



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA

UTILIZACIÓN DE CARBOPOL 971P NF Y 974P NF
COMO EXCIPIENTES EN TABLETAS POR
COMPRESIÓN DIRECTA DE ÁCIDO ACETIL
SALICÍLICO

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A

María Marcela Ramírez Cuellar

MÉXICO; D.F. 2000

284210



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MEXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES "ZARAGOZA"**

JEFATURA DE LA CARRERA DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

ASUNTO: ASIGNACION DE SINODALES

ESTIMADOS MAESTROS:

La Dirección de la Facultad de Estudios Superiores "Zaragoza", ha nombrado a ustedes como Sinodales del Examen Profesional del (la) señor (ita):

RAMIREZ CUELLAR MARIA MARCELA

para obtener el Título de Químico Farmacéutico Biólogo.

Les agradeceré se sirvan revisar el trabajo escrito intitulado: UTILIZACIÓN DE CARBOPOL 971P NF Y 974P NF COMO EXCIPIENTES EN TABLETAS POP COMPRESIÓN DIRECTA DE ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO.

Y asistir en la fecha que después se les hará saber al Examen de Recepción Profesional.

PRESIDENTE Q.F.B. FRANCISCA ROBLES LOPEZ

VOCAL I.B.Q. LOURDES PEDRAZA GUTIERREZ

SECRETARIO BIOL. JUANA MA. DE LA PAZ LOPEZ

SUPLENTE M.ENC. MABEL CLARA FRAGOSO SERRANO

SUPLENTE Q.F.B. FRANCISCO TOMAS DELGADO CRUZ

ATENTAMENTE.
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"
México, D.F. a 3 de julio del 2000.

Q.F.B. ROBERTO CRUZ GONZALEZ MELENDEZ.
JEFE DE LA CARRERA

AGRADECIMIENTO A:

MULTIQUIM S. A. DE C.V. POR EL APOYO BRINDADO DURANTE TODA LA PARTE EXPERIMENTAL DE ESTE ESTUDIO PROPORCIONANDO LAS MATERIAS PRIMAS SUFICIENTES Y ADECUADAS PARA ALCANZAR LA META FIJADA.

TAMBIÉN POR LA ASESORIA EN EL TRABAJO DE EXPOSICION DURANTE EL CONGRESO DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS LLEVADO A CABO EN VERACRUZ, Y POR LA AMISTAD SURGIDA DURANTE EL TRABAJO EN EQUIPO.

Especialmente a:

Lourdes Pedraza Gtz.

Fernando Montaña S.

Alejandra Pérez N.

TODO Y NADA

Agradezco a: Lo malo de mi vida a quienes lo soñaron;
A los amigos que no lo eran,
A los que intrigaron de mí para mal,
A los hipócritas de corazón que convivieron conmigo,
A los que me causaron lágrimas y desesperación,
A los que nunca me conocieron y me odiaron,
A los que sin saberlo me humillaron,
Y a los que hicieron tropezar a mi suerte cada vez más.
Pero.....

Lo bueno también existió: Hubo quién me ayudo sin sentirme,
Quien me abrió los ojos en momentos oscuros,
Quién creyó en mí, y me confió sus tesoros,
Quien hizo pedazos mis temores,
Quien lo penso antes de atacarme,
Y a quien necesitó de mí y mi amistad.

También agradezco a todos los que lejos de mí, estaban cerca del corazón.

ATENTAMENTE:
MI ALMA..... RCMM

Agradecer:

Pedir algo a cambio es inhumano
Dar algo sin esperar nada es lo que me llevo a querer ser humano,
Los seres humanos que Yo admiro más en mi vida y hasta después de mí muerte
Existen ahí, dentro y fuera de mí,
En su carne, y en mi forma de pensar.

Es cierto que además de todo lo bueno existe lo malo,
Que con su apoyo en realidad no existió,
Pero hay veces que mi alma no entiende y se aflige mucho,
Ronda entre sombras, luego regresa y mis ojos los ven, dos personas que me quieren, los
padres, dicen muchos y sienten pocos.

No pretendo nada, sólo es que de vez en cuando la lengua se suelta y mis manos se ponen
necias, para escribir cosas sin sentido pero con cariño, y del bueno siento Yo.

Todo lo malo se compensa, tomando vuelo cae sin darme cuenta y algunos muy cercanos a
mí, me aborrecen pero también son mi vida y están conmigo aunque de gusto no sea,
A mis hermanas que tal vez somos una pero con mentes distintas,
Sólo un corazón late si se juntan.

Por eso todo a mí alrededor se siente, y Yo doy algo de mí por eso,
Y aquí esta un trozo de aquello que siento,
Espero que no den, sino sientan lo que Yo
he sentido toda la vida.

A mí profesora ...Francis.

Infinito.

Como el infinito, esta fue su imagen
Con su guía me dejó ver el infinito,
Pero también sin verlo lo tuve
Que sin su compañía se hizo chiquito.

Duradero es este sentir
Por una amiga llena de secretos netos,
Que con ellos me ayudó a salir de mí
Y ahora estoy afuera y míos son sus retos.

Tal vez Yo no demuestre nada
Pero mi corazón me exige más,
Sin que nadie se entere, con ella algo de mí,
Y en mí ella estará.

Espero que la amistad sea eterna
Que el respeto no se olvide,
que su ayuda no se pierda
Y que en su corazón siga firme, esa idea que Yo tengo de su gran humanidad.

A un amigo..

Dentro de todos los problemas y fuera de ellos .
Ahora, antes y siempre cerca tu ayuda.
Sentimientos que crecen y se transforman.
Por comprensión, crítica, apoyo y enojos,
Por mutuos y apartes.
Agradecimiento, no ahora ni nuncasiempre.

ÍNDICE

	PÁG.
1. RESUMEN.	IX
2. INTRODUCCIÓN.	X
3. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA.	1
3.1 Tabletas.	1
3.1.1 Historia.	1
3.1.2 Ventajas.	2
3.1.3 Diversidad en Tabletas.	2
3.1.4 Fabricación.	2
3.1.4.1 Compresión Vía Seca.	2
3.1.4.1.1 Compresión Directa.	2
3.1.4.1.2 Doble Compresión.	3
3.1.4.2 Compresión Vía Húmeda.	3
3.1.5 El principio activo dentro de la Compresión Directa.	4
3.1.6 Comparación. Vía Húmeda y Vía Seca.	5
3.1.6.1 Compactación y Compresión.	6
3.1.6.2 Definiciones.	6
3.2 PREFORMULACIÓN.	6
3.2.1 Definición.	7
3.2.2 Alcances.	7
3.2.3 Metas de la Preformulación.	7

3.3 CARACTERIZACIÓN.	8
3.3.1 Pruebas Funcionales.	9
3.3.1.1 Reología.	10
3.3.2 Pruebas Fundamentales.	13
3.4 ESTABILIDAD.	16
3.4.1 Alteraciones Fisicoquímicas.	17
3.4.2 Métodos de Identificación.	18
3.4.2.1 Análisis Térmico.	18
3.5 FORMULACIÓN.	19
3.5.1 Problemas de Formulación.	19
3.6 EXCIPIENTES.	20
3.6.1 Definiciones.	20
3.7 QUE AFECTAN LA COMPRESIÓN DE TABLETAS.	26
3.8 CARBOPOLES.	28
3.8.1 Historia.	28
3.8.2 Función.	28
3.8.3 Propiedades Generales.	29
3.8.4 Síntesis.	30
3.8.5 Clasificación.	30
3.8.6 Propiedades Fisicoquímicas.	31
3.8.6.1 Resinas Carbopol: Condiciones drásticas.	32
3.8.7 Aplicaciones de los Carbómeros.	32

3.8.7.1 Aplicación en Tabletas.	33
3.8.8 Propiedades específicas: Carbopol uso Oral.	33
3.8.9 Ventajas del Carbopol en la fabricación de tabletas.	34
3.8.10 Regulaciones.	35
3.8.11 Toxicología.	35
3.9 ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO.	36
3.9.1 Historia.	36
3.9.2 Propiedades Generales.	37
3.9.3 Síntesis.	37
3.9.4 Propiedades Físicas.	38
3.9.5 Propiedades Fisicoquímicas.	39
3.9.6 Métodos de análisis.	41
3.9.6.1 Métodos Cromatográficos.	43
3.9.7 Método Electroforético.	44
3.9.8 Determinación de impurezas.	45
3.9.9 Estabilidad y Degradación.	45
3.9.9.1 Incompatibilidad.	45
3.9.10 Propiedades Farmacológicas.	46
3.9.10.1 Usos y Acción.	46
3.9.10.2 Efectos adversos.	47
3.9.11 Farmacocinética.	47

3.9.11.1 Biodisponibilidad - Disolución.	47
3.9.11.2 Determinación en tejidos y fluidos biológicos.	48
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	49
5. OBJETIVOS.	50
6. HIPÓTESIS.	51
7. PARTE EXPERIMENTAL.	52
a) Diagrama general.	52
b) Diagrama de Caracterización.	53
7.1 METODOLOGÍA.	54
7.1.1 Caracterización.	54
7.1.1.1 Humedad.	54
7.1.1.2 Pruebas reológicas.	54
7.1.1.3 Índice de Carr y Hausner.	55
7.1.1.4 Porcentaje de finos.	56
7.1.1.5 Punto de fusión.	56
7.1.1.6 Morfología.	56
7.1.1.7 Elección del Sistema de elución.	57
7.1.1.8 Reacciones de degradación.	58
7.1.1.9 Identificación.	58
7.1.1.9.1 Valoración del ácido acetil salicílico.	59
7.1.2 Compatibilidad.	60
a) Diagrama general.	60

7.1.2.1 Lista de excipientes seleccionados.	61
7.1.2.2 Preparación de las muestras.	61
7.1.2.3 Preparación de la Cámara de humedad.	62
7.1.2.4 Condiciones drásticas seleccionadas.	62
7.1.2.5 Condiciones de muestreo.	62
7.1.3 Formulación.	63
7.1.3.1 Formulación propuesta.	63
7.1.3.2 Fabricación de Lotes Prueba.	64
7.1.3.2.1 Ensayo en prensa.	65
7.1.3.2.2 Compresión en Tableteadora monopunzónica.	65
7.1.3.4 Formulaciones adicionales.	67
7.1.3.5 Fabricación de Lotes Piloto.	67
7.1.3.5.1 Procedimiento de Fabricación.	68
7.1.3.6 Controles de Proceso; tiempo y velocidad de mezclado.	68
7.1.3.7 Optimización de la Formula obtenida.	69
8. Equipo y Material.	71
9. Resultados.	73
10. Análisis de Resultados.	88
11. Conclusiones.	93
12. Sugerencias.	95
13. Anexos.	96
14. Referencias.	97



1. RESUMEN.

La investigación y desarrollo de nuevos excipientes dentro de la Industria Farmacéutica proporciona mejoras en procesos de fabricación y aseguran la calidad de los productos. Por ello una de las alternativas de innovación en excipientes en el mundo son los Polímeros, los cuales hoy en día se utilizan en diferentes formas de dosificación con funciones específicas simplificando los problemas de fabricación.

En el presente estudio se realizó la Preformulación y Formulación de tabletas de ácido acetil salicílico por Compresión directa, probando concentraciones de Carbopol 971P NF y 974P NF desde 0.5% a 2.0% como aglutinante además de efectuar los controles pertinentes de Calidad ya establecidos.

Los resultados indicaron que el Carbopol 974P NF proporciona tabletas con características aceptables, alcanzando durezas altas a bajas fuerzas de presión, friabilidad menor a 1.0% y tiempos de desintegración por debajo de los 30 minutos; mientras que con el Carbopol 971P NF se observó un retardo en los tiempos de la prueba de desintegración.

Finalmente el Carbopol 974P NF actúa como un agente aglutinante eficaz dentro de la formulación y con respecto al ácido acetil salicílico. Por otro lado el Carbopol 971P NF posee las características necesarias para modular la liberación del principio activo para formas de Liberación Controlada.



2. INTRODUCCIÓN.

Los excipientes, *adyuvantes y/o aditivos*, dentro de una forma farmacéutica juegan o tienen un papel determinante para su fabricación. La innovación en procesos farmacéuticos exige el mejoramiento y optimización de los mismos; por lo tanto la utilización de nuevos excipientes da un paso adelante para alcanzar la meta. Dentro de las necesidades de un formulador, está la búsqueda constante de nuevos compuestos que tengan las cualidades especiales que favorezcan alguna o varias propiedades de una forma farmacéutica determinada.

Los sólidos como formas de dosificación son las más incursionadas por su versatilidad, por lo que sus componentes son importantes al seleccionarlos adecuadamente y de acuerdo al principio activo que contenga. Son pocos los principios activos que no necesitan de procesos largos y complejos para crear la forma sólida. La vía más deseada en la fabricación de tabletas es la *Compresión Directa*, pero los principio activos no tienen las características adecuadas para poderse comprimir directamente, es necesario adicionar excipientes o vehículos para ello.

Los **aglutinantes** tienen dentro de una Compresión Directa la función de *adhesión* de los polvos y crear el moldeo o compactación de los polvos; es común la utilización de aglutinadores pero el proceso es largo. Dentro de una Compresión Directa no es común encontrar un aglutinador que se incorpore a la masa de polvos en seco.



Por lo tanto es primordial tener una composición de polvos excelentes, con cualidades de adhesión, fluidez y compresibilidad que aún no es posible.

Un aglutinante en seco, facilitaría la fabricación y mejoraría los tiempos de proceso, creando como fin una forma farmacéutica con calidad y sin problemas de friabilidad, ruptura, laminación etc.

Se han creado una serie de *resinas* por medio de la polimerización de cadenas de homopolímeros y copolímeros con ácido acrílico y poliacrílico, que tienen cualidades especiales para ser *moduladores de la liberación del principio activo* en tabletas de liberación controlada. La estructura que presentan promueve de acuerdo a su peso molecular la rápida o lenta liberación del principio activo, utilizándose en concentraciones mayores al 10% del polímero.

Estas resinas mejor conocidas como *hidrogeles* en concentraciones menores y de acuerdo a sus propiedades podrían ser *ligantes-aglutinadores* utilizables en procesos de compresión vía seca, debido a sus características adhesivas, las resinas **Carbopol** poseen la propiedad de unir partículas cuando se adicionan en seco.

Recientemente las resinas *Carbopol* son utilizadas en una variedad de formas farmacéuticas: *lociones, cremas, suspensiones, geles y en tabletas de Liberación Controlada* y, han demostrado la calidad que proporcionan a los productos farmacéuticos por su estabilidad y compatibilidad con los excipientes más comercializados.

El *objetivo* primordial de este estudio fue demostrar que los *Carbopoles 971P NF y 974P NF* cumplen la función de "aglutinante" en seco obteniendo tabletas convencionales por Compresión directa de *ácido acetil salicílico* con las especificaciones requeridas.



Para cumplir el objetivo se hicieron estudios de *Preformulación* del principio activo y los excipientes; posteriormente se realizó la *Formulación* donde se plantearon 16 formulaciones seleccionando 4 por criterios de compatibilidad, funcionalidad y costos. La formulación elegida se *optimizó* para mejorar las características de la tableta.

En los *resultados* se observó que el Carbopol 974P NF presentó las mejores propiedades: compresibilidad (fuerzas bajas de compresión), de flujo aceptables, *dureza, friabilidad y desintegración* dentro de los límites. Sin embargo el Carbopol 971P NF demostró claramente su tendencia hacia una liberación controlada del principio activo.

Por último se llegó a la conclusión de que el Carbopol 974P NF, proporciona a las formulaciones de ácido acetil salicílico características adecuadas de aglutinación y liberación del principio activo por Compresión directa para lotes comercializables.



3. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA.

En la Industria Farmacéutica la fabricación de formas farmacéuticas sólidas de dosificación única ocupan más del 50 % de la producción, siendo así las más comunes en el consumo general.¹

3.1 TABLETAS.

Las Tabletas en la actualidad son la forma farmacéutica más popular, se definen como una mezcla homogénea de polvos o gránulos que posteriormente se comprimen o moldean.

3.1.1 Historia.

Las tabletas se han utilizado desde el siglo XIX y su popularidad continúa; el término tableta comprimida "se cree que fue primeramente usado por Jonh Wyeth y Broth en Philadelphia".² Desde entonces esta forma de dosificación reúne simplicidad, economía, estabilidad durante la fabricación y dentro de su material de empaque.



3.1.2 Ventajas.

Las ventajas a considerar de esta forma farmacéutica son:

- a. *Dosis exacta.*
- b. *Administración fácil y práctica.*
- c. *Control de absorción y disolución.*
- d. *Estabilidad física, química y microbiológica.*
- e. *Tamaño adecuado y fácil manipulación.*
- f. *Bajos costos de producción.*
- g. *Versatilidad de formas, tamaños y colores.*

3.1.3 Diversidad en formas de tabletas.

Existen diferentes formas de tabletas: redondas discoídea, ovaladas, cilíndricas, triangulares ovoides, capsulares, triangulares, etc. según sea la forma del sistema de punzones. También difieren en su tamaño y peso; dependiendo de la cantidad de principio activo y de los excipientes contenidos, así como del método de administración utilizado.

3.1.4 Fabricación.

Las tabletas son divididas dentro de dos vías generales de acuerdo a su método de fabricación por *Compresión*:

Vía Humeda (granulación).

Vía Seca (compresión directa y doble compresión).²

3.1.4.1 Compresión Vía Seca.

3.1.4.1.1 Compresión Directa.

La Compresión Directa se realiza sin la participación de disolventes y el tiempo de fabricación es mucho menor comparado con los otros métodos.



En la figura 3.1 se indican las ventajas que ofrece la Compresión Directa a nivel Industrial.

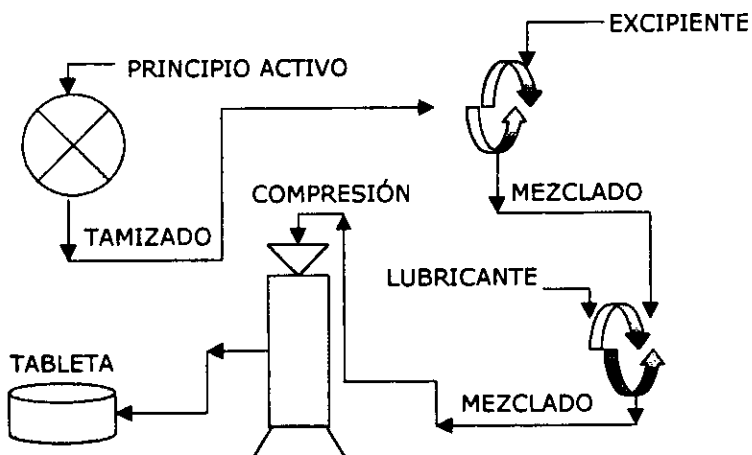


FIGURA 3.1: Proceso de Compresión Directa.

3.1.4.1.2 Doble Compresión.

Es una compresión vía seca y se distingue de los otros métodos por llevar una **precompresión** previa a la compresión final. La primera compresión, le dará la forma final a la tableta, siendo una compactación homogénea de partículas con tamaño y formas similares.

3.1.4.2 Compresión vía húmeda.

Se utiliza para principios activos estables en medios húmedos y a temperaturas relativamente altas. Con lo anterior se dice que todas las tabletas que llevan color en su formulación se preparan por ésta vía ya que el color en solución se distribuye homogéneamente en la tableta. En la figura 3.2 se muestran cada una de las etapas del proceso de fabricación.

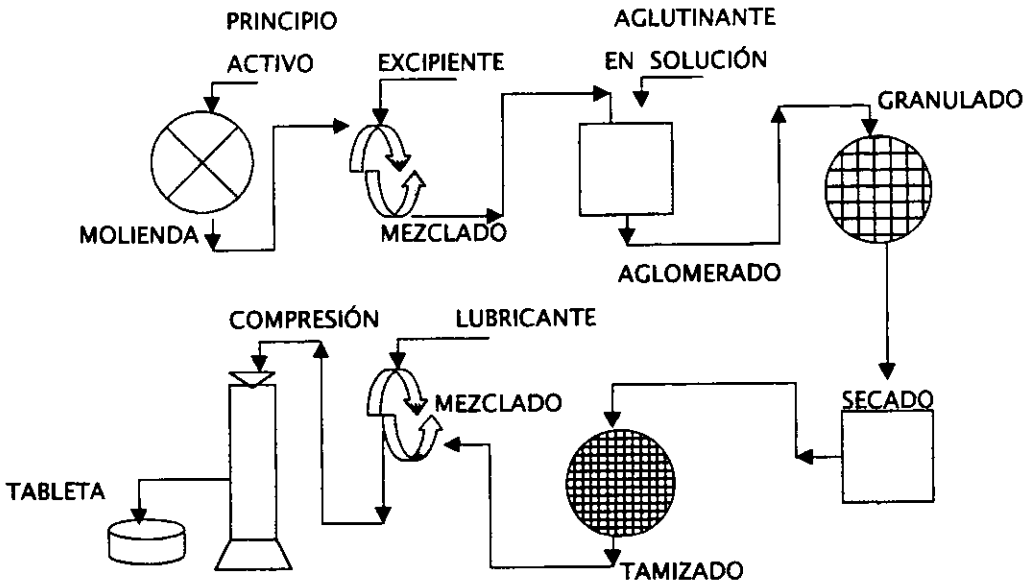


FIGURA 3.2: Proceso vía húmeda.

3.1.5 El principio activo dentro de la Compresión Directa.

La vía de Compresión Directa, se utiliza cuando el principio activo presenta las siguientes características:

Forma cristalina.

Si es susceptible a la humedad.

Principio activo con punto de fusión bajo.

Buenas características de flujo.

Los excipientes al igual que el principio activo ha utilizar deben tener ciertas características para someterse a una compresión directa. Los principales requerimientos son buenas propiedades de:

- a) aglutinación.
- b) flujo.
- c) mezclado.



3.1.6 Comparación entre vía húmeda y vía seca.

Al comparar en la tabla 1 las ventajas y desventajas de las dos vías generales se observa que el método por Compresión Directa proporciona mayores beneficios a lo largo de todo el proceso de fabricación.

Tabla 1.

Comparación entre la Compresión Directa y el proceso de granulación húmeda para la producción de tabletas.⁷

Parámetro	Compresión vía húmeda	Compresión Directa
COMPRESIBILIDAD	Tabletas duras de polvos muy grandes.	Problema potencial de dosis con mala compresión.
FLUIDEZ	Excelente en muchos casos.	Pocas formulaciones requieren de un aglutinante.
TAMAÑO DE PARTÍCULA	Grandes.(con un rango amplio)	Pequeños. (con un rango estrecho)
UNIFORMIDAD DE CONTENIDO	Mezclado y secado inducidos.	La segregación ocurre al transportar los polvos, en tolva, y en el tramo de alimentación.
MEZCLADO	Alto y menor cizallamiento	Menor cizallamiento con un mezclado homogéneo.
LUBRICACIÓN	Menos sensible a la lubricación con un ablandamiento menor y un excesivo pegado.	Mínimo pegado con estearato de magnesio.
DESINTEGRACIÓN	A menudo se presentan problema con los gránulos.	Se utilizan pequeñas cantidades.
DISOLUCIÓN	1.Fármaco humedecido durante la superficie funciona como un agente activo.	1.No hay el humedecimiento y procesamiento.
	2. La disolución del fármaco en gránulos puede ser un problema.	2.La disolución es lenta si el tamaño de partícula es grande y si es un cristal.
	3.Generalmente es más rápida que en la granulación húmeda.	3. Generalmente es más lenta que en la compresión directa.
COSTOS	Incremento en equipo validado, energía, etc.	Disminuye el tiempo, procesos, materias primas crudas y sus controles de calidad.
ESTABILIDAD	1.Problemas con el calor y la humedad.	1.No hay problemas.
	2. La velocidad de disolución raramente se altera.	2. La velocidad de disolución puede decrecer con el tiempo.



En conclusión se puede decir que la elección del mejor método de fabricación de tabletas se hará con base a las propiedades del principio activo.¹⁸

3.1.6.1 Compactación y Compresión.

La compactación de polvos es un término que en general es utilizado para describir la situación en la cual ciertos materiales son sometidos a niveles de fuerza mecánica. En la industria farmacéutica, los efectos de tales fuerzas son particularmente importantes en la manufactura de tabletas y gránulos, en el llenado de cápsulas de gelatina dura.¹

3.1.6.2 Definición.

El estado físico de la compactación puede ser simplificada como la compresión y consolidación de dos fases (partículas sólidas-gas), como un sistema donde se aplica una fuerza. "La compresión es el medio por el cual se reduce el volumen que ocupa el material, como resultado del desplazamiento de la fase gaseosa".²³

3.2 PREFORMULACIÓN,

En la actualidad para optimizar el efecto terapéutico de un medicamento es necesario tener un conocimiento completo de las propiedades físicas y químicas del fármaco antes de formularlo, así se conseguirá un medicamento efectivo, estable y seguro, esta etapa es conocida como Preformulación.



3.2.1 Definición.

La preformulación es una etapa del desarrollo, en la cual el farmacéutico caracteriza las propiedades fisicoquímicas del principio activo y de los excipientes que se consideran importantes en la formulación de una forma posológica,¹⁸ además precede a la fórmula final y a las instrucciones de trabajo para la producción de una forma farmacéutica, ayudando a establecer estándares de calidad.¹⁹

En ésta etapa se evalúa parámetros como tamaño y forma de los cristales, perfil pH-solubilidad, perfil pH-estabilidad, polimorfismo, efecto de partición, permeabilidad para el fármaco y comportamiento de disolución. En esta evaluación también se consideran las posibles interacciones (Compatibilidad) con diversos componentes inertes destinados a utilizarse en la forma posológica final.¹⁸

3.2.2 Alcance.

La preformulación comprende el estudio de todas las características del fármaco que nos van a permitir desarrollar una formulación adecuada, que sea estable física y químicamente, que sea segura y sobre todo biodisponible.

3.2.3 Metas de la preformulación.

Al concluir los estudios de preformulación se podrá, para cada fármaco en particular, seleccionar la forma farmacéutica y los excipientes más adecuados, así como el proceso de manufactura idóneo para obtener una formulación, que teóricamente tenga estabilidad y biodisponibilidad adecuadas, con la cual se pueden empezar los estudios de formulación.¹⁸



3.3 CARACTERIZACIÓN.

La caracterización de cualquier compuesto equivale a conocer todas y cada una de sus cualidades físicas y químicas para una mayor seguridad en la elección posterior de los excipientes hacia la formulación más adecuada para el mismo. En las tablas 2 y 2a se mencionan las pruebas necesarias en la caracterización de cualquier compuesto.

Tabla 2.

Programa estructurado para estudios de preformulación enfocados a la caracterización fisicoquímicas del fármaco.⁹

PRUEBAS / MÉTODOS	OBJETIVO
I. FUNDAMENTALES	
1. Análisis: U.V., I.R., R.M.N., Rotación óptica, Impurezas, pH, valoración, humedad.	Identidad / calidad / pureza / potencial.
2. Solubilidad: (separación de fases) a. acuosa. b. pKa. c. Sales. d. Solventes. e. Coeficiente de partición. f. Disolución.	a. Efectos intrínsecos y de pH. b. Control de la solubilidad / formación de sales. c. Solubilidad/higroscopicidad/estabilidad. d. Métodos de separación. e. Lipofilicidad - absorción. f. Estructura - actividad / Biofarmacia.
3. Punto de fusión: Calorimetría microscópica con placa de calentamiento.	Polimorfismo / hidratos / solvatos.
Estabilidad en estado sólido y en solución: (Métodos analíticos específicos).	Pirrólysis/hidrólisis/pH/oxidación/fotólisis/ Iones metálicos. Identificación/separación de productos de degradación/ Formulación.



Tabla 2a.

Continuación del Programa estructurado de Preformulación.

PRUEBAS/MÉTODOS	OBJETIVO
II. FUNCIONALES	
1. Propiedades organolépticas.	Formulación.
2. Microscopía.	Tamaño de partícula/morfología.
3. Densidad: real, aparente y compactada.	Formulación de productos sólidos.
4. Flujo y ángulo de reposo.	Formulación de productos sólidos.
5. Compresibilidad.	Selección de proceso de fabricación y excipientes.
6. Distribución del tamaño de partícula o área superficial (mallas y porosimetría).	Homogeneidad/ selección de procesos. Liberación controlada de fármacos insolubles.
7. Grado de humectación.	Selección de excipientes en suspensión y granulación.
8. Tonicidad.	Formulación de oftálmicas/intravenosos.
9. Compatibilidad con excipientes (Calorimetría, C.C.D.).	Selección de excipientes.

De acuerdo al programa anterior, las pruebas que se realizan comúnmente en un estudio de caracterización son las siguientes:

3.3.1 Funcionales.

- *Características macroscópicas del fármaco.*

Las características macroscópicas del fármaco como son la apariencia, el color, el sabor, la textura, la forma de la partícula, la densidad aparente y compactada y, las características de flujo, es importante determinarlas, tanto para establecer bases de comparación para futuros lotes, como para conocer estos factores que pueden ser determinantes para la selección de la forma farmacéutica.¹⁸



3.3.1.1 Reología.

La reología forma parte de la caracterización donde se evalúan ciertos parámetros que dan a conocer el comportamiento físico de los polvos durante la totalidad del proceso de fabricación, mejorando así algunos problemas que pudieran presentarse durante la elaboración de la forma farmacéutica.^{1, 24}

Los parámetros que generalmente se determinan son:

- *Velocidad de flujo.*

La Velocidad de flujo es un parámetro o cualidad importante en los polvos farmacéuticos, los cuales pueden clasificarse como de libre flujo o cohesivos (carente de flujo). Muchas de las propiedades de flujo se ven afectadas significativamente por cambios en el tamaño de partícula, densidad, forma, cargas electrostáticas y la adsorción de humedad.^{1, 2}

- ♦ *Ángulo de reposo.*

El Ángulo de reposo nos proporciona una visión del comportamiento móvil y de la distribución de partículas de polvo.¹⁸

La velocidad de flujo y el ángulo de reposo son factores que se encuentran en una relación estrecha, donde la fuerza de gravedad se equilibra con la fricción causada por las fuerzas inter-partículas. En la tabla 3 se indica una clasificación de los polvos de acuerdo a la capacidad de flujo con respecto al ángulo de reposo obtenido.



Tabla 3.

Relación entre ángulo de reposo y velocidad de flujo:²⁴

ÁNGULO DE REPOSO (°)	FLUJO
<25	Excelente
25 - 30	Bueno
*30 - 40	Moderado
>40	Muy malo

*Adición de deslizante: 0.2% Aerosil, puede mejorar el flujo.

Los polvos que fluyen bien, no darán problemas durante el mezclado, fluirán bien en cualquier tipo de tolva y su manipulación será más fácil. Una manera sencilla de observar las características de flujo de un polvo o su cohesividad es midiendo el ángulo de reposo.¹⁸

- **Densidad aparente y compactada.**

Densidad aparente. Es una visión alternativa para saber como puede ser incorporado un principio activo y excipientes en busca de los medios para seleccionar excipientes de densidades similares que el principio activo, para evitar la segregación en ciertas operaciones como el mezclado, y el llenado de matrices que en cualquier momento puedan interrumpir la compresión y sucedan variaciones de peso y dosis.

Sin embargo, la densidad aparente se define como la masa del polvo dividida por el volumen total ocupado por el mismo, esta proporciona una visión real para escoger los recipientes (tolvas, mezclador, etc.) además del tipo de punzones de acuerdo a la dosis.



Densidad compactada. Se determina con el propósito de evaluar la compresibilidad de los polvos. Se calcula el volumen que ocupa cierta cantidad de polvos previamente pesados, que posteriormente se someten a un golpeteo constante hasta observar que el volumen se mantiene constante, igualmente se saca la relación $\text{peso}(g) / \text{volumen}(ml)$.¹⁸

- **Índice de Carr e Índice de Hausner.**

Neumann (1967) Y Carr (1965) desarrollaron una simple prueba para evaluar la fluidez por comparación del volumen inicial y final y la velocidad de empaquetamiento.

Índice de Carr, es una guía útil para conocer el flujo y el acomodo del material:

$$\text{Compresibilidad } (\%) = [(D. \text{ comp} - D. \text{ apa}) / D. \text{ comp}] \times 100$$

Índice de Hausner, es una representación de la relación entre la densidad aparente y la densidad compactada: $D. \text{ comp} / D. \text{ apa}$

valores < 1.25 buen flujo
> 1.5 mal flujo.²⁴

- **Tamaño de partícula y área superficial.**

El tamaño de partícula y el área superficial de un fármaco son características importantes en la formulación de formas farmacéuticas, pues de ellas dependen varias propiedades del medicamento resultante. Estos parámetros pueden afectar seriamente al flujo, al mezclado, y a la disolución, esta última con mayor frecuencia, ya que el área superficial del fármaco afecta directamente a la velocidad de disolución.



Entre más pequeñas sean las partículas, en la mayoría de los casos, hay mayor área superficial de contacto con los fluidos gastrointestinales y por lo tanto la velocidad de disolución y su biodisponibilidad se ven beneficiadas.¹⁸ Mientras que si las partículas son esféricas fluirán, pues resbalan unas sobre otras y aún con tamaños pequeños fluyen bien. Por otro lado, los polvos finos son cohesivos y esto afecta al flujo.

También es necesario el control del tamaño de partícula de los excipientes, ya que incluso pueden afectar las propiedades del medicamento.

- **Métodos para la determinación del tamaño de partícula.**

Los métodos más importantes para su determinación son:

1. Conteo directo: *Microscopía.*
2. Tamizado: *manual, mecánico, por aire.*
3. *Sedimentación.*
4. *Contadores automáticos: Coulter Conter, Contador HIAC.*
5. *Permeabilidad.*
6. *Adsorción.*

3.3.2 Fundamentales.

- **Coefficiente de partición y pKa.**

Otra característica que es importante conocer del fármaco para poder diseñar una forma farmacéutica adecuada, es su pKa y su coeficiente de partición, para saber en donde y a que velocidad se absorbe. Para que un fármaco se absorba, éste tiene que atravesar una membrana biológica, y esta membrana está formada por lípidos y proteínas, por lo que un fármaco debe tener cierta liposolubilidad para atravesar dichas membranas.



Una medida de dicha liposolubilidad puede ser el coeficiente de partición lípido/agua, que es la medida de la distribución de un fármaco entre un disolvente orgánico y el agua. También es importante conocer el pKa del fármaco pues generalmente las moléculas del fármaco que van a absorberse son las no ionizadas, y así conociendo el pKa y con la ecuación de Henderson-Hasselbach, se sabrá en que parte del tracto gastrointestinal se va absorber mejor el fármaco.¹⁸

- *Humedad.*

El agua puede estar unida física o químicamente a los sólidos. La presencia de esta agua es una importante consideración en el procesamiento, el empaque y el almacenamiento de las formas de dosificación sólidas y de las materias primas utilizadas en su fabricación. La cantidad de agua adsorbida depende del tamaño de partícula del polvo y de la humedad a la que este expuesta.

El agua es una molécula polar que interactúa fuerte con iones o moléculas polares, en la superficie de su red cristalina, por interacción ión-dipolo o dipolo-dipolo respectivamente. Esta agua adsorbida se llama agua de higroscopicidad. Cuando la atracción de un fármaco o excipiente higroscópico por la humedad es excesiva, el sólido se licúa y se dice que es deliquescente, mientras que el proceso contrario cuando el fármaco o excipiente pierde agua se conoce como eflorescente.

La humedad afecta al comportamiento en la desintegración y disolución del fármaco, el flujo, el mezclado y además la estabilidad del principio activo (hidrolizable, excipientes higroscópicos, etc.).

- *Agua de cristalización.*

Un cristal hidratado es una sustancia cristalina en la cual el agua está retenida en una relación estequiométrica y con un patrón definido en la red cristalina. Esta agua es agua de cristalización.



♦ **Solubilidad.**

Es importante para el farmacéutico conocer la solubilidad de los fármacos no solamente porque muchos de ellos son formulados como soluciones, sino también por que sin importar la forma farmacéutica, un fármaco tiene que estar en solución para ser biológicamente activo. La solubilidad de unas sustancias a una temperatura dada, se define como la concentración de soluto disuelto, que está en equilibrio con la fase de soluto sin disolver.¹⁸

• **Polimorfismo. (Capacidad de cristalizar en diferentes estructuras)**

Las estructuras o modificaciones cristalinas alteran o cambian características como:

- A. Velocidad de flujo.
- B. Densidad aparente.
- C. Comportamiento durante la compresión.
- D. La desintegración de los comprimidos.
- E. La absorción.

Los cambios en dos o más estructuras cristalinas son debidas a cambios en la resonancia de las estructuras, a rotación de partes de la molécula alrededor de determinados enlaces y a los cambios en las distancias, así como en los ángulos de las uniones o enlaces entre átomos.

♦ **Métodos para el estudio del Polimorfismo.**³⁴

- a. Microscopico (Cristalografía óptica).
- b. Rayos-X (Difracción del polvo).
- c. Espectroscopía de Infrarrojo.
- d. Análisis Térmico Diferencial (DTA).
- e. Dilatometría.
- f. Espectroscopía de Resonancia Magnética de Protón (PMR).
- g. Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear (MNR) ¹³C.
- h. Microscopía Electrónica.



- *Velocidad de disolución.*

Los datos sobre la velocidad de disolución de un fármaco, combinados con su solubilidad, coeficiente de partición y pKa, sirven para predecir la absorción potencial del fármaco *in vivo*.

Los factores que afectan a la velocidad de disolución son:

- I. Tamaño de partícula.
- II. Polimorfismo.
- III. Propiedades de superficie del fármaco.

3.4 ESTABILIDAD.

Los estudios de estabilidad consisten en determinar si la temperatura, la luz, el oxígeno, la humedad, el pH y los excipientes que se pretenden utilizar en la formulación, pueden o no causar un efecto indeseable o interaccionar entre ellos o con el principio activo y/o con el material de empaque. En general las pruebas comprenden los cambios organolépticos, las degradaciones químicas, así como los cambios cristalográficos.¹⁸

Conocer la estabilidad de las distintas formas farmacéuticas en este caso sólidas, representa una garantía de calidad, ya que nos da a conocer los cambios que pudiera presentar el producto al ser expuesto a estímulos ambientales con una magnitud y durante un tiempo determinado. En la tabla 4 se muestra una clasificación de los elementos necesarios para un estudio de estabilidad.



Tabla 4.

Elementos que conforman un estudio de Estabilidad.

ACELERADA	DRÁSTICA
ESTABILIDAD FÍSICA	ESTABILIDAD QUÍMICA
CRECIMIENTO DEL CRISTAL	EFFECTO DE LA TEMPERATURA
CAMBIO EN LA FORMA DEL CRISTAL	EFFECTO DEL pH
CAMBIOS EN EL TIEMPO DE	EFFECTO DE LA CONCENTRACIÓN
DESINTEGRACIÓN Y DISOLUCIÓN	EFFECTO DE LA HUMEDAD
	EFFECTO DE LA LUZ
	EFFECTO DEL OXÍGENO (REACCIONES DE
	OXIDO - REDUCCIÓN
	EFFECTO DE LA SOLUBILIDAD

3.4.1 Alteraciones Fisicoquímicas.

Las alteraciones químicas, atañen tanto a los fármacos como a los excipientes, a pesar de que los estudios de estabilidad se dirijan exclusivamente al contenido de principios activos. Las alteraciones químicas se generan por Hidrólisis, Oxidación, Reducción, Descarboxilación, Desesterificación y Esterificación, Polimerización, Despolimerización, etc.

Las alteraciones físicas, se refieren a la apariencia, al sabor, al olor, a la resistencia mecánica de las tabletas, al tiempo de desintegración o disgregación de tabletas, cápsulas, supositorios; polimorfismo y seudopolimorfismo (formación de hidratos y solvatos) y a los cambios de solubilidad (estado de agregación, evaporación o sublimación de fármacos y excipientes, cambios en la distribución de tamaño de partícula, etc.).¹⁸



3.4.2 Métodos de identificación.

Aunque históricamente los excipientes farmacéuticos se han considerado inertes, no tóxicos y que facilitan el proceso de fabricación, hoy en día se reconocen los efectos adversos de su variabilidad asociada al lote o proveedor que pueden tener sobre el desempeño de muchas formulaciones tanto en la producción como en la formulación misma. También afectan las interacciones que pudieran darse entre excipientes y el principio activo, por lo cual es necesario un estudio eficaz para la identificación de dichos eventos.^{26, 27}

3.4.2.1 Análisis Térmico.

Recientemente la aplicación del análisis térmico en la Industria Farmacéutica, específicamente para estudios de estabilidad, compatibilidad, preformulación y caracterización de activos y materias primas permite la evaluación del comportamiento interactivo de las especies químicas en estudio.

La Calorimetría de barrido diferencial (CDB) evalúa procesos exo-endotérmicos, por ejemplo: fusión, cristalización, transiciones de fase líquido-sólido, y reacciones químicas (polimerización, despolimerización y degradación). Las transiciones de segundo orden (transiciones vítreas), son determinadas por Análisis Calorimétrico. La velocidad y la temperatura a la que los compuestos presentan transiciones físicas químicas a medida que se calientan y enfrían, así como los cambios de energía y de los pesos involucrados en dichas transiciones, constituyen los métodos térmicos. Las constantes termodinámicas como el calor específico o entalpía, son determinados fácilmente con esta técnica.^{29, 30, 31}



3.5 FORMULACIÓN.

3.5.1 Problemas de Formulación.

Uno de los principales problemas que se tiene con la formulación de tabletas es la selección adecuada de todos y cada uno de los excipientes que proporcionen una forma farmacéutica estable y segura; para lo cual se deben considerar todos los factores de fabricación y formulación. Para la selección de excipientes se realizan pruebas de *caracterización y compatibilidad* con él o los activos, para así garantizar la estabilidad física y química de la forma farmacéutica esperada.^{1,2}

Para determinar la compatibilidad entre principio activo y excipientes se realizan estudios sometiendo las mezclas a condiciones aceleradas con agentes físicos y químicos como temperaturas de 60°C, 80%HR, condiciones alcalinas y ácidas al 1% y exposición a la luz por tiempos determinados, obteniendo como resultados cambios físicos, modificaciones estructurales, etc. Además se pueden utilizar los métodos de análisis térmicos y calorimétricos (*Calorimetría de Barrido Diferencial*) por ser muy prácticos.^{7,9}



3.6 EXCIPIENTES.

3.6.1 Definición.

Hace ya algún tiempo que se dejó de administrar el principio activo como tal; hoy en día, los fármacos se presentan a los pacientes como productos o medicamentos que incluyen la combinación de uno o más agentes no medicinales con funciones especializadas, y que se conocen como **excipientes, adyuvantes y/o aditivos**. Su uso selectivo y adecuado permite la formación de diversos tipos de preparados o *formas farmacéuticas*.

Los excipientes son compuestos inertes y se encuentran en cantidades determinadas, clasificándose de acuerdo a la función que cumplen:¹

- A. diluyente
- B. aglutinante
- C. lubricante
 - c.1: deslizante
 - c.2: antiadherente
 - c.3: lubricante
- D. desintegrante
- E. colorante
- F. saborizante

Principio activo:

Es el componente esencial en la formulación, ya que imparte el efecto terapéutico deseado. La vía de fabricación se selecciona de acuerdo a sus propiedades: físicas, químicas y farmacológicas así como también los excipientes a utilizar.



Ejemplos de algunos principios activos utilizados en Compresión Directa:¹

- A. Acetaminofén.
- B. Clorhidrato de Tiamina.
- C. Ácido acetil salicílico.
- D. Clorhidrato de clorpromazina.

Diluyente:

Este componente da a la tableta volumen y peso; debe ser inerte al principio activo como con los demás excipientes, además de no tener actividad terapéutica y favorecer la compresión. Se utiliza comunmente en un 20% al 80%, algunos ejemplos se muestran en la tabla 5.^{1,8}

Tabla 5.

Diluentes utilizados en la fabricación de Tabletas por Compresión Directa.

Celulosas Microcristalinas	Avicel PH-101, 102, 103, 104, 105
Lactosas	Spray Dried, Fast-FI, Anhidra (Compresión Directa)
Almidones	Starch 1500 ¹
Sales de calcio	Fosfato de calcio, Di- Pac, Emdex, Un-Tab.

Aglutinante:

Este componente tiene la función de proporcionar la adhesividad a las partículas, para favorecer la compresión. Se utiliza normalmente de un 5% a un 10% siendo el responsable de la firmeza y resistencia de las tabletas. Las cantidades suficientes de aglutinante se incorporan a la masa de tabletas aprovechando los disolventes o soluciones aglutinantes utilizadas durante el proceso de granulación o en seco (Carbopoles), en la tabla 6 se indican varios aglutinantes utilizados.



Tabla 6.

Aglutinantes más utilizados en la Compresión de Tabletas.

Almidones:	Almidón de maíz, arroz y papa.
Cab-O-Sil (0.1 - 0.5%)	
Aerosil	
Sylold	
Celulosas Microcristalinas:	Avicel PH-101,102 (5 - 15%).
Carbómeros:	Carbopol (971, 974, 934, etc.). ⁸

Lubricante:

Se clasifican en deslizantes, antiadherentes y lubricantes, que son componentes que tienen el objetivo de mejorar el flujo del material a comprimir, actúan modificando la superficie de contacto entre la partícula y el equipo o como deslizantes, evitando el contacto o fricción entre partículas favoreciendo la compresión.^{1,7,21}

- **Lubricante.**

Acción:

Reducen la fricción durante el ciclo de compresión y expulsión de la tableta alojada en el interior de la matriz, por disminución del rozamiento entre la pared interna de la matriz y la superficie lateral de la tableta. Entre los lubricantes más utilizados se cuentan los estearatos de calcio y magnesio.

- **Deslizante.**

Acción:

Mejoran la fluidez de la masa de tabletas o de los granulados y cuidan de que el material a comprimir fluya fácilmente desde la tolva a la matriz. Al disminuir el rozamiento interno, se consigue un llenado siempre regular de la cavidad de la matriz, procurando así el volumen constante de la masa a comprimir. Por lo tanto, los deslizantes proporcionan una dosificación exacta. La acción o eficacia de los deslizantes también es dependiente de la forma de partícula de los polvos a comprimir.^{1,7,21}



- **Antiadherente.**

Acción:

Están destinados a impedir que la masa de tabletas se pegue en los punzones y en la pared interior de la matriz. Antes de utilizar cualquier antiadherente, es necesario percatarse si es debido a otras causas que pueden ser controladas:

1. Exceso de humedad del polvo.
2. Maquinaria sucia y húmeda.
3. Materiales higroscópicos.
4. Incompatibilidad.
5. Puntos de fusión inferiores a 75°C.

Una de las sustancias que posee las tres características como lubricante, deslizante y antiadherente es el talco. Este presenta una estructura en placas planas cristalinas que favorece su dispersión por frotamiento en las partículas. Además de ser insoluble en agua cubre con delgada capa las superficies metálicas, impidiendo el efecto de adhesión, disminuye el rozamiento y mejora la capacidad de deslizamiento del material a comprimir.²¹

También presenta desventajas, ya que es un material hidrofóbico y propicia la disminución de la disgregación, desintegración y disolución de las partículas y de la forma farmacéutica respectivamente. En la tabla 7 se muestran algunos compuestos que se utilizan por alguna de las tres propiedades mencionadas.⁸



Tabla 7.

Antiadherentes, Deslizantes y Lubricantes más utilizados en la fabricación de tabletas.

Insolubles:	Compuesto:	Función:
Estearatos metálicos:	magnesio, calcio, zinc (0.5 - 1%) (0.25 - 1%)	Lubricantes Deslizante Antiadherente
Acido esteárico:	(1 - 2%)	Lubricante
Aceites Vegetales Hidrogenados:	Sterotex (1 - 2%)	Lubricante
Talco:	(5 - 10%) (1 - 5%)	Lubricante Antiadherente Deslizante
Almidones:	Almidón de Maíz (5 - 10%)	Lubricante Deslizante Antiadherente
Solubles:	Polietilenglicol: Carbowaxes (5- 10%)	Lubricante
	Benzoato de sodio: (5 - 10%)	Lubricante
Acetato de sodio:	(5 - 10%)	Lubricante

Desintegrante:

Este componente, facilita la desintegración de la tableta en contacto con el agua en el tracto gastrointestinal. Los desintegrantes se clasifican según el efecto que se quiere obtener:

- Sustancias que aumentan la capilaridad, adsorben humedad y esponjan (Almidón, Peptina, Formolgelatina, Carbopol, Avicel, etc.).
- Combinaciones que "reaccionan" con desprendimiento de gas, por efecto de la humedad (Bicarbonato de sodio).
- Sustancias que aumentan la humectabilidad (Saponina o espumantes sintéticos).



El almidón de maíz es uno de los más utilizados, tiene una gran afinidad por el agua, lo que provoca que se hinche al adquirir la humedad y facilita la desintegración, además de ser un medio de hidrofiliación, por la forma esférica de sus granulos incrementa la porosidad de la tableta proporcionando canales directos en contacto con el agua.²¹

El desintegrante debe ser inerte tanto con el principio activo como con los demás excipientes, se utiliza en las formulaciones en un 2% a un 5%. Algunos desintegrantes utilizados en formulaciones sólidas se muestran en la tabla 8.²

Tabla 8.
Desintegrantes más utilizados en la fabricación de Tabletas.

Almidones:	Almidón de Maíz
Almidones Modificados:	Primogel Explotab (1% - 8%)
Celulosas Microcristalinas (5% - 15%):	Avicel:PH -101, PH -102, PH -105
Derivados de la Celulosa (5% - 10%):	Metilcelulosa Carboximetilcelulosa Hidroxiopropil metilcelulosa
Celulosa Modificada (0.25% - 5%):	Ac - Di- Sol
Alginato de Sodio (2% - 5%)	
Polivinilpirrolidona (1% - 5%):	PVP
Bentonita en un 10%¹	

Colorante:

En algunos casos se necesita el uso de colorantes para mejorar la apariencia estética del producto. Son principalmente aniones y cationes relativamente largos, deben ser compatibles con todos los excipientes y el principio activo.²

La adición de colorantes sólo puede ser en solución para una distribución homogénea del color en la tableta, con lo anterior se concluye que los colorantes sólo se utilizan en la granulación por vía húmeda.



El método más común de adición del colorante, es durante la granulación junto con la solución aglutinante.²¹

3.7 PROBLEMAS QUE AFECTAN LA COMPRESIÓN DE TABLETAS.

En la compresión de tabletas se presentan diversas complicaciones que dificultan el proceso de compresión. Las causas principales se derivan de dos raíces como el polvo o granulado y la propia máquina de comprimir.

1. Golpeteo de la máquina tableteadora.

El ruido de rozamiento, causado por la adhesión del polvo o granulado ha comprimir en la pared de la matriz o en la cabeza del punzón inferior, pueden ser causados por el efecto de la excesiva humedad del polvo, insuficiente lubricación o, también la colocación inexacta y desgaste del equipo de compresión.

2. Pegado a punzones.

Impide la compresión continua, es decir da lugar a superficies irregulares de las tabletas. Algunas de las causas de este problema son: la elevada humedad de los polvos, la formación de eutécticos, falta de cohesión entre partículas, insuficiencia de antiadherentes así como las propiedades en general de la mezcla para tabletas. Por la parte mecánica; la superficie defectuosa de punzones y la fuerza de compresión.



3. Tapaderas o Descabezado.

El desprendimiento de una o varias capas de la superficie superior de las tabletas durante la expulsión de la matriz, así como la ruptura de su superficie superior, describe a este fenómeno. Las causas más comunes son: la humedad excesiva de los polvos, la falta de ligantes o adhesivos adecuados, la forma cristalina del polvo y las fuerzas interparticulares altas. Los factores mecánicos también participan como la excesiva presión de compresión, desgaste de equipo y una velocidad de compresión fuera de control.

4. Consistencia o dureza insuficiente.

Como principales causas: forma y tamaño inadecuados del polvo o granulado, excesiva porosidad, polvos muy secos (escasa humedad), efecto insuficiente de adhesivos, una adición inadecuada de lubricante o deslizante. La causa mecánica puede ser la baja presión de compresión y una mala selección de punzones.

5. Desintegración y Disgregabilidad insuficientes.

Las causas son: efecto insuficiente de desintegrantes, el exceso de adhesivos y deslizantes, una humectabilidad escasa de los polvos, la forma y el tamaño del polvo o gránulos inadecuadas (muy grandes) además de la poca porosidad en la partícula.

6. Variaciones en la dosificación.

Las variaciones en las dosis surgen por ciertos factores dependientes del polvo como son: el tamaño, el exceso de finos, la forma, la densidad aparente y compactada del granulado o polvo, las proporciones incorrectas de deslizante, y una excesiva humedad. En su aspecto mecánico, la velocidad de compresión excedida, el punzón inferior mal colocado y movimientos bruscos de la tolva.



7. Mantenimiento insuficiente del sistema de compresión.

Muchas de las complicaciones que se presentan durante el proceso de compresión se atribuyen a la parte mecánica, que pueden ser prevenidas si se tiene una adecuada revisión del equipo móvil de la tableteadora.²¹

3.8 CARBOPOLES.

Sinónimos: Carboxipolimetileno, Carboxivinilpolímero, Acido acrílico, Carbomer, etc.⁵

3.8.1 Historia.

Existe información científica de los Polímeros *Carbopol* mejor conocidos como **hidrogeles** desde los 50's y desde entonces existen en el mercado, utilizándose en el área Farmacéutica, Cosmética, Alimenticia, etc. La primer resina Carbopol con grado tópica y oral fue la 934P, dando su impacto en las formas sólidas de dosificación y formulaciones de tabletas para liberación controlada, gracias a sus propiedades como modulador de la liberación del principio activo.

Recientemente existen un número enorme de resinas Carbopol, pero las más nuevas son la 971P NF y 974P NF, que son de grado oral especialmente la última.⁴

3.8.2 Función.

Los Polímeros *Carbopol* tienen la capacidad de ser *moduladores* de la liberación del principio activo, *adhesivos* biológicos, *modificadores* de las propiedades reológicas de los líquidos (fluidez), *viscosantes*; dar consistencias específicas a formulaciones líquidas y **aglutinantes**, por su estructura química y su capacidad de aglomerar las partículas de sólidas.³⁴



3.8.3 Propiedades Generales.

♦ **Estructura.**

Las resina "Carbopol" en general son polímeros de ácido acrílico de alto peso molecular (billones), están químicamente entrecruzados con *alcoholes polialquénlicos o con glicol divinilo*. Los polímeros Carbopol son generalmente insolubles, sólo dilatables en agua.^{7, 17}

♦ **Formula empírica.** $-(C_3H_4O_2)_x \cdot (C_3H_5)_y-$

♦ **Peso Molecular (Daltons).**

Carbomer: desde 3 a 4.5 billones, debido al entrecruzamiento de cientos de cadenas de polímeros.³⁶

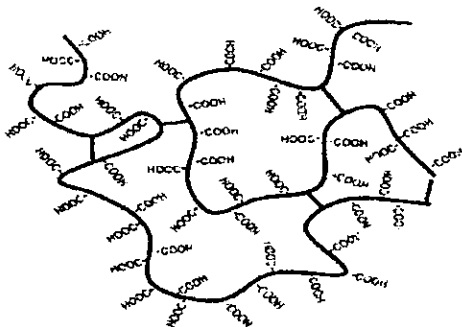
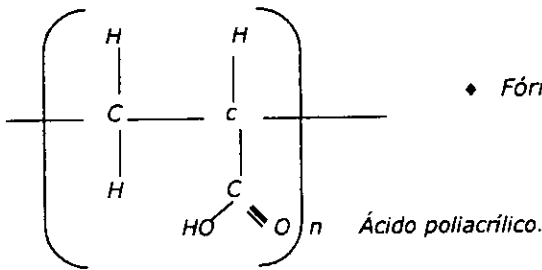


FIGURA 3.3: Estructura general del polímero.



- ♦ **Apariencia:** es un polvo blanco esponjoso e higroscópico con olor ligeramente ácido. Su tamaño es de 0.2 micrones de diámetro y conglomerados desde 2 a 7 micrones.

3.8.4 Síntesis.

Las resinas *Carbopol* son totalmente sintéticas, esto se logra por la Polimerización de cadenas de ácido acrílico o poliacrílico, es decir un entrecruzamiento utilizando alilsucrosa o ácido alilpentaeritritol (son mezclas heterogéneas de polímero homólogos), en benceno o acetato de etilo. ¹⁷

3.8.5 Clasificación.

Las resinas *Carbopol* se clasifican de acuerdo a su grado de aplicación ya sea tópica u oral. Los *tipos* de las diferentes resinas farmacéuticas existen debido a sus propiedades especiales y el *grado* a sus posibles aplicaciones. ³⁵

Existe una variedad extensa de polímeros con aplicaciones farmacéuticas, en las tablas 9 y 10 se indican los de grado oral y algunos ejemplos de grado tópico.

Tabla 9.

Resinas Carbopol de grado oral, tipo polimerización y porcentos residuales del solvente de síntesis. ³⁵

Carbómero	Síntesis: polimerización	Solvente residual
934P NF	alilsucrosa	Benceno < 100 ppm
971P NF	alilpentaeritritol	Acetato de etilo < 0.7%
974P NF	alilpentaeritritol	Acetato de etilo < 0.5%

"P": se denomina a las resinas de grado oral.

"NF", "USP": aprobados por la farmacope de estados unidos y otras farmacopeas (especificaciones del National Formulary 18).

**Tabla 10.**

Resinas Carbopol de grado tópico o mucoadhesivo y sus porcentajes de solvente residual. ³⁵

Carbómero	Solvente residual
910 NF	Benceno < 0.2%.
934 NF	Benceno < 0.2%.
940 NF	Benceno < 0.2%.
941 NF	Benceno < 0.2%.
980 NF	Cosolvente benceno: < 0.3%.

3.8.6 Propiedades Físicoquímicas.

Los polímeros Carbopol son más consistentes que los polímeros semisintéticos, éter celulósicos y las gomas naturales.

Los hidrogeles o carbómeros no son cadenas complejas de polímero, sino microgeles discretos hechos de muchas partículas de polímero, en los cuales el fármaco está disperso. La red de enlaces permite el atrapamiento del fármaco en el campo de acción del hidrogel. ^{4, 17}

Cuando el hidrogel esta completamente hidratado, la presión osmótica opera desde el interior para romper la estructura, esencialmente por medio del desprendimiento de cantidades pequeñas del mismo. ^{4, 17}

La magnitud y tasa de dilatación depende también del pH del medio de disolución. Los canales que se forman entre los hidrogeles de polímero, dependen de la concentración del polímero, así como del grado de dilatación. Al aumentar la cantidad de polímero disminuye el tamaño de los canales. ^{4, 17}



La temperatura de transición cristalina de las resinas Carbopol en forma de polvo es de 105°C. Sin embargo, esta temperatura desciende a medida que la resina entra en contacto con el agua, ocasionando que las cadenas del polímero giren haciéndolo que la resina se *dilata* a un nivel macroscópico hasta 1000 veces su volumen original, para formar un gel cuando se expone a un pH por encima de su pKa de 6 más o menos.^{4,17}

3.8.6.1 Resinas Carbopol: Condiciones drásticas.

Humedad. Son polímeros muy higroscópicos. Estos contienen un máximo de 2% de humedad. Cuando son expuestos a temperatura ambiente y 50%HR se llega a una humedad pico a 8%. Este equilibrio no afecta la eficiencia de las resinas pero, si las resinas contienen niveles más altos de humedad es más difícil su dispersión.³⁷

Temperatura. Si son expuestas a temperaturas < 104°C por 2 horas no afecta su eficiencia, pero cuando la exposición es excesiva estos pueden plastificarse. El producto puede sufrir un cambio de color dependiendo del tiempo de exposición, además se degradan completamente si se someten a 360°C por 30 min.³⁷

3.8.7 Aplicación de los Carbómeros.

Por su versatilidad, la familia de polímeros Carbopol han incursionado en distintos rangos de aplicación tanto en la Industria Cosmética, Alimenticia y Farmacéutica. En el área farmacéutica específicamente sus aplicaciones son:

- ◆ Liberación Controlada en tabletas y cápsulas.
- ◆ Bioadhesión en aplicaciones bucales, oftálmicas, intestinales, nasales, vaginales y rectales.
- ◆ Espesantes para obtener una amplia gama de viscosidades y propiedades de flujo en lociones, cremas, geles y sistemas transdérmicos.
- ◆ Ingredientes en suspensiones insolubles para aplicaciones orales, suspensiones, tópicos y tabletas.
- Emulsificantes tópicos en sistemas aceite – agua.³⁴



3.8.7.1 Aplicación en Tabletas.

En la fabricación de tabletas, estos polímeros ofrecen una variedad de perfiles de liberación, compatibilidad con diferentes ingredientes y activos, buenas características en las tabletas y la conveniencia del uso de equipo y métodos de fabricación estándar.

Las resinas Carbopol son ideales para procesos de Compresión Directa ya que, comprimen muy bien presentando fuertes propiedades de aglutinamiento de partículas.

Las ventajas de utilizar polímeros en formas farmacéuticas sólidas son las siguientes:

- *Requieren poca fuerza de compresión para obtener buena dureza.*
- *Se necesitan concentraciones muy pequeñas para una compresión y aglutinamiento.*
- *Son compatibles con la mayoría de las celulosas y otros excipientes⁴*

3.8.8 Propiedades Específicas: Carbopol uso oral.

Carbopol 974P NF:

1. Es un polímero de alto grado de entrecruzamiento químico que produce geles de alta viscosidad con reología similar a la de la mayonesa.
2. Estas resinas tienen una estructura de gel tipo "bola de hilo" u "ovillo". Su expansión o dilatación es menor ya que existen más enlaces o entrecruzamientos en su estructura y esto ocasiona que posea más canales.
3. Tiene la tasa de liberación más alta, por su estructura rígida que produce más canales.
4. Son estables químicamente de 25°C a 80°C.
5. El tamaño de partícula de los Carbopoles es de 2 -75 micrones.
6. Tiene un flujo pobre, ese mejora en la combinación con otros excipientes de la formulación. ^{4,17}



Carbopol 971P NF:

1. Es un polímero ligeramente entrecruzado químicamente, con un perfil de flujo más alargado, el cual fluirá como la miel.
2. Tiene un nivel más bajo de solvente residual.
3. Presenta una estructura de gel tipo "red de pesca", esto permite que sea más fácil su expansión cuando se dilata, ya que hay un número menor de enlaces que en el Carbopol 974P NF.
4. Tiene una tasa de liberación menor que el Carbopol 974P NF.
5. Tienen tamaños de partícula de 2-75 micrones.
6. Son estables químicamente, a temperatura ambiente y a 80°C.
7. No fluyen bien bebido a sus propiedades cohesivas entre moléculas del polímero. ^{4,17}

3.8.9 Ventajas del Carbopol en la fabricación de tabletas.

- a) Perfiles de liberación flexibles.
- b) Compatibles con una variedad amplia de ingredientes farmacéuticos.
- c) Se comprimen bien a bajas fuerzas de compresión.
- d) Ahorro en costos, energía y equipo.
- e) Se utilizan concentraciones muy bajas en tabletas como aglutinante, que van desde un 2 al 5%, y como agente controlador del tiempo de liberación del activo de un 10 al 30%.
- f) Excelente dureza, y buenos tiempos de desintegración.
- g) Altamente estables.¹⁷



3.8.10 Regulaciones.

a. Las resinas Carbopol 934P NF y Carbopol 974P NF son manufacturados para cumplir con los estándares definidos en las monografías y últimos anexos:

- Asociación Farmacológica de los Estados Unidos (USP): Carbomer 934P.
- Asociación Farmacológica Británica (BP): Carbomer.
- El Carbopol 934P NF también cumple con la monografía de Excipientes Farmacéuticos Japoneses (JPE): Carboxil-polimetileno.
- Cumple con la monografía de la Asociación Farmacológica Italiana (IP): Carboxilvinilo.¹⁷

b. Las resinas Carbopol 971P NF es manufacturada para cumplir igualmente con los estándares definidos en las siguientes monografías:

- Asociación Farmacológica de los Estados Unidos (USP): Carbomer 941
- Asociación Farmacológica Británica (BP): Carbomer.
- Excipientes Farmacéuticos Japoneses (JPE): Carboxivinil Polímero.¹⁷

3.8.11 Toxicología.

Las resinas Carbopol tienen una extensa revisión y evaluación toxicológica. La toxicidad de los Carbómeros ha sido resumida por el *Panel Experto de Revisión de Ingredientes Cosméticos* en su estimación de la Seguridad de los Carbopoles como ingredientes cosméticos. Esta estimación y las subsecuentes pruebas han demostrado una baja toxicidad e irritación potencial.

Como resultado de las intensas pruebas y las propiedades de los polímeros, el número en el mercado ha aumentado mientras son aceptados en la variedad Farmacéutica, Cosmética y en aplicaciones de detergentes.³³



Se realizaron estudio de toxicidad a la resina Carbopol 974P NF empleando animales de prueba como ratas y perros. Los resultados se toman tanto para la resina Carbopol 974P NF como para la resina Carbopol 971P NF, ya que sus características químicas son idénticas. Los cambios son sólo en el número de entrecruzamientos en las cadenas de polímero. ³³

Los estudios realizados fueron:

- ◆ Toxicidad Oral Subaguda/Subcrónica en ratas a 30 y 90 días.
- ◆ Toxicidad Oral Subaguda/Subcrónica en perros a 90 días.
- ◆ Toxicidad Dérmica Aguda en conejos albinos
- ◆ Irritación Ocular en conejo albinos.
- ◆ Investigación Dermatológica en Humanos.

**Los resultados fueron negativos en reacciones tóxicas y alérgicas. ³³*

En este estudio se usará uno de los más populares analgésicos y en consecuencia de uso común en la población.

3.9 ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO.

Sinónimos: (Aspirina, Acetato de ácido salicílico, Ácido 2-(acetiloxi)-benzoico).

3.9.1 Historia.

Fue sintetizado por el químico germano Félix Hoffmann (1868-1946) en los laboratorios de Farbenfabriken Bayer, Elberfeld, Alemania en 1897. El compuesto fue probado farmacológicamente por H. Dreser y clínicamente entre otros por Wohlgemuth y Witthauer quienes documentaron las propiedades de antirreumático, antipirético y analgésico libre de efectos laterales indeseables del ácido salicílico. ⁸

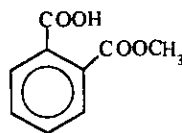
Este fue elaborado por primera vez en tabletas en 1899.



3.9.2 Propiedades Generales.

- *Fórmula condensada:* $C_9H_8O_4$

Peso Molecular: 180.16



Apariencia: polvo blanco cristalino, tiene un ligero olor a ácido acético.¹⁰

3.9.3 Síntesis.

La primera síntesis de aspirina es acreditada a Gerhardt en 1853. Gerhardt hizo una investigación de una mezcla orgánica de anhídridos ácidos y otros haciendo reaccionar cloruro de acetilo y salicilato sódico. Obtuvo un producto sólido, indudablemente impureza del ácido acetilsalicílico, el cual inmediatamente después de caracterizarlo fue hidrolizado con una solución acuosa de carbonato de sodio a ácido salicílico y acético.

Nuevamente fue preparado por reacción de ácido salicílico con cloruro de acetilo por H. Vom Gilm en 1859, quién describió un producto cristalino. En 1869, K. Kraut siendo un estudiante y A. Prinzhorn, prepararon ácido acetil salicílico por el método de Gerhardt y Vom Gilm y obtuvieron un producto idéntico por ambos métodos con un punto de fusión de 118.5°C. Kraut observó correctamente que el producto no era un anhídrido ácido como decía Gerhardt, sino más bien un éster fenólico. Félix Hoffmann utilizó anhídrido acético para la preparación.⁸

Esencialmente todos los métodos de las síntesis son variaciones de la reacción del cloruro de acetilo, anhídrido acético o cetona con ácido salicílico usando una variedad de catalizadores tales como la piridina o ácido sulfúrico y condiciones de reacción. El esfuerzo a mejorar el proceso comercial continúa en los presentes años.



3.9.4 Propiedades físicas.

◆ Espectrofotometría de Infrarrojo.

Los datos del Espectro Infrarrojo de la aspirina en KBr se muestran a continuación en la tabla 11.

Tabla 11.

Longitudes de onda con sus respectivos grupos funcionales del ácido acetyl salicílico.

Interpretación del Espectro Infrarrojo	
Longitud de onda (cm^{-1})	Grupo Funcional
2300 - 2500	carboxilo OH
1760	vinil éster C=O
1690	ácido aromático C=O
1610	
1580	cadena aromática C=C
1490	
1220	(ácido y éster) =C-O
1190	orto- sustituyente. fenil C=H

◆ Ultravioleta (ensayo de identidad).

La aspirina en solución de ácido sulfúrico 0.1N y en ácido tricloroacético diluido exhibe máximos a 229 nm y 276 nm. En cloroformo un máximo de 277 nm.

◆ Fluorescencia y Fosforescencia.

La fluorescencia nativa de la aspirina, en contraste al ácido salicílico, es muy débil. La excitación proporciona un máximo de longitud de onda a 280 nm y emisión a 335 nm. El máximo del ácido salicílico es a 308 y 450 nm. La emisión máxima en fosforescencia es a 410 nm.



◆ *Espectrofotometría de Masas.*

El espectro de masas en resolución fue obtenido con un AEJ MS-902 espectro de doble foco, equipado con un modulador de frecuencias análogo y una fuente de luz de 100°C. El espectro de masas de aspirina puede ser usado como una prueba rápida en la identificación de materiales tóxicos no identificados desde orina, sangre y en fluidos gástricos de pacientes con abuso de fármacos.¹²

3.9.5 Propiedades Físicoquímicas.

◆ *Punto de fusión: 118-144°C.*¹¹

Propiedades del cristal

- Estructura monoclinica

• *Constante de Combustión Calorimétrica.*

Determinada a 859.3 kcal / mol. a volumen constante.

• *Análisis Térmico Diferencial.*

Cuando la aspirina es calentada a una velocidad de 15°C/min, con aire un sólo endoterma es observado con un T onset=134°C y T peak= 139°C. Los estudios de Análisis Térmico Diferencial (DTA) Y EL Análisis Termogravimétrico (TGA) se pueden utilizar en la identificación de la aspirina en pruebas forenses.

• *Análisis Termogravimétrico.*

Cuando la aspirina es calentada a 20°C/min. y con flujo de N₂ de 29cc/min. no se observó pérdida de peso a menos de 130°C.



- *Propiedades en Solución.*

- *Solubilidad.*

Solubilidad:	g/ml
Agua a 25°C	0.00033
Agua a 30°C	0.01
Agua a 100°C	0.03
Etanol	0.2 - 0.4
Cloroformo	0.025 - 0.06
Tetracloruro de carbono	0.0004
Eter	0.1 - 0.2
Ligeramente soluble:	
Benceno	0.0033
Eter de Petróleo	insoluble

- *Constante de Disociación.*

En 1913, Springer y Jones determinaron la disociación en solución acuosa a varias temperaturas. A 25°C ellos determinaron la constante de disociación como 2.8×10^{-4} (pk 3.55). El Index Merk da valores a 25°C de 3.27×10^{-4} (pka 3.49).

- *Coefficiente de Partición.*

Cuando la aspirina se pone en contacto entre buffer pH 1 - 7 y octanol, el coeficiente de partición da un rango de $\text{LogP} = 17.7$ (pH 1) $\text{LogP} = 0.025$ (pH 7). El LogP en tolueno-agua es 0.32 y de 1.81 en cloroformo-agua.¹²



3.9.6 Métodos de Análisis.

- *Prueba de color e identidad.*

La aspirina puede ser identificada por el siguiente cuadro de pruebas:

Pruebas	Color
Reactivo de Trinder`s	Después de la hidrólisis púrpura
McNally`s	Rojo
Mandelin`s	Verde - azul
Feigl	Saponificación: a ácido salicílico. Reacción con KOH a 130°C: violeta fluorescente.
Kulberg	Saponificación. a ácido salicílico. Adición de FeCl ₃ en HCl: rojo a violeta.
Vitali Morin	Naranja a rojo
Kofler	Identificación microscópica

- *Ultravioleta.*

El máximo a 277 nm puede ser usado para la determinación de aspirina en tabletas. También se utiliza cuando se presenta mezclas de aspirina y ácido salicílico.

- *Infrarrojo.*

El espectro infrarrojo puede ser usado en la determinación de aspirina en combinación con otros productos. Para la aspirina su máximo de absorción es 1765 cm⁻¹. (12)

- *Valoración electroquímica.*

Aunque teóricamente la aspirina puede ser valorada directamente con álcali esto tiende a dar resultados inadecuados debido a la inestabilidad en álcalis y, por lo tanto los métodos antes descritos se deben realizar después de una saponificación. Sin embargo, las valoraciones no acuosas son posibles y deseables, particularmente para la determinación en combinación con otros productos.



El metóxido de sodio en benceno-metanol es usado como titulante y el metilisobutil cetona como el disolvente. El punto final es determinado potenciométricamente. Como alternativa, el hidróxido de tetrabutil amonio y dimetilformamida se utilizan como disolventes valorantes, la valoración en Etilendiamino (EDTA), las mediciones potenciométricas del par iónico asociado y la fuerza del ácido selectivo en EDTA - agua pueden ser determinadas también. ¹²

La corriente directa y alterna de la respuesta polarográfica de aspirina en el sistema de solvente aprótico (acetonitrilo 0.1M perclorato de tetrabutil amonio) se ha estudiado, y se obtuvieron los siguientes valores:

Los siguientes valores fueron obtenidos:

1. dc potencial de onda media: $E_{1/2} = -1.64$
 2. ac potencial máximo: $E_p = -1.76$
 3. ac segundo potencial mínimo $E_{min} = 1.87$
- Los valores calculados desde los 3 modos son: 0.44; 0.45; 0.40.
 - Aproximadamente los límites de detección (mol/l) para los 3 son: 5×10^{-5} ; 1×10^{-4} ; 1×10^{-4} . ⁽¹²⁾



3.9.6.1 Métodos cromatográficos.

Cromatografía en Capa Fina¹⁰

- **Capa Fina (TLC):**

Es utilizado para identificar y cuantificar aspirina en preparaciones farmacéuticas y fluidos biológicos. Los datos se muestran en la tabla:

Tabla 12.

Sistemas de elución y Rf. registrados.

Sistemas : Fase móvil	Compuesto	Rf
Cloroformo:Acetona (4:1)	Aspirina	18
	Ac. Salicílico	07
	Ac. Salicilúrico	00
Acetato de etilo:Metanol:	Aspirina	16
solución de amonio: (85:10:5)	Ac. Salicílico	11
	Ac. Salicilúrico	00
Acetato de Etilo:	Aspirina	30
	Ac. Salicílico	25
	Ac. Salicilúrico	00

- ◆ **Cromatografía en Papel:**

El intercambio aniónico en cromatografía en papel con 5% de ácido acético y ácido-n-propanol (5:1) proporciona una buena separación, y detección por UV, de aspirina desde ácido salicílico.¹²



- *Cromatografía en columna.*

La aspirina es retenida en primer lugar sobre cloroformo en fase móvil de bicarbonato de sodio sobre una columna de celita, eluyendo con una solución de ácido acético y cloroformo posteriormente se determina espectrofotométricamente. La columna de intercambio iónico equipada con resinas aniónicas fuerte o débil en un ciclo de acetato o cloruro, puede separar la aspirina de otros productos.¹²

- *Cromatografía de líquidos de alta resolución.*

La técnica cromatográfica más reciente utilizada para la determinación de aspirina en productos farmacéuticos es la cromatografía de líquidos. La columna de separación esta equipada con resinas aniónicas o catiónicas de intercambio con o sin contador iónico.¹²

- *Cromatografía gas-líquido.*

La determinación de aspirina por cromatografía de gas-líquido fue el primer soporte por Hoffman y Mitchell en 1963 quienes separaron desde una tableta completa por cromatografía directa utilizando tetrafluoroetileno cubierto con silicona utilizando un detector de ionización al a flama y con integrador.¹²

3.9.7 Método Electroforético.

- La aspirina puede ser separada desde ácido salicílico por ionoforesis a un pH 4-5.
- La separación de aspirina en combinación de otros productos fue investigado en electroforesis sobre papel usando buffer de pH 2-8 aplicando un potencial de 200 voltios.
- La aspirina es separada desde metabolitos por electroforesis en papel dentro de una buffer de ftalato de pH 3.2 y una fuerza ionica de 0.0125 - 0.0500.



3.9.8 Determinación de impurezas.

- **Acido salicílico:** La determinación con una reacción colorida con cloruro férrico fue utilizada por Dreser para la determinación de ácido salicílico libre en orina después de la ingestión de aspirina. Sin embargo esta reacción no es específica.
- **Acido acético:** La aspirina es fácilmente degradada a ácido acético como a ácido salicílico, por lo cual se presenta un ligero olor a ácido acético. Sin embargo, la volatilidad del ácido acético no da una visión correcta de la estabilidad o degradación de la aspirina.
- Se utiliza la Cromatografía de gases para la determinación de ácido acético.¹²

3.9.9 Estabilidad y degradación.

- La aspirina es estable al aire, pero gradualmente se hidroliza al contacto con la humedad produciendo ácido acético y ácido salicílico.
- En soluciones alcalinas la hidrólisis procede rápidamente y la solución nueva formada consiste completamente de acetato y salicilato.
- La aspirina descompone rápidamente en soluciones de acetato de amonio y otros acetatos, carbonatos, citratos, o hidróxidos de metales alcalinos.
- En suspensión la aspirina puede ser estable por unos días; J. B. Hough y otros (Pharm. J., 1969 1, 497) tienen reportado que 3.2% se descompone después de 7 días a temperatura ambiente.
- La aspirina es degradada por polietilén glicoles en ausencia de agua formando ácido salicílico y polietilenglicol acetilado.¹¹

3.9.9.1 Incompatibilidad.

Las mezclas de aspirina y fenacetina son compatibles, pero la aspirina interacciona con el paracetamol dando ácido salicílico y diacetil-p-aminofenol. Estas interacciones fueron inhibidas por la cafeína pero aceleradas por fosfato de codeína y estearato de magnesio.¹¹



La aspirina reacciona con la homatropina en ausencia de agua para formar acetilhomatropina y ácido salicílico libre.¹¹

3.9.10 Propiedades Farmacológicas.

3.9.10.1 Usos y Acción.

El Ácido acetilsalicílico, es comunmente utilizado como antiinflamante, antipirético, y /o analgésico; su acción se refleja en la inhibición de la biosíntesis de prostaglandinas. Estos fármacos inhiben la enzima ciclooxigenasa, que cataliza la síntesis de endoperóxidos cíclicos importantes para la formación de prostaglandinas.

Un grupo de fármacos sin relación química entre sí, clasificados como analgésicos antipiréticos - antiinflamatorios no esteroides (AAANE), producen efectos farmacológicos similares por inhibir la síntesis y liberación de prostaglandinas. Entre tales efectos se incluyen disminución: a) de los síntomas de inflamación (antiinflamatorio), b) de la elevación de la temperatura corporal durante la fiebre (antipirético), c) del dolor sin pérdida de conciencia (analgésia) y d) de la agregación plaquetaria. A estos fármacos pertenecen los salicilatos como la aspirina.¹¹

La incompatibilidad del ácido acetil salicílico se presenta con los siguientes compuestos:¹¹

Paracetamol.

Estearato de magnesio.

Polietilenglicol.



3.9.10.2 Efectos adversos.

- Los efectos adversos más comunes que ocurren con las dosis terapéuticas de aspirina son trastornos gastrointestinales tales como náuseas, dispepsia, y vómito.
- Irritación de la mucosa gástrica con erosión, ulceración.
- Los salicilatos en sangre producen efectos sobre la función de los eritrocitos con referencia a hemorragias gastrointestinales y hemolisis, además de efectos sobre la función plaquetaria de los leucocitos.

3.9.11 Farmacocinética.

- La absorción de aspirina no ionizada ocurre en el estómago.
- Los acetilsalicilatos y salicilatos también se absorben rápidamente desde el intestino.
- La hidrólisis a ácido salicílico ocurre rápidamente en el intestino y en la circulación.
- Los salicilatos se unen fácilmente a las proteínas plasmáticas aproximadamente en un 80% a 90%, sobre todo a la albúmina; la aspirina en menor grado.
- La aspirina y los salicilatos son rápidamente distribuidos en el cuerpo y tejidos.
- La velocidad de excreción de la aspirina varía según el pH de la orina, incrementando el pH hasta 7.5 o por encima de éste.
- La aspirina es excretada como ácido salicílico y como conjugados del ácido glucurónico; salicilúrico y gentisico.²²

3.9.11.1 Biodisponibilidad - Disolución.

En las últimas dos décadas, el concepto de disponibilidad tiene un gran auge y la disolución como un posible modelo *in vitro* para la absorción de fármacos.



En 1960, Swintasky y Blythe compararon la relativa disponibilidad de la aspirina desde una tableta comprimida con capa entérica por medición de la excreción de salicilatos. Al mismo tiempo Levy comparó la velocidad de disolución y absorción de diferentes marcas comerciales de tabletas de aspirina, teniendo una correlación y propuso que la prueba de la U.S.P. de desintegración de tabletas fuera reemplazada por la prueba de disolución.

Estos estudios fueron ampliados y perfeccionados por Gibaldi. Significativamente las variaciones intraindividuales pero no interindividuales de los niveles de aspirina en plasma fueron hechos en sujetos masculinos después de la administración de aspirina en tabletas o soluciones.¹²

3.9.11.2 Determinación en tejidos y fluidos biológicos.

Todos los avances en farmacocinética y el metabolismo de fármacos dependen de la disponibilidad de las propiedades analíticas del método.^{12,21}



4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La innovación tecnológica de las tabletas es determinante en la búsqueda de nuevos excipientes, que simplifiquen los procesos de fabricación de las mismas, y generen vías de producción más eficientes garantizando así la calidad del producto.

La utilización de *polímeros* en la Industria Farmacéutica reciente, ya que las *resinas Carbopol* se han utilizado con éxito desde los 60' s en tabletas de liberación controlada como moduladores de la liberación del principio activo; ahora nuevas resinas Carbopol (974P NF y 971P NF) tienen propiedades fisicoquímicas que benefician la adhesión y aglutinamiento de polvos en **seco**.

La utilización de un **aglutinante en "seco"**, elimina etapas durante el proceso de fabricación de tabletas, mientras que es necesario un proceso más largo de fabricación con un número adicional de operaciones unitarias cuando se adiciona comúnmente un aglutinante por *vía húmeda*.

El *Carbopol* como *aglutinante en seco* no sólo tiene la función de aglutinar los polvos mejorando su compresión también: proporciona una liberación inmediata del principio activo, genera durezas alta a bajas fuerza de compresión, se obtienen tabletas de menor tamaño y estables, además de mejorar la biodisponibilidad en general. Por lo anterior se tiene el objetivo de comprobar la capacidad del *Carbopol* como un aglutinante eficaz, seguro, barato y manipulable en la fabricación de tabletas por *Compresión Directa* de ácido acetil salicílico.



5. OBJETIVOS.

Realizar los estudios de Preformulación y Formulación de tabletas de Ácido acetil salicílico, por Compresión Directa, utilizando como excipiente ("aglutinante"), Carbopol: 971P NF y 974P NF.

Particulares:

1. Realizar la caracterización del principio activo: ácido acetil salicílico.
2. Efectuar las pruebas necesarias para la caracterización del Carbómero: Carbopol 971P NF y 974P NF.
3. Efectuar las pruebas de compatibilidad física y química con los excipientes y el principio activo, sometiéndolos a condiciones de 25°C, 40°C, 50°C, 60°C y 25°C/80%HR.
4. Determinar las cantidades porcentuales de los excipientes para cada formulación de acuerdo a la dosis recomendada.
5. Fabricar lotes piloto de las formulaciones seleccionadas por Compresión Directa.
6. Efectuar las pruebas de Control de Calidad a muestreos de cada formulación.
7. Realizar un escalamiento de la formulación seleccionada.



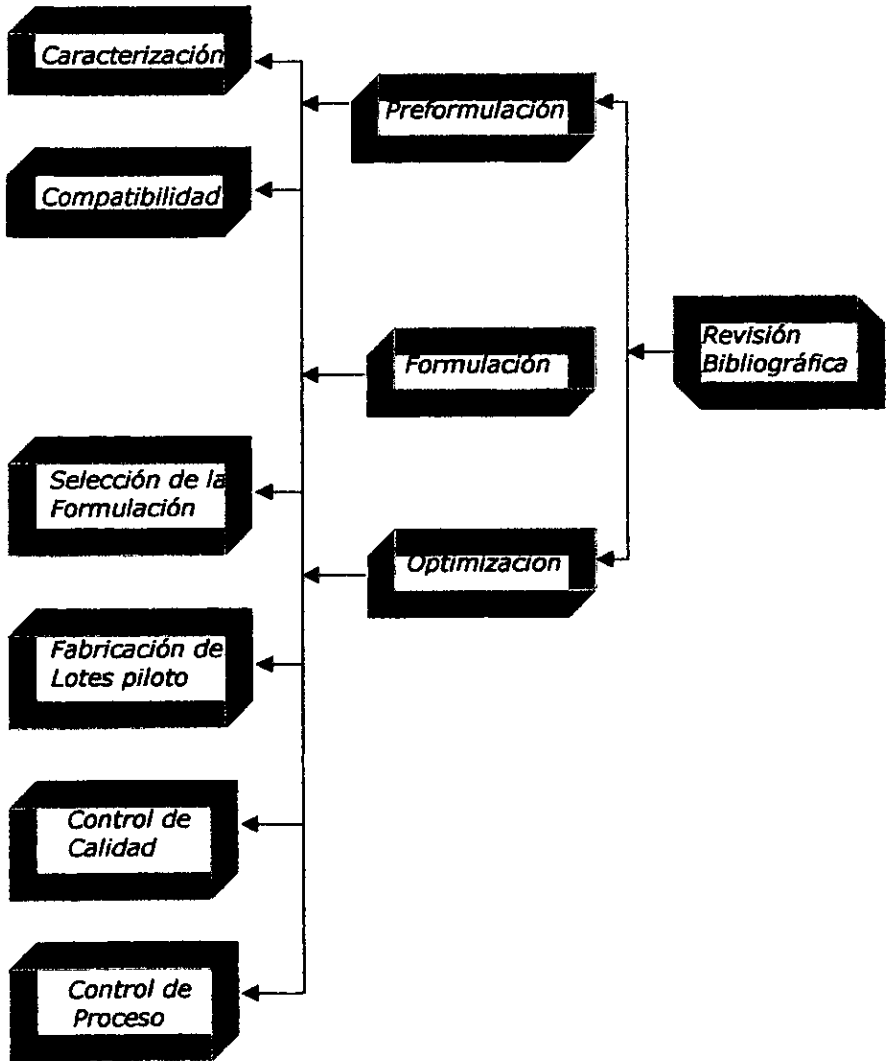
6. HIPÓTESIS.

El Carbopol 971P NF y 974P NF, de acuerdo a estudios reportados, posee las características necesarias para ser utilizado como agente aglutinante las cuales, serán comprobadas por la caracterización previa a la preformulación y formulación de ser así; será posible la obtención de tabletas por Compresión Directa con las propiedades de Uniformidad de contenido, Dureza, Friabilidad y con la capacidad de liberación del principio activo de acuerdo a la concentración del carbómero utilizada.



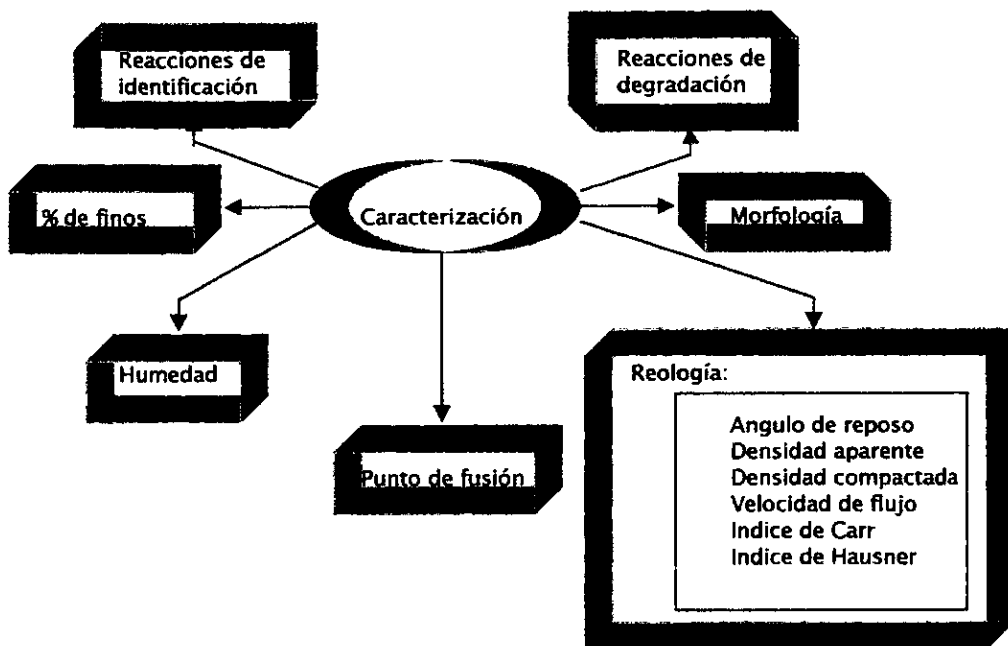
7. PARTE EXPERIMENTAL.

a) Diagrama de bloques general.





b) Diagrama de bloques de acuerdo al proceso de caracterización del principio activo. (ácido acetil salicílico)





7.1 METODOLOGÍA.

En esta primera fase de Preformulación se consideraron los estudios de Caracterización y Compatibilidad del activo y excipientes. El orden en que se presentan cada una de las pruebas es esencial para obtener buenos resultados. (*Cada prueba es por triplicado*)

7.1.1 Caracterización.

7.1.1.1 Humedad.

Se utilizó una lámpara de radiación infrarroja equipada con charolas de aluminio donde se colocaron 3 a 5 gramos de polvo a una temperatura media de 50°C. por un lapso de 10 minutos

7.1.1.2 Pruebas reológicas.

1. La velocidad de flujo junto con el ángulo de reposo se determinaron utilizando un flujómetro Erweka, GDT, pesando la cantidad exacta de polvos que llene al ras el embudo, y tomando los segundos en que ésta tarda en caer libremente sobre un papel milimétrico, donde al mismo tiempo se medirá el ángulo del cono formado por el polvo de acuerdo al radio y altura del mismo:

velocidad de flujo: $\text{cantidad de polvo(gramos)} / \text{tiempo (segundos)} = \text{g/s.}$

ángulo de reposo: $\text{arctang [altura(cm) / radio(cm)]} = (^\circ).$



2. Densidad.

2.1 Aparente. Se colocó una cantidad de polvo previamente pesada en una probeta de vidrio de 100ml, aproximadamente la mitad del volumen de la probeta.

2.2 Se registró el volumen inicial, y en relación con el peso de polvo utilizado se determinó la densidad como sigue:

$$\text{gramos de polvo/volumen ocupado} = \text{g/ml.}$$

2.3 Para la densidad compactada, se continua con la muestra de la prueba anterior.

2.4 Se realizó de acuerdo al equipo que se montó con un soporte universal, anillo de acero forrado, una superficie porosa (cartón) y una probeta de vidrio de 100ml, sujeta a la base del soporte con ligas.

2.5 La altura del anillo a la base de la probeta fue de 3 cm. aproximadamente.

2.6 Se prosiguió a una serie de golpeteos elevando la probeta hasta la altura del anillo y dejando caer ésta en la base de cartón hasta conseguir que el volumen después de revisarlo por intervalos se mantuviera constante.

2.7 Se registró el volumen y de igual manera se relacionó con el peso dando así:

$$\text{densidad compactada} = \text{gramos} / \text{volumen.}$$

7.1.1.3 Índice de Carr y Hausner.

- Esencialmente estos factores se refieren a la compresibilidad de los polvos.

Índice de Carr (%): $[(d. compactada \times d. aparente) / (d. Compactada)] \times 100$

Índice de Hausner: $d. compactada / d. aparente = \% Carr.$



7.1.1.4 Porciento de finos.

La determinación de la distribución del tamaño de partícula se realizó utilizando un Rotap equipado con tamices con mallas 80, 100, 120 y 200 colocados en orden ascendente:

1. Se pesó aproximadamente 100 gramos de polvo y se colocó en el primer tamiz (malla 80).
2. Se puso en marcha el Rotap por un lapso de 5 minutos.
3. La cantidad de polvo que atravesó la malla inferior (200) se pesa, y se determina así la cantidad de finos con respecto al total de polvo pesado inicialmente.
4. Para la distribución de tamaño de partícula, se pesó la cantidad de polvo de cada tamiz y se determinó el porciento individual.

7.1.1.5 Punto de fusión.

Para la determinación del punto de fusión se tomó una pequeña cantidad de polvo y se colocó en un porta objetos redondo sobre un Fisher John`s que cuenta con un termómetro de escala (0 a 400°C).

7.1.1.6 Morfología.

1. Se realizó con la ayuda de un microscopio que cuenta con un ocular graduado en micras.
2. Se tomó una muestra pequeña de polvo que permitiera una buena dispersión sobre un portaobjetos, esto tratando de evitar la aglomeración de las partículas de polvo.
3. Se colocó en la platina y se sujeto con las pinzas.
4. Se enfoco y se determinó aproximadamente 30 partículas observando su forma y tamaño.



7.1.1.7 Elección del sistema de Elución.

Para encontrar el sistema de elución que permitiera una buena resolución del principio activo, se realizaron los siguientes ensayos que se indican en la tabla 13 para ajustar la polaridad.

Tabla 13.

Sistemas de disolventes probados como eluyentes y las proporciones utilizadas.

Sistema (solventes)	Proporción (concentraciones)
Metanol	Concentrado
Etanol	concentrado
Cloroformo	concentrado
Acetato de etilo	concentrado
Éter etílico	concentrado
Hexano	concentrado
Metanol- agua	(2:8)
Metanol - éter - agua	(7:2:1)
Metanol - éter	(5:5)
Cloroformo - metanol	(7:3),(8:2)
Hexano - metanol	(5:5)
Hexano - etanol	(6:4)
Acetato - metanol	(5:5),(4:1),(3:2),(1:4)

Las placas cromatográficas de 20cm x 20cm, fueron preparadas con sílica gel G, en acetato de etilo, activandolas; evaporando el exceso de solvente antes y después de eluir. Posteriormente la muestra de ácido acetil salicílico fue disuelta en etanol y se aplicó.



7.1.1.8 Reacciones de degradación.

1. El principio activo se sometió a condiciones drásticas en solución etanólica, a reflujo por una 1 hora aproximadamente.
 - a. *Solución 0.1N de HCl*
 - b. *Solución 0.1N de NaOH*
 - c. *Peroxido de hidrógeno concentrado*
 - d. *Granalla de Zinc*
2. Se observó y registró el cambio físico que presentó cada muestra de estudio.
3. Se tomó al terminó de la reacción una pequeña cantidad del residuo de cada condición por separado, y se aplicó sobre placas cromatograficas para un revelado cualitativo de los productos de degradación formados, siendo comparados contra un estándar.

7.1.1.9 Identificación.

Se realizó una corrida cromatográfica del principio activo contra varios estándares comparando los Rf's. de cada una de las manchas, bajo las condiciones ya establecidas y mencionadas anteriormente con respecto al sistema de elución, condiciones de solución y preparado de las placas.

A: estandar de ácido salicílico

B: estandar de ácido acetil salicílico

- Se hizo un barrido por espectrofotometría UV, donde se siguió el método para el tratamiento de la muestra presentado en su monografía individual.



7.1.1.9.1 Valoración del Ácido acetil salicílico.

- *De acuerdo a la Farmacopea 6ª ed. MGA 0991.*

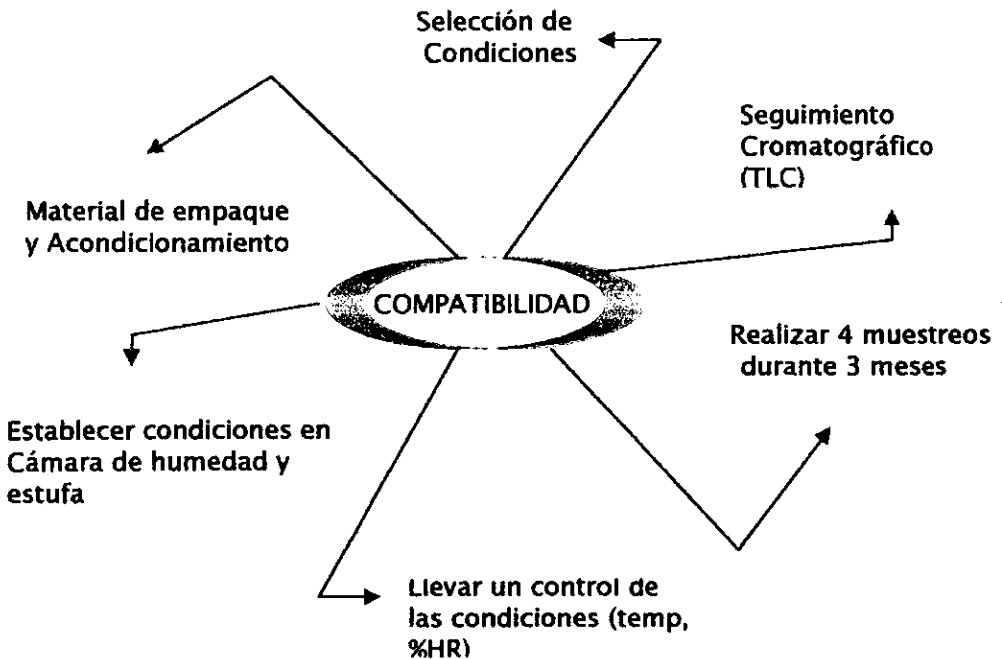
1. Se colocaron 1.5 g de la muestra en un matraz cónico.
2. Se agregaron 50 ml de solución 0.5N de hidróxido de sodio.
3. Se puso a ebullición por 10 minutos, se dejó enfriar.
4. Se agregó solución indicadora de fenolftaleína.
5. Se tituló el exceso de hidróxido de sodio con solución 0.5N de ácido sulfúrico.
6. Se realizó una determinación en blanco y se efectuaron las correcciones pertinentes.

Cada mililitro de solución 0.5N de hidróxido de sodio equivalen a 45.04 mg de ácido acetil salicílico. (Por triplicado)



7.1.2 Compatibilidad.

a) Diagrama de acuerdo al estudio de compatibilidad del principio activo y excipientes seleccionados:





7.1.2.1 Lista de Excipientes seleccionados.

Estos fueron elegidos de acuerdo a sus características para ser utilizados en Compresión Directa.

- a) Diluentes: Lactosa Mohidratada
Lactosa Flow Lac 100
- b) Aglutinantes: Carbopol 971P NF
Carbopol 974P NF
- c) Desintegrante: Crospovidona
Ac- di- sol
Almidón
- d) Lubricantes: Aerosil
- e) Deslizantes: Acido esteárico
Polietilenglicol 4000

7.1.2.2 Preparación de las muestras.

La etapa de compatibilidad se realizó sometiendo muestras pequeñas de una mezcla del principio activo y cada uno de los excipientes.

1. Las muestras se colocaron en un empaque primario; ampolleta vial de 5 ml rotulados, que posteriormente fueron selladas.
2. Se preparó la cantidad suficiente de muestras equivalente a seis condiciones por cuatro muestreos cada una.
3. Como empaque secundario se utilizaron cajas de cartón abiertas y etiquetadas.



7.1.2.3 Preparación de la Cámara de Humedad.

1. Se acondicionó un desecador de vidrio, en donde se agregó agua destilada y se fue adicionando cantidades de Cloruro de calcio hasta obtener lecturas en un higrómetro de la humedad relativa deseada (80%HR).
2. Se verificó la humedad de la cámara cada 2 días.

7.1.2.4 Condiciones a las que se sometieron las muestras.

1. Temperaturas (25, 40, 50, y 60°C).
2. Luz blanca.
3. Humedad (72 - 82%HR).

Las muestras para cada condición se colocaron en las estufas antes estabilizadas a las temperaturas deseadas, así como en las cámaras de humedad (sellada después de cada muestreo) y luz blanca. (las cajas de cartón para luz se forraron en el interior con papel aluminio).

7.1.2.5 Condiciones de Muestreo.

La planeación de los muestreos se indica en la tabla 14 durante tres meses en intervalos de tiempo de 15 días de acuerdo a los resultados cromatográficos posteriores.

Tabla 14.

Programación de muestreo por mes durante tres meses.

Muestreos	1	2	3	4
Días	0	8	15	30

Las muestras se disolvieron en Etanol, posteriormente se aplicaron en las placas de sílica Gel y se eluyeron en metanol.



7.1.3 Formulación.

En la fase de formulación se parte de la fórmula, utilizada para liberación controlada, en cuestión al porcentaje de Carbopol propuesto.

Formulación de Liberación Controlada

Principio activo
 Carbopol 934P (10%)
 Cabosil
 Estearato de magnesio
 Lactosa hidratada

Formulación propuesta

Principio activo
 Carbopol 971P, 974P (2%)
 Ac-Di-Sol
 Aerosil
 Lactosa Flow Lac 100

7.1.3.1 Formulación Propuesta.

- De acuerdo con los excipientes propuestos en la tabla 15, se muestran las 16 combinaciones posibles.

Tabla 15.

Combinaciones de excipientes para las posibles formulaciones al 2% del Carbómero.

Excipiente / Formulación	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Ácido acetilsalicílico	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Lactosa Flow Lac 100	*	*	*	*	*	*	*	*								
Lactosa Monohidratada									*	*	*	*	*	*	*	*
Carbopol 971P NF	*	*	*	*					*	*	*	*				
Carbopol 974P NF					*	*	*	*					*	*	*	*
Ac-Di-Sol	*	*			*	*			*	*			*	*		
Crospovidona			*	*			*	*			*	*			*	*
Aerosil	*		*		*		*		*		*		*		*	*
Polietilenglicol 4000		*		*		*		*		*		*		*		*



- ♦ De esas formulaciones se descartaron 8 debido a la incompatibilidad que presentó el Polietilenglicol 4000 quedando así las formulaciones indicadas en la tabla 16.

Tabla 16.

Formulaciones con excipientes compatibles después del estudio.

Excipiente / Formulación	F 1	F 3	F 5	F 7	F 9	F 11	F 13	F 15
Ácido acetil salicílico	*	*	*	*	*	*	*	*
Lactosa Flow Lac 100	*	*	*	*				
Lactosa Monohidratada					*	*	*	*
Carbopol 971P NF	*	*			*	*		
Carbopol 974P NF			*	*			*	*
Ac-Di-Sol	*		*		*		*	
Crospovidona		*		*		*		*
Aerosil	*	*	*	*	*	*	*	*
Polietilenglicol 4000								

7.1.3.2 Fabricación de Lotes Prueba.(Lotes de 100 gramos)

Parte A

- °Velocidad de flujo.
- °Angulo de reposo.
- °Densidad aparente y compactada.
- °Indice de Carr.
- °Indice de Hausner.

Parte B

- °Friabilidad.
- °Dureza.
- °Desintegración.

- Se pesaron todos y cada uno de los excipientes según las proporciones.
- Se tamizó por malla 60, cada uno de los excipientes junto con el principio activo excepto el lubricante que fue por malla 80.
- Se mezcló manualmente en una bolsa de polietileno por 10 minutos, excepto el lubricante.
- Al cabo de los 10 minutos se agregó el lubricante y se mezcló por 5 minutos.
- Se le realizaron cada una de las pruebas de la parte A.



7.1.3.2.1 SECCIÓN 1: Ensayo en prensa.

1. Se fabricaron lotes prueba.
1. Se efectuaron las pruebas de la parte **A**.
2. Se comprimió en una prensa, para ajustar la fuerza de compresión y obtener tabletas con las siguientes características: dureza (8 - 15Kg), friabilidades <1% y desintegración <30 min.
3. Se le realizaron las pruebas de dureza, friabilidad y desintegración para tener una
4. visión aproximada de los resultados que se obtendrían en la tableteadora monopunzónica.

7.1.3.2.2 SECCIÓN 2: Compresión en la Tableteadora monopunzónica.

1. Se prepararon nuevos lotes de cada formulación y se realizaron las pruebas de la parte **A**, y posteriormente se comprimió.
2. Se realizaron las pruebas de la parte **B**, a las tabletas obtenidas.

NOTA: Los lotes fabricados de las formulaciones que utilizaban Crospovidona, fueron **descartados** para posteriores pruebas ya que los resultados en desintegración no fueron adecuados.



- Se presentan en la tabla 17 y 18 las cantidades en gramos de cada uno de los componentes de los lotes propuestos.

Tabla 17.

Formulaciones Seleccionadas con Crospovidona, expresadas en gramos utilizando Carbopol (971P NF y 974P NF) al 2% , 1% y 5%: para 100 gramos.

Excipiente/Formulación	F 3		F 7		F 11		F 15		F 17	
Ácido acetil salicílico	83.3	83.3	83.3	83.3	83.3	83.3	83.3	83.3	83.3	83.3
Lactosa Monohidratada					14.2	15.2	14.2	15.2	6.5	6.5
Lactosa Flow Lac 100	14.2	15.2	14.2	14.2						
Carbopol 971P NF	2	1			2	1			5	
Carbopol 974P NF			2	1			2	1		5
Ac-Di-Sol										
Crospovidona	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.5	0.5
Aerosil	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2

Tabla 18.

Formulaciones Seleccionadas con Ac- Di- Sol, expresadas en gramos utilizando Carbopol(971P NF y 974P NF) al 2% , 1% y 5%: para 100 gramos.

Excipiente/Formulación	F 1		F 5		F 9		F 13		F 18	
Ácido acetil salicílico	83.3	83.3	83.3	83.3	83.3	83.3	83.3	83.3	83.3	83.3
Lactosa Monohidratada					14.2	15.2	14.2	15.2	6.5	6.5
Lactosa Flow Lac 100	14.2	15.2	14.2	14.2						
Carbopol 971P NF	2	1			2	1			5	
Carbopol 974P NF			2	1			2	1		5
Ac-Di-Sol	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	5.0	5.0
Crospovidona										
Aerosil	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2



7.1.3.4 Formulaciones Adicionales.

Se fabricaron lotes de 100 gramos utilizando cada uno de los dos carbopoles y concentraciones de 0% y 0.5%. En la tabla 19 se muestra un lote prueba (F 22) con almidón y ácido esteáico y un lote control (F 19). Se dejó de utilizar la Lactosa monohidratada por problemas en el flujo.

Tabla 19.

Formulaciones adicionales tanto de Carbopol 971P NF y 974P NF.

Excipiente/Formulación	F 19	F 20	F 21	F 22
Ácido acetil salicílico	83.3	83.3	83.3	83.3
Lactosa Monohidratada				
Lactosa Flow Lac 100	16.3	15.7	15.7	8.2
Carbopol 971P NF		0.5		
Carbopol 974P NF			0.5	0.5
Ac-Di-Sol	0.3	0.3	0.3	0.3
Crospovidona				
Aerosil	0.2	0.2	0.2	
Almidón				7.0
Ácido esteáico				0.7

- Después de fabricar los lotes prueba desde concentración (2 - 0.5%) de Carbopol se les realizaron las pruebas de la parte **A**.

7.1.3.5 Fabricación de Lotes Piloto de 500 gramos.

1. Se hizo un escalamiento a lotes piloto de 500 gramos.
2. A partir de los lotes prueba se seleccionó la fuerza capaz de compactar los polvos: (175Kg/cm²) que se utilizó posteriormente en los lotes piloto.
3. Aquí se fabricaron sólo los lotes utilizando como diluyente: Lactosa Flow Lac 100 y como desintegrante: Ac-Di-Sol.
4. Después de la fabricación se le realizaron las pruebas de las partes **A** y **B**.



Procedimiento:

- A. Se pesaron todos y cada uno de los excipientes y el principio activo, de acuerdo a lotes de 500 gramos.
- B. Se tamizaron todos los excipientes por malla 60 excepto el lubricante por malla 80.
- C. Se mezclaron todos los excipientes y el principio activo, excepto el lubricante en un mezclador de corazas gemelas a 30 r.p.m un lapso de 15 min.
- D. Al término de los 15 minutos se agregó el lubricante y se mezcló por 5 minutos a las mismas revoluciones.
- E. Se le realizaron las pruebas de la parte **A** a la mezcla de polvos obtenida.
- F. Se procedió a comprimir con la fuerza seleccionada las mezclas de polvos en una tableteadora monopunzónica.
- G. Se le realizaron las pruebas de la parte **B**.

7.1.3.6 Controles de proceso: Curva de mezclado.

Selección de la velocidad y tiempo de mezclado.

Procedimiento:

- A. Se seleccionó un tiempo y dos velocidades para el mezclado de los lotes de acuerdo a lo utilizado en la actualidad como adecuado para este tipo de procesos. Para cada una de las velocidades se le realizó lo siguiente:
- B. Se estandarizó el mezclador de corazas gemelas a la primera velocidad, con ayuda de un tacómetro.
- C. Se Pesaron los excipientes y el principio activo de acuerdo al tamaño de lote (500 gramos),
- D. Se colocaron en el mezclador de corazas gemelas.
- E. Se puso en marcha por 30 minutos a las revoluciones seleccionadas.
- F. Se realizaron muestreos cada 5 minutos, como primer ensayo (se tomaron solo del centro del mezclador), en el segundo ensayo se tomaron del centro y de cada una de las corazas. Las muestras se colocaron en tubos de ensayo.



- G. Se sometieron las muestras obtenidas al tratamiento para la cuantificación del principio activo en tabletas decrito en la FEUM 6ª. por medio de absorbancias.
- H. Se construyó una gráfica *tiempo / %* por ciento de ácido acetil salicílico.
- I. Se realizó el muestro por triplicado.

7.1.3.7 Optimización de la Formulación Obtenida.

Principio activo: Acido acetil salicílico
Diluyente: Lactosa Flow Lac 100
Aglutinante: Carbopol 974P NF
Desintegrante: Ac-Di-Sol
Lubricante: Aerosil

NOTA: para la fabricación posterior a los lotes obtenidos hasta aqui, se anexa la velocidad de 40 r.p.m. por 25 minutos como óptima de mezclado en este caso.

Por los resultados obtenidos en los tiempos de desintegración de las tabletas fabricadas y el pegado de la mezcla de polvos en los punzones durante la compresión, se sugirió realizar pruebas, fabricando lotes con la formulación (F 21), donde se utiliza un sistema de desintegrantes *Almidón / Ac-di-sol* además de utilizar *ácido esteárico* en lugar de Aerosil como una alternativa de lubricación eficaz.

EXCIPIENTES
Ácido acetil salicílico
Lactosa Flow Lac 100
Carbopol 971P NF
Carbopol 974P NF
Ac-Di-Sol
Almidón
Acido esteárico



En la tabla 20 se muestran los lotes elaborados en porcentajes para aprobar los nuevos excipientes incorporados a la formulación, variando la concentración de Carbopol.

Tabla 20.

Formulaciones con el porcentaje elegido de Carbopol, utilizando los excipientes adicionales para optimizar la fórmula final.

Excipientes/Formulación	F 22	F 23	F 24	F 25	F 26	F 27	F 28
Ácido acetil salicílico	83.3	83.3	83.3	83.3	83.3	83.3	83.3
Lactosa Flow Lac 100	8.2	8.67	8.2	8.7	8.7	6.7	6.7
Carbopol 971P NF	-	-	0.5	1.0	-	2.0	-
Carbopol 974P NF	0.5	-	-	-	1.0	-	2.0
Ac-Di-Sol	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
Almidón	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0
Ácido esteárico	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7

- ◆ Se fabricó un lote control (F 23).
- ◆ Se realizaron las pruebas tanto de la **A** y **B** durante el proceso.
- ◆ Como producto terminado de la formulación óptima final se le realizaron las pruebas de Variación de peso, Peso promedio, Uniformidad de dosis y Disolución de acuerdo a lo descrito en la FEUM. 6ª, 1994. 121-125.



8. EQUIPO Y MATERIAL.

a. Equipo:

Tableteadora Erweka, KK01
Tableteadora monopunzónica Erweka, VDE050
Mezclador de corazas gemelas Erweka, AR400
Rotap Erweka, PRT79
Friabilizador Erweka, TA3R
Desintegrador Kinet,DT5
Estufas de estabilidad Caisa, ICN242T_R
Estufa Mapsa, HDP. 334
Prensa Erweka, AIR9S
Parrillas de agitación y calentamiento Caisa, AP57
Cámara de luz uv Camag , UV-Batrachfer

b. Instrumentos:

Espectrofotómetro Perkin Elmer, Lambda 2
Durómetro Erweka, tb24
Flujómetro Erweka, GDT
Lámpara de infrarrojo ADN, Ad-4714
Balanza analítica Ohaus, AS120 – S
Balanza semianalítica Metler, PC2000
Termómetro Bekman, IT

c. Material:

Matraces volumétricos de 10, 50, 100, 1000,
2000mL
Bureta graduada de 10mL
Pipetas graduadas de 1, 2, 5mL
Pipetas volumétricas de 1, 5mL
Cámaras de elución
Probetas de 50, 100mL
Refrigerante
Vasos de precipitados de 50, 100, 150, 250,
1000mL
Embudos
Pesa filtros
Tamices de No. 60, 80, 120, 160 y 200
Ampolletas de 2mL



d. Reactivos:

d.1 Líquidos

d.1.1 Soluciones

Hidróxido de sodio 0.1, 0.5, 1N

Ácido sulfúrico 0.5N

d.1.2 Solventes

Alcohol metílico

Alcohol etílico

Hexano

e. Sólidos:

e.1 Excipientes

Aerosil

Carbopol 971P NF

Carbopol 974P NF

Croscarmelosa

Crospovidona

Lactosa Flow Lac 100

Lactosa Monohidratada

Polietilenglicol 4000

e.1.2 Principios activos

Ácido acetil salicílico

e.1.3 Medicamentos

Marca líder: Bayer

Aspirina, 500mg



9. RESULTADOS.

9.1. Preformulación.

Tabla 21.

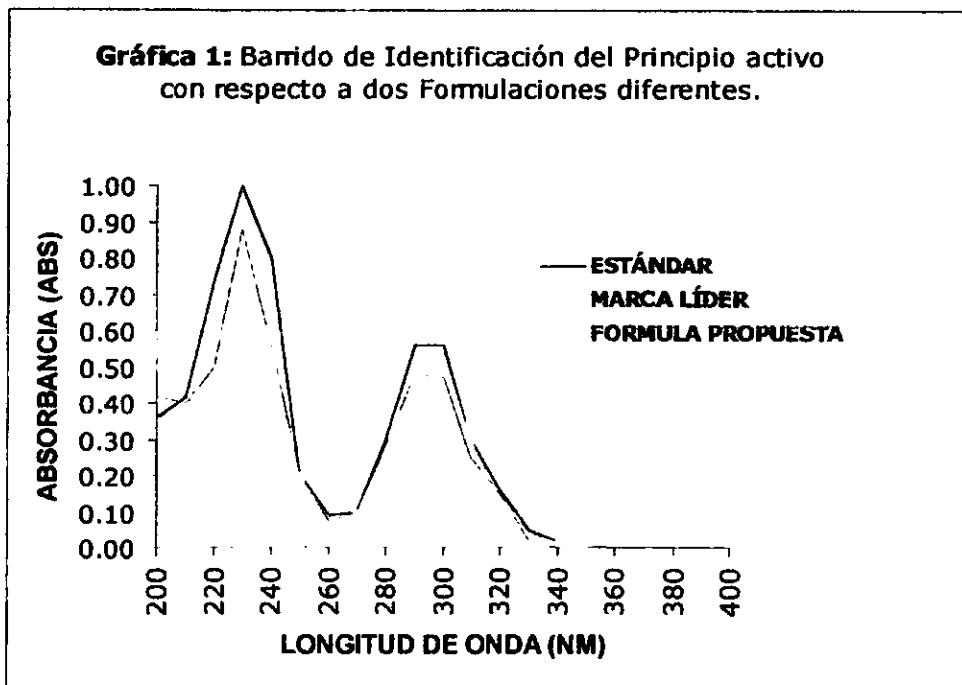
Caracterización del principio activo: ácido acetil salicílico.

Análisis	Resultados	Límites
Apariencia	Polvo blanco cristalino con olor ligero a ácido acético.	Polvo cristalino blanco, con olor ligero a ácido acético.
Valoración	99.8%	99.5 - 100.5%
Reología		
Angulo de reposo	39°	<25° Fluye libremente. 25°a 55° Flujo libre. 55°a 60° Flujo moderado.
Densidad aparente	0.7742 g/ml	Sin límite.
Densidad compactada	0.9070 g/ml	Sin límite.
% de finos	5.5%	10 - 15%
Humedad	0.4%(65°C)	2.0%
Cromatografía (CCF, R. UV 254)		
Sistema de elución	Metanol	Éter de petróleo:metanol:benceno: agua (25:20:20:0.05). Alcohol isopropílico:agua:amonio (15:85:10). Metanol:agua:amonio(10:90:10). Butanol al 25%:amonio(4:1). Acetato de etilo:metanolamonio (85:10.5). Metanol:ácido acético:eter:benceno (1:18:60:120).
Rf. del principio activo (sólo)	0.85	0.05,0.04,0.75,0,0.75,0.9,0.5 respectivamente.
Punto de fusión	134 - 136°C	135°C
Forma y tamaño de partícula	Forma. agujas (largo:1.6 micras)	Polvo cristalino.
Productos de degradación		
Hidrólisis ácida	Presenta 1 producto	Ácido salicílico.
Hidrólisis básica	Presenta 1 producto	Ácido salicílico.
Oxidación	Presenta 1 producto	Ácido salicílico.
Reducción	Presenta 1 producto	Ácido salicílico.
Método de cuantificación en Tabletas	Espectrofotométrico: específico (λ :296 nm)	λ :298 nm



- ◆ Los resultados obtenidos en las pruebas de caracterización identifican al ácido acetil salicílico.
- ◆ Los productos de degradación fueron identificados comparando contra un estándar sobre placas cromatográficas.
- ◆ El método de cuantificación e identificación del ácido acetil salicílico en tabletas de acuerdo a la FEUM 6ª, 1994, 364,365; es específico y no se observa ninguna interacción con los excipientes.

Nota: Los datos de longitud de onda (máximos y mínimos) de la gráfica siguiente se muestran en el anexo.





9.2 Compatibilidad: principio activo-excipientes

En la tabla 22 se muestran las condiciones a las que se sometieron las mezclas bajo dichas condiciones durante todo el muestreo de 3 meses.

Tabla 22. Resultados del muestreo	25°	40°	50°	60°	LUZ BLANCA	H.R 82%
Excipiente						
Lactosa Monohidratada	-	-	-	-	-	-
Lactosa Flow Lac 100	-	-	-	-	-	-
Carbopol 971P NF	-	-	-	-	-	-
Carbopol 974P NF	-	-	-	-	-	-
Crospovidona	-	-	-	-	-	-
Ac-Di-Sol	-	-	-	-	-	-
Almidón	-	-	-	-	-	-
Ácido esteárico	-	-	-	-	-	-
Aerosil	-	-	-	-	-	-
Polietilenglicol 4000	+	+	+	+	+	+

(+) incompatible

(-) compatible

- ◆ Se formaron conglomerados en las muestras con Carbopol y con lactosa monohidratada.
- ◆ Los posibles productos en la interacción del Polietilenglicol 4000 son: ácido salicílico y polietilenglicol acetilado.

9.3 Formulación.

Los siguientes resultados que se muestran en las tablas 23, 24 y 25 se obtuvieron de acuerdo a las pruebas realizadas a los lotes fabricados con la fórmula final.

Tabla 23.

Parámetros obtenidos de lotes fabricados con las diferentes concentraciones de Carbopol utilizando Crospovidona.

Parámetro	F 3		F 7		F 11		F 15		F 17	
Humedad (%)	0.5	0.8	0.6	0.5	0.6	0.6	0.8	0.7	2.9	3.0
Vel. De Flujo (g/s)	17.9	20.9	21.8	15.0	11.3	6.13	7.18	17.6	6.23	6.91
Ángulo de reposo (°)	35.0	34.4	30.8	37.2	26.5	22.5	31.9	29.1	36.7	38.9
δ aparente (g/ml)	1.95	2.53	2.66	2.40	2.20	1.84	2.08	2.69	2.79	2.90
δ compactada (g/ml)	3.00	4.50	4.04	3.98	4.30	3.71	3.00	4.19	4.43	4.01
% Compresibilidad	16.7	15.4	19.1	20.1	9.39	11.7	15.0	17.3	21.2	22.9
Dureza (kg)	2.20	2.56	2.15	2	3.80	3.90	4.00	3.56	11.8	11.7
Desintegración (min)	>20	>15	>10	>10	>30	>30	>30	>30	>30	>30
Friabilidad (%)	>1.0	>1.0	>0.8	>1.0	>1.0	>1.0	>1.0	>1.0	0.5	0.5

Tabla 24.

Parámetros obtenidos de lotes fabricados con las diferentes concentraciones de Carbopol utilizando Ac-Di- Sol.

Parámetro	F 1		F 5		F 9		F 13		F 18	
Humedad (%)	0.4	0.9	0.6	0.6	0.6	0.4	0.8	0.6	3.0	3.0
Vel. De Flujo (g/s)	19.9	24.8	22.7	17.8	10.3	6.37	6.88	11.6	6.43	6.66
Ángulo de reposo (°)	36.1	35.2	29.8	37.3	27.5	25.5	33.6	28.4	37.0	38.5
δ aparente (g/ml)	2.64	2.76	2.73	2.68	1.20	0.86	0.82	0.67	2.55	2.76
δ compactada (g/ml)	3.25	3.38	3.46	3.31	1.30	1.01	0.98	0.79	3.63	3.71
% Compresibilidad	18.7	18.4	21.1	19.1	8.30	18.4	17.3	14.4	20.2	21.2
Dureza (kg)	2.16	2	2.25	2	3.75	4.5	4.5	4	12.8	12
Desintegración (min)	>15	>15	>10	>10	>30	>30	>30	>30	>30	>30
Friabilidad (%)	>1.0	>1.0	>0.8	>1.0	>1.0	>1.0	>1.0	>1.0	0.5	0.5



Tabla 25.

Parámetros obtenidos de los lotes fabricados con Lactosa Flow lac, Carbopol: 0% y 0.5% (971P NF, 974P NF); además de un lote utilizando almidón/ ácido esteárico.

Parámetro	F 19	F 20	F 21	F 22
Humedad (%)	0.3	0.3	0.3	0.6
Vel. de Flujo (g/s)	10.9	9.78	8.54	10.87
Ángulo de reposo (°)	25.4	22.7	23.36	27.50
δ aparente (g/ml)	2.52	0.65	2.82	0.64
δ compactada (g/ml)	3.80	0.75	3.52	0.89
% Compresibilidad	20.6	14.47	21.34	18.82
Dureza (kg)	11.9	6.5	5.75	13.5
Desintegración (min.)	>30	<10	<15	>10
Friabilidad (%)	0.5	1.0	1.06	1.1

- ◆ Se dejó de utilizar la Lactosa monohidratada para mejorar la fluidez y se selecciono el Ac - Di - Sol, como el desintegrante más adecuado en está formulación dejando de utilizar la Crospovidona.

Tabla 26.

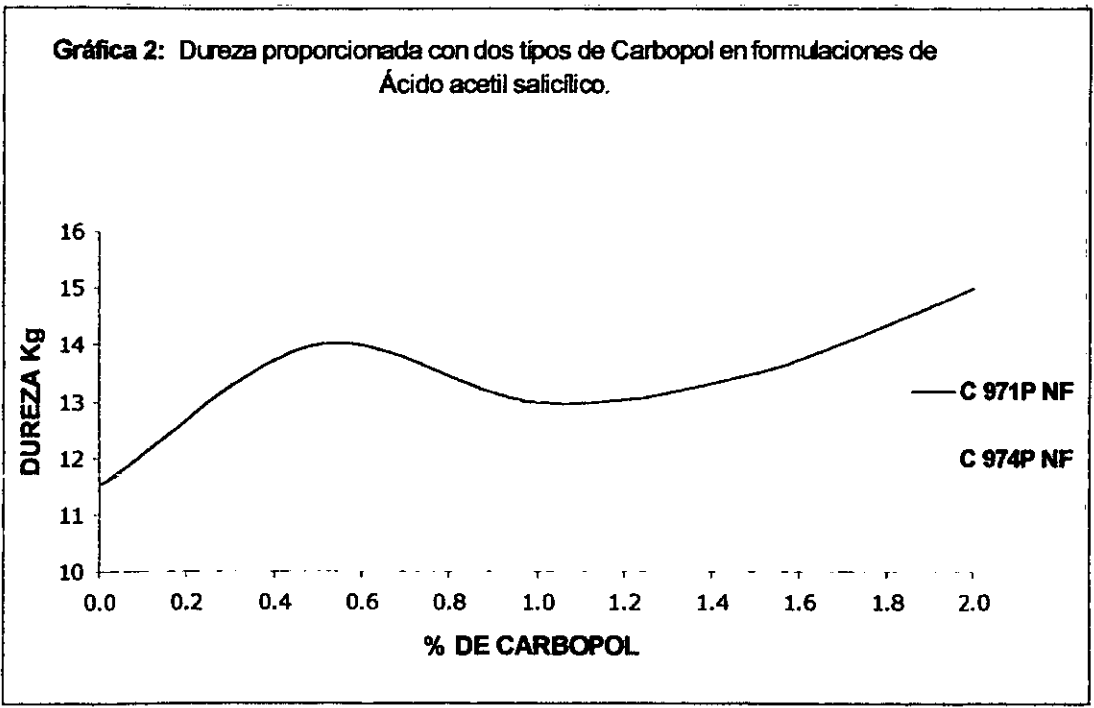
Parámetros obtenidos de lotes fabricados con la formulación optimizada.

Parámetro	F 22	F 23	F 24	F 25	F 26	F 27	F 28
Humedad (%)	0.6	0.6	0.8	0.6	0.5	0.6	0.5
Vel. de Flujo (g/s)	11.20	11.0	11.0	6.35	6.05	8.37	9.78
Ángulo de reposo (°)	29.05	23.96	25.46	27.75	27.75	33.69	39.47
δ aparente (g/ml)	0.68	0.67	0.70	0.65	0.64	0.65	0.63
δ compactada (g/ml)	0.83	0.83	0.89	0.815	0.820	0.85	0.820
% Compresibilidad	18.07	19.27	16.25	20.24	21.95	23.52	23.17
Dureza (kg)	13-14	9-12	13-15	12-14	12-15	13-15	14-15
Desintegración (min)	<10	<5	15	>30	<20	>30	>30
Friabilidad (%)	1.0	5.2	1.0	1.0	1.0	1.0	0.8
Disolución (%)	98	-	81	61	60	56	60

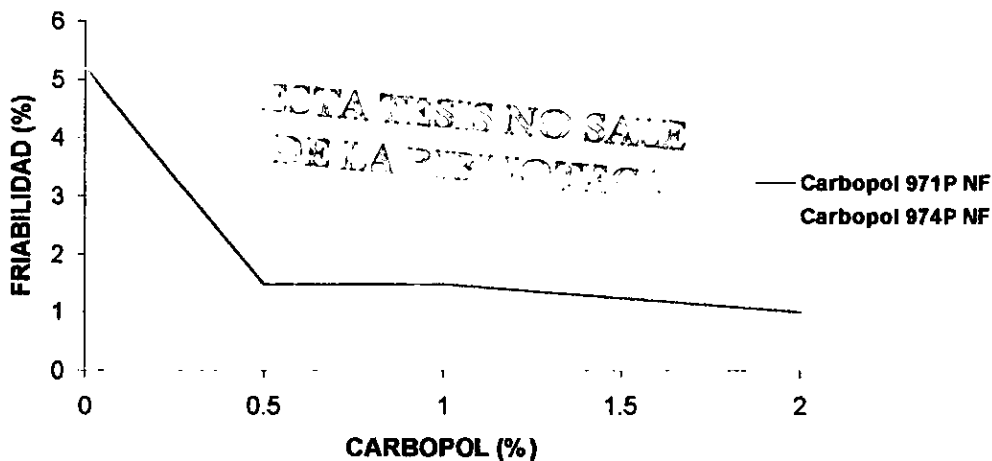
Lote sin carbopol F 23.

Formulación seleccionada F 22.

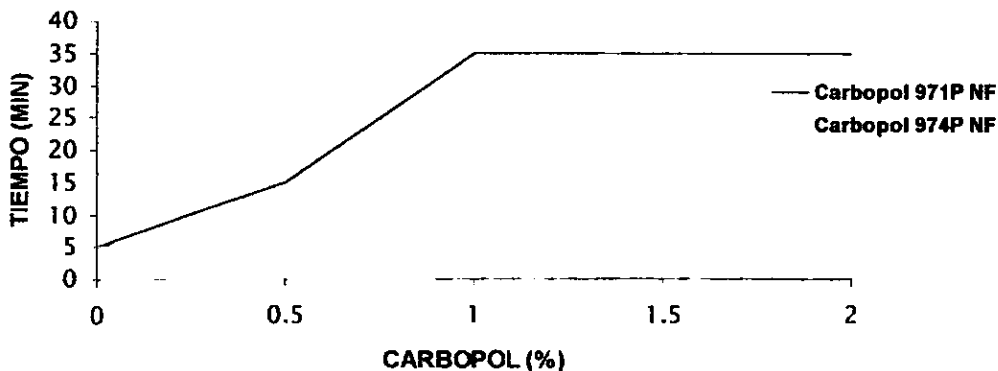
Las siguientes gráficas muestran las diferencias en el comportamiento de los parámetros estudiados bajo la influencia de los diferentes Carbopoles dentro de una forma farmacéutica, en este caso tabletas de ácido acetil salicílico.



Gráfica 3 : Porcentaje de Friabilidad registrado en tabletas de Ácido acetil salicílico con diferente Carbómero.

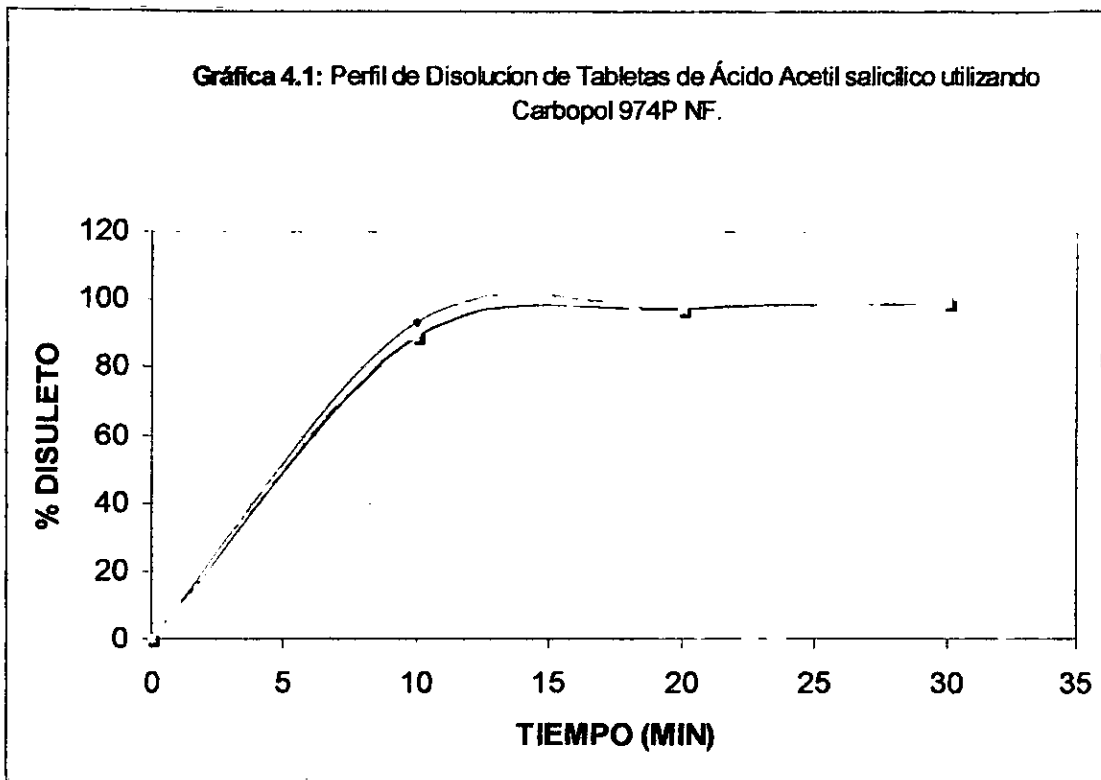


Gráfica 4: Tiempo de Desintegración para tabletas de Ácido acetil salicílico, de acuerdo a la relación: "Tipo - Concentración" de Carbopol utilizado.








Gráfica 4.1: Perfil de Disolución de Tabletas de Ácido Acetil salicílico utilizando Carbopol 974P NF.



♦ El método de disolución fue tomado de la FEUM 6ª. 1994. 868,869 para el tratamiento de las muestras.

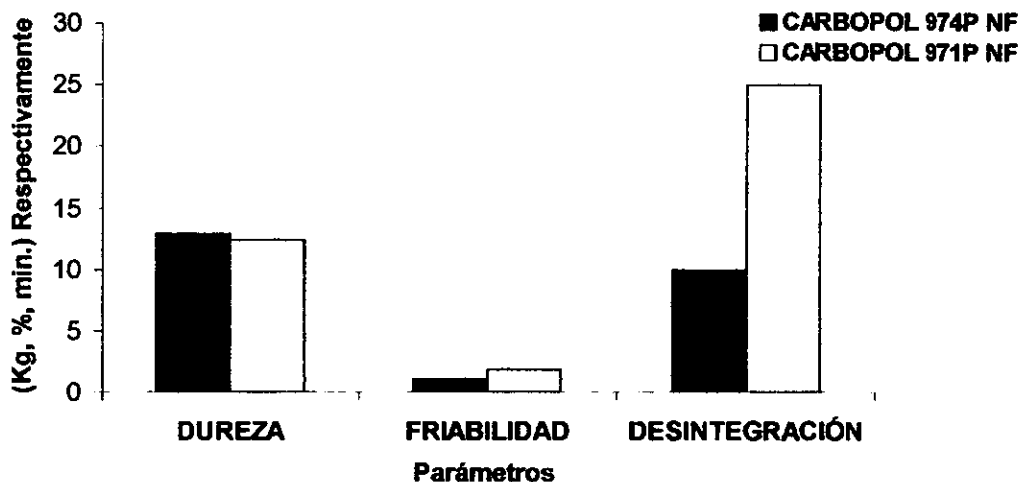
tiempo Min.	%disuelto		
	lote 22	lote 22A	lote 22B
0	0	0	0
10	93.28	89.25	90.8
20	97.89	97.02	97.65
30	98.96	99.25	99.1

-  LOTE 22
-  LOTE 22A
-  LOTE 22B

Nota: Reporte de las medias x.



Gráfica 5: Comparación de las propiedades brindadas a la tableta, de acuerdo al Carbómero utilizado.



La formulación fue seleccionada por la comparación dentro de los gráficos anteriores, donde la formulación con 0.5% de *Carbopol 974P* proporcionó a las tabletas de ácido acetil salicílico las características requeridas dentro de los lineamientos de las Normas Oficiales, tanto de *Fabricación y Estabilidad de Medicamentos*, cumpliendo con las *Buenas Prácticas de Manufactura (NOM-059, NOM-073)*.

De acuerdo con los mejores resultados y teniendo la Formulación adecuada, se elaboró la Orden Maestra de Fabricación correspondiente.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
 LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA
 ORDEN MAESTRA DE FABRICACIÓN



PRODUCTO: ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO USO: FORMULACIÓN
 FORMA FARMACEUTICA: TABLETA NIVEL: PILOTO No. CONTROL: 98M

ESPECIFICACIONES DEL PRODUCTO

FORMULA UNITARIA

Cada tableta contiene:

	%	mg
Ácido Acetil salicílico	83.33	500.00
Lactosa Flowlac 100	8.20	49.20
Carbopol 974P NF	0.50	3.00
Almidón	7.00	42.00
Ac-di-sol	0.30	1.80
Ácido Estearico	0.70	4.20
Total	<u>100.00</u>	<u>600.00</u>

OBSERVACIONES: Todas las matenas primas deben ser grado farmacéutico El tamaño de lote a nivel piloto es de 1400 tabletas

ANALIZÓ: MARCELA RAMÍREZ
 FECHA: 20/09/98
 RESULTADO: APROBADO

ELABORADO POR:
 MARÍA MARCELA
 RAMÍREZ CUELLAR

APROBADO POR :
 Q.F.B. FRANCISCA
 ROBLES LÓPEZ

VIGENCIA :

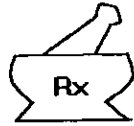
Vo. Bo. :

HOJA :

1/4



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
 LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA
 ORDEN MAESTRA DE FABRICACIÓN



PRODUCTO: ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO USO: FORMULACIÓN
 FORMA FARMACEUTICA: TABLETAS NIVEL: PILOTO No. CONTROL: 98M

PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN

EQUIPO

Tableteadora monopunzónica Erweka Korch
 Mezclador de corazas gemelas Erweka AR400
 Mallas de acero inoxidable No. 60 y 80
 Durómetro Erweka TB24
 Friabilizador Erweka TA3R
 Flujometro Erweka GDT
 Desintegrador Kinet DT5
 Balanza semianalítica Mettler PC200

PRECAUCIONES DE OPERACIÓN

La humedad del polvo empleada durante el proceso de fabricación debe ser controlada.

LIMPIEZA DE EQUIPO Y MESA DE TRABAJO

	OPERO	SUPERVISO
Lavar con agua y jabón.	_____	_____
Enjuagar con agua destilada.	_____	_____
Sanitizar con solución acuosa de alcohol etílico al 70%.	_____	_____
Colocar etiquetas en equipo y área de trabajo.	_____	_____

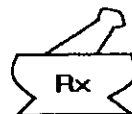
OBSERVACIONES:

ANALIZÓ: MARCELA RAMÍREZ
 FECHA: 20/09/98
 RESULTADO: APROBADO

ELABORADO POR: MARÍA MARCELA RAMÍREZ CUELLAR	APROBADO POR : Q.F.B. FRANCISCA ROBLES LÓPEZ	VIGENCIA :	Vo. Bo. :	HOJA : 2/4
--	--	------------	-----------	---------------



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
 LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA
 ORDEN MAESTRA DE FABRICACIÓN



PRODUCTO: ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO USO: FORMULACIÓN
 FORMA FARMACÉUTICA: TABLETAS NIVEL: PILOTO No. CONTROL: 98M

PROCEDIMIENTO DE MANUFACTURA

OPERO SUPERVISO FECHA

A. Tamizar por malla No. 60; 583 g de Ácido acetil salicílico, 57 g de lactosa Flow lac 100, 3.5 g Carbopol 974P NF, 2.0 g de ac-di-sol, 49 g de almidón y por malla No.80, 5 g de ácido esteárico.

B. Mezclar el ácido acetil salicílico, lactosa, carbopol, acdisol y el almidón en un mezclador de corazas gemelas durante 20 min. a 40 r.p.m.

C. Colocar la mezcla de polvos de la etapa anterior en una bolsa de plástico identificado con la etiqueta de "USO NO AUTORIZADO" y cerrada herméticamente. Tomar una muestra representativa de la mezcla y proceder a realizar las pruebas de control de proceso establecidas para el producto, incluyendo:

Humedad	Velocidad de flujo
Ángulo de reposo	Densidad aparente y compactada
Índice de Hausner	
Índice de Carr	

Mediante el resultado aprobatorio proceder a:

D. Mezclar el polvo aprobado en un mezclador de corazas gemelas y adicionar el ácido esteárico, previamente tamizado en la etapa A, durante 5 minutos a 40 r.p.m.

OBSERVACIONES:

ANALIZÓ: MARCELA RAMÍREZ
 FECHA: 20709798
 RESULTADO: APROBADO

ELABORADO POR:
 MARÍA MARCELA
 RAMÍREZ CUELLAR

APROBADO POR :
 Q.F.B. FRANCISCA
 ROBLES LÓPEZ

VIGENCIA :

Vo. Bo. :

HOJA :

3/4



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
 LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA
 ORDEN MAESTRA DE FABRICACIÓN



PRODUCTO: ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO USO: FORMULACIÓN
 FORMA FARMACÉUTICA: TABLETAS NIVEL: PILOTO No. CONTROL: 98M

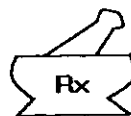
PROCEDIMIENTO DE MANUFACTURA	OPERO	SUPERVISO	FECHA
<p>E. Tabletear la mezcla anterior, empleando tableteadora monopunzónica, considerando los siguientes parámetros establecidos para el control durante el proceso:</p> <p>Variación de peso Dureza Friabilidad Desintegración</p> <p>Cumpliendo la tabla de control por variables</p> <p>F. Recibir el producto en una bolsa de plástico, identificándola con la etiqueta de "USO NO AUTORIZADO" y cerrarla herméticamente. Colocarla dentro de una caja o cuñete, identificado con la etiqueta de "USO NO AUTORIZADO".</p> <p>G Tomar una muestra representativa del lote y proceder a realizar los controles establecidos para producto a granel.</p> <p>Mediante el resultado obtenido proceder a:</p> <p>Reprocesar Rechazar Aprobar</p> <p>H. Si el resultado es aprobatorio proceder a acondicionar.</p>			

OBSERVACIONES: ANALIZÓ: MARCELA RAMÍREZ
 FECHA: 20/09/98
 RESULTADO: APROBADO

ELABORADO POR: MARÍA MARCELA RAMÍREZ CUELLAR	APROBADO POR : Q.F.B. FRANCISCA ROBLES LÓPEZ	VIGENCIA :	Vo. Bo. :	HOJA : 4/4
---	---	------------	-----------	-------------------



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
 LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA
 REPORTE DE ANÁLISIS.



PRODUCTO: ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO TAMAÑO DE LOTE: 1400 TABLETAS MÉTODO: F.E.U.M. 6a.Ed.
 PRESENTACIÓN: TABLETAS PARA USO: TESIS ÁREA: FARMACÉUTICA
 LOTE No. LPOM1398 EMITIÓ: MA. MARCELA RAMÍREZ BITÁCORA No. MMRC-9803

ANÁLISIS	RESULTADOS	LIMITES
DESCRIPCIÓN	BLANCA, LISA, BICÓNCAVA 13 MM DIÁMETRO 4 MM ALTURA A LA BICONCAVIDAD 3 MM ALTURA A LA FORMA PLANA	LISA BICÓNCAVA 13MM DIÁMETRO
ENSAYOS DE IDENTIDAD DEL ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO	PASA LA PRUEBA PASA LA PRUEBA PASA LA PRUEBA	A. EL ESPECTRO DE ABSORCIÓN DEL RESIDUO OBTENIDO AL TRATAMIENTO CON CLOROFORMO Y ULTRASONIDO EN UNA DISPERSIÓN DE BROMURO DE POTASIO PRESENTA MÁXIMOS A LA MISMA LONGITUD DE ONDA QUE EN UNA DISPERSIÓN SIMILAR DE ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO <i>Spel.</i> B. COLORACIÓN ROJO- VIOLETA EN PRESENCIA DE CLORURO FÉRRICO. C. LA MANCHA PRINCIPAL OBTENIDA EN EL CROMA- TOGRAMA DE UNA SOLUCIÓN DE UNA MUESTRA TRATADA POR DIGESTIÓN DEBE CORRES- PONDER EN INTENSIDAD Y COLOR CUANDO SE REVELA CON CLORURO FÉRRICO GH20 A LA MANCHA OBTENIDA EN EL CROMATOGAMA CON UNA SOLUCIÓN DE REFERENCIA.
OBSERVACIONES:		ANALIZÓ: MARCELA RAMÍREZ FECHA: 9/10/98 RESULTADO: APROBADO

ELABORADO POR: MARÍA MARCELA RAMÍREZ CUELLAR	APROBADO POR : Q.F.B. FRANCISCA ROBLES LÓPEZ	VIGENCIA :	Vo. Bo. :	HOJA : 1/2
--	--	------------	-----------	-------------------



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
 LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA
 REPORTE DE ANÁLISIS.



PRODUCTO: ACHDO ACETIL SALICILICO **TAMAÑO DE LOTE:** 1400 TAB **METODO:** F.F.U.M. 6A ED.
PRESENTACIÓN: TABLETAS **PARA USO:** TESIS **AREA:** FARMACÉUTICA
LOTE Nº 1.POM1328 **EMITIÓ:** MA. MARCELA RAMÍREZ **BITACORA** Nº.MMRC9203.

ANÁLISIS	RESULTADOS	LIMITES
PESO PROMEDIO	603 mg	600mg ± 5%
VARIACIÓN DE PESO	598-602 mg	(570-630mg)
UNIFORMIDAD DE CONTENIDO	97 - 101%	90 - 110%
TIEMPOS DE DESINTEGRACIÓN (LÍQUIDO DE INMERSION)	5 - 10 MIN AGUA	≤30 MINUTOS AGUA
TIEMPO DE DISOLUCIÓN	98%	30 MIN Q 80 %
DUREZA	12-14KG	8-15 KG
RESISTENCIA A LA ABRASIÓN (FRIABILIDAD)	1 %	≤ 1%
CONTENIDO DEL PRINCIPIO ACTIVO POR TABLETA	499 mg	475- 525 mg

OBSERVACIONES:

ANALIZÓ: MARCELA RAMIREZ
 FECHA: 9/10/98
 RESULTADO: APROBADO

ELABORADO POR:
 MARÍA MARCELA
 RAMÍREZ CUELLAR

APROBADO POR:
 Q.F.B. FRANCISCA
 ROBLES LOPEZ

VIGENCIA:

Vo. Bo.:

HOJA:
 2/2



10. ANÁLISIS DE RESULTADOS.

- ◆ El ácido acetil salicílico cumple con las especificaciones de acuerdo a la FEUM 6ª. 1994. 364,365

Preformulación.

- ◆ El ácido acetil salicílico presento buenas cualidades reológicas que favorecen una Compresión Directa. (Tabla 21)
- ◆ El método espectrofotométrico de cuantificación del ácido acetil salicílico en tabletas demostró ser específico para el principio activo sin ninguna interacción con los excipientes. (Tabla 21 y Gráfica 1)
- ◆ La degradación por hidrólisis del ácido acetil salicílico bajo condiciones drásticas de acidez, basicidad se confirmo, identificando por Cromatografía en capa fina la formación de ácido salicílico comparando frente a un estándar del mismo. (Tabla 21)

Compatibilidad.

- ◆ Durante el estudio de compatibilidad se comprobó su compatibilidad con los excipientes seleccionados, excepto en presencia de Polietilenglicol 4000 que presento una interacción con el ácido acetil salicílico identificada por Cromatografía en capa fina. (Tabla 22)
- ◆ En condiciones drásticas de humedad relativa (82%), las mezclas de principio activo: Carbopol formaron aglomerados debido a la higroscopicidad del Carbómero.



Selección de excipientes.

- ◆ Los excipientes fueron seleccionados de acuerdo con la disponibilidad, fácil adquisición y funcionalidad dentro de una formulación para Compresión directa. Con lo que se refiere a costos los excipientes elegidos son baratos o con un costo mayor pero su eficacia también fue considerada.
- ◆ El Carbopol dentro de una formulación en concentraciones mínimas no es un gasto excesivo y además se demuestra que su participación en la formulación ejerce cualidades que mejoran la calidad del producto.
- ◆ El costo de meter un aglutinante en esta formulación en particular se ve recompensado al darle al producto la adhesión y aglutinamiento a las partículas de polvo.
- ◆ Existen un número pequeño de excipientes que tienen la capacidad de ejercer una o más funciones; esto se refleja en la economía industrial para una forma farmacéutica.
- ◆ El uso de otros dos excipientes durante la optimización de la formulación no provoca un aumento considerable en costos, el almidón no es una materia prima costosa y el ácido esteárico se utiliza en la formulación en un porcentaje menor al 1%.
- ◆ Con la participación de estos dos excipientes dentro de la formulación resuelve los problemas o características no deseadas en desintegración y pegado. (Tabla 26)
- ◆ El Carbopol además de aglutinar, tiene la capacidad de liberar el principio activo constantemente y por lo tanto se obtiene una biodisponibilidad mayor. (Gráfica 6)
- ◆ La optimización de la formulación al utilizar una mezcla desintegrante (ac-di-sol – almidón de maíz), resolvió el problema en los lotes con Carbopol 974P NF, obteniendo tiempos menores a los 30min. (Tabla 26)
- ◆ El poder desintegrante que ejerce el almidón en conjunto con el Carbopol es alto, y la literatura señala que el almidón es dilatante en agua, y cuando se combina con el polímero la ruptura de la barrera gelatinosa es evidente desintegrando el comprimido y descargando súbitamente la dosis. ⁴



- ♦ La cantidad utilizada de Carbopol debe ser propuesta según la función que se quiere desempeñar ya que, sus propiedades lo hacen efectivo a muy bajas concentraciones. (Gráfica 5)

Eliminación de excipientes durante la compatibilidad.

- ♦ Polietilenglicol 4000: Se elimina de la lista de excipientes después del estudio de compatibilidad por interaccionar con el principio activo tomando en cuenta la evidencia cromatográfica realizada y datos ya registrados. (Tabla 22)

Formulación.

Tablas 23 y 24

- ♦ Los lotes fabricados al 5.0% de Carbopol (971P NF, 974P NF), presentaron tiempos de desintegración fuera del límite por lo que se descarto trabajar con las formulaciones a ese porcentaje. Los tiempos se ven afectados por que la concentración de Carbopol forma una película más continua sobre las partículas.
- ♦ Además los datos obtenidos del contenido de humedad fueron los más altos, aunque no hubo problemas durante la fabricación. El contenido de humedad de las mezclas es debido a la higroscopicidad del Carbómero por lo que debe controlarse la humedad relativa <50%.
- ♦ Los lotes fabricados al 1.0 % y 2.0% de Carbopol (971P NF y 974P NF), presentaron variabilidad en los resultados de humedad por la susceptibilidad del Carbopol hacia la humedad; sin que esto indique problemas de fabricación.
- ♦ En el estudio reológico las mezclas presentaron cualidades buenas tanto al 1.0% como al 2.0% de Carbopol (971P NF y 974P NF), aunque fueron muy variables sin problemas de fluidez.



- ◆ Los parámetros obtenidos de dureza de los lotes con 1.0% y 2.0% de Carbopol (971P NF y 974P NF) fueron bajos, debido a problemas en la máquina al ajustar la dureza y el peso.
- ◆ De acuerdo al tiempo de desintegración establecido, los resultados indicaron que la fuerza adhesiva del Carbopol (971P NF y 974P NF), es alta ya que rebasaron los límites, mostrando que el 974P NF tiene una ligera diferencia obteniendo valores más bajos que el 971P NF; esto debido a la estructura del Carbómero que permite la formación de más canales entre partículas.
- ◆ La friabilidad. En todo los lotes fabricados, la pérdida de polvos fue evidente y rebaso el 1.0% establecido, esto debido a la baja dureza obtenida.
- ◆ Se descartó el uso de los siguientes excipientes:
 - A. Lactosa Monohidratada: Los problemas de flujo mostraron que la lactosa monohidratada no funciona adecuadamente para una Compresión Directa.
 - B. Crospovidona: Se descartó como desintegrante comparado con el Ac-Di -Sol, de acuerdo a los tiempos de desintegración.

Tablas 25 y 26

- ◆ Los lotes fabricados al 0.5% de Carbopol (971P NF y 974P NF), presentaron un porcentaje de humedad menor a los lotes anteriores con concentraciones mayores de Carbopol. Además el porcentaje de humedad es similar al lote control *sin Carbopol*.
- ◆ Las propiedades reológicas de los lotes indicaron que la mezcla de polvos mejoro en cuestión del flujo, manifestándose en la disminución del ángulo de reposo, en comparación con los lotes anteriores.
- ◆ Los resultados de dureza, desintegración y friabilidad del lote control fueron más altos con respecto a los lotes fabricados al 0.5% de Carbopol (971P NF y 974P NF), siguiendo el comportamiento antes mencionado en la tabla 25.



- ◆ En estos lotes se siguió con las mismas condiciones de fuerza de compresión.
- ◆ La dureza alcanzada en el lote control se refleja la excelente unión del ácido acetil salicílico como cristal pero también se observa el poder adhesivo del Carbopol porque sin él la friabilidad es excesiva. (Tabla 25)
- ◆ Por los resultados en dureza a la concentración de 0.5% de Carbopol, se sugiere aumentar en parte mínima la fuerza de compresión para mejorar la friabilidad aún más.
- ◆ El tiempo de desintegración aún se encontró fuera de límites por lo cual se utilizó el almidón. (Tabla 25)
- ◆ El ácido esteárico se propuso para mejorar la expulsión de la tableta cuando se tabletea en la tableteadora de alta velocidad.

Tabla 26

- ◆ Los lotes fueron fabricados con los excipientes seleccionados para optimizar y solucionar los problemas de desintegración y pegado y se realizaron lotes adicionales para ver el comportamiento al 1% y 2% además del 0.5% de Carbopol, así como un lote control con almidón y ácido esteárico aumentando la fuerza de compresión en un mínimo.
- ◆ Los resultados en el dato de humedad de las mezclas fueron bajos y sin variabilidad significativa, sin afectar la fabricación.
- ◆ En el estudio reológico los resultados fueron buenos, sin problemas de fluidez y buena compresibilidad.
- ◆ Las propiedades de dureza, desintegración y friabilidad alcanzadas con esta formulación fueron adecuadas dentro de límites y de calidad. (Gráficas 2,3,4 y 5)
- ◆ Además la prueba de disolución fue determinante para demostrar que el Carbopol beneficia y da eficiencia al producto. (Gráfica 6)



11. CONCLUSIONES.

1. La forma y tamaño de la partícula de cualquier principio activo, proporcionan una buena compresión, manipulación y comportamiento para una forma farmacéutica con calidad.
2. El Carbopol 974P NF, si cumple con la función de aglutinar los polvos dando así, tabletas de ácido acetil salicílico, mejorando y solucionando el problema de friabilidad.
3. El Carbopol 971P NF disminuye el grado de dureza pero los intervalos de desintegración son muy prolongados, mientras que el % de friabilidad es similar al Carbopol 974P NF en concentraciones del 0.5%.
4. Por lo anterior se considera al Carbopol 971P NF no es efectivo como aglutinante en formas farmacéuticas de liberación inmediata, y se confirma su función como modulador de la liberación del principio activo en formas farmacéuticas de liberación controlada.
5. La *humedad relativa* del ambiente en donde se realiza la fabricación de las tabletas, afecta en gran medida a la mezcla de polvos, ocasionando problemas severos en ciertas formulaciones como en este caso, en particular por el Carbopol, por lo que debe controlarse y mantenerse < 50%HR.
6. De acuerdo con la estructura de los Carbopoles, estos ejercen una cierta resistencia hacia la friabilidad, se obtienen durezas desde medias hasta altas y tiempos de desintegración prolongados.
7. El agrupamiento entre moléculas en el Carbopol 971P NF provoca una desintegración larga ya que, no presenta ramificaciones; los espacios vacíos entre moléculas son pocos y la partícula de ácido acetil salicílico se encuentra más envuelta con menos contacto con el exterior



8. En cambio el Carbopol 974P NF, posee ramificaciones en su estructura polimérica que produce una capa sin continuidad y menos rígida con múltiples espacios que funcionan como canales contactando así a la partícula de ácido acetil salicílico con el exterior, y propiciando una desintegración inmediata y rápida.
9. El campo de utilización de los Carbómeros es amplio y crece vertiginosamente, porque soluciona y facilita problemas de proceso de una gran parte de la fabricación de formas farmacéuticas en el mercado.
10. Con respecto al uso del Carbopol como alternativa en particular en esta formulación de ácido acetil salicílico como aglutinante en tabletas por Compresión directa; si, soluciona la alta friabilidad que sin él, alcanza un porcentaje elevado, además proporciona un efecto favorable en la liberación del principio activo.
11. Este estudio tuvo como objetivo primordial, demostrar que al utilizar el Carbopol en una formulación de ácido acetil salicílico para Compresión directa funciona como un aglutinante eficaz, solucionando problemas de fabricación.
12. Finalmente el *Carbopol* y sus cualidades químicas que modifican las propiedades físicas de los adyuvantes o excipientes para la fabricación de formas farmacéuticas, puede ser utilizado con éxito en Compresión directa en tabletas de ácido acetil salicílico, proporcionando la calidad ya reconocida en la Industria Farmacéutica.



12. SUGERENCIAS.

1. Realizar una identificación cuantitativa y exacta de los productos obtenidos en las reacciones de degradación y en el estudio de compatibilidad.
2. Realizar un estudio estadístico para localizar el efecto mayor de los componentes de la formulación, para esto es necesario completar la etapa de formulación, variando las concentraciones de los demás excipientes.
3. Para prevenir problemas de altos índices de humedad en la mezcla de polvos a comprimir, es necesario determinar la humedad de equilibrio de la mezcla antes de un secado innecesario que propiciaría un efecto inverso y podría rebasar la humedad de 50%HR.
4. Para mejorar el comportamiento del Carbopol y que no afecte a la mezcla, al flujo y a la compresión por su higroscopicidad, se recomienda mezclar el Carbopol al final con el resto de la mezcla, y verificar si los resultados son los esperados.
5. Para evitar el pegado, es necesario dispersar uniformemente el lubricante, por lo tanto se recomienda mezclar el lubricante con el diluyente antes de adicionar el resto de los polvos.
6. Verificar la velocidad de tableteo en la rotativa ya que, como se sabe cuando se lleva una formulación a una máquina de alta velocidad en la mayoría de las veces es necesario utilizar un lubricante en mayor concentración para prevenir problemas de pegado de los comprimidos por la fricción de estos en la matriz etc., debido a la gran velocidad de la máquina.
7. Verificar el tipo de lactosa que se utilizó ya que, la lactosa Flow Lac 100 tiene una forma esférica que facilita el flujo pero sigue siendo una lactosa hidratada por lo tanto afecta de algún modo a la mezcla a comprimir, aunque no se registraron problemas por ello.



13. ANEXO.

- Datos del método de cuantificación del ácido acetil salicílico. (pág. 74)

MUESTRAS	LONGITUD DE ONDA	ABSORBANCIA
Estándar	296.2 nm (max)	0.673
	262.7 nm (min)	0.104
	230.8 nm (max)	1.240
Tabletas: marca líder	296.3 nm (max)	0.588
	262.7 nm (min)	0.088
	231.6 nm (max)	1.068
Fórmula propuesta	293.3 nm (max)	0.536
	262.7 nm (min)	0.081
	231.4 nm (max)	0.967



14. REFERENCIAS.

1. Lachma L. *et al.* "Theory and practice of industrial pharmacy". 3ª. ed. Philadelphia USA: Lea & Febige, 1986: 293-329.
2. Gennaro A R. "Remington Farmacia". 17ª. ed. Buenos Aires: Médica Panamericana, 1990: 2: 612, 2178-2184.
3. **Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos**, 6ª. ed. México: Secretaria de Salud, 1994: 141-147, 187-188, 209, 278-280, 442-443.
4. Boletín Farmacéutico, **Cápsulas y tabletas de liberación controlada, Carbopol**, 17ª. ed. USA: The Proven Polymers in Pharmaceuticals BFGoodrich, 1994: 1 - 31.
5. **Handbook of Pharmaceutical Excipients**, Washington, D.C: The Pharmaceutical Society of Great Britian, 1986: 41, 42.
6. CONCISE, **Encyclopedia of Polymer Science and Engineering**, USA: J. Wiley & Sons, 1990: 458, 459.
7. **Encyclopedia of Pharmaceutical Thechnology**, USA: Marcel Dekker Inc, 1990:9: 62,75-78.
8. Boletín Técnico FMC, **Tablet Ingredients, Wet Granulation, Direct Compression or Compaction Components**", México, 1993;3: 1- 13.
9. Román F D. **Innovación y Desarrollo Farmacéutico**. México: Asociación Farmacéutica Mexicana, 1990: 103-162.
10. Clarke´s. **Isolation and Identification of Drug**. London: The Pharmaceutical Press, 1986.
11. Martindale. **The Pharmacopoeia**. London: The Pharmaceutical Press, 1982.
12. Florey K. **Analytical Profiles of Drug Substances**" London: Academic Press, 1979.



13. Boggiano BG. *et al.*, **Aust. J. Pharm** 1970; 51-54.
14. Sham E. *et al.*, **J. Pharm. Sci** 1973; 62, 1283.
15. Jun HW. *et al.*, **J. Pharm. Sci** 1972; 61, 1160.
16. Whitworth C W. *et al.*, **ibid** 1973; 62, 1154.
17. Bulletin. **Polymers in Pharmaceutical Application, Carbopol**. The Proven Polymers in Pharmaceuticals, Ed. BF Goodrich Speciality Chemicals, USA, 1995; 1-5.
18. Villafuerte L. **Diseño de medicamentos**. México: COSNET – ENCB – IPN, 1984:1 – 3, 72, 85-92, 97-99, 104, 106, 108, 113-119, 122-125, 130-132, 152.
19. Ramírez RT, Villafuerte RL. **Caracterización de polvos para compresión**. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, 1993;19-25
20. Pacheco JF, Barajas NI, Villafuerte RL. **Propiedades tecnológicas del sistema de excipientes Pharmatose 100M – He/Mcel 100**. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas 1993;13 – 21
21. Voigt R. **Tratado de tecnología farmacéutica**. Zaragoza: Acribia, 1982: 202 – 225.
22. Gohst A. **Farmacología médica: principios y conceptos**. 11^a . ed. Barcelona: Dogma, 1984: 337 – 349.
23. Jennin C y Col. **Ingeniería farmacéutica**. México: Manual Moderno, 1982: 503 – 518.
24. Welss JI. **Pharmaceutical preformulation: the physicochemical properties of drug substances**. New York: Ellis Horwood Limited / Jonh Wiley & Sons, 1988: 152 – 190, 209 – 214, 215 – 219.
25. NOM- 073-SSAI-1993, **Estabilidad de Medicamentos**.
26. Blecher L. **Pharmaceutical excipients producers and user strength in then voice**. Pharm. Tech. 1993; 17:2: 38, 39.
27. Brittain HG. **Raw materials**. Drug Dev Ind Pharm 1989; 15:13: 2083 – 2103.



26. Wallace, J. W. **Cellulose derivatives and natural products, utilized in pharmaceutical.** Enciclopedia of Pharmaceutical Technology, New York: Marcel Decker Inc., 1990:2: 319 – 334.
29. Lindenbaum S. **Calorimetry in pharmaceutical research and development.** Enciclopedia Pharmaceutical Technology, New York: Marcel Decker Inc., 1988: 233 – 248.
30. Skoo DA. **Principles of instrumental analysis.** New York: Sounders Collage Publishing, 1985: 713 – 721.
31. Willard HH. **Métodos instrumentales de análisis.** México: CECSA, 1978: 533 – 543.
32. NOM- 059-SSA1-1993, **Buenas Prácticas de Fabricación.**
33. Bulletin. **Toxicology studies.** The Proven Polymers in Pharmaceuticals BFGoodrich Speciality Chemicals, USA, 1995; 4: 1-7, 14,15.
34. Bulletin. **Polymers of Pharmaceutical Application.** The Proven Polymers in Pharmaceuticals BFGoodrich Speciality Chemicals, USA, 1994; 1: 1,2.
35. Bulletin. **Product guide.** The Proven Polymers in Pharmaceuticals BFGoodrich Speciality Chemicals, USA, 1995; 2: 1,2,6.
36. Bulletin. **Nomenclature and chemistry.** The Proven Polymers in Pharmaceuticals BFGoodrich Speciality Chemicals, USA, 1995; 3: 1-5.
37. Bulletin. **Resin handling and storage.** The Proven Polymers in Pharmaceuticals BFGoodrich Speciality Chemicals, USA, 1995; 5: 1.