

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

**Consideraciones Sobre la
Descomposición del Acido Acetil Salicílico
en los Comprimidos Farmacéuticos**

HEBERTO GUTIERREZ GUZMAN

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

M-172290

- 1973 -



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.

A MI ESPOSA

A MIS HIJOS

A MIS PADRES

A MI HERMANO

A MIS AMIGOS Y MAESTROS

"SI LLORAS POR PERDER EL SOL
LAS LAGRIMAS NO TE PERMITIRAN VER LAS ESTRELLAS".

C.R.G.

J U R A D O

PRESIDENTE: Prof. RAMON ULACIA ESTEVE
VOCAL : Prof. MIGUEL ANGEL CEVALLOS LEAL
SECRETARIO: Prof. ETHELVINA MEDRANO DE JAIMES
1er. SUPLENTE: Prof. VICTORIA BICE NOVI AVILA
2o. SUPLENTE: Prof. MARIO MIRANDA CASTRO

Sitio donde se desarrolló el tema:
LABORATORIO DE LA FACULTAD DE QUIMICA
Y
LABORATORIOS MIDY "APLICACIONES FARMACEUTICAS".

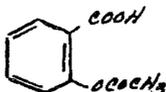
SUSTENTANTE: HEBERTO GUTIERREZ GUZMAN.
ASESOR DEL TEMA: Q.F.B. MIGUEL ANGEL CEVALLOS LEAL.

C O N T E N I D O .

	Pag.
I.- GENERALIDADES SOBRE EL ACIDO ACETIL SALICILICO.	I
II.- HIDROLISIS DEL ACIDO ACETIL SALICILICO, CONDICIONES QUE LA FAVORECEN.	5
III.- DESCRIPCION Y FUNDAMENTO DE LAS DIFERENTES TECNICAS ANALITICAS PARA LA VALORACION DE ACIDO SALICILICO LIBRE EN ACIDO ACETIL SALICILICO (MATERIA PRIMA Y COMPRIMIDOS).	9
IV.- SELECCION DE LA TECNICA ANALITICA MAS ADECUADA PARA EL CUANTEO DE ACIDO SALICILICO LIBRE QUE SE EMPLEARA EN EL PRESENTE TRABAJO.	12
V.- ESTUDIO COMPARATIVO SOBRE LA ESTABILIDAD DEL ACIDO ACETIL SALICILICO.	15
VI.- SELECCION DE LA TECNICA DE FABRICACION MAS ADECUADA PARA LA PREPARACION DE COMPRIMIDOS DE ACIDO ACETIL SALICILICO, POR EL ESTUDIO COMPARATIVO DE SU ESTABILIDAD.	18
VII.- SELECCION DEL SISTEMA DE ENVASE MAS ADECUADO PARA LA CONSERVACION DE LOS COMPRIMIDOS QUE CONTIENEN ACIDO ACETIL SALICILICO.	

I.- GENERALIDADES SOBRE EL ACIDO ACETIL SALICILICO.

1.- Fórmula estructural.



P.M. 180.16

2.- Sinónimos.

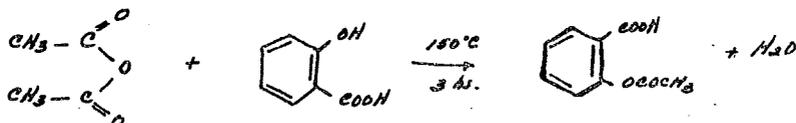
Aspirina, Salacetina, Acetosal, Acetosalina, Empirina, Acetofeno, Saletina, Helicón, Saloetógeno, Ecotrin, Asagrán, Aspro, Acetilum (25).

3.- Descripción.

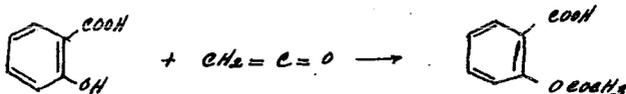
Cristales incoloros o polvo cristalino blanco, inodoro, inalterable al aire seco; en el aire húmedo se hidroliza convirtiéndose en ácido salicílico y acético (24).

4.- Preparación.

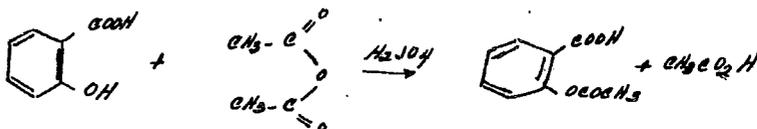
a).- Se hace reaccionar el ácido salicílico con anhídrido acético o cloruro de acetilo.



b).- El ácido salicílico se disuelve en un disolvente inerte (éter etílico anhidro) y se pasa ceteno a través de esta disolución hasta saturarla; al evaporar el éter se obtienen agujas aciculares de ácido acetil salicílico.



c).- Se hace reaccionar el ácido salicílico cuantitativamente con anhídrido acético en presencia de ácido sulfúrico. (2)



5.- Propiedades físicas y químicas.

En su mayor parte se encuentra en forma de cristales monoclínicos, generalmente alargados, pero pueden encontrarse en ocasiones cristales ortorrómbicos y triclónicos. $D = 1.35$, p.f. = 135° (calentamiento rápido); una vez fundido, solidifica a 118° .

Es inodoro, pero en presencia de aire húmedo se hidroliza gradualmente en ácido salicílico y ácido acético y adquiere el olor del ácido acético. Es estable en aire seco. Un gramo se disuelve en 300 ml de agua a 25°C , en 100 ml de agua a 37°C , en 5 ml de alcohol, 17 ml de cloroformo, 10 a 15 ml de éter. Menos soluble en éter anhidro. Se descompone en agua hirviendo o cuando se disuelve en soluciones de hidróxidos alcalinos y carbonatos (20).

6.- Reacciones de identificación y valoración.

a).- Calentar en agua durante algunos minutos, enfriar y añadir una o dos gotas de S.R. de cloruro férrico: se produce una coloración rojo-violeta.

b).- Hervir aproximadamente 500 mg con 10 ml de S.R. de hidróxido de sodio durante algunos minutos, enfriar y añadir 10 ml de ácido clorhídrico diluido: se forma un precipitado blanco de ácido salicílico y se percibe olor a ácido acético. Filtrar y añadir al filtrado 3 ml de alcohol y 3 ml de ácido sulfúrico, calentar: se percibe olor de acetato de etilo.

Valoración.- Colocar aproximadamente 1.5 g de ácido acetil salicílico pesados con exactitud en un matraz, añadir 50 ml de hidróxido de sodio 0.5 N y hervir la mezcla suavemente durante 10 minutos.

Añadir S. I. de fenoltaleína y titular el exceso de hidróxido con ácido sulfúrico 0.5N. Hacer una determinación sobre un blanco. Cada ml de hidróxido de sodio 0.5N equivale a 45.05 mg de ácido acetil salicílico (24).

7.- Incompatibilidades.

El ácido acetil salicílico sufre rápidamente hidrólisis con solventes acuosos con liberación de ácidos salicílico y acético, en agua a temperatura ambiente, presenta completa descomposición en 100 días, los ácidos aceleran la rapidez de dicho cambio.

Las sales alcalinas de citrato y acetatos la disuelven, pero las soluciones resultantes se hidrolizan para formar sales de los ácidos acético y salicílico, la mitad del ácido acetil salicílico se descom-

pone en 4 días. La descomposición puede ser retardada por la glicerina y el azúcar.

Cuando el ácido acetil salicílico es triturado con salicilato de fenilo, acetanilida, acetofenitidina, aminopirina, antipirina y muchos otros productos orgánicos ocurre una licuefacción, por formación de eutécticos con puntos de fusión próximos a la temperatura ambiente.

En mezclas de ácido acetil salicílico con sustancias higroscópicas o sales que contienen agua de cristalización se presenta una hidrólisis parcial. Aún algunos talcos afectan adversamente la estabilidad del ácido acetil salicílico.

El ácido acetil salicílico libera muy lentamente ácido yodhídrico de los yoduros de potasio o de sodio. La oxidación subsecuente por el aire, produce yodo libre.

Además de lo anterior hay otras sustancias con las que el ácido acetil salicílico es incompatible como son Fenildimetilpirazolona, Etoxi-p-acetanilida, Dimetilaminofenildimetilpirazolona, Hexametilentetramina, sales de quinina, Magnesio, Perborato sódico, Goma arábiga y Sulfamidas. (6, 15, 20)

8.- Usos.

Se emplea en humanos como: analgésico, antipirético, antirreumático a Dosis usual de 0.3 a 1 g.

También se emplea en veterinaria como analgésico, antipirético, antirreumático, a dosis usual:

Capallos....	25 a 50 g.
Borregos....	1 a 3 g.
Ferros.....	0.25 a 1 g.
Gatos.....	100 a 200 mg. (20)

9.- Toxicidad

El ácido acetil salicílico presenta una acción analgésica más potente que las sales del ácido salicílico y también menos irritante para la mucosa gástrica. Sin embargo los dos principales disturbios gastrointestinales causados por el ácido acetil salicílico son la dispepsia y el sangrado. El sangrado gastrointestinal oculto se observa solo después de un tratamiento crónico con dosis aproximadas de 3.6 g. día rios. (18)

La dosis letal estimada en el hombre es considerada en el rango de 5 a 15 g. por algunos autores (4) y en el de 10 a 30 g. por otros (23)

Un nivel sanguíneo arriba de 30 mg por ciento es representativo de envenenamiento por ácido acetyl salicílico (4). El funcionamiento incorrecto del riñón favorece la toxicidad.

Una dosis de 12 g en 24 horas produce los síntomas del salicilismo, tales como vértigo, sordo en los oídos y dolor de cabeza.

Manifestaciones más severas incluyen la hiperpnea, fiebre y acidosis y con menor frecuencia, oscurecimiento de la visión, náuseas, vómitos, diarrea, taquicardia, delirio y alucinaciones.

La intolerancia al ácido acetyl salicílico es rara y es más frecuentemente observada en asmáticos, especialmente en personas con pólipos nasales. Las manifestaciones son urticaria, eritema, lesiones en la piel y asma (23).

Jahta

II.- HIDROLISIS DEL ACIDO ACETIL SALICILICO. CONDICIONES QUE LA FAVORECEN.

La mayoría de los compuestos son suficientemente estables cuando se almacenan en una atmósfera anhidra y a temperatura ambiente. En los sistemas al estado sólido, las degradaciones pueden ser pirolíticas o solvolíticas, siendo estas últimas las más frecuentes.

La mayor parte de las degradaciones observadas en las formas dosificadas sólidas dependen de la solvolisis de la sustancia, originada por un residuo de humedad proveniente del líquido de granulación, de un solvato de cristalización, o bien por la humedad superficial proveniente de los excipientes empleados.

En la mayoría de los sistemas al estado sólido, dichos solventes están limitados a aproximadamente un 5%, por lo cual la velocidad de degradación aumentará en lo que aparentemente es una reacción de orden cero. Este fenómeno es típico para la cinética de soluciones saturadas. La velocidad generalmente estará limitada por la difusión de la humedad dentro de la superficie del compuesto de degradación.

La descomposición del ácido acetil salicílico es el resultado de la hidrólisis del grupo éster, siendo los productos resultantes el ácido acético y el ácido salicílico. La reacción simplificada para representar la descomposición del ácido acetil salicílico es:



Aquellos investigadores que han hecho un amplio estudio acerca de la hidrólisis del ácido acetil salicílico bajo condiciones establecidas, han reportado que la reacción es muy compleja.

Yamamoto y Takahashi (7) reportaron que una temperatura elevada, - aún a baja humedad causaba la hidrólisis del ácido acetil salicílico. Estudiaron además el efecto de la presión de vapor sobre la descomposición del mismo, demostrando que un aumento de humedad originaba como resultado, un aumento en la velocidad de descomposición.

Edwards coincidió con otros investigadores en el hecho de que la reacción comprendida es de primer orden con respecto a la concentración del ácido acetil salicílico, pero estudiando la reacción a diversos valo

res de pH, demostró que la constante de velocidad, aparentemente de primer orden, se encuentra compuesta por 6 constantes de velocidad. Cada una de estas constantes está asociada con una de las reacciones hidrolíticas, dependientes éstas del ión hidrógeno, el ión oxhidrilo, o bien del agua reaccionante, ya sea con el ácido acetil salicílico molecular o iónico.

A través de una serie de relaciones que comprenden estas seis ecuaciones, la constante de velocidad observada (de primer orden), puede ser expresada como una función de las seis constantes de velocidad de segundo orden.

El valor obtenido por Edwards para la constante de velocidad de descomposición del ácido acetil salicílico en agua, es de $k=4.1 \times 10^{-2}$ días⁻¹; en medio alcalino de: 7.5×10^3 días⁻¹; y a un pH de 7, es igual a $k=0.117$ días⁻¹. Calculó también la Energía de Activación obteniendo un valor de 15,620 cal/mol.

Leeson y Mattocks (14) demostraron que el ácido acetil salicílico sólido es estable bajo condiciones anhidras, a temperaturas inferiores a 100°C. El ácido acetil salicílico cristalino funde a 135°C con rápida descomposición.

La presencia de líquido granulante o de humedad superficial, favorece la degradación del ácido acetil salicílico en las formas dosificadas sólidas. Con el ácido acetil salicílico sólido, la amplitud que pueda alcanzar la hidrólisis es una función de la tensión de vapor y de la temperatura.

El período de inducción inicial puede atribuirse a la adsorción de agua sobre la superficie de las partículas de la sustancia y la saturación simultánea de esta capa de agua adsorbida por una porción del ácido acetil salicílico sólido. La descomposición de éste por lo tanto, se lleva a cabo en solución. La solución saturada se mantiene como tal gracias al exceso de la sustancia sólida, a medida que procede la degradación. La cinética de alteración en este sistema heterogeneo es por ello, aparentemente de orden cero.

La degradación del ácido acetil salicílico dependerá además de su solubilidad, la cual estará influenciada por el pH de la porción acuosa del sistema al estado sólido, o en algunos casos por la formación de sales originadas por la presencia de cationes, los cuales darán lugar a una sal de ácido acetil salicílico mas soluble.

Leeson y Mattocks obtuvieron un valor para la Energía de Activación de 15, 065 calorías/mol, valor que concuerda con el obtenido por Edwards.

Kornblum y Zoglio (11) evaluaron los lubricantes más comunmente empleados para comprimidos en relación a su efecto sobre la estabilidad del ácido acetil salicílico, y demostraron como la presencia de un estearato alcalino tal como los estearatos de magnesio, calcio y aluminio, aceleraban la velocidad de descomposición del ácido acetil salicílico. Los autores demostraron que este aumento se debía a la alta solubilidad del compuesto formado (sal cálcica o de magnesio). El mecanismo implica primeramente la reacción del catión alcalino con el ácido acetil salicílico en solución, para formar una sal del mismo, la cual en presencia de ácido acetil salicílico hidratado completa un sistema amortiguador con un pH perjudicial para la estabilidad del ácido acetil salicílico.

Los estudios de Ribeiro y colaboradores (19) concuerdan con los resultados de Kornblum, al demostrar que se obtenían combinaciones más estables al utilizar lubricantes tales como el talco o el aceite mineral y no con ácido esteárico y estearatos de magnesio y calcio. Estos autores demostraron además que un aumento en la proporción del lubricante empleado, especialmente con estos últimos, origina un aumento general en la descomposición. En el mismo trabajo, reporaron que el ácido acetil salicílico cristalino es menos sensible a la descomposición que el ácido granulado.

Lee y colaboradores (13) al estudiar el efecto de la presión de vapor sobre la adsorción de humedad y la estabilidad del ácido acetil salicílico llegaron a la conclusión de que la capacidad de adsorción de humedad de cada formulación de tabletas, afecta grandemente a la estabilidad de los principios activos, indicando además que existe una relación entre la adsorción de humedad y la dureza de la tableta (mientras más dura una tableta, se adsorbe menor humedad y la sustancia es más estable).

Davidson y Auerbach investigaron el comportamiento del ácido acetil salicílico en diversos solventes orgánicos, considerando una descomposición solvolítica semejante a la comprendida en medio acuoso y postulando la existencia de un intermediario cíclico como paso determinante para ésta en el rango de pH de 5 a 8, en donde la velocidad de descomposición es constante.

Garret observó que la adición de alcohol aumenta la velocidad de solvolisis del ácido acetil salicílico y estableció la posibilidad de que el aumento de velocidad sea un efecto de solvente, y demostrando que la adi-

ción de dioxano muestra un efecto muy pequeño sobre la velocidad de hidrólisis del ácido acetil salicílico.

Blaug y Wesolowski demostraron que la glicerina favorece la solubilidad del ácido acetil salicílico, por lo cual aumenta la velocidad de hidrólisis del mismo y establecieron que solamente el sorbitol parece tener un efecto estabilizante sobre él.

III.- DESCRIPCIÓN Y FUNDAMENTO DE LAS DIFERENTES TÉCNICAS ANALÍTICAS PARA LA VALORACIÓN DEL ÁCIDO SALICÍLICO LIBRE EN ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO.

Esta parte del trabajo tiene por objeto concentrar las técnicas analíticas disponibles para la determinación del ácido salicílico libre, tanto en ácido acetyl salicílico grado farmacopeico como en los comprimidos que contienen ácido acetyl salicílico.

Las técnicas analíticas descritas a continuación están sacadas en su mayor parte de farmacopeas y libros oficiales y se tomarán como base para el estudio comparativo del siguiente capítulo, en el que se elegirá la técnica más apropiada y reproducible para el desarrollo del presente trabajo.

TECNICAS PARA LA DETERMINACION DE ACIDO SALICILICO EN ACIDO ACETIL SALICILICO GRADO FARMACOPEICO.

Las técnicas farmacopeicas comprenden las descritas en la U.S.P. XVIII, la F.N.E.U.M., la Farmacopea Europea, la Farmacopea Francesa, la Farmacopea Británica y la Farmacopea Japonesa.

Dichas técnicas se basan en la comparación de la coloración obtenida al añadir un reactivo adecuado (generalmente sulfato amónico férrico o cloruro férrico) a una solución del ácido acetyl salicílico por analizar y la de una solución patrón de ácido salicílico de concentración conocida. El solvente elegido es alcohol, agua, o una mezcla de ambos en medio ácido.

Aunque en todas las técnicas el fundamento de la determinación es el mismo, las manipulaciones y el empleo de los reactivos no lo son. Es oportuno señalar que la gran mayoría de las técnicas farmacopeicas descritas no indican la concentración exacta de ácido salicílico libre de nuestro problema, sino que sólo dan información sobre si se rebasan o no los límites establecidos, por comparación de la coloración obtenida por una cantidad máxima permitible de ácido salicílico, que varía de 0.1 a 0.3 % según la farmacopea.

TECNICAS PARA LA DETERMINACION DE ACIDO SALICILICO EN COMPRIMIDOS DE ACIDO ACETIL SALICILICO.

a) Técnica de la A.O.A.C.

En dos tubos de colorímetro, mezclar 48 ml de agua y 1 ml de solu-

ción recientemente preparada de sulfato amónico férrico.

Agitar 2.5 g de la muestra en polvo, con 25 ml de alcohol y filtrar si es necesario. Inmediatamente añadir 1 ml del filtrado a uno de los tubos del colorímetro y 1 ml de solución estandard de ácido salicílico al otro tubo (0.01 g/100 ml de alcohol) y mezclar.

Inmediata y rápidamente hacer las comparaciones de color y calcular el ácido salicílico libre, en base al acetilsalicílico presente. Si el color es demasiado intenso para efectuar una determinación satisfactoria, - repetir toda la prueba usando una cantidad más pequeña de la muestra (1).

h) Técnica del J. Pharm. Sci.

Se pesan 20 tabletas y se les determina peso medio, se reducen a polvo fino. Se pesa el peso aproximado de una tableta y se coloca en un tubo de centrifuga tapado y se agregan 25 ml de benceno. Se agita el tubo en un agitador magnético por 2 minutos y se centrifuga después por 3 minutos. Se transfieren 5 ml de solución clara de benceno a un segundo tubo y se añaden 10 ml de solución de sulfato amónico férrico. El tubo se agita por 30 segundos y se centrifuga por 2 minutos. Se elimina la capa de benceno y se lee la porción acuosa en un colorímetro fotoeléctrico usando un filtro de 515 mu. El aparato se ajusta al 100 % de transmitancia con un blanco (8).

a) Técnica de Modificación a la A.O.A.C. descrita por Ribeiro.

Se pulverizan 15 tabletas en un mortero y se pesan muestras de aproximadamente 0.2 g de ácido acetyl salicílico, las que se colocan en matraces Erlenmeyer de 125 ml. Se añaden 25 ml de etanol absoluto y se agita mecánicamente por 30 minutos; se filtra. Transfiérase una alícuota del filtrado, de 10 ml, a un matraz aforado de 100 ml. Se añaden 25 ml de etanol absoluto, 2 ml de solución de sulfato amónico férrico recientemente preparada y se afora con agua a 100 ml. La solución obtenida se lee contra un blanco a 537 mu, utilizando un espectrofotómetro Beckman D.U. La concentración de las muestras problema se obtiene a partir de una curva standard de ácido salicílico.

Solución de sulfato amónico férrico: se mezclan 25 ml de S.R. de sulfato amónico férrico al 8 % con 12.5 ml de ácido clorhídrico 1N y se afora con agua a 100 ml (19).

El límite máximo de ácido salicílico libre aceptado en materia prima por las farmacopeas, así como por algunos libros de consulta (A.O.A.C. y U.S.D.), es de 0.1 %.

La U.S.P. XVIII acepta como límite máximo de ácido salicílico libre

en comprimidos que contienen ácido acetil salicílico, 0.3 %.

Las técnicas antes descritas se basan en la reacción del ión férrico con el ácido salicílico. El complejo producido al mezclar el ión férrico con el ácido salicílico, dá como resultado la formación de una serie de quelatos metálicos intensamente coloridos.

La formación de la estructura cíclica del quelato implica el desplazamiento del hidrógeno fenólico, debilmente ácido, por el metal, dando como resultado la formación de un anillo de seis miembros, mediante la coordinación del metal a través de los grupos fenolato y carboxilato del ácido salicílico (9).

OTRAS TECNICAS.

d) Además de las antes descritas, cabe mencionar la técnica analítica empleada por Tinker y Mc Bay para la valoración del ácido acetil salicílico, tanto en grado farmacéutico como en sus correspondientes comprimidos, y que comprende la determinación espectrofotométrica de los ácidos acetil salicílico y salicílico.

Técnica para la determinación en ácido acetil salicílico grado farmacopeico: Pesar con exactitud aproximadamente 360 mg de ácido acetil salicílico (2 milimoles) y disolver en suficiente cloroformo hasta completar 100 ml. Ajustar el espectrofotómetro a 308 m μ y determinar la absorbancia de la solución usando cloroformo como blanco. Sea "A₂" la absorbancia obtenida. Hacer una dilución 1:100 de la solución preparada y determinar la absorbancia de esta solución a 278 m μ usando cloroformo como blanco. Sea "A₁" la absorbancia obtenida.

El contenido de ácido acetil salicílico y salicílico, se obtiene aplicando el método de las ecuaciones simultáneas, considerando una mezcla de dos componentes que absorben al U.V., cuyas absorbancias máximas coinciden en las longitudes de onda; y comparándolas con las absorbancias obtenidas para soluciones prácticamente puras de cada una de las sustancias.

Técnica para la determinación de ácido acetil salicílico en comprimidos: Pesar y pulverizar 10 comprimidos. Tomar una cantidad de polvo equivalente a 360 mg de ácido acetil salicílico. Transferir a un matraz y añadir 50 ml de cloroformo, agitar perfectamente y dejar en reposo 2 minutos o hasta que sedimente el material no disuelto. Filtrar por papel filtro a un matraz aforado de 100 ml. Lavar repetidas veces el matraz y el filtro con cloroformo. Aforar. Continuar como se indica para el análisis de ácido acetil salicílico grado farmacopeico.

IV.- SELECCION DE LA TECNICA ANALITICA MAS ADECUADA PARA EL CUANTEO DEL ACIDO SALICILICO LIBRE QUE SE EMPLEA EN EL PRESENTE TRABAJO.

Para seleccionar la técnica más adecuada para la determinación de ácido salicílico libre en ácido acetil salicílico y en comprimidos se hicieron determinaciones con las técnicas antes mencionadas.

Se consideró que las técnicas farmacopeicas para la determinación de ácido salicílico libre no eran adecuadas para los fines de este trabajo ya que se necesitaba un cuanteo exacto de ácido salicílico.

En estas técnicas únicamente se verifica una comparación del color producido por una muestra de sustancia analizada con el de una solución estandard de ácido salicílico que corresponde al límite máximo aceptado.

Utilizando la técnica de la A.O.A.C. se llevaron a cabo determinaciones con una serie de diluciones de ácido salicílico con alcohol a concentraciones conocidas.(1)

Las concentraciones de las soluciones fueron de 0.025 %, 0.1 %, 0.5 %, 1 % y 1.5 %. Solo pudieron leerse las dos primeras soluciones, el resto de éstas producían una coloración tan intensa que fue imposible leerlas.

Posteriormente se preparó una mezcla de excipientes (lactosa, talco y fécula de maíz), la cual se humedeció con una solución de concentración conocida de ácido salicílico hasta obtener un granulado, a fin de comprobar la reproducibilidad de la técnica que emplea la extracción con benceno (J. Pharm. Sci.).

Se llevó a cabo la extracción con benceno y se agregó la S.R. de sulfato amónico férrico según indica la técnica. Sin embargo, no se produjo ninguna coloración por consiguiente no se obtuvo lectura alguna al comparar contra un blanco en el colorímetro; por tal motivo se consideró que la técnica no era la adecuada (8).

La técnica de la U.S.P. XVIII para comprimidos (24) implica una separación cromatográfica en columna, la cual no es aplicable cuando se utiliza un número grande de muestras. Además de requerir de una gran cantidad de reactivos.

Por último se probó la técnica descrita por Ribeiro (19) con la misma mezcla de excipientes y ácido salicílico. Se comprobó que era posible separar e identificar el ácido salicílico presente. Se procedió a preparar una curva de ácido salicílico, la cual se estableció a partir de las diluciones siguientes:

Se pesaron con exactitud 50 mg de ácido salicílico U.S.P. y se aforaron a 100 ml con alcohol absoluto R.A. La concentración de esta solución es de 500mg de ácido salicílico por ml (solución A). De esta solución se tomaron 50 ml y se aforaron a 100 ml con alcohol absoluto R.A. La concentración de la solución es de 250 mcg de ácido salicílico por ml. (solución B). De la solución B se tomaron 20 ml y se aforaron a 100 ml con alcohol absoluto R.A. La concentración de la solución es de 50 mcg por ml (solución C). Por último, se tomaron 10 ml de la solución C y se aforaron a 100 ml con alcohol absoluto R.A. La concentración de la solución es de 5 mcg de ácido salicílico por ml.

Para establecer la curva standard, se prosiguió a pipetear una alícuota de 10 ml de cada una de las soluciones standard de ácido salicílico en un matraz aforado de 100 ml, se añadieron 25 ml de alcohol absoluto R.A. 2 ml de la solución reactivo de sulfato amónico férrico y se aforaron a 100 ml con agua destilada.

Las soluciones se leyeron a 537 mμ en un espectrofotómetro Beckman D.U., empleando como blanco una solución de la misma composición de los reactivos empleados para las soluciones de ácido salicílico.

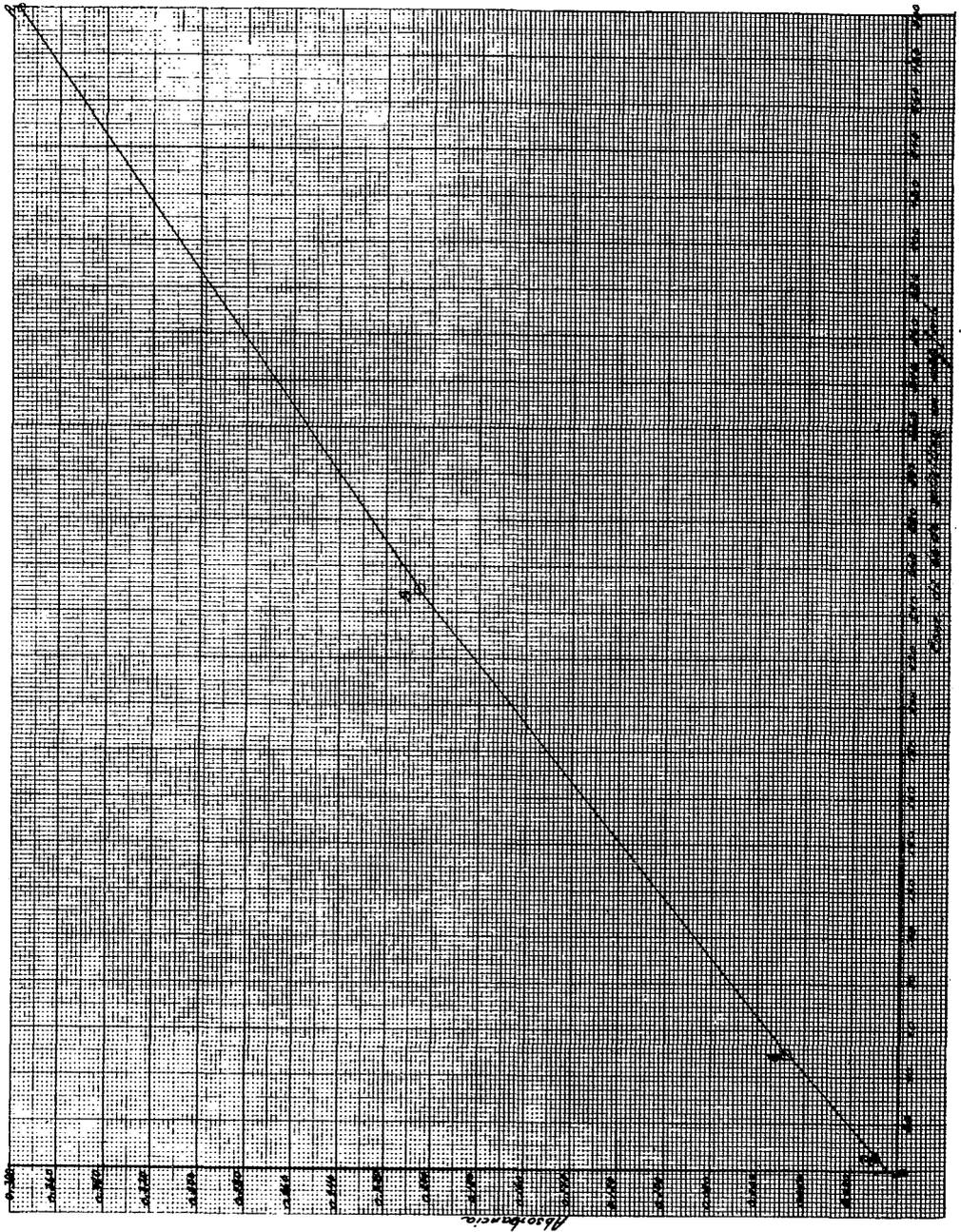
Se prepararon 4 curvas iguales. Después de comparar los resultados, se pudo comprobar que los datos eran reproducibles.

Los valores obtenidos para la curva standard fueron:

<u>SOLUCION</u>	<u>CONCENTRACION</u>		
	<u>DE AC. SALICILICO</u>	<u>A</u>	<u>% T</u>
A	500 mcg/ml	0.377	42.0
B	250 mcg/ml	0.206	62.2
C	50 mcg/ml	0.048	89.2
D	5 mcg/ml	0.009	98.0

$$y = 7.926 \times 10^{-4} x + 0.01053$$

$$r = 0.9991$$



CALIBRACION DE LA TECNICA EMPLEADA:

Se disolvieron 20 g de ácido acetil salicílico en 100 ml de alcohol etílico absoluto R.A., se tomó una alícuota de 10 ml y se agregaron 25 ml de alcohol etílico absoluto, 2 ml de S.R. de sulfato amónico férrico y se aforó a 100 ml con agua. Se determinó la absorbancia a 537 m μ contra un blanco.

Se hicieron 10 determinaciones seguidas y se obtuvieron los siguientes resultados:

A 537	% Ácido Salicílico
1) 0.060	0.36 %
2) 0.058	0.35 %
3) 0.060	0.36 %
4) 0.060	0.36 %
5) 0.063	0.38 %
6) 0.063	0.38 %
7) 0.065	0.39 %
8) 0.060	0.36 %
9) 0.060	0.36 %
10) 0.063	0.38 %

$$\bar{M} = 3.68$$

$$\bar{H} = 0.368$$

$$S = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

$$S = \sqrt{\frac{0.00156}{9}}$$

$$S = \sqrt{0.0001733}$$

$$\therefore S = \underline{0.0131643}$$

$$\text{Error std} = \frac{S}{\sqrt{n}}$$

$$\text{Error std} = \frac{0.01316}{3.163}$$

$$\text{Error std} = 0.00416$$

$$CV = \frac{S \times 100}{\bar{x}} = \frac{0.01316 \times 100}{0.368} = \underline{3.576 \%}$$

V.- ESTUDIO COMPARATIVO SOBRE LA ESTABILIDAD DEL ACIDO ACETIL
SALICILICO

Se efectuó el estudio comparativo acerca de la estabilidad del ácido acetil salicílico (grado farmacopeico) de varios fabricantes, dos de ellos del país (M_1 y M_2) y un tercero del extranjero (M_3).

a) Se determinó primeramente el contenido inicial de ácido salicílico libre de las distintas muestras, empleando la técnica analítica seleccionada.

Las concentraciones se obtuvieron de la curva standard anteriormente descrita.

Para la determinación del contenido inicial de ácido salicílico, se prosiguió a pesar con exactitud una muestra de 0.2 g de ácido acetil salicílico, se añadieron 25 ml de etanol absoluto, se agitó la muestra durante 30 minutos y se filtró. Una alícuota de 10 ml del filtrado se colocó en un matraz aforado de 100 ml, se añadieron 2 ml de S.R. de sulfato amónico férrico, aforándose a 100 ml con agua destilada. Se leyeron las soluciones resultantes a 537 m μ contra un blanco (19).

Los resultados obtenidos fueron:

<u>ACIDO ACETIL</u> <u>SALICILICO</u>	<u>A</u>	<u>% T</u>	<u>CONCENTRACION</u> <u>AC. SALICILICO</u>
M_3	0.006	98.5	3.3 mcg
M_2	0.004	99.1	2.2 mcg
M_1	0.003	99.2	1.66 mcg

b) Se colocaron muestras de cada tipo de acetil salicílico en ampollitas de vidrio neutro color ámbar, selladas y se formaron 3 grupos con ellas. Uno de estos grupos se sometió a la acción del calor a 40°C durante 60 días, otro a 60°C por 60 días y el último a 80°C, durante 60 días. Se efectuaron determinaciones periódicas de ácido salicílico libre cada 5 días, siguiendo el mismo método analítico anteriormente descrito.

Los resultados obtenidos se muestran en las tablas 1, 2 y 3.

c) Se formaron 3 grupos conteniendo muestras de cada tipo de ácido acetil salicílico, en ampollitas de vidrio neutro color ámbar y se sometieron a la acción del calor a las mismas temperaturas, sólo que en recipientes abiertos, expuestos a una humedad relativa del 80 % durante 30 días.

Tabla No. 1

Descomposición del ácido acetil salicílico (mat. prima) en ampollita cerrada a 40°C

Tiempo en días	M 1		M 2		M 3	
	% T	A	% T	A	% T	A
5	98.5	0.007	98.5	0.007	97.7	0.010
10	98.0	0.009	97.7	0.010	97.0	0.013
15	97.8	0.010	97.0	0.013	97.0	0.013
20	97.3	0.012	97.0	0.013	97.0	0.013
25	97.0	0.013	97.0	0.013	96.8	0.014
30	97.0	0.013	95.5	0.020	96.0	0.018
35	96.0	0.018	95.3	0.021	96.0	0.018
40	95.8	0.019	95.0	0.022	95.8	0.019
45	95.0	0.022	95.0	0.022	95.0	0.022
50	95.0	0.022	93.8	0.028	91.0	0.041

Tabla No. 2

Descomposición del ácido acetil salicílico (materia prima) en ampollita cerrada a 60°C

Tiempo en días	M 1		M 2		M 3	
	% T	A	% T	A	% T	A
5	98.0	0.009	98.0	0.009	96.4	0.016
10	97.8	0.010	97.8	0.010	96.0	0.018
15	97.8	0.010	97.8	0.010	95.8	0.019
20	97.3	0.012	97.5	0.011	95.3	0.021
25	97.0	0.013	97.0	0.013	94.0	0.024
30	96.8	0.014	96.8	0.014	94.0	0.027
35	95.8	0.019	96.2	0.017	93.6	0.029
40	95.5	0.020	95.3	0.021	89.6	0.048
45	94.2	0.026	94.8	0.023	89.6	0.048
50	94.0	0.027	94.4	0.025	89.2	0.050

Tabla No. 3

Descomposición del ácido acetil salicílico (mat. prima) en ampollita
cerrada a 30°C

Tiempo en días	M1		M2		M3	
	%T	A	%T	A	%T	A
5	97.8	0.010	97.0	0.013	97.0	0.013
10	97.5	0.011	96.8	0.014	96.4	0.016
15	97.3	0.012	95.5	0.020	95.5	0.020
20	97.0	0.013	95.3	0.021	94.6	0.024
25	96.6	0.015	94.0	0.027	93.0	0.032
30	96.4	0.016	94.0	0.027	87.6	0.058
35	95.5	0.020	93.0	0.032	85.0	0.071
40	95.3	0.021	92.5	0.034	78.2	0.106
45	94.4	0.025	92.5	0.034	68.8	0.163
50	94.0	0.027	92.5	0.034	40.8	0.390
55	91.8	0.037	91.0	0.041	24.4	0.618

El porcentaje deseado de humedad relativa (80%), se logró colocando en un desecador una solución saturada de cloruro de amonio (40g en 100 ml de agua), cuya tensión de vapor equivale a una humedad relativa del 80 % aproximadamente, en las condiciones de temperatura a las que se llevaron a cabo las pruebas (12).

Se hicieron determinaciones analíticas de ácido salicílico cada dos días.

Los resultados obtenidos se muestran en las tablas 4, 5, y 6.

CONCLUSIONES.

Después de llevar a cabo las determinaciones mencionadas, se llegó a la conclusión de que el ácido acetyl salicílico nacional que presenta mayor estabilidad es el correspondiente a M_1 , como se podrá observar en los siguientes resultados.

A 40°C se observaron resultados muy similares entre las muestras nacionales (M_1 y M_2), existiendo un porcentaje inferior de ácido salicílico libre en la muestra de M_1 .

<u>ACIDO ACETIL SALICILICO</u>	<u>CONCENTRACION INICIAL</u>	<u>CONCENTRACION FINAL</u>
M_1	1.66 mcg/ml	19 mcg/ml
M_2	2.2 mcg/ml	26 mcg/ml

A 60°C sucede lo mismo, sin embargo en este caso se obtuvieron porcentajes menores de ácido salicílico con la muestra de M_2 .

<u>ACIDO ACETIL SALICILICO</u>	<u>CONCENTRACION INICIAL</u>	<u>CONCENTRACION FINAL</u>
M_1	1.66 mcg/ml	25 mcg/ml
M_2	2.2 mcg/ml	23 mcg/ml

A 80°C ya se observa una diferencia un poco mayor en los resultados, siendo la muestra M_1 la que presenta menor porcentaje de ácido salicílico libre.

<u>ACIDO ACETIL SALICILICO</u>	<u>CONCENTRACION INICIAL</u>	<u>CONCENTRACION FINAL</u>
M_1	1.66 mcg/ml	37.5 mcg/ml
M_2	2.2 mcg /ml	42 mcg/ml

En la segunda parte, las determinaciones que corresponden a la temperatura de 80°C, con una humedad relativa del 80%, muestran de acuerdo a los resultados, una ligera diferencia entre las muestras antes mencionadas, siendo la M_2 la que tiene menor porcentaje de ácido salicílico.

<u>ACIDO ACETIL</u> <u>SALICILICO</u>	<u>CONCENTRACION</u> <u>INICIAL</u>	<u>CONCENTRACION</u> <u>FINAL</u>
M ₁	1.66 mcg/ml	1881 mcg/ml
M ₂	2.2 mcg/ml	1862 mcg/ml

Por último, en las temperaturas de 40° y 60°C, a una humedad relativa del 80%, se observaron resultados más claros, ya que la diferencia es más notable entre las muestras M₁ y M₂, siendo en este caso la muestra M₁ la mejor.

<u>ACIDO ACETIL</u> <u>SALICILICO</u>	<u>CONCENTRACION</u> <u>INICIAL</u>	<u>CONCENTRACION</u> <u>FINAL</u>
40°C M ₁	1.66 mcg/ml	41 mcg/ml
M ₂	2.2 mcg/ml	64 mcg/ml
60°C M ₁	1.66 mcg/ml	132 mcg/ml
M ₂	2.2 mcg/ml	225 mcg/ml

Como se podrá observar, es por estos datos obtenidos experimentalmente, que se eligió el ácido acetil salicílico M₁, para la fabricación de dos lotes piloto de comprimidos, a fin de continuar con la segunda parte de este trabajo.

Tabla No. 4
 Descomposición del ácido acetil salicílico (mat. prima) en frasco abierto
 a 40°C y 80% humedad relativa.

Tiempo en días	H1		H2		H3	
	%T	A	%T	A	%T	A
2	99.3	0.004	99.3	0.004	98.0	0.009
4	99.0	0.005	98.8	0.006	98.0	0.009
6	98.8	0.006	98.8	0.006	97.8	0.010
8	98.3	0.008	98.5	0.007	97.5	0.011
10	98.0	0.009	98.5	0.007	97.0	0.013
12	98.0	0.009	98.3	0.008	96.8	0.014
14	98.0	0.009	98.0	0.009	96.8	0.014
16	97.8	0.010	98.0	0.009	96.4	0.016
18	97.5	0.011	98.0	0.009	96.0	0.018
20	97.3	0.012	98.0	0.009	96.0	0.018
22	97.3	0.012	97.5	0.011	96.0	0.018
24	96.6	0.015	97.3	0.012	96.0	0.018
26	96.6	0.015	97.0	0.013	96.0	0.018
28	96.6	0.015	97.0	0.013	95.8	0.019
30	96.6	0.015	97.0	0.013	95.8	0.019
32	95.8	0.019	96.0	0.018	95.0	0.022
34	95.5	0.020	94.0	0.027	94.2	0.026
36	91.2	0.040	87.4	0.059	94.0	0.027

Tabla No. 5
 Descomposición del ácido acetilsalicílico (mat. prima) en franco
 abierto a 60°C y 80% humedad relativa.

Tiempo en días	M 1		M 2		M 3	
	%T	A	%T	A	%T	A
2	98.8	0.006	99.0	0.005	97.3	0.012
4	98.5	0.007	98.8	0.006	97.3	0.012
6	98.3	0.008	98.3	0.008	96.8	0.014
8	98.0	0.009	98.0	0.009	96.8	0.014
10	97.3	0.012	96.8	0.014	95.8	0.019
12	97.0	0.013	96.4	0.016	94.4	0.025
14	97.0	0.013	94.6	0.024	94.2	0.026
16	95.5	0.020	94.4	0.025	93.0	0.032
18	95.0	0.022	91.0	0.041	92.8	0.033
20	95.0	0.022	90.8	0.042	91.6	0.038
22	94.8	0.023	88.8	0.052	91.0	0.041
24	93.2	0.031	87.0	0.061	90.4	0.044
26	91.6	0.038	84.6	0.073	88.0	0.056
28	87.8	0.057	81.2	0.090	86.0	0.066
30	87.4	0.059	78.0	0.108	81.6	0.088
32	86.6	0.063	77.0	0.114	79.2	0.101
34	82.8	0.082	75.8	0.121	79.0	0.102
36	77.2	0.113	65.0	0.187	74.5	0.128

Tabla No. 6
 Descomposición del ácido acétil salicílico (mat. prima) en frasco
 abierto a 20°C y 80% humedad relativa

Tiempo en días	M1		M2		M3	
	%T	A	%T	A	%T	A
2	63.5	0.197	58.0	0.275	51.0	0.292
4	29.4	0.562	31.9	0.497	22.6	0.646
6	12.0	0.921	12.6	0.900	11.7	0.932
8	10.0	1.000	10.0	1.000	9.0	1.050
10	8.7	1.060	8.0	1.100	7.6	1.120
12	7.0	1.150	6.9	1.160	7.1	1.149
14	7.0	1.150	6.9	1.160	6.9	1.160
16	6.9	1.160	6.9	1.160	6.9	1.160
18	6.5	1.190	6.9	1.160	6.9	1.160
20	6.5	1.190	6.5	1.190	6.9	1.160
22	6.5	1.190	6.5	1.190	6.4	1.194
24	6.1	1.215	6.5	1.190	6.1	1.215
26	6.1	1.215	6.2	1.200	6.1	1.215
28	6.1	1.215	6.1	1.215	6.1	1.215
30	5.9	1.225	6.1	1.215	5.9	1.225
32	5.4	1.250	6.1	1.215	5.9	1.225
34	5.4	1.250	6.0	1.222	5.9	1.225
36	4.9	1.310	5.0	1.300	4.9	1.310

VI.- SELECCION DE LA TECNICA DE FABRICACION MAS ADECUADA PARA LA PREPARACION DE COMPRIMIDOS DE ACIDO ACETIL SALICILICO, POR EL ESTUDIO COMPARATIVO DE SU ESTABILIDAD.

En base a los resultados obtenidos en los análisis de materia prima, se seleccionó el ácido acetil salicílico M_1 , en vista de ser el que ofrece mejores garantías para ser utilizado como principio activo en la fabricación de dos lotes piloto.

El primer lote se fabricó siguiendo el método de compresión directa. El segundo se hizo empleando un método de fabricación por granulación en húmedo, empleando acetato ftalato de celulosa como aglutinante, en solución acetónica.

En ambos casos la compresión se efectuó utilizando una máquina modelo AMC 1 de fabricación nacional, punzones bicóncavos de 10 mm de diámetro y a la misma presión.

LOTE No. 1

Fórmula:

Acido acetil salicílico (M_1).....	0.300 g
Fécula de maíz desecada	0.030 g
Celulosa microcristalina (N.F.).....	0.050 g
Talco	<u>0.010 g</u>
	Peso Total <u>0.390 g</u>

Procedimiento de Fabricación:

Después de tamizar el ácido acetil salicílico y el resto de los ingredientes, se mezclan perfectamente durante 30 minutos.

Finalmente, se comprime a un peso de 390 mg por comprimido.

LOTE No. 2

Fórmula:

Acido acetil salicílico (M_1).....	0.300 g
Acetato ftalato de celulosa	0.010 g
Fécula de maíz desecada	0.040 g
Talco	<u>0.015 g</u>
	Peso Total <u>0.365 g</u>

Procedimiento de Fabricación:

Preparar una solución acetónica de acetato ftalato de celulosa al 8% conteniendo 2% de acetato de etilo como plastificante.

Humedecer el ácido acetil salicílico con una cantidad suficiente de la solución acetónica indicada, para que una vez evaporada la acetona --

queden 10 mg de acetato ftalato de celulosa por comprimido. Granular, pasar el granulado por malla inoxidable # 6. Evaporar el solvente con aire frío. Una vez evaporada la acetona, recircular aire caliente a no más de 38°C el tiempo suficiente para eliminar la humedad residual.

Una vez que se tiene el granulado seco, se hace pasar por malla # 12 ó 14 para regularizar el tamaño.

Enseguida se añaden el talco y la fécula previamente tamizados por malla # 60 ú 80. Se mezcla todo uniformemente.

Por último se comprime a un peso de 365 mg por comprimido.

Al hacer las formulaciones se procuró tener los mismos excipientes, a fin de realizar una prueba comparativa.

Se utilizaron acetato ftalato de celulosa y celulosa microcristalina como aglutinantes, este último como aglutinante en seco, en vista de que no se tiene referencia alguna en la literatura de que puedan originar hidrólisis en el ácido acetil salicílico.

Para seleccionar el método de fabricación más adecuado, se colocaron muestras de los comprimidos obtenidos por los métodos de fabricación anteriores, a 45°C en ausencia y presencia de humedad (80% de humedad relativa), durante 30 días.

Los comprimidos se analizaron en relación a su contenido en ácido salicílico libre cada 5 días.

Para el análisis, se tomaron 20 comprimidos y se pulverizaron, se pesó una cantidad de polvo equivalente a 200 mg de ácido acetil salicílico y se siguió la misma técnica que para materia prima.

Los resultados obtenidos se muestran en las tablas 7 y 8.

TABLA No. 7

Conservación de los comprimidos de ácido acetil salicílico a 45°C, en ausencia de humedad

	GRANULACION		COMPRESION DIRECTA	
	% T	A	% T	A
5 días	94.6	0.024	96.4	0.016
10 días	91.4	0.039	96.2	0.017
15 días	90.4	0.044	96.0	0.018
20 días	90.0	0.046	96.0	0.018
25 días	89.2	0.050	95.3	0.021

TABLA No. 8

Conservación de los comprimidos de ácido acetil salicílico a 45°C y 80% de humedad relativa.

	GRANULACION		COMPRESION DIRECTA	
	% T	A	% T	A
5 días	90.0	0.046	96.0	0.018
10 días	85.8	0.067	94.0	0.027
15 días	80.0	0.097	89.8	0.047
20 días	75.0	0.125	89.4	0.049
25 días	74.0	0.131	88.0	0.056

CONCLUSIONES.

De acuerdo con los resultados obtenidos en las pruebas de conservación de los dos lotes piloto, puede establecerse que el procedimiento más adecuado para la fabricación de comprimidos de ácido acetil salicílico, es el procedimiento de compresión directa.

Esto es explicable, ya que en el proceso de granulación intervienen una serie de factores que favorecen la descomposición del ácido acetil salicílico. En efecto, con la compresión directa se elimina la presencia de un solvente, al mismo tiempo que se evita el contacto del material húmedo con las mallas metálicas, eliminando de este modo una posible contaminación con iones metálicos y otras impurezas, los cuales han sido reportados como un factor importante que favorece la hidrólisis del ácido acetil salicílico (2).

Durante el procedimiento de la granulación en húmedo, es necesario aplicar una cierta cantidad de calor a fin de eliminar la humedad residual.

La exposición del ácido acetil salicílico al calor, a pesar de que la temperatura empleada en el secado sea muy baja, puede conducir a una degradación del mismo (14).

Durante la granulación, el ácido acetil salicílico está expuesto además, a la humedad del medio ambiente por un tiempo más prolongado ya que las manipulaciones son numerosas. La presencia de trazas de humedad conduce a la degradación solvolítica del ácido acetil salicílico (14).

Con el empleo de la compresión directa se reduce considerablemente este factor.

Esto es, en la compresión directa, la poca humedad existente proviene de los mismos excipientes y la cantidad presente dependerá a su vez, de la capacidad de adsorción que presente cada uno.

VII.- SELECCION DEL SISTEMA DE ENVASE MAS ADECUADO PARA LA CONSERVACION DE LOS COMPRIMIDOS QUE CONTIENEN ACIDO ACETIL SALICILICO.

Con el fin de seleccionar el sistema de envase más adecuado para la conservación de los comprimidos que contienen ácido acetil salicílico, se procedió a fabricar un pequeño lote, empleando la materia prima seleccionada, la fórmula y el procedimiento de fabricación por compresión directa, el cual demostró ser más favorable para la conservación del ácido acetil salicílico.

Se acondicionaron muestras adecuadas con los siguientes materiales:

- 1.- Celofán.
- 2.- Polietileno-celofán.
- 3.- Aluminio- polietileno- celofán.
- 4.- Frasco de vidrio presto con tapa de polietileno.
- 5.- Frasco de vidrio presto con tapa especial de polietileno conteniendo gel de sílice como material desecante.

Los comprimidos se mantuvieron a una temperatura constante de 45°C en ausencia y presencia de humedad (80%) durante 30 días.

Los comprimidos fueron analizados respecto a su contenido en ácido salicílico libre cada 5 días, empleando la técnica analítica previamente descrita.

Los resultados se muestran en la siguiente tabla:

TABLA No. 9

Conservación de los comprimidos de ácido acetil salicílico a 45°C en los distintos sistemas de envase empleados.

<u>ENVASE No.1</u>		<u>ENVASE No.2</u>		<u>ENVASE No.3</u>		<u>ENVASE No.4</u>		<u>ENVASE No.5</u>	
<u>% T</u>	<u>A</u>								
97.0	0.013	97.8	0.010	97.3	0.012	96.0	0.018	96.8	0.014
96.8	0.014	97.5	0.011	96.8	0.014	96.0	0.018	95.5	0.020
96.8	0.014	97.0	0.013	96.6	0.015	96.0	0.018	95.3	0.021
96.0	0.018	97.0	0.013	96.0	0.018	96.0	0.018	95.0	0.022
96.0	0.018	96.8	0.014	96.0	0.018	94.2	0.026	94.6	0.024

Con el objeto de evaluar las posibles diferencias respecto a la resistencia a la humedad de los materiales de empaque empleados, se mantuvieron muestras de los comprimidos acondicionados, a una temperatura de 45°C y una humedad relativa de 80 % durante 30 días.

Los comprimidos se analizaron respecto a su contenido en ácido salicílico libre cada 5 días, empleando la técnica analítica previamente descrita.

Los resultados obtenidos se muestran en la siguiente tabla:

TABLA No. 10

Conservación de los comprimidos de ácido acetil salicílico a 45°C y 80% de humedad relativa, en los distintos sistemas de envase empleados.

<u>ENVASE No.1</u>		<u>ENVASE No.2</u>		<u>ENVASE No.3</u>		<u>ENVASE No.4</u>		<u>ENVASE No.5</u>	
<u>% T</u>	<u>A</u>								
96.0	0.018	95.5	0.020	95.8	0.019	94.6	0.024	95.5	0.020
95.3	0.021	95.3	0.021	94.0	0.027	91.0	0.041	94.0	0.027
94.0	0.027	92.8	0.033	90.6	0.043	86.0	0.066	91.0	0.041
91.8	0.037	91.6	0.038	87.4	0.059	85.2	0.070	91.0	0.041
91.0	0.041	89.8	0.047	82.4	0.084	85.0	0.071	89.8	0.047

CONCLUSIONES.

Al analizar los datos obtenidos en las tablas No. 9 y No. 10, se deduce que el sistema de envase de polietileno- celofán es el que dá mayor protección a los comprimidos de ácido acetil salicílico.

En lo que respecta al envase de aluminio- polietileno- celofán, los resultados obtenidos pueden explicarse como una consecuencia de la presencia de pequeños orificios presentes en todo aluminio laminado, los cuales son casi imposibles de evitarse en su fabricación. Estos orificios pueden permitir el paso de vapor de agua y causar una degradación en el ácido acetil salicílico.

Por lo que respecta a los frascos, se sabe que el vidrio es impermeable. Sin embargo, los resultados obtenidos pueden atribuirse a un cerrado defectuoso del tapón, esto es, a un cerrado no hermético del mismo.

En base a los resultados obtenidos a 45°C en ausencia y presencia de humedad, se concluye que el mejor sistema de envase es el de polietileno- celofán.

B I B L I O G R A F I A .

- 1.- A.O.A.C. 9th. Edition, page 488. Washington D.C. (1960).
- 2.- Banes, D. Principles of regulatory drug analysis.
A.O.A.C. (1966).
- 3.- British Pharmacopeia, page 66. Londres (1968).
- 4.- Clarke, E.G.C. Isolation and Identification of Drugs, page 202.
London (1969).
- 5.- F.N.E.U.M. 3a. Edición. pág. 39. México (1962).
- 6.- Gold and Campbell. J. Pharm. Sci. 52, 52, (1964).
- 7.- J. Pharm. Sci. 50, 7 , 621, (1961).
- 8.- J. Pharm. Sci. 53, 52, (1964).
- 9.- Kelly, A.C., J. Pharm. Sci. 59, 8 , 1053, (1970).
- 10.- Kornblum, S.S., Drug and Cosmetic Ind. page 42. (April, 1970).
- 11.- Kornblum, S.S. and Zoglio, M.A., J. Pharm. Sci. 56, 1569, (1967).
- 12.- Lange's. Handbook of Chemistry. page 1454. U.S.A. (1952).
- 13.- Lee, S., et al. J. Pharm. Sci. 54, 8 , 1153, (1965).
- 14.- Leeson, L.J. and Mattocks, A.M., J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.
47, 329, (1958).
- 15.- Medicamenta. Tomo III. 7a. Edición. pág. 27. Barcelona (1969).
- 16.- Pharmacopée Européenne Vol. I. page 248. France (1969).
- 17.- Pharmacopée Française. VIII Edition. p. 62. Paris (1965).
- 18.- Remington's Pharm. Sci. XIV Ed. page 1132, (1970).
- 19.- Ribeiro, D., D, Stevenson et al., J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed.
44, 4 , 226, (1955).
- 20.- The Merck Index. 8th. Ed. page 12. N.J., U.S.A. (1968).
- 21.- The Pharmacopeia of Japan. 7th. Ed. Part I (1961). English Ed.
page 6, (1963).
- 22.- Tinker, R.B. and Mc. Bay, A.R., J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.
43, 5 , 315, (1954).
- 23.- U.S.D. 26th. Ed. page 171. U.S.A.
- 24.- U.S.P. XVIII. 18th. Revision. page 53, U.S.A. (1970).
- 25.- Wilson, O., Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical
Chemistry. 5th. Edition. Philadelphia and Toronto (1966).