



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN**

**OPTIMIZACION DE UNA FORMULACION DE
TABLETAS EFERVESCENTES DE ACIDO
ACETILSALICILICO**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

P R E S E N T A :

CRISTINA VANESSA GARCIA ONTIVEROS

**ASESORES: DRA. RAQUEL LOPEZ ARELLANO
D.E.S.S. RODOLFO CRUZ RODRIGUEZ**



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.

**"Dios no te hubiera dado la
capacidad de soñar sin darte también
la posibilidad de convertir tus
sueños en realidad"**

Héctor Tassinari

DEDICATORIAS

A Dios por permitirme vivir y darme todo lo que tengo, por ello le doy una pequeña muestra de mi agradecimiento.

A mi mamá, Agustina Ontiveros, por todo tu apoyo, tu amor, por ser la mejor mamá del mundo y por demostrarme que a pesar de las difíciles pruebas que nos pone la vida hay que seguir adelante y nunca rendirse. Gracias Agus por todo, te amo.

A Salvador, por todo tu apoyo y amor, y por darme a la persona más importante en mi vida.

A mis tres súper amigos, Mónica, Néstor y Liliana por todos sus conocimientos, su apoyo, su alegría, su amistad, gracias amiguitos, saben que los quiero mucho.

A mi papá, Enrique García, por todo tu amor, tu comprensión y tu apoyo todos estos años, porque a pesar de lo mucho que me he equivocado siempre has creído en mí y tu mano firme siempre me ha apoyado y me seguirá apoyando toda la vida. Gracias papi te amo y espero te sientas muy orgulloso de mí.

A mi hija, Vanesita, por ser el motor de mi vida, gracias pequeña por alegrar mi existencia y ser mi motivo de superación día con día.

A mis hermanos, Luis y Rocio, porque más que ayudarme me distraían, pero el hecho de ser mis hermanos es más que suficiente para dedicarles parte de este trabajo.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a la Universidad Nacional Autónoma de México por permitirme formar parte de su equipo de profesionales y por intentar hacer de México, un mejor país.

A la Dra. Raquel López, por todo el apoyo brindado para la realización de esta tesis y más que nada porque en ella encontré una gran amiga.

Al D.E.S.S. Rodolfo Cruz por su ayuda y su aporte académico en este trabajo.

A mis sinodales D.A.R. Juan José Díaz, M. en C. Enrique Amador, M. en C. Elizabeth Piñon y Dra. Elizabeth García, por las correcciones y los consejos que aumentaron la calidad de esta tesis.

A mis amigos y compañeros Jazmín, Pedro, Clara, Wendy, Liliana, Rocio, Elizabeth, Gerardo y Beto por todo su apoyo y amistad todo este tiempo.

A laboratorios Psicofarma, especialmente a Lucia Ramírez, Héctor, Oscar, Gloria, Arturo, Tello, Roberto y Raúl.

Al señor Rodolfo Robles de microscópica electrónica por el apoyo en la parte fotográfica.

A Manuel Paz por su ayuda en los análisis por DSC.

INDICE

	Pág.
Abreviaturas.....	1
Resumen.....	2
Introducción.....	3
Objetivo general.....	5
Objetivos particulares.....	5
Marco teórico.....	6
1. Generalidades de ácido acetilsalicílico.....	6
1.1. Propiedades fisicoquímicas.....	6
2. Tabletas efervescentes.....	8
2.1. Definición.....	8
2.2. Ventajas y desventajas.....	8
2.3. Reacción de efervescencia.....	9
2.4. Fármacos para uso en tabletas efervescentes.....	10
2.5. Excipientes para tabletas efervescentes.....	11
2.5.1. Características generales.....	11
2.5.2. Fuentes ácidas.....	12
2.5.2.1 Ácidos comestibles.....	12
2.5.2.2. Anhídridos ácidos.....	13
2.5.2.3 Sales ácidas.....	13
2.5.3. Fuentes de dióxido de carbono.....	14
2.5.4. Lubricantes.....	16
2.5.5. Deslizantes.....	17
2.5.6. Antiadherentes.....	17
2.5.7. Aglutinantes.....	18
2.5.8. Desintegrantes.....	18
2.5.9. Diluentes.....	19
2.5.10. Edulcorantes.....	19
2.5.11. Saborizantes.....	19
2.5.12. Colorantes.....	19
2.5.13. Surfactantes.....	19
2.5.14. Agentes antiespuma.....	20
2.6. Condiciones de operación en la fabricación de tabletas efervescentes.....	20
2.6.1. Granulación vía húmeda.....	20
a) Con calor.....	20
b) Con líquidos no reactivos.....	21
c) Con líquidos reactivos.....	22
2.6.2. Granulación vía seca.....	24
2.6.3. Compresión directa.....	25
2.7. Evaluación a tabletas efervescentes.....	25
2.7.1. Propiedades físicas.....	25
2.7.1.1. Tiempo de desintegración.....	25
2.7.1.2. Dureza y friabilidad.....	26

2.7.2. Propiedades químicas.....	26
2.7.2.1. Medición de pH.....	26
2.7.2.2. Uniformidad de contenido.....	27
3. Estabilidad.....	28
3.1. Estabilidad de tabletas efervescentes de ácido acetilsalicílico.....	29
3.2. Estudios de estabilidad.....	31
3.2.1. Definición.....	31
3.2.2. Objetivo.....	32
3.2.3. Tipos de estudio de estabilidad.....	32
3.2.3.1. Métodos de vida de estante o vida de anaquel..	32
3.2.3.2. Métodos cinéticos isotérmicos.....	33
3.2.3.2.1. Estudios de estabilidad acelerada.....	33
3.2.3.3. Métodos cinéticos no isotérmicos.....	34
3.2.4. Métodos para predecir la estabilidad.....	35
3.2.4.1. Método empírico.....	35
3.2.4.2. Método del coeficiente de temperatura (Q_{10}).....	36
3.2.4.3. Método de Arrhenius.....	37
3.2.4.3.1. Restricciones para aplicar la ecuación de Arrhenius.....	39
3.2.4.3.2. Aplicación de la ecuación de Arrhenius en tabletas de ácido acetilsalicílico.....	39
Desarrollo experimental.....	42
Diagrama de flujo.....	42
1. Condiciones de operación de las formulaciones en estudio.....	43
2. Características de calidad a evaluar en las tabletas antes de someterlas a estudios de estabilidad.....	45
3. Condiciones del estudio de estabilidad según la NOM-073-SSA1-2005...	45
4. Condiciones experimentales para el estudio de la cinética de estabilidad.....	46
5. Análisis por calorimetría diferencial de barrido para evaluar la estabilidad.....	46
Resultados.....	47
Conclusiones.....	73
Anexos.....	74
Bibliografía.....	95

INDICE DE TABLAS

Tabla 1.	Ingredientes de una formulación para tabletas efervescentes de limpieza dental.....	21
Tabla 2.	Ingredientes de una formulación de tabletas efervescentes para suplemento de potasio.	23
Tabla 3.	Ingredientes de una formulación de tabletas efervescentes lava-trastes.....	24
Tabla 4.	Condiciones de estudio para estabilidad acelerada según la NOM-073-SSA1-2005.....	34
Tabla 5.	Formulaciones empleadas en el estudio.....	43
Tabla 6.	Promedios de evaluaciones fisicoquímicas iniciales.....	48
Tabla 7.	Porcentaje inicial de agua en las tabletas.....	55
Tabla 8.	Inspección visual de las tabletas durante su almacenamiento a 40°C y 75 % HR.....	56

INDICE DE FIGURAS

Figura 1.	Reacción de degradación de ácido acetilsalicílico.....	30
Figura 2.	Mecanismo de generación de puntos rosas en la superficie de la tableta efervescente.....	30
Figura 3.	Reacción de degradación de ácido acetilsalicílico. El ácido salicílico en presencia de Fe (III) forma un complejo que es afectado por el pH del medio.....	31
Figura 4.	Degradación del ácido acetilsalicílico a diferentes temperaturas.....	40
Figura 5.	Esquema del proceso de fabricación para tabletas efervescentes de ácido acetilsalicílico.....	44
Figura 6.	Comparación de valores de peso promedio entre formulaciones.....	47
Figura 7.	Promedios de dureza para cada formulación.....	49
Figura 8.	Resultados de friabilidad para cada formulación.....	50
Figura 9.	Promedios de diámetro para cada formulación.....	51
Figura 10.	Promedios de tiempo de desintegración entre formulaciones.....	52
Figura 11.	Comparación de promedios de contenido de AAS para cada formulación.....	53
Figura 12.	Promedios de contenido de AS para cada formulación.....	54
Figura 13.	Cromatogramas representativos de la cuantificación de AAS y AS al inicio y después de 90 días de almacenamiento a 40°C y 75 % HR.....	58
Figura 14.	Comparación de contenido de AAS al inicio, a los 30 y 90 días de almacenamiento a 40°C y 75% HR.....	61

Figura 15.	Comparación de contenido de AS al inicio, a los 30 y 90 días de almacenamiento a 40°C y 75 %HR.....	62
Figura 16.	Fotografías de la superficie de las tabletas después de 90 días de almacenamiento a 40°C y 75% de HR.....	64
Figura 17.	Comparación del aspecto de la superficie de las tabletas después de 90 días de almacenamiento a 40°C y 75% HR....	65
Figura 18.	Cinética de degradación de AAS para la formulación 2.....	66
Figura 19.	Cinética de degradación de AAS para formulación 3.....	67
Figura 20.	Cinética de degradación de AAS para la formulación 5.....	67
Figura 21.	Cinética de degradación de AAS para la formulación 6.....	68
Figura 22.	Cinética de degradación de AAS a 70° de las formulaciones 2, 3, 5 y 6.....	69
Figura 23.	Termograma DSC de sustancia de referencia de AAS.....	70
Figura 24.	Termograma DSC de las formulaciones 2, 3, 5 y 6 almacenados a temperatura ambiente (25°C).....	71
Figura 25.	Termograma DSC de las formulaciones 2, 3, 5 y 6 almacenados a 60°C.....	72

**ABREVIATURAS**

AAS	Ácido acetilsalicílico
AS	Ácido salicílico
CLAR	Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución
HPLC	High Presion Liquid Cromatography
CDB	Calorimetría Diferencial de Barrido
DSC	Differential Calorimetry Scanning
CaCO ₃	Carbonato de calcio precipitado
FDA	Food and Drugs Administration
HR	Humedad relativa
GR	Grado reactivo analítico
GF	Grado farmacéutico



RESUMEN

Se fabricaron tabletas efervescentes de ácido acetilsalicílico de 300 mg, a las cuales se les realizó un estudio de estabilidad, para ello se sometieron las tabletas a condiciones de almacenamiento aceleradas según la NOM-073-SSA1-2005 por tres meses. Alternamente se realizó un estudio cinético para predecir el tiempo de caducidad por medio de la ecuación de Arrhenius, dicho estudio consistió en la cuantificación del principio activo en el medicamento por cromatografía de líquidos de alta resolución (CLAR). Para reafirmar estos resultados y evaluar el efecto de la temperatura en la estabilidad del producto, se aplicó un análisis cualitativo por calorimetría diferencial de barrido (CDB). No se obtuvo una variación notable en la concentración de ácido acetilsalicílico en algunas formulaciones, durante el tiempo de estudio de estabilidad acelerada, con esto se demostró la estabilidad química de la molécula en la forma farmacéutica, cuando ha esta se le adiciona bicarbonato de sodio convertido por calentamiento a carbonato de sodio. Desafortunadamente no fue posible aplicar la ecuación de Arrhenius para predecir un tiempo de caducidad, ya que no se tuvo un 50% de degradación del principio activo en ninguna de las formulaciones, durante el tiempo de estudio. Finalmente, se concluyó, en base a los resultados de las pruebas fisicoquímicas y estudios de estabilidad, que la formulación 5 es la mejor optimizada. Como esta formulación cumple con lo establecido en los estudios de estabilidad acelerada indicados en la NOM-073-SSA1-2005, dicha norma establece un período de caducidad tentativo de 2 años a condiciones de almacenamiento normales (25°C y 65%HR).



INTRODUCCION

La optimización de formulaciones tiene como finalidad proporcionar al paciente una forma farmacéutica que asegure la integridad y acción terapéutica del principio activo.

Las tabletas efervescentes tienen la peculiaridad de llevar a cabo una reacción química cuando se disuelven en agua; esta reacción química es conocida como *efervescencia* y se lleva a cabo comúnmente entre un carbonato y un ácido orgánico contenido en este tipo de tabletas. Esta reacción sólo se lleva a cabo si existe agua en el sistema, ya sea por adición intencional de ésta, por captación de agua en el ambiente o bien por el agua contenida en los excipientes, por ello si el producto tiene un leve contenido de agua libre o enlazada, la reacción puede llevarse a cabo provocando liberación de dióxido de carbono.

El ácido acetilsalicílico es una molécula inestable en ambientes húmedos, si la reacción de efervescencia se lleva a cabo prematuramente, la molécula de ácido acetilsalicílico puede degradarse en ácido salicílico y ácido acético, debido a que uno de los productos finales de la reacción de efervescencia es agua. Por esta razón se requiere el desarrollo de una formulación que sea estable durante su producción y almacenamiento; que contenga excipientes que aseguren la integridad de la molécula activa y de la misma forma farmacéutica.

Este trabajo presenta una estrategia para optimizar una formulación de tabletas efervescentes de ácido acetilsalicílico. Esta optimización incluye la fabricación de tabletas efervescentes con diferentes excipientes que proporcionen estabilidad a la pareja efervescente.

También se realizó un estudio de estabilidad según la NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de fármacos y medicamentos, y un método para predecir tiempo de caducidad mediante la ecuación de Arrhenius. Además se empleo un análisis



por DSC para comprobar la estabilidad de los lotes fabricados con las formulaciones propuestas.



OBJETIVO GENERAL.

- ★ Optimizar una formulación de tabletas efervescentes de ácido acetilsalicílico a fin de cumplir con las especificaciones de calidad previamente establecidas.

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

- ★ Hacer una investigación documental acerca de métodos de fabricación y factores que afectan la estabilidad de tabletas efervescentes de ácido acetilsalicílico.
- ★ Definir un plan experimental para optimizar una formulación de tabletas efervescentes de ácido acetilsalicílico.
- ★ Identificar los factores que afectan la estabilidad de tabletas efervescentes de ácido acetilsalicílico
- ★ Seleccionar los excipientes y condiciones de operación del proceso de fabricación que permitan la optimización de tabletas efervescentes de ácido acetilsalicílico.
- ★ Realizar pruebas de estabilidad aplicando lo establecido en la NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de fármacos y medicamentos.
- ★ Establecer un tiempo de caducidad mediante la aplicación de ecuación de Arrhenius.
- ★ Realizar un análisis cualitativo por calorimetría diferencial de barrido, para evaluar la influencia de los excipientes en la estabilidad de las formulaciones propuestas.

MARCO TEORICO



1. GENERALIDADES DE ACIDO ACETILSALICILICO

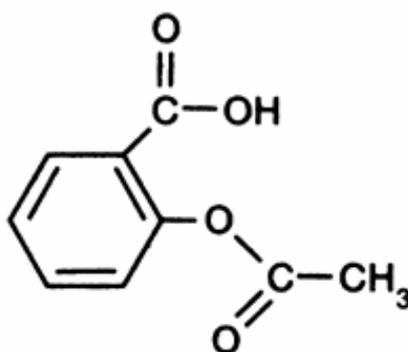
1.1. *Propiedades fisicoquímicas. (Moffat, 1986)*

Sinónimos: ácido acetilsalicílico, acetato de ácido salicílico.

Nombre químico: o-ácido acetilsalicílico, ácido 2-acetiloxibenzoico.

Peso molecular: 180.2 g/mol.

Estructura:



Apariencia y preparación: cristales blancos, comúnmente tabulares o agujas o polvo cristalino blanco. Inodoro o de olor suave; es preparado por síntesis química, por acetilación de ácido salicílico con anhídrido acético usando ácido sulfúrico en la catálisis.

Estabilidad: estable en aire seco pero se hidroliza gradualmente en contacto con la humedad en ácido salicílico y ácido acético. En agua caliente la molécula tiene una descomposición. (www.chemicalland21.com., 2004)

Punto de fusión: 143 °C.



Solubilidad: soluble 1 en 300 partes de agua, 1 en 6 de etanol, 1 en 17 de cloroformo y 1 en 20 de éter; soluble en soluciones de acetatos y citratos y, con descomposición, en soluciones de hidróxidos y carbonatos.

Constante de disociación: pKa 3.5 (25°C).

Coefficiente de partición: (octanol/agua pH 7.4) 0.08.

Espectro ultravioleta: Solución ácida - 230nm, 278 nm; solución alcalina- 231 nm, 298 nm.

Cuantificación.

- 1 Cromatografía de gases.
- 2 Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).
- 3 Espectrofotometría UV/Visible.



2. TABLETAS EFERVESCENTES.

2.1. Definición.

Según la FDA las tabletas efervescentes se definen como una “forma farmacéutica sólida que contiene, en adición con el ingrediente activo, mezclas de ácidos (ácido cítrico, ácido tartárico) y bicarbonato de sodio (u otro carbonato), que libera dióxido de carbono cuando se disuelve en agua, esta debe ser disuelta o dispersada en agua antes de su administración”. (www.fda.gov, 2005)

2.2. Ventajas y desventajas.

Los sistemas efervescentes presentan ciertas **ventajas** en comparación con las tabletas convencionales (www.amerilabtech.com):

- ★ Pueden contener altas cantidades de principio activo.
- ★ No tienen problemas de disolución.
- ★ Rápida difusión de sustancias activas.
- ★ Estabilidad de fármacos: fármacos que son inestables cuando son formulados en soluciones acuosas son a menudo más estables en tabletas efervescentes.
- ★ Se pueden dar a pacientes con renuencia a deglutir tabletas convencionales o cápsulas.
- ★ Atractivos colores.
- ★ Agradable sensación de burbujeo.

Como toda forma farmacéutica las tabletas efervescentes también presentan ciertas **desventajas** tales como (www.amerilabtech.com):

- ★ Altos costos de materia prima y empaque primario.



- ★ Condiciones de fabricación especiales (temperatura y HR controlada).
- ★ Contienen altas cantidades de Na⁺ y/o K⁺.
- ★ Inestabilidad en ambientes húmedos.
- ★ Algunas tienen un deficiente enmascaramiento de sabor.

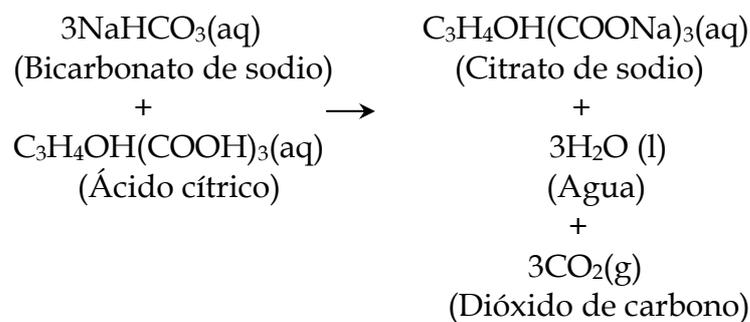
2.3. Reacción efervescente.

La efervescencia es definida como la “producción de burbujas de gas que se desprenden de un líquido como resultado de una reacción química” (Swarbrick, 2002).

Esta reacción química comúnmente se lleva a cabo entre una base (generalmente un carbonato o un bicarbonato) y un ácido orgánico (como el ácido cítrico o tartárico):



Ejemplo:



Esta reacción ocurre espontáneamente cuando el ácido y el carbonato se mezclan en agua, aunque también puede ocurrir en presencia de cantidades pequeñas de agua enlazada o adsorbida en las materias primas. En esta circunstancia, la reacción proseguirá debido a que uno de los productos finales es agua.

En tales sistemas, es prácticamente imposible llevar a cabo más de una saturación atmosférica de la solución con respecto al dióxido de carbono liberado. Si el ácido



se disuelve primero la reacción tiene lugar en la solución saturada próxima a las partículas de bicarbonato no disueltas. Si el bicarbonato disuelve rápidamente, la reacción toma lugar cerca de la superficie del ácido no disuelto. Tales sistemas no favorecen la supersaturación con respecto al dióxido de carbono porque las partículas sólidas actúan como núcleos para la formación de burbujas. (Lieberman, 1980)

2.4. Fármacos para uso en tabletas efervescentes.

Se tienen varias categorías de ingredientes activos:

Fármacos que dificultan la digestión o provocan problemas estomacales. Un ejemplo común es el carbonato de calcio. En una tableta o polvo normal, el carbonato de calcio se disuelve en el ácido del estómago y este es transportado al sistema digestivo para la absorción. (Lee, 2004)

Sin embargo, el carbonato de calcio libera dióxido de carbono cuando se disuelve en tracto gastrointestinal, lo que usualmente provoca gases en el estómago. Por otra parte, los ancianos tienen un menor contenido de ácido en el estómago, y la tableta puede pasar por el estómago sin disolverse, lo cual puede provocar una constipación. Si el carbonato de calcio es tomado en una formulación efervescente, el calcio se disuelve en agua, y es fácilmente absorbido y no se presenta un exceso de gas o una constipación. (Lee, 2004)

Fármacos que son sensibles al pH, tales como los aminoácidos y antibióticos. El bajo pH del estómago puede causar que un ingrediente activo se modifique y baje su actividad, o causar una completa inactivación. Los ingredientes efervescentes, sin embargo, pueden amortiguar la solución agua-activo para que el pH estomacal aumente (volviéndose menos ácido) y esto previene la degradación o inactivación del principio activo. Este efecto amortiguador (vía



carbonatación) induce un vaciamiento estomacal rápido (usualmente en 20 minutos) en el intestino delgado. (Lee, 2004)

Fármacos que se requieren en grandes dosis. Una tableta efervescente puede incluir más de 2 g de un ingrediente activo soluble en agua en una sola dosis. (Lee, 2004)

Fármacos que son sensibles a la luz, oxígeno o humedad. Algunas vitaminas entran en esta categoría. Una formulación efervescente generalmente debe de tener menos de 0.5% de agua libre. (Lee, 2004)

2.5. Excipientes para tabletas efervescentes.

2.5.1. Características generales.

Generalmente, las principales consideraciones para la producción de tabletas convencionales son aplicables para la producción de tabletas efervescentes. En lo que se refiere ha compresibilidad y compactabilidad de los excipientes las consideraciones son similares, ya que el proceso de compactación es igual. Sin embargo, se debe considerar que si se tiene una muy baja compactabilidad no se puede compensar con el uso de un aglutinante, porque este prevendría una rápida disolución de la tableta efervescente (Swarbrick, 2002). Una propiedad muy importante para productos efervescentes es la isoterma de absorción/desorción de humedad de las materias primas, ya que la reacción puede ocurrir en presencia de pequeñas cantidades de agua ligada o adsorbida por éstas. Para prevenir la reacción prematura deben ser usados excipientes con baja humedad.

La solubilidad es otra propiedad de los excipientes especialmente importante. Si los componentes de la tableta no son solubles, la reacción efervescente no



ocurrirá y la tableta no se desintegrara rápidamente; lo ideal es que las velocidades de disolución de los excipientes sean similares.

2.5.2. Fuentes ácidas.

La acidez necesaria para la reacción efervescente puede ser obtenida de 3 fuentes: ácidos comestibles, anhídridos ácidos y sales ácidas. Los más comunes son los ácidos comestibles.

2.5.2.1 Ácidos comestibles.

➤ Ácido cítrico.

El ácido cítrico se encuentra disponible como polvo cristalino translúcido o blanco, o bien como granulado fino (con flujo libre), es inodoro y tienen un fuerte sabor ácido. Se encuentra disponible en su forma anhidra o monohidratada. Es soluble en menos de 1 parte de agua y 1 en 1.5 partes de etanol (Swarbrick, 2002). El ácido cítrico es muy higroscópico, debe prevenirse la exposición a humedad y el almacenaje en áreas con alta humedad si es removido de su contenedor original no es recomendable reempacarlo. (Lieberman, 1980)

➤ Ácido tartárico.

El ácido tartárico también es empleado en algunas formulaciones efervescentes. Es soluble 1 en 0.75 partes de agua, y 1 en 2.5 partes de alcohol. Este absorbe cantidades insignificantes de humedad a HR menores a 65%, pero a HR mayores, aproximadamente a 75%, absorbe cantidades considerables de humedad (Swarbrick, 2002). Estudios indican que el ácido tartárico se comporta de manera similar al ácido cítrico anhídrido.



El ácido tartárico forma más dióxido de carbono que el ácido cítrico y el ácido ascórbico, en combinación con el bicarbonato de sodio, por lo cual, el tiempo de desintegración puede disminuir.

➤ Ácido ascórbico.

Este se encuentra como polvo cristalino blanco o ligeramente amarillo. No es higroscópico. Bajo la exposición a la luz, gradualmente se oscurece. Es soluble 1 en 3.5 partes de agua y 1 en 50 partes de etanol (Swarbrick, 2002). La liberación de CO_2 con NaHCO_3 , es comparable con la producida con el ácido cítrico. Debido a que es menos higroscópico es posible la producción de tabletas efervescentes en un área no acondicionada.

➤ Ácido fumárico.

Polvo cristalino o agujas blancas. Este es soluble 1 en 222 partes de agua y 1 en 28 partes de etanol (Swarbrick, 2002). No es una sustancia higroscópica pero no es comúnmente usado en formulaciones efervescentes debido a su baja solubilidad.

2.5.2.2. *Anhídridos ácidos.*

Se ha investigado sobre el uso de estos excipientes en formulaciones efervescentes. Su importancia radica en que cuando son mezclados con agua, éstos se hidrolizan en el ácido correspondiente, que puede reaccionar con el carbonato para producir efervescencia. Un ejemplo de este tipo de material es el *anhídrido succínico* y el *anhídrido cítrico*. (Swarbrick, 2002)

2.5.2.3 *Sales ácidas.*

➤ Fosfato sódico dihidrogenado.

También llamado fosfato monosódico. Es muy soluble en agua, produce una solución ácida con pH 4.5. Reacciona fácilmente con carbonatos o bicarbonatos para producir efervescencia. (Swarbrick, 2002)



➤ Pirofosfato dihidrogenado disódico.

También llamado pirofosfato ácido de sodio; éste es muy soluble en agua, produciendo una solución ácida. (Swarbrick, 2002)

➤ Citrato de sodio dihidrogenado.

Es una sustancia no higroscópica. La patente española 386428 sugiere el uso de citrato dihidrogenado de sodio para la preparación de tabletas efervescentes y polvos que sean estables frente al aire húmedo normal, según lo dicho en éste trabajo se resolvieron problemas de humedad al utilizar este componente en calidad de fuente ácida. También indica que el citrato dihidrogenado de sodio puro no es higroscópico bajo condiciones normales e incluso con 80% de humedad relativa del aire y a 40°C no absorbe nada de agua (Boehringer, 1970).

➤ Citrato disódico hidrogenado.

Es no higroscópico por abajo de aproximadamente 93% HR/20°C (Swarbrick, 2002).

2.5.3. Fuentes de dióxido de carbono.

Para este propósito se utilizan carbonatos y bicarbonatos, aunque estos últimos son más utilizados. A continuación se mencionan los materiales más usados para este fin.

➤ Bicarbonato de sodio.

Este bicarbonato es el más ampliamente usado en sistemas efervescentes. Es un polvo cristalino con un leve sabor salino. Es completamente soluble en agua (1 parte en 11 partes de agua a 20°C) y no higroscópico. El rendimiento de dióxido de carbono es de aproximadamente 52% de su peso. A HR por debajo de 85% a temperatura ambiente, la humedad contenida es menor al 1%, sin embargo a HR



mayores del 85% rápidamente absorbe una cantidad excesiva de agua y se puede activar su descomposición. Cuando es calentado de 250-300°C, el NaHCO_3 se descompone y se convierte en carbonato de sodio anhidro (Swarbrick, 2002).

➤ Carbonato de sodio.

Este también es ampliamente utilizado en sistemas efervescentes debido a que es muy soluble en agua y además exhibe un efecto estabilizante cuando es utilizado en tabletas efervescentes, debido a que tienen la propiedad de absorber la humedad, previniendo la iniciación de la reacción efervescente (Lieberman, 1980). Comercialmente se encuentra disponible como anhidro, monohidratado o decahidratado, la diferencia es que la forma anhidra si es higroscópica. Debido a su alto pH (pH 11.5 en solución acuosa al 1%) también es usado como agente alcalinizante.

➤ Bicarbonato y carbonato de potasio.

El bicarbonato y carbonato de potasio son menos utilizados que los anteriores, debido a su disponibilidad en el mercado, sin embargo pueden ser una opción considerable cuando en la formulación se requiere la ausencia o el uso limitado de cantidades de sodio (este es el caso de antiácidos). El bicarbonato de potasio es muy soluble en agua. (Swarbrick, 2002)

El uso como desecante del carbonato de potasio ha sido estudiado recientemente en tabletas efervescentes (Wells, 1997), en esta investigación no se utilizó ningún principio activo, pero al parecer el carbonato de potasio puede ser una buena opción para la estabilización de sistemas efervescentes, sin embargo debido a su higroscopicidad hay que tener especial cuidado en el manejo y fabricación de los productos.



➤ Carbonato de calcio.

El carbonato de calcio también puede ser usado como fuente de dióxido de carbono en productos efervescentes. El más usado es el carbonato de calcio precipitado el cual es un polvo fino blanco. Es prácticamente insoluble en agua y etanol (95%); es no higroscópico. El carbonato de calcio es altamente denso, por lo cual no es un material muy compresible. (Swarbrick, 2002)

En un estudio realizado por Lötter et. al. (1995) en tabletas efervescentes de multi-vitamínicos se identificaron productos insolubles formados de la reacción entre el ácido cítrico y el carbonato de calcio después de la disolución de las tabletas.

➤ Carbonato glicina de sodio.

Este material es un complejo de ácido aminoacético y carbonato de sodio. Este material presenta algunas ventajas sobre otras fuentes de dióxido de carbono, entre ellas tenemos: fácilmente soluble en agua, fácilmente compresible, proporciona buena estabilidad en presencia de trazas de agua. Su bajo rendimiento de dióxido de carbono (18% de su peso) y su alto costo, son una gran desventaja. (Swarbrick, 2002)

2.5.4 .Lubricantes.

Para que un lubricante pueda ser utilizado en formulaciones efervescentes debe ser no tóxico, de buen sabor y muy soluble en agua. Muy pocos lubricantes cuentan con estas características, principalmente la de solubilidad, ya que puede haber sustancias que ha ciertas concentraciones no afectan la desintegración de la tableta, sin embargo su capacidad lubricante disminuye considerablemente. (Swarbrick, 2002)



Los estearatos que son comúnmente usados en formulaciones convencionales, raramente son usados en tabletas efervescentes, ya que su uso resulta en incompleta disolución, formación de espuma, sabor jabonoso, etc. Además su uso en concentraciones normales puede provocar que la tableta se vuelva hidrofóbica, lo que se vincula con una disolución muy lenta.

Una combinación de 4% de polietilenglicol 6000 y 0.1% de estearil fumarato de sodio proporcionan buena lubricación en tabletas de ácido ascórbico por compresión directa. (Swarbrick, 2002)

El lubricante usado en formulaciones efervescentes puede combinar propiedades hidrofóbicas e hidrofílicas para lograr una buena lubricación y un corto tiempo de desintegración (Swarbrick, 2002). Un lubricante medianamente polar como la L-leucina puede proporcionar esta propiedad. Se ha considerado el uso de L-leucina molida y en *spray dried* para tabletas efervescentes por compresión directa (Röscheisen, 1995). La mayor desventaja del uso de L-leucina es su alto costo.

En estudios recientes de optimización se ha considerado el uso de 2% de L-leucina y 3% polietilenglicol 6000 en *spray dried* como lubricante para tabletas efervescentes por compresión directa. (Rotthäuser, 1998)

Algunos surfactantes como el lauril sulfato de sodio puede proporcionar buena lubricación a ciertas concentraciones.

Productos que contienen ácido acetilsalicílico en cristales generalmente no requieren el uso de lubricantes. (Lieberman, 1980)



2.5.5. *Deslizantes.*

Gracias a que en la producción de tabletas efervescentes se utilizan materiales de libre flujo, usualmente no es necesario el uso de deslizantes.

2.5.6. *Antiadherentes.*

Los antiadherentes no son utilizados en productos efervescentes. La adherencia del polvo o granulado en los punzones puede corregirse utilizando discos, por ejemplo, de politetrafluoretileno o poliuretano en la superficie del punzón. (Swarbrick, 2002)

2.5.7. *Aglutinantes.*

Los aglutinantes aparte de cumplir con su función, impiden una rápida desintegración de la tableta efervescentes, por ello no son comúnmente usados en estas formas farmacéuticas. Además los aglutinantes más utilizados en tabletas convencionales, como las celulosas, gelatinas y almidones tienen una baja solubilidad y un alto contenido de agua. Si es necesario el uso de aglutinante se recomienda aquellos que son solubles en agua, como la polivinilpirrolidona. El PEG 6000 puede funcionar como aglutinante y lubricante. (Swarbrick, 2002)

2.5.8. *Desintegrantes.*

Generalmente los desintegrantes no son utilizados en tabletas efervescentes, ya que la mayoría de ellos son insolubles o poco solubles. (Swarbrick, 2002)



2.5.9. *Diluentes.*

Debido a la naturaleza de los ingredientes en tabletas efervescentes, el uso de diluentes no es necesario o si se requiere se usa en pequeñas cantidades. Un diluyente apropiado debe proporcionar buena compresibilidad, buena solubilidad y no ser higroscópico. (Swarbrick, 2002)

2.5.10. *Edulcorantes.*

La sacarosa y otros edulcorantes naturales, tales como sorbitol, pueden ser utilizados en productos efervescentes. La sacarina y sales de sodio y calcio, al igual que el aspartame son usados como edulcorantes en formulaciones efervescentes. (Swarbrick, 2002)

2.5.11. *Saborizantes.*

Los saborizantes utilizados en tabletas efervescentes deben ser solubles en agua o dispersables en ella. (Swarbrick, 2002)

2.5.12. *Colorantes.*

Se pueden agregar colorantes solubles en agua, sin embargo se debe considerar la variación de color en función del pH antes de considerar su uso. (Swarbrick, 2002)

2.5.13. *Surfactantes.*

El uso de surfactantes está permitido para tabletas efervescentes, siempre y cuando se considere la posible formación de espuma que éstos pueden ocasionar. (Swarbrick, 2002)



2.5.14. *Agentes antiespuma.*

Los agentes antiespuma normalmente no se usan en productos efervescentes. Sin embargo si es necesario su uso puede considerarse el uso de polidimetilsiloxano. (Swarbrick, 2002)

2.6. *Condiciones de operación en la fabricación de tabletas efervescentes.*

Para la fabricación de productos efervescentes se requiere un cuidadoso control del ambiente. Generalmente se requiere un área controlada con un máximo de 25% de HR y una temperatura menor o igual a 25°C (Lieberman, 1980) para no tener problemas causados por la humedad ambiental.

Las tabletas efervescentes pueden fabricarse por varios métodos, ya que el equipo utilizado para fabricar tabletas convencionales puede ser utilizado para fabricar tabletas efervescentes, siempre y cuando se tengan un control adecuado de las áreas.

2.6.1. *Granulación vía húmeda.*

El principio para preparar tabletas efervescentes por granulación es básicamente el mismo que para las tabletas convencionales. La granulación húmeda para efervescentes puede ser preparada de 3 diferentes maneras: con el uso de calor, con líquidos no reactivos y con líquidos reactivos. (Lieberman, 1980)

a) Con calor.

Este método involucra la liberación de agua de los ingredientes hidratados de la formulación por medio de calentamiento (aprox. a 100°C). El ingrediente hidratado que a menudo se utiliza es el ácido cítrico. Este proceso es muy esporádico y difícil de controlar. (Lieberman, 1980)



b) Con líquidos no reactivos.

Este método es el más comúnmente usado y el procedimiento es similar al utilizado en tabletas convencionales. Generalmente se utiliza etanol o isopropanol, líquidos en los cuales no son solubles los ingredientes efervescentes ni muchos otros excipientes. Los líquidos de granulación son adicionados a los componentes premezclados de la formulación, y se sigue el mezclado hasta tener una distribución uniforme del líquido. Posteriormente la mezcla se seca y una vez seca se le reduce al tamaño de partícula deseado para continuar con la operación de tableteado. Un ejemplo de este procedimiento se presenta a continuación en la tabla 1.

Tabla 1. Ingredientes de una formulación para tabletas efervescentes de limpieza dental. (Lieberman, 1980)

INGREDIENTE	CANTIDAD (g)
1) Monopersulfato de potasio	800
2) Ácido cítrico anhidro (granular)	575
3) Bicarbonato de sodio (granular)	800
4) Cloruro de sodio	320
5) Perborato monohidratado de sodio	320
6) Sulfato de sodio	225
7) Polivinilpirrolidona	100
8) Alcohol isopropílico	170
9) Lauril sulfato de sodio	10
10) Color	2
11) Aceite de menta	16
12) Estearato de magnesio	20

En un mezclador planetario adicionar el bicarbonato de sodio, el cloruro de sodio, el perborato monohidratado de sodio, el sulfato de sodio y la polivinilpirrolidona, mezclar.



Adicionar el alcohol isopropílico y mezclar hasta que la masa este uniforme. Extender la masa en una charola con profundidad de aproximadamente 2.5 cm. Secar en un horno de lecho fluido a 68°C por 16 hrs. Pasar el granulado por malla 18 con ayuda de un granulador oscilante. En un mezclador de cubo poner el monopersulfato de potasio y el ácido cítrico anhidro y mezclar. Adicionar 1500 g de polvo granulado y mezclar hasta homogenizar. Distribuir el lauril sulfato de sodio, el colorante y el aceite de menta en 265 g del granulado y adicionar al mezclador de cubo. Mezclar vigorosamente. Adicionar el estearato de magnesio y mezclar bien. Tabletear siguiendo las siguientes especificaciones: tabletas con cara plana y orillas biseladas, diámetro de 2.5 cm, peso de 3.19 g. Colectar y empaclar las tabletas en laminado de aluminio. (Lieberman, 1980)

Una ventaja de la granulación con líquidos no reactivos es que no todos los ingredientes de la formulación necesitan estar en contacto directo con los líquidos de granulación o con el calor del proceso de secado. En algunas formulaciones es más conveniente mezclar por separado la pareja efervescente para evitar una reacción. Componentes termolábiles pueden ser adicionados después de la granulación. (Lieberman, 1980)

Las desventajas de este método son que después de la granulación pueden requerirse otros procesos y que los vapores de los líquidos granulantes pueden ser peligrosos y pueden ser inhalados o condensarse y precipitar. (Lieberman, 1980)

c) Con líquidos reactivos.

Un agente granulante muy efectivo para mezclas efervescentes es el agua. Este proceso de granulación está basado en la adición de pequeñas cantidades de agua (0.1-0.5 %). En la práctica, el agua es generalmente adicionada en forma de un fino *spray* a componentes seleccionados de la formulación mientras se mezcla en un mezclador de listones. Cuando se tiene una distribución del agua, los componentes restantes son adicionados con un mezclado apropiado para que el agua se distribuya en la masa. Los componentes a los cuales es adicionada el



agua, deben liberar fácilmente el agua adsorbida para el resto de la formulación. Después que se ha completado la granulación, el granulado es transferido directamente a la tableteadora y tableteado mientras esta húmeda. Después las tabletas son secadas en un horno. Gradualmente la tableta va adquiriendo dureza. (Lieberman, 1980)

Una desventaja de este método es que ingredientes susceptibles al ataque de humedad o de calor no pueden ser usados.

En la tabla 2 se presenta un ejemplo que describe este método.

Tabla 2. Ingredientes de una formulación de tabletas efervescentes para suplemento de potasio. (Lieberman, 1980)

INGREDIENTES	CANTIDAD (g)
1) Bicarbonato de potasio (granular)	2500
2) Ácido aminoacético	50
3) Ácido cítrico anhidro (granular)	2100
4) Sabor limón (<i>spray-dried</i>)	50
5) Color limón	3
6) Aceite mineral ligero	40
7) Agua	10

En una charola distribuir completamente el aceite mineral ligero en 400g de bicarbonato de potasio. Mezclar el ácido aminoacético, el sabor limón y el colorante con 100 g de bicarbonato de potasio. En un mezclador planetario, adicionar el agua y el ácido cítrico anhidro, mezclar. Adicionar lentamente con mezclado 2000g de bicarbonato de potasio y la premezcla de saborizante-colorante. Mezclar completamente. Adicionar la premezcla de aceite mineral ligero. Mezclar completamente. Tabletear siguiendo las siguientes especificaciones: tabletas con cara plana y orillas biseladas, diámetro de 2.5 cm, peso de 4.74 g. Estabilizar en un horno de lecho fluido a 70°C por 2 hrs. Enfriar y empacar en aluminio *foil*. (Lieberman, 1980)



2.6.2. Granulación vía seca.

Este tipo de granulación es adecuada cuando los componentes de la formulación no pueden ser granulados por vía húmeda y que requieren precompresión para aumentar la densidad o excluir el aire atrapado debido a la porosidad.

Para realizar este método se requiere de equipo especial conocido como compactador de rodillo o *Chilsonador*. En la tabla 3 se muestra los componentes de una formulación en la que se aplica éste método y a continuación se mencionan los pasos del proceso de elaboración de las tabletas

Tabla 3. Ingredientes de una formulación de tabletas efervescentes lavatrastes. (Lieberman, 1980)

INGREDIENTES	CANTIDAD (g)
1) Bisulfito de sodio	1200
2) Bicarbonato de sodio	250
3) Detergente	30
4) Color	2
5) Fragancia (aceite)	10

En una charola dispersar el colorante en la fragancia usando la técnica de dilución geométrica. Pasar 600 g de bisulfito de sodio en un mezclador de cubo. Adicionar la mezcla color-fragancia y mezclar por 1 minuto. Adicionar 20 g de detergente y mezclar por 1 minuto. Adicionar 600 g de bisulfito de sodio y mezclar por 2 minutos. Pasar por el compactador de rodillos para densificar. Granular las hojas compactadas o *slugs* pasándolas por malla 12. Pasar el granulado al mezclador y adicionar 10 g de detergente. Mezclar completamente Comprimir para obtener tabletas con peso de 149.2 g, 7 cm de diámetro y 2.3 cm de grosor. Empacar en forma individual en aluminio *foil*. (Lieberman, 1980)



Otro procedimiento de granulación seca es el *slugging*; para este procedimiento es necesario mezclar los componentes y tabletear para formar *slugs* o tabletas grandes, posteriormente estos *slugs* son molidos hasta obtener el granulado deseado.

2.6.3. Compresión directa.

Algunos productos efervescentes son apropiados para producirse por compresión directa (por ejemplo aquellos que contienen ácido acetilsalicílico). La compresión directa requiere de una cuidadosa selección de materias primas para lograr un libre flujo, sin agregación y una mezcla de fácil compresión. (Lieberman, 1980)

2.7. Evaluaciones para tabletas efervescentes.

La evaluación para tabletas efervescentes puede dividirse en propiedades físicas y químicas. En este caso sólo se mencionaran las más importantes.

2.7.1. Propiedades físicas.

2.7.1.1. Tiempo de desintegración.

El tiempo de desintegración y disolución son características muy importantes en tabletas efervescentes. Una buena formulación de tableta efervescente debe desintegrarse y disolverse dentro de 1 a 2 min, dando como resultado una solución clara, en donde los residuos insolubles deben ser mínimos.

La prueba de desintegración consiste en poner la tableta en un volumen de agua estándar a una temperatura inicial específica, y tomar el tiempo de desintegración. El volumen y la temperatura del agua depende del tipo de



producto a probar, por ejemplo si se trata de un analgésico o antiácido lo recomendado es un volumen de 120-180 ml a una temperatura de 15-25°C.

La farmacopea europea menciona que el tiempo de desintegración para tabletas efervescentes debe ser no mayor a 5 min en agua a una temperatura de 15-25°C. (European Pharmacopoeia, 1999)

2.7.1.2. Dureza y friabilidad.

Estos factores son muy importantes durante el envasado del producto, ya que, para lograr una desintegración rápida el producto no debe tener mucha dureza y por lo tanto la friabilidad es alta. Debido a esto las tabletas efervescentes fácilmente se despostillan de las orillas durante su manejo, sin embargo puede tenerse dureza suficiente para evitar en gran medida ese problema, por ejemplo, para el producto fabricado en ésta tesis se utilizaron durezas de 4 a 5 kp, teniendo una friabilidad no mayor a 2 %.

Estas son las propiedades físicas más influyentes en tabletas efervescentes, sin embargo, cuando se fabrican este tipo de formas farmacéuticas también deben considerarse las pruebas de variación de masa, el diámetro y espesor.

2.7.2. Propiedades químicas.

2.7.2.1. Medición de pH.

Una propiedad química muy interesante, y que en formas farmacéuticas sólidas sólo es aplicable a tabletas efervescentes, es el pH de la solución final. Debido a la naturaleza de los componentes efervescentes, al disolver la tableta se forman sistemas amortiguados. La medición de pH en la solución es un indicativo de la buena distribución de las materias primas en la tableta. Una extensa variación en



el pH de tableta a tableta indica una mala homogenización durante el mezclado o el granulado (Lieberman, 1980). El pH de la solución también es importante por razones de sabor, por ejemplo, muchos productos antiácidos tiene un pH ligeramente ácido esto aumenta su sabor, particularmente si se usan saborizantes cítricos.

2.7.2.2. *Uniformidad de contenido.*

Cuando el contenido de fármaco en la tableta es muy pequeño debe tenerse especial atención en cuanto a la uniformidad. Una variación del 10% de la cantidad teórica del principio activo es aceptable. (Lieberman, 1980)



3. ESTABILIDAD.

La estabilidad se define como “la capacidad de un fármaco o un medicamento de permanecer dentro de las especificaciones de calidad establecidas, en el envase que lo contiene durante su periodo de vida útil”. (NOM-073-SSA1-2005)

La estabilidad de las tabletas efervescentes puede ser discutida desde dos puntos: por una parte se tiene la estabilidad del principio activo y por otra la del sistema efervescente. Dependiendo de la molécula activa que se trate, un problema puede llevar a otro; por ejemplo, en este trabajo de tesis se tiene el problema de la degradación del principio activo, sin embargo esta degradación está a su vez relacionada con la reacción prematura que se lleva a cabo entre las fuentes efervescentes.

El gran problema de las tabletas efervescentes es desde luego la humedad, ya que sólo basta con una pequeña cantidad de agua para que la reacción se lleve a cabo. Desafortunadamente, varios de los excipientes comúnmente empleados para estas formas farmacéuticas pueden ser higroscópicos y después de cierto tiempo la forma farmacéutica puede absorber humedad si no es empacada correctamente.

Para la fabricación de tabletas efervescentes se requieren materias primas anhidras, de lo contrario pueden tenerse serios problemas de estabilidad, por la absorción o adsorción de humedad del ambiente.

Algunos materiales, como las sales de citrato anhidras, forman hidratos estables y actúan como desecantes internos, lo cual aumenta la estabilidad de la tableta bajo ciertas condiciones. Finamente dividido el carbonato de sodio anhidro ha mostrado ser un efectivo agente estabilizante de tabletas efervescentes cuando es incorporado en la formulación cerca de 10% p/p de la concentración de



bicarbonato de sodio. El efecto estabilizante de este se debe a que esta sal absorbe trazas de agua libre presente en la tableta, dando como resultado formas hidratadas estables. (Lieberman, 1980)

La composición efervescente mejora notablemente su estabilidad si el bicarbonato de sodio es en parte convertido al correspondiente carbonato. Usualmente el grado de estabilidad deseado se logra con la conversión de 2-10% del peso del bicarbonato a carbonato (U.S. Patent 3,105,792). La adición de carbonato de sodio no proporciona el mismo grado de estabilidad. Una explicación para el efecto estabilizante causado por el calentamiento del bicarbonato puede ser la distribución uniforme del carbonato en la superficie del bicarbonato con lo que se aumenta la eficiencia de barrido de agua en la formulación. Otra explicación es que el carbonato formado por la ruptura de los cristales de bicarbonato sería mucho más fino que adicionar cristales de carbonato de sodio. Una tercera explicación es que al tener las dos sales el barrido de agua es mejor que solo teniendo al carbonato. (Swarbrick, 2002)

3.1 Estabilidad de tabletas efervescentes de ácido acetilsalicílico.

Un problema muy importante que se presenta en las tabletas efervescentes de ácido acetilsalicílico es la formación de complejos coloridos. Estos complejos se forman en la superficie de la tableta y provocan mal aspecto a esta.

El problema se da inicialmente por la hidrólisis del ácido acetilsalicílico debido al contenido de humedad en las materias primas o a la formación de agua que se da en la reacción efervescente. Este ambiente húmedo provoca que el principio activo, el cual es hidrolábil, tenga una excesiva degradación (Fig. 1), lo cual, como ya se mencionó, provoca que las propiedades organolépticas del producto sean desagradables.

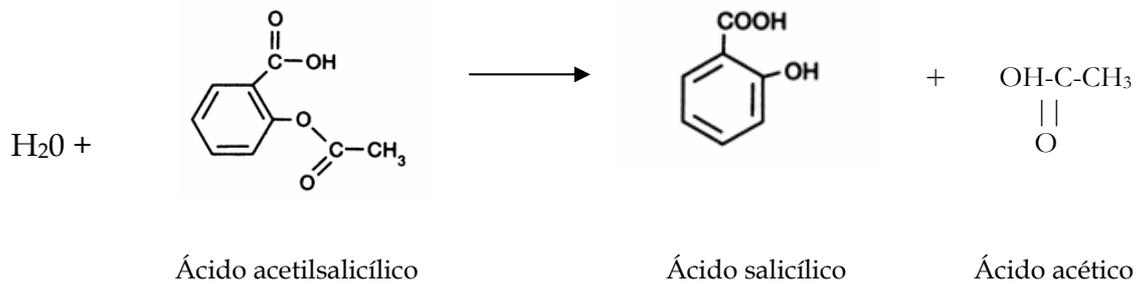


Figura 1. Reacción de degradación de ácido acetilsalicílico.

La producción de ácido salicílico provoca un moteado en las tabletas debido a la reacción que se da entre este y el hierro presente en el carbonato de calcio y en menor grado en el bicarbonato de sodio.

En la figura 2 y 3 se presenta dicho mecanismo de reacción (Tomida, 1999):

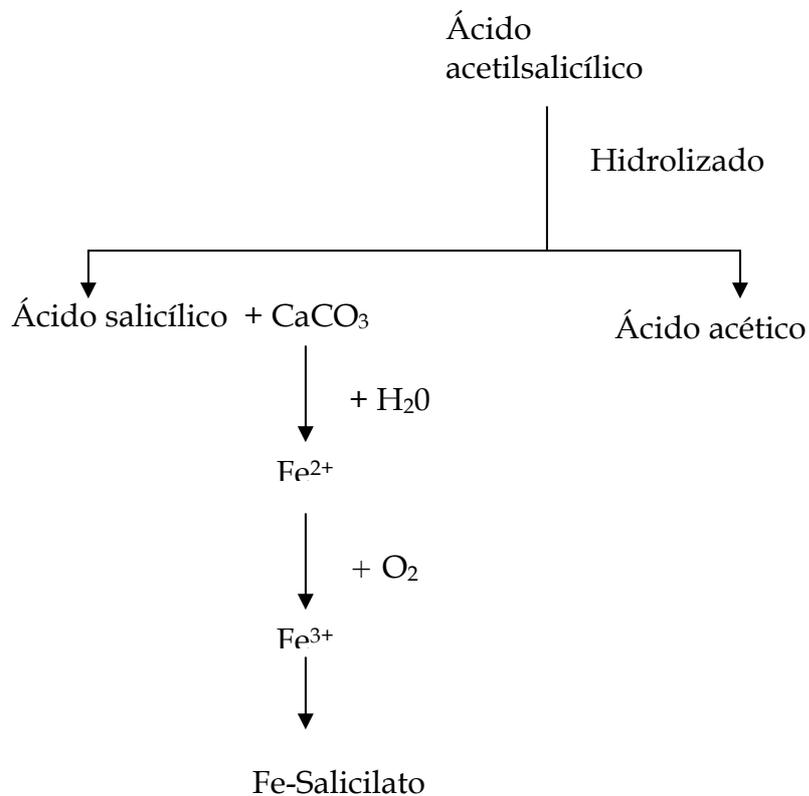


Figura 2. Mecanismo de generación de puntos rosas en la superficie de la tableta efervescente (Tomida, 1999).

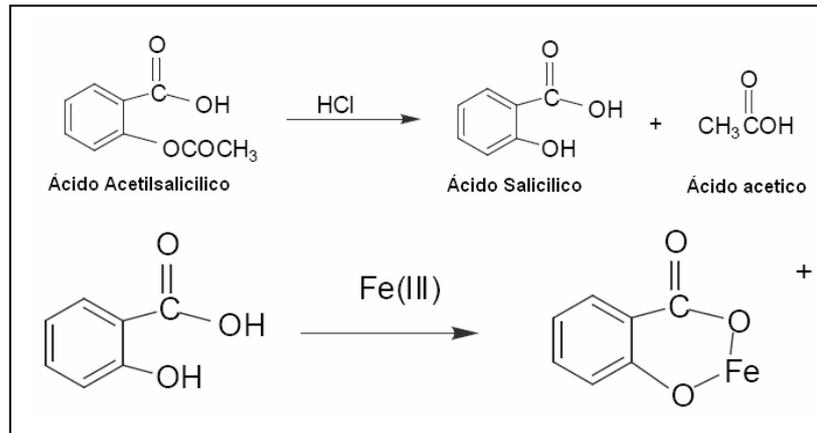


Figura 3. Reacción de degradación del ácido acetilsalicílico. El ácido salicílico en presencia de Fe(III) forma un complejo colorido que es afectado por el pH del medio. (<http://oxygen.chem.uidaho.edu/ifcheng/seminars/salicyl-3.ppt>)

En este mecanismo de reacción primero, el ácido acetilsalicílico es hidrolizado en ácido salicílico y ácido acético debido a la humedad presente en la tableta. Segundo, el ácido salicílico, junto con el agua, extraen los iones de hierro de los carbonatos. Tercero, el Fe^{2+} extraído se oxida en Fe^{3+} y este forma un quelato con el ácido salicílico, el cual produce la coloración rosa. El mal olor es producido por el otro producto de degradación, ácido acético. (Tomida, 1999)

3.2. Estudios de estabilidad.

3.2.1. Definición.

Pruebas que se efectúan a un fármaco o a un medicamento por un tiempo determinado, bajo la influencia de temperatura, humedad o luz en el envase que lo contiene. (NOM-073-SSA1-2005)



3.2.2. *Objetivo.*

El objetivo de los estudios de estabilidad, es proporcionar evidencia documentada de como la calidad de un fármaco o un medicamento varía con el tiempo, bajo la influencia de factores ambientales como: temperatura, humedad o luz. Los estudios permiten establecer las condiciones de almacenamiento, periodos de reanálisis y vida útil. (NOM-073-SSA1-2005)

3.2.3. *Tipos de estudio de estabilidad.*

Básicamente se pueden agrupar tres metodologías generales (Sarabia, 2001):

1. Métodos de vida de estante; siendo aquellos estudios de estabilidad a largo plazo.
2. Métodos cinéticos isotérmicos; en el que se encuentran los estudios de estabilidad acelerada.
3. Métodos cinéticos no isotérmicos; entre los cuales se encuentran los estudios de ciclado, entre otros.

3.2.3.1. *Métodos de vida de estante o vida de anaquel.*

Es el método más clásico; para ello se seleccionan de la producción toda una serie de muestras conocidas como lotes testigos, las cuales son almacenadas en las mismas condiciones prescritas por el fabricante. Posteriormente, se selecciona un método analítico específico apropiado y las muestras son valoradas periódicamente organoléptica, química o microbiológicamente, siendo registrados estos resultados hasta que se observa una pérdida de potencia por debajo de lo establecido (generalmente 10%), o hasta que las características organolépticas no permisibles o límites de productos de descomposición son alcanzados, no debiendo permanecer por más de 5 años en el mercado, bajo ninguna circunstancia. (Sarabia, 2001)



Al final del período en estudio se puede conocer mediante el análisis de varios lotes la fecha de vencimiento del producto en cuestión. (Sarabia, 2001)

La principal limitante de este método es la cantidad de tiempo necesario empleado para poder conocer la fecha de vencimiento.

3.2.3.2. Métodos cinéticos isotérmicos.

En este caso se aplican los principios de la cinética química, tomando en cuenta que la velocidad de reacción aumenta con la temperatura. (Sarabia, 2001)

Los métodos cinéticos permiten realizar el estudio de estabilidad en un tiempo mucho más corto que el empleado en la vida de estante y así obtener resultados confiables en un período razonable. Para ello se colocan las muestras en cámaras a diferentes temperaturas y se van realizando valoraciones en el tiempo hasta alcanzar una concentración del producto final cercana al 50% (la cual puede ser menor en dependencia del tiempo necesario para alcanzarla o de otros factores) y se obtienen una serie de datos de concentración contra tiempo.

Dentro de los métodos isotérmicos se encuentran los estudios de estabilidad acelerada. (Sarabia, 2001)

3.2.3.2.1. Estudios de estabilidad acelerada.

La NOM-073-SSA1-2005 los define como “estudios diseñados bajo condiciones exageradas de almacenamiento para incrementar la velocidad de degradación química, biológica o los cambios físicos de un fármaco o de un medicamento”.

Esta misma norma indica que los estudios de estabilidad acelerada para un medicamento conocido se deben hacer según la tabla 4.



Tabla 4. Condiciones de estudio para estabilidad acelerada según la NOM-073-SSA1-2005.

Tipo de estudio	Condiciones de almacenamiento	Periodo Mínimo	Frecuencia de Análisis
Estabilidad acelerada	40°C +/- 2°C / 75% +/- 5% HR	3 meses	0, 1 y 3 meses
Estabilidad a condición intermedia	30°C +/- 2°C / 65% +/- 5% HR	6 meses	0, 3 y 6 meses
Estabilidad a largo plazo	25°C +/- 2°C / 60% +/- 5% HR o 30°C +/- 2°C / 65% +/- 5% HR	12 meses	0, 3, 6, 9 y 12 meses

La norma oficial mexicana indica que si los estudios de estabilidad, bajo las condiciones establecidas en la tabla 4, son satisfactorios se otorga una vida útil tentativa de 24 meses.

3.2.3.3. Métodos cinéticos no isotérmicos.

Estos métodos son de reciente aplicación y se diferencian en que, en este caso, se aplica un aumento constante de temperatura en el tiempo a la misma muestra, según un programa de tiempo predeterminado de acuerdo a una relación matemática que puede ser lineal, cóncava o convexa. (Sarabia, 2001)

Con la aplicación de este aumento programado de temperatura, se hace una corrida extrayendo las muestras a intervalos de tiempo programado, lo que permite construir posteriormente las curvas de concentración *vs.* tiempo. (Sarabia, 2001)



El tratamiento cinético matemático de los datos es en general bastante complejo. Hay numerosas variantes de éstos métodos en la literatura, pero son más imprecisos que los dos anteriores y requieren de una mayor habilitación experimental. (Sarabia, 2001)

3.2.4. Métodos cinéticos para predecir la estabilidad.

Las pruebas de estabilidad de formas farmacéuticas durante las primeras etapas de su desarrollo o dentro de la optimización, tienen por objetivo establecer la vida media del producto. Para determinar vidas medias a temperatura ambiente, las pruebas de estabilidad son frecuentemente realizadas en condiciones de estrés para acelerar el proceso de degradación. (Sungthongjeen, 2004)

La estabilidad de una formulación farmacéutica y sus ingredientes puede ser predicha mediante ecuaciones cinéticas. Estas ecuaciones posibilitan el cálculo de la velocidad y grado de descomposición mediante la sustitución de valores adecuados para temperatura, concentración inicial, presión, tiempo, pH, etc. De esta manera, la estabilidad de un medicamento o fármaco puede ser caracterizado por la velocidad a la cual ocurre la descomposición. (Sarabia, 2001)

3.2.4.1. Método empírico.

Establece que por cada 10°C de aumento de la temperatura se duplica el valor de la velocidad de reacción (Sarabia, 2001): por ejemplo, si una reacción a 45°C tiene un tiempo de vida media de 20 días, a 55°C el tiempo de vida media será de 10 días aproximadamente. Este criterio es muy práctico para programar las experiencias. El método es, en cambio, muy peligroso si con él se quieren hacer predicciones no corroboradas por experiencias. Se trata entonces, de un criterio valioso en la programación de las experiencias, pero totalmente inaceptable para predecir períodos útiles.



3.2.4.2. Método del coeficiente de temperatura (Q_{10})

La regla Q establece que la velocidad de degradación de un producto disminuye por un factor constante Q_{10} cuando la temperatura de almacenamiento disminuye 10 °C. (Sarabia, 2001)

El coeficiente de temperatura Q_{10} se define como el cociente entre la velocidad de reacción a cierta temperatura y la velocidad de reacción a una temperatura 10°C inferior. Por cálculos sucesivos se puede llegar a obtener la velocidad de reacción a la temperatura deseada y, en consecuencia, el $t_{90\%}$ a 25°C. (Sarabia, 2001)

El método Q_{10} , basado en la energía de activación, es independiente del orden de reacción y se describe como:

$$Q_{10} = e^{[(E_a/R)(1/T+10)-(1/T)]}$$

Donde E_a = energía de activación.

R = constante de los gases

T = temperatura absoluta.

La expresión Q_{10} es una razón de dos constantes de velocidad de reacción diferentes, definidas de la siguiente manera: K_T es la constante de velocidad de reacción a una temperatura específica, T y $K_{(T+10)}$ es la constante de velocidad de reacción a una temperatura 10°C más alta. Los valores de Q que son usados comúnmente son 2, 3 y 4 y se relacionan con diferentes energías de activación, 12.2, 19.4 y 24.5 kcal/mol, respectivamente. Si la energía de activación no es conocida, el valor medio de 3 ha sido empleado ya que la energía de activación de muchos fármacos está en el rango de 18-20 Kcal/mol.



$$Q_{10} = K_{(T+10)}/K_T \approx 3$$

Para calcular el t_{90} se plantea la siguiente ecuación:

$$t_{90}(T_2) = \frac{t_{90}(T_1)}{Q_{10}(\Delta T/t_{90})}$$

Donde $t_{90}(T_2)$ es la vida de anaquel estimada

$t_{90}(T_1)$ es la vida de anaquel a una temperatura dada T_1 .

ΔT es la diferencia de temperatura entre T_1 y T_2 .

El fundamento del método supone que el coeficiente de temperatura es constante en un límite amplio, pero actualmente se sabe que no es así y que disminuye al aumentar la temperatura, por lo cual se obtienen generalmente valores de vida media inferiores al dato real. Es un método sujeto a errores considerables y no puede recomendarse su uso, si se consideran los datos más aproximados que se logran por otros métodos.

3.2.4.3. Ecuación de Arrhenius.

Garret (1962) introdujo el principio de cinética química para evaluar la estabilidad de fármacos a altas temperaturas. Lo anterior es posible debido a que generalmente, los procesos de degradación son reacciones químicas que consumen energía y que pueden acelerarse por medio de la temperatura.

La estabilidad a temperatura ambiente o a cualquier temperatura puede ser extrapolado en datos acelerados usando la ecuación de Arrhenius.

El incremento de temperatura conduce a otro incremento considerable de la velocidad de reacción, lo cual provoca un aumento en la constante de velocidad. Arrhenius fue el primero en señalar que la variación de la constante de



velocidad con la temperatura, se representa por medio de una ecuación (Maron, 1974):

$$\frac{d \ln k}{dT} = \frac{E_a}{RT^2}$$

Donde: k es la constante de velocidad de la reacción.

T es la temperatura absoluta.

R es la constante de los gases en calorías.

E_a es la energía de activación.

Al integrar la ecuación anterior bajo el supuesto de que E_a sea una constante, tenemos que:

$$\begin{aligned} \ln k &= \ln A - \frac{E_a}{RT} \\ k &= A e^{-E_a/RT} \end{aligned}$$

Donde A es igual a la constante de Arrhenius.

De la ecuación anterior resulta evidente que tan pronto se conozcan dos valores de k, a dos temperaturas diferentes, es posible evaluar E_a; o bien, si tenemos el valor de E_a y el de k a una temperatura dada, es posible calcular esta última constante a otra temperatura.

La ecuación de Arrhenius sigue un comportamiento lineal en donde la pendiente es igual a:

$$\text{Pendiente} = -\frac{E_a}{RT}$$

Y cuyo intercepto es igual a A.



3.2.4.3.1. Restricciones para aplicar la Ecuación de Arrhenius.

Para poder aplicar la ecuación de Arrhenius y predecir la fecha de caducidad es necesario que el nivel de degradación del principio activo se encuentre en un valor entre 50 o 60%. En los casos donde no se cumple esta ecuación es imposible realizar una predicción, pues la constante de velocidad extrapolada a la temperatura de almacenamiento deseada para el fármaco, estaría bastante alejada de la realidad y la predicción diferiría mucho de la hallada en la vida de estante del medicamento (Martínez, 2001).

3.2.4.3.2. Aplicación de la ecuación de Arrhenius en tabletas de ácido acetilsalicílico.

Cartensen y Attarchi (Cartensen, 1988) utilizan la ecuación de Arrhenius de forma modificada utilizando un modelo no lineal, para evaluar la descomposición de la aspirina en función de la temperatura esto en presencia de ciertas cantidades de humedad.

Por otra parte Snavely et. al. (Snavely, 1993) utilizaron la ecuación de Arrhenius para predecir el tiempo de caducidad de tabletas de ácido acetilsalicílico basándose en los estudios de Cartensen et al (Cartensen, 1988). En el estudio realizado por este autor la degradación del ácido acetilsalicílico en tabletas sigue la degradación que se muestra en la figura 4.

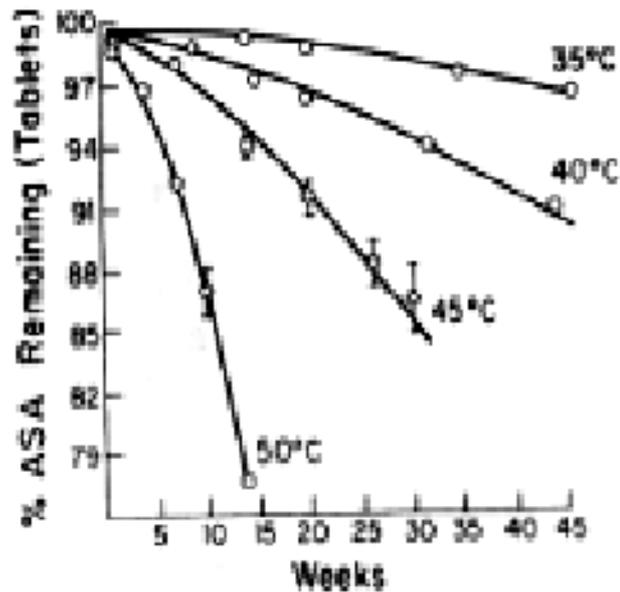


Figura 4. Degradación del ácido acetilsalicílico a diferentes temperaturas. (Snavelly, 1993)

En este artículo, el autor hace mención de que en estudios previos los autores Yoshioka y Cartensen reportan que la porción sigmoidea puede ser aproximada por la siguiente ecuación:

$$x = kt^n \quad (1)$$

Donde:

x = porcentaje descompuesto.

t = tiempo

k y n = constantes.

Ellos también reportan que los datos iniciales de Cartensen y Attarchi también se ajustan a la forma logarítmica de la ecuación 1.

$$\log \alpha = \log k + n \log t \quad (2)$$

Donde:

α = la fracción de ácido acetilsalicílico descompuesto.



De esta forma se encontró que la porción lineal terminal tiene en promedio un valor de pendiente de 1.5. Siguiendo este supuesto la ecuación 1 queda de la siguiente manera.

$$x = kt^{1.5} \quad (3)$$

o

$$y = 100 - kt^{1.5} \quad (4)$$

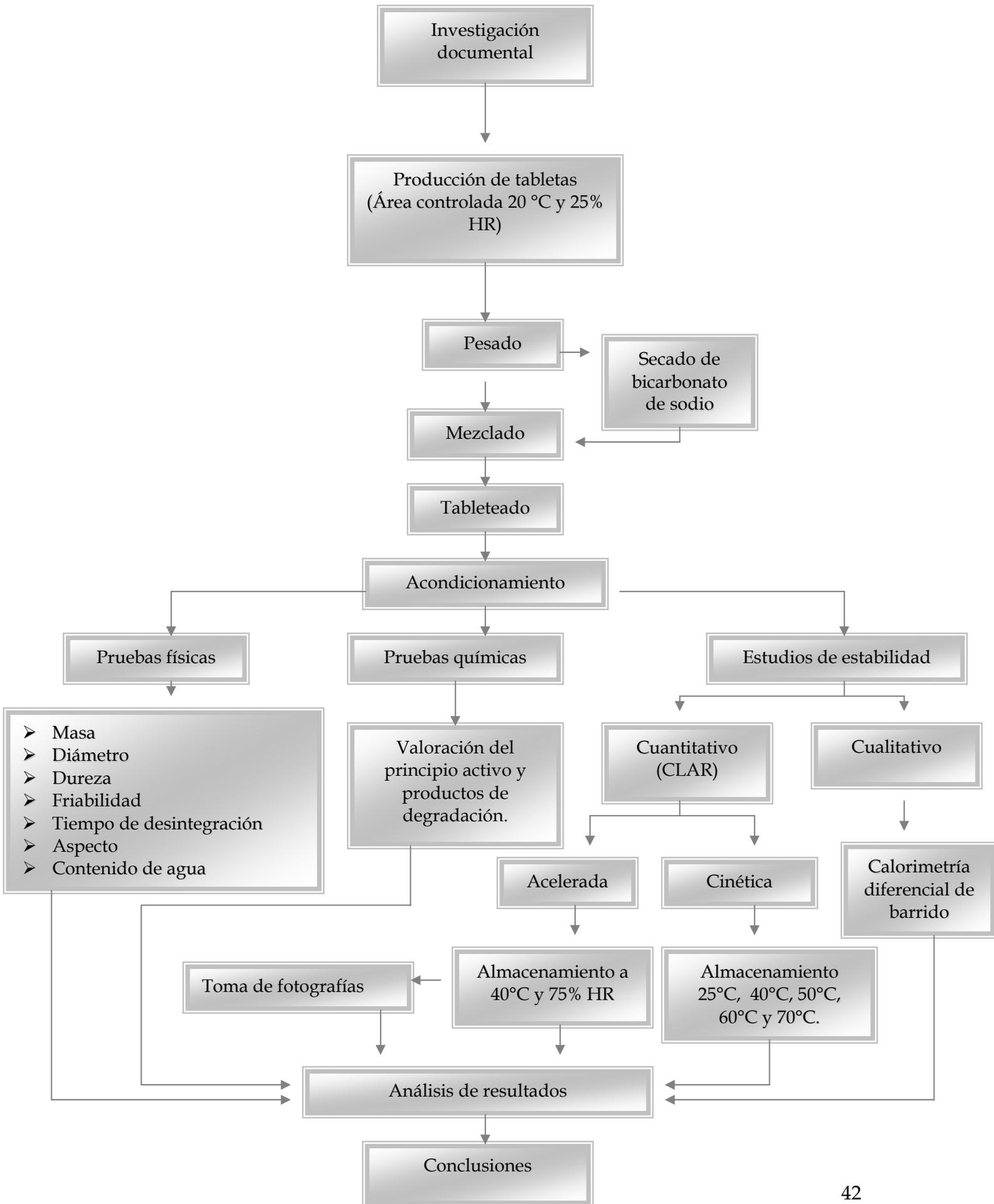
Donde:

y = el porcentaje restante de ácido acetilsalicílico.

Aplicando la ecuación 4 se pueden linealizar los datos para obtener de la pendiente la constante k. Obteniendo el valor de la constante k, puede aplicarse la ecuación de Arrhenius en su forma normal para predecir el tiempo de caducidad del producto, así como la energía de activación.

DESARROLLO

EXPERIMENTAL





1. Condiciones de operación de las formulaciones en estudio.

Para estudiar la estabilidad de tabletas efervescentes de ácido acetilsalicílico, se modificó el contenido de tres excipientes: el citrato de sodio, bicarbonato de sodio y ácido tartárico. La tabla 5 muestra las formulaciones empleadas en este estudio:

Tabla 5. Formulaciones empleadas en el estudio.

Formulación	AAS (%)	CaCO ₃ (%)	Ac. cítrico (%)	Manitol (%)	Lauril sulfato de sodio (%)	Citrato de sodio (%)	Bicarbonato de sodio (%)	Ácido tartárico (%)
1	a	b	c	d	e	(+)		
2	a	b	c	d	e	(-)	(-)	
3	a	b	c	d	e		(+)	
4	a	b	c	d	e			(+)
5	a	b	c	d	e		(-)	(-)
6*	a	b	c	d	e		(-)	(-)

* Se utilizó carbonato de calcio grado reactivo.

a, b, c, d, e = valores constantes de los excipientes para cada formulación.

(+), (-) = valores mínimos y máximos para los excipientes prueba.

En el Anexo 1 se muestran las características de los materiales y equipos.



A continuación se esquematiza el proceso de fabricación que se empleó para la elaboración de los lotes piloto.

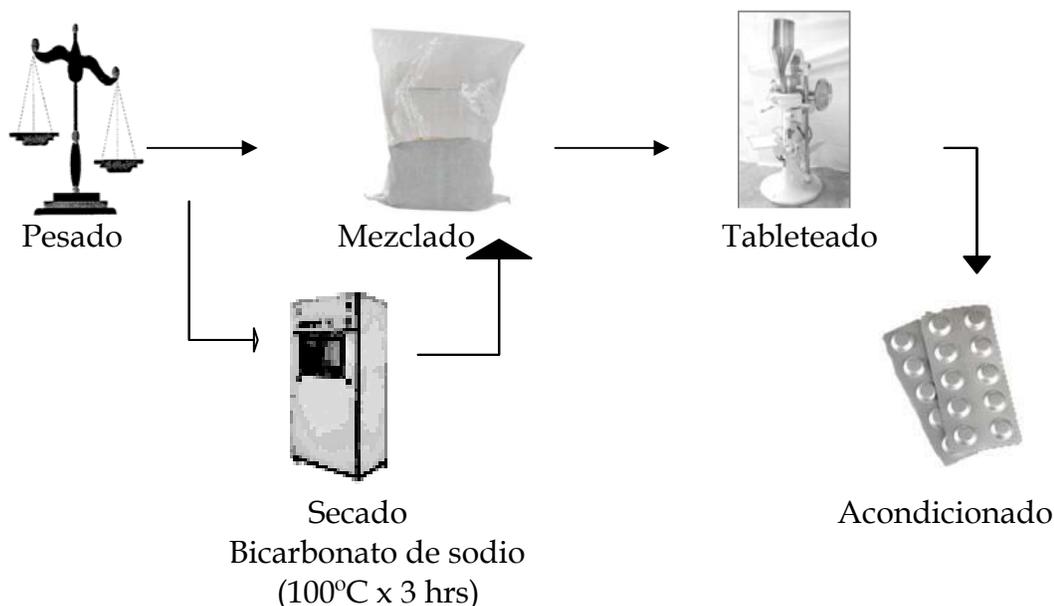


Fig. 5. Esquema del proceso de fabricación para tabletas efervescentes de ácido acetilsalicílico.

Condiciones.

- Temperatura del área: 22°C - 25°C.
- HR del área: 20% - 22%.
- Pesado: la operación de pesado de materias primas se realizó en un área a temperatura y HR ambiente en balanza granataria.
- Tamaño de lote: 3 kg.
- Mezclado: se realizó en bolsa por 30 minutos.
- Tableteado: se realizó en tableteadora Fette 2090 No. 339.
- Acondicionado: el empaque primario es *glass polyfoil* y la operación se llevo a cabo en una encelofanadora Strip.
- Secado: esta operación solo se aplico al bicarbonato de sodio en un Horno Thelco Mod. 130 DM.



2. Características de calidad a evaluar en las tabletas antes de someterlas a estudios de estabilidad.

Una vez fabricados los lotes, se evaluaron las siguientes características farmacotécnicas y la valoración, tanto de AAS como de AS:

1. Descripción.
2. Peso promedio (500 mg +/- 5%).
3. Diámetro (11 mm +/- 0.2 mm).
4. Dureza (mínimo 2 kp).
5. Friabilidad (máximo 2%).
6. Tiempo de desintegración (máximo 300 s)
7. Valoración (AAS entre 90% y 110%, AS máximo 0.3%).
8. Contenido de agua (No más de 2%).

Los métodos empleados para estas determinaciones se describen ampliamente en el Anexo 2.

3. Condiciones del estudio de estabilidad según la NOM-073-SSA1-2005.

Todos los lotes fueron introducidos en una cámara climática con una humedad relativa de 75% y 40°C, de acuerdo a la NOM-073-SSA-2005, y se realizaron las pruebas de estabilidad acelerada, la metodología se describe en el Anexo 3.

Después de transcurridos los 3 meses de estabilidad acelerada según la NOM-073-SSA1-2005 se hicieron unas tomas fotográficas (metodología, ver Anexo 3) para



evidenciar las modificaciones físicas que tuvieron las tabletas durante el almacenamiento.

4. Condiciones experimentales para el estudio de la cinética de estabilidad.

Por otra parte se llevó a cabo la cinética de estabilidad con los lotes correspondientes a las formulaciones 2, 3, 5 y 6 dado que en estos se supone mayor estabilidad por el pretratamiento que se le da al bicarbonato de sodio. La metodología para hacer esta cinética se describe en el Anexo 4. Esta cinética se realizó con 5 temperaturas de almacenamiento, 25°C, 40°C, 50°C, 60°C y 70°C durante seis días, se cuantificó el AAS y el AS aproximadamente cada 24 horas por CLAR.

5. Análisis por calorimetría diferencial de barrido para evaluar la estabilidad.

Además se analizaron por DSC los mismos lotes después de haber sido sometidos a la cinética de estabilidad, la metodología de este análisis se describe en el Anexo 5.

RESULTADOS



1. Características de calidad a evaluar en las tabletas antes de someterlas a estudios de estabilidad.

En la tabla 6 se presentan los promedios de las características de calidad de las tabletas en las formulaciones 1, 2, 3, 4, 5 y 6 al terminar su fabricación. El contenido de AAS y AS reportado en esta tabla corresponde a la valoración inicial que de acuerdo a la norma NOM-073-SSA1-2005 señala el tiempo cero (t_0) en el estudio de estabilidad.

↗ *Peso promedio.*

Como se puede observar en la figura 6, todos los lotes entraron dentro del límite de especificación para el valor de peso promedio, sin embargo existe diferencia entre formulaciones ($F_c 42.59 > F_t 2.29$). El lote con el peso más bajo corresponde a la formulación 6, en el cual también se observó una variación alta entre determinaciones individuales. Esta diferencia en el peso promedio se atribuye a variaciones durante la fabricación, ya que debido al tipo de tableteadora utilizada y al tamaño de lote, fue difícil ajustar el peso de manera reproducible.

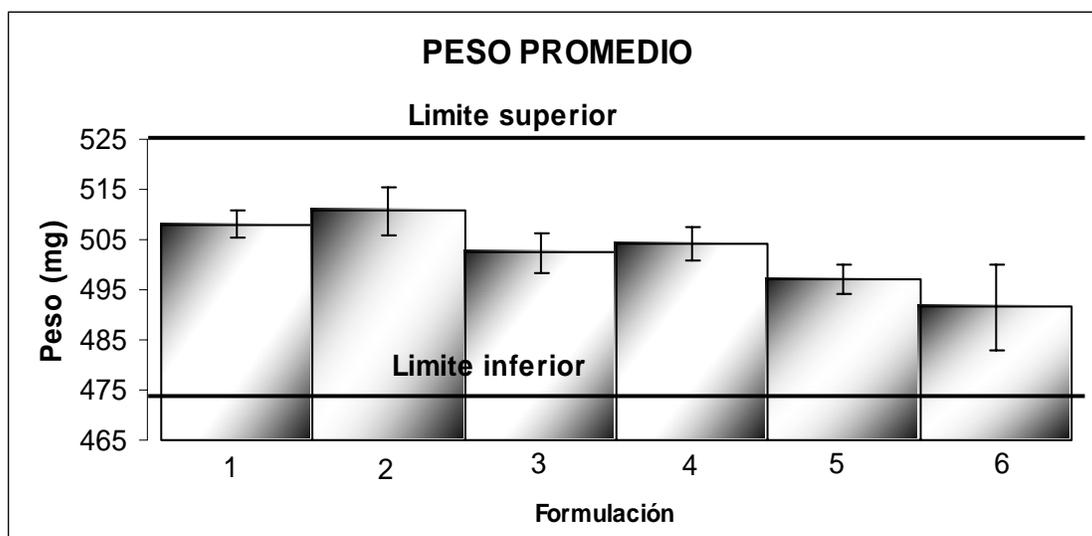


Figura 6. Comparación de valores de peso promedio entre formulaciones.

Tabla 6. Promedios de evaluaciones fisicoquímicas iniciales.

Formulación	1	2	3	4	5	6*	ESPECIFICACION
Peso	508.1	510.7	502.3	504.2	497.1	491.5	500 mg +/- 5.0%
Díametro	11.08	11.08	11.08	11.08	11.08	11.07	11 mm +/- 0.2
Dureza	6.7	6.1	6.6	6.5	5.7	4.9	> 2kp
Friabilidad	1.03	1.16	1.03	0.93	0.96	0.52	< 2%
Desintegración	128	130	185	78	109	322	<300 s
AS	0.0650	0.0639	0.0906	0.0000	0.0489	0.0000	<0.3%
AAS	98.47	97.03	98.90	97.76	95.53	105.46	Entre 90-110%
Agua	1.58	1.64	2.19	0.44	0.69	1.53	No más de 2%

* Esta formulación presenta los mismos excipiente que la formulación 5, puesto que esta presenta mayor estabilidad (Ver tabla 9), la única diferencia entre estas formulaciones es el uso de carbonato de calcio precipitado grado reactivo. También cabe señalar que este lote fue producido después de 3 semanas de estabilidad acelerada de las formulaciones 1-5.





↗ Dureza

Los resultados de dureza se presentan en la figura 7.

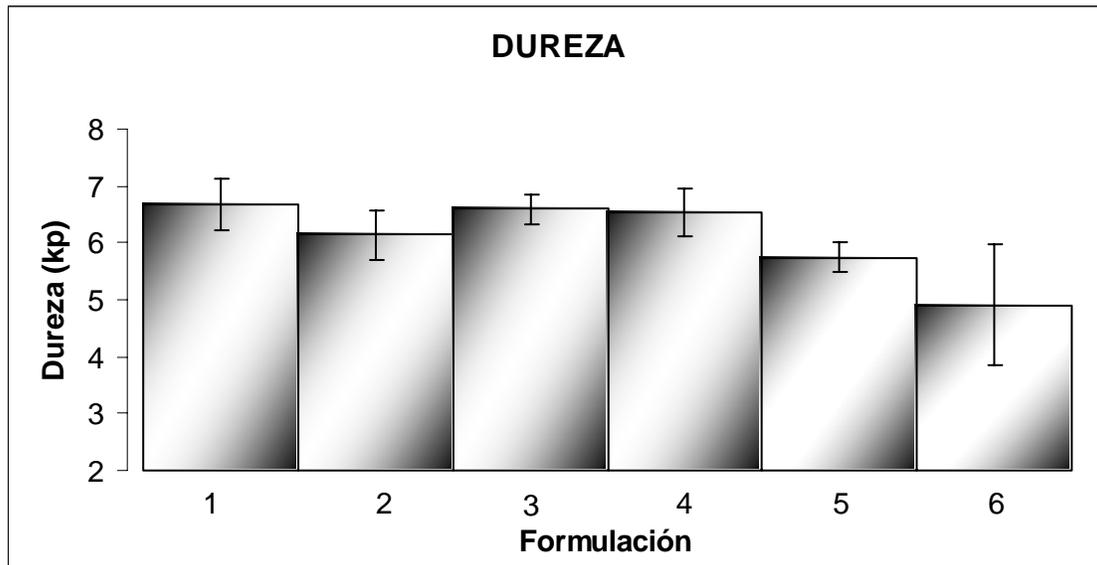


Figura 7. Promedios de dureza para cada formulación.

En todos los casos la dureza es mayor a 2 kp, aunque como es de esperarse, también hay una diferencia significativa entre formulaciones ($F_c 15.4 > F_t 2.39$); se cree que ninguno de los excipientes prueba pudo haber modificado esta propiedad farmacotécnica, salvo el carbonato de calcio grado reactivo cuyo tamaño de partícula era un poco más grande que el del carbonato de calcio precipitado. Sin embargo, las formulaciones 1 a 5 contenían el mismo carbonato de calcio y también son diferentes entre ellas ($F_c 10.81 > F_t 2.58$), por esta razón se sigue considerando que la variación viene del proceso de fabricación.

La formulación 6 tiene mucha variación entre resultados individuales y aunque la media tiene un valor mucho más bajo que el resto de las formulaciones, al menos alguno de los valores individuales se encuentra dentro de los valores promedio del resto de las formulaciones.



↻ Friabilidad.

La figura 8 muestra los resultados de friabilidad, en donde también se observa diferencia significativa, especialmente con la formulación 6 en donde la friabilidad es menor, resultado que es opuesto a los valores de dureza, puesto que si la dureza de la tableta es baja, se esperaba un porcentaje de friabilidad mayor.

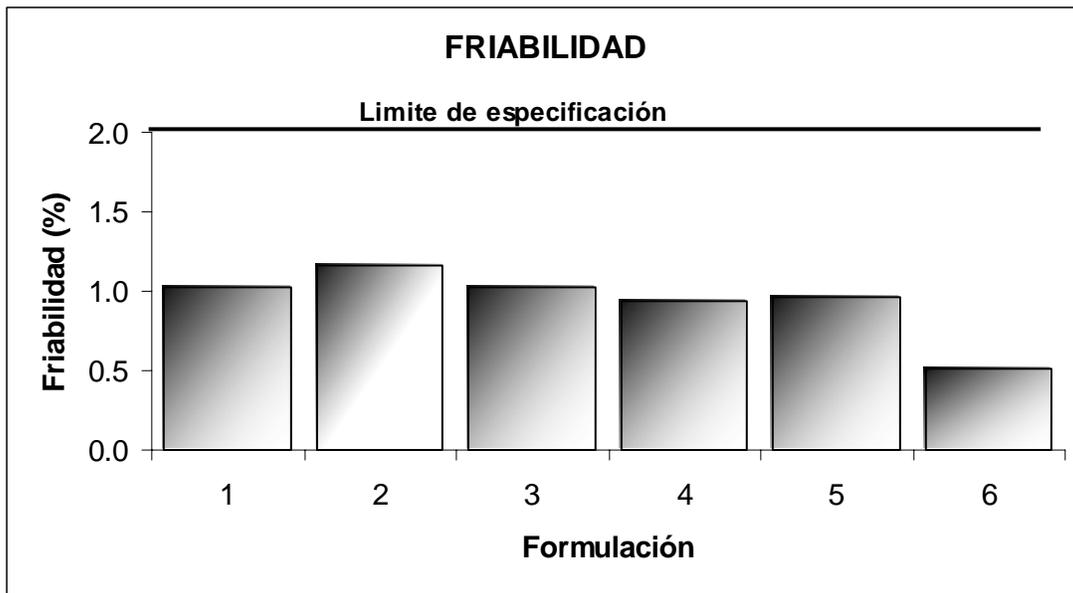


Figura 8. Resultados de friabilidad para cada formulación.

↻ Diámetro.

Los resultados de diámetro se observan en la figura 9. En esta determinación no se esperaba variación significativa entre formulaciones, como se pudo comprobar ($F_c 1.72 > F_t 2.39$), debido a que se utilizó la misma matriz y punzón para la fabricación de todos los lotes. Se observa una ligera variación en la formulación 6, pero como se trata de centésimas no es significativo.

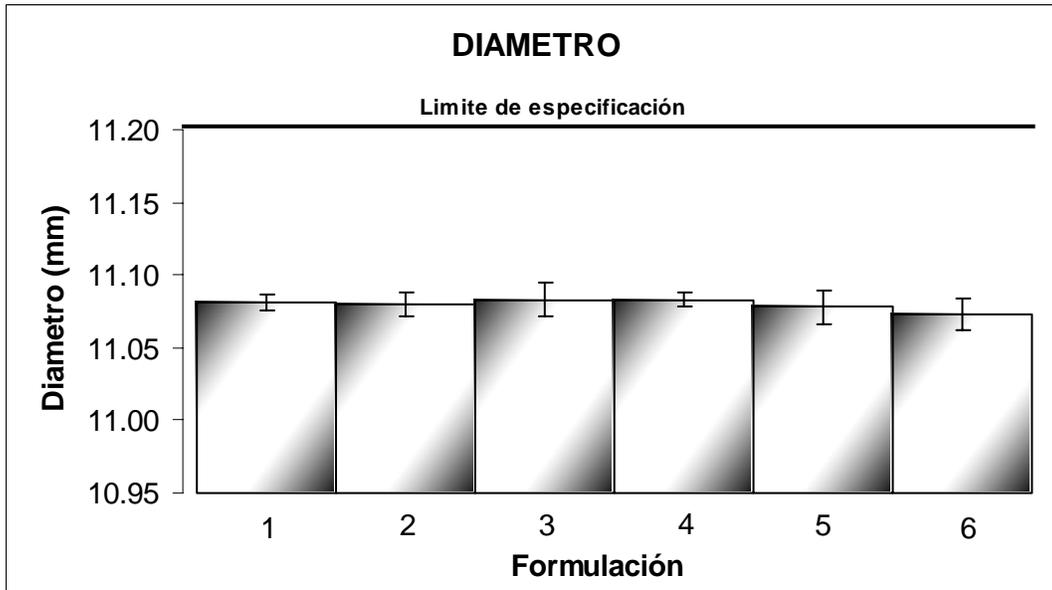


Figura 9. Promedios de diámetro para cada formulación.

⇒ *Tiempo de desintegración.*

Los resultados del tiempo de desintegración se presentan en la figura 10. En esta figura es evidente que hay diferencia entre las formulaciones ($F_c 127.49 > F_t 3.11$); la diferencia se debe al contenido de la fuente ácida; la formulación 4 (que contiene ácido tartárico) es la que tiene menor tiempo de desintegración.

Las formulaciones 1 y 2 contienen citrato de sodio (fuente ácida), pero la variación de cantidades de este excipiente parece no afectar la desintegración, ya que ambas presentan casi el mismo valor y tienen diferente contenido del excipiente. En cambio, el contenido de ácido tartárico sí es un factor influyente en el tiempo de desintegración, por que la formulación 5 tiene menor porcentaje de este excipiente lo cual provoca un tiempo de desintegración mayor que la formulación 4.

Por otro lado, la formulación con el carbonato de calcio grado reactivo presentó un tiempo de desintegración mayor, incluso el valor promedio sale de la



especificación lo que indica un tiempo de desintegración superior a los 5 minutos. Hay que recordar que la efervescencia esta dada por la reacción entre el ácido cítrico, el ácido tartárico o citrato de sodio, y todos los carbonatos y bicarbonato, al tener la misma composición que la formulación 5, el problema de desintegración en la formulación 6 solo pudo ser provocado por el carbonato de calcio grado reactivo, el cual no reaccionó rápidamente con los ácidos y, el contenido de bicarbonato de sodio (convertido en carbonato de sodio aproximadamente en un 10%) no parece ser el suficiente para llevar a cabo una reacción rápida. La no interacción entre ácido y base, pudo ser causada por el tamaño de partícula del carbonato de calcio grado reactivo, porque a mayor tamaño de partícula menor área superficial y por lo tanto menor interacción entre compuestos.

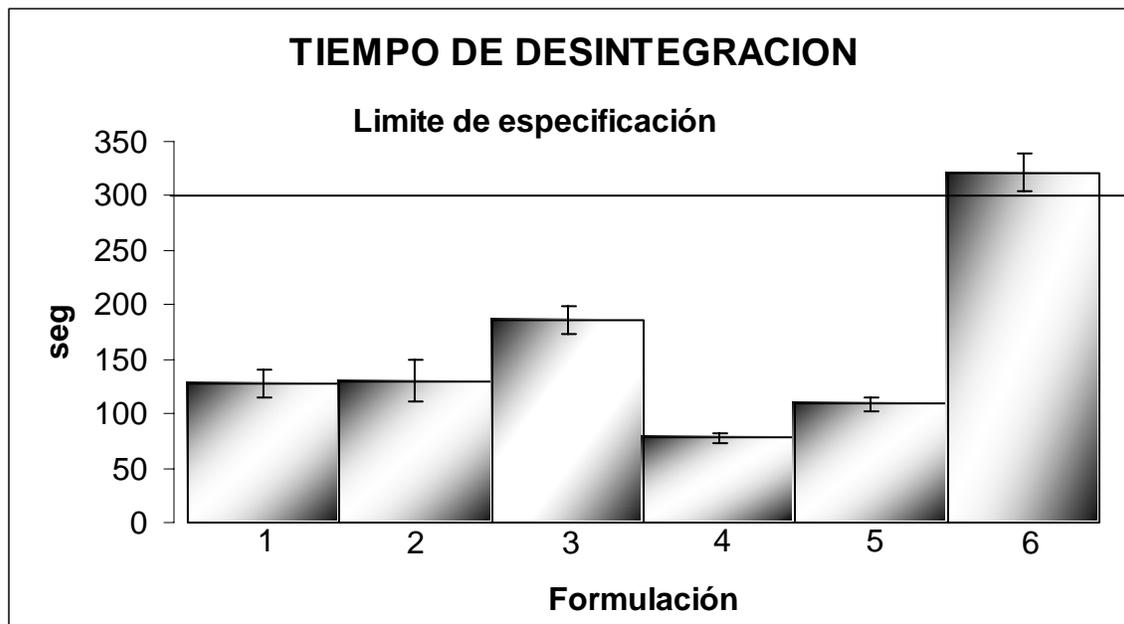


Figura 10. Promedios de tiempo de desintegración entre formulaciones.



⇒ *Contenido de AAS.*

El contenido de AAS también se encuentra dentro de especificaciones (90 - 110%) como se muestra en la figura 11, pero hay mucha diferencia entre formulaciones ($F_c 13.87 > F_t 3.11$).

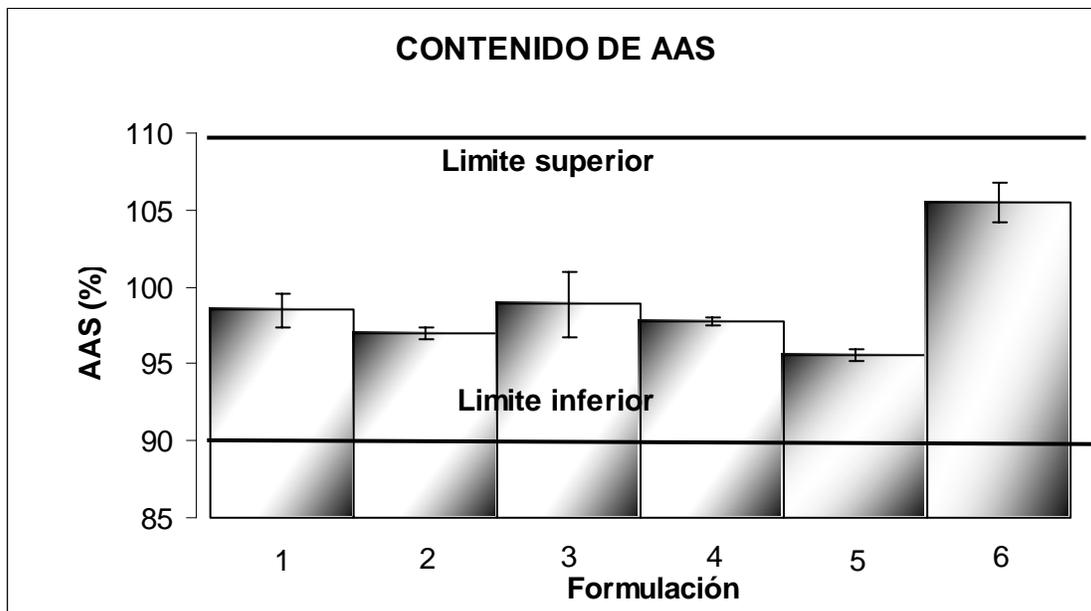


Figura 11. Comparación de promedios de contenido de AAS para cada formulación.

⇒ *Contenido de AS.*

El contenido de ácido salicílico (figura 12) también está dentro de especificaciones, aunque lo ideal es que no hubiese nada de ácido salicílico como sucedió en las formulaciones 4 y 6.

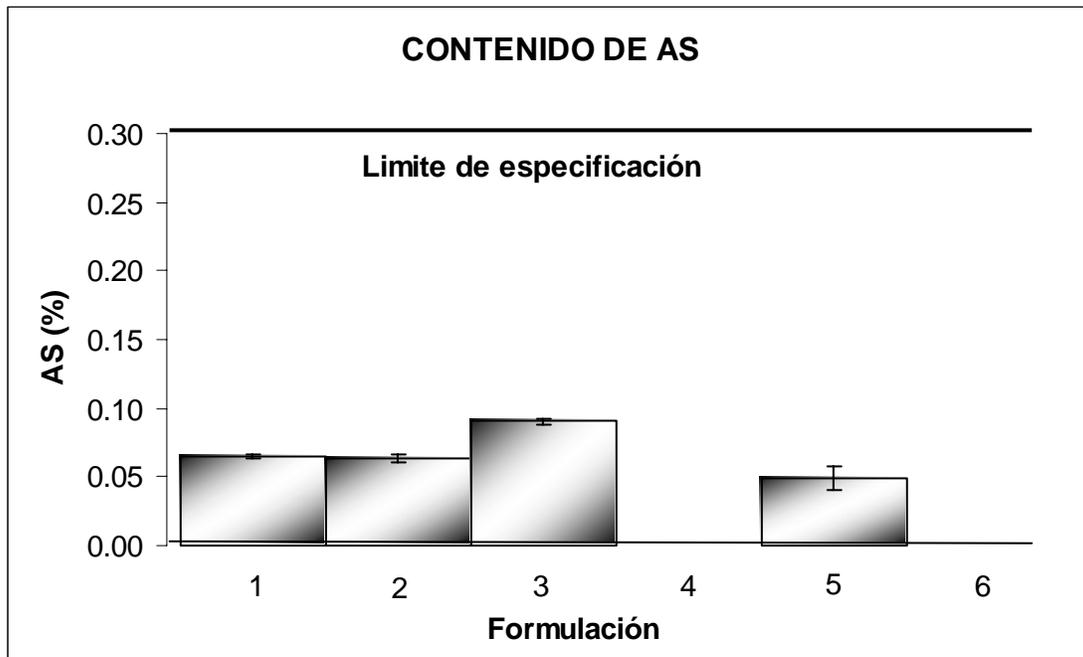


Figura 12. Promedio de contenido de AS para cada formulación.

Antes de la fabricación de las tabletas se hizo un análisis a la materia prima de AAS, en dicho análisis se encontró 0% de AS, por ello se tiene la certeza de que el contenido de AS que presentan las tabletas se debe a una degradación posterior a la fabricación. Lo que puede deducirse con estos resultados es que los componentes de la formulación afectan considerablemente el contenido de AS ($F_c 244.53 > F_t 3.11$), pero se considera que más que la naturaleza química de los excipientes, lo que en realidad afecta la estabilidad de AAS es el contenido de agua dentro de estos y la capacidad de los excipientes prueba, principalmente del bicarbonato de sodio convertido, para estabilizar dicha agua y evitar una reacción efervescente prematura.

↪ Agua

Se evaluó el contenido de agua de las tabletas (Tabla 7), ya que es un factor que afecta la estabilidad de las tabletas efervescentes



Porcentaje de agua		
Formulación	Análisis inicial	Especificación
1	1.58	2.00
2	1.64	
3	2.19	
4	0.44	
5	0.69	
6	1.53	

Tabla 7. Porcentaje inicial de agua en las tabletas.

A excepción de la formulación 3, todas las demás cumplen con la especificación. La formulación 3 tiene bicarbonato de sodio convertido y como se vera más adelante, a pesar del alto contenido de agua, la degradación del principio activo es mucho menor en esta formulación, que en aquellas cuyo contenido de agua es bajo, pero no tiene bicarbonato de sodio.



2. Condiciones del estudio de estabilidad según la NOM-073-SSA1-2005

La tabla 8 muestra los resultados de la inspección visual realizada semanalmente a las tabletas efervescentes almacenadas bajo las condiciones de estudio indicadas por la NOM-073-SSA1-2005.

Tabla 8. Inspección visual de las tabletas durante su almacenamiento a 40°C y 75% HR.

Formulación	APARIENCIA		
	1ª semana	2ª semana	3ª semana
1	Las tabletas se observan bastante moteadas. El empaque no esta abombado.	Se observa una tableta con un fuerte moteado y olor a ácido acético. Se tiene un ligero abombamiento del empaque.	Se observa una tableta moteada y el empaque esta un poco más abombado que la semana anterior.
2	Las tabletas tienen un ligero moteado. El empaque no presenta abombamiento.	Se observa una tableta moteada pero en menor medida que la anterior (F-1). No hay abombamiento de empaque primario.	No hay cambio en el aspecto de la tableta pero el empaque empieza a abombarse.
3	Las tabletas se observan casi blancas. El empaque no presenta abombamiento.	No hay cambio.	No hay cambio.
4	Las tabletas se observan levemente moteadas. No hay abombamiento de empaque.	Se observa una tableta fuertemente moteada y hay ligero abombamiento de empaque.	No hay cambio en la apariencia, pero el abombamiento al parecer va en aumento.
5	Las tabletas se observan blancas. No hay abombamiento de empaque.	No hay cambio	No hay cambio.



La formulación 6 no aparece en esta tabla, porque se necesitaron estas observaciones para determinar que formulación era aparentemente la más estable. Con ayuda de la información recabada, se decidió fabricar un lote con la misma composición de la formulación 5 (cualitativamente es la más estable), pero utilizando un carbonato de calcio grado reactivo analítico (formulación 6).

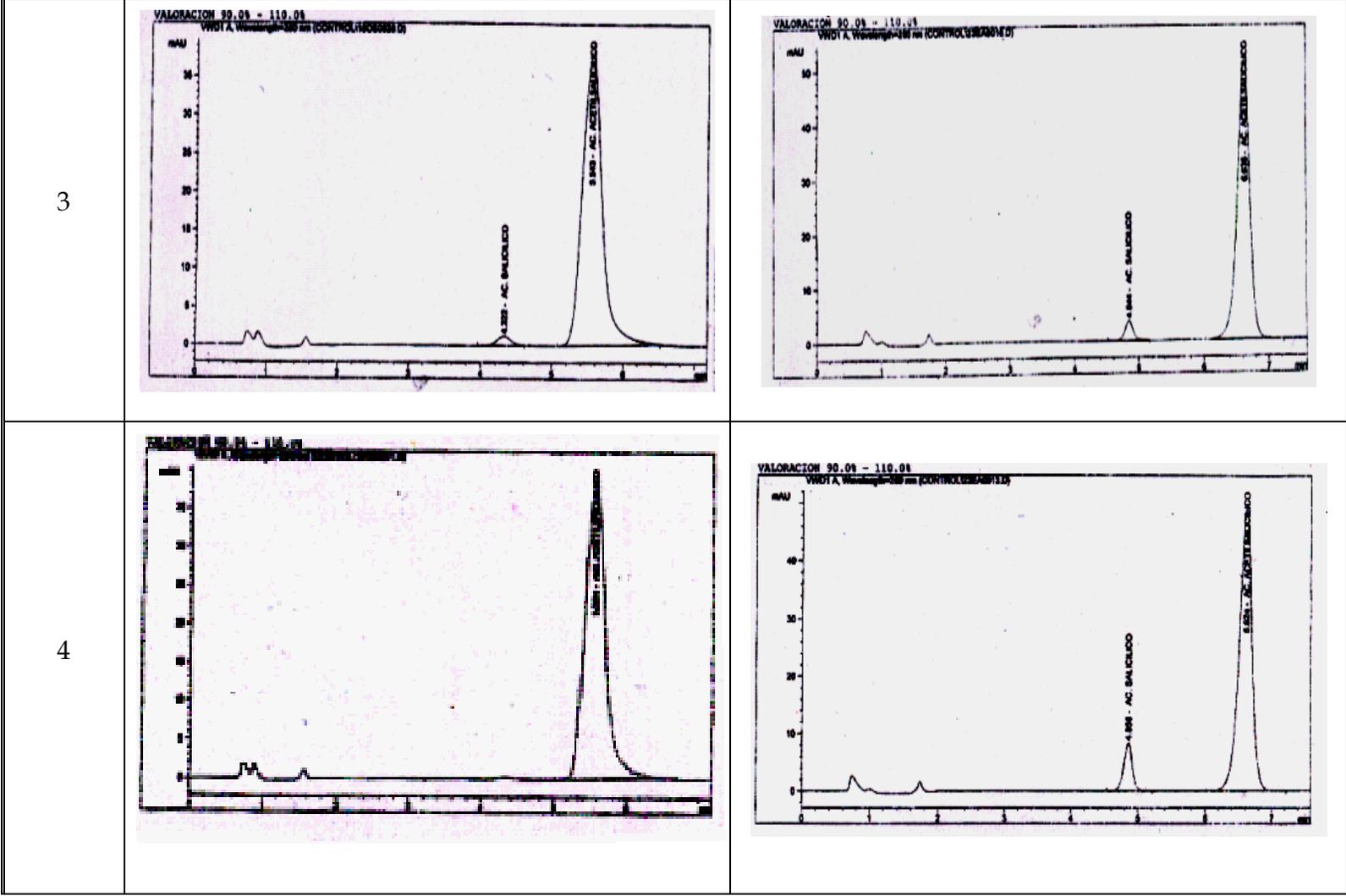
Una vez hechas las observaciones de las primeras 3 semanas, se siguió con las valoraciones de AAS y AS según lo descrito en el Anexo 3, la información recabada se presenta en las siguientes figuras.

La figura 13 muestra claramente que la degradación de AAS es mínima especialmente para los lotes 3, 5 y 6. A pesar de que los picos de AAS obtenidos en los cromatogramas, no presentan cambios significativos entre lotes, ni al inicio y después de 90 días, los picos de AS si se ven afectados, especialmente en los lotes 1, 2 y 4, en donde la altura de dicho pico aumentó considerablemente.



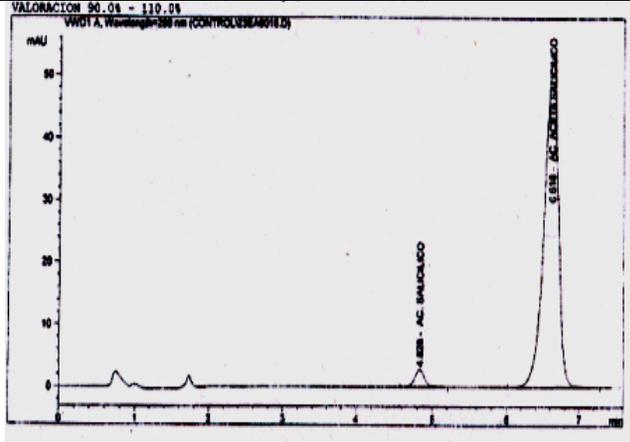
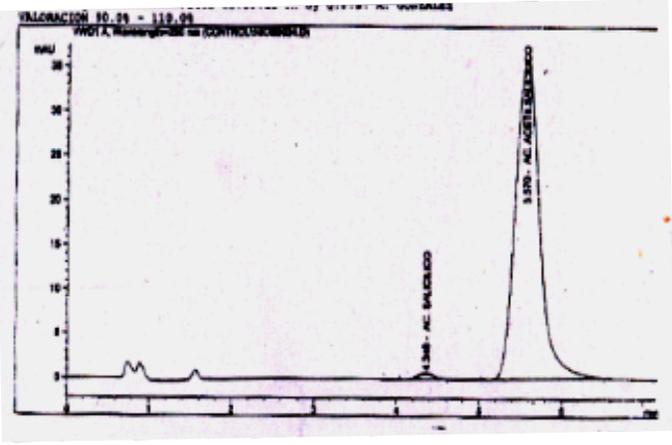
Figura 13. Cromatogramas representativos de la cuantificación de AAS y AS al inicio y después de 90 días de almacenamiento a 40°C y 75 % HR.

FORMULA -CION	ANALISIS INICIAL	ANALISIS A LOS 90 DIAS
1		
2		

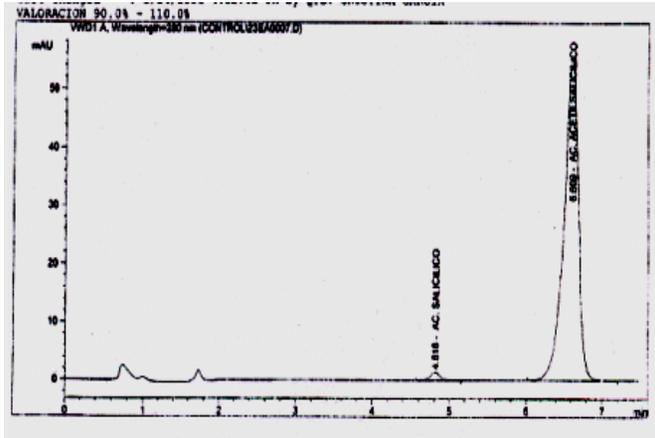
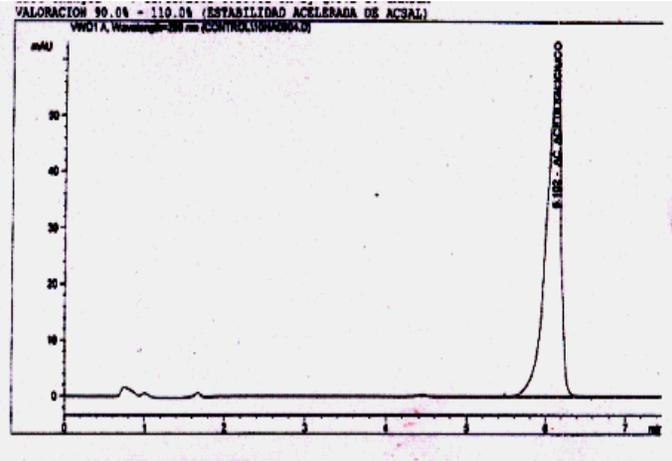




5



6





En la figura 14 se muestra el cambio en el porcentaje de AAS, el cual, a los 30 días no fue muy significativo, en cambio a los 90 días todas las formulaciones presentaron degradación, la cual es más importante en las formulaciones 1 y 4, en donde sólo la primera estuvo fuera de especificaciones. La cuantificación del AS (Fig. 13 y 15) reveló aspectos más importantes de estabilidad, ya que, lo especificado es no más de 0.3 % y aquellas formulaciones que no contienen bicarbonato de sodio convertido, no están dentro de los parámetros de calidad, incluso la formulación 2 se encontró fuera de especificaciones a los 90 días de almacenamiento. Las formulaciones 3, 5 y 6 cumplieron con los parámetros de calidad establecidos para AS.

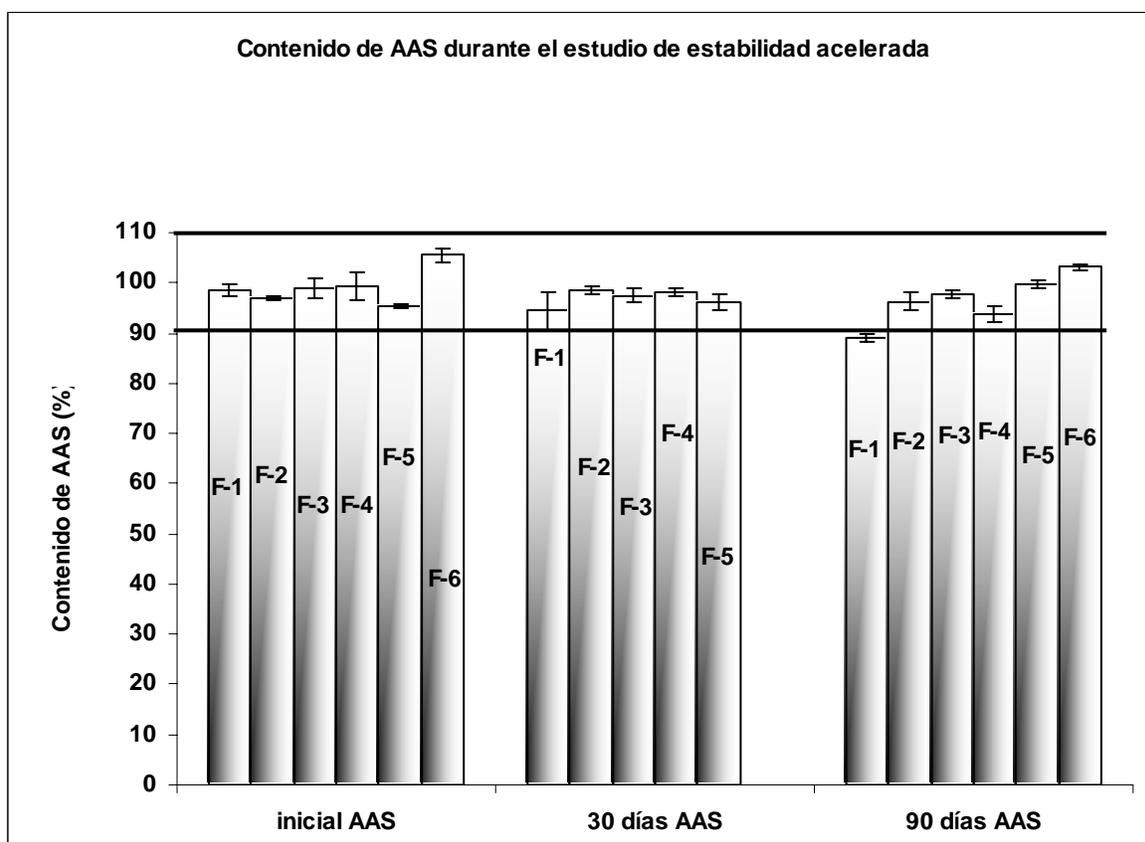


Figura 14. Comparación de contenido de AAS al inicio, a los 30 y 90 días de almacenamiento a 40°C y 75% HR.

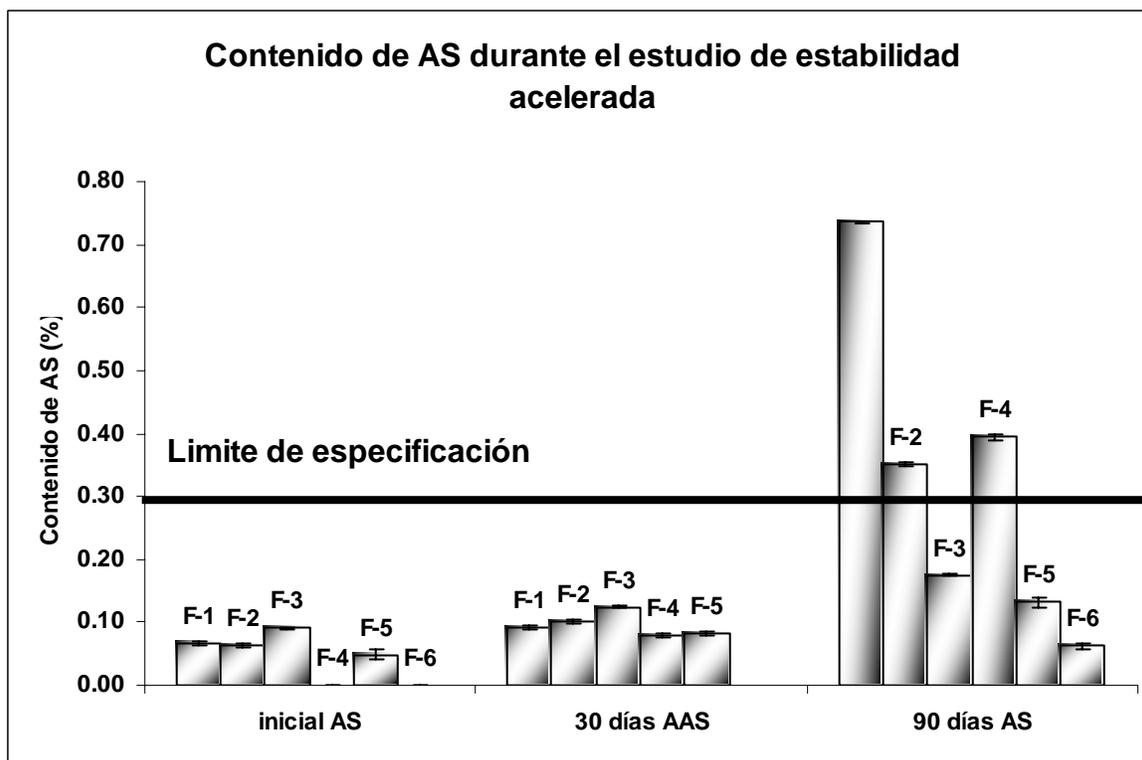


Figura 15. Comparación de contenido de AS al inicio, a los 30 y 90 días de almacenamiento a 40°C y 75 %HR.

La estabilidad también se vio reflejada en las propiedades organolépticas de las tabletas (Figura 16 y 17), porque como es de esperarse, mientras menos AS se produzca, menor es la pigmentación de la superficie de la tableta. Debido a ello, las tabletas de la formulación 1 presentaron una fuerte pigmentación causada por la reacción entre el AS y el hierro, incluso se observaba la pigmentación y cristalización a simple vista. El lote 8 también presentó ese mismo problema pero en menor grado, lo cual indica que por sí solo, el ácido tartárico es ineficaz como estabilizante de agua y secuestrante.

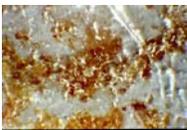
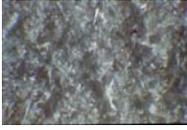
Por otro lado, las tabletas con bicarbonato de sodio convertido presentaron problemas pero en menor magnitud; la formulación que más problemas de pigmentación tuvo fue la 2. Las formulaciones 3, 5 y 6 a simple vista se observaron



en buenas condiciones; microscópicamente se alcanzó a visualizar alguna pigmentación en las formulaciones 3 y 5, lo cual es de esperarse, ya que se tuvo presente AS y el carbonato de calcio tiene más de 200 ppm de fierro (Ver Anexo 7). Para evitar totalmente este problema, o no debe tenerse ningún porcentaje de degradación del AAS, lo cual es difícil en este tipo de forma farmacéutica, o bien utilizar un carbonato de calcio con 10 ppm como en el lote 6. Esta última opción no es factible, ya que incrementaría notablemente el costo de fabricación.



Figura 16. Fotografías de la superficie de las tabletas después de 90 días de almacenamiento a 40°C y 75% de humedad relativa.

Formulación	Citrato de sodio	Bicarbonato de sodio	Ac. Tártari-co	Tipo de carbonato de calcio	Tabletas a los 90 días en cámara climática	Microscopía óptica
1	+			GF		
2	-	-		GF		
3		+		GF		
4			+	GF		
5		-	-	GF		
6		-	-	GR		

GF = Grado farmacéutico.

GR = Grado reactivo analítico.

(+), (-) = valores mínimos y máximos para el excipiente prueba.



Figura 17. Comparación del aspecto de la superficie de las tabletas después de 90 días de almacenamiento a 40°C y 75% HR. Orden de izquierda a derecha: formulación 1, 2, 3, 4, 5 y 6.





2. Condiciones experimentales para el estudio de la cinética de estabilidad

La valoración del principio activo (AAS) y del producto de degradación (AS) arrojó los siguientes datos para la cinética.

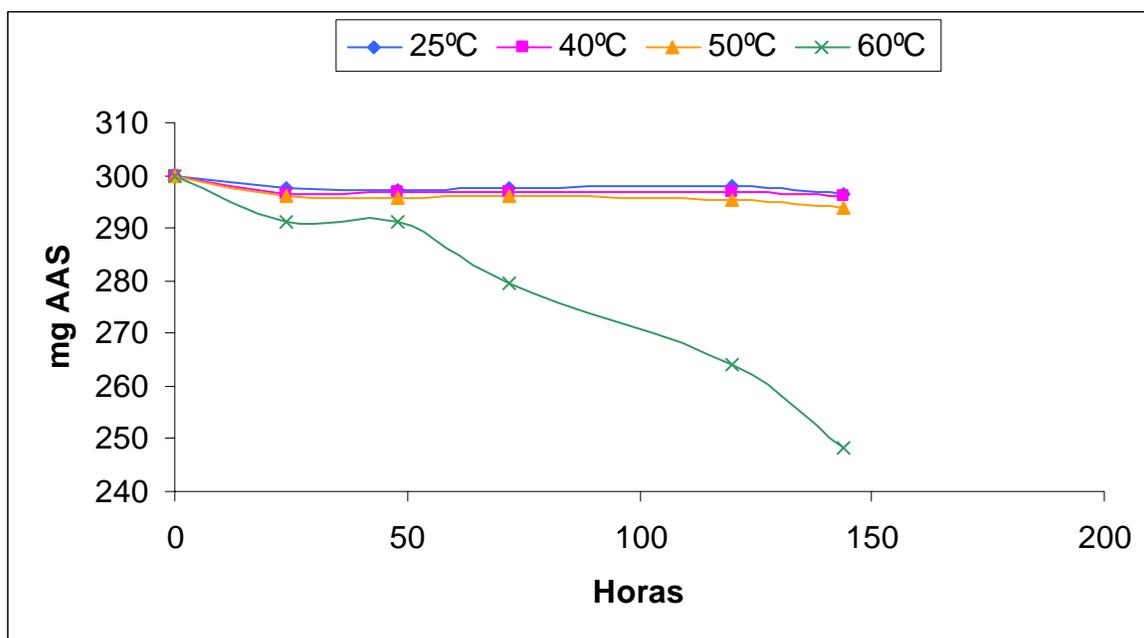


Figura 18. Cinética de degradación de AAS para la formulación 2.

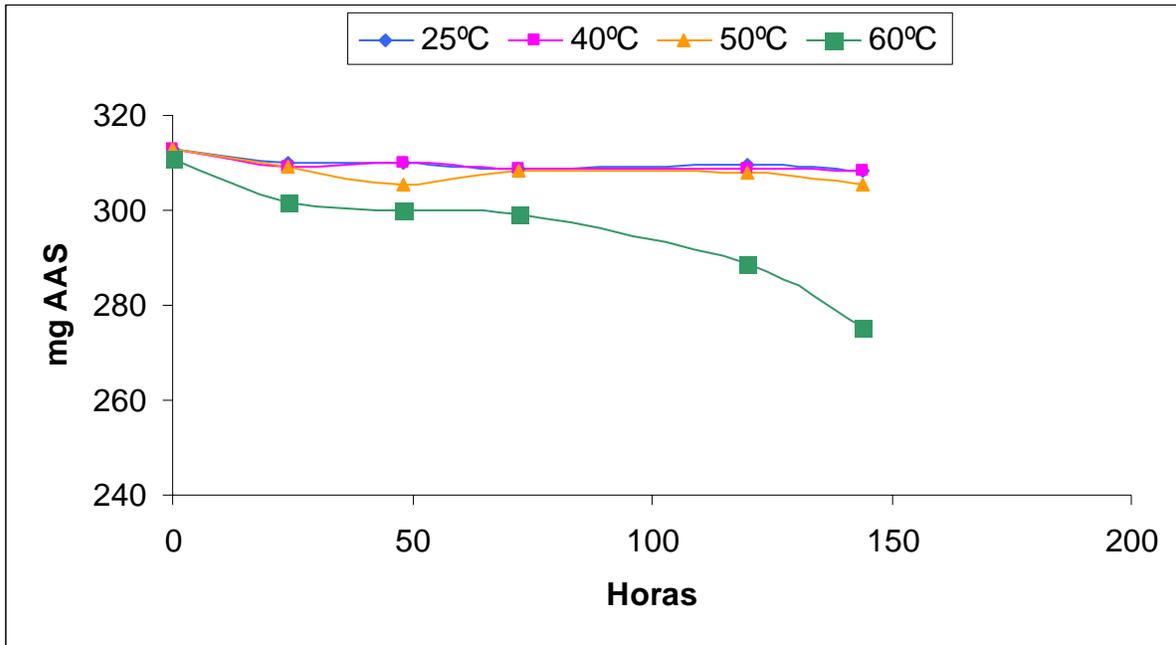


Figura 19. Cinética de degradación de AAS para la formulación 3.

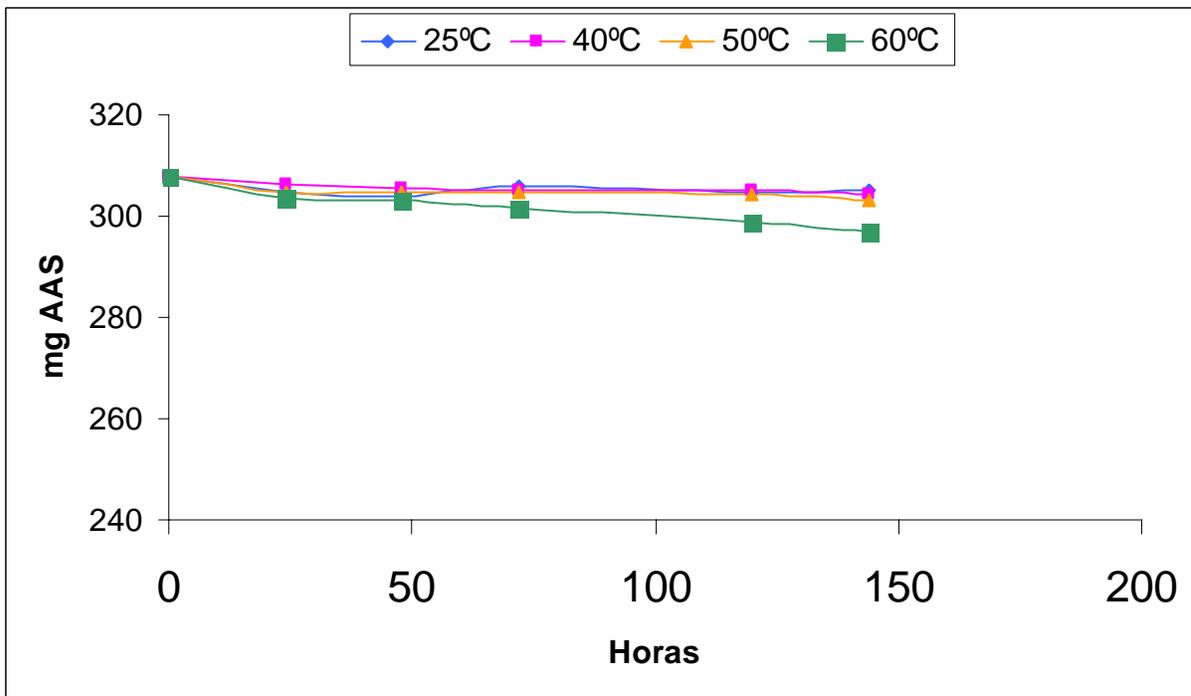


Figura 20. Cinética de degradación de AAS para la formulación 5.

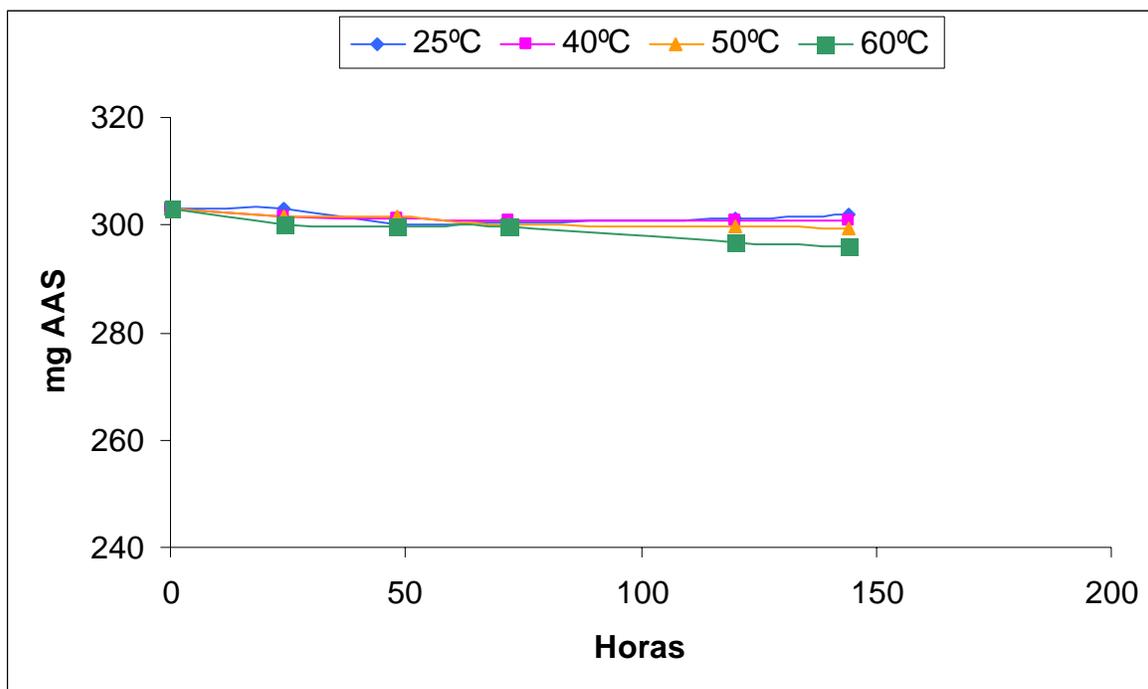


Figura 21. Cinética de degradación de AAS para la formulación 6.

En las figuras anteriores, se puede ver claramente la estabilidad de las tabletas. Aunque, a 25°C, 40°C y 50°C prácticamente no hubo cambios considerables en la cantidad de AAS y las cuatro formulaciones resultaron ser estables durante el tiempo de estudio, a 60°C el cambio fue notable, resultando la formulación 2 la menos estable puesto que presentó más del 20% (61.69 mg) de degradación, seguida por la formulación 3 que tuvo aproximadamente un 10 % (24.5 mg) de degradación, mientras que las formulaciones 5 y 6 presentaron casi la misma degradación (< a 5%, 3.5 mg y 3.93 mg, respectivamente). Es de esperarse que si la formulación 3 es la que contiene más bicarbonato de sodio convertido debió ser más estable que la 5, sin embargo ahí que recordar que según el análisis inicial fue la formulación que más alto contenido de agua tuvo, lo cual provocó la inestabilidad.



A 70°C (figura 22) se tuvo un cambio muy brusco en el porcentaje del AAS y la degradación fue casi de 100 % y las curvas muestran la misma tendencia que a 60°C.

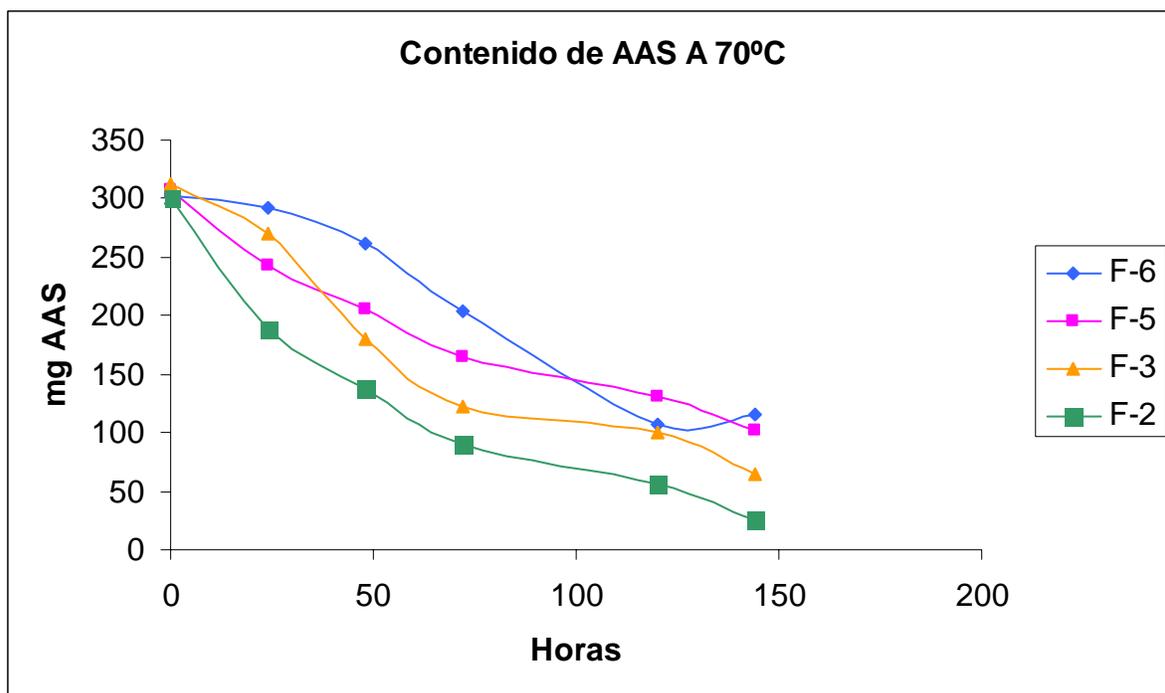


Figura 22. Cinética de degradación de AAS a 70°C de las formulaciones 2, 3, 5 y 6.

Debido a que no se tuvo degradación en un nivel de 50 a 60% en la mayoría de las temperaturas, no fue posible aplicar la ecuación de Arrhenius ya que el valor de la constante de velocidad extrapolada a la temperatura de almacenamiento a 25°C estaría muy alejado de la realidad.



3. Análisis por calorimetría diferencial de barrido para evaluar la estabilidad

Para determinar cualitativamente que lote fue el más estable durante los días de almacenamiento para la cinética, se hizo un análisis por DSC utilizando tabletas almacenadas a 25°C y 60°C.

En la figura 23 se observa el termograma de la sustancia de referencia de ácido acetilsalicílico.

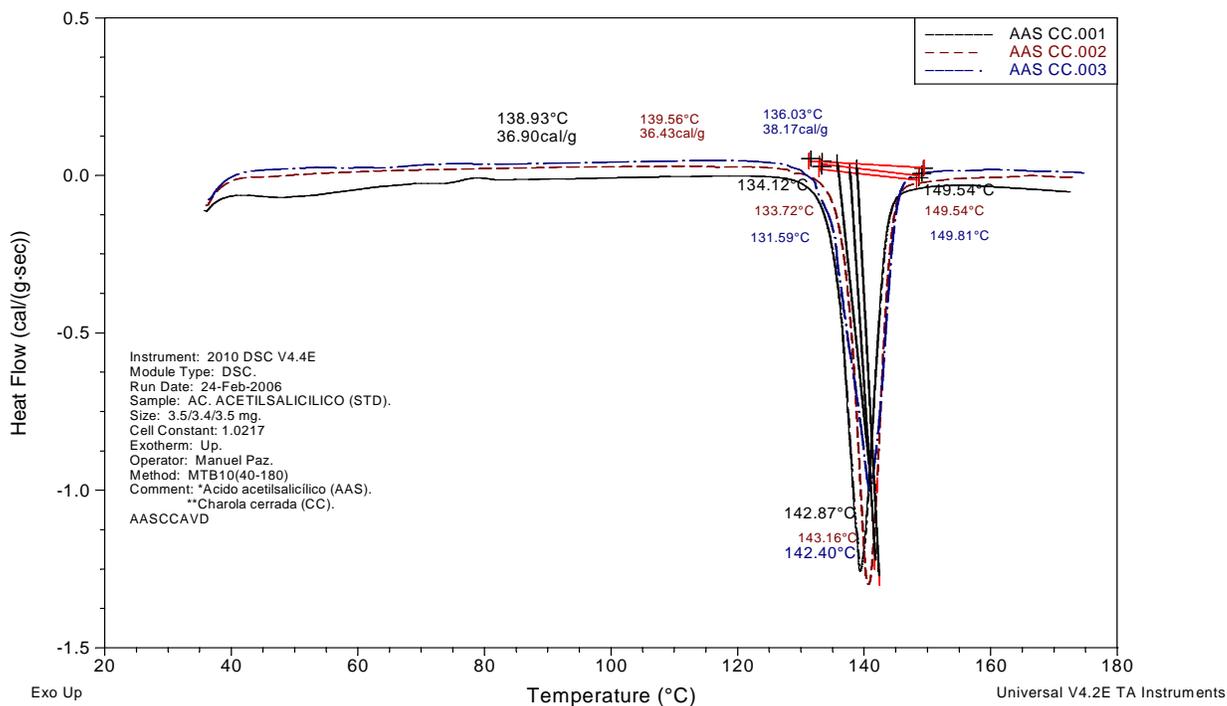


Figura 23. Termograma DSC de sustancia de referencia de AAS.

En la figura anterior aparecen 3 endotermas que corresponden a la misma muestra con 3 repeticiones. En este termograma se observan endotermas perfectamente definidas y presentan un punto de fusión promedio de 142.81°C, el cual



corresponde al reportado en la literatura (Moffat, 1986) para el ácido acetilsalicílico (143°C).

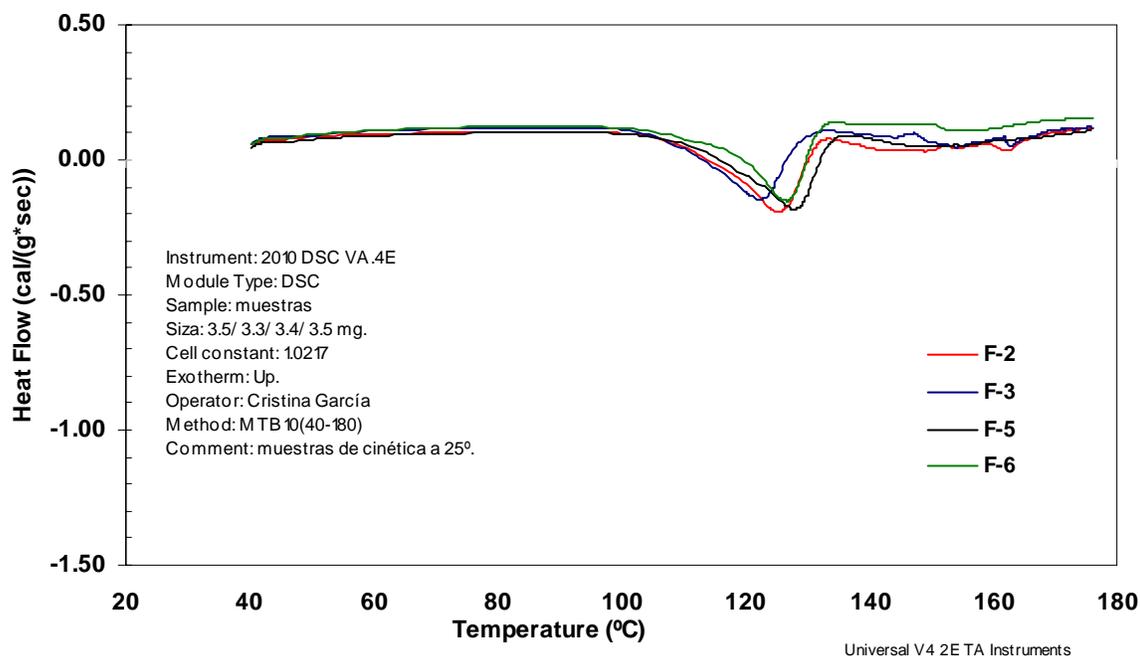


Figura 24. Termograma DSC de las formulaciones 2, 3, 5 y 6 almacenados a temperatura ambiente (25°C).

En la figura 24 se presentan los termogramas de las muestras almacenadas a 25°C, todas las muestras presentaron un evento endotérmico que no se encuentra bien definido entre 125° y 128°, se estima que este evento es provocado por el ácido acetilsalicílico, cuyo punto de fusión se vio abatido debido a la presencia de los excipientes. Estas muestras no tuvieron mucha diferencia entre si en el evento endotérmico que se observa, lo cual concuerda con los análisis por HPLC, ya que, ha estas temperaturas tampoco se encontró diferencia muy significativa en cuanto al contenido de AAS.



Por otra parte, a 60°C de almacenamiento la diferencia de estabildades fue muy notable. La figura 25 muestra que en las formulaciones 5 y 6 siguió apareciendo el evento que se presentó a 25°C y que se cree corresponde al AAS.

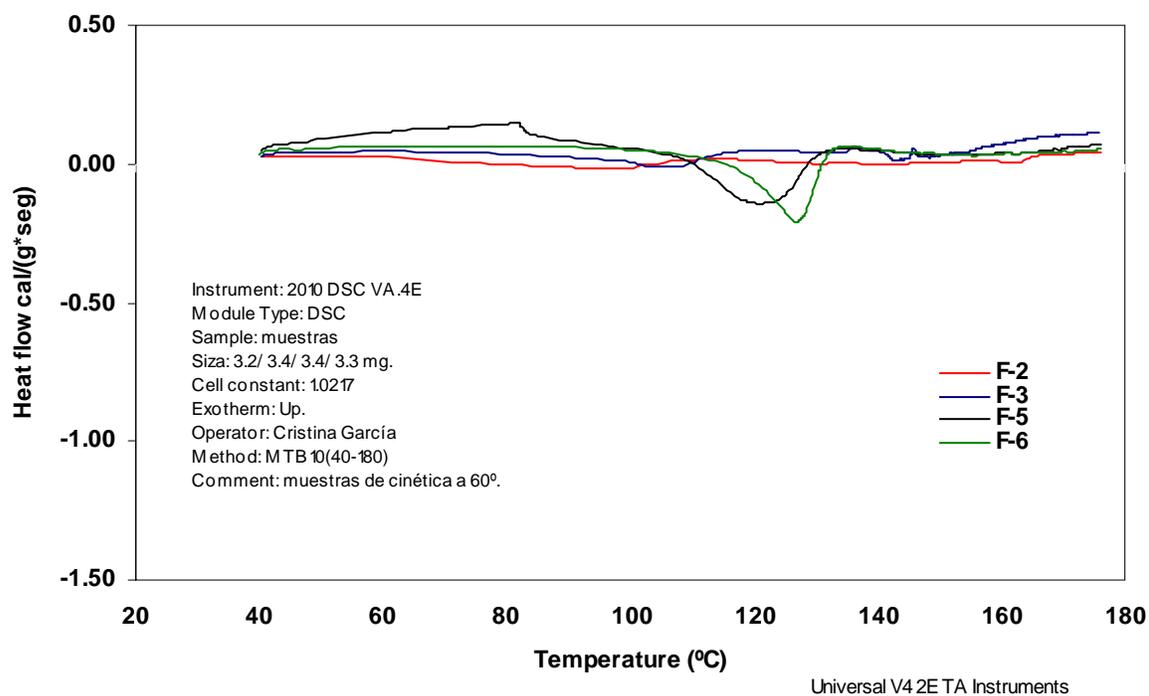


Figura 25. Termograma DSC de las formulaciones 2, 3, 5 y 6 almacenados a 60°C.

Por otra parte, las formulaciones 2 y 3 ya no presentaron dicho evento y en los análisis por CLAR presentaron el contenido más bajo de AAS, por lo que este análisis permitió evidenciar que las formulaciones más estables son la 5 y 6. Entre estas últimas, la 6, que presenta el contenido más bajo de hierro en el carbonato de calcio, fue la que tuvo menos alteraciones a 25°C y 60°C, en consecuencia, en cuanto a análisis calorimétrico se refiere, esta es la más óptima. Sin embargo, por razones de costo y algunas propiedades fisicoquímicas, la mejor opción es la formulación 5.

CONCLUSIONES



- ❖ Se logró optimizar una formulación de tabletas efervescentes de ácido acetilsalicílico que cumple satisfactoriamente con los parámetros fisicoquímicos establecidos por la NOM-073-SSA1-2005.
- ❖ La formulación seleccionada es la 5 porque presenta mayor estabilidad, mejores propiedades fisicoquímicas y su costo de producción no se incrementa.
- ❖ Como la formulación 5 resulta ser estable por un tiempo de 3 meses a 40°C y 75% HR, según la NOM-073-SSA1-2005 Estabilidad de Fármacos y Medicamentos, se le otorga un tiempo de caducidad tentativo de 2 años.
- ❖ El uso de bicarbonato de sodio convertido en aproximadamente un 10% por calentamiento a carbonato de sodio, proporciona estabilidad a tabletas efervescentes de ácido acetilsalicílico.
- ❖ Las impurezas de hierro presentes en el carbonato de calcio, provocan una pigmentación rosa en tabletas efervescentes de ácido acetilsalicílico.
- ❖ No fue posible aplicar la ecuación de Arrhenius para poder estimar una fecha de caducidad aproximada, debido a que no se obtuvo un 50% de degradación del principio activo durante el tiempo de almacenamiento a diferentes temperaturas.
- ❖ El análisis cualitativo por DSC permitió evaluar de manera rápida la estabilidad de las tabletas efervescentes almacenadas a diferentes temperaturas y la influencia de ciertos excipientes sobre la degradación de AAS.

ANEXOS



ANEXO 1

CONDICIONES DE OPERACIÓN DE LAS FORMULACIONES EN ESTUDIO

MATERIAS PRIMAS.

- Ácido acetilsalicílico (Helm de México S.A.).
- Carbonato de calcio precipitado (Liquid Química Mexicana).
- Ácido cítrico (Astroquim S.A. de C.V.).
- Manitol (Parteck M-300, Nutrer).
- Lauril Sulfato de Sodio.
- Citrato de sodio.
- Bicarbonato de sodio (Padoquímica S.A. de C.V.).
- Carbonato de calcio (J.R. Baker).

MATERIALES.

- Bolsas de plástico.
- Cucharón.
- Papel glass-polifoil.

EQUIPO.

- Balanza granataria Ohaus.
- Tableteadora Fette 2090 No. 339.
- Tablero electrico Fette 2090 No. 339.
- Monitor Fette.
- Enecelofanadora Strip.
- Horno Thelco Mod. 130 DM.

**ANEXO 2****CARACTERISTICAS DE CALIDAD A EVALUAR EN LAS TABLETAS
ANTES DE SOMETERLAS A ESTUDIOS DE ESTABILIDAD****MATERIALES Y EQUIPO.**

- 10 matraces volumétricos de 25 mL.
- 1 probeta de 100 mL.
- 3 vasos de precipitado de 50 mL.
- 2 matraces volumétrico de 10 mL.
- 1 pipeta volumétrica de 1 mL.
- 1 pipeta volumétrica de 4 mL.
- 5 vasos de precipitado de 250 mL.
- 1 matraz erlenmeyer de 1 L.
- Espátula

EQUIPO

- Balanza Analítica Ohaus.
- Cromatógrafo de Líquidos Agilent 1100 Series.
- Columna Zorvax eclipse XDB-C₈, Long. 4.6 x 150 mm, 5 micrones. Marca Agilent.

REACTIVOS Y SOLVENTES

- Estándar secundario de ácido acetilsalicílico (Psicofarma, Lote: 0428411)
- Estándar secundario de ácido salicílico (Psicofarma, lote: N15590)
- 1-heptanosulfonato de sodio (J.T. Baker).
- Agua destilada
- Agua HPLC (Tecsiquim)
- Acetonitrilo HPLC (Tecsiquim)
- Ácido acético glacial (J.T. Baker)
- Ácido fórmico (J.T. Baker)

1. DESCRIPCIÓN.

Observar sobre una superficie blanca. Tabletas de color blanco, redondas y libres de partículas extrañas.

2. PESO PROMEDIO.

Pesar no menos de 20 tabletas individualmente y obtener su peso promedio. 500 mg +/- 5%.



3. DIAMETRO.

Determinar el diámetro de las tabletas con un Vernier calibrado. 11.0 mm +/- 0.2

4. DUREZA.

Tomar la dureza de 10 tabletas con la ayuda de un durómetro o el comprobador de resistencia la rotura de comprimidos. Se registra y se determina el promedio de los valores obtenidos. No menos de 2 kp.

5. FRIABILIDAD.

Pesar 20 tabletas y colocarlas en el friabilizador, hacer rotar el equipo durante 4 minutos, calibrado a 25 r.p.m. retirar las tabletas del friabilizador y pesar las unidades. Se registra y se determina el por ciento de los valores obtenidos mediante la siguiente fórmula:

$$\%F = \frac{(\text{peso inicial} - \text{peso final})100}{\text{Peso inicial}}$$

No menos de 2%.

6. TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN.

Pasar una tableta a un vaso de precipitados de 250 ml que contenga 200 ml de agua a una temperatura entre 15°C y 25°C. Deben formarse numerosas burbujas. Cuando las burbujas que están alrededor de la tableta y sus fragmentos hayan cesado, la tableta debe haberse desintegrado, por lo que no deben quedar aglomerados de partículas. Repetir la operación con otras 5 tabletas. La muestra cumple con la prueba, si cada una de las 6 tabletas probadas se desintegra dentro de un tiempo de no más de 5 minutos.

7. VALORACION.

CLAR.

Condiciones del equipo.

Detector.....	UV
Long. de onda.....	280 nm
Columna.....	Zorvax eclipse XDB-C ₈ , long. 4.6 x 150 mm, 5 µm.
	Agilent.
Flujo.....	2 mL/min

*Fase móvil.*

1. Disolver 2 g de 1-heptanosulfonato de sodio en una mezcla agua:acetonitrilo (850:150).
2. Ajustar a pH 3.4 con ácido acético glacial.
3. Filtrar y desgasificar.

Preparación del estándar.

1. Pesar de manera precisa 12.5 mg de ácido acetilsalicílico.
2. Pasar a un matraz volumétrico de 10 ml y adicionar aproximadamente 5 ml de una mezcla acetonitrilo:ácido fórmico (99:1).
3. Agitar hasta completa disolución.
4. Llevar al volumen de aforo con la mezcla Acetonitrilo:Ac. fórmico. Esta solución tienen una concentración de 1.25 mg/ml. (*Solución A*).
5. Pesar de manera precisa 15 mg de ácido salicílico.
6. Pasar a un matraz volumétrico de 100 ml y agregar aprox. 30 ml de la mezcla Acetonitrilo:ácido fórmico.
7. Agitar hasta completa disolución.
8. Llevar al volumen de aforo con la mezcla Acetonitrilo:ácido fórmico. Esta solución tiene una concentración de 0.15 mg/ml. (*Solución B*).
9. Tomar con pipeta volumétrica 4 ml de la solución A y transferirlos a un matraz volumétrico de 10 ml.
10. Tomar con pipeta volumétrica 1 ml de la solución B y transferirlo al matraz volumétrico de 10 ml.
11. Llevar al volumen de aforo con la mezcla Acetonitrilo:Ac. fórmico. Esta solución tiene concentraciones 0.5 mg/ml de ácido acetilsalicílico y 0.015 mg/ml de ácido salicílico. (*Solución C*)
12. Filtrar la *solución C* por un filtro de nylon de 0.45 μm .

Preparación de la muestra.

1. Pesar un mínimo de 20 tabletas y triturar hasta obtener polvo fino.
2. Pesar de manera exacta 20.8 mg de polvo (esta proporción equivale a 12.5 mg de ácido acetilsalicílico).
3. Pasar a un matraz volumétrico de 25 ml con aproximadamente 10 ml de la mezcla Acetonitrilo:ácido fórmico.
4. Agitar vigorosamente por algunos minutos.
5. Llevar al volumen de aforo con la mezcla acetonitrilo:ácido fórmico.
6. Filtrar la solución anterior por un filtro de nylon de 0.45 μm .

Adecuabilidad del sistema.

Inyectar al cromatógrafo, repetidas veces, volúmenes iguales de la preparación de referencia (10 μL) y registrar los picos respuesta, calcular el coeficiente de variación para ácido salicílico y ácido acetilsalicílico. Para el primero debe ser



no mayor al 4 % y para el segundo no mayor 2 %. La resolución R entre ácido salicílico y ácido acetilsalicílico no es menor de 2.0. El tiempo de retención relativo es aproximadamente de 0.7 para ácido salicílico y 1.0 para ácido acetilsalicílico.

Procedimiento.

Inyectar al cromatógrafo, por separado, volúmenes iguales (10 μ L) de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra. Obtener los cromatogramas correspondiente y medir el área bajo los picos. Calcular la cantidad de ácido acetilsalicílico y de ácido salicílico en la porción de la muestra tomada.

Interpretación.

Ácido acetilsalicílico: entre 90.0 % y 110.0 %.

Ácido salicílico: no más de 0.3 %.

8. CONTENIDO DE AGUA.

Valoración directa con reactivo de Karl Fischer.

Procedimiento.

Evitar la exposición de la muestra, durante su preparación, a la humedad ambiental. Pesar no menos de 20 tabletas, calcular su peso promedio, triturar hasta polvo fino y pesar una cantidad del polvo equivalente al peso de 5 tabletas, pasar a un matraz Erlenmeyer provisto de tapón, agregar una alícuota de 20 mL de metanol, agitar durante 15 min y centrifugar en un tubo de centrífuga provisto de tapón. Utilizar una alícuota de 5 mL del sobrenadante para la prueba.

Interpretación.

No más de 2%.



ANEXO 3

CONDICIONES DE ESTUDIO DE ESTABILIDAD SEGÚN LA NOM-073-SSA1-2005

EQUIPO

- Cámara climática Ricas Mod. CC-03

PROCEDIMIENTO

1. Por cada lote introducir 30 tiras de tabletas a la cámara climática a 75% de HR y 40°C.
2. Realizar un chequeo visual y semanal para determinar el grado de degradación del principio activo.
3. Realizar la prueba de *Valoración* al inicio, a los 30 y 90 días de almacenamiento.

SESIÓN FOTOGRÁFICA.

EQUIPO

- Microscopio Zeiss de fluorescencia, West Germany con cámara fotográfica integrada.
- Cámara digital Kodac.
- Rollo 35 mm de 36 exposiciones.

PROCEDIMIENTO.

1. Sobre un fondo negro tomar las fotografías de las tabletas con la cámara digital, de tal manera que se tenga la imagen de toda la superficie de la tableta.
2. Colocar cada tableta en el portaobjetos del microscopio y tomar las fotografías de la superficie de las tabletas a un aumento de 10 x. (microscopia).
3. Desechar las tabletas.

**ANEXO 4****CONDICIONES EXPERIMENTALES PARA EL ESTUDIO DE LA
CINETICA DE ESTABILIDAD****MATERIALES.**

- 40 matraces volumétricos de 25 mL.
- 1 matraz volumétrico de 100 mL.
- 2 matraces volumétricos de 10 mL.
- 1 pipeta volumétrica de 1 mL.
- 1 pipeta volumétrica de 4 mL.
- 5 vasos de precipitado de 250 mL.
- 1 probeta de 1000 mL.
- 1 matraz erlenmeyer de 4 L.
- 1 vaso de precipitados de 4L.
- 1 sistema de filtración Millipore
 - acrodiscos
 - jeringas de 5 ml.

EQUIPO

- Balanza analítica Ohaus
- Cromatografo de líquidos Watters
- Hornos (diversos modelos)

REACTIVOS Y SOLVENTES.

- Estándar secundario de ácido acetilsalicílico (Psicofarma, Lote: 0428411)
- Estándar secundario de ácido salicílico (Psicofarma, lote: N15590)
- 1-heptanosulfonato de sodio (J.T. Baker).
- Agua destilada
- Agua HPLC (Tecsiquim)
- Acetonitrilo HPLC (Tecsiquim)
- Ácido acético glacial (J.T. Baker)
- Ácido fórmico (J.T. Baker)

ALMACENAMIENTO.

Se les realizó estudios de estabilidad a todas las tiras disponibles de cada lote. Para ello se colocaron aproximadamente de 3-5 (30 a 50 tabletas) tiras de tabletas de cada formulación en hornos convencionales. Las muestras fueron almacenadas a temperatura ambiente, 25, 40, 50, 60 Y 70°C por 144 horas.

**VALORACION DE ACIDO ACETILSALICILICO.**

Se realizó la prueba de *Valoración* cada 24 horas para cada temperatura. De 2 a 10 tabletas fueron molidas en mortero, al inicio se pretendía usar un mínimo de 5 tabletas por día y por horno, pero debido a la falta de producto se tuvieron que usar hasta 2 tabletas por ensayo para cada formulación.

Los ensayos se hicieron por triplicado; la media, desviación estándar y coeficiente de variación fueron calculados para cada ensayo.



ANEXO 5

ANALISIS POR CALORIMETRIA DIFERENCIAL DE BARRIDO PARA EVALUAR LA ESTABILIDAD

MATERIALES.

- 1 mortero
- 40 frascos ámbar de 5 ml.
- 1 espátula.
- Charolas de aluminio para CDB.

EQUIPO.

- Balanza analítica Ohaus.
- Calorímetro Diferencial de Barrido TA Instruments Mod. 2010
- PC Dell
- Software Thermal Advantage 1.1. A
- Prensa hidráulica TA instruments.

ALMACENAMIENTO.

Para este estudio se utilizaron las tabletas sobrantes del estudio por HPLC correspondientes al último día de almacenamiento a 25°C y 60°C.

PREPARACIÓN DEL ESTANDAR.

1. Moler finamente la Sref de AAS.
2. Pesar de 3 a 4 mg de polvo en una charola de aluminio para CDB.
3. Colocar la tapa de la charola y sellarla con ayuda de la prensa.

PREPARACION DE LA MUESTRA.

1. Moler finamente por lo menos 2 tabletas en un mortero con pistilo.
2. Pesar de 3-4 mg de polvo en una charola de aluminio para CDB.
3. Colocar la tapa de la charola y sellarla con ayuda de la prensa.

PROCEDIMIENTO.

1. Colocar la charola con la Sref de AAS en la placa de calentamiento.
2. A una charola vacía colocarle una tapa y sellarla. Colocarla en la placa de calentamiento.
3. Realizar el calentamiento en un intervalo de 40 a 180°C a una velocidad de 10°C/minuto.
4. Obtener los termogramas correspondientes.
5. Colocar por la charola de la muestra en la placa de calentamiento y repetir de 2 - 4.



ANEXO 6

**ANÁLISIS DE VARIANZA PARA LOS DIFERENTES
PARAMETROS EVALUADOS AL PRINCIPIO DEL ESTUDIO
DE ESTABILIDAD ACELERADA**

PESO PROMEDIO

Análisis de varianza de un factor

RESUMEN

<i>Grupos</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
LOTE 1	20	10161.8	508.1	7.60
LOTE 2	20	10213.4	510.7	22.45
LOTE 3	20	10046.1	502.3	16.08
LOTE 4	20	10084.5	504.2	11.15
LOTE 5	20	9941.7	497.1	9.09
LOTE 6	20	9829.3	491.5	75.57

ANÁLISIS DE VARIANZA

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Entre grupos	5037.60	5	1007.52	42.59	1.4799E-24	2.29
Dentro de los grupos	2697.00	114	23.66			
Total	7734.59	119				

DUREZA

Análisis de varianza de un factor

RESUMEN

<i>Grupos</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
LOTE 1	10	66.7	6.67	0.22
LOTE 2	10	61.4	6.14	0.18
LOTE 3	10	65.9	6.59	0.06
LOTE 4	10	65.3	6.53	0.17
LOTE 5	10	57.4	5.74	0.07
LOTE 6	10	49.1	4.91	1.12

ANÁLISIS DE VARIANZA

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Entre grupos	22.97	5	4.59	15.14	2.7826E-09	2.39
Dentro de los grupos	16.39	54	0.30			
Total	39.36	59				



DUREZA

Análisis de varianza de un factor

RESUMEN

<i>Grupos</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
LOTE 1	10	66.7	6.67	0.22
LOTE 2	10	61.4	6.14	0.18
LOTE 3	10	65.9	6.59	0.06
LOTE 4	10	65.3	6.53	0.17
LOTE 5	10	57.4	5.74	0.07

ANÁLISIS DE VARIANZA

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Entre grupos	6.07	4	1.52	10.81	3.1543E-06	2.58
Dentro de los grupos	6.32	45	0.14			
Total	12.39	49				

DIAMETRO

Análisis de varianza de un factor

RESUMEN

<i>Grupos</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
LOTE 1	10	110.81	11.08	3.2222E-05
LOTE 2	10	110.8	11.08	6.6667E-05
LOTE 3	10	110.83	11.08	0.00013444
LOTE 4	10	110.83	11.08	2.3333E-05
LOTE 5	10	110.78	11.08	0.00012889
LOTE 6	10	110.73	11.07	0.00011222

ANÁLISIS DE VARIANZA

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Entre grupos	0.00071	5	0.00014	1.72	0.15	2.39
Dentro de los grupos	0.00448	54	8.2963E-05			
Total	0.00519	59				



TIEMPO DE DESINTEGRACION

Análisis de varianza de un factor

RESUMEN

Grupos	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
LOTE 1	3	384	128	169.00
LOTE 2	3	390	130	361.00
LOTE 3	3	556	185	166.33
LOTE 4	3	233	78	20.33
LOTE 5	3	327	109	37.00
LOTE 6	3	965	322	321.33

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	114210.28	5	22842.06	127.49	5.6968E-10	3.11
Dentro de los grupos	2150.00	12	179.17			
Total	116360.28	17				

CONTENIDO DE ACIDO SALICILICO

Análisis de varianza de un factor

RESUMEN

Grupos	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
LOTE 1	3	0.20	0.07	1.5855E-05
LOTE 2	3	0.19	0.06	7.1161E-06
LOTE 3	3	0.27	0.09	5.5518E-06
LOTE 4	3	0.00	0.00	0.0000E+00
LOTE 5	3	0.15	0.05	7.4431E-05
LOTE 6	3	0.00	0.00	0.0000E+00

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	0.0210	5	0.0042	244.5351	1.2205E-11	3.11
Dentro de los grupos	0.0002	12	1.7159E-05			
Total	0.0212	17				



CONTENIDO DE ACIDO ACETILSALICILICO

Análisis de varianza de un factor

RESUMEN

<i>Grupos</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
LOTE 1	3	295.41	98.47	1.26
LOTE 2	3	291.08	97.03	0.15
LOTE 3	3	296.70	98.90	4.48
LOTE 4	3	297.96	99.32	7.33
LOTE 5	3	286.59	95.53	0.14
LOTE 6	3	316.37	105.46	1.67

ANÁLISIS DE VARIANZA

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Entre grupos	173.77	5	34.75	13.87	1.23E-04	3.11
Dentro de los grupos	30.06	12	2.50			
Total	203.83	17				



ANEXO 7

**CONTENIDO DE FIERRO EN EL CARBONATO DE CALCIO
PRECIPITADO UTILIZADO PARA LA FABRICACION DE
TABLETAS.**

Se ordenó la determinación de hierro en muestras de carbonato de calcio a 4 diferentes muestras por el método analítico de absorción atómica. Los resultados se muestran a continuación.

Materia prima	Proveedor	Lote	Corrida	Contenido Fe mg/1g Mta
Carbonato de calcio precipitado	Liquid Quimica Mexicana	4349T-01	1	0.2067
		4349T-01	2	0.2116
		4349T-01	3	0.1842
Carbonato de calcio precipitado	Liquid Quimica Mexicana	4362	1	0.2413
		4362	2	0.2461
		4362	3	0.2748
Carbonato de calcio precipitado	Liquid Quimica Mexicana	5022	1	0.2255
		5022	2	0.2879
		5022	3	0.2218
Carbonato de calcio granular	Nutriquim	57433	1	0.1962
		57433	2	0.2181
		57433	3	0.2224

Promedios de contenido de hierro para cada lote y su coeficiente de variación.

Materia prima	Proveedor	Lote	Media (mcg/g)	C.V. (%)	Especificación
Carbonato de calcio precipitado	Liquid Quimica Mexicana	4349T-01	200.833	7.27	≤ 200 mcg/g
Carbonato de calcio precipitado	Liquid Quimica Mexicana	4362	254.067	7.13	
Carbonato de calcio precipitado	Liquid Quimica Mexicana	5022	245.067	15.16	
Carbonato de calcio granular	Nutriquim	57433	212.233	6.62	



ANEXO 8

**PROMEDIOS DE LA VALORACION POR HPLC DE AAS Y AS
EMPLEADOS PARA EL ESTUDIO CINETICO**

No. de formulación	Tiempo de almacenamiento (hrs)	Temperatura de almacenamiento (°C)	AS PROMEDIO (mg)	DESVIACION ESTANDAR	C.V.	AAS PROMEDIO (mg)	DESVIACION ESTANDAR	C.V.
6	0	25	0.00	0.00	0.00	303.03	0.90	0.30
6	24	25	0.00	0.00	0.00	303.03	0.90	0.30
6	48	25	1.90	0.02	1.30	300.07	0.47	0.16
6	72	25	1.84	0.02	1.28	300.62	0.90	0.30
6	120	25	1.12	0.02	1.38	301.09	0.52	0.17
6	144	25	1.17	0.02	2.00	301.91	0.73	0.24
6	0	40	0.00	0.00	0.00	303.03	0.90	0.30
6	24	40	0.79	0.01	0.94	301.52	0.49	0.16
6	48	40	1.01	0.01	0.74	301.22	0.49	0.16
6	72	40	1.40	0.01	0.56	300.70	1.27	0.42
6	120	40	1.58	0.01	0.77	300.97	0.91	0.30
6	144	40	2.05	0.01	0.62	300.77	0.84	0.28
6	0	50	0.00	0.00	0.00	303.03	0.90	0.30
6	24	50	1.13	0.01	0.99	301.55	0.89	0.30
6	48	50	1.53	0.03	1.99	301.45	0.80	0.27
6	72	50	1.86	0.02	0.94	300.12	0.48	0.16
6	120	50	1.91	0.02	0.98	299.75	1.82	0.61
6	144	50	2.41	0.03	1.05	299.40	0.53	0.18
6	0	60	0.00	0.00	0.00	303.03	0.90	0.30
6	24	60	2.30	0.01	0.46	300.02	0.90	0.30
6	48	60	2.56	0.05	1.93	299.69	0.93	0.31
6	72	60	2.62	0.03	1.20	299.60	0.86	0.29
6	120	60	4.81	0.05	1.03	296.76	0.93	0.31
6	144	60	4.96	0.05	1.06	296.07	0.57	0.19
6	0	70	0.00	0.00	0.00	303.03	0.90	0.30
6	24	70	8.66	0.06	0.73	291.72	0.82	0.28
6	48	70	32.01	0.12	0.37	261.26	0.81	0.31
6	72	70	76.51	0.19	0.25	203.20	1.06	0.52
6	120	70	149.28	0.40	0.27	107.79	0.02	0.02
6	144	70	143.92	0.62	0.43	114.78	0.31	0.27
5	0	25	1.21	0.02	1.28	307.74	0.89	0.29
5	24	25	2.31	0.02	0.90	304.90	0.72	0.24
5	48	25	3.20	0.06	2.01	303.73	0.63	0.21
5	72	25	1.53	0.05	3.53	305.84	0.82	0.27
5	120	25	2.35	0.03	1.46	304.61	0.84	0.28
5	144	25	2.08	0.03	1.56	305.19	0.72	0.23
5	0	40	1.21	0.02	1.28	307.74	0.89	0.29
5	24	40	1.62	0.02	1.28	306.20	0.07	0.02
5	48	40	1.91	0.03	1.35	305.42	0.69	0.23
5	72	40	2.06	0.07	3.23	305.00	0.71	0.23
5	120	40	2.31	0.02	0.75	304.90	0.71	0.23
5	144	40	2.43	0.06	2.49	304.51	0.88	0.29
5	0	50	1.21	0.02	1.28	307.74	0.89	0.29
5	24	50	2.21	0.02	0.86	304.86	0.87	0.28
5	48	50	2.37	0.01	0.30	304.82	0.70	0.23
5	72	50	2.40	0.04	1.61	304.55	0.85	0.28
5	120	50	2.82	0.03	1.16	304.23	0.71	0.23
5	144	50	3.62	0.03	0.74	303.02	0.93	0.31
5	0	60	1.21	0.02	1.28	307.74	0.89	0.29
5	24	60	3.32	0.02	0.51	303.58	0.67	0.22
5	48	60	3.63	0.03	0.83	303.01	0.93	0.31
5	72	60	4.88	0.03	0.61	301.54	0.69	0.23
5	120	60	6.85	0.08	1.20	298.97	0.78	0.26
5	144	60	8.30	0.17	2.05	296.85	1.02	0.34
5	0	70	1.21	0.02	1.28	307.74	0.89	0.29
5	24	70	50.01	0.58	1.15	242.67	0.06	0.03
5	48	70	77.95	0.40	0.52	206.21	1.09	0.53
5	72	70	110.28	0.16	0.15	164.04	0.89	0.54
5	120	70	135.55	0.07	0.05	130.83	0.89	0.68
5	144	70	157.77	0.14	0.09	101.84	0.61	0.60



TABLETAS EFERVESCENTES

3	0	25	1.63	0.01	0.87	312.89	0.75	0.24
3	24	25	2.50	0.02	0.89	309.86	0.39	0.13
3	48	25	1.95	0.03	1.45	310.06	0.37	0.12
3	72	25	3.15	0.05	1.70	308.77	0.49	0.16
3	120	25	2.69	0.03	1.18	309.62	0.38	0.12
3	144	25	3.51	0.04	1.02	308.32	0.70	0.23
3	0	40	1.63	0.01	0.87	312.89	0.75	0.24
3	24	40	2.80	0.03	0.99	309.22	0.53	0.17
3	48	40	2.01	0.00	0.22	309.97	0.33	0.11
3	72	40	3.12	0.04	1.29	308.80	0.58	0.19
3	120	40	3.04	0.03	1.10	308.91	0.51	0.17
3	144	40	3.51	0.02	0.54	308.31	0.78	0.25
3	0	50	1.63	0.01	0.87	312.89	0.75	0.24
3	24	50	2.72	0.03	1.08	309.33	0.49	0.16
3	48	50	5.69	0.01	0.26	305.45	0.55	0.18
3	72	50	3.51	0.06	1.85	308.31	0.84	0.27
3	120	50	3.94	0.01	0.13	307.75	0.76	0.25
3	144	50	5.66	0.10	1.79	305.51	0.62	0.20
3	0	60	1.63	0.01	0.87	310.77	0.73	0.24
3	24	60	8.60	0.16	1.81	301.66	0.41	0.14
3	48	60	9.99	0.07	0.68	299.84	0.51	0.17
3	72	60	10.42	0.07	0.66	299.28	0.62	0.21
3	120	60	18.49	0.06	0.30	288.77	0.82	0.29
3	144	60	28.63	0.25	0.87	275.55	0.42	0.15
3	0	70	1.63	0.01	0.87	312.89	0.75	0.24
3	24	70	33.09	0.30	0.92	269.70	0.48	0.18
3	48	70	102.34	0.59	0.58	179.36	1.26	0.71
3	72	70	145.83	0.36	0.24	122.61	0.49	0.40
3	120	70	163.38	2.69	1.65	99.71	3.54	3.55
3	144	70	190.39	0.79	0.41	64.50	0.28	0.43
2	0	25	1.10	0.01	1.24	300.03	2.09	0.70
2	24	25	1.84	0.05	2.84	297.63	2.09	0.70
2	48	25	1.97	0.01	0.50	297.33	2.09	0.71
2	72	25	1.76	0.02	1.02	297.73	2.12	0.71
2	120	25	1.56	0.03	1.98	297.98	2.06	0.69
2	144	25	1.85	0.03	1.75	296.50	1.10	0.37
2	0	40	1.10	0.01	1.24	300.03	2.09	0.70
2	24	40	2.37	0.03	1.23	296.63	0.04	0.01
2	48	40	2.12	0.02	0.89	296.95	0.02	0.01
2	72	40	2.20	0.03	1.24	296.84	0.04	0.01
2	120	40	2.21	0.05	2.48	296.83	0.07	0.02
2	144	40	2.81	0.01	0.49	296.05	0.02	0.01
2	0	50	1.10	0.01	1.24	300.03	2.09	0.70
2	24	50	2.68	0.04	1.42	296.22	0.05	0.02
2	48	50	2.94	0.00	0.13	295.88	0.00	0.00
2	72	50	2.91	0.05	1.84	295.92	0.07	0.02
2	120	50	3.42	0.01	0.37	295.25	0.02	0.01
2	144	50	4.45	0.06	1.29	293.91	0.07	0.03
2	0	60	1.10	0.01	1.24	300.03	2.09	0.70
2	24	60	6.59	0.06	0.95	291.12	0.08	0.03
2	48	60	6.66	0.02	0.23	291.03	0.02	0.01
2	72	60	15.38	0.11	0.72	279.64	0.14	0.05
2	120	60	27.36	0.47	1.71	264.02	0.61	0.23
2	144	60	39.40	0.16	0.40	248.31	0.20	0.08
2	0	70	1.10	0.01	1.24	300.03	2.09	0.70
2	24	70	84.64	1.01	1.19	189.29	1.32	0.70
2	48	70	124.16	0.84	0.68	137.72	1.10	0.80
2	72	70	160.31	1.10	0.69	90.56	1.44	1.59
2	120	70	186.18	0.48	0.26	56.82	0.62	1.09
2	144	70	210.11	0.94	0.45	25.59	1.22	4.77



ANEXO 9

**PORCENTAJES DE CONTENIDO DE ÁCIDO ACETILSALICÍLICO Y
ÁCIDO SALICÍLICO DURANTE EL ESTUDIO DE ESTABILIDAD
ACELERADA SEGÚN LA NOM-073-SSA1-2005**

No. de formulación	Contenido AS inicial (%)	Contenido de ASA inicial (%)	Contenido de AS después de 30 días de Est. Acel. (%)	Contenido de ASA después de 30 días de Est. Acel.(%)	Contenido de AS después de 90 días de Est. Acel. (%)	Contenido de ASA después de 90 días de Est. Acel.(%)	Especificación %AS	Especificación %AAS
1	0.071	99.69	0.091	95.816	0.732	89.487	No más de 0.3	90-110
1	0.066	97.477	0.088	90.183	0.737	87.943		
1	0.064	98.24	0.096	97.285	0.737	89.304		
2	0.064	97.461	0.097	98.660	0.348	94.497	No más de 0.3	90-110
2	0.061	96.716	0.104	97.630	0.355	96.408		
2	0.067	96.903	0.103	99.426	0.348	97.932		
3	0.088	100.646	0.125	96.554	0.172	97.588	No más de 0.3	90-110
3	0.092	99.506	0.123	98.433	0.175	97.113		
3	0.092	96.547	-	-	0.176	98.725		
4	0	102.44	0.077	97.447	0.399	92.34	No más de 0.3	90-110
4	0	97.601	0.079	98.777	0.389	93.762		
4	0	97.92	0.081	98.130	0.396	95.204		
5	0.049	95.711	0.084	94.507	0.134	99.934	No más de 0.3	90-110
5	0.04	95.101	0.078	97.281	0.122	100.313		
5	0.058	95.78	0.082	97.159	0.138	98.749		
6	0	104.483	-	-	0.067	103.695	No más de 0.3	90-110
6	0	106.924	-	-	0.06	102.613		
6	0	104.961	-	-	0.058	103.344		

Promedio de los porcentajes de contenido de ácido acetilsalicílico y ácido salicílico durante el estudio de estabilidad acelerada según la NOM-073-SSA1-2005

formulación	medias					
	inicial AAS	30 días AAS	90 días AAS	inicial AS	30 días AS	90 días AS
1	98.47	94.428	88.91	0.07	0.092	0.74
2	97.03	98.572	96.28	0.06	0.102	0.35
3	98.90	97.494	97.81	0.09	0.124	0.17
4	99.32	98.118	93.77	0.00	0.079	0.39
5	95.53	96.316	99.67	0.05	0.081	0.13
6	105.46	-	103.22	0.00	-	0.06



Desviaciones estándar de los porcentajes de contenido de ácido acetilsalicílico y ácido salicílico durante el estudio de estabilidad acelerada según la NOM-073-SSA1-2005

Desviaciones estándar					
Inicial AAS	30 días AAS	90 días AAS	inicial AS	30 días AS	90 días AS
1.124	3.749	0.844	0.004	0.004	0.003
0.388	0.901	1.721	0.003	0.004	0.004
2.116	1.328	0.828	0.002	0.001	0.002
2.706	0.665	1.432	0.000	0.002	0.005
0.374	1.568	0.816	0.009	0.003	0.008
1.294	-	0.552	0.000	-	0.005



ANEXO 10

MONOGRAFIAS DE EXCIPIENTES

BICARBONATO DE SODIO.

1. Sinónimos.

- Carbonato monosódico
- Carbonato ácido de sodio
- Carbonato hidrogenado de sodio.

2. Nombre químico y número de registro CAS.

Sal monosódica de ácido carbonico [144-55-8]

3. Formula y peso molecular.

NaHCO₃ 84.01 g/mol

4. Descripción.

Polvo cristalino blanco, inodoro y con un sabor levemente alcalino.

5. Propiedades.

Ácidoz/alcalinidad	pH = 8.3 en una solución 0.1M a 25°C	
Higroscopicidad	Hasta 80% de HR, el contenido de humedad es menor al 1% p/p. Arriba de 85% HR, absorbe rápidamente cantidades excesivas de agua y puede iniciar la descomposición con la pérdida de dióxido de carbono.	
Punto de fusión	270°C (con descomposición).	
Solubilidad	Solvente	Solubilidad a 20°C
	Etanol 95%	Prácticamente insoluble
	Éter	Prácticamente insoluble
	Agua	1 en 11
		1 en 4 a 100 °C *
		1 en 10 a 25 °C
		1 en 12 a 18 °C

* En agua caliente, el bicarbonato de sodio es convertido en carbonato.

6. Estabilidad.

Cuando es calentado a 50 °C es dissociado en CO₂, carbonato de sodio y agua. Calentado de 250 - 300 °C, por un corto intervalo, el bicarbonato de sodio es completamente convertido en carbonato de sodio anhidro. Sin embargo, el proceso es dependiente del tiempo y la temperatura con una conversión completa del 90% a 93 °C en 75 minutos. La reacción se lleva a cabo en la superficie, cuando los cristales de bicarbonato de sodio son calentados por un corto período de tiempo, se forman cristales de carbonato de sodio en la superficie.



El bicarbonato de sodio es estable en aire seco pero fácilmente se descompone en aire húmedo.

CITRATO DE SODIO ANHIDRO.

1. Sinónimos.

- Citrato anhidro trisódico.
- Ácido tartárico.

2. Nombre químico y número de registro CAS.

Ácido 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico trisódico [68-04-2]

3. Formula y peso molecular.

$C_6H_5NaO_7$ 258.07 g/mol

4. Descripción.

Cristales incoloros o polvo cristalino blanco.

ACIDO TARTARICO.

1. Sinónimos.

- Ácido L-(+)-2,3-dihidroxi-1,2,3-butanodioico
- E334
- Ácido 2,3-dihidroxisuccínico

2. Nombre químico y número de registro CAS.

Ácido [R-(R*,R*)]-2,3-dihidroxi-1,2,3-butanodioico [87-69-4]

3. Formula y peso molecular.

$C_4H_6O_6$ 150.09 g/mol

4. Descripción.

Cristales monocíclicos, incoloros o polvo cristalino blanco o ligeramente blanco.

Inodoro con un sabor extremadamente ácido.

5. Propiedades.

Ácidoz/alcalinidad	pH = 2.2 (solución al 1.5 % p/v)	
Punto de fusión	168 - 170 °C	
Solubilidad	Solvente	Solubilidad a 20°C
	Cloroformo	Prácticamente insoluble
	Etanol	1 en 2.5
	Éter	1 en 250
	Glicerina	Soluble
	Metanol	1 en 1.7
	Propan-1-ol	1 en 10.5



	Agua	1 en 0.75 1 eb 0.5 a 100 °C
--	------	--------------------------------

6. Aplicaciones.

Es usado en bebidas, confitería, productos alimenticios y formulaciones farmacéuticas como un acidulante. También ha sido usado como agente acidificante, agente secuestrante y un antioxidante sinérgico. En formulaciones farmacéuticas es comúnmente usado en combinación con bicarbonatos, como el componente ácido de tabletas, gránulos y polvos efervescentes.

CARBONATO DE CALCIO REACTIVO ANALITICO.

Peso molecular 100.09 g/mol

Especificaciones ACS

Ensayo (CaCO ₃) por titulación con EDTA	100.0%
Insoluble en HCl diluido	<0.002%
Base titlable en agua, meq/g	<0.0003%
Precipitado por hidróxido de amonio	<0.002%
Sustancia oxidantes (como NO ₃)	0.005%
Cloruro	<0.001%
Fluoruro	<0.0005%
Metales pesados	<0.0005%
Sulfato	<0.01%
Amonio	0.003%
Bario	0.005%
Hierro	<0.001%
Magnesio	<0.002%
Potasio	<0.001%
Sodio	0.02%
Estroncio	0.02%

BIBLIOGRAFIA



1. AGER, D. Et al. "Stability of Aspirin in Solid Mixtures". *Journal of Pharmaceutical Science*, no. 1, vol. 75, 1986, pp. 97-101.
2. AMELA, J. SALAZAR, R. y CEMELLI, J. "Effervescent Tablets of Ascorbic Acid. I. Physical Study of the Possible Components to Be Used". *Drug Development and Industrial Pharmacy*, No. 22(5), 1996, pp. 407-416.
3. ASAKURA RIBEIRO, Y. Et al. "Thermal decomposition of acetylsalicylic acid (aspirin)". *Thermochimica Acta*, no. 279, 1996, pp. 177-181.
4. CARTENSEN, J.T. y ATTARCHI, Faraneh. "Descomposition of Aspirin in the Solid State in the Presence of Limited Amounts of Moisture III: Effect of Temperature and Possible Mechanism". *Journal of Pharmaceutical Science*, vol. 77, no. 4, 1988, pp. 318-32174.
5. European Pharmacopoeia. 3a ed., Council of Europe: Strasbourg, Francia, 1999, pp. 1347. Suppl. 2000.
6. FARRERAS, Rozman. Therapeutic Drugs. Ediciones Harcourt, S. A. Velásquez, Madrid. España. 4ª ed. 2000.
7. GARRETT, E.R. "Prediction of stability of drugs and pharmaceutical preparations". *Journal of Pharmaceutical Sciences*, No. 51, 1962, pp. 811-833.
8. KIBBE, Arthur H. Handbook of pharmaceutical excipients. 3a ed., U. S. A., American Pharmaceuticas Association and Pharmaceutical Press, 2000.
9. LEE, Robert E. Effervescent tablets. www.amerilabtech.com
10. LIEBERMAN, H.A. et all. *Pharmaceutical dosage forms. Tablets*. Vol. 1. U.S.A., Marcel Dekker, 1980, 236-258.
11. LÖTTER, A.P., et. All. "Identification and prevention of insoluble reaction products forming after dissolution of effervescent multi-vitamin tablets". *Drug Developmente and Industrial Pharmacy*, vol. 21, no. 17, 1995, pp. 1989-1998.
12. MARON, Samuel y LANDO, Jerome. Fundamentos de Fisicoquímica. México, Limusa.



13. MARTINEZ MIRANDA, Lisette. Et all. "Estabilidad de tabletas de Rifampicina 300 mg". Revista Cubana de Farmacia, vol. 35, no. 1, Enero, 2001.
14. MOFFAT, A.C. Clarke's isolation and identification of drugs. 2a ed., Inglaterra, The Pharmaceutical Press, 1986, pp. 361-362
15. Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de fármacos y medicamentos.
16. Pat. Esp. 386428
17. RÖSCHEISEN, G. y SCHMIDT, P. "Preparation and optimization of L-leucine as lubricant for effervescent tablet formulations". Pharmaceutica Acta Helvetiae, No. 70, 1995, pp. 133-139.
18. ROTTHÄUSER, B. KRAUS, G. y SCHMIDT, P. "Optimization of an effervescent tablet formulation containing spray dried L-Leucine and Polyethylene glycol 6000 as lubricants using a central composite design". European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, No. 46, 1998, pp. 85-94.
19. SARABIA MARTINEZ, Miriam. "Elaboración de programas interactivos en multimedia para la enseñanza de la tecnología farmacéutica: desarrollo de un programa en ambiente multimedia para la estabilidad de fármacos y medicamentos". Tesis licenciatura, UNAM, 2001.
20. SILVA, E. Et al. "An investigation about the solid state thermal degradation of acetylsalicylic acid: polymer formation". Thermochimica Acta, no. 414, 2004, pp. 101-104.
21. SNAVELY, Michael J. et all. "The stability of aspirin in a moisture containing direct compression tablet formulation". Drug Development and Industrial Pharmacy, vol. 19, no. 6, 1993, pp. 729-738.
22. SOME, I. Et al. "Incorporating batch effects in the estimation of drug stability parameters using an Arrhenius model". International journal of pharmaceutics, no. 184, 1999, pp. 165-172.



23. SUNGTHONGJEEN, Srisagul. "Application of Arrhenius Equation and Plackett-Burman Design to Ascorbic Acid Syrup Development". Naresuan University Journal, vol. 12, no. 2, 2004, pp. 1-12.
24. SWARBRICK, J. y BOYLAN, J.C. Encyclopedia of pharmaceutical technology. 2a ed., U.S.A., Marcel Dekker, 2002, pp. 1037-147.
25. TOMIDA, Y. y MAKINO, T. "Prevention of Small Black Spots on Sugar-Coated Tablets Containing Aluminum Acetilsalicylic Acid". Drug Development and Industrial Pharmacy, No. 25 (4), 1999, 445-452.
26. UDNAN, Y. Et al. "Cost-effective flow injection spectrophotometric assay of iron content in pharmaceutical preparations using salicylate reagent". Talanta, no. 64, 2004, pp. 1237-1240.
27. UNITED STATES PHARMACOPEIA. No. 28, U.S.A., 2005.
28. U.S. Patent 4,942,039
29. U.S. Patent 4,650,669
30. U.S. Patent 6,667,056 B2
31. U.S. Patent 5,415,870
32. U.S. Patent 4,650,669
33. U.S. Patent 4,678,661
34. U.S. Patent 6,544,557
35. U.S. Patent 6,497,900
36. U.S. Patent 6,066,335
37. U.S. Patent 6,242,002
38. U.S. Patent 3,105,792
39. USUI, F. y CARSTENSEN, J. T. "Interactions in the solid state I: interactions of sodium bicarbonate and tartaric acid under compressed conditions". Journal of Pharmaceutical Sciences, vol. 74, no. 12, 1985, pp. 1293-1297.
40. www.chemicaland21.com.
41. www.fda.gov (2005)



42. WELLS, M. et al. "Potassium carbonate as a desiccant in effervescent tablets". International Journal of Pharmaceutics, No. 152, 1997, pp. 227-235.
43. www.oxygen.chem.uidaho.edu/ifcheng/seminars/salicyl-3.ppt.
44. YANZE, F. M. et al. "A process to produce effervescent tablets : fluidized be dryer melt granulation". Drug Development and Industrial Pharmacy, vol. 26, no. 11, 2000, pp. 1167-1176.