



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

**OBTENCIÓN DE UN EXCIPIENTE DE POLVO DE
CÁSCARA DE
HUEVO COMO DILUENTE PARA FABRICACIÓN DE
TABLETAS**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIOLÓGICO

PRESENTAN:

RAMÍREZ CARRILLO IRVING OSWALDO

RAMÍREZ SAYNES BIANCA ISABEL

DIRECTOR:

M. en A. TERESA BENITEZ ESCAMILLA

ASESOR:

DRA. DOLORES REMEDIOS SERRANO LÓPEZ

Ciudad de México, 2020



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.

Gratitud y amor incondicional por mis padres y hermanos es mi máximo sentir al concluir este episodio de mi vida, gracias por darme la mejor vida.

Gracias tía Rosita por regalarme tantas tardes y noches a su lado, anécdotas, enseñanzas y consejos. Por ser la segunda madre que tuve la bendición de tener. Al final usted tuvo razón, lo logré. Dios la tenga en su santa gloria, sé que así es.

Y a Bianca, por acompañarme a descubrir un mundo totalmente nuevo y hacer mis sueños mucho más grandes y ambiciosos. Gracias por hacer de Madrid un sueño.

Irving

Por el apoyo infinito, la paciencia incansable, las muchas enseñanzas, el amor incondicional y su soporte a lo largo de mi vida. Por creer en mi en cada paso que di por más difícil que este era, gracias a mis padres y a mis hermanos por ser y estar. Lo logramos.

E Irving, a ti por ayudarme a creer en que puedo hacer más, a que aspirar a más es siempre una buena opción, por la paciencia y por ser mi ayuda y soporte no solo en este proyecto, si no a lo largo de este ciclo de mi vida. Gracias. "La mitad de lo que hemos vivido hace más ruido que el ruido de un cañón..."

Bianca

Flexibilidad y paciencia son virtudes invaluable para la docencia, gracias, Maestra Tere por la confianza y el apoyo tan grande a lo largo de esta Tesis, y a todos los profesores que, como usted, velan por la enseñanza de la ética profesional.

Thank you José, Kristina, Aytug, Athina, Lorena, Pablo and Loli for becoming our family while we were away from home. To be accompanied and supported by such warm and amazing people is a luxury that not everyone counts on.

Bianca e Irving

Contenido

| | |
|--|----|
| 1. INTRODUCCIÓN..... | 3 |
| 2. MARCO TEÓRICO | 5 |
| 2.1 Excipientes..... | 5 |
| 2.1.1 Seguridad de los excipientes | 6 |
| 2.1.2 Interacciones Fármaco-Excipiente..... | 8 |
| 2.1.3 Requerimientos principales para excipientes..... | 9 |
| 2.1.4 Requerimientos oficiales para el registro de un nuevo excipiente. | 10 |
| 2.1.5 Estudios de compatibilidad | 13 |
| 2.1.6 Tipos de estrés | 13 |
| 2.1.7 Estudios de Formulación | 14 |
| 2.2 Tabletas | 15 |
| 2.2.1 Formulación | 16 |
| 2.2.2 Requisitos de fabricación..... | 17 |
| 2.2.3 Flujo de polvos y compactibilidad | 18 |
| 2.2.4 Procesos de fabricación..... | 18 |
| 2.2.5 Evaluación de las tabletas | 18 |
| 2.3. Cáscara de huevo | 19 |
| 2.3.1 La industria avícola en México..... | 19 |
| 2.3.2 Composición química de la cáscara de huevo..... | 20 |
| 2.3.3 Usos de la cáscara de huevo..... | 20 |
| 2.3.4 Carbonato de calcio | 21 |
| 2.4. Estabilidad predictiva acelerada (APS) | 22 |
| 3. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN | 27 |
| 3.1 Planteamiento del problema | 27 |
| 4. OBJETIVOS..... | 28 |
| 4.1 General | 28 |
| 4.2 Específicos..... | 28 |
| 5. HIPÓTESIS..... | 29 |
| 6. MATERIAL Y MÉTODOS | 30 |

| | |
|---|----|
| 6.1 Recursos..... | 30 |
| 6.1.1 Reactivos..... | 30 |
| 6.1.2 Material..... | 30 |
| 6.1.3 Equipos e instrumentos..... | 30 |
| 6.2 Metodología..... | 32 |
| 6.3.1 Obtención del polvo de cáscara de huevo..... | 33 |
| 6.3.2 Caracterización del polvo de cáscara de huevo como excipiente..... | 33 |
| 6.3.3 Estudios de estabilidad del polvo de cáscara de huevo..... | 40 |
| 6.3.4 Funcionalidad..... | 40 |
| 7. RESULTADOS..... | 46 |
| 7.1 Caracterización..... | 46 |
| 7.1.1 Obtención del polvo de cáscara de huevo..... | 46 |
| 7.1.2 Reología lotes de polvo de cáscara de huevo..... | 49 |
| 7.1.3 Pruebas físicas, químicas y microbiológicas del polvo de cáscara de huevo, sin membrana, molino de cuchillas, 20 s tiempo de molienda..... | 50 |
| 7.2 Estabilidad de polvo de cáscara de huevo como excipiente..... | 51 |
| 7.2.1 Estabilidad química..... | 51 |
| 7.2.2 Estabilidad física..... | 51 |
| 7.2.3 Estudios de compatibilidad..... | 53 |
| 7.2.4. Hoja técnica del excipiente de polvo de cáscara de huevo..... | 56 |
| 7.3 Funcionalidad..... | 57 |
| 7.3.1 Controles de calidad tabletas..... | 58 |
| 7.3.2 Estudio de estabilidad predictiva acelerada (APS)..... | 59 |
| 8. ANÁLISIS DE RESULTADOS..... | 63 |
| 9. CONCLUSIONES..... | 70 |
| 10. SUGERENCIAS..... | 71 |
| 11. BIBLIOGRAFÍA:..... | 72 |

1. INTRODUCCIÓN

La industria farmacéutica se encuentra en el desarrollo y búsqueda de formulaciones nuevas para mejorar la efectividad de fármacos, además de reducir el precio ya sea para igualar o mantener la producción de los medicamentos genéricos contra los de patente, y mejorar su competitividad ante las diferentes empresas. Si a esto le añadimos la constante preocupación actual por la situación ambiental y la necesidad de disminuir desechos, no solo en la producción, sino aumentar el reciclaje y reuso de recursos, resulta imperante y atractiva la indagación de nuevas fuentes de materia prima.

Contemplando lo anterior, el obtener excipientes que permitan seguir otorgando la funcionalidad requerida a las formulaciones además de una reducción de costos en la producción de medicamentos y sobre todo el uso como materia prima de un “desecho” de otra industria como es la alimentaria, hacen de estos nuevos excipientes una alternativa de manufactura alentadora para las necesidades de la industria farmacéutica.

En el caso particular de la cáscara de huevo, se trata de un material de desecho de la industria alimentaria en sitios como criaderos, granjas avícolas y fábricas de productos de huevo, hasta basura de hogares y restaurantes. Se convierte entonces en un asunto serio de contaminación y especial relevancia en un momento histórico de conciencia ambiental (1). Se emplea una gran cantidad de recursos humanos, económicos y de tiempo al año para desechar las cáscaras de huevo en los vertederos de basura.

En 2014, la producción mundial de huevo fue de 1 320 billones de unidades, lo que en términos de masa sería un total de casi 70 millones de toneladas de este producto. En el caso particular de México, este se ubica como el cuarto productor de huevo a nivel mundial después de China, EUA e India, siendo México el principal consumidor a nivel mundial per cápita (aproximadamente 22.7 Kg al año) (2).

En el 2018 la estimación de la producción de huevo en México fue mayor a 2.8 millones de toneladas, esto según datos de la Unión Nacional de Avicultores (UNA). Con base en estos datos y sabiendo que alrededor del 11% del peso total del huevo corresponde al peso de la cáscara, la cantidad desechada de ésta en México fue de 308,000 toneladas solo en ese año, generando así una fuente importante de desechos en el país (2).

En este proyecto se propone el desarrollo de un diluyente a partir de polvo de cáscara de huevo que puede utilizarse como un excipiente para formas farmacéuticas sólidas, realizando las pruebas de calidad necesarias para tal uso y

su caracterización. Posteriormente se evaluará su funcionalidad y aptitud de uso en una formulación de tabletas ya establecida, mediante controles de calidad y estudios de estabilidad usando como herramienta estudios predictivos de estabilidad acelerada (Accelerated Predictive Stability, APS).

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Excipientes

Un excipiente es un material natural o sintético que se agrega a las formas farmacéuticas junto con el principio activo ya sea como agentes funcionales o no funcionales. El IPEC (International Pharmaceutical Excipient Council) define los excipientes como: “Sustancias diferentes del principio activo las cuales deben ser apropiadamente evaluadas por seguridad y que son incluidas intencionalmente en un sistema de liberación de un medicamento” (3).

En la Ley General de Salud, Reglamento de Insumos para la Salud y Normatividad vigente se utiliza el término aditivo para referirse a un excipiente, definido como: “toda sustancia que se incluya en la formulación de los medicamentos y que actúe como vehículo, conservador o modificador de alguna de sus características para favorecer su eficacia, seguridad, estabilidad, apariencia o aceptabilidad”. Aunque por motivos prácticos, se utilizará el término “excipiente” en este proyecto (4,5).

Los usos funcionales de los excipientes en las formulaciones farmacéuticas incluyen su empleo como potenciadores de absorción, agentes colorantes, diluyentes, aumentadores de volumen/masa, emulsificantes, saborizantes, conservadores, solventes, matrices de liberación sostenida, proteger o aumentar la estabilidad del fármaco, mejorar cualquier otro atributo sobre la liberación, seguridad o efectividad del producto durante su almacenamiento o uso, entre otros (3). La selección de excipientes adecuados es un paso crítico para la obtención de una forma farmacéutica robusta.

Los excipientes son considerados como inertes dentro de las formas farmacéuticas mientras que no jueguen un rol activo en la prevención o tratamiento del padecimiento. Hoy en día los manufactureros y formuladores están enfocados en incrementar la satisfacción del paciente, incrementar la seguridad y eficacia, mayor estabilidad y más fácil y rápida producción o presentación de nuevas patentes (6).

La fabricación de excipientes debe procurar su seguridad, integridad y evitar su contaminación. Los excipientes entonces deben ser producidos siguiendo conceptos de Buenas Prácticas de Fabricación de medicamentos o fármacos. Así los procesos de fabricación deben ser controlados y documentados con el fin del cumplimiento de calidad de los productos. Los fabricantes de excipientes deben seguir los procesos y controles para la obtención de calidad de acuerdo con los requerimientos legales, tecnológicos, culturales y sociales que les rodean.

De manera general, la fabricación de excipientes requiere entonces de todos los puntos críticos en la fabricación de un medicamento, siendo necesario en función al

aseguramiento de calidad el control documental (tanto legal como de fabricación); el manejo de responsabilidad con una política de calidad enfocada en el consumidor así como la planeación de la realización del producto; los recursos tanto en personal, infraestructura y ambiente de trabajo (drenaje, luz, controles sanitarios de limpieza, etc); realización del producto contemplando su uso, los controles de calidad, identificación y trazabilidad de los procesos y preservación del producto; monitoreo y análisis del producto terminado así como la implementación de mejoras en los procesos, control de productos no conformes y análisis de datos permitiendo siempre una mejora continua basada en acciones correctivas y acciones preventivas (3).

2.1.1 Seguridad de los excipientes

La seguridad de los excipientes representa un pilar en el desarrollo y fabricación de estos. Diversas entidades regulatorias y guías internacionales hacen referencia a este tema, tales como el IPEC que sigue la estructura de la ISO 9000 (Organización Internacional de Estandarización). IPEC es una asociación industrial que comprende tres organizaciones regionales ubicadas en Estados Unidos, Europa y Japón. Así su presencia se hace clara, por ejemplo, en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) 24/NF 19. El propósito de IPEC es entonces la “estandarización” de las guías para la manufactura, distribución y auditoria, así como la reglamentación para el registro de nuevos excipientes. Permitiendo entonces su uso y comercialización en esas tres áreas del mundo, asegurando la calidad de los excipientes.

La Conferencia Internacional de Armonización (ICH) también tiene una publicación sobre perfiles de impurezas en excipientes y como evaluarlos, teniendo por ejemplo la clasificación de solventes residuales publicada en 1999 en donde divide a los solventes en tres clases:

Clase 1.- Solventes que debe ser evitado su uso, incluyendo agentes carcinógenos para humanos y peligrosos ambientalmente hablando.

Clase 2.- Solventes con uso limitado, como agentes carcinógenos para animales o que puedan tener toxicidad no reversible y solventes sospechosos de otras toxicidades reversibles.

Clase 3.- Solventes con un bajo potencial tóxico, que tienen permitidas exposiciones diarias de 50mg o más en humanos.

IPEC contempla dos puntos cruciales en la seguridad de los excipientes: Los cambios significativos y los certificados de análisis. En los cambios significativos se pueden incluir aquellos que tengan que ver con el sitio de fabricación, la escala, el equipo, los procesos, el empaque y las especificaciones; procurando por cambios a

nivel químico, físico, del perfil de impurezas, de la funcionalidad del producto y el nivel de humedad de los excipientes. La guía para el perfil de impurezas para excipientes de IPEC América incluye todas las impurezas orgánicas identificadas, así como las no identificadas a/o sobre 0.1% (a menos que la impureza tenga un efecto farmacológico contemplado o que sea conocido que no es seguro de usar a bajas concentraciones), solventes residuales, impurezas orgánicas e impurezas tóxicas. Se considera entonces un cambio significativo cuando aparece una nueva impureza en concentración de 0.1% o mayor o cuando una impureza previamente hallada en la misma concentración desaparece.

En cuanto a los certificados de análisis de los excipientes no existen guías específicas sobre lo que debe presentar estrictamente un certificado ni cómo debe presentar la información. Incluso el tiempo de muestreo no ha sido resuelto por la FDA (Food and Drug Administration), pues mientras no existan cambios significativos en los lotes no resulta necesario el muestreo de cada uno sino tener suficientes muestreos que proporcionen información estadística significativa sobre los lotes.

En la semántica de la toxicidad resulta inapropiado definir a un excipiente como ingrediente inerte, pues el lugar del excipiente en el medicamento es más específicamente cualquier otra sustancia que no es el principio activo o el fármaco que ha sido evaluado apropiadamente en cuanto a seguridad y está incluido en un sistema de liberación de un fármaco para mejorar la fabricación; proteger o mejorar la estabilidad; ayudar en la identificación del producto o mejorar cualquier otro atributo del producto durante su almacenamiento o uso.

Considerando lo anterior podemos señalar que una descripción deseable para la mayoría de los excipientes es que resulten farmacológicamente inertes, pero mecánicamente funcionales. Por otro lado, el desarrollo de excipientes cada vez con mayores funciones que aquellos desarrollados en el pasado podrían tener un término distintivo a los excipientes convencionales, como los señala Steinberg en "Co-fármacos", ejemplificando con el uso de anticuerpos monoclonales para liberación de un principio activo en tejidos específicos.

De manera sintética, la seguridad de un excipiente en una formulación requiere ciertas consideraciones tales como que el excipiente usado en la formulación sea el mismo que fue sometido a las pruebas de seguridad, los procedimientos mediante los cuales se probó su seguridad sean adecuados para esa evaluación y relevantes para las autoridades regulatorias, el excipiente cumple las especificaciones y el excipiente es usado de la manera especificada y en concentración adecuada según los datos de prueba (7).

2.1.2 Interacciones Fármaco-Excipiente

Los medicamentos de manera general deben cumplir ciertos requisitos que permitan garantizar su seguridad, eficacia y calidad, tales como contener una dosis exacta, ser sencillos de tomar o administrar, permitir al fármaco tener una fácil absorción u otra manera de llegar a su objetivo, mantener sus características de calidad en el tiempo de almacenamiento y el tiempo de uso, y ser fabricados de manera que su desempeño no se vea alterado de manera reproducible y a bajo costo. Considerando lo anterior, resulta necesario para cumplir estos requisitos la combinación de los fármacos con excipientes que brinden las características deseadas a los productos finales (8).

En una forma farmacéutica es parte de la naturaleza fisicoquímica de los excipientes las posibles interacciones con el fármaco que podrían culminar en el enlace o formación de complejos que intervengan en la completa disolución del fármaco en el medio objetivo. Situaciones relacionadas a la estabilidad y compatibilidad de excipientes en los medicamentos son críticos en el proceso de formulación. De manera puntual, las impurezas en excipientes farmacéuticos pueden alterar la efectividad, potencia o incluso inducir a la formación de probables agentes tóxicos por la degradación del fármaco. Es imperante la necesidad de aumentar la robustez de las formulaciones teniendo un amplio conocimiento sobre las impurezas de los excipientes y sus posibles reacciones con el fármaco, esto desde las primeras etapas de desarrollo de un medicamento (6).

Estas impurezas en los excipientes pueden provenir, como en el caso de los fármacos, de los procesos de fabricación, degradación del propio excipiente u otra desviación estructural ocurrida durante la manufactura. Sin embargo hoy en día gracias al desarrollo de técnicas analíticas, programas de certificación y sistemas de auditoria sobre la calidad es posible el aseguramiento del control sobre estas impurezas en los productos y evitar las adulteraciones (8). De cualquier modo la vigilancia es indispensable para evitar casos como el de Haití en 1996 sobre falla renal en niños por un producto líquido de paracetamol que contenía glicerol contaminado con dietilenglicol (9).

Una incompatibilidad fármaco-excipiente puede ser definida como una interacción no deseada entre el fármaco y uno o más excipientes en la formulación, teniendo como consecuencia cambios físicos, químicos, microbiológicos o propiedades terapéuticas en la forma farmacéutica. De este modo, los estudios de compatibilidad se enfocan en la predicción de potenciales interacciones en la forma farmacéutica final (6).

Algunas de las interacciones fármaco-excipiente o excipiente-excipiente se pueden presentar no solo una vez que el producto haya sido fabricado sino también en la propia manufactura de estos. Un ejemplo claro de estos es la esterilización con

autoclave que requiere de altos valores de temperatura y humedad que pueden catalizar reacciones de degradación relacionadas a las energías de activación y choques interparticulares en las formulaciones. Teniendo en cuenta esto, es vital identificar y caracterizar estos “procesos de estrés” durante la fabricación de los medicamentos para controlar las condiciones de acuerdo a las posibles complicaciones (8).

De igual forma los excipientes y sus concentraciones en las formulaciones no se ven sujetas únicamente en la funcionalidad que puedan tener en la forma farmacéutica sino también en su compatibilidad con el o los fármacos y los demás excipientes. El seguimiento de una metodología de estudio de compatibilidad se traduce entonces en un ahorro de recursos económicos, de materiales y de tiempo. Además, los procesos regulatorios son cada vez más estrictos, derivando en el término “Calidad por diseño” (Quality by design) como incluso un amparo para el desarrollo de formulaciones, pues es necesario justificar, a través de estudios de compatibilidad la selección de los componentes de un medicamento.

Una incompatibilidad en el medicamento puede llevar a casos como cambio de color o apariencia, pérdida de propiedades mecánicas (como ejemplo la dureza de una tableta), cambios en la disolución, pérdida a través de sublimación, decremento de la potencia o incremento en los productos de degradación.

Las reacciones más comunes reportadas son: Hidrólisis, deshidratación, isomerización, eliminación, ciclación, oxidación, fotodegradación e interacciones específicas con los componentes de las formulaciones. Así mismo los principales factores que propician éstas reacciones son: Temperatura, pH, humedad en sólidos, humedad relativa del ambiente, presencia de catalizadores, luz, oxígeno, la propia forma física y el tamaño de partícula tanto del fármaco como de los excipientes (10).

2.1.3 Requerimientos principales para excipientes

En el caso de los requerimientos para un excipiente farmacéutico moderno o nuevo, existen 3 requisitos esenciales y dos se comparten con el fármaco, que son la calidad y la seguridad, y en el caso exclusivo de los excipientes se agrega su funcionalidad, definida como "las propiedades físicas, fisicoquímicas y biofarmacéuticas" de los mismos. La seguridad siempre ha sido el requisito más importante y el más estudiado cuando se trata de medicamentos farmacéuticos y sobre todo cuando se habla del desarrollo de un nuevo excipiente, ya que este debe asegurar no solo su funcionalidad y su calidad, debe además avalar su seguridad y falta de toxicidad en la formulación; además de cumplir con requisitos específicos para su registro en México, distribución y posterior utilización en la producción de medicamentos (11).

2.1.4 Requerimientos oficiales para el registro de un nuevo excipiente.

En la Normatividad mexicana actual no existe una Norma Oficial Mexicana que rija de manera particular las especificaciones necesarias para el registro de un nuevo excipiente, solo se encuentran artículos y apartados del Reglamento de Insumos para la Salud, como el artículo 8° en el cual señala que “La Secretaría fijará las características que deberá reunir un producto para ser considerado como medicamento u otro Insumo en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos o en las Normas correspondientes, así como las especificaciones de calidad y los procedimientos para evaluarlos. Aunque explica que, si no aparece información en la FEUM, podrá recurrirse a Farmacopeas de otros países u otra bibliografía científica reconocida internacionalmente. Teniendo en cuenta la definición de insumo descrita en el apartado excipiente de la presente tesis (5).

En otros artículos del Reglamento de Insumos para la Salud donde se menciona el término insumo de manera general son el artículo 11 habla sobre la identificación de los lotes de insumos mediante las normas y su relación con la fecha de elaboración. El artículo 13 expone las especificaciones de agua para la elaboración, fabricación, mezclado o acondicionamiento y finalmente, el artículo 15 habla sobre el control analítico de los establecimientos que se destinen a la fabricación de Insumos, el cual debe incluir (5):

- I. Las especificaciones y técnicas para analizar cada uno de los componentes que se empleen en el proceso, incluida la toma de muestras del lote y producto terminado.
- II. Los métodos para comprobar la identidad, pureza, esterilidad y apirogenicidad, cuando se requiera.
- III. La validación de las técnicas empleadas.
- IV. El almacenamiento de muestras de retención en cantidad suficiente para dos análisis completos de cada lote procesado, un año después de la fecha de caducidad de los mismos.
- V. Las demás características y requisitos que señale la Norma correspondiente.

Se deberá conservar constancia documental un año después de la fecha de caducidad del producto, de acuerdo con la Norma correspondiente. Y concordante al artículo 16, estos documentos, especificaciones, técnicas analíticas deben estar en idioma español.

2.1.4.1 Guías IPEC

Las Guías IPEC (International Pharmaceutical Excipients Council) son específicas para la regulación, análisis, establecimiento de especificaciones, estabilidad, entre otros, de excipientes. Dichas Guías fueron creadas con el objetivo de armonizar los estándares internacionales de excipientes, la introducción de nuevos excipientes útiles en el mercado y el desarrollo de mejores prácticas y orientación sobre excipientes. Aunque cabe resaltar que esta asociación solo comprende 3 regiones: Estados Unidos, Europa y Japón. En México, el uso de estas guías no es muy común, pero se pueden utilizar como referencia para el correcto desarrollo, análisis, etcétera, de un excipiente (12).

Entre estas Guías, se encuentra la de Calificación de excipientes para uso en farmacéuticos, la cual contiene un apartado de evaluación reglamentaria, en la cual marca una serie descritos en los párrafos siguientes.

Cuestiones de seguridad, toxicología y precedencia de uso: en el cual el fabricante del potencial excipiente debe evaluar la seguridad para introducir un excipiente en el mercado. Para ello primero, se debe hacer una evaluación para determinar si existe una precedencia de uso del material, ya sea en un medicamento o aplicación similar (aditivo alimentario o componente de empaque de contacto con alimentos). Si se puede demostrar una precedencia de uso en aplicaciones donde hay exposición humana, la seguridad del material ya podría ser apropiada para una posible aplicación como excipiente en la Industria farmacéutica (12).

Existe una base de datos realizada por FDA donde publica los excipientes que se pueden usar en EE. UU., llamada Inactive Ingredients Data (IID), la cual es de mucha utilidad para conocer si el excipiente que se planea comercializar tiene referencias de seguridad en otros países (13).

Para nuevos excipientes, los cuales son los que no están bien establecidos y no se usan comúnmente en los productos farmacéuticos registrados y generalmente se incluyen en farmacopeas, existen ciertas condiciones establecidas por autoridades reguladoras de Estados Unidos y Europa para permitir su uso. En el caso de Estados Unidos (FDA) existe una Guía sobre las pruebas de seguridad requeridas para nuevos excipientes, las cuales, al igual que IPEC se basan en la evaluación de seguridad biológica, estas mismas directrices son seguidas por las autoridades Regulatorias Europeas (12).

En estos casos, el fabricante debe desarrollar la información de seguridad, para proporcionar la base para establecer la idoneidad del material para su uso como excipiente.

Para poder comercializar un excipiente no existe un requisito reglamentario de que deba existir una monografía obligatoria, pero si esta existe en la farmacopea de una región en particular, el excipiente deberá de cumplir con ella. El uso de especificaciones de alguna monografía obligatoria o algún estándar similar es preferible al documento del proveedor, ya que, significa que el excipiente ya tiene una calidad adecuadamente definida para su uso farmacéutico.

En el caso particular de los nuevos excipientes, se debe de realizar una evaluación toxicológica para demostrar la seguridad del material al nivel de uso especificado. Cuando se desarrollan nuevos excipientes y estos se usan en un medicamento aprobado, el fabricante puede solicitar que se agregue una monografía para el excipiente, la cual contiene, en general, la siguiente información (12):

- Nombre de la monografía: el nombre por el cual el excipiente se encontrará principalmente en los compendios,
- Título oficial: el nombre por el cual el excipiente es generalmente conocido en la industria,
- Definición: los criterios de aceptación para el ensayo a menudo expresados como un rango de porcentaje,
- Embalaje y almacenamiento: condiciones especiales de embalaje o almacenamiento necesarias para proteger el excipiente,
- Etiquetado: requisitos especiales para el etiquetado para diferenciar varios grados del excipiente, como por peso molecular o listado de aditivos presentes,
- Descripción: El excipiente se caracteriza por su estructura química, peso molecular, forma física y solubilidad.
- Identificación: debe haber una prueba o pruebas que confirmen la identidad del excipiente,
- Composición: debe haber pruebas específicas, cuando sea posible, para componentes concomitantes y otros componentes, especialmente para aquellos por encima del 0.1%. Debería haber pruebas, cuando corresponda, para componentes orgánicos, inorgánicos y de metales pesados, así como para los solventes residuales.
- Ensayo: debe haber una prueba para cuantificar el contenido del excipiente, cuando sea posible, y
- Otras pruebas: cuando se necesite una caracterización adicional, se deben recomendar otras pruebas como el pH, el contenido de conservantes o la endotoxina bacteriana.

2.1.5 Estudios de compatibilidad

El diseño de estudios de compatibilidad puede llevarse a cabo con distintas mezclas del fármaco con uno y/o más excipientes, mezclas físicas *per se* o compactadas que se estresan a través de diversas condiciones controladas. Las mezclas binarias de fármacos y excipientes son analizadas por métodos térmicos como la calorimetría diferencial de barrido (Differential scanning calorimetry) y microcalorimetría termal, funcionando estos como evaluaciones rápidas de potenciales compatibilidades.

El diseño experimental de los estudios de compatibilidad se lleva a cabo a través de pruebas de degradación acelerada (estrés) y la evaluación de sus efectos en las mezclas múltiples o binarias de los fármacos y excipientes. En cuanto a la preparación de las mezclas para los estudios de compatibilidad se espera que mientras menor sea la proporción de fármaco en relación al excipiente, mayores las posibilidades de interacciones fármaco-excipiente. Esta idea va de la mano con la hipótesis que propone como sitio de las reacciones la interface de los fármacos y los excipientes. En el caso de las formas sólidas, la molienda y la compactación de cristales puede conducir a la formación de estados amorfos o incluso a la pérdida de agua enlazada del principio activo o excipientes. De esta forma uno de los puntos más importantes de los estudios de compatibilidad es dotar de información que sirva de guía de condiciones en los procesos de fabricación.

La acotación de las condiciones del estudio de compatibilidad (estrés acelerado) tiene como base la naturaleza misma del fármaco, así como las condiciones de almacenamiento reales a las que se tiene pensado se encontrará el medicamento. Así se convierten las condiciones de los estudios de compatibilidad en un criterio del formulador, mientras que para los estudios de estabilidad de los medicamentos existen guías como las proporcionadas por el Consejo Internacional de Armonización (International Council on Harmonization, ICH) basados en los requerimientos de almacenamiento que proporcionan las etiquetas (10).

2.1.6 Tipos de estrés

El estrés térmico a través de pruebas isotérmicas casi resulta universal.

Así la selección de altas temperaturas provocaría la degradación en cantidades de tiempo considerablemente menores. Las pruebas de estrés isotérmico suponen: independencia de temperatura entre la energía de activación y el mecanismo de reacción, ausencia de equilibrio o reacciones autocatalíticas y estabilidad del fármaco *per se* bajo las condiciones de estrés.

Humedad y contenido de humedad

Existen distintas formas de evaluar los excipientes a la presencia de agua que pueda interferir a través de adsorción como lo son: preparación de una suspensión, adición de agua (usualmente 20% del sólido) en un sistema cerrado o la exposición del sistema a condiciones controladas de humedad. Cada uno teniendo ventajas y desventajas que se balancean según las necesidades de cada estudio. Así, una suspensión es una buena simulación para este tipo de forma farmacéutica, no es útil para condiciones de formas sólidas; la adición de agua parcialmente simula condiciones de granulado húmedo, pero no es representativo de las condiciones finales de almacenamiento. Finalmente, el control de humedad en un sistema permite mantenerlo constante con el inconveniente de que la muestra puede perder impurezas reactivas por volatilidad.

Estrés mecánico

La molienda o la compactación pueden tener como resultado la formación de paquetes amorfos o alterar la forma de los cristales de las moléculas, así como aumentar la cercanía entre los componentes y aumentar su área de contacto propiciando posibles interacciones.

Estrés Oxidativo

La oxidación es una de las reacciones que usualmente afectan la compatibilidad y estabilidad de las muestras, así es necesario someter a condiciones que puedan dar una idea de los posibles problemas y ayudar a mitigarlos. Puede adicionarse desde distintos niveles de peróxido de hidrógeno, impurezas de metales (sales de hierro o cobre) hasta iniciadores de radicales libres. Considerando esto puede también contrastarse diferentes atmósferas herméticas como oxígeno, nitrógeno o aire. Incluso la adición de agentes antioxidantes resulta útil para reducir riesgos (10).

2.1.7 Estudios de Formulación

Las formulaciones de medicamentos son diseñadas para maximizar la estabilidad físico-química del principio activo, además de asegurar su biodisponibilidad y fabricación de la forma farmacéutica. La inestabilidad física se presenta como un cambio en las características del producto que no incluyen formación o rotura de enlaces químicos. En contraposición la inestabilidad química se evidencia con cambios en la estructura química de las moléculas del fármaco.

Una forma eficaz de mitigar condiciones ambientales como la oxidación o la hidrólisis es a través del diseño de los empaques, sus materiales, contenidos, etc (6).

2.2 Tabletas

La vía oral es la ruta más común para la administración de medicamentos de distintos tipos, principalmente tabletas.

La FEUM en su 12ª edición define forma farmacéutica como: “Es la disposición física que se da a los fármacos y aditivos para constituir un medicamento y facilitar su dosificación y administración”. Así mismo define Tableta como “Forma sólida que contiene el o los fármacos y aditivos, obtenida por compresión, de forma y tamaño variable” (14).

De manera general una tableta (o comprimido) es una especie de pequeño disco o cilindro, la cual está íntimamente relacionada a una forma de fabricación, que no representa la única, pero si la más extendida, la compresión. Es también la forma farmacéutica tanto con mayor volumen de producción como de número de productos o formulaciones en el mercado. Procedimientos alternativos para la fabricación de tabletas son por ejemplo el moldeo, impresión 3D y el secado en frío (liofilizados orales) (15,16).

Las tabletas son principalmente orientadas a la liberación sistémica del fármaco, aunque también se emplea para acción local. Una tableta diseñada para liberación sistémica se disuelve en la boca, estómago o intestino permitiendo que posteriormente el fármaco atraviese a la circulación sistémica, pudiendo alcanzar así su sitio de acción.

Existen diversas razones por las cuales el empleo y fabricación de tabletas es extendida, entre ellas:

- La vía de administración oral es una cómoda y segura forma de dosificación.
- Presenta una mayor estabilidad física, química y microbiológica a comparación de las formulaciones líquidas.
- El proceso de fabricación permite una dosificación precisa.
- Las tabletas pueden ser fácilmente transportadas, producidas con relativos costos bajos, amplios controles de calidad, robustez y resultan ser un producto “elegante” de calidad consistente.

Las principales desventajas de las tabletas son: la baja biodisponibilidad que proporcionan (aumentándose dependiendo de las propiedades de solubilidad y absorción del fármaco), la inestabilidad que pueden sufrir al paso por la vía entérica y la irritación que distintos fármacos pueden causar en la mucosa gastrointestinal.⁹

Existe una variedad a considerar en cuanto al tipo de tabletas que pueden ser fabricadas, dependiendo de factores como las propiedades químicas del fármaco, el sitio diana de liberación, el tipo de liberación que requiere el principio activo y los

pacientes a quienes va dirigido el medicamento. De manera general se pueden encontrar tabletas tragables de liberación inmediata, efervescentes, masticables, bucales y sublinguales, recubiertas y con sistemas de liberación controlada (14).

2.2.1 Formulación

Usualmente las tabletas se componen del principio activo, diluyentes, aglutinantes, disgregantes, deslizantes, lubricantes, materiales de recubrimiento, colorantes, estabilizadores y saborizantes o edulcorantes. El empleo de estos excipientes ayuda también para brindar de ciertas características a los polvos para ser procesados por compresión directa o granulación (por ejemplo, mejorar la reología). Al mismo tiempo son agentes que aportan estabilidad y mejoran la biodisponibilidad del principio activo.

Diluyentes

En el caso de las tabletas, la dosis del principio activo es pequeño por lo que es necesario agregar una sustancia inerte, con el propósito de que el comprimido o tableta tenga un tamaño más práctico para su producción. Además de que una tableta debe pesar al menos 50mg para que sea sencillo su transporte y manipulación por parte del paciente. Entre los diluyentes comunes en la industria farmacéutica se encuentran: Lactosa, fosfato de calcio, almidones, celulosa microcristalina, dextrosa, sucrosa, manitol, sorbitol, carbonato de calcio y cloruro de sodio. En el caso de la Lactosa no puede usarse con principios activos que tengan grupos amino debido a ser propensa a sufrir la reacción de Maillard.

Por lo que, es necesario que un diluyente tenga características adecuadas de compresibilidad, las cuales dependerán de las propias características físicas del producto utilizado como diluyente (6).

Aglutinantes

Son agentes que en compresión directa se agregan secos a la mezcla de polvos y promueven la cohesión de los comprimidos. Algunos ejemplos son almidón, derivados de celulosa, glucosa y sucrosa. Dependiendo del tipo y concentración del aglutinante afectarán características de la forma farmacéutica como la dureza, friabilidad y el grado de disolución. El Aglutinante más efectivo es la Celulosa Micro Cristalina (CMC) y se utiliza mayormente en la fabricación mediante el proceso de granulación húmeda (6).

Deslizantes

Son agentes que se adicionan para dotar de propiedades de flujo, aumentándolo a través de la reducción de la fricción inter-particular. Agentes comunes son sílica coloidal, almidón y talco.

Lubricantes

Presentan diversas funciones en las formulaciones de tabletas:

- Previene la adherencia del material de la tableta a las superficies de las tableteadoras.
- Reduce la fricción inter-particular
- Facilita la eyección de la tableta de la cavidad donde fue comprimida.

Algunos ejemplos son: estearato de magnesio, talco, ácido esteárico, lauril sulfato de magnesio o de sodio. El de uso más extendido es el estearato de magnesio sin embargo para muchos fármacos resulta incompatible (ácido acetil salicílico). La concentración común que se emplea es igual o menor a 1% peso/peso.

Desintegrantes

Son añadidos a las tabletas procurando facilitar su rompimiento cuando entran en contacto con los fluidos del tracto gastrointestinal. Este rompimiento de las tabletas aumenta el área de superficie de contacto promoviendo la rápida liberación y disolución del fármaco. Los desintegrantes actúan a través del rompimiento de la tableta y/o permitiendo el ingreso de agua para desintegrar la matriz. Ejemplos de estos son: celulosas, almidones modificados, alginatos, silicato de magnesio aluminio, etc.

Colorantes, saborizantes, edulcorantes

Comúnmente son usados con fines estéticos para el producto final y mejorar la aceptación de los niños (16).

2.2.2 Requisitos de fabricación

Para el procedimiento de fabricación son necesarios ciertos requisitos:

- Flujo uniforme de la mezcla de polvos en la cavidad del troquel a través de una tolva.
- No segregación de la mezcla de polvos en la tolva y durante la carga de la cavidad del molde.
- Correctas características de compactación de los polvos que dependen de su relajación elástica relativa y las tendencias de deformación plástica.
- Que los polvos no se adhieran a las superficies de los punzones o el molde.
- Una cohesión adecuada de los polvos para formar una tableta dura (16).

2.2.3 Flujo de polvos y compactibilidad

Un flujo pobre de los polvos puede provocar distintos problemas como el incorrecto llenado del molde de tableteo conduciendo a variaciones importantes en el peso o la dureza de las tabletas, perdiendo la homogeneidad entre unas y otras (16).

2.2.4 Procesos de fabricación

De manera general se emplean tres procesos distintos para la fabricación de tabletas:

- A. **Compresión directa:** Si la mezcla de polvos tiene buenas propiedades reológicas este es el método de preferencia para la manufactura de tabletas. Los polvos son compactados a través de presión (adicionalmente pueden ser recubiertos los comprimidos), posteriormente las tabletas son almacenadas en contenedores rígidos, alejados de condiciones extremas de temperatura y de así requerirlo acompañadas de un agente desecante.
- B. **Granulación seca:** Cuando el flujo, cohesión y/o potencial de segregación son inadecuados, pero la compactibilidad si puede llevarse a cabo, se emplea este método. En este proceso, la mezcla de polvos es compactada y luego se muele el compactado para generar gránulos de mayor tamaño que las partículas de las cuales se inició el proceso, seguido de una adición de excipientes extra granulares y la compresión en tableteadora para obtener el producto.
- C. **Granulación húmeda:** Cuando las propiedades reológicas de la mezcla de polvos no son buenas, resaltando la compactibilidad, se usa este método. Los polvos son mezclados con una solución aglutinante, usualmente agua debido a que el uso de solventes orgánico reduce la seguridad del producto. Posteriormente los gránulos formados son secados y se adicionan excipientes extra granulares para ser comprimidos con una tableteadora (16).

Finalmente, las tabletas son envasadas según sus requisitos específicos, como contenedores resistentes a la luz.

2.2.5 Evaluación de las tabletas

Las tabletas regularmente necesitan ser evaluadas a través de las siguientes características:

- **Apariencia:** Todas las tabletas deben ser idénticas en función a tamaño, peso, rigidez, color y marcas de superficie. Esto permite una comparación lote-lote y tableta-tableta, así como la rigidez demuestra que el equipo trabajó de manera consistente durante la fabricación.

- Uniformidad de dosis: Todas las tabletas deben cumplir el contenido que el marbete indica de principio activo, esto se realiza usualmente por métodos analíticos y debe ser uniformidad tableta-tableta.
- Dureza: La dureza de una tableta afecta directamente su desintegración, disolución y friabilidad. Así al aumentar la dureza puede afectar los tiempos de disolución, por ejemplo, saliendo de especificación. La dureza de una tableta se refiere a la fuerza requerida para romper diametralmente una tableta.
- Friabilidad: La friabilidad de una tableta es la tendencia a desprender polvo o romperse en pequeñas fracciones bajo estrés mecánico. Es ideal una friabilidad baja en tabletas para asegurar el proceso de acondicionamiento y transporte de las mismas.
- Desintegración: Es una prueba que se basa en el tiempo que necesita una forma farmacéutica sólida para desintegrarse en un fluido de prueba a condiciones preestablecidas.
- Disolución: La prueba de disolución funciona tanto como un control de calidad para comparar tableta-tableta, como para asegurar la correcta liberación del fármaco in vitro – in vivo (14,16).
- Valoración: Consiste en la determinación de la cantidad de una sustancia específica (analito) contenida en una muestra mediante la adición controlada de un reactivo (valorante) con una concentración conocida. Esta técnica se basa en la reacción química completa entre la sustancia y el reactivo. El valorante se añade hasta que la reacción haya finalizado (17).

2.3. Cáscara de huevo

2.3.1 La industria avícola en México

Según datos de la Unión Nacional de Avicultores (UNA) la estimación para la producción de huevo en 2018 es mayor a las 2.8 millones de toneladas del producto. Actualmente los estados de mayor producción de huevo en el país son: Jalisco, Puebla, Sonora, la Laguna (Coahuila y Durango), Yucatán, Nuevo León, San Luis Potosí, Sinaloa y Guanajuato. La comercialización del huevo para consumo se hace a través de tres vías principalmente: 79% a granel en los mercados y centrales de abasto, 14% en tiendas de autoservicio en envases cerrados y el 7% final tiene un empleo industrial.

México se ubica como el cuarto productor de huevo a nivel mundial, después de China, EUA e India. Siendo México el principal consumidor a nivel mundial per cápita (aproximadamente 22.7Kg al año), en segundo lugar se encuentra Rusia (18.44Kg) y en tercer lugar Colombia (16.38Kg) (2).

Alrededor del 11% del peso total de un huevo corresponde al peso de la cáscara (18), resultando entonces que la cantidad de cáscara que se generó en 2018 solo en México fue de aproximadamente 308,000 toneladas, que de manera general se considera un desecho, contribuyendo así a la contaminación ambiental.

2.3.2 Composición química de la cáscara de huevo

La cáscara de huevo ha sido formada para resistir cambios físicos y patógenos del entorno externo, así como cumplir con necesidades metabólicas y nutricionales del embrión, regulando el intercambio de gas y agua y como un depósito de calcio (19).

La composición de la cáscara de huevo es aproximadamente 94% Carbonato de Calcio, 1% Carbonato de Magnesio, 1% fosfato de Calcio y 4% de materia orgánica (20). Además de esto, la cáscara de huevo contiene trazas de otros micro elementos como Boro, Cobre, Hierro, Manganeso, Molibdeno y Zinc (21).

La cáscara de huevo está cubierta además con una capa externa llamada cutícula compuesta de proteínas y una pequeña cantidad de carbohidratos, así mismo, la cáscara tiene una membrana interna, en la cual se contiene un 70% de materia orgánica como proteínas (colágeno, queratina, entre otros), lípidos, carbohidratos y azúcares como el ácido urónico (22), además de un 10% de sustancias orgánicas y 20% de agua (23), es importante resaltar que en esta membrana ocurre la formación de la cáscara de huevo, a través de un proceso llamado calcificación a una velocidad de 0.33 g/ h de carbonato cálcico (19).

2.3.3 Usos de la cáscara de huevo

Algunos de los usos que se han explorado recientemente de lo que se considera desecho del huevo (cáscara y membrana) son: Fertilizante, remedio para osteoporosis, aceite estabilizador para materiales de construcción, como material artístico para fabricación de mosaicos, en cosméticos, en ortodoncia (21); en la producción de biodiesel como catalizador (24), suplemento alimenticio (20,25), fabricación de compuestos de polipropileno (26), además se ha utilizado para la eliminación de Cr (III) de las aguas residuales mediante adsorción de un conjunto de cáscara de huevo y mármol en polvo (27) o usando únicamente la cáscara de huevo para la eliminación de Cu y Pb por sus componentes químicos (28).

En cuanto al proceso disolución del Carbonato de Calcio proveniente de diversas fuentes, Lukasz Szeleszczuk y sus colaboradores realizaron un estudio comparativo obteniendo como resultado que la disolución del CaCO_3 de huevos de pollo es incluso mejor que la del CaCO_3 obtenido por precipitación, categorizándola como una “buena” disolución in vitro (29).

Específicamente M. M. Than y colaboradores realizaron un estudio en donde fabricaron tabletas, para determinar el comportamiento en formulaciones de liberación inmediata y retardada, usando polvo de cáscara de huevo con un mismo tratamiento de limpieza, pero empleando tres diferentes solventes: Agua, cloroformo y etanol. Encontraron mejores resultados de liberación con el tratamiento con agua, además de su menor impacto ambiental y menor costo (1).

2.3.4 Carbonato de calcio

Como se mencionó anteriormente, el principal componente de la cáscara de huevo es el carbonato de calcio, un compuesto inorgánico descrito como un polvo o cristales, blancos, inodoros e insípidos, el cual es ampliamente usado en varias industrias, en el caso específico de la industria farmacéutica, los principales usos del carbonato cálcico son: (30)

- Excipiente farmacéutico: Se usa principalmente en formas de dosificación sólida como diluyente, base para preparaciones dentales medicadas, agente tamponado, agente de disolución en tabletas, agente de carga en procesos de recubrimiento de azúcar y opacificador en el recubrimiento de película. Marcas: Calcium carbonate, BioXtra, ≥99.0%, Calcium carbonate, ReagentPlus®, Calcium carbonate, puriss., meets analytical specification of Ph. Eur., BP, USP, FCC, E170, precipitated, 98.5-100.5% (based on anhydrous substance), Calcium carbonate, powder, ≤50 μm particle size, 98%, Calcium carbonate, anhydrous, free-flowing, Redi-Dri™, ACS reagent, ≥99%, etc.; de proveedores como Helm, Merck y Sigma Aldrich.
- Aditivo alimentario
- Suplemento antiácido (en dosis orales de hasta 1.5g) y de calcio
- Tratamiento de la hiperfosfatemia en pacientes con insuficiencia renal crónica a dosis diarias orales de 2.5-19 g

2.3.4.1 Manufactura y Estabilidad

El carbonato de calcio tiene dos principales vías de obtención, por síntesis química mediante una doble descomposición de cloruro de calcio y bicarbonato de sodio en solución acuosa, la densidad y la finura dependerán por las concentraciones de las soluciones (30); la otra vía de obtención es mediante los minerales naturales aragonita, calcita y vaterita, la precipitación de carbonato de calcio es generalizada

en suelos y fragmentos de roca, granos minerales sobre roca sólida y es común en diferentes entornos ambientales, en especial los ambientes áridos (31).

En cuanto a la estabilidad del carbonato de calcio, este es un compuesto muy estable por su naturaleza inorgánica, IPEC lo clasifica como un excipiente “muy estable”, ya que hay suficiente información en estabilidad para demostrar que el excipiente se mantiene sin cambios durante ≥ 60 meses en un embalaje relevante, en el caso del carbonato de calcio debe almacenarse en un recipiente bien cerrado en un lugar fresco y seco, además de evitar el contacto con ácidos y sales de amonio ya que son incompatibles (3,30).

2.3.4.2 Toxicidad

El carbonato de calcio al ser usado principalmente en formulaciones farmacéuticas orales se considera un material no tóxico, no irritante ni provoca lesiones oculares o como agente cancerígeno (30,32).

Sin embargo, el carbonato de calcio administrado por vía oral puede causar estreñimiento y flatulencia, además el consumo de grandes cantidades (4-60 g al día) puede provocar hipercalcemia o insuficiencia renal. Además, el carbonato de calcio puede interferir con la absorción de otros fármacos del tracto gastrointestinal si se administra concomitantemente (30).

2.3.4.3 Regulación

En cuanto a la regulación y aprobación por entidades regulatorias, este excipiente es aceptado para su uso como aditivo alimentario en Europa, incluido en la guía de ingredientes inactivos de la FDA (Cápsulas y tabletas orales; soluciones óticas), incluido en medicamentos no parenterales con licencia en el Reino Unido y en la lista canadiense de ingredientes no medicinales aceptables (30), en México es aceptado por COFEPRIS como medicamento en forma de tabletas (33) y excipiente para formar farmacéuticas sólidas, para su uso en el territorio.

2.4. Estabilidad predictiva acelerada (APS)

Las guías establecidas por la ICH en función a la estabilidad de los medicamentos están diseñadas para la confirmación de los periodos de reanálisis o de vida útil de los medicamentos, su función no es realmente predictiva. Así eventualmente la estabilidad a largo plazo debe llevarse a cabo para cubrir el propósito de las mismas.

El objetivo de la aplicación de las guías de estabilidad ICH es, en primer lugar, el registro comercial de un nuevo medicamento o fármaco en cuanto a la estabilidad de almacenamiento del producto. Esto conduce a un corto alcance en términos del estudio de la estabilidad del medicamento o fármaco en función a estudios de compatibilidad, formulación, elección del material de acondicionamiento, etc.

La misma guía ICH Q1A (R2) permite la exploración de alternativas a la determinación de estabilidad siempre y cuando haya suficiente información científica que la sustente, sin embargo, la industria farmacéutica y las entidades regulatorias no han hecho una profunda exploración de esas alternativas en algún grado debido a los pocos detalles que indicarían un acercamiento aceptable para la regulación a la estabilidad. Así han sido solo pocas las compañías que han reportado el empleo de herramientas distintas a las condiciones de estudios de estabilidad de ICH para la justificación de formulaciones y selección de materiales de acondicionamiento, herramientas basadas en estudios de la cinética de degradación.

En 2007 Waterman y sus colaboradores desarrollaron un enfoque conocido como Programa de evaluación de estabilidad acelerada (Accelerated stability assessment program ASAP) para la realización de modelos de estabilidad en materiales farmacéuticos, basados en la ecuación de Arrhenius modificada con la introducción de la humedad como factor que altera la estabilidad. Así se logró el desarrollo de un software, ASAPprime que incrementó el interés en el soporte de datos de estabilidad predictiva a corto plazo permitiendo el desarrollo de otro software y herramientas estadísticas.

El objetivo de los estudios APS es la predicción de estabilidad a largo plazo basada en datos de estabilidad a corto plazo, así la diferencia entre estudios APS con referencia a ICH son la velocidad de los estudios y predicciones basadas en información científica.

De este modo los estudios APS permiten una serie de elementos como son:

- Múltiples condiciones de almacenamiento a distintas temperaturas y humedades relativas en recipientes abiertos, procurando así la degradación del producto para obtener los datos de estabilidad necesarios.
- Los tiempos de almacenamiento en condiciones de degradación resultan ser flexibles pues dependen de la estabilidad física y química del producto pudiendo ser desde unos días hasta algunas semanas.
- El modelo de degradación se logra introduciendo los datos del estudio como lo son la Temperatura y la Humedad relativa a la ecuación modificada de Arrhenius o alguna otra ecuación empírica.

- Los modelos APS deben ser verificados usando estabilidad en tiempo real (ICH) para la obtención de registro o diversas aplicaciones posteriores.

Los estudios APS permiten entonces no solo el modelaje de estabilidad de un producto (como materiales en polvo, líquidos, liofilizados, semisólidos y formas sólidas así como parches transdérmicos) en términos de estabilidad química sino también permite gracias al amplio margen de condiciones de almacenamiento en corto tiempo una válida extrapolación de los datos a condiciones de largo plazo, permitiendo también la predicción de cambios físicos como el color, dureza, desintegración y disolución.

Todo lo anterior hace de los estudios APS una herramienta muy versátil que permite la toma de decisiones en tiempos mucho más cortos que en estudios convencionales en tiempo real de estabilidad, representando así también una reducción muy grande de costos. Ejemplos de áreas de aplicación de estudios predictivos de estabilidad son: selección de principios activos (sales), formulación, procesos de fabricación, justificación o especificación en condiciones de almacenamiento, compatibilidad de excipientes, pruebas de excursión, estabilidad en uso, selección de material de acondicionamiento, etc (34).

En el caso particular de la selección del material de acondicionamiento de sólidos, los estudios predictivos de estabilidad suelen hacerse en recipientes abiertos a las condiciones de temperatura y humedad relativa para que pueda ser determinada la influencia de la humedad, así dependiendo de los resultados de la estabilidad se podría proceder a la selección de un material de empaque que brinde suficiente protección a la humedad del exterior por permeabilidad con un costo menos elevado, esto resulta posible con datos cuantitativos de la degradación que puede evitar los estudios paralelos de selección de material de empaque en condiciones ICH que resultan en consumo mayor de recursos y de tiempo. Para mantener condiciones de humedad propias para el estudio se utilizan soluciones saturadas de diferentes sales, las cuales generan un porcentaje de humedad característico, algunos ejemplos se muestran en el cuadro 1.

| Sal | % de humedad relativa en soluciones saturadas a 25°C |
|-----------------------------------|--|
| LiCl | 11.3 |
| MgCl ₂ | 32.7 |
| K ₂ NO ₃ | 48.2 |
| Mg(NO ₃) ₂ | 52.8 |
| NaCl | 75.1 |

| | |
|--------------------------------|------|
| KCl | 84.2 |
| K ₂ SO ₄ | 97 |

Cuadro 1. Humedades relativas de diferentes soluciones saturadas de varias sales
(35)

El fundamento de los estudios APS es la degradación de la muestra bajo el mismo mecanismo al que tendría en condiciones reales (estabilidad a largo plazo) empleando un estudio de corto plazo con condiciones de estrés altas. Así los APS se basan en la relación lineal entre el grado de degradación y las condiciones de almacenamiento que tiene la muestra (36).

La temperatura es un factor de suma importancia en la estabilidad farmacéutica pues afecta el grado de las reacciones químicas o procesos físicos como la difusión y puede tener consecuencias en el aspecto físico de la muestra. La ecuación de Arrhenius representa ésta relación expresando la velocidad de degradación como k, se presenta a continuación en su forma logarítmica (34,36):

$$\ln k = \ln A - \frac{Ea}{R * T}$$

En donde:

A es el factor de colisión, que tiene las mismas unidades que la constante k.

Ea es la energía de activación de la reacción (kJ/mol o kcal/mol), a mayor valor de Ea el efecto de la temperatura en la degradación será mayor.

R como la constante universal de los gases (8.314J/molK o 1.987Cal/molK)

T como la Temperatura absoluta (Kelvin)

Pero cabe destacar que la ecuación de Arrhenius clásica se utiliza para medicamentos en forma líquida. Por ello, para el estudio de formas sólidas, fue necesario modificar la ecuación e introducir el término de humedad. Este modelo basado en la Ecuación de Arrhenius, explica la influencia de los efectos de la temperatura combinados con los de la humedad (34).

$$\ln k = \ln A - \left(\frac{Ea}{R \cdot T} \right) + B(RH)$$

Donde:

B= factor de humedad

RH= humedad relativa (%)

Al aumentar la humedad relativa (RH) aumenta la velocidad de degradación.

Se ha observado que la humedad relativa (RH) afecta a la movilidad molecular y por tanto a la frecuencia de colisión entre las partículas y a la constante preexponencial de Arrhenius (A).

3. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

3.1 Planteamiento del problema

El carbonato de calcio es un excipiente empleado en formas farmacéuticas sólidas como diluyente (por ejemplo, en tabletas y/o cápsulas) en diversas presentaciones comerciales. Su fabricación se lleva a cabo principalmente a través de la doble descomposición de cloruro de calcio y bicarbonato de sodio en solución acuosa, además de obtenerse en menor medida de minerales como la calcita (37,38).

México se ubica como el cuarto productor de huevo a nivel mundial, después de China, EUA e India. Además de ser el principal consumidor a nivel mundial. La industria avícola en México reporta que aproximadamente 308,000 toneladas de cáscara de huevo fue desechada al medio ambiente en 2018 como basura, esto como consecuencia del volumen de huevo producido con fines alimenticios e industriales (2).

Alrededor del 94% de la composición de la cáscara de huevo es carbonato de calcio, el cual es utilizado en sectores como el alimenticio, de la salud, cosmético, agrícola y como ya se mencionó anteriormente en la industria farmacéutica (1,26,29,38).

Hoy en día existe una constante preocupación por la situación ambiental y la necesidad de disminuir desechos, no solo en la producción, si no aumentar el reciclaje y así disminuir o eliminar la utilización de productos nocivos, un claro ejemplo de estos esfuerzos es la cada vez más utilizada química verde.

En la presente investigación plantea dar un uso con valor industrial a un producto que es considerado actualmente en su mayoría como un desecho, la cáscara de huevo, que es un producto que en su composición se encuentran componentes que en grandes cantidades resultan ser nocivos para el suelo. Teniendo repercusiones económicas, industriales e incluso ambientales a través de su empleo como diluyente, el cual se utiliza principalmente en formas farmacéuticas sólidas (39).

Así, se obtendrá un diluyente a partir de las cascarras de huevo empleando la operación unitaria de molienda y una vez obtenido el polvo se realizó la caracterización fisicoquímica y microbiológica, seguido de un estudio de estabilidad en sólido y solución. Consecutivamente se evaluará su uso como diluyente en una formulación ya establecida de tabletas y se evaluarán controles de calidad que demuestren la aptitud de uso del polvo de cáscara de huevo como excipiente.

4. OBJETIVOS

4.1 General

Obtener un excipiente a partir de la cáscara de huevo para ser empleado como diluyente en formas farmacéuticas sólidas, evaluando su funcionalidad en una formulación de tabletas.

4.2 Específicos

Establecer el proceso de obtención del excipiente a partir de cáscara de huevo.

Caracterizar fisicoquímica y microbiológica el excipiente obtenido para permitir el establecimiento de parámetros de calidad.

Evaluar la estabilidad intrínseca del excipiente tanto en sólido como en líquido considerando las condiciones e indicaciones presentes en la NOM-073-SSA1-2015, y las guías ICH Q1A(R2), The IPEC Excipient Stability Program Guide 2010 e ICH Q1B (3,40–42).

Evaluar la compatibilidad del nuevo excipiente con el fármaco y los demás excipientes por el método de mezclas binarias.

Evaluar la funcionalidad del excipiente en una formulación de tabletas ya establecida a través de controles de calidad.

Evaluar la estabilidad de las tabletas fabricadas con el diluyente de carbonato de calcio a través de un estudio predictivo de estabilidad acelerada (APS).

5. HIPÓTESIS

Se espera obtener un diluyente con buenas características químicas, físicas, estable y compatible, que pueda ser utilizado para la fabricación de fórmulas farmacéuticas sólidas; el cual sea al menos igual al CaCO_3 convencional.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1 Recursos

6.1.1 Reactivos

- Sólidos: Azul de hidroxinaftol, hidróxido de Sodio, biftalato de potasio, carbonato de calcio, agar soya de tripticaseína, agar Sabouraud, tabletas de paracetamol Winthrop 500mg SANOFI®.
- Líquidos: Ácido clorhídrico concentrado, éter etílico, alcohol etílico, trióxido de arsénico, acetato de amonio, nitrato de plomo (II), ácido nítrico, 2-propanol, acetato de plomo, solución salina, metanol grado HPLC, agua destilada, etanol grado HPLC.
- Soluciones: Hidróxido de sodio 1 N, yoduro de potasio SR, ácido clorhídrico 10%, ácido clorhídrico 3 N, ácido acético 2 M, edetato disódico 0.05 M SV, ácido sulfúrico 2 N, ácido sulfúrico 7 N, SA de fosfatos pH 5.8 hidróxido de amonio 6 N, ácido acético 1 N, ácido clorhídrico 6 N, cloruro estañoso concentrado ácido SR, dietilditiocarbamato de plata SR.

*Nota: Todas las soluciones fueron preparadas de acuerdo a FEUM 12ª Ed.

6.1.2 Material

- Vasos de pp 150 y 250 mL
- Pipetas volumétricas de 2, 4, y 10 mL
- Pipetas graduadas de 1, 2, 5 y 20 mL
- Probetas de 25, 50 y 100 mL
- Embudo de acero inoxidable
- Soporte universal
- Vidrio de reloj
- Espátula de acero
- Anillo de hierro
- Embudo de tallo largo
- Buretas de 10, 25, 50 mL
- Pesafiltros
- Matraces aforados de 25, 50 y 100 mL
- Pinzas de doble presión
- Pinzas para crisol
- Desecador
- Probetas de 10, 50 y 100 mL
- Cajas petri
- Probetas de 25 ml con tapón
- Viales de vidrio de 20 mL
- Acrodiscos de 0.45µm de nylon
- Columna HPLC eclipse xdb-C18

6.1.3 Equipos e instrumentos

- Autoclave vertical cilíndrica
- Estufa de calentamiento modelo THERMOLYNE, OVEN SERIES 9000
- Molino de cuchillas de acero inoxidable modelo KRUPS
- Molino de cuchillas Fitz Mill

- Compactador
- Flujómetro
- Tamiz (mallas 8, 20, 40, 60, 80 y 100)
- Tableteadora rotatoria Piccola
- Cámaras de estabilidad a 25°, 40°, 50°, 60°, 70° y 80°c, marca BLINDER, serie KFB
- Cámaras de estabilidad de 30°C y 40°C marca CAISA INC
- Campana de extracción
- Campana de flujo laminar
- Tamizador marca ROTAP®
- Placa de calentamiento y agitación marca THERMO SCIENTIFIC CIMAREC
- Espectrofotómetro VIS/UV, marca HITACHI U-2600®
- Balanza analítica marca OHAUS®
- Sonicador
- Termohigrómetro, marca Sper Scientific
- Balanza semianalítica marca OHAUS®
- HPLC VARIAN PROSTAR-SOP (módulo de inyección de solvente y autosampler)
- Disolutor marca AGILENT 708-DS
- Durómetro marca ERWEKA
- Friabilizador.

6.2 Metodología

Diagrama de flujo

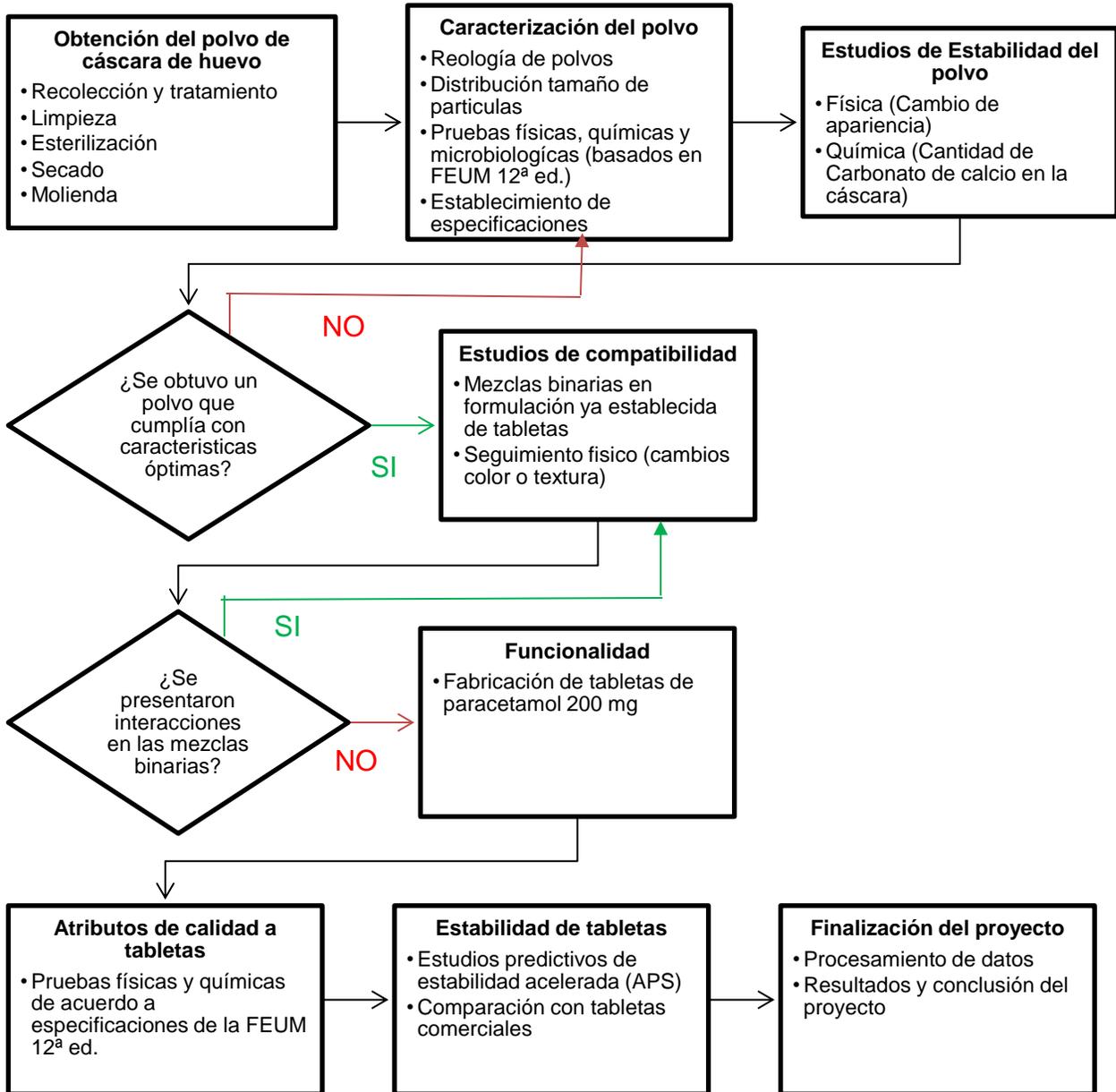


Figura 1. Diagrama de flujo de la metodología a seguir para la elaboración de la presente tesis.

6.3.1 Obtención del polvo de cáscara de huevo

Se llevó a cabo la recolección de la cáscara de huevo de una pastelería particular ubicada en el oriente de la Ciudad de México. Se recolectaron 4Kg de cáscara de huevo. La membrana se removió de las cáscaras con un lavado empleando agua potable. Posteriormente las cáscaras fueron sometidas a esterilización en un autoclave a 121 ° C y 15 libras de presión durante 15 minutos. A continuación, fueron secadas en una estufa de aire caliente a 80°C durante dos horas (1), seguido esto de una trituración de las mismas empleando dos molinos: uno de aspas (molino de cuchillas) y otro del mismo mecanismo, Fitz Mill, con el fin de comparar cual es el mejor método de molienda para la cáscara.

En cada molino se obtuvo un lote de 600 g, que se sometieron a pruebas de reología con el fin de seleccionar el que tuviera mejores propiedades de flujo. De igual manera, una vez que se seleccionó un molino óptimo se procedió a elegir el tiempo de molienda que obtenga mejores resultados de flujo y condiciones para comprimir, de igual manera se compararon las características propias de la cáscara de huevo, ya que esta tiene una membrana delgada interna (conformada por materia orgánica como proteínas, lípidos, carbohidratos, y agua) la cual es complicada de retirar, por lo que se realizaron lotes denominados “con membrana”, y “sin membrana”, posteriormente se hizo reología para asegurar si esta interfería con el flujo del polvo. Las pruebas anteriores ayudaron a encontrar el polvo que se ajustará mejor a las necesidades de fabricación de sólidos. Posteriormente se produjeron 3 lotes siguiendo el método de molienda que brindó mejores características reológicas, así como la composición de la cáscara, la cual fue sin membrana y por un tiempo de molienda de 20 segundos, y a estos se les realizaron pruebas de caracterización, basados en la monografía del Carbonato de Calcio de la FEUM 12a edición. Esto permitió establecer las especificaciones de calidad del excipiente ya que como lo dice Leopoldo Villafuerte (2011), se debe de asegurar la consistencia entre un lote a otro, para que se pueda optimizar el método de obtención (43).

6.3.2 Caracterización del polvo de cáscara de huevo como excipiente

Densidad aparente

Se pesó una cantidad de polvo suficiente (50 g) para completar la prueba a través de un tamiz con abertura de malla igual o mayor que 1.0 mm. En una probeta (de vidrio) graduada, seca, de 250 mL (con lecturas de 2 mL), se introdujo sin compactar, aproximadamente 16.5g de la muestra de prueba (M), pesada con una exactitud de 0.1 %. Cuando fue necesario, se niveló cuidadosamente el polvo, sin compactarlo, y se tomó la lectura del volumen aparente sin asentar (Vo) con una

aproximación a la unidad más cercana de la escala. Se calculó la densidad aparente en gramos por mililitro, utilizando la siguiente fórmula:

$$\rho_a = M/V_o$$

Dónde:

V_o = volumen del vaso en mililitros (14).

Densidad compactada

Se utilizó la misma muestra empleada en la determinación de densidad aparente sin retirarla de la probeta. Se cubrió la boca de la probeta antes de realizar la prueba. Se fijó la probeta sobre el soporte del compactador y se hizo la lectura de la medida a 400, 800 y 1200 golpes. Se calculó la densidad compactada en gramos por mililitro (g/mL) usando la fórmula m/V ; en donde V ; es el volumen final por asentamiento (14).

Con los datos obtenidos de en las pruebas de densidad aparente y densidad compactada se calcularon los parámetros de índice de Carr e índice de Hausner, utilizando las siguientes fórmulas:

Índice de Carr o índice de compresibilidad

$$I_c = 100 (V_o - V_f) / V_o$$

Dónde:

V_o = volumen aparente sin asentar

V_f = volumen final asentado

Para calcular el índice de Hausner se utilizó la siguiente fórmula:

$$I_h = V_o / V_f$$

Velocidad de flujo y ángulo de reposo

Se efectuó simultáneamente a la prueba de ángulo de reposo. Se tomó el tiempo (t) con un cronometro desde que se destapó la parte inferior del embudo que se encontraba a una altura de 7 cm, hasta que salieron las ultimas partículas de polvo. Se realizó la prueba por triplicado. Se calculó la velocidad de flujo (V_f) utilizando la siguiente formula:

$$V_f = P / t$$

Dónde:

V_f = Velocidad de flujo.

P = Peso en gramos.

t = Tiempo.

Se introdujo sin compactar en un embudo de acero, cuyo orificio inferior fue bloqueado por un medio adecuado, una muestra 170 ± 0.25 g de polvo (P). Se destapó el embudo por la parte inferior permitiendo que fluyera toda la muestra a una superficie de fondo plano. Se llevó a cabo la determinación por triplicado. Se midió la altura (h) del lecho de polvos sobre la superficie y el diámetro (D) de la base del cono del lecho de polvos (14).

Se calculó el ángulo de reposo (AR) en grados (°) con la siguiente fórmula:

$$AR = \tan^{-1}(2h)/D$$

Dónde:

AR = Ángulo de reposo.

h = Altura del lecho de polvos.

D = Diámetro del lecho del polvo.

Distribución de tamaño de partícula

Se seleccionaron las mallas número 8 (2.38 mm), 20 (0.841 mm), 40 (0.420 mm), 60 (0.250 mm), 80 (0.177 mm) y 100 (.0149 mm), se pesaron en una balanza semi-analítica y se ensamblaron al receptor. Se pesó exactamente 100g del polvo y se transfirió a las mallas seleccionadas. Se ensambló la tapa y se agitó mecánicamente en un Rotap durante 20 minutos. Al culminar el tiempo se pesó con exactitud el peso de las mallas conteniendo el polvo tamizado y se determinó la masa del polvo por diferencia de peso. La interpretación se hizo según la Cuadro 0891.2 de la FEUM 12ª ed. Clasificación de los sólidos por su tamaño de partícula (14).

Descripción

Se colocó una cantidad de 1 g del excipiente en un vidrio de reloj y se hizo la determinación visual de forma y color.

Valoración

Se pesaron 200 mg de la muestra previamente seca a 200 °C durante 4 horas, y se colocó en un vaso de precipitados de 250 mL. Se humedeció completamente con 5 mililitros de agua, enseguida se agregó, gota a gota, suficiente solución de ácido clorhídrico 3.0 N hasta completar la disolución. Se agregaron 100 mL de agua, 15 mL de SV de hidróxido de sodio 1.0 N y 300 mg de azul de hidroxinaftol; se tituló con SV de edetato disódico 0.05 M hasta que la solución viró a color azul. Cada

mililitro de SV de edetato disódico 0.05 M equivale a 5.004 mg de carbonato de calcio (14).

Solubilidad

Se pesó 1 g de polvo de cascará de huevo y se colocó en un contenedor adecuado con 0.9 y 10mL (según fue necesario) con agua destilada, se agitó durante 30 s con un vortex a intervalos de 5 min por 30 min a 25 °C. Se observó el grado de soluto disuelto en el líquido. Se repitió este proceso con SA de fosfatos pH 5.5 y ácido clorhídrico diluído (14).

| Términos | Partes de disolvente en volumen requeridas para una parte de soluto |
|---------------------|---|
| Muy soluble | Menos de una parte |
| Fácilmente soluble | De 1 a 10 partes |
| Soluble | De 11 a 30 partes |
| Ligeramente soluble | De 31 a 100 partes |
| Poco soluble | De 101 a 1000 partes |
| Muy poco insoluble | De 1001 a 10000 partes |
| Casi insoluble | Más de 10000 partes |

Ensayos de identidad

A) MGA 0511. La adición de ácido acético produjo efervescencia, presencia de carbonato. A 0.1 g de la muestra se le adicionó en un vaso de precipitados 2 mL de agua y 2 mL de solución ácido acético 2 M(14).

Sustancias insolubles en ácido

El peso del residuo no excede los 10 mg (0.2%). Se mezcló 5.0 g de la muestra con 10 mL de agua y se añadió ácido clorhídrico, gota a gota, con agitación constante, hasta que no causo efervescencia, se añadió agua hasta tener una mezcla de 200 mL y se filtró. Se lavó el residuo insoluble con agua hasta que el ultimo lavado no mostro cloruros y se calcinó.

Arsénico

MGA 0111. Método I. No más de 3 ppm. Se disolvió lentamente 1 g de la muestra en 15 mL de ácido clorhídrico y diluyó con agua a 55 mL, y se transfirió al matraz generador.

Para la preparación de la muestra de referencia: Se transfirieron 132 mg de trióxido de arsénico, previamente pulverizado y secado a 105°C durante 1 h, a un matraz volumétrico de 1000 mL y se disolvió en 5 mL de solución de hidróxido de sodio

(1:5) (m/v); neutralizando con solución de ácido sulfúrico 2 N, se agregaron 10 mL más de solución de ácido sulfúrico 2 N y llevó a volumen con agua recientemente hervida y fría y se mezcló. Se transfirieron 10 mL de la solución anterior en un matraz volumétrico de 1000 mL, agregando 10 mL de solución de ácido sulfúrico 2 N y se llevó al aforo con agua recientemente hervida y fría, se mezcló. Para preparar la solución se referencia, se tomaron 3 mililitros de esta solución (3ppm) y se colocaron en otro matraz generador.

Posteriormente tanto a la preparación de la muestra como a la de referencia, se agregaron 2 mL de SR de yoduro de potasio y 0.5 mL de SR de cloruro estañoso concentrado ácido y 1 mL de 2-propanol, se mezcló. Se dejó reposar a temperatura ambiente, durante 30 min. Se empacó la unidad depuradora con dos porciones de algodón previamente impregnadas con solución saturada de acetato de plomo y secadas a temperatura ambiente, dejando un pequeño espacio entre las dos porciones de algodón. Se lubricaron las juntas esmeriladas con una vaselina y conectó la unidad depuradora al tubo de absorción por medio de una pinza. Se transfirieron 3 mL de SR de dietilditiocarbamato de plata al tubo de absorción. Se agregaron 3 g de zinc granular (malla n° 20) a la mezcla del matraz e inmediatamente se conectó la unidad depuradora ensamblada al matraz generador, se colocó el sistema en baño de agua manteniendo una temperatura de 25 ± 3 °C, permitiendo la formación y paso de hidrógeno por el sistema durante 45 min, hasta desarrollar el color, agitando el sistema suavemente a intervalo de 10 min. Se desconectó el tubo de absorción y la unidad depuradora del matraz generador. Se realizó la comparación visual entre la muestra y la referencia (14).

Pérdida por secado

MGA 0671. Pérdida por secado.

La prueba se efectuó con 1 g de muestra de la sustancia, previamente mezclada.

En un pesafiltro, previamente desecado durante 30 min y puesto a peso constante, bajo las mismas condiciones en que se efectuó la determinación, se colocó la muestra, se tapó y se pesó; se agitó suavemente a uno y otro lado, distribuyendo el contenido tan uniformemente cómo fue posible hasta un espesor aproximado de 5 o 10 mm. El pesafiltro con la muestra de la sustancia, se colocó en la estufa a 200 °C, con una variación de ± 2 °C, se quitó el tapón y la muestra se desecó durante 4 h. al abrir la estufa de desecación se tapó inmediatamente el pesafiltro y se pasó a un desecador hasta que adquirió la temperatura ambiente, antes de ser pesado.

Para tener el peso inicial y final de la muestra, se restó el peso del pesafiltro a peso constante, de cada uno de los valores y se calculó la pérdida por secado con la diferencia de pesos, con la formula siguiente:

$$P_i - P_f = P_s$$

Donde:

P_i = Peso inicial de la muestra en gramos

P_f = Peso final de la muestra en gramos

P_s = peso perdido durante el secado

Para calcular la pérdida por secado en porcentaje, se utilizó la fórmula:

$$\%P_s = (P_s/P_i)100$$

Metales pesados

MGA 0561. Método I. No más de 20 ppm. Se mezcló 1 g de la muestra con 5 mL de agua, lentamente se agregaron 8 mL de la solución de ácido clorhídrico 3 N y se evaporó en BV a sequedad. Se disolvió el residuo en 20 mL de agua, filtró, se llevó a un volumen de 25 mL con agua.

Preparación de reactivos especiales

Solución amortiguadora de acetato de amonio pH 3.5: se disolvieron 25.0 g de acetato de amonio en 25 mL de agua, y se adicionaron 38 mL de ácido clorhídrico 6 N. se ajustó el pH con hidróxido de amonio, se diluyó con agua a 100 mL y mezclar.

Solución referencia de nitrato de plomo: disolver 159.8 mg de nitrato de plomo (II) en 100 ml de agua a la cual se le ha agregado 1 mL de ácido nítrico, diluir con agua a 1000 mL. Preparar y almacenar esta solución en envases de vidrio exentos de sales de plomo solubles. Cada mililitro de esta solución contiene 100 µg de plomo.

Solución estándar de plomo: en el día de uso diluir 10 mL de la solución de referencia de nitrato de plomo con agua a 100 mL. Cada mililitro de solución estándar de plomo contiene el equivalente de 1 ppm de plomo en la sustancia de prueba.

Preparación de referencia.

En un tubo Nessler de 50 mL, pasar una alícuota de 2.0 mL de la solución estándar de plomo, y diluir con agua a 25 mL. Ajustar a un pH entre 3.0 y 4.0 con solución de ácido acético 1 N o con solución de hidróxido de amonio 6 N, empleando papel indicador de pH de intervalo estrecho como indicador externo o en caso necesario emplear un potenciómetro, diluir con agua a 40 mL y mezclar.

Preparación de la muestra

En un tubo Nessler de 50 mL, colocar 25 mL de la solución preparada para la prueba según indica al comienzo de la prueba. Ajustar el pH entre 3 y 4 con solución de ácido acético 1 N o solución de hidróxido de amonio 6 N, empleando papel indicador de intervalo estrecho como indicador externo, o en caso necesario emplear un potenciómetro, diluir a 40 mL con agua y mezclar.

Preparación de control.

En un tercer tubo Nessler de 50 mL colocar 25 mL de una solución preparada según se indica para la preparación de la muestra y agregar 2 mL de la solución estándar de plomo. Ajustar el pH entre 3 y 4 con solución de ácido acético 1 N o solución de hidróxido de amonio 6 N, empleando papel indicador como indicador externo o en caso necesario emplear un potenciómetro, diluir a 40 mL con agua y mezclar.

Procedimiento.

A cada uno de los tres tubos que contienen la Preparación de referencia, Preparación de la muestra y la Preparación de control, agregar 2 mL de la solución amortiguadora de acetato de amonio pH 3.5; adicionar 1.2 mL de SR de tioacetamida-glicerina básica, diluir a 50 mL con agua y mezclar, dejar reposar durante 2 min y hacer la comparación observando los tubos de arriba hacia abajo sobre un fondo blanco*.

- Puede utilizarse 10 mL de una solución recientemente preparada de ácido sulfhídrico, en lugar de tioacetamida. Mezclar y dejar reposar durante 5 min observar de arriba hacia abajo sobre un fondo blanco.

Interpretación.

El color de la Preparación de la muestra es igual o menos oscuro que el de la Preparación de referencia y la intensidad del color de la Preparación control es igual o mayor que el color de la Preparación de referencia. Cuando el color de la Preparación de control es menos intenso que el color de la preparación de referencia de plomo, usar el Método II en lugar del Método I (14).

Límites microbianos

MGA 0571. Preparación de la muestra: Se suspendió 1 g de polvo de cascarón de huevo en 10 mL de solución amortiguadora de cloruro de sodio peptona pH 7.0. Si es necesario agregar polisorbato 80 en concentración 1 g/L. Ajustar el pH 6 a 8.

Método de vaciado en placa. Utilizar 2 cajas Petri previamente esterilizadas, añadir 1 mL de la muestra preparada anteriormente y adicionar de 15 a 20 mL de Agar soya de tripticaseína (para bacterias). Utilizar otras dos cajas Petri esterilizadas como control positivo y negativo; incubar las placas de 30 a 35 °C por 3 días. Realizar el mismo procedimiento utilizando agar Sabouraud dextrosa (para hongos)

y levaduras), únicamente variando las condiciones de incubación a una temperatura de 20 a 25°C por 5 a 7 días. Calcular el promedio de los recuentos y determinar el número de UFC por mililitro, gramo o por unidad de muestra (14).

6.3.3 Estudios de estabilidad del polvo de cáscara de huevo

Estabilidad en sólido a condiciones de 30 °C a 60% HR \pm 5% y 40 °C a 75% HR \pm 5% y a luz blanca durante 6 semanas.

Se realizó el análisis químico por valoración en el tiempo 0, 3 y 6 semanas, además de la descripción física semanalmente. Ambos métodos están descritos previamente en la caracterización del excipiente.

La estabilidad a condiciones de temperatura 30 °C a 65% HR \pm 5% y 40 °C a 75% HR \pm 5% se hicieron en tarros de polietileno de alta densidad opacos blancos, y la estabilidad a luz blanca se hizo en viales de vidrio transparentes siguiendo las recomendaciones de las guías ICH Q1A(R2)/The IPEC Excipient Stability Program Guide 2010 e ICH Q1B respectivamente (3,41,42).

6.3.4 Funcionalidad

6.3.4.1 Estudios de compatibilidad

Se realizó un estudio de compatibilidad fármaco-excipiente y excipiente-excipiente (Acetaminofén DC 90, polvo de cáscara de huevo, glicolato sódico y dióxido de silicio), por el método de mezclas binarias por seis semanas. Las muestras fueron sometidas a condiciones de 40 °C/75% HR, 30 °C/65% HR y luz blanca: Se realizó un monitoreo físico durante 6 semanas, tomando una formulación de tabletas de acetaminofén desarrollada en la planta piloto de la FES Zaragoza (44), comparando con un control que se mantuvo a temperatura ambiente.

Los tiempos de muestreo para la descripción física fueron semanales.

Estos estudios fueron realizados a los tres lotes de 600g del excipiente de polvo de cáscara de huevo, bajo las mismas condiciones y en los mismos tiempos.

6.3.4.2 Fabricación de las tabletas de Acetaminofeno (Formulación)

Se realizó por compactación directa con el diluyente de polvo de cáscara de huevo y con el antiadherente, super desintegrante y fármaco contemplados en la formulación ya establecida en el módulo de Tecnología Farmacéutica II

“PROCEDIMIENTO MAESTRO PARA LA PRODUCCIÓN DE TABLETAS DE PARACETAMOL, 200mg” con código GMP-0163- de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza de la FES Zaragoza desarrollado por la M. en F. Martha Ugalde H. y el M. en C. José Luis Trejo M. (44).

6.3.4.3 Controles de calidad realizados a las tabletas (14)

Descripción

Se colocó en un vidrio de reloj diez tabletas, se observaron sus características físicas (forma) y color.

Ensayo de identidad

MGA 0241, CLAR. El tiempo de retención obtenido en el cromatograma con la preparación de la muestra correspondió al obtenido en el cromatograma con la preparación de referencia. Se tomó una tableta en un matraz aforado de 50mL, se aforó con etanol y se colocó en un sonicador a 30 °C por 10 minutos para disolverla. Se tomó 0.5 mL del matraz y se vertió en un matraz de 25mL que se aforó con etanol, posteriormente se preparó una dilución para obtener una concentración de 20 µg/mL y se inyectaron 20 µL al HPLC a una velocidad de 1.5 mL/min, fase móvil metanol:agua (35:65) y ajustando el detector UV a 243 nm.

Dureza

Se colocó el comprimido en el espacio diseñado para él en el durómetro. Se efectuó el inicio del equipo para la fractura de la tableta, se registró la fuerza empleada y se retiraron los fragmentos cuidadosamente para continuar con el siguiente comprimido. Se emplearon 10 tabletas por lote. Se expresó el resultado del valor promedio, así como la fuerza máxima y mínima de fractura.

Friabilidad

Se colocaron dentro del tambor del aparato de friabilidad 10 unidades de las tabletas libres de polvo, previamente pesadas con exactitud y calculado su peso promedio. Una vez cerrada la tapa del tambor, se hizo girar éste a 25±1rpm durante 4 minutos.

Se calculó el porcentaje de friabilidad, utilizando la siguiente fórmula:

$$F = \left(\frac{P_i - P_f}{P_i} \right) \times 100$$

Donde:

Pi: Peso total de las unidades antes de poner en el friabilizador.

Pf: Peso total de las unidades después de la prueba de friabilidad.

Disolución

MGA 0291, Aparato 2. Q = 80%

Medio de disolución. SA de fosfatos pH 5.8 (fosfato monobásico de potasio-hidróxido de sodio).

Preparación de referencia. Se preparó una solución de la SRef de paracetamol en SA de fosfatos pH 5.8 (fosfato monobásico de potasio-hidróxido de sodio) que contenía 5.0µg/mL de paracetamol.

Se colocó cada tableta en el aparato 2 con 900mL de SA de fosfatos pH 5.8 (fosfato monobásico de potasio-hidróxido de sodio), se accionó el aparato a 50 rpm durante 30 min, se filtró inmediatamente una porción de esta solución. Se tomó una alícuota de esta solución y diluyo con SA de fosfatos pH 5.8 (fosfato monobásico de potasio-hidróxido de sodio) para tener una concentración aproximada de 5µg/mL de paracetamol y se mezcló. Se determinó la absorbancia de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra, a la longitud de onda de máxima absorbancia de 243 nm, empleando celdas de 1cm y SA de fosfatos pH 5.8 (fosfato monobásico de potasio-hidróxido de sodio) como blanco de ajuste. Se calculó el porcentaje de C₈H₉NO₂ disuelto, por medio de la siguiente fórmula:

$$Q = \frac{100CD\left(\frac{A_m}{A_{ref}}\right)}{M}$$

Dónde:

C = Cantidad por mililitro de paracetamol en la preparación de referencia.

D = Factor de dilución de la muestra.

A_m = Absorbancia obtenida con la preparación de la muestra.

A_{ref} = Absorbancia obtenida con la preparación de referencia.

M = Cantidad de principio activo indicada en el marbete.

Uniformidad de dosis

Se basa en la medición de la masa individual de las unidades de la dosis prueba y el cálculo de la variación entre ellas, relacionada al contenido del principio activo, y suponiendo una distribución homogénea.

Para determinar la uniformidad de dosis en una preparación por este método, se seleccionaron 20 unidades y se procedió como se indica a continuación para cada preparado farmacéutico.

Se pesaron con exactitud 20 tabletas individualmente. Se calculó el contenido del principio activo en cada una de las 20 tabletas expresado como el porcentaje de la cantidad deseada, relacionando la masa de cada tableta con el resultado de la valoración del principio activo obtenido como se indica en la monografía individual del producto. Se calculó el valor de aceptación

Valoración

MGA 0241, CLAR.

Fase móvil: Agua:metanol (65:35), se filtró a vacío y se desgasificó en con ayuda de un sonicador.

Preparación de referencia. Se preparó una solución en la fase móvil de la SRef que contenía 20 µg/mL de paracetamol.

Preparación de la muestra. Se pesaron no menos de 20 tabletas, se calculó su peso promedio, se trituraron hasta polvo fino, se pesó una cantidad de polvo equivalente a 200 mg de paracetamol, se pasó a un matraz volumétrico de 250 mL y se llevó al aforo con la fase móvil, posteriormente se mezcló. Se filtró una porción de esta solución a través de un acrodisco de porosidad de 0.45 µm, descartando los primeros 10 mL del filtrado. Se usó el filtrado claro para la prueba.

Condiciones del equipo: Detector UV a una longitud de onda de 243 nm; de Columna HPLC Eclipse XDB-C18; flujo, 1.5 mL/min.

Se inyectó al cromatógrafo, repetidas veces, volúmenes iguales (20 µL) de la preparación de referencia y se registraron los picos respuesta. Una vez ajustados los parámetros de operación, se inyectó al cromatógrafo, por separado, volúmenes iguales (20 µL) de la preparación de referencia y de la preparación de la muestra. Se obtuvieron sus correspondientes cromatogramas y se registró el área bajo los picos. Se calculó la cantidad de C₈H₉NO₂ en la porción de muestra tomada, por medio de la siguiente fórmula:

$$CM = CD \left(\frac{Am}{Aref} \right)$$

Dónde:

CM= Concentración de C₈H₉NO₂ en la porción de muestra tomada.

C = Cantidad por mililitro de paracetamol en la preparación de referencia.

D = Factor de dilución de la muestra.

Am = Área bajo el pico obtenida en el cromatograma con la preparación de la muestra.

Aref = Área bajo el pico obtenida en el cromatograma con la preparación de referencia.

6.3.4.4 Estudios predictivos de estabilidad acelerada de tabletas (APS)

Se llevó a cabo un estudio APS de la forma farmacéutica para observar su estabilidad al emplear el excipiente obtenido en este proyecto, siguiendo por cromatografía de líquidos de alta resolución el paracetamol con un método indicativo de estabilidad que fue validado. Además de los tres lotes fabricados se incluyeron en el estudio un lote de tabletas de Paracetamol 500mg marca SANOFI y el control de sustancia de referencia de paracetamol. Se realizó paralelamente un seguimiento de la degradación del paracetamol en tiempo real a condiciones de largo plazo y corto plazo para cotejar la predicción a 3 meses.

Las condiciones de temperatura y humedad relativa seleccionadas para el estudio se presentan en la siguiente imagen:

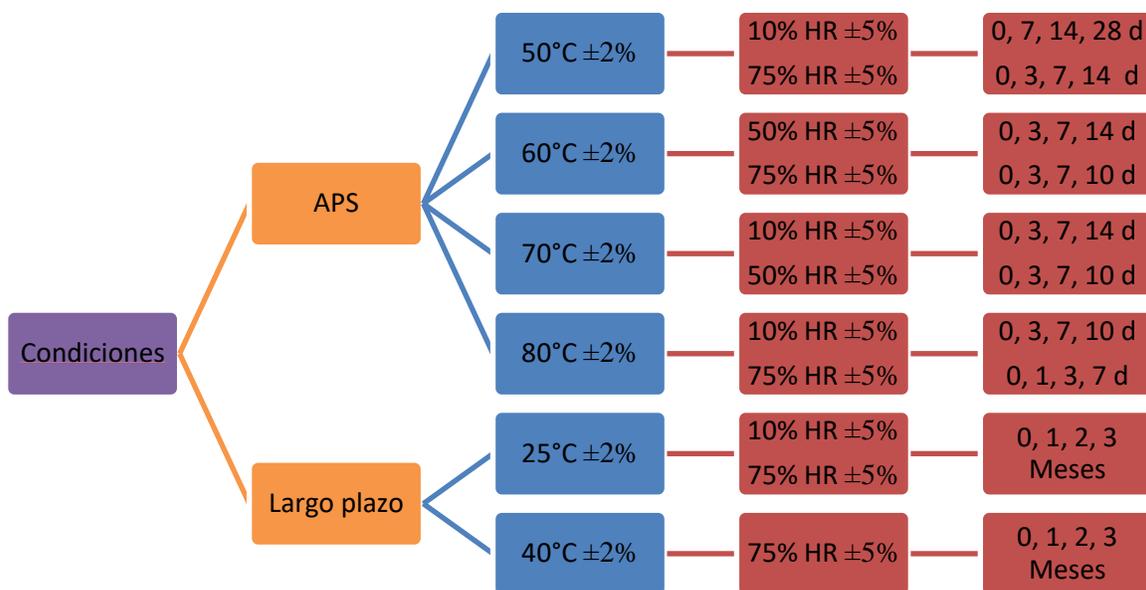


Imagen 1. Condiciones de Temperatura, Humedad relativa y tiempos de muestreo del estudio predictivo de estabilidad (d= días).

Las humedades relativas fueron obtenidas a partir del uso de soluciones saturadas de sales: NaCl 75%, NaBr 50% y el 10% empleando sílica como desecante dentro de las cámaras de estabilidad. Se evaluó la HR y temperatura mediante el empleo de sondas a diferentes tiempos.

Procedimiento de muestreo

Se tomó una tableta del contenedor en la respectiva estufa de estabilidad y se introdujo en un matraz aforado de 50 mL, se aforó con etanol grado HPLC y se colocó en un baño de sonicación durante 10 minutos a una temperatura de 30°C. A continuación, se agitó el matraz y se dejó en reposo hasta la temperatura ambiente. Se realizaron las diluciones necesarias (partiendo de la solución filtrada con acrodiscos) para obtener una concentración de 20 µg/mL. Todo esto se realizó por duplicado.

Se inyectaron las soluciones de 20 µg/mL de paracetamol en un cromatógrafo de líquidos de alta resolución con una columna HPLC Eclipse XDB-C18; el volumen de inyección fue de 20 µL a una longitud de onda de 243 nm y la velocidad de la fase móvil (Agua:Metanol 65:35) fue de 1.5 mL/min, se corrió el cromatograma durante un tiempo de 15 minutos.

La reacción de degradación fue calculada ajustando el porcentaje de fármaco degradado a diferentes tiempos en distintas ecuaciones de cinéticas de degradación (orden cero, primer orden, segundo orden, difusión y Avrami). La cinética de degradación a la que mejor se ajustó fue aquella en donde el valor R² fue más alto. Empleando la degradación de la cinética elegida, se calculó la energía de activación con la ecuación de Arrhenius modificada por la humedad relativa. (ecuación)

El término B (factor de sensibilidad de humedad) fue calculado por la siguiente ecuación:

$$B(RH) = \frac{\ln\left(\frac{k_1}{k_2}\right)}{RH_1 - RH_2}$$

En Donde K1 y K2 son las constantes de degradación calculadas a una misma temperatura, pero distinta humedad relativa, RH1 y RH2 respectivamente. El valor B fue calculado a distintas temperaturas y se empleó el promedio en la ecuación de Arrhenius.

Se extrapolaron los datos para determinar la degradación a 3 meses (y se cotejaron con los datos obtenidos en tiempo real) y a dos años, además de usar el Software ASAPprime para realizar la predicción a dos años a condiciones de estabilidad a largo plazo (25°C y 60%HR) y cotejar el tratamiento estadístico a 3 meses.

7. RESULTADOS

7.1 Caracterización

7.1.1 Obtención del polvo de cáscara de huevo

En el cuadro 2, se muestra la variación de condiciones (molino, composición de la cáscara de huevo y tiempo de molienda) para obtener polvo óptimo para ser usado como excipiente en tabletas, mediante el tamaño de partícula.

Cuadro 2. Distribución de tamaño de partícula para la obtención del polvo de cáscara huevo.

| Condición | | Especificación FEUM 12ª ed. | Tipo de polvo | % finos | |
|---|------------------|--|--|---------|--|
| Tipo de molino | Cáscara de huevo | | | | |
| FM | CM | Muy grueso A 20- 0.841 mm Grueso B 40- 0.420 mm Semigrueso C 60- 0.250 mm Fino E 80- 0.177 mm Muy fino E' 100- 0.0149 mm | Grueso | 17.23 | |
| | SM | | Grueso | 6.12 | |
| MC | CM | | Semigrueso | 31.13 | |
| | SM | | Semigrueso | 5.45 | |
| Polvo obtenido en molino de cuchillas | | | | | |
| Tiempo de Molienda | Cáscara de huevo | | Muy grueso A 20- 0.841 mm Grueso B 40- 0.420 mm Semigrueso C 60- 0.250 mm Fino E 80- 0.177 mm Muy fino E' 100- 0.0149 mm | | |
| 20S | CM | Semigrueso | | 31.13 | |
| | SM | Semigrueso | | 5.45 | |
| 30S | CM | Semigrueso | | 28.66 | |
| | SM | Semigrueso | | 27.15 | |
| Polvo obtenido en molino de cuchillos, sin membrana por 20s | | | | | |
| Lote | | Muy grueso A 20- 0.841 mm Grueso B 40- 0.420 mm Semigrueso C 60- 0.250 mm Fino E 80- 0.177 mm Muy fino E' 100- 0.0149 mm | | | |
| 1 | | | Fino | 31.13 | |
| 2 | | | Fino | 39.78 | |
| 3 | | | Fino | 48.87 | |

Acotaciones: FM= Fitz Mill, MC= Molino de cuchillas, CM= con membrana, SM= Sin membrana

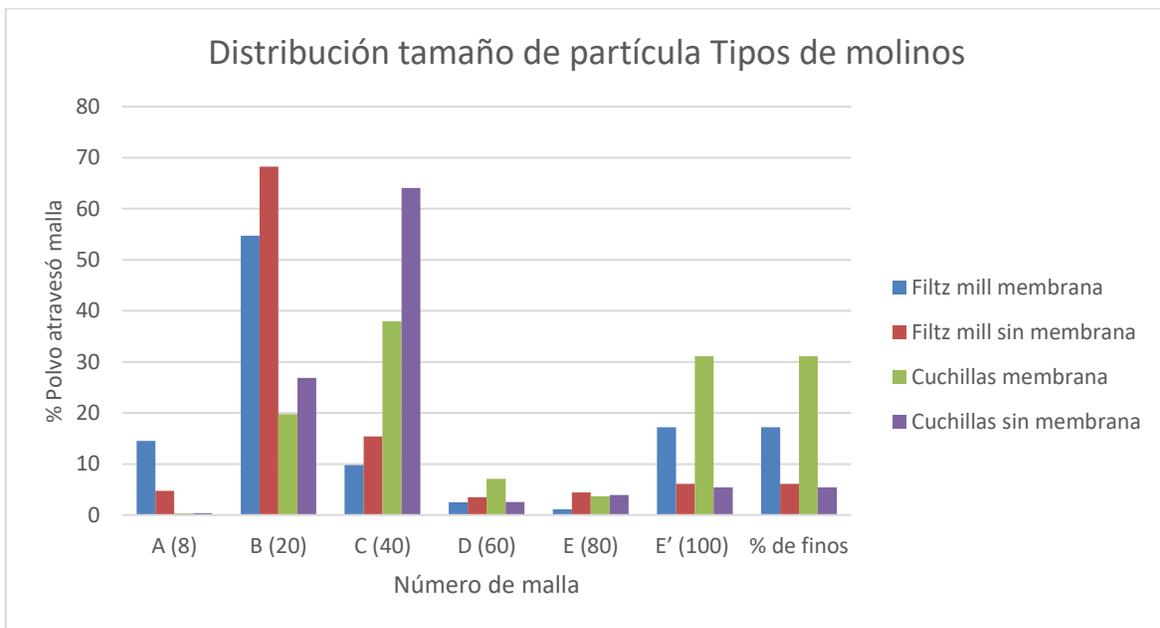


Figura 2. Distribución de tamaño de partícula del polvo de cáscara de huevo con y sin membrana; comparación molinos.

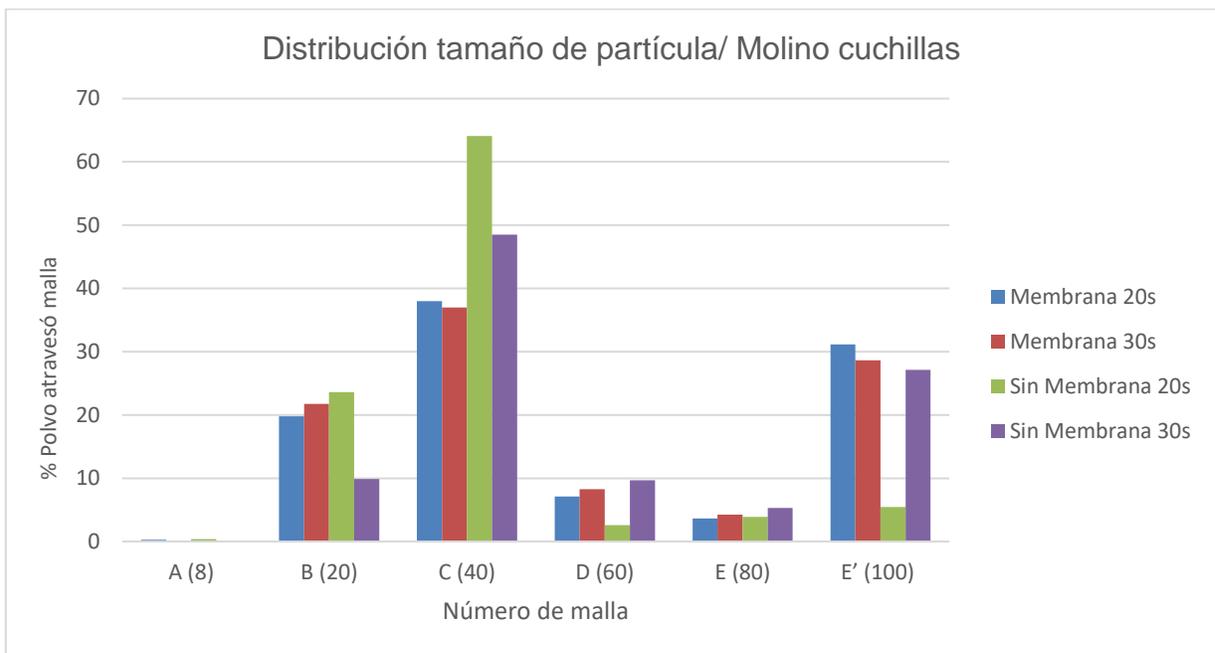


Figura 3. Distribución de tamaño de partícula del polvo de cáscara de huevo con y sin membrana, molino de cuchillas, tiempos de molienda 20s y 30s.

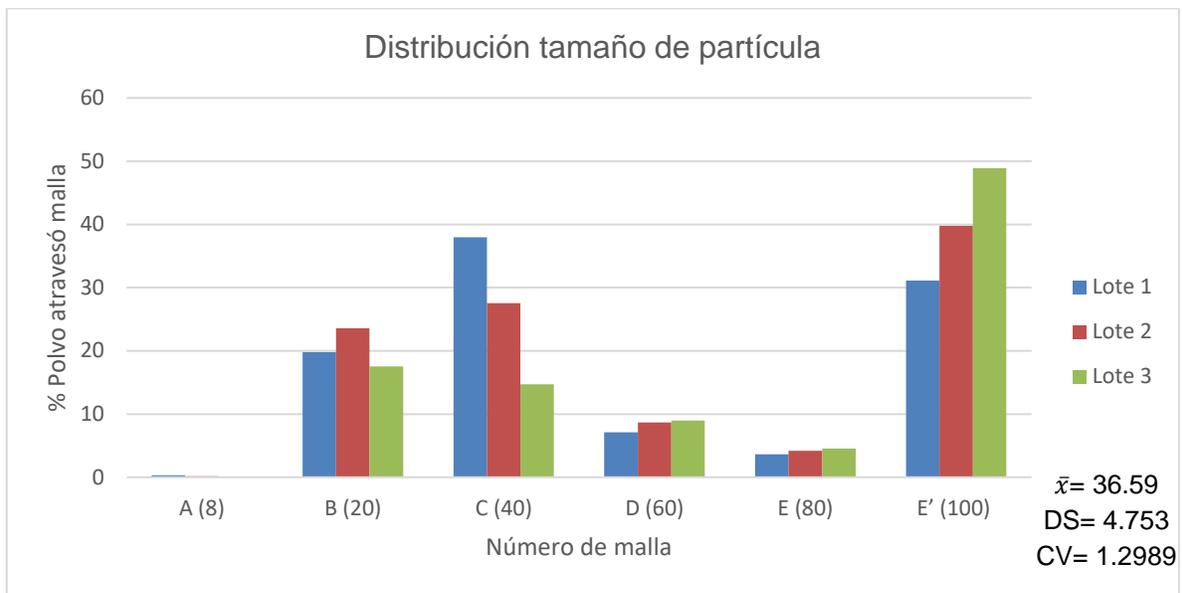


Figura 4. Distribución de tamaño de partícula del polvo de 3 diferentes lotes de cáscara de huevo sin membrana, molino de cuchillas, 20 s tiempo de molienda.

7.1.2 Reología lotes de polvo de cáscara de huevo

Se observan los datos de reología de polvos, de 3 lotes fabricados bajo las mismas condiciones para observar la homogeneidad de los resultados.

Cuadro 3. Resultados reología de polvos de 3 diferentes lotes

| Parámetro | Especificación | Lote | | |
|----------------------|---|----------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| | FEUM 12 ^a ed. | 1 | 2 | 3 |
| Densidad aparente | Por especificar | 1.2103 g/mL | 1.2801 g/mL | 1.2923 g/mL |
| Densidad compactada | Por especificar | 1.4526 g/mL | 1.4547 g/mL | 1.4685 g/mL |
| Índice de Hausner | 1.0- 1.11- Excelente 1.12- 1.18- Bueno 1.19- 1.25- Adecuada 1.26. 1.34- Aceptable 1.35- 1.45- Pobre 1.46- 1.59- Muy pobre <1.60- Extremadamente pobre | 1.1202 Bueno | 1.1364 Bueno | 1.1365 Bueno |
| Índice de Carr | 5- 15- Excelente 12- 16- Bueno 18- 21- Pasable 23- 35- Pobre 33- 38- Muy pobre <40 Demasiado pobre | 15.68 Bueno | 11.9982 Excelente | 11.9937 Excelente |
| Velocidad de flujo | Por especificar | 14.44g/s DS= 0.785 | 13.73g/s DS=1.094 | 12.39g/s DS= 0.924 |
| Ángulo de reposo | 25°- 30° - Excelente 31°- 35°- Buena 36°- 40°- Adecuado 41°- 45°- Aceptable 46°- 55°- Pobre 56°- 65°- Muy pobre <66°- Extremadamente pobre | 29.31° DS= 0.765 Excelente | 29.26° DS=0.332 Excelente | 28.06° DS= 0.780 Excelente |
| Tipo de flujo | | Excelente/ Bueno | Excelente/ Bueno | Excelente |
| Contenido de humedad | No más del 2.0% | 1.13% | 1.32% | 1.57% |

Polvo de cáscara de huevo sin membrana, molino de cuchillas, 20 s tiempo de molienda.

7.1.3 Pruebas físicas, químicas y microbiológicas del polvo de cáscara de huevo, sin membrana, molino de cuchillas, 20 s tiempo de molienda

Las pruebas se basaron en las establecidas para el carbonato de calcio en la FEUM 12ª ed.

Cuadro 4. Pruebas físicas, químicas y microbiológicas de caracterización de polvo cáscara de huevo, lote 1, 2 y 3

| Prueba | Especificación basada en FEUM 12ª edición | Lote | | |
|--------------------------------|---|--|--|--|
| | | 1 | 2 | 3 |
| Apariencia | Polvo fino, blanco a amarillento, homogéneo | Polvo blanco a amarillento, homogéneo | Polvo blanco a amarillento, homogéneo | Polvo blanco a amarillento, homogéneo |
| Solubilidad | Se disuelve con efervescencia en ácidos minerales diluidos, insoluble en agua, alcohol y éter dietílico | Insoluble en agua, produce efervescencia con ácidos. | Insoluble en agua, produce efervescencia con ácidos. | Insoluble en agua, produce efervescencia con ácidos. |
| Ensayos de identidad | Da reacción positiva a las pruebas de identidad de carbonato | Da reacción positiva a las pruebas de identidad de carbonato | Da reacción positiva a las pruebas de identidad de carbonato | Da reacción positiva a las pruebas de identidad de carbonato |
| Valoración | 86.00 %- 91.00 % | \bar{x} = 89.42% DS= 0.64 CV= 0.92% | \bar{x} = 89.00% DS= 0.75 CV= 0.85% | \bar{x} = 88.01% DS= 0.71 CV= 0.88% |
| Límites microbianos | Para mesófilos aerobios <100 UFC Hongos y levaduras <10 UFC | Mesófilos aerobios <100 UFC Hongos y levaduras <10 UFC | Mesófilos aerobios <100 UFC Hongos y levaduras <10 UFC | Mesófilos aerobios <100 UFC Hongos y levaduras <10 UFC |
| Contenido de humedad | No más del 2% | 1.1291% | 1.3243% | 1.5734% |
| Arsénico | No más de 3 ppm | No más de 3 ppm | No más de 3 ppm | No más de 3 ppm |
| Sustancias insolubles en ácido | Por especificar | 186.1 mg (3.7%) | 184.671 mg (3.66%) | 185.96 mg (3.68%) |
| Metales pesados | Por especificar | Más de 20 ppm | Más de 20 ppm | Más de 20 ppm |

7.2 Estabilidad de polvo de cáscara de huevo como excipiente

7.2.1 Estabilidad química

Seguimiento del carbonato de calcio donde se observan las medias de cada lote y los coeficientes de variación (CV) en porcentaje, en 3 diferentes condiciones.

Cuadro 5. Cantidad de carbonato de calcio en cáscara de huevo por 6 semanas en condiciones de 30°C±2°C/65% ±5% H.R, 40°C ±2°C/75% ±5% H.R y estrés a luz blanca.

| Condiciones | 30°C ± 2° 60%HR ± 5% | | | 40°C ± 2° 75%HR ± 5% | | | Luz blanca | | |
|--------------------|----------------------|--------|--------|----------------------|--------|--------|------------|--------|--------|
| Semana | 0 | 3 | 6 | 0 | 3 | 6 | 0 | 3 | 6 |
| Lote 1 | | | | | | | | | |
| %CaCO ₃ | 90,91 | 89,80 | 88,05 | 90,91 | 89,34 | 88,12 | 90,91 | 89,86 | 89,02 |
| DS | 0,2679 | 0,6568 | 0,1576 | 0,2679 | 0,1268 | 0,6546 | 0,2679 | 0,3881 | 0,8829 |
| CV | 0,2947 | 0,7315 | 0,1790 | 0,2947 | 0,1420 | 0,7429 | 0,2947 | 0,0043 | 0,0099 |
| Lote 2 | | | | | | | | | |
| %CaCO ₃ | 91,07 | 89,60 | 88,23 | 91,07 | 88,29 | 87,94 | 91,07 | 89,07 | 88,01 |
| DS | 0,5125 | 0,1269 | 0,1101 | 0,5125 | 0,1883 | 0,4539 | 0,5125 | 0,4017 | 0,6193 |
| CV | 0,5628 | 0,1415 | 0,1248 | 0,5628 | 0,2135 | 0,5161 | 0,5628 | 0,0451 | 0,0070 |
| Lote 3 | | | | | | | | | |
| %CaCO ₃ | 90,68 | 89,47 | 88,18 | 90,68 | 87,82 | 86,25 | 90,68 | 87,22 | 87,74 |
| DS | 0,2376 | 0,1628 | 0,1415 | 0,2376 | 0,9983 | 0,9916 | 0,2376 | 0,9469 | 0,1534 |
| CV | 0,2621 | 0,1820 | 0,1604 | 0,2621 | 0,1137 | 0,1150 | 0,2621 | 0,0109 | 0,0175 |

7.2.2 Estabilidad física

Seguimiento físico, apariencia (color, homogeneidad del polvo) y límites microbianos (los cuales solo se realizaron en la semana 0 y en la semana 6 del polvo de cáscara de huevo) en condiciones diferentes.

Cuadro 6. Apariencia y límites microbianos carbonato de calcio en cáscara de huevo por 6 semanas en condiciones de 30°C±2°C/65% ±5% H.R, 40°C ±2°C/75% ±5% H.R y estrés a luz blanca.

| Lote | 1 | | 2 | | 3 | |
|-----------|---|---------------------|---|---------------------|---|---------------------|
| Semana | Descripción | Limites microbianos | Descripción | Limites microbianos | Descripción | Limites microbianos |
| Condición | 30°C±2°C/65% ±5% H.R | | | | | |
| 0 | Polvo homogéneo amarillo pálido | Conforme | Polvo homogéneo amarillo pálido | Conforme | Polvo homogéneo amarillo pálido | Conforme |
| 1 | Sin cambios | | Sin cambios | | Sin cambios | |
| 2 | Sin cambios | | Sin cambios | | Sin cambios | |
| 3 | Sin cambios | | Sin cambios | | Sin cambios | |
| 4 | Sin cambios | | Sin cambios | | Sin cambios | |
| 5 | Sin cambios | | Sin cambios | | Sin cambios | |
| 6 | Sin cambios | Conforme | Sin cambios | Conforme | Sin cambios | Conforme |
| Semana | 40°C±2°C/75% ±5% H.R | | | | | |
| Condición | 40°C±2°C/75% ±5% H.R | | | | | |
| 0 | Polvo homogéneo amarillo pálido | Conforme | Polvo homogéneo amarillo pálido | Conforme | Polvo homogéneo amarillo pálido | Conforme |
| 1 | Sin cambios | | Sin cambios | | Sin cambios | |
| 2 | Sin cambios | | Sin cambios | | Sin cambios | |
| 3 | Sin cambios | | Sin cambios | | Sin cambios | |
| 4 | Sin cambios | | Sin cambios | | Sin cambios | |
| 5 | Sin cambios | | Sin cambios | | Sin cambios | |
| 6 | Sin cambios | Conforme | Sin cambios | Conforme | Sin cambios | Conforme |
| Semana | Luz blanca | | | | | |
| Condición | Luz blanca | | | | | |
| 0 | Polvo homogéneo amarillo pálido | Conforme | Polvo homogéneo amarillo pálido | Conforme | Polvo homogéneo amarillo pálido | Conforme |
| 1 | Sin cambios | | Sin cambios | | Sin cambios | |
| 2 | Sin cambios | | Sin cambios | | Sin cambios | |
| 3 | Sin cambios | | Sin cambios | | Sin cambios | |
| 4 | Sin cambios | | Sin cambios | | Sin cambios | |
| 5 | Polvo homogéneo amarillo ligeramente oscuro | | Polvo homogéneo amarillo ligeramente oscuro | | Polvo homogéneo amarillo ligeramente oscuro | |
| 6 | Polvo homogéneo amarillo ligeramente oscuro | Conforme | Polvo homogéneo amarillo ligeramente oscuro | Conforme | Polvo homogéneo amarillo ligeramente oscuro | Conforme |

7.2.3 Estudios de compatibilidad

Seguimiento físico semanal y de apariencia (color y homogeneidad del polvo) de las mezclas binarias del polvo de cáscara de huevo con el principio activo y los excipientes que conformaban la formulación de las tabletas.

Cuadro 7. Apariencia del carbonato de calcio en cáscara de huevo- Acetaminofén DC 90 por 6 semanas en condiciones de 30°C±2°C/65% ±5% H.R, 40°C ±2°C/75% ±5% H.R. y luz blanca.

| Lote | 1 | 2 | 3 |
|----------------|--|--|--|
| Mezcla binaria | Acetaminofén DC 90- Polvo de cáscara de huevo | | |
| Semana | Descripción | Descripción | Descripción |
| Condición | 30°C±2°C/65% ±5% H.R | | |
| 0 | Polvo ligeramente heterogéneo blanco a amarillo pálido | Polvo ligeramente heterogéneo blanco a amarillo pálido | Polvo ligeramente heterogéneo blanco a amarillo pálido |
| 1 | Sin cambios | Sin cambios | Sin cambios |
| 2 | Sin cambios | Sin cambios | Sin cambios |
| 3 | Sin cambios | Sin cambios | Sin cambios |
| 4 | Sin cambios | Sin cambios | Sin cambios |
| 5 | Sin cambios | Sin cambios | Sin cambios |
| 6 | Sin cambios | Sin cambios | Sin cambios |
| Condición | 40°C±2°C/75% ±5% H.R | | |
| 0 | Polvo ligeramente heterogéneo blanco a amarillo pálido | Polvo ligeramente heterogéneo blanco a amarillo pálido | Polvo ligeramente heterogéneo blanco a amarillo pálido |
| 1 | Sin cambios | Sin cambios | Sin cambios |
| 2 | Sin cambios | Sin cambios | Sin cambios |
| 3 | Sin cambios | Sin cambios | Sin cambios |
| 4 | Sin cambios | Sin cambios | Sin cambios |
| 5 | Sin cambios | Sin cambios | Sin cambios |
| 6 | Sin cambios | Sin cambios | Sin cambios |
| Condición | Luz blanca | | |
| 0 | Polvo ligeramente heterogéneo blanco a amarillo pálido | Polvo ligeramente heterogéneo blanco a amarillo pálido | Polvo ligeramente heterogéneo blanco a amarillo pálido |
| 1 | Sin cambios | Sin cambios | Sin cambios |
| 2 | Sin cambios | Sin cambios | Sin cambios |
| 3 | Sin cambios | Sin cambios | Sin cambios |
| 4 | Sin cambios | Sin cambios | Sin cambios |

Cuadro 8. Apariencia del carbonato de calcio en cáscara de huevo- Glicolato sódico por 6 semanas en condiciones de 30°C±2°C/65% ±5% H.R, 40°C ±2°C/75% ±5% H.R. y luz blanca.

| Lote | 1 | 2 | 3 |
|----------------|--|--|--|
| Mezcla binaria | Glicolato sódico - Polvo de cáscara de huevo | | |
| Semana | Descripción | Descripción | Descripción |
| Condición | 30°C±2°C/65% ±5% H.R | | |
| 0 | Polvo homogéneo blanco a amarillo pálido | Polvo homogéneo blanco a amarillo pálido | Polvo homogéneo blanco a amarillo pálido |
| 1 | Sin cambios | Sin cambios | Sin cambios |
| 2 | Sin cambios | Sin cambios | Sin cambios |
| 3 | Sin cambios | Sin cambios | Sin cambios |
| 4 | Sin cambios | Sin cambios | Sin cambios |
| 5 | Sin cambios | Sin cambios | Sin cambios |
| 6 | Sin cambios | Sin cambios | Sin cambios |
| Condición | 40°C±2°C/75% ±5% H.R | | |
| 0 | Polvo homogéneo blanco a amarillo pálido | Polvo homogéneo blanco a amarillo pálido | Polvo homogéneo blanco a amarillo pálido |
| 1 | Sin cambios | Sin cambios | Sin cambios |
| 2 | Sin cambios | Sin cambios | Sin cambios |
| 3 | Sin cambios | Sin cambios | Sin cambios |
| 4 | Sin cambios | Sin cambios | Sin cambios |
| 5 | Sin cambios | Sin cambios | Sin cambios |
| 6 | Sin cambios | Sin cambios | Sin cambios |
| Condición | Luz blanca | | |
| 0 | Polvo homogéneo blanco a amarillo pálido | Polvo homogéneo blanco a amarillo pálido | Polvo homogéneo blanco a amarillo pálido |
| 1 | Sin cambios | Sin cambios | Sin cambios |
| 2 | Sin cambios | Sin cambios | Sin cambios |
| 3 | Sin cambios | Sin cambios | Sin cambios |
| 4 | Sin cambios | Sin cambios | Sin cambios |

Cuadro 9. Apariencia del carbonato de calcio en cáscara de huevo- Dióxido de silicio por 6 semanas en condiciones de 30°C±2°C/65% ±5% H.R, 40°C ±2°C/75% ±5% H.R. y luz blanca.

| Lote | 1 | 2 | 3 |
|----------------|--|------------------------|------------------------|
| Mezcla binaria | Dióxido de silicio - Polvo de cáscara de huevo | | |
| Semana | Descripción | Descripción | Descripción |
| Condición | 30°C±2°C/65% ±5% H.R | | |
| 0 | Polvo homogéneo blanco | Polvo homogéneo blanco | Polvo homogéneo blanco |
| 1 | Sin cambios | Sin cambios | Sin cambios |
| 2 | Sin cambios | Sin cambios | Sin cambios |
| 3 | Sin cambios | Sin cambios | Sin cambios |
| 4 | Sin cambios | Sin cambios | Sin cambios |
| 5 | Sin cambios | Sin cambios | Sin cambios |
| 6 | Sin cambios | Sin cambios | Sin cambios |
| Condición | 40°C±2°C/75% ±5% H.R | | |
| 0 | Polvo homogéneo blanco | Polvo homogéneo blanco | Polvo homogéneo blanco |
| 1 | Sin cambios | Sin cambios | Sin cambios |
| 2 | Sin cambios | Sin cambios | Sin cambios |
| 3 | Sin cambios | Sin cambios | Sin cambios |
| 4 | Sin cambios | Sin cambios | Sin cambios |
| 5 | Sin cambios | Sin cambios | Sin cambios |
| 6 | Sin cambios | Sin cambios | Sin cambios |
| Condición | Luz blanca | | |
| 0 | Polvo homogéneo blanco | Polvo homogéneo blanco | Polvo homogéneo blanco |
| 1 | Sin cambios | Sin cambios | Sin cambios |
| 2 | Sin cambios | Sin cambios | Sin cambios |
| 3 | Sin cambios | Sin cambios | Sin cambios |
| 4 | Sin cambios | Sin cambios | Sin cambios |

7.2.4. Hoja técnica del excipiente de polvo de cáscara de huevo

Se presenta una propuesta para llevar a cabo los parámetros de control de calidad del polvo de cáscara de huevo derivados de las pruebas físicas, químicas y microbiológicas en 3 lotes diferentes y la estabilidad física y química de los mismos.

Cuadro 10. Propuesta de hoja técnica para el polvo de cáscara de huevo

| Prueba | | Especificación |
|----------------------------------|---------------------|--|
| Reología | Tamaño de partícula | Fino (0.177 mm) Usar mallas número 8 (2.38 mm), 20 (0.841 mm), 40 (0.420 mm), 60 (0.250 mm), 80 (0.177 mm) y 100 (0.149 mm) |
| | Densidad aparente | 1.1282 g/mL - 1.3936 g/mL |
| | Densidad compactada | 1.4327 g/mL - 1.4845 g/mL |
| | Velocidad de flujo | 10.3970 g/s - 16.643 g/s |
| Apariencia | | Polvo fino, blanco a amarillento, homogéneo |
| Solubilidad | | Insoluble en agua Se disuelve con efervescencia con ácidos minerales |
| Ensayos de identidad | | Da reacción positiva a las pruebas de identidad de carbonato |
| Valoración del CaCO ₃ | | 86.00 %- 91.00 % |
| Límites microbianos | | Para mesófilos aerobios <100 UFC Hongos y levaduras <10 UFC |
| Contenido de humedad | | No más del 2.00 % |
| Arsénico | | No más de 3 ppm |
| Sustancias insolubles en ácido | | No más del 4% del peso total |
| Metales pesados | | Menos de 20 ppm |

7.3 Funcionalidad

Se muestra la viabilidad de la mezcla de polvos para fabricar mediante compactación directa tabletas de paracetamol 200 mg.

Cuadro 11. Parámetros físicos y reología de la mezcla de polvos de los 3 lotes para la fabricación de tabletas de paracetamol

| Parámetro | | Especificación FEUM 12ª ed. | Resultado | | |
|----------------------|---------------------|--|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| | | | Lote | | |
| | | | 1 | 2 | 3 |
| Descripción | | Polvo blanco, homogéneo. | Polvo blanco, homogéneo. | Polvo blanco, homogéneo. | Polvo blanco, homogéneo. |
| Reología | Densidad aparente | Por especificar | 1.2125 g/mL | 1.2652 g/mL | 1.2752 g/mL |
| | Densidad compactada | Por especificar | 1.4756 g/mL | 1.4326 g/mL | 1.4456 g/mL |
| | Índice de Hausner | 1.0- 1.11- Excelente 1.12- 1.18- Bueno 1.19- 1.25- Adecuada 1.26- 1.34- Aceptable 1.35- 1.45- Pobre 1.46- 1.59- Muy pobre <1.60- Extremadamente pobre | 1.1093 Excelente | 1.1055 Excelente | 1.1103 Excelente |
| | Índice de Carr | 5%- 15%- Excelente 12%- 16%- Bueno 18%- 21% Pasable 23%- 35%- Pobre 33%- 38%- Muy pobre <40% Demasiado pobre | 14.5689 Excelente | 14.9625 Excelente | 13.0598 Excelente |
| | Velocidad de flujo | Por especificar | 12.45g/s | 13.68g/s | 12.96g/s |
| | Angulo de reposo | 25°- 30° - Excelente 31°- 35°- Buena 36°- 40°- Adecuado 41°- 45°- Aceptable 46°- 55°- Pobre 56°- 65°- Muy pobre <66°- Extremadamente pobre | 28.36° | 29.06° | 28.96° |
| | Tipo de flujo | | Excelente | Excelente | Excelente |
| Tamaño de partícula | Tipo de polvo | <ul style="list-style-type: none"> • Muy grueso A 20- 0.841 mm • Grueso B 40- 0.420 mm • Semigrueso C 60- 0.250 mm • Fino E 80- 0.177 mm • Muy fino E' 100- 0.0149 mm | 0.177 mm Malla E Fino | 0.177 mm Malla E Fino | 0.177 mm Malla E Fino |
| | Porcentaje de finos | | 1.456% | 1.897% | 1.576% |
| Contenido de humedad | | Menos del 2.0% | 1.45% | 1.58% | 1.42% |

7.3.1 Controles de calidad tabletas

Cuadro 12. Controles de calidad realizados a las tabletas de paracetamol fabricadas con el excipiente obtenido a partir del polvo de cáscara de huevo.

| Prueba | Especificación | Lote 1 | Lote 2 | Lote 3 |
|----------------------|---|------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|
| Descripción | Comprimido homogéneo, color blanco o ligeramente amarillo pálido. | Conforme | Conforme | Conforme |
| Ensayo de identidad | El tiempo de retención obtenido en el cromatograma con la preparación de la muestra correspondió al obtenido en el cromatograma con la preparación de referencia. | Conforme | Conforme | Conforme |
| Dureza | 5 a 8 N | 8.46 N | 8.49 N | 8.54 N |
| Friabilidad | Menos del 1% | Conforme 0.3060% | Conforme 0.3331% | Conforme 0.3134% |
| Disolución | Q≥80% | Conforme Q= 87% | Conforme Q= 88.3% | Conforme Q= 87.76% |
| Uniformidad de dosis | VA<L1 (15) | Conforme VA(2.008) <L1 (15) | Conforme VA(2.52) <L1 (15) | Conforme VA(3.9) <L1 (15) |
| Valoración | 90%-110% | 98.925% DS= 0,596 CV= 1.036% | 99.086% DS= 0,5325 CV= 1.456% | 99.052% DS= 0.6798 CV= 01.263% |

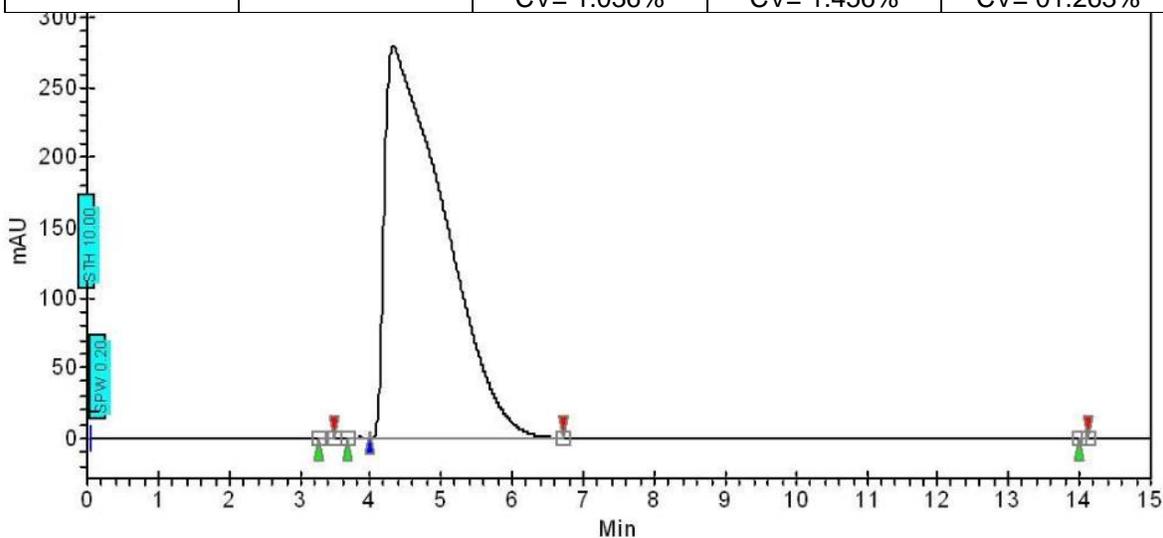


Imagen 1. Cromatograma de muestra de paracetamol a tiempo 0, lote 2

7.3.2 Estudio de estabilidad predictiva acelerada (APS)

Cinéticas de degradación de tabletas de paracetamol 200 mg

Cuadro 13. Selección de la cinética de degradación considerando los datos obtenidos en tiempo real del Paracetamol bajo condiciones de temperatura y humedad a 90 días.

| HR% | T(K) | Orden | M | b | r2 |
|-----|--------|----------|----------|-----------|---------|
| 10 | 298,15 | 0 | -0,00682 | 100,03700 | 0,96559 |
| | | 1 | -0,00007 | 4,60554 | 0,96542 |
| | | 2 | 0,00000 | 0,01000 | 0,96524 |
| | | Difusión | -0,01866 | 99,74540 | 0,13035 |
| | | Avrami | -0,06298 | 99,88285 | 0,55663 |
| 75 | 298,15 | 0 | -0,01158 | 100,00883 | 0,99127 |
| | | 1 | -0,00012 | 4,60526 | 0,99108 |
| | | 2 | 0,00000 | 0,01000 | 0,99090 |
| | | Difusión | -0,03375 | 99,69067 | 0,35964 |
| | | Avrami | -0,08637 | 99,81084 | 0,75457 |
| 75 | 313,15 | 0 | -0,00800 | 99,96643 | 0,95346 |
| | | 1 | -0,00008 | 4,60483 | 0,95273 |
| | | 2 | 0,00000 | 0,01000 | 0,95198 |
| | | Difusión | -0,03326 | 99,63824 | 0,65286 |
| | | Avrami | -0,09679 | 99,76966 | 0,77204 |

Selección de cinéticas de degradación de cada lote.

Cuadro 14. Orden de la cinética de degradación por lote a distintas humedades y temperaturas según su coeficiente de correlación más alto coeficiente de correlación cuadrado.

| Condición | Lote 1 | | Lote 2 | | Lote 3 | | Sanofi | |
|-----------|----------|---------|----------|---------|----------|---------|---------|---------|
| | Orden | R2 | Orden | R2 | Orden | R2 | Orden | R2 |
| 10% 50°C | 0 | 0.99997 | 0 | 0.98071 | 0 | 0.99129 | 0 | 0.82267 |
| 50% 60°C | Difusión | 0.99168 | 2 | 0.99456 | 2 | 0.99943 | 0 | 0.84260 |
| 10% 70°C | Avramic | 0.99154 | Difusion | 0.98942 | Avramic | 0.99080 | 2 | 0.87099 |
| 10% 80°C | Difusión | 0.99705 | Avramic | 0.99963 | Avramic | 0.99985 | 2 | 0.96681 |
| 75% 50°C | 0 | 0.97395 | 0 | 0.96170 | 0 | 0.99943 | 0 | 0.91295 |
| 75% 60°C | Avramic | 0.99819 | Avramic | 0.98466 | Difusión | 0.99688 | 0 | 0.93567 |
| 50% 70°C | Avramic | 0.99711 | Difusion | 0.99774 | Avramic | 0.99834 | 2 | 0.99846 |
| 75% 80°C | 2 | 0.99369 | 0 | 0.99214 | 2 | 0.99571 | Avramic | 0.96536 |

Influencia de la humedad en la degradación del paracetamol

Cuadro 15. Cálculo de la influencia de la humedad (B) para la modificación de la ecuación de Arrhenius a distintas temperaturas.

| | Lote 3 | | | | | |
|---------------|--------|---------|------------|------------|----------|--------|
| Temperatura K | RH % | K | K1/K2 | Ln(k1/k2) | RH1-RH2 | B(RH) |
| 323,15 | 75 | -0,3664 | 6,61548484 | 1,88941309 | 65 | 0,0291 |
| | 10 | -0,0554 | | | | |
| 333,15 | 75 | -0,3903 | 1,50299245 | 0,40745809 | 25 | 0,0163 |
| | 50 | -0,2597 | | | | |
| 343,15 | 50 | -0,3846 | 3,4376278 | 1,23478164 | 40 | 0,0309 |
| | 10 | -0,1119 | | | | |
| 353,15 | 75 | -0,3625 | 1,16623919 | 0,1537842 | 65 | 0,0024 |
| | 10 | -0,3109 | | | | |
| | | | | | Promedio | 0,0197 |

Ecuación de Arrhenius para cada lote y predicción de potencia mediante estudios APS

Cuadro 16. Estabilidad con predicción (a 90 días) usando la ecuación de Arrhenius modificada con el efecto de la humedad.

| Condiciones | Lote | Ecuación de Arrhenius | Potencia predecida % |
|---------------|-------------|---|----------------------|
| 25°C 60%HR | 1 | $Lnk = 19.4822 - \frac{14.0621kcal/mol}{R(\frac{Kcal}{molK}) * T(K)} + 0.010745 * (HR)$ | 97,8853 |
| | 2 | $Lnk = 20.6453 - \frac{14.7698kcal/mol}{R(\frac{Kcal}{molK}) * T(K)} + 0.008924 * (HR)$ | 97,7026 |
| | 3 | $Lnk = 20.9740 - \frac{14.1764kcal/mol}{R(\frac{Kcal}{molK}) * T(K)} + 0.019920 * (HR)$ | 97,6191 |
| | Sanofi | $Lnk = 15.4416 - \frac{11.6167kcal/mol}{R(\frac{Kcal}{molK}) * T(K)} + 0.002283 * (HR)$ | 98,0796 |
| | Paracetamol | $Lnk = 19.5772 - \frac{15.2017kcal/mol}{R(\frac{Kcal}{molK}) * T(K)} + 0.00061 * (HR)$ | 98.2861 |

Energía de activación promedio: **15.6786 Kcal/mol**

Estabilidad y potencia real de tabletas de paracetamol por un tiempo de 3 meses

Cuadro 17. Estabilidad a tres meses en tiempo real en 3 condiciones distintas.

| Lote/Muestra | Condiciones | Potencia real % |
|--------------|-------------------------|-----------------|
| 1 | 298.15K ± 2K, 10%HR ±5% | 99,0076 |
| | 298.16K ± 2K, 75%HR ±5% | 99,2841 |
| | 313.15K ± 2K, 75%HR ±5% | 98,8324 |
| 2 | 298.17K ± 2K, 10%HR ±5% | 98,6071 |
| | 298.18K ± 2K, 75%HR ±5% | 98,9260 |
| | 313.15K ± 2K, 75%HR ±5% | 98,9755 |
| 3 | 298.19K ± 2K, 10%HR ±5% | 98,5919 |
| | 298.20K ± 2K, 75%HR ±5% | 99,2354 |
| | 313.15K ± 2K, 75%HR ±5% | 98,9871 |
| Sanofi | 298.21K ± 2K, 10%HR ±5% | 99,5701 |
| | 298.22K ± 2K, 75%HR ±5% | 99,6325 |
| | 313.15K ± 2K, 75%HR ±5% | 99,8534 |
| Paracetamol | 298.23K ± 2K, 10%HR ±5% | 99,3865 |
| | 298.24K ± 2K, 75%HR ±5% | 98,9575 |
| | 313.15K ± 2K, 75%HR ±5% | 98,8441 |

Predicciones obtenidas mediante del Software ASAPprime

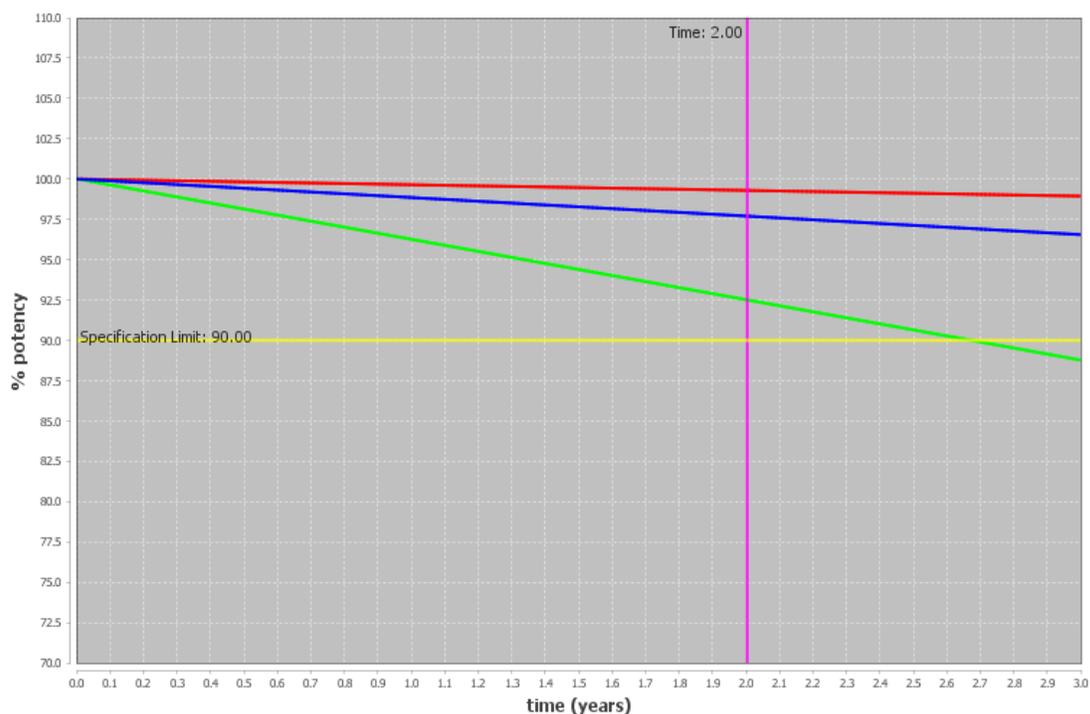


Figura 4. Predicción de degradación simulada con ASAPprime con especificación a 90% y 2 años.

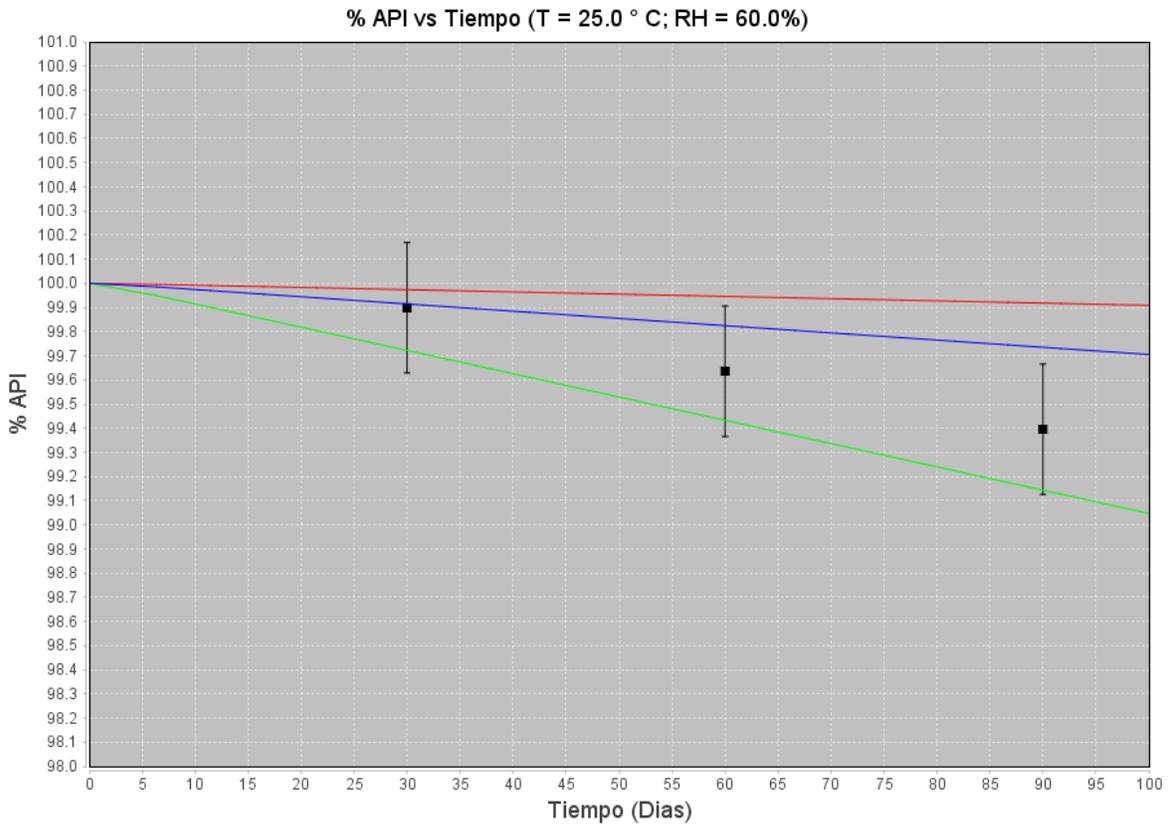


Figura 5. Predicción de degradación simulada con ASAPprime y valores reales obtenidos en tiempo real a 30, 60 y 90 días.

8. ANÁLISIS DE RESULTADOS

Se probaron diferentes variantes del proceso hasta la obtención de un polvo de cáscara de huevo óptimo, la cáscara podría tener o no membrana en su composición y se utilizaron dos molinos diferentes, midiendo como esto afectaba en primera instancia la distribución de tamaño de partícula (cuadro 2). En el caso del molino Fitz Mill se obtuvo un polvo denominado “grueso” con un tamaño de partícula promedio de 420 μm , tanto en el polvo que contenía la membrana como al que se le había retirado. En cambio el que fue producido con el molino de cuchillas arrojó un polvo con tamaño promedio de 250 μm , además de que se notó una diferencia entre la cáscara que contenía membrana de la que no en el porcentaje de polvos finos de cada lote piloto producido con un tamaño de partícula mayor o igual a aproximadamente 149 μm , dando una distribución más uniforme en la que se separó la cáscara de la membrana ya que tenía un menor porcentaje de polvos finos, en contraste con la que aún tenía la membrana en su composición (cuadro 2). Por ello, se eligió el polvo sin membrana y obtenido mediante el molino de cuchillas, debido a que los parámetros de éste se acercaban más a los del carbonato de calcio comercial distribuido por SPI Pharma (45), el cual tiene un tamaño de partícula medio de 175.005 μm , con un rango de 73 μm -370.87 μm . además de que el polvo de SPI Pharma muestra una distribución normal similar a la del polvo de cáscara de huevo elegido, con un porcentaje de finos bajo.

Cabe destacar que esta propiedad es de suma importancia debido a que el tamaño de partícula es un factor importante para la posterior fabricación de tabletas. Katikaneni y colaboradores (1995) mencionan que las partículas más pequeñas dan un mayor número de puntos de contacto para la unión interparticular del polvo, además de que el tamaño de partícula determinará aspectos como la porosidad, la resistencia de la tableta, por lo que se busca que esta distribución sea homogénea, además de que ayudan a una mejor compactación(46).

Una vez elegido el molino se procedió a buscar la optimización del proceso de molienda variando los tiempos (20 y 30 segundos), así como la verificación de las características de la cáscara de huevo (con o sin membrana). Como se muestra en el cuadro 2 y el gráfico 2 el polvo que mostró una mejor distribución de tamaño de partícula fue el molido durante 20 segundos y al que se le fue separada la membrana del cascarón, por lo que, siguiendo los parámetros mencionados anteriormente en la elección de molinos, se procedió a elegir estos parámetros.

Para finalizar la optimización del polvo se produjeron 3 lotes siguiendo estas condiciones para poder establecer los parámetros reológicos del polvo. Los resultados mostrados en la cuadro 2 indican que el tamaño de partícula disminuyó

y se acerca más al del carbonato de calcio comercializado (45), pero además se observa que la distribución tiene dos puntos altos, donde se concentra una mayor cantidad de polvos (250 μm y 149 μm), teniendo también un mayor porcentaje de polvos finos ($\leq 149 \mu\text{m}$), esto nos ayuda a tener una mayor resistencia al producir la tableta, ya que al tener un menor tamaño de partícula, se obtienen mejores propiedades de cohesión debido a que existe una mayor área de superficie (47).

Posteriormente a los tres lotes del polvo de cáscara de huevo se les realizaron las pruebas reológicas faltantes para observar sus propiedades de flujo y compresibilidad. En el cuadro 2 se muestran los resultados obtenidos de los 3 lotes, en los cuales se obtuvieron flujos de buenos a excelentes lo cual es de suma importancia para la posterior producción de las tabletas o de cualquier producto farmacéutico sólido, ya que recordemos que la fluidez es “la capacidad de un polvo para fluir verticalmente fuera de un embudo” (14,48), y si este tiene poca fluidez dificultaría o imposibilitaría los pasos de producción.

Los resultados de fluidez y compresibilidad (cuadro 3) arrojados por el polvo obtenido son mejores comparados a los de otros productos comerciales como los probados por Bacher y colaboradores, donde al tener un tamaño de partícula menor promedio (60 μm) la fluidez del polvo era pobre y tenía un índice de compresibilidad de 31% aproximadamente, haciendo que el excipiente no pudiera fluir por el embudo (49) por lo que se recomendaba hacer granulación húmeda antes de comprimir. Por lo anterior, se puede decir que el excipiente presenta mejores propiedades reológicas sin necesidad de una granulación inicial en el proceso de producción de tabletas y cápsulas, haciendo más fácil su manejo, transportación, etcétera; esto se puede atribuir a que fue controlado el proceso de molienda hasta obtener un tamaño de partícula óptimo que permitió tener una buena superficie de contacto pero sin aumentar la cohesión entre las propias partículas del polvo, además de que la cáscara de huevo no solo contiene carbonato de calcio, también algunos minerales que ayudan a mejorar las propiedades de flujo.

Una vez que se observó que el polvo tenía propiedades de flujo óptimas, se procedió a realizar pruebas de caracterización en los tres diferentes lotes para obtener resultados con los cuales se pudieran establecer parámetros extrapolables para posteriores análisis del polvo (cuadro 4), todas las pruebas fueron obtenidas de la FEUM 12^a ed., exceptuando la apariencia, la cual se fijó con el polvo obtenido inicialmente. En el caso de la solubilidad solo se probó en agua y con ácidos inorgánicos y orgánicos (HCl, ácido acético glacial) los cuales se utilizaban en otras pruebas de caracterización y en la valoración de carbonato de calcio, como se esperaba el carbonato de calcio es insoluble en agua y al ser un producto inorgánico con propiedades de base, al contacto con ácido produce efervescencia, aunque no es completamente soluble en estos.

La valoración de carbonato de calcio se realizó conforme a la establecida por la FEUM 12ª Edición, para determinar la cantidad carbonato de calcio en el polvo de cáscara de huevo, en esta nos dieron un promedio de 88% a 89% de carbonato calcio, lo cual contrasta con los 94% esperados reportados en la literatura (20) por lo que se puede esperar una mayor cantidad de los otros elementos como se puede observar en los resultados de sustancias insolubles en ácido, esto se puede explicar mediante los estudios realizados por Burger en 1994 donde explica que dependiendo de la crianza de las aves, estas tienen la capacidad de eliminar productos mediante los huevos, en el caso de las cáscaras de huevo de gallinas se puede aumentar las cantidades de plomo, cadmio, mercurio y selenio (50).

En el caso de la obtención de las cáscaras de huevo utilizadas en este estudio todas fueron recolectadas del mismo lugar (panadería) en la cual tenían el mismo proveedor de huevos por lo que no hubo variaciones significativas, además de que los resultados son muy consistentes en los 3 lotes, con un coeficiente de variación entre éstos de 0.8152. En este ámbito, para observar la cantidad de metales pesados u otras sustancias presentes en esta cáscara se recomienda hacer la prueba de absorción atómica probando en particular plomo, mercurio y otros tipos de metales presentes en la cáscara y así conocer una cantidad cualitativa de cada uno de estos elementos y saber si pueden afectar de manera negativa en el excipiente, ya que solo se tiene el resultado de una prueba cualitativa (metales pesados, FEUM 12ª edición) en la que se observa más de 20 ppm de metales pesados en conjunto, los cuales, al ser una prueba no específica, pueden ser Boro, Cobre, Hierro, Manganeso, Molibdeno y Zinc (21) .

Al usar la esterilización húmeda en el proceso de obtención del polvo, este pasa sin problemas la prueba de límites microbianos, la cual es una prueba crucial para que el excipiente sea más seguro y pueda ser utilizado para elaborar productos para uso humano. En cuanto al contenido de humedad el polvo se mostró muy estable, teniendo menos de 2% de pérdida, lo cual coincide con lo requerido por la FEUM 12ª Edición para carbonato de calcio usado como API (14).

La estabilidad del polvo se realizó en dos partes, la estabilidad física (cuadro 6) y la estabilidad química (cuadro 5). En el caso de la estabilidad física en esta solo se comparó la apariencia del polvo contra uno que no fue sometido a las condiciones de humedad y temperatura a lo largo de las 6 semanas (inicial), además de una prueba de límites microbianos al inicio y al final del tiempo de prueba; en el cuadro 6 se muestra que no hubo cambios mayores en el aspectos físicos de apariencia o microbiológico en las condiciones de temperatura y humedad establecidas para probar la estabilidad según la NOM-073-SSA1-2015 “Estabilidad de fármacos y medicamentos, así como de remedios herbolarios”, únicamente en las expuestas a luz blanca, en las cuales se observa un cambio en la coloración. Lo anterior se podría predecir debido a que la naturaleza química el carbonato de calcio es muy

estable si se mantiene a condiciones óptimas de humedad y temperatura (30) por lo cual es necesario mantenerlo a una temperatura de 25°C en un lugar seco y como muestra un ligero cambio de color con luz blanca con el paso del tiempo, evitarla usando un envase opaco. En cuanto a la estabilidad química se siguió la concentración de carbonato de calcio contenido en la cáscara de huevo, con la valoración mostrada en la monografía del mismo en la FEUM 12^a ed. y se sometieron a las mismas 3 diferentes condiciones que la estabilidad física. Los resultados se observan en el cuadro 5, donde se encontró que a una mayor temperatura y humedad la degradación aumenta, disminuyendo del 91% al 86%, en cambio a pesar de que se observan cambios físicos en la exposición a la luz no los hay químicos.

Cabe resaltar que estos resultados deben ser cotejables, ya que el carbonato de calcio al someterlo a humedad y temperatura se puede dar lugar a la formación de una capa de hidrato el cual puede cambiar algunas propiedades del carbonato de calcio (51), además de que el método utilizado para el seguimiento de la cantidad de carbonato de calcio en la cáscara de huevo no es un método indicativo de estabilidad (SIM), debido a que no puede medir con precisión los cambios en la concentración del CaCO₃, sin evitar la interferencia de productos de degradación, impurezas (52), etcétera. En el caso particular de la cáscara de huevo, ésta tiene en su composición otro tipo de carbonato (carbonato de magnesio) además de otros metales que al ser esta una titulación complejométrica pudieron interferir dependiendo de las uniones dadas entre el ion y el ligando, por lo que se recomienda el uso de un SIM, para verificar los datos y observar que la extracción el CaCO₃ sea la correcta. Aunque a pesar de esto, el polvo se mostró muy estable a condiciones de temperatura y humedad marcadas por ICH e IPEC.

Para probar la funcionalidad del polvo de cáscara de huevo se procedió a fabricar tabletas utilizando una formulación que se utiliza de manera docente en los laboratorios Farmacéuticos Zaragoza de tabletas de paracetamol 200 mg, en la cual sustituimos el diluyente (Prosolv) por el polvo de cáscara de huevo, se realizó el mezclado y posteriormente las pruebas reológicas para observar la fluidez de la mezcla de polvos.

Con los excipientes de esta formulación se realizó un estudio de compatibilidad por mezclas binarias, donde se observó durante 6 semanas si existía un cambio de homogeneidad del polvo o de color al someterlo a condiciones de 30°C±2°C/65% ±5% H.R., 40°C±2°C/75% ±5% H.R y luz blanca, dando resultados presentados en los cuadros 7, 8 y 9, “sin cambios” con ninguno de los excipientes ni el principio activo, por lo que el polvo de cáscara de huevo es compatible físicamente con los excipientes y API utilizados.

Al ser conformes los resultados anteriores se procedió a fabricar las tabletas mediante una compresión directa, obteniendo comprimidos de paracetamol 200 mg, produciendo 3 diferentes lotes con cada lote de polvo de cáscara de huevo producido anteriormente y así observar los resultados dados.

A estas tabletas se les realizaron primeramente controles de calidad para observar cómo afectaba el excipiente en ellas siguiendo los parámetros establecidos para tabletas de paracetamol de la FEUM 12^a Edición. Los resultados de los tres lotes se concentran en el cuadro 12, en la cual se observó que en los tres lotes la descripción coincide con los datos dados por la FEUM. En cuanto a la prueba de ensayo de identidad, se realizó comparando el tiempo de retención de una muestra de paracetamol estándar con el de nuestras tabletas, el pico máximo tanto de la referencia, como el de nuestra muestra en los tres lotes dio conforme, ya que tenían su pico máximo al mismo tiempo (4.32 min), el pico de una muestra del lote 2 se presenta en la imagen 1, en ella observamos un pico limpio con una pequeña cola, que fue constante en todas las muestras debido al método elegido, el cual fue el más óptimo para los posteriores estudios. En cuanto a los parámetros de dureza y friabilidad, los resultados de dureza obtenidos se comparan con los analizados por León y colaboradores en tabletas comerciales de paracetamol en el mercado Colombiano (53) que van desde 5 a 8 N, además de que fue conforme en la prueba de friabilidad ya que las tabletas no perdieron más del 1% de su peso en esta prueba.

Finalmente se realizó una valoración utilizando un método HPLC validado en cual estuvo dentro del rango dado por FEUM 12^a Edición, por lo que a condiciones normales se puede decir que el excipiente no interfiere con el paracetamol, lo cual es de esperar ya que el carbonato de calcio es ampliamente utilizado en industria farmacéutica como excipiente de tabletas, aunque en el caso particular de la cáscara de huevo, la cual contiene además otros componentes, pero estos tampoco se observan que interfieran en el principio activo a la longitud de onda utilizada para la determinación del paracetamol.

En cuanto al estudio de estabilidad predictiva llevado a cabo, se logró obtener la ecuación de Arrhenius con la modificación del efecto de la humedad relativa para los tres lotes fabricados (Cuadro 15). Se calcularon las potencias (cantidad de fármaco inalterado en la forma farmacéutica) tanto a tres meses como a un año de los tres lotes de tabletas fabricados con la adición del excipiente desarrollado en este proyecto, además de la potencia de una tableta de venta en Europa (SANOFI) en mismas condiciones de estabilidad y una referencia de paracetamol.

En primer lugar, se hizo un tratamiento estadístico de los datos de degradación obtenidos en HPLC (cuadro 13) para la determinación de la cinética de degradación que sigue el fármaco.

Se buscó hacer el ajuste de los datos en 5 cinéticas distintas: Orden cero, uno y dos, además de los modelos de difusión y Avrami. Los coeficientes de correlación permitieron determinar que en los tres casos que se analizaron para este propósito (Condiciones de estabilidad a 25°C 10 y 75% HR, y 40°C 75% HR en tiempo real a noventa días) el modelo que mejor se ajustaba es el de orden cero con R^2 superior al 0.95 en los tres casos.

Al analizar los datos en otras condiciones de temperatura (más altas) algunos se ajustaban mejor a otras cinéticas de degradación (Cuadro 14), sin embargo, la elección se realizó en estos tres casos debido a la consideración de que son las condiciones de almacenamiento más cercanas a las reales para los estudios de estabilidad a largo plazo y corto plazo siguiendo las guías ICH. La elección del orden de degradación que se emplea para el tratamiento de datos resulta ser empírico ya que contrasta con la investigación de Li Y. (2015) en el caso de la degradación del acetaminofén con radicales hidroxilo presenta una cinética de segundo orden, por fotólisis es primer orden y en solución con iones halógenos pseudo primer orden. (51)

Posteriormente, con la cinética de degradación elegida, se procedió al tratamiento de los datos de degradación en el estudio a condiciones de estrés y en corto tiempo (APS), cuyos datos con mayor tiempo en condiciones de estabilidad se recopilaron hasta las 4 semanas. Se emplearon las pendientes de sus rectas a distintas temperaturas para la extrapolación a la constante de degradación “k” a temperatura de 25°C, así como se realizó el cálculo de las energías de activación.

De manera simultánea se realizó el cálculo del efecto de la humedad aprovechando que en el estudio de estabilidad se manejaron distintas humedades relativas elegidas de manera aleatoria en las condiciones de temperatura (cuadro 13). Esto permite no solo conocer la degradación a una humedad específica, sino su cálculo a cualquier humedad relativa, haciendo de este tipo de estudios muy amplios en cuanto a versatilidad de cálculo de resultados, según Scrivens y colaboradores (29).

Así con los valores de energía de activación, factor de colisión (A) y el efecto de la humedad en la degradación $B(RH)$, se construyó la ecuación de Arrhenius para cada lote, además de una ecuación para las tabletas de SANOFI y el propio paracetamol. Con la ecuación de Arrhenius modificada se calculó la estabilidad de las tabletas a noventa días (mismo tiempo que se llevó a cabo un estudio de estabilidad en condiciones de largo plazo) para su comparación (Cuadro 16).

En el caso de los lotes de tabletas fabricados con el excipiente desarrollado la potencia predicha fue menor que la potencia hallada en el estudio a tiempo real (cuadro 14 y 15), lo que representa un modelo “Conservador” da resultados de degradación más altos y de esta manera evita que se caiga en el error de dar una

predicción errónea en cuanto a que nos permita afirmar que la potencia será mayor cuando los estudios a tiempo real demuestren que no sea así.

En el caso de las tabletas de SANOFI y el paracetamol también se obtuvieron predicciones de degradación más altas que los datos a tiempo real, lo que permite señalar que el tratamiento estadístico dado a las cinco muestras arroja resultados confiables en cuanto a no predecir resultados erróneos sobre dar potencias más altas que las reales (28).

Finalmente se tuvo acceso al uso del Software ASAPprime para el cálculo de la predicción de degradación del paracetamol, que dio la posibilidad de simular no solo las condiciones de Temperatura y Humedad sino también hacer la corrección de la degradación en el caso de que se tuviese un empaque primario (Blister) de PVC.

Fue posible cotejar que en el software tanto los valores de Energía de activación como el efecto de la humedad y el factor de colisión fueron similares a los obtenidos por tratamiento estadístico.

Se hizo la determinación de la estabilidad del Paracetamol a 2 años con el programa (Figura 4) y se obtuvo la gráfica que señala (en amarillo) la especificación de FEUM 12^a edición para tabletas de paracetamol y (en rosa) los años. Como logra apreciarse, la predicción que el programa aseguró *la estabilidad del fármaco en ese tiempo de 2 años* considerando un acondicionamiento primario en blíster PVC a 25°C con una humedad relativa del 60%.

Con ayuda del programa se realizó la introducción de los datos obtenidos a tiempo real en la predicción de la degradación (Gráfica 6) y efectivamente se hallaban dentro de los límites de degradación simulados, permitiéndonos esto cotejar que los datos obtenidos a través de la simulación coinciden con aquellos obtenidos experimentalmente en este lapso en el que se llevó a cabo el experimento. Cabe mencionar que la degradación obtenida en el experimento a tiempo real es mayor que en la simulada puesto que el estudio APS nos indica llevarlo a cabo sin un empaque primario, para así poder medir estrictamente el efecto que las distintas humedades relativas pueden ejercer sobre la estabilidad del medicamento. (29) Al proveer de un material de empaque primario y condiciones menos agresivas que las del estudio APS en la simulación, la degradación promedio (recta azul) es menor en la simulación.

9. CONCLUSIONES

Se logró obtener un excipiente derivado de polvo de cáscara de huevo que fue evaluado en la elaboración de tabletas como diluyente con éxito, ya que presenta propiedades reológicas, físicas, químicas y microbiológicas adecuadas, además de que es estable física y químicamente a condiciones de normales de temperatura y humedad de 25°C a 60% de H.R.

A partir de las pruebas realizadas se emitió una propuesta de hoja técnica del excipiente obtenido.

Fue compatible con otros excipientes (glicolato sódico y dióxido de silicio) y con acetaminofén DC 90, para la formulación de las tabletas de paracetamol 200 mg.

Las tabletas obtenidas cumplieron con las pruebas de calidad propuestas por la FEUM 12ª ed. Y son estables condiciones normales de humedad y temperatura.

Finalmente, se puede concluir que el excipiente obtenido no afecta al principio activo (Acetaminofén en este caso en particular) ni cambia las características de la tableta, manteniendo sus condiciones de calidad en un plazo comprobado de 3 meses y un lapso predictivo mínimo de 2 años.

10. SUGERENCIAS

- Buscar alternativas para hacer una limpieza y separación de la membrana más rápida y práctica.
- Para observar la cantidad y el tipo de metales pesados presentes en la cáscara de huevo, se recomienda realizar espectrometría de absorción atómica con los metales que se encuentran principalmente en la cáscara de huevo (Boro, Cobre, Hierro, Manganeso, Molibdeno y Zinc).
- Desarrollar un Método Indicativo de Estabilidad para tener resultados más confiables en las pruebas de estabilidad del polvo de cáscara de huevo.
- Realizar estudios de estudios de estabilidad a largo plazo en una duración de 12 meses, como lo marca la NOM-073-SSA1-2015 Estabilidad de fármacos y medicamentos, así como de remedios herbolarios para contrastar los resultados que se obtengan contra los estudios predictivos.
- Hacer el análisis administrativo que permita calcular costos del desarrollo del excipiente, factibilidad a volúmenes industriales y evaluar los requisitos para su registro para comercialización.
- Evaluar el excipiente obtenido en formulaciones con otros principios activos.

11. BIBLIOGRAFÍA:

1. Than MM, Lawanprasert P, Jateleela S. Utilization of Eggshell Powder as Excipient in Fast and Sustained Release Acetaminophen Tablets. 2012;39:32–8.
2. Unión Nacional de Avicultores (UNA). Situación de la Avicultura Mexicana. Expectativas 2018. 2014;2017–9. Available from: <http://www.una.org.mx/index.php/panorama/situacion-de-la-avicultura-mexicana>
3. IPEC. The IPEC Excipient Stability Program Guide. 2010.
4. Salud S de. Ley General de Salud - T XIV - Donación, transplantes y pérdida de la vida. J Chem Inf Model. 2007;1–143.
5. Secretaria de Salud. REGLAMENTO de Insumos para la Salud [Internet]. México; 2017. Available from: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/ris.html>
6. Narang AS, Boddu SH. Excipient applications in formulation design and drug delivery. Excipient Applications in Formulation Design and Drug Delivery. 2015. 1–10 p.
7. Steinberg M, Kinoshita F. Excipients Safety testing. In: Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Marcel Dekker; 2002. p. 1143–50.
8. Crowley P, Martini L. Excipients for pharmaceutical dosage forms. Encycl Pharm Technol [Internet]. 2002;1151–63. Available from: <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/9780849393983.113>
9. Pierce G. Glycerol Contaminated with diethylene glycol. WHO Drug Inf. 1998;21(3):129.
10. Qiu Y (Writer on solid dosage forms), Chen Y, Zhang GGZ, Yu LX (Lawrence X., Mantri R V. Developing solid oral dosage forms : pharmaceutical theory & practice.
11. Chan H, Chew N. Excipients, powders and solid dosage forms. In: Encyclopedia of pharmaceutical technology. Suiza: Marcel and Decker inc; 2002.
12. Jacobs MG, Klug DB, Moreton RC, Silverstein I. Qualification of excipients for use in pharmaceuticals. Chim Oggi. 2009;27(5 SUPPL):11–3.
13. FDA. Inactive Ingredient Search for Approved Drug Products [Internet]. 2019 [cited 2019 Nov 13]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.cfm>
14. Secretaría de Salud. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM). 12th ed. México: Secretaria de Salud; 2018.

15. Mahato RI, Narang AS. Pharmaceutical dosage forms and drug delivery. CRC Press; 2012. 463 p.
16. Aulton M. Pharmaceutics. 5th ed. USA: Elsevier; 2018.
17. Mettler, Toledo. El ABC de la valoración. :5,6. Available from: https://www.mt.com/dam/Analytical/EasyPlus/pdf/Guide_ABC_of_Easy_Titration_ES_low-res.pdf
18. Schaafsma A, Pakan I, Hofstede GJ, Muskiet FA, Van Der Veer E, De Vries PJ. Mineral, amino acid, and hormonal composition of chicken eggshell powder and the evaluation of its use in human nutrition. *Poult Sci* [Internet]. 2000 Dec [cited 2019 Sep 18];79(12):1833–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11194049>
19. Hincke MT, Gautron J, Rodriguez-Navarro AB. The eggshell: structure, composition and mineralization [Internet]. 2014 [cited 2019 Sep 24]. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/51895246>
20. Tsai WT, Yang JM, Lai CW, Cheng YH, Lin CC, Yeh CW. Characterization and adsorption properties of eggshells and eggshell membrane. *Bioresour Technol* [Internet]. 2006 Feb [cited 2019 Sep 18];97(3):488–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15896954>
21. King'ori AM. A Review of the Uses of Poultry Eggshells and Shell Membranes. *Int J Poult Sci*. 2011;10(11):908–12.
22. Nakano T, Ikawa NI, Ozimek L. Chemical composition of chicken eggshell and shell membranes. *Poult Sci*. 2003;82(3):510–4.
23. Takehiko Y, Lekh RJ, Hajime H, Mujo K. *Hen Eggs: Basic and Applied Science* [Internet]. 1st ed. USA: CRC Press; 1996 [cited 2019 Sep 25]. 196 p. Available from: <https://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=7UtaDwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP22&dq=eggshell+composition&ots=eP9FvLhTnQ&sig=FEyMzZ5d5ljgulhVKzI7DZNXH40#v=onepage&q=eggshell+composition&f=false>
24. Wei Z, Xu C, Li B. Application of waste eggshell as low-cost solid catalyst for biodiesel production. *Bioresour Technol* [Internet]. 2009 Jun [cited 2019 Sep 18];100(11):2883–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19201602>
25. Brun LR, Lupo M, Delorenzi DA, Di Loreto VE, Rigalli A. Chicken eggshell as suitable calcium source at home. *Int J Food Sci Nutr* [Internet]. 2013 Sep [cited 2019 Sep 18];64(6):740–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23607686>
26. Toro P, Yazdani-Pedram M, Quijada R, Yazdani-Pedram M, Arias JL. NANOCOMPOSITE ELABORATION BASED ON NATURAL CLAY AND RUBBER View project Polyolefins Properties and Applications View project Eggshell, a new bio-filler for polypropylene composites. 2007 [cited 2019 Sep

- 18]; Available from: <https://www.researchgate.net/publication/40884445>
27. Elabbas S, Mandi L, Berrekhis F, Pons MN, Leclerc JP, Ouazzani N. Removal of Cr(III) from chrome tanning wastewater by adsorption using two natural carbonaceous materials: Eggshell and powdered marble. *J Environ Manage.* 2016;
 28. Pasha M, Nagashree S. Baeyer Condensation: A Facile Synthesis of Triarylmethanes Using Atomized Sodium in THF under Sonic Condition. *Int J Res Chem Environ.* 2013;3(2):54–8.
 29. Szeleszczuk Ł, Pisklak DM, Kuras M, Wawer I. In vitro dissolution of calcium carbonate from the chicken eggshell: A study of calcium bioavailability. *Int J Food Prop.* 2015 Dec 2;18(12):2791–9.
 30. Rowe RC, Sheskey PJ, Owen SC. *Handbook of Pharmaceutical Excipients* Fifth Edition.
 31. Durand N, Monger HC, Canti MG, Verrecchia EP. Calcium Carbonate Features. In: *Interpretation of Micromorphological Features of Soils and Regoliths* [Internet]. Elsevier; 2018 [cited 2019 Sep 26]. p. 205–58. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444635228000097>
 32. Sigma Aldrich. Calcium Carbonate. 2019;(1907):1–7.
 33. Alpharma L, Cal HP, Chews C, Minerales VY, Minerales VY, Minerales VY, et al. Dirección Ejecutiva de Autorización de Productos y TITULAR. 2002;
 34. Qiu F. Accelerated Predictive Stability: An Introduction [Internet]. *Accelerated Predictive Stability.* Elsevier Inc.; 2018. 3–14 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-802786-8.00001-2>
 35. Young JF. Humidity control in the laboratory using salt solutions-a review. *J Appl Chem.* 2007;17(9):241–5.
 36. Scrivens G, Clancy D, Gerst P. Theory and Fundamentals of Accelerated Predictive Stability (APS) Studies [Internet]. *Accelerated Predictive Stability.* Elsevier Inc.; 2018. 33–73 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-802786-8.00003-6>
 37. De Reu K, Grijspeerd K, Herman L, Heyndrickx M, Uyttendaele M, Debevere J, et al. The effect of UV irradiation the bacterial load of shell eggs. 2005.
 38. Fasenko GM, O’Dea Christopher EE, McMullen LM. Spraying hatching eggs with electrolyzed oxidizing water reduces eggshell microbial load without compromising broiler production parameters. *Poult Sci.* 2009 May 1;88(5):1121–7.
 39. Mutavdžić Pavlović D, Ćurković L, Macan J, Žižek K. Eggshell as a New Biosorbent for the Removal of Pharmaceuticals From Aqueous Solutions. *Clean - Soil, Air, Water.* 2017 Dec 1;45(12).

40. Federación. DO de la Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2015, Estabilidad de fármacos y medicamentos, así como de remedios herbolarios. Diario Oficial de la Federación. México; 2016 p. 5–24.
41. ICH Topic Q 1 A (R2) Stability Testing of new Drug Substances and Products Step 5 NOTE FOR GUIDANCE ON STABILITY TESTING: STABILITY TESTING OF NEW DRUG SUBSTANCES AND PRODUCTS [Internet]. 2003 [cited 2019 Sep 18]. Available from: <http://www.emea.eu.int>
42. ICH. Q1B Photostability Testing of New Active Substances and Medicinal Products. Eur Med Agency [Internet]. 1998;(January):1–9. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002647.pdf
43. Villafuerte R. L. Los excipientes y su funcionalidad en productos farmacéuticos sólidos. *Rev Mex Ciencias Farm.* 2011;42(1):18–36.
44. Ugaldo H, Trejo M. Procedimiento Maestro para la Producción de tabletas de paracetamol, 200 mg. FES Zaragoza UNAM, México: Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza;
45. Pharma S. CS90 / CS90L, un carbonato de calcio [Internet]. [cited 2019 Oct 7]. Available from: <https://www.spipharma.com/en/products/directly-compressible-calcium-powders/cs90/>
46. Katikaneni PR, Upadrashta SM, Rowlings CE, Neau SH, Hileman GA. Consolidation of ethylcellulose: Effect of particle size, press speed, and lubricants. *Int J Pharm.* 1995 Apr 4;117(1):13–21.
47. Grote S, Kleinebudde P. Impact of functionalized particle structure on roll compaction/dry granulation and tableting of calcium carbonate. *Int J Pharm.* 2018 Jun 10;544(1):235–41.
48. Emery E, Oliver J, Pugsley T, Sharma J, Zhou J. Flowability of moist pharmaceutical powders. *Powder Technol.* 2009 Feb 13;189(3):409–15.
49. Bacher C, Olsen PM, Bertelsen P, Kristensen J, Sonnergaard JM. Improving the compaction properties of roller compacted calcium carbonate. *Int J Pharm.* 2007 Sep 5;342(1–2):115–23.
50. Burger J. Heavy metals in avian eggshells: Another excretion method. *J Toxicol Environ Health.* 1994;41(2):207–20.
51. Baltrusaitis J, Grassian VH. Calcite (1 0 over(1, -) 4) surface in humid environments. *Surf Sci.* 2009 Sep 1;603(17).
52. Blessy M, Patel RD, Prajapati PN, Agrawal YK. Development of forced degradation and stability indicating studies of drugs - A review. *Journal of Pharmaceutical Analysis.* 2014.
53. León G, Osorio Fortich M del R, Matiz Melo GE. Estudio biofarmacéutico

comparativo de tabletas de acetaminofén 500 mg disponibles en el mercado colombiano. *Rev Cuba Farm.* 2015;49(4):630–40.

54. Stirnimann T, Di Maiuta N, Gerard DE, Alles R, Huwyler J, Puchkov M. Functionalized calcium carbonate as a novel pharmaceutical excipient for the preparation of orally dispersible tablets. *Pharm Res.* 2013 Jul;30(7):1915–25.