	0.327 g/mL	0.528 g/mL	38.70 Extremadamente malas	1.63 Extremadamente malas

Tabla 7. Propiedades de flujo de las Dispersiones solidas en ambos carriers.

Fabricación de comprimidos

Las propiedades de flujo de las dispersiones solidas fueron extremadamente malas, sin embargo, en el proceso de compresión no se presentaron problemas de cohesión, por lo que se podría establecer que la formulación no necesita la adición del algún excipiente que mejore las propiedades de flujo, ya que el proceso de compresión se llevó a cabo sin dificultades, y con la obtención del producto de manera simple.



Imagen 1. Tabletas CM-PCT 2



Imagen 2. Tabletas CM-PCT 2₁



Imagen 3. Tabletas CM-PCT 2₂



Imagen 4. Tabletas Maltodextrina-PCT 1



Imagen 5. Tabletas Maltodextrina-PCT 1₁



Imagen 6. Tabletas Maltodextrina-PCT 1₂

Pruebas de control a tabletas

Es importante la evaluación de los comprimidos obtenidos, mediante la ejecución de los métodos generales de análisis establecidos en la monografía de tabletas de paracetamol, que se encuentra en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Para verificar que el producto cumpla con los criterios de calidad correspondientes y se pueda definir si el proceso de fabricación se realizó de manera correcta.

- Contenido de fármaco.

Con la ecuación de la recta, obtenida de la curva de calibración, de la prueba de disolución (figura 5), se calculó la concentración del fármaco en las tabletas obtenidas.

- Tabletas de Maltodextrina-PCT (500 mg)-54.4 mg de api por tableta.
- Tabletas de Celulosa microcristalina-PCT (500 mg)-107.6 mg de api por tableta.

Teóricamente, la concentración de fármaco por tableta es de 121.1 mg, sin embargo, pudimos ver que, en ambos casos, la proporción del fármaco disminuye.

Las dispersiones sólidas, fueron preparadas mediante el método de fusión- evaporación, hay una probabilidad de que al momento de mezclar ambas sustancias, la mezcla no sea de manera uniforme y por ello no exista homogeneidad en la dosis de cada tableta.

- Dimensiones

De acuerdo con los resultados mostrados en la siguiente tabla (tabla 8), se establece que en la prueba de dimensiones (espesor y diámetro), no hay una diferencia significativa entre los resultados, lo que indica que la prueba se cumplió de manera adecuada, presentado uniformidad de dimensiones en las tabletas fabricadas.

Maltodextrina-PCT (3:1)1			Maltodextrina-PCT (3:1)11			Maltodextrina-PCT (3:1)12		
No. Tableta	Espesor (cm)	Diámetro (cm)	No. Tableta	Espesor (cm)	Diámetro (cm)	No. Tableta	Espesor (cm)	Diámetro (cm)
1	0.4	1.3	1	0.4	1.3	1	0.5	1.0
2	0.4	1.3	2	0.45	1.3	2	0.5	1.0
3	0.45	1.3	3	0.45	1.3	3	0.5	1.0
4	0.4	1.3	4	0.45	1.3	4	0.5	1.0
5	0.4	1.3	5	0.45	1.3	5	0.5	1.0
6	0.4	1.3	6	0.45	1.3	6	0.5	1.0
7	0.4	1.3	7	0.45	1.3	7	0.5	1.0
8	0.4	1.3	8	0.45	1.3	8	0.5	1.0
9	0.4	1.3	9	0.4	1.3	9	0.55	1.0
10	0.4	1.3	10	0.45	1.3	10	0.5	1.0
Celulosa Microcristalina-PCT (3:1)2			Celulosa Microcristalina-PCT (3:1)21			Celulosa Microcristalina-PCT (3:1)22		
No. Tableta	Espesor	Diámetro (cm)	No. Tableta	Espesor	Diámetro (cm)	No. Tableta	Espesor	Diámetro (cm)
1	0.4	1.3	1	0.4	1.3	1	0.4	1.3
2	0.4	1.3	2	0.4	1.3	2	0.4	1.3
3	0.4	1.3	3	0.4	1.3	3	0.4	1.3
4	0.4	1.3	4	0.4	1.3	4	0.4	1.3
5	0.4	1.3	5	0.4	1.3	5	0.4	1.3
6	0.4	1.3	6	0.4	1.3	6	0.4	1.3
7	0.4	1.3	7	0.4	1.3	7	0.4	1.3
8	0.4	1.3	8	0.4	1.3	8	0.4	1.3
9	0.4	1.3	9	0.4	1.3	9	0.4	1.3

10	0.4	1.3	10	0.4	1.3	10	0.4	1.3
----	-----	-----	----	-----	-----	----	-----	-----

Tabla 8. Pruebas de control a tabletas de paracetamol-Dimensiones

- Dureza y peso promedio

Respecto a los resultados de uniformidad de peso y dureza, (Figura 3 y 4) se puede visualizar que ambos aspectos, tanto el peso como la dureza, disminuyeron de acuerdo con los parámetros establecidos, esto se debe a problemas de ajuste en el equipo utilizado. Sin embargo, se observa que de acuerdo con las gráficas mostradas (Figura 3 y 4), hay una diferencia mínima entre los resultados obtenidos de cada lote de acuerdo con dureza, ya que en la uniformidad de peso hay más variación entre un lote y otro.

De acuerdo con la desviación estándar obtenida (tabla 9), podemos visualizar que no hay diferencia significativa en la variación de los datos respecto a la dureza, en ambos carriers, ya que sus valores se encuentran alrededor de 1.0, lo que nos indica que no hay mucha dispersión entre los resultados obtenidos. Sin embargo, la desviación estándar en la uniformidad de peso, nos indica que hay mayor diferencia entre los valores, (entre mayor sea el valor de la desviación estándar, hay mayor dispersión entre los datos obtenidos), lo que establece que la uniformidad de peso entre las tabletas obtenidas tiene una diferencia significativa.

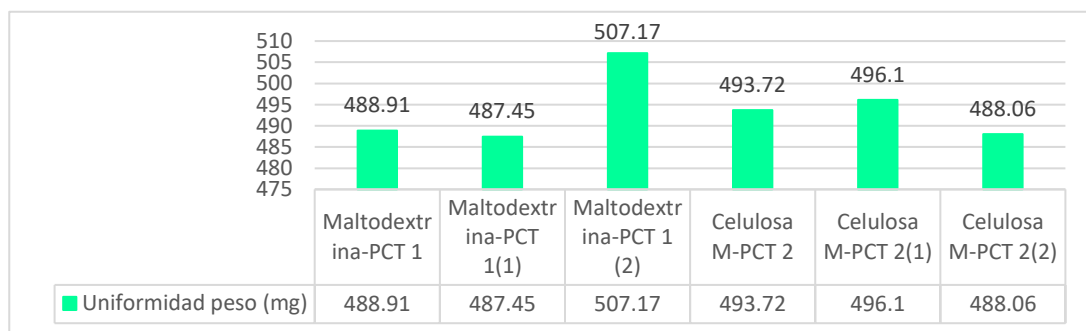


Figura 3. Grafica de barras Uniformidad de peso

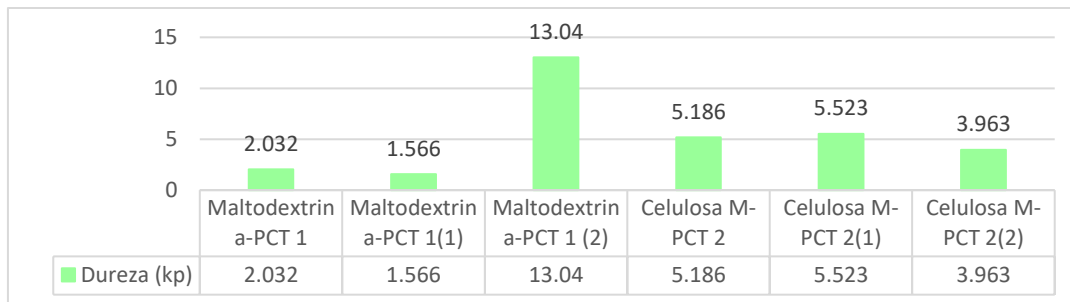


Figura 4. Grafica de barras Dureza

Maltodextrina-PCT (3:1)1		Maltodextrina-PCT (3:1)11		Maltodextrina-PCT (3:1)12		Celulosa Microcristalina-PCT (3:1)2		Celulosa Microcristalina-PCT (3:1)21		Celulosa Microcristalina-PCT (3:1)22	
Desviación estándar											
Dureza	Uniformidad de peso	Dureza	Uniformidad de peso	Dureza	Uniformidad de peso	Dureza	Uniformidad de peso	Dureza	Uniformidad de peso	Dureza	Uniformidad de peso
1.052	6.683	0.377	2.345	1.60	4.188	0.573	7.428	0.236	7.612	0.405	4.748

Tabla 9. Desviación estándar Dureza y Uniformidad de peso.

Se puede observar (véase en tabla 7, Fig. 3 y 4) que en el lote Maltodextrina-PCT (3:1)₁₂, los resultados varían en comparación a los demás lotes, esto se debe a que el proceso de fabricación de tabletas en este lote fue de manera manual utilizando la prensa, por lo que el nivel de fuerza y los punzones utilizados son diferentes a la tableteadora. Dicho lote, se trabajó en circunstancias diferentes, debido a que se realizó en cantidades menores a las establecidas, por falta de material.

- Prueba de Friabilidad.

En la siguiente tabla (tabla 10), se muestra los resultados de la prueba de friabilidad de las tabletas de Celulosa Microcristalina-PCT, observando que dos, de los tres lotes realizados con este carrier, tuvieron una pérdida menor al 1% y por ende pasaron la prueba. De este modo, las tabletas realizadas con Celulosa Microcristalina pasan la prueba, sin embargo, se recomienda aplicar un mayor nivel de dureza en el proceso de compresión.

Celulosa Microcristalina-PCT (3:1)2			Celulosa Microcristalina-PCT (3:1)2 ₁			Celulosa Microcristalina-PCT (3:1)2 ₂		
No. Tableta	Peso tableta antes prueba	Peso tableta después de la prueba	No. Tableta	Peso tableta antes prueba	Peso tableta después de la prueba	No. Tableta	Peso tableta antes prueba	Peso tableta después de la prueba

1	496.1 mg	486.5 mg	1	487.7 mg	482.5 mg	1	478.2 mg	476.8mg
2	482.8 mg	477.5 mg	2	501.2 mg	493.8 mg	2	486.5 mg	483.2 mg
3	483.7 mg	478.9 mg	3	489.7 mg	480.4 mg	3	487.5 mg	480.9 mg
4	484.4 mg	476.6 mg	4	487.6 mg	483.0 mg	4	474.9 mg	471.9 mg
5	500.2 mg	496.3 mg	5	498.0 mg	492.1 mg	5	490.7 mg	481.0 mg
6	498.6 mg	495.2 mg	6	510.2 mg	501.6 mg	6	490.6 mg	488.3 mg
7	486.5 mg	481.9 mg	7	507.0 mg	499.8 mg	7	485.2 mg	478.7 mg
8	481.4 mg	477.9 mg	8	506.3 mg	500.6 mg	8	486.3 mg	479.4 mg
9	489.8 mg	485.8 mg	9	508.0 mg	501.3 mg	9	486.0 mg	482.4 mg
10	486.1 mg	482.1 mg	10	506.9 mg	499.4 mg	10	481.5 mg	476.4 mg
	Peso promedio= 488.36 mg	Peso promedio = 483.87 mg		Peso promedio= 500.26 mg	Peso promedio = 493.45 mg		Peso promedio= 481.74 mg	Peso promedio = 479.9 mg
	Porcentaje de friabilidad= 0.9%			Porcentaje de friabilidad= 1.3%			Porcentaje de friabilidad= 0.38%	

Tabla 10. Prueba de friabilidad a tabletas de Paracetamol con Celulosa Microcristalina.

Por el contrario que los lotes anteriores, en el caso de las tabletas de Maltodextrina-PCT, ningún lote pasó la prueba de friabilidad, ya que, en ambos casos, las tabletas presentaron ruptura. En la Fig. 4, se puede observar que la dureza de las tabletas de Maltodextrina-PCT es menor, por ello se recomienda aplicar un mayor nivel de dureza en el proceso de compresión. Cabe resaltar, que las tabletas de Maltodextrina-PCT (3:1)₁₂, no se toman en cuenta para definir si se pasa la prueba o no, debido a que como se mencionó anteriormente, su proceso de compresión fue en condiciones distintas a las establecidas.

- Prueba de desintegración

Como se puede visualizar en la siguiente tabla (tabla 11), en la prueba de desintegración, las tabletas de Celulosa microcristalina-PCT, tuvieron una desintegración en los primeros 10 min de la prueba, de lo contrario, las tabletas de Maltodextrina-PCT, tuvieron un proceso de desintegración por más de 60 min. Como se mencionó anteriormente, la celulosa microcristalina es un carrier que tiene propiedades de desintegración y por lo tanto facilita que la tableta se desintegre en

un menor tiempo; por el contrario, la maltodextrina tiene propiedades aglutinantes y gelificantes, que retardan el proceso de desintegración de la tableta.

Maltodextrina-PCT (3:1)1			Maltodextrina-PCT (3:1)1 ₁			Maltodextrina-PCT (3:1)1 ₂		
No. Tableta	Peso	Tiempo que tardo en desintegrarse	No. Tableta	Peso	Tiempo que tardo en desintegrarse	No. Tableta	Peso	Tiempo que tardo en desintegrarse
1	480.9 mg	35 min 20 seg	1	476.8 mg	35 min 22 seg	1	543.9 mg	1hr 5 min
2	477.6 mg	40 min	2	473.4 mg	38 min 32 seg	2	547.5 mg	1 hr 10 min
3	487.7 mg	45 min 37 seg	3	487.2 mg	36 min 48 seg	3	519.2 mg	55 min 40 seg
4	488.6 mg	47 min 20 seg	4	469.1 mg	30 min 20 seg	4	528.8 mg	59 min 49 seg
5	485.6 mg	41 min 20 seg	5	487.0 mg	44 min 50 seg	5	519.9 mg	53 min 49 seg
6	484.0 mg	35 min 49 seg	6	494.6 mg	55 min 8 seg	6	518.9 mg	40 min 20 seg
Celulosa Microcristalina-PCT (3:1)2			Celulosa Microcristalina-PCT (3:1)2 ₁			Celulosa Microcristalina-PCT (3:1)2 ₂		
No. Tableta	Peso	Tiempo que tardo en desintegrarse	No. Tableta	Peso	Tiempo que tardo en desintegrarse	No. Tableta	Peso	Tiempo que tardo en desintegrarse
1	470.2 mg	5 min 40 seg	1	507.3 mg	6 min 30 seg	1	488.1 mg	7 min 40 seg
2	475.6 mg	5 min 30 seg	2	508.5 mg	5 min 4 seg	2	481.2 mg	7 min
3	498.4 mg	6 min	3	492.7 mg	6 min 10 seg	3	485.3 mg	5 min 30 seg
4	498.9 mg	6 min 10 seg	4	486.2 mg	5 min 39 seg	4	488.1 mg	6 min 10 seg
5	502.6 mg	7 min 50 seg	5	507.9 mg	5 min 20 seg	5	477.4 mg	5 min 20 seg
6	475.4 mg	2 min 40 seg	6	500.1 mg	5 min 30 seg	6	485.2 mg	5 min 40 seg

Tabla 11. Pruebas de desintegración a tabletas de Paracetamol

- Prueba de Disolución

Para la prueba de disolución se realizó una curva de calibración (figura 5) que se preparó con solución madre de 0.3mg/ mL de paracetamol, aforando con SA de fosfatos pH 5.8, preparando las diluciones correspondientes y leyéndolas en el espectrofotómetro UV-VIS a una lectura de 243 nm. Se prepararon dos soluciones madres y de cada una se realizaron 3 curvas (tabla 12), los resultados fueron promediados con el objetivo de tener una mayor precisión (tabla 13). Con la ecuación de la recta obtenida en la curva, se realizaron los cálculos correspondientes respecto a la concentración y porcentaje del fármaco disuelto.

Puntos	Stock 1			Stock 2		
1	0.129	0.133	0.140	0.138	0.148	0.149
2	0.156	0.158	0.164	0.172	0.174	0.174
3	0.198	0.201	0.202	0.197	0.199	0.199
4	0.230	0.232	0.241	0.236	0.240	0.236
5	0.250	0.248	0.352	0.355	0.351	0.357
6	0.470	0.468	0.469	0.465	0.472	0.468
7	0.780	0.782	0.779	0.782	0.780	0.782
8	1.10	1.11	1.12	1.10	1.10	1.10

Tabla 12. Absorbancias, curvas de calibración por triplicado.

Puntos	Concentración µg/ml	Abs (Promedio)
1	0.15	0.139
2	0.5	0.166
3	1.0	0.199
4	1.5	0.235
5	3.3	0.352
6	5	0.468
7	10	0.781
8	15	1.10

Tabla 13. Absorbancias y concentraciones, curva de calibración paracetamol a 243nm. Prueba de Disolución

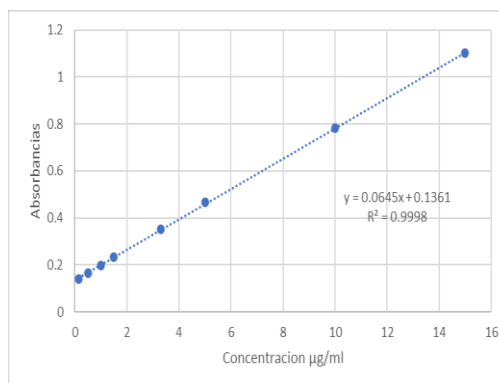


Figura 5. Curva de calibración paracetamol a 243nm. Prueba de Disolución

De acuerdo con el perfil de disolución mostrado de las tabletas de Celulosa Microcristalina-PCT (figura 6), se puede observar que, a partir de los 30 minutos, ya se disolvió más del 80% del fármaco, por lo que al transcurrir una hora el paracetamol está disuelto en su totalidad. De igual manera se puede observar similitud entre la disolución de los tres lotes, por lo que se establece que la formulación propuesta en este lote obtuvo una buena velocidad de disolución del fármaco, empleando el método de dispersión sólida con celulosa microcristalina, obteniendo tabletas con una liberación inmediata.

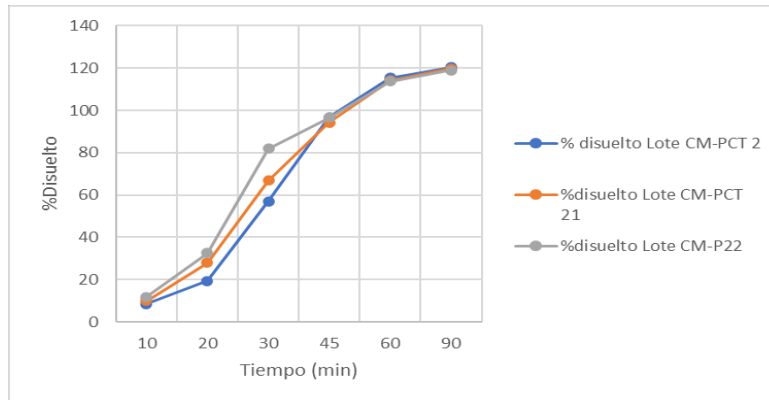


Figura 6. Perfil de disolución en tabletas de Celulosa microcristalina-PCT.

Por el contrario, de acuerdo con el perfil de disolución de las tabletas de Maltodextrina-PCT (figura 7), se puede observar que después de una hora, solo se ha liberado el 5% del fármaco, y alrededor de los 450 minutos, solo entre el 45-55% del fármaco se ha disuelto. Por lo que se considera que esta formulación podría implementarse en tabletas de liberación prolongada, ya que caso contrario con la celulosa microcristalina, el implemento de la maltodextrina como carrier hace que el fármaco se vaya liberando gradualmente debido a sus propiedades aglutinantes y gelificantes.

Se realizó una prueba con el lote Maltodextrina-PCT 1, donde de acuerdo con los resultados reportados (figura 8), se establece que las tabletas se disuelven al 100% después de un periodo de 12 horas, por lo que se reafirma la implementación de esta formulación para tabletas de liberación prolongada.

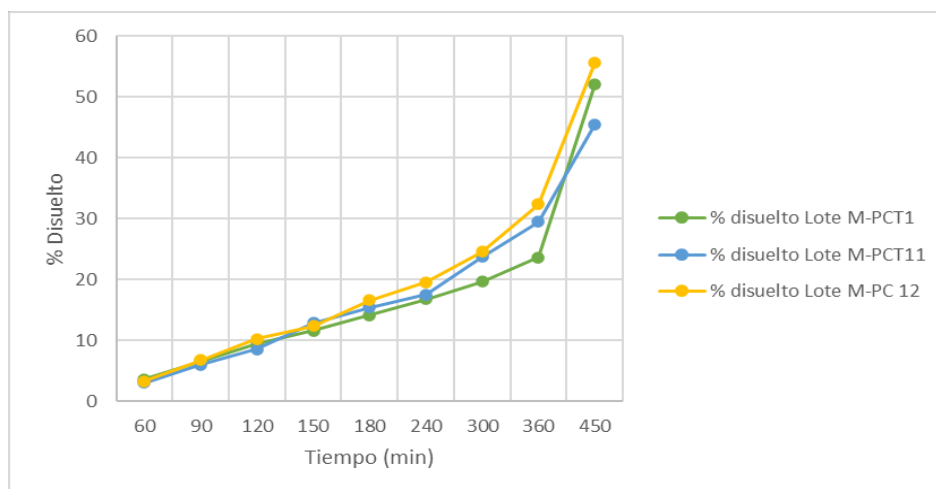


Figura 7. Perfil de disolución en tabletas de Maltodextrina -PCT.



Figura 8. Perfil de disolución 12 hrs en tabletas de Maltodextrina -PCT.

De acuerdo con el perfil de disolución del fármaco de referencia (figura 9), se puede observar que en comparación de las tabletas de Celulosa Microcristalina-PCT, se presenta una similitud en el porcentaje de disolución en ambas formulaciones. Sin embargo, la cantidad del fármaco en las tabletas de referencia es mayor que la cantidad del fármaco en las tabletas de Celulosa Microcristalina-PCT, por lo que se considera que el fármaco de referencia presenta un mayor nivel de solubilidad que la formulación desarrollada en este proyecto.

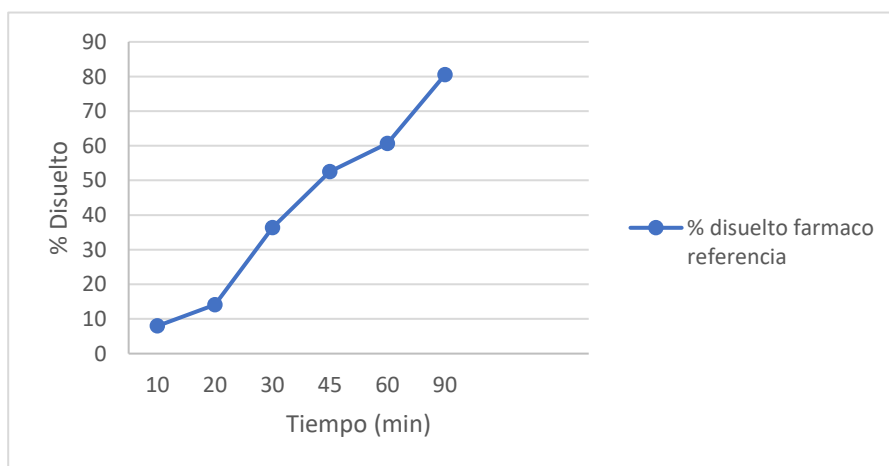


Figura 9. Perfil de disolución en tabletas de referencia

Se compararon los resultados obtenidos con distintos artículos, en donde se encontró que la efectividad del método de dispersión sólida para mejorar la solubilidad, en este caso del paracetamol, presenta mejores resultados cuando se prepara mediante el método de fusión (Akiladevi D, 2010; Keshari C, 2017; Mohamed A, 2015). Ya que el implemento de este método de preparación permite la reducción del tamaño de partícula y humectación del fármaco, ocasionando que la velocidad de disolución aumente (Akiladevi D, 2010; Keshari C, 2017). Dado que, el uso de otros métodos de preparación de las dispersiones sólidas, como secado por aspersion (Ritters L, 2021; Sheng Qi, 2007), o el método de evaporación (Mohamed A, 2015), hacen que el fármaco disminuya su velocidad de disolución

De igual manera, un factor importante en la mejora de la velocidad de disolución del paracetamol, es el implemento de los carriers adecuados. Ya que el uso de carriers como la maltodextrina, polivinilpirrolidona y HPMC, que tienen propiedades aglutinantes y gelificantes, hacen que la disolución del fármaco sea más lenta; debido a que la interacción de sus cadenas poliméricas en ambientes hidrofílicos ocasiona la formación de una red gel-polímero, que provoca que la tableta se hinche y erosione lentamente, produciendo una liberación lenta del principio activo (Mohamed A, 2015; Ritters L, 2021). Por otro lado, se ha demostrado, que el uso de transportadores como la celulosa microcristalina tiene una influencia significativa en la tasa de liberación, ya que este carrier actúa como desintegrante, evitando la formación de una red de gel y favoreciendo la desintegración de la tableta, para que el fármaco se libere de manera más rápida. (Ritters L, 2021)

Asi mismo, el uso carriers hidrofílicos, como el polietilenglicol (PEG) 6000, PEG 4000 y manitol, aumentan la solubilidad y velocidad de disolución del paracetamol, mejorando asi su disponibilidad sistémica (Keshari C, 2017). Otro factor importante en el implemento del método de dispersión sólida, para mejorar la solubilidad del paracetamol, es el nivel de concentración del carrier, ya que se ha demostrado que el incremento en la concentración de portadores aumenta la velocidad de disolución del fármaco; posiblemente esto se debe a la mayor capacidad de humectación del fármaco por parte del carrier, asi como la reducción del tamaño de las partículas del

fármaco en el proceso de preparación de la dispersión sólida (Akiladevi D, 2010; Mohamed A, 2015).

VIII. CONCLUSIONES

Se prepararon y caracterizaron las dispersiones solidas empleando como carrier la celulosa microcristalina y maltodextrina, para la obtención de comprimidos de paracetamol. Sin embargo, las tabletas fabricadas, no presentaron una mejor solubilidad del fármaco, respecto a las tabletas de referencia.

Se pudo observar que en la elaboración de las dispersiones solidas en distintas proporciones (3:1, 2:1, 1:1), la proporción (3:1); presento un mayor porcentaje de fármaco disuelto para ambos carriers, por lo que esta proporción fue utilizada para la fabricación de tabletas.

La evaluación de las propiedades de flujo de las dispersiones sólidas, nos indica que en ambos casos las dispersiones solidas tienen propiedades de flujo extremadamente malas, por lo que, en futuras formulaciones, la adición de un excipiente que mejore este aspecto podría tener mejores resultados.

El proceso de fabricación de tabletas de paracetamol, mediante compresión directa, fue llevado a cabo de manera exitosa y sin ningún tipo de inconveniente, al igual que las pruebas de control de calidad correspondientes de acuerdo con la FEUM. En donde la mayoría de las pruebas obtuvieron resultados positivos.

La prueba de disolución realizada a los comprimidos obtenidos, establece que las formulaciones desarrolladas dieron como resultado tabletas de liberación inmediata (Celulosa microcristalina-PCT) y liberación prolongada (Maltodextrina-PCT). Del mismo modo, con base en los resultados de esta prueba, se estableció las tabletas de paracetamol de liberación inmediata, no presentaron una mejor solubilidad del fármaco, respecto a las tabletas de referencia.

IX. REFERENCIAS

1. Almutairi, R., Basson, A. R., Wearsh, P., Cominelli, F., & Rodriguez-Palacios, A. (2022). Validity of food additive maltodextrin as placebo and effects on human gut physiology: systematic review of placebo-controlled clinical trials. *European Journal of Nutrition*, 61(6), 2853–2871. <https://doi.org/10.1007/S00394-022-02802-5>.
2. Akiladevi D, et al. (2010). PREPARATION AND EVALUATION OF PARACETAMOL BY SOLID DISPERSION TECHNIQUE. Department of Pharmaceutical Sciences, Mohamed Sathak A.J College of Pharmacy, Sholinganallur, Chennai-600119, 2Dr.Reddy's Laboratories Ltd, Bachupalli, Qutubullapur, RR district 500090, Andhrapradesh. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. Vol 3, Issue 1, 2011. ISSN- 0975-1491
3. Asociación española de pediatría (AEP). (2021). Paracetamol (acetaminofén). Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría, 1-7. Consultado en: [https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/paracetamol acetaminofen](https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/paracetamol-acetaminofen)
4. Bermudez JM, Palma SD. (2015). Dispersiones sólidas:Una estrategia tecnológica para aumentar la velocidad de disolución de fármacos en formas farmacéuticas sólidas. *Pharm Technol*. 137: 64–70.
5. 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
6. Calcagno A. (2019) Diseño y evaluación de micropartículas conteniendo Meloxicam. *Gestión en el tercer milenio*. Universidad Nacional del Sur.
7. Chronakis, I. S. (2010). On the Molecular Characteristics, Compositional Properties, and Structural-Functional Mechanisms of Maltodextrins: A Review.[Http://Dx.Doi.Org/10.1080/10408699891274327](http://Dx.Doi.Org/10.1080/10408699891274327), 38(7), 599–637. <https://doi.org/10.1080/10408699891274327>
8. DrugBank. (2023). Guide to Quality Dru Data. Consultado en: <https://go.drugbank.com/>

9. Espinoza Matamoros G. (2017). DISEÑO DE UNA FORMA FARMACÉUTICA SÓLIDA DE PARACETAMOL OBTENIDOS POR EL MÉTODO DE GRANULACIÓN HÚMEDA. Carrera de bioquímica y farmacia , unidad académica de ciencias de la salud.
10. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. (2014). Undecima edición, volumen II. Secretaria de salud.
11. González Torres, G. Y. (2018). Obtención de Maltodextrina por vía enzimática a partir del almidón de camote de cerro (*Dioscorea remotiflora kunth*).
<http://tesis.ipn.mx/xmlui/handle/123456789/24850>
12. Handbook of pharmaceutical excipients. (2009) Sixth edition- Raymond C Rowe, Paul J Sheskey and Marian E Quinn. Published by the Pharmaceutical Press An imprint of RPS Publishing 1 Lambeth High Street, London SE1 7JN, UK 100 South Atkinson Road, Suite 200, Grayslake, IL 60030-7820, USA.
13. Ilzarbe Izquierdo, Laura; Tanco, Martín; Viles, Elisabeth; Álvarez Sánchezarjona, María Jesús (2007). El diseño de experimentos como herramienta para la mejora de los procesos. Vol. 10, núm. 20, pp. 127-138 Universidad Distrital Francisco José de Caldas Bogotá, Colombia
14. Keshari C, et al. (2017). Formulation and Evaluation of Solid Dispersion Containing Paracetamol. Department of Pharmaceutics, Malla Reddy College of Pharmacy (Affiliated to Osmania University), Maisammaguda, Secunderabad, Telangana - 500014. ISSN 2395-3411.
15. Mohamed A, et al. (2015). Different Solid Dispersion Techniques for Dissolution Enhancement Using Paracetamol as a Model Drug. International Journal of Pharmaceutical and Phytopharmacological Research (eIJPPR). Res. 2015; 4 (4): 231-237
16. Perez L. (2015). "In vitro" solution test of acetaminophen tablets, hplc quantifying with electrochemical detector. SciELO. InterSedes vol.16 n.33 San José Jan./Apr. 2015.
https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2215-24582015000100002

17. Ritters L, et al. (2021). Spray-Dried Paracetamol/Polyvinylpyrrolidone Amorphous Solid Dispersions: Part I—Stability of Powders and Tablets. *Pharmaceutics*. 2021 Nov; 13(11): 1938. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8621994/>
18. Rodríguez B. (2020). Aplicación de las dispersiones solidas a la elaboración de medicamentos. Universidad de Sevilla, facultad de farmacia.6-35.
19. 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).
20. 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).
21. Sheng Qi, et al. (2007). Characterisation of solid dispersions of paracetamol and EUDRAGIT® E prepared by hot-melt extrusión using thermal, microthermal and spectroscopic análisis. School of Chemical Sciences and Pharmacy, University of East Anglia, Norwich, Norfolk NR4 7TJ, UK b Röhme GmbH, Kirschenallee 64293 Darmstadt, Germany. *International Journal of Pharmaceutics* 354 (2008) 158–167.
22. Simonazzi A, Bermudez JM, Palma (2015). SD. Preparación de Dispersiones Sólidas utilizando Poloxamer 407 como estrategia farmacéutica para vehiculizar principios activos pocos solubles. X Jornadas Cienc Y Tecnol Fac Ing Del Noa. Consultado en: <https://www.researchgate.net/publication/294089135>
23. Surini S, Evangelista CN, Iswandana R. Development of glimepiride solid dispersion using the coprocessed excipients of polyvinylpyrrolidone, maltodextrin, and polyethylene glycol. *J Young Pharm*. 2018;10(2).
24. Zhang J, Han R, Chen W, Zhang W, Li Y, Ji Y, et al. (2018). Analysis of the Literature and Patents on Solid Dispersions from 1980 to 2015. *Molecules*; 23: 1–19.