



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA



Tesis Experimental

Aplicación de un Modelo Matemático de Captación de Humedad para Diversos Materiales de Empaque Flexibles Empleados en Sólidos Orales.

Ulises Zendejas Hernández

40302214-2

Farmacia Industrial

Asesor:

QFB Sandra Venegas

Centro AF de Estudios Tecnológicos A.C.

Director:

M. en F. Idalia L. Flores Gómez



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.

Dedicatorias

Mi tesis la dedico con todo mi amor y cariño.

A ti Dios que me diste la oportunidad de vivir y regalarme una familia maravillosa.

Con mucho cariño principalmente a mi madre que me dio la vida y ha estado conmigo en todo momento. Gracias por todo mamá por darme una carrera para mi futuro y por creer en mí, aunque hemos pasado momentos difíciles siempre has estado apoyándome y brindándome todo tu amor, por todo esto te agradezco de todo corazón el que estés conmigo a mi lado.

Te quiero con todo mi corazón y este trabajo que me llevo todo un año hacerlo es para usted, aquí esta lo que usted me ha brindado, solamente le estoy devolviendo lo que me dio en un principio.

Resumen

Para la selección del material de envase más adecuado en la industria farmacéutica es necesario conocer y evaluar diferentes parámetros de estabilidad que dependen de la forma farmacéutica, para de esta forma demostrar ante la Secretaría de Salud la estabilidad del producto y con ello cumplir con uno de los requisitos de registro de medicamentos, y los estudios de estabilidad más cortos, son los denominados estudios de estabilidad acelerada los cuales consisten en someter al producto acondicionado durante un periodo de 3 ó 6 meses a $40^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \text{HR}\pm 5\% \text{HR}$ y mismos que deben ser realizados a cada uno de los materiales de envases a prueba; es decir si fueron sometidos a prueba tres materiales de envases para el producto, tendrán que ser diseñados tres estudios de estabilidad durante un periodo de 3 ó 6 meses (uno para cada material de envase), en los cuales tendrán que ser realizadas todas las pruebas que son requeridas de acuerdo a Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de Fármacos y Medicamentos y dependerán según la forma farmacéutica del producto.

Este estudio está enfocado en la selección del material de envase para sólidos orales susceptibles a alteraciones en sus características de calidad por efecto de la humedad, y en como una prueba en específico "Humedad" requerida por la Secretaría de Salud puede alterar la calidad de los productos; como es conocido el contenido de humedad puede alterar diferentes propiedades de un producto, desde propiedades físicas (color, apariencia u olor), microbiológicas (crecimiento microbiano) y químicas (contenido de principio activo), mismas que pueden ser evitadas al seleccionar el material de envase que mejores características de protección brinde y de esta manera potencializar el tiempo de vida útil del producto en el mercado. Por lo cual el conocimiento del comportamiento del producto dentro del envase es de vital importancia, ya que a partir de este se discierne entre uno y otro envase de prueba.

En este proyecto se describe como la selección del material de envase en un estudio de estabilidad acelerada de tres meses, puede ser reducido a 14 o 28 días en una prueba presuntiva, que se basa en el contenido de humedad del producto acondicionado en los diferentes materiales de envase a prueba, de los cuales será seleccionado el material de envase que requiera un mayor tiempo para alcanzar su humedad en el equilibrio del producto cuando se aplique el modelo matemático de captación de humedad de Chen Y y Li Y, para posteriormente proseguir con un estudio de estabilidad acelerada de tres meses de acuerdo a NOM-073-SSA1-2005 con el producto acondicionado en el envase seleccionado, esto con la finalidad de cumplir con uno de los requisitos de registro de medicamentos ante la Secretaría de Salud y así mismo confirmar los resultados obtenidos en la prueba presuntiva. La ventaja de la reducción de tiempos de espera en resultados al aplicar el modelo matemático de captación de humedad de Chen Y y Li Y, se aúna a la reducción de costos en la investigación ya que el estudio de estabilidad acelerada no tendrá que ser realizado en los tres materiales de envase a prueba y por ello cada una de las pruebas mencionadas en NOM-073-SSA1-2005 solo se tendrán que realizar para el material de envase que mayor tiempo requiere en alcanzar su humedad en el equilibrio.

Índice

1. Marco Teórico	Pag.
1.1 Estabilidad de Medicamentos.	2
1.2 Humedad.	9
1.3 Modelos matemáticos de captación de humedad.	27
1.4 Material de envase.	36
1.4.1 PVC (Cloruro de Polivinilo)	43
1.4.2 PVdC (Cloruro de Polivildieno)	44
1.4.3 Celopolial	45
2. Planteamiento del problema.	47
3. Objetivo.	48
4. Hipótesis.	49
5. Diagrama de flujo.	50
6. Diseño experimental.	51
7. Resultados y Análisis	55
8. Conclusión.	74
9. Propuestas	75
10. Bibliografía.	76

1. Marco Teórico

1.1 Estabilidad de Medicamentos

La estabilidad de un medicamento es el principal criterio para determinar la aceptación o rechazo de cualquier medicamento y por ello cualquier producto farmacéutico tiene que satisfacer criterios de estabilidad química, toxicológica, terapéutica y física, como los presentados en la Norma NOM-073-SSA1-2005 Estabilidad de Fármacos y Medicamentos, que establece los requisitos de los estudios de estabilidad que deben efectuarse a los fármacos y medicamentos que se comercializan en México.

Durante el desarrollo de un producto farmacéutico los principales problemas de estabilidad que pueden presentarse son:

1. Degradación química del principio activo.
2. La formación de un producto tóxico resultante del proceso de descomposición.
3. Inestabilidad que puede disminuir la biodisponibilidad del fármaco.
4. Cambios sustanciales en la apariencia física de la forma farmacéutica.

Haciendo uso del análisis de los grupos químicos funcionales de los fármacos es posible anticipar el tipo de degradación que pueden presentar las moléculas. A continuación se describen las rutas de degradación, que pueden ser del tipo **químico** cuando se forman nuevas entidades químicas como resultado de la degradación y del tipo **físico** cuando no se producen (Figura 1).

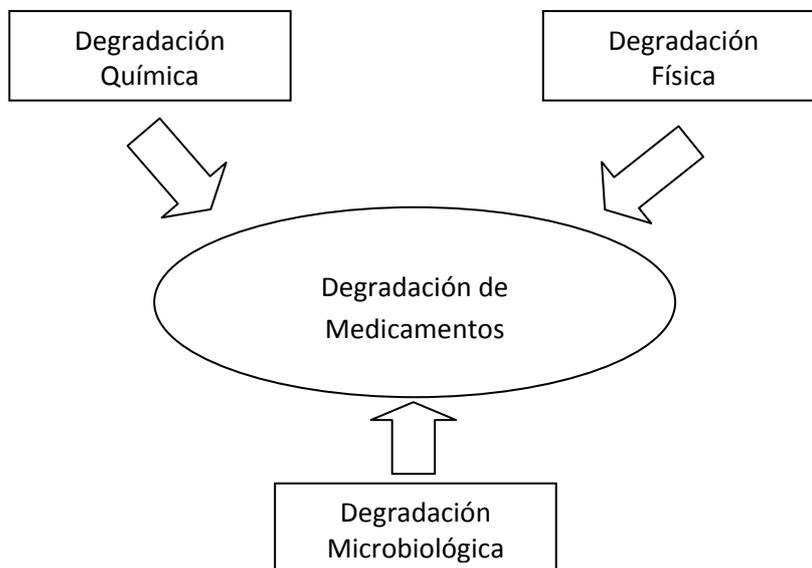


Figura. 1. Vías de degradación de los medicamentos¹.

¹ Hernández C. Fernández G. Manual para el Tratamiento y Disposición Final de Medicamentos y Fármacos Caducos, CENAPRED, México 1995.

1.1.1 Tipos de degradación química de los fármacos

Los fármacos están constituidos de moléculas orgánicas por lo que los mecanismos de degradación son similares a los de todos los compuestos orgánicos, pero con la diferencia de que las reacciones se presentan a concentraciones muy diluidas.

La descomposición de un medicamento se da más por reacciones con agentes inertes del ambiente, como el agua, el oxígeno o la luz; que por la acción con otros agentes activos. Por lo regular las condiciones de reacción son las ambientales, además de que la duración de éstas se da en el término de meses o años.

Así mismo el seguimiento de un estudio de estabilidad que comprenda los posibles factores potenciales que pueda afectar la fórmula o producto, es adecuado para poder conocer y prevenir en un futuro el deterioro en la calidad del producto. Por lo general este tipo de estudios pueden ser²:

- A) Estudios de Estabilidad Acelerada: Estudio diseñado bajo condiciones extremas de almacenamiento para incrementar la velocidad de degradación química, biológica o los cambios físicos de un fármaco o medicamento.
- B) Estudios de Estabilidad para obtener licencia sanitaria: Estudio diseñado bajo condiciones de almacenamiento controlados para evaluar las características físicas, químicas, biológicas o microbiológicas del fármaco o del medicamento durante el periodo de reanálisis o caducidad, respectivamente³.

1.1.2.1 Rutas de degradación Química

Los tipos de degradación más importantes de los productos farmacéuticos son la hidrólisis, la oxidación y la fotólisis.

a) Hidrólisis

Tipo de degradación que involucra la descomposición del fármaco y/o los excipientes por una reacción con el solvente presente. En muchos casos el solvente es agua, pero pueden estar presentes cosolventes como el alcohol etílico o el propilénico. Estos solventes actúan como agentes nucleofílicos atacando centros electropositivos en la molécula del fármaco que por lo general presentan estructuras tales como ácidos carboxílicos, ésteres, amidas, arilaminas o grupos hidroxilo.⁴

Las reacciones comunes de solvolisis incluyen compuestos carbonílicos inestables como los ésteres, lactonas y lactamas. Las velocidades de reacción son muy variadas dependiendo del grupo funcional y complejidad de la molécula, en donde los grupos sustituyentes pueden causar efectos estéricos, resonancia inductiva y formación de puentes de hidrógeno.

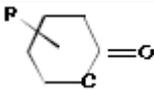
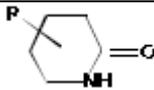
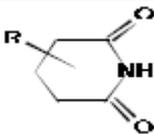
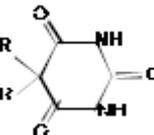
La reacción de inestabilidad más frecuente se da con los ésteres, sobre todo cuando están presentes grupos con propiedades ácido-base, como $-NH_2$, $-OH$, $-COOH$. El Cuadro 1 presenta los principales grupos funcionales sujetos a hidrólisis.⁴

² Gibson M. Pharmaceutical Preformulation and Formulation, Taylor and Francis Group, USA 2001.

³ NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de Fármacos y Medicamentos.

⁴ Rhodes y Banker, Modern Pharmaceutics, Marcel Decker, 4a. Ed, USA 1990.

Cuadro 1. Grupos funcionales sujetos a hidrólisis⁵

GRUPO FUNCIONAL	FÓRMULA CONDENSADA	EJEMPLO
Ésteres	$RCOOR'$ $ROPO_3M_x$ $ROSO_3M_x$ $RONO_2$	Aspirina, Alcaloides Fosfato sódico de Dexametasona Sulfato de Estrona Nitroglicerina
Lactonas		Pilocarpina Espironolactoma
Amidas	$RCONR'_2$	Tiacinamida Cloramfenicol
Lactamas		Penicilinas Cefalosporinas
Oximas	$R_2C=NOR$	Oximas esteroidales
Imidas		Glutemida Etisuccimida
Malonil ureas		Barbitúricos

b) Oxidación

Las reacciones de oxidación son algunas de las vías importantes para producir inestabilidad en los fármacos. Generalmente el oxígeno atmosférico es el responsable de estas reacciones conocidas como autooxidación. Los mecanismos de reacción son por lo general complejos, involucrando reacciones de iniciación, propagación, descomposición y terminación de los radicales libres.

Los productos de oxidación están electrónicamente más conjugados, por lo que los cambios en las apariencias, como el color y forma de la dosificación, son un indicio de la degradación de medicamentos.⁶

c) Fotólisis

La luz normal del sol o la de iluminación de interiores puede ser responsable de la degradación de algunas moléculas de fármacos. Estas son reacciones que se asocian comúnmente a las de oxidación, ya que la luz se considera el iniciador, aunque las reacciones de fotólisis no se restringen sólo a las de oxidación. Los esteroides son los compuestos que presentan reacciones de fotoinducción en forma más común.

Uno de los ejemplos más conocidos es la fotodegradación del nitroprusiato de sodio (utilizado para el control de la hipertensión) en solución acuosa, que al exponerse a la luz normal tiene una vida media de sólo 4 horas, pero si esta misma solución se protege de la luz, es estable por un período mayor de un año.⁶

⁵ Rhodes y Banker, Modern Pharmaceutics, Marcel Decker, 4a. Ed, USA 1990.

⁶ Connors K, Chemical Stability of Pharmaceuticals: A Handbook for Pharmacist, Wiley and Sons 2a Ed. 1986.

d) Deshidratación

La eliminación de una molécula de agua de la estructura molecular, incluye agua de cristalización que puede afectar las velocidades de absorción de las formas dosificadas. Un ejemplo de esto se encuentra en la degradación de prostaglandinas E2 y la tetraciclina, formando un doble enlace con resonancia electrónica que se deslocaliza en los diferentes grupos funcionales.⁶

e) Racemización

Los cambios en la actividad óptica de un fármaco pueden resultar en un decremento de su actividad biológica. Los mecanismos de reacción involucran, aparentemente, un ión carbonilo intermediario que se estabiliza electrónicamente por el grupo sustituyente adjunto. Un ejemplo de esto se tiene en la racemización de la policarpina donde el carbanión producido se estabiliza por la deslocalización del grupo enolato. Aunado a este fenómeno, la policarpina también se degrada por la hidrólisis del anillo de lactona.⁶

1.1.2.2 Degradación física

a) Vaporización

Algunos fármacos y sus coadyuvantes farmacéuticos poseen suficiente presión de vapor a temperatura ambiente como para su volatilización a través de los constituyentes de su envase. Esta es una de las razones para la pérdida del principio activo. La adición de macromoléculas como el polietilenglicol y celulosa microcristalina puede ayudar a la estabilización de alguno de los compuestos.

El ejemplo más importante de esta pérdida en algún medicamento se halla en las dosificaciones de nitroglicerina. Para las tabletas sublinguales de nitroglicerina guardadas en contenedores herméticos al gas se observó que la alta volatilidad del fármaco provoca la redistribución de las cantidades de nitroglicerina en forma desigual sobre las tabletas almacenadas. Este fenómeno de migración dio por resultado variaciones en la uniformidad de contenido del principio activo en las tabletas.⁶

b) Interacción Fármaco-Plástico

Las interacciones fármaco-plástico pueden representar serios problemas cuando las soluciones intravenosas se guardan en bolsas o viales de cloruro de polivinilo (PVC). Muchos medicamentos como el diazepam, la insulina, entre otros; han presentado gran adsorción al PVC.

1.1.2.2.1 Propiedades alteradas por cambios físicos

a) Color, Olor y Sabor

La más evidente inestabilidad para un paciente o un investigador son los cambios en la física apariencia (forma, color, olor, sabor, etc). Numerosos métodos pueden monitorear el cambio de color, pero el objetivo es conocer que causa la alteración en el sólido, ya que este cambio puede indicar una posible reacción de degradación que puede ser cuestionada y por ende acarrear problemas regulatorios durante el registro del mismo. Una de las técnicas comúnmente empleadas para describir este tipo de cambio, es la reacción de *Maillard* la cual consiste en demostrar la presencia de azúcares reductores, responsables de estos tipos de cambios y misma que consiste en un calentamiento ligero de la muestra en un medio alcalino y en donde si existe presencia de azúcares reductores la muestra se tornara color marrón.

b) Dureza

La medición de esta propiedad característica de Formas Farmacéuticas Sólidas (FFS), es de amplio valor como herramienta en el monitoreo de la estabilidad, ya que algún cambio en la fuerza de ruptura puede indicar que la matriz tuvo algún cambio estructural interno y por lo cual puede propiciar cambios en la prueba de disolución y desintegración.

c) Contenido de Humedad

Ha sido demostrado que cambios en la dureza son correlacionados a pérdida o ganancia de humedad en tabletas en especial cuando se evalúan materiales de envase tales como blisters de PVC. Como una regla general principios activos sensibles a la humedad deben procurar ser formulados en tabletas o comprimidos que ganen menos del 1% de humedad en peso y dependiendo del grado de sensibilidad del fármaco hacia la humedad este intervalo puede ser menor o mayor; los principios activos que son formulados para presentar humedades residuales mayores al 2%, son aquellos que son estables ante la humedad.⁷

d) Desintegración

La importancia de la desintegración radica en la correlación que puede tener con la prueba de disolución. Sin embargo la desintegración tiene a mostrar la proporción de tiempo en la cual el sólido pierde su forma farmacéutica y siendo la prueba de disolución la que tiene mayor peso y fuerza, debido a su relación en el proceso biofarmacéuticos.

1.1.2.3 Degradación Biológica

Muchos medicamentos, especialmente los jarabes y los sueros glucosados, pueden sufrir degradaciones por fermentación. En el caso de los jarabes, el ataque lo causan principalmente hongos, y en el caso de los sueros las levaduras. Por ejemplo, en las tabletas de levadura de cerveza, puede haber contaminación con *Salmonella* y otras bacterias, por lo que tornan peligrosas por la posible generación de toxinas.

1.1.3 Formas de Descomposición de sólidos

Los sólidos pueden existir como formas amorfas o cristalinas. Las formas amorfas no tienen periodicidad en su estructura a diferencia de los cristales. En FFS las sustancias generalmente encontradas son usualmente o compuestos iónicos, orgánicos o amorfos. Los hidratos comprenden un importante subgrupo de los cristales.

a) Polimorfismo

A las diferentes formas cristalizadas de un mismo compuesto se les llama polimorfos. Se preparan por cristalización del fármaco a partir del uso de solventes y condiciones diferentes. Los esteroides, sulfonamidas y barbitúricos se distinguen por esta propiedad. Cada polimorfo puede tener diferencias importantes en cuanto a sus parámetros fisicoquímicos; como la solubilidad y el punto de fusión. La conversión de un polimorfo en otro, en una forma farmacéutica sólida, puede ocasionar cambios drásticos en el medicamento. Debe ser notado que la molécula por sí misma es la misma para cada forma, solo difiere de su ordenamiento molecular.

⁷ Wolfgang Grim, Stability Testing of Drug Products, Physico-Chemical Criteria for the Stability and Stability Forecast of Solid Dosage Form, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Germany 1987.

Si un sólido es colocado en el vacío y expuesto a la temperatura, este llega a descomponerse en proporciones cuantificables y una de las seis siguientes situaciones puede presentarse:

1. Sólido \longrightarrow Sólido + Sólido
2. Sólido \longrightarrow Sólido + Líquido
3. Sólido \longrightarrow Sólido + Gas
4. Sólido \longrightarrow Líquido + Líquido
5. Sólido \longrightarrow Líquido + Gas
6. Sólido \longrightarrow Gas + Gas

Otros posibles productos de degradación pueden formarse pero son poco improbables, ya que solo las primeras tres reacciones son las más probables a acontecer. El sólido podrá reaccionar para dar otro sólido, a través de tres diferentes mecanismos:

1. *Migración superficial de uno o de ambos reactantes*: se puede presentar cuando existen bajas energías de activación y/o diferencias en las polaridades de los componentes del sólido.
2. *Difusión de uno de los reactantes dentro de los espacios y canales del otro reactante*: la difusión puede ser de iones del fármaco o excipientes con menor presión de vapor lo cual favorece su volatilización, todo ello catalizado por la temperatura.
3. *Penetración de uno de los reactantes dentro de los espacios del cristal o amorfo*: reacción por defectos.

En el caso de la reacción de degradación de un sólido que produce otro sólido y un gas, una explicación general de este tipo de reacciones es que el sólido no presenta una superficie lisa es decir presenta algunas imperfecciones superficiales o defectos, tales como defectos de cristalización o espacios en su superficie (estos espacios pueden estar representados por una discontinuidad de enlaces dentro del mismo sistema que componen el sólido), estos sitios presentan una mayor energía que los sitios aledaños del sólido y tienen mayor probabilidad de alojar alguna otra molécula diferente al mismo sólido irregular, por lo cual se puede asumir que es más probable a ocurrir esta reacción en tales sitios activados⁸ (es decir para estos enlaces incompletos es energéticamente favorable el reaccionar con lo que se encuentre disponible y por ello este tipo de reacciones surgen de manera espontánea). Estos defectos pueden ser de tres tipos:

1. Dislocación por atornillamiento
2. Dislocación por caída
3. Defectos de orientación

⁸ Carstensen J. T. Drug Stability Principles and Practices Vol. 43, Marcel Dekked Inc. New York USA 1990, pag: 130 – 149.

La dislocación por *atornillamiento* y *caída* pueden producir moléculas con diferentes configuraciones espaciales y crear diferentes cavidades moleculares a largo del cristal, por lo cual los productos de degradación serán producidos dependiendo de la geometría de estos defectos ya sean atornillados o de caída y no por la geometría del cristal. Es importante mencionar que las reacciones no pueden ocurrir a menos que algún tipo de energía sea aplicada a estos sitios y aunque la energía sea aplicada sobre toda la superficie, estos sitios se encargarán de captar la mayor cantidad de energía, por ejemplo la dimerización del 9-cianoantraceno cuando se le aplico energía fluorescente produjo un dimero, conforme la reacción proseguía y el postulado fue confirmado al observarse que existía una disminución en la cantidad de la energía fluorescente aplicada, lo cual fue relacionado con estos espacios en cuanto a la captación de energía⁹.

Cuando una molécula se descompone en uno de estos sitios activados, este cambia su geometría y las moléculas vecinas tienen mayor probabilidad para comenzar su descomposición y con ello la producción de cadenas de moléculas activadas determinado, que serán las moléculas que iniciaran la propagación de la reacción o la reducción de las proporciones ya sea de los activos o excipientes de la formulación en diferentes probabilidades. Después de un tiempo la propagación llega a un punto donde la probabilidad de la medición es casi nula (figura 2).¹⁰



Figura 2. Líneas de Propagación de tres sitios activados en la superficie de un sólido.

Este tipo de reacciones solo pueden ocurrir bajo ciertos rangos de temperatura o por un cierto grado de descomposición, la figura 3 muestra el diagrama de un compuesto que se está descomponiendo, si el estudio es realizado por debajo de la temperatura del punto Eutéctico, la reacción podrá ser el Sólido que produce un Sólido más un Gas pero si la reacción es llevada a cabo a una temperatura mayor que la del punto eutéctico será obtenida la reacción del Sólido que produce un Sólido más un Líquido. Las reacciones reportados en la literatura para formar Sólidos más Gas son características de sales inorgánicas (Permanganato de Potasio (Prout and Tompkins, 1944) y algunos compuestos orgánicos tales como ácido

⁹ Byrn S. R. Solid-State Chemistry of Drug, Academic Press Inc. New York USA 1982.

¹⁰ Wolfgang Grim, Stability Testing of Drug Products, Physico-Chemical Criteria for the Stability and Stability Forecast of Solid Dosage Form, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Germany 1987.

Oxalico y el ácido p-aminosalicílico¹¹, así como las reacciones de **desolvatación y deshidratación** en donde tres acontecimientos pueden ocurrir y solo dependerá de la estructura del cristal:

1. Temperatura y/o el tiempo en la cual la desolvatación ocurre: esta temperatura depende de los defectos, por ejemplo cristales individuales de Cicloserina se desolvatan a muy diferentes tiempos cuando son calentados a 50°C. Aparentemente la rapidez de la reacción dependerá de los defectos para iniciar la reacción.
2. Defectos mecánicos producidos por cortes en las extremidades del cristal lo que genera aceleradas reacciones.
3. Mezclas de cristales con diferentes grados de solvatación: estos aceleran la reacción de desolvatación.

En general la parte no orgánica del solvato o hidrato pueden reaccionar cuando esta forma es perdida (el producto intermediario es la molécula precursora del solvato o anhídrido en el caso de hidratos) y reacciona con los componentes circundantes ya sea por su volatilización o por su condensación al tratar de atravesar el área del sólido y llegar al ambiente, por lo cual llega a formar un líquido que acelera una reacción de degradación en los espacios internos del sólido.

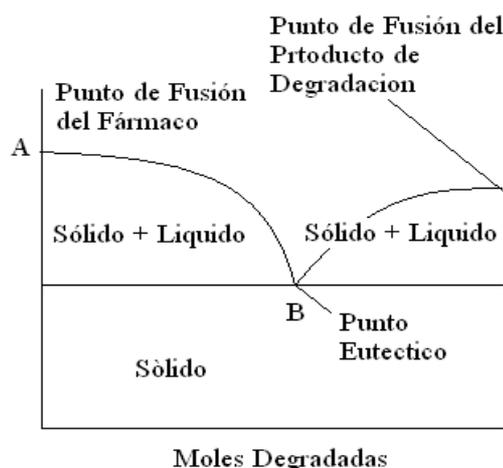


Figura 3. Esquema de un Punto de fusión binario¹².

La mayoría de los sólidos se descomponen por una de las rutas degradativas anteriormente descritas; aunque algunos llegan a descomponerse en líquido y gas (Figura 3), esta cinética de reacción es usualmente referida como la cinética de Bawn y explica la situación del fármaco en un punto del tiempo t, en donde existirá una cierta cantidad de producto líquido, esta cantidad corresponderá a la cantidad de fármaco descompuesto, sin embargo el producto líquido de degradación puede disolver el fármaco para así acelerar su descomposición.¹²

¹¹ Carstensen J. T. Drug Stability Principles and Practices Vol. 43, Marcel Dekked Inc. New York USA 2000, pag: 130 – 149.

¹² Byrn S. R. Solid-State Chemistry of Drug, Academic Press Inc. New York USA 1982.

1.2 Humedad

La humedad es la cantidad de vapor de agua u otra sustancia volátil presente en la atmósfera y depende de la temperatura y presión del sistema. El contenido de humedad en los fármacos juega un papel fundamental en diversos aspectos relacionados a la industria farmacéutica y en el campo de la investigación y el desarrollo; el contenido de agua influye física (fluidez de materiales, desintegración, dureza, tamaño de partícula, etc.), química (Estabilidad), fisicoquímicamente (disolución) y microbiológica (crecimiento microbiano); así como en la selección de las condiciones del proceso, las condiciones de almacenamiento y determina el material de envase a elegir, por lo que el conjunto de todos estos factores es de suma importancia.

Humedad Absoluta: Es la masa total de agua existente en el sistema por unidad de volumen, y se expresa en gramos por metro cúbico de sistema.

Humedad Específica: Mide la masa de agua que se encuentra en estado gaseoso en un kilogramo de aire húmedo, y se expresa en gramos por kilogramo de aire.

Humedad Relativa: Es la relación porcentual entre la cantidad de vapor de agua real que existe en el sistema y la máxima que podría contener a la misma temperatura.

$$HR = 100 * \frac{P}{P^0} \dots\dots\dots \text{Ecuación No. 1}$$

Donde:

P = Presión parcial de vapor de agua máxima en el sistema.

P^0 = Presión de saturación de vapor de agua a una temperatura específica.

El conocimiento de la humedad relativa de cada uno de los componentes en una formulación y del sistema que lo rodea es extremadamente importante para predecir la humedad de equilibrio en la cual pueden ocurrir cambios físicos en el sistema debido a la posible disolución de alguno de los componentes dentro del sistema. El valor de la humedad de equilibrio como una propiedad coligativa, es influenciado significativamente por el número de especies en la solución, ya sea sólida líquida o gaseosa. Como una regla dos principios pueden ser argumentados¹³:

- a) Los compuestos que presentan una baja o pobre solubilidad, por lo general presentan humedades relativas elevadas.
- b) Cuando la solubilidad aumenta, la humedad relativa disminuye.

El mantenimiento constante de la humedad relativa de un sistema es esencialmente requerido en estudios en los cuales se desea conocer las posibles interacciones que el agua puede presentar con los diversos estados de agregación de la materia que comprenden el sistema en este caso sólidos. Las siguientes son cuatro técnicas que son frecuentemente empeladas para mantener constante la humedad relativa dentro de un sistema¹³:

¹³ Swarbrick J. Boylan J., Pharmaceutical Technology 2ª Ed. Vol3. Marcel Decker, USA 2002.

1.2.1 Actividad del Agua a_w

La actividad del agua o a_w (Water Activity) es una medida del estado energético del agua en un sistema, es decir el agua disponible en el sistema que no comprende agua enlazada, se define como el cociente de la presión de vapor de agua en el sólido y la presión de vapor del agua pura a la misma temperatura.

$$a_w = p / p^a \quad \dots\dots\dots \text{Ecuación No. 3}$$

Existen varios factores que la actividad del agua controla en un sistema y que se pueden agrupar en dos tipos de interacciones:

1. Interacciones internas:

Propiedades coligativas, interacciones con el agua mediante enlaces dipolo-dipolo, enlaces iónicos y puentes de hidrogeno.

2. Interacciones superficiales:

Son interacciones en las cuales el agua se relaciona directamente con los grupos químicos sobre los componentes insolubles (almidones y proteínas)

1.2.2 Humedad en el Equilibrio

Está representada por el contenido de agua de una sustancia en específico que se encuentra en equilibrio (Isobarico), bajo una presión de vapor y temperatura a la cual fue sometida [es decir no pierde ni capta humedad ya que su presión de vapor interna es igual o semejante a la externa (ambiental o la creada en un sistema cerrado con soluciones salinas saturadas)]^{14,15} y es una medida indirecta del agua disponible para llevar a cabo las diferentes reacciones a las que están sujetos los componentes, así como para el crecimiento microbiano. Generalmente los sólidos inorgánicos que son insolubles en el líquido y que no muestran propiedades específicas de absorción como el óxido de zinc presentan contenidos de humedad en el equilibrio bajos y por el contrario materiales porosos, esponjosos, especialmente los de origen vegetal (como el tabaco o la celulosa), generalmente muestran elevados contenidos de humedad en el equilibrio; estos sólidos pueden mostrar diferentes curvas en el equilibrio cuando están humedecidos con líquidos diferentes al agua.

¹⁴ Water Activity: Theory and Applications to Food, Basic Symposium Series, Marcel Decker, USA, 1987.

¹⁵ Carstensen, Pharmaceutics of Solid and Solid Dosage Forms, Ed. Wiley and Sons Inc, Canadá 1988.

1.2.3 Humedad Relativa Crítica

Representa la humedad relativa (Presión de Vapor) a la cual el sólido puede comenzar a disolverse o delicuescer dentro del sistema.

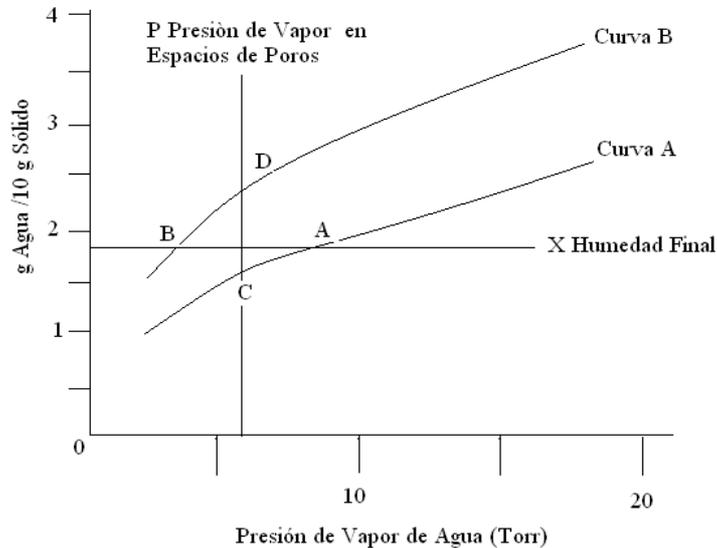


Figura 4. Representación grafica de la humedad relativa crítica¹⁰.

El gráfico anterior describe la cinética de captación de humedad de dos sólidos los cuales al ser sometidos a diferentes presiones de vapor tienden a captar humedad en diferentes proporciones, pero que cuando sobre pasan los 5 Torr comienzan a disolverse, por ello para el manejo de estos dos productos se debe de controlar la humedad del sistema y trabajar a presiones inferiores de 5 Torr.

1.2.4 Mecanismos de Captación de Humedad

La distribución del agua en el fármaco, puede encontrarse como agua de hidratación, agua libre (No ligada) la cual se encuentra adsorbida formando una monocapa sobre la superficie y está contenida en los macroporos del fármaco, dentro de los cuales están disueltos solutos de bajo peso molecular y sales dentro de estos, su actividad acuosa es muy semejante al agua pura y es la que está disponible para las reacciones de degradación, el crecimiento microbiano y es la primera que se libera en los procesos de secado¹⁶. El grado de humectación del sólido dependerá de la naturaleza del sólido de los componentes que integran el sólido, el proceso de obtención del sólido, de las condiciones de temperatura y Humedad relativa del ambiente.

1.2.4.1 Naturaleza de los Sólidos

Un sólido puede ser insoluble o soluble en agua o solventes polares y esta propiedad se presenta en función de la temperatura y la presión del sistema que contiene al soluto y al solvente, es decir de la tendencia del sistema a alcanzar el valor máximo de entropía.

¹⁶ Viades T. J. Adsorción de Agua en Alimentos. Isoterma de Adsorción de Guggenheim, Anderson y de Boer (GAB), Seminario de Investigación: Fenómenos de Superficie.

1.2.4.2 Sólidos insolubles en agua

Los compuestos insolubles en agua son sustancias que presentan polaridades diferentes a la del agua es decir los grupos funcionales que conforman la estructura de la molécula le proporcionan características no polares a la molécula y por ello una reducción en la polaridad del mismo reduce la solubilidad de este.

La cantidad de agua adsorbida por este tipo de sólidos es retenida dentro de las paredes estructurales del sólido y esta es liberada debido a un diferencial de presión menor al del agua pura también llamada humedad ligada o agua ligada al sólido y que para ser eliminada o reducida dentro de este tiene que ser sometido a un proceso de secado. Generalmente los sólidos insolubles en agua presentan contenidos relativamente bajos de humedad en el equilibrio.

1.2.4.3 Sólidos solubles en agua

Los sólidos que son solubles en el líquido que se trate, generalmente muestran contenidos insignificantes de humedad en el equilibrio, cuando se exponen a gases cuya presión parcial de vapor es menor que la de la solución saturada del sólido, estos sólidos solubles o parcialmente solubles captan humedad formando una capa de moléculas de agua en su superficie y eventualmente formaran una solución saturada; la condensación del agua ocurrirá mientras la presión de vapor de agua en la atmósfera es mayor que la presión de vapor de agua en la solución saturada. La velocidad de captación de humedad será proporcional al gradiente entre ambas presiones por lo que depende de la temperatura y humedad relativa en la atmósfera¹⁷.

Una solución saturada de nitrato de sodio en agua a 25 °C ejerce una presión parcial de agua (B) igual a 17.7 mm Hg; soluciones más diluidas ejercen presiones parciales mayores, como se muestra en la curva BC. Cuando se expone a aire que contiene una presión parcial de agua menor de 17.7 mm Hg, una solución se evapora y el sólido residual sólo retiene una cantidad despreciable de humedad adsorbida, como se muestra en la curva desde el origen hasta el punto A, y aparece seco. Si el sólido se expone a aire que contiene un contenido de vapor de agua mayor, por ejemplo 20 mm Hg, el sólido adsorbe tal cantidad de humedad que se disuelve o presenta **Delicuescencia** (Humedad Relativa Crítica) y da lugar a la solución correspondiente en C. Los sólidos de solubilidad muy baja, cuando se exponen al aire atmosférico ordinario, no presentan delicuescencia puesto que la presión parcial en el equilibrio de sus soluciones saturadas es mayor que la que generalmente se encuentra en el aire.

¹⁷ Cartensen J.T. *Pharmaceutics of Solids and Solid Dosage Forms*, Ed. Wiley & Sons, USA 1977.

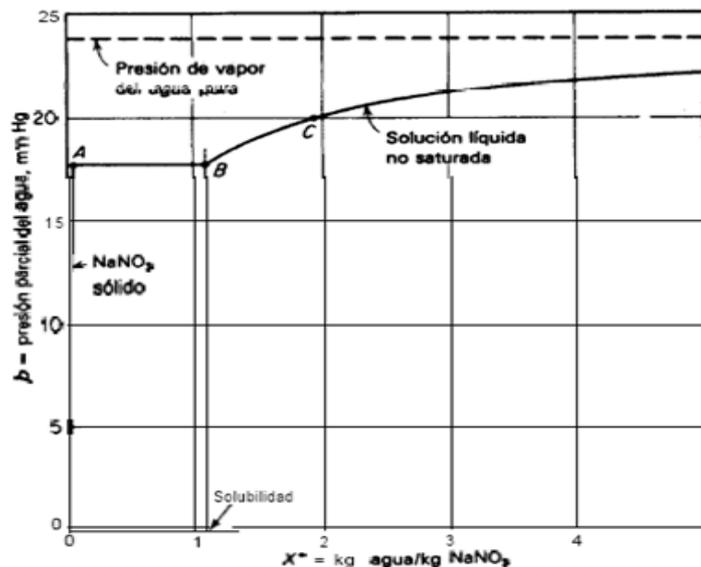


Figura 5. Contenido de humedad en el equilibrio de nitrato de sodio a 25°C.

1.2.5 Adsorción

En el proceso átomos iones o moléculas son atrapados o retenidos en la superficie del material y debe considerarse la distribución del adsorbato entre dos fases: la fase que puede ser líquida o gaseosa y la superficie de adsorción (adsorbente) en donde la humedad de equilibrio del sólido dependerá del tamaño de partícula o de la superficie específica así como de las condiciones de humedad relativa a las cuales sea sometido. Dichas condiciones son favorecidas por el uso de soluciones salinas saturadas de humedad relativa conocida (por el uso de un higrómetro) y contenidas en un sistema cerrado con temperatura controlada y constante.

Un sistema de moléculas atadas o ligadas al sólido a veces es llamado gas enrejado o de rejilla. Un gas de rejilla ideal (teoría de adsorción de **Langmuir**): es un sistema de X moléculas ligado a no más de uno por sitio, a una serie de Y sitios equivalentes; distinguibles, e independientes, y sin la interacción entre las moléculas ligadas. En el modelo los sitios se colocan en una serie bidimensional regular en la superficie de un cristal, y la cantidad de moléculas ligadas (gas) vienen de una fase de gas que se encuentra en el equilibrio con el gas de rejilla (fase adsorbida) y las cuales dependen de la superficie de cubrimiento del gas adsorbido a una presión de vapor definida sobre la superficie y a una temperatura fija (es decir la proporción adsorbida dentro de la superficie del sólido es exactamente controlada por la proporción de desorción de moléculas que regresa al estado gaseoso). Como ejemplo, supongamos que el gas monoatómico A es adsorbido en la superficie de 100 superficies planas de una rejilla cúbica simples de un sólido B. Las fuerzas que mantienen el sólido unido son mucho más fuertes que la fuerza de adsorción, para que el sólido esencialmente no sea perturbado por la presencia de moléculas de gas, así el sólido juega meramente el papel de mantener un campo potencial para las moléculas adsorbidas. Por lo cual el sistema termodinámico consistirá de las interacciones y la "ligadura" de moléculas de gas en este campo potencial (sólido) y las fuerzas de adsorción en una molécula A a la superficie de B es entonces la suma de tales interacciones¹⁸.

¹⁸ Zung J. P. Monografía de Termodinámica Estadística, Isotermas de Adsorción. Bases Mecánico-Estadísticas Diciembre de 2002, Universidad de Buenos Aires.

La adsorción de vapor de agua dependerá primariamente de la polaridad de la superficie química y del área superficial disponible para el proceso, el agua generalmente puede acumularse sobre la superficie por medio de puentes de hidrogeno hasta un máximo de una simple capa molecular, aunque las propiedades generales no son afectadas cuando la adsorción ocurre, las propiedades superficiales del sólido pueden ser significativamente alteradas , por ejemplo la energía superficial del sólido puede cambiar si este presenta una gran área superficial específica, afectando propiedades macromoleculares tales como la aglomeración de partículas y el flujo. Sistemas automatizados para analizar el incremento de humedad en sólidos pueden ser usados y estos consisten de una microbalanza expuesta a un continuo flujo de aire húmedo o nitrógeno con una predeterminada humedad Relativa fijada¹⁹.

1.2.6 Licuefacción

El agua puede licuarse sobre la superficie del sólido, con la capacidad de disolver ingredientes solubles en agua debajo de 100 %HR. La licuefacción del agua sobre la superficie de un sólido puede ocurrir por dos principales mecanismos:

- a. Delicuescencia: Este fenómeno ocurre con sólidos solubles en agua por ejemplo las sales que presentan bajas presiones de vapor de agua y por ende su baja actividad termodinámica cuando se encuentran en solución. Cuando la humedad relativa (HR) de almacenamiento excede HR de la solución saturada del sólido, una licuefacción espontánea ocurre con una subsecuente disolución del sólido. Sin embargo el agua adsorbida a bajas HR no causa disolución del sólido, pero esta cantidad puede alterar el movimiento molecular sobre la superficie, particularmente en sitios defectuosos de un cristal (zonas amorfas), afectando por lo tanto propiedades superficiales.
Sin embargo cristales expuestos a bajas HR no presentaran este fenómeno y solo promoverán el crecimiento de los cristales en los sitios amorfos del cristal, debido a un incremento del movimiento molecular.
- b. Condensación Capilar: La licuefacción de agua a humedades relativas por debajo del 100% también puede ocurrir en los poros que contiene un sólido y otros espacios confinados de dimensión nanométrica, este comportamiento se presenta en los espacios curvos del sólido, desarrollando una presión capilar y por la reducción de la presión de vapor relativa. Este fenómeno es reportado para el carbón y silica. Sin embargo muchos sólidos de uso farmacéutico no presentan poros sobre una escala nanométrica (1-100 nm)

Cuando el contenido de humedad es mayor al 2%, esto puede ser tomado como un fuerte indicador de la conversión a una forma cristalina hidratada, debido a la adsorción dentro de las regiones amorfas o puede indicar la posibilidad de que el sólido comience a delicuescer, como evidencia puede ser mostrado un marcado incremento en la adhesividad y la cohesividad del polvo, alterando potencialmente sus propiedades no importando cual sea el mecanismo, por lo cual la generación de una nueva sal con menor polaridad y solubilidad puede ayudar a

¹⁹ Newman A, Reutzel-Edens S, Characterization of the "Hygroscopic" Properties of Active Pharmaceutical Ingredient, Journal of Pharmaceutical Science, Vol. 97, No. 3, Marzo de 2008.

reducir este tipo de problemas²⁰. Cuando el material no deliquesce pero adsorbe una gran cantidad de humedad y a logrado alcanzar el equilibrio se debe analizar por medio de difracción de rayos X, para así poder conocer la nueva forma cristalina hidratada; sin embargo si el material adsorbe gran cantidad de humedad y no presenta ningún rearrreglo cristalino el material puede estar compuesto por una gran cantidad de poros de dimensión reducida. La medición del número y del tamaño de los poros es realizar por medio de técnicas tales como, absorción de nitrógeno gaseoso o porosimetría de mercurio. Si una cantidad reducida de cristales defectuosos y materiales amorfos son introducidos en una muestra cristalina, se esperaría altos contenidos de agua en las zonas no cristalinas y con un alto potencial en la reducción de las propiedades físicas y químicas del sólido, por ejemplo una región con un alto grado de desorden, puede fomentar la fusión de los cristales (llamado concreción), incrementando el tamaño de partícula, disminuyendo el área superficial del sólido y disminuyendo la proporción de disolución del sólido después de que este fue almacenado bajo varias condiciones de estrés.

1.2.7 Absorción

En este fenómeno el agua penetra dentro del sólido. Si la absorción ocurre dentro de un cristal su forma estequiométrica cambia para formar una nueva la cual puede presentarse como un hidrato o como un sólido parcialmente o totalmente amorfo y las propiedades de este pueden ser alteradas significativamente. La generación de un cristal hidratado generalmente produce una nueva forma cristalina con diferentes propiedades termodinámicas, tal como cambios en la velocidad de disolución intrínseca del sólido. El más significativo efecto de la absorción es sin duda un incremento en el volumen del sólido, una disminución en la temperatura de transición vítrea y un marcado incremento en la movilidad molecular, que en conjunto pueden disminuir la estabilidad física y química del sólido.

1.2.8 Higroscopicidad

La higroscopicidad es el potencial de un sólido para captar humedad adicional a la que este puede presentar originalmente (humedad ligada) por medio de interacciones no-covalentes, particularmente puentes de hidrogeno y depende de las condiciones ambientales o atmosféricas a las cuales sea expuesto, esta condición se cumple si la presión de vapor en los alrededores es mayor que la presión de vapor de saturación de el sólido en cuestión. Si la humedad captada por el sólido es simplemente una cantidad reducida, la sustancia no es higroscópica bajo estas condiciones, esto debido a que la presión de vapor es menor que la presión de vapor de saturación del sólido²¹.

Si la presión de vapor atmosférica es mayor que la del sólido, termodinámicamente existiera una tendencia de condensación de agua dentro del sólido y dependiendo de la presión de vapor de saturación del sólido, este comienza a disolverse y continua hasta que la solución es suficientemente diluida y presenta una presión de vapor igual a la atmosférica²².

²⁰ Gibson M, Pharmaceutical Preformulation and Formulation, Ed. Taylor and Francis 2001.

²¹ Amidon G, Lee P y Topp E, Transport Processes in Pharmaceutical Systems, Drug and the Pharmaceutical Sciences, Marcel Dekker Vol. 102, USA 2000.

²² Cartensen J. T. Pharmaceuticals Principles of Solids Dosage Forms, Technomic Publishing, USA 1993.

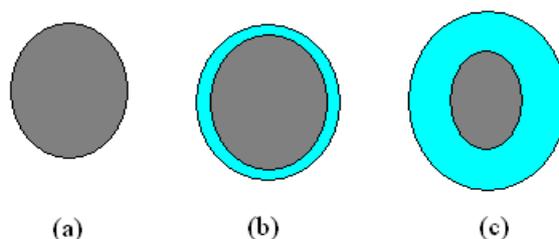


Figura 6. Mecanismo de Condensación de Humedad. (a) Sólido, (b) Licuefacción de agua si $P_s < P_{atm}$, y (c) Capa de agua sobre el sólido.

Cuadro 4. Clasificación de la higroscopicidad^{23,24}:

Clasificación	Criterio de Callahan ²⁵	Criterio de Farmacopea Europea ^a
No higroscópico	Clase 1: No hay un incremento de humedad a humedad relativa por debajo de 90%. El incremento de contenido de humedad después de almacenar la muestra por una semana arriba de 90% H.R. es menos del 20%.	0 – 0.12 % (P/P)
Poco higroscópico	Clase 2: No hay un incremento de humedad a humedad relativa por debajo de 80%. El incremento de contenido de humedad después de almacenar la muestra por una semana arriba de 80% H.R. es menos del 40%.	0.2 – 2 % (P/P)
Moderadamente higroscópico	Clase 3: El incremento en el contenido de humedad no es mayor al 5% al almacenar la muestra a humedades relativas menores de 60%. El incremento en el contenido de humedad después de almacenar la muestra por una semana arriba de 80% H.R. es menor al 50%.	2 – 15 % (P/P)
Muy higroscópico	Clase 4. Muy higroscópico: Ocurre un incremento en el contenido de humedad a humedades relativas de 40% a 50%. El incremento arriba del 90% H.R. excede el 30%, en una semana.	> 15 % (P/P)

^a Porcentaje de agua captado al someter el sólido a 25°C /80%HR

²³ Wells, James I.; Pharmaceutical Preformulation: The Physicochemical Properties of Drug Substances; Ellis Horwood Limited; England; 1988.

²⁴ Gibson M. Pharmaceutical Preformulation and Formulation, Ed. Taylor and Francis, USA 2001.

²⁵ Newman A, Reutzel-Edens S, Characterization of the “Hygroscopic” Properties of Active Pharmaceutical Ingredient, Journal of Pharmaceutical Science, Vol. 97, No. 3, Marzo de 2008.

La velocidad y la cantidad de humedad captada puede ser proporcional a²⁶:

1. Área superficial
2. Humedad relativa del sistema
3. Tiempo de exposición del sólido a estas condiciones, dependiendo del tiempo de exposición la matriz captará diferentes proporciones de humedad, esto hasta lograr alcanzar la Humedad de Equilibrio, que estará en función de las condiciones ambientales.
4. Forma del sólido, una región amorfas dentro de una matriz cristalina puede ser considerada mas higroscópica que la región cristalina, por lo cual el agua dentro del sistema puede ser distribuida irregularmente y producir la plastificación de las regiones amorfas, esto puede resultar en el comienzo de una reacción de degradación por hidrólisis que se encaminara a la zona cristalina pura.

1.2.9 Isotherma de adsorción

Una isoterma de adsorción es la representación de la relación, en el equilibrio, entre la cantidad adsorbida y la presión a una temperatura constante. En la figura 7 se presenta la isoterma de equilibrio de adsorción y desorción en función de la relación entre la actividad de agua y el contenido de agua, observándose que las curvas de adsorción y desorción no coinciden, es decir hay un efecto de **Histéresis**, la consecuencia de este contenido de humedad mayor en la desorción es debido a que durante la adsorción suceden interacciones entre los componentes del medicamento de modo que los sitios físicos polares donde ocurre la adsorción se pierden, pero no espontáneamente debido a las fuerzas de interacción de los diferentes enlaces que se pueden formar entre el agua y el sólido (lo que termodinámicamente implica la irreversibilidad de los procesos de adsorción de tales sistemas), por lo cual la obtención de un %HR igual al inicial requiere de un proceso de secado²⁷ (energía externa que altera el sistema en el equilibrio) y por lo cual la actividad del agua para un valor dado de contenido de humedad es mayor en la adsorción que en la desorción, por ejemplo si la albumina del suero bovino hidratada se somete a un secado (desorción) en aire de humedad relativa de 34% a 25°C, la albúmina alcanza el equilibrio con el aire a un contenido de humedad de 10%, mientras que en las mismas condiciones la proteína deshidratada adsorbe agua hasta alcanzar el equilibrio con el aire a un contenido de humedad de 7%, por lo cual la actividad del agua para un valor dado de contenido de humedad es mayor en la adsorción que en la desorción²⁸.

²⁶ Waterman K, Adami R, Hydrolysis in Pharmaceutical Formulation, Pharmaceutical Development and Technology, Marcel Dekker Inc. 2002 (113-146).

²⁷ Water Activity: Theory and Applications to Food, Basic Symposium Series, Marcel Decker, USA, 1987.

²⁸ Viades J. Adsorción de Agua en Alimentos. Isotherma de Adsorción de Guggenheim, Anderson y de Boer (GAB), Seminario de Investigación: Fenómenos de Superficie, Universidad Nacional Autónoma de México.

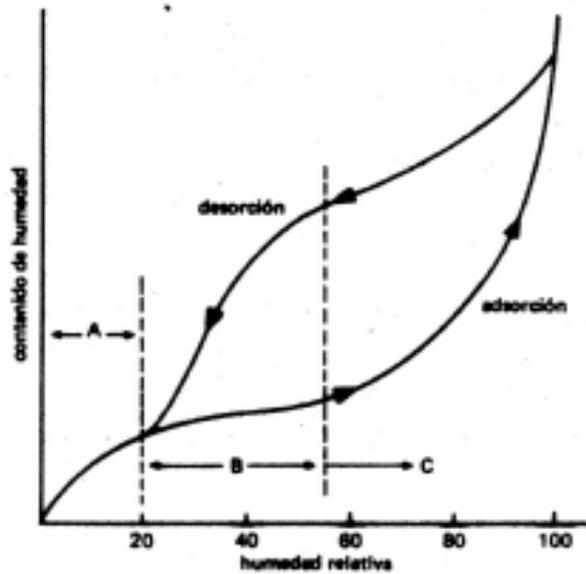


Figura 7. Isotherma en el equilibrio de humedad para la adsorción y desorción

Esta información puede ser fácilmente obtenida, al someter al sólido a una baja humedad relativa y comparando la cantidad obtenida con el área superficial del sólido, por lo general la fase de la isoterma para los sitios de captación o no captación de agua, comprende completamente un proceso totalmente reversible y en el caso contrario puede existir la presencia de histéresis en la fase reversible de la curva. Con el conocimiento de la anterior información se puede conocer un indicativo del mecanismo de captación de humedad para el material de interés.

Cuadro 5. Mecanismos de Captación de Humedad²⁹

Humedad Relativa	Sólido	Histéresis	Mecanismo
Baja	Capta humedad en una proporción mucho mayor que la que se puede esperar basándose en su área superficial.	Si	Es muy probable que absorba humedad dentro de su estructura interna.
Alta	Capta humedad en un rango similar al que puede ser esperado por su área superficial	Cerrada histéresis	Humedad ligada Adsorción via condensación capilar

²⁹ Swarbrick J. Boylan J., Pharmaceutical Technology 2ª Ed. Vol3. Marcel Decker, USA 2002.

1.2.9.1 Clasificación de las Isotermas

De acuerdo a Brunnauer, Deming y Teller, las isotermas se pueden clasificar en 5 tipos.

Tipo 1: Corresponde a la isoterma de Langmuir que describe la adsorción monomolecular de gas sobre un sólido poroso.

Tipo 2: Isooterma conocida como sigmoidea característica de productos solubles, mostrando una tendencia asintótica conforme la actividad del agua se acerca a la unidad.

Tipo 3: Conocida como la Isooterma de Flory-Huggings, se presenta en la adsorción de un disolvente o plastificante como el glicerol.

Tipo 4: Muestra la adsorción por un sólido hidrófilo "hinchable" hasta que se alcanza el máximo de sitios de hidratación.

Tipo 5: Isooterma de BET por Brunauer, Emmett y Teller que representa la adsorción multimolecular observada en la adsorción de vapor de agua sobre carbón³⁰.

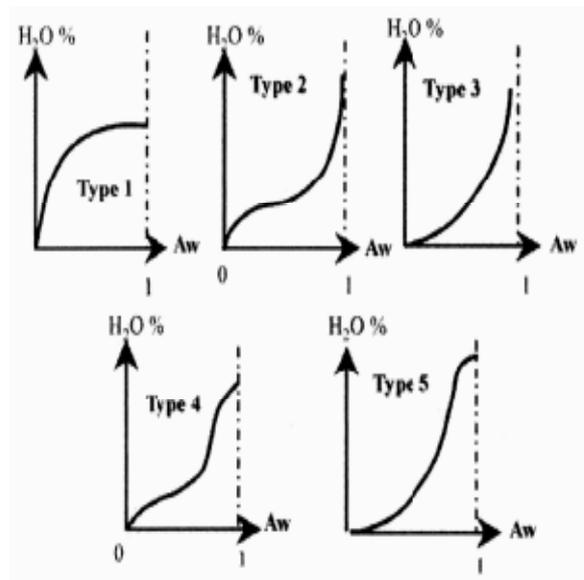


Figura 8. Clasificación de isotermas según Brunnauer, Deming y Teller

³⁰ Viades J. Adsorción de Agua en Alimentos. Isooterma de Adsorción de Guggenheim, Anderson y de Boer (GAB), Seminario de Investigación: Fenómenos de Superficie, Universidad Nacional Autónoma de México.

1.2.9.2 Isotherma de BET:

La ecuación de B.E.T (Brunauer-Emmett-Teller) es empleada para la descripción de la adsorción multimolecular. Este modelo es físicamente poco realista y representa una superficie que tiene M sitios independientes, discernibles, y equivalentes en donde cada número indefinido de moléculas pueden ser adsorbidas en una pila vertical y unidimensional del sólido (cristal). En este modelo la primera capa de moléculas se encuentran próximas a la superficie y tienen una función de partición (supone que la energía característica de adsorción del vapor corresponde a la primera capa en tanto que la energía de licuefacción del vapor sirve para las siguientes capas), la segunda capa y las superiores son como líquido es decir cuando se acercan o se aproximan demasiado las moléculas de vapor comienzan a licuarse en la superficie de adsorción, por efecto de la temperatura y el incremento de la presión. Este modelo representa una base en la interpretación de isothermas multicapas de adsorción y es aplicado en la adsorción de gases y vapores en superficies y sólidos porosos como también en adsorción de vapor, especialmente de agua por polímeros y otros materiales homogéneos, así como en la estimación de áreas superficiales.

En casi todos los casos los gráficos de BET resultan lineales y son aplicables, a excepción de valores de actividad acuosa o de presión relativa de $0.5 < a_w < 0.35-0.4$. La desviación de la linealidad de estos gráficos, indica que a altas presiones de vapor es menor la cantidad de agua adsorbida, que lo predicho por la isoterma. Esta debilidad fundamental ha sido corregida por Anderson, de Boer y Guggenheim en término de una ecuación modificada de BET que reproduce el comportamiento experimental, hasta valores de actividad de agua menores o iguales a 0.8-0.9.

1.2.9.3 Isotherma de GAB (Guggenheim, Anderson y de Boer)

Postula que el estado de las moléculas de sorbato en la segunda capa y superiores son iguales entre si, pero diferentes a aquellas en estado líquido, esta isoterma mide la diferencia de potencial químico estándar entre las moléculas de esta segunda capa y aquellas del estado líquido puro introduciéndolo como una nueva constante k . La isoterma de GAB ha sido satisfactoriamente probada en datos de adsorción de gases, como en adsorción de vapor soluciones altamente concentradas de electrolitos, alimentos, fármacos, proteínas y otras matrices.

Este modelo confirma estadísticamente la aproximación cinética y demuestra la confirmación. Langmuir; Brunauer; Anderson y de Boer realizaron aproximaciones cinéticas mientras que Fowler dedujo la isoterma de monocapa de Langmuir estadísticamente, una derivación generalizada por Cassie y Hill de la isoterma de BET. Guggenheim utilizó la mecánica estadística para obtener el modelo de GAB. Las isothermas de adsorción describen los equilibrios de estados mientras que los métodos estadísticos evitan la consulta sobre cuál es el mecanismo cinético a utilizar, siendo irrelevante este dato para las condiciones de equilibrio. Por lo tanto, cualquier refinamiento de estos modelos resultará más sencillo con una formulación estadística³¹.

³¹ Zung J. P. Monografía de Termodinámica Estadística, Isothermas de Adsorción. Bases Mecánico-Estadísticas Diciembre de 2002, Universidad de Buenos Aires.

Considerando un sistema de sorción consistente en N moléculas de sorbato ligadas, en un arreglo de B sitios de sorción. Los sitios son equivalentes, distinguibles e independientes y su arreglo espacial es inmaterial. En cada sitio, un número de s moléculas puede ser ligado (sorbido) en una pila vertical sin interacción entre las moléculas sorbidas en sitios diferentes. La posición (capa) de las moléculas en la pila es distinguible y el estado termodinámico (potencial químico) de la molécula sorbida está regulada por una fase gaseosa externa a una temperatura dada constante T y una presión variable. Proporcionando la concentración o la cantidad de moléculas interactuantes sobre el sorbato.

1.2.9.4 Parámetros de isotermas BET vs GAB

En el pasado las isotermas de sorción de Brunauer, Emmet y Teller (BET) eran el modelo que tuvo mayor aplicación en la sorción de agua en sólidos, aunque era conocida su aplicación en un limitado rango de actividad de agua (a_w), de hasta 0.3-0.4.

Dos constantes gobernaban el modelo de BET: $v_m B$ (monocapa de contenido de humedad) y cB (constante de energía). A pesar de las limitaciones teóricas del análisis de adsorción de BET, se encontró que el concepto de monocapa era un razonable guía de interés para compuestos secos (FFS) en varios aspectos. Recientemente, la isoterma de Guggenheim; Anderson y de Boer (GAB) ha sido ampliamente utilizada para describir el comportamiento de sorción en FFS. Con una constante más que BET, GAB predijo adecuadamente para los datos experimentales en un rango de actividad de agua de mayor aplicabilidad para el interés de FFS de: 0.1-0.9, pasando a ser la ecuación de mejor caracterización de sorción de agua. Ambas isotermas están estrechamente ligadas por el mismo modelo estadístico. Postulando que los estados de las moléculas de agua en la segunda capa y en superiores son los mismos que cualquier otra pero diferentes de aquellas del estado líquido, el modelo de GAB introduce una segunda etapa de sorción bien diferenciada para moléculas de agua. Esta suposición introduce un grado de libertad adicional (y una constante adicional k) lo cual le otorga a el modelo de GAB mayor versatilidad y empleo³².

El monitoreo de la captación de humedad se puede realizar por varios métodos analíticos como pueden ser termogravimétricos, químicos, espectroscópicos entre otros; en la USP se contempla también el método de destilación azeotrópica con tolueno. La elección del método estará en función de algunas propiedades de la muestra, la cantidad de agua esperada e incluso la precisión deseada en el resultado. Estos métodos requieren por lo menos:

- a) Constante temperatura de la muestra
- b) Mantenimiento de la humedad relativa constante dentro del sistema
- c) Alcanzar y medir el equilibrio de captación de humedad del sólido, esta medición puede ocurrir continuamente o discontinuamente.

³² E.O.Timmermann, J.Chirife, H.A. Iglesias. Water Sorption Isotherms of Foods and Foodstuffs: BET or GAB Parameter, J. Food Engineering 48 (2000) 19-31.

1.2.10 Métodos de Cuantificación

La medición de la tendencias de un sólido para captar humedad de un sistema puede ser determinada para correlacionar propiedades físicas o químicas de un activo en particular, así mismo los datos de adsorción de vapor pueden también ser usados para guiarse en la selección de excipientes, definen parámetros del proceso que asegurar la estabilidad fisicoquímica o para identificar requerimientos del material de envase que puedan controlar la permeación del vapor dentro de la matriz o sólido.

El seguimiento de la captación de humedad por parte de un producto es una buena herramienta para conocer el posible error durante el muestreo y poder hacer la corrección a peso seco de producto, así mismo puede ser conveniente para definir el método analítico y diseñar una estrategia conveniente para el mismo (conocer los posibles productos de degradación y/o las posibles interferencias que la humedad puede propiciar), pero siendo esto solo un pequeño paso en el ensayo de los posibles efectos del agua residual sobre el sólido estado.

Entre los procedimientos termogravimétricos se pueden incluir la desecación por infrarrojo, desecación por halógeno, estufa desecadora con balanza, desecación por microondas, destilación y pentóxido de fósforo. Entre los métodos químicos podemos mencionar la titulación por Karl-Fischer y la reacción con carburo de calcio, y entre los espectroscópicos incluimos la espectroscopia por infrarrojo, espectroscopia de microondas y la resonancia magnético nuclear, entre otros.

Cuadro 6. Ventajas y Desventajas de diversos métodos para determinar humedad³³.

Procedimiento	Ventajas	Desventajas
Estufa de Desecación	Procedimiento de referencia. Se pueden determinar varias muestras al mismo tiempo y pesadas grandes de muestra.	Varias horas para su determinación. Posible descomposición de la muestra y evaporación de otros componentes. Manipulación cara con posibilidad de error.
Desecación por Infrarrojo	Tiempo de medición entre 5-15 min. Pesada de grandes cantidades. Fácil manejo, sencillez del método.	Posible descomposición de muestra. Evaporación de otros solventes con el agua.
Desecación por Halógeno	Rápido tiempo de medición entre 2 y 10 min. Grandes cantidades de muestra. Fácil manejo, sencillez del método. Aplicación versátil	Posible descomposición de muestra. Evaporación de otros solventes con el agua.

³³ Métodos para Determinar el Contenido de Humedad, Analizador Halógeno de Humedad de Mettler Toledo, Mettler Toledo Inc, USA 2006.

Procedimiento	Ventajas	Desventajas
Desecación por Microondas	Rápido tiempo de medición entre 2 y 10 min.	Posible descomposición de muestra. Problema para sustancias con baja humedad. Control de temperatura mediano.
Destilación	Económico	Uso de disolventes (ecología). Exactitud mediana del análisis.
Valoración Karl-Fisher	Procedimiento de referencia preciso. Apropiado para análisis de trazas. Selectivo para agua.	Adaptación de la técnica de trabajo a la muestra.
Potenciométrico con Carburo de Calcio	Económico.	Formación de sustancias explosivas. Es necesario personal especializado.
Espectroscopia Infrarrojo	Tiempo de medida mínimo, mediciones continuas. Análisis de multicomponentes (proteínas).	Necesita una calibración específica de la sustancia. Solo mide humedad superficial. Depende de la naturaleza de la muestra, de la temperatura y granulación.
Espectroscopia de Microondas	Tiempo de medida mínimo. Posibles mediciones continuas.	Necesita una calibración específica de la sustancia. Fuentes de error de la lectura son la densidad aparente y la granulación.
Espectroscopia NMR	Tiempo de medida corto. Análisis multicomponentes (proteínas). Análisis estructural.	Calibración necesaria. Alto costo instrumental, personal especializado, costoso. Solo se miden pequeñas cantidades de muestra. También se incluyen átomos de hidrogeno ajenos a la humedad.
Cromatografía de Gases	Adecuado para análisis de multicomponentes	Necesita personal especializado y un análisis costoso.

La Titulación por Karl- Fischer: Es una determinación directa del contenido total de agua en la muestra sin discriminar entre moléculas libres o de cristalización; se basa en una reacción cuantitativa entre el agua y una solución anhídrica de dióxido de azufre y yoduro disueltos en piridina anhídrica y metanol. Después de que el agua ha reaccionado con el yodo libre se produce en la solución un cambio de color, además de la posibilidad de detectar el punto final de la titulación utilizando un microamperímetro, es indispensable que la titulación se lleve a cabo evitando la exposición con la humedad de la atmósfera. Generalmente para la determinación se emplea una cantidad de muestra conocida que se estime contenga de 10 a 250 mg de agua.

Por el otro lado la desecación por Halógeno es una perfección de la desecación por infrarrojo, la tecnología de radiación se basa en el nuevo principio del radiador halógeno. Ventajas, gracias al compacto diseño de los radiadores halógenos, estos alcanzan muy rápidamente la temperatura del régimen deseado y pueden ser regulados con precisión. Proporcionan una mejor distribución del calor dentro de la muestra, con lo cual consigue una reproducibilidad continua de las muestras, una de las desventajas de estos métodos y de la mayoría de los métodos térmicos es una posible descomposición de la muestra y una posible evaporación de otras sustancias volátiles.

1.3 Modelos Matemáticos de Captación de Humedad

Un modelo matemático es un modelo científico, empleado para estudiar el comportamiento de un sistema complejo ante diversas situaciones difíciles de observar en la realidad; para su desarrollo son empleadas fórmulas matemáticas capaces de expresar relaciones, proporciones sustantivas de hechos, variables, parámetros, entidades y relaciones entre variables y/o entidades u operaciones, las cuales deben ser capaces de satisfacer las proporciones derivadas del conjunto postulado de la teoría y la realidad, para con ello obtener resultados los más exactos posibles y reproducibles. Por lo cual antes de generar un nuevo modelo matemático de captación de agua, se debe conocer:

- a) La Humedad Relativa del sistema.
- b) La cinética de captación y/o pérdida de humedad la cual puede ser constante o variable.
- c) Localización del agua captada (adsorbida, absorbida ó condensada dentro de los poros).
- d) Forma del sólido.

La manera más simple de demostrar la relación entre la humedad captada y un sólido es por medio de la creación de una isoterma de pérdida y ganancia de humedad. Esta isoterma describe la relación entre la cantidad de humedad captada (vapor de agua) en el equilibrio por el sólido (usualmente expresado por la cantidad de agua captada en masa o en unidad de área superficial del sólido) y Humedad residual en el equilibrio (WA) a una temperatura y presión constante. En este equilibrio el potencial químico (tendencia de una sustancia a escapar de una determinada fase) del agua captada por el sólido puede igualar el potencial químico del agua en la fase gaseosa (vapor). La actividad del agua en la en la fase gaseosa es relacionada con el potencial químico por medio de la siguiente ecuación:

$$\mu = \mu^0 + RT \ln a_w \dots\dots\dots \text{Ecuación No. 4}$$

Donde μ es el potencial químico del agua en el sistema en equilibrio, μ^0 es el potencial químico estándar del agua a una temperatura y presión específica, R es la constante de los gases ideales y T es la temperatura. Algunos autores tales como Lewis, definen la actividad del agua de una sustancia pura o un componente (como el agua) como un relación del coeficiente de fugacidad (tendencia de una sustancia a preferir una fase sólida, líquida o gas, frente a otra):

$$a_w = \frac{f_w}{f_w^0} \dots\dots\dots \text{Ecuación No. 5}$$

Donde f_w es la fugacidad del agua en el sistema en equilibrio y f_w^0 es la fugacidad del agua pura a una temperatura y presión definida (la fase con menor fugacidad será la más favorable). Por cuestiones prácticas la fugacidad del agua en forma gaseosa se puede aproximar por medio de la presión de vapor del sistema. Para sistemas farmacéuticos a temperaturas menores de 50°C, la presión de vapor de agua por medio de esta aproximación es excelente, ya que presenta un error relativo menor al 0.2%. Así la presión relativa de vapor del agua P/P^0 es usualmente empleada como un estimado de la actividad del agua en el sistema:

$$a_w = \frac{P}{P^0}$$

Ecuación No. 6

P = Presión de vapor del agua en el sistema

P^0 = Presión de vapor del agua pura a una temperatura definida

La humedad relativa (HR) es definida como la presión relativa expresada en porcentaje.

$$HR = 100 * \frac{P}{P^0} \dots\dots\dots \text{Ecuación No. 7}$$

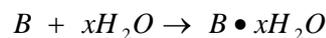
La isoterma es obtenida experimentalmente por medio de la medición de la cantidad de agua captada en el equilibrio por el sólido a una conocida y bien definida presión relativa, para ello se inicia con un sólido y progresivamente es aumentada la presión relativa del sistema. El sólido antes de iniciar el estudio es secado bajo calor y si es posible se debe aplicar vacío, para facilitar la desorción del vapor de agua del sólido y eliminar la humedad residual que este pueda presentar. La cinética de captación de humedad del sólido bajo estudio no es explícitamente derivada de este experimento, ya que también deberá considerarse la naturaleza de las interacciones sólido-líquido y las características superficiales del sólido.

1.3.1 Modelos que describen la Adsorción de humedad.

1.3.1.1 Contenido de Humedad en el Equilibrio

Cuando un sólido húmedo es colocado en el vacío, el contenido de humedad de este es evaporado hasta alcanzar un equilibrio. Por lo tanto puede existir una cierta cantidad de humedad en el sólido (X), correspondiente a una cierta presión de vapor P_{H_2O} . La función queda representada como: $P_{H_2O} = f(x)$ lo cual representa la curva de humedad en el equilibrio.

Una forma de representar el estado de hidratación es por el diagrama de presión de vapor, el cual representa el caso donde una sustancia forma un hidrato:



Si la muestra es colocada en un contenedor y la presión de vapor es incrementada, la presión de vapor del sólido tiende a incrementar, hasta un límite donde el sólido tiende a equilibrarse, la presión interna del sólido tiende a incrementar por simple función de la ley de los gases ideales, siendo n la función del número de moles de agua adicionadas al sólido:

$$P_{H_2O} = \frac{nRT}{V} \text{ Donde } P_{H_2O} < P_x \dots\dots\dots \text{Ecuación No. 8}$$

P_x es la presión interna del sólido, cuando la presión de vapor en el contenedor se encuentra en el equilibrio, la adición de una mayor presión de vapor no afectará la presión de vapor del sólido pero si altera la estructura interna del sólido en estado anhidro, produciendo un sólido hidratado, por lo tanto la presión de vapor se mantienen constante y esta presión de vapor denota la presión de vapor de agua en el sólido, es decir la presión de vapor del sólido en el máximo equilibrio será igual a la presión del sólido en una solución saturada en agua, por lo cual la futura adición de agua en el sólido no afectara su presión; pero si a este sistema le es incrementada la temperatura, el equilibrio puede ser alterado, debido a que existe un incremento de la solubilidad con la temperatura.

Cuando es almacenado un excipiente en un sistema donde la presión de vapor es inferior a la presión de vapor del sólido, este tiende a perder agua y por lo contrario si este es colocado en un medio donde la presión es mayor este la captará. Para no producir cambios físicos dentro de una formulación, el compuesto tendrá que ser almacenado en un ambiente donde no se excedan los límites inferiores y/o superiores de presión de vapor del sólido, llamando a estos límites Rango de humedad relativa en equilibrio.

Un factor más que tiende a alterar la humedad en el equilibrio de un sólido, es el área superficial de este, ya que a una mayor área superficial, el sólido tiende a captar la humedad con mayor velocidad en comparación a una menor área superficial, por lo cual se puede decir:

$$W = kA(P_{at} - P') * t + W_0 \dots\dots\dots \text{Ecuación No. 9}$$

Donde k es una constante proporcional, W es la ganancia de humedad por parte del polvo, W₀ es el peso original del polvo, si los datos son relacionados linealmente en relación a la captación de humedad la pendiente estará representada como kA(P_{at} - P') y A es el área superficial del polvo^{34,35}.

1.3.1.2 Intercambio de Humedad entre Componentes de una Forma Farmacéutica Sólida

Si asumimos que en una formulación no existe una interacción significativa entre los componentes de la formulación durante su manufactura, la isoterma de captación de humedad del sólido en la formulación puede ser calculada como a continuación se representa:

$$f_{Prod}(RH) = \sum_{i=1}^{i=n} x_i f_i(RH) \dots\dots\dots \text{Ecuación No. 10}$$

Donde $f_{Prod}(RH)$ y $f_i(RH)$ representan isoterma de captación de humedad del producto en el "n" componente de la formulación y x_i representa la fracción en peso del "n" componente a una temperatura y humedad relativa, bajo estudio³⁶.

Si dos componentes son adicionados a una forma farmacéutica sólida, ambos tendrán que alcanzar un límite el cual estará representado por:

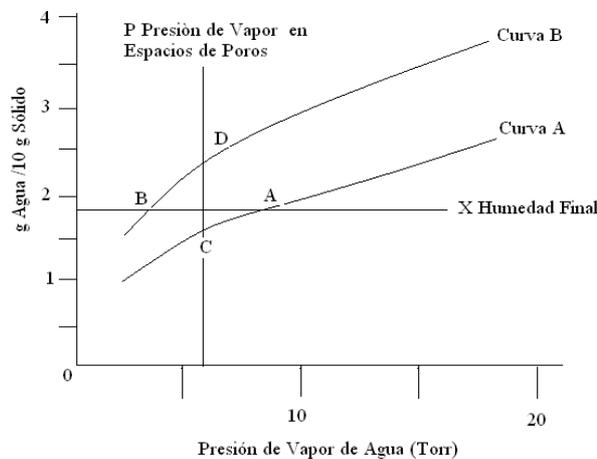


Figura 9. Isoterma de Captación de Humedad de Langmuir.

³⁴ Carstensen, Pharmaceutics of Solid and Solid Dosage Forms, Ed. Wiley and Sons Inc, Canada 1988.

³⁵ Bodor N. y Huang M. A New Method for the Estimation of the Aqueous Solubility of Organic Compounds. Journal of Pharmaceutical Science, Vol. 81, No. 9, September 1992.

³⁶ Li Y, Chen Y. A Study on Moisture Isotherms of Formulations: The Use of Polynomial Equation to Predict the Moisture Isotherms of Tablet Product. AAPS PharmSciTech 2003; 4(4) Article 59.

En este gráfico cada componente aporta una proporción de humedad en el sólido, es decir A proporciona una fracción de humedad (X gramos de agua) y B proporciona una fracción de humedad, por lo tanto la humedad total de la formulación será x mg de A + x mg de B a una dada presión de vapor determinada, así mismo la fracción proporcionada de humedad relativa (Presión de Vapor) en los poros del sólido, puede ser una P y demuestra que A puede proporcionar una fracción de humedad desde el punto A hasta el punto C y B puede captar humedad desde el punto B al D³⁷. Este modelo solo aplica a una temperatura y presión de vapor definida o fija en donde la fase adsorbida está en equilibrio con una fase de gas a una presión p (supuesto ideal).

1.3.1.3 Brunauer, Emmett and Teller (BET)

Este modelo originalmente deriva de los argumentos cinéticos propuestos por Langmuir y de mecanismos estadísticos. Este modelo asume que las moléculas de vapor de agua se comportan como un gas ideal y existen en un estado de equilibrio con un sólido que consiste de sitios idénticos de adsorción. Las primeras moléculas de vapor adsorbido son enlazadas por un sitio específico de adsorción del sólido, siendo esta primera capa la que asume las propiedades cambiantes del sólido. Además este modelo de adsorción supone que las moléculas adsorbidas no interactúen lateralmente. La forma lineal de la ecuación de BET es expresada a una humedad relativa definida como:

$$\frac{1}{W \left[\frac{P^0}{P-1} \right]} = \frac{(C_b - 1) \frac{P}{P^0}}{W_m C_b} + \frac{1}{W_m C_b}$$

W = Vapor Adsorbido (g).
P / P⁰ = Presión Parcial.
W_m = Vapor adsorbido Teórico.

Ecuación No. 11

En este modelo cada sitio de adsorción de vapor tiene solo una molécula de vapor adsorbida expresándose como C_b :

$$C_b = k \exp\left(\frac{H_1 - H_L}{RT}\right)$$

H₁ = Calor de Adsorción de la primera molécula de vapor adsorbida en un sitio.
H_L = Calor de condensación del volumen adsorbido.
k = Constante

Ecuación No. 12

Las dos constantes del modelo de BET W_m y C_b pueden ser obtenidas al graficar los argumentos $1/[W(P^0/P-1)]$ versus P^0/P y por medio de regresión lineal se obtiene la pendiente y la ordenada a la origen.

$$m = \frac{(C_b - 1)}{W_m C_b} \qquad b = \frac{1}{W_m C_b}$$

Ecuación No. 13

³⁷ Carstensen J. T. Drug Stability Principles and Practices Vol. 43, Marcel Dekked Inc. New York USA 2000.

Lo cual por manipulación algebraica nos proporcionará las constantes:

$$W_m = \frac{1}{m+b} \quad \text{y} \quad C_b = 1 + \frac{m}{b} \quad \dots\dots\dots \text{Ecuación No. 14}$$

En general la ecuación de BET introduce los datos de adsorción en un rango limitado de presión de vapor 0.05 – 0.35. Si es aplicada la ecuación de BET a solventes no polares la proporción adsorbida es frecuentemente obtenida para estimar el área superficial de la muestra sólida. Si asumimos un área transversal de las moléculas de adsorbato, se puede emplear W_m para calcular el área superficial por medio de la siguiente relación:

$$S = \frac{W_m X N_{av}}{M \Sigma}$$

Ecuación No. 15

S = Área Superficial Específica en m²/g.
W_m = Masa de adsorbato adsorbida en la cubierta de la monocapa.
X = Área transversal del de una molécula adsorbida (19.5 Å² para Kriptón, 16.2 Å² Nitrógeno y 12.5 Å² agua).
N_{av} = Número de Avogadro.
M = Peso molecular del Adsorbato.
Σ = Masa de la muestra.

El cálculo del área superficial a partir de datos de captación de humedad no nos proporcionará la cobertura de la monocapa que cubre el sólido o la cantidad adsorbida dentro del sólido, solo nos proporcionará un resultado incorrecto que no tiene manipulación física; por lo cual la comparación del área superficial medida por gases no polares adsorbidos, nos proporciona la isoterma de captación que nos puede ayudar a comprender las interacciones fundamentales entre el agua y el sólido. El modelo representa una base en la interpretación de isotermas multicapas de captación de humedad y ha sido aplicada en absorción de gases y vapores en superficies y sólidos porosos, como también en absorción de vapor especialmente agua, por polímeros y otros materiales homogéneos, sin embargo el considerable éxito de la isoterma es mas bien cualitativo que cuantitativo, debido a la dificultad de transformar la mayoría de los datos a una forma lineal, así como el ajuste de los datos experimentales sobre la totalidad del rango de aplicación de presión relativa, por lo cual la principal aplicación de este modelo es la estimación del área superficial³⁸.

1.3.1.4 Guggenheim Anderson y Bóer

Este modelo es una modificación al modelo anterior, que comprende un modificación en el intervalo de trabajo de las presiones relativas, extendiendo este parámetro, este modelo toma en cuenta la adsorción para un estado de vapor intermediario entre los enlaces primarios de las moléculas adsorbidas por un determinado sitio de adsorción del sólido, así como las moléculas condesadas adsorbidas a muy alta presión relativa. Las moléculas adsorbidas en este rango intermediario son consideradas a interactuar con el sólido, pero siendo esta interacción mucho menor que las moléculas primarias que se encuentran en el sitio de adsorción del sólido. Obviamente la adición de este tercer estado de interacción es una aproximación estadística, que sin embargo es indistinguible su existencia ya sea en un tercer o

³⁸ Zung J. P. Monografía de Termodinámica Estadística, Isotermas de Adsorción. Bases Mecánico-Estadísticas, Diciembre de 2002, Universidad de Buenos Aires.

cuarto estado de interacción. El modelo de los tres estados de interacción es representado en el siguiente supuesto:

$$W = \frac{W_m C_G K \frac{P}{P^0}}{\left(1 - K \frac{P}{P^0}\right) \left(1 - K \frac{P}{P^0} + C_G K \frac{P}{P^0}\right)} \dots\dots\dots \text{Ecuación No. 16}$$

En esta fórmula P , P^0 , H_L , W y W_m son idénticos a los parámetros de la ecuación de BET y K es representado de la siguiente manera:

$$K = B \exp\left(\frac{H_L - H_m}{RT}\right) \quad \begin{array}{l} B = \text{Constante} \\ H_m = \text{Calor de adsorción del vapor} \\ \text{adsorbido en la intermediaria} \\ \text{capa.} \end{array}$$

Ecuación No. 17

La constante C_G es definida como: $C_G = D \exp(H_1 - H_m RT)$

Donde D es una constante, H_1 es el calor de adsorción de la primera molécula adsorbida y H_m es el calor de adsorción de las moléculas intermediarias enlazantes^{39,40}.

1.3.2 Adsorción de Humedad por Sólidos Amorfos.

El proceso de interacción de la presión de vapor con sólidos amorfos tiende a ser encaminado a la producción de una solución en donde el agua es el único disolvente en la matriz sólida, cuando una mayor proporción de agua es adsorbida, las propiedades fundamentales del sólido pueden sufrir significantes cambios que pueden ser identificados visualmente por cambios en su apariencia física.

Aunque la humedad es absorbida dentro de las regiones amorfas, también es adsorbida sobre la superficie del sólido, esta forma de captación de humedad puede ser demostrada por una isoterma de captación de humedad ajustada a la ecuación de BET con una actividad acuosa de 0.40.

Desde que el vapor de agua tiende a disolver el sólido durante la disolución, diversos modelos pueden ser empleados, la mayoría de ellos basándose en la teoría de las soluciones, pero proponiendo que el vapor es adsorbido dentro del sólido como una solución, este principio puede ser usado para derivar y usar el modelo de captación de agua por polímeros. Recientemente *Vrentas* desarrollo un modelo que cuenta con efectos plásticos del agua sobre polímeros que tienen a ser mostrados para describir la cinética de captación de humedad del polímero. Este modelo es una modificación a la ecuación de BET y se basa principalmente en el entendimiento significativo de sus principios fisicoquímicos; aunque aún son requeridos para ilustrar este mecanismo de captación de humedad muchos más trabajos.

³⁹ Viades T. J. Adsorción de Agua en Alimentos. Isoterma de Adsorción de Guggenheim, Anderson y de Boer (GAB), Seminario de Investigación: Fenómenos de Superficie.

⁴⁰ Kontny M, Koopenol S. y Graham E. Use of the Sorption-Desorption Moisture Transfer Model to Assess the Utility of a Desiccant in a Sólid Product. International Journal of Pharmaceutics, 84 (1992) 261-271.

1.3.2.1 Condensación Capilar

La captación de humedad dentro de los poros de un sólido, tiende a condensar a estado líquido bajo ciertas condiciones de presión de vapor P_r , menor que la presión de vapor P^0 donde la condensación ocurre sobre la superficie plana. Este efecto es generalmente atribuido al incremento de las fuerzas atractivas entre las moléculas de vapor que se alojan sobre la superficie del sólido, tal como en los poros o capilares. Este fenómeno es conocido como condensación capilar y es descrito por la ecuación de Kelvin⁴¹

$$\ln\left(\frac{P_r}{P^0}\right) = -2\gamma V_m / rRT$$

Ecuación No. 18

γ = Tensión Superficial de la capa adsorbida.

V_m = Volumen molar del líquido

r = Radio de los poros

R = Constante de los gases ideales

T = Temperatura

La ecuación de Kelvin tiende a ser aplicable a tamaños de poro menores a 5 nm de radio para la adsorción de agua en la superficie, así mismo se debe recordar que la condensación capilar puede resultar en una cerrada histéresis.

Calculando P_r / P^0 asumiendo que la tensión superficial del agua sea de 72.8 ergs/cm² y presente una densidad de 0.998 g/cm³ a 293 K (esto es una aprovechamiento de la propuesta de que el agua tendrá una densidad menor en los poros que como volumen en la parte superior), se puede mostrar que la condensación es predecible a una presión relativa de 0.998, 0.989, 0.898 y 0.34 para poros con un radio de 1000, 100, 10, 1 nm respectivamente. Por lo cual, es claro que en la condensación capilar solo se deben considerar tamaños de poros muy pequeños; en casos prácticos se debe considerar el mecanismo de captación de humedad de microporos en polvos de uso farmacéutico, que exhiben una relativa área superficial mayor a 100 cm²/g por medio de estudios de adsorción de gas no polar.

1.3.3 Cinética de Delicuescencia

Trabajos realizados por diversos autores tales como Carstensen, Markowitz y Boryta, sugieren que la captación de humedad por un sólido soluble en agua, en una humedad relativa deberá depender de las diferencias entre las presiones parciales del agua en el ambiente o sistema y la presión parcial del agua sobre la solución saturada del sólido soluble en agua, así como la temperatura, el área expuesta del sólido, la velocidad con la que se mueve el aire y una constante específica para cada sólido⁴².

Van Campen desarrolló un modelo que describe la proporción de captación de humedad en una determinada humedad relativa, la cual considera el transporte de masa del sólido y el calor transferido desde una superficie. Para el caso en el que el sistema consiste de agua pura este modelo es simplificado ya que la difusión de vapor no tiene a ser considerada, solo la proporción de calor que es transportada desde la superficie es considerada a ser un factor limitante para la proporción captada de humedad. Para este caso una expresión es derivada, para expresar la proporción de humedad captada, como una función de la humedad relativa del sólido, del ambiente y la del equilibrio.

⁴¹ Martin A. Swarbrick J. Physical Pharmacy, Lea y Febiger, USA 1983.

⁴² Zografi G. and Kontny M., The Interactions of Water with Cellulose and Starch Derived Pharmaceutical Excipients, Pharmaceutical Research, Vol. 3, No 4 1986.

Este modelo mostró ser capaz de ser aplicable para describir la cinética de captación de humedad en el vacío a una humedad relativa, para componentes simples (sustancias puras) de un sistema tales como bases halogenadas, azúcares y sales de cloro.

1.3.4 Determinación de WVTR (Water Vapor Trasmittance Rate)

Un factor crítico considerado en la selección de material de envase, para un producto farmacéutico oral es el conocimiento de cómo la humedad o los gases ambientales (O₂, N₂ y CO₂) pueden afectar la calidad del mismo, ya que en base a este tipo de información se podrá seleccionar un material de envase con características de permeación a gases y vapor de agua en específico.

La permeación al vapor de agua y al oxígeno de un material de envase por lo general es medida y reportada como Transmisión de Vapor de Agua o WVTR (por siglas en inglés Water Vapor Trasmittance Rate) y transmisión de oxígeno OTR, estas son determinadas bajo condiciones de humedad y temperatura específicas, que por lo general es 37.8°C-38°C y 90% HR (condiciones estándar para su determinación), sus valores son expresados en g / 100in²/24 h o g / m²/24 h. Aunque los valores reportados para diversos materiales de envase siempre son aproximadamente semejantes bajo las mismas condiciones de trabajo, para el área de la burbuja en la cual se encontrará el producto envasado, este valor es mayor, debido a la diferencia de espesores entre la lámina o película inicial y el blíster final termoformado, el cual es más delgado.

Aunque los valores obtenidos de WVTR para diversos materiales de envase sean relativamente bajos, también se debe considerar que la integridad del proceso de sellado (hermeticidad) en las áreas de acondicionamiento sea satisfactorio, ya que una baja calidad en el sello producirá resultados negativos para la película o lamina probada, aunque esta teóricamente proporcione las mejores cualidades de impermeabilidad.

1.3.4.1 Métodos para Determinar WVTR

USP: Este método evalúa la ganancia de peso del material de envase en lapso de 14 días, para ello los envases flexibles son previamente acondicionados con un desecante como Cloruro de Calcio (previamente secado) y posteriormente sellado herméticamente, al concluir el periodo de análisis (14 días), los resultados de ganancia de peso son comparados con contra muestras control (envases vacíos). Las desventajas de método es que los resultados obtenidos son muy variables, ya que presentan desviaciones estándar muy elevadas y en ocasiones los valores obtenidos a reducidas condiciones de almacenamiento (25°C/75%HR), son mayores a los obtenidos en condiciones altas (40°C/75%HR)⁴³.

Ganancia de Peso: Con datos experimentales de ganancia de peso en un trascurso de tiempo determinado se puede calcular WVTR, para ello los materiales de envase son acondicionados con cloruro de Calcio y sellados herméticamente.

Cálculo de WVTR: en la práctica la concentración de agua en las paredes del contenedor no es medida, sin embargo se puede asumir que fuera de la superficie, la concentración de agua es proporcional a la del equilibrio externo a una humedad relativa y temperatura, así mismo si se toma en cuenta el área superficial del contenedor, se puede decir que:

$$MVTR = A \frac{d_q}{d_t} = \frac{ADK * \%HR}{h} = \frac{AP * \%HR}{h} \dots\dots\dots \text{Ecuación No. 19}$$

⁴³ The United States Pharmacopeia No.32 NF27, Vol 1, <671>, 2009 USA.

Donde A es el área superficial, $\frac{d_q}{d_t}$ representan la proporción de humedad permeada a través del envase, D y K son el coeficiente de difusión y de partición en las paredes del contenedor y P representa la humedad aparente permeada de las paredes del envase.

Determinación de WVTR: por medio de diversos equipos basados sobre un mismo principio se puede determinar el WVTR. El principio básico se basa en el paso de nitrógeno seco a través de una cámara en donde el material a prueba actúa como una membrana separando el gas seco del gas húmedo que se encuentra del otro lado de la cámara (lado B). Del lado B de la cámara existe vapor de agua con una Humedad Relativa de 90% y este vapor comienza a permear a través de la membrana por diferencia de presiones a la zona de menor presión y la proporción de vapor de agua que atraviesa la membrana o material de envase a prueba es cuantificada por medio de un detector infrarrojo que se encuentra en la zona de salida del vapor de agua del lado A. La determinación concluye cuando existe un equilibrio en las mediciones, es decir cuando el detector infra-rojo mide una proporción constante de moléculas de agua⁴⁴.

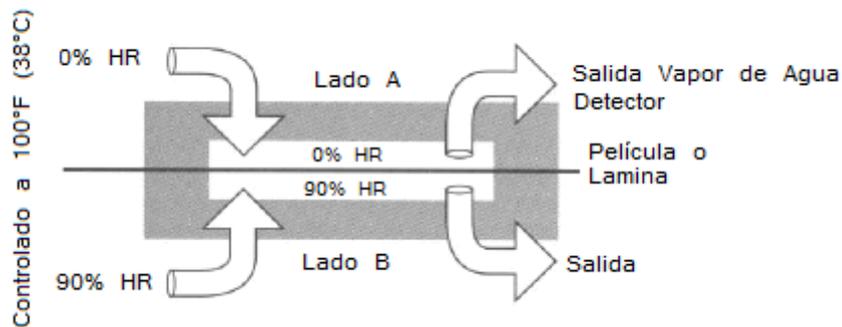


Figura 10. Representa grafica de un determinador de WVTR

⁴⁴ http://www.polyprint.com/faq_wvtr.htm, Abr 15 2010, 2003 Poly Print Inc, USA.

1.4 Material de Envase

El material de envase es todo aquel componente o recipiente (envase) adecuado que está en contacto con el producto y que tiene como objetivo primordial la protección y conservación del producto que lo contiene, así como un fácil manejo, transporte, almacenamiento y distribución. Los diversos envases que llegan a contener los productos son clasificados en dos categorías:

- a) Envase Primario: Elementos del sistema contenedor-cierre que están en contacto con el fármaco o el medicamento.
- b) Envase Secundario: Elementos que forman parte del envase en el cual se comercializa el fármaco o el medicamento y no están en contacto directo con él⁴⁵.
- c) Embalaje: Todo aquello cuya función primaria es envolver, contener y proteger debidamente a los productos envasados, sobre todo en las operaciones de transportación, almacenamiento y comercialización.

1.4.1 Funciones del Envase

Protección: Todos los envase deben estar encaminados a la protección del medicamento, es decir mantener el medicamento en las mejores condiciones de calidad. Un envase debe proteger a la forma farmacéutica de diferentes factores tales como luz, humedad y temperatura, los cuales pueden causar una degradación química, que impactará directamente en la calidad del medicamento; comúnmente el resultado de ésta degradación produce: pérdida de solventes, absorción de gases y vapor de agua y contaminaciones microbiológicas. No todos los medicamentos son susceptibles a estas degradaciones, algunos sufren una mayor degradación por una vía que por otra. Por ejemplo: la protección ante la luz, es dada por el envasado del medicamento en envases color ámbar u opacos, la pérdida o ganancia de gases o vapor de agua puede ser ocasionada por barreras permeables como las producidas a base de polietileno, para ello el mejor envase impermeable a gases y vapores es el vidrio aunque su sensibilidad es muy alta y debe tenerse gran cuidado en el sellado de estos envases.

Contener: El empleo del envase debe facilitar el uso y transporte del medicamento, protegiendo al producto de alteraciones mecánicas. Para ello son llevados a cabo diferentes estudios, ya sea para determinar su compatibilidad o la toxicidad de sustancias extraídas del envase, las cuales dependerán de la ruta de administración; esto es debido ya que los componentes del material de envase y del medicamento no deberán sufrir interacciones envase-medicamento, ya que estas disminuyen la calidad y funcionalidad del mismo⁴⁶.

Dosificar: El diseño de los envases está orientado hacia una mejor manipulación del medicamento, una reducción en la pérdida de activo, la cual depende de la ruta de administración y en la reproducibilidad de dosis para envases multidosis, así mismo este debe informar y capacitar al usuario⁴⁷.

⁴⁵ NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de Fármacos y Medicamentos.

⁴⁶ Rosette J. Improving Temper – Evident Packaging, Problems, Tests and Solutions. Technomic Publishing Inc. 2ª Ed, 1992 USA.

⁴⁷ Guidance for Industry, Container Closure System for Packaging Human Drugs and Biologics, FDA 1999.

Por su consistencia los envases son clasificados en envases rígidos, semirrígidos y flexibles, siendo empleados dependiendo de la naturaleza física del producto a contener, este aspecto define si el producto puede o no aportar resistencia a la carga del producto en una estiba (resistencia a la compresión) y que por lo tanto determina el diseño del embalaje.

Envases Rígidos: Envases con forma definida no modificable y cuya rigidez permite colocar productos estibados sobre el mismo sin sufrir daño.

Envases Semirrígidos: envases cuya resistencia a la compresión es menor a la de los envases rígidos, sin embargo cuando no son sometidos a esfuerzos de compresión su aspecto puede ser similar a la de los envases rígidos.

Envases Flexibles: Envases fabricados de películas plásticas, papel, hojas de aluminio, laminaciones, etc. y cuya forma resulta deformada prácticamente con sólo su manipulación (este tipo de envases no resiste productos estibados).

El diseño y el tipo de material de envase a emplear para un producto en específico prácticamente tiene solo un principio, el diseño de envases sencillos, económicos y que sean capaces de proteger y mantener las características de calidad del producto, pero que a su vez sean capaces de vender, informar y promocionar el producto, esto por una razón elemental el control de los precios. La industria farmacéutica es muy sensible a la optimización de sus envases ya que estos en general significan hasta un 20% en costo del producto por lo que resulta comprensible la orientación a utilizar envases genéricos, tapas estándar, etiquetas con impresión a una, dos o tres tintas, blísters en lugar de frascos y elementos de envase que por este tipo de características son más económicos a pesar de bajos volúmenes de compra de los mismos. Por otro lado esto es favorecido ya que el consumidor al comprar un medicamento solo requiere el producto en buen estado.

1.4.2 Características de los Materiales de Envase

Los envases deben diseñarse primeramente pensando en la protección mecánica del producto, así como en la protección que evite las alteraciones descritas anteriormente, las cuales se pueden resumir:

- Grado farmacéutico
- Características mecánicas adecuadas
- Permeabilidad de vapor de agua baja
- Permeabilidad de gases
- Protección de la luz
- Incompatibilidad

Cuando se requiere envasar algún producto farmacéutico, la determinación del envase debe realizarse tomando en cuenta los requerimientos del producto a envasar, es decir no existe envase ideal que pueda contener cualquier producto, ya que este dependerá inicialmente de la forma farmacéutica; así mismo en cuanto a la protección del producto el tipo de envase cambia para satisfacer especificaciones del producto, ya que cada producto tiene necesidades específicas y diferentes. Algo que resulta primordial en la selección del envase, es el mayor conocimiento posible del producto en cuanto a su comportamiento a través del tiempo y como factores como la luz y la humedad pueden alterar la calidad del producto.

1.4.3 Interacciones Envase – Producto

Cuando se diseña un envase debe considerarse su capacidad de protección de acuerdo a las características del producto empacado, siendo las alteraciones más comunes las siguientes:

- Reacciones Oxidativas: El oxígeno daña la calidad del producto, en especial cuando se trata de cremas y/o vitaminas.
- Pérdida o Ganancia de Humedad: En el caso de productos líquidos la pérdida de agua genera cambios en el aroma, color, textura y deterioro del aspecto general, por lo contrario los productos secos con bajo contenido de agua, estos tienden a captar humedad del ambiente, ocasionando modificaciones en su estructura física y en otros casos favorece el desarrollo de los microorganismos.
- Pérdida o absorción de Compuestos Volátiles: Cuando un producto pierde o disminuye su aroma original, que por lo general se presentan grupos funcionales volátiles como: ácidos, aldehídos, ésteres, alcoholes, sustancias de relativo bajo peso molecular.
- Contaminación por microorganismo: desarrollo de microorganismos debido al estímulo de algún componente de la formulación.
- Acción de la luz: La luz ejerce cambios sobre los productos, ya que acelera gran parte de sus cambios químicos. Se ha encontrado que el efecto degradante de la luz es inversamente proporcional a la longitud de onda de la radiación, por lo que los rayos ultravioletas degradan más que los rayos del espectro visible

En general se debe partir del hecho de que son varios los elementos que pueden interactuar entre sí, estos son⁴⁸:

1. El producto
2. El envase
3. El aire contenido en el envase
4. El medio ambiente

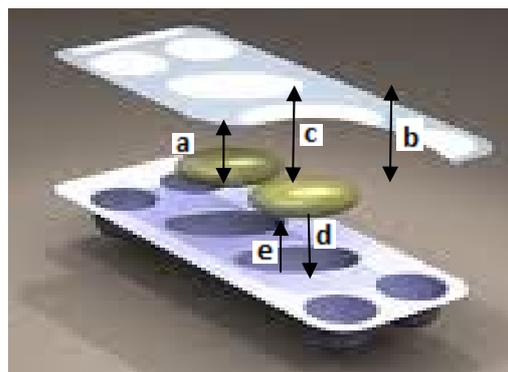


Figura 11. Interacciones producto envase.

⁴⁸ Sasián R. Interacciones Producto – Envase y Evaluación Sensorial, Manual de Ingeniería y Diseño en Envase y Embalaje para la Industria de los Alimentos, Farmacéutica, Química y de Cosméticos, 3ª Ed. Packaging, México 1997.

En la figura anterior se pueden observar cinco tipos de interacciones:

- a) Del producto con la atmosfera dentro del envase
- b) De la atmosfera dentro del envase al medio ambiente, son interacciones donde el envase no tiene la suficiente barrera para impedir perdida como: componentes de aroma, humedad, alcohol y de algunos componentes activos.
- c) Del medio ambiente al producto a través del envase y viceversa, elementos del medio ambiente pueden atravesar fácilmente el envase tales como: luz, oxígeno, agua y otros vapores orgánicos o contaminantes que afecten la integridad del producto y en algunos casos la formulación llega a presentar algunos componentes que pueden interactuar con el material de envase.
- d) Del producto al envase
- e) Del envase al producto

Este tipo de interacciones entre los envases y el producto pueden ser clasificadas básicamente en tres tipos:

1. **Permeación:** Son interacciones donde el envase primario permite el paso a través de los elementos del medio ambiente del producto y del producto al medio ambiente, es decir el envase no aporta la barrera necesaria por lo que se dan intercambios del medio ambiente hacia el producto y viceversa. Generalmente son interacciones indeseables que reducen la vida útil del producto o bajan la calidad del mismo debido a la apariencia de un envase que no contiene adecuadamente al producto.
2. **Absorción:** Interacción donde el producto altera las propiedades del envase, en este tipo de interacciones la formulación presenta elementos o compuestos que llegan a interactuar con el envase, ya sea que algunos compuestos de aroma se transfieran al envase o que presente algunas reacciones como por ejemplo: la reacción del alcohol con algunos polímeros, productos grasos que atacan al envase debilitándolo o transferencia de color al producto.
3. **Migración:** Interacción en la cual algunos elementos del envase pasan al producto, siendo estos elementos diferentes dependiendo del tipo de material de envase utilizado. En este tipo de fenómeno pueden presentarse diferentes elementos que migración, lo cual dependerá del tipo de material a emplear.
 - a. **Envases metálicos:** Por el proceso de fabricación de los envases los elementos que pueden migrar son los compuestos usados en el proceso de fabricación como aceite rolado, productos derivados del aceite, solventes cetonicos, recubrimientos y agentes sellantes.
 - b. **Estructuras plásticas:** En los plásticos es donde se presenta un mayor número de posibles interacciones de migración, ya que en los procesos de polimerización y en proceso de formación de los envases o películas son utilizados diferentes compuestos con el fin de facilitar los procesos o para impartir características especiales a los envases, de entre los diferentes compuestos que pueden migrar al producto se encuentran: monómeros residuales, antioxidantes, lubricantes, adhesivos, barnices, catalizadores, agentes antiestáticos, modificadores de la viscosidad, agentes antibloqueo, agentes antimicrobianos, emulsificantes, retardantes a la flama, agentes espumantes, agentes desmóntantes, plastificantes, solventes residuales, catalizadores (espumas del poliuretano), estabilizadores al calor y a los rayos ultravioleta. Este tipo de migración suelen impartir olor y sabor a los productos y en otros casos pueden poner en riesgo la salud del consumidor ya que algunos de estos elementos son considerados cancerígenos cuando exceden ciertos niveles en la estructura del plástico.

En general la protección a la humedad luz y oxígeno son los factores más importantes a considerar en el acondicionamiento de formas farmacéuticas sólidas^{49,50}.

La evaluación del deterioro que sufre un producto bajo ciertas condiciones de envasado, suele ser un indicativo de la eficiencia del envase, los estudios con mayor aplicación son⁵¹:

- a) Estudios de Estabilidad a Largo Plazo: Estudios diseñados bajo condiciones de almacenamiento controladas para evaluar las características físicas, químicas, biológicas o microbiológicas del medicamento durante el periodo de reanálisis o de caducidad, respectivamente.
- b) Estudios de Estabilidad Acelerada: 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.

Para la realización de estos estudios se toman muestras representativas del producto en el envase a evaluar, las cuales son inicialmente evaluadas y luego sometidas a condiciones de almacenamiento para su análisis subsecuente a intervalos de tiempo específicos, por lo general son muestreados y analizados en comparación contra un producto control (o testigo) el cual es mantenido en condiciones que garanticen su calidad original.

1.4.4 Tipos de Envases Empleados en Formas Farmacéuticas Sólidas

1.4.4.1 Envases Plásticos Flexibles

El uso de materiales plásticos en la industria farmacéutica tuvo un amplio y rápido crecimiento desde el año 1960, debido a la amplia flexibilidad y a las propiedades ofrecidas por este, sin embargo por su amplio rango de propiedades, la selección del mejor plástico puede ser seleccionada en base a sus propiedades. Antes de ser reconocido el uso potencial del plástico en el área de la salud, el vidrio era el material de mayor uso en el área farmacéutica, ya que provee excelente protección a la permeación de vapor de agua y otros gases así como resistir la esterilización en autoclave sin sufrir una distorsión física, sin embargo dos desventajas físicas lo comenzaron a retirar del campo del material de envase siendo su fragilidad y su peso; estos aspectos negativos fueron desplazados por los atributos positivos del material plástico que terminaron por alejar al vidrio en algunos aspectos de la industria farmacéutica, por ejemplo el plástico en la actualidad es empleado en las siguientes áreas de empaqueo primario, donde el vidrio en los años de 1960 solo podía ser considerado: jeringas, botes, viales y ámpulas⁵².

⁴⁹ Chen Y. Developing Solid Oral Dosage Form Pharmaceutical Theory and Practice, Packaging Selection for Solid Oral Dosage Forms, Academic Press Publications 2009 USA.

⁵⁰ Guidance for Industry Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics, FDA 1999.

⁵¹ Cartensen J. T., Drug Stability, Packaging, Package Evaluation, Stability and Shelf Life, Vol. 107 Marcel Dekker 2000, USA.

⁵² Remington J, The Science and Practice of Pharmacy 21Ed. Lippincott Williams and Wilkins, 2006 USA.

1.4.4.1.1 Composición de los Plásticos

Un material plástico es un material que está constituido por uno o más ingredientes esenciales llamados polímeros, los cuales son sustancias orgánicas de gran peso molecular constituidas por subunidades de moléculas llamadas monómeros que a su vez se encuentran unidos entre sí por medio de una reacción de polimerización. La unión de moléculas o polimerización se puede lograr por dos métodos:

Polimerización por Adición: Esta forma de polimerización también se le conoce como polimerización de radicales libres y consiste en la formación de enlaces químicos covalentes entre los monómeros.

Polimerización por condensación: En este tipo de polimerización, primero se crean cadenas lineales de monómeros llamadas prepolímeros, este prepolímero es una cadena donde aún los núcleos constitutivos de la misma mantiene radicales que pueden unirse a otra cadena u otros compuestos, mismos que se adicionan o forman en una segunda etapa. Por lo anterior, las cadenas de este proceso tienden a ser ramificadas y no lineales.

Existen muchos tipos de plásticos, así como existen muchos tipos de metales y otros materiales, siendo alrededor de 100 diferentes tipos de polímeros viables para uso farmacéutico y los cuales pueden clasificarse en dos grupos⁵³:

Termoplásticos: Este grupo está constituido por plásticos que normalmente son rígidos a temperatura de operación, pero pueden ser fundidos y reprocesados

Termoestables: Plásticos que cuando son sometidos al calor, normalmente llegan a ser infundibles o insolubles (no reblandecen al calentamiento) y por lo mismo no pueden ser reprocesados.

Así mismo existen diferencias entre una misma clasificación y la cual depende de su acabado final, siendo estas: películas, hojas y láminas. La películas o Films es un acabado del material plástico de 0.01 pulgadas, el cual al exceder esta dimensión es llamado hoja, por otra parte si dos o más capas de films son combinadas por medio de un adhesivo, estas serán llamadas laminas, pero si estas son extruidas al mismo tiempo y combinadas será denominada película compuesta.

Usualmente el grosor de una película plástica es usualmente especificado en mils (un mil es equivalente a 0.001 pulgadas), aunque comúnmente es usado el número de calibre, por ejemplo un calibre No. 200 tendrá un grosor de 2 mils. También pueden ser designados por unidades de peso por ejemplo un calibre No. 195 será equivalente a 19,500 pulgadas²/lb o g. Alternativamente los contenedores pueden ser clasificados en base a su permeabilidad a los gases como:

Permeables: Estos materiales permiten el paso de la humedad y oxígeno, dentro de los cuales se puede mencionar los blíster (envases constituidos por dos materiales, aluminio o papel unido por medio de un adhesivo o sellante a un material plástico, el cual previamente fue ablandado por efecto de la temperatura y moldeado a vacío, produciendo una cavidad de dimensiones específicas⁵⁴) de PVC y PVdC y frascos de PET y HDPE, siendo los materiales más empleados para envasar productos no susceptibles a la humedad y el oxígeno.

⁵³ Rodríguez J., Manual de Ingeniería y Diseño en Envase y Embalaje para la Industria de los Alimentos, Farmacéutica, Química y de Cosméticos, Packaging 3ª Ed. México 1997.

⁵⁴ Edmund A. L, Packaging Specifications, Purchasing, and Quality Control, 3a Ed. Marcel Dekker USA 1987.

Impermeables: Estos materiales permiten el paso de humedad y oxígeno en una proporción despreciable, dentro de los cuales se encuentran los envases de vidrio, blisters de doble hoja de aluminio (foil/foil) y bolsas celopoliales, estos se pueden emplear siempre y cuando estos no presenten imperfecciones en la composición del bote o pinholes sobre la hoja de aluminio, a pesar de su gran impermeabilidad a los gases estos materiales son muy poco usados debido a su falta de transparencia y a su baja resistencia a la deformación por presiones o fuerzas externas.

Varios procesos son empleados para producir películas plásticas como: cuchillo de recubrimiento, rollo inverso de recubrimiento, extrusión, extrusión sople, extrusión en frío rollo de fundición, extrusión en baño de agua y fundición. El proceso a emplear dependerá de las características de la resina y de las propiedades deseadas en la final película, por ejemplo: películas de polietileno son elaboradas bajo tres métodos, extrusión sople, extrusión en frío rollo de fundición y extrusión en baño da agua, las dos últimas proveen mejor claridad, debido a su rápido enfriamiento que inhibe la formación de cristales y esferas que pueden dar al producto una apariencia opaca. La fundición de películas suspendidas en un solvente sobre una cama de acero pulida puede ser el mejor acabado para una película, pero este método es demasiado costoso⁵⁵.

Ciertas propiedades de las películas pueden ser modificadas por medio de la reorientación o anchura de los enlaces del polímero, esto es debido a la formación de una realineación de las moléculas (por efecto de la temperatura o la adición de aditivos y modificadores), produciendo películas más duras; flexibles o con propiedades fisicoquímicas diferentes a las iniciales.

1.4.1.2 Aditivos y Modificadores

El uso de activadores y modificadores pueden actuar sinérgicamente modificando las propiedades físicas o químicas del polímero, lo cual los hace más versátiles en su utilización, ya sea en procesos de formación del elemento plástico, así como en la pieza final de este material, pero se debe tener cuidado en la selección de estos materiales, ya que la combinación de dos aditivos puede producir efectos indeseables cuando son combinados. Básicamente existen dos tipos de aditivos, los básicos y los complementarios, los básicos son empleados para la formación del polímero, como los estabilizadores térmicos, los lubricantes, etc., mientras que los complementarios son aquellos que se adicionan para proporcionar características adicionales al polímero como son: modificadores de impacto, estabilizadores UV, retardantes a la flama, pigmentos, etc.

Lubricantes: Son usados en las etapas de moldeado o en las etapas de extrusión, facilitan el flujo del material que se encuentra en contacto con el metal, un lubricante comúnmente empleado en la producción de productos de polietileno es el Estearato de Zinc, variando la cantidad empleada de formulación a formulación.

Estabilizadores: Son empleados para retardar o prevenir la degradación de los polímeros por efectos del calor y luz en la etapa de producción, comúnmente estabiliza productos compuestos por grupos organometalicos, sales de ácidos grasos e inorgánicos óxidos.

Antioxidantes: Son sustancias empleadas para estabilizar y retardar la oxidación de los materiales, por medio de la inhibición de la formación de radicales libres, estos están constituidos por aminas aromáticas, tioesteres y fosfatos.

⁵⁵ BANCOMEXT, Envase y Embalaje para Exportación, 2ª Ed. BANCOMEXT México 2001.

Plastificantes: Son empleados para producir flexibilidad, blandura y flujo en forma fundida durante su producción. Estos son empleados comúnmente en plásticos materiales que están compuestos por grupos: vinílicos, celulósicos y propionatos. Los más comunes presentan altos puntos de ebullición como los grupos ftalato y siendo el más popular el dioctilftalato.

Agentes Antiestáticos: Previenen la formación de cargas estáticas sobre la superficie del plástico.

Deslizantes: Estos son comúnmente adicionados a poliolefinas (polietileno y polipropileno), para reducir el coeficiente de fricción del material.

1.4.4.2 Polímeros Comúnmente Empleados en la Industria Farmacéutica

Polietileno: Este material está constituido por cadenas constituidas por átomos de carbono. Las películas de este material son producidas desde el año de 1930, siendo inicialmente no muy transparentes, presentaba agrietamiento y no era muy fácil de imprimir, en la actualidad las películas de polietileno son flexibles y blandas, proveen gran resistencia al impacto lo cual puede hacer que sea dificultoso abrir el envase, su transparencia varía al ser modificadas algunas de sus propiedades como densidad y dureza.

Cuadro 8. Permeabilidad del Polietileno

Densidad	VWTR (g)	Cm ³ /100in ² /24h a 23 °C	
		O ₂	CO ₂
Baja	1.0 -1.5	445	1967
Media	0.7	250	-----
Alta	0.3	111	300 - 400

Poliestireno: Este es uno de los materiales más empleados por su claridad, flexibilidad y su bajo costo. Este material comenzó a producirse en el año 1925 y desarrollándose en su totalidad como material flexible en 1958, obteniéndolo de la reacción del etileno y benceno para formar etilbenceno que posteriormente será deshidrogenado para formar el monómero estireno, la polimerización es llevada a cabo en presencia de peróxido. Las propiedades de barrera contra el agua son pobres, su resistencia química es limitada y su dureza se ve limitada a bajas temperaturas, por lo cual este material solo es empleado para productos secos de baja captación de humedad, además no imparte olor ni sabor, aunque el olor y el sabor de los productos envasados se puede perder debido a su bajas propiedades de barrera contra gases.

PVC: El Cloruro de Polivinilo comenzó a producirse como hoja o laminas, las cuales eran rígidas, pero muchas otras ocasiones este es empleado como plastificante para darle al producto suavidad o rigidez. Este compuesto es preparado por medio de la cloración del etileno o acetileno, el cual produce el cloruro de polivinilo, que posteriormente es polimerizado con peróxido de benzoilo a una temperatura de 56°C, obteniéndolo en forma de polvo blanco. Las películas de PVC sin plastificante son rígidas y algunas quebradizas, siendo lo contrario para aquellas a las cuales se les ha adicionado un plastificante (son flexibles y blandas), tienen excelente claridad y brillantez y son las películas plásticas de menor costo

en el mercado, comúnmente son comercializadas con un grosor de 250 μm , aunque se llegan usar laminas de 200 y 400 μm . Las desventajas de este material es que se puede degradar si es calentado cerca de los 137°C, produciendo ácido clorhídrico, la luz también puede degradar el material causando un producto amarillento, así como la producción de olores desagradables por oxidación de aditivos del producto.

Cuadro 9. Comparación de Rígidas y Flexibles películas de PVC

Tipo de PVC	WVTR (g/100in ²)	Cm ³ /100in ² /24h			Fuerza de tensión (psi)	Elongación (%)	Tensión Superficial
		O ₂	N ₂	CO ₂			
Rígido	4	20	3	140	16,000	0.5	5
Plastificado	14	183	30	785	8,000	5	60

PVDC (Saran): Este polímero tiende a ser usado como material de envase de los años de 1946. El copolimero de Cloruro de Vinildieno con Cloruro de Vinilo fue llamado Saran por Down Chemical Company, el cual posteriormente fue cambiado para terminar llamándose Saran Wrap (el cual es su nombre genérico). Este material es muy transparente pero llega a presentar un tono ligeramente amarillento en secciones gruesas. La ventaja de este material es que no proporciona color ni olor a los productos cuando esto son calentados, pero siendo mucho más costoso que el PVC (2-3 veces). Se pueden encontrar en el mercado en forma de lámina recubierta con PVC, con gramajes de PVC 250 μm / PVDC 25 μm y PVC 250 μm / PVDC 50 μm , lo cual incrementa sus propiedades de barrera ante la humedad y los gases.

Aclar®: Es el nombre comercial del polímero CTFE (Clorotrifluoroetileno) y el cual por lo general se presenta en el mercado como una lamina doble constituida por PVC Y CTFE, la cual proporciona una de las mejores barreras a la transmisión de vapor de agua y su termoformabilidad es menor que la del PVC monocapa, pero mejor que la de PVC/PVdC. La capa de PVC por lo general es de 250 μm y la de ACLAR presenta diferentes micrajajes, de entre los cuales los más utilizados son los de 51 y 76 μm . Estas películas llegan a presentar hasta 15 veces menos permeabilidad al vapor de agua que una lamina del mismo grosor de PVC⁵⁶.

Cuadro 10. Grosor de la Película de Aclar y su Permeación al Vapor de Agua

Película de Aclar	Grosor de Aclar (μm)	MVTR (mg/cm ² /día a 38°C y 100 % HR)
RX 160	15	0.042
RX20E	20	0.029
SupRx900	23	0.026
UltRx2000	51	0.012
UltRx3000	76	0.008
UltRx4000	102	0.004

⁵⁶ <http://www.polipack.com>.

Aluminio: Las láminas de aluminio formadas en frío proporcionan un alto grado de protección, ya que están conformadas por muy delgadas capas que le proporcionan un grosor que asegura que no existen pinholes y su permeabilidad a gases y humedad es relativamente despreciable, los pinholes pueden ser causados por la presencia de compuestos contaminantes orgánicos en el aluminio moldeado o por fuerzas mecánicas de stress durante su embobinado, incrementando el número de pinholes, conforme el grosor de la lamina de aluminio disminuye⁵⁷. Por lo general su micraje estándar es de 25 μm y es empleado en conjunto con otros polímeros, aunque este también puede ser empleado en doble hoja (Foil/Foil). A pesar de su gran impermeabilidad a los gases estos materiales son muy poco usados debido a su falta de transparencia y a su baja resistencia a la deformación por externas presiones o fuerzas⁵⁸.

Celopolial: Estas láminas están conformada por de tres polímeros los cuales le proporcionan cualidades de protección a la luz, impermeabilidad a gases y humedad casi despreciable (WVTR de 0 a 0.04), su composición es Celofán, Aluminio y Polietileno. Las propiedades de este material son atribuidas a cada uno de sus componentes, en donde el celofán le proporciona una buena barrera contra el oxígeno (aunque una reducida protección ante la humedad), el aluminio sus propiedades de barrera y el polietileno no proporciona muchas cualidades de barrera, pero si proporciona cualidades de flexibilidad, moldeo y unión entre el aluminio y el celofán y recubrimiento del aluminio⁵⁹.

Cuadro 11. Componentes de una tira de Celopolial

Componentes	Gramaje Gr/m ²
1.- Celofán (donde va la impresión)	36
2.- Polietileno (unión)	12
3.- Aluminio (le da protección al producto)	24
4.- Polietileno (termosello)	24
Total	96

Alu-Alu: También conocido como: Aluminio de formado en frío, Aluminio PVC, Aluminio Multilaminado, se encuentra estructurado por tres capas: PVC, Aluminio y una película de Poliamida (también conocida como OPA o Nylon), la capa de PVC puede ser de 60 o 100 μm , el aluminio es de 45 μm y le confiere al material características de reciclaje, la película de poliamida es de 25 μm . La barrera formada proporciona una reducción en la permeabilidad a al vapor de agua y gases inmensurable.

⁵⁷ Chen Y. Developing Solid Oral Dosage Form Pharmaceutical Theory and Practice, Packaging Selection for Solid Oral Dosage Forms, Academic Press Publications 2009 USA.

⁵⁸ Hanlon J. Handbook of Package Engineering, Technomic Publishing Inc. 2ª Ed, 1992 USA.

⁵⁹ <http://www.tecnipak.com.mx>

Cuadro 12. Permeación al Vapor de agua de Láminas de Aluminio

Grosor de la Lamina (pulgadas)	g / 100 in ² / 24 h a 38°C, 100 % HR
0.00035	0.30
0.0005	0.10
0.0007	0.03
0.001	0

Cuadro 13. Permeación de Humedad y Oxígeno de Algunos Materiales de Envase.

Material	MVTR (g,mil/100 in ² /día a 38°C y 90% HR)	OTR (cc.mil/100 in ² /día a 25°C)
Aluminio de Formado en Frio	0.00	0.00
Policlorotrifluoroetileno (PCTFE o Aclar)	0.016	7.00
PVdC	0.1 – 0.2	0.15 – 0.90
Polietileno de Alta Densidad (HDPE)	0.3 – 0.4	139 – 150
Polipropileno (PP)	0.69 – 1.0	182
Polietileno de Baja Densidad (LDPE)	1.0 – 1.5	463 – 500
Polietilen Terefta lato (PET)	1.2 – 2.0	3 – 5
Cloruro de Polivinilo (PVC)	0.9 – 5.1	5 – 20
Alcohol Etilenvinilico (EVOH)	1.4 – 5.4	0.05 – 0.90
Poliestireno (PS)	7 – 10	350 – 400
Nylon	16 – 20	1.0

Debe notarse que las propiedades de los diferentes componentes de una laminación no son directamente aditivas y el conocimiento de las propiedades finales de la laminación siempre es determinando experimentalmente, aunque una aproximación preliminar para calcular la permeabilidad puede estar dada por:

$$\frac{1}{\text{Permeabilidad}} = \frac{\text{Grosor de A}}{(\text{Grosor Total} * \text{Permeabilidad de A})} + \frac{\text{Grosor de B}}{(\text{Grosor Total} * \text{Permeabilidad de B})}$$

La elección del grosor, dureza y material de envase a emplear afectará directamente al material tanto en costos como en propiedades de permeabilidad a la humedad y gases, otro factor a considerar es la procesabilidad, la uniformidad de grosor, la profundidad y las propiedades del sellado del blíster⁶⁰.

Otros materiales como Polipropileno (PP), Poliestireno (PS) y Polietilenterefta lato (PET) pueden ser empleados para la producción de envases flexibles, pero por lo general no son empleados por su dificultad para manejar este tipo de materiales, sus bajas propiedades de barrera ante la humedad y los gases.

⁶⁰ Guidance for Industry Changes to an Approved NDA or ANDA, FDA Abril 2004, USA.

2. Planteamiento del Problema

En la industria farmacéutica el desarrollo de un nuevo producto con características de calidad específica, comprende diversas etapas que pueden ser divididas en preformulación, formación, estabilidad y transferencia de tecnología, mismas que individualmente y en conjunto se complementan y comprenden grandes lapsos de tiempo, mismo tiempo que en la industria es equivalente a costos o gastos en el desarrollo del producto. Durante la etapa de formulación se define la fórmula cuali-cuantitativa, el proceso de fabricación y el material de envase.

Dentro de la selección de material de envase, uno de los factores a considerar es la humedad. En ciertos productos farmacéuticos, la humedad puede alterar directamente sus propiedades físicas, químicas y/o fisicoquímicas por lo que elegir un material con una velocidad de permeación de vapor de agua reducida debe considerarse. En estos casos, el trabajo presentado toma relevancia ya que es necesario tener los elementos suficientes para seleccionar un material de empaque que sea una barrera contra la humedad, de bajo costo y estéticamente aceptable.

Las Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de Fármacos y Medicamentos, indica los estudios de estabilidad que deben realizarse a los productos farmacéuticos nuevos o conocidos. Los estudios pueden tener una duración de 3 a 6 meses de estabilidad acelerada (40°C/75%HR), según sea el caso. Por lo que llegar hasta esta etapa con una decisión acertada y sustentada en la selección de material de empaque impactará directamente en el éxito o fracaso del estudio.

Esta investigación está enfocada en la selección de material de empaque para formas farmacéuticas sólidas susceptibles a cambios en su calidad por efecto de la humedad. Propone la aplicación de un modelo matemático de captación de humedad, capaz de proporcionar resultados confiables que auxilien en la selección del material de empaque durante un periodo de prueba de 14 o 28 días, con capacidad de predicción a 6 meses o más de estabilidad acelerada. La aplicación de este modelo reducirá tiempos de espera en la etapa de selección del material de empaque y costos en la investigación, asegurando la selección de una barrera adecuada contra la humedad, cuando esta es el factor que altera propiedades del producto farmacéutico y como consecuencia se llega a un estudio de estabilidad (NOM-073-SSA1-2005) con información suficiente que contribuya al éxito del estudio.

3. **Objetivo:**

Aplicar el modelo matemático de captación de humedad de *Chen Y y Li Y*, capaz de predecir el tiempo en el cual un producto alcanza la humedad de equilibrio en diferentes materiales de envase flexibles.

Objetivos Particulares:

Determinar el contenido de humedad en el equilibrio al almacenado a 30°C/65%HR:

- A. Excipientes del producto
- B. Granulado del producto
- C. Comprimidos
- D. Comprimidos recubiertos

Determinar el coeficiente de permeabilidad a 30°C/65%HR de los materiales de envase de:

- A. PVC (Cloruro de Polivinilo)
- B. PVdC (Cloruro de Polivinildieno)
- C. Celopolial

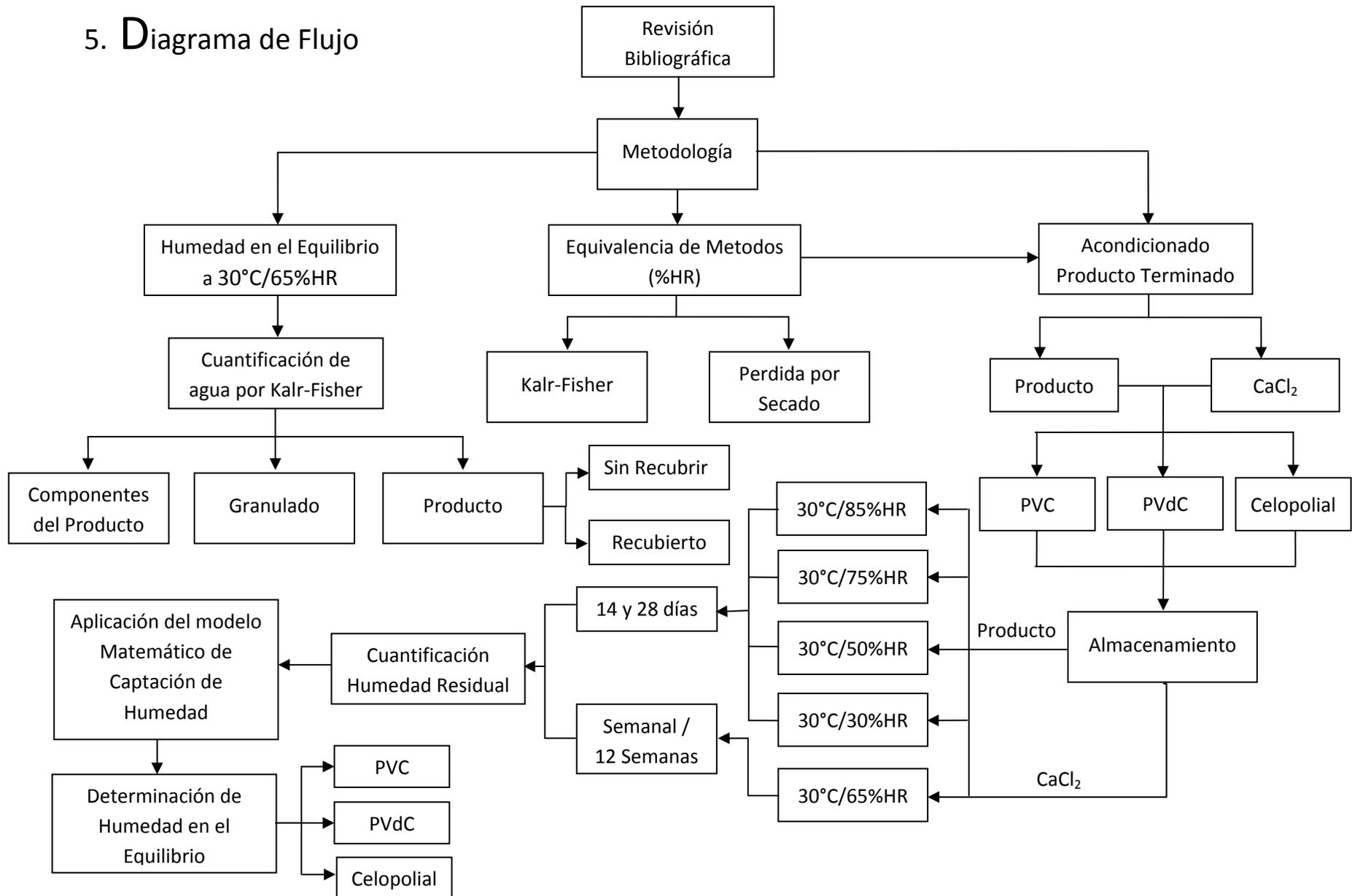
Generar el modelo matemático de captación de humedad de *Chen Y y Li Y* para el producto en los materiales de envase de:

- A. PVC (Cloruro de Polivinilo)
- B. PVdC (Cloruro de Polivinildieno)
- C. Celopolial

4. Hipótesis

El contenido de humedad de un producto en un envase, a temperatura y humedad relativa definida siempre tiende al equilibrio, por lo cual al aplicar el modelo matemático de captación de humedad, el material de envase más permeable a la humedad, alcanzara la humedad en el equilibrio en un menor tiempo.

5. Diagrama de Flujo



Cuadro 14. Representación grafica de la metodología a seguir durante la investigación

6. Diseño Experimental

1. Tipo de Estudio:

Experimental y Prospectivo

2. Población:

Excipientes, granulados y comprimidos sin recubrir del producto
Comprimidos recubiertos, acondicionados en blisters termoformados de PVC, PVdC y Sobres de Celopolial.

3. Variables

Humedad residual (%Hr)
Ganancia de peso (mg)

4. Materiales y Equipos

- 600 Comprimidos Recubiertos
- 50 g Granulado (producto en proceso de los comprimidos recubiertos)
- 750 g Cloruro de Calcio (grado reactivo, JT Baker)
- 50 g Cloruro de sodio (grado reactivo, JT Baker)
- 100 g Bromuro de potasio (grado reactivo, JT Baker)
- 50 g Cloruro de magnesio (grado reactivo, Merck)
- 50 g Cloruro de potasio (grado reactivo, JT Baker)
- 5 Cubetas con tapa hermética de Polietileno de alta densidad (PEHD) de 1G
- Blisters de PVC 250 g/m²
- Blisters de PVdC 200/40 g/m²
- Sobres Celopoliales
- Selladora manual escala piloto
- Cámaras de estabilidad Walking (30°C/65 %HR)
- Titulador Karl-Fisher Mettler Toledo DL31
- Analizador de Humedad Mettler Toledo HB43-S con Lámpara de Halógeno

5. Metodología

1. Revisión bibliográfica
Fuentes Primarias y Secundarias
2. Determinación de la humedad en el equilibrio a 30°C/65%HR
 - a) Determinar el contenido de agua inicial de los comprimidos sin recubrir, comprimidos recubiertos, el granulado y de cada uno de los excipientes y activos que componen el comprimido recubierto.
Colocar los comprimidos recubiertos, los comprimidos sin recubrir, el granulado y cada uno de los excipientes y activos en la cámara climática de 30°C/65%HR.

- b) Determinar el contenido de agua residual de cada muestra semanalmente empleando el titulador Karl-Fisher [el periodo de medición de humedad de cada muestra, se realizara hasta alcanzar la humedad en equilibrio (resultados semejantes de % de agua residual entre una semana y otra)].

3. Equivalencia de Métodos

- a) Medir el contenido de agua de 10 comprimidos en el titulador Karl-Fisher (determina el contenido de humedad por triplicado).
- b) Programar y medir el contenido de humedad residual de 0,5g, 1,0 g, 2,0g y 3,0g de producto (comprimidos recubiertos) en el analizador de humedad con lámpara de halógeno como a continuación se describe:
 - a. Programar una temperatura de secado 105°C y tiempo de secado:
 - i. Criterio de desconexión 90s
 - ii. Criterio de desconexión 180s
 - iii. 15 minutos

Nota: Los criterios 90 y 180 s representan dos métodos en el analizador de humedad de halógeno, en el cual no debe existir pérdida de masa (1 mg) en 90 o 180 segundos respectivamente, si no existe variación durante este tiempo la medición es automáticamente concluida por el equipo.

- b. Programar una temperatura de secado 85°C y tiempo de secado:
 - i. Criterio de desconexión 90s
 - ii. Criterio de desconexión 180s
 - iii. 15 minutos
 - c) Determinar estadísticamente la equivalencia de equipos con los resultados obtenidos.

4. Almacenamiento del producto

- a) Acondicionar el producto en los diferentes materiales de envase, PVC, PVdC y sobres de celopolial.
- b) Realizar la prueba de hermeticidad a todos de los blisters y sobres obtenidos como a continuación se describe:
 - i. En un desecador con conexión a vacío colocar 1 L de solución de azul de metileno al 10 %.
 - ii. Colocar 10 blisters o sobres de producto dentro del desecador, sumergir y tapar.
 - iii. Aplicar vacío (presión interna 33 mm Hg) durante un lapso de 1 minuto).
 - iv. Inspeccionar cada uno de los materiales sometidos a prueba.
 - v. Eliminar del estudio todos los blisters y sobres que presenten presencia de azul de metileno en su interior.

- c) Almacenar los comprimidos acondicionados en los diferentes materiales de envase en las cámaras climáticas de 30°C/30%HR, 30°C/50%HR, 30°C/65%HR, 30°C/75%HR y 30°C/85%HR.
- a. Cámara climática 30°C/30%HR
 - i. Preparar una solución saturada de Cloruro de Magnesio en agua (100 mL), en una cubeta de PEHD de 1 G.
 - ii. Tapar el recipiente y almacenar en la cámara de estabilidad de 30°C/65%HR.
 - b. Cámara climática 30°C/50%HR
 - i. Preparar una solución saturada de Bromuro de Potasio en agua (100 mL), en una cubeta de PEHD de 1 G y ajustar la humedad relativa al adicionar lentamente Bromuro de Potasio (75:25).
 - ii. Tapar el recipiente y almacenar en la cámara de estabilidad de 30°C/65%HR.
 - c. Cámara climática 30°C/75%HR
 - i. Preparar una solución saturada de Cloruro de Sodio en agua (100 mL), en una cubeta de PEHD de 1 G.
 - ii. Tapar el recipiente y almacenar en la cámara de estabilidad de 30°C/65%HR.
 - d. Cámara climática 30°C/85%HR
 - i. Preparar una solución saturada de Cloruro de Potasio en agua (100 mL), en una cubeta de PEHD de 1 G.
 - ii. Tapar el recipiente y almacenar en la cámara de estabilidad de 30°C/65%HR.
- d) Determinar semanalmente el contenido de humedad residual en cada uno de los materiales de envase almacenados a 30°C/30%HR, y 30°C/85%HR, durante un periodo de 28 días.
- e) Determinar semanalmente el contenido de humedad residual en cada uno de los materiales de envase almacenados a 30°C/65%HR, durante un periodo de 12 semanas (3 meses).

5. Determinación del Coeficiente de Permeabilidad.

- a) Almacenamiento de Cloruro de Calcio (CaCl_2)
 - a. Tamizar por malla del No.10, 150 g de CaCl_2
 - b. Secar a 105°C el CaCl_2 previamente tamizado.
 - c. Envasar 4,5 g Cloruro de Calcio en:
 - i. 10 blisters de PVC
 - ii. 10 blisters de PVdC
 - iii. 10 sobres Celopoliales
 - d. Realizar la prueba de hermeticidad a cada uno de los blisters y sobres obtenidos como lo describe el punto 4 apartado b.
 - e. Determinar el peso inicial de cada uno de los blisters y sobres que hayan pasado la prueba de hermeticidad.

- f. Determinar el contenido de humedad inicial de CaCl_2 acondicionado, en el analizador de humedad con lámpara de halógeno (perdida por secado).
 - g. Almacenar el CaCl_2 acondicionados en los diferentes materiales de envase en la cámara climática de $30^\circ\text{C}/65\% \text{HR}$.
 - h. Determinar semanalmente el contenido de humedad residual en cada uno de los materiales de envase almacenados, durante un periodo de 12 semanas.
6. Aplicación del modelo matemático de captación de humedad
- a) Con los resultados obtenidos de humedad residual en el periodo de 14 días, obtener para cada material de envase (PVC, PVdC y Celopolial):
 - a. Perfiles isotérmicos para cada producto (Humedad Residual vs Humedad Relativa).
 - b. Modelos de regresión polinomial.
 - c. Coeficiente de permeabilidad.
 - b) Con los resultados obtenidos de humedad residual en el periodo de 28 días, obtener para cada material de envase (PVC, PVdC y Celopolial):
 - a. Perfiles isotérmicos para cada producto (Humedad Residual vs Humedad Relativa).
 - b. Modelos de regresión polinomial.
 - c. Coeficiente de permeabilidad.
 - c) Aplicar el modelo matemático de captación de humedad auxiliándose del modelo de regresión polinomial de 14 y 28 días.
 - d) Determinar el periodo de tiempo en el cual el producto alcanza su humedad en el equilibrio, para cada material de envase a prueba (PVC, PVdC y Celopolial).

Resultados y Análisis

7.1 Humedad en el Equilibrio 30°C/65%HR

A) En el cuadro 14 se muestran las humedades máximas alcanzadas por cada uno de los componentes de los comprimidos recubiertos en un lapso de 85 días, cabe señalar que los componentes sin marcar (*) fueron almacenados a esta condición ya que no existía referencia sobre su humedad en el equilibrio en esta condición de almacenamiento; para el cálculo de los miligramos (mg) de agua fue seleccionado el dato de humedad máxima, el cual representa la humedad máxima captada por el componente.

Cuadro 14. Determinación de la Humedad en el Equilibrio Teórica de una Forma Farmacéutica Solida.

<i>Ingrediente</i>	<i>Formulación</i>		<i>Agua teórica (%)</i>	<i>Agua máxima (%)</i>	<i>mg de agua</i>
	<i>Cantidad (mg)</i>	<i>%</i>			
Fármaco A	58.5	4,18	8,8	8,8	5,15
Fármaco B	200	14,29	0,0	0,002	0,00
Fármaco C	75	5,36	0,0	0,001	0,00
Diluyente 1*	108	7,71	4,5 - 5,5	5,5	5,94
Diluyente 2*	100	7,14	≤ 5	5,0	5,00
Diluyente 3*	200	14,30	0,0	0,0	0,00
Aglutinante*	254	18,14	10 – 12	12,0	30,44
Desintegrante 1*	42	3,00	1-10	10,0	4,20
Desintegrante 2	341,5	24,39	5,0 – 5,3	5,3	18,37
Lubricante*	21,0	1,50	0	0	0
Peso	1400	100 %	mg Agua/ comprimido =		69,1
			Humedad en el Equilibrio =		4,94%

*Humedad obtenida del Handbook of Pharmaceutical Excipients 5ª Ed.

En el cuadro anterior queda demostrado que todos los componentes de la formulación contribuyen en el contenido final de agua del producto.

En el cuadro 14, son proporcionados los datos experimentales de humedad en el equilibrio (humedad máxima) para cada uno de los componentes (activos y excipientes) del producto, si estos fueran almacenados a 30°C y 65 %HR; así mismo no evaluada la condición acelerada de 40°C y 75 %HR, ya que uno de los activos es sensible a temperaturas mayores de 38°C. Como es de notarse el aglutinante es el

componente que mayor humedad proporciona a la formulación, siendo esta de 30,4 mg de un máximo posible de humedad de 69,1 mg, esta humedad máxima (humedad en el equilibrio) alcanzada por los componentes de la formulación a una condición dada es un representativo de la presión de vapor del sistema, ya que de acuerdo a Swarbrick 2002⁶¹ cuando el producto alcanza su humedad en el equilibrio, cada uno de sus componentes ha contribuido para lograr igualar la presión de vapor del sistema (%HR de almacenamiento) y por lo tanto este contenido de humedad puede ser calculado en base a sus componentes y sus proporciones dentro de la formulación⁶², esto es debido a que esta propiedad intrínseca (Humedad en el Equilibrio) no es alterada cuando cada uno de los componentes de la formulación son incorporados para generar una nueva entidad geométrica sólida (comprimido, mezcla de polvos o componentes); pues al encontrarse el nuevo sólido en presencia de humedad, este comenzará a interactuar con la humedad del sistema hasta lograr alcanzar la humedad en el equilibrio de cada uno de sus componentes, mismos que en conjunto generan la humedad en el equilibrio de la nueva entidad geométrica.

B) En el cuadro 15 son expuestas las humedades en el equilibrio obtenidas para cada una de las etapas de producción de los comprimidos recubiertos cuando estos fueron almacenados durante un periodo de 85 días a 30°C y 65 %HR.

Cuadro 15. Humedad en Equilibrio Experimental

<i>Muestra</i>	<i>%HR</i>
Comprimido Recubierto	4,99
Comprimido Sin Recubrir	4,68
Granulado	4,22

El cuadro anterior demuestra como la forma, longitud y estructura del sólido contribuyen directamente en el contenido humedad del sólido bajo estudio.

En el cuadro anterior, si bien las tres etapas del proceso deben presentar el mismo contenido de humedad en el equilibrio, el granulado presenta un menor contenido de humedad residual esto es debido a que aunque presenta poros al igual que los comprimidos sin recubrir, estos son de mayor tamaño y la diferencia en la longitud de su área superficie es muy marcada (granulado 1–2 mm y comprimidos 1500 mm), por lo cual aunque la humedad sea retenida en poros del mismo tamaño, pero de superficies de longitud diferente, la mayor superficie retendrá entre sus poros una mayor cantidad de moléculas de agua que incrementaran el contenido de humedad del sólido, aunado a ello diferencias en irregularidades geométricas y de longitud de sus superficies incrementan el contenido de humedad, pues cuerpo con irregularidades en su superficie tienden a captar humedad en estos pequeños espacios

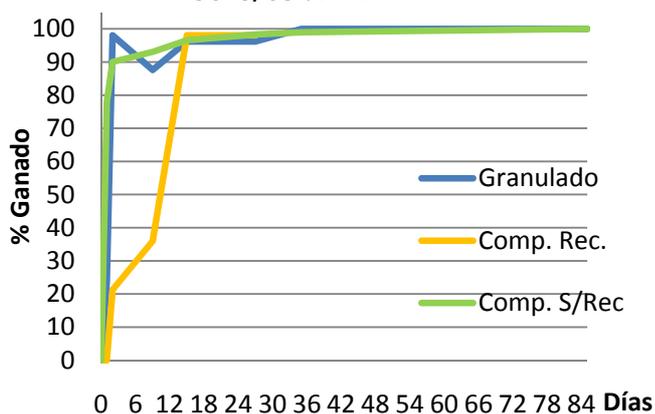
⁶¹ Swarbrick J. Boylan J., Pharmaceutical Technology 2ª Ed. Vol3. Marcel Decker, USA 2002.

⁶² Gibson M, Pharmaceutical Preformulation and Formulation, Ed. Taylor and Francis 2001.

o poros, debido a la afinidad de la superficie por las moléculas de agua^{63,64}, mismas que de acuerdo a Zung 2002⁶⁵ una vez alojadas en estos sitios quedan retenidas debido a la formación de fuerzas electrostáticas y/o de Van der Waals y una vez ancladas las moléculas estas empiezan a atraer a otras moléculas de agua por afinidad, para posteriormente enlazarse por medio de puentes de hidrogeno y comenzar a condensar o equilibrar la presión de vapor del sistema con la presión de vapor del producto⁶⁶ a través de estos pequeños espacios o poros⁶⁷, que ponen en contacto a las moléculas de agua con los componentes del producto que adsorberán o absorberán dependiendo los componente hasta lograr el equilibrio de humedad de cada uno de ellos.

C) En el cuadro 16 y figura 12, se muestran el comportamiento cinético de captación de humedad del granulado, comprimido y comprimido recubierto, en donde se demuestra que el 100 % de humedad en el equilibrio es alcanzado en diferentes tiempos.

Figura 12. Humedad en el Equilibrio a 30°C/65 %HR



Demostración grafica de cómo la forma geométrica del sólido afecta la cinética de captación de humedad, siendo más rápida en superficies reducidas como la del granulado del producto, ya que su superficie requiere un menor número de moléculas para poder saturarse al 100%

Cuadro 16. Humedad en el Equilibrio a 30°C/65 %HR

Tiempo (Días)	Granulado	Comprimidos	
		Recubierto	Sin Recubrir
0	2,81	2,41	2,90
1	2,65	2,75	2,55
2	3,03	3,89	3,66
9	3,44	4,61	4,21
15	4,43	4,33	4,16
27	4,07	4,26	4,31
35	4,05	4,55	4,20
85	4,03	4,99	4,68

El cuadro anterior demuestra como la forma geométrica del sólido, solo altera la cinética de captación de humedad, ya que la humedad en el equilibrio del sólido siempre es alcanzada sin importar su forma geométrica.

⁶³ Cartensen J.T. Pharmaceuticals of solids and Solid Dosage Forms, Ed. Wiley & Sons, USA 1977

⁶⁴ Newman A, Reutzel-Edens S, Characterization of the "Hygroscopic" Properties of Active Pharmaceutical Ingredient, Journal of Pharmaceutical Science, Vol. 97, No. 3, Marzo de 2008.

⁶⁵ Zung J. P. Monografía de Termodinámica Estadística, Isotermas de Sorción. Bases Mecánico-Estadísticas Diciembre de 2002, Universidad de Buenos Aires.

⁶⁶ Cartensen J. T. Pharmaceuticals Principles of Solids Dosage Forms, Technomic Publishing, USA 1993.

⁶⁷ Viades T. J. Adsorción de agua en alimentos. Isoterma de adsorción de Guggenheim, Anderson y de Boer (GAB), Seminario de Investigación: Fenomenos de Superficie

En la figura 12 se demuestra que cada muestra logra alcanzar el equilibrio de humedad en diferentes tiempos aunque se trate de muestras que están compuestas por los mismos componentes y proporciones; este efecto es producido por diferencias existentes entre sus superficies, es decir el granulado al ser una superficie esponjosa y por ello porosa, tendrá un número mayor de espacios en los cuales se podrán alojar las moléculas de agua y con ello logra obtener el equilibrio en un menor tiempo, a diferencia de los comprimidos sin recubrir los cuales al presentar una superficie más compacta en comparación a la del granulado, tendrá en su superficie un número menor de poros y por ello alojará un número menor de moléculas de vapor de agua, las cuales se pondrán en contacto con los componentes del sólido para lograr alcanzar la humedad en el equilibrio en un mayor tiempo; así mismo si la superficie es demasiado compacta y por ello la presencia de poros es muy reducida o si existe la presencia de un agente protector tal como un recubrimiento o un plastificante unido a un polímero, la velocidad de captación de humedad será reducida, es decir el equilibrio se lograra en un mayor tiempo, pues al no existir poros o ser muy reducidos, la penetración del vapor de agua será lograda por capilaridad atravesando primero el recubrimiento o la superficie inmediata, para comenzar a ser adsorbida o absorbida por los componentes del producto⁶⁸.

7.2 Equivalencia de Equipos

La medición del contenido de humedad (agua), puede ser realizada por diferentes métodos, siendo la titulación por Karl-Fisher y pérdida por secado, los más comúnmente empleados para la cuantificación de agua, solo teniendo diferencias en la especificidad entre un método y otro, ya que el método Karl-Fisher es una técnica de cuantificación de agua mas específica ya que este solo mide la presencia de agua en la muestra, discriminando algún otro componente, a diferencia del método de pérdida por secado en el cual los resultados de la medición proporciona tanto el contenido de agua de la muestra, como de cualquier otra sustancia volátil a la temperatura de medición, otra diferencia entre un método y otro es el costo de realización de las mediciones, ya que el método de Karl-Fisher requiere de solventes y reactivos específicos, así mismo de equipo especial para realizar la medición ya que esta se realiza en un sistema hermético en el cual la humedad ambiental es excluida de la medición, lo cual le proporciona una mayor exactitud y precisión a cada medición, haciéndolo más costoso a diferencia del método de pérdida por secado en el cual solo se requiere mantener una temperatura de medición constante y homogénea, hasta lograr eliminar todos los componentes volátiles de la muestra, para finalmente solo determinar el contenido de estos por diferencia de pesos.

⁶⁸ Zung J. P. Monografía de Termodinámica Estadística, Isotermas de Sorción. Bases Mecánico-Estadísticas Diciembre de 2002, Universidad de Buenos Aires.

En el cuadro 17 son expuestos los resultados obtenidos al analizar los comprimidos en dos días diferentes de análisis.

Cuadro 17. Titulador Karl-Fisher

	Replica 1	Replica 2
	% HR	% HR
	3,644	4,003
	3,616	4,025
C.V.	0,54	0,38

Como se observa los resultados obtenidos en diferentes días no son semejantes, pues presentan un intervalo de variación de 0,4 % aunque sus coeficientes de variación son muy reducidos

El equipo de medición por pérdida por secado fue un analizador de humedad de halógeno, al cual se le puede programar la temperatura de secado y el tiempo de duración de la medición, así mismo la cantidad de muestra a emplear; en este caso fueron elegidos pesos de muestra de 500 mg, 1,0 g y 2,0 g, los cuales fueron medidos a 105°C y 85°C, programando el equipo en base a el criterio 90s, 180 s (Los criterios 90 y 180 s representan dos métodos en el analizador de humedad de halógeno, en el cual no debe existir pérdida de masa (1 mg) en 90 o 180 segundos respectivamente) y 15 minutos, para poder conocer cuál era el método más adecuado para obtener resultados semejantes a los arrojados por el método Karl-Fisher (3,82 % HR).

A continuación son presentados los resultados obtenidos al someter los comprimidos recubiertos a los diferentes métodos de cuantificación del analizador de humedad de halógeno, así mismo son presentados los resultados estadísticos para cada método de cuantificación.

Cuadro 18. Lámpara de halógeno a 105 °C

Condición	Tiempo (min)	Muestra 500 mg % HR	Tiempo (min)	Muestra 1000 mg % HR	Tiempo (min)	Muestra 2000 mg % HR
Criterio 90 s	02:55	2,85	04:06	2,79	15:00	3,55
	03:25	2,79	03:14	3,13	15:00	3,53
	2:45	2,82	04:20	3,07	15:00	3,69
Criterio 180 s	05:33	3,07	09:16	3,41	14:14	4,08
	04:25	2,98	08:09	3,24	15:00	3,89
	05:37	3,19	08:48	3,22	15:09	3,86
15 min					15:00	3,74
					15:00	3,79
					15:00	3,61

Los criterios 90 y 180 s representan dos métodos en el analizador de humedad de halógeno, en el cual no debe existir pérdida de masa (1 mg) en 90 o 180 segundos respectivamente.

Como se observa la condición criterio 180s y 15 min con 2000 mg de muestra, presenta resultados semejantes a los obtenidos por el método Karl-Fisher.

Cuadro 19. Parámetros estadísticos para cada método de medición a 105 °C

<i>Condición</i>	<i>Parámetro</i>	<i>Muestra 500 mg</i>	<i>Muestra 1000 mg</i>	<i>Muestra 2000 mg</i>
Criterio 90 s	Promedio	2,68	3,99	3,59
	Desvest	19,28	13,07	8,72
	C.V.	7,19	4,36	2,43
Criterio 180 s	Promedio	3,08	3,34	3,94
	Desvest	10,54	11,07	11,93
	C.V.	3,42	3,32	3,03
15 min	Promedio			3,71
	Desvest			9,29
	C.V.			2,50

Como se observa el criterio 180s con 2000 mg de muestra presenta resultados promedio semejantes a los obtenidos por el método Karl-Fisher, además de que la variación de los datos no es muy elevada.

Cuadro 20. Lámpara de halógeno a 85 °C

<i>Condición</i>	<i>Tiempo (min)</i>	<i>Muestra 500 mg % HR</i>	<i>Tiempo (min)</i>	<i>Muestra 1000 mg % HR</i>	<i>Tiempo (min)</i>	<i>Muestra 2000 mg % HR</i>
Criterio 90 s	03:13	1,85	06:17	2,19	09:29	2,37
	04:23	2,29	05:53	2,25	10:18	2,51
	03:27	1,95	07:20	2,31	08:51	2,54
	04:24	2,37	06:11	2,35	09:09	2,52
	04:05	2,23	05:02	2,15	08:27	2,43
Criterio 180 s	07:34	2,42	12:43	2,63	18:00	2,81
	09:51	2,80	13:36	2,84	18:01	2,85
	09:12	2,68	09:23	2,76	17:21	2,84
	07:32	2,11	15:51	2,78	16:10	2,76
	07:50	2,13	12:14	2,72	15:27	2,74
20 min			19:05	2,66	20:00	3,04
			19:21	2,63	20:11	3,05
			19:03	2,76	20:48	3,25

Como se observa ninguno de los parámetros anteriores proporciona resultados semejantes a los obtenidos por medio del método Karl-Fisher, lo cual indica que la temperatura de medición no es la adecuada para realizar la medición.

Cuadro 21. Parámetros estadísticos para cada método de medición a 85 °C

Condición	Parámetro	Muestra 500 mg	Muestra 1000 mg	Muestra 2000 mg
Criterio 90 s	Promedio	2,14	2,25	2,47
	Desvest	22,57	8,24	7,05
	C.V.	10,55	3,66	2,85
Criterio 180 s	Promedio	2,43	2,74	2,79
	Desvest	31,30	8,95	4,44
	C.V.	12,89	3,26	1,59
20 min	Promedio		2,68	3,13
	Desvest		6,80	7,39
	C.V.		2,53	2,36

Aunque los coeficientes de variación presentados bajo estas condiciones de análisis son muy reducidos ninguno de los parámetros presentados semejan a los resultados obtenidos por medio del método Karl-Fisher.

Como se observa en el cuadro 19, el método a programar en el analizador de humedad fue 2,0 g/105°C/180s, ya que este era el método que proporcionaba resultados semejantes al obtenido por el método Karl-Fisher y además los resultados obtenidos no presentan una variabilidad muy marcada ya que esta es de 3,03, por lo tanto el método de cuantificación de humedad por pérdida por secado es preciso; posteriormente se demostró estadísticamente que no hay diferencia significativa entre los resultados obtenidos por ambos métodos (Pérdida por Secado y Karl-Fisher), por medio de un análisis de varianza.

Cuadro 22. Análisis de varianza del método 2,0 g/105°C/180 s vs Karl-Fisher

Factor	Gl	SC	MC	Fcal	Ftab
Método	1	28,92	28,92	0,70	7,71
Día	1	1373,14	1373,14	33,06	
Met/Día	1	297,80	297,80	7,17	
Error	4	166,14	41,53		

Como se observa existe igualdad entre uno y otro método, solo existiendo diferencia de reproducibilidad de resultados en días diferentes, aunque en un mismo día ambos métodos presentaran resultados semejantes.

El cuadro 22 proporciona el análisis de varianza entre los dos métodos a prueba (Pérdida por Secado y Karl-Fisher), en donde queda demostrado que no existe diferencia significativa entre un método y otro, ya que las F de Fisher calculadas para el

método y el métodos/día, son menores al estadígrafo de contraste (F de Fisher). Por lo tanto al no existe diferencia estadística entre un método y otro, se decidió emplear el método de perdida por secado para la determinar el contenido de humedad en el producto acondicionado en los diferentes materiales de empaque (PVC, PVdC y Celopolial).

7.3 Coeficientes de Permeabilidad a Partir CaCl_2

El coeficiente de permeación es una propiedad constante y específica para cada material de empaque y condición a la que se haya realizado la medición (humedad y temperatura) y el cual es alterado dependiendo de cada material de envase (grosor o composición de cada una de las capas de una lamina que conforma el material de empaque) y su conocimiento proporciona información de la capacidad de barrera al vapor de agua u otros gases⁶⁹ que pueda afectar la calidad del producto, ya sea alterando física, química, biológica o fisicoquímicamente sus propiedades.

A continuación es presentado el perfil cinético de captación de humedad a 30°C/65% del cloruro de calcio al ser acondicionado en los deferentes materiales de empaque a prueba (PVdC, PVC y Celopolial).

Cuadro 23. Cinética de captación de humedad a 30°C/65% de CaCl_2 acondicionado en PVC, PVdC y Celopolial.

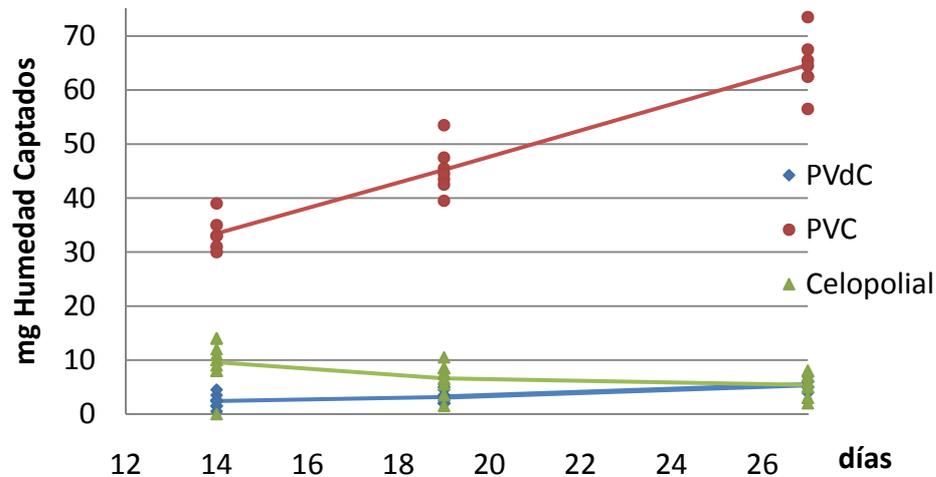
Envase	Tiempo (días)	Ganancia de peso (mg)													
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Bk1	Bk2
PVdC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	14	8	10	10	10	9	10	11	10	9	12	10	10	8	7
	19	10	11	11	12	11	13	12	12	13	15	12	12	11	9
	27	13	12	13	14	13	14	14	14	12	15	14	13	9	7
	78	28	28	29	30	28	30	33	30	31	32	30	30	9	7
PVC	0	0	0	0	0	0	0	/	/	/	/	/	/	0	0
	14	40	40	42	40	46	38	/	/	/	/	/	/	8	6
	19	50	52	54	51	60	49	/	/	/	/	/	/	8	5
	27	67	70	72	69	78	67	/	/	/	/	/	/	8	1
	78	183	182	194	186	204	179	/	/	/	/	/	/	5	6
Celopolial	0	0	0	0	0	0	0	0	0	/	/	/	/	0	0
	14	14	17	20	18	16	16	14	15	/	/	/	/	3	2
	19	22	22	24	21	20	21	17	20	/	/	/	/	15	12
	27	17	14	18	16	16	19	18	18	/	/	/	/	13	9
	78	9	8	12	12	11	10	8	9	/	/	/	/	3	1

Bk: Material de envase sin Cloruro de Calcio /: Material de envase no sometido a prueba

Como se observa la velocidad de captación de humedad queda representada en la ganancia de peso de cada material de empaque y como cada barrera permite el paso de la humedad en diferentes velocidades.

⁶⁹ Zografi G. and Kontny M., The Interactions of Water with Cellulose-and Starch- Derived Pharmaceutical Excipients, Pharmaceutical Research, Vol. 3, No 4 1986.

Figura 13. Cinética de captación de humedad de PVC, PVdC y Celopolial.



Como se observa el material de envase que permite un mayor flujo de las moléculas de vapor de agua es el PVC, en comparación al PVdC y Celopolial.

Todos los materiales de empaque a prueba fueron sometidos a la prueba de hermeticidad. El cloruro de calcio es un desecante de alta potencia (adsorbe fácil y rápidamente agua) que tiende a deliquescer y al no está correctamente sellado en cada material de empaque acondicionado, este captará humedad hasta lograr su equilibrio con el ambiente, proporcionando de esta manera resultados erróneos, así mismo fue tamizado por malla No. 10 y secado el Cloruro de Calcio, para reducir el error entre materiales de envase de la misma composición, es decir al tener todos los materiales de envase de PVC o PVdC o Celopoliales, 4,5 g de gránulos de Cloruro de Calcio del mismo tamaño de granulo, todos los materiales de la misma composición proporcionarían pesos semejantes como se observa en el cuadro 23, en donde para cada fecha la mayoría de los envases del mismo material presentan pesos semejantes y esto es debido a la homogeneidad en el tamaño de granulo, pues al presentar todos los gránulos la misma longitud, alojarán la misma cantidad de moléculas de agua sobre su superficie, para posteriormente ser adsorbidos.

Una vez obtenidos los resultados finales del tiempo de 78 días, se prosigió al cálculo de los coeficientes de permeabilidad para cada material de envase, los cuales son presentados en el cuadro 24.

Cuadro 24. Coeficientes de Permeabilidad en base al modelo de regresión polinomial.

Tiempo (días)	Material de Empaque								
	PVdC			PVC			Celopolial		
	CaCl ₂	Bk	K	CaCl ₂	Bk	K	CaCl ₂	Bk	K
14	9,92	7,50	0,16	40,43	7,00	2,40	16,25	6,00	1,0
19	12,00	10,00	0,18	51,71	6,50	2,38	20,88	13,05	0,51
27	13,42	8,00	0,22	69,14	4,50	2,41	17,13	11,00	0,20
78	29,92	8,00	0,23	185,71	5,5	2,50	9,88	2,00	0,09

Bk= Blanco de cada material de empaque

k= coeficiente de permeación (mg/día), el coeficiente es calculado a partir de un modelo de regresión polinomial.

Como se observa el coeficiente de permeabilidad es una propiedad intrínseca de cada material de empaque y el cual depende del gramaje del mismo.

Modelos de regresión polinomial:

$$\text{PVdC: } Y = -0,0001X^3 + 0,0141X^2 - 0,1557X + 1,9486$$

$$\text{PVC: } Y = -0,0002X^3 + 0,0257X^2 - 1,6359X + 6,2227$$

$$\text{Celopolial: } Y = -0,0003X^3 + 0,0420X^2 - 1,9937X + 34,553$$

Como se muestra en la cuadro 24, el coeficiente de permeación al vapor de agua más bajo es el del material de envase compuesto por Celopolial 0,09 mg/día, esto es debido a su composición que le brinda mejores características de barrera al vapor de agua y oxígeno⁷⁰, pues al estar compuestos por celofán, aluminio y polietileno, cada una de estas laminas le brinda al producto diferentes características de barrera tales como el celofán que le proporciona impermeabilidad al oxígeno, el aluminio el cual le brinda impermeabilidad al vapor de agua y gases y el polietileno, que actúa como adhesivo entres cada lamina y así mismo le proporciona flexibilidad al material de empaque, la única desventaja de este material de empaque es su costo que un material de empaque compuesto por laminas de PVdC, las cuales presentan un coeficiente de permeabilidad 2,5 veces mayor que el celopolial (0,20 mg/día); al igual que cualquier otro material la composición de este le proporciona las características de barrera y por lo tanto de protección para el producto, pues aunque en su mayor proporción las laminas de PVdC están compuestas por PVC (83%), esta pequeña lamina de PVdC adherida a una lamina de PVC le brinda nuevas propiedades al PVC haciéndolo menos impermeable al vapor de agua que si este se encontrara en forma individual, así mismo el PVdC fortalece sus propiedades de maleabilidad ya que en forma individual es muy quebradizo, esta propiedad de barrera queda demostrado en

⁷⁰ Hanlon J. Handbook of Package Engineering, Technomic Publishing Inc. 2ª Ed, 1992 USA.

el cuadro 24, en donde el PVC presenta un coeficiente de 2,5 mg/día, el cual es 12,5 veces mucho mayor que las laminas de PVdC.

Cuadro 25. Coeficientes de Permeabilidad comparados con el método USP

Tiempo (días)	<i>k (mg/día) USP</i>			<i>K (mg/día) polinomial</i>		
	<i>PVdC</i>	<i>PVC</i>	<i>Celopolial</i>	<i>PVdC</i>	<i>PVC</i>	<i>Celopolial</i>
14	0,17	2,39	0,69	0,16	2,40	1,00
19	0,17	2,38	0,35	0,18	2,38	0,51
27	0,20	2,39	0,20	0,22	2,41	0,20
78	0,21	2,40	0,08	0,17	2,50	0,09

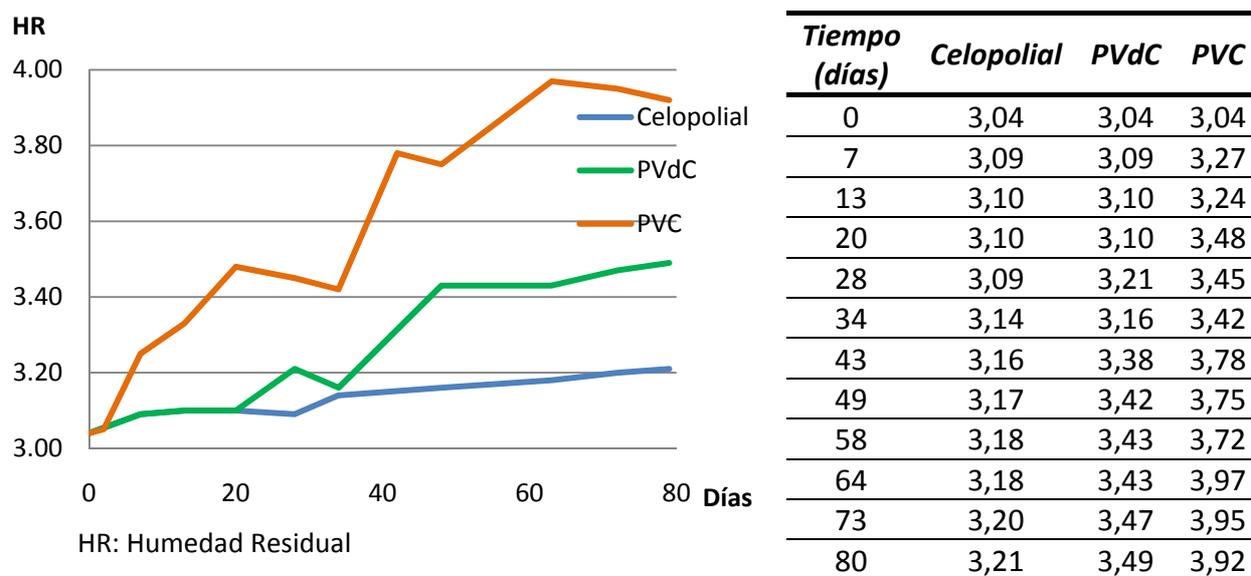
Nota: El método USP no emplea un modelo de regresión polinomial, en este solo se toma en cuenta el inicio y el final de la prueba y la pendiente resultantes de Como se observa los resultados obtenidos entre un método y otro son semejantes, aunque los obtenidos por medio de la ecuación polinomial son más exactos ya que emplean más de dos datos y por ello toman en cuenta el comportamiento total del envase durante todo el tiempo de estudio.

El coeficiente de permeabilidad fue calculado por dos métodos, el método USP y el método de regresión polinomila, en donde como se observa en el cuadro 25, la diferencia entre un método y otro es reducida, esto es debido a que este coeficiente es calculado en base a la pendiente de dos puntos en ambos métodos, el peso inicial y el peso final (después de transcurrido el tiempo de almacenamiento), este peso esta corregido en base a dos controles los cuales no están empacados con cloruro de calcio y son representativos del vapor de agua empacado en cada material de empaque y que para tener un cálculo más exacto esta cantidad empaca de vapor de agua es eliminada para realizar la determinación.

7.4 Cinética de Captación de Humedad del Producto

A continuación son presentados los resultados obtenidos al almacenar el producto (comprimidos recubiertos) en los diferentes materiales de envase (PVC, PVdC y celopolial) y ser sometidos a una condición de almacenamiento de 30°C 65%HR.

Figura 14. Humedad del producto almacenado a 30°C 65%HR.



Representación grafica de la capacidad de barrera de tres diferentes materiales de envase, en donde queda demostrado que los blíster de PVC presentan mayor permeación al vapor de agua.

Como se observa en la figura 14, cuando el producto (comprimidos recubiertos) es almacenado en los diferentes materiales de empaque, este tiende a captar humedad en diferentes velocidades, misma que es proporcional a su coeficiente de permeación, es decir el producto almacenado en sobres de celopolial logrará alcanzar su humedad en el equilibrio de 4,99 % HR en diferente tiempo que los blisters de PVC, logrando alcanzar el equilibrio primero los blíster de PVC, esto es debido a que el coeficiente de permeabilidad en lo blíster de PVC es 27 veces mayor que el coeficiente de los sobres celopoliales.

7.4 Modelo Matemático de Captación de Humedad

El modelo matemático de captación de humedad está construido en base a tres supuestos:

1. El contenido de humedad del producto está en función de la humedad de la humedad en el equilibrio.
2. Permeación de la humedad a través del contenedor es constante a una temperatura dada.
3. El tiempo de difusión de la humedad a través del contenedor es despreciable (fase lag) comparado con la vida media del producto.

El primero supone que el producto a empacar siempre tiende a captar humedad con la finalidad de lograr el equilibrio con el medio ambiente, aunque se encuentre empacado, ya que la permeación de la humedad a través del contenedor siempre es constante lo cual queda demostrado con el coeficiente de permeación de cada material de empaque, el tercer supuesto supone la difusión del vapor de agua dentro del contenedor y esta es despreciable debido a que en la burbuja de un blister con producto el espacio muerto o vacío es casi despreciable, por lo cual el espacio de difusión de vapor de agua dentro de esta será tan reducido que puede ser discriminado; ahora bien el modelo puede ser construido en base a estos supuestos.

Permeación Constante $\frac{dw}{dt} = k(RH_{Sist} - RH)$ Ecuación No.20

Donde:

k = Coeficiente de Permeación del material de empaque

RH_{Sist} = Humedad Relativa del sistema

RH = Humedad en el equilibrio del producto

Humedad en el equilibrio: $w = \sum_{i=1}^{i=n} qifi(RH)$ Ecuación No.21

Donde

W = Contenido de agua en mg

$qifi$ = Proporción y componentes del producto

Determinación del modelo matemático.

Si es despejado el tiempo de la ecuación No. 20 obtenemos:

$$dw = k(RH_{Sist} - RH)dt \text{ Ecuación No. 22}$$

Para conocer la velocidad mínima de captación de humedad a diferentes humedades relativas, la ecuación No. 21 es derivada con respecto a humedad relativa, para producir la siguiente ecuación:

$$\frac{d_w}{d_{RH}} = \frac{d}{d_{RH}} \left[\sum_{i=1}^{i=n} qifi(RH) \right] \text{ Ecuación No. 23}$$

Al igualar dw en las ecuaciones No. 22 y No.23

$$\frac{k(RH_{Sist} - RH)d_t}{d_{RH}} = \frac{d}{d_{RH}} \left[\sum_{i=1}^{i=n} qifi(RH) \right] \dots\dots\dots \text{Ecuación No. 24}$$

Despejando d_t de la ecuación No. 24

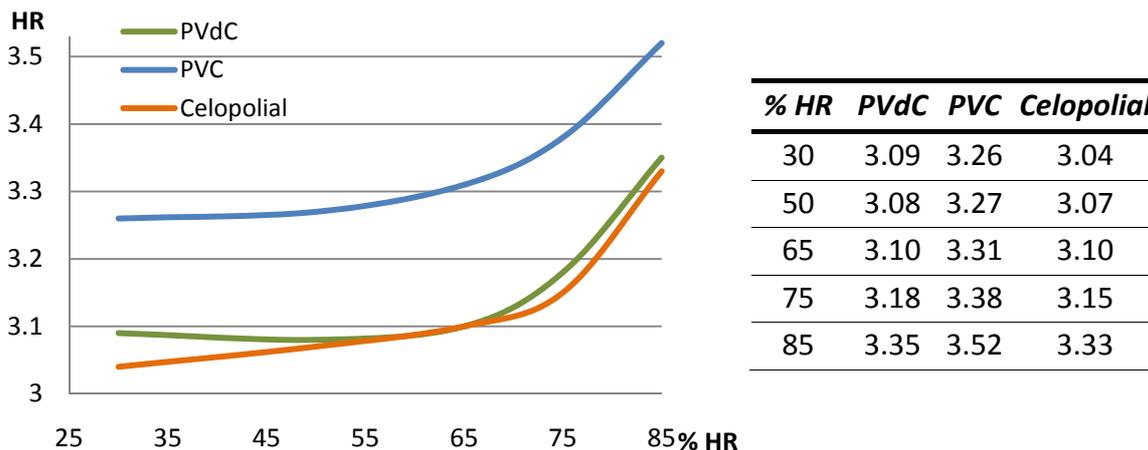
$$d_t = \frac{\frac{d}{d_{RH}} \left[\sum_{i=1}^{i=n} qifi(RH) \right]}{k(RH_{Sist} - RH)} d_{RH} \dots\dots\dots \text{Ecuación No.25}$$

Finalmente la ecuación No.25 es integrada con respecto del tiempo para conocer el tiempo máximo en el cual el producto almacenado alcanzara la humedad en el equilibrio.

$$\int_0^t d_t = \int_{RH_0}^{RH} \frac{\frac{d}{d_{RH}} \left[\sum_{i=1}^{i=n} qifi(RH) \right]}{k(RH_{Sist} - RH)} d_{RH} \dots\dots\dots \text{Ecuación No. 26}$$

Para poder aplicar el modelo matemático es necesario conocer la velocidad de captación de humedad del producto (Ecuación No.23) a diferentes humedades relativas, para ello fue construida una isoterma a 30°C (Figura 15), durante un periodo de 14 y 28 días.

Figura 15. Isotermas a 30°C del Producto acondicionado en PVC, PVdC y Celopolial, durante un lapso de 14 días.

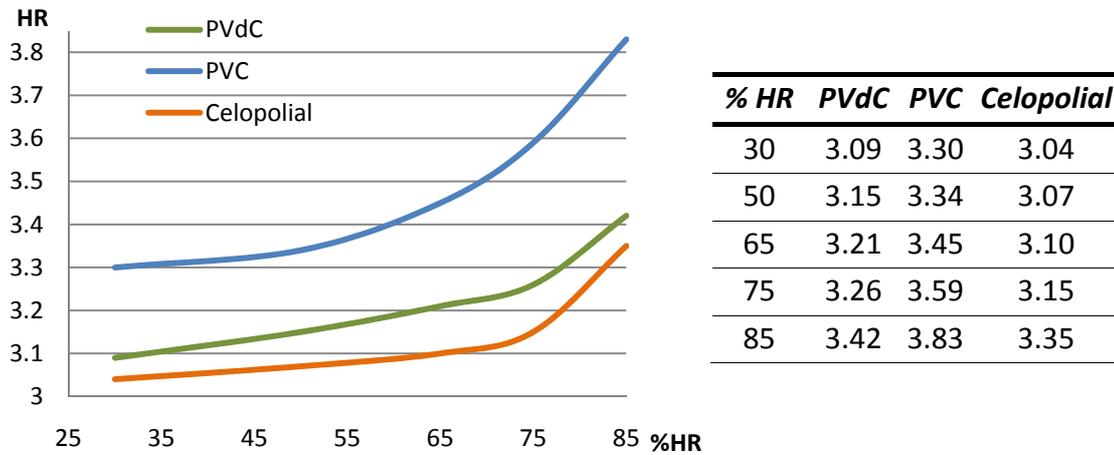


HR: Humedad Residual

%HR: % Humedad Relativa

Como se observa cada material de empaque presenta diferentes comportamientos cinéticos de captación de humedad, en donde el material de empaque compuesto por PVC, tiende a captar mayor humedad que los diferentes materiales de empaque sometidos a prueba, no importando la condición de su almacenamiento.

Figura 15. Isothermas a 30°C del Producto acondicionado en PVC, PVdC y Celopolial, durante un lapso de 28 días.



HR: Humedad Residual

%HR: % Humedad Relativa

El comportamiento del material de envase en diferentes tiempos de almacenamiento siempre tendra a alcanzar la humedad en el equilibrio del producto y es por ello que cada material de empaque permitirá el paso de la humedad en diferentes proporciones, hasta que el producto acondicionado logre su humedad en equilibrio, como se observa en el producto acondicionado con PVC en donde el envase le permite con mayor facilidad al producto alcanzar su humedad en el equilibrio.

De estas dos isothermas fueron obtenidos dos modelos de regresión polinomial para cada material de envase una creada en base a resultados de 14 días y otra con los resultados de 28 días.

Cuadro 26. Modelos de regresión polinomial creados con base a resultados de 14 y 28 días.

Modelo Matemático	X³	X²	X	C
<i>PVC₁₄</i>	2.00E-04	-0.0299	1.2889	7.1837
<i>PVdC₁₄</i>	0.0004	-0.049	2.0979	7391.4
<i>Celopolial₁₄</i>	2.00E-04	-0.0361	1.7693	3909.4
<i>PVC₂₈</i>	3.00E-4	-0.0292	1.1592	7188.9
<i>PVdC₂₈</i>	0.0003	-0.0496	2.5736	7378.4
<i>Celopolial₂₈</i>	3.00E-4	-0.0413	1.2023	3905.6

Los subíndices 14 y 28 representan el tiempo de almacenamiento de los tres materiales de envase.

Estos modelos proporcionan el contenido de agua (humedad residual) a una humedad relativa dada, durante periodo de tiempo de 14 o 28 días, cuando son almacenados a 30°C, es decir si se requiere conocer el contenido de humedad residual de los comprimidos cuando son almacenados a 30°C y a "X % de humedad relativa",

tan solo es substituida la humedad relativa dentro del modelo polinomial, pero se debe tener en cuenta que estos resultados solo proporcionarán el contenido de humedad residual en un lapso de tiempo de 14 y/o 28 días, pues estos modelos están contruidos a partir de 14 y 28 días, y para conocer el contenido de humedad residual en un lapso mayor de tiempo (14 o 28 días), se debe construir el modelo matemático de captación de humedad,

Con los resultados obtenidos en el cuadro 26 y 25, se puede proseguir a la creación de los diferentes modelos matemáticos de captación de humedad, partiendo en base a la ecuación No. 26; los cuales son mostrados en el cuadro No. 27.

Cuadro 27. Modelos matemáticos de captación de humedad

Envase	14 días
PVC	$\int_0^t d_t = \int_{3,04}^{4,99} \frac{d}{d_{RH}} \frac{[2,0 \times 10^{-4} X^3 - 0,0299 X^2 + 1,2889 X + 783,7]}{2,50 * (65 - 4,99)} d_{RH}$
PVdC	$\int_0^t d_t = \int_{3,04}^{4,99} \frac{d}{d_{RH}} \frac{[0,0004 X^3 - 0,049 X^2 + 2,0979 X + 7391,4]}{0,17 * (65 - 4,99)} d_{RH}$
Celopolial	$\int_0^t d_t = \int_{3,04}^{4,99} \frac{d}{d_{RH}} \frac{[2,0 \times 10^{-4} X^3 - 0,0361 X^2 + 1,7693 X + 3909,4]}{0,09 * (65 - 4,99)} d_{RH}$
28 días	
PVC	$\int_0^t d_t = \int_{3,04}^{4,99} \frac{d}{d_{RH}} \frac{[3,0 \times 10^{-4} X^3 - 0,0292 X^2 + 1,1592 X + 7188,9]}{2,50 * (65 - 4,99)} d_{RH}$
PVdC	$\int_0^t d_t = \int_{3,04}^{4,99} \frac{d}{d_{RH}} \frac{[0,0003 X^3 - 0,0496 X^2 + 2,5736 X + 7378,4]}{0,20 * (65 - 4,99)} d_{RH}$
Celopolial	$\int_0^t d_t = \int_{3,04}^{4,99} \frac{d}{d_{RH}} \frac{[3,0 \times 10^{-4} X^3 - 0,0413 X^2 + 12,023 X + 3905,6]}{0,08 * (65 - 4,99)} d_{RH}$

El valor 65 representa la condición a la cual fue almacenado el producto.

El valor 4,99 representa la humedad en el equilibrio del producto.

El valor 3,04 es la humedad inicial del producto.

Las unidades finales obtenidas al resolver la ecuación son días.

Obtenidos los modelos de regresión polinomial para cada material de empaque, se prosigo en la aplicación del modelo matemático de captación de humedad.

Cuadro 28. Comparación de resultados, Modelo Matemático 14 días y 28 días para PVC, PVdC y Celopolial

Tiempo (Días)	Material de Empaque								
	PVC			PVdC			Celopolial		
	HR	HR ₁₄	HR ₂₈	HR	HR ₁₄	HR ₂₈	HR	HR ₁₄	HR ₂₈
0	3,04	3,04	3,04	3,04	3,04	3,04	3,04	3,04	3,04
7	3,16	3,12	3,12	3,10	3,07	3,07	3,09	3,06	3,05
13	3,24	3,19	3,20	3,10	3,10	3,09	3,10	3,08	3,07
20	3,48	3,31	3,30	3,14	3,13	3,12	3,10	3,10	3,09
28	3,45	3,36	3,37	3,21	3,16	3,16	3,09	3,12	3,10
34	3,42	3,44	3,61	3,26	3,19	3,18	3,14	3,14	3,12
49	3,75	3,61	3,71	3,38	3,26	3,25	3,16	3,18	3,15
73	3,95	3,86	3,87	3,47	3,36	3,35	3,20	3,24	3,20
80	3,92	3,95	3,93	3,49	3,39	3,38	3,21	3,26	3,21

HR: Humedad Residual.

HR₁₄: Humedad Residual con resultados experimentales de 14 días.

HR₂₈: Humedad Residual con resultados experimentales de 28 días.

Como se observa no existe una diferencia significativa entre la aplicación del modelo matemático a 14 o 28 días, pues los resultados son semejantes entre un lapso de tiempo y otro.

En el cuadro 28, son expuestos los resultados experimentales y teóricos al aplicar el modelo de captación de humedad en base a periodos de almacenamiento de 14 y 28 días, en donde se demuestra que no existe diferencia significativa entre los resultados obtenidos experimentalmente y teórico (obtenidos a partir del modelo de regresión polinomial), pues la mayor diferencia es presentada cuando se aplica el modelo a los blisters de PVC, en los cuales se obtiene un error máximo de 0,17%, lo cual no impacta directamente en la selección del material de envase ya que esta proporción de humedad positiva o negativa solo puede alterar el resultado en unos cuantos días (5 – 7 días); ahora bien los materiales de PVdC y Celopolial presentan un menor error en comparación con resultados teóricos y prácticos y por lo cual su variación con respecto a los días es mucho menor por lo cual el modelo matemático de captación de húmeda proporciona resultados confiables para la selección del material de empaque en un periodo de 14 días; así mismo los resultados obtenidos con la isoterma a 30°C en un periodo de 28 días, son muy semejantes a los obtenidos en un periodo de 14 días, por lo cual no habría diferencia significativa al emplear un periodo de tiempo u otro, pues aunque no existen diferencias significativas al emplear un periodo de tiempo mayor, esto solo hará el modelo más exacto es decir los resultados teóricos serán semejantes a los experimentales.

Así mismo por medio de la aplicación del modelo matemático de captación de humedad, puede ser calculado el tiempo en el cual el producto alcanza su humedad en el equilibrio, cuando este es almacenado en uno de los diferentes materiales de envase a prueba (PVC, PVdC y Celopolial).

Cuadro 29. Humedad en el Equilibrio del Producto en Diferentes Materiales de Empaque

Material	K	Día₁₄	Días₂₈
PVC	2,5	177	180
PVdC	0,17	472	478
Celopolial	0,09	735	947

k: Coeficiente de permeación de humedad

Día_{14y28} representan los resultados obtenidos con los dos modelos

La humedad en el equilibrio del producto (4,99 %HR) al aplicar el modelo matemático construido en base a resultados de 14 o 28 días, como se observa produce resultados semejantes, a excepción de los sobres Celopoliales en donde existe una gran diferencia significativa, lo cual puede ser explicado debido a la variación en los resultados obtenidos durante el estudio.

Como se observa en el cuadro 29, los resultados obtenidos son muy semejantes, solo variando por algunos días como es el caso de los materiales de envase de PVC y PVdC en donde la variación es de 3 y 6 días respectivamente, caso contrario con los sobres de Celopolial, en los cuales la diferencia es por 200 días, pero siendo más cercanos los valores experimentales de 28 días que los obtenidos a 14 días, por lo cual en este caso para elegir el mejor material de empaque serian empleados los resultados de la isoterma a 28 días, aunque la conclusión seguiría siendo la misma emplear sobres celopoliales, ya que estos protegen al producto del vapor de agua un mayor tiempo.

La gran similitud de valores obtenidos entre los teóricos y los prácticos es debido a que este modelo, además de considera las propiedades del material de envase (constante de permeación al vapor de agua), considera las propiedades del producto a almacenar, tal como su humedad en el equilibrio y su velocidad de captación de humedad a cierta condición de almacenamiento.

Una de las principales ventajas del empleo de este modelo es el tiempo en el cual se pueden parar estudios de prueba de material de envase, para comenzar pruebas confirmatorias de material de envase-producto y así de esta manera no tener que esperar 3 meses y gastar recursos en pruebas para otros materiales de empaque que no protegerán adecuadamente al producto; así mismo si se conoce que algún componente del producto puede ser alterado en sus propiedades cuando este logra alcanzar ciertos niveles de humedad, por medio de la aplicación del modelo matemático se puede conocer el tiempo en el cual el producto logra estos niveles de humedad dentro del material de empaque y con ello prolongar al máximo el tiempo de vida del producto.

8. Conclusión

La aplicación del modelo matemático de captación de humedad de *Chen Y y Li Y* es una herramienta útil para la selección del material de envase que proteja por mayor tiempo al producto de la humedad (alcanzar su humedad en el equilibrio en mayor tiempo), ya que proporciona resultados confiables en un corto periodo de tiempo.

Todos los objetivos de esta investigación fueron alcanzados ya que:

- El contenido de humedad residual en el equilibrio para el producto al ser almacenado a 30°C/65%HR es 4,99 %HR, lo cual indica que esta será la humedad máxima a alcanzar por el producto, sin importar el material de envase en el que se encuentre.
- Los coeficientes de permeación al vapor de agua para cada material de envase son:

Material	K
PVC	2,5
PVdC	0,17
Celopolial	0,09

Lo que indica que cada material de envase captara humedad en diferentes velocidades, hasta lograr alcanzar la humedad en equilibrio del producto.

- Los modelos matemáticos de captación de humedad para cada material de envase quedan representados de la siguiente forma:

Envase	Modelo matemático de captación de humedad
PVC	$\int_0^t d_t = \int_{3,04}^{4,99} \frac{d}{d_{RH}} \frac{[2,0 \times 10^{-4} X^3 - 0,0299 X^2 + 1,2889 X + 783,7]}{2,50 * (65 - 4,99)} d_{RH}$
PVdC	$\int_0^t d_t = \int_{3,04}^{4,99} \frac{d}{d_{RH}} \frac{[0,0004 X^3 - 0,049 X^2 + 2,0979 X + 7391,4]}{0,17 * (65 - 4,99)} d_{RH}$
Celopolial	$\int_0^t d_t = \int_{3,04}^{4,99} \frac{d}{d_{RH}} \frac{[2,0 \times 10^{-4} X^3 - 0,0361 X^2 + 1,7693 X + 3909,4]}{0,09 * (65 - 4,99)} d_{RH}$

9. Propuestas

Determinar el coeficiente de permeabilidad en diferentes temperaturas (40 y 25 °C) ya que en esta investigación solo fueron determinados a 30°C.

Determinar el coeficiente de permeabilidad de otros materiales de envase a diferentes condiciones de almacenamiento (temperatura).

10. Bibliografía

1. Amidon G, Lee P y Topp E 2000 Transport Processes in Pharmaceutical Systems, Drug and the Pharmaceutical Sciences, Marcel Dekker Vol. 102, USA.
2. BANCOMEXT 2001, Envase y Embalaje para Exportación, 2ª Ed. BANCOMEXT México 2001.
3. Bodor N. y Huang M. A New Method for the Estimation of the Aqueous Solubility of Organic Compounds. Journal of Pharmaceutical Science, Vol. 81, No. 9, Septiembre 1992.
4. Byrn S. R. 1982, Solid-State Chemistry of Drug, Academic Press Inc. New York USA.
5. Carstensen J. T. 1990, Drug Stability Principles and Practices Vol. 43, Marcel Dekked Inc. New York USA. pag: 130 – 149.
6. Carstensen J. T. 2000 Drug Stability Principles and Practices Vol. 43, Marcel Dekked Inc. New York USA.
7. Carstensen 1988, Pharmaceutics of Solid and Solid Dosage Forms, Ed. Wiley and Sons Inc, Canadá.
8. Cartensen J. T. 1993, Pharmaceuticals Principles of Solids Dosage Forms, Technomic Publishing, USA.
9. Cartensen J. T. 2000, Drug Stability, Packaging, Package Evaluation, Stability and Shelf life, Vol. 107, Marcel Dekker, USA.
10. Cartensen J.T. 1977, Pharmaceutics of Solids and Solid Dosage Forms, Ed. Wyley & Sons, USA.
11. Chen Y. 2009, Developing Solid Oral Dosage Form Pharmaceutical Theory and Practice, Packaging Selection for Solid Oral Dosage Forms, Academic Press Publications USA.
12. E.O.Timmermann, J.Chirife, H.A.Iglesias. Water Sorption Isotherms of Foods and Foodstuffs: BET or GAB Parameter, J. Food Engineering 48 (2000) 19-31.
13. Edmund A. L 1987, Packaging Specifications, Purchasing, and Quality Control, 3a Ed. Marcel Dekker USA.
14. Dávila J. Martínez E 2007. Validación del Método de Calibración de Higrómetros Capacitivos con Soluciones Sal-Agua como Generadoras de Humedad, Centro Nacional de Metrología, México.
15. Gibson M 2001. Pharmaceutical Preformulation and Formulation, Taylor and Francis Group, USA.
16. Guidance for Industry Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics, 1999 FDA.
17. Hanlon J 1992. Handbook of Package Engineering, Technomic Publishing Inc. 2ª Ed, USA.
18. Hernández C. Fernández G. 1995, Manual para el Tratamiento y Disposición Final de Medicamentos y Fármacos Caducos, CENAPRED, México.
19. <http://www.polipack.com>, Abr 15 de 2010, 2005 Polipack Inc, USA.
20. http://www.polyprint.com/faq_wvtr.htm, Abr 15 2010, 2003 Poly Print Inc, USA
21. <http://www.tecnipak.com.mx> Guidance for Industry Changes to an Approved NDA or ANDA, FDA Abril 2004, USA
22. Kontny M, Koopenol S. y Graham E. Use of the Sorption-Desorption Moisture Transfer Model to Assess the Utility of a Desiccant in a Sólid Product. International Journal of Pharmaceutics, 84 (1992) 261-271.
23. Li Y, Chen Y. A Study on Moisture Isotherms of Formulations: The Use of Polynomial Equation to Predict the Moisture Isotherms of Tablet Product. AAPS PharmSciTech 2003; 4(4) Article 59.
24. Martin A. Swarbrick J. 1993, Physical Pharmacy, Lea y Febiger, USA.
25. Métodos para Determinar el Contenido de Humedad 2006, Analizador Halógeno de Humedad de Mettler Toledo, Mettler Toledo Inc, USA.

26. Newman A, Reutzel-Edens S, Characterization of the “Hygroscopic” Properties of Active Pharmaceutical Ingredient, *Journal of Pharmaceutical Science*, Vol. 97, No. 3, Marzo de 2008.
27. NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de Fármacos y Medicamentos.
28. Remington J. 2006, *The Science and Practice of Pharmacy* 21Ed. Lippincott Williams and Wilkins, USA.
29. Rhodes y Banker, 1990, *Modern Pharmaceutics*, Marcel Decker, 4a. Ed, USA.
30. Rodriguez J. 1997, *Manual de Ingeniería y Diseño en Envase y Embalaje para la Industria de los Alimentos, Farmacéutica, Química y de Cosméticos*, Packaging 3ª Ed. México.
31. Rosette J. 1992 *Improving Temper – Evident Packaging, Problems, Tests and Solutions*. Technomic Publishing Inc. 2ª Ed. USA.
32. Sasián R. 1997, *Interacciones Producto – Envase y Evaluación Sensorial*, Manual de Ingeniería y Diseño en Envase y Embalaje para la Industria de los Alimentos, Farmacéutica, Química y de Cosméticos, 3ª Ed. Packaging, México.
33. Swarbrick J. Boylan J. 2002, *Pharmaceutical Technology* 2ª Ed. Vol3. Marcel Decker, USA.
34. *The United States Pharmacopeia* No.32, 2009, NF27, Vol 1, <671>, USA.
35. Viades T. J. Adsorción de Agua en Alimentos. Isoterma de Adsorción de Guggenheim, Anderson y de Boer (GAB), Seminario de Investigación: Fenomenos de Superficie.
36. *Water Activity: Theory and Applications to Food*, Basic Symposium Series, 1987, Marcel Decker, USA.
37. Waterman K, Adami R, *Hydrolysis in Pharmaceutical Formulation*, Pharmaceutical Development and Technology, Marcel Dekker Inc. 2002 (113-146).
38. Wells, James I. 1988, *Pharmaceutical Preformulation: The Physicochemical Properties of Drug Substances*; Ellis Horwood Limited; England.
39. Wolfgang Grim, 1987, *Stability Testing of Drug Products*, Physico-Chemical Criteria for the Stability and Stability Forecast of Solid Dosage Form, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Germany.
40. Zografi G. and Kontny M., *The Interactions of Water with Cellulose and Starch Derived Pharmaceutical Excipients*, *Pharmaceutical Research*, Vol. 3, No 4 1986.
41. Zung J. P. Monografía de Termodinámica Estadística, Isotermas de Adsorción. Bases Mecánico-Estadísticas, Diciembre de 2002, Universidad de Buenos Aires.