

**PARTE I: PROPUESTA DE UNA PREFORMULACIÓN PARA EL ENMASCARAMIENTO
DEL SABOR AMARGO DEL ACTIVO EN UNA TABLETA MASTICABLE DE
ACETAMINOFÉN DE 120 MG**

VALENTINA MOLANO MARTÍNEZ

ESTEFANÍA MONDRAGÓN ALVÁREZ

UNIVERSIDAD ICESI

FACULTAD DE INGENIERIA, DISEÑO Y CIENCIAS APLICADAS

PROGRAMA DE QUÍMICA FARMACÉUTICA

SANTIAGO DE CALI, VALLE DEL CAUCA

2024

**PARTE I: PROPUESTA DE UNA PREFORMULACIÓN PARA EL ENMASCARAMIENTO
DEL SABOR AMARGO DEL ACTIVO EN UNA TABLETA MASTICABLE DE
ACETAMINOFÉN DE 120 MG**

VALENTINA MOLANO MARTÍNEZ

ESTEFANÍA MONDRAGÓN ALVÁREZ

**TRABAJO DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DEL PROGRAMA DE QUÍMICA
FARMACÉUTICA**

TUTOR: OSCAR EDUARDO BARBOSA QF M. Sc

CO-TUTORA: CAROLINA MORA DEL PILAR QF Ph. D

SANTIAGO DE CALI, VALLE DEL CAUCA

2024

AVAL PARA LA ENTREGA DE PG I

Firma del Tutor:



Oscar Eduardo Barbosa

Nombre del Tutor

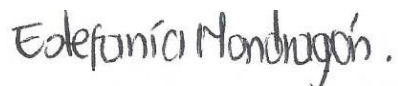
Firma del estudiante 1:



Valentina Molano Martínez

Nombre del Estudiante

Firma del estudiante 2:



Estefanía Mondragón Álvarez

Nombre del Estudiante

TABLA DE CONTENIDO

1. RESUMEN	6
2. INTRODUCCIÓN.....	7
3. METODOLOGÍA.....	10
3.2 Equipos	10
3.3 Método	11
3.3.1 Factores granulométricos del excipiente.....	11
3.3.2 Factores granulométricos del principio activo	11
3.3.3 Proceso de manufactura	11
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	16
4.1 Factores granulométricos de los excipientes.....	16
4.1.1 Humedad residual	16
4.2 Factores granulométricos del activo	16
4.2.1 Distribución de tamaño de partícula	16
4.2.2 Humedad residual	18
4.2.3 Forma de partícula	19
4.3 Proceso de manufactura	19
CONCLUSIONES	23
AGRADECIMIENTOS	24
Valentina Molano Martinez	24
Estefanía Mondragón Álvarez	25
REFERENCIAS.....	26

Listado de tablas

Tabla 1 Listado de materias primas empleadas en los ensayos de formulación	10
Tabla 2. Preparación de la preformulación 1	12
Tabla 3. Preparación de la preformulación 2	12
Tabla 4. Preparación de la preformulación 3	12
Tabla 5. Preparación de la preformulación 4	13
Tabla 6. Preparación de la preformulación 5	13
Tabla 7. Preparación de la preformulación 6	14
Tabla 8. Preparación de la preformulación 7	14
Tabla 9. Preparación de la preformulación 8	14
Tabla 10. Preparación de la preformulación 9,10 y 11	15
Tabla 11 Humedad residual del Ludiflash	16
Tabla 12. Resultados distribución de tamaño de partícula Acetaminofén	17
Tabla 13 Humedad residual del acetaminofén.	18
Tabla 14. Cantidad de sln aglutinante en cada preformulación	20
Tabla 15. Resultados de pruebas sensoriales a preformulaciones.....	21
Tabla 16. % de API en preformulación 8.....	22
Tabla 17. Formulación final para tableta de 300 mg.....	23

Listado de imágenes

Imagen 1. Representación de la estructura química del acetaminofén.....	8
Imagen 2. Distribución del tamaño de partícula de Acetaminofén	17
Imagen 3. Diagrama acumulado del tamizado	18
Imagen 4. Formas de partícula. a) Estereoscopio antes de tamizar, b) Estereomicroscopio con cámara después de tamizar.	19
Imagen 5. Gráfico de pruebas sensoriales	21
Imagen 6. Tableta de la formulación final	23

1. RESUMEN

El presente trabajo de investigación se basa en una propuesta de preformulación para el enmascaramiento del sabor amargo del activo en una tableta masticable de acetaminofén 120 mg, buscando así obtener una forma farmacéutica más asequible para pacientes principalmente geriátricos, pediátricos y con problemas para deglutir tabletas orales convencionales. Dicha propuesta se fundamenta en el trabajo de grado titulado “Propuesta de una preformulación para el enmascaramiento del sabor amargo del activo en una tableta masticable de acetaminofén de 500 mg”.

Principalmente, se realizó la selección de los excipientes que hacían parte de la formulación tentativa de la tableta orodispersable, seguidamente se identificaron los posibles agentes de enmascaramiento del principio activo y se estableció el mecanismo mediante el cual se ejercía la neutralización del sabor amargo, finalmente se realizó la caracterización farmacotécnica de los ingredientes seleccionados para la formulación tentativa. En conclusión, se obtuvo una preformulación con características farmacotécnicas aceptables, mediante un diseño de experimentos permitió evidenciar el enmascaramiento del sabor amargo del activo.

Palabras clave: acetaminofén, enmascaramiento, sabor amargo, tableta masticable, tableta orodispersable y neutralización

2. INTRODUCCIÓN

Uno de los componentes más importantes en un medicamento, especialmente en la forma farmacéutica sólida y masticable, es el sabor. De este depende tanto la aceptación que tengan pacientes geriátricos y pediátricos, como la adherencia a su tratamiento. Ahora bien, no se trata solo de que tengan un buen sabor, también deben ser agradables el tiempo que permanezcan en contacto con las papilas gustativas, principalmente si son tabletas masticables, orodispersables, sublinguales, bucodispersables, efervescentes o solubles. Es por esto por lo que el enmascaramiento del principio activo toma un papel importante, en donde el tamaño de partícula es uno de los puntos claves para encontrar la solución a este sabor desagradable.¹

El enmascaramiento de los principios activos y su sabor desagradable es importante, puesto que estos quedan expuestos directamente en la cavidad bucal. En el caso de niños y adultos mayores, suelen presentar dificultades para consumir comprimidos, y son los más afectados por el mal sabor debido a la exposición excesiva del fármaco en la boca y su desintegración antes de tiempo. Para evitar esto, se ha implementado el uso de tabletas masticables, ofreciendo una alternativa atractiva que mejora cumplimiento de tratamiento y facilidad de administración. Las tabletas masticables tienen como base principal el recubrimiento de las partículas del fármaco. Generalmente, estos recubrimientos no deben solubilizarse en la boca, presentar interacciones químicas con el principio activo y deben permitir que el fármaco se libere de manera rápida en el tracto gastrointestinal. Los recubrimientos de partículas de fármacos son polímeros solubles en agua, al igual que diferentes ceras y lípidos, encontrados fácilmente de manera comercial.

Con el fin de generar permanencia en las propiedades del enmascaramiento de sabor, se tiene en cuenta las características de las partículas. Estas deben poseer una buena distribución de tamaño y una excelente integridad física, evitando problemas de estabilidad, uniformidad y daños en la mezcla. Entre las más importantes se encuentran la baja friabilidad o la resistencia a la abrasión, pues las partículas deben ser resistentes y no quebradizas, especialmente en la compresión y masticación de la tableta.²

Ahora bien, el Acetaminofén (Figura 1), también conocido mundialmente como paracetamol o 4-hidroxiacetanilida, es un medicamento analgésico no narcótico y antipirético de acción

central, derivado del p-aminofenol. Aunque el mecanismo por el cual este fármaco ejerce sus efectos no está determinado en su totalidad, el acetaminofén tiene la capacidad de inhibir la vía del óxido nítrico (NO) mediada por cierta variedad de receptores de neurotransmisores que incluyen el N-metil-D-aspartato (NMDA) y la sustancia P, lo que genera una elevación en el umbral del dolor.⁵

Por otra parte, se plantea que su mecanismo de acción para reducir el dolor se debe a la capacidad que tiene este de inhibir la síntesis central de prostaglandinas (específicamente la ciclooxigenasa (COX)-2, y la ciclooxigenasa (COX)-3 para su actividad analgésica). El acetaminofén también reduce la pirexia o fiebre mediante la inhibición de la síntesis y liberación de prostaglandinas en el sistema nervioso central (SNC) y al inhibir los pirógenos endógenos en el centro termorregulador hipotalámico.⁶

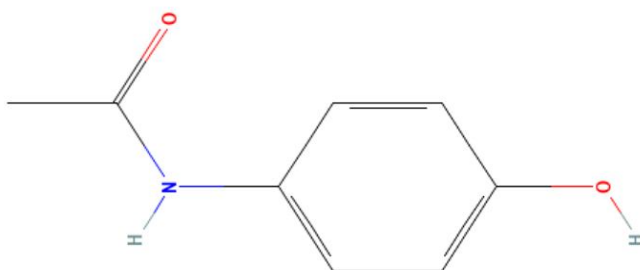


Imagen 1. Representación de la estructura química del acetaminofén

El acetaminofén ha sido uno de los medicamentos que mejor adaptabilidad ha tenido en la sociedad, siendo frecuentemente prescrito y recomendado, ya que este cuenta con pocos efectos secundarios cuando se emplea en dosis terapéuticas bajas.⁷ Este fármaco se encuentra disponible en muchas formas farmacéuticas, como lo pueden ser tabletas, supositorios, jarabes, polvos, liofilizados, soluciones inyectables o barras para tragar, entre otros.⁸

Al igual que muchos otros fármacos, este principio activo presenta un elevado sabor amargo, siendo uno de los retos más grandes que ha tenido que enfrentar, ya que gran parte de la población no tolera dicho sabor. Así pues, esta problemática puede verse intensificada en pacientes geriátricos o pediátricos que padezcan algunas de las patologías para las cuales este medicamento está indicado y que a su vez tengan consigo problemas de deglución, siendo esto una de las principales razones por las cuales se contempla su dosificación en presentación

masticable.⁹

Las tabletas masticables son otra alternativa de entrega del fármaco y deben ser agradables al momento de ser consumidas, ya que estas son masticadas y posteriormente tragadas con facilidad. Cuentan con un sabor agradable, no tienen disgregadores y son elegidas por pacientes que presentan dificultad para deglutirlas, como lo son los geriátricos y pediátricos. Al no ser necesaria el agua en su consumo, su empleo se ha vuelto ventajoso para ciertos profesionales de la salud. En su composición se encuentra una proporción alta de ligandos, azúcares y sustancias aromáticas, cabe recalcar que al ser consideradas tabletas de acción sistémica contienen desintegrantes, pues después de deglutirlas se dará su acción farmacológica.³

En esta investigación se realizará una preformulación para el enmascaramiento del sabor amargo del activo en una tableta masticable de acetaminofén de 120 mg, facilitando el acceso de dicho principio activo a millones de personas en todo el mundo que por múltiples condiciones patológicas o en menor medida, condiciones sociales no tienen la oportunidad de que este fármaco sea administrado. Un factor importante que se debe considerar durante el enmascaramiento es la selección del mejor polímero de recubrimiento y la distribución de tamaño de partícula. Los polímeros ideales son los que impiden la liberación del API en la cavidad bucal tras ingerirlo, pero que, si se liberan en el estómago o intestino donde deberá ocurrir el proceso de absorción, enmascarando así en mayor medida los sabores desagradables. Los materiales más usados son el Eudragit, materiales de celulosa y formulaciones de ceras.⁴

El Eudragit es uno de los polímeros usados en la preformulación de las tabletas masticables de acetaminofén, es sintético y se obtiene de la polimerización de ácido acrílico (ácido prop-2-enoico; $\text{CH}_2=\text{CHCOOH}$) y ácidos metacrílicos o sus ésteres como el éster de butilo o el éster de dimetilaminoetilo¹⁰. En este caso se emplea el Eudragit L30D, el cual es la dispersión acuosa de polímeros aniónicos con ácido metacrílico como grupo funcional, un líquido de baja viscosidad de color blanco con un leve olor característico. Ahora bien, se usa para un recubrimiento efectivo y estable con una rápida disolución en la parte superior del intestino, liberación controlada, administración de medicamentos específicos del sitio en el intestino, etc.¹¹

Es por esto que, en este proyecto de grado se va a emplear Kollicoat Smartseal 30D, el cual es un co-polímero formador de película de baja viscosidad constituido por metacrilato de metilo (MMA) y metacrilato de dietilaminoethylmetilo (DEAEMA) en una proporción 6: 4

respectivamente. Este polímero provee una efectiva protección tanto al sabor amargo como a la humedad, en lo que se realiza el proceso de liberación de los principios activos en su órgano diana. Su capacidad de enmascaramiento sobre el sabor amargo radica en que este es insoluble en saliva, sustancias de carácter neutro o básico por más de 2 horas; siendo soluble en medios con un $\text{pH} \leq 5.5$ debido a la protonación de sus grupos funcionales amino.¹²

3. METODOLOGÍA

3.1 Materiales

Los excipientes empleados para la obtención de la preformulación de la tableta orodispersables de acetaminofén fueron:

Tabla 1 Listado de materias primas empleadas en los ensayos de formulación

COMPONENTE	CLASIFICACIÓN	FUNCIÓN
Acetaminofén	Principio activo	Principio activo
Dióxido de silicio coloidal	Excipiente	Deslizante
Ácido esteárico	Excipiente	Agente enmascarante
Etanol	Excipiente	Agente humectante
Mentol	Excipiente	Corrector organoléptico
Ludiflash	Excipiente	Superdesintegrante
Kollicoat Smartseal 30D	Excipiente	Agente enmascarante

3.2 Equipos

Los equipos utilizados en las instalaciones de la Universidad Icesi en el Laboratorio de Docencia de Farmacotécnica y Farmacia Industrial fueron:

- Tamizador sónico
- Termobalanza (MB35-2A0, OHAUS, USA)
- Ultra turrax (IKA T25)
- Apisonador (Tap-2S, Logan, USA)
- Estereoscopio
- Balanza analítica (SARTORIUS, Alemania)
- Malla No. 8

- Horno estático
- Molino cónico
- Tableteadora rotativa de 16 punzones (Stokes Tablet Machines, USA)

3.3 Método

3.3.1 Factores granulométricos del excipiente

Puesto que la tableta debía ser orodispersable, se tomaron solo los factores granulométricos del excipiente superdesintegrante, es decir el Ludiflash.

Humedad residual: Se determinó la humedad residual en la termobalanza de aproximadamente 5 g de polvo del excipiente, a una temperatura de 100 °C y en método automático.

3.3.2 Factores granulométricos del principio activo

Para el principio activo de la formulación fueron tomados los siguientes factores granulométricos:

Distribución de tamaño de partícula: En el tamizador rotap se realizó la medición del tamaño y distribución de tamaño de partícula, esto de acuerdo a la metodología empleada en el capítulo <786> *Particle Size Distribution Estimation by Analytical Sieving* de la USP.

Humedad residual: Se determinó la humedad residual en la termobalanza de aproximadamente 5 g de acetaminofén, a una temperatura de 100°C y en método automático.

Forma de partícula: para esto se tomaron aproximadamente 2g de acetaminofén y se observaron a través del estereoscopio. Se observó el activo antes de tamizar y posterior al proceso de tamización.

3.3.3 Proceso de manufactura

Partiendo de los resultados obtenidos anteriormente, se realizó el proceso de manufactura con el acetaminofén tamizado que se recolectó en las mallas No. 80 y 60.

Para cada una de las preformulaciones, la cantidad, función y porcentaje de los excipientes fue establecido de acuerdo con las proporciones recomendadas en el Handbook de Excipientes Farmacéuticos y lo encontrado en la literatura científica.

- **Primera preformulación**

Tabla 2. Preparación de la preformulación 1

SOLUCIÓN AGLUTINANTE			
No	EXCIPIENTE	FUNCIÓN	CANTIDAD (g)
1	Etanol al 96%	Agente humectante	28,92
2	Ácido esteárico	Agente enmascarante	1,45
3	Mentol	Corrector organoléptico	0,2
4	Kollicoat Smartseal 30D	Agente enmascarante	9,64
MEZCLA SECA			
5	Acetaminofén	Principio activo	30
6	Dióxido de silicio coloidal	Deslizante	0,45

- **Segunda preformulación**

Tabla 3. Preparación de la preformulación 2

SOLUCIÓN AGLUTINANTE			
No	EXCIPIENTE	FUNCIÓN	CANTIDAD (g)
1	Etanol al 96%	Agente humectante	28,62
2	Ácido esteárico	Agente enmascarante	1,75
3	Mentol	Corrector organoléptico	0,2
4	Kollicoat Smartseal 30D	Agente enmascarante	9,64
MEZCLA SECA			
5	Acetaminofén	Principio activo	30
6	Dióxido de silicio coloidal	Deslizante	0,45

- **Tercera preformulación**

Tabla 4. Preparación de la preformulación 3

SOLUCIÓN AGLUTINANTE			
No	EXCIPIENTE	FUNCIÓN	CANTIDAD (g)
1	Etanol al 96%	Agente humectante	28,62
2	Ácido esteárico	Agente enmascarante	1,45
3	Mentol	Corrector organoléptico	0,5

4	Kollicoat Smartseal 30D	Agente enmascarante	9,64
MEZCLA SECA			
5	Acetaminofén	Principio activo	30
6	Dióxido de silicio coloidal	Deslizante	0,45

- **Cuarta preformulación**

Tabla 5. Preparación de la preformulación 4

SOLUCIÓN AGLUTINANTE			
No	EXCIPIENTE	FUNCIÓN	CANTIDAD (g)
1	Etanol al 96%	Agente humectante	28,32
2	Ácido esteárico	Agente enmascarante	1,75
3	Mentol	Corrector organoléptico	0,5
4	Kollicoat Smartseal 30D	Agente enmascarante	9,64
MEZCLA SECA			
5	Acetaminofén	Principio activo	30
6	Dióxido de silicio coloidal	Deslizante	0,45

- **Quinta preformulación**

Tabla 6. Preparación de la preformulación 5

SOLUCIÓN AGLUTINANTE			
No	EXCIPIENTE	FUNCIÓN	CANTIDAD (g)
1	Etanol al 96%	Agente humectante	28,83
2	Ácido esteárico	Agente enmascarante	1,39
3	Mentol	Corrector organoléptico	0,35
4	Kollicoat Smartseal 30D	Agente enmascarante	9,64
MEZCLA SECA			
5	Acetaminofén	Principio activo	30
6	Dióxido de silicio coloidal	Deslizante	0,45

- **Sexta preformulación**

Tabla 7. Preparación de la preformulación 6

SOLUCIÓN AGLUTINANTE			
No	EXCIPIENTE	FUNCIÓN	CANTIDAD (g)
1	Etanol al 96%	Agente humectante	28,41
2	Ácido esteárico	Agente enmascarante	1,81
3	Mentol	Corrector organoléptico	0,35
4	Kollicoat Smartseal 30D	Agente enmascarante	9,64
MEZCLA SECA			
5	Acetaminofén	Principio activo	30
6	Dióxido de silicio coloidal	Deslizante	0,45

- **Séptima preformulación**

Tabla 8. Preparación de la preformulación 7

SOLUCIÓN AGLUTINANTE			
No	EXCIPIENTE	FUNCIÓN	CANTIDAD (g)
1	Etanol al 96%	Agente humectante	28,83
2	Ácido esteárico	Agente enmascarante	1,6
3	Mentol	Corrector organoléptico	0,14
4	Kollicoat Smartseal 30D	Agente enmascarante	9,64
MEZCLA SECA			
5	Acetaminofén	Principio activo	30
6	Dióxido de silicio coloidal	Deslizante	0,45

- **Octava preformulación**

Tabla 9. Preparación de la preformulación 8

SOLUCIÓN AGLUTINANTE			
No	EXCIPIENTE	FUNCIÓN	CANTIDAD (g)
1	Etanol al 96%	Agente humectante	28,41

2	Ácido esteárico	Agente enmascarante	1,6
3	Mentol	Corrector organoléptico	0,56
4	Kollicoat Smartseal 30D	Agente enmascarante	9,64
MEZCLA SECA			
5	Acetaminofén	Principio activo	30
6	Dióxido de silicio coloidal	Deslizante	0,45

- **Novena, decima y onceava preformulación**

Tabla 10. Preparación de la preformulación 9,10 y 11

SOLUCIÓN AGLUTINANTE			
No	EXCIPIENTE	FUNCIÓN	CANTIDAD (g)
1	Etanol al 96%	Agente humectante	28,62
2	Ácido esteárico	Agente enmascarante	1,6
3	Mentol	Corrector organoléptico	0,35
4	Kollicoat Smartseal 30D	Agente enmascarante	9,64
MEZCLA SECA			
5	Acetaminofén	Principio activo	30
6	Dióxido de silicio coloidal	Deslizante	0,45

PROCESO DE FABRICACIÓN DE LAS PREFORMULACIONES

1. **Preparación de la solución aglutinante**

- En un beaker de plástico de 200 mL se adicionó (1)
- Se adicionó (2) y se agitó con propela hasta observar completa disolución.
- Después se adicionó (3) n constante agitación y en baja velocidad hasta observar completa disolución.
- Por último, se adicionó (4) hasta completa disolución.

2. **Procedimiento de manufactura del enmascaramiento del activo**

- Se tamizaron (5) y (6) por malla No 40 sobre una canasta plástica.
- Se mezcló en una bolsa de plástico por aproximadamente 5 minutos.
- Se adicionó la solución aglutinante hasta encontrar el punto de aglutinación.

- h) Se tamizó la mezcla anterior por malla No 12 sobre una bandeja de aluminio.
- i) Se ingresó el granulado al horno a una temperatura de $60^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$.
- j) Finalmente, se tomó la humedad residual del granulado.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 Factores granulométricos de los excipientes

4.1.1 Humedad residual

En la tabla 11 es posible evidenciar que se obtuvieron valores bajos en los resultados de humedad, esto ocurre debido a que el coprocesado Ludiflash contiene D-Manitol, dicho excipiente presenta entre sus características fisicoquímicas baja higroscopicidad, evitando que este sea capaz de absorber agua, sin aumentar su humedad significativamente.

Tabla 11 Humedad residual del Ludiflash

No	% Humedad residual	Temperatura ($^{\circ}\text{C}$)	Tiempo (min)
1	1,08	100	2:10
2	0,96	100	1:42
3	0,96	100	2:08

4.2 Factores granulométricos del activo

4.2.1 Distribución de tamaño de partícula

De acuerdo al capítulo <786> *Particle Size Distribution Estimation by Analytical Sieving* de la USP8, se llevó a cabo la prueba del tamaño de distribución de partícula del Acetaminofén en el tamizador rotap mediante el cual se obtuvo que el 71,47% de las partículas presentaban un tamaño de partícula menor a $430\mu\text{m}$ y el 63,47% un tamaño menor a $250\mu\text{m}$. Así mismo, se evidenció que el 53,20% de las partículas de acetaminofén tenían un tamaño de partícula no mayor a $180\mu\text{m}$, dado que, en el tamiz con abertura de $180\mu\text{m}$ fue donde se retuvo la mayor cantidad de activo.

Tabla 12. Resultados distribución de tamaño de partícula Acetaminofén

No tamiz	Abertura (um)	Peso retenido (g)	% Retenido	% Retenido acumulado	% No retenido acumulado	Masa materia prima
40	430	21,4	28,53	28,53	71,47	75,0
60	250	6	8,00	36,53	63,47	
80	180	39,9	53,20	89,73	10,27	
100	150	1,3	1,73	91,47	8,53	
200	75	7,9	10,53	102,00	-2,00	
250	53	0,1	0,13	102,13	-2,13	
Base	-	0	0,00	0,00	-	

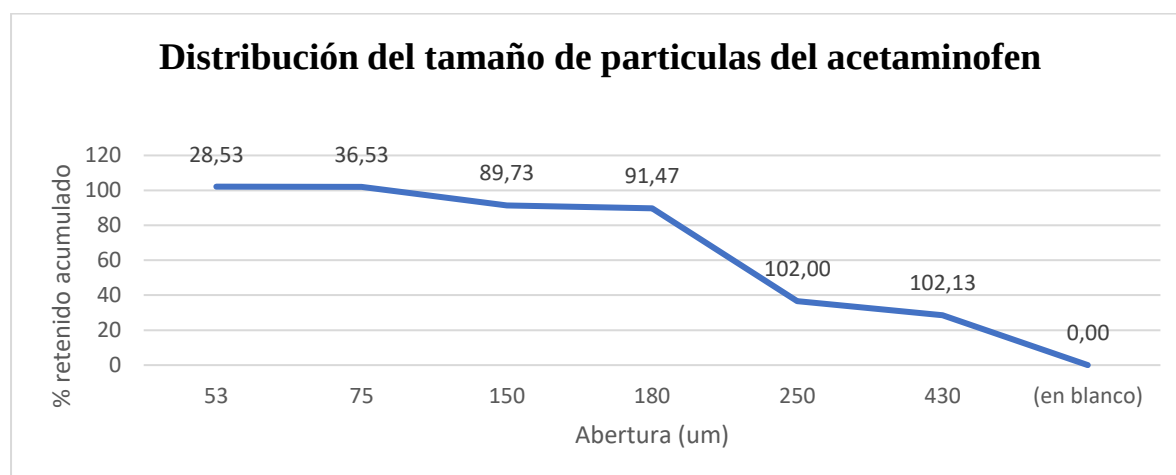


Imagen 2. Distribución del tamaño de partícula de Acetaminofén

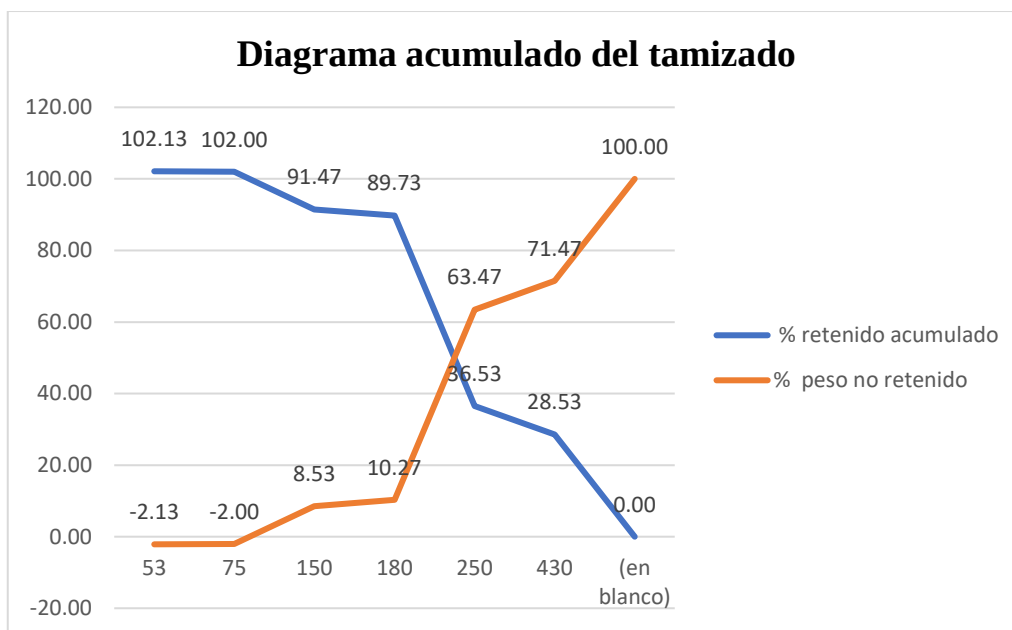


Imagen 3. Diagrama acumulado del tamizado

4.2.2 Humedad residual

Al realizar las mediciones de la humedad residual para el acetaminofén, se obtuvieron resultados con valores bajos, esto ocurre debido a que el acetaminofén se considera estable, de tal manera que no presenta reacciones de hidrólisis y tampoco se descompone al tener contacto con la humedad. Por otro lado, al analizar su estructura química se puede evidenciar que no hay presencia de grupos funcionales higroscópicos, limitando su interacción con el agua y su absorción. En adición, debido a que su forma es cristalina y tiene partículas sólidas, es difícil que pueda haber absorción de la humedad o penetración de esta en las partículas del acetaminofén.

Tabla 13 Humedad residual del acetaminofén.

No	% Humedad residual	Temperatura (°C)	Tiempo (min)
1	0,12	100	1:31
2	0,12	100	1:30
3	0,13	100	1:31

4.2.3 Forma de partícula

Por medio del estereoscopio y el estereomicroscopio con cámara se observó la forma de partícula del principio activo. En la figura x se puede observar que el acetaminofén posee cristales de gran tamaño antes de ser tamizado, los cuales podrían afectar de manera significativa el enmascaramiento. Es por esto que, se procedió a realizar su tamización, en donde se trabajó con un tamaño de partícula entre 180 μm y 250 μm , es decir lo recolectado en las mallas 80 y 60, buscando que el enmascaramiento fuera un proceso mucho más eficiente.

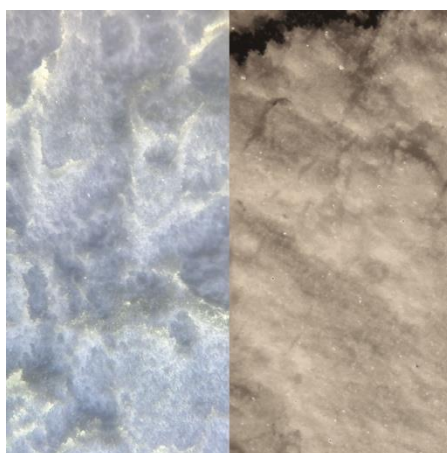


Imagen 4. Formas de partícula. a) Estereoscopio antes de tamizar, b) Estereomicroscopio con cámara después de tamizar.

4.3 Proceso de manufactura

Para el proceso de manufactura se realizaron once preformulaciones, esta cantidad de formulaciones se decidió tras realizar un diseño experimental 2 a la 2 con punto central en el programa Desing Expert, en donde se hicieron variaciones en la cantidad del agente enmascarante ácido esteárico y el corrector organoléptico mentol en la solución aglutinante, con el fin de determinar cuál era la preformulación en donde se enmascaraba con éxito el sabor amargo del principio activo. Para esto, fue necesario adicionar cantidades diferentes de solución aglutinante a las preformulaciones, buscando el punto de granulación en cada una de ellas. Las cantidades adicionadas para cada preformulación fueron las siguientes:

Tabla 14. Cantidad de sln aglutinante en cada preformulación

Preformulación	Sln aglutinante (g)
1	17,60
2	17,99
3	11,93
4	11,87
5	11,56
6	12,07
7	11,41
8	9,85
9	11,41
10	10,17
11	11,25

Para las formulaciones 1, 3 y 5, se emplearon las cantidades más bajas de ácido esteárico, mientras que para las formulaciones 1, 2 y 7 las cantidades más bajas de mentol. En las demás formulaciones se realizaron variaciones con cantidades intermedias, en donde las formulaciones 2, 4 y 6 tenían la mayor cantidad de ácido esteárico y las formulaciones 3, 4 y 8 de mentol. Es importante recalcar que, el polímero Kollicoat Smartseal 30D fue agregado en una cantidad fija para todas las preformulaciones (9,64g) y que la preparación total de cada solución aglutinante fue de 40.21g sin verse afectada por las variaciones entre el agente enmascarante y el corrector organoléptico, pues siempre se modificó la cantidad de etanol con el fin de completar el peso total de la solución aglutinante.

Ahora bien, se procedió a realizar pruebas sensoriales, en las cuales se evaluaban seis parámetros para cada preformulación, estos eran: cremoso, terroso, dulce, amargo, neutro y mentolado. En las once preformulaciones se calificó cada uno de estos parámetros del 1 al 5, para después realizar un gráfico de araña y así determinar cuál o cuales de las preformulaciones eran las que lograban enmascarar en mayor medida el sabor amargo del acetaminofén. Los resultados obtenidos fueron los siguientes, en donde los granulados del 1 al 9 fueron representados con letras de la A a la I:

Tabla 15. Resultados de pruebas sensoriales a preformulaciones

Propiedad organoléptica	A	B	C	D	E	F	G	H	I
Cremoso	2	1	1	2	3	3	4	2	1
Terroso	4	4	4	3	2	2	3	3	5
Dulce	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Amargo	4	3	3	3	2	2	4	2	4
Neutro	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Mentolado	2	3	4	4	3	4	1	5	1

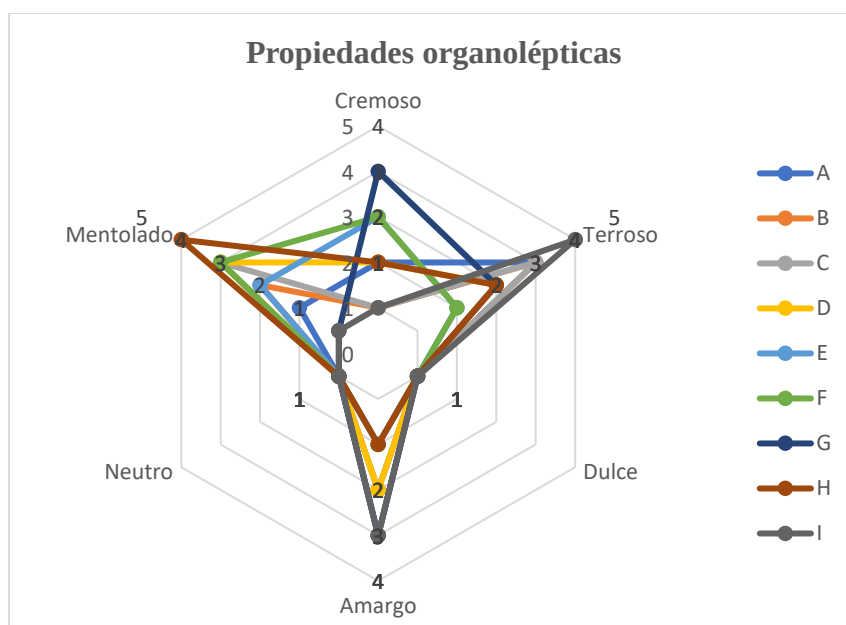


Imagen 5. Gráfico de pruebas sensoriales

Tras realizar el respectivo análisis de los resultados obtenidos por medio del gráfico de araña, fue posible determinar que el mejor ensayo del diseño experimental que muestra un balance entre las propiedades organolépticas evaluadas es el granulado del ensayo H, es decir la preformulación 8. Pues es poco amargo con valor de 2 y cuenta con un elevado nivel mentolado, con valor de 5, el cual genera un mejor enmascaramiento. Lo anterior se debe al uso del polímero Kollicoat Smartseal 30D, que al formar una película de baja viscosidad, provee una efectiva protección al sabor amargo del API, siendo insoluble a la saliva y liberando al API solo en un pH menor a 5,5.¹²

A pesar de que el granulado 8 arrojó un elevado sabor terroso con valor de 3, este se pudo modular con el excipiente coprocesado que se piensa usar. Es decir el Ludiflash, usado en formas farmacéuticas orales sólidas de rápida desintegración, contiene D-manitol como alcohol de azúcar que se coprocesa con crospovidona como desintegrante y una dispersión polimérica de acetato de polivinilo como formador de poros. Ahora bien, la crospovidona al ser el excipiente desintegrante actúa mediante mecanismos de absorción e hinchazón, atrayendo agua mediante una acción capilar asociada a su morfología porosa, lo que resulta en una hinchazón entre las partículas, la ruptura de sus enlaces y la desintegración de la tableta.¹³

Ahora bien, se procedió a realizar la formulación final para la preformulación 8, en donde se agregaron más excipientes como sucralosa y crospovidona junto al coprocesado Ludiflash, con el fin de mejorar algunas propiedades organolépticas y proceder a tabletear como último paso. Para esto, fue necesario determinar el % de API presente en la preformulación, para asimismo determinar cuáles serían las cantidades a agregar de los excipientes mencionados.

Tabla 16. % de API en preformulación 8

Formula cuali-cuantitativa de API enmascarado		Magnitud
Acetaminofén > malla 80	30	gramos
Dióxido de silicio coloidal	0,45	gramos
Kollicoat Smartseal 30D	9,64	gramos
Ácido esteárico	1,6	gramos
Mentol	0,56	gramos
TOTAL	42,25	gramos
% de API	71,01	%
Para obtener una cantidad de 120 mg de API ENMASCARDO del granulado que se tiene con el conjunto de enmascarantes:	169	mg de API

Después de conocer el % de API presente en la preformulación 8, se procedió a diseñar la formulación final, en donde se elaboró una tableta de 300 mg de peso con la siguiente formulación:

Tabla 17. Formulación final para tableta de 300 mg

Formula cuali-cuantitativa de API enmascarado	Magnitud	
Para obtener una cantidad de 120 mg de API ENMASCARDO del granulado que se tiene con el conjunto de enmascarantes:	169	mg
Sucralosa (edulcorante)	0,6	mg
Crospovidona (desintegrante)	12	mg
Ludiflash (coprocesado)	115,4	mg
Estearato de magnesio (lubricante)	3	mg
Peso total de la tableta	300	mg

Finalmente, luego de realizar la formulación final y tabletear, fue posible obtener tabletas masticables de acetaminofén, en donde el sabor amargo se logró enmascarar de manera exitosa, reduciéndolo significativamente y dejando un sabor agradable al final de consumirlas.



Imagen 6. Tableta de la formulación final

CONCLUSIONES

- Se seleccionaron los excipientes como los agentes enmascarantes (Kollicoat Smartseal 30D y ácido esteárico), el deslizante (dióxido de silicio coloidal), corrector organoléptico (mentol), edulcorante (sucralosa), desintegrante (crospovidona) y el coprocesado (Ludiflash) para trabajar con el activo acetaminofén y obtener una formulación tentativa de una tableta masticable.
- Fue posible confirmar que el mecanismo de acción del agente enmascarante Kollicoat Smartseal 30D funciona al someter al API a pH alcalino, logrando enmascarar el sabor amargo correctamente.
- Se realizó la caracterización farmacotécnica del principio activo Acetaminofén y el excipiente coprocesado (Ludiflash) como diluyente dentro de la formulación. Obteniendo la formulación final y tabletas durante el proceso de compresión.

AGRADECIMIENTOS

Valentina Molano Martinez

Agradezco primeramente a Dios por permitirme llegar hasta aquí, por siempre ser mi luz y mi guía en cada paso que di durante mi carrera universitaria.

A mis padres por sus múltiples esfuerzos, por siempre ser el bastón que me sostenía cuando sentía que no podía más y por su apoyo incondicional. Sin ustedes nada de esto habría sido posible, creyeron en mí desde el día 1 en que me enamoré de esta carrera.

A Juanjo que aunque es hermano menor, siempre me hizo actuar con madurez y tomar las mejores decisiones como si fuera el mayor. Tu dulzura fue mi mejor medicina en cada día que el estrés me consumía.

A mi tía y abuelos por su acompañamiento y su amor incondicional durante todos mis años de estudio. Cada esfuerzo que hice es por y para ustedes, mi única familia que aunque pequeña es lo más valioso que tengo.

A Jorgito por ser mi polo a tierra, mi compañero de vida en cada travesía, mi cómplice en cada paso. Tu presencia en mi vida llegó justo en el momento indicado y te agradeceré eternamente por el apoyo que me brindaste.

A Rockito por cada desvelada que pasó a mi lado mientras hacía trabajos, por su amor y alegría con la que me recibió cada día cuando llegaba cansada de la universidad.

A Nia por ser mi compañera de carrera y de proyecto de grado, fue un honor haber podido conocerte y llegar hasta este punto juntas, gracias por escucharme y por tu apoyo durante estos años.

A mi tutor Oscar Barbosa por su acompañamiento, enseñanza, responsabilidad y compromiso brindado para el proyecto de grado y para mi vida profesional.

Finalmente, a todos y cada una de las personas que hicieron parte de mi proceso, no solo durante mi proyecto de grado, sino también durante toda mi carrera. Los llevaré siempre conmigo.

Estefanía Mondragón Álvarez

Primero, quiero expresar mi más profunda gratitud a quienes han sido mi apoyo incondicional a lo largo de esta travesía académica.

A mis papás, por sus palabras de aliento y su amor incondicional han sido mi mayor fuente de fortaleza. Gracias por creer en mí incluso cuando yo dudaba. Su apoyo constante, tanto emocional como financiero, ha sido esencial para alcanzar este logro. Siempre me han enseñado el valor del esfuerzo y la perseverancia, y por eso les estaré eternamente agradecido.

A mis abuelos, que su sabiduría y cariño han sido un faro de luz en mi vida. Gracias por las historias, los consejos y, sobre todo, por enseñarme la importancia de la humildad y la generosidad. Sus enseñanzas han sido una inspiración y me han guiado en momentos de duda y dificultad.

Valen, ha sido un honor y un privilegio trabajar contigo en este proyecto. Tu dedicación, inteligencia y capacidad de trabajo en equipo han sido fundamentales para que lleguemos hasta aquí. Gracias por tu paciencia, por tus ideas brillantes y por ser una gran amiga en este viaje. No podría haber pedido una mejor compañera de tesis.

Profesor Barbosa, su guía y mentoría han sido invaluable. Gracias por su paciencia, por compartir su vasto conocimiento y por motivarme a dar lo mejor de mí. Su compromiso con mi formación y su apoyo constante me han ayudado a superar muchos desafíos y a crecer como investigador y como persona.

A mis amigos y familiares, gracias por su apoyo y comprensión a lo largo de estos años. Sus palabras de ánimo y sus muestras de cariño me han dado la fuerza para seguir adelante. Gracias por celebrar conmigo cada pequeño logro y por estar a mi lado en los momentos difíciles.

Con todo mi cariño y gratitud.

REFERENCIAS

1. García, E. et al. Taste masking in oral solid dosage forms. *An Real Acad Farm* 116, 116–128 (2015).
2. McNally, G. Bunick, F. Taste masking of bitter drugs for pediatric dosage forms. *American Pharmaceutical Review* 2, 1-3 (2006)
3. Voigt, R., & Bornschein, M. (1982). Tabletas. En *Tratado de Tencología Farmacéutica* (págs. 176, 214). Zaragoza: Acribia.
4. Deepak, S., Dinesh, K., Mankaran, S., Gurmeet, S. & Mahendra Singh, R. TASTE MASKING TECHNOLOGIES: A NOVEL APPROACH FOR THE IMPROVEMENT OF ORGANOLEPTIC PROPERTY OF PHARMACEUTICAL ACTIVE SUBSTANCE. 3, (2012).
5. NCI Thesaurus. (n.d.). Retrieved September 10, 2023, from https://ncithesaurus.nci.nih.gov/ncitbrowser/ConceptReport.jsp?dictionary=NCI_Thesaurus&ns=ncit&code=C198
6. Acetaminophen. IBM Micromedex . Accessed September 10, 2023. <https://nebulosa.icesi.edu.co:2344/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?navitem=topHome&isToolPage=true#>
7. Patterson, T. G., Beckenkamp, P., Ferreira, M., Turner, J., Gnjidic, D., Chen, Y., Mesa Castrillion, C. I., & Ferreira, P. (2022). Deprescribing paracetamol in pain conditions: A scoping review. *Research in Social and Administrative Pharmacy*, 18(8), 3272–3283. <https://doi.org/10.1016/J.SAPHARM.2021.11.008>
8. Malbos, D. (2020). Ibuprofène et paracétamol, promouvoir le bon usage. *Actualités Pharmaceutiques*, 59(598), 20–22. <https://doi.org/10.1016/J.ACTPHA.2020.06.010>
9. Almurisi, S. H., Doolaanea, A. A., Akkawi, M. E., Chatterjee, B., & Sarker, M. Z. I. (2020). Taste masking of paracetamol encapsulated in chitosan-coated alginate beads. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 56, 101520. <https://doi.org/10.1016/J.JDDST.2020.101520>
10. Seema Thakral, Naveen K Thakral & Dipak K Majumdar (2013) Eudragit®: una evaluación tecnológica, opinión de expertos sobre la entrega de medicamentos, 10:1, 131-149, DOI: [10.1517/17425247.2013.736962](https://doi.org/10.1517/17425247.2013.736962)
11. Ch. Niranjana Patra, Richa Priya, Suryakanta Swain, Goutam Kumar Jena, Kahnu Charan Panigrahi, Debashish Ghose, Pharmaceutical significance of Eudragit: A review, *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, Volume 3, Issue 1, 2017, Pages 33-

45, ISSN 2314-7245, <https://doi.org/10.1016/j.fjps.2017.02.001>.
(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2314724516301273>)

12. Kollicoat ® Smartseal 30 D. (2019).
13. Pabari, R. M. & Ramtoola, Z. Effect of a Disintegration Mechanism on Wetting, Water Absorption, and Disintegration Time of Orodispersible Tablets. *J. Young Pharm.* **4**, 157 (2012).