

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE QUÍMICA

34  
2<sup>a</sup> ed.

DESARROLLO DE UNA FORMULACION CON RECUBRIMIENTO  
ENTERICO PARA ACIDO ACETIL SALICILICO EN TABLETAS

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A

MARIA CRISTINA ESTRADA HERNANDEZ

México, D.F.,

1985.



## **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 está 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.

# I N D I C E

Página

## CAPITULO 1

### INTRODUCCION.

1 - 2

## CAPITULO 2

### GENERALIDADES.

- |     |   |         |
|-----|---|---------|
| 2.1 | Acido acetil salicílico.  | 3 - 13  |
| 2.2 | Compresión.   | 13 - 17 |
| 2.3 | Compresión directa.   | 17 - 18 |
| 2.4 | Excipientes.  | 18 - 20 |
| 2.5 | Excipientes utilizados en la<br>compresión directa del ácido<br>acetil salicílico | 21 - 23 |
| 2.6 | Recubrimiento.  | 24 - 29 |

## CAPITULO 3

### PARTE EXPERIMENTAL

- |     |                  |         |
|-----|------------------|---------|
| 3.1 | Objetivo.        | 30 - 31 |
| 3.2 | Plan de trabajo. | 31 - 32 |

	Página
3.3 Desarrollo de una formulación para tabletas de ácido acetil salicílico.	32 - 69
3.4 Desarrollo de una formulación con recubrimiento entérico para las tabletas de ácido acetil salicílico.	70 - 83
CAPITULO 4	
CONCLUSIONES.	84 - 87
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	88 - 92

C A P I T U L O 1

INTRODUCCION

En el siguiente trabajo se da a conocer el desarrollo de una formulación con recubrimiento entérico para ácido acetil salicílico en tabletas.

De acuerdo con las propiedades del ácido acetil salicílico se selecciona el método de fabricación con la combinación apropiada de excipientes hasta obtener una formulación que llene los requisitos farmacopéicos para tabletas.

Con las tabletas obtenidas, se desarrolla una formulación con recubrimiento entérico que cumple con las especificaciones para grageas con capa ácido resistente.

Ambas formulaciones se fabrican a escala piloto e industrial para comprobar la reproducibilidad de los datos.

## C A P I T U L O 2

### GENERALIDADES

## 2.1 ACIDO ACETIL SALICILICO

La aspirina o ácido acetil salicílico es el analgésico, antipirético y antiinflamatorio más ampliamente empleado; prototipo de los salicilatos y de otros fármacos con efectos semejantes, es el estándar de referencia para comparar y valorar estos agentes (1). Su nombre técnico es "ácido acetil salicílico" (A.A.S.) mientras que el término "aspirina" deriva de su vieja denominación de ácido acetil aspirico y es también un nombre comercial registrado (2). Se presenta en forma compactada y granulada, cristales aciculares, en polvo cristalino blanco, inodoro o con olor ligero a ácido acético; tiene sabor ácido y es estable al aire seco, pero su estabilidad se afecta cuando intervienen dos factores importantes, la temperatura y la humedad. Ambos factores provocan lentamente su hidrólisis que lo convierte en ácido acético y ácido salicílico.

La forma cristalina del ácido acetil salicílico se puede transformar a la forma granulada a través del método de compresión directa como se verá más adelante.

Actualmente el ácido acetil salicílico como materia prima, se presenta en diferentes tamaños de partícula (mallajes) y dentro de sus especificaciones granulométricas se establecen los límites de contenido de gránulos retenidos que se describen en los siguientes cuadros:



Cuadro No.1 Acido acetil salicílico cristales FNEUM  
o USP

US MALLAS ESTANDAR	PORCENTAJE RETENIDO
Malla 20	0-----5 %
Malla 40	15-----30 %
Malla 60	25-----45 %
Malla 100	25-----40 %
Malla 200	10-----20 %
Pasa Malla 200 el resto a un total de 100% - FONDO	-
TOTAL	100 %

Cuadro No.2 Acido acetil salicílico polvo FNEUM  
o USP

US MALLAS ESTANDAR	PORCENTAJE RETENIDO	
Malla 40	0-----0	%
Malla 60	7-----12	%
Malla 100	25-----35	%
Malla 200	30-----50	%
Pasa Malla 200 el resto a un total de 100% - FONDO	-	
TOTAL	100	%

Cuadro No.3 Acido acetil salicílico cristales  
mallas 20 - 60

US MALLAS ESTANDAR	PORCENTAJE RETENIDO
Malla 20	0-----5 %
Malla 40	35-----45 %
Malla 60	30-----40 %
Pasa Malla 60 el resto a un total de 100% - FONDO	20 % máximo
TOTAL	100%

Cuadro No.4 Acido acetil salicílico cristales  
mallas 40 - 60

US MALLAS ESTANDAR	PORCENTAJE RETENIDO
Malla 40	1-----3 %
Malla 60	55-----65 %
Malla 100	30-----35 %
Malla 200	5-----8 %
Pasa Malla 200 el resto a un total de 100% - FONDO	-
TOTAL	100 %

Cuadro No.5 Acido acetil salicílico "extra fino"

US MALLAS ESTANDAR	PORCENTAJE RETENIDO
Malla 40	0-----0 %
Malla 60	5-----10 %
Malla 100	20-----25 %
Malla 200	50-----60 %
Malla 325	0-----12 %
Pasa Malla 325 el resto a un total de 100% - FONDO	-
TOTAL	100 %

Cuadro No.6 Acido acétil salicílico compactado y granulado mallas 20 - 40

US MALLAS ESTANDAR	PORCENTAJE RETENIDO
Malla 20	15-----20 %
Malla 40	65-----75 %
Malla 60	2-----5 %
Malla 100	0-----1 %
Malla 200	0-----1 %
Pasa Malla 200 el resto a un total de 100% - FONDO	
TOTAL	100%

Cuadro No.7 Acido acetil salicílico compactado y granulado mallas 16 - 40

US MALLAS ESTANDAR	PORCENTAJE RETENIDO
Malla 16	0-----3.0 %
Malla 20	45-----55 %
Malla 40	35-----45 %
Malla 60	4-----8 %
Malla 100	0-----1 %
Malla 200	0-----1 %
Pasa Malla 200 el resto a un total de 100% - FONDO	0%
TOTAL	100%

Cuadro No.8 Acido acetil salicílico compactado y granulado mallas 40 - 60

US MALLAS ESTANDAR	PORCENTAJE RETENIDO	
Malla 20	0-----1	%
Malla 40	60-----70	%
Malla 60	25-----35	%
Malla 100	1-----2	%
Malla 200	1-----2	%
Pasa Malla 200 el resto a un total de 100% - FONDO	máximo 1%	
TOTAL	100%	



De acuerdo con las especificaciones granulométricas dadas por el proveedor, se puede seleccionar la materia prima adecuada para el desarrollo de una formulación de ácido acetil salicílico en tabletas.

## 2.2 COMPRESION

En la fabricación de tabletas se utilizan diferentes procedimientos, como son la vía seca y la vía húmeda.

De los procedimientos por vía seca está la compresión directa y la granulación por compresión o doble compresión.

Los procedimientos por vía húmeda son la granulación y procedimientos especiales de acuerdo con las necesidades de elaboración de productos.

La secuencia normal de la fabricación de tabletas por los procedimientos mencionados, es la siguiente:

### 2.2.1 Fabricación por vía seca

-Por compresión directa, los materiales se deben:

Pesar

Tamizar

Mezclar

Comprimir

-Por doble compresión, los materiales se deben:

Pesar

Tamizar

Mezclar

Precomprimir

Granular

Lubricar

Mezclar

Recomprimir

Por el método de compresión directa, si el fármaco se encuentra en forma granular o bien en cristales apropiados, no requiere una preparación previa especial, solamente se necesita presentar estos cristales en tamaño adecuado y grosor homogéneo.

Muchos laboratorios de productos químicos en la actualidad suministran sustancias químicas en forma de cristales muy homogéneos o granulados, de tal forma, que pueden ser usados directamente para troquelarse, como el caso del ácido acetil salicílico.

En formulaciones en las que se usa el método de compresión directa, es preferible emplear la forma compactada y granulada del ácido acetil salicílico que la cristalina. Así se obtiene un comprimido de buena consistencia, ya que el gran tamaño de la partícula favorece la troquelación (3).

El método de granulación por compresión o doble compresión es usado para fármacos sensibles a la humedad y al calor.

También se emplea en formulaciones que son resistentes a la compresión cuando es preparada por el método de vía húmeda.

El método de vía seca presenta ventajas y desventajas:

#### 2.2.1.1 Ventajas

- a) Económica.- Considerable ahorro en la mano de obra y en las materias primas que se emplean, aun cuando los excipientes son más caros que los de la vía húmeda. No se requieren grandes instalaciones ni mucho equipo.
- b) Menor número de etapas.- Disminución en los pasos del proceso de fabricación.
- c) Estabilidad.- Disminución del riesgo de que los fármacos se descompongan, pues no se les somete a la humedad ni a altas temperaturas que pueden afectar su estabilidad.

#### 2.2.1.2 Desventajas

- a) Altas concentraciones.- Algunos principios activos en altas concentraciones son poco compresibles y ofrecen poca fluidez, esto se debe a su elevada densidad aparente, a su forma; la cual, puede ser cristalina o amorfa, como la del  $\text{Al(OH)}_3$  y el  $\text{Mg(OH)}_2$ .
- b) Bajas concentraciones.- Cuando los principios activos se encuentran en bajas concentraciones puede variar la uni

formidad de contenido del fármaco, a causa de que puede producirse una mezcla no homogénea durante el proceso de fabricación.

- c) Contaminación cruzada.- La cantidad producida de polvos finos aumenta la posibilidad de una contaminación cruzada.
- d) Deterioro del equipo.- La acumulación de polvos aumenta el deterioro del equipo.

### 2.2.2 Fabricación por vía húmeda

Los materiales se deben:

- Pesar
- Tamizar
- Mezclar
- En este caso se incorpora la solución granulante para realizar la humectación y posteriormente se procede a:
  - Granular
  - Secar
  - Granular
  - Mezclar
  - Lubricar
  - Mezclar
  - Comprimir

Este método también presenta ventajas y desventajas:

### 2.2.2.1 Ventajas

- a) Poca contaminación.- La cantidad producida de polvos fi nos es mínima mediante la granulación.
- b) Mejor compresibilidad.- Los problemas de compresibilidad son menores porque el tamaño de la partícula es homogénea.
- c) Disponibilidad de excipientes.- Los excipientes utiliza dos por este método son de fácil adquisición y bajo cos to.

### 2.2.2.2 Desventajas

- a) Mayor número de etapas.- El número de etapas del proceso de fabricación es mayor que en el de la vía seca, por tanto se utiliza mayor mano de obra, además se requiere más cantidad de materias primas, así como más instalacio nes y equipo, lo que eleva el costo de este método.
- b) Limitaciones.- No se pueden procesar fármacos sensibles al calor y a la humedad.

## 2.3 COMPRESION DIRECTA

Hasta los años 50, la mayoría de las tabletas que se producían en todo el mundo se manufacturaban por un proceso que requería granulación de sus componentes antes de table tearlos (granulación por vía húmeda).

En la actualidad se dispone de nuevos excipientes que

han originado la creación de nuevos métodos de manufactura de tabletas, entre los cuales se encuentra el "método de compresión directa", que simplifica la elaboración de tabletas (4).

El método de compresión directa se utiliza cuando los ingredientes tienen suficiente cohesión, se pueden comprimir secos y mezclar con ayuda de excipientes (5).

El método está indicado en los casos de sustancias susceptibles a la humedad y a altas temperaturas, como el ácido acetil salicílico.

La compresión directa es la que se efectúa con compuestos cristalinos (por lo general sales inorgánicas) combinadas con otras sustancias. Es el proceso mediante el cual las tabletas se comprimen directamente a partir de mezclas de polvos, no granulados previamente, que contienen principios activos y excipientes (4).

Como en esta operación no se usa ningún vehículo, es posible asociar sustancias y potencialmente disminuir incompatibilidades, además se evitan la granulación y el secado (5).

## 2.4 EXCIPIENTES

En las formas dosificadas sólidas, el fármaco está en íntimo contacto con uno o más excipientes, lo cual puede influir en la estabilidad del fármaco. El conocimiento sobre

interacciones fármaco-excipiente es indispensable para la selección apropiada de excipientes (4).

Por tanto, los excipientes que intervienen en la formulación de una tableta deben reunir ciertas características generales como son:

- Alta fluidez o flujo
- Alta compresibilidad
- Fisiológicamente inerte
- Compatibilidad con los ingredientes activos
- Estable al aire, humedad y temperatura
- No interferir con la eficacia biológica de los ingredientes activos
- Tamaño de partícula uniforme
- Fácil adquisición

#### 2.4.1 Clasificación

Los excipientes se dividen en cuatro grandes grupos:

- Aglutinantes ( adhesivos y fijadores )
- Lubricantes ( deslizantes y antiadherentes )
- Diluentes
- Desintegrantes

##### 2.4.1.1 Aglutinantes ( adhesivos y fijadores )

Son sustancias que imparten adhesividad y facilitan la aglomeración de los polvos. Cuando se incorporan en soluu

ción, se les conoce como adhesivos; mientras que cuando se agregan en seco, se les conoce como fijadores.

#### 2.4.1.2 Lubricantes ( deslizantes y antiadherentes )

El término "lubricante" designa diferentes funciones asociadas con la manufactura de tabletas. Como deslizantes reduce la fricción interparticular favoreciendo el flujo de los gránulos; como antiadherentes disminuye la adhesión entre las partículas y el equipo; y como lubricantes reduce la fuerza de eyección necesaria para expulsar la tableta de la matriz. Además los lubricantes proporcionan a los comprimidos una superficie tersa y agradable.

#### 2.4.1.3 Diluentes

Se utilizan como cuerpo o relleno, en la mayoría de las veces, tanto para obtener una buena dispersión del fármaco como para evitar aglomeraciones dentro de la tableta, que provocarían una disminución de la disolución del fármaco.

#### 2.4.1.4 Desintegrantes

Son agentes que al absorber agua se hinchan por efecto de la hidratación, aumentan así la porosidad y favorecen la desintegración de la tableta.



## 2.5 EXCIPIENTES UTILIZADOS EN LA COMPRESION DIRECTA DEL ACIDO ACETIL SALICILICO.

Los excipientes que a continuación se describen son los que se reportan en la literatura como compatibles con el ácido acetil salicílico.

### 2.5.1 Aglutinantes

El aglutinante más empleado es el almidón natural o granulado que posee también cualidades de desintegrante. Desde este punto de vista está muy cerca del tipo ideal, pero tiene la desventaja de contener 14% de humedad, serio inconveniente para las sustancias que se alteran fácilmente con el agua, tales como el ácido acetil salicílico.

El almidón se seca a una temperatura de 80-90°C, lo que reduce su humedad hasta un 5%. Una vez seco, se procesa en un área de control de humedad, para evitar que se vuelva a hidratar.

Existen también almidones sintéticos, como el Sta-Rx 1500 y el almidón pregelatinizado (Amijel). Ambos se pueden emplear como aglutinantes y también como desintegrantes para compresión directa.

El primero tiene mucha humedad (10%), el segundo teóricamente no sobrepasa del 5% de humedad, pero realmente

---

Los nombres comerciales de los productos que se mencionan son los registrados en México. Para su fácil identificación están subrayados en todo el trabajo.

contiene entre 1 a 2% (4).

Un aglutinante en seco muy efectivo es la celulosa microcristalina (Avicel PH 101 y Avicel PH 102), ya que puede aumentar la dureza del comprimido cuando se compacta y causar una rápida desintegración en agua (6).

Otro aglutinante utilizado para compresión directa es la celulosa micronizada (Elcema), con menos del 6% de humedad.

### 2.5.2 Lubricantes

Las mezclas que contienen polvos de celulosa (Elcema) requieren de poco lubricante; en ocasiones se debe añadir de un 0.2% a 1% de dióxido de silicio (Aerosil 200) para mejorar su fluidez.

Kornblum y Zoglio concluyeron que los lubricantes en combinación con la aspirina disminuyen su descomposición en el orden siguiente: aceites vegetales hidrogenados, ácido esteárico, talco y estearato de aluminio (7).

### 2.5.3 Diluentes

El manitol se puede usar como diluyente en compresión directa, tiene un 0.4% de humedad y es particularmente compatible con el ácido acetil salicílico (3).

La lactosa anhidra es otro diluyente que da buenos resultados en la desintegración y friabilidad. Mendell reporta

su sensibilidad a la humedad. La Lactosa Spray Dried se emplea como diluyente para compresión directa. Está constituida por partículas esféricas de 100 a 200 micras de diámetro (4).

El Elcema como diluyente, tiene la ventaja de contener menos porcentaje de agua, además esta celulosa es poco susceptible a la proliferación microbiológica. Los diluentes que existen en el mercado son:

- Elcema P-050
- Elcema F-150
- Elcema P-100
- Elcema G-250

Los dos últimos son los que se utilizan para tabletas.

El Elcema P-100 aumenta la dureza del comprimido; mientras que el Elcema G-250 mejora la fluidez en las mezclas de polvos y favorece la desintegración del comprimido (8).

#### 2.5.4 Desintegrantes

Los desintegrantes más empleados y compatibles con el ácido acetil salicílico son:

- Almidones: almidón de maíz, almidón de papa, almidón pregelatinizado (Amijel) y Sta-Rx 1500
- Elcema: celulosa micronizada (Elcema G-250)

## 2.6 RECUBRIMIENTO

El recubrimiento de tabletas es la operación unitaria en la que una capa de espesor determinado y de una combinación apropiada, se coloca sobre la superficie de una tableta.

Este recubrimiento se emplea para:

- Enmascarar olores y sabores desagradables.
- Proteger los ingredientes del ambiente (humedad, luz y aire).
- Facilitar la administración del fármaco, ya que una superficie suave y deslizante permite su deglución sin molestias.
- Regular el sitio de acción del fármaco.
- Evitar incompatibilidades. Separa dos ingredientes incompatibles ubicando uno en la tableta y otro en el recubrimiento.
- Prevenir la formación de polvos y facilitar así las operaciones de empaquetado.
- Facilitar la identificación del producto (uso de películas coloreadas en caso de un mismo producto en varias dosificaciones, logotipos impresos durante el troquelado, etc.).

### 2.6.1 Comprimido-núcleo

La tableta o comprimido de que se parte pierde su cate

goría propia para transformarse en núcleo, como se le llama. Ello ya da una idea de que no sirve cualquier comprimido para la operación de cobertura. Las características geométricas como forma y tamaño; físicas como densidad, superficie y resistencia mecánica, son de importancia y determinan el procedimiento por emplear.

#### 2.6.1.1 Requisitos para recubrir un núcleo

El núcleo debe reunir las siguientes características para que pueda ser recubierto:

a) Biconvexo.- Esta forma permite que los núcleos ruedan con facilidad como cuerpos independientes. Debe tener el máximo diámetro que permita el peso, así el borde se reducirá al mínimo, esto facilitará su rápido recubrimiento.

Cuando se trata de tabletas con bordes más gruesos y curvatura más grande, se requieren cantidades mayores de recubrimiento para lograr los bordes redondeados que exige el mercado por razones de estética.

b) Dureza.- Para que puedan resistir el proceso de recubrimiento se requiere usar tabletas con una dureza mínima de 3 Kg. Además deben tener un tiempo de desintegración óptimo, de acuerdo con los requerimientos farmacopéicos.

c) Aspecto del comprimido.- Libre de polvo y superficie sin trozos, astillas o láminas.

d) Seco.- Toda pieza por recubrir sea comprimido, cápsula, píldora, gránulo, cristal, etc., deberá estar seca, ya que el mayor enemigo de la firmeza y duración de las cubiertas es la humedad interna.

e) Friabilidad.- Deberá ser mínima, no mayor de 1%.

## 2.6.2 Clasificación del recubrimiento

El recubrimiento se clasifica generalmente como entérico y no entérico de acuerdo con la solubilidad del material en el jugo gastrointestinal.

### 2.6.2.1 Entérico

Es el que resiste la acción de fluidos estomacales y se reintegra y disuelve en el intestino.

Los materiales más usados para este fin son: acetato de celulosa ( APC ), ftalato de hidroxipropil celulosa, resinas acrílicas como las de tipo Eudragit, solubles en pH alcalino.

Se recomienda el recubrimiento entérico para:

Evitar la descomposición del fármaco.

Proteger al estómago de posibles irritaciones:

Prevenir la disolución del fármaco antes de llegar al intestino.

Evitar náuseas y vómitos causados por el fármaco.

Dar acción repetida del fármaco.

- Liberar el medicamento en el tracto intestinal para obtener absorción en duodeno y yeyuno.

#### 2.6.2.2 No entérico

El recubrimiento no entérico se usa para tabletas que tienen un mal sabor y mal olor. También se emplea para proteger al principio activo del ambiente ( luz, humedad y aire ). El recubrimiento no entérico se efectúa con sustancias solubles en pH ácido como por ejemplo: metil celulosa, hidroxietil celulosa, dihidroxipropilmetil celulosa, polivinilpirrolidona ( PVP ) y ciertos derivados acrílicos y polietilenglicoles de alto peso molecular.

#### 2.6.3 Grageo tradicional

Uno de los procesos mas antiguos y conocidos en el campo de la farmacia es el grageo tradicional con azúcar.

El azúcar fue de los primeros materiales que se emplearon en el proceso de recubrimiento, porque con el azúcar se obtiene una buena apariencia de la gragea cuando se pule y porque es más fácil colorear la cubierta.

Posteriormente se utilizó la gelatina como material recubridor, por su facilidad de adquisición y su baja toxicidad que ha demostrado en el uso doméstico.

Sin embargo, también se han empleado otros materiales, como el bálsamo de tolú.

### 6.3.1 Pasos del proceso de recubrimiento con azúcar.

- 1) Sellado.- Brinda un grado suficiente de impermeabilidad al producto, con lo que se evita penetre la humedad a los núcleos en las siguientes fases del proceso, como el recubrimiento subsecuente con jarabes acuosos. Ofrece una base firme y continua (no porosa), además de que interviene en forma importante en el control del tiempo de desintegración.
- 2) Engrosamiento.- Da forma y redondea los bordes de las tabletas.
- 3) Alisamiento.- Corrige las deficiencias de la etapa del engrosamiento y deja la superficie dura y lisa para la coloración.
- 4) Coloración.- Permite identificar al producto y le da una presentación elegante.
- 5) Pulido.- Confiere lustre atractivo, evita que el producto se vea opaco y que las grageas tiendan a pegarse entre sí, de esta forma impide que se manchen los materiales de la envoltura.

### 6.3.2 Variables del proceso de recubrimiento con azúcar.

A este método de recubrimiento se le considera una verdadera artesanía por las numerosas variables que comprende el proceso.

Se deben tomar en cuenta varios factores para lograr un



adecuado recubrimiento con azúcar. Por ejemplo el bombo (ángulo de inclinación y velocidad, presencia de costillas de remoción o baffles); los materiales de recubrimiento y su manera de aplicarse y secarse, la temperatura, la humedad y polvos que se incorporan durante el proceso.

La realización del procedimiento tradicional con azúcar es fatigante; en general, una operación bien conducida dura entre tres y cuatro días.

C A P I T U L O 3

PARTE EXPERIMENTAL

### 3.1 OBJETIVO

El objetivo del presente trabajo es desarrollar una formulación para elaborar un comprimido o tableta de ácido acetil salicílico cuya dosificación sea de 500 mg.

Posteriormente desarrollar una formulación de recubrimiento entérico para los comprimidos de ácido acetil salicílico, que cumpla con las especificaciones para grageas con capa ácido resistente.

### 3.2 PLAN DE TRABAJO

De acuerdo con las características físico-químicas del ácido acetil salicílico, se seleccionó el método de fabricación por vía seca (compresión directa). Y por la alta concentración del principio activo por tableta, se eligió de las especificaciones granulométricas antes mencionadas, el ácido acetil salicílico compactado y granulado mallas 20 - 40 (Cuadro No.6).

Las tabletas deben cumplir con las especificaciones siguientes:

- |                     |                   |
|---------------------|-------------------|
| a) Friabilidad      | 0-----1%          |
| b) Desintegración   | Máximo 30 minutos |
| c) Dureza           | Mínimo 3 Kg       |
| d) Aspecto          | Superficie lisa   |
| e) Humedad ( K.F. ) | Máximo 2.5%       |

f) Contenido de ácido

acetil salicílico 475 mg-----525 mg

g) Peso promedio y

Variación de peso 560 mg  $\pm$  5%

Posteriormente se procedió a desarrollar una fórmula de recubrimiento entérico para los núcleos de ácido acetil salicílico.

La formulación del recubrimiento entérico debe pasar las pruebas a que será sometida la gragea, como son:

a) Desintegración Para grageas con capa ácido resistente (FNEUM IV Ed. pág.91)

b) Apariencia Superficie lisa y uniforme de color mamey.

c) Peso promedio y

Variación de peso 800 mg  $\pm$  5%

### 3.3 DESARROLLO DE UNA FORMULACION PARA TABLETAS DE ACIDO ACETIL SALICILICO

Objetivo: Obtener una tableta de ácido acetil salicílico por el método de compresión directa.

#### 3.3.1 Excipientes empleados

Se elaboraron varias formulaciones con diversos excipientes, los cuales tenían diferente función en cada una de ellas ya sea como aglutinantes, lubricantes, diluentes y

desintegrantes, considerando su compatibilidad con el ácido acetil salicílico.

#### 3.3.1.1 Aglutinantes

Celulosa microcristalina (Avicel PH 102), celulosa micronizada (Elcema P-100), almidón pregelatinizado (Amijel).

#### 3.3.1.2 Desintegrantes

Almidón de maíz, carboximetilcelulosa ( CMC ) alta viscosidad, polivinilpirrolidona ( PVP ), almidón pregelatinizado (Amijel) celulosa micronizada (Elcema G-250).

#### 3.3.1.3 Lubricantes

Almidón de maíz, talco, estearato de magnesio, ácido esteárico y dióxido de silicio (Aerosil 200).

#### 3.3.1.4 Diluentes

Almidón de maíz, Lactosa Spray Dried, celulosa microcristalina (Avicel PH 102), manitol, celulosa micronizada (Elcema P-100).

#### 3.3.1.5 Pruebas

Las pruebas que se efectuaron con los núcleos obtenidos fueron:

##### a) Friabilidad

Es la capacidad que tienen los comprimidos de resistir

las fuerzas tangenciales con escasa pérdida de substancia. Se realizó en el friabilador Roche ideado por Shafer y cols.(9). Se colocaron en el cilindro un equivalente a 6 g de comprimidos, se limpió su superficie con un cepillo suave y luego se pesaron. Se cerró la tapa del tambor y se puso a funcionar a 25 rpm durante 4 minutos.

Posteriormente los comprimidos se volvieron a limpiar y a pesar.

La pérdida de peso se expresa en porcentaje, considerándose satisfactorio el ensayo de abrasión si la pérdida es igual o inferior que el 1%.

#### b) Desintegración

La desintegración del comprimido es el proceso por el cual se deshace en unidades menores cuando se pone en contacto con el líquido.

La USP describe un aparato para medir la desintegración, consiste en seis tubos abiertos cuyo fondo es una malla de acero inoxidable No. 23 (apertura 0.635 mm). Los tubos están ubicados en un armazón de vidrio o de plástico que se sumerge en un baño de agua a  $37^{\circ} \pm 2^{\circ}$ , sostenido por una espiga vertical, se le imprime un movimiento vertical de arriba hacia abajo en el baño, a un ritmo de 30 veces por minuto.

Dentro de cada tubo se coloca un comprimido y encima un

pequeño disco de plástico perforado, que a la vez que si mulla el contacto del sólido con la mucosa (como es el ca so del comprimido en el estómago), impide que éste flote en el momento del descenso.

Los comprimidos se colocan en los tubos y se sumergen en agua a  $37^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ; la comprobación se hace a tiempo fijo (determinado en cada monografía).

En el ensayo para tabletas con una cubierta soluble, el líquido de inmersión es agua a la temperatura ambiente durante 5 minutos. Enseguida se coloca un disco en ca da tubo y el aparato se pone en movimiento usando como líquido de inmersión jugo gástrico simulado a  $37^{\circ} \pm 2^{\circ}$ . Transcurridos 30 minutos, la cesta-gradilla se eleva pa ra separarla del líquido de inmersión y las grageas se observan. Si no se han desintegrado completamente en el jugo gástrico simulado se substituye por jugo intesta l simulado a  $37^{\circ} \pm 2^{\circ}$  y la prueba se continúa du rante un período total de tiempo (incluyendo los primero s 5 minutos en los que se usa agua y el tiempo durante el que se utilizó el jugo gástrico simulado) igual al tiempo límite especificado en la monografía respectiva y 30 minutos más.

Para grageas con capa ácido resistente, si las grageas están cubiertas con una capa de substancias solubles, la cesta-gradilla se sumerge en agua a temperatura ambiente

durante 5 minutos. Se pone en movimiento el aparato, usando como líquido de inmersión, jugo gástrico simulado a  $37^{\circ} \pm 2^{\circ}$  por una hora. Transcurrida una hora, la cesta-gradilla se eleva para separarla del líquido de inmersión y las grageas muestra se observan.

No debe haber evidencia alguna de desintegración, rompimiento o ablandamiento. Enseguida se coloca un disco a cada tubo y el aparato se pone en movimiento, usando jugo intestinal simulado a  $37^{\circ} \pm 2^{\circ}$ , durante un período total, igual a 2 horas (incluyendo el tiempo de prueba con jugo gástrico simulado, más el tiempo límite especificado en la monografía respectiva).

Al finalizar la prueba se retira el equipo del baño y se observan los seis comprimidos. La desintegración completa se define como el estado en el que cualquier resto de comprimido remanente sobre la malla (excepto fragmentos de cubierta insoluble), es una masa blanda que no tiene un núcleo firme palpable. Si no ha sucedido así con 1 o 2 núcleos, la prueba se repite con otros 12; de un total de 18 núcleos ensayados, por lo menos 16 deben desintegrarse.

### c) Dureza

Mide la resistencia a la ruptura por la carga radial mínima necesaria para romper el comprimido. En esta prueba se utilizó el modelo Erweka. El aparato trabaja en



forma semiautomática y se maneja con facilidad.

La tableta, se coloca en las ranuras del soporte o yunque con el borde levantado, es imposible que las tabletas se caigan, siendo indiferente el grueso de las mismas, la altura del yunque es variable, de manera que el aparato se ajusta de tal forma que la punta del pistón asiente en la tableta y precisamente en el punto 0 de la escala. Una vez colocada la tableta se pone a funcionar el aparato por medio de la marcha hacia adelante, en caso de romperse la tableta, el motor se para inmediatamente mediante un microcontacto. Se toma la lectura de la presión en la escala indicada por una flecha, la escala tiene un margen de medición de 0 a 15 kg con divisiones de 250 g. Por el resultado obtenido se puede saber entonces la resistencia a la ruptura por milímetro cuadrado del corte transversal. La marcha del motor se invierte para que la flecha en la escala regrese a cero y la operación se repite para 10 tabletas. El promedio obtenido en esta prueba debe quedar dentro de los límites especificados para la muestra.

d) Aspecto

Tableta blanca con superficie lisa.

e) Humedad

Por el método de Karl Fischer se determina el agua de hidratación que contiene la sustancia, en éste caso el gr

nulado que forma la tableta. (USP XX 1980 pág.987-988)

f) Contenido de ácido acetil salicílico.

Método espectrofotométrico.

Preparación del estándar:

Pesar 60 mg de ácido acetil salicílico estándar de referencia y transferirlos a un matraz volumétrico de 100 ml, aforarlos con alcohol etílico. Medir una alícuota de 2 ml en un matraz volumétrico de 50 ml y aforar con alcohol etílico (concentración teórica = 24  $\mu\text{g/ml}$ ).

Preparación del problema:

Pesar y moler 20 tabletas de ácido acetil salicílico y pulverizar finamente. Pesar el equivalente a 60 mg de ácido acetil salicílico y transferir a un matraz volumétrico de 100 ml, adicionar 50 ml de alcohol etílico, agitar durante 10 minutos, diluir con alcohol etílico hasta el aforo y filtrar desechando los primeros ml del filtrado.

Medir una alícuota de 2 ml en un matraz volumétrico de 50 ml y aforar con alcohol etílico (concentración teórica = 24  $\mu\text{g/ml}$ ).

Determinar las absorbancias en ambas soluciones, problema y estándar, a la longitud de onda máxima de 276 nm ajustando el espectrofotómetro a cero, con alcohol etílico.

Calcular el contenido de ácido acetil salicílico en

mg/peso medio.

1) Concentración del estándar:

60 mg de A.A.S.  $\xrightarrow{\hspace{1cm}}$  100 ml de alcohol etílico  
2 ml  $\xrightarrow{\hspace{1cm}}$  50 ml de alcohol etílico

Concentración teórica = 0.024 mg/ml = 24  $\mu$ g/ml

2) Concentración del problema:

Peso de muestra = A en mg

Peso medio = B en mg

Concentración teórica del principio activo/tableta =

500 mg de A.A.S./tableta

a) Peso medio en mg      Concentración teórica del  
principio activo

( B )        500 mg de A.A.S.

x        eq. de 60 mg de polvo de A.A.S.

$x = \frac{\text{Peso medio en mg ( B ) x 60 mg de Polvo de A.A.S.}}{500 \text{ mg de A.A.S.}}$

$x = \text{mg}$  Peso de la muestra equivalente a 60 mg de A.A.S.



#### A) Preparación de la muestra:

Moler una cantidad no menor a 20 tabletas de ácido acetil salicílico. Pesar con exactitud una cantidad equivalente a 200 mg de ácido acetil salicílico y transferir a un matraz volumétrico de 100 ml, adicionar 2 ml de alcohol y aforar con agua destilada; mezclar y filtrar a través de papel filtro, eliminar los primeros 20 ml y tomar 50 ml del filtrado, pasarlos a un tubo de Nessler y adicionar 1 ml de la solución de sulfato férrico amónico.

Mezclar el contenido de cada tubo. Después de 30 segundos el color de la muestra no es más intenso que el estándar.

#### 4.3.2 Formulaciones del núcleo

A continuación se ilustran en los cuadros las formulaciones desarrolladas experimentalmente, así como también los resultados obtenidos con los parámetros probados (friabilidad, desintegración, dureza, aspecto y humedad). En cada formulación se indican los comentarios respectivos.

De las especificaciones granulométricas antes mencionadas se encontraron 3 clases de ácido acetil salicílico compactado y granulado, mallas 20/40, 16/40 y 40/60.

Se seleccionó el mallaje 20/40 porque es el tamaño de partícula más grande, lo que favorece el método de fabricación por compresión directa, como ya se indicó en el subca

pítulo 3.2 . También se usó el ácido acetil salicílico cristal malla 40/60 porque es el más empleado.

Los excipientes se utilizaron solos y combinados en diferentes proporciones, variaron de acuerdo con los resultados obtenidos.

La frecuencia con que se determinaron las pruebas mencionadas fueron a los 8, 15 y 22 días después de su fabricación, con el objeto de observar su comportamiento conforme al tiempo transcurrido.

Los resultados obtenidos fueron promedio de tres determinaciones en cada uno de los parámetros establecidos.

De la formulación I a la IX se utilizaron los excipientes: manitol, lactosa, Lactosa Spray Dried, polivinilpirrolidona ( PVP ), carboximetilcelulosa ( CMC ) de alta viscosidad, talco, estearato de magnesio y Avicel PH 102, los cuales se utilizaron en diferentes proporciones.

De la formulación X a la XXV se utilizaron los excipientes Elcema P-100, Elcema G-250, Amijel, ácido esteárico y Aerosil 200, con el objeto de obtener puntos de comparación con los excipientes anteriores y elegir la mejor formulación.

LA TABLETA		P A R A M E T R O S				
		Friabilidad %	Desintegro ción. Minutos	Dureza kg	Aspecto	Humedad %
TIENE:	mg					
ido acetil licílico ystal lla 40/60	500					
midón de iz secado 105°C por horas	60					
PRIMER DIA		100	1	0.5	Superficie lisa	4.0
3 DIAS		100	1	0.5	Superficie lisa	4.0
15 DIAS		100	1	0.5	Superficie lisa	4.0
32 DIAS		100	1	0.5	Superficie lisa	4.0

COMENTARIOS:

Se detectaron valores inadecuados en la friabilidad, humedad y dureza. Al realizar la formulación se apreció exceso de polvos finos y debido a la falta de compactación se tuvo que dar la máxima presión a la máquina, lo que en caso de lotes de mayor tamaño podría provocar ruptura de los punzones.

Cuadro No.10 Formulación II

CADA TABLETA CONTIENE:		P A R A M E T R O S				
		Friabilidad %	Desintegro ción. Minutos	Dureza kg	Aspecto	Humedad %
1) Acido acetil salicílico compactado y granulado malla 20/40	500					
2) Almidón de maíz secado a 105°C por 3 horas	60					
PRIMER DIA		100	1	1	Superficie lisa	3.0
8 DIAS		100	1	1	Superficie lisa	3.0
15 DIAS		100	1	1	Superficie lisa	3.0
22 DIAS		100	1	1	Superficie lisa	3.0

## COMENTARIOS:

Se logró obtener una dureza mayor y la compactación se obtuvo sin mayores dificultades con respecto a la Formulación I, pero la friabilidad y la humedad de la tableta todavía fueron altas.



Cuadro No.11 Formulación III

CADA TABLETA		P A R A M E T R O S				
CONTIENE:	mg	Friabilidad %	Desintegra ción. Minutōs	Dureza kg	Aspecto	Humedad %
1) Acido acetil salicīlico compactado y granulado malla 20/40	500					
2) C.M.C. alta viscosidad	40					
3) Talco	12					
4) Estearato de magnesio PRIMER DIA	8	6	5	1	Superficie lisa	1.3
8 DIAS		6	45	2	Superficie lisa	1.5
15 DIAS		6	60	2	Superficie lisa	1.7
22 DIAS		6	70	2	Superficie lisa	1.7

## COMENTARIOS:

Aumentó la dureza y disminuyó la friabilidad y humedad con respecto a las Formu  
laciones I y II.

La desintegración aumentó considerablemente a partir de los 8 días y es probable  
que esto lo haya causado la unión de C.M.C., talco y estearato de magnesio.

Cuadro No.12 Formulación IV

CADA TABLETA CONTIENE:		P A R A M E T R O S				
		Friabilidad %	Desintegra ción. Minutos	Dureza kg	Aspecto	Humedad %
1) Acido acetil salicílico compactado y granulado malla 20/40	500					
2) C.M.C. alta viscosidad	37					
3) Polivinilpirro lidona	3					
4) Estearato de magnesio	8					
5) Talco	12					
PRIMER DIA		8	5	1.75	Superficie lisa	1
8 DIAS		8	55	1.75	Superficie lisa	1.0
15 DIAS		8	60	1.85	Superficie lisa	1.2
22 DIAS		8	65	1.75	Superficie lisa	1.2

COMENTARIOS:

Los resultados están fuera de especificaciones.

CADA TABLETA CONTIENE:	P A R A M E T R O S				
	Friabilidad %	Desintegración. Minutos	Dureza kg	Aspecto	Humedad %
1) Acido acetil salicílico compactado y granulado malla 20/40 500 2) Lactosa Spray D.C. 39 3) Polivinilpirrolidona 11 4) Acido esteárico 10 PRIMER DIA	5	45	3.75	En algunos núcleos la superficie es lisa y en otros, porosa.	3.2
8 DIAS	5	45	3.75	En algunos núcleos la superficie es lisa y en otros, porosa.	3.2
15 DIAS	5	45	3.75	En algunos núcleos la superficie es lisa y en otros, porosa.	3.2
22 DIAS	5	45	3.75	En algunos núcleos la superficie es lisa y en otros, porosa.	3.2

COMENTARIOS:

La desintegración y humedad fueron altas, aunque la dureza y friabilidad mejoraron con respecto a las anteriores formulaciones.

Cuadro No.14 Formulación VI

CADA TABLETA CONTIENE: mg	P A R A M E T R O S				
	Friabilidad %	Desintegro ción. Minutos	Dureza kg	Aspecto	Humedad %
1) Acido acetil salicílico compactado y granulado malla 20/40 500 2) Avicel PH 102 39 3) Amijel 11 4) Acido esteárico 10					
PRIMER DIA	14.9	1	2	En algunos núcleos la superficie es lisa y en otros, porosa.	1.2
8 DIAS	14.9	1	2	En algunos núcleos la superficie es lisa y en otros, porosa	1.2
15 DIAS	14.9	1	2	En algunos núcleos la superficie es lisa y en otros, porosa.	1.2
22 DIAS	14.9	1	2	En algunos núcleos la superficie es lisa y en otros, porosa.	1.2
COMENTARIOS:					
El resultado de la prueba de friabilidad continuó siendo alta y la dureza es menor a las especificaciones ( mínimo 3 kg ).					

Cuadro No.15 Formulación VII

CADA TABLETA CONTIENE: mg	P A R A M E T R O S				
	Friabilidad %	Desintegro ción. Minutōs	Dureza kg	Aspecto	Humedad %
1) Acido acetil salicílico compactado y granulado malla 20/40 500 2) Manitol 45 3) Amijel 8 4) Acido esteárico 7				En algunos núcleos la superficie es lisa y en otros, porosa.	
PRIMER DIA	0.66	60	2		1
8 DIAS	0.66	60	2		1
15 DIAS	0.66	60	2		1
22 DIAS	0.66	60	2		1

## COMENTARIOS:

La desintegración y la dureza están fuera de especificaciones.

Cuadro No.16 Formulación VIII

CADA TABLETA CONTIENE:	P A R A M E T R O S				
	Friabilidad %	Desintegra ción. Minutos	Dureza kg	Aspecto	Humedad %
Acido acetil salicílico compactado granulado malla 20/40 500 Manitol 28 Avicel PH-102 22 Polivinilpirro lidona 6 Acido esteárico 4  PRIMER DIA	0.0	15	3	En algunos núcleos la superficie es lisa y en otros, porosa.	1.2
8 DIAS	0.0	45	4	En algunos núcleos la superficie es lisa y en otros, porosa.	2
15 DIAS	0.0	60	4.75	En algunos núcleos la superficie es lisa y en otros, porosa.	2.5
22 DIAS	0.0	75	5	En algunos núcleos la superficie es lisa y en otros, porosa.	2.5

**COMENTARIOS:**

En el primer día los resultados estaban dentro de las especificaciones, con excepción del aspecto.

Es probable que la unión de manitol y avicel PH-102 hayan provocado una mayor friabilidad en la tableta que ocasionó variaciones en la desintegración, la dureza y la humedad.

Cuadro No.17 Formulación IX

CADA TABLETA CONTIENE: mg		P A R A M E T R O S			
		Friabilidad %	Desintegro ción. Minutõs	Dureza kg	Aspecto
Acido acetil salicílico compactado y granulado malla 20/40 500 Manitol 22 Lactosa spray DC 22 Amijel 6 Acido esteárico 10 PRIMER DIA	5.72	50	3	En algunos núcleos la superficie es lisa y en otros, porosa.	3.5
8 DIAS	5.72	50	3	En algunos núcleos la superficie es lisa y en otros porosa.	3.5
15 DIAS	5.72	50	3	En algunos núcleos la superficie es lisa y en otros porosa.	3.5
22 DIAS	5.72	50	3	En algunos núcleos la superficie es lisa y en otros porosa	3.5

## COMENTARIOS:

La friabilidad, la desintegración y la humedad obtenidas estuvieron fuera de los límites de la prueba.

Cuadro No. 18 Formulación X

CADA TABLETA CONTIENE: mg		P A R A M E T R O S			
		Friabilidad %	Desintegra ción. Minutos	Dureza kg	Aspecto
1) Acido acetil salicílico compactado y granulado malla 20/40 500 2) Elcema P-100 45 3) Almidón de maíz 11 4) Acido esteárico 4					
PRIMER DIA	10.56	5	2.5	En algunos núcleos la superficie es lisa y en otros, porosa.	2.9
8 DIAS	10.56	5	2.5	En algunos núcleos la superficie es lisa y en otros, porosa.	2.9
15 DIAS	10.56	5	2.5	En algunos núcleos la superficie es lisa y en otros, porosa.	2.9
22 DIAS	10.56	5	2.5	En algunos núcleos la superficie es lisa y en otros, porosa.	2.9

COMENTARIOS:

La friabilidad, dureza y humedad están fuera de límites.



Cuadro No.19 Formulación XI

CADA TABLETA CONTIENE: mg		P A R A M E T R O S				
		Friabilidad %	Desintegra ción. Minutōs	Dureza kg	Aspecto	Humedad %
1) Acido acetil salicílico compactado y granulado malla 20/40	500					
2) Elcema G-250	40					
3) Talco	12					
4) Estearato de magnesio	8					
PRIMER DIA		100	2	1.75	Superficie lisa	1
8 DIAS		100	2	1.75	Superficie lisa	1
15 DIAS		100	2	1.75	Superficie lisa	1
22 DIAS		100	2	1.75	Superficie lisa	1

## COMENTARIOS:

Persistieron los problemas de friabilidad, ya que la tableta se fragmentó completamente y la dureza es menor a las especificaciones. (mínimo 3 kg)

Cuadro No.20 Formulación XII

CADA TABLETA CONTIENE: mg		P A R A M E T R O S				
		Friabilidad %	Desintegra ción. Minutōs	Dureza kg	Aspecto	Humedad %
1) Acido acetil salicílico compactado y granulado malla 20/40	500					
2) Elcema P-100	50				En algunos núcleos la superficie es lisa y en otros, porosa.	
3) Aerosil 200	3					
4) Acido esteárico	336					
5) Almidón de maíz PRIMER DIA	336	100	1	1.5		
8 DIAS		100	1	1.5		1.8
15 DIAS		100	1	1.5	1.8	
22 DIAS		100	1	1.5	1.8	

## COMENTARIOS:

La friabilidad y la dureza quedan fuera de los límites de la prueba.

Cuadro No.21 Formulación XIII

CADA TABLETA CONTIENE: mg	P A R A M E T R O S				
	Friabilidad %	Desintegra ción. Minutos	Dureza kg	Aspecto	Humedad %
1) Acido acetil salicílico compactado y granulado malla 20/40 500 2) Elcema P-100 50 3) Aerosil 200 3 4) Acido Esteárico 8					
PRIMER DIA	5.19	11	4	En algunos núcleos la superficie es lisa y en otros, porosa.	0.82
8 DIAS	5.19	11	4	En algunos núcleos la superficie es lisa y en otros, porosa.	0.82
15 DIAS	5.19	11	4	En algunos núcleos la superficie es lisa y en otros, porosa.	0.82
22 DIAS	5.19	11	4	En algunos núcleos la superficie es lisa y en otros, porosa.	0.82

## COMENTARIOS:

La prueba de friabilidad continuó fuera de los límites.

Cuadro No.22 Formulación XIV

CADA TABLETA CONTIENE:	P A R A M E T R O S				
	Friabilidad %	Desintegra- ción. Minut <sup>os</sup>	Dureza kg	Aspecto	Humedad %
1) Acido acetil salicílico compactado y granulado malla 20/40 500 2) Elcema P-100 39 3) Aerosil 200 4 4) Acido esteárico 7				En algunos núcleos la superficie es lisa y en otros, porosa.	
PRIMER DIA	10.45	10	2.75		0.43
8 DIAS	10.45	10	2.75	En algunos núcleos la superficie es lisa y en otros, porosa.	0.43
15 DIAS	10.45	10	2.75	En algunos núcleos la superficie es lisa y en otros, porosa.	0.43
22 DIAS	10.45	10	2.75	En algunos núcleos la superficie es lisa y en otros, porosa.	0.43

## COMENTARIOS:

La friabilidad se incrementó con respecto a la Formulación XIII y bajó la dureza.

Cuadro No. 23 Formulación XV

CADA TABLETA		P A R A M E T R O S				
CONTIENE:	mg	Friabilidad %	Desintegración. Minutos	Dureza kg	Aspecto	Humedad %
1) Acido acetil salicílico compactado y granulado malla 20/40	500					
2) Elcema P-100	45				En algunos núcleos la superficie es lisa y en otros, porosa.	
3) Aerosil 200	3					
4) Amijel	8					
5) Acido esteárico	4					
PRIMER DIA		0.0	55	4		0.41
8 DIAS		0.0	55	4	0.41	
15 DIAS		0.0	55	4	0.41	
22 DIAS		0.0	55	4	0.41	

## COMENTARIOS:

Se logró corregir la friabilidad, pero la desintegración aumentó considerablemente con respecto a la formulación XIV.

Cuadro No.24 Formulación XVI

CADA TABLETA CONTIENE:	P A R A M E T R O S				
	Friabilidad %	Desintegración. Minutos	Dureza kg	Aspecto	Humedad %
1) Acido acetil salicílico compactado y granulado malla 20/40 500 2) Elcema P-100 45 3) Aerosil 200 3 4) Amijel 8 5) Acido esteárico molido, tamizado por malla #50 4 PRIMER DIA	0.0	55	4	Superficie lisa	0.41
8 DIAS	0.0	55	4	Superficie lisa	0.41
15 DIAS	0.0	55	4	Superficie lisa	0.41
22 DIAS	0.0	55	4	Superficie lisa	0.41

COMENTARIOS:

La desintegración fue alta, pero el aspecto de la tableta se corrigió al tamizar por malla #50 el ácido esteárico.

Cuadro No.25 Formulación XVII

CADA TABLETA CONTIENE: mg	P A R A M E T R O S				
	Friabilidad %	Desintegración. Minutos	Dureza kg	Aspecto	Humedad %
1) Acido acetil salicílico compactado y granulado malla 20/40 500 2) Elcema G-250 45 3) Aerosil 200 3 4) Amijel 8 5) Acido esteárico molido, tamizado por malla #50 4 PRIMER DIA	10	5	6.5	Superficie lisa	0.39
8 DIAS	10	5	6.5	Superficie lisa	0.39
15 DIAS	10	5	6.5	Superficie lisa	0.39
22 DIAS	10	5	6.5	Superficie lisa	0.39
COMENTARIOS: El tiempo de desintegración disminuyó, pero la friabilidad aumentó con respecto a la Formulación XV.					

Cuadro No.26 Formulación XVIII

CADA TABLETA CONTIENE:		P A R A M E T R O S				
		Friabilidad %	Desintegra ción. Minutos	Dureza kg	Aspecto	Humedad %
) Acido acetil salicílico compactado y granulado malla 20/40      500 ) Elcema G-250      45 ) Amijel      11 ) Acido esteárico molido, tamizado por malla #50      4 PRIMER DIA		30.43	3	2	Superficie lisa	1.5
8 DIAS		30.43	3	2	Superficie lisa	1.5
15 DIAS		30.43	3	2	Superficie lisa	1.5
22 DIAS		30.43	3	2	Superficie lisa	1.5

COMENTARIOS:

El Aerosil 200 se eliminó y aumentó nuevamente la friabilidad, la humedad y disminuyó la dureza.



Cuadro No.27 Formulación XIX

CADA TABLETA CONTIENE: mg	P A R A M E T R O S				
	Friabilidad %	Desintegro ción. Minutos	Dureza kg	Aspecto	Humedad %
1) Acido acetil salicílico compactado y granulado malla 20/40 .500 2) Elcema G-250 45 3) Amijel 8 4) Aerosil 200 4 5) Acido esteárico molido, tamizado por malla #50 3 PRIMER DIA	19.59	2	4.5	Superficie lisa	0.4
8 DIAS	19.59	2	4.5	Superficie lisa	0.4
15 DIAS	19.59	2	4.5	Superficie lisa	0.4
22 DIAS	19.59	2	4.5	Superficie lisa	0.4

COMENTARIOS:

Se invirtió la concentración entre Aerosil 200 y el Acido esteárico con respecto a la Formulación XVII, sin embargo la friabilidad fue aún alta.

Cuadro No.28 Formulación XX

CADA TABLETA CONTIENE: mg	P A R A M E T R O S				
	Friabilidad %	Desintegra ción. Minutōs	Dureza kg	Aspecto	Humedad %
1) Acido acetil salicílico compactado y granulado malla 20/40 500 2) Elcema G-250 50 3) Aerosil 200 3 4) Amijel 3 5) Acido esteárico molido, tamizado por malla #50 4 PRIMER DIA	10	7	5.75	Superficie lisa	1
8 DIAS	10	7	5.75	Superficie lisa	1
15 DIAS	10	7	5.75	Superficie lisa	1
22 DIAS	10	7	5.75	Superficie lisa	1

COMENTARIOS:

Se aumentó la concentración del Elcema y se disminuyó la del Amijel, por lo que se bajó ligeramente su friabilidad en relación con la Formulación XIX.

Cuadro No.29 Formulación XXI

CADA TABLETA CONTIENE: mg	P A R A M E T R O S				
	Friabilidad %	Desintegración. Minutos	Dureza kg	Aspecto	Humedad %
1) Acido acetil salicílico compactado y granulado malla 20/40 500 2) Elcema G-250 53 3) Aerosil 200 3 4) Acido esteárico molido, tamizado por malla #50 4					
PRIMER DIA	5.16	7	5	Superficie lisa	0.62
8 DIAS	5.16	7	5	Superficie lisa	0.62
15 DIAS	5.16	7	5	Superficie lisa	0.62
22 DIAS	5.16	7	5	Superficie lisa	0.62

COMENTARIOS:

Se eliminó el Amijel y se aumentó la concentración del Elcema G-250, aún así la friabilidad no presentó una diferencia significativa con respecto a la Formulación XX.

Cuadro No.30 Formulación XXII

CADA TABLETA CONTIENE:	P A R A M E T R O S					
	mg	Friabilidad %	Desintegro ción. Minutos	Dureza kg	Aspecto	Humedad %
1) Acido acetil salicílico compactado y granulado malla 20/40	500					
2) Elcema G-250	11					
3) Elcema P-100	34					
4) Aerosil 200	3					
5) Amijel	8					
6) Acido esteárico molido, tamizado por malla #50 PRIMER DIA	4	5	10	5	Superficie lisa	0.32
8 DIAS		5	10	5	Superficie lisa	0.32
15 DIAS		5	10	5	Superficie lisa	0.32
22 DIAS		5	10	5	Superficie lisa	0.32

COMENTARIOS:

La incorporación del Elcema P-100 y del Amijel, no causó variaciones en la friabilidad.

Cuadro No.31 Formulación XXIII

CADA TABLETA CONTIENE:		P A R A M E T R O S				
		Friabilidad %	Desintegra ción. Minutõs	Dureza kg	Aspecto	Humedad %
1) Acido acetil salicílico compactado y granulado malla 20/40	500					
2) Elcema P-100	35					
3) Elcema G-250	11					
4) Aerosil 200	3					
5) Amijel	7					
6) Acido esteárico molido, tamizado por malla #50	4					
PRIMER DIA		10	8	3.75	Superficie lisa	0.3
8 DIAS		10	8	3.75	Superficie lisa	0.3
15 DIAS		10	8	3.75	Superficie lisa	0.3
22 DIAS		10	8	3.75	Superficie lisa	0.3

COMENTARIOS:

La desintegración disminuyó ligeramente, pero se presentó un incremento en la friabilidad con respecto a la Formulación XXII.

adro No.32 Formulación XXIV

CADA TABLETA	P A R A M E T R O S				
	Friabilidad %	Desintegra ción. Minutos	Dureza kg	Aspecto	Humedad %
TIENE: mg Ácido acetil salicílico Compactado y granulado Malla 20/40 500 Cilema P-100 36.4 Cilema G-250 8 Hujel 8 Aerosil 200 3 Ácido esteárico Pulido, tamizado por malla #50 PRIMER DIA	5	11	4	Superficie lisa	0.3
3 DIAS	5	11	4	Superficie lisa	0.3
15 DIAS	5	11	4	Superficie lisa	0.3
22 DIAS	5	11	4	Superficie lisa	0.3

COMENTARIOS:

La friabilidad estuvo fuera de los límites de la prueba, mientras que los otros parámetros cumplieron con los requerimientos establecidos.

Cuadro No.33 Formulación XXV

CADA TABLETA CONTIENE:	P A R A M E T R O S				
	Friabilidad %	Desintegra ción. Minutos	Dureza kg	Aspecto	Humedad %
1) Acido acetil salicílico compactado y granulado malla 20/40 500 2) Elcema P-100 39 3) Elcema G-250 6 4) Amijel 8 5) Aerosil 200 3 6) Acido esteárico molido, tamizado por malla #50 4					
PRIMER DIA	0.0	10	5	Superficie lisa	0.3
8 DIAS	0.0	10	5	Superficie lisa	0.3
15 DIAS	0.0	10	5	Superficie lisa	0.3
22 DIAS	0.0	10	5	Superficie lisa	0.3

COMENTARIOS:

Cumplió con todas las especificaciones requeridas de friabilidad, desintegración, dureza, aspecto y humedad.

Con la formulación XXV (Cuadro No.33) se obtuvieron las especificaciones requeridas, por lo que se procedió a elaborar un lote de 100,000 núcleos, equivalente a 56 kilogramos para comprobar los datos obtenidos en una producción industrial.

Se repitieron las determinaciones establecidas, solo que se aumentó a 3 meses el tiempo de observación y se determinó además el contenido de ácido acetyl salicílico y ácido salicílico libre, como se verá más adelante.

### 3.3.2.1 Condiciones para la prueba de estabilidad de la Formulación XXV

tiempo	-----	3 meses
temperatura	-----	ambiente
almacenaje	-----	en bolsas de polietileno en un tambor de cartón.

Los resultados se observan en el siguiente cuadro.



Cuadro No. 34 Estudio de Estabilidad a Temperatura ambiente de Tabletetas de ácido acetil salicílico (Formulación XXV)

TIEMPO días	FRIABILIDAD %	DESINTEGRACION minutos	DUREZA kg	ASPECTO	HUMEDAD %	CONTENIDO DE ACIDO ACETIL SALICILICO %	ACIDO SALICI LICO LIBRE.
1	0.0	10	5	Superficie lisa	0.2	99.1 %	Conforme
8	0.0	11	5.5	Superficie lisa	0.30	99.2 %	Conforme
15	0.0	12	6	Superficie lisa	0.22	97.0 %	Conforme
22	0.1	9	5	Superficie lisa	0.25	98.5 %	Conforme
36	0.1	10	4.75	Superficie lisa	0.3	97.3 %	Conforme
43	0.0	10	5	Superficie lisa	0.20	99.2 %	Conforme
50	0.3	8	5.75	Superficie lisa	0.3	98.0 %	Conforme
57	0.2	11	5.25	Superficie lisa	0.23	99.0 %	Conforme
64	0.1	9	5	Superficie lisa	0.26	98.4 %	Conforme
71	0.0	13	5.25	Superficie lisa	0.22	97.3 %	Conforme
86	0.1	12	5.75	Superficie lisa	0.25	98.2 %	Conforme
90	0.1	10	6	Superficie lisa	0.23	99.0 %	Conforme

OBSERVACIONES: En las muestras analizadas, todos los parámetros probados se mantuvieron constantes a los resultados obtenidos en la prueba piloto, así como las determinaciones de contenido de ácido acetil salicílico y ácido salicílico libre, encontrándose este último dentro de las especificaciones que marca la USP XX (0.3% máximo), lo cual indica que el ácido acetil salicílico no se degradó, por lo que conservó sus propiedades terapéuticas y físico-químicas.

Al obtener la tableta que cumple con los requisitos y especificaciones previamente establecidos se logró el primer objetivo planteado en el estudio experimental.

### 3.4 DESARROLLO DE UNA FORMULACION CON RECUBRIMIENTO ENTERICO PARA LAS TABLETAS DE ACIDO ACETIL SALICILICO

Entre los materiales existentes se procedió a seleccionar el agente de recubrimiento adecuado, se eligió el acetato ftalato de celulosa ( APC ) resina de tipo entérico porque es el reportado en la literatura como compatible con el ácido acetil salicílico (10).

El acetato ftalato de celulosa, substancia introducida como materia protectora gastrorresistente y enterosoluble es objeto aún de discusión respecto a su modo de utilización, debido a que los disolventes utilizados varían de unos autores a otros (Cuadro No.35) y las concentraciones que emplean los investigadores son más constantes, van del 5% al 15% (2).

A causa de la baja estabilidad del principio activo seleccionado (ácido acetil salicílico) para la investigación, se concluyó que los materiales de recubrimiento deberían disolverse en substancias volátiles y anhidros, de esta forma se evitaría que el ácido acetil salicílico se hidrolizara durante el proceso de recubrimiento.

Después de llevar a cabo una serie de pruebas de solubilidad con disolventes volátiles no acuosos, se eligieron los siguientes:

Cuadro No.35 Solubilidades de acetato ftalato  
de celulosa

Alcohol metílico	-	Metoxietil acetato	+
Alcohol etílico	-	Etoximetil acetato	+
Alcohol propílico	-	Dietyl eter	-
Alcohol metoxietílico	+	Diisopropil eter	-
Alcohol etoxietílico	+	Dioxano	+
Alcohol butoxietílico	-	Etilen formal	+
Alcohol diacetona	+	Benceno	-
Acetona	+	Benceno:metanol 2:1	-
Etil metil cetona	+	Benceno:metanol 1:1	+
Ciclohexanona	+h	Tolueno	-
Metanol:acetona 1:1	+	Tolueno:metanol 2:1	-
Metanol:acetona 2:1	+	Tolueno:metanol 1:1	+
Metanol:acetona 3:1	+	Ciclohexano	-
Etanol:acetona 1:1	+	Dicloro metileno	-
Metil acetato	+	Dicloro etileno	-
Etil acetato	-	Dicloro etileno:metanol 4:1	+
Etil lactato	+	Dicloro propileno	-
Etil glicol monoacetato	+	Dicloro propileno:metanol 4:1	+
Alcohol isopropílico	-		

Código de Solubilidad: + = soluble, - = insoluble  
h = confuso.

Malm, C.J., Emerson, J. and Hiatt, G.D.  
Cellulose Acetate Phthalate as an Enteric Coating  
Material.  
Journal of the American Pharmaceutical Association  
Vol. XL., No.10 - pág.520-525

Material de recubrimiento  
acetato ftalato de celulosa  
( APC )

Disolventes  
acetona y alcohol etílico  
co 96°G.L. (2:1)

El acetato ftalato de celulosa es soluble en soluciones amortiguadoras con pH de 5.8 en adelante. Esto es de suma importancia ya que se ha demostrado que la porción superior del intestino delgado es ligeramente ácida y no alcalina. Por tanto, al seleccionar un material entérico para recubrimiento, se debe considerar como fundamental su solubilidad a valores de pH inferior a 7 (11).

Investigaciones hechas por Bauer y Masucci (12) muestran que las enzimas pancreáticas promueven la digestión del acetato ftalato de celulosa.

Virtualmente, los materiales entéricos comerciales disponibles presentan una serie de desventajas, el acetato ftalato de celulosa presenta dos que deben ser mencionadas:

- Es higroscópico y susceptible a hidrólisis cuando se almacena a temperaturas elevadas con alto contenido de humedad. Sin embargo, un almacenamiento bajo condiciones adecuadas, atenúa éste problema.
- Las películas continuas de recubrimiento hechas a base de

acetato ftalato de celulosa pueden ser permeables a soluciones iónicas y actúan como una membrana difusora. Sin embargo, las formulaciones con un recubrimiento menos permeable o con una combinación de acetato ftalato de celulosa con una variedad de materiales de recubrimiento más hidrofóbicos, pueden servir para reducir este problema, sin destruir las propiedades del compuesto primario (6).

Las soluciones del acetato ftalato de celulosa pueden aplicarse a las tabletas por 2 métodos:

- El proceso convencional (proceso regularmente por jarabe de azúcar).
- El proceso por rociado.

#### 3.4.1 Compatibilidad del acetato ftalato de celulosa con plastificantes

La adición de plastificantes al acetato ftalato de celulosa generalmente proporcionan flexibilidad y dependiendo del plastificante puede incrementar su resistencia al agua. Los plastificantes compatibles con el acetato ftalato de celulosa son entre otros el ftalato de dietilo, la triacetina y el aceite de ajonjolí.

### 3.4.2 Formulaciones del recubrimiento entérico

Objetivo: Desarrollar una formulación de recubrimiento entérico para los núcleos de ácido acetil salicílico.

### 3.4.3 Pruebas

Las pruebas que se efectuaron con las grageas fueron las siguientes:

- a) Prueba de desintegración para grageas con capa ácido-resistente en jugos gástrico e intestinal (Ref. FNEUM 4a. Ed. 1974, pág. 91)
- b) Peso promedio y variación de peso : 800 mg  $\pm$  5%
- c) Aspecto : gragea con superficie lisa y de color mamey.

En el subinciso 3.3.1.5 se describió las pruebas antes mencionadas.

### 3.4.4 Formulaciones

En las primeras formulaciones se pretende conocer la concentración en la que el acetato ftalato de celulosa da mejor resultado con respecto a la prueba de desintegración. Una vez logrado esto, se comprueban los datos de laboratorio a escala industrial.

En las Formulaciones I y II las condiciones de prueba son las siguientes;

ESCALA	PILOTO
Carga:	1 kilo (1,786 núcleos)
Cantidad aplicada:	50 ml
Inclinación del bombo:	45°
Velocidad del bombo:	13 rpm.
Temperatura de la cama del núcleo:	24 - 30°C
Método de aplicación:	Por cucharón
Tiempo de secado	5 minutos
Sin extracción	

A continuación se ilustran las formulaciones realizadas para obtener grageas con recubrimiento entérico.

Cuadro No.36 Formulación I

	CONTENIDO	PRUEBA DE DESINTEGRACION	
		JUGO GASTRICO pH 1.2	JUGO. INTESTINAL pH 7.5
1.- Goma laca	20 g	Se desintegra ron en 45 mi nutos.	
2.- Acetato ftalato de celulo sa.	64 g		
3.- Metanol	150 ml		
4.- Ftalato de dietilo	20 ml		
5.- Cloruro de metilo c.b.p.	2 litros		

COMENTARIOS:

Se aplicaron a los núcleos 20 cargas de 50 ml cada una, con 3 minutos de secado entre ellas.

Por los resultados obtenidos se concluye que el acetato ftalato de celulosa debe estar en mayor concentración ya que no cumple con el requisito de la prueba de desintegración en jugo gástrico.



Cuadro No.37 Formulación II

	CONTENIDO	PRUEBA DE JUGO GASTRICO pH 1.2	DESINTEGRACION JUGO INTESTINAL pH 7.5
1.- Acetato ftalato de celulosa	80 g	No se desintegraron en una hora.	En 25 minutos se desintegraron las 6 grageas.
2.- Ftalato de dietilo	16 ml		
3.- Alcohol etílico 96°	440 ml		
4.- Acetona	660 ml		
5.- Aceite de ajonjolí	16 ml		

**COMENTARIOS:**

Se obtuvieron buenos resultados de desintegración, usando el acetato ftalato de celulosa en mayor concentración con 2 plastificantes (ftalato de dietilo y aceite de ajonjolí) que le dan más flexibilidad a la película y 2 disolventes en los cuales existe mayor solubilidad del acetato ftalato de celulosa.

De acuerdo con los resultados de la Formulación II, se hizo la prueba en un lote mayor, a escala industrial.

En las Formulaciones III a la VI las condiciones de prueba son las siguientes:

ESCALA	INDUSTRIAL
Carga:	56 kilos (100,000 núcleos)
Cantidad aplicada:	500 ml
Diámetro del bombo:	66 cm
Inclinación del bombo:	45°
Velocidad del bombo:	18 rpm.
Temperatura de la cama del núcleo:	25-30°C
Método de aplicación:	Por cucharón
Tiempo de secado:	10-15 minutos
Sin extracción	

	CONTENIDO	PRUEBA DE DESINTEGRACION	
		JUGO GASTRICO pH 1.2	JUGO INTESTINAL pH 7.5
1.- Capa Entérica:		De 18 table	
Acetato ftala	1,685 g	tas se desin	
to de celulosa	10,000 ml	tegraron 15	
Acetona		tabletas en	
Alcohol		45 minutos.	
etílico 96°	5,000 ml		
Ftalato de			
dietilo	100 ml		
Aceite de			
ajonjolí	50 ml		

## COMENTARIOS:

Los resultados no fueron satisfactorios. Los bordes no se cubrían to talmente y a medida que se aplicaba más carga a algunos núcleos que ya estaban cubiertos se les empezó a despegar la película, la cual no quedó uniforme.

Como estos problemas no se detectaron en la prueba piloto, se procedió a efectuar más pruebas.

Cuadro No.39 Formulación IV

	CONTENIDO	PRUEBA DE JUGO GASTRICO pH 1.2	DESINTEGRACION JUGO INTESTINAL pH 7.5
1.- Sello:		De 18 tabletas se desintegraron 15 en 45 minutos	
Goma laca			
Schellac	1,000 g		
Alcohol etílico 96°	1,800 ml		
2.- Capa entérica:			
Acetato ftalato de celulosa	1,685 g		
Acetona	10,000 ml		
Alcohol etílico 96°	5,000 ml		
Ftalato de dietilo	100 ml		
Aceite de ajonjolí	50 ml		
<b>COMENTARIOS:</b>			
Se hizo otra prueba poniendo una capa de sello al núcleo (goma laca), después la capa entérica. A medida que aumentaba el número de cargas de esta última, se despegaban quedando dispareja la capa y dando datos falsos en la prueba de desintegración.			

Cuadro No.40 Formulación V

	CONTENIDO	PRUEBA DE DESINTEGRACION	
		JUGO GASTRICO pH 1.2	JUGO INTESTINAL pH 7.5
1.- Sello:		No se desinte graron 18 gra geas en una hora.	Se desintegra ron 18 grageas en 25 minutos.
Goma laca	1,000 g		
Alcohol etílico 96°	1,800 ml		
2.- Pasta:			
Azúcar	10,200 g		
Agua	4,200 ml		
Grenetina	400 g		
3.- Capa entérica:			
Acetato ftalato de celulosa	1,684 g		
Acetona	10,000 ml		
Alcohol etílico 96°	5,000 ml		
Ftalato de dietilo	100 ml		
Aceite de ajonjolí	50 ml		

COMENTARIOS:

La prueba se realizó cubriendo la tableta con dos capas de sello, después con una capa de pasta (azúcar, grenetina y agua), ocho capas entéricas y nuevamente una capa de pasta, se obtuvieron mejores resultados.

Se concluyó que por la forma del núcleo es necesario trabajar con solu  
ciones concentradas, de tal manera que se cubra totalmente el borde, si  
tio en que la película quedaba dispareja.

Cuadro No. 41 Formulación VI

	CONTENIDO	PRUEBA DE DESINTEGRACION	
		JUGO GASTRICO pH 1.2	JUGO INTESTINAL pH 7.5
1.- Sello: Goma laca Alcohol etílico 96°	1,000 g 1,800 ml	No se desin- tegraron en una hora, 18 grageas.	Se desinte- graron en 25 minutos, 18 grageas.
2.- Pasta: Azúcar Agua Grenetina	10,200 g 4,200 ml 400 g		
3.- Capa Entérica: Acetato ftalato de celulosa Acetona Alcohol etílico 96° Ftalato de dietilo Aceite de ajonjolí	1,684 g 10,000 ml 5,000 ml 100 ml 50 ml		
4.- Redondeo: Azúcar Agua Grenetina Color amarillo #6 Dióxido de titanio	10,200 g 4,200 ml 400 g 20 g 100 g		
5.- Alisado: Azúcar Agua Color amarillo #6	14,000 g 6,000 ml 20 g		
6.- Pulido: Cera blanca Cera carnauba Tetracloruro de carbono	25 g 25 g 400 ml		
<b>COMENTARIOS:</b> La Formulación V se volvió a elaborar para comprobar los datos. Se agregaron soluciones que dan el acabado de una gragea a través del método de grageo convencional con azúcar.			

Resultados finales de la gragea con capa entérica de la Formulación VI (Cuadro No.41).

1.- Desintegración

a) Jugo gástrico pH 1.2                      No se desintegraron en una hora, 18 grageas.

b) Jugo intestinal pH 7.5                    Se desintegraron en 25 minutos, 18 grageas

2.- Apariencia                                    Superficie lisa y uniforme, color mamey.

3.- Peso promedio                              834 mg

Al obtener la gragea que cumple con los requisitos y especificaciones previamente establecidos se logró el segundo objetivo del estudio experimental.

## C A P I T U L O 4

### CONCLUSIONES



Existen diversas formas farmacéuticas del ácido acetil salicílico por ser el analgésico, antipirético y antiinflamatorio más empleado.

El objetivo principal de este trabajo fue desarrollar una formulación con recubrimiento entérico para ácido acetil salicílico en tabletas, por tanto el estudio experimental se dividió en dos partes para un mejor entendimiento:

- 1.- Desarrollo de una formulación para tabletas de 500 mg de ácido acetil salicílico.
- 2.- Desarrollo de una formulación de recubrimiento entérico para las tabletas de 500 mg de ácido acetil salicílico.

La tableta obtenida es de un peso promedio de 560 mg  $\pm$  5% o sea un 90% de ácido acetil salicílico y un 10% de excipiente; por lo anterior y de acuerdo con las características fisicoquímicas del ácido acetil salicílico, se seleccionó el método de fabricación por vía seca (compresión directa) y por la alta concentración del principio activo por tableta, se eligió de las especificaciones granulométricas proporcionadas por el proveedor "Salicilatos de México", el ácido acetil salicílico compactado y granu

lado malla 20/40 porque es el adecuado para la fabricación de tabletas.

Posteriormente se desarrollaron varias formulaciones hasta encontrar la formulación óptima que cumpliera con los parámetros de friabilidad, dureza, aspecto, humedad, contenido de ácido acetil salicílico, ácido salicílico libre, variación de peso y peso promedio.

De las formulaciones estudiadas, la que reunió los requisitos establecidos fue la Formulación XXV.

La formulación seleccionada se sometió a un estudio de estabilidad a temperatura ambiente durante 3 meses, observando al final del estudio resultados satisfactorios, por lo cual se cumplió con el primer objetivo de este trabajo, obtener un núcleo por el método de compresión directa que reuniera las especificaciones previamente establecidas.

La formulación se repitió 5 veces a escala industrial durante las cuales los resultados no variaron en relación a los resultados de la prueba piloto, por lo que se inició la segunda etapa del proceso.

Se realizaron varias formulaciones de recubrimiento en térico a escala piloto con los núcleos de ácido acetil salicílico con los parámetros de apariencia, peso promedio, variación de peso y desintegración en jugo gástrico e intestinal para gragea con capa ácido resistente.

El proceso de grageo es considerado como un arte en el cual los datos de la prueba piloto e industrial son diferentes, por lo que fue difícil realizar la formulación de grageo a escala industrial.

En la prueba piloto los resultados fueron satisfactorios pero al realizarse a escala industrial hubo discrepancia en los datos, debido a que existen factores externos como las condiciones de la prueba (luz, humedad ambiental, ventilación, preparación de las soluciones y modo de aplicación) así como el factor humano, que modifican los resultados.

De las formulaciones estudiadas para recubrimiento entérico, la Formulación VI fue la que reunió las especificaciones requeridas para una gragea entérica, con lo cual se cumplió nuestro segundo objetivo, obtener una gragea con capa entérica que cumpliera con las especificaciones establecidas.

R E F E R E N C I A S

B I B L I O G R A F I C A S

- 1) Gilman Alfred, Goodman Louis S.,  
Bases Farmacológicas de la Terapéutica,  
Quinta Edición, Editorial Interamericana,  
1978, pág. 274
  
- 2) Del Pozo Profr. Dr. A., Gastón de Profr. Dr.E.  
Enciclopedia Farmacéutica Tomo I y Tomo II  
Farmacotecnia Técnicas Preparatorias y Medicamentos.  
Editorial Científico Médica. Barcelona 1963.  
Tomo I pág. 61, Tomo II pág. 667-668.
  
- 3) Rotteglia E.,  
Compresse Farmaceutiche Preparazione  
Copertura Formulario, II Edizione, 1966,  
Societa Editoriale Farmaceutica - Milano,  
Pág. 9, 337-350.
  
- 4) Lachman Leon and Lieberman Herbert A.,  
Pharmaceutical Dosage Forms, Tablets in  
Three Volumes, Volume I, Copyright (c) 1980  
by Marcel Dekker,  
Inc. All Rights Reserved.  
Pág. 38, 44, 64, 77, 90, 147-172.
  
- 5) Remington E.F., Cook, y E.W. Martin,  
Farmacia Práctica, Ed. Vteha Ed. 1953,  
Pág. 505-537, 634-635.

- 6) Lachman Leon and Lieberman Herbert A.,  
The Theory and Practice of Industrial  
Pharmacy 2a. Edition,  
Lea & Febiger Philadelphia 1976 pág. 372-373.
- 7) Martin, B.K.,  
The Formulation of Aspirin, en Advances  
in Pharmaceutical Sciencies,  
Vol.3, Edit. por H.S. Bean, A.H.Beckett  
y J.E. Carless (editores), Academic Press,  
Nueva York, 1971.
- 8) Degussa (División de Pigmentos) Boletín s/n.  
Elcema (R) Celulosa Micronizada.
- 9) Shafer, E.G.E., Wollish E.G. y Engel, C.E.,  
J.Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.,  
Tomo 45,114 (1956).
- 10) London Shapiro Lillion,  
Estudio Comparativo del Efecto de Diversos  
Materiales de Recubrimiento sobre la Velocidad  
de Disolución de Cristales de Acido Acetil Sali  
cílico en Cápsulas de liberación regulada, 1974.
- 11) Malm, C.J., et. al.  
J.Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.,  
Tomo 40, 1120 (1951).

- 12) Bauer, C.W. y Masucci, P.E.  
Ibid, 37, 124 (1948).
- 13) Connors, Kenneth A.,  
Amidon, Gordon L.  
Kennon, Lloyd,  
Chemical Stability of Pharmaceuticals  
John Wiley & Sons  
New York - Chichester - Brisbane - Toronto, 1979  
pág. 151-159.
- 14) Application of Aestman (R) C-A-P, Cellulose  
Acetate Phthalate USP AS An Enteric Coating,  
Publication No. Z F D - 101 A
- 15) Helman, José.  
Farmacotecnia, Teórica y Práctica.  
Tomo VI, Editorial Continental S.A., de México 1981  
Cap. 48, pág. 1746-1757, 1792-1863.
- 16) Sutaria, R.H.  
El Arte de Ciencia de Recubrimiento de Tabletas,  
Prod. Quim. Farmacéutica, A.C.
- 17) Sbarbati, Nudelman Norma  
Estabilidad de Medicamentos,  
Editorial "El Ateneo" Buenos Aires,  
1a. Edición, 1975, pág. 94-96, 112.

- 18) López Méndez Gustavo  
Estudio Comparativo de Excipientes para la fabricación de Tabletas por Compresión Directa, 1981.
- 19) Use of Eastman (R) C-A-P, Cellulose Acetate Phthalate USP for Pharmaceutically Elegant Enteric Filmcoating, Publication No. S F D - 103
- 20) Especificaciones de Mallaje de Salicilatos de México, S.A.
- 21) Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos 4a. Edición 1974.
- 22) The United States Pharmacopeia Fifteen Revision Official from 1955.
- 23) The United States Pharmacopeia Twentieth Revision Official from July 1, 1980.