



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

TESIS

ANÁLISIS DE UNA FORMA FARMACÉUTICA SÓLIDA:

*CAFIASPIRINA TABLETAS DE 500 mg, DESARROLLO DE UNA PRÁCTICA COMO
PROPUESTA PARA EL LABORATORIO DE ANÁLISIS DE MEDICAMENTOS (1705)*

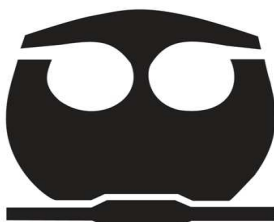
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA:

JUAN LORENZO OVANDO ZAVALA

MÉXICO, D.F.

2013





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.

JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE
VOCAL
SECRETARIO
PRIMER SUPLENTE
SEGUNDO SUPLENTE

QFB. Georgina Margarita Maya Ruiz
M en F. María del Socorro Alpizar Ramos
M en I. Silvia Reyes Salinas
Dra. Blanca Estela Rivero Cruz
QFB. Pedro Salvador Valadez Eslava

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

Laboratorio 1-E

Facultad de Química

Universidad Nacional Autónoma de México

Q.F.B. Georgina Maya Ruiz
Asesor del tema

Juan Lorenzo Ovando Zavala
Sustentante

A la memoria de:

Mi madre

Amalia Zavala Flores

Que siempre apoyo en mis decisiones y anhelos, además de ser un ángel en mi vida, la cual la lleno de felicidad y armonía.

Mi tía

Cirila Felisa Ovando García

Que me enseñó la bondad y me apoyo hasta el último de sus días como una segunda madre.

Aunque ya no formen parte de este mundo material, siempre las recordaré con gran alegría y las llevare en mi corazón hasta el día que volvamos a reunirnos.

Gracias quiero dar...

A dios, Que es un universo de causas y efectos.

A mi padre: Leopoldo

Por enseñarme a vivir como una persona justa y honesta y por apoyarme y escucharme en cada momento.

A mi hermana: Rosalba

Por apoyarme de forma incondicional durante toda mi vida.

A mi asesora: Georgina

Por brindarme sus apoyo incondicional y total en esta tesis.

A mis Profesoras de servicio social: María Luisa, Tere, Dolores y Carolina.

Por el apoyo brindado durante mi estancia en el Departamento de Control Analítico.

A mi Profesora de Análisis de Medicamentos: Isaura

Por haber confiado en mí siempre y por sus enseñanzas.

A mis amigos: Todos aquellos que me acompañaron en los momentos buenos y sobre todo en los malos de forma incondicional:

-Noel, Anaid, Osmar, Daniel, Efraín, Cristian, Víctor, Alain, Cinthya, Francisco, Virgilio, Iván, Carol, Rodrigo, Federico, Pablo, Érica, Jorge y Juan Manuel Meza.

Contenido

1. Introducción	1
2. Antecedentes	3
2.1 Definición de tableta	4
2.2 Ventajas de los comprimidos	4
2.3 Desventajas de los comprimidos	5
2.4 Tipos de comprimidos	5
2.5 Componentes de los comprimidos	6
2.5.1 <i>Diluyentes</i>	7
2.5.2 <i>Aglutinantes</i>	7
2.5.3 <i>Deslizantes</i>	8
2.5.4 <i>Lubricantes</i>	8
2.5.5 <i>Desintegrantes</i>	9
2.5.6 <i>Colorantes</i>	9
2.5.7 <i>Saborizantes</i>	10
2.6 Fabricación del comprimido	10
2.6.1 <i>Fabricación de tabletas por granulación vía húmeda</i>	12
2.6.1.1 <i>Diluyente</i>	13
2.6.1.2 <i>Primera etapa de mezclado</i>	14
2.6.1.3 <i>Granulación</i>	14
2.6.1.4 <i>Secado</i>	16
2.6.1.5 <i>Segunda etapa de mezclado</i>	17
2.6.1.6 <i>Deslizante</i>	18
2.6.1.7 <i>Lubricante</i>	18
2.6.1.8 <i>Agente desintegrante</i>	20

2.6.2 <i>Fabricación de tabletas por granulación vía seca</i>	21
2.6.3 <i>Fabricación de tabletas por compresión directa</i>	23
2.7 <i>Atributos de calidad de los comprimidos</i>	25
2.8 <i>Evaluación de los comprimidos</i>	25
2.8.1 <i>Identificación</i>	25
2.8.2 <i>Uniformidad de dosis</i>	26
2.8.3 <i>Desintegración</i>	28
2.8.4 <i>Disolución</i>	31
2.8.5 <i>Resistencia mecánica</i>	36
2.8.6 <i>Resistencia al desgaste</i>	37
2.8.7 <i>Resistencia a la fractura</i>	38
2.9 <i>Cafeína</i>	40
2.9.1 <i>Propiedades fisicoquímicas de la cafeína</i>	40
2.9.2 <i>Preparación</i>	40
2.9.3 <i>Historia</i>	41
2.9.4 <i>Mecanismo de acción</i>	42
2.9.4.1 <i>La cafeína y la transmisión de adenosina</i>	43
2.9.5 <i>Farmacocinética</i>	44
2.9.6 <i>Metabolismo</i>	44
2.9.7 <i>Fisiología</i>	44
2.9.8 <i>Eficacia clínica</i>	45
2.10 <i>Ácido acetilsalicílico</i>	46
2.10.1 <i>Propiedades fisicoquímicas del Ácido acetilsalicílico</i>	46
2.10.2 <i>Preparación</i>	47
2.10.3 <i>Historia</i>	47

<i>2.10.4 Mecanismo de acción</i>	49
<i>2.10.5 Farmacocinética</i>	52
<i>2.10.6 Metabolismo</i>	53
<i>2.10.7 Farmacología</i>	53
<i>2.10.8 Eficacia terapéutica</i>	54
3. Objetivos	55
4. Desarrollo experimental	58
<i>4.1 Descripción</i>	59
<i>4.1.1 Procedimiento</i>	59
<i>4.1.2 Resultados</i>	59
<i>4.2 Determinación del peso promedio</i>	60
<i>4.2.1 Material</i>	60
<i>4.2.2 Resultados</i>	60
<i>4.3 Prueba de identificación A</i>	61
<i>4.3.1 Equipos y material</i>	63
<i>4.3.2 Procedimiento</i>	64
<i>4.3.3 Tratamiento de residuos</i>	65
<i>4.3.4 Resultados</i>	65
<i>4.3.5 Análisis de resultados</i>	66
<i>4.4 Prueba de identificación C</i>	67
<i>4.4.1 Equipos y material</i>	70
<i>4.4.2 Procedimiento</i>	72
<i>4.4.3 Tratamiento de residuos</i>	73
<i>4.4.4 Resultados</i>	74
<i>4.4.5 Análisis de resultados</i>	75

<i>4.5 Determinación de Ácido salicílico</i>	76
<i>4.5.1 Equipos y material</i>	76
<i>4.5.2 Procedimiento</i>	78
<i>4.5.3 Tratamiento de residuos</i>	80
<i>4.5.4 Resultados</i>	80
<i>4.5.5 Cálculos</i>	81
<i>4.5.6 Análisis de resultados</i>	82
<i>4.6 Prueba de disolución</i>	83
<i>4.6.1 Material y equipos</i>	84
<i>4.6.2 Procedimiento</i>	86
<i>4.6.3 Tratamiento de residuos</i>	87
<i>4.6.4 Resultados</i>	88
<i>4.6.5 Cálculos</i>	89
<i>4.6.6 Análisis de resultados</i>	92
<i>4.7 Valoración de cafeína</i>	93
<i>4.7.1 Material y equipos</i>	95
<i>4.7.2 Procedimiento</i>	98
<i>4.7.3 Tratamiento de residuos</i>	100
<i>4.7.4 Resultados</i>	100
<i>4.7.5 Cálculos</i>	100
<i>4.7.6 Análisis de resultados</i>	102
<i>4.8 Valoración de ácido acetilsalicílico</i>	103
<i>4.8.1 Material y equipos</i>	104
<i>4.8.2 Procedimiento</i>	105
<i>4.8.3 Tratamiento de residuos</i>	105

<i>4.8.4 Resultados</i>	106
<i>4.8.5 Cálculos</i>	107
<i>4.8.6 Análisis de resultados</i>	108
5. Conclusión	109
Anexo 1 Preparación de reactivos	112
Anexo 2 Propiedades Fisicoquímicas de los reactivos	117
Bibliografía	126

1.INTRODUCCIÓN

1. Introducción

Ante la complicada situación económica mundial en la cual las principales economías del planeta han parado su crecimiento debido a la falta de inversión, esto hace aún el panorama menos alentador a economías dependientes como la nuestra para poder crecer en términos económicos, razón por la cual la mayoría de las veces el presupuesto es recortado para rubros tan importantes como lo es la educación, lo cual ocasiona que las universidades tengan recursos limitados para su funcionamiento y sobre todo para la enseñanza, ya que los recursos no son lo suficientes para la compra de reactivos ni mucho menos para equipos. Por esta razón es necesario que los profesores de la Facultad de Química tengan un mayor número de prácticas para ser implementadas dentro del Laboratorio de Análisis de Medicamentos, las cuales deberán abarcar una mayor cantidad de determinaciones que se puedan realizar con los reactivos y el equipo con el que cuenta el Laboratorio de Análisis de Medicamentos. Aunado a esto el medicamento a ser analizado debe ser fácil de conseguir y económico.

Este trabajo experimental tiene como propósito la realización de una propuesta de práctica para el laboratorio de Análisis de Medicamentos, materia que se imparte en la Facultad de Química en el 7º semestre de la carrera Química Farmacéutico Biológica de la Universidad Nacional Autónoma de México. Teniendo como base el análisis de tabletas de Cafiaspirina de 500 mg según British Pharmacopoeia (BP) 2004.

2. ANTECEDENTES

2. Antecedentes

La Cafiaspirina es un medicamento en forma de tableta redonda de color blanco, la cual contienen ácido acetilsalicílico y cafeína que ayudan a aliviar dolores intensos relacionados con cabeza, muelas, oídos, resfriados, gripe, jaqueca, reumatismo, neuralgia, fiebre y lumbago.

La mayoría de los medicamentos se administran frecuentemente por vía oral en formas farmacéuticas sólidas como tabletas y cápsulas. Los excipientes se incluyen en las formulaciones, para facilitar el manejo, mejorar el aspecto físico, la estabilidad y la liberación del fármaco(s) o principio activo hacia la corriente sanguínea. Estos compuestos supuestamente inertes, así como los métodos de producción empleados en algunos casos, influyen sobre la absorción o la biodisponibilidad de los fármacos. En un cierto número de casos se ha comprobado que la solubilidad y otras características fisicoquímicas del fármaco han influido en la disponibilidad fisiológica a partir de una forma farmacéutica sólida, estas características comprenden el tamaño de la partícula, si es amorfa o cristalina, si está o no solvatada y su forma polimórfica.¹

Las tabletas se definen como formas farmacéuticas de dosificación unitaria, preparadas por compresión de un polvo que se mantiene dentro de un espacio limitado. Un comprimido contiene uno o más fármacos (principios activos) y excipientes.²

Las tabletas son preparados sólidos cada uno de los cuales contiene una sola dosis de uno o más ingredientes activos, se obtienen mediante la compresión de volúmenes uniformes de partículas, y casi siempre están diseñados para la administración oral.⁹

Los comprimidos se usan principalmente para la liberación sistémica del fármaco, pero también para acción local. Para que tenga un efecto sistémico, el fármaco debe liberarse del comprimido, es decir disolverse normalmente en los líquidos de la boca, el estómago o el intestino y después absorberse hacia la circulación sistémica, a través de la cual llega a su lugar de acción.²

Ventajas del uso de los comprimidos²:

- La vía oral representa una forma cómoda y segura de administrar fármacos.
- Comparados con otras formas farmacéuticas, los comprimidos tienen ventajas generales en cuanto a la estabilidad química y física del principio activo.

-
- El procedimiento de preparación permite una dosificación exacta del fármaco.
 - Los comprimidos son cómodos de manejar y se pueden preparar de una forma versátil con respecto a su uso y liberación del fármaco.
 - Los comprimidos pueden producirse en serie con procedimientos de producción, estrictos y sometidos a un control de calidad que dan un preparado elegante de una calidad homogénea y en términos relativos a un bajo precio.

Las desventajas⁸:

- No se pueden administrar a pacientes inconscientes, bebés, ancianos y aquellos que sufren de trastornos en el tracto gástrico.
- Algunos principios activos pueden presentar problemas de biodisponibilidad.
- Fármacos que contienen una dosis alta o muy pequeña presentan dificultad en la uniformidad o en la compresión.
- Los fármacos hidroscópicos presentan dificultad en la preparación como tabletas.

Las tabletas de acuerdo al método de fabricación, se dividen en las obtenidas por compresión y las de moldeado. Las primeras por lo general se fabrican en gran escala, mientras que las moldeadas se fabrican en pequeña escala. Los comprimidos se forman por compresión y no contienen cubiertas especiales se utilizan materiales en polvo, cristalinos o granulares, solos o en combinación con aglutinantes, desintegrantes, polímeros de liberación controlada, lubricantes, diluyentes y en muchos casos colorantes.¹

Tipos de comprimidos

Según las características de liberación del fármaco, los comprimidos pueden clasificarse en tres tipos²:

- Liberación inmediata: el fármaco está destinado a liberarse rápidamente después de la administración o el comprimido se disuelve y se administra en forma de

solución. Este es el tipo más frecuente de comprimidos e incluye a los comprimidos disgregantes, masticables, efervescentes, sublinguales y bucales.

- Liberación ampliada: El fármaco se libera lentamente del comprimido a una velocidad casi constante. Si la velocidad de liberación es constante durante un periodo de tiempo sustancial, se obtiene una liberación de orden cero, es decir, $M=kt$ (donde M es la cantidad acumulada del fármaco que se ha liberado, k es la constante de liberación del fármaco y t es el tiempo de liberación). A veces, se describe como el tipo ideal de preparado de liberación ampliada. No obstante, en la mayoría de los comprimidos de liberación ampliada no se obtiene la liberación perfecta de orden cero.
- Comprimidos de liberación retardada: El fármaco se libera un tiempo después de la administración. Una vez transcurrido ese período de tiempo, la liberación es normalmente rápida. El tipo más frecuente de comprimido de liberación retardada es el comprimido entérico en el cual el fármaco se libera en la parte alta del intestino delgado después de que el preparado ha atravesado el estómago.

Componentes de los comprimidos

Además de los fármacos o principios activos, los comprimidos contienen una cantidad de materiales inertes conocidos como excipientes. Estos se clasifican de acuerdo con la función que tienen en el comprimido terminado. El primer grupo de excipientes contiene aquellos materiales que contribuyen a impartir características de procesamiento y compresión satisfactorias a la formulación: diluyentes, aglutinantes, deslizantes y lubricantes.

El segundo grupo ayuda a brindar las características deseadas a los comprimidos terminados en este grupo se encuentran los desintegrantes, colorantes, en el caso de los comprimidos masticables los saborizantes y endulcorantes, y para comprimidos de liberación prolongada los polímeros o ceras así como otros materiales que retarden la disolución.¹

Diluyentes

Su propósito es hacer que el comprimido tenga un tamaño útil para la compresión. Los diluyentes utilizados para este propósito son fosfato dicálcico, sulfato de calcio, lactosa, celulosa, caolín, manitol, cloruro de sodio, almidón seco y azúcar en polvo. Ciertos diluyentes como el manitol, lactosa, sorbitol, sacarosa e inositol, cuando están presentes en cantidades suficientes, pueden impartir a algunos comprimidos compactados propiedades que le permiten desintegrarse en la boca al masticarlos, por lo que se determinan comprimidos masticables. Con la masticación los comprimidos preparados en forma adecuada, se desintegran de manera uniforme en una proporción satisfactoria, con grato sabor y sin dejar después una sensación desagradable en la boca. Si el fármaco es poco soluble se recomienda utilizar diluyentes que sean solubles para evitar problemas en la biodisponibilidad. Las sustancias altamente absorbentes como la bentonita y el caolín, deben evitarse en la elaboración de comprimidos con fármacos utilizados clínicamente en pequeñas dosis, como los glucósidos, alcaloides y estrógenos ya que pueden ser adsorbidas después de la administración. La combinación de bases o sales de aminos con lactosa en presencia de un lubricante alcalino da como resultado comprimidos que se decoloran con el tiempo.

Aglutinantes

Son agentes utilizados para impartir cualidades cohesivas a los materiales en polvo denominados aglutinantes. Estas sustancias otorgan a las formulaciones de los comprimidos una cohesividad que asegura que estos permanezcan intactos después de la compresión, pero también mejoran las características de flujo para las formulaciones de gránulos con la dureza y tamaño deseados. Los materiales más utilizados con dicho propósito son: almidón, gelatina y azúcares como la sacarosa, la glucosa, la dextrosa, la melaza y la lactosa. Las gomas naturales y sintéticas, que han sido utilizadas incluyen goma arábica, alginato de sodio, musgo de Irlanda, goma panwar, goma ghatti, mucílago de vainas de isapol, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, veegum y arabogalactano de alerce. Otros agentes pueden ser considerados aglutinantes en ciertas circunstancias como el polietilenglicol, etilcelulosa, ceras, el agua y el alcohol.

La cantidad de aglutinante utilizado influye en las características de los comprimidos compactados, su uso excesivo de un aglutinante muy fuerte provoca un comprimido muy duro, que no puede desintegrarse fácilmente y es capaz de causar un desgaste excesivo de los punzones y las matrices. El agua y el alcohol no son aglutinantes en el verdadero sentido de la palabra, aunque por su acción solvente sobre algunos componentes como la lactosa, el almidón y la celulosa, cambian el material pulverizado a gránulos y la humedad residual retenida posibilita a los matrices adherirse entre sí cuando se les comprime.

Deslizantes

Un deslizante es una sustancia que mejora las características de flujo de una mezcla de polvos. Estos materiales siempre se agregan en el estado seco justo antes de la compresión, durante el paso de la lubricación. El dióxido de silicio coloidal es el deslizante de uso más común. El talco libre de asbesto también se utiliza y puede desempeñar tanto la función de lubricante y deslizante.

Lubricantes

Cumplen varias funciones en el proceso de fabricación de comprimidos, proveen la adhesión del material de los comprimidos a la superficie de las matrices y los punzones, reducen la fricción entre las partículas, facilitan la eyección de los comprimidos de la cavidad de la matriz y pueden mejorar la velocidad de flujo de la granulación del comprimido. Los lubricantes comúnmente utilizados son el talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, aceites vegetales hidrogenados y polietilenglicol (PEG). En la mayoría de los casos, los lubricantes son materiales hidrófobos. Una selección deficiente o una cantidad excesiva pueden originar la impermeabilización de los comprimidos, cuyo resultado es una escasa desintegración del comprimido y/o una disolución retardada del fármaco. Es necesario el agregado del lubricante adecuado si el material a comprimir tiende a adherirse en los punzones y en las matrices. Inmediatamente después de la compresión la mayoría de los comprimidos tienden a expandirse, por lo que pueden unirse y adherirse a los lados de la matriz.

Desintegrantes

Un desintegrante es una sustancia o mezcla de ellas agregada a un comprimido para facilitar su ruptura o desintegración después de la administración. Los principios activos pueden liberarse de la matriz del comprimido, tan eficientemente como sea posible, para permitir su rápida disolución, los materiales que cumplen la función de desintegrantes han sido clasificados químicamente como almidones, arcillas, celulosas, gomas y polímeros con enlaces entrecruzados. Los desintegrantes más antiguos y comunes son el almidón de maíz y de papa. El almidón tiene una gran afinidad por el agua y se hincha cuando se hidrata, lo que facilita la ruptura de la matriz del comprimido. Se sugiere utilizar el almidón al 5%, aunque si se desea una desintegración más rápida, esta cantidad debe aumentarse al 10-15 %. Los materiales conocidos como super desintegrantes han ganado popularidad por que se utilizan en cantidades del 2-4 %. La croscarmelosa, la crospovidona y el glicolato sódico de almidón son ejemplos de una celulosa con enlaces cruzados, un polímero con enlaces entrecruzados y un almidón con enlaces cruzados respectivamente.

Además de los almidones se utilizan los siguientes materiales como: Veegum HV, la metilcelulosa, el agar, la bentonita, la celulosa y productos de la madera, la esponja natural, las resinas de intercambio iónico, el ácido algínico, la goma guar, la pulpa de citrus y la carboximetilcelulosa. El lauril sulfato de sodio en combinación con almidón también se ha comportado como un desintegrante efectivo.

El desintegrante por lo general se mezcla con los ingredientes activos y los diluyentes previo a la granulación. En algunos casos puede ser ventajoso dividir el almidón en dos porciones: una parte se agrega a la fórmula pulverizada antes de la granulación y el remanente se mezcla con el lubricante y se agrega antes de la compresión.

Colorantes.

Los colorantes en los comprimidos cumplen la función de mejorar la apariencia estética de la forma farmacéutica. El color ayuda al fabricante a controlar el producto durante su preparación y también es de utilidad para el usuario como modo de identificación; cada país tiene su lista de colorantes aprobados. Cualquiera de los colorantes solubles en agua aprobados y certificados por la FD&C, las mezclas de ellos o sus lacas

correspondientes pueden utilizarse para colorear comprimidos. Una laca coloreada es la combinación por adsorción de un colorante soluble en agua al óxido hidratado de un metal pesado, resultando una forma insoluble del colorante.

El método más común para agregar un colorante a la formulación de un comprimido es disolverlo en la solución aglutinante antes del proceso de granulación. Otra propuesta es adsorber el colorante en el almidón o en el sulfato de calcio proveniente de su solución acuosa: el polvo resultante se seca y se aglutina con los otros componentes. Si se utilizan lacas insolubles, pueden aglutinarse con el resto de los componentes secos, frecuentemente, durante el proceso de secado, los colorantes en las granulaciones húmedas se difunden, lo que ocasiona una distribución dispereja del color en la granulación.

La difusión de los colorantes puede reducirse mediante el secado lento de la granulación a baja temperatura y su agitación mientras se está secando.

Saborizantes

Además de la dulzura que puede ser conferida por el diluyente del comprimido masticable como el manitol o la lactosa, pueden incluirse agentes edulcorantes artificiales.

Fabricación del comprimido

Los comprimidos se preparan forzando a las partículas a mantenerse estrechamente unidas entre sí por compresión del polvo, lo que permite que las partículas se cohesionen en una muestra porosa sólida de una geometría definida. La compresión se produce en una matriz por la acción de dos punzones, el inferior y el superior, a través de los cuales se aplica una presión. La compresión del polvo se define como la reducción del volumen de un polvo por la aplicación de una fuerza. Dada la mayor proximidad de las superficies de las partículas mediante compresión, se forman enlaces entre ellas que proporcionan la cohesión del polvo, es decir, se forma una estructura compacta, la compactación se define como la formación de una muestra porosa de una

geometría definida mediante la compresión del polvo. El proceso de tableteo se puede dividir en tres etapas conocido como ciclo de compactación²:

- Llenado de la matriz: Se realiza normalmente por un flujo gravitacional del polvo desde una tolva a través de la mesa de la matriz hasta el interior de la misma (aunque también se usan prensas basadas en el llenado de la matriz por fuerza centrífuga). La matriz está cerrada en su extremo inferior por el punzón inferior.
- Formación del comprimido: El punzón superior desciende y entra en la matriz y el polvo se comprime hasta formar el comprimido. Durante la fase de compresión, el punzón inferior puede estar fijo o puede desplazarse hacia arriba dentro de la matriz. Después de alcanzar la fuerza máxima aplicada, se saca el punzón superior del polvo, en la denominada fase de descompresión.
- Eyección del comprimido: Durante esta etapa se levanta el punzón inferior hasta que su punta alcanza el nivel de la parte superior de la matriz y de la mesa de la matriz por un dispositivo de empuje.

La unidad mecánica básica de todos los equipos de compresión está constituida por un punzón inferior, que encaja en un molde matriz en el fondo, y un punzón superior con una cabeza de la misma forma y dimensiones, que entra en la cavidad de la matriz en el tope después que está lleno con el material a comprimir. Los comprimidos se forman por la presión aplicada sobre los punzones y después es eyectado de la matriz. El peso del comprimido está determinado por el volumen del material con que se llena la cavidad de la matriz. Por eso la capacidad de granulación para fluir libremente a la matriz es importante, para asegurar el llenado uniforme y el movimiento continuo del granulado desde la fuente de alimentación o tolva. Si la granulación del comprimido no posee propiedades cohesivas, después de la compresión este puede desmenuzarse y deshacerse al manipularlo. Como los punzones pueden moverse libremente dentro de la matriz y el comprimido debe eyectarse con facilidad de las caras del punzón, el material debe de tener cierto grado de lubricación que minimice la fricción y permita la remoción de los comprimidos compactados.¹

Todas las tabletas son fabricadas comprimiendo partículas sólidas entre dos punzones en una matriz de una prensa para tableta. Para que un ingrediente activo sea

transformado en tabletas de una calidad satisfactoria. La formulación deberá tener tres atributos esenciales:

- La formulación deberá fluir dentro del espacio de la matriz de la prensa para tableta suficientemente rápido y de forma reproducible. Para asegurar la uniformidad en el peso de la tableta y en el contenido del ingrediente activo.
- Las partículas en la formulación deben cohesionarse cuando se les aplica una fuerza de compresión, la cual debe permanecer hasta que haya sido eliminada.
- Después de la compresión, la tableta deberá ser removida de la prensa sin ningún daño.

Existen tres métodos generales para la fabricación de comprimidos: el de granulación vía húmeda, granulación seca y el de compresión directa. Los comprimidos deben de tener ciertas propiedades después de la compresión como son: aspecto, dureza, capacidad de desintegración, características de disolución apropiadas y uniformidad.³

Fabricación de tabletas por granulación vía húmeda

Este es el método tradicional de pretratamiento de sólidos antes del tableteado. A pesar de su complejidad y desventajas inherentes, incluso ahora, aproximadamente la mitad de las tabletas producidas en todo el mundo son producidas por este proceso. Su esencia es que las partículas del ingrediente activo, con un diluyente de ser necesario, se pegan entre sí mediante un adhesivo, éste suele estar en base acuosa. El resultado es un producto granulado que fluye más fácilmente y tiene una mayor capacidad para cohesionar durante la compresión.³

En la figura 1 se muestra el diagrama de flujo del proceso de granulación vía húmeda.

El diluyente

La primera etapa en el proceso de granulación húmeda es a menudo una etapa de mezclado en seco en la cual el componente activo se mezcla con un diluyente. Muchos fármacos necesitan ser administrados en dosis de tan solo unos pocos miligramos o incluso menos, sin embargo, una tableta que pese menos de 50 mg es difícil para un manejo adecuado por el paciente. Por lo tanto es necesario aumentar el peso con un diluyente. El diluyente ideal es tanto químicamente y fisiológicamente inerte y no deben de interferir con la biodisponibilidad del ingrediente activo. La lactosa es el diluyente más utilizado para formas de dosificación sólida, aunque la α -lactosa es la variedad normalmente usada como diluyente en tabletas fabricadas por granulación húmeda, esta es fácilmente soluble en agua aunque lenta, y como tal es un diluyente ideal para principios activos de baja solubilidad en agua. La lactosa es un azúcar no reductor, y es bastante inerte, sin embargo puede tomar parte en la reacción de Maillard cuando es mezclada con sustancias que contienen grupos aminos primarios, dando productos muy coloridos. El segundo diluyente comúnmente más utilizado en procesos de granulación húmeda es el fosfato de calcio dibásico.³

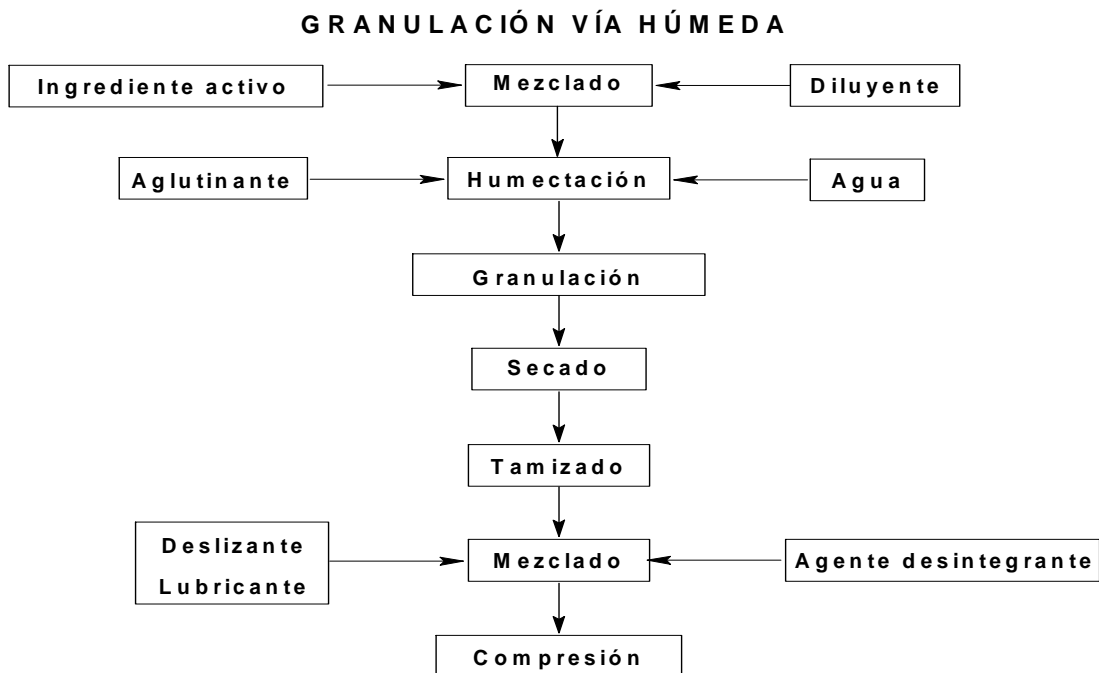


Figura 1: Swarbrick James, Third Edition, 2007. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Vol 6, Pág. 3655 Informa health care. New York, USA.

Primera etapa de mezclado

El propósito de la etapa de mezclado es asegurar que tanto el polvo mezclado y las tabletas resultantes sean homogéneas en el contenido del principio(s) activos. Una mezcla aleatoria es aquella en la que la probabilidad de que una partícula de un determinado componente sea proporcional al número de partículas del mismo en la mezcla total. Por lo tanto el principal objetivo es producir una mezcla, que al ser removida una muestra, las proporciones relativas de los componentes de esta muestra sean las mismas en la mezcla en su conjunto.

A diferencia de las moléculas en un fluido, las cuales se mezclan espontáneamente con el tiempo por un mecanismo de difusión pero permanecen en sus posiciones relativas. Por lo tanto antes de que ocurra el mezclado, se debe suministrar energía al sistema. Esto causa que el polvo alojado se dilate o se expanda, las partículas se separan unas de otras y esto conduce a un movimiento relativo entre ellas.

El proceso de segregación es cuando una mezcla muestra una tendencia a separarse de nuevo en sus componentes, este proceso es parecido al que se presenta en mezclas donde los componentes difieren marcadamente en tamaño, con diferencias en la forma y la densidad como factores secundarios. Aunque las diferencias de tamaño entre los componentes conducen a la segregación, una situación donde existe una gran diferencia en tamaño entre los componentes puede ser benéfica. En tales circunstancias, las pequeñas partículas de uno de los componentes pueden llegar a ser atrapados dentro de las irregularidades de la superficie del componente más grande. Estas no son mezclas aleatorias, ya que las partículas de los dos componentes no se comportan de forma independiente. A este fenómeno se denomina orden de mezcla y ha tenido aplicación en la fabricación de formas sólidas de dosificación que contienen pequeñas cantidades de principios activos muy potentes.³

Granulación

El proceso fundamental del aumento del tamaño en la granulación húmeda es alcanzado por uno o ambos de los mecanismos diferentes. En primer lugar, las partículas sólidas vecinas pueden estar pegadas mediante un adhesivo, estas sustancias son conocidas como aglutinantes. En segundo lugar, la disolución del sólido

en una solución aglutinante puede ocurrir, seguida de la evaporación de la fase líquida, esto dará lugar a la exposición del material disuelto sobre las superficies de las partículas, formando así los llamados puentes de cristal. La aparición de este mecanismo dependerá de la solubilidad de los sólidos en la fase líquida. Por ejemplo, la sacarosa forma puentes de cristal con un líquido acuoso de granulación.

Los aglutinantes son a menudo polímeros naturales o sintéticos y son añadidos usualmente como soluciones o dispersiones acuosas, alternativamente, pueden ser mezclados con los otros sólidos en estado seco, y a continuación el agua es añadida.

Si el ingrediente activo es inestable en presencia de agua, se puede seguir un proceso de granulación usando otros disolventes por ejemplo, la povidona disuelta en isopropanol.

La pieza tradicional de los aparatos de granulación es el molino de corte. Su función es incorporar homogéneamente un adhesivo y un líquido viscoso tal, como la pasta de almidón dentro de una masa de polvo seco para formar aglomerados, de ello se deduce que una considerable fuerza de cizallamiento debe ser ejercida. Los sólidos mixtos se cargan en el tazón del mezclador, y la adición del líquido es con agitación. El sólido húmedo es entonces forzado a través de una pantalla relativamente gruesa (alrededor de 1-2 mm), a menudo por medio de barras oscilantes, para dar gránulos discretos, el progreso del proceso de granulación puede ser controlado por la medición del consumo de energía eléctrica del molino, por lo tanto los tiempos de granulación y los tiempos de granulación óptima pueden ser establecidos. El tamaño del molino y el tiempo de mezclado pueden influir sobre las propiedades físicas y la velocidad de disolución de los comprimidos resultantes.

El proceso de granulación es largo y por lo tanto costoso, ha sido mejorado por la introducción de molinos mezcladores de alta velocidad. Estos tienen agitador y cuchillas de corte que hacen posible el mezclado, el amasado húmedo y la granulación en el mismo aparato. En tales dispositivos, los procesos de granulación se llevan a cabo con una rapidez extrema, y por lo tanto el establecimiento del tiempo óptimo de granulación es aún más importante.

Una técnica alternativa es la granulación de lecho fluido. El aire es pasado a través del lecho de polvo desde abajo, esto causa que, la partícula de polvo forme una suspensión en el aire y da un mezclado efectivo, y la solución aglutinante es rociada sobre las partículas, que se adhieren en colisión y después son secadas por una corriente de aire caliente.³

Secado

Después del proceso de granulación, el producto existe como una masa húmeda en la que el disolvente debe ser eliminado, ya que la presencia de agua conduce a la alteración de las propiedades de flujo y quizás a la inestabilidad química. El agua se elimina generalmente por evaporación para lo que se necesita energía, en forma de calor, aunque la energía en forma de microondas es cada vez más utilizada para el secado en la fabricación de tabletas.

Los componentes esenciales de un equipo de secado eficiente son suministro de calor para incrementar la temperatura y de ese modo reducir la humedad relativa, un dispositivo para eliminar el agua evaporada.

El secador de lecho fluido es el dispositivo más utilizado para el secado de los gránulos de comprimidos: el sólido es fluidizado desde abajo por un flujo de aire caliente, de modo que cada gránulo empieza a ser separado de sus gránulos vecinos; el aire suministra un medio eficaz para la transferencia de calor, así como la eliminación de vapor de agua. La velocidad del proceso de secado se rige por la distancia que deben difundir las moléculas de agua antes de llegar a la superficie de evaporación. Desde que los gránulos húmedos están presentes como unidades individuales, la distancia máxima sobre la cual se produce la difusión es igual al radio de un gránulo, por tanto, el secado por lecho fluido es un proceso rápido. La temperatura de la cámara puede ser controlada y se obtiene un producto de flujo libre. El parecido con la granulación de lecho fluido podría ser evidente y los aparatos basados en el principio de lecho fluido están disponibles en el mercado, en los cuales: el mezclado, la granulación y el secado tienen lugar en la misma cámara. A pesar de la turbulencia aparente de la corriente de aire puede dar lugar a colisiones inter partícula y por lo tanto al desgaste, esto no suele ser un problema grave, sin embargo, el movimiento rápido de las partículas en una

atmósfera caliente y seca puede conducir al desarrollo de descargas electrostáticas. Hay que tener las precauciones adecuadas, especialmente si líquidos inflamables han sido usados en el proceso de granulación.

Un medio más tradicional de secado es el secado en bandeja, los flujos de aire caliente sobre una serie de entrepaños o anaqueles en el cual el material húmedo es extendido. En comparación con el secador de lecho fluido, en que la interfase sólido-aire es mucho menor; en este las moléculas de agua se tienen que difundir a través de todo el espesor de la capa sólida a la superficie donde la evaporación es alcanzada. Las capas más delgadas dan una evaporación más rápida, pero esto podría reducir la capacidad global del secador. Por lo tanto, el proceso de secado es más lento en un secador de bandeja que en un secador de lecho fluido.

Como el agua difunde a través del lecho de sólidos, se llevará consigo todos los componentes de la formulación que son solubles en ella y dará lugar a una distribución no uniforme de estos componentes en el sólido, esto no suele ser un problema con el secado en lecho fluido, pero con un secador en charolas, las diferencias significativas en la composición pueden ocurrir entre la superficie superior e inferior del lecho sólido y dar lugar a la falta de uniformidad del contenido del fármaco y, si la migración de las especies son de color, se presentarán variaciones en la apariencia del producto.

Las microondas son cada vez más empleadas en la industria farmacéutica para propósitos de secado, la radiación de microonda incidente (frecuencias de 2450 y 960 MHz) hace que los electrones en sustancias tales como el agua entren en resonancia, la cual a su vez genera calor y provoca que el agua se evapore. El vapor de agua se elimina al vacío, y por lo tanto el producto es secado rápidamente con una temperatura relativamente baja; como el lecho del sólido es estacionario, el desgaste de las partículas no ocurre, y la formación de polvo es reducido al mínimo.³

Segunda etapa de mezclado

Cuando el proceso de secado se completa, es probable que el producto se haya cohesionado en masas relativamente grandes, especialmente si el secador de bandeja ha sido utilizado. El material seco por lo tanto pasa por un tamiz (de 250-700 μm) para romper los agregados y para dar un tamaño relativamente uniforme a los gránulos. Una

segunda etapa de mezclado sigue en la que se añaden varios ingredientes importantes de la granulación³.

Deslizantes

La formación de los gránulos a partir de las partículas de polvo originales puede haber mejorado el flujo lo suficiente para llevar a cabo el llenado uniforme de la matriz. Sin embargo, si el flujo no es eficiente, un deslizante (también conocido como agente deshidratador) puede ser añadido para mejorar el flujo. El deslizante más utilizado es el dióxido de silicio coloidal, que tiene un tamaño medio de alrededor de 20 nm, se cree que actúa cubriendo las irregularidades de la superficie de los gránulos, formando una estructura más redonda y con ello reduciendo la fricción inter partícula.³

El lubricante

Cuando se comprime la formulación de la tableta, sus lados se ponen en contacto íntimo con las paredes de la matriz. La tableta debe ser expulsada de ésta lo, que involucra el movimiento de la misma y la fricción entre la tableta y la pared de la matriz debe ser superada, por lo que, un lubricante es incluido en la formulación de comprimidos. Un lubricante es una sustancia que se deforma con facilidad cuando es cortado entre dos superficies, y por lo tanto, cuando se interpone entre la tableta y la pared de la matriz, proporciona una película fácilmente deformable. Una lubricación inadecuada a menudo puede ser reconocida por los arañazos verticales en los lados de la tableta. También puede dar lugar a una acumulación de sólidos en las caras del punzón, que a su vez da una apariencia mate, con pequeños orificios en la cara de la tableta, un fenómeno conocido como picking ó sticking.

En la práctica, el estearato de magnesio es el lubricante más utilizado para tabletas, y es extremadamente eficaz. Su actividad, como ocurre con otras sales metálicas de ácidos grasos, se cree que derivan de la adhesión de la parte metálica polar de la molécula a la superficie de las partículas de polvo. Como consecuencia, la parte hidrocarbonada de la molécula se orienta lejos de la superficie. Así, una capa no polar es presentada a las partículas de polvo adyacentes y estructuras tales como los accesorios de prensa. Cuanto más completa sea esta capa, la acción lubricante será más eficaz. Sin embargo, esto tiene dos consecuencias perjudiciales: la primera es que

cada partícula de polvo presenta un exterior hidrofóbico y por lo tanto repelente al agua. La presencia de un lubricante a base de ácidos grasos disminuye la desintegración y la disolución, y se ha demostrado que causa problemas de biodisponibilidad; la segunda consecuencia es que el contacto directo entre las partículas de polvo es, al menos en parte, sustituido por el contacto entre las capas de hidrocarburos adyacentes. Dado que estos, por definición, tienen baja resistencia al corte, no es sorprendente que la unión inter partícula se reduzca y por lo tanto, la estructura del comprimido se debilita. La reducción de la fuerza de los comprimidos es especialmente marcada con sustancias como la celulosa microcristalina que se someten a la deformación de la compresión, ya que si bien las partículas pueden cambiar de forma, la capa de hidrocarburos se mantiene intacta.

Las sustancias que se fragmentan en la compresión sufren una pequeña reducción en la fuerza, ya que la nueva superficie, exenta de lubricante, es creada como las partículas separadas, esta nueva superficie puede tomar parte en la unión inter partícula. Todos estos factores, tanto positivos como negativos, son consecuencias de la deserción de las partículas del lubricante y su propagación alrededor de la superficie exterior de los otros componentes de la tableta. Por lo tanto, cualquier factor de proceso que puede afectar el desgaste del lubricante o la integridad de la película puede influir en la desintegración de la tableta, la disolución, la biodisponibilidad y la dureza. El proceso de mezclado es muy importante aquí, el tiempo de mezclado, el tipo de mezclador, y el tamaño del lote han demostrado que influyen en las propiedades de la tableta. Por lo tanto, existe la necesidad de establecer una concentración mínima de lubricante y un tiempo de mezclado óptimo, dentro de los cuales la lubricación adecuada es llevada a cabo sin el desarrollo de características indeseables en las tabletas. Para asegurar la uniformidad de lote a lote, los parámetros del proceso de mezclado como el tipo de mezclador, el tamaño del lote, el tiempo de mezclado deberán ser constantes.

Un tiempo de mezclado de 2-5 minutos suele ser suficiente para dar una lubricación adecuada. Las propiedades repelentes al agua de los lubricantes a base de hidrocarburos pueden ser contrarrestados en cierta medida por la inclusión de un agente humectante como el lauril sulfato de sodio en la formulación, el material puede

tener una acción lubricante por sí mismo. Las mezclas de estearatos y lauril sulfato se encuentran disponibles comercialmente.

Los lubricantes a base de ácidos grasos, debido a su baja solubilidad en agua, no son apropiados para los comprimidos que deben disolverse en agua antes de su uso. El lauril sulfato de magnesio se ha sugerido como un sustituto del estearato de magnesio, además de su acción lubricante, esta sustancia, como el lauril sulfato de sodio, es un agente humectante eficaz.

Hay que destacar que las funciones de un deslizante y un lubricante en la formulación de comprimidos son totalmente diferentes. Algunos materiales, por ejemplo, el talco, pueden actuar como deslizante y lubricante, pero normalmente son necesarios dos excipientes diferentes.³

El agente desintegrante

Las partículas fuertemente unidas son esenciales para la producción de tabletas, que tendrán una fuerza física alta y baja porosidad. Sin embargo, antes de que pueda ser absorbido en el tracto gastrointestinal, el ingrediente activo debe ser disuelto, y una tableta físicamente fuerte es un impedimento para la disolución. Por lo tanto, las formulaciones de un comprimido a menudo incluyen un agente desintegrante, que cuando entra en contacto con el agua, altera la estructura de la tableta y permite la fragmentación. Una mayor área de superficie, es entonces, expuesta al líquido de disolución y ésta es facilitada. Los comprimidos que contienen una gran proporción de sólidos que son totalmente solubles en agua tienen menos necesidad de un agente desintegrante, puesto que tienden a erosionarse en sus superficies exteriores en lugar de desintegrarse. Durante muchos años, el almidón era el agente desintegrante de elección, recientemente, sin embargo, los llamados "super desintegrantes" se han introducido con una marcada reducción en el tiempo de desintegración de la tableta. Dichas sustancias incluyen croscaramelosa sódica, crospovidona, polacrilina potásica y almidón glicolato de sodio. El agente desintegrante se puede mezclar con otros polvos, antes de la humectación con la solución aglutinante (intragranular) o en el segundo mezclado (extragranular), o en ambos. Shotton y Leonard (Shotton E.; Leonard, G.S. Effect of intragranular and extragranular disintegrants on the particle size of

disintegrated tablets. J. Pharm. Sci. 1976, 65 (8), 1170-1174.) encontraron que los agentes desintegrantes extragranulares causan que la tableta se desintegren más rápido, los desintegrantes intragranulares no sólo rompen la tableta, sino también los componentes de los gránulos, dando un producto más fino.

El mecanismo de acción de los agentes desintegrantes ha sido objeto de debate, algunas sustancias como el almidón se hinchan cuando entran en contacto con el agua y la alteración de la estructura de tableta se ha atribuido a esto. Sin embargo, otros desintegrantes efectivos no se hinchan de esta manera, y se cree que actúan proporcionando una red de caminos hidrofílicos dentro del comprimido a través de la cual el agua puede difundirse. Independientemente del mecanismo de desintegración, es evidente que la captación de agua en el comprimido debe ser el primer paso en el proceso de desintegración. La adición de agentes humectantes como el lauril sulfato de sodio o el docusato de sodio pueden ayudar a la penetración de agua al reducir la tensión superficial, y se suelen utilizar en combinación con lubricantes hidrófobos como el estearato de magnesio.³

Fabricación de tabletas por granulación vía seca

La granulación vía seca es un método alternativo que puede ser utilizado, este proceso se ilustra en la figura 2. Para este método, cada uno de los ingredientes activos o el diluyente deberán tener propiedades cohesivas. La granulación vía seca es aplicada a materiales que no pueden ser preparados por granulación vía húmeda, debido a que son degradados con la humedad ó por las temperaturas requeridas para el secado de los gránulos.

Los componentes de la formulación se comprimen en estado seco. Si la fuerza de adhesión requerida no puede ser alcanzada por una sola compresión, es adicionado, un aglutinante, también en estado seco. La compresión de la etapa inicial puede tener lugar por uno de los dos métodos. El primero utiliza una prensa de tabletas convencional, un proceso a menudo denominado "slugging" o precompresión. Debido a que los componentes de la formulación no tienen los atributos necesarios para producir unas tabletas adecuadas, las tabletas producidas en esta etapa (las preformas) o tabloides no serán de una calidad aceptable, sobre todo en lo que respecta a la

aparición y a la uniformidad de peso. Las preformas son trituradas a continuación para formar un producto granulado, que después de ser tamizado puede comprimirse de nuevo para dar comprimidos satisfactorios. Malkowska y Khan (Malkowska. S.; Khan. K.A. Effect of recompression on the properties of tablets prepared by dry granulation. Drug Dev. Ind. Pharm. 1983, 9 (3), 331-347.) mostraron que la facilidad de compresión es inversamente proporcional a la presión usada en la etapa de precompresión, lo que implica que la precompresión a alta presión debe ser evitada.

Un método de compresión es utilizar un rodillo compactador. El polvo mezclado es pasado entre dos rodillos cilíndricos giratorios en sentido inverso para formar una placa o pastilla, la cual es triturada antes a un producto de tamaño granular y entonces es recomprimida. Ambos métodos requieren la adición de un lubricante antes de la primera etapa de compresión, aunque más lubricante podría probablemente ser necesitado antes de la segunda.³

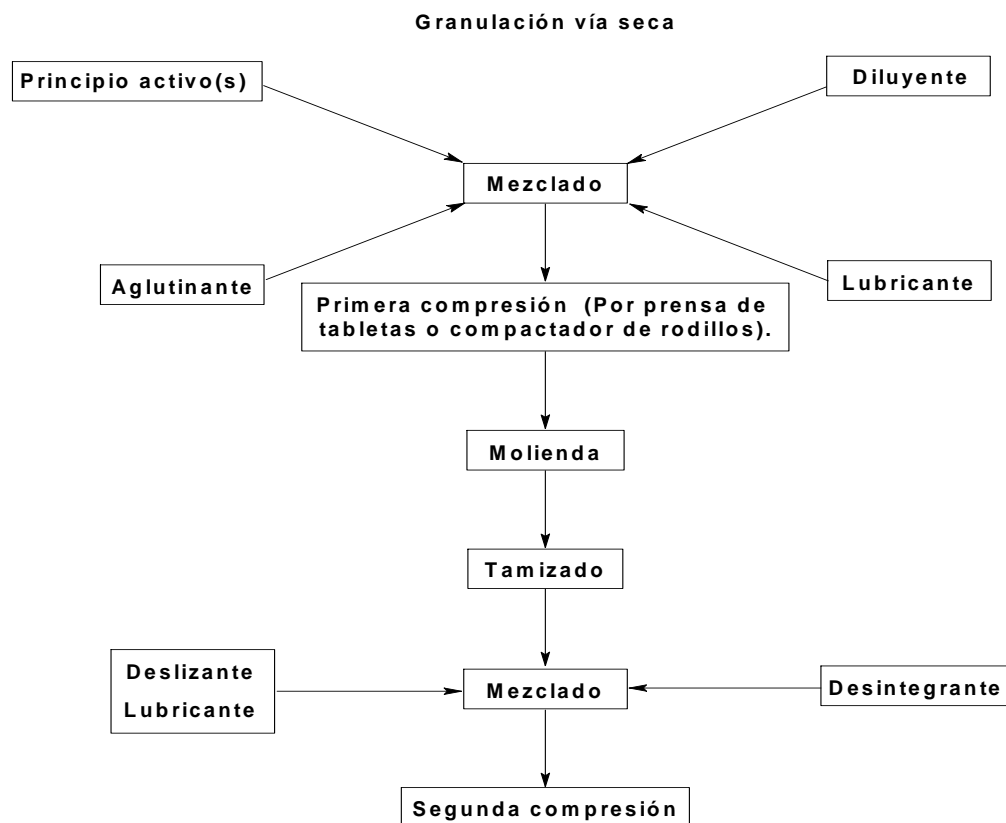


Figura 2: Swarbrick James, Third Edition,2007. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Vol 6.Pág. 3663 Informa health care. New York, USA.

Fabricación de Tabletas por compresión directa

Los métodos de fabricación de tabletas, tanto granulación vía húmeda y vía seca son procesos complejos de múltiples etapas, pero son necesarios para convertir los componentes de la formulación a un estado que puedan ser fácilmente comprimidos en tabletas aceptables. Si uno de los componentes mayoritarios en la formulación ya posee el grado necesario de fluidez y compresibilidad, la granulación sería innecesaria. Por lo tanto, el componente clave es el diluyente, este además de poseer un grado de fluidez y compresibilidad adecuadas, deberá mantener estas propiedades cuando es mezclado con otros constituyentes de la formulación tales como el ingrediente activo.

Una amplia gama de sustancias han sido comercializadas como diluyentes para compresión directa de tabletas, en general estas son materias primas comunes cuyas propiedades han sido modificadas en tal forma para dar la fluidez y la compresibilidad demandada para el proceso de compresión directa. Muchos diluyentes para compresión directa son agregados de partículas primarias. Por ejemplo, una suspensión acuosa de α -lactosa monohidratada es secada por aspersion para dar un producto aglomerado que fluye mejor y tiene mejor compresibilidad que las sustancias de origen. Un segundo ejemplo es la hidrólisis ácida de la α -celulosa de la madera para dar partículas que contienen agrupaciones de microcristales de celulosa. Estas pueden adherirse por medio de puentes de hidrógeno para dar tabletas muy fuertes.

Los ingredientes son mezclados juntos y entonces se comprimen. Casi invariablemente un lubricante debe ser añadido; un deslizante y un agente desintegrante son incluidos cuando es necesario. El proceso no implica el uso de un líquido, y por lo tanto, se evita una etapa de secado con los costos de la energía empleada. La mayoría de los diluyentes para compresión directa están disponibles con un solo proveedor, aunque los dos más frecuentemente usados son la lactosa secada por aspersion y la celulosa microcristalina, los cuales están disponibles en varias fuentes. En vista de la aparente sencillez de este método de fabricación de tabletas y la cantidad de diluyentes apropiados que están disponibles comercialmente, es quizás sorprendente que las técnicas de fabricación de tabletas que implica granulación todavía siguen siendo ampliamente utilizadas. En la figura 3 se muestra el proceso de compresión directa. La compresión directa puede ofrecer un ahorro significativo de energía, equipos, y de

costos de manejo de materiales, en contra de esto se debe considerar costos mayores en los ingredientes, ya que los diluyentes de compresión directa son más caros que los otros diluyentes. Hay, sin embargo, otros factores que deben ser considerados: En la granulación húmeda, las propiedades individuales del fármaco y las partículas de diluyente son, hasta cierto punto, ocultos por el aglutinante, mientras que en la compresión directa, las partículas originales siguen todavía presentes. En una formulación de compresión directa, los componentes pueden comportarse como partículas individuales, y por lo tanto existe el peligro de que estos se segreguen después del mezclado y antes de la compresión. En un proceso de granulación, las partículas están unidas entre sí y la segregación es menos probable que ocurra. Además, la reducción de la formación de polvo provocado por la granulación no ocurre en la compresión directa.

El verdadero proceso de compresión directa como se describió anteriormente, casi invariablemente, se aplica a las formulaciones que contienen potentes ingredientes activos y en donde las propiedades de compresión directa se derivan del diluyente. Algunas sustancias poseen un flujo adecuado y propiedades de cohesión sin la necesidad de tratamiento previo. Estas son usualmente sales inorgánicas cristalinas, como el cloruro de sodio y cloruro de potasio. La forma de compresión directa para principios activos menos potentes están disponibles para, el paracetamol y el ácido ascórbico. Estos pueden ser directamente comprimidos en tabletas, quizás después de la adición de un lubricante. Sin embargo, tales sustancias se describen con más precisión como pregranulados, en el que los procesos de granulación, ya sea granulación húmeda o precompresión han sido llevados a cabo por el fabricante del excipiente.³

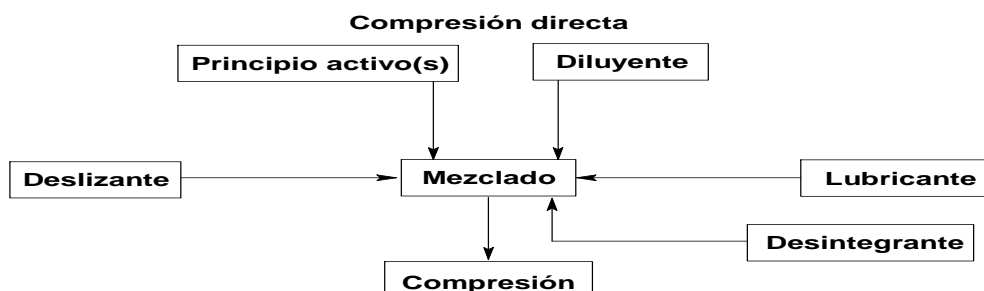


Figura 3: Swarbrick James, Third Edition, 2007. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Vol.6. Pág 3663. Informa health care. New York, USA.

Atributos de calidad de los comprimidos

Como todas las demás formas farmacéuticas, los comprimidos deben cumplir varias especificaciones sobre sus propiedades físicas, químicas y biológicas. Los aspectos de calidad relacionados con el producto definitivo deben tenerse en cuenta desde las primeras etapas del proceso de desarrollo, ya que sirven para indicar el objetivo que se debe alcanzar durante el desarrollo y fabricación de los comprimidos. Los atributos de calidad que deben de cumplir los comprimidos se pueden resumir como sigue²:

- El comprimido debe incluir la dosis especificada del fármaco.
- El aspecto del comprimido debe ser elegante y su peso, tamaño y aspecto deben ser homogéneos.
- El fármaco se debe liberar del comprimido de una forma controlada y reproducible.
- El comprimido debe ser biocompatible, es decir libre de excipientes, contaminantes y microorganismos que pudieran provocar daños al paciente.
- El comprimido debe tener una resistencia mecánica suficiente para soportar la fractura y la erosión durante su manipulación.
- El comprimido debe ser física, química y microbiológicamente estable durante el periodo de validez del producto.
- El comprimido debe formularse en un producto que sea aceptable para el paciente.
- El comprimido debe envasarse en forma segura.

Evaluación de los comprimidos

Identificación

La primera y más importante prueba para una tableta es establecer que las tabletas contienen el principio activo indicado en el marbete. Para este propósito, se utiliza un número fijo de tabletas, por ejemplo 10 a 20, son trituradas y extraídas con un disolvente apropiado. La identidad del fármaco es confirmado mediante la similitud del espectro de IR ó de ultravioleta o por los tiempos de retención utilizando análisis

cromatográfico. Esta prueba es generalmente cualitativa, técnicas más sofisticadas, tales como la cromatografía acoplada a espectrometría de masa puede ser utilizada. Sin embargo para propósitos de control de calidad de rutina, las técnicas más simples como la cromatografía en capa fina, o cromatografía de alta resolución con detector de UV son mucho más empleadas.³

Uniformidad de dosis

La uniformidad de dosis se puede demostrar por los métodos de variación de masa o de uniformidad de contenido. Los requisitos de este método general de análisis se aplican individualmente para cada ingrediente activo del producto tanto en unidades de dosis que contengan un solo ingrediente activo como en aquellas que contengan dos o más ingredientes activos.

El método de variación de masa se basa en la medición de la variación de la masa individual de las unidades de dosis en prueba, relacionada al contenido de principio activo, y suponiendo una distribución homogénea. La variación se expresa en términos de desviación estándar relativa, ver figura 4.

Se aplica cuando la forma farmacéutica por analizar contenga 50 mg o más de un principio activo y si este constituye el 50 % o más de la masa total de la unidad de dosis o del contenido de la cápsula en el caso de las cápsulas duras. Es aplicable a tabletas, tabletas recubiertas con película, cápsulas blandas que no contengan suspensiones, sólidos y sólidos estériles en envases de dosis única como polvos sin sustancias agregadas, ya sean activas o inactivas; soluciones para inhalación, soluciones orales y jarabes en envases de dosis única.¹⁸

Uniformidad de contenido

El método de uniformidad de contenido se basa en la determinación cuantitativa del contenido individual del principio activo en un cierto número de unidades de formas farmacéuticas de dosis única, para determinar si la variación de los contenidos individuales expresada en términos de desviación estándar relativa está dentro de los límites establecidos, ver figura 5. Se puede aplicar en todas las formas farmacéuticas y qué es necesario para tabletas recubiertas (grageas), con excepción de las tabletas

recubiertas con una película y que contengan 50 mg o más de un principio activo que constituya el 50 % o más de la masa total de la tableta, sistemas transdérmicos, suspensiones en envases de dosis única o en cápsulas blandas, supositorios, sólidos y sólidos estériles en envases de dosis única con sustancias agregadas, ya sean activas o inactivas o cuando el principio activo se encuentre en menores proporciones a las establecidas para variación de masa.

- Si $(100 [A - P] / A) > 10$, no es válido el uso de un factor de corrección, por lo tanto deberá repetirse la prueba (Donde A es el contenido de principio activo en una unidad de dosis promedio obtenido con el método de la valoración del principio activo. Mientras B es el contenido de principio activo en una unidad de dosis promedio obtenido con el método especial de la uniformidad de contenido.).
- Si F se encuentra entre 0,970 y 1,030 la corrección no es necesaria.
- Si F se encuentra entre 1,030 y 1,100 o entre 0,900 y 0,970, calcular el contenido del principio activo en cada unidad de dosis, multiplicando por F cada uno de los contenidos obtenidos con el método especial.

Procedimiento: Determinación de la uniformidad de dosis.

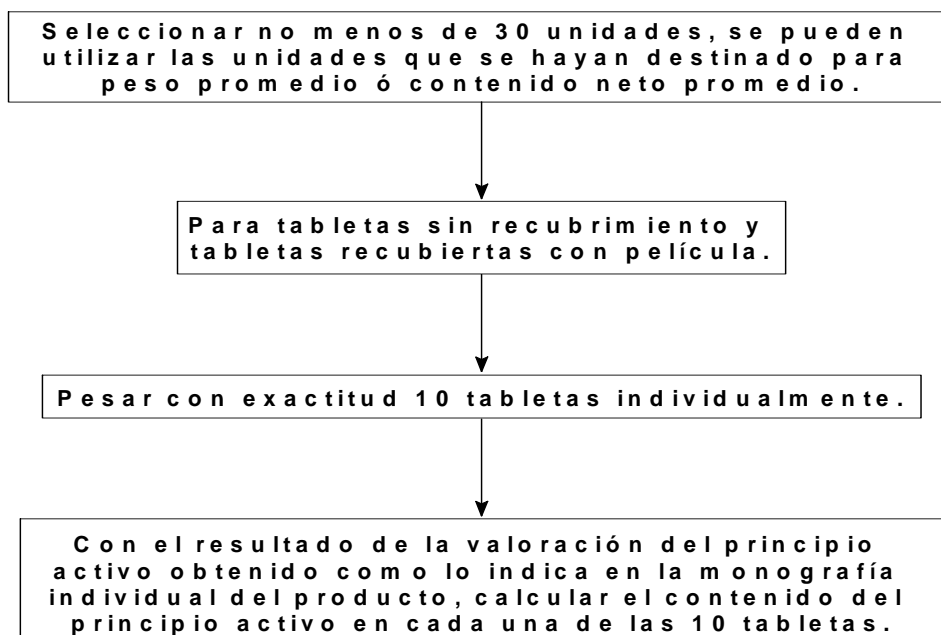
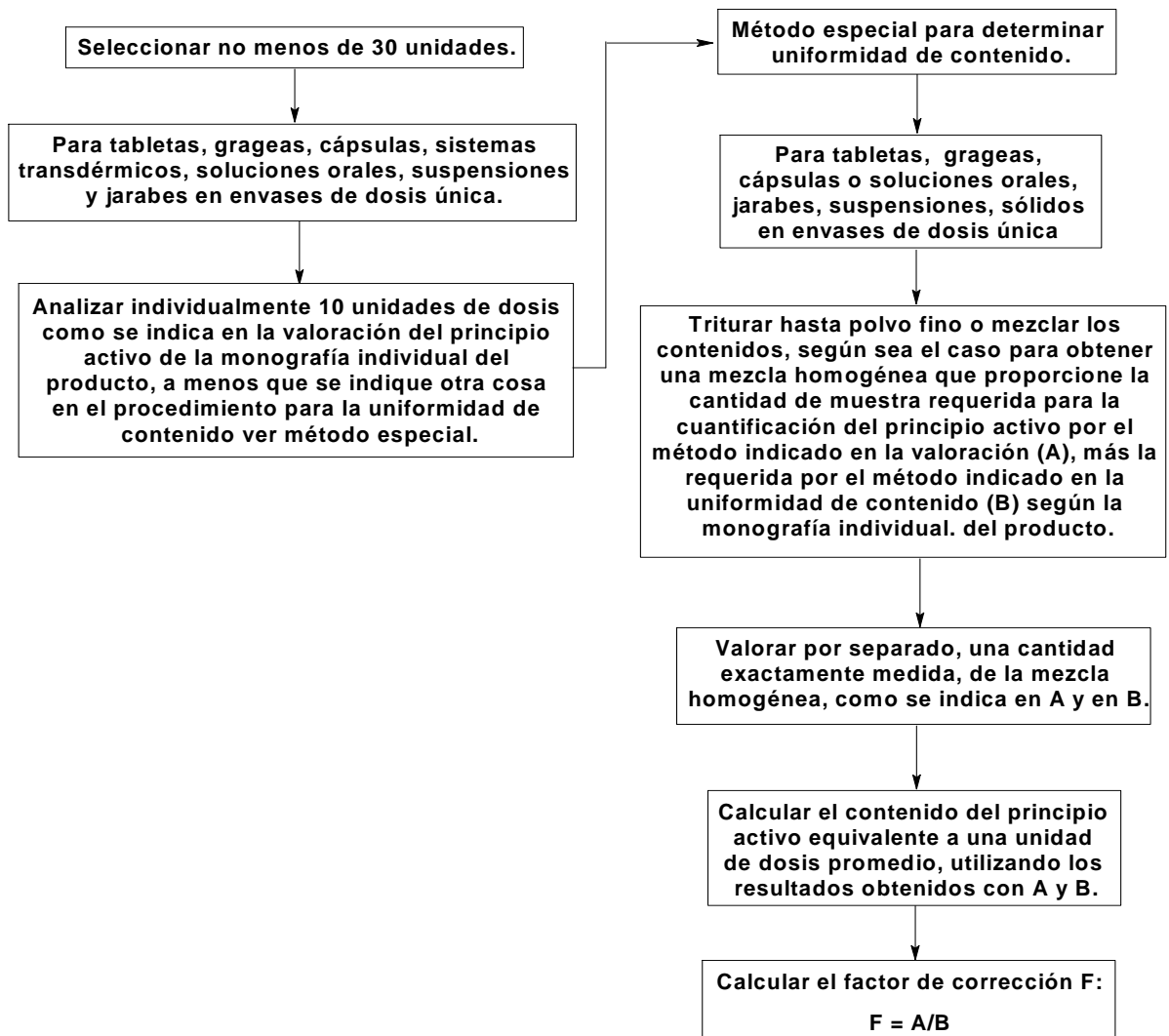


Figura 4: Determinación de la uniformidad de dosis, Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 9^a Edición, 2008. México D.F.

Procedimiento para uniformidad de contenido



A = Contenido de principio activo en una unidad de dosis promedio obtenido con el método de la valoración del principio activo.

B = Contenido de principio activo en una unidad de dosis promedio obtenido con el método especial de la uniformidad de contenido.

Figura 5: Procedimiento para determinar la uniformidad de contenido: Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 9^a Edición, 2008. México D.F.

Desintegración

Este método se basa en el tiempo requerido por una forma farmacéutica sólida para desintegrarse en un fluido de prueba, en un tiempo determinado y bajo condiciones de operación preestablecidas. Este ensayo se aplica a cápsulas, grageas, gránulos,

tabletas, tabletas recubiertas con película, así como a cápsulas, grageas y tabletas con cubierta entérica.

La desintegración no implica la solubilización total de la gelatina o del contenido de la cápsula, ni de la tableta. La desintegración completa se define como la condición en la que sólo quedan sobre la malla del aparato, fragmentos insolubles de la tableta, residuos de la cubierta de ésta o de gelatina de la cápsula o bien una masa suave sin núcleo palpable.

El aparato se describe en la figura 6, con las características y dimensiones utilizadas en las pruebas, el cual se habrá de introducir en un vaso de fondo plano que contendrá el fluido de prueba. El vaso debe tener de 138 mm a 155 mm de altura y un diámetro interior de 97 mm a 110 mm.¹⁸

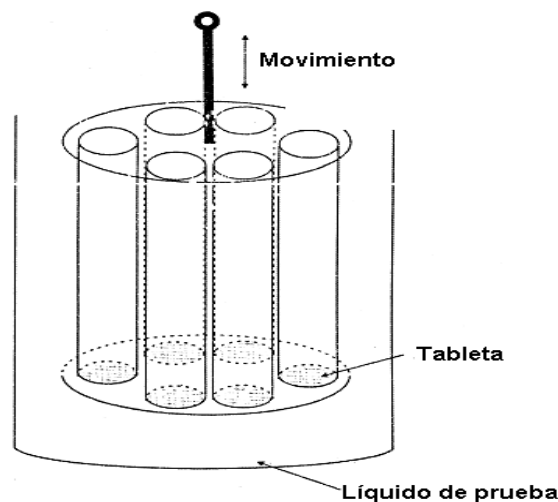


Figura 6: Swarbrick James, Third Edition, 2007. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Vol 6. Pág. 3709 Informa health care. New York, USA.

La canastilla se describe en la figura 7, está constituida por un ensamblaje rígido que soporta 6 tubos cilíndricos de vidrio, estos se mantienen verticales mediante su acoplamiento a dos placas, separadas y superpuestas, de material plástico transparente, atravesadas cada una por 6 orificios que darán soporte a igual número de tubos. Los orificios son equidistantes del centro de la placa e igualmente espaciados entre ellos. En cada uno de los 6 orificios es fijada una malla del número 10. Para que los tubos de vidrio se encuentren en posición vertical, las placas de plástico se

mantienen en posición paralela mediante un eje central de acero inoxidable, cuyo extremo superior termina en una ranura que permite ensamblar la canastilla a un dispositivo mecánico, destinado a asegurar un movimiento vertical alternado y regular sin desviación horizontal apreciable. El número de desplazamientos completos de la canastilla, de descenso y ascenso, es de 28 a 32 ciclos por minuto.¹⁸

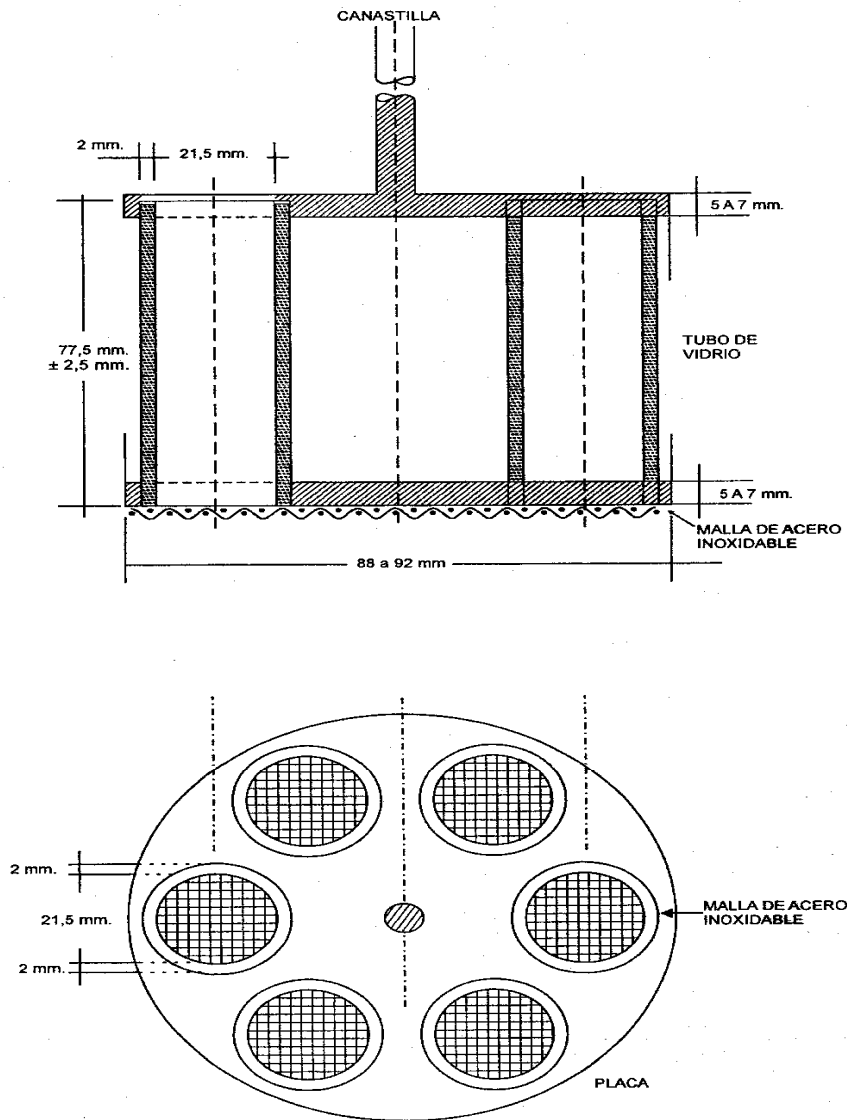


Figura 7: Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 9^a Edición, 2008. Pág 294, México D.F.

El volumen del líquido que se vierte en el vaso debe ser tal que, cuando la canastilla está en la posición más elevada, la rejilla se encuentra por lo menos a 25 mm por debajo de la superficie del líquido, y cuando está en la posición más baja, la rejilla está

por lo menos a 25 mm del fondo de la superficie, manteniendo los extremos superiores de los tubos abiertos por debajo de la superficie del líquido. La temperatura del sistema del líquido debe estar, entre 35°C y 39°C.¹⁸

Procedimiento

En cada uno de los 6 tubos de la canastilla, depositar una unidad. Poner al aparato en operación utilizando el líquido de inmersión a 37° C \pm 2°C especificado en la monografía. Cuando haya transcurrido el tiempo indicado, separar la canastilla para separarla del líquido de inmersión y observar las unidades.¹⁸

Interpretación

Transcurrido el tiempo especificado en la monografía del producto, todas las unidades deben haberse desintegrado completamente. Si no ha sucedido así con una o dos unidades, repetir la prueba con otras 12; de un total de 18 unidades ensayadas, cuando menos 16 deben desintegrarse completamente.¹⁸

Disolución

La prueba de disolución es la forma más importante que se tiene para estudiar in vitro la liberación de un fármaco desde una forma farmacéutica sólida, por lo que representa una herramienta importante para evaluar los factores que afectan a la biodisponibilidad de un fármaco desde el preparado sólido. Durante la prueba se estudia la cantidad acumulada del fármaco que va entrando en la solución en función del tiempo. La prueba describe la velocidad de todos los procesos implicados en la liberación del fármaco.²

Los estudios de disolución se realizan por varias razones²:

- Evaluar el efecto que tienen la formulación y las variables del proceso sobre la biodisponibilidad de un fármaco.
- Garantizar que los preparados cumplan con las especificaciones del producto.
- Indicar el comportamiento del preparado in vitro.

Este último aspecto requiere que los datos de disolución in vitro se correlacionen con el comportamiento in vivo de la forma posológica, el término in vitro/in vivo, se refiere a la

correlación entre la disolución in vitro y la liberación o captación del fármaco in vivo. Establecer esta correlación es uno de los aspectos importantes de una prueba de disolución para un preparado que se encuentra en la fase de desarrollo de la formulación.²

Prueba de disolución para tabletas y cápsulas (Prueba de disolución para formas de dosificación sólidas).¹³

La prueba es usada para determinar la velocidad de disolución del principio activo de las formas de dosificación sólidas. La selección de aparato dependerá de las características fisicoquímicas de la forma de dosificación. Cuando la monografía individual de una tableta o cápsula de la British Pharmacopoeia, hace mención al apéndice XII D Prueba de disolución para tabletas y cápsulas. Se utiliza el aparato I (Canastillas) a menos que se especifique otra cosa. Todas las partes del aparato que están en contacto con la preparación a ser examinada ó con el medio de disolución son químicamente inertes y no debe de adsorber, reaccionar o interferir con la preparación a ser examinada. Todas las partes metálicas del aparato que puedan estar en contacto con la preparación o el medio de disolución deberán estar fabricadas de acero inoxidable ó recubiertos con un material adecuado que garantice que tales partes no reaccionarán o interfieran con la preparación a ser examinada o con el medio de disolución.¹³

El medio de disolución está especificado en la monografía individual, según la forma farmacéutica a analizar, si el medio de disolución es una solución amortiguadora, ajustar la solución de manera que su pH se encuentre dentro de 0,05 unidades al pH especificado en la monografía. El medio de disolución es desgasificado antes de ser utilizado. Las dimensiones y tolerancias de los aparatos son especificadas en las figuras 8 y 9.¹³

Aparato 1 (Aparato de canastillas)

Un vaso cilíndrico, C, hecho de vidrio de boro silicato u otro material transparente adecuado, con un fondo hemisférico y con una capacidad nominal de 1000 mL (Figura

8). El vaso tiene un borde superior equipado con una tapa que tiene un número de orificios, uno de ellos en el centro.¹³

- a) Un motor con un regulador de velocidad capaz de mantener la velocidad de rotación de la canastilla dentro de un $\pm 4\%$ de lo especificado en la monografía individual. El motor está equipado con un elemento de agitación que consiste de un eje impulsor, A, y una canastilla cilíndrica B (Figura 9). El eje metálico rota suavemente y sin bamboleo significativo. La canastilla consiste de 2 componentes, la parte superior, con un orificio, que se une al eje, este está equipado con tres grapas, u otros medios adecuados, que permiten que sea removida de la parte baja para la introducción de la preparación a ser examinada y estar firmemente sujeta la parte baja de la canastilla de forma concéntrica con el eje del vaso durante la rotación. La parte más baja desmontable está hecha de tela de cordón de soldadura, con un alambre de 0,254 mm de espesor y con aberturas cuadradas de 0,381 mm. La distancia entre el fondo del vaso y la parte inferior de la canastilla es mantenida de 23 a 27 mm durante la prueba.
- b) Un baño de agua que mantenga al medio de disolución de 35,5° a 37,5° C.

Aparato 2 (Aparato de paletas)

Utiliza el mismo aparato 1 descrito anteriormente, solo que el elemento giratorio, la canastilla es reemplazada por una paleta, D (Figura 9). La paleta pasa a través del diámetro del eje de manera que el fondo de la paleta esté al ras con el fondo del eje. El eje es posicionado de tal manera que su eje se encuentre 2 mm dentro del eje del vaso y el borde inferior de la paleta, se encuentre de 23 a 27 mm del fondo del vaso. El aparato opera de tal manera que la paleta rota suavemente y sin tambaleo¹³.

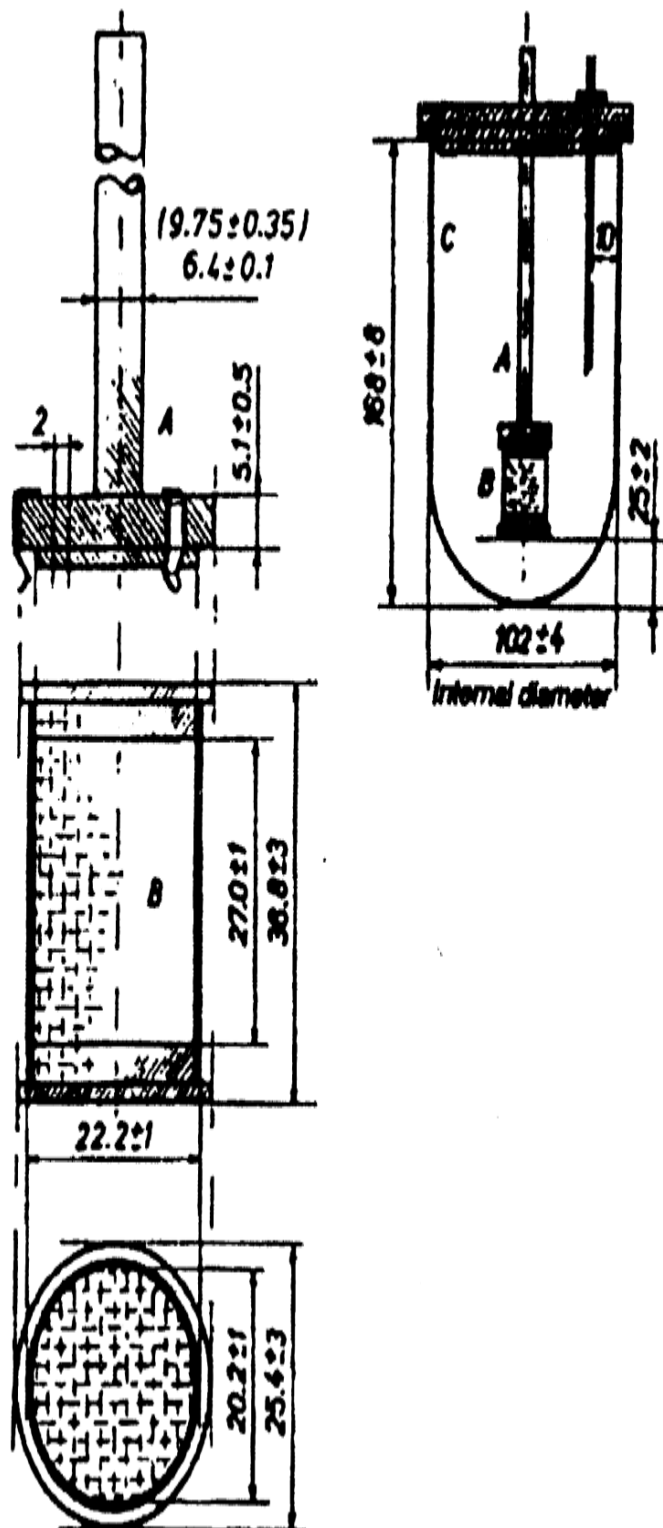


Figura 8: Aparato I (Canastillas), dimensiones en mm. British Pharmacopoeia, 2004.

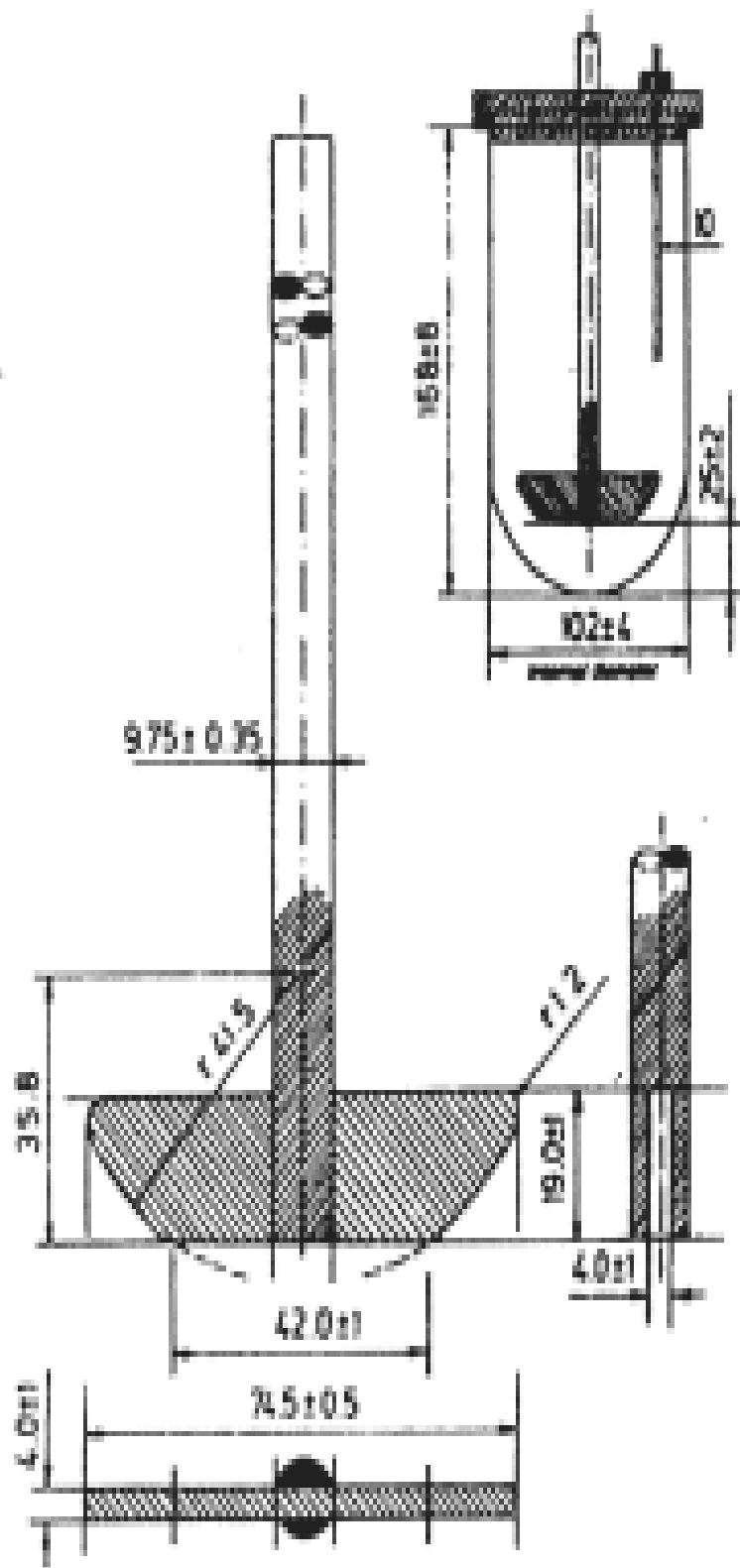


Figura 9: Aparato de paletas, dimensiones en mm. British Pharmacopoeia, 2004.

Método

Introducir el volumen especificado de medio de disolución, libre de aire disuelto, dentro del vaso del aparato. Calentar el medio de disolución entre 36,5° y 37,5° C.

Cuando se utiliza el aparato 1, colocar la unidad de dosis en la canastilla antes de comenzar la prueba. Bajar la canastilla en su posición antes de empezar la rotación. Cuando el aparato 2 es utilizado, permitir que la tableta se hunda hasta el fondo del vaso antes rotar de la paleta. Operar el aparato inmediatamente a la velocidad de rotación especificada en la monografía individual.

Tomar la muestra al tiempo o tiempos establecidos. Retirar las muestras a partir de un punto medio entre la superficie del medio de disolución y la parte superior de la canastilla o paleta en rotación, y a no menos de 10 mm de la pared del vaso. Filtrar las muestras de 36,5° a 37,5° C y determinar la cantidad de principio activo presente por el método establecido en la monografía individual. El filtro utilizado deberá ser inerte, no causar absorción del principio activo de la solución, no contener materiales que puedan ser extraídos por el medio de disolución que puedan interferir con el procedimiento analítico establecido y tener un tamaño de poro adecuado.

Repetir la operación 5 veces, donde una unidad de dosis (Tableta) sea colocada directamente en el aparato, para cada una de las unidades de dosis probadas, la cantidad del principio activo en la solución no será menor al 70% de la cantidad declarada, a menos que se especifique otra cosa en la monografía, excepto que si una unidad de dosis no cumple con este requerimiento. Se deberán probar por separado unas 6 unidades de dosis más, las cuales deberán cumplir totalmente con el requerimiento, esta especificación está establecida por BP.¹³

Resistencia mecánica

La resistencia mecánica de un comprimido se asocia con la resistencia de la muestra sólida frente a la rotura, el desgaste, y es una especificación interna que el laboratorio establece para cada producto que lo requiera. Un comprimido aceptable debe mantenerse intacto durante su manipulación desde que se fabrica hasta que se

consume. Es una parte importante de los procesos de formulación y producción de los comprimidos. Este estudio se realiza por varios motivos, como son:

- Evaluar la importancia que tienen las variables de formulación y producción para la resistencia del comprimido ante la rotura y desgaste durante el trabajo de formulación, diseño del proceso escalado.
- Controlar la calidad de los comprimidos durante la producción (controles de proceso y de lote).
- Identificar las propiedades mecánicas fundamentales de los materiales que se usan en la formulación del comprimido.

Existen métodos para medir la resistencia mecánica y cada uno obtiene resultados diferentes. Se usan métodos de análisis que derivan de los materiales utilizados. La dureza de una muestra tiene relación con su resistencia a la deformación local permanente, en consecuencia no es una medición a la resistencia del comprimido a la rotura. Los métodos más utilizados para el estudio de la resistencia se pueden clasificar en dos grupos, métodos de resistencia al desgaste y métodos de resistencia a la fractura.²

Métodos de resistencia al desgaste

También se conoce como prueba de friabilidad determinando el porcentaje de pérdida en peso, número de giros y tiempo de prueba, considerando que un comprimido es friable cuando es propenso a sufrir un desgaste mecánico durante su manipulación los comprimidos están sujetos a tensiones por colisiones y deslizamiento de los comprimidos entre sí y contra otras superficies sólidas, lo que puede provocar desprendimiento de pequeños fragmentos y partículas de la superficie del comprimido con una reducción progresiva del peso del comprimido y un cambio en su aspecto, este puede producirse aunque las tensiones aplicadas no sean grandes como para romper o fragmentar el comprimido en piezas pequeñas, por lo que una propiedad importante del comprimido es su capacidad de resistir al desgaste.

Otra aplicación del método de friabilidad consiste en detectar el decaído incipiente, ya que los comprimidos que no tengan defectos visibles puedan decaírse o laminarse

cuando se someten a tensión durante un método de desgaste, por ejemplo, en un cilindro giratorio.

El proceso experimental más frecuente para determinar la resistencia al desgaste implica el volteado de los comprimidos en un cilindro seguido por la determinación de la pérdida de peso tras un número dado de rotaciones. Otro método consiste en agitar fuertemente los comprimidos en un recipiente de dimensiones similares a las del envase.

Se exige una pérdida de peso inferior al 1% durante la prueba de friabilidad, los comprimidos no deben mostrar signos de decaído o agrietado durante las pruebas.²

Métodos de resistencia a la fractura

El análisis de la resistencia a la fractura de los comprimidos implica una aplicación de carga sobre el comprimido y la determinación de la fuerza necesaria para fracturar o romper la muestra por su diámetro, el comprimido se coloca contra una placa y se aplica la carga sobre su diámetro utilizando otra placa móvil. Lo ideal es que el comprimido falle a lo largo de su diámetro, es decir, paralelamente a la carga de compresión, con una sola fractura en dos piezas de tamaño similar (figura 10), y se anota la fuerza de fractura.

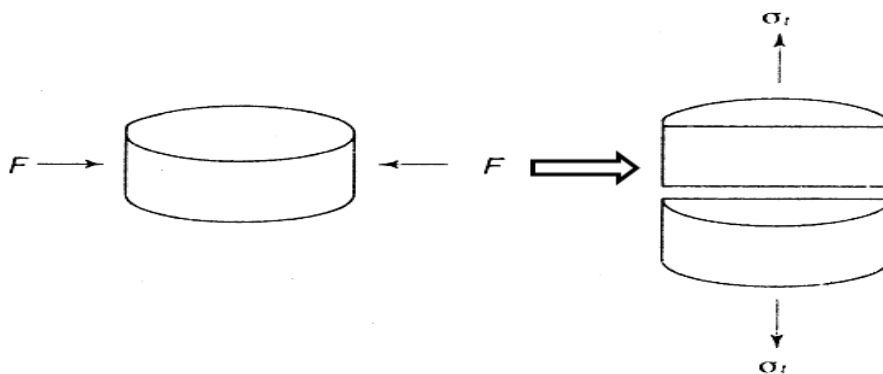


Figura 10: Resistencia a la tensión de un comprimido durante la compresión diametral. Aulton Michael E. Farmacia la Ciencia del Diseño de las formas farmacéuticas, pág. 422, 2ª Edición, 2004. Elsevier. Madrid España.

El término dureza se usa para indicar la fuerza de rotura, lo cual es incorrecto para este contexto porque la dureza es la propiedad de deformación que tiene un cuerpo sólido.

La fuerza necesaria para fragmentar un comprimido depende de sus dimensiones, una prueba ideal permitiría comparar comprimidos de distintos tamaños o distintas formas y se puede valorar la resistencia del comprimido por unidad de superficie de fractura. Una prueba de resistencia requiere que se pueda controlar el modo de fractura y que se pueda estimar el estado de tensión en todo el plano de fractura. La prueba más sencilla y habitual de estudio de la resistencia a la tensión es la prueba indirecta de compresión diametral. En un comprimido cilíndrico de caras aplastadas se puede calcular su resistencia a la tensión (σ_t) utilizando la ecuación 1, siempre que el comprimido se rompa en un modo de fractura con la tensión que se caracterice por una única línea de fractura a lo largo del diámetro de la muestra esférica:

$$\sigma_t = \frac{2F}{\pi D t} \quad (1)$$

Donde:

F: Es la fuerza necesaria para fracturar el comprimido.
 D: Diámetro del comprimido.
 t: Grosor del comprimido.

En la práctica, donde es frecuente obtener características de fractura durante la compresión diametral que esta fractura por tensión (figura 11), lo que impedirá una aplicación estricta del procedimiento de cálculo.

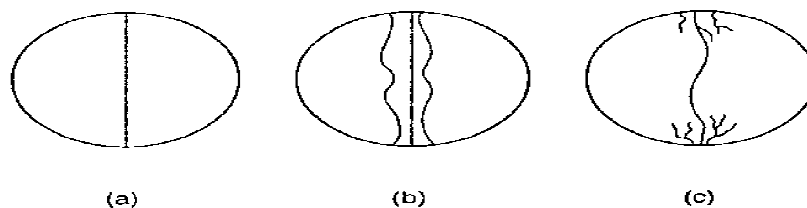
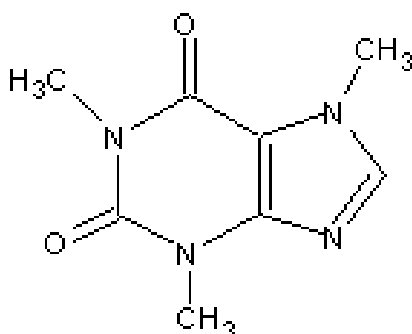


Figura 11: Ejemplos de distintos tipos de fallo inducidos por la compresión diametral. A) Fracaso simple por tensión; B) Fracaso con triple hendidura; C) Fracaso debido al cizallamiento de los bordes de las placas. Aulton Michael E. Farmacia la Ciencia del Diseño de las formas farmacéuticas, pág. 423, 2ª Edición, 2004. Elsevier. Madrid España.

Otro procedimiento que nos permite medir la resistencia a la tensión de un comprimido consiste en tirar directamente del comprimido aplicando las fuerzas en su eje principal hasta que se produzca la fractura, es decir una prueba de tensión axial directa, tiene como objetivo detectar la debilidad ante la compactación en la dirección axial, que a su vez indica la tendencia al decapado del comprimido. En consecuencia el valor de

resistencia que se obtiene con este procedimiento indica cuáles son las zonas débiles del comprimido y no tanto la resistencia media de todo el comprimido.²

Propiedades fisicoquímicas de la cafeína



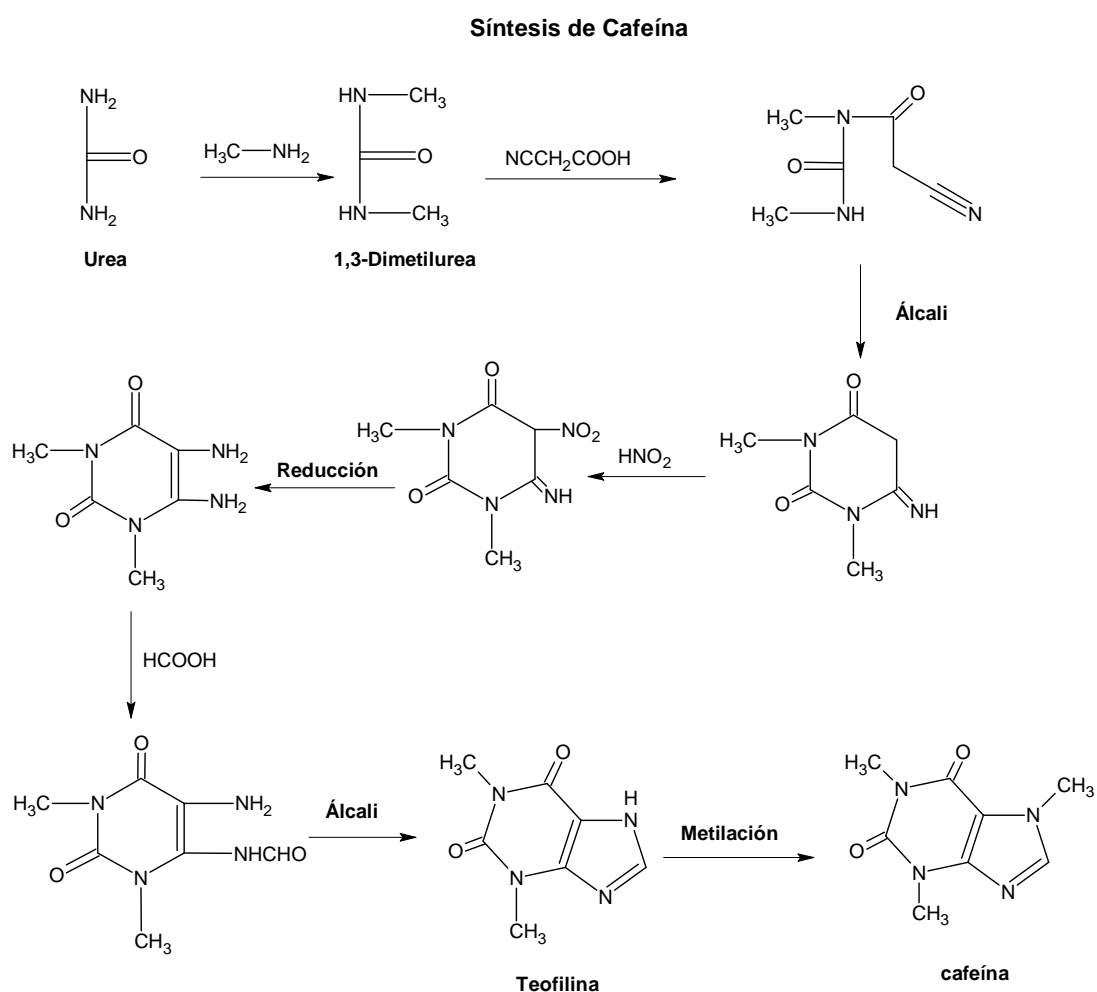
Descripción: Polvo blanco o agujas blancas brillantes, inodora y con un sabor amargo; pH (solución al 1%), 6,9; el hidrato es eflorescente en el aire y pierde toda su humedad a 80°C; después de convertirse en la forma anhidra por desecación se funde entre 235°C y 237,5°C; pka 13,9.

Solubilidad: Un gramo de cafeína anhidra se disuelve en alrededor de 50mL de agua, 6mL de agua a 80° C, 75mL de alcohol, unos 25mL de alcohol a 60°C, cerca de 6mL de cloroformo o 600mL de éter. La cafeína es una base débil, por lo tanto no forma sales estables e incluso sus sales de ácidos fuertes, como el clorhidrato o el bromhidrato, son hidrolizadas con rapidez por el agua. La solubilidad de la cafeína en agua se incrementa por la presencia de ácidos orgánicos o sus sales alcalinas, como benzoatos, salicilatos, cinamatos o citratos.¹

Preparación:

La cafeína puede aislarse del té o el café por ebullición con agua en presencia de cal u óxido de magnesio para precipitar los taninos y parte del colorante. Después de la filtración, la cafeína bruta separada se recristaliza a partir del agua caliente después del

tratamiento con carbón activado. Una de las fuentes de la cafeína comercial es el polvo o los restos del té. En la actualidad se obtiene una cantidad creciente de cafeína como producto secundario en la elaboración de “café descafeinado”. La cafeína también deriva de la metilación de la teofilina (síntesis parcial) y la síntesis total a partir de la urea o la dimetilurea mediante variaciones del proceso de Traube clásico. A continuación se describen los pasos secuenciales de la síntesis de teofilina y cafeína a partir de la urea¹:



Historia

Las metilxantina cafeína es la droga psicoactiva más popular del mundo. La razón de esta popularidad, reside en las propiedades psicoestimulantes de la cafeína combinado con la ausencia de efectos adversos claramente documentados. La cafeína se

encuentra en el café, té, refrescos y chocolate. Además, los medicamentos tales como la aspirina y los inhibidores del apetito a menudo se combinan con cafeína.⁵

La cafeína se encuentra comúnmente en muchos productos analgésicos como adyuvante. La cafeína se absorbe casi completamente en el tracto gastrointestinal, dado que la cafeína es liposoluble, se absorbe rápidamente en el cerebro, donde se activa en 6-8 min. La cafeína tiene propiedades analgésicas por sí misma y debido a su rápida absorción y distribución, es útil como adyuvante en combinación de medicamentos analgésicos.⁴

En general, las propiedades psicoestimulantes de la cafeína se deben a su capacidad para interactuar con la neurotransmisión en las diferentes regiones del cerebro, promoviendo así funciones conductuales, tales como la vigilancia, la atención, el estado de ánimo, y la excitación. Estas respuestas diferentes a menudo son interdependientes, por lo tanto difícil de evaluar de forma individual, y algunas veces aún mal definidos. Entre los efectos del comportamiento producidos por la cafeína, la capacidad de mejorar la actividad motora ha recibido una gran atención. La actividad motora puede medirse fácilmente y es controlada relativamente por circuitos cerebrales bien caracterizados. Por estas razones, los cambios en la locomoción representa a menudo el resultado del comportamiento de la opción utilizada en la cuantificación de las propiedades estimulantes de la cafeína, así como en el estudio de su mecanismo de acción. Los cambios medidos por la cafeína en la actividad motora son atribuidos a la capacidad de este fármaco para afectar la neurotransmisión dentro del ganglio basal, un grupo de núcleo subcortical que participa en diversos aspectos del control motor.⁵

Mecanismo de acción de la cafeína

Las metilxantinas son estructuralmente similares a los nucleótidos cíclicos y se han estudiado ampliamente por su capacidad para interactuar con las fosfodiesterasas de nucleótidos cíclicos. La cafeína y la teofilina, actúan como inhibidores competitivos de las isoenzimas de la fosfodiesterasa cíclica de nucleótidos en diversos tejidos, incluyendo el cerebro. Su afinidad para fosfodiesterasas, sin embargo, es baja, y las concentraciones en el rango milimolar son necesarias para lograr importantes efectos. Del mismo modo, las concentraciones milimolar de cafeína son necesarias para

movilizar el calcio de los compartimientos intracelulares, un efecto mediado por la activación de canales sensibles a rianodina. Estudios realizados en las membranas del cerebro han demostrado que la cafeína inhibe la unión de la benzodiazepina al receptor de ácido gama-aminobutírico (GABA)_A con un IC₅₀ – 50% concentración de inhibición de 350-500 mM. Aunque la cafeína ha sido importante en el estudio de las fosfodiesterasas de nucleótidos cíclicos, receptores de rianodina y los receptores GABA, sus efectos fisiológicos no pueden explicarse por su capacidad para regular estos blancos intracelulares. De hecho, una concentración en sangre de 500 µM, la cafeína produce la intoxicación letal, e incluso después de la ingestión de tres tazas de café (que corresponde a alrededor de 300 mg de cafeína), la concentración máxima de cafeína que circulan en el plasma no excede los 30 µM.⁵

La cafeína y la transmisión de adenosina

La popularidad de la cafeína como una droga psicoactiva se debe a sus propiedades estimulantes, que dependen de su capacidad para reducir la transmisión de la adenosina en el cerebro. Los receptores A1 y A2 son expresados en el ganglio basal, un grupo de estructuras que participan en diversos aspectos del control motor. La cafeína actúa como un antagonista de los dos tipos de receptores. La evidencia indica que el efecto estimulante psicomotor de la cafeína es generado por afectar a un grupo particular de neuronas de proyección situadas en el cuerpo estriado, el área principal de recepción de los ganglios basales. Estas células expresan altos niveles de receptores A_{2A} de adenosina, que están involucrados en diversos procesos intracelulares, incluyendo la expresión de genes tempranos inmediatos, la regulación de la dopamina y cíclico AMP. Ahora está bien establecido que bajo condiciones fisiológicas normales, los efectos ejercidos en el cerebro por la cafeína dependen de su capacidad para actuar como un antagonista de los receptores de adenosina. La adenosina es una purina que funciona como un inhibidor general de la actividad neuronal. A pesar de sus considerables efectos específicos producidos a nivel del sistema nervioso central, la adenosina no se ajusta al criterio normalmente utilizado para definir un neurotransmisor. Por ejemplo, la adenosina no se acumula en vesículas, y no se libera de terminaciones nerviosas dependientes de calcio.⁵

Farmacocinética

La cafeína se absorbe completamente en el estómago. Se vuelve activo farmacológicamente dentro de 6 a 8 minutos, con una T max (tiempo en el cual un fármaco alcanza su concentración máxima en sangre) de aproximadamente 30 min. Este alcaloide es eliminado por los riñones, con una vida media de 3 a 5 h. La cafeína es lipofílica y de poca unión a proteínas. Atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica, produciendo niveles del fármaco en líquido cefalorraquíneo similares a los del plasma ⁴.

Metabolismo

La cafeína es metabolizada con rapidez en el hígado a ácido 1-metilúrico, 1-metilxantina y 7-metilxantina. La eliminación es retrasada por el embarazo, anticonceptivos orales, cimetidina, disulfiran, alcohol y enfermedades del hígado. El tabaco y el ejercicio aumenta la eliminación. El embarazo puede alterar el metabolismo de la cafeína. El metabolismo de la cafeína no se modifica en los ancianos. En el tracto gastrointestinal, la cafeína tiene un efecto prosecretorio y mejora la perfusión tisular local, lo que puede disminuir la acidez gástrica y aumentar la absorción de otros agentes, como la Aspirina.⁴

Fisiología

Además de sus propiedades analgésicas, su absorción gastrointestinal y el uso como adyuvante, la cafeína tiene muchos efectos fisiológicos bien conocidos. Estos efectos incluyen el aumento de la alerta, capacidad de atención, efectos positivos en el estado de ánimo y sensación de bienestar y un aumento de la tolerancia al ejercicio. La cafeína aumenta el metabolismo de la glucosa y se ha encontrado un efecto protector de la vasculatura cerebral. La cafeína tiene otros efectos fisiológicos deseables: se cree que protege la vasculatura cerebral y ha demostrado recientemente en un seguimiento de 30 años de 8004 hombres que reduce significativamente la incidencia de la enfermedad de Parkinson. La cafeína también estrecha los vasos sanguíneos cerebrales, una acción altamente deseable en pacientes con migraña ⁴.

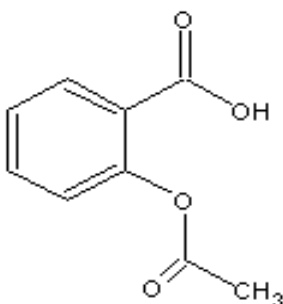
Eficacia clínica

Históricamente, se sabe que la cafeína es útil como un adyuvante para los fármacos antiinflamatorios no esteroideos en muchos estados diferentes de dolor, incluyendo la migraña y la cefalea tensional (también llamada cefalea muscular o vasomotora). Este efecto ha sido confirmado en muchos ensayos clínicos (Laska, E. M.; Sunshine, A., Mueller, F., et al. (1984). Caffeine as an analgesic adjuvant, *J. Amer. Med. Assocn* 251, 1711-1718; Migliardi, J. R., Arrelino, J. J., Friedman, M., et al. (1994). Caffeine as an analgesic adjuvant in tension headache, *Clin. Pharmacol. Ther.* 56, 576-586). Parte de la ventaja de la cafeína es debida al mejoramiento de la absorción del analgésico. La cafeína posee sus propios efectos analgésicos, posiblemente relacionados a la competición central y periférica, con adenosina y otros neurotransmisores. La utilidad de la cafeína se encuentra en una variedad de medicamentos con y sin receta que contienen el compuesto ⁴.

La cafeína ha sido usada en una variedad de condiciones diferentes de dolor, incluyendo el dolor en las contracciones uterinas post-parto y dolor después de una episiotomía (Incisión quirúrgica en la zona del perineo femenino que comprende piel, plano muscular, y mucosa vaginal, cuya finalidad es ampliar el canal blando, para abreviar el parto y apresurar la salida del feto). La cafeína aumenta los efectos analgésicos de la aspirina, paracetamol o ambas combinaciones en un 40% y de esta manera, se reduce la dosis de analgésicos necesarios hasta en un 40%. Así mismo en este porcentaje similar, la toxicidad gastrointestinal también se reduce. Migliardi (Migliardi, J. R., Arrelino, J. J., Friedman, M., et al. (1994). Caffeine as an analgesic adjuvant in tension headache, *Clin. Pharmacol. Ther.* 56, 576-586), encontró que la combinación de acetaminofen, aspirina y cafeína fue significativamente superior al paracetamol solo en el alivio de la cefalea tensional. La dosis habitual que se encuentra en combinación con analgésicos va desde 60-130 mg.

Desgraciadamente, algunos medicamentos analgésicos combinados no contienen la dosis óptima de la cafeína y por lo tanto son menos efectivos.⁴

Propiedades fisicoquímicas del Ácido acetilsalicílico



- Descripción:** Cristales blancos, en general tubulares o aciculares, o polvo blanco y cristalino; inodoro o levemente oloroso; estable en aire seco (en aire se hidroliza gradualmente y da ácido acético, y el olor de este último se hace evidente); se funde aproximadamente a 135°C, pero la temperatura exacta de fusión varía con las condiciones de la prueba; una solución alcohólica no se colorea de violeta con cloruro férrico (distinción con el ácido salicílico).
- Solubilidad:** Un gramo en alrededor de 300mL de agua, 5mL de alcohol, 17mL de cloroformo o aproximadamente de 10 a 15mL de éter; menos soluble en éter absoluto; se disuelve con descomposición en soluciones acuosas de hidróxidos alcalinos o carbonatos.
- Incompatibilidades:** Puede formar una pasta de húmeda a pastosa cuando se tritura con acetanilida, acetofenitidina, antipirina, aminopirina, metenamina, ó fenol. Los polvos que contienen aspirina con una sal alcalina, como el bicarbonato de sodio, pueden volverse gomosos en contacto con la humedad ambiente, debido a la disolución parcial y la subsecuente hidrólisis de la aspirina. En forma similar, hay hidrólisis en mezclas con sales que contienen agua de cristalización. Las soluciones de acetatos y citratos alcalinos, así como los álcalis mismos disuelven, esta droga, pero las soluciones resultantes se

hidrolizan rápidamente para formar sales de los ácidos acético y salicílico. Se ha demostrado que el azúcar y la glicerina impiden la descomposición. Libera ácido yodhídrico muy lentamente a partir del yoduro de sodio o potasio. La oxidación subsiguiente por el aire produce yodo libre.¹

Preparación

Se acetila ácido salicílico directamente con anhídrido acético y el material en bruto se purifica por recristalización a partir de benceno o diferentes solventes no acuosos. También se comercializa una forma granulada de la aspirina, blanca o coloreada, para fabricar comprimidos.

Historia

La aspirina es el fármaco más ampliamente utilizado en el mundo. Una aspirina al día duplica la posibilidad de una larga vida. Los estudios han demostrado que una dosis regular de aspirina para adultos mayores de 50 años puede prolongar su vida ya que la aspirina reduce el riesgo de muchas enfermedades asociados con el envejecimiento.

La historia de la aspirina se remonta muchos miles de años atrás hacia los primeros usos de decocciones o preparados de plantas que contienen salicilatos. Maclagan (Maclagan TJ. The treatment of acute rheumatism by salicin. Lancet 1876; i: 342-83) utilizó salicina, el principio amargo del sauce común, con éxito en 1874 para reducir la fiebre, el dolor y la inflamación de la fiebre reumática. También en 1874, la síntesis orgánica comercial del ácido salicílico fue formulada por Kolbe y sus colegas, conduciéndolos a la fundación de la Heyden Chemical Company. El éxito del ácido salicílico llevó a la casa farmacéutica Bayer, a la búsqueda activa de un derivado de eficacia comparable o mejor que el ácido salicílico. Arthur Eichengrun, jefe de los laboratorios de investigación química de Bayer en 1895, asignó esta tarea a un joven químico llamado Félix Hoffman quién también tenía razones personales para desear un derivado del ácido salicílico más aceptable, su padre había estado tomando ácido salicílico por muchos años para tratar su artritis, y había descubierto recientemente que ya no podía tomar el fármaco sin vómitos. Impulsado por el afecto filial, así como por la dedicación a su trabajo, Hoffman buscó a través de la literatura científica y encontró una

forma de acetilar el grupo hidroxilo en el anillo de benceno de ácido salicílico para formar el ácido acetilsalicílico. Después de las pruebas de laboratorio iniciales, al padre de Hoffman se le dio el fármaco, y fue declarada efectiva y posteriormente confirmado como tal por un ensayo clínico más imparcial.⁶

El nombre aspirina fue dado al nuevo fármaco por el jefe de Farmacología de Bayer, Heinrich Dreser, quien fue ambicioso por encontrar un nombre que no pudiera ser confundido con el ácido salicílico. Algunas autoridades sostienen que el fármaco fue nombrado después de San Aspirinius, un obispo napolitano que fue el patrón contra los dolores de cabeza. Una explicación más prosaica es que el nombre se deriva de Spiraea, que es el nombre de Linneo para el género de las plantas a la que pertenece la reina de los prados que contiene salicilaldehído, que puede ser oxidado a ácido salicílico. Según esta explicación, el ácido derivado de Spiraea se convirtió en "Spirsäure" en alemán. La acetilación de Spirsäure produjo "Acetylspisaüre", que pronto fue reducido a aspirina. Por supuesto, es muy posible que Dreser era consciente de que ambas derivaciones posibles y que el nombre antiguo fue una invención deliberada y afortunada.⁶

El dolor es esencial para la supervivencia ya que previene contra lesiones, posibles o reales de los tejidos. Por lo regular, los seres humanos no se adaptan al dolor. Esta sensación se origina cuando son estimuladas las terminaciones nerviosas que se encuentran en las distintas partes del cuerpo. Los receptores del dolor (nociceptores) pueden ser excitados por medios mecánicos o químicos. Las sustancias que producen la sensación dolorosa, como la histamina o las cininas, estimulan directamente las terminaciones nerviosas, mientras que las prostaglandinas reducen el umbral del dolor al aumentar la sensibilidad de los receptores al estímulo. Se sabe que la PGE₂ y la PGF_{2α} causan dolor local en los sitios de inyección, dolor vascular y cefalea.

Esta sensación se transmite desde la periferia a través de la médula espinal hasta los centros de integración más altos en el SNC por fibras mielinizadas A δ rápidas, de 10 a 30 m/s, y por fibras C no mielinizadas lentas de 0,5 a 2 m/s. Cuando entran en sinapsis las neuronas sensitivas de primer orden de un órgano enfermo con otra área del cuerpo en una misma neurona de segundo orden en la médula espinal, se puede percibir que

el dolor que en realidad se originó en el órgano enfermo proviene de otra área; este fenómeno se le conoce como dolor reflejo.⁹

La fiebre es la respuesta del cuerpo a las sustancias exógenas o endógenas llamadas pirógenos. Las bacterias, mohos, levaduras y virus elaboran lipopolisacáridos de alto peso molecular capaces de estimular la liberación de pirógenos, como las citocinas (Interleucina-1[IL-1]) de los leucocitos polimorfonucleares y los monolitos, así como el factor de necrosis tumoral de otras células. Estos pirógenos actúan sobre la región termorreceptora en el hipotálamo anterior preóptico al liberar ácido araquidónico, estimular la síntesis de prostaglandinas y elevar el punto de ajuste del centro regulador de la temperatura, lo cual, a su vez causa vasoconstricción cutánea, reduce la pérdida de calor y aumenta la temperatura corporal.⁹

El proceso inflamatorio puede ser iniciado por microorganismos invasores, reacciones inmunitarias, deterioro del tejido y muchos otros fenómenos poco conocidos. Se considera que los mediadores de la inflamación hacen que se liberen en mayor cantidad los precursores de ácidos grasos de prostaglandinas e incrementan la velocidad de síntesis de estas últimas, que por si mismas pueden ocasionar inflamación o agravar la preexistente. Los mediadores endógenos de la inflamación pueden originarse en el plasma (como la bradisinina, fragmentos C₃ y C₅, fibrinopéptidos, productos de degradación de la fibrina) y en los tejidos (histamina, serotonina, leucotrienos, prostaglandinas, proteasas lisosómicas, factor inhibidor de la migración, factores quimiotácticos, linfotóxina, factores reactivos cutáneos, factores mitógenos, factor de permeabilidad de ganglios linfáticos, interleucina-1, factor activador de plaquetas. Es posible que se liberen pirógenos endógenos y factores de leucocitosis que causen enrojecimiento local, hinchazón, calor, dolor y perturbación de la función del órgano afectado. Se sabe que las prostaglandinas provocan vaso dilatación periférica con enrojecimiento local y formación de edema y que aumenta en forma sinérgica el efecto de la bradisinina.⁹

Mecanismo y sitio de acción

Las acciones analgésica, antipirética y antiinflamatoria del Ácido acetilsalicílico se deben principalmente a su capacidad para inhibir a la ciclooxigenasa (COX), que es la

enzima causante de la conversión del ácido araquidónico a peróxidos de prostaglandina. El mecanismo de la conversión del ácido araquidónico (AA) a prostaglandina G₂ (PGG₂). En este proceso, no menos de cuatro enlaces químicos nuevos se forman, y cinco centros quirales son introducidos en el ácido graso poliinsaturado aquiral. La prostaglandina H sintasa (PGHS) es la enzima que lleva a cabo esta impresionante hazaña, que constituye el primer paso biosintético en la biosíntesis de todas las prostaglandinas así como de tromboxano y prostaciclina. Estos lípidos bioactivos son moduladores importantes de la función cardiovascular, gastrointestinal, renal y reproductiva, así como mediadores de la inflamación, fiebre y alergia, y por lo tanto, la PGHS ha sido un objetivo farmacológico principal. La PGHS es una enzima bifuncional que convierte primero AA en prostaglandina G₂ (PGG₂) en la ciclooxigenasa (COX), la reacción, seguida por la reducción del hidroperóxido en la posición 15 al alcohol correspondiente en la reacción de la peroxidasa (figura 12). La PGHS se refiere a menudo como COX, después de la primera reacción que cataliza. En los mamíferos existen al menos dos isoenzimas PGHS. Estas proteínas tienen del 60% de secuencia identificada y son designadas PGHS-1 (o COX-1) y PGHS-2 (o COX-2). En una visión un tanto simplificada, la COX-1 es expresada constitutivamente y se considera una enzima de limpieza, mientras que la expresión de COX-2 se induce en tejidos específicos, en respuesta a ciertos estímulos como las citocinas y factores de crecimiento.⁷

La aspirina acetila selectivamente al grupo hidroxilo de un residuo de serina (Ser 530) ubicada a 70 aminoácidos de la terminal C de la enzima. La acetilación conduce a la inhibición irreversible de la COX, la estequiometría de esta reacción es 1:1, con un grupo acetilo transferido por monómero de enzima de esta proteína dimérica. La acetilación de la enzima por la aspirina coloca un sustituyente voluminoso en el oxígeno de la Ser 530 que inhibe la unión del ácido araquidónico Figura 13.⁶

Existe un 60% de homología entre las estructuras de aminoácidos de la COX-1 y COX-2 y la aspirina se une a Ser. 516 en el sitio activo de la COX-2 en la misma forma que se une a la Ser 530 en el sitio activo de la COX-1. Sin embargo, el sitio activo de la COX-2 es ligeramente más grande que el sitio activo de la COX-1, por lo que el ácido araquidónico puede todavía pasar y se convierten a 15 -R-HETE.

Conversión de Ácido araquidónico en Prostaglandina H₂

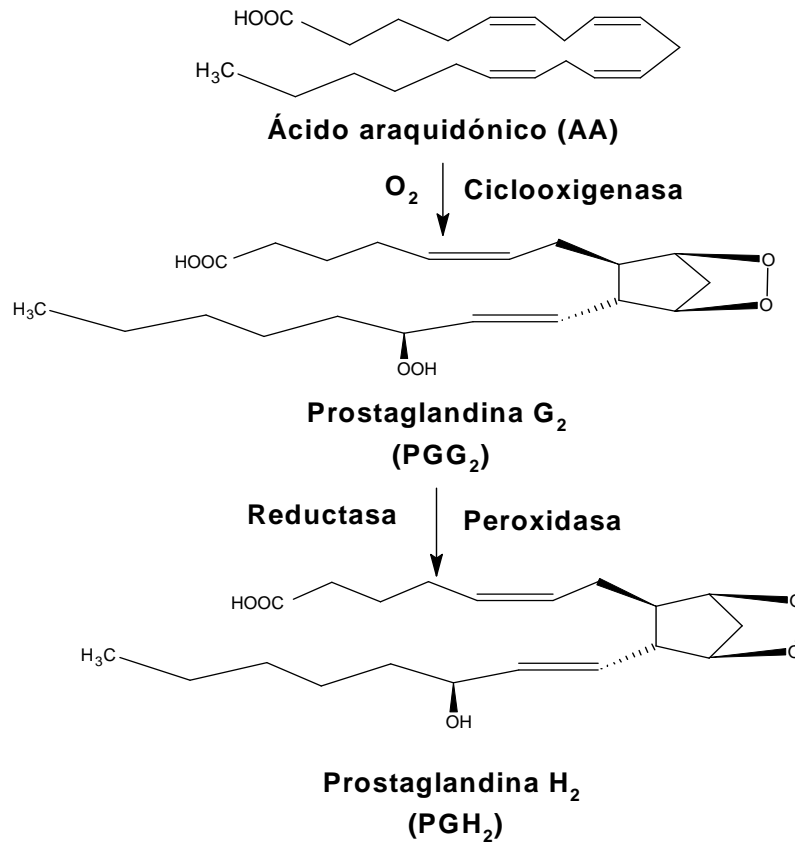
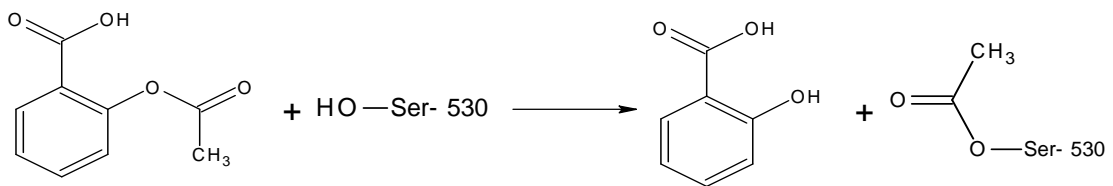


Figura 12: Conversión de Ácido araquidónico a Prostaglandina H₂. Van der Donk Wilfred A, Tsai Ah-Lim and Kulmacz Richard J. 2002. The Cyclooxygenase Reaction Mechanism. The American Society, Volumen 41, number 52, pág. 15452.

Mecanismo de acción de la aspirina sobre la COX-1 y COX-2

Acetilación de COX-1 por Ácido acetilsalicílico (aspirina)



Acetilación de COX-2 por Ácido acetilsalicílico (aspirina)

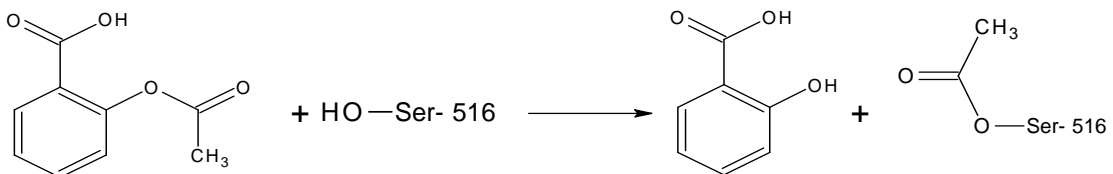


Figura 13: Mecanismo de acción de la Cox-1 y Cox-2. G. Phillip Hochgesang, Jr., Scott W. Rowlinson, and Lawrence J. Marnett. Tyrosine-385 Is Critical for Acetylation of Cyclooxygenase-2 by Aspirin, J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, pág 6514.

La pequeña diferencia de tamaño entre los sitios activos de COX-1 y COX-2 ha sido explotada por las empresas farmacéuticas para desarrollar inhibidores selectivos de la COX-2, tales como celecoxib, rofecoxib y meloxicam, que reducen la inflamación sin dañar la mucosa del estómago. Una empresa ha producido también nitroaspirina, que combina la aspirina con un liberador de óxido nítrico. El óxido nítrico liberado en el estómago protege la mucosa del estómago de los daños causados por el ácido clorhídrico gástrico. Un informe reciente de Chandrasekharan (Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, Evanson NK, Tomsik J, et al COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure and expression. Proc Natl Acad Sci USA 99: 13926-31) describe una tercer ciclooxigenasa (COX-3), inhibida de forma selectiva, no sólo por paracetamol, sino también por bajas concentraciones de algunos antiinflamatorios no esteroideos incluyendo la aspirina.

La COX-3 es una variante de la COX-1, se encuentra en los tejidos humanos en una forma poliadenilada. La inhibición selectiva de la COX-3 puede descubrir nuevos fármacos potentes y valiosos para controlar el dolor y la fiebre.⁶

Farmacocinética

El Ácido acetilsalicílico administrado en forma oral se absorbe por difusión pasiva, de manera parcial en el estómago, aunque también en gran medida en el intestino delgado, depende del pH de la capa acuosa anexa a la mucosa. En el estómago el pH bajo aumenta la absorción debido a que las moléculas no cargadas de fármacos débilmente ácidos tienen la capacidad de penetrar las membranas lípidas con relativa facilidad. En el intestino, a un pH casi neutro, el efecto de la absorción reducida a causa de la ionización se compensa con la mayor solubilidad en agua, que ayuda a la dispersión de los fármacos en una superficie más extensa y con ello se favorece su asimilación.

El ácido acetilsalicílico se distribuye de forma irregular en el cuerpo. Se encuentran altos niveles en órganos del compartimiento central como la sangre, corteza renal e hígado y considerablemente menor en otros sitios como encéfalo, líquido cefalorraquídeo, músculos, intestinos. El Ácido acetilsalicílico cruza la placenta y también aparece en la leche, además compite por sitios de fijación de la albúmina

sérica con otros fármacos y la bilirrubina. La vida media del ácido acetilsalicílico en el plasma es de aproximadamente 15 minutos.⁹

Metabolismo

EL ácido acetilsalicílico es biotransformado en muchos tejidos, aunque dicho fenómeno ocurre sobre todo en estructuras como el retículo endoplásmico y las mitocondrias del hígado. Los tres productos metabólicos principales son el ácido salicílico (conjugado con glicina); el glucurónido de éter o fenólico, y el glucurónido de éster o acilo, además una pequeña fracción es oxidada a ácido gálico. Estos son excretados a través de la orina.⁹

Farmacología

El dolor de baja intensidad, como la cefalea, mialgia, y otros dolores que se originan en estructuras tegumentarias y no de las vísceras, se alivia con el ácido acetilsalicílico. Parte de la acción analgésica se debe a acciones sobre sitios subcorticales del SNC, probablemente el hipotálamo, porque a concentraciones terapéuticas la función mental o el estado de alerta no se ven afectados, a diferencia de los analgésicos opioides. Con frecuencia el ASA se combina con codeína u otros analgésicos y sedantes; se afirma que estas combinaciones proporcionan mayor alivio al dolor con menos toxicidad que cualquiera de los ingredientes administrados de manera individual en dosis eficaces. La dosis analgésica varía entre 300 y 1000 mg tres o cuatro veces al día. El ASA reduce la temperatura corporal en pacientes febriles por acción directa sobre la región termorreceptora hipotalámica y el centro regulador de la temperatura relacionado con la producción y pérdida de calor. El incremento en la pérdida de calor producido por los salicilatos en los pacientes febriles se debe a vasodilatación periférica secundaria, especialmente en áreas cutáneas, y al aumento de sudor.

El ASA, en dosis grandes (5 a 8 diariamente), se usa para el tratamiento de enfermedades reumatóides y otros trastornos inflamatorios. El aumento en la permeabilidad capilar durante la inflamación se reduce con los salicilatos, los cuales, por lo tanto, previenen la formación de edema, exudación celular y dolor.

Su capacidad para bloquear las repuestas inmunitarias celulares parece contribuir a su acción terapéutica, el ácido acetilsalicílico tiene efecto uricosúrico, a dosis de 500 mg, inhiben tanto la secreción tubular renal de ácido úrico como el efecto uricosúrico del probenecid y la sulfinpirazona. Sin embargo, a dosis grandes de 5 a 10 g al día, también se inhibe la reabsorción tubular de ácido úrico dado que este último compite por los sitios de transporte activo más distales en el túbulo. El efecto neto de las dosis más altas es que la mayor parte del ácido úrico filtrado por los glomérulos se excreta y la concentración de ácido úrico en la sangre disminuye.⁹

Eficacia terapéutica

El ASA se usa como antipirético, analgésico, tratamiento de la gota, fiebre reumática aguda y artritis reumatoide, inhibe la agregación de plaquetas en forma irreversible, su administración resulta benéfica en la prevención de accidentes cerebrovasculares en los pacientes que han sufrido ataques isquémicos transitorios y perturbaciones visuales.⁹

3. OBJETIVOS

3. Objetivos

- Desarrollar experimentalmente el análisis de algunas determinaciones del producto comercial: tabletas de Cafiaspirina que contiene como principios activos; Cafeína y Ácido acetilsalicílico según lo indicado en la British Pharmacopoeia (BP) 2004 para contar con la evidencia necesaria para que el análisis de este medicamento pueda ser considerado como una propuesta de práctica para el laboratorio de la asignatura Análisis de Medicamentos (clave 1705), que se imparte en el 7º semestre del plan vigente de estudios de la carrera Química Farmacéutico Biológica.
- Demostrar mediante un análisis de costos que la implementación del análisis de las tabletas de Cafiaspirina según la BP 2004 tiene un costo bajo para el laboratorio de análisis de medicamentos y cumple con los requisitos académicos.
- Demostrar experimentalmente que la evaluación de los parámetros seleccionados de Cafiaspirina se pueden realizar con los equipos y reactivos analíticos disponibles en el laboratorio 1-E del Departamento de Farmacia donde se imparte la asignatura.
- Realizar el análisis de las determinaciones considerando los puntos críticos con la finalidad de obtener mayor confiabilidad y reproducibilidad de los resultados.

En este trabajo experimental se consideran los siguientes parámetros de la monografía de Ácido Acetilsalicílico y Cafeína tabletas, más las determinaciones como descripción, peso promedio, las cuales se consideran parámetros internos en un laboratorio.

- Descripción
- Peso promedio
- Identificación de Ácido acetilsalicílico

-
- Identificación de grupos hidroxilos fenólicos
 - Identificación de Cafeína
 - Prueba de ácido salicílico
 - Prueba de disolución para Ácido acetilsalicílico
 - Valoración para Ácido acetilsalicílico.
 - Valoración para Cafeína

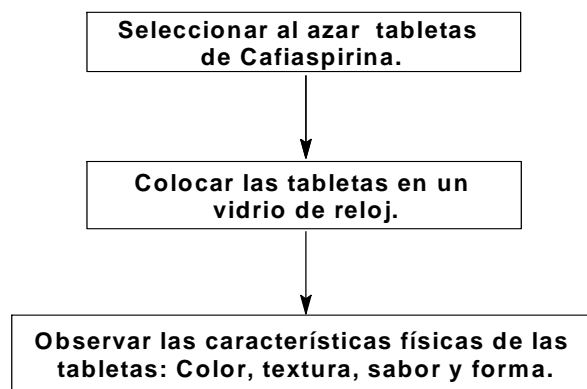
4. DESARROLLO EXPERIMENTAL

4. Desarrollo experimental

4.1 Descripción

Esta prueba se basa en la observación directa de la muestra a ser analizada. La descripción de una forma farmacéutica es importante al inicio de un análisis, ya que si ésta se encuentra fuera de especificaciones nos indicará que la calidad del producto es inadecuada.

Procedimiento



Resultados

Las tabletas son redondas de un color blanco uniforme con bordes bien definidos, biconvexas, además presentan en ambas caras de la tableta dos grabados diferentes: Bayer y Cafiaspirina, el sabor en la superficie de la tableta es insípido, pero al disolverse la tableta en la lengua el sabor es muy amargo.

Marbete

Fórmula: Cada tableta contiene:

Ácido acetilsalicílico	500 mg
Cafeína	30 mg
Excipiente c.b.p	Una tableta

4.2 Determinación del peso promedio

Se consideró pesar de forma individual un total de 20 tabletas seleccionadas de manera aleatoria para conocer su peso promedio. Este procedimiento fue llevado a cabo en el laboratorio 1-E de la Facultad de Química. Se usó este procedimiento para conocer la variabilidad en masa ya que no es un producto inspeccionado en su proceso de fabricación.

Material

- Balanza analítica
- Vidrio de reloj
- Pinzas de disección

Se utilizó la balanza analítica número 5:

Balanza analítica: Marca: Explorer pro Ohaus; Modelo EP214 C; Alcance máximo: 210 g; División mínima: 0.1 mg.

Resultados

Número de tableta	peso (g)	Número de tableta	peso (g)
1	0,6485	11	0,6479
2	0,6565	12	0,6521
3	0,6483	13	0,6484
4	0,6575	14	0,6552
5	0,6499	15	0,6563
6	0,6519	16	0,6548
7	0,6457	17	0,5601
8	0,6584	18	0,656
9	0,6510	19	0,6565
10	0,6535	20	0,6491
Peso promedio(g)			0,6479

4.3 Prueba de Identificación A según BP2004

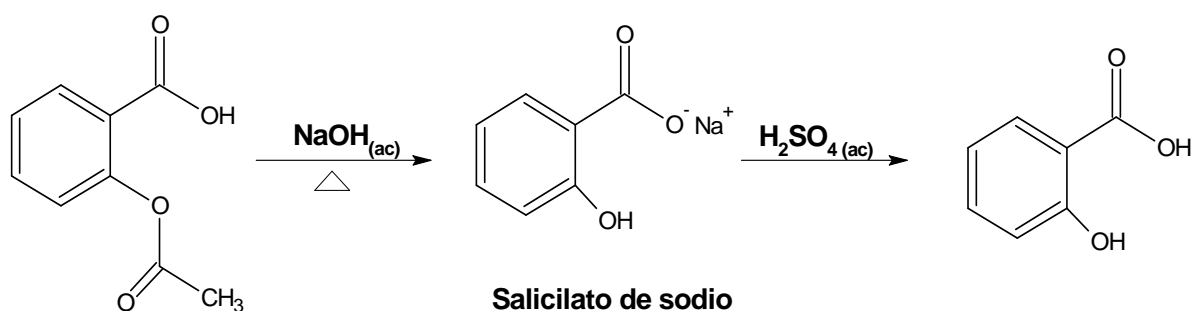
Identificación de grupos hidroxilos fenólicos

Esta prueba tiene como finalidad realizar la identificación de grupos hidroxilos de tipo fenólico, los cuales reaccionan con el FeCl_3 en solución acuosa, para dar un complejo de color violeta en medio ácido.

Los fenoles son caracterizados por su reacción con el ión férrico para formar compuestos coloridos en el caso de los ácidos hidroxibenzoicos, el compuesto orto da un intenso color violeta en solución con sales férricas, los compuestos meta no dan color y los compuestos para forman un precipitado amorfo amarillo.¹⁰

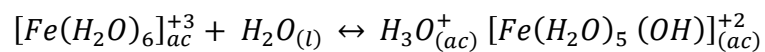
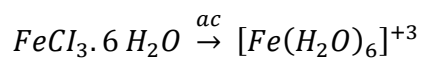
Las reacciones involucradas en esta determinación son las siguientes:

El ácido acetilsalicílico sufre una hidrólisis alcalina, la cual produce como producto al salicilato de sodio, el cual es soluble en agua, sin embargo al acidificar el medio se regenera y se obtiene al ácido salicílico, el cual forma un precipitado, ya que este es poco soluble en agua, (solubilidad en agua a 25 ° C: AAS: 1 g / 300 mL; AS: 0,2 g / 100 mL.).

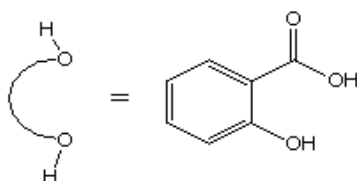
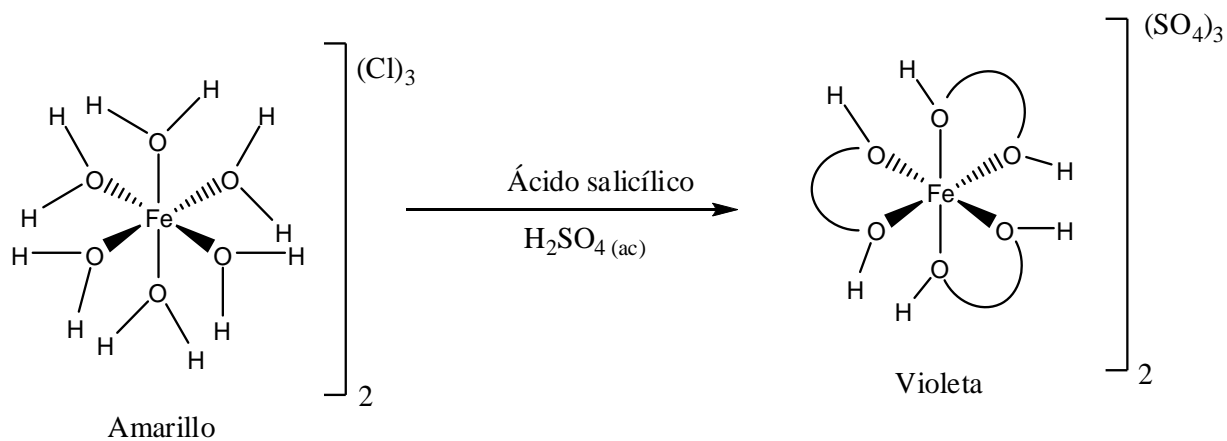


Ácido acetilsalicílico

Todas las sales de Fe^{+3} se disuelven en agua para dar soluciones ácidas, lo cual es una característica de los cationes hidratados con alta densidad de carga. En tales circunstancias las moléculas de agua coordinadas se polarizan lo suficiente como para que otras moléculas de agua puedan funcionar como bases y protones.¹¹



La molécula de ácido salicílico al ser una molécula bidentada se coordina al Fe^{+3} en relación 3 a 1, desplazando a las moléculas de agua coordinadas al catión Fe^{+3} , para formar un complejo color violeta. ¹²



Equipos y material de laboratorio necesarios para la prueba de identificación A, según la monografía de BP 2004, para tabletas de cafiaspirina.

Equipos

- Balanza analítica
- Equipo para vacío
- Parrilla eléctrica

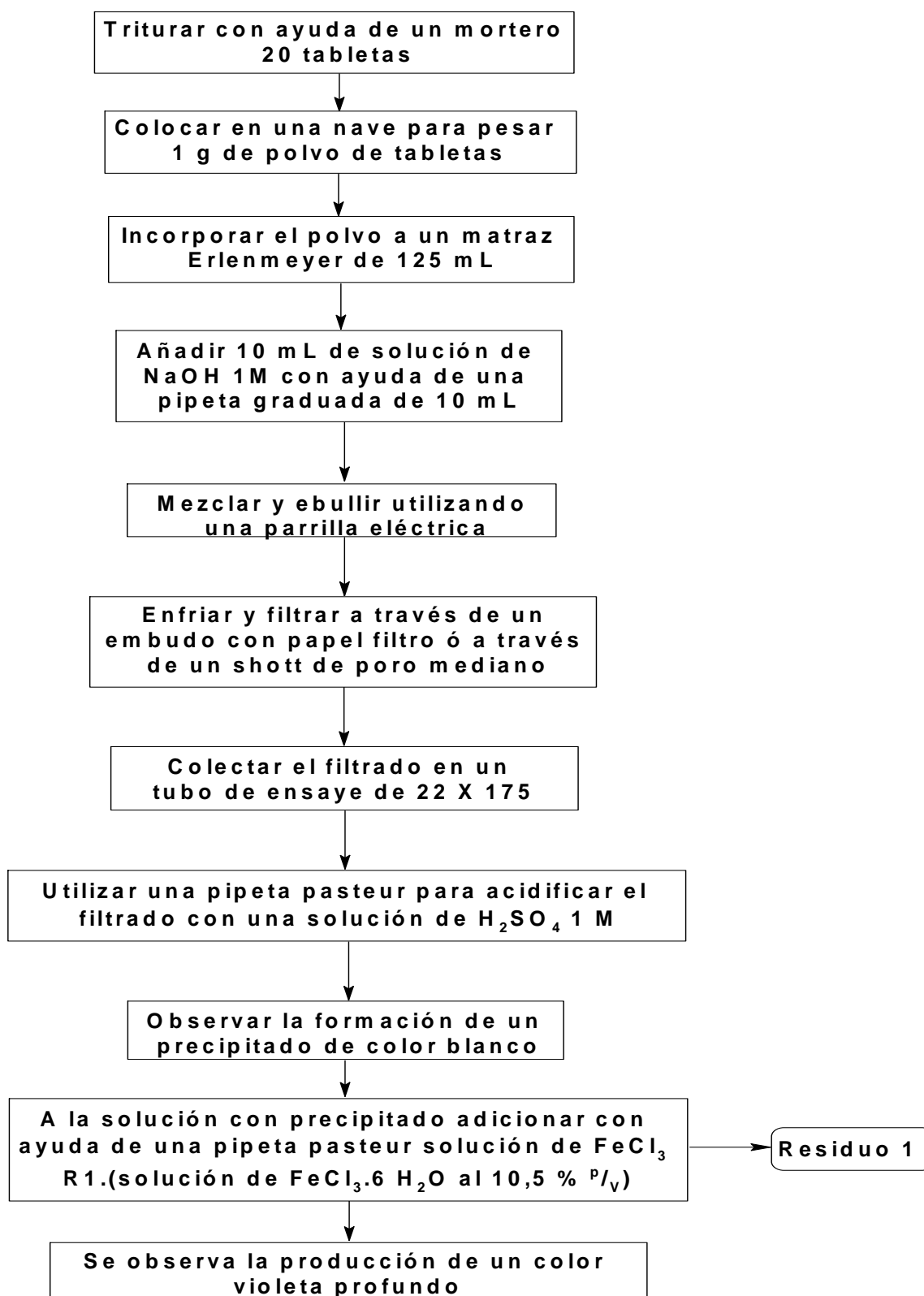
Material

- Nave para pesar
- Mortero con pistilo
- Espátula cromo-níquel
- Pipeta graduada de 10 mL
- Matraz Erlenmeyer de 125 mL
- Anillo metálico
- Embudo de vidrio de filtración rápida
- Tubo de ensaye de 22 X 175 mm
- Shott de poro mediano con alargadera
- Matraz kitasato con manguera para vacío
- 2 Pipetas pasteur

Se utilizó la balanza analítica número 5:

Balanza analítica: Marca: Explorer pro Ohaus; Modelo EP214 C; Alcance máximo: 210 g; División mínima: 0.1 mg.

Diagrama para la prueba de identificación A para AAS según BP 2004



Tratamiento de residuos

Residuo	Tratamiento
Residuo 1	Neutralizar con solución de NaOH 1 M utilizando como indicador papel medidor de pH. Filtrar la solución a través de un embudo con papel filtro, mandar a confinamiento el papel y el residuo insoluble. Deseche el filtrado al drenaje.

Resultados

Se pesaron tres muestras de aproximadamente 1 g del polvo de tabletas de cafiaspirina.

Muestra	Peso (g)	Observaciones	
		Adición de solución de ácido sulfúrico 1M	Adición solución de FeCl ₃ (R1)
A	1,0126 g	Se produjo un precipitado de color blanco.	El precipitado desaparece y se forma una solución de color violeta.
B	1,0088 g	Se produjo un precipitado de color blanco.	El precipitado desaparece y se forma una solución de color violeta.
C	1,0020 g	Se produjo un precipitado de color blanco.	El precipitado desaparece y se forma una solución de color violeta.

Análisis de resultados

Durante el desarrollo de la prueba de identificación A se tuvo que cambiar de equipo para filtración ya que con el embudo con papel filtro, filtraba muy lento. Razón por la cual se eligió el shott de poro mediano para realizar tal procedimiento.

Se formó un precipitado y un complejo de color violeta, lo cual nos sugiere que la formación del precipitado se debió a que en la solución se encontraba el ácido salicílico en su forma ionizada, por lo tanto está en solución, al agregar ácido sulfúrico 1 M la solución se transforma en un precipitado blanco ya que al regenerarse el ácido salicílico, este es poco soluble en agua aproximadamente (1g se disuelve en 460 mL de agua), lo que produce una solución sobre saturada, la cual tiende a precipitar. Este precipitado al agregar la solución de FeCl_3 desaparece y se convierte en una solución de color violeta, lo cual nos indica que se formó un complejo entre el ácido salicílico y el Fe^{+3} dado que el ácido salicílico al estar en forma no protonada se comporta como un ligante bidentado coordinándose tres moléculas con una de Fe^{+3} .

Dado que se forma primero un precipitado blanco para que posteriormente se forme un complejo de color violeta, los tres ensayos realizados, cumplen con la especificación según BP 2004 para la prueba de identificación A.

Puntos críticos

Los puntos críticos en esta determinación son las condiciones de pH necesarias, para llevar a cabo la hidrólisis de la aspirina en medio básico, para poder obtener el ácido salicílico en su forma ionizada, este, se regenera al modificar las condiciones del medio, es decir pasar de un pH básico a ácido, para que se pueda observar el precipitado blanco característico del ácido salicílico, el cual forma complejos de color violeta con soluciones de sales de Fe^{+3} , mediante el hexaacuo ión. Por lo tanto, se debe de agregar la cantidad necesaria de un ácido fuerte como el H_2SO_4 para que el medio tenga un pH ácido, de manera que solo predomine el hexaacuo ión, de lo contrario este sufrirá hidrólisis a valores mayores de pH, provocando que la solución sea de color amarilla, y si el pH está por encima de 2-3 ocurrirá una condensación hasta la formación de geles coloidales, que se convertirán en un precipitado de color café-rojizo, con lo cual nos podría dar un falso negativo.¹¹

4.4 Prueba de identificación C (para Cafeína) según BP 2004

Fundamento

Esta prueba tiene como fundamento la extracción en medio básico de la cafeína mediante un disolvente orgánico como el cloroformo para aislarla del ácido acetilsalicílico y demás excipientes. La identificación de la cafeína se realiza mediante un análisis de espectroscopia en el ultravioleta cercano de 240 a 350 nm, en la que se espera que a una longitud de onda de 273 nm la cafeína tenga presente un máximo de absorbancia. Ya que la cafeína posee dobles enlaces conjugados en el anillo de xantina lo cual forma un grupo cromóforo, permitiendo a la molécula de cafeína absorber luz ultravioleta.

Propiedades de la luz

La luz se puede describir en términos de partículas y ondas. Las ondas de la luz constan de campos eléctricos y magnéticos, que oscilan en planos perpendiculares entre sí figura 14.

La longitud de onda (λ), es la distancia entre las crestas de dos ondas. La frecuencia ν , es el número de oscilaciones completas de una onda en un segundo. La unidad de frecuencia es el inverso de los segundos, s^{-1} . Una oscilación por segundo también se llama hertzio (Hz). Una frecuencia de $10^6 s^{-1}$ es, por tanto, de 10^6 Hz.

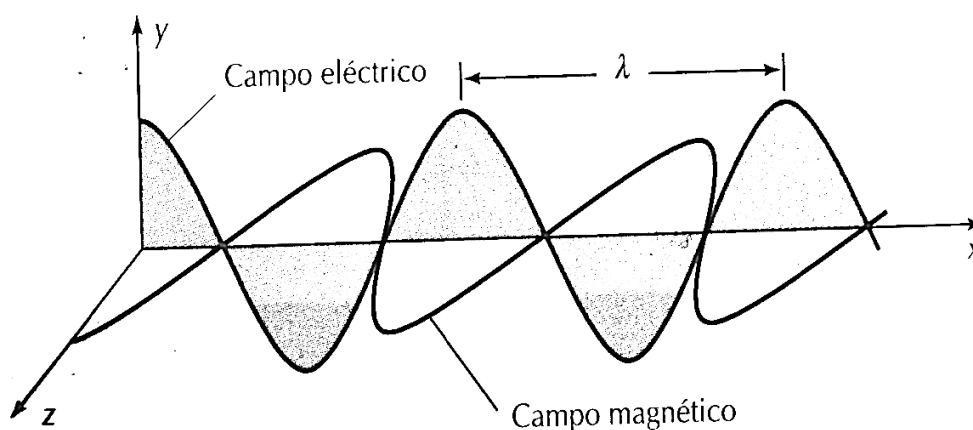


Figura 14. Radiación electromagnética polarizada en el plano de longitud de onda λ , que se propaga a lo largo del eje x. El campo eléctrico de la luz polarizada está reducido a un único plano. La luz ordinaria no polarizada tiene componentes de campo eléctrico en todos los planos. Harris C. Daniels. Análisis Químico Cuantitativo, pág. 499, 2ª Edición, 2001. Editorial Reverté. Barcelona. España.

La relación entre frecuencia y longitud de onda es:

$$\nu\lambda = c$$

Donde c es la velocidad de la luz $2,998 \times 10^8$ m/s en el vacío.

Desde el punto de vista de la energía, es más conveniente concebir a la luz como partículas, llamadas fotones. Cada fotón transporta la energía, E , dada por la relación entre energía y frecuencia: $E = h\nu$.

Donde h es la constante de Planck $= 6,62618 \times 10^{-34}$ J·s.

Esta ecuación afirma que la energía es proporcional a la frecuencia.

De las anteriores relaciones podemos escribir:

$$E = \frac{hc}{\lambda} = hc\tilde{\nu}$$

Donde $\tilde{\nu}$ es el número de onda. Por lo tanto la energía es inversamente proporcional a la longitud de onda, pero directamente proporcional al número de onda. El número de onda es el inverso de la longitud de onda, la unidad del número de onda es el metro, m^{-1} , sin embargo la unidad más corriente utilizado en la literatura es el cm^{-1} .¹⁴

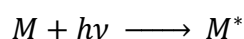
Absorción de radiación

Cuando la radiación atraviesa la capa de un sólido, un líquido o un gas, ciertas frecuencias pueden eliminarse selectivamente por absorción, un proceso en el que la energía electromagnética se transfiere a los átomos, iones o moléculas que componen la muestra. La absorción provoca que estas partículas pasen de un estado normal, a temperatura ambiente, o estado fundamental, a uno o más estados excitados de energía superior.

De acuerdo con la teoría cuántica, los átomos, moléculas o iones sólo tienen un número limitado de niveles de energía discretos; de modo que para que se produzca la absorción de la radiación, la energía de los fotones excitados debe coincidir exactamente con la diferencia de energía entre el estado fundamental y uno de los estados excitados de las especies absorbentes. Como estas diferencias de energía

son características para cada especie, el estudio de las frecuencias de la radiación absorbida proporciona un medio para caracterizar los componentes de una muestra. Con este fin se realiza experimentalmente una representación gráfica de la absorbancia en función de la longitud de onda o frecuencia (la absorbancia es una medida de la disminución de la potencia radiante).

La absorción de radiación ultravioleta o visible por una especie atómica o molecular M se puede considerar como un proceso de dos etapas, la primera de ellas consiste en una excitación electrónica como se muestra en la siguiente ecuación:



El producto de la reacción entre M y el fotón $h\nu$ es una especie excitada electrónicamente M^* . El tiempo de vida de la especie excitada es breve (10^{-8} a 10^{-9} s), su existencia se termina por alguno de los procesos de relajación que hace que los electrones regresen al su estado fundamental o estado de mínima energía.

La forma de relajación más común supone la conversión de la energía de excitación en calor; es decir:



La relajación puede también ocurrir por la descomposición de M^* para dar lugar a nuevas especies; dicho proceso se denomina reacción fotoquímica. En otros casos la relajación puede suponer la reemisión de fluorescencia o fosforescencia. Es importante destacar que la cantidad de energía térmica desarrollada en la relajación no es, habitualmente detectable. Por ello, las medidas de absorción crean una mínima perturbación del sistema en estudio, excepto cuando da lugar la descomposición fotoquímica. La absorción de radiación ultravioleta o visible, generalmente resulta, de la excitación de los electrones de enlace; como consecuencia, los picos de absorción pueden correlacionarse con los tipos de enlaces de las especies objeto de estudio. La absorción de radiación visible y ultravioleta de longitud de onda larga está restringida a un número limitado de grupos funcionales llamados cromóforos que contienen electrones de valencia con energías de excitación relativamente bajas.¹⁵

El área de interés se encuentra principalmente en el ultravioleta cercano, región que se extiende desde 200-380 nm. La atmósfera es transparente en esta región y el cuarzo óptico puede ser usado para explorar de 200 a 380 nm. De esta forma es posible llevar a cabo la identificación de la cafeína presente en las tabletas de cafiaspirina. Ya que esta debe tener una absorbancia máxima a 273 nm,

Equipos e Instrumentos

- Baño de María
- Espectrofotómetro con lámpara de Deuterio
- 1 parrilla eléctrica
- Balanza analítica

Material

- 1 mortero con pistilo
- Nave para pesar
- Matraz Erlenmeyer de 125 mL
- 1 espátula cromo-níquel
- 2 pipetas graduadas de 10 mL
- 2 Anillos metálicos
- 2 embudos de vidrio con papel filtro
- Embudo de separación de 250 mL
- 1 probeta graduada de 50 mL
- 3 vasos de precipitados de 50 mL
- 2 vasos de precipitados de 250 mL
- Matraz Erlenmeyer de 250 mL

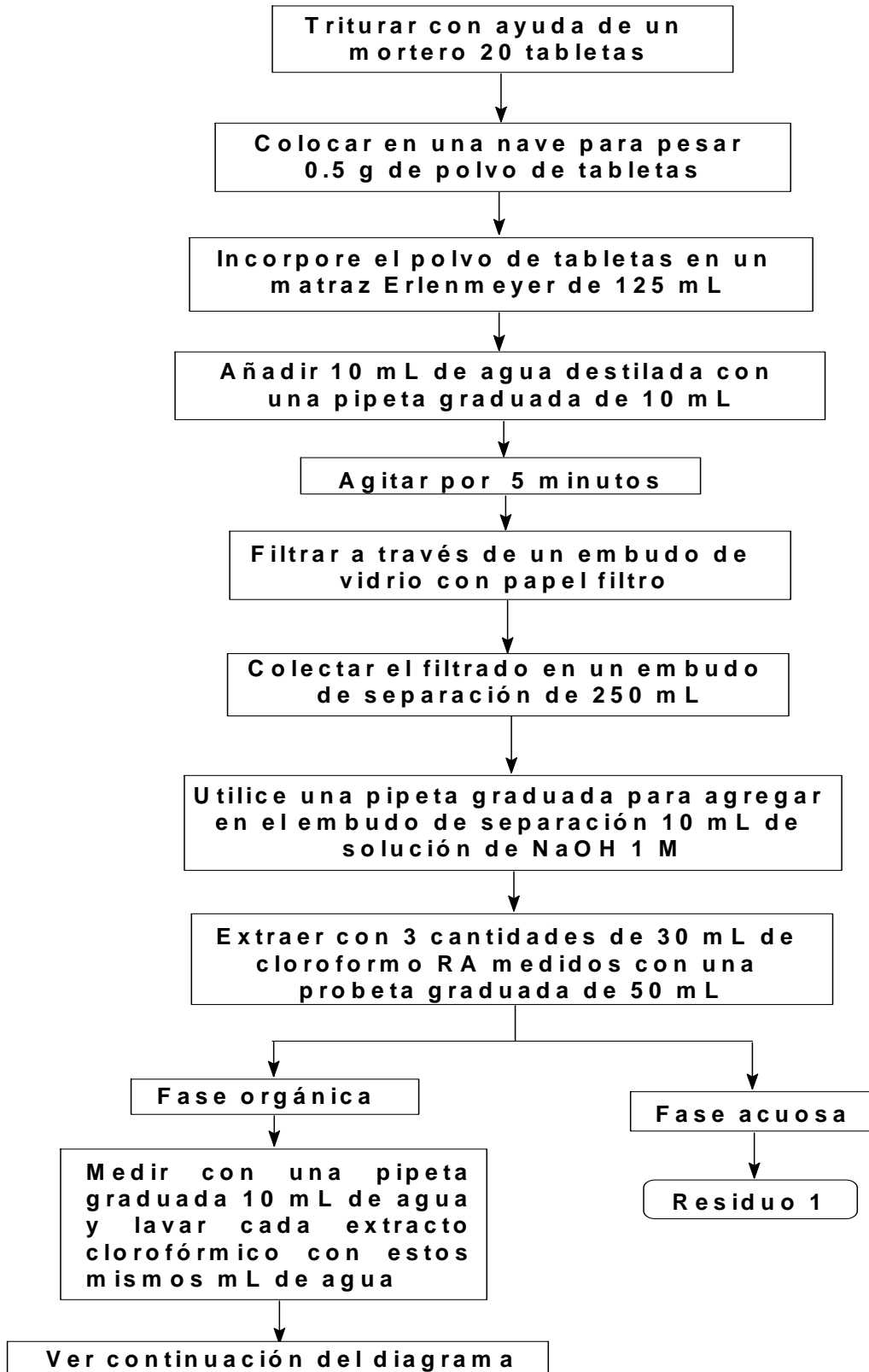
-
- 1 pipeta Pasteur
 - 1 piseta
 - Matraz volumétrico de 100 mL
 - Matraz volumétrico de 50 mL
 - Pipeta volumétrica de 2 mL
 - 1 celda de cuarzo de 1 cm

Se utilizó la balanza analítica número 5 y el espectrofotómetro V:

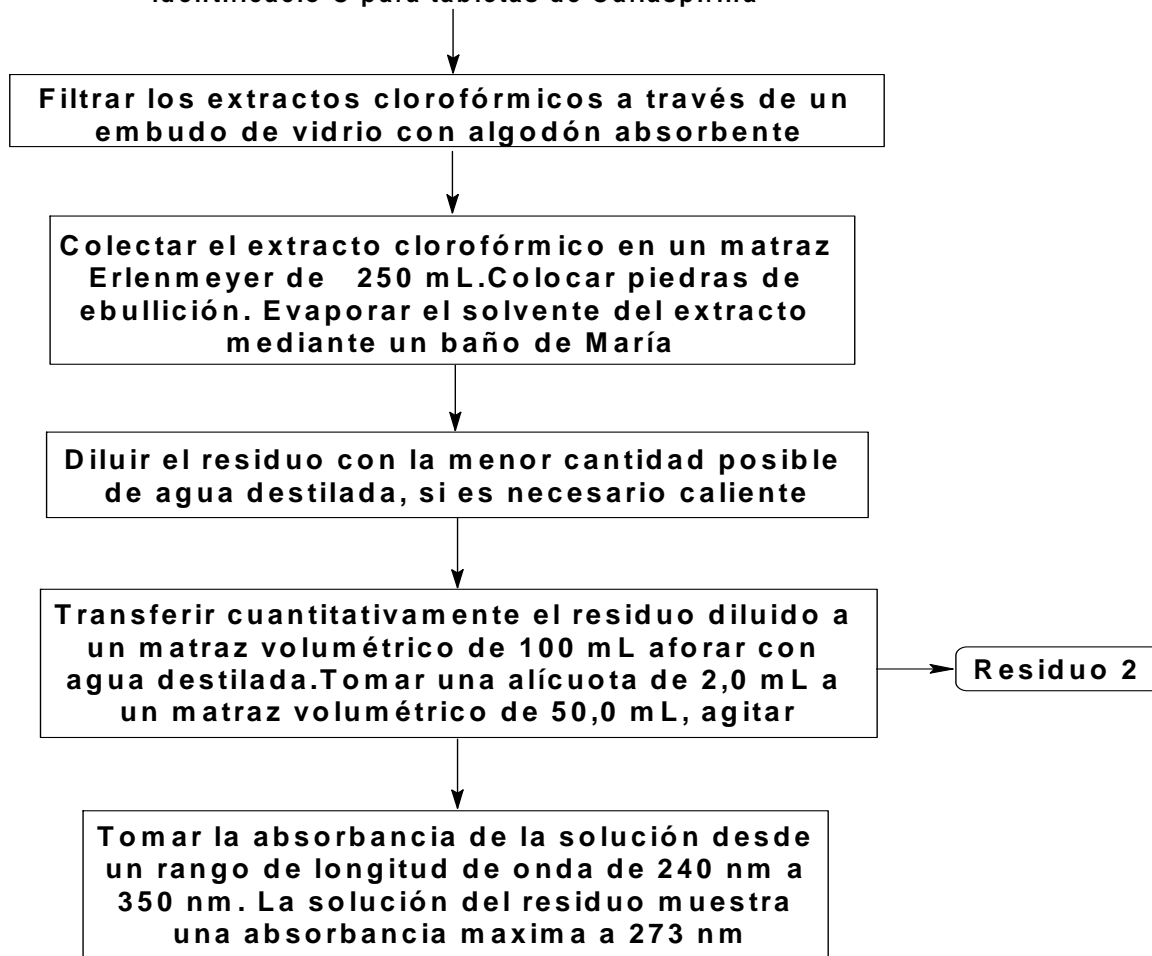
Balanza analítica: Marca: Explorer pro Ohaus; Modelo EP214 C; Alcance máximo: 210 g; División mínima: 0.1 mg.

Espectrofotómetro V: Marca: Shimadzu; Modelo: Hitachi U-1800.

Diagrama de flujo para la prueba de identificación C según la BP 2004



Continuación del diagrama para la prueba de identificación C para tabletas de Cafiaspirina



Tratamiento de residuos

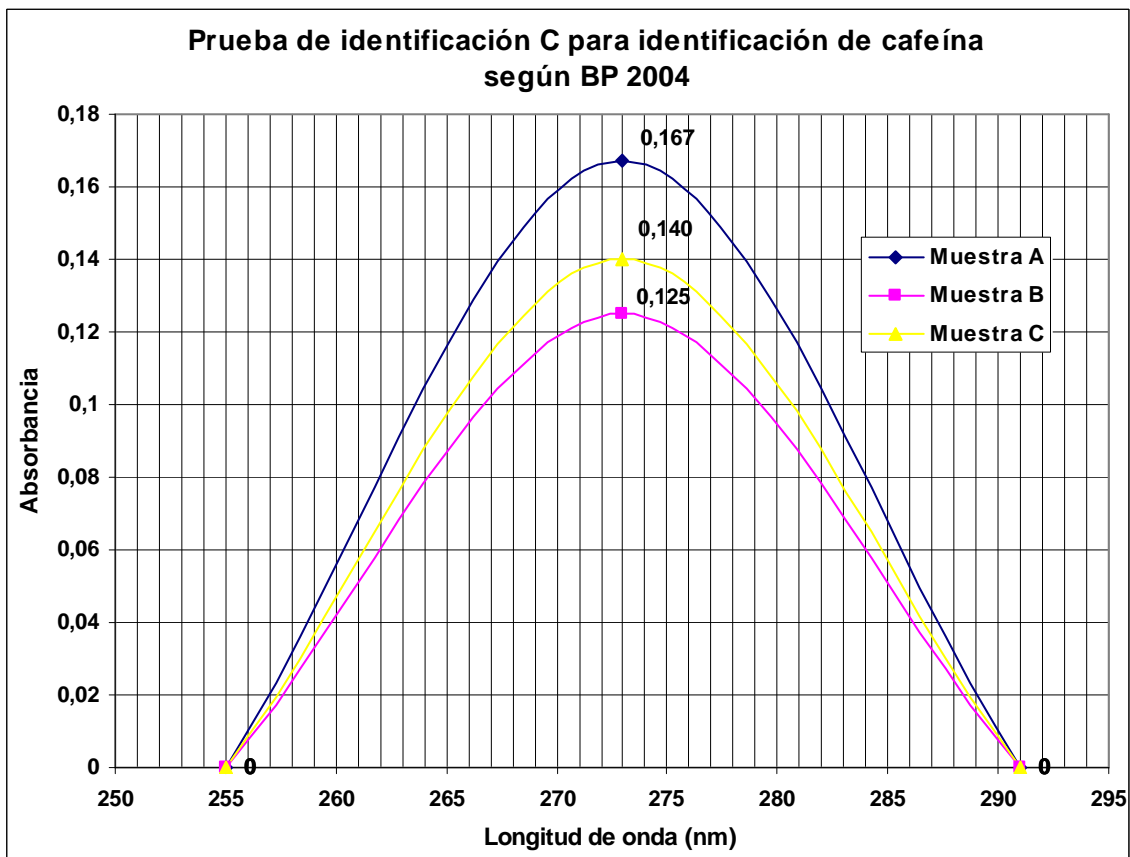
Residuo	Tratamiento
1	Verificar el pH de la solución con papel indicador y neutralizar con solución de NaOH al 10% p/V.
2	Verificar el pH de la solución con papel indicador y neutralizar con solución de HCl al 10% p/V.

Resultados

Se pesaron tres muestras de aproximadamente 0,5 g de polvo de tabletas de cafiaspirina. Se determinaron las longitudes de mayor absorbancia.

Muestra	Masa de la nave con polvo de tab. (g)	Masa de la nave vacía(g)	Peso de la muestra (g)
A	11,4475	10,9497	0,4978
B	12,8985	12,4119	0,4866
C	12,3610	11,8796	0,4814

Longitud de onda (nm)	Muestra A Absorbancia	Muestra B Absorbancia	Muestra C Absorbancia
273	0,167	0,125	0,140



Análisis de resultados

Los resultados muestran claramente que en las 3 muestras analizadas, la absorbancia máxima se determina a una longitud de onda de 273 nm, lo cual concuerda con lo especificado en la monografía para la prueba de identidad C en BP 2004. Por lo tanto el producto cumple con la especificación para la prueba de identificación C.

Propuesta: Tomar una alícuota de 5 mL en lugar de 2 mL para tener lecturas de 0,4 a 0,6 de absorbancia.

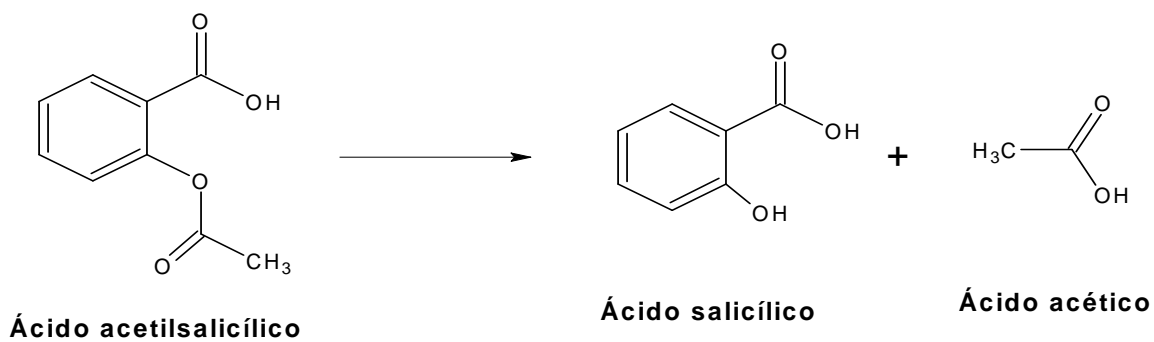
Puntos críticos

Los principales puntos críticos en la prueba de identificación son: el tiempo de agitación, la separación del AAS y de la cafeína, así como la obtención de la mayor cantidad de cafeína recuperada, mediante la extracción por par de disolventes en medio básico, ya que de eso dependerá que los resultados sean reproducibles y confiables.

4.5 Determinación de ácido salicílico

Esta prueba tiene como fundamento determinar la cantidad de ácido salicílico libre generado por la degradación del ácido acetilsalicílico, el cual no deberá de ser mayor a 0,6 %. Para que esto se logre se requiere la formación de un complejo entre el ácido salicílico libre con el Fe^{+3} . Este complejo a diferencia del anterior deberá ser más estable para que la cuantificación sea confiable.

El ácido acetilsalicílico al ser un éster, derivado de un ácido carboxílico es susceptible a sufrir degradación vía hidrólisis. Dando como productos ácido salicílico y ácido acético.



El ácido salicílico se separa mediante una extracción por par de disolventes, como agua y cloroformo. Con la finalidad de que el ácido salicílico forme un complejo de coordinación con el Fe^{+3} . Como se dijo anteriormente, todas las sales de Fe^{+3} , que se disuelven en agua por lo general producen soluciones muy ácidas, de color violeta pálido, el hexaacu ión solamente predomina, si otro ácido añadido da un pH muy ácido, ver reacción en la página 62.¹¹

Equipos:

- Balanza analítica
- Parrilla eléctrica o baño de María

Material:

- Mortero con pistilo
- 2 naves para pesar
- Una espátula cromo-níquel

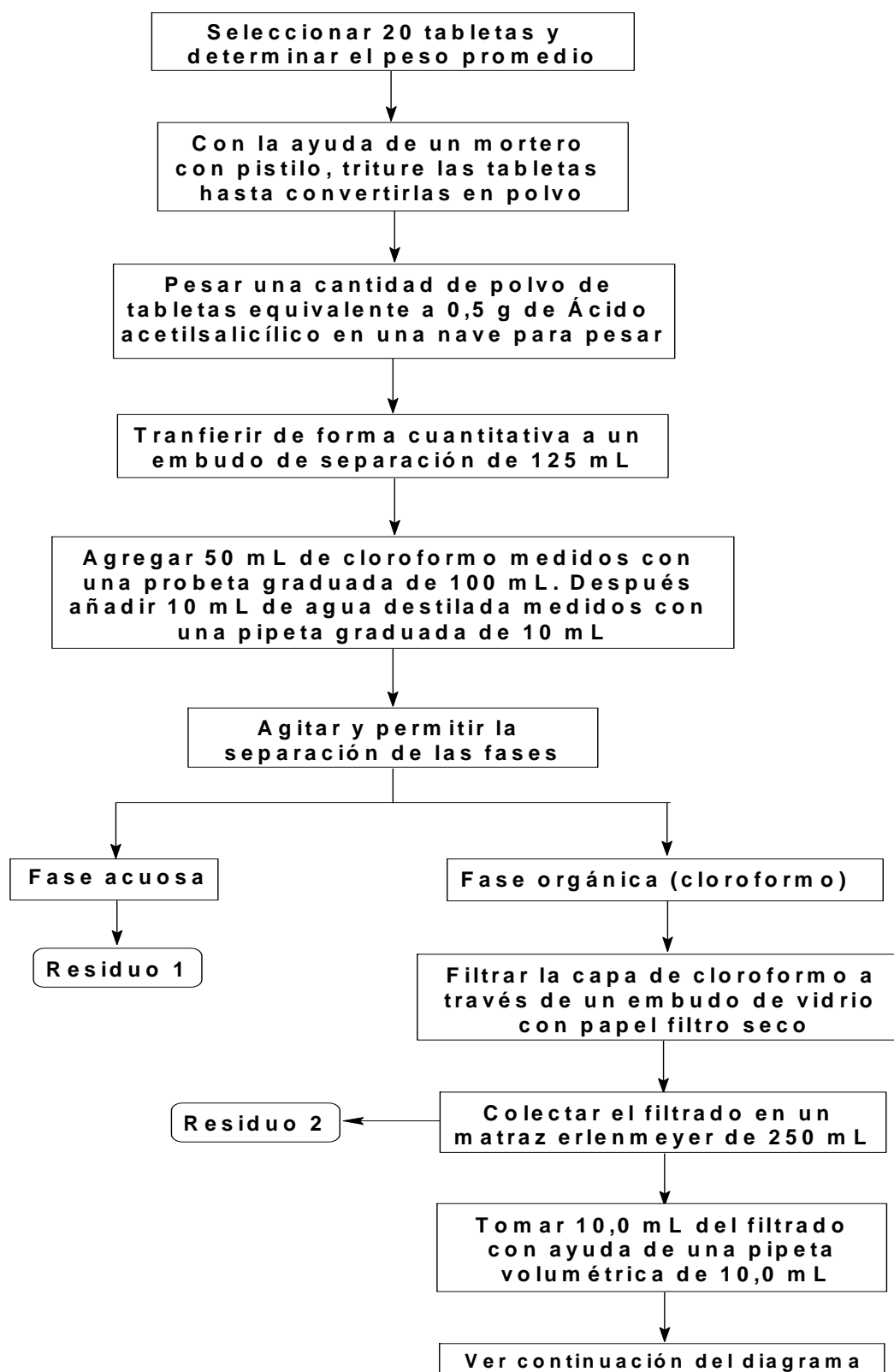
-
- Embudo de separación de 125 mL
 - Anillo metálico
 - 2 probetas graduadas de 100 mL
 - Pipeta graduada de 10 mL
 - 2 matraces Erlenmeyer de 250 mL
 - 2 pipetas volumétricas de 10 mL
 - 2 embudos de vidrio
 - 1 pipeta graduada de 5 mL
 - 1 termómetro
 - 2 matraces volumétricos de 100 mL
 - Un par de tubos de Nessler de 50 mL
 - 3 vasos de precipitados de 250 mL
 - 1 pipeta graduada de 1 mL
 - 1 gradilla
 - 1 pipeta volumétrica de 3 mL
 - 2 matraces volumétricos de 50 mL

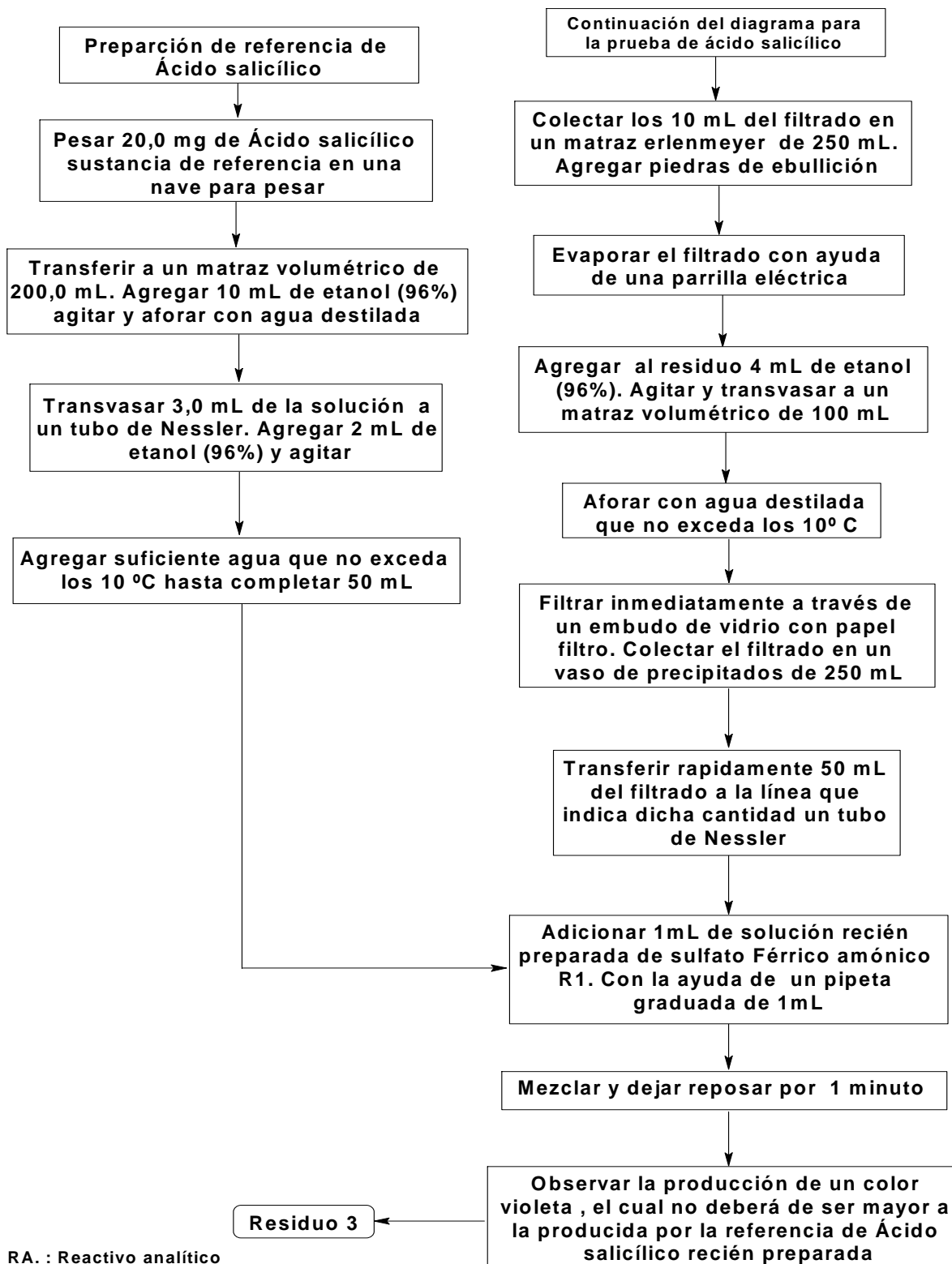
Se utilizaron los siguientes instrumentos:

Balanza analítica: Marca: Explorer pro Ohaus; Modelo EP214 C; Alcance máximo: 210 g; División mínima: 0.1 mg.

Termómetro: Marca: Brannan; Escala: 0 a 50 °C; División mínima: 1°C.

Diagrama de flujo para prueba de ácido salicílico según BP 2004





Tratamiento de residuos

Residuo	Tratamiento
Residuo 1	Verificar el pH de la solución con papel indicador y neutralizar con solución de NaOH 1 N. Desechar al drenaje.
Residuo 2	Recuperar el solvente por destilación en una campana extractora. Disolver el residuo con agua y neutralizar con solución de NaOH 1N, verter al drenaje.
Residuo 3	Neutralizar con solución de NaOH 1 M utilizando como indicador papel medidor de pH. Filtrar la solución a través de un embudo con papel filtro, mandar a confinamiento el papel y el residuo insoluble. Desechar el filtrado al drenaje.

Resultados

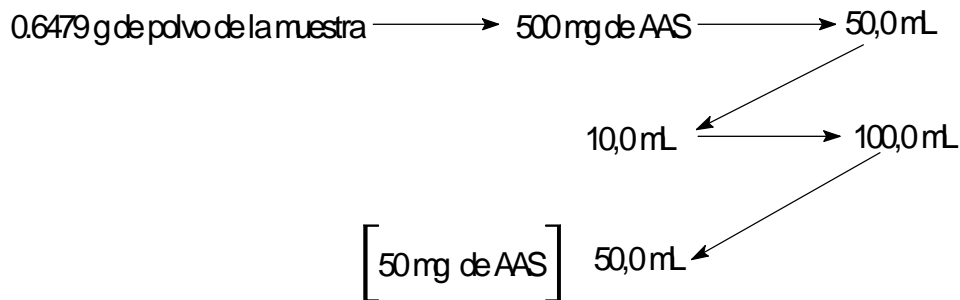
Se pesaron tres muestras del polvo de tabletas de cafiaspirina equivalentes a 500 mg de Ácido acetilsalicílico.

Muestra	Masa de la nave con Polvo de tabletas (g)	Masa de la nave vacía (g)	Masa real de polvo de tabletas (g)	Observaciones
A	16,1861	15,5385	0,6476	Presentó menor coloración que el estándar de ácido salicílico.
B	15,3356	15,9836	0,6480	Presentó menor coloración que el estándar de ácido salicílico.
C	16,1863	15,5384	0,6479	Presentó menor coloración que el estándar de ácido salicílico.

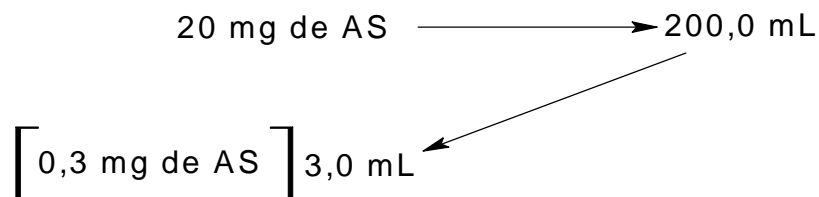
Cálculos

Dado que esta prueba trata de determinar el porcentaje de AS presente en el AAS en la muestra de tabletas de Cafiaspirina de 500 mg, por lo tanto se consideró lo siguiente:

El límite establecido por la PB es de 0.6 % de AS en una muestra de tableta pulverizada equivalente a 500 mg de AAS, lo que deriva lo siguiente:



Esto se compara con 3,0 mL de solución estándar de AS al 0,010 % w/v.



$$50 \text{ mg de AAS} \longrightarrow 100 \%$$

$$0,3 \text{ mg de AS} \longrightarrow X = 0,6\%$$

La solución estándar fue preparada de la siguiente manera:

$$0,0202 \text{ g de AS sustancia de referencia} \left(\frac{99,2 \text{ g de AS}}{100 \text{ g de sustancia de referencia}} \right)$$

$$= 0.0200 \text{ mg de AS}$$

Análisis de resultados

Todas las muestras presentan una coloración menor a la producida por el estándar, debido a que la cantidad de AS se encuentra en menor cantidad lo que produce la variación en cuanto a la intensidad del color violeta, la cual esta directamente proporcional a la cantidad de AS, el cual se coordina al Fe^{+3} . Por lo tanto las tabletas analizadas cumplen con el límite para el ácido salicílico libre, el cual no es mayor o igual al 0,6 % según lo establecido por la BP 2004.

Puntos Críticos

Una variable importante a controlar es la cantidad de etanol en la muestra ya que este provoca un aumento en la velocidad de solvolisis, lo que significa que el agua es utilizado como disolvente, este ataca al AAS, provocando su hidrólisis a AS, provocando un aumento en la coloración violeta pálido.¹⁷

4.6. Prueba de Disolución según PB 2004

Esta prueba consiste en determinar el porcentaje del principio activo disuelto, en un determinado intervalo de tiempo en un volumen dado de medio de disolución bajo condiciones Físicoquímicas especificadas en la monografía. Esto se realiza en las formas farmacéuticas sólidas. La prueba de disolución se requiere para todas las formas farmacéuticas orales sólidas de la farmacopea en las que sea necesaria la absorción del medicamento para que el producto ejerza el efecto deseado. La absorción de un fármaco desde una forma de dosificación sólida tras la administración oral depende de la liberación del principio activo, la disolución o solubilización del fármaco bajo condiciones fisiológicas y la permeabilidad por el sistema gastrointestinal. Se determinará la concentración del Ácido Acetilsalicílico que es el principio activo por espectrofotometría de UV usando como referencia ácido acetilsalicílico de pureza conocida.

Muchos fármacos ácidos tales como el ácido acetilsalicílico son mucho menos solubles en soluciones ácidas que en soluciones alcalinas porque las especies predominantes no disociadas, no pueden interactuar con las moléculas de agua de la misma manera que la forma ionizada, que es fácilmente hidratada.

Introducir el volumen indicado en la monografía del medio de disolución, libre de aire disuelto, en el interior del vaso del aparato. Calentar el medio de disolución entre 36,5° y 37,5°. A menos que se especifique usar una tableta. Cuando el aparato 2 (paletas), es utilizado, permitir que la tableta se hunda en el fondo del vaso antes de la rotación de la paleta, asegurando que las burbujas de aire sean excluidas de la superficie de la tableta. Operar el aparato inmediatamente a la velocidad de rotación especificada en la monografía individual. Tomar muestras a los 45 minutos o en intervalos establecidos o continuamente. Retirar las muestras a partir de un punto medio entre la superficie del medio de disolución y la parte superior de la paleta, a no menos de 10 mm de la pared del vaso. Filtrar las muestras de 36,5° a 37,5° y determinar la cantidad del principio activo presente por el método establecido en la monografía individual. El filtro es inerte, no causa absorción del principio activo de la solución, no contiene materiales extraíbles por el medio de disolución que podrían interferir con los procedimientos analíticos establecidos y tienen un tamaño de poro apropiado.

Repetir la operación completa 5 veces más. El criterio de aceptación es que por cada una de las 6 tabletas probadas la cantidad del principio activo en solución no debe ser menor al 70% de la cantidad declarada, a menos que se especifique otra cosa en la monografía individual, excepto que, si una falla este requerimiento, otras 6 deberán ser probadas individualmente y todas deberán cumplir (criterio BP que como ya se mencionó es diferente a USP y FEUM).

Material:

- Termómetro
- Vaso de precipitados de 1 L
- Probeta graduada de 1 L
- 1 espátula cromo níquel
- 1 nave para pesar
- 2 vasos de precipitados de 100 mL
- 1 agitador de vidrio
- 1 probeta graduada de 50 mL
- 1 Piseta
- 1 matraz volumétrico de 2 L
- 8 matraces volumétricos de 25 mL
- 7 pipetas volumétricas de 2,0 mL
- 7 pro pipeta
- 6 tubos de ensaye de 16 X 75

Reactivos:

- Acetato de sodio Reactivo analítico
- Ácido acético glacial Reactivo analítico
- Ácido acetilsalicílico sustancia de referencia 99,5 % de pureza.

Equipos:

- 1 Espectrofotómetro con lámpara de Deuterio
- Balanza analítica
- Disolutor Vankel
- 6 vasos de disolutor
- 6 paletas de disolutor (Equipo 2)
- 6 jeringas con filtro de teflón
- 1 Potenciómetro
- Cronómetro

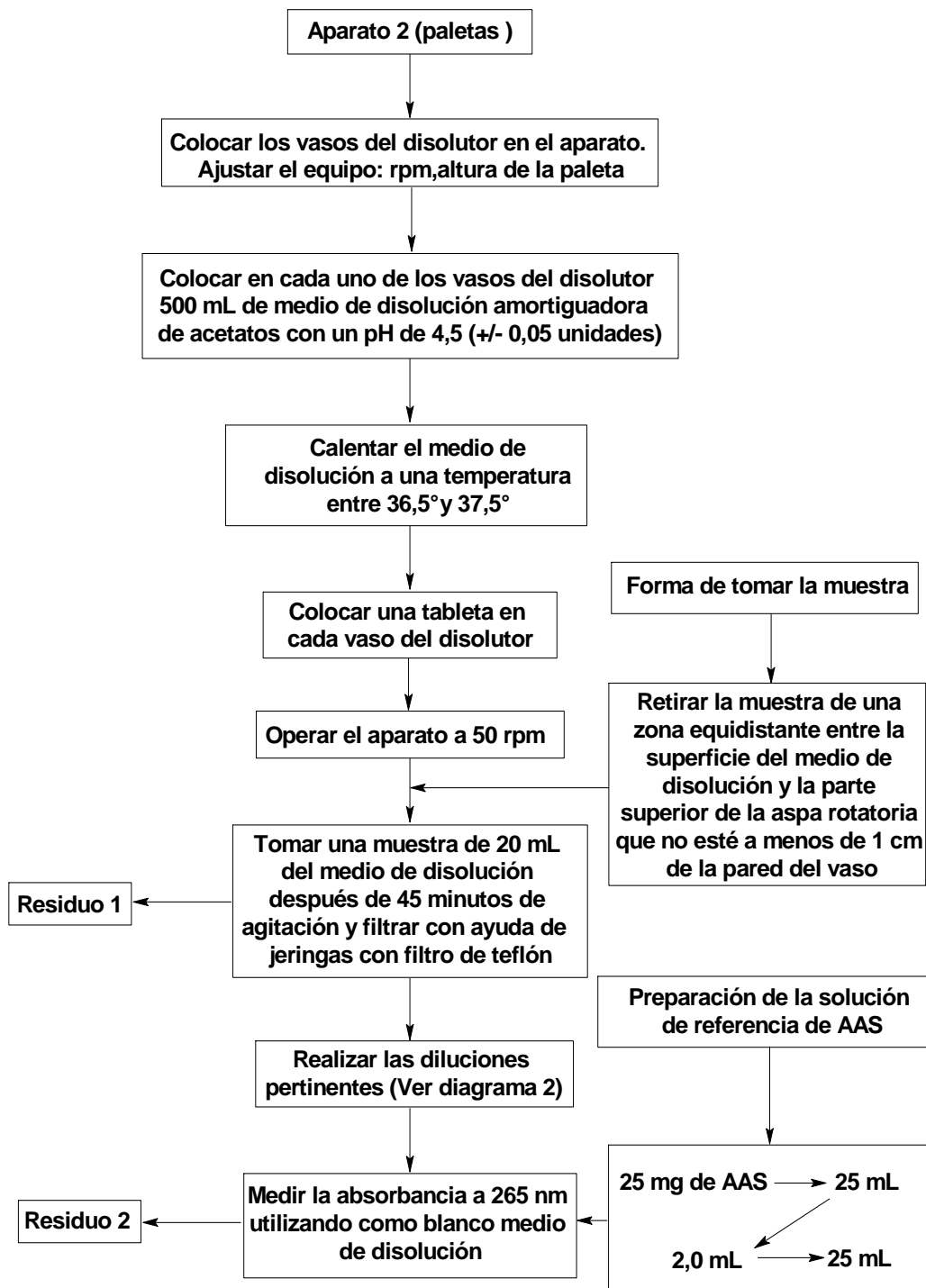
Se utilizaron los siguientes equipos:

Balanza analítica: Marca: Explorer pro Ohaus; Modelo EP214 C; Alcance máximo: 210 g; División mínima: 0.1 mg.

Espectrofotómetro V: Marca: Shimadzu; Modelo: Hitachi U-1800.

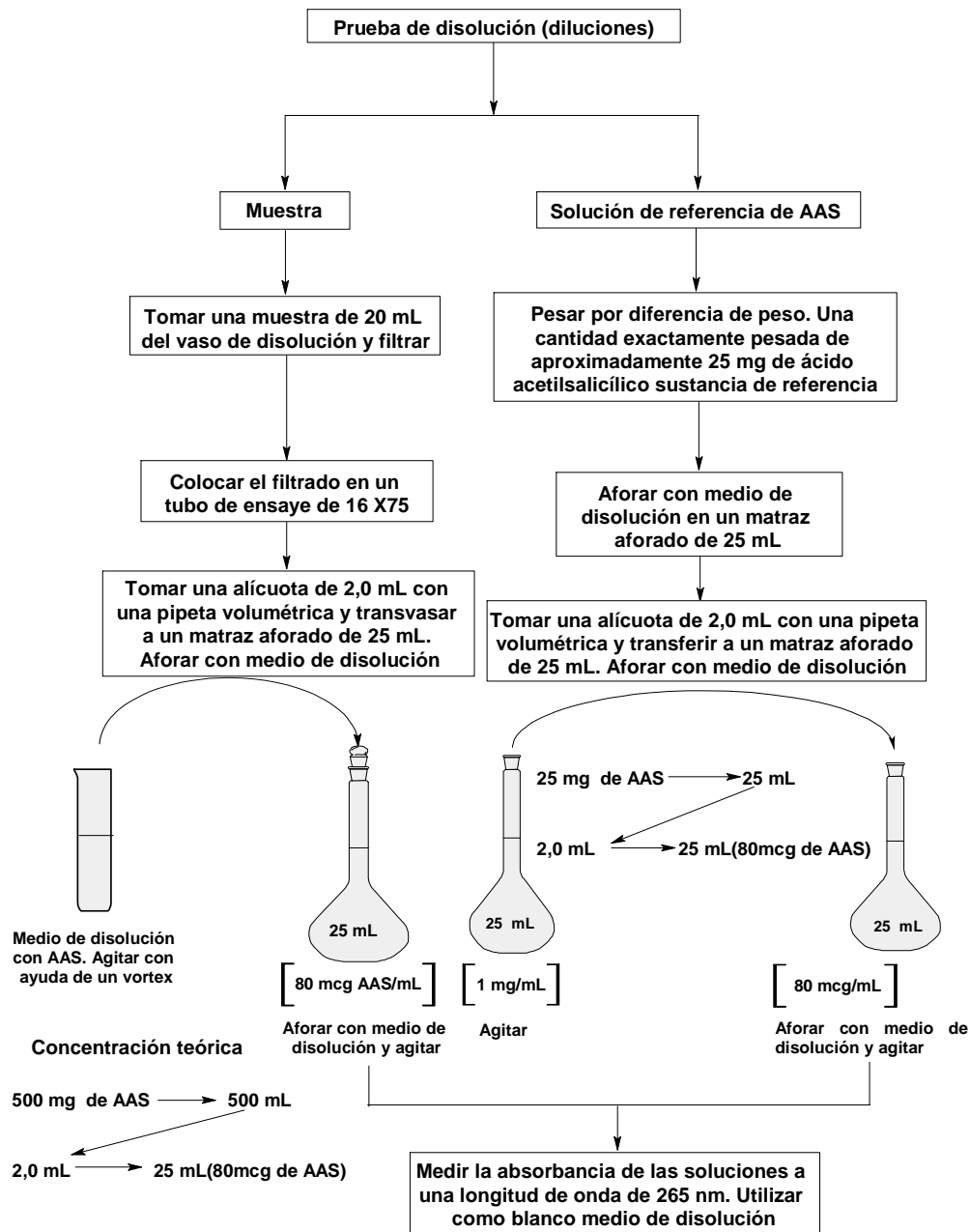
Disolutor Vankel

Diagrama para la prueba de Disolución según la BP 2004



RA: Reactivo analítico

AAS: Ácido acetilsalicílico



mcg: microgramos AAS: Ácido acetilsalicílico RA: Reactivo analítico

Tratamiento de residuos:

Residuo	Tratamiento
Residuo 1 y 2	Colectar todos los residuos y neutralizar con solución de hidróxido de sodio al 10 %. Desechar al drenaje.

Resultados

Ensayo 1 para la prueba de disolución del ácido acetilsalícílico en tabletas de Cafiaspirina

Tabla 1

Número de vaso	Absorbancia			% de Ácido acetilsalícílico disuelto		
	Disolutor 1	Disolutor 2	Disolutor 3	Disolutor 1	Disolutor 2	Disolutor 3
1	0,750	0,699	0,780	99	92	103
2	0,746	0,699	0,788	99	92	104
3	0,751	0,670	0,766	99	88	101
4	0,745	0,715	0,711	98	94	94
5	0,697	0,725	0,722	92	96	95
6	0,732	0,775	0,753	97	102	99

Ensayo 2 para la prueba de disolución del ácido acetilsalícílico en tabletas de Cafiaspirina.

Tabla 2

Número de vaso	Absorbancia		% de Ácido acetilsalícílico disuelto	
	Disolutor 1	Disolutor 3	Disolutor 1	Disolutor 3
1	0,717	0,703	95	93
2	0,703	0,715	93	94
3	0,697	0,725	92	96
4	0,723	0,721	96	95
5	0,721	0,741	95	98
6	0,728	0,739	96	98

Nota: El disolutor No. 2 estaba descompuesto. Por tanto no se realizó en dicho aparato.

Cálculos

Preparación de la solución estándar de AAS

Se pesó por diferencia de pesada el AAS sustancia de referencia, para lo cual se utilizó una nave de pesada cuyos resultados son los siguientes.

Masa en gramos de la nave más AAS sustancia de referencia = 10,8444g

Masa en gramos de la nave vacía = 10,8192

$10,8444 - 10,8192 = 0,0252$ g de AAS sustancia de referencia

0,0252 g de AAS sustancia de referencia $\left(\frac{99,5 \text{ g de AAS}}{100 \text{ g de sustancia de referencia}} \right)$

$\left(\frac{1000 \text{ mg}}{1 \text{ g}} \right) = 25,074 \text{ mg de AAS}$ $\left(\frac{1000 \text{ } \mu\text{g}}{1 \text{ mg}} \right) = 25074 \text{ } \mu\text{g de AAS}$

Se llevó a cabo el siguiente esquema de diluciones:

25 074 μg de AAS \longrightarrow 25,0 mL
2,0 mL \longleftarrow \longrightarrow 25,0 mL [80,2368 $\mu\text{g}/\text{mL}$]

Absorbancia de la solución estándar = 0,759

Ejemplo de los cálculos para determinar la concentración de mg de AAS por tableta para el vaso 1 con absorbancia de 0,750. Cuyo esquema de dilución es el siguiente.

1 Tableta de Cafiaspirina \longrightarrow 500 mL
2,0 mL \longleftarrow \longrightarrow 25,0 mL

Fórmula

$$\left(\frac{\text{Abs}_{\text{problema}}}{\text{Abs}_{\text{referencia}}}\right) \left(\frac{\text{Pesada}_{\text{referencia}}}{1^{\text{er}} \text{ Aforo de la referencia}}\right) \left(\frac{\text{Vol. de la alícuota}_{\text{referencia}}}{2^{\text{do}} \text{ aforo}_{\text{referencia}}}\right)$$

$$\left(\frac{\text{Pureza}_{\text{referencia}}}{100}\right) \left(\frac{\text{Vol. de disolución}}{\text{tableta}}\right) \left(\frac{\text{Aforo}_{\text{muestra}}}{\text{Alícuota}_{\text{muestra}}}\right) = \text{mg de AAS/tableta}$$

$$\left(\frac{\text{mg de AAS}}{\text{Tableta}}\right) \left(\frac{100 \%}{500 \text{ mg de AAS}}\right) = \% \text{ de AAS disuelto}$$

Ejemplo numérico ensayo 1 para el vaso 1 del disolutor 1.

$$\left(\frac{0,750 \text{ Abs}}{0,759 \text{ Abs}}\right) \left(\frac{25,2 \text{ mg de sustancia de referencia}}{25 \text{ mL}}\right) \left(\frac{2,0 \text{ mL}}{25 \text{ mL}}\right)$$

$$\left(\frac{99,5 \% \text{ de pureza del AAS}_{\text{referencia}}}{100}\right) \left(\frac{500 \text{ mL}}{\text{Tableta}}\right) \left(\frac{25 \text{ mL}}{2,0 \text{ mL}}\right) = 495,5335$$

=495,5 mg de AAS/Tableta

$$495,5 \text{ mg de AAS} \left(\frac{100 \%}{500 \text{ mg de AAS}}\right) = 99,1 \% = 99 \% \text{ de AAS disuelto}$$

Prueba de disolución ensayo 2

Preparación de la solución estándar de AAS

Se pesó por diferencia de pesada el AAS sustancia de referencia, para lo cual se utilizó una nave de pesada cuyos resultados son los siguientes.

Masa en gramos de la nave más AAS - sustancia de referencia = 10.8365g

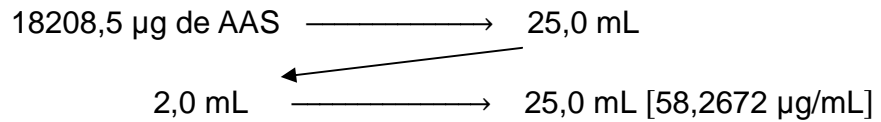
Masa en gramos de la nave vacía = 10.8182g

10,8365 - 10,8182= 0,0183 g de AAS sustancia de referencia.

$$0,0183 \text{ g de AAS sustancia de referencia} \left(\frac{99,5 \text{ g de AAS}}{100 \text{ g de sustancia de referencia}}\right) \left(\frac{1000\text{mg}}{1\text{g}}\right)$$

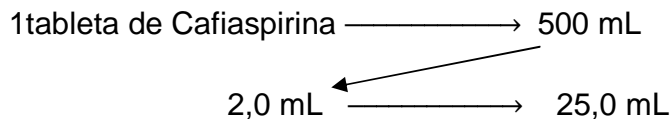
$$=18,2085 \text{ mg de AAS} \left(\frac{1000 \mu\text{g}}{1 \text{ mg}} \right) = 18208,5 \mu\text{g de AAS}$$

Se llevó a cabo el siguiente esquema de diluciones:



Absorbancia de la solución estándar = 0,551

Ejemplo de cálculos para determinar la concentración de mg de AAS por tableta para el vaso 1 con absorbancia de 0,717. Cuyo esquema de disolución fue el siguiente:



Fórmula

$$\left(\frac{\text{Abs}_{\text{problema}}}{\text{Abs}_{\text{referencia}}} \right) \left(\frac{\text{Pesada}_{\text{referencia}}}{1^{\text{er}} \text{ Aforo de la referencia}} \right) \left(\frac{\text{Vol. de la alícuota}_{\text{referencia}}}{2^{\text{do}} \text{ aforo}_{\text{referencia}}} \right)$$

$$\left(\frac{\text{Pureza}_{\text{referencia}}}{100} \right) \left(\frac{\text{Vol. de disolución}}{\text{tableta}} \right) \left(\frac{\text{Aforo}_{\text{muestra}}}{\text{Alícuota}_{\text{muestra}}} \right) = \text{mg de AAS/tableta}$$

$$\left(\frac{\text{mg de AAS}}{\text{Tableta}} \right) \left(\frac{100 \%}{500 \text{ mg de AAS}} \right) = \% \text{ de AAS disuelto}$$

Ejemplo numérico ensayo 2 para el vaso 1 del disolutor 1

$$\left(\frac{0,717 \text{ Abs}}{0,551 \text{ Abs}} \right) \left(\frac{18,3 \text{ mg de sustancia de referencia}}{25 \text{ mL}} \right) \left(\frac{2,0 \text{ mL}}{25 \text{ mL}} \right)$$

$$\left(\frac{99,5 \% \text{ de pureza del AAS}_{\text{referencia}}}{100} \right) \left(\frac{500 \text{ mL}}{\text{Tableta}} \right) \left(\frac{25 \text{ mL}}{2,0 \text{ mL}} \right) = 473,8836$$

=473,9 mg de AAS/Tableta

$$473,9 \text{ mg de AAS} \left(\frac{100 \%}{500 \text{ mg de AAS}} \right) = 94,8 \% = 95 \% \text{ de AAS disuelto}$$

Análisis de resultados

Los resultados muestran que los porcentajes obtenidos para el ácido acetilsalicílico disuelto en cada una de las tabletas sujetas de análisis es superior al 70 %, por lo tanto el producto cumple con la especificación para la prueba de disolución según el límite que especifica la BP 2004 en el apéndice XII E para la prueba de disolución usando el aparato 2.

4.7. Valoración para cafeína en tabletas de Cafiaspirina

Esta determinación se fundamenta en la extracción de la cafeína del ácido acetilsalicílico y demás excipientes de las tabletas de cafiaspirina, con el propósito de solo cuantificar la cantidad de cafeína contenida por tableta de cafiaspirina, para lo cual se determinará mediante la A (1%,1cm), ya que la cafeína absorbe en el ultravioleta, debido a su estructura la cual presenta un grupo cromóforo.

En esta determinación se propondrá un procedimiento propuesto para evitar un mayor gasto de disolvente, se colocarán los dos diagramas, el propuesto y el indicado por BP 2004.

Espectrometría de absorción ultravioleta y visible

La absorbancia, A, de una solución se define como el logaritmo en base 10 del recíproco de la transmitancia, T, para la luz monocromática, y se expresa por la ecuación:

$$A = \log_{10} \left(\frac{1}{T} \right) = \log_{10} \left(\frac{I_0}{I} \right)$$

Dónde:

I = Intensidad de la luz monocromática transmitida.

I₀ = La intensidad de la luz incidente monocromática.

$$T = \frac{I}{I_0}$$

En ausencia de otros factores fisicoquímicos, la medición de la absorbancia (A) es proporcional a la longitud de la trayectoria (d) través de la cual pasa la luz y a la concentración (c) de la sustancia, de acuerdo con la expresión:

$$A = \epsilon cd$$

Donde ϵ es la absorptividad molar cuando d se expresa en cm y c en moles por litro.

La expresión $A(1\%, 1\text{ cm})$ representa la absorbancia específica de una sustancia disuelta se refiere a la absorbancia de una solución al 1,0% p / v en una celda de 1 cm medida a una determinada longitud de onda de manera que.

$$A(1\%, 1\text{ cm}) = 10\epsilon/M$$

Donde M es el peso molecular de la sustancia a ser analizada. La absorbancia específica es por tanto la absorbancia teórica de una capa de 1cm de una solución al 1% w / v de un soluto absorbente, su valor en una determinada longitud de onda en un disolvente dado, es una propiedad del soluto.

A menos que se indique lo contrario, medir la absorbancia a la longitud de onda establecida utilizando una celda de 1 cm de 19° C a 21° C. A menos que especifique otra cosa, llevar a cabo las mediciones con referencia al disolvente o mezcla de solventes utilizados para preparar la solución a ser analizada.

En la medición de la absorbancia de una solución a determinada longitud de onda, la absorbancia de la celda de referencia y el contenido no debe exceder de 0,4 y es preferiblemente que sea no menor a 0,2, cuando es medido con referencia al aire a la misma longitud de onda. Graficar el espectro de absorción con la absorbancia o de la función de la absorbancia en el eje de las ordenadas contra la longitud o la función de onda como eje de las abscisas.¹³

Procedimiento indicado por BP 2004

Equipos

- Espectrofotómetro con lámpara de deuterio
- Balanza analítica
- Rotaevaporador
- Celda de cuarzo de 1 cm

Material

- Mortero con pistilo
- Nave para pesar
- Espátula cromo-níquel
- Matraz volumétrico de 250 mL
- Embudo de vidrio con papel filtro
- Pipeta volumétrica de 10 mL
- Embudo de separación de 250 mL
- Pipeta graduada de 10 mL
- 2 vaso de precipitados de 100 mL
- Probeta graduada de 50 mL
- Embudo de vidrio con algodón absorbente
- 2 anillos metálicos
- Matraz bola de 250 mL
- Matraz volumétrico de 100 mL

-
- Piseta
 - Vaso de precipitados de 250 mL

Reactivos

- Hidróxido de sodio reactivo analítico
- Cloroformo reactivo analítico
- Agua destilada

Procedimiento propuesto y realizado experimentalmente

Equipos

- Espectrofotómetro con lámpara de deuterio
- Balanza analítica
- Parrilla eléctrica
- Celda de cuarzo de 1 cm

Material

- Mortero con pistilo
- Nave para pesar
- Espátula cromo-níquel
- Matraz volumétrico de 250 mL
- Embudo de vidrio con papel filtro
- Embudo de vidrio con algodón absorbente
- Pipeta volumétrica de 10 mL
- Embudo de separación de 250 mL

-
- Pipeta graduada de 10 mL
 - 2 vasos de precipitados de 100 mL
 - Probeta graduada de 50 mL
 - 2 anillos metálicos
 - Matraz erlenmeyer de 250 mL
 - Matraz volumétrico de 50 mL
 - Vaso de precipitados de 250 mL
 - Piseta

Se utilizaron los siguientes equipos:

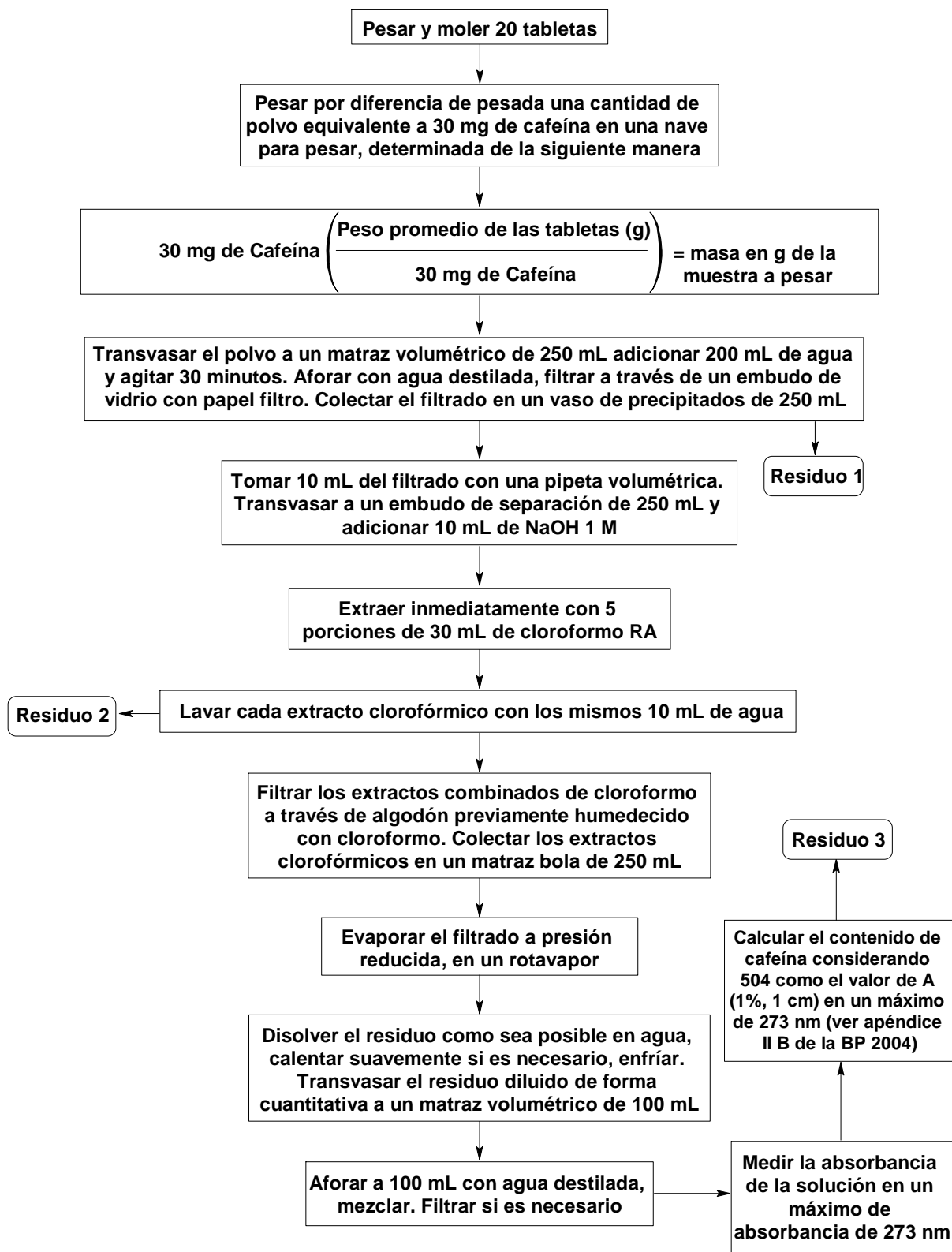
Balanza analítica: Marca: Explorer pro Ohaus; Modelo EP214 C; Alcance máximo: 210 g; División mínima: 0.1 mg.

Espectrofotómetro V: Marca: Shimadzu; Modelo: Hitachi U-1800.

JUSTIFICACIÓN DEL MÉTODO PROPUESTO

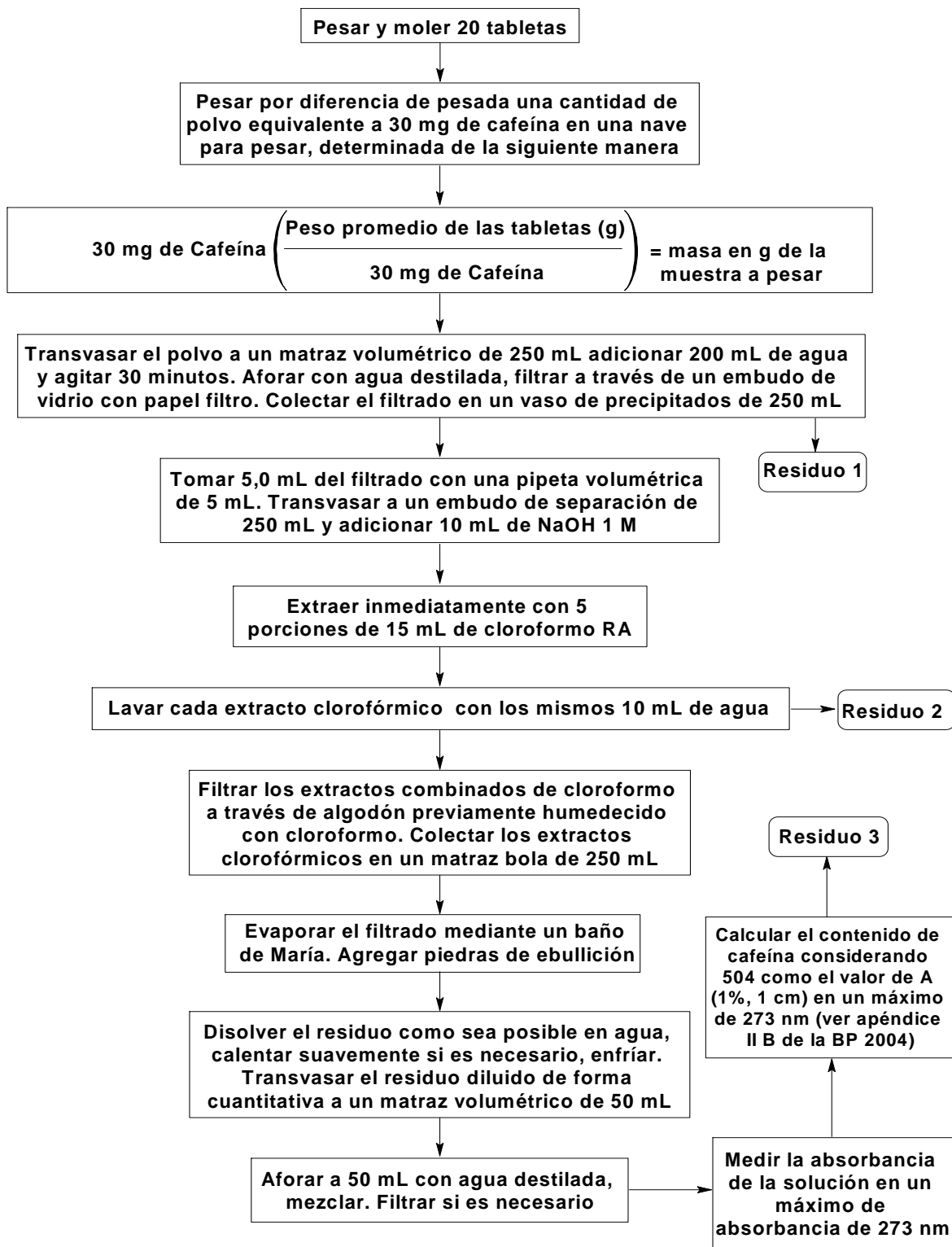
El método propuesto es justificado por que la cafeína tiene una solubilidad de 1 g en 6 mL de cloroformo¹, Además se preservó la proporción entre la cantidad de cafeína a ser extraída, mediante la alícuota y el volumen de cloroformo utilizado en la extracción.

Valoración de Cafeína en tabletas de Cafiaspirina según la BP 2004



RA : Reactivo analítico

Valoración de Cafeína en tabletas de Cafiaspirina según BP 2004, procedimiento propuesto y realizado en la parte experimental.



RA : Reactivo analítico

Tratamiento de residuos

Residuo	Tratamiento
1 y 2	Verificar el pH y neutralizar con solución de NaOH 1N. Desechar al drenaje directamente con abundante agua,
3	Verificar el pH y desechar en el drenaje.

Resultados

Muestra	Peso de la nave con muestra (g)	Peso de la nave vacía(g)	Peso de la muestra (g)	Absorbancia	mg de cafeína/Tab
A	13,0343	12,3752	0,6591	0,564	27,5
B	12,8713	12,2959	0,5754	0,494	27,6
C	12,3179	11,6524	0,6655	0,571	27,6

Cálculos:

Se consideró tomar el valor de 504 de absorbancia como el valor de A (1%, 1cm) según lo especificado en BP 2004. Por lo tanto se deduce lo siguiente:

$$\left(\frac{1 \text{ g}}{100 \text{ mL}}\right) \left(\frac{1000 \text{ mg}}{1 \text{ g}}\right) = 10 \text{ mg/mL} \longrightarrow 504 \text{ Absorbancia}$$

Para calcular la cantidad de cafeína contenida en las tabletas de Cafiaspirina se considera el siguiente esquema de diluciones.

Se requiere pesar una cantidad de polvo de tableta equivalente a 30 mg tomando 0,6479 g como el peso promedio de las tabletas.

$$30 \text{ mg de cafeína} \left(\frac{0,6479 \text{ g de polvo de tableta}}{30 \text{ mg de cafeína}}\right) = 0,6479 \text{ g de polvo de tableta}$$

Equivale a 30 mg de cafeína \longrightarrow 250 mL
5,0 mL \longleftarrow \longrightarrow 50 mL

Para la muestra A

$$\left(\frac{0,564 \text{ Abs}}{504 \text{ Abs}}\right) \left(\frac{10 \text{ mg de cafeína}}{1 \text{ mL}}\right) \left(\frac{250 \text{ mL}}{0,6591 \text{ g}}\right) \left(\frac{50 \text{ mL}}{5 \text{ mL}}\right) (0,6479 \text{ g}) =$$
$$=27,5007 \text{ mg de Cafeína} = 27.5 \text{ mg de Cafeína/Tableta}$$

Análisis de resultados

Los resultados muestran que la cantidad de cafeína presente en las tabletas de Cafiaspirina analizadas cumple con la especificación de BP 2004, ya que esta establece un rango entre 27,5 a 32,5 mg de cafeína por tableta.

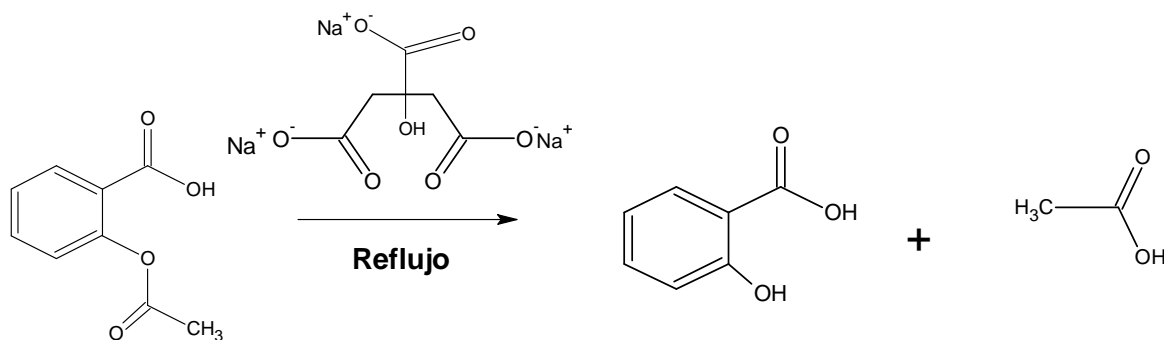
Puntos críticos

En esta determinación el punto crítico es el proceso de extracción por par de disolvente, ya que en este paso se trata de concentrar la cafeína en la fase clorofórmica, y separar del AAS y del resto de los excipientes de la tableta. También es importante el tener en cuenta que una vez evaporado el disolvente del extracto, este debe de transvasarse de forma cuantitativa, para garantizar que el contenido de cafeína determinada, sea exacta, precisa y reproducible.

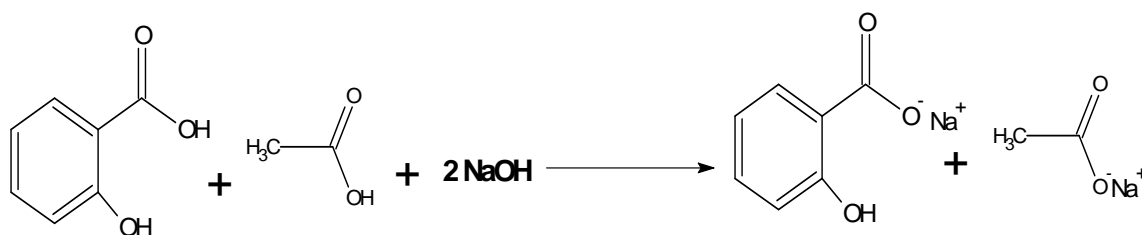
4.8. Valoración de Ácido acetilsalicílico

El fundamento de esta determinación se basa en una reacción ácido base en medio acuoso entre el ácido salicílico y el NaOH, para ello se realizará una titulación directa, utilizando como indicador a la fenolftaleína.

El ácido acetilsalicílico se pone a reflujo en presencia de citrato de sodio, para provocar una hidrólisis independiente del pH el cuál actúa como agente hidrotrópico, que facilita la solubilización del ácido salicílico en agua. La reacción involucrada se ilustra a continuación.



Dado que en solución se encuentran presentes el ácido salicílico, el ácido acético y la cafeína, al agregar el hidróxido de sodio, al ser una base fuerte, esta reacciona primero el ácido más fuerte que es el ácido salicílico, de acuerdo a que su pKa que es de 2,98. Posteriormente el hidróxido de sodio reacciona con el ácido acético con un pKa de 4,74.



Material

- 3 Parrillas eléctricas
- 3 matraces bola de 250 mL
- 3 condensadores
- 3 pares de mangueras
- 1 bureta de 25 mL
- 6 naves para pesada
- 1 espátula
- Mortero con pistilo
- Probeta graduada de 20 mL
- Pipeta graduada de 1 mL
- 2 vasos de precipitados de 100 mL

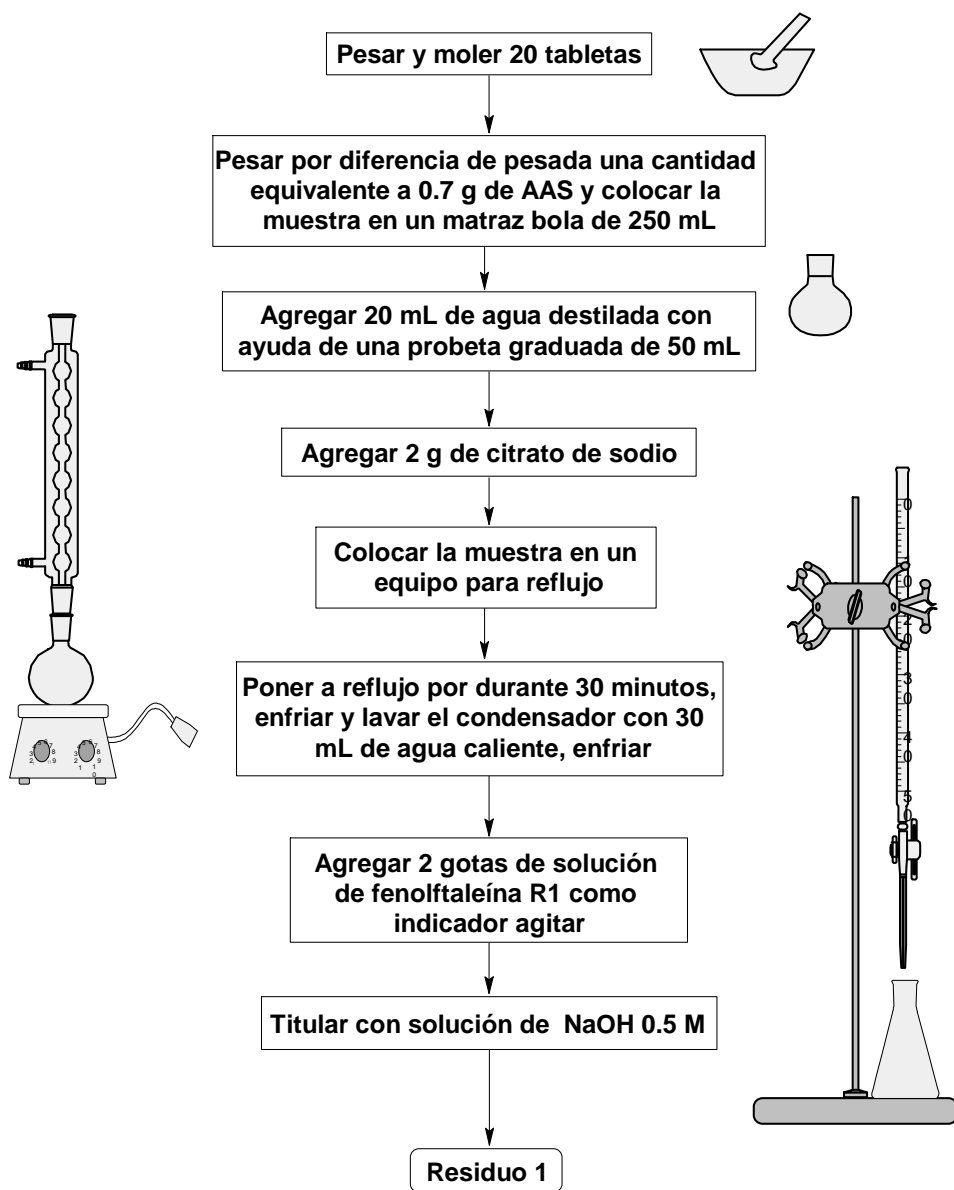
Se utilizó la siguiente balanza.

Balanza analítica: Marca: Explorer pro Ohaus; Modelo EP214 C; Alcance máximo: 210 g; División mínima: 0.1 mg.

Reactivos

- Solución de NaOH 0,5 M
- Citrato de sodio R.A
- Solución indicadora de fenolftaleína

Valoración de ácido acetilsalicílico en tabletas de cafiaspirina según BP 2004



Cada mL de solución de NaOH 0.5 M equivale a 45.04 mg de AAS

Tratamiento de residuos

Residuo	Tratamiento
1	Desechar al drenaje.

Resultados

Valoración de la solución de HCl 0,5 M

Muestra	Masa de la nave con Na ₂ CO ₃ (g)	Masa de la nave vacía (g)	Masa de la muestra (g)	Volumen de HCl (mL)	Volumen corregido (mL)	Normalidad (N)
A	11,6057	10,9421	0,6636	19,15	19,1	0,6555 N
B	11,3487	10,7784	0,5703	16,5	16,45	0,6541N
C	10,9037	10,3722	0,5315	15,35	15,3	0,6554N
D	11,3449	10,7786	0,5663	16,3	16,25	0,6575 N
Blanco	0,05 mL				Media	0,6556 N
					Desviación estándar	1,4033X10 ⁻³
					C.V	0,214

Valoración de la solución de NaOH 0,5 M

Muestra	Vol de NaOH (mL)	Volumen de HCl 0,6556 N (mL)	Normalidad
A	20	16,6	0,5441
B	20	16,6	0,5441

Determinación de ácido acetilsalicílico en tabletas de cafiaspirina de 500 mg

Masa de la nave con muestra (g)	Masa de la nave Vacía (g)	Masa de la muestra (g)	Volumen de NaOH gastados (mL)	Volumen de NaOH (mL) corregido	mg de AAS/Tab
12,5212	11,6516	0,8696	13,9	13,8	503,9
12,5794	11,6514	0,9280	14,8	14,7	503,0
12,5513	11,6557	0,8956	14,3	14,2	503,5
Blanco	0,1 mL			media	503,5
				Desviación estándar	0,4509
				CV	0,0896

Cálculos

$$13,8 \text{ mL de NaOH} \left(\frac{0,5441 \text{ moles de NaOH}}{1000 \text{ mL}} \right) \left(\frac{45,04 \text{ mg de AAS}}{0,0005 \text{ moles de NaOH}} \right) \left(\frac{0,6479 \text{ g}}{0,8696 \text{ g}} \right)$$

$$=503,9351 \text{ mg de AAS}= 503,9 \text{ mg de AAS/Tableta}$$

Análisis de resultados

Los resultados muestran que la cantidad de AAS calculada en las muestras de las tabletas de cafiaspirina cumplen con la especificación de BP 2004, sin embargo hay que tomar en cuenta que en la monografía se considera una presentación de 350 mg de AAS por tableta, en el mercado no se cuenta con la presentación de 350 mg de AAS sino con presentación de 500 mg de AAS por tableta, por lo tanto se consideró el límite de AAS por tableta para tabletas de AAS de 500 mg.

5. CONCLUSIONES

Conclusión

El desarrollo de esta práctica presenta algunos puntos a considerar:

- La mayoría de los reactivos se encuentran disponibles dentro del laboratorio de análisis de medicamentos, razón por la cual es posible la realización de esta propuesta de práctica.
- La Cafeína se determina según la BP 2004 mediante el uso del dato compendial A (1%, 1cm) y aunque los espectrofotómetros y balanzas con las que cuentan en el laboratorio 1-E no llevan un programa de calibración, el objetivo es enseñarle al alumno de forma práctica y teórica su empleo en las determinaciones cuantitativas.

Pese a las consideraciones anteriores, es factible la realización de la propuesta de análisis de tabletas de cafiaspirina según BP 2004, dado que el laboratorio de análisis de medicamentos cuenta en general con la mayoría de los reactivos y equipos necesarios para llevar a cabo este proceso.



Anexos

Anexo 1

Preparación de reactivos

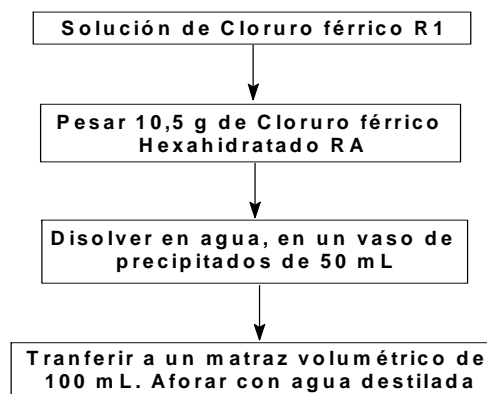
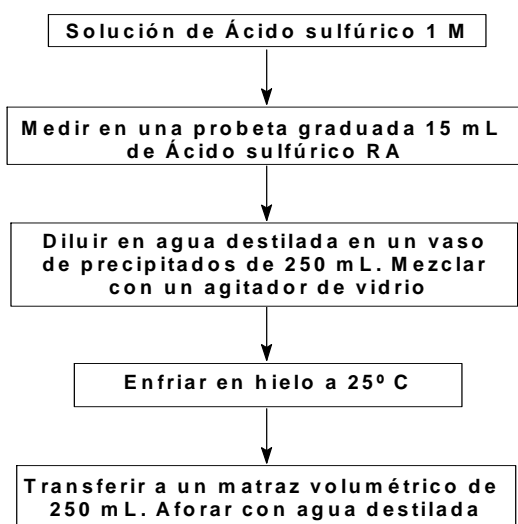
Para esta determinación se prepararon las siguientes soluciones según lo indicado por la B.P 2004.

Prueba de identificación A

Solución de H₂SO₄ 1M. Para 1L de solución

60 mL de H₂SO₄ R.A. → 1000 mL de agua, por lo tanto para preparar 250 mL;

15 mL de H₂SO₄ R.A. → 250 mL de agua



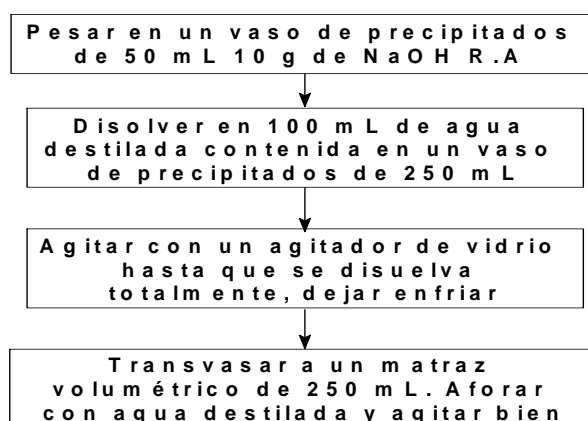
RA: Reactivo Analítico

Anexo1

Preparación de solución de NaOH 1M

Para preparar 1000 mL de solución de NaOH 1M se necesita pesar 40 g de NaOH reactivo analítico y aforar a 1000 mL.

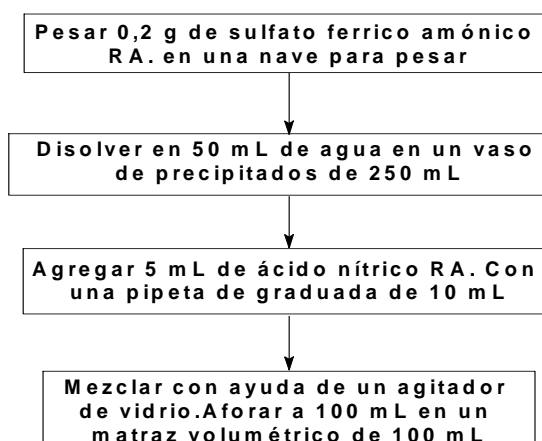
40 g de NaOH R.A. \longrightarrow 1000 mL de agua. Por lo tanto, para preparar 250 mL;
10 g de NaOH R.A. \longrightarrow 250 mL de agua



R A. Reactivo analítico

Prueba de ácido salicílico según BP 2004

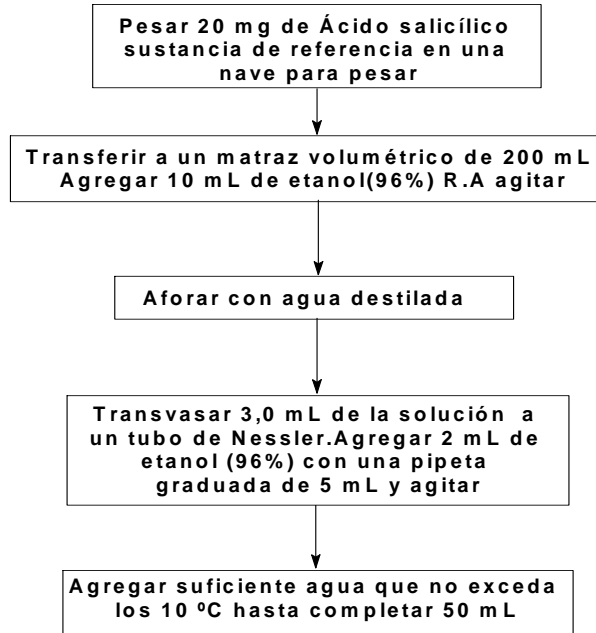
Solución R1 de sulfato férrico amónico según BP 2004, para la prueba de ácido salicílico



RA. : Reactivo analítico

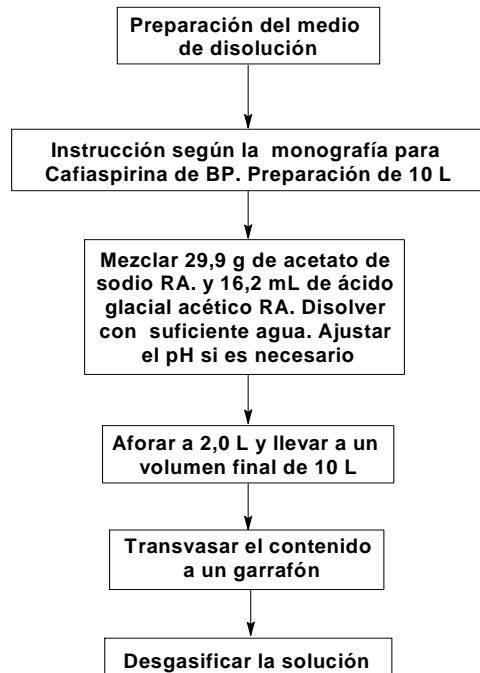
Anexo 1

Preparación de solución de referencia para ácido salicílico para la prueba de ácido salicílico según BP 2004.



RA. : Reactivo analítico

Preparación del medio de disolución para la prueba de disolución según BP 2004.



RA: Reactivo analítico

AAS: Ácido acetilsalicílico

Anexo 1

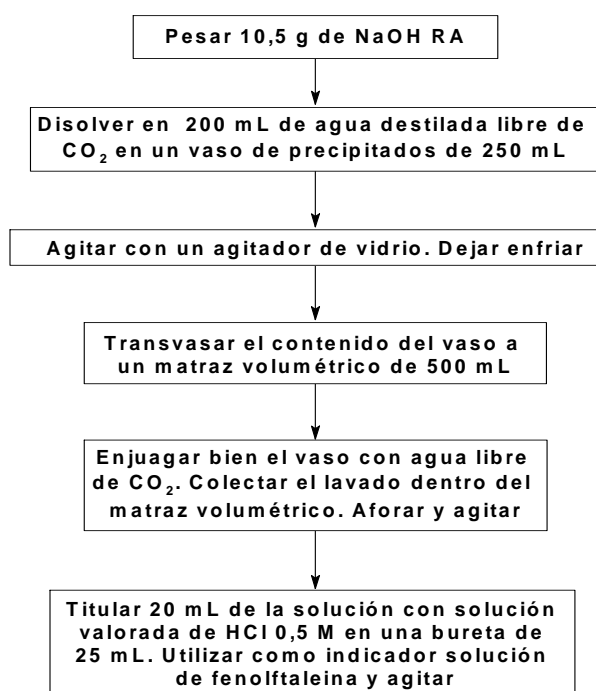
Preparación de solución valorada de NaOH 0,5 M según BP 2004

Para una solución 1 M de NaOH se requiere pesar 42 g de NaOH RA . Aforar a 1000 mL. Con agua destilada libre de CO₂.

Para realizar 1000 mL de solución de NaOH 0,5 M

21 g de NaOH R.A. → 1000 mL de agua, por lo tanto para preparar 500 mL;

10,5 g de NaOH R.A. → 500 mL de agua



RA. Reactivo analítico

Anexo 1

Preparación de HCl 0,5 M

Para preparar 1000 mL de solución 1 M de HCl se necesita medir 85 mL de HCl RA.

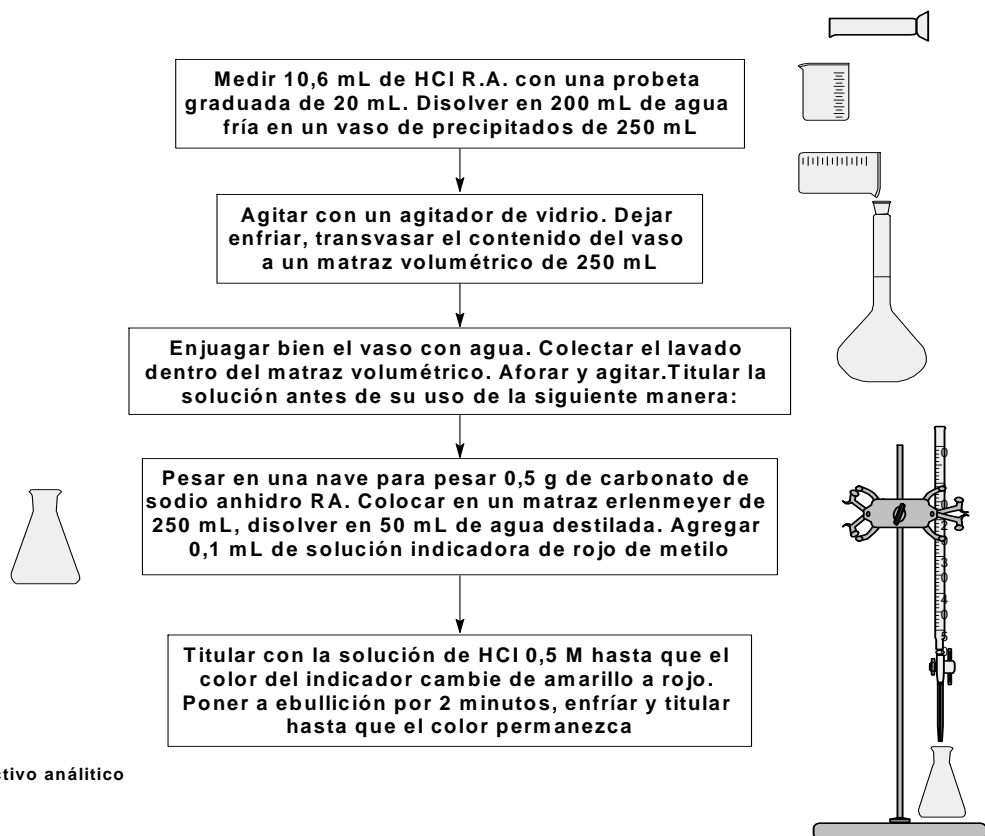
1 M \longrightarrow 85 mL de HCl R.A.

0,5 M \longrightarrow 42,5 mL de HCl R.A.

Por lo tanto para preparar 250 mL de solución 0,5 M de HCl, necesitamos lo siguiente:

42,5 mL de HCl R.A. \longrightarrow 1000 mL de agua

10,6 mL de HCl R.A. \longrightarrow 250 mL de agua



Anexo 2

Propiedades fisicoquímicas y efectos a la salud de los reactivos utilizados en las determinaciones para tabletas de cafiaspirina de 500 mg según BP 2004

Acetato de sodio trihidratado $C_2H_3O_2Na \cdot 3H_2O$, PM. 136.08 g/mol

Descripción	Cristales transparentes o gránulos, se convierte en anhidro a 120 °C.
Solubilidad	Muy soluble en agua y soluble en alcohol.
Incompatibilidades	Agentes oxidantes fuertes
Efectos para la salud	Inhalación: Puede ser nocivo si se inhala. Puede provocar una irritación en el tracto respiratorio. Piel: Puede ser nocivo si es absorbido por la piel. Puede provocar una irritación de la piel. Ojos: Puede provocar una irritación en los ojos. Ingestión: Puede ser nocivo si es tragado.

Ácido acético glacial $C_2H_4O_2$ PM. 60,05 g/mol

Descripción	Líquido olor acre, con punto de ebullición 118 °C. Es un excelente solvente para muchos compuestos orgánicos, también disuelve fósforo, azufre y ácidos halógenos. Débilmente ionizado en soluciones acuosas, pKa 4,74.
Solubilidad	Miscible en agua, alcohol, glicerol, éter y tetracloruro de carbono. Prácticamente insoluble en disulfuro de carbono
Incompatibilidades	Carbonatos, hidróxidos, muchos óxidos y fosfatos.
Efectos para la salud	Inhalación: Dolor de garganta, tos, jadeo, dificultad respiratoria. Piel: Enrojecimiento, dolor, graves quemaduras cutáneas, provoca quemadura en piel. Ojos: Dolor, enrojecimiento, visión borrosa, quemaduras profundas graves. Ingestión: Dolor de garganta, sensación de quemazón del tracto digestivo, dolor abdominal, vómitos, diarrea.

Anexo 2

Ácido clorhídrico, HCl, PM 36,46 g/mol

Descripción	Líquido color amarillo o incoloro con un olor penetrante, la disolución acuosa grado reactivo contiene aproximadamente 38 % de HCl. Es corrosivo de metales y tejidos, reacciona con la mayoría de los metales desprendiendo hidrógeno.
Solubilidad	Muy soluble en agua desprendiendo calor.
Incompatibilidades	Agentes oxidantes como el peróxido de hidrógeno, ácido selénico y pentóxido de vanadio, genera cloro, el cual es muy peligroso. Se producen reacciones violentas con los siguientes compuestos: permanganato de potasio o sodio y en contacto con tetranitruro de tetraselenio, aleaciones de aluminio-titanio y ácido sulfúrico.
Efectos para la salud	Inhalación: El gas causa dificultad para respirar, tos e inflamación y ulceración de nariz, tráquea laringe. Exposiciones severas causa espasmo de la laringe y edema en los pulmones Piel: Causa quemaduras seria, dermatitis y fotosensibilización. Ojos: Puede provocar una irritación en los ojos, puede causar quemaduras, reducir la visión o incluso la pérdida total de esta. Ingestión: Produce corrosión de las membranas mucosas de la boca, esófago y estómago.

Anexo 2

Ácido nítrico reactivo analítico PM 63g/mol

Descripción	El ácido nítrico puro es un líquido viscoso, incoloro e inodoro. A menudo, distintas impurezas lo colorean de amarillo-marrón. A temperatura ambiente libera humos rojos o amarillos. El ácido nítrico concentrado tiñe la piel humana de amarillo al contacto, debido a una reacción con la cisteína presente en la queratina de la piel. Densidad de 1,5 g/mL, punto de ebullición de 83 °C.
Solubilidad	Es soluble en agua, generándose calor.
Incompatibilidades	El ácido nítrico es un agente oxidante potente; sus reacciones con compuestos como los cianuros, carburos, y polvos metálicos pueden ser explosivas. Las reacciones del ácido nítrico con muchos compuestos orgánicos, como de la trementina, son violentas, la mezcla siendo hipergólica (es decir, autoinflamable).
Efectos para la salud	<p>Inhalación: Una inhalación aguda de este producto produce estornudos, ronquera, laringitis, problemas para respirar, irritación del tracto respiratorio y dolor del tórax. En casos extremos se presenta sangrado de nariz, ulceración de las mucosas de nariz y boca, edema pulmonar, bronquitis crónica y neumonía.</p> <p>Piel: Para la piel, es peligroso tanto líquido, como en forma de vapor. Causa quemaduras severas, la piel adquiere un color amarillo y se presenta dolor y dermatitis.</p> <p>Ojos: Produce irritación, dolor, lagrimeo, erosión de la córnea e incluso, ceguera.</p> <p>Ingestión: Este ácido es muy corrosivo y puede destruir los tejidos gastrointestinales. Los principales síntomas de una intoxicación por ingestión de este ácido son: salivación, sed intensa, dificultad para tragar, dolor y shock. Se producen quemaduras en boca, esófago y estómago, hay dolor estomacal y debilitamiento. En caso de vómito, éste generalmente es café. Si la cantidad ingerida es grande puede presentarse un colapso circulatorio.</p>

Anexo 2

Ácido salicílico sustancia de referencia $C_7H_6O_3$ PM 138,12 g/mol

Descripción	Cristales blancos en forma de agujas finas o polvo blanco cristalino. Con punto de fusión de 158 a 161° C. Tiene un pKa 2,98.
Solubilidad	Poco soluble en agua tetracloruro de carbono, soluble en etanol, cloroformo, éter y acetona.
Incompatibilidades	Agentes oxidantes fuertes, bases fuertes, iodo, hierro y sales férricas.
Efectos para la salud	Inhalación: Puede ser nocivo si se inhala. Provoca una irritación del tracto respiratorio. Piel: Puede ser nocivo si es absorbido por la piel. Provoca irritaciones de la piel. Ojos: Provoca una irritación en los ojos. Ingestión: Nocivo por ingestión.

Ácido sulfúrico H_2SO_4 PM 98,08 g/mol

Descripción	El Ácido sulfúrico comercial contiene de 93 a 98 % de H_2SO_4 , el remanente es agua. Densidad de 1,80-1,84 g/mL. Es un líquido oleoso claro, oloroso y poco colorido. Es muy corrosivo y tiene una gran afinidad por el agua.
Solubilidad	Miscible con agua y etanol con la generación de calor y reducción en el volumen.
Incompatibilidades	Carburos, cloratos, fulminatos, metales en polvo, sodio, fósforo, acetona, ácido nítrico, nitratos, picratos, acetatos, materias orgánicas, soluciones alcalinas, percloratos, permanganatos, acetiluros, anilina, etilendiamina, alcoholes con peróxido de hidrógeno, ácido clorosulfónico, ácido fluorhídrico, nitrometano, 4-nitrotolueno, óxido de forfóro, potasio, etilenglicol, isopreno, estireno.
Efectos para la salud	Inhalación Puede ser nocivo si se inhala. El material es extremadamente destructivo de tejidos de las membranas mucosas y vías respiratorias superiores. Piel Puede ser nocivo si es absorbido por la piel. Provoca quemaduras severas en la piel. Ojos Provoca quemaduras severas en ojos. Ingestión Puede ser nocivo si es tragado. Provoca quemaduras severas.

Anexo 2

Carbonato de sodio decahidratado, $\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 10 \text{H}_2\text{O}$, PM 286,2 g/mol.

Descripción	Cristales transparentes, fácilmente eflorescente en el aire, punto de fusión de 34 ° C.
Solubilidad	Soluble en agua, glicerol e insoluble en alcohol.
Incompatibilidades	Fluor, aluminio, pentóxido de fósforo, ácido sulfúrico, zinc, litio, hidróxido de calcio, 2,4,6-trinitrotolueno. Reacciona violentamente con ácidos formando dióxido de carbono.
Efectos para la salud	<p>Inhalación: El polvo o la niebla puede causar daño al sistema respiratorio y al tejido pulmonar, y puede producir desde una irritación de vías respiratorias hasta una neumonía química, dependiendo de la severidad de la exposición. Los efectos de contacto o inhalación se pueden presentar en forma retardada.</p> <p>Contacto con los Ojos: El producto causará rápidamente severa irritación en ojos y párpados. Si el producto no se remueve rápidamente irrigando con abundante agua, puede producirse daño visual grave.</p> <p>Contacto con la piel: Es irritante sobre la piel, puede causar quemaduras si no se lava a tiempo. Un contacto repetido con la piel puede conducir al desarrollo de una dermatitis</p> <p>Ingestión: Irrita las mucosas estomacales. En grandes dosis puede ser corrosivo al tracto gastrointestinal donde los síntomas incluyen dolor abdominal, vómito, diarrea, y colapso.</p>

Anexo 2

Citrato de sodio dihidratado $C_6H_5Na_3O_7 \cdot 2H_2O$ PM 294,10 g/mol

Descripción	Cristales monociclitos incoloros e inodoros, o polvo cristalino blanco, fácilmente deliquescente en aire húmedo y en aire seco caliente es eflorescente. 7.0 - 9.0 (solución acuosa al 5% a 25°C) 8.0 - 9.5 (solución acuosa al 10% a 25°C).
Solubilidad	Soluble 1 en 1,5 de agua, 1 en 0,6 de agua en ebullición; prácticamente insoluble en alcohol.
Incompatibilidades	Las soluciones acuosas son ligeramente ácidas y pueden reaccionar con sustancias ácidas. Las sales de alcaloides pueden ser precipitadas de sus soluciones acuosas o hidroalcohólicas. Las sales de calcio y estroncio pueden causar la precipitación de los citratos correspondientes. Otras incompatibilidades oxidantes incluyen bases, agentes reductores y agentes oxidantes.
Efectos para la salud	Después de la ingestión, el citrato de sodio se absorbe y se metaboliza a bicarbonato. Aunque generalmente se le considera como un excipiente no tóxico e irritante.

Cloroformo $CHCl_3$ PM 119,38 g/mol

Descripción	Líquido claro incoloro, inflamable de olor dulce, con punto de ebullición de 61° C. Posee una densidad de 1,48g/cm ³ . Este reactivo debe de manejarse con mucho cuidado y con el equipo de protección adecuado ya que es un compuesto carcinógeno, que puede aumentar la probabilidad de generar cáncer, y su exposición crónica provoca daño en hígado y riñones
Solubilidad	Alcohol, benceno, éter, tetracloruro de carbono, disulfuro de carbono y aceites.
Incompatibilidades	Agentes oxidantes fuertes, bases fuertes, magnesio, óxidos de sodio/sodio, litio. Es sensible a la luz.
Efectos para la salud	Inhalación: Puede ser nocivo si se inhala. Puede provocar una irritación en el tracto respiratorio. Piel: Puede ser nocivo si es absorbido por la piel. Puede provocar una irritación de la piel. Ojos: Puede provocar una irritación en los ojos. Ingestión: Nocivo por ingestión.

Anexo 2

Cloruro férrico hexahidratado [FeCl₂(H₂O)₄]Cl·2H₂O, PM 270,30 g/mol

Descripción	Cristales monociclitos de color naranja o amarillo parduzco, generalmente tiene un ligero olor parecido al HCl, es muy higroscópico. Su punto de fusión es de 37° C y su punto de ebullición es de 280-285°C a una atmósfera de presión.
Solubilidad	Fácilmente soluble en agua, alcohol, acetona y éter.
Incompatibilidades	Metales, cloruro de alilo, sodio, potasio, al reaccionar con el agua produce humos tóxicos y corrosivos.
Efectos para la salud	<p>Inhalación: Extremadamente destructivo para los tejidos de las membranas mucosas y tracto respiratorio superior. Los síntomas pueden incluir sensación de quemazón, tos, laringitis, respiración entrecortada, dolor de cabeza, náuseas y vómitos.</p> <p>Ingestión: Es corrosivo, la ingestión puede causar quemaduras severas en la boca, garganta y estómago. Puede causar dolor de garganta, vómitos y diarrea en bajas dosis. En grandes dosis puede causar decoloración de la orina, lo cual es un indicador de intoxicación por hierro. Produce daño al hígado, coma y la muerte.</p> <p>Contacto con la piel: Es corrosivo, los síntomas son de enrojecimiento, dolor y puede producir quemaduras graves.</p> <p>Contacto con los ojos: El contacto con los ojos puede causar visión borrosa, enrojecimiento y dolor.</p> <p>Exposición crónica: La ingestión repetida puede causar daño hepático. La exposición prolongada de los ojos puede causar decoloración.</p>

Etanol 96 % reactivo analítico C₂H₆O PM 46,07 g/mol

Descripción	Líquido claro incoloro e inflamable, su punto de ebullición es de 78 ° C.
Solubilidad	Agua.
Incompatibilidades	Metales alcalinos, amoniaco y peróxidos.
Efectos para la salud	Inhalación: Puede ser nocivo si se inhala. Provoca una irritación del tracto respiratorio. Piel: Puede ser nocivo si es absorbido por la piel. Provoca irritaciones de la piel. Ojos: Provoca una irritación en los ojos. Ingestión: Puede ser nocivo si es tragado.

Anexo 2

Hidróxido de sodio NaOH PM 40,0 g/mol

Descripción	Sólido fundido con fractura cristalina. Rápidamente absorbe dióxido de carbono y agua del aire. Muy corrosivo para tejidos animales y vegetales y para el aluminio en presencia de humedad.
Solubilidad	Un gramo se disuelve en 0,9 mL de agua, 0,3 mL de agua hirviendo, 7,2 mL de alcohol absoluto, 4,2 mL de metanol, también es soluble en glicerol. Las soluciones volumétricas de NaOH deben ser protegidas del aire para evitar la formación de carbonatos.
Incompatibilidades	El contacto con ácidos y compuestos halogenados orgánicos, especialmente triclorometano, puede causar reacciones violentas. El contacto con nitrometano u otros compuestos nitro similares produce sales sensibles al impacto. El contacto con metales tales como el aluminio, magnesio, estaño o zinc puede liberar gas hidrógeno (inflamable). Reacciona rápidamente con varios azúcares para producir monóxido de carbono.
Efectos para la salud	Inhalación: Puede ser nocivo si se inhala. El material es extremadamente destructivo para los tejidos de las membranas mucosas y las vías respiratorias superiores. Puede provocar una irritación en el tracto respiratorio. Piel: Puede ser nocivo si es absorbido por la piel. Provoca quemaduras en la piel. Ojos: Puede provocar una irritación en los ojos. Provoca quemaduras en los ojos. Ingestión: Puede ser nocivo si es tragado. Provoca quemaduras en el tracto gastrointestinal.

Sulfato Férrico amónico (NH₄) Fe (SO₄)₂·12 H₂O PM 482,16 g/mol

Descripción	Cristales color violeta pálidos.
Solubilidad	Soluble en agua, insoluble en alcohol.
Incompatibilidades	Agentes oxidantes fuertes.
Efectos para la salud	Inhalación: Puede ser nocivo si se inhala. Provoca una irritación del tracto respiratorio. Piel: Puede ser nocivo si es absorbido por la piel. Provoca irritaciones de la piel. Ojos: Provoca una irritación en los ojos. Ingestión: Puede ser nocivo si es tragado.

Bibliografía

Bibliografía

1. Remington. Farmacia, tomo 1, 20^a Edición, 2003. Médica Panamericana. Buenos Aires.
2. Aulton Michael E. Farmacia la Ciencia del Diseño de las formas farmacéuticas, 2^a Edición, 2004. Elsevier. Madrid España.
3. Swarbrick James, Third Edition, 2007. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Vol 6. Informa health care. New York, USA.
4. Goldstein Jerome. Caffeine as an analgesic adjuvant. San Francisco Clinical Research Center. Inflammopharmacology, Vol. 9, No. 1,2, pp. 51–61 (2001).
5. Fisone G., Borgkvist A and Usiello A. 2004. Caffeine as a psicomotor stimulant: mechanism of action. CMLS, Cell. Mol. Life Sci. 61 (2004) 857-872.
6. Vane J.R. and Botting R.M. 2003. The mechanism of action of aspirin. Trombosis Research 110 (2003) 255-258.
7. Van der Donk Wilfred A, Tsai Ah-Lim and Kulmacz Richard J. 2002. The Cyclooxygenase Reaction Mechanism. The American Society, Volumen 41, number 52.
8. Alpízar Ramos María del Socorro. 2004. Formas Farmacéuticas Sólidas.
9. Harold Kalant. Principios de Farmacología Médica, 6^a Edición, 2002. Oxford University Press. México.
10. Takeru Higuchi. Pharmaceutical Analisis, 1961, Interscience Publishers, USA.
11. Greenwood N. N. and Earnshaw A. Chemistry of the elements. Second edition, 1984. Pergamon press.
12. McClevery A. Jon, 2004. Comprehensive Coordination Chemistry II from Biology and nanotechnology. Vol 2. Elsevier Pergamon.
13. British Pharmacopoeia, 2004.
14. Harris C. Daniels. Análisis Químico Cuantitativo, 2^a Edición, 2001. Editorial Reverté. Barcelona. España.
15. Skoog Douglas A. Análisis Instrumental, 5^a Edición, 2001, Mc Graw Hill. Madrid. España.
16. Prudent Practices for Disposal of Chemicals from Laboratories, 1983. National Academy Press.

-
17. A.R. Fersht and A.J. Kirby. The hydrolysis of Aspirin. Intramolecular general base catalysis of ester hydrolysis, 1967. Journal of the American Chemical Society 89:19.
 18. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 9^a Edición, 2008. México D.F.
 19. Gispert Ribas Joan Química de Coordinación, 2000, Ediciones Omega. Barcelona.
 20. The Merck Index. Fourteenth Edition, 2006. Merck Research Laboratories.
 21. The United States Pharmacopeia and National Formulary (USP-NF 30), 2006, United States Pharmacopeial Convention.