

51941



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

ESPECIALIDADES EN FARMACIA INDUSTRIAL

DESARROLLO DE TABLETAS EFERVESCENTES DE ACIDO ACETILSALICILICO

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE :

ESPECIALISTA EN DESARROLLO FARMACEUTICO

P R E S E N T A

QFB. JOSE ANTONIO FLORES FLORES

ASESOR: QFB. MARTIN RUEDA ESPINOSA



MEXICO, D.F.



2003

ZARAGOZA  
DIVISION DE ESTUDIOS  
DE POSGRADO E  
INVESTIGACION

TESIS CON  
FALTA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

**TESIS  
CON  
FALLA DE  
ORIGEN**

# **PAGINACIÓN DISCONTINUA**

## DEDICATORIAS

**A Dios**

**Gracias por brindarme tu infinito amor, por permitirme culminar esta etapa de mi vida y por estar siempre junto a mí. Tu amor es la luz de mi camino.**

**A mi madre:**

**Eres parte fundamental de mi existencia, gracias por el infinito amor que me brindas y porque me enseñaste que en la vida no hay nada imposible.**

**A mi padre:**

**Porque lo mas valioso de ti lo llevas en el corazón, gracias por el ejemplo del gran hombre que eres.**

**A Norma:**

**Tú y yo somos como dos flamas que se mantendrán siempre encendidas, ya que una nunca dejará que la otra se apague, gracias hermana.**

**A Laura:**

**Ni toda la riqueza del mundo podría compararse con lo valioso de tu ser y con la pureza de tu corazón, gracias hermana.**

**A Mariana:**

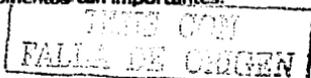
**Al igual que en un hermoso cuento, hemos compartido entre juegos y risas momentos inolvidables que han dejado en mí una profunda huella.**

**A mi Padrino con todo mi respeto y admiración.**

**A mi tío Miguel ( † ), pilar de nuestra familia.**

**A Luis Rubén por el apoyo incondicional que siempre me has brindado, gracias primo.**

**A Javier, gracias por compartir conmigo momentos tan importantes.**



## AGRADECIMIENTOS

Al Candidato a M. en C. Martín Rueda Espinosa: Gracias por todo tu apoyo, enseñanzas, consejos, por despertar en mí el gusto por aprender y sobre todo por tu amistad.

A los miembros del jurado, gracias por sus valiosas enseñanzas, consejos y aportaciones para el enriquecimiento del presente trabajo:

Al QFB Juan Chavarín González:

Al M. en C. Juan Carlos Vázquez Lira

Al M. en C. Vicente Hernández Abad

A la M. en C. María del Rocío Cassaigne Hernández



**"Nunca consideres el estudio como una obligación, sino como una oportunidad para penetrar en el bello y maravilloso mundo del saber."**

**Albert Einstein**

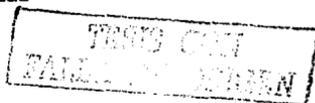
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## INDICE

	Pag.
Abreviaciones	1
<b>Capítulo 1. Marco teórico</b>	<b>2</b>
1.0 Introducción	2
1.1 Acido acetilsalicílico	2
1.1.1 CAS	2
1.1.2 Nombres químicos	2
1.1.3 Fórmula condensada	2
1.1.4 Fórmula desarrollada	3
1.1.5 Peso Molecular	3
1.1.6 Descripción	3
1.1.7 Densidad	3
1.1.8 Punto de fusión	3
1.1.9 Absorción UV	3
1.1.10 pK	3
1.1.11 Solubilidad	3
1.1.12 Estabilidad	4
1.1.13 Mecanismo de acción	4
1.2 Etapas del desarrollo de un medicamento	5
1.2.1 Preformulación	8
1.2.1.1 Pruebas de estabilidad	8
1.2.1.1.1 Estabilidad del fármaco en estado sólido	9

TRABAJO CON  
FALLA DEL ORIGEN

1.2.1.1.2 Estabilidad en solución	9
1.2.1.1.3 Compatibilidad con excipientes	10
1.2.1.1.4 Efecto de la temperatura	10
1.2.1.1.5 Efecto de la luz	10
1.2.1.1.6 Oxidación	11
1.2.1.1.7 Efecto de la humedad	12
1.2.1.1.8 Métodos de evaluación	12
1.2.1.1.9 Propiedades cristalinas	12
1.2.1.2 Pruebas de procesabilidad	14
1.2.1.2.1 Propiedades tecnológicas	14
1.2.1.2.2 Propiedades físicas de las partículas	14
1.2.1.2.3 Densidad	19
1.2.1.2.4 Porosidad	19
1.2.1.2.5 Reología	19
1.2.1.2.6 Propiedades de compresión	20
1.2.1.2.7 Adhesión	22
1.2.1.2.8 Higroscopicidad	22
1.2.1.2.9 Humedad relativa crítica y humedad de equilibrio	23
1.2.1.3 Pruebas de desempeño biológico	24
1.2.1.3.1 Clasificación biofarmacéutica	24
1.2.1.3.2 Solubilidad	25
1.2.1.3.3 Disolución	25
1.2.1.3.4 Disolución intrínseca	26
1.2.1.3.5 Area superficial	26
1.2.1.4 Pruebas de aceptabilidad	27
1.2.1.4.1 Sabor	27



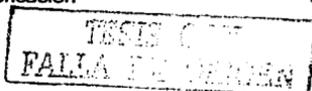
1.2.1.4.2 Color	27
1.2.1.4.3 Olor	27
1.2.1.5 Pruebas de preformulación para tabletas efervescentes	27
1.2.2 Formulación	29
1.2.2.1 Selección de componentes	29
1.2.2.2 Funciones de los excipientes	30
1.2.2.3 Polimorfismo	31
1.2.2.4 Proceso de fabricación	32
1.2.2.5 Definición de especificaciones	32
1.2.2.6 Diseño experimental	32
1.2.3 Estabilidad	34
1.2.3.1 Efectos adversos principales de inestabilidad en productos farmacéuticos	34
1.2.3.1.1 Pérdida de actividad	34
1.2.3.1.2 Incremento en la concentración del activo	35
1.2.3.1.3 Alteración en la biodisponibilidad	35
1.2.3.1.4 Pérdida de uniformidad de contenido	35
1.2.3.1.5 Pérdida de elegancia y aceptabilidad	35
1.2.3.1.6 Formación de productos de degradación tóxicos	35
1.2.3.1.7 Pérdida de integridad del empaque	35
1.2.3.1.8 Modificación de cualquier factor de relevancia	35
1.2.3.2 Factores que afectan la estabilidad del producto	35
1.2.3.3 Predicción de la estabilidad	36
1.2.3.4 Tipos de estudio de estabilidad	36
1.2.3.5 Mecanismos de degradación	37



1.2.3.6 La humedad en la estabilidad	37
1.2.3.7 Normatividad	38
<b>Capítulo 2. Planteamiento del problema y objetivos</b>	<b>39</b>
<b>Capítulo 3. Metodología</b>	<b>40</b>
3.1 Investigación bibliográfica	40
3.2 Preformulación	41
3.2.1.1.1 Evaluación del ácido acetilsalicílico en diferentes condiciones de temperatura y humedad relativa así como en diferentes humedades relativas a temperatura constante.	41
3.2.1.1.2 Evaluación principio activo - excipiente	43
3.2.1.1.3 Procesabilidad	44
3.2.1.1.3.1 Reología	44
3.2.1.1.3.2 Índice de compresibilidad	45
3.2.1.1.3.3 Velocidad de flujo	47
3.2.1.1.3.4 Adhesividad	48
3.2.1.1.3.5 Compactabilidad	49
3.2.1.1.3.6 Distribución de tamaño de partícula	50
3.3 Estudio de estabilidad acelerada y a largo plazo	51
<b>Capítulo 4. Resultados</b>	<b>54</b>
4.1 Resultados de la preformulación	54
4.1.1 Identidad	54
4.1.1.1 Espectro de UV	54
4.1.1.2 Espectro IR	55
4.1.1.3 Fluorescencia - fosforescencia	57
4.1.1.4 RMN	57
4.1.1.5 Masas	59
4.1.1.6 Solubilidad	61



4.1.1.7 Constante de disociación ( pKa )	61
4.1.1.8 Coeficiente de partición	61
4.1.1.9 DSC	61
4.1.1.10 Análisis termogravimétrico	61
4.1.1.11 Difracción de rayos X	63
4.1.1.12 Constantes ópticas	63
4.1.1.13 Calorimetría	63
4.1.1.14 Impurezas del ácido acetilsalicílico	63
4.1.1.15 Estabilidad en estado sólido	65
4.1.2.3 Características de los excipientes a evaluar	69
4.1.2.4 Combinaciones binarias	70
4.1.2.6 Estabilidad en estado líquido	76
4.1.2.7 Humedad de equilibrio	76
4.1.3 Procesabilidad	77
4.1.3.1 Reología	77
4.1.3.2 Adhesividad	79
4.1.3.3 Compactabilidad	79
4.1.3.4 Distribución de tamaño de partícula del principio activo	79
4.1.4 Desempeño biológico	84
4.1.4.1 Aspectos biofarmacéuticos	84
4.1.4.2 Polimorfismo	84
4.1.5 Pruebas de preformulación para tabletas efervescentes	87
4.1.6 Análisis de resultados de la etapa de preformulación	88
4.2 Formulación y proceso de fabricación	91

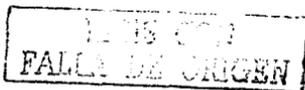


4.2.1 Selección del diluyente	91
4.2.2 Selección del lubricante	96
4.2.3 Selección del edulcorante	98
4.2.4 Cálculo de la humedad de equilibrio de la fórmula final	99
4.2.5 Selección del material de empaque	100
4.2.6 Proceso de fabricación	101
4.2.6.1 Diagrama de flujo del proceso de fabricación	102
4.1.7 Análisis de resultados de la etapa de formulación	103
<b>Capítulo 5. Estabilidad</b>	<b>106</b>
5.8 Resultados de la estabilidad	108
<b>Capítulo 6. Conclusiones</b>	<b>110</b>
<b>Capítulo 7. Bibliografía</b>	<b>111</b>

TRIBS CON  
FALLA DE CALIDAD

### ABREVIATURAS

1. AAS	Acido acetilsalicílico
2. BP	Farmacopea Británica
3. DSC	Calorimetría diferencial de barrido
4. fc	Footcandles
5. FEUM	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos
6. Heq	Humedad de equilibrio
7. HR	Humedad relativa
8. HRo	Humedad relativa crítica
9. HPLC	Cromatografía de líquidos de alta eficiencia
10. IR	Infrarojo
11. Kcal	Kilocalorías
12. nm	Nanometros
13. PA	Principio activo
14. pf	Punto de fusión
15. TLC	Cromatografía en capa fina
16. USP	Farmacopea de los Estados Unidos de Norteamérica
17. UV	Ultravioleta
18. $\mu\text{m}$	Micras


  
 FALLA DE ORIGEN

# CAPITULO 1

## MARCO TEORICO

## CAPÍTULO 1

### MARCO TEORICO

#### 1.0 Introducción

Uno de los acetatos aromáticos mejor conocidos, más recomendado como analgésico, antipirético y anti-inflamatorio y vendido en el mundo es el ácido acetilsalicílico o aspirina.

Su historia tiene más de 4000 años. La aspirina cumplió 100 años en 1999. Es el medicamento más consumido en el mundo. Todavía hoy en día se descubren nuevas propiedades.

Se pueden encontrar rastros de la decocción de hojas de sauce blanco dentro de un papiro egipcio fechado en 1550 A. de C. Hipócrates (460-377 A. de C.) aconsejaba para aliviar dolores y fiebres una preparación a base de corteza de sauce blanco. Se pueden encontrar también hechos benéficos del sauce en Asia y en América precolombina.

En 1829, un farmacéutico de "Vitry le Francois", Pierre Joseph Leroux hizo hervir polvo de corteza de sauce blanco en agua y concentra su preparación. El obtuvo cristales solubles que nombró como salicilina (salix=sauce). La sustancia a su vez fue experimentada por Magendie (1783-1855) neurólogo del "Hôtel Dieu à Paris". El ácido salicílico fue utilizado para las fiebres, los dolores, el reumatismo de articulaciones pero provoca quemaduras gástricas. En 1853 el francés Charles Gerhardt obtiene el ácido acetilsalicílico.

Finalmente, en 1887 Félix Hoffman químico alemán empleado de Bayer encuentra el medio de obtener el ácido acetilsalicílico casi puro. Se necesita decir que su padre sufre de un reumatismo crónico y lo cura el ácido salicílico. En febrero de 1899, Bayer patenta la marca Aspirina: A por acetil y Spir por el ácido spírico, idéntico al ácido salicílico y extraído de la "reina de las praderas" (Spirea Ulmaria). El medicamento es patentado en 1900 en Estados Unidos y Bayer hace fortuna.

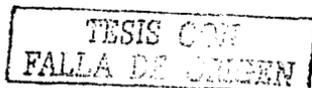
Cada año, más de 40 millones de libras de aspirina son producidos tan sólo en EUA, lo que representa el consumo de casi 300 tabletas al año por persona [ 1 ].

#### 1.1. Acido acetilsalicílico [ 12 ]

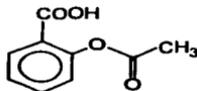
##### 1.1.1 CAS: [50-78-2]

1.1.2 Nombres Químicos: ácido 2-(Acetiloxi) benzóico; ácido acetato salicílico; ácido 2-acetoxibenzoico.

##### 1.1.3 Fórmula condensada:



1.1.4 Fórmula desarrollada:



1.1.5 Peso Molecular:

180.16

1.1.6 Descripción:

Cristales monoclínicos o en forma de aguja, sin olor pero en presencia de la humedad del aire gradualmente se hidroliza en ácido acético y ácido salicílico adquiriendo el olor característico a ácido acético.

1.1.7 Densidad:

1.40 g / mL

1.1.8 Punto de fusión:

135° C ( calentamiento rápido ), el fundido solidifica a 118°C.

1.1.9 Absorción UV máxima:

- a) En H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 0.1 N: 229 nm ( E<sup>1%</sup><sub>1cm</sub> 484 )
- b) En CHCl<sub>3</sub> : 277 nm ( E<sup>1%</sup><sub>1cm</sub> 68 )

1.1.10 pK:

( 25°C ) 3.49

1.1.11 Solubilidad:

1 g 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 – 15 mL de éter.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### 1.1.12 Estabilidad:

Es estable en aire seco, se descompone en agua hirviendo o cuando es disuelto en soluciones de hidróxidos ( alcalinas ). Las sales inorgánicas de ácido acetilsalicílico son solubles en agua, pero se descompone rápidamente.

Los usos principales de los fármacos del tipo aspirina o anti-inflamatorios no esteroideos ( AINEs ) son :

- a) Analgésico
- b) Antipirético
- c) Anti-inflamatorio
- d) Anti agregante plaquetario
- e) Afecciones artríticas ( artritis reumatoide )
- f) Afecciones reumáticas

Los principales efectos secundarios del ácido acetilsalicílico son los siguientes:

- a) Disminución auditiva
- b) Ulceración gástrica
- c) Hemorragia del tracto gastro intestinal
- d) Síndrome hemorrágico
- e) Urticaria
- f) Dolor abdominal
- g) Síndrome de Reye
- h) Efectos tóxicos renales

### 1.1.13 Mecanismo de acción [ 3 ]

Hace 25 años, John R. Vane propuso que el mecanismo de acción de los AINEs era a través de la inhibición de la biosíntesis de las prostaglandinas, y desde entonces se ha aceptado que estos fármacos funcionan inhibiendo la ciclooxigenasa ( COX ó prostaglandina H<sub>2</sub> sintetasa ).

La COX, tiene dos estereó isómeros COX-1 y COX-2; la forma constitutiva COX-1 tiene funciones fisiológicas específicas, su activación conduce a la producción de prostaciclina que cuando es liberada por el endotelio es antitrombogénica y cuando la libera la mucosa gástrica es citoprotectora; la forma inducible COX-2, es codificada por un gen diferente al de la COX-1 y es inducida por estímulos inflamatorios y por citoquinas en diferentes células, lo que sugiere que la actividad anti-inflamatoria de los AINEs se debe a la inhibición de la COX-2.

Es importante mencionar, que los efectos secundarios indeseados como la irritación del recubrimiento gástrico y los efectos tóxicos sobre el riñon se deben a la inhibición de la COX-1.

Cada AINE muestra individualmente una actividad diferente contra COX-1 y COX-2, lo que explica las variaciones en los efectos secundarios de éstos fármacos a sus dosis anti-inflamatorias; los fármacos con una actividad elevada contra COX-2 y una relación de

actividad COX-2 / COX-1 mejor, tendrán una acción anti-inflamatoria con menos efectos secundarios a nivel gástrico y renal.

La mayoría de los resultados publicados hasta el día de hoy, apoyan la hipótesis que los efectos secundarios indeseados de los AINEs se deben a su capacidad de inhibir la COX-1, mientras que sus efectos anti-inflamatorios ó terapéuticos se deben a la inhibición de COX-2.

## **1.2 ETAPAS DEL DESARROLLO DE UN MEDICAMENTO**

El desarrollo de un medicamento consiste en el diseño de la forma farmacéutica con la dosis y tiempo de liberación requerida que cumpla con requerimientos de calidad, que sea aceptada por el paciente y el médico y además que sea viable su producción a escala industrial.

El desarrollo farmacéutico consta de las siguientes etapas:

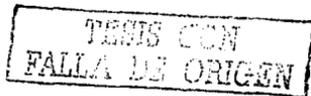
**ETAPA 1. Preformulación.** Para diseñar un producto farmacéutico es necesario considerar información básica al inicio del proyecto, siendo en esta etapa en donde se recopila la información útil ya sea de fuentes bibliográficas o de pruebas experimentales. Involucra la investigación de las propiedades físicas y químicas del principio activo por sí sólo y en combinación con excipientes [14]. Además de la caracterización del principio activo puede incluirse también una evaluación preliminar de excipientes. La preformulación permite reducir los riesgos y aumentar la probabilidad de éxito en el desarrollo de un medicamento.

Los estudios de preformulación estudian cuatro aspectos:

1. Estabilidad (química, física, fisicoquímica y microbiológica)
2. Fabricación industrial
3. Desempeño biológico
4. Aceptabilidad por el paciente

**ETAPA 2. Formulación.** Basándose en los resultados de la preformulación, en ésta etapa se efectúa la selección de componentes y su proporción así como de las características especiales necesarias de los excipientes. Además de lo anterior también incluye:

- diseño y establecimiento de controles en el proceso de fabricación
- especificaciones preliminares de producto a granel y producto terminado
- análisis de las variables críticas sobre las cuales puede realizarse la optimización.
- selección del material de empaque



**ETAPA 3. Optimización.** En esta fase se busca mejorar tanto como sea posible y necesario las características críticas del producto. Para realizar la optimización de un producto farmacéutico se consideran los siguientes aspectos:

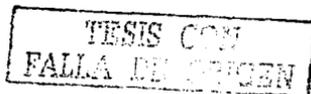
- Selección de la variable crítica que se desea optimizar
- Selección del intervalo de trabajo

La optimización puede realizarse en cualquiera de los siguientes niveles:

Nivel	Características
Laboratorio	<ul style="list-style-type: none"><li>• Costo menor comparado con optimización a escalas mayores.</li><li>• Riesgo de que el sistema no represente las características que el producto tendría a nivel industrial</li></ul>
Piloto	<ul style="list-style-type: none"><li>• Costo elevado</li><li>• Mayor representatividad</li></ul>
Industrial	<ul style="list-style-type: none"><li>• Costo muy elevado</li><li>• Condiciones reales</li></ul>

**ETAPA 4. Estabilidad.** Esta etapa tiene el propósito de determinar la estabilidad en un producto con fines de registro ante la entidad regulatoria. Se trata de la evaluación de la fórmula final para contar con evidencia de cómo las características físicas, químicas, fisicoquímicas y microbiológicas del medicamento varían con el tiempo bajo la influencia de factores como temperatura, humedad y luz. Los estudios se llevan a cabo de acuerdo a la legislación aplicable y permiten establecer las condiciones de almacenamiento en que el medicamento conserva sus propiedades originales así como el periodo de caducidad [13].

Existen dos tipos de estudio de estabilidad [34] :



Estudio de estabilidad	Aplicación
Acelerada ( forzada )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Para el registro de un producto terminado con el fin de determinar en menor tiempo la fecha tentativa de caducidad del producto</li> </ul>
Largo plazo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Permiten confirmar la fecha de caducidad</li> <li>• Extensión de la fecha de caducidad (hasta 5 años)</li> </ul>

**ETAPA 5. Escalamiento.** Es el aumento en el tamaño de lote; generalmente hay primero un aumento del lote a nivel laboratorio a lote piloto, el cual se recomienda que sea al menos el 10% del lote comercial. El fin es industrializar el proceso desarrollado en el laboratorio y cuando se requiera, adaptar equipos, condiciones, controles, etc. que sean necesarios para fabricar el producto desarrollado a la escala comercial proyectada.

**ETAPA 6. Transferencia de tecnología.** Es el proceso de comunicar el conocimiento que generó el área de desarrollo a las áreas productivas. En este caso el laboratorio de desarrollo analítico y farmacéutico fungen como emisores y deben ser capaces de generar un mensaje estructurado y comunicarlo de manera clara y concisa a los receptores (producción y control de calidad) para lograr que el producto se manufacture exitosamente. Puede darse a la par de un escalamiento ya sea a lote piloto y/o a lote comercial.

**ETAPA 7. Validación del proceso.** En esta etapa se genera la evidencia documentada de que el proceso se comporta de manera consistente y da como resultado un producto con las especificaciones de calidad preestablecidas. En esta etapa se concluye el desarrollo del producto, ya que una vez que se establece que el proceso está bajo control, se está validando también el diseño del producto.

## 1.2.1 PREFORMULACIÓN

La preformulación se define como:

- "La rama de la ciencia farmacéutica que aplica a los estudios realizados en compuestos que son considerados para el desarrollo y comercialización por una compañía" - J.T. Carstensen; "Pharmaceutical Preformulation"; Technomic Publishing; 1998.
- "Los experimentos de preformulación permiten obtener una formulación estable, biodisponible y una forma farmacéutica procesable."  
- James W. Mc Gynity; Arden House Conference; 1994.
- "Investigación de las propiedades químicas y fisicoquímicas de un fármaco sólo y combinado con excipientes."  
- L.Lachman; "Pharmaceutical Dosage Forms"; Vol. 1; second edition; 1989.

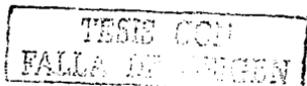
En el caso de fármacos conocidos, una parte fundamental es la recopilación de información sobre las características físicas, químicas y funcionales del principio activo para prever el comportamiento de éste en un proceso, las condiciones de manipulación y almacenamiento así como para seleccionar los excipientes necesarios o las características del material de empaque requeridas.

Aunque la selección de los excipientes se basa en los resultados de preformulación del principio activo, se suele recolectar información de aspectos funcionales, fisicoquímicos y de estabilidad de algunos excipientes. La funcionalidad del excipiente depende de las interacciones específicas con cada uno de los componentes de la formulación.

Por otra parte, la forma farmacéutica, la vía de administración y la concentración del principio activo determinan el diseño de los estudios de preformulación.

### 1.2.1.1 Pruebas de estabilidad

Desde el punto de vista del desarrollo de medicamentos, los estudios de estabilidad no se circunscriben exclusivamente a la determinación de la fecha de caducidad sino que se tienen objetivos diferentes a lo largo de cada una de las etapas del desarrollo del producto. Por ejemplo, un estudio de estabilidad puede tener como propósito seleccionar el empaque primario más conveniente para una formulación propuesta; pueden ser también estudios a largo plazo con propósito de registro y se llevan a cabo usando lotes piloto con procedimiento de manufactura, fórmula y material de empaque definidos y criterios establecidos para ensayos de control de producto. [34]



Los estudios a largo plazo confirman aspectos de estabilidad y permiten la determinación de la fecha de caducidad para la forma farmacéutica final. Sin embargo estos estudios son costosos y consumen mucho tiempo; en consecuencia los estudios de preformulación deben estar encaminados a lograr que estos estudios muestren la mayor probabilidad de éxito. [14]

Las pruebas de estabilidad en la etapa de preformulación tienen como objetivo identificar aquellos factores que pueden alterar la identidad del principio activo de manera que sea posible manipularlos y así mantener o mejorar la integridad del fármaco en la formulación. [14, 23] Con este tipo de evidencia será posible definir o recomendar condiciones de exposición, almacenamiento y manipulación de principio(s) activo(s), necesidades de empaque, excipientes, etc.

La investigación con respecto a estabilidad debe comenzar con el examen de la estructura química, que provee algunas indicaciones de la reactividad química por la presencia de grupos funcionales característicos. En general, los sólidos pueden degradarse como resultado de solvólisis, oxidación, fotólisis y pirólisis [14]

También conviene considerar el estado cristalino del sólido; como regla general un material amorfo es menos estable que su cristal correspondiente. [14]

Este estudio puede ser conducido investigando la estabilidad del fármaco bajo tres categorías [14]:

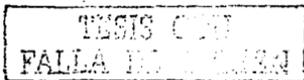
- a) Estabilidad del fármaco en estado sólido
- b) Estabilidad del fármaco en solución
- c) Compatibilidad del fármaco con excipientes

#### *1.2.1.1 Estabilidad del fármaco en estado sólido*

Las reacciones en estado sólido son en general lentas y es común realizar estos estudios bajo condiciones de estabilidad forzada, estrés o pruebas de estabilidad acelerada que permiten disminuir el tiempo en que se llevarán a cabo las reacciones químicas o cambios físicos en un fármaco o forma farmacéutica. [14]

#### *1.2.1.1.2 Estabilidad en solución*

Las reacciones en solución proceden considerablemente más rápido que aquellas correspondientes al estado sólido. Entre otras razones, estos estudios deben asegurar que el fármaco, si va a ser administrado por vía oral, no sufrirá degradación significativa al entrar en contacto con el fluido gastrointestinal. Estos estudios son también útiles para determinar si existe susceptibilidad del fármaco ante el empleo de soluciones o disolventes que sirvan como aglutinantes para un proceso de granulación, y bajo las condiciones de secado previstas. [14]



### 1.2.1.1.3 Compatibilidad con excipientes

El desarrollo de una formulación para una forma farmacéutica efectiva y estable depende de una buena elección de los excipientes empleados para facilitar su administración, promover una liberación y biodisponibilidad consistente del fármaco, así como proteger a los componentes de la degradación. [23]

Un estudio que evalúa compatibilidad fármaco-excipiente tiene como propósito establecer, en un corto tiempo, los excipientes que pueden ser usados en el nuevo producto que no comprometen su estabilidad.

### 1.2.1.1.4 Efecto de la temperatura

La temperatura ejerce un claro efecto sobre la estabilidad de los materiales al proporcionar mayor energía al sistema, afectando la cinética de las reacciones. Generalmente un incremento de 10° C produce un incremento en la velocidad de la reacción 2 a 5 veces; sin embargo hay ocasiones en que no sólo la cinética sino el mecanismo de la reacción se ven alterados por la temperatura, por lo que se debe tener cuidado al emitir conclusiones. [23]

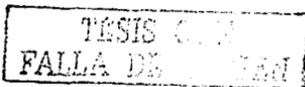
Las temperaturas más comúnmente usadas para los estudios de estabilidad son 30, 40, 50 y 60° C fijando las condiciones de % HR apropiadas. Se examinan las muestras monitoreando cambios físicos y químicos en periodos o intervalos de tiempo frecuentes y comparando con un control que usualmente se almacena a 5° C ó -20° C. Si no se observan cambios después de 30 días en la muestra a 60° C el pronóstico es excelente. La evidencia se corrobora con las muestras almacenadas a menor temperatura pero por periodos más largos, por ejemplo, las muestras almacenadas a 5° C o a temperatura ambiente se siguen monitoreando hasta por 6 meses. [14]

Los datos obtenidos a temperaturas elevadas pueden ser extrapolados usando la ecuación de Arrhenius para determinar la velocidad de degradación a temperaturas menores. [14]

### 1.2.1.1.5 Efecto de la luz

Cuando las moléculas son expuestas a radiación electromagnética absorben luz de longitudes de onda específicas causando un incremento en la energía del compuesto. Debido a esto puede presentarse una fotodegradación que depende de la intensidad y longitud de onda de la luz absorbida y que usualmente está determinada por radicales libres. [23]

Para evaluar la fotosensibilidad se expone al fármaco a condiciones controladas de iluminación (400 y 900 fc por 4 y 2 semanas respectivamente). [14]



En la Guía de Pruebas de Fotoestabilidad de Nuevos Fármacos y Productos emitida por ICH en 1996 [ 56 ], se dice que las características de fotoestabilidad intrínseca de nuevos fármacos y productos debe ser evaluada para demostrar que la exposición a la luz no conlleva a cambios inaceptables. En esta misma guía, se definen las fuentes de luz para la prueba de fotoestabilidad, haciendo énfasis en el apropiado control de la temperatura:

- Opción 1: Cualquier fuente de luz diseñada para producir una salida similar al estándar de emisión D65/ID65, por ejemplo, una lámpara tipo luz de día artificial fluorescente que combine salidas visible y ultravioleta, lámpara de xenón o haluro metálico.

D65 es el estándar reconocido internacionalmente para luz de día exterior y está definido en ISO 10977 ( 1993 ). ID65 es el equivalente al estándar para luz de día interior indirecta.

- Opción 2: Para esta opción, la misma muestra debe ser expuesta a una lámpara de fluorescente blanco diseñada para producir una salida similar a la especificada en ISO 10977 ( 1993 ) y a una lámpara de ultravioleta cercano que tenga una distribución espectral de 320 nm a 400 nm con un máximo de emisión de energía entre 350 nm y 370 nm; una proporción significativa de UV debe estar en ambas bandas: de 320 nm a 360 nm y 360 nm a 400 nm.

Para estudios confirmativos, las muestras deben ser expuestas a la luz que suministre una iluminación total de no menos de 1.2 millones lux horas y una energía integrada en UV cercano de no menos de 200 watt horas / m<sup>2</sup> para permitir las comparaciones directas a realizar entre el fármaco y el producto.

En el caso de fármacos la prueba de fotoestabilidad debe consistir de dos partes:

- a) Pruebas de degradación forzada: su propósito es evaluar la fotoestabilidad total del material y/o para elucidar la ruta de degradación.
- b) Pruebas confirmativas: estos estudios proveen la información necesaria para el manejo, empaque y etiquetado, además de identificar las medidas precautorias necesarias para la manufactura o desarrollo del producto. Se obtiene información referente al tipo de empaque a seleccionar para el producto.

#### 1.2.1.1.6 Oxidación

La luz, la presencia de metales y el oxígeno atmosférico son los factores principales que producen o catalizan oxidación en las sustancias. [14, 23]

Frecuentemente las reacciones de oxidación son a través de radicales libres por lo que es necesario incluir en la fórmula un antioxidante.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

#### 1.2.1.1.7 Efecto de la humedad

En presencia de humedad, muchas sustancias pueden hidrolizarse, reaccionar con otras sustancias o hacerse más susceptibles a la oxidación. Los estudios de preformulación son útiles para determinar si el material debe ser protegido y almacenado en condiciones de baja humedad o si es posible emplear aglutinantes acuosos para la granulación. También ayuda a definir si se debe evitar el uso de excipientes que adsorban humedad. [14]

#### 1.2.1.1.8 Métodos de evaluación

##### a) Cambios físicos:

Se realiza una evaluación de la apariencia, el color, en el flujo, formación de aglomerados o en la consistencia del polvo. [5]

##### b) Cambios químicos:

#### 1. Análisis térmico.

Generalmente se emplea la calorimetría diferencial de barrido (DSC) para predecir interacciones entre los componentes de una formulación; su principal ventaja es la rapidez del análisis. Se someten a evaluación las mezclas binarias fármaco-excipiente definidas y puede detectarse el punto eutéctico y otras transformaciones que involucren cambios en la cantidad de calor (procesos endotérmicos o exotérmicos). [14, 23]

#### 2. Análisis cromatográfico.

Se emplea comúnmente la cromatografía en capa fina (TLC) y algunas veces la cromatografía de líquidos de alta eficiencia (HPLC). Son técnicas que permiten la confirmación de interacciones al mostrar evidencia inequívoca de productos de degradación. Como estas técnicas permiten separar los componentes en una mezcla, los productos de degradación encontrados pueden ser también identificados. [14]

#### 1.2.1.1.9 Propiedades cristalinas

Un cristal es un arreglo periódico y tridimensional de átomos y puede generar diferentes sistemas que varían en ángulos y distancia entre dichos átomos. Los sólidos inorgánicos forman generalmente un solo sistema cristalino pero los sólidos orgánicos, dependiendo de las condiciones de recristalización, tienden a formar distintos sistemas cristalinos. [31]

La propiedad de las moléculas de cristalizar en más de una conformación o arreglo cristalino se le llama polimorfismo. A los compuestos capaces de cristalizar incluyendo en su estructura moléculas del disolvente se les denomina pseudopolimorfos. [16, 23, 26, 32] Si una forma sólida no presenta un arreglo molecular definido se le llama forma amorfa.

que suelen considerarse líquidos sobreenfriados en virtud de que las moléculas presentan un arreglo desordenado o al azar como en el estado líquido. [24]

Para el desarrollo de un medicamento es necesario saber si la molécula presenta polimorfos y las condiciones en las que se obtienen, su estabilidad relativa y las condiciones de manipulación y almacenamiento en que se mantienen sin cambios, para después identificar la forma cristalina o amorfa que posee las propiedades que más convienen para el proyecto en desarrollo y si un cambio polimórfico altera el comportamiento biológico o tecnológico esperado. [23]

Diferente estructura cristalina para una misma molécula muestra diferencias radicales en muchas de las propiedades del sólido como densidad, índice de refracción, higroscopicidad, temperatura de fusión, solubilidad, velocidad de disolución, algunas propiedades espectrofotométricas, estabilidad, forma, dureza, compresibilidad, flujo, propiedades ópticas y propiedades eléctricas. Por ello se ha reconocido que identificar y caracterizar polimorfos y pseudopolimorfos de una molécula de uso farmacéutico es crítico durante el desarrollo de un medicamento. [16, 26, 32]

Es importante controlar que el proveedor conserve las condiciones de cristalización y grado de pureza entre lote y lote.

Una vez reconocida la forma cristalina del fármaco, es fundamental que el polimorfo no cambie su estructura durante el proceso de fabricación. Algunas sustancias son capaces de cambiar de estructura cristalina cuando se someten a operaciones tales como compresión y molienda, por las condiciones de temperatura, humedad y presión a las que son sometidas. [32] Las técnicas para identificar cambios en la estructura cristalina del compuesto son:

- Difracción de rayos X.
- Métodos de análisis térmico.
  - Determinación de punto de fusión
  - Análisis térmico diferencial
  - Calorimetría Diferencial de Barrido
  - Termomicroscopía
  - Termogravimetría
- Resonancia Magnética Nuclear.
- Técnicas espectroscópicas de vibración.
  - Espectroscopía IR transformada de Fourier ( FT-IR )
  - Espectroscopía Raman.

TESIS CON  
FALLA DE CUBREN

### 1.2.1.2 Pruebas de procesabilidad

#### 1.2.1.2.1 Propiedades tecnológicas

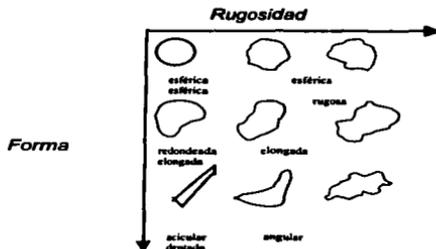
Uno de los objetivos en el desarrollo de un medicamento es diseñar un producto que pueda ser fabricado a nivel industrial y susceptible de que el proceso de fabricación pueda ser validado. Por ello, además de la necesidad de evaluar propiedades físicas y químicas del fármaco, un estudio de preformulación debe involucrar también el estudio de aquellas propiedades que influyen en los procesos de fabricación, y que son particularmente importantes cuando el principio activo constituye la mayor proporción en la formulación final. [14]

#### 1.2.1.2.2 Propiedades físicas de las partículas

Para el desarrollo de formas farmacéuticas sólidas las propiedades de las partículas que deben ser evaluadas son: la forma, el tamaño, la distribución de tamaños en el polvo y el área superficial, las cuales impactan de manera importante en diversos aspectos como pueden ser la estabilidad, solubilidad, adsorción, absorción, uniformidad de contenido, color, sabor, reología, así como en el comportamiento del polvo en operaciones como mezclado y granulación.

##### a) Forma

Es la apariencia externa de las partículas de un sólido; para describirla se puede considerar tanto su forma geométrica como la rugosidad de su superficie [23]:



TESIS C O R  
FALLA DE CANGEN

La forma de la partícula llega a influir en aspectos como flujo, cohesión entre partículas y formación de aglomerados, capacidad de adsorción de humedad, volumen del polvo (por su acomodo en un contenedor), entre otras [20]

La forma de la partícula mantiene una relación estrecha con el área superficial porque determina la presencia de espacios disponibles para interacciones entre partículas o moléculas. [25]

El análisis de la forma de las partículas en un polvo o granulado se realiza por medio de técnicas microscópicas, y según las características de la muestra se recurre a la microscopía óptica o la microscopía electrónica.

*b) Distribución de tamaño de partícula*

La determinación y control del tamaño de la partícula y su distribución en el polvo o granulado es importante porque influye en aspectos como la velocidad de disolución, la uniformidad de contenido, el flujo, estabilidad, cohesividad y adherencia del polvo, entre otros. [26]

A continuación se muestra una tabla comparativa ( tabla No. 1 ) que condensa los puntos principales de los métodos empleados para la determinación de tamaño de partícula:

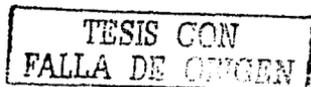


TABLA No. 1

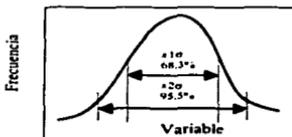
Determinación de tamaño de partícula

Método	Tamaño de partícula	Ventajas	Desventajas
Microscopía óptica	0.5 o 1 a 100 $\mu\text{m}$	<ul style="list-style-type: none"> <li>Medición directa</li> <li>Observación de la forma y aglomeración</li> <li>Propiedades ópticas evidentes gracias a luz polarizada</li> <li>Posibilidad de digitalizar la imagen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Asignar un diámetro representativo</li> <li>Lento, tedioso y cansado</li> </ul>
Microscopía electrónica óptica	Resolución de 0.01 $\mu\text{m}$	<ul style="list-style-type: none"> <li>Muy pequeñas cantidades de muestra</li> <li>Imagen tridimensional</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Instrumento costoso</li> <li>Preparación compleja de la muestra</li> </ul>
Tamizado	> 50 $\mu\text{m}$	<ul style="list-style-type: none"> <li>Simple y rápido luego de estandarizar la técnica</li> <li>La apreciable cantidad de muestra disminuye riesgos de no tener muestra representativa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Apreciable cantidad de muestra</li> <li>Se dificulta para polvos cerosos o cohesivos</li> </ul>
Conteo electrónico o óptico	0.4 a 1200 $\mu\text{m}$ (dependiendo del equipo)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tiempo relativamente corto y resultados con cierta exactitud</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Limitaciones por la dispersión de la muestra en disolventes adecuados</li> </ul>
Dispersión de la luz	0.5 a 50 $\mu\text{m}$	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rápido y relativamente no costoso</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inexacto para partículas irregulares y alargadas</li> <li>El medio debe dispersar adecuadamente a la muestra</li> </ul>
Sedimentación	Desde 0.5 $\mu\text{m}$ o menor con una ultracentrífuga	<ul style="list-style-type: none"> <li>Útil para polímeros de alto peso molecular</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Asume partículas esféricas</li> <li>Se debe asegurar un flujo laminar en el medio de dispersión</li> </ul>

TESIS CEN  
 FALTA DE DATOS

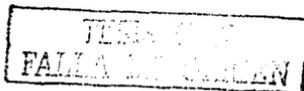
c) *Análisis estadístico de los resultados de distribución de tamaño de partícula*

Los resultados pueden presentarse en forma tabulada pero la visualización se facilita con el uso de diagramas o gráficas. Comúnmente la distribución de tamaño de partícula se representa con un histograma de frecuencias, ya sea como gráfica de puntos (media del intervalo vs. frecuencia) o en forma de barras. En algunos casos la distribución del tamaño de partícula se observa en forma de campana o curva gaussiana y representa una distribución normal:

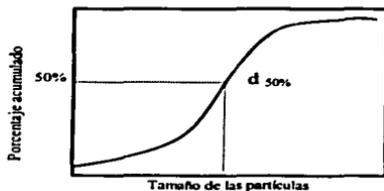


La distribución normal se define en términos de media y desviación estándar.

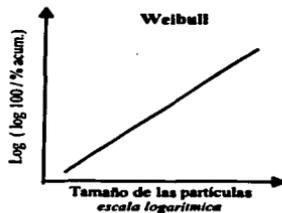
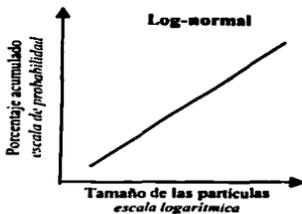
Parámetro	
Media ( $\mu$ )	<ul style="list-style-type: none"><li>representa la medida central de la distribución, es útil cuando la distribución está simétricamente distribuida</li></ul>
desviación estándar ( $\sigma$ )	<ul style="list-style-type: none"><li>representa la medida de dispersión de los datos en la distribución</li></ul>
Mediana	<ul style="list-style-type: none"><li>es el valor donde se encuentra el 50% de las partículas</li></ul>
Moda	<ul style="list-style-type: none"><li>representa el tamaño que ocurre con mayor frecuencia</li></ul>



Además del histograma de frecuencias es común expresar la distribución con datos acumulados (tamaño vs. frecuencia acumulada) dando regularmente una curva sigmoideal.



Esta curva se puede suavizar y llegar a linearizar con la aplicación de funciones de distribución, como la distribución de Weibull o la distribución log-normal. [4]



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### 1.2.1.2.3 Densidad

a) *Densidad verdadera*: se obtiene al dividir la masa de la muestra entre el volumen real ocupado por ésta.

b) *Densidad aparente*: se determina con base en el volumen que ocupa dicha muestra sin influir en los espacios que existen entre las partículas, es decir, se permite el libre acomodo de las partículas al tomar la lectura de volumen del polvo.

c) *Densidad compactada*: se obtiene considerando el volumen que ocupa la muestra luego de promover su compactación al someter el contenedor de la muestra a vibraciones que hacen que las partículas vayan cerrando espacios entre ellas.

### 1.2.1.2.4 Porosidad

La porosidad es una característica de los polvos y se debe al arreglo entre las partículas por la presencia de distintos tamaños, formas irregulares e interacciones electrostáticas. [19] Se define como la proporción de volumen de aire o volumen vacío entre las partículas en una muestra de polvo con respecto al volumen total y se calcula como un porcentaje a partir de una relación entre la densidad aparente y verdadera. [29]

### 1.2.1.2.5 Reología

Las propiedades de flujo de polvos son críticas para muchas operaciones; un buen flujo asegura un mezclado eficiente y una uniformidad de uso aceptable.

El tamaño y la forma de las partículas son dos de los factores principales que afectan el flujo de un polvo. Así, desde la etapa de formulación se puede identificar si el polvo presenta un flujo pobre y se podrán tomar decisiones en cuanto a la elección de ciertos excipientes como lubricantes o deslizantes, o recomendar métodos de fabricación como una granulación vía húmeda o una precompresión. [14]

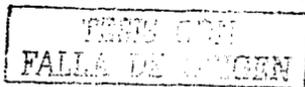
Se encuentran reportados algunos parámetros que permiten caracterizar el flujo de un polvo y obtener valores para comparar muestras. Regularmente, los parámetros que se determinan son el ángulo de reposo, la velocidad de flujo, el índice de Carr o índice de compresibilidad y el índice de Hausner.

#### a) *Ángulo de reposo*.

Es una medida relativa de la fricción y cohesión de las partículas en el polvo. Entre mayor es la fuerza cohesiva entre las partículas mayor será este ángulo. [20] [29]

#### b) *Velocidad de flujo*.

En esta prueba se toma el tiempo que tarda en pasar una cantidad de polvo por el orificio de un embudo. La única fuerza que influye en la caída del polvo es la gravedad. La velocidad de flujo a través de un orificio depende del diámetro de este orificio y de la longitud del brazo del embudo por lo que son medidas que deben estandarizarse para evitar variaciones debidas a la técnica. [23]



c) *Índice de Carr.*

El índice de Carr es un parámetro empírico muy útil para inferir sobre el flujo del polvo a partir de la relación entre densidad compactada y la densidad aparente del polvo. [23]

Interpretación del índice de Carr para el flujo de polvos	
Índice de Carr (%)	Flujo
5-15	Excelente
12-16	Bueno
18-21	Aceptable
23-35	Pobre
33-38	Muy pobre
> 40	Mucho muy pobre

d) *Radio de Hausner*

Al igual que el índice de Carr, se basa en la densidad aparente y compactada del polvo para proporcionar una relación empírica con el flujo [23]:

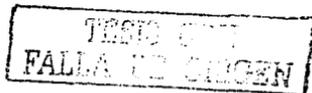
valores < 1.25 son indicativos de buen flujo  
valores > 1.5 indican flujo pobre

1.2.1.2.6 *Propiedades de Compresión*

La capacidad de un polvo para formar compactos con características aceptables está determinada por la compresibilidad y la compactabilidad de cada componente. Compresibilidad se define como la capacidad del polvo de reducir su volumen o, de manera más simple, de disminuir los espacios vacíos entre las partículas. La compactabilidad, por otro lado, es la capacidad del material de formar un comprimido físicamente estable por la acción de una fuerza específica actuando sobre él. [14]

La cinética de la compresión se realiza de la siguiente forma:

- Rearreglo de las partículas
- Deformación de las partículas en los puntos de contacto (elástica-plástica)
- Fragmentación
- Enlazamiento
- Deformación de las partículas
- Expulsión de la matriz.



Si después de que es liberada la fuerza, la deformación del material desaparece completamente (regresa a su forma original) se trata de una deformación de tipo elástica. [20] Cuando un material es capaz de mantener esa deformación en forma permanente se trata de un comportamiento plástico. [23]

En general, en un material predomina ya sea una deformación plástica, una deformación elástica o la fragmentación del material tras la aplicación de la fuerza de compresión [20].

Una buena dureza en una tableta se logra cuando se presentan suficientes interacciones entre las partículas que mantengan al material comprimido.

Las fuerzas de adhesión en el proceso de compactación son las siguientes:

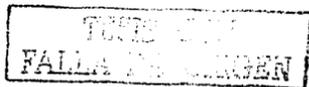
- Fuerzas de Van der Waals
- Fuerzas electrostáticas
- Fuerzas de puentes líquidos
- Fuerzas de anclado mecánico
- Sinterización

Durante la compresión al aplicar presión sobre los polvos ocurren los siguientes eventos:

- a) Unión de superficies
- b) Aumento de la resistencia de los enlaces interparticulares
- c) Aumento del área de contacto
- d) Disminución de la distancia entre las superficies
- e) A medida que se incrementa la presión las nanorugosidades generan un aumento de los puntos o áreas de contacto y con ello la fuerza de adhesión es mayor.

Los excipientes usados para mejorar las propiedades de compresión de una formulación lo hacen proporcionando una mayor área de contacto ya sea por una extensa fragmentación, una buena deformación plástica o por una superficie rugosa importante [26]

Cuando se ha identificado el tipo de comportamiento del fármaco en el proceso de compresión y se acepta que por la dosis manejada se tendrá un impacto en las características finales se define entonces qué tipo de excipientes se deben elegir así como el proceso requerido para lograr comprimidos con las características deseadas.



### 1.2.1.2.7 Adhesión

Las partículas en un polvo además de estar sujetas a interacciones entre las superficies del mismo material (fuerzas de cohesión) están sujetas a interacciones entre superficies de distintos materiales (fuerzas de adhesión) [40] Tales interacciones estarán determinadas por características como tamaño y forma de la partícula, humedad al equilibrio, grado de cristalinidad, etc.

El grado de adhesión generalmente se determina para evaluar la efectividad de lubricantes, proporciones, tiempo de mezclados, etc. y básicamente se contemplan tres formas de obtener una medida de este grado de adhesión: a) por medio de la fuerza sobre las paredes de la cavidad donde se comprime (fuerza residual); b) por medio de la fuerza necesaria para expulsar una tableta de esta cavidad (fuerza de expulsión); entre mayor es la adhesión del polvo mayor será la fricción y, por lo tanto, la resistencia al momento de la expulsión; c) por inspección visual de los punzones o extracción del material adherido a ellos. [40, 41]

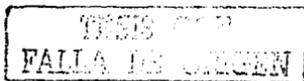
### 1.2.1.2.8 Higroscopicidad

La humedad a la que está expuesto un sólido juega un papel clave en la estabilidad física y química de éste porque afecta desde la velocidad de disolución, cambios polimórficos, interacción entre componentes en una mezcla y la degradación química así como la susceptibilidad a la hidrólisis, propiedades como flujo, compactación, adherencia y cohesión entre partículas. [35-38]

Por ello el conocimiento de este parámetro proporciona las bases para la selección adecuada de excipientes, procesos de fabricación, condiciones ambientales y de manipulación del sólido, material de empaque y el establecimiento de especificaciones. [23, 39]

El agua puede interactuar con un sólido básicamente por cuatro mecanismos [38]:

- a) *Condensación capilar.* Se observa generalmente en sólidos que presentan ciertos espacios en sus superficies que a valores realmente bajos de humedad relativa, permiten la oclusión de moléculas de agua. [38]
- b) *Delicuescencia.* Es la adsorción de vapor de agua de la atmósfera por un sólido cristalino hasta que dicho cristal eventualmente se disuelve a sí mismo formando una solución saturada. [33]
- c) *Formación de hidratos.* Las moléculas de agua forman parte de la estructura cristalina del sólido dando lugar a hidratos. El agua está retenida en una relación estequiométrica y con un patrón definido en la red cristalina [36]
- d) *Adsorción de vapor de agua en la interfase sólido - aire.* El agua, como molécula polar, interactúa con moléculas polares en la superficie del sólido. La fuerza de las interacciones entre el agua y estas moléculas así como el número de éstas, determinan las condiciones en las que se forma una capa en la superficie del sólido. [36, 38]



Algunos autores (Callahan et.al.) clasifican el grado de higroscopicidad en 4 clases [23]:

*Clase 1. No higroscópico:* no hay un incremento de humedad a humedad relativa por debajo de 90%. El incremento de contenido de humedad después de almacenar la muestra por una semana arriba de 90% H.R. es menos del 20%.

*Clase 2. Poco higroscópico:* no hay un incremento de humedad a humedad relativa por debajo de 80%. El incremento de contenido de humedad después de almacenar la muestra por una semana arriba de 80% H.R. es menos del 40%.

*Clase 3. Moderadamente higroscópico:* el incremento en el contenido de humedad no es mayor al 5% al almacenar la muestra a humedades relativas menores de 60%. El incremento en el contenido de humedad después de almacenar la muestra por una semana arriba de 80% H.R. es menor al 50%.

*Clase 4. Muy higroscópico:* ocurre un incremento en el contenido de humedad a humedades relativas de 40% a 50%. El incremento arriba del 90% H.R. excede el 30%.

*Delicuescente.* Toma libremente humedad del ambiente en una humedad relativa por arriba de un punto crítico, específico y bien definido.

*Eflorescente.* Pierde agua para formar un hidrato de menor número de moléculas de agua o se convierte en sustancia anhidra.

Se debe considerar que los compuestos eflorescentes pierden su estructura cristalina y pueden colapsar a un amorfo.

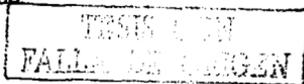
Para estudiar la higroscopicidad se evalúan parámetros como la humedad relativa crítica (HR<sub>c</sub>), contenido de humedad de equilibrio (Heq) y velocidad de captación de humedad.

#### 1.2.1.2.9 Humedad relativa crítica y humedad de equilibrio

La humedad relativa crítica (HR<sub>c</sub>) es el % HR en el que el gradiente entre la presión de vapor de agua en la atmósfera y la presión de vapor de agua en la solución saturada en la superficie del material expuesto se vuelve cero, es decir, las presiones se igualan y no hay adsorción de humedad. La humedad de equilibrio (Heq) es, en cambio, el contenido de humedad de un material que permanece constante a una humedad relativa y temperatura definidas.

Determinando la humedad de equilibrio de cada compuesto a T y % HR específicas puede predecirse la Heq en una mezcla de componentes ya que la Heq de una formulación depende directamente de la Heq de cada uno de los componentes y de la proporción en la que se encuentren. De esta manera se predice el comportamiento de adsorción o desorción de agua en el producto.

El monitoreo de la captación de humedad se puede realizar por varios métodos analíticos como son la granulometría, la titulación de agua por Karl Fischer, termogravimetría, cromatografía de gases, método de destilación azeotrópica con tolueno [57]. La elección del método estará en función de algunas propiedades de la muestra, la cantidad de agua esperada e incluso la precisión deseada en el resultado.



### 1.2.1.3 Pruebas de desempeño biológico

El objetivo de diseñar y desarrollar un medicamento es lograr una liberación eficiente en el sitio de acción para alcanzar la respuesta terapéutica. [15]

Para ello, es necesario considerar los siguientes aspectos: el efecto terapéutico, si es de acción local o sistémica, toxicidad (Índice terapéutico y efectos secundarios), parámetros farmacocinéticos, velocidad de disolución, constante de ionización y parámetros indicativos de la absorción (coeficiente de partición, clasificación biofarmacéutica), esto nos sirve de referencia para conocer el comportamiento del fármaco en el organismo.

En una formulación los distintos excipientes, tipos de recubrimientos, vehículos, otros ingredientes activos, diseño de la forma farmacéutica y método de manufactura son factores que pueden afectar liberación, disolución o estabilidad del fármaco en el sistema biológico y con ello influir en la eficacia y/o seguridad del medicamento. [13]

Para lograr el efecto terapéutico al administrar un medicamento el primer paso es la liberación del principio activo de la forma farmacéutica que lo contiene; posteriormente el fármaco liberado se disuelve en el medio que lo rodea para poder absorberse, es decir, pasar del sitio de aplicación a los compartimientos extracelulares del organismo.

#### *1.2.1.3.1 Clasificación biofarmacéutica*

a) *Biodisponibilidad* es la velocidad y medida en que se absorbe el fármaco y se hace disponible en el sitio de acción, por lo general se documenta con un perfil de exposición sanguínea mediante la cuantificación de la concentración del fármaco y/o su metabolito en la circulación. [21]

b) *Bioequivalencia* es la ausencia de una diferencia significativa en la velocidad y medida en que el ingrediente activo de equivalentes o alternativas farmacéuticas se hace disponible en el sitio de acción administrados en la misma dosis molar bajo condiciones similares. [18]

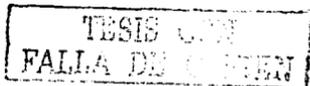
Los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia permiten evidenciar la eficacia y seguridad de un medicamento.

Según esta clasificación los fármacos se dividen en cuatro clases [22]:

- a) Clase I: alta solubilidad y alta permeabilidad
- b) Clase II: baja solubilidad y alta permeabilidad
- c) Clase III: alta solubilidad y baja permeabilidad
- d) Clase IV: baja solubilidad y baja permeabilidad

En donde:

*Alta permeabilidad*: la absorción a través del intestino sea mayor o igual de 90% o aquella que se haya determinado experimentalmente que la permeabilidad sea aceptable.



**Baja permeabilidad:** la absorción a través del intestino sea menor de 90% o aquella que se haya determinado experimentalmente que la permeabilidad sea inaceptable.

**Alta solubilidad:** si el volumen requerido para solubilizar la dosis mayor; es menor o igual a 250 mL.

**Baja solubilidad:** si el volumen requerido para solubilizar la dosis mayor; es mayor de 250 mL.

#### 1.2.1.3.2 Solubilidad

La solubilidad es la capacidad de un soluto de formar una solución en otro componente, entendiéndose solución como la formación de una fase homogénea, ya sea líquida, sólida o gaseosa, en la que sus componentes están uniformemente distribuidos en la mezcla. [14]

Dicho de otra forma, la solubilidad es la cantidad de un soluto que se encuentra en solución saturada en un disolvente determinado a una temperatura dada.

Los estudios de solubilidad usualmente incluyen la determinación de pKa, influencia o efecto de la temperatura y del pH del medio, identificación de productos de solubilidad, mecanismo de solubilización y velocidad de disolución. Cuando se desarrollan formas farmacéuticas sólidas, la solubilidad del principio activo es útil para casos muy específicos.

Su determinación es importante para la clasificación biofarmacéutica, la cual nos es útil para identificar si es la absorción o la solubilidad el paso limitante para que el fármaco llegue al sitio de acción.

#### 1.2.1.3.3 Disolución

Un fármaco administrado como sólido debe disolverse en los fluidos corporales antes de ser absorbido y ejercer su efecto terapéutico; cuando el proceso de disolución del principio activo presenta una cinética lenta y en cambio el proceso de absorción es rápido, se dice que la disolución es un factor que limita la biodisponibilidad del fármaco en el organismo. [19]

La modificación en las propiedades del principio activo representa un impacto mayor sobre su velocidad de disolución. Una disminución en el tamaño de partícula incrementa el área superficial y con esto la velocidad de disolución, aunque no siempre las partículas más finas se disuelven más rápido porque también aumenta la interacción entre las partículas formando aglomerados y disminuyendo el área que entra en contacto con el medio de disolución. También el estado cristalino de la molécula determina su velocidad de disolución; está reportado que un polimorfo metaestable presenta mayor solubilidad y velocidad de disolución que la forma más estable; sin embargo no hay que perder de vista que esta forma metaestable tenderá a cambiar a la forma más estable por modificaciones en la temperatura, humedad, etc. [20]

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

#### 1.2.1.3.4 Disolución intrínseca

La velocidad de disolución intrínseca se define como la velocidad de disolución de sustancias puras bajo la condición de área superficial constante. [42]

La velocidad de disolución intrínseca es característica de cada compuesto en un disolvente determinado y a condiciones experimentales fijas. Se expresa en  $\text{mg}/\text{min}/\text{cm}^2$ . Valores menores a  $0.1 \text{ mg}/\text{min}/\text{cm}^2$  representan una velocidad de disolución limitada mientras que mayores a  $1 \text{ mg}/\text{min}/\text{cm}^2$  no presentan problemas de disolución. [42]

#### 1.2.1.3.5 Área Superficial

El área superficial es la medida del área total de la partícula considerando las irregularidades y rugosidad de la superficie. Se reporta como superficie específica en unidades de área por unidad de peso o área por unidad de volumen. Este parámetro influye en aspectos como estabilidad química, fenómenos de adsorción, disolución, y biodisponibilidad del fármaco así como en el flujo del polvo que se ve afectado por fenómenos de adherencia y cohesividad. [26]

Frecuentemente las interacciones de los componentes en una formulación dependen del tamaño de partícula, y más específicamente, del área superficial de ésta. Las partículas más finas de un polvo tendrán mayor número de sitios de contacto y por lo tanto mayor potencial de interacción.

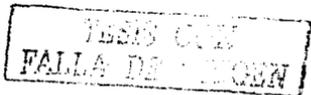
Se ha reportado [26] que las propiedades de lubricación se correlacionan mejor con el área superficial del lubricante más que con la cantidad empleada. En la medida en que el tamaño del gránulo disminuye, la formulación requiere mayor porcentaje de lubricante que evite un aumento en las interacciones entre las propias partículas y entre las partículas y el metal.

Los métodos más usados en la determinación del área superficial son:

a) *Adsorción*. Se basa en la medición de la cantidad de gas inerte que es adsorbido por las partículas del material de prueba gracias a la acción de fuerzas intermoleculares débiles, como las fuerzas de Van der Waals. La cantidad adsorbida corresponde a las moléculas necesarias para que se forme una monocapa bajo ciertas condiciones de presión parcial del gas y la temperatura en el sistema. [30]

Entre los métodos comúnmente empleados para realizar la prueba encontramos la gravimetría, el método volumétrico y de flujo continuo. La BP 2000 y USP 25 contemplan entre sus métodos de análisis el método de flujo continuo o dinámico y el método volumétrico. [27, 30]

b) *Permeabilidad al aire*. Para este método se considera que el área superficial del polvo es la principal resistencia al flujo de un fluido a través de un lecho de polvo compactado. Entre mayor es el área superficial por gramo de polvo, mayor será la resistencia al flujo, en este caso, del aire. Así, la permeabilidad del fluido es inversamente proporcional a la superficie específica. [27]



#### **1.2.1.4 Pruebas de aceptabilidad**

Generalmente la preformulación inicia con la descripción de las propiedades organolépticas del fármaco.

Las propiedades organolépticas iniciales de excipientes y del principio activo determinan las características organolépticas finales del producto, afectando básicamente aspectos en la aceptación del medicamento por parte del paciente y el médico. Estas características iniciales guían las estrategias para modificar estas cualidades en el producto final.

En la mayoría de las ocasiones, no es necesario hacer una evaluación muy extensa en la etapa de preformulación con respecto a las propiedades organolépticas de la materia prima; basta con la descripción macroscópica y subjetiva de estas propiedades.

##### ***1.2.1.4.1 Sabor:***

El sabor es una característica importante de considerar porque puede convertirse en una propiedad crítica para la factibilidad y éxito del producto; especialmente para medicamentos destinados a administración oral, el sabor determina la selección de excipientes y método de fabricación para enmascarar sabores indeseables [17].

Para evaluar la mejora del sabor o diferencias en la textura se realiza un análisis sensorial. En este estudio se cuenta con un panelista entrenados que pueden identificar las diferencias de la propiedad evaluada sobre las distintas muestras; los panelistas no deben estar influenciados por sus propias preferencias. [50]

##### ***1.2.1.4.2 Color:***

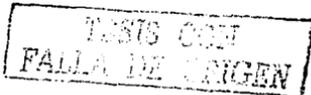
La percepción del color depende de las condiciones del entorno por lo que es conveniente que las determinaciones se realicen bajo una iluminación difusa y uniforme que reduzca la presencia de sombras al mínimo. Pueden emplearse patrones de colores pero su inconveniente es que pueden variar en un sin fin de tonalidades. Para mediciones más precisas se cuenta con métodos espectrofotométricos y de difracción de la luz aplicados a la medición del color. [51]

##### ***1.2.1.4.3 Olor:***

El olor también puede ser cuantificado y las técnicas cromatográficas son especialmente útiles, como la cromatografía de gases que incluso permitiría identificar la sustancia volátil que imparte el olor a la mezcla o polvo.

#### **1.2.1.5 Pruebas de preformulación para tabletas efervescentes**

De las pruebas de preformulación, las que se consideran necesarias para el desarrollo de tabletas efervescentes se mencionan en la tabla No. 2:



**TABLA No. 2**

<b>Tipo</b>	<b>Prueba</b>
<b>Identidad</b>	Espectros UV, IR, RMN, Masas
	Solubilidad en agua
<b>Pureza</b>	Sustancias relacionadas
	Identificación de impurezas
	Productos de degradación
	Punto de fusión
<b>Aceptabilidad</b>	Color
	Olor
	Sabor
	Apariencia
<b>Estabilidad química</b>	Estabilidad en estado sólido
	Estabilidad en solución
	Humedad de equilibrio
	Polimorfos
	Cristalinidad
	Compatibilidad P.A. - excipiente
<b>Estabilidad fisicoquímica</b>	Hidrólisis
	Humedad de equilibrio
	Polimorfos
	Compatibilidad P.A. - excipiente
<b>Procesabilidad</b>	Tamaño de partícula
	Reología
	Adhesividad
	Compactabilidad
	Polimorfismo
	Humedad de equilibrio
<b>Desempeño biológico</b>	Clasificación
	biofarmacéutica
	Tamaño de partícula
	Polimorfismo

TRABAJOS COMPLETADOS  
FALLA EN EL DISEÑO

## 1.2.2 FORMULACION

El diseño y formulación de una forma farmacéutica requiere de la consideración de las características físicas, químicas y biológicas del ( os ) principio ( s ) activo ( s ) así como de los excipientes a emplearse en la fabricación del producto. El principio activo y los excipientes empleados en la fórmula final del producto deben ser compatibles para producir un medicamento estable, eficaz, atractivo, fácil de administrar y seguro.

En esta etapa, se evalúan varias formulaciones iniciales del producto siendo posteriormente examinado para las características deseadas, por ejemplo: perfil de liberación, biodisponibilidad, efectividad clínica, aceptabilidad, procesabilidad, etc. La fórmula que mejor cumple con las características deseadas para el producto se selecciona y representa la fórmula maestra. Cada lote fabricado subsecuentemente debe cumplir con las especificaciones establecidas en la fórmula maestra.

En la etapa de formulación, los investigadores emplean comúnmente el conocimiento adquirido a través de la experiencia con otros fármacos químicamente similares así como de diversas disciplinas como física, química, ciencias farmacéuticas y biológicas. [ 49 ]

La etapa de formulación incluye la selección de componentes y proporción de éstos así como de las características especiales necesarias de los excipientes, en el caso específico de tabletas es necesario considerar los siguientes tipos de excipientes:

- **Diluentes:** Son comúnmente adicionados para incrementar el volumen y peso de la fórmula, ayudan al flujo y compactación del producto.
- **Aglutinantes:** Mejoran o favorecen la adhesión y cohesividad del ( los ) principio ( s ) activo ( s ) y excipientes de la fórmula
- **Lubricantes:** Reducen la fricción y adherencia de la tableta a las paredes de la matriz y caras de los punzones, reducen la fricción entre la tableta y las paredes de la matriz en la compresión y eyección.
- **Antiadherentes:** Reducen la fricción y adherencia de la mezcla de polvos a las paredes de la matriz y caras de los punzones.
- **Deslizante:** Reducen la fricción entre las partículas mejorando su flujo y evitando la adherencia entre ellas, mejoran el flujo del producto.
- **Desintegrantes:** Ayudan a la desintegración de la tableta en medio acuoso.

### *1.2.2.1 Selección de componentes*

Para realizar la adecuada selección de componentes, es necesario considerar las siguientes características del fármaco así como de los excipientes ( tabla No. 3 ) para obtener una fórmula adecuada que cumpla con las especificaciones requeridas.

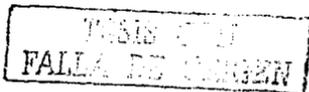


TABLA No. 3

Características	Principio Activo	Excipientes
Estabilidad física y química ( intrínseca e interacciones )	X	X
Reología y granulometría	X	X
Solubilidad / permeabilidad	X	
Polimorfismo	X	
Adhesividad	X	X
Compactabilidad	X	X
% en la composición total	X	X
Humedad de equilibrio	X	X
Costo		X

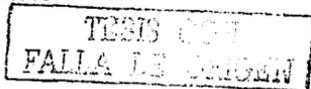
Al considerar las características del fármaco y de los excipientes anteriormente mencionadas, obtendremos una fórmula estable, procesable, reproducible, que cumple con las características de desempeño biológico y que sea aceptada por el médico y el paciente.

#### 1.2.2.2 Funciones de los excipientes

Los excipientes, tienen funciones específicas en la estabilidad química y física, en la procesabilidad, en el desempeño biológico y en la aceptación del producto:

##### a) En la estabilidad química y física:

Con la adecuada selección de los excipientes, obtenemos la humedad de equilibrio requerida por el producto para que éste sea estable, además que los componentes seleccionados deben ser compatibles con el principio activo.



**b) En la procesabilidad del producto:**

Con excipientes como lubricantes, deslizantes, antiadherentes, y aquellos que favorecen al flujo y compactabilidad del producto por sus características de tamaño y forma de partícula ( excipientes para compresión directa ), logramos que el producto pueda ser fabricado evitando diversos problemas durante el proceso.

**c) En el desempeño biológico:**

Excipientes como desintegrantes y tensoactivos contribuyen a que el principio activo sea liberado de la tableta y pueda solubilizarse para que se logre el efecto terapéutico deseado.

**d) En la aceptación por el paciente:**

Los saborizantes, edulcorantes, colorantes, recubrimiento, brindan al producto las características organolépticas necesarias para que tenga una aceptación adecuada por parte del paciente y médico.

### **1.2.2.3 Polimorfismo**

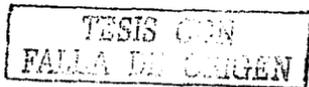
De las características mencionadas anteriormente, el polimorfismo es importante considerarlo ya que puede cambiar propiedades físicas, químicas, fisicoquímicas y biológicas como:

- Velocidad de disolución
- Biodisponibilidad
- Estabilidad
- Punto de fusión
- Densidad
- Presión de vapor

Por ello, se debe considerar ( con base en la preformulación ) si el principio activo con el que trabajamos presenta polimorfismo, en caso afirmativo, se debe considerar lo siguiente:

- Número de polimorfos
- Estabilidad química de cada forma polimórfica
- Mecanismo y cinética de interconversión
- Mecanismo de estabilización de la forma metaestable
- Solubilidad relativa de cada forma polimórfica

Con los datos anteriores, podemos definir el polimorfo adecuado para la fórmula y posteriormente controlar que el producto sea siempre fabricado con el mismo polimorfo y en las mismas condiciones de proceso.



El polimorfismo, puede ser inducido por medio de dos formas:

*e) En la síntesis del fármaco:*

Factores como: temperatura de cristalización, tipo de disolvente, molienda, velocidad de agitación, presencia de impurezas, entre otros, contribuyen a la obtención de diferentes formas polimórficas.

*f) En la fabricación del medicamento:*

La granulación, secado, molienda, compresión, condiciones de almacenamiento son factores que inducen al cambio polimórfico durante el proceso de fabricación.

#### **1.2.2.4 Proceso de fabricación**

Por lo anterior, para seleccionar y diseñar el proceso de fabricación se considera la información obtenida en la preformulación y con ella se realizan las siguientes actividades puntuales:

- Seleccionar el método de fabricación más adecuado ( compresión directa, granulación seca o húmeda )
- Definir la secuencia de adición de componentes
- Definir condiciones de proceso
- Definir controles de proceso

#### **1.2.2.5 Definición de especificaciones:**

Para definir las especificaciones del producto nos basamos en la información obtenida en las etapas de preformulación y formulación. En el caso particular de tabletas las especificaciones que deben ser definidas son:

- Apariencia
- Desintegración
- Dureza
- Humedad residual

#### **1.2.2.6 Diseño experimental [ 55 ]**

Un experimento diseñado es una prueba o serie de pruebas en las cuales se inducen cambios deliberados en las variables de entrada de un proceso o sistema, de manera que sea posible observar e identificar las causas de los cambios en la respuesta de salida.

Es importante mencionar que en cualquier experimento, los resultados y conclusiones que pueden obtenerse dependen, en gran parte, de la forma en que los datos fueron recopilados.

Los métodos de diseño experimental tienen una amplia aplicación. Es posible considerar a la experimentación parte del proceso científico y una de las formas en las que se aprende acerca de la forma en que funcionan los sistemas o procesos.



Este aprendizaje se da a través de una serie de actividades en las cuales hacemos conjeturas acerca de un proceso, realizamos experimentos para generar datos a partir del proceso, y entonces usamos la información del experimento para establecer nuevas conjeturas, que llevan a realizar nuevos experimentos, y así sucesivamente.

El diseño estadístico de experimentos es el proceso de planear un experimento para obtener datos apropiados, que pueden ser analizados mediante métodos estadísticos, con objeto de producir conclusiones válidas y objetivas. La metodología estadística es el único enfoque objetivo para analizar un problema que involucre datos sujetos a errores experimentales.

En cualquier problema experimental se distinguen dos aspectos fundamentales: el diseño del experimento y el análisis estadístico de los datos; estos dos factores están estrechamente relacionados, ya que el método de análisis depende directamente del diseño empleado.

Las directrices para el diseño de experimentos son:

1. Comprensión y planteamiento del problema.

Un planteamiento claro del problema contribuye en forma importante a un mejor conocimiento del fenómeno y de la solución final del problema.

2. Elección de factores y niveles.

El experimentador debe elegir los factores que variarán en el experimento, los intervalos de dicha variación y los niveles específicos a los cuales se hará el experimento. También debe considerarse la forma en que se controlarán estos factores para mantenerlos en los valores deseados y como se les medirá.

3. Selección de la variable de respuesta.

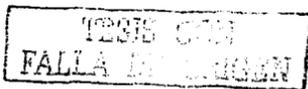
Al seleccionar la respuesta o variable dependiente, el experimentador debe estar seguro de que la respuesta que se va a medir realmente proporcione información útil acerca del proceso de estudio.

4. Elección del diseño experimental.

Si los pasos anteriores se han seguido de la manera adecuada y correcta, este paso es relativamente fácil. Para elegir el diseño es necesario considerar el tamaño de muestral (número de repeticiones), seleccionar un orden adecuado para los ensayos experimentales y determinar si hay implicado bloqueo u otras restricciones de aleatorización.

5. Realización del experimento.

Cuando se realiza el experimento, es vital vigilar el proceso cuidadosamente para asegurar que todo se haga conforme a lo planeado. En esta fase, los errores en el procedimiento suelen anular la validez experimental. La planeación integral es decisiva para el proceso.



## 6. Análisis de resultados

Deben emplearse métodos estadísticos para analizar los datos, de modo que los resultados y conclusiones sean objetivos más que apreciativos.

## 7. Conclusiones y recomendaciones

Una vez que se han analizado los datos, el experimentador debe extraer conclusiones prácticas de los resultados y recomendar un curso de acción.

Un factor importante es el uso del conocimiento no estadístico del problema: generalmente los investigadores conocen a fondo su campo de especialidad. En algunos campos puede utilizarse una gran cantidad de teoría para explicar las relaciones que hay entre los factores y las respuestas. Este tipo de conocimiento no estadístico es invaluable al elegir los factores y sus niveles, al decidir el número de réplicas que deben realizarse, al analizar los resultados, etc. La estadística no puede sustituir estos aspectos.

### **1.2.3 ESTABILIDAD**

Los estudios de estabilidad en los medicamentos, en general tienen como finalidad comprobar la constancia en el contenido de principio(s) activo(s) y confirmar la ausencia de cambios en la presentación de las formas farmacéuticas durante su almacenamiento y transporte en un empaque y condiciones de almacenamiento determinadas por un periodo de tiempo establecido. [34]

Existen diversas razones para realizar un estudio de estabilidad:

La primera razón es sanitaria: El hecho de que un fármaco sea inocuo, no significa necesariamente que sus productos de degradación también lo sean; además de lo anterior aún cuando los productos de degradación no fueran tóxicos la concentración del fármaco es menor a la dosis terapéutica.

En segundo lugar, existe una razón legal, que exige que todos los medicamentos cumplan con las condiciones de identidad, efectividad, potencia, pureza e inocuidad durante el periodo que se encuentran en el mercado hasta el momento de ser usados.

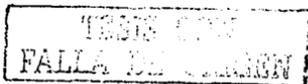
Finalmente existen razones económicas: un medicamento que no cumple con los requisitos de aceptabilidad por parte del médico y/o paciente no representa una promoción adecuada para el producto.

#### *1.2.3.1 Efectos adversos potenciales de inestabilidad en productos farmacéuticos [ 54 ]*

Son muchos los mecanismos por los que un producto puede degradarse, con ello pueden ocurrir una amplia gama de efectos adversos.

##### *1.2.3.1.1 Pérdida de actividad*

La pérdida del fármaco es el aspecto más importante en un estudio de estabilidad de la mayoría de los productos farmacéuticos.



En general se considera que cualquier producto que contiene menos del 90 % de la cantidad de activo indicada en el marbete, tiene una calidad inaceptable.

#### **1.2.3.1.2 Incremento en la concentración del activo**

Se presenta principalmente en formas farmacéuticas líquidas y semisólidas. La pérdida del vehículo puede resultar en un incremento de la concentración del activo.

#### **1.2.3.1.3 Alteración en la biodisponibilidad**

Si la velocidad de absorción que caracteriza al producto cambia durante el almacenamiento, nos enfrentamos a un problema de estabilidad. En particular, si los resultados de la disolución muestran cambios significativos con el tiempo, puede haber modificación relevante de la biodisponibilidad o bioequivalencia.

#### **1.2.3.1.4 Pérdida de uniformidad de contenido**

Se presenta principalmente en suspensiones quienes pierden uniformidad de contenido con el paso del tiempo. Por ello, es importante incluir en el protocolo de estabilidad las pruebas de redispersión o volumen de sedimentación.

#### **1.2.3.1.5 Pérdida de elegancia y aceptabilidad**

Puede ocurrir que el producto a causa de su inestabilidad cambie características organolépticas que le resten elegancia y aceptabilidad por parte del paciente.

#### **1.2.3.1.6 Formación de productos de degradación tóxicos**

Si el fármaco al degradarse forma productos de degradación tóxicos, requiere de especial atención en la cuantificación de estos durante su caducidad.

#### **1.2.3.1.7 Pérdida de la integridad del empaque**

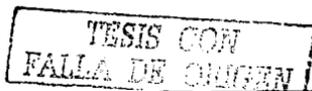
Cambios en la integridad del empaque durante el almacenamiento o distribución del producto, pueden ocurrir, por ello se recomienda realizar pruebas específicas al material de empaque durante la estabilidad.

#### **1.2.3.1.8 Modificación de cualquier factor de relevancia**

Si cualquier cambio dependiente del tiempo o cualquier atributo funcionalmente relevante del producto afecta a la seguridad, eficacia, aceptabilidad o uso del medicamento, se debe monitorear si existe cambio durante la estabilidad.

#### **1.2.3.2 Factores que afectan la estabilidad del producto**

Los factores que pueden alterar un producto con el tiempo son: temperatura, radiaciones, humedad, oxígeno, presión, solventes, cambios de pH, interacciones, contaminación microbiana, etc. Todos los métodos para estudiar la estabilidad deben considerar estos factores.



Generalmente, los procesos de degradación son reacciones químicas que consumen energía y que pueden acelerarse por aumento de la temperatura. La mayoría de los métodos de estabilidad acelerada consideran este factor y se fundamentan en mediciones de velocidad de degradación a temperaturas superiores a la ambiente, para luego sacar inferencias de lo que sucedería a esta temperatura.

#### 1.2.3.3 Predicción de la estabilidad

Para la predicción de la estabilidad de un medicamento se emplean diversos métodos

1.2.3.3.1 La aplicación directa de la ecuación de Arrhenius. Relaciona cuantitativamente la velocidad de reacción y la temperatura.

1.2.3.3.2 La tabla de estabildades, es valiosa para la predicción aproximada de los periodos útiles, incluso con un solo dato cinético. El método está basado en una representación nomográfica de la ecuación de Arrhenius, que relaciona la estabilidad a temperatura ambiente con datos de degradación a dos temperaturas más elevadas.

1.2.3.3.3 Método del coeficiente de temperatura, el coeficiente de temperatura  $Q_{10}$  se define como el cociente entre la velocidad de reacción a cierta temperatura y la velocidad de reacción a una temperatura  $10^{\circ}\text{C}$  inferior. Por cálculos sucesivos se puede llegar a obtener la velocidad de reacción a la temperatura deseada y, en consecuencia el  $t_{90}$  a  $25^{\circ}\text{C}$ .

#### 1.2.3.4 Tipos de estudio de estabilidad

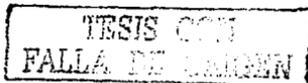
Existen dos tipos de estudio de estabilidad:

a) *Estudios preliminares*: con estos se pretende determinar cuales son los principales factores que afectan el contenido del fármaco, la toxicidad, la efectividad así como los caracteres farmacotécnicos y organolépticos, para ello se realiza lo siguiente:

1. Revisión bibliográfica exhaustiva de la estabilidad del fármaco puro y en combinaciones.
2. Sometimiento del fármaco a condiciones extremas de temperatura luz, humedad, oxígeno, etc
3. Predeterminación de la cinética de degradación.

Consiste en el seguimiento de la estabilidad física ( y en su caso química ) de las formulaciones tentativas, a condiciones aceleradas, por un tiempo determinado.

b) *Estudios Definitivos*: en este tipo de estudio se analiza el comportamiento del medicamento en su envase definitivo frente a distintos factores de temperatura y humedad relativa que lo afectan [47].



### 1.2.3.5 Mecanismos de degradación

Cualquier investigación con respecto a estabilidad debe comenzar con el examen de la estructura química, que provee algunas indicaciones de la reactividad química por la presencia de grupos funcionales característicos. En general, los sólidos pueden degradarse como resultado de solvólisis, oxidación, fotólisis y pirólisis.

Teniendo en cuenta las posibles reacciones luego del análisis de la estructura química, se puede diseñar el estudio de estabilidad eligiendo las condiciones de estrés que permitan comprobar o retar dichas sospechas. [14]

También conviene considerar el estado cristalino del sólido; como regla general un material amorfo es menos estable que su cristal correspondiente. [14]

Los mecanismos de degradación en el estado sólido son difíciles de elucidar; conocer el mecanismo exacto de degradación es útil pero no es el objetivo de los estudios de estabilidad más bien están encaminados a identificar aquellos factores que pueden causar un cambio químico o físico que comprometa la identidad de las sustancias o el producto mismo. [14]

### 1.2.3.6 La humedad en la estabilidad

La humedad en las formas farmacéuticas sólidas, es una de las principales causas de inestabilidad.

Es sabido que los fármacos en solución usualmente se descomponen por hidrólisis, por ejemplo la aspirina presenta esta descomposición de acuerdo con la siguiente reacción:



La velocidad de descomposición es proporcional a la concentración de aspirina y del agua. La ecuación de velocidad es:

$$dC / dt = -k_2 [A] [H_2O] = k_1 [A]$$

$$k_1 = k_2 [H_2O]$$

donde:

[A] = Concentración de aspirina

$k_1$  = Constante de velocidad de pseudo primer orden

Todas las formas sólidas contienen cierta cantidad de agua la cual actúa como "medio de solución" y la descomposición usualmente ocurre en ésta fase acuosa. Se asume que la concentración de fármaco en la capa acuosa es la concentración de saturación; a cada tiempo una molécula se descompone en la capa acuosa y esta es reemplazada por una que se disuelve, entonces la capa acuosa siempre se encuentra saturada de fármaco [48].



### 1.2.3.7 Normatividad [ 53 ]

En la Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-1993 referente a la estabilidad de medicamentos, se dice que el objetivo de los estudios de estabilidad es proveer evidencia documentada de cómo las características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas del medicamento, varían con el tiempo bajo la influencia de factores ambientales tales como: temperatura, humedad y luz; y establecer las condiciones de almacenamiento adecuadas y el periodo de caducidad. En esta NOM, se entiende por:

- a) Estabilidad: Es la propiedad de un medicamento contenido en un envase de determinado material para mantener durante el tiempo de almacenamiento y uso las características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas entre los límites especificados.
- b) Estudios de estabilidad: pruebas que se efectúan a un medicamento para determinar el periodo de caducidad y las condiciones de almacenamiento en que sus características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas permanecen dentro de límites especificados, bajo la influencia de diversos factores ambientales como temperatura, humedad y luz.
- c) Estabilidad acelerada: estudios diseñados para incrementar la velocidad de degradación química y/o biológica o el cambio físico de un medicamento, por medio del empleo de condiciones exageradas de almacenamiento.
- d) Estudio de estabilidad a largo plazo (tiempo real): son aquellos en los que se evalúan las características físicas, químicas, fisicoquímicas, biológicas o microbiológicas del medicamento durante el periodo de caducidad bajo condiciones de almacenamiento normales o particulares.

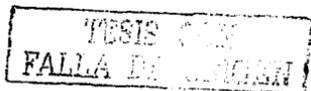
En cuanto a las condiciones específicas, se establece lo siguiente:

a) En estudios de estabilidad acelerada se deben llevar a cabo en tres lotes piloto y/o de producción en un periodo de tres meses para medicamentos con fármacos conocidos y seis meses para medicamentos con fármacos nuevos a  $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  con  $75\% \pm 5\%$  de humedad relativa y a  $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  analizados al inicio, 30, 60 y 90 días para los primeros, y al inicio 30, 60, 90 y 180 días para medicamentos con fármacos nuevos. Se debe indicar el tipo y composición del envase primario.

b) En estudios de estabilidad a largo plazo se deben llevar a cabo en tres lotes piloto o de producción en las condiciones de temperatura ( $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ) y/o particulares por un periodo mínimo de 24 meses para confirmar la fecha de caducidad tentativa.

El estudio de estabilidad de tabletas debe incluir la evaluación de los siguientes parámetros:

Concentración del fármaco, características organolépticas, desintegración y / o disolución, humedad cuando proceda.



## **CAPITULO 2**

# **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y OBJETIVOS**

## CAPÍTULO 2

### PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y OBJETIVOS

#### 2.1 Planteamiento del problema

El ácido acetilsalicílico o aspirina es uno de los productos más recomendados como analgésico, antipirético y anti-inflamatorio, además de ser uno de los más vendidos en el mundo.

Cada año, más de 18,000 toneladas de aspirina son producidos tan sólo en EUA, lo que representa el consumo de casi 300 tabletas al año por persona.

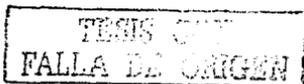
Debido a lo anterior y por razones comerciales y estratégicas de la Empresa, se decidió realizar el desarrollo de tabletas efervescentes de ácido acetilsalicílico para satisfacer la demanda de dicho producto en el mercado.

#### 2.2 Objetivo general:

Obtener una fórmula para tabletas efervescentes de ácido acetilsalicílico estable fisicoquímicamente, que cumpla con las especificaciones de la FEUM 7ª. Ed, así como el proceso de fabricación correspondiente considerando las posibilidades tecnológicas de la empresa.

#### 2.3 Objetivos específicos:

- 2.3.1 Realizar la fase de preformulación que incluye: estabilidad (química, física y microbiológica), procesabilidad, desempeño biológico, aceptabilidad por el paciente
- 2.3.2 Realizar la fase de formulación considerando los resultados obtenidos en la etapa de preformulación.
- 2.3.3 Realizar la estabilidad acelerada del producto desarrollado.
- 2.3.4 Diseñar el proceso de fabricación para el producto considerando las posibilidades tecnológicas de la empresa y características del producto.



**CAPITULO 3**

**METODOLOGIA**

## CAPÍTULO 3 METODOLOGIA

El ácido acetilsalicílico es una molécula conocida por lo que la metodología a seguir debe enfocarse en éste sentido.

Para el desarrollo de medicamentos a partir de fármacos ya conocidos, una etapa importante del trabajo se basa en la investigación bibliográfica realizada.

Se recopila el mayor número de información acerca de las características físicas, químicas y funcionales del principio activo lo que servirá para prever el comportamiento de éste en un proceso, las condiciones de manipulación y almacenamiento así como decidir que tipo de excipientes se requieren o las características del material de empaque necesarias. Lo anterior ahorra tiempo y abate el costo del desarrollo ya que se evita realizar pruebas ya reportadas.

### **3.1 Investigación bibliográfica**

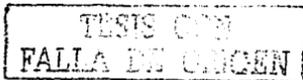
#### **3.1.1 Desarrollo de la metodología:**

##### **3.1.1.1 Material y equipo**

- Material de consulta:
- Literatura especializada.
- Bases de datos especializadas.

##### **3.1.1.2 Descripción de la metodología**

3.1.1.2.1 Consultar en fuentes bibliográficas oficiales y no oficiales características como: nombre químico y sinónimos, propiedades farmacológicas, descripción, punto de fusión, solubilidad, permeabilidad, pKa, polimorfismo, estabilidad en diferentes condiciones ( pH , luz, humedad, etc ), cuidados y precauciones en su manejo, incompatibilidades reportadas, reología, higroscopicidad, humedad de equilibrio, espectros ( UV, masas, IR, DSC, etc ), estudios de disolución, y demás información disponible para prever el comportamiento del principio activo en un proceso, las condiciones de manipulación y almacenamiento así como para seleccionar los excipientes necesarios o las características del material de empaque requeridas.



Fuentes Oficiales	Fuentes no oficiales
1. Code of Federal Register (CFR )	1. Revistas como: Journal of Pharmaceutical Sciences, Drug Development and Industrial Pharmacy, Pharmaceutical Technology, Termochimica Acta, etc.
2. Farmacopeas	2. Patentes
3. Ley General de Salud	3. Información técnica
4. Federal Register	4. Libros de tecnología farmacéutica
5. Diario oficial de la federación	5. Internet
6. Gulas FDA	
7. Approved Drug Products ( Orange Book )	

3.1.1.2.2 Consultar en ensayos oficiales los aspectos analíticos de identificación y pureza pero se deberá generar aquella información específica que sirva para diseñar la forma farmacéutica con las especificaciones finales deseadas.

3.1.1.2.3 Registrar la información obtenida en el formato correspondiente.

### 3.2 *Preformulación*

#### 3.2.1 Estabilidad

##### 3.2.1.1 En estado sólido

3.2.1.1.1 Evaluación del ácido acetilsalicílico en diferentes condiciones de temperatura y humedad relativa así como en diferentes condiciones de humedad relativa a temperatura constante.

##### 3.2.1.1.1 Desarrollo de la metodología

#### 1.0 Material y equipo

##### 1.1 Material

- Ácido acetilsalicílico 1020 USP

TESIS CON  
FALLA DE CUBRIR

## 1.2 Equipo

- Cajas de Petri
- Balanza electrónica con precisión de 0.01 g Sartorius BP 4100S
- Espátulas de acero inoxidable
- Papel glasinne
- Cámaras climáticas

## 1.3 Descripción de la metodología

- 1.3.1 En la balanza electrónica, colocar la caja de Petri vacía y tararla.
- 1.3.2 Pesar con exactitud y precisión 20 g de ácido acetilsalicílico por duplicado.
- 1.3.3 Colocar ambas cajas de Petri en la cámara climática de condición 25°C / 30% HR.
- 1.3.4 Registrar las características iniciales de la muestra así como la fecha de inicio del estudio.
- 1.3.5 Evaluar semanalmente la muestra con el método validado por HPLC, durante tres meses.
- 1.3.6 Registrar los resultados en el formato correspondiente.
- 1.3.7 Realizar las actividades descritas en los pasos 1.3.1 al 1.3.6 para las siguientes condiciones de estudio:

Estudio No. 1
30°C / 60 % HR
40°C / 75 % HR

Estudio No. 2
Temperatura de estudio: 25°C
30% HR
45% HR
60% HR
90% HR

### **3.2.1.1.2 Evaluación de Principio Activo - Excipiente ( combinaciones binarias 1 : 1 )**

#### **1. Desarrollo de la metodología**

##### **1.1 Material y equipo**

###### **1.1.1 Material**

- **Acido acetilsalicílico 1020 USP**
- **Excipientes: A, B, C, D, E, F, G, H, I, J.**

###### **1.1.2 Equipo**

- **Cajas de Petri**
- **Balanza electrónica con precisión de 0.01 g Sartorius BP 4100S**
- **Espátulas de acero inoxidable**
- **Papel giasinne**
- **Cámaras climáticas**

#### **1.2 Descripción de la metodología**

**1.2.1 En la balanza electrónica pesar con exactitud 10 g de ácido acetilsalicílico.**

**1.2.2 Colocar el principio activo en la caja de Petri.**

**1.2.3 Pesar con exactitud y precisión 10 g del excipiente A y colocarlo en la caja de Petri junto con el AAS.**

**1.2.4 Realizar los pasos 1.2.15 al 1.2.17 por duplicado y colocar ambas cajas de Petri en la cámara climática de condición 25°C / 30% HR.**

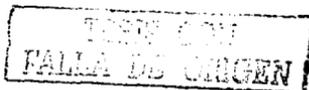
**1.2.5 Registrar las características iniciales de la muestra así como la fecha de inicio del estudio.**

**1.2.6 Evaluar semanalmente la muestra con el método validado por HPLC, durante tres meses.**

**1.2.7 Registrar los resultados en el formato correspondiente.**

**1.2.8 Realizar las actividades descritas en los pasos 1.2.15 al 1.2.21 para los excipientes B, C, D, E, F, G, H, I, J para las siguientes condiciones de estudio:**

- **30°C / 60 % HR**
- **40°C / 75 % HR**



### 3.2.1.1.3 Procesabilidad

#### 3.2.1.1.3.1 Reología

##### a ) Ángulo de reposo

###### 1.0 Medidas de seguridad

- Controlar la humedad relativa del área empleando un deshumificador.

###### 1.1 Material y equipo

###### 1.1.1 Material

- Acido acetilsalicílico 1020 USP

###### 1.1.2 Equipo

- Embudo de vidrio de tallo corto
- Soporte universal con anillo
- Regla
- Papel craft
- Papel parafilm
- Balanza electrónica con precisión de 0.01 g Sartorius BP 4100S

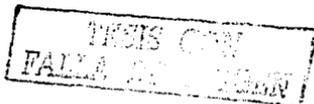
###### 1.2 Descripción de la metodología

1.2.1 Colocar un embudo de vidrio sobre el anillo del soporte universal, de tal manera que quede fijo y el borde inferior del embudo esté a una distancia de 10 cm con respecto a la superficie de la mesa. Colocar un tapón de plástico de diámetro conocido sobre la mesa para recibir los polvos.

1.2.2 Obstruir el borde inferior del embudo con papel parafilm y adicionar 50 g de polvos, retirar el papel parafilm.

1.2.3 Determinar la altura del lecho de polvos sobre el tapón de hule.

1.2.4 Efectuar un duplicado de la prueba y calcular el ángulo de reposo con la siguiente fórmula:



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

D

Donde:

AR = Ángulo de reposo

h = Altura del lecho de polvos

D = Diámetro del tapón de hule.

1.2.5 Interpretar el resultado de acuerdo a los parámetros de la siguiente tabla.

Relación entre el ángulo de reposo y el flujo del polvo	
Ángulo de reposo (θ)	Flujo
< 25	Excelente
25-30	Buena
30-40	Aceptable
> 40	Pobre

1.2.6 Registrar los resultados en el Formato correspondiente para "Caracterización de Polvos".

### 3.2.1.1.3.2 Índice de compresibilidad

#### 1.0 Medidas de seguridad

- Controlar la humedad relativa del área empleando un deshumificador.

TRABAJOS  
FALLA DE ORIGEN

## 1.1 Material y equipo

### 1.1.1 Material

- Acido acetilsalicílico 1020 USP

### 1.1.2 Equipo

- Papel craft
- Papel parafilm
- Balanza electrónica con precisión de 0.01 g Sartorius BP 4100S
- Compactador de polvo Tap-density Erweka

## 1.2 Descripción de la metodología

### 1.2.1 Determinar para ello la densidad aparente y compactada del principio activo.

### 1.2.2 *Determinación de la Densidad Aparente y la Densidad compactada.*

1.2.2.1 Preparar el equipo Tap - density para la prueba de acuerdo con las instrucciones de operación correspondiente.

1.2.2.2 Pesar una probeta de vidrio vacía de 25 ml y registrar el peso en el formato correspondiente.

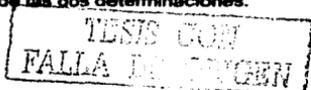
1.2.2.3 Adicionar la muestra de polvos o granulado a analizar hasta la marca de los 25 ml y pesar la probeta con muestra, calcular la cantidad de muestra por diferencia de peso y registrar en el formato correspondiente. Tapar la boca de la probeta con papel parafilm. Registrar el peso y volumen ocupado de la muestra en la probeta graduada y registrar los datos en el formato 1.

1.2.2.4 Colocar la probeta en el equipo y programarlo a ciclos de 50 golpes; iniciar el funcionamiento del equipo de acuerdo con las instrucciones de operación correspondientes.

1.2.2.5 Tomar el volumen a 0, 25, 50, 100, 150, 200, 250 y 300 golpes.

Nota:

Efectuar la prueba por duplicado y calcular el promedio de las dos determinaciones.



1.2.2.6 Si los datos de las dos determinaciones no coinciden efectuar una tercera determinación.

1.2.2.7 Efectuar el cálculo de Índice de Carr (I.C.) con la siguiente fórmula:

$$I.C. = \frac{D_c - D_a}{D_c} \times 100$$

Donde:

Dc = Densidad compactada

Da = Densidad aparente

1.2.2.8 Interpretar los resultados de acuerdo a los parámetros de la siguiente tabla:

*Índice de Carr*

IC %	Flujo
5 - 15	Excelente
12 - 16	Bueno
18 - 21	Pasable
23 - 35	Pobre
33 - 38	Muy pobre
> 40	Muy muy pobre

### 3.2.1.1.3.3 Velocidad de flujo

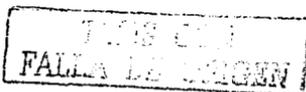
#### 1.0 Medidas de seguridad

- Controlar la humedad relativa del área empleando un deshumificador.

#### 1.1 Material y equipo

##### 1.1.1 Material

- Acido acetilsalicílico 1020 USP



### 1.1.2 Equipo

- Embudo de vidrio de tallo corto
- Soporte universal con anillo
- Regla
- Papel craft
- Papel parafilm
- Balanza electrónica con precisión de 0.01 g Sartorius BP 4100S
- Cronómetro

### 1.2 Descripción de la metodología

1.2.1 Efectuar simultáneamente con la prueba de ángulo de reposo.

1.2.2 Tomar el tiempo desde que se retira el papel parafilm hasta que salen las últimas partículas de polvo.

1.2.3 Anotar el tiempo que tarda en desplazarse completamente el lecho de polvos a través del embudo.

1.2.4 Efectuar el cálculo en g/seg con la siguiente fórmula:

$$V.F. = \frac{W}{t}$$

Donde:

V.F. = Volumen de flujo en gramos por segundo.

W = Peso de la muestra en gramos.

t = Tiempo en segundos.

1.2.5 Reportar los resultados en el formato correspondiente.

#### 3.2.1.1.3.4 Adhesividad

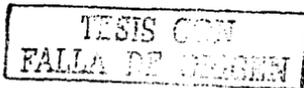
### 1.0 Medidas de seguridad

- Controlar la humedad relativa del área empleando un deshumificador.

### .1 Material y equipo

#### 1.1.1 Material

- Acido acetilsalicílico 1020 USP



### 1.1.2 Equipo

- Tableteadora Manesty BB3B
- Juego de punzones y matriz de 11 mm, redondos, planos sin ranura
- Espátula de acero inoxidable.

### 1.2 Descripción de la metodología

1.2.1 Colocar manualmente ácido acetilsalicílico en una matriz y con ayuda de una espátula eliminar el exceso de polvo, posteriormente accionar la tableteadora manualmente y compactar el principio activo, los punzones empleados tienen las siguientes dimensiones: 11.0 mm planos sin ranura.

1.2.2 Observar la adherencia del polvo a la matriz y caras de los punzones.

1.2.3 Realizar diluciones del principio activo con un excipiente de acuerdo a la siguiente tabla en caso de ser necesario:

Factor de dilución	Grado de adhesión	Consideraciones
1:0.5	No adhesivo	Sin problemas
1:1	Poco adhesivo	Evaluación de lubricantes y antiadherentes, proporciones, tiempos de mezclado, etc.
1:1.5		
1:2	Moderadamente adhesivo	Cambios en características del polvo: tamaño de partícula, humedad residual, etc.
1:2.5	Muy adhesivo	Serios problemas en la fabricación

1.2.4 Registrar los resultados en el formato correspondiente.

### 3.2.1.1.3.5 Compactabilidad

#### 1.0 Medidas de seguridad

- Controlar la humedad relativa del área empleando un deshumificador.

#### 1.1 Material y equipo

##### 1.1.1 Material

- Acido acetilsalicílico 1020 USP

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### 1.1.2 Equipo

- Tableteadora Manesty BB3B
- Juego de punzones y matriz de 11 mm, redondos, planos sin ranura
- Espátula de acero inoxidable.

### 1.2 Descripción de la metodología

1.1.2 Colocar manualmente ácido acetilsalicílico en una matriz y con ayuda de una espátula eliminar el exceso de polvo, posteriormente, accionar la tableteadora manualmente y compactar el principio activo, los punzones empleados tienen las siguientes dimensiones: 11.0 mm planos sin ranura.

1.1.3 Observar el comportamiento del polvo compactado.

1.1.4 Registrar los resultados en el formato correspondiente.

### 3.2.1.1.3.6 Distribución de tamaño de partícula

#### 1.0 Medidas de seguridad

- Controlar la humedad relativa del área empleando un deshumificador.

#### 1.1 Material y equipo

##### 1.1.1 Material

- Acido acetilsalicílico 1020 USP

##### 1.1.2 Equipo

- Papel parafilm
- Balanza electrónica con precisión de 0.01 g Sartorius BP 4100S
- Tamices US Tyler de 22 cm de mallas No. 20, 40, 60, 80, 100, base
- Agitador mecánico de tamices.

TESIS CON  
FALLA DE ORDEN

## 1.2 Descripción de la metodología

1.2.1 Pesar los tamices y la base individualmente; registrar los pesos en el Formato correspondiente.

1.2.2 Colocar sobre la base de tamices en orden descendente, los tamices certificados mallas No. 100, 80, 60, 40 y 20. Colocar la torre de tamices en el agitador mecánico de tamices.

1.2.3 Pesar 50 g de muestra y adiconarias en el tamiz superior.

1.2.4 Accionar el agitador mecánico de tamices por 20 minutos.

1.2.5 Pesar individualmente cada tamiz, incluida la base, una vez transcurrido el tiempo de agitación, registrar los pesos en el Formato correspondiente y calcular la cantidad de material retenido en cada malla por diferencia de peso.

1.2.6 Calcular el % retenido en cada malla y registrar los resultados en el formato correspondiente.

1.2.7 Revisar los resultados obtenidos.

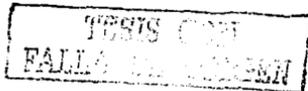
## 3.3 Estudio de Estabilidad acelerada y a largo plazo.

### 1.0 Desarrollo de la metodología

#### 1.1 Material y equipo

##### 1.1.1 Material y equipo

- Acido acetilsalicílico 1020 USP
- Excipientes seleccionados
- Reactivos analíticos mencionados en la FEUM 7ª. Ed pg. 1044
- Material de empaque seleccionado
- Cámara climática correspondiente a  $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  y 75% HR Blue Therm
- Estufa de  $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$
- Horno de charolas CAISA
- Balanza electrónica con precisión de 0.01 g Sartorius BP 4100S
- Mezclador de pantalón de 2 Kg de capacidad
- Malla 30
- Tableteadora Manesty BB3B
- Juego de matriz y punzones de 11 mm de diámetro, redondos, planos sin ranura
- Friabilizador MAYASA
- Durómetro digital Erweka TBH-30/SOL-5COI-F6
- Vernier Mitutoyo
- Cucharones de acero inoxidable
- Encelofanadora



**1.2 Descripción de la metodología**

**1.2.1** Fabricar tres lotes a nivel laboratorio de 1.5 Kg cada uno con la formulación desarrollada, siguiendo el proceso de fabricación diseñado.

**1.2.2** Describir la apariencia física de la tableta.

**1.2.3** Evaluar peso, espesor y dureza a 20 tabletas, así como dimensiones.

**1.2.4** Evaluar la friabilidad a las tabletas de acuerdo al método reportado en la USP 28, General information, < 1216 >, tablet friability.

**1.2.6** Evaluar el tiempo de desintegración a las tabletas obtenidas de acuerdo con el FEUM 7<sup>a</sup>. Ed, pg 1044 " AAS tabletas solubles "

**1.2.7** Anotar los resultados cualitativos y cuantitativos de las pruebas realizadas en el formato correspondiente a evaluación física.

**1.2.8** Enviar el producto al laboratorio químico para su evaluación de acuerdo a la FEUM 7<sup>a</sup>. Ed. Pg 1044.

**1.2.9** Si las tabletas cumplen con las especificaciones requeridas, acondicionar el producto con el material de empaque seleccionado.

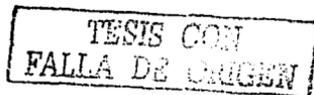
**1.2.10** Identificar cada tira con producto con los siguientes datos:

- Estudio de estabilidad acelerada No.
- Producto
- Lote
- No. Proyecto
- Fecha de montaje
- Condición de estudio
- Responsable

**1.2.11** Distribuir el producto acondicionado e identificado como sigue:

Condición de estudio	No. De tiras
30°C ± 2°C	100
40°C ± 2°C y 75% HR	100

**1.2.12** Analizar el producto al inicio, 30, 60 y 90 días, efectuando las siguientes determinaciones:



- Método analítico: FEUM 7ª. Ed. Pa 1044

DETERMINACIONES	ESPECIFICACIONES
	Satisface: FEUM 7ª ED.
Descripción	Tableta blanca redonda sin ranura
Desintegración	No mas de 5 minutos
Agua	No mas de 2.0 %
Acido salicílico libre	No mas de 0.3 %
Valoración: Carbonato de calcio	81 - 99 mg / tab.
Valoración: Acido acetilsalicílico	270 - 330 mg / tab.

1.2.13 Reportar los resultados en el formato correspondiente.

TESIS CON  
FALLA EN ORIGEN

**CAPITULO 4**

**RESULTADOS**

53-A

CAPÍTULO 4  
RESULTADOS

4.1 RESULTADOS DE LA PREFORMULACIÓN

El estudio de preformulación realizado, consiste de los siguientes puntos: identidad, pureza, estabilidad química y fisicoquímica, procesabilidad y biodisponibilidad.

4.1.1 IDENTIDAD :

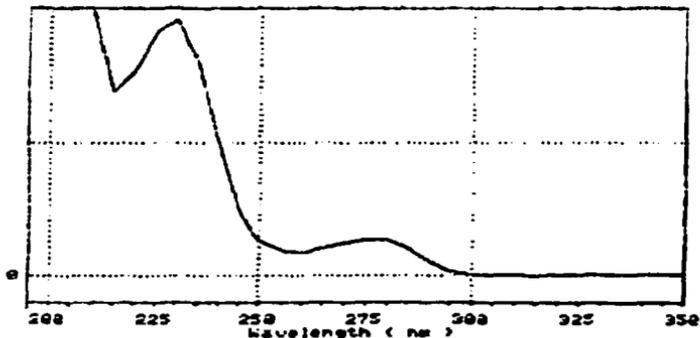
4.1.1.1 Espectro de U.V. [43]

La aspirina en ácido sulfúrico 0,1 N y en ácido tricloroacético diluido exhibe un máximo a 229 nm ( E<sup>1</sup>, 484 ) y 276 nm ( E<sup>1</sup>, 65.5 ).

En cloroformo el máximo es a 277nm ( E<sup>1</sup>, 68 ).

Espectro:

Fig. No. 1



#### 4.1.1.2 Espectro infrarojo [43]

En el espectro de la aspirina se aprecian las siguientes bandas:

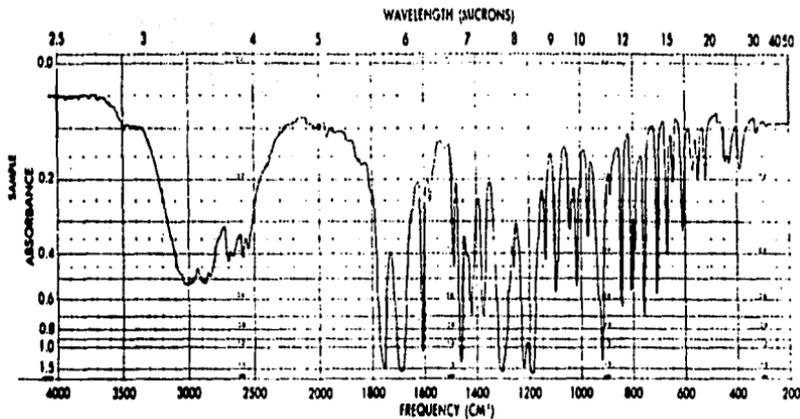
Longitud de onda ( $\text{cm}^{-1}$ )	Grupo
2300 – 2500	Carboxil OH
1760	Vinil ester C O
1690	Acido aromático C O
1610	Aromático C C
1580	
1490	
1220	Acido y ester C O
1190	
760	Sustituyentes Orto C H

Espectro:

Ver página 56 ( fig. No. 2 )

TESS CON  
FALLA DE ORIGEN

FIG. No. 2: ESPECTRO DE INFRAROJO DEL ACIDO ACETILSALICILICO



Infrared Spectrum of Aspirin (U.S.P. Reference Standard)  
KBr pellet. Instrument: Perkin-Elmer Model 621

YESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

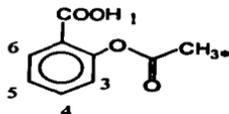
#### 4.1.1.3 Fluorescencia – fosforescencia [43]

La fluorescencia nativa de la aspirina es la siguiente:

	Aspirina	Acido salicílico
Longitud de onda de excitación máxima	280 nm	308 nm
Longitud de onda de emisión máxima	335 nm	450 nm

La fosforescencia de emisión máxima se encuentra a 410 nm

#### 4.1.1.4 Resonancia magnética nuclear [43]



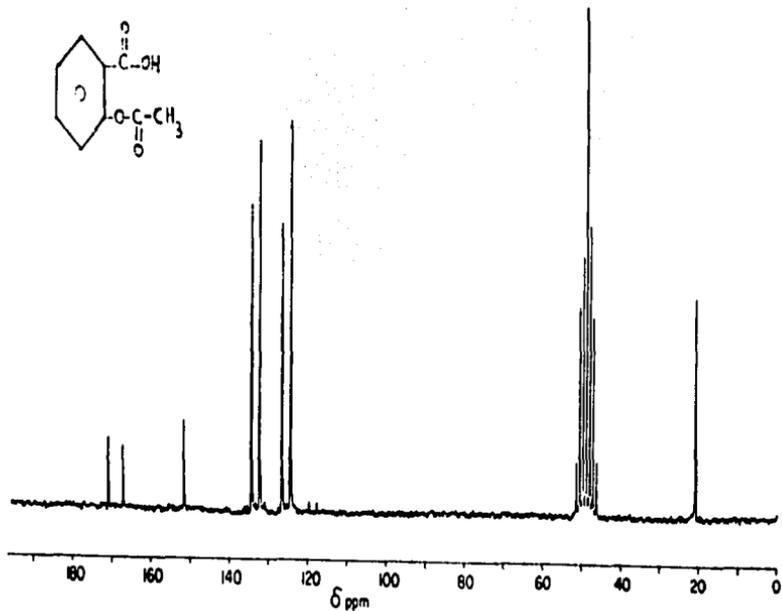
$\delta$	Hz
H <sub>1</sub> 12.04	J <sub>3,4</sub> = 9.05
H 2.34 (3H)	J <sub>3,a</sub> = 1.34
H <sub>3</sub> 7.13	J <sub>3,6</sub> = 0.30
H <sub>4</sub> 7.81	J <sub>4,5</sub> = 7.80
H <sub>5</sub> 7.33	J <sub>4,6</sub> = 1.74
H <sub>6</sub> 8.11	J <sub>5,6</sub> = 7.96

Espectro:

Ver página 58 ( fig. No. 3 )

FIG. No. 3: RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR ACIDO ACETILSALICILICO

58



$^{13}\text{C}$ -NMR Spectrum of Aspirin in  $\text{CD}_3\text{OD}$ . Instrument: Varian XL-100-15

TRIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Del espectro se observa que:

Los picos a - i representan los 9 carbonos de la molécula, los siete picos multipletes localizados a  $\delta = 49.0$  ppm corresponden al solvente.

El pico a es un solo pico localizado en la región alifática del espectro y es asignado a carbono metílico ( C - 9 ), los picos b, d, e, f pueden asignarse a cuatro carbonos aromáticos protonados y corresponden a los carbonos 3, 5, 6 y 4; los picos c, g, h, i pueden ser de carbonos no protonados, que corresponden a C-1 y C-2 carbonos de anillo aromático ( c y g respectivamente ), los picos h, i pueden provenir de carbonos de grupos carbinilo ( carbonos 7 y 8 ).

Pico	$\delta$ ( ppm )	Carbón No.	$J_{CH}$	Multiplicidad
a	21.6	9	130	4
b	124.6	3	164	2
c	124.9	1		m
d	126.9	5	165	2
e	132.6	6	165	2
f	134.7	4	163	2
g	151.9	2		m
h	167.4	7		m
i	171.2	8		m

m = Multipletes acoplados débiles.

#### 4.1.1.5 Masas [43]

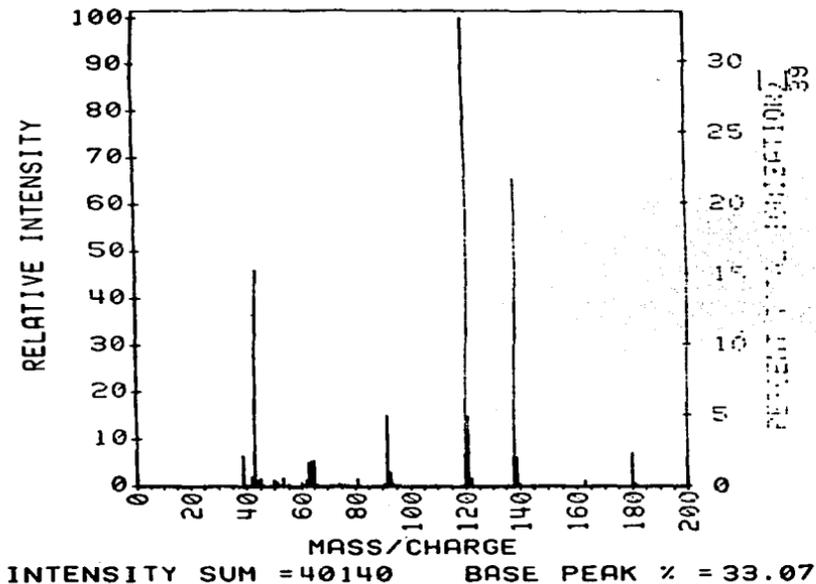
Espectro:

Ver página 60 ( fig. No. 4 )

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

FIG. No. 4: ESPECTRO DE MASAS DEL ACIDO ACETILSALICILICO

ASPIRIN



TESIS CON  
FALLA DE CARGEN

#### 4.1.1.6 Solubilidad [43]

	g / ml
Agua a 25°	0.0033
Agua a 37°	0.01
Agua a 100°	0.03
Etanol	0.2 – 0.4
Cloroformo	0.025 – 0.06
Tetracloruro de carbono	0.0004
Eter	0.1 – 0.2
Eter abs.	Ligeramente soluble
Benceno	0.0033
Eter de petróleo	Insoluble

#### 4.1.1.7 Constante de disociación ( pKa ) [43]

La aspirina tiene un valor de constante de disociación de  $3.27 \times 10^{-4}$  ( pKa = 3.49 ). El valor de pKa depende del solvente de cristalización empleado en su obtención: Etanol ( pf 140-142° ) pKa = 8.99, hexano (121-124° ) pKa = 9.19.

#### 4.1.1.8 Coeficiente de partición [43]

Cuando la aspirina fue separada con octanol y pH entre 1 y 7 se obtuvieron los siguientes coeficientes de partición:  $k = 17.7$  ( pH = 1 ) a  $k = 0.025$  ( pH = 7 ).

En Tolueno : agua se obtuvo un valor de 0.32 y en cloroformo : agua 1.81.

#### 4.1.1.9 DSC

Espectro:

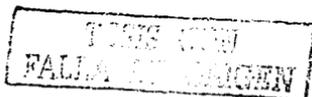
Ver página 62 ( fig No. 5 )

Del espectro:

Se observa una endoterma a 134 ° y 139°.

#### 4.1.1.10 Análisis termogravimétrico [43]

Cuando la aspirina se calentó a 20° / min y con flujo de N<sub>2</sub> de 20 mL / min, no se observó pérdida de peso a menos de 130° C.



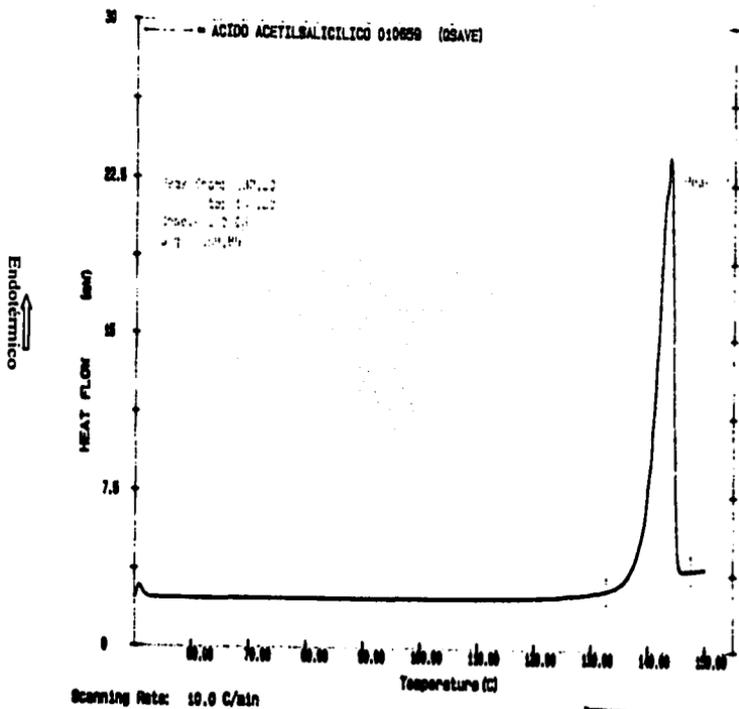


FIG. No. 5: TERMOGRAMA DEL ACIDO ACETILSALICILICO

ABC

TESIS CON  
FALLA DE COPIAR

4.1.1.11 Difracción de rayos X [43]

20°	D (Å)	Intensidad relativa	20°	D (Å)	Intensidad relativa
7.80	11.3	0.539	27.56	3.23	0.054
14.09	6.25	0.033	28.85	3.08	0.068
15.63	5.68	1.000	29.62	3.02	0.040
16.78	5.28	0.087	30.26	2.96	0.039
18.19	4.88	0.038	31.54	2.84	0.120
20.63	4.30	0.079	32.57	2.74	0.110
20.95	4.22	0.035	33.85	2.67	0.051
21.53	4.12	0.030	34.50	2.60	0.037
22.56	3.93	0.268	36.04	2.50	0.049
23.20	3.83	0.210	36.55	2.46	0.046
25.00	3.55	0.033	37.45	2.40	0.034
27.05	3.30	0.427	39.37	2.29	0.038

Espectro:

Ver espectro en la página 64 ( fig. No. 6 )

4.1.1.12 Constantes ópticas [43]:

La aspirina es descrita como un cristal monoclinico, a:b:c = 1.7322 : 1 : 1.7322,  $\beta = 95^\circ 4.25'$ .

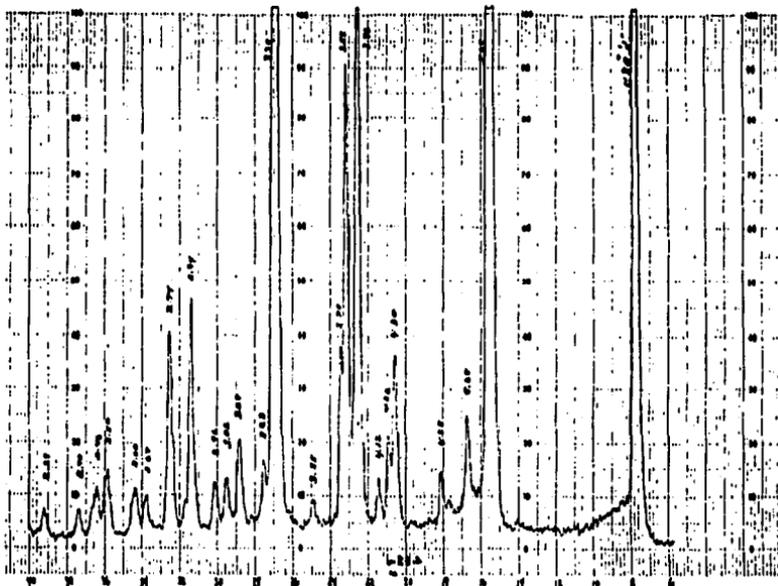
4.1.1.13 Calorimetría [43]

El calor de combustión a volumen constante es 859.3 kcal / mol.

4.1.1.14 Impurezas del ácido acetilsalicílico [43]:

1. ácido salicílico
2. ácido acético
3. anhídrido acetilsalicílico
4. ácido acetilsalicílico

FIG. No. 6: DIFRACCIÓN DE RAYOS X



Powder X-Ray Diffraction Pattern of Aspirin (U.S.P. Reference Standard). Instrument: Norelco

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

#### 4.1.1.15 Estabilidad [43]

La aspirina es sensible a la humedad hidrolizándose a ácido salicílico y ácido acético. Dreser estudió la hidrólisis del ácido acetilsalicílico en medio ácido y alcalino, determinando las constantes de hidrólisis:

Medio	Constante de hidrólisis
Acido a 37 °C	$3.3 \times 10^{-4}$
Alcalino a T.A.	$2.5 \times 10^{-2}$

Otro estudio se realizó con agua a 100°C en donde se determinó el valor de la constante de hidrólisis en esa condición ( 0.17 ).

La energía de activación de descomposición en vapor de agua se determinó, siendo su valor de 30 kcal / mol.

TESIS CON  
FALLA EN EL TITULO

**FALTA  
PAGINA**

**66**

#### 4.1.2 ESTABILIDAD

##### 4.1.2.1 Evaluación del ácido acetilsalicílico en diferentes condiciones de temperatura y humedad:

		% ácido salicílico libre promedio											
		Semanas											
Muestra	Condición	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	25°C / 30% HR	0.0180	0.0501	0.0817	0.0954	0.1115	0.1251	0.1425	0.1636	0.1892	0.1921	0.2103	0.2111
2	30°C / 60% HR	3.0125	4.4730	5.3133	6.9727	9.2888	11.1733	12.7001	15.8510	17.0150	19.3030	20.7763	22.8513
3	40°C / 75% HR	6.3130	9.9822	10.5874	13.2615	15.0201	16.7610	20.0315	23.8217	26.3335	28.8170	30.3016	32.4518

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**4.1.2 Evaluación del ácido acetilsalicílico en diferentes condiciones de humedad a temperatura constante:**

		% ácido salicílico libre promedio											
		Semanas											
Muestra	Condición	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	30% HR	0.0180	0.0501	0.0817	0.0954	0.1115	0.1251	0.1420	0.1636	0.1892	0.1921	0.2103	0.2111
2	60% HR	4.1015	5.7250	6.9810	9.2036	10.0505	11.5840	13.8180	16.2317	18.0066	19.8715	21.3533	23.1361
3	90% HR	6.4021	10.0267	14.8402	19.0071	22.6377	27.9258	31.3130	34.2394	37.9671	40.6623	42.0320	43.2015

Temperatura = 25° C

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

#### 4.1.2.3 Características de los excipientes a evaluar

Las características de los excipientes evaluados son [ 18 ]:

Excipiente	Características
A	Empleado para realizar la reacción de efervescencia, es un polvo blanco o cristales sin olor y sabor; tiene densidad aparente de 0.8 g / ml y densidad compactada de 1.2 g / ml, es cohesivo. Su gravedad específica es de 2.7 y su área superficial específica de 6.21 a 6.47 m <sup>2</sup> /g.
B	Empleado para realizar la reacción de efervescencia, son cristales sin color o translúcidos o polvo cristalino, sin olor y sabor fuertemente ácido; su estructura cristalina es monoclinica. Su densidad es de 1.665 g / ml. A humedades relativas entre 25 y 50 % y 25 °C absorbe insignificantes cantidades de agua. Entre 50 y 75 % de HR absorbe significativas cantidades de agua formando el monohidrato ( HR de 75 % ). Su punto de fusión es de 153 °C.
C	Empleado como lubricante, es un sólido blanco en forma de hojuelas de consistencia cerosa, presenta un ligero olor dulce. Su densidad es de 1.15 a 1.21 g / ml, con punto de fusión de 60 a 63 °C, no es higroscópico, es soluble en agua.
D	Empleado como edulcorante, su poder edulcorante es de 300 veces más que el azúcar; es un polvo cristalino blanco, sin olor, es eflorescente. Presenta un intenso sabor dulce con aftertaste metálico. Su densidad aparente es de 0.86 g / ml, la compactada es de 0.96 g / ml, se descompone con calentamiento, y tiene un porcentaje de humedad de 5.5 %; su área superficial es de 0.25 m <sup>2</sup> /g.
E	Empleado como lubricante, es un tensoactivo aniónico; es un polvo blanco o ligeramente crema, al tacto es de suave textura, tiene sabor picante y olor característico a sustancia grasa. Su densidad es de 1.07 g / ml con punto de fusión de 204 a 207 °C. su contenido de humedad es menor al 5 %, es muy soluble en agua.
F	Empleado como desintegrante / diluyente, es un polvo fino blanco sin olor y sabor se compone de finas partículas esféricas. Su densidad aparente es de 0.462 g / ml y la compactada de 0.658 g / ml, la verdadera es de 1.478 g / ml, su velocidad de flujo es de 10.8 a 11.7 g / s su IC es de 30%, es cohesivo y con pobres características de flujo. Es higroscópico, contiene entre 10 y 14 % de agua.
G	Empleado como aglutinante, es un polvo fino color blanco - crema, sin olor, es higroscópico, sus partículas tienen forma esférica. Su densidad aparente es de 0.409 g / ml, la compactada es de 0.508 g / ml y la verdadera es de 1.180 g / ml; su velocidad de flujo es de 16 g / s, funde a 150 °C, es muy soluble en agua.

TESIS CON  
FALLA DE CALIFICACION

H	Empleado como diluyente, es un polvo cristalino blanco, no tiene olor y con ligero sabor dulce. Comercialmente está disponible en varias formas: $\alpha$ , $\alpha$ - monohidrato y $\beta$ ( combinación 70 % $\beta$ y 30 % $\alpha$ ), su densidad aparente es de 0.819 g / ml, compactada de 0.935 g / ml y verdadera de 1.552 g / ml; su velocidad de flujo es de 4.0 g / s no es afectada por la humedad a temperatura ambiente, su punto de fusión es de 223 °C para la forma $\alpha$ - anhidra, y de 252.2 °C para la $\beta$ - anhidra. Contiene aprox. 1 % de agua. Soluble 1 en 4.63 partes de agua a 25 °C, tiene área superficial de 0.24 a 0.25 m <sup>2</sup> /g.
I	Empleado como diluyente, es un D - glucitol es un alcohol hexahídrico. Es un polvo cristalino blanco sin olor, higroscópico, presenta sabor agradable, refrescante, dulce ( tiene aprox. 50 a 60% el poder edulcorante de la sacarosa). Su densidad aparente es de 0.400 g / ml, la compactada es de 0.408 g / ml y la verdadera de 1.507 g / ml, sus características de flujo dependen del tamaño de partícula y de su grado, el polvo fino tiene un flujo pobre. Tiene un punto de fusión de 110 a 112 °C. Soluble 1 en 0.5 partes de agua a 25 °C.
J	Empleado como diluyente, es un alcohol hexahídrico. Es un polvo cristalino blanco, sin olor, puede presentarse en forma granular; tiene sabor dulce aprox. Como la glucosa, imparte sensación refrescante, cuando es cristalizado con alcohol, presenta forma ortorrómbica. Su densidad aparente es de 0.430 g / ml, la compactada es de 0.734 g / ml y la verdadera de 1.514 g / ml, es cohesivo el polvo y la forma granular tiene buen flujo; su punto de fusión es de 166 a 168 °C. Soluble 1 en 5.5 partes de agua a 25 °C. Su área superficial específica es de 0.37 a 0.39 m <sup>2</sup> /g.

#### 4.1.2.4 Combinaciones binarias

Las combinaciones binarias principio activo - excipiente son las siguientes:

Combinación binaria ( 1 : 1 )
AAS - A
AAS - B
AAS - C
AAS - D
AAS - E
AAS - F
AAS - G
AAS - H
AAS - I
AAS - J

TESIS CON  
FALLA DE LENGUAJE

**FALTA  
PAGINA**

**71**

#### 4.1.2.5 Evaluación de la compatibilidad principio activo - excipiente

Condición de estudio: 25° C / 30% HR

Muestra	% ácido salicílico libre promedio											
	Semanas											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
AAS - A	0.0170	0.0603	0.0936	0.1104	0.1520	0.1743	0.1930	0.2015	0.2201	0.2651	0.2983	0.3573
AAS - B	0.0183	0.0706	0.1036	0.1222	0.1610	0.1766	0.2103	0.2720	0.2977	0.3058	0.3183	0.3215
AAS - C	0.0165	0.0508	0.0920	0.1273	0.1534	0.1788	0.1911	0.2086	0.2304	0.2510	0.2796	0.2932
AAS - D	0.1235	0.1373	0.1444	0.1788	0.2002	0.2312	0.3505	0.4976	0.5730	0.7015	0.8862	1.0426
AAS - E	0.0189	0.0842	0.1027	0.1493	0.1819	0.2166	0.2402	0.2698	0.2870	0.3111	0.3416	0.3622
AAS - F	0.1216	0.1370	0.1586	0.1837	0.2009	0.2712	0.3530	0.4723	0.6013	0.7889	1.0721	1.2232
AAS - G	0.1490	0.1515	0.1605	0.1708	0.1950	0.2831	0.3827	0.5169	0.6285	0.9317	1.1124	1.3867
AAS - H	0.0583	0.0802	0.1303	0.2325	0.3240	0.3820	0.4115	0.4930	0.5778	0.6320	0.7100	0.8035
AAS - I	0.0169	0.0453	0.0303	0.1030	0.1283	0.1520	0.1789	0.2061	0.2328	0.2876	0.3342	0.4026
AAS - J	0.0176	0.0602	0.0932	0.1093	0.1182	0.1432	0.1824	0.2155	0.2323	0.2728	0.3018	0.3318

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Condición de estudio: 30° C / 60% HR

% ácido salicílico libre promedio												
Muestra	Semanas											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
AAS - A	3.2112	6.7102	8.1787	9.5013	12.1448	14.3612	16.9772	17.8641	21.0323	22.9325	24.7123	26.6324
AAS - B	3.3286	5.3123	7.8765	9.2001	11.4586	13.8789	15.3391	16.9567	19.7453	22.1890	24.0765	24.8862
AAS - C	3.0736	6.0102	8.2411	10.8425	12.3461	14.3667	15.8710	17.6439	20.8910	23.0118	24.5110	25.3379
AAS - D	4.1167	6.3568	10.7120	13.3110	16.5741	19.2457	21.6556	23.4786	25.0341	26.1059	28.0976	29.7023
AAS - E	3.7011	6.5670	8.5450	10.1033	11.8215	14.0010	16.2327	17.9173	20.2687	22.0475	23.8963	24.3260
AAS - F	5.1910	8.9360	12.6920	15.5950	17.3730	20.7110	23.8570	26.3680	28.6240	31.4610	32.0630	34.2306
AAS - G	7.8151	9.6220	12.4600	15.9760	18.1720	21.6160	24.1130	26.4390	28.1930	31.4860	34.5450	37.3803
AAS - H	2.0291	4.1910	5.4590	6.5410	8.3710	10.4100	11.9740	14.6070	16.9820	19.5640	21.6400	23.7652
AAS - I	3.5350	4.6210	7.5920	9.5000	11.5430	12.8490	14.8630	17.3850	20.9290	22.5180	25.4130	27.0236
AAS - J	3.6129	4.6610	6.1670	8.8320	11.1660	12.1370	15.8320	16.7310	19.3640	21.6240	24.6790	26.4253

TESIS CON  
FALLA DE COPIADO

Condición de estudio: 40° C / 75% HR

% ácido salicílico libre promedio												
Semanas												
Muestra	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
AAS - A	5.7361	9.3990	11.3210	13.5070	16.8480	19.0450	22.6540	26.1580	28.7460	30.6810	33.2030	36.4936
AAS - B	4.8016	7.3640	10.7540	12.9890	14.4530	17.9760	20.3930	23.6250	26.9100	29.0900	32.1770	34.2810
AAS - C	4.0293	7.7830	10.2070	11.7910	13.4250	16.1920	18.1380	20.7450	23.0750	26.5680	29.3720	31.6156
AAS - D	5.3163	9.3570	12.4600	15.1060	18.1780	20.7460	24.8150	27.9050	30.4740	33.3680	36.0160	38.2321
AAS - E	4.8650	6.8306	9.7760	13.9900	16.4770	18.4120	21.0610	24.6110	26.7220	30.2480	33.2280	35.0073
AAS - F	5.3813	9.3228	12.0146	15.0060	18.2171	21.2897	24.6642	27.3763	30.9725	34.8241	38.9040	41.0915
AAS - G	5.6118	10.4446	14.3560	17.3636	21.0150	24.6094	28.1130	30.5700	32.8949	35.4733	39.4110	42.9382
AAS - H	4.9167	7.6555	9.9410	12.3011	15.5344	16.8499	19.8631	22.2889	25.8822	27.9943	31.2171	33.4730
AAS - I	4.9071	9.9317	13.7660	16.5972	19.6785	22.7687	26.9463	30.9544	33.8240	36.3402	37.0141	40.8170
AAS - J	3.7231	6.6278	9.8965	11.0828	14.5688	16.4596	19.8460	23.6020	26.6782	28.5943	31.0250	33.6537

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**FALTA  
PAGINA**

**75**

#### 4.1.2.6 En estado líquido [ 6 ]

El único método efectivo para inhibir la hidrólisis del fármaco es prevenir su contacto con el agua; la velocidad de hidrólisis se incrementa por calentamiento y es pH dependiente.

El fármaco es más estable a pH de 2 a 3 y menos estable a pH de 5 a 9, el rango de pH de menor estabilidad es de valores debajo de 1 y arriba de 9. A un pH de 7 y 25°C el ácido acetilsalicílico tiene un tiempo de vida media de casi 52 horas degradándose 10% en 8 horas.

La estabilidad del ácido acetilsalicílico es afectada por la presencia de antiácidos.

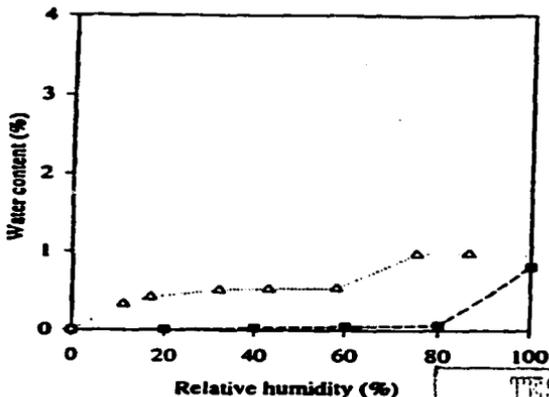
Un estudio realizado sobre la estabilidad de la aspirina en soluciones orales indica que la máxima estabilidad del activo se obtiene en un vehículo con la siguiente composición: 35% etanol, 40% propilglicol y 25% glicerina.

Una tableta efervescente de aspirina amortiguada disuelta en 90 ml de agua ( con pH de 6 a 7 ) tiene al menos 90% de concentración de activo en 10 horas a temperatura ambiente y 90 horas en refrigeración.

#### 4.1.2.7 Humedad de equilibrio

La isoterma del ácido acetilsalicílico se muestra a continuación [ 52 ]:

Figura No. 7



### 4.1.3 PROCESABILIDAD

#### 4.1.3.1 Reología

Se determinó el ángulo de reposo, índice de compresibilidad y velocidad de flujo del ácido acetilsalicílico de acuerdo con la metodología descrita en el capítulo 3 "metodología".

Los resultados obtenidos para la reología del ácido acetilsalicílico son los siguientes:

- Ángulo de reposo

La determinación del ángulo de reposo del ácido acetilsalicílico como materia prima se realizó en tres lotes diferentes de acuerdo al método descrito en el capítulo 3 "metodología":

Lote	Ángulo de reposo
1	34.25°
2	35.88°
3	35.07°

Referencia:

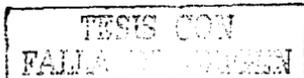
Relación entre el ángulo de reposo y el flujo del polvo

Ángulo de reposo (°)	Flujo
< 25	Escasente
25-30	Buena
30-40	Aceptable
> 40	Pobre

Comparando los resultados obtenidos con la referencia, observamos que el ángulo de reposo corresponde a un flujo aceptable.

- Índice de compresibilidad

La determinación del índice de compresibilidad del ácido acetilsalicílico como materia prima se realizó en tres lotes diferentes de acuerdo al método descrito en el capítulo 3 "metodología":



Lote AAS	Densidad Aparente (g/ml)	Densidad Compac. (g/ml)	IC
1	0.6930	0.8451	18.00
2	0.6895	0.8501	18.89
3	0.7010	0.8578	18.28

Referencia:

Indice de Carr

IC %	Flujo
5 - 15	Excelente
12 - 16	Bueno
18 - 21	Pasable
23 - 35	Pobre
33 - 38	Muy pobre
> 40	Muy muy pobre

Comparando los resultados obtenidos con la referencia se aprecia que el IC corresponde a un flujo pasable.

- Velocidad de flujo

La determinación de velocidad de flujo del ácido acetilsalicílico como materia prima se realizó en tres lotes diferentes de acuerdo al método descrito en el capítulo 3 "metodología":

En cada lote se pesaron 100.0 g de AAS

Lote AAS	Peso de la muestra (g)	Tiempo (s)	Velocidad (g/s)
1	100.05	4.5	22.23
2	100.11	5.0	20.02
3	100.08	4.5	22.24

TESIS CON  
FALLA EN EL PROCESO

#### 4.1.3.2 Adhesividad

La determinación de adhesividad del ácido acetilsalicílico como materia prima se realizó en tres lotes diferentes de acuerdo al método descrito en el capítulo 3 "metodología":

Se observó que en los tres lotes analizados el principio activo no necesitó de dilución con un excipiente, es decir, al comprimirse solamente el ácido acetilsalicílico no se aprecia adherencia del polvo a matriz y/o caras de los punzones.

#### 4.1.3.3 Compactabilidad

Se determinó la compactabilidad del ácido acetilsalicílico de acuerdo con la metodología descrita en el capítulo 3 "metodología".

El ácido acetilsalicílico tiene buenas propiedades de compactación y flujo, por lo que puede comprimirse directamente. Se compacta principalmente por deformación plástica y en menor proporción por fragmentación [ 46 ].

La determinación de compactabilidad del ácido acetilsalicílico como materia prima se realizó en tres lotes diferentes de acuerdo al método descrito en el capítulo 3 "metodología":

Se observó que en los tres lotes analizados el principio activo se compacta sin problemas en la tableteadora. Las tabletas obtenidas manualmente presentan durezas máximas de 9 Kp, son brillosas, no son porosas, no presentan laminación.

#### 4.1.3.4 Distribución de tamaño de partícula del principio activo

La determinación de distribución de tamaño de partícula del ácido acetilsalicílico como materia prima se realizó en tres lotes diferentes de acuerdo al método descrito en el capítulo 3 "metodología":

El peso de la muestra analizada fue: 100 g

##### a) Lote 1

Malla #	Apertura malla ( $\mu\text{m}$ )	% Retenido	Diámetro promedio ( $\mu\text{m}$ )	Diámetro promedio por fracción ( $\mu\text{m}$ )
20	840	10.0	840	8400
40	420	10.0	630	6300
60	250	40.0	335	13400
80	177	24.0	214	5136
100	149	0.0	163	0.0
Base	0.0	16.0	75	1200
				34436

De la tabla anterior obtenemos el diámetro promedio:

34436 / peso muestra

$34436 / 100 = 344.36 \mu m$

Gráfica: Ver página 81 ( fig. No. 8 )

b) Lote 2

Malla #	Apertura malla ( $\mu m$ )	% Retenido	Diámetro promedio ( $\mu m$ )	Diámetro promedio por fracción ( $\mu m$ )
20	840	12.0	840	10080
40	420	10.0	630	6300
60	250	38.0	335	12730
80	177	27.0	214	5778
100	149	0.0	163	0.0
Base	0.0	13.0	75	975
				35863

De la tabla anterior obtenemos el diámetro promedio:

35863 / peso muestra

$35863 / 100 = 358.63 \mu m$

Gráfica: Ver página 82 ( fig. No. 9 )

c) Lote 3

Malla #	Apertura malla ( $\mu m$ )	% Retenido	Diámetro promedio ( $\mu m$ )	Diámetro promedio por fracción ( $\mu m$ )
20	840	11.0	840	9240
40	420	9.0	630	5670
60	250	39.0	335	13065
80	177	28.0	214	5992
100	149	1.0	163	163
Base	0.0	12.0	75	900
				35030

De la tabla anterior obtenemos el diámetro promedio:

35030 / peso muestra

$35030 / 100 = 350.30 \mu m$

Gráfica: Ver página 83 ( fig. No. 10 )

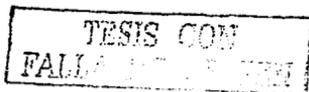
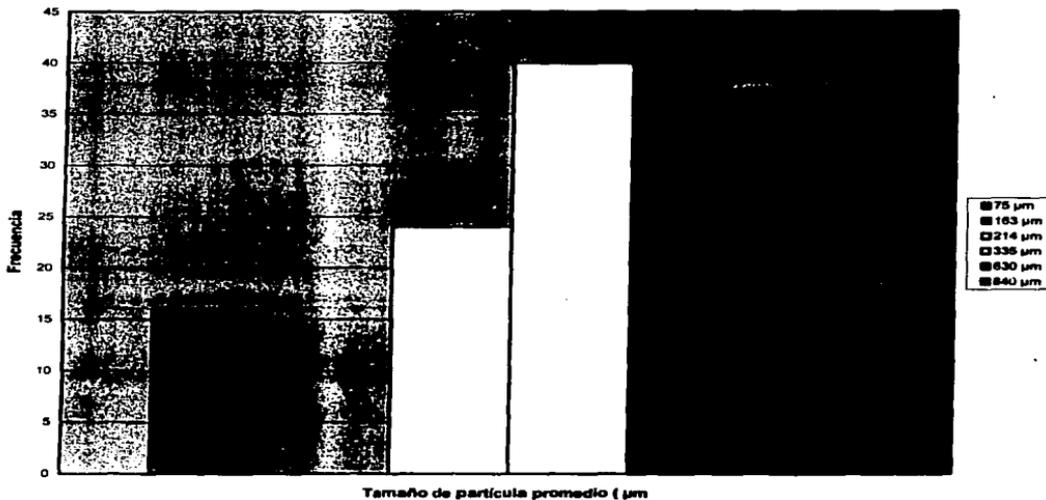


Figura No. 8

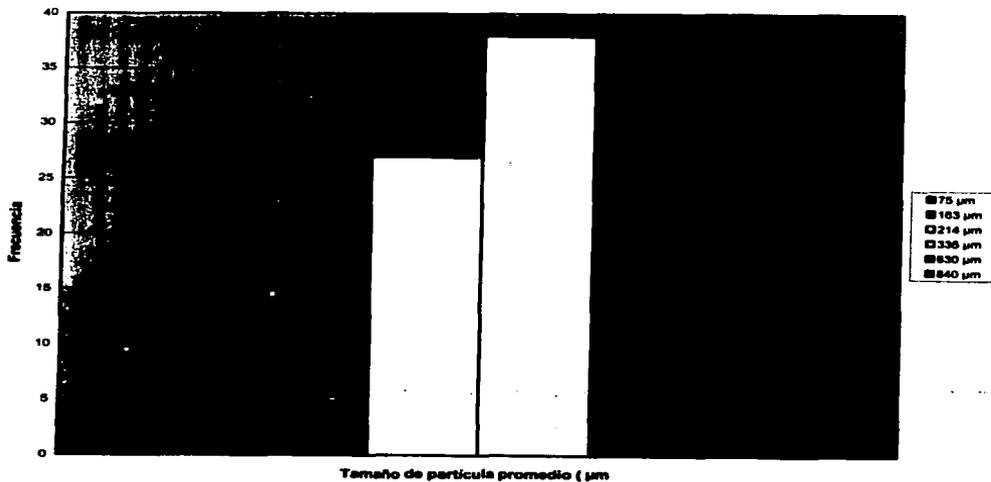
Distribución de tamaño de partícula AAS lote 1



TESIS CON  
FALLA DE CUBEN

Figura No. 9

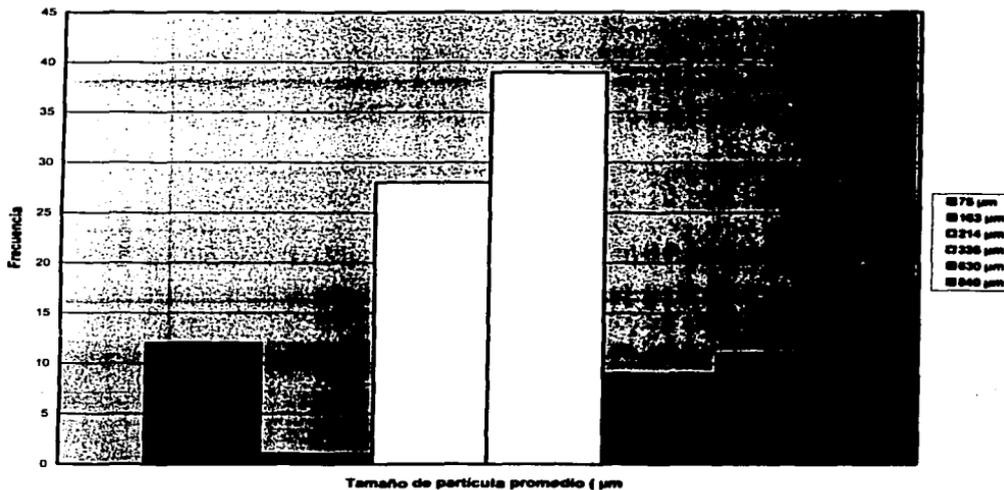
Distribución de tamaño de partícula AAS lote 2



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Figura No. 10

Distribución de tamaño de partícula AAS lote 3



TESIS CON  
FALLA DE EJECUCIÓN

#### **4.1.4 DESEMPEÑO BIOLÓGICO**

##### **4.1.4.1 Aspectos Biofarmacéuticos:**

Se realizó la investigación bibliográfica de aspectos biofarmacéuticos del ácido acetilsalicílico, los resultados se muestran a continuación:

**La rápida absorción del fármaco en solución acuosa es la idea principal de administrar productos analgésicos efervescentes.**

Se realizaron estudios de biodisponibilidad en voluntarios sanos de tres diferentes fórmulas de ácido acetilsalicílico ( dos de tabletas efervescentes con diferentes amortiguadores y una de tabletas convencionales ). Se encontró una completa absorción de las tres fórmulas. Ambas fórmulas de tabletas efervescentes con buffer fueron rápidamente absorbidas alcanzando concentraciones plasmáticas adecuadas en 45 min; en el caso de las tabletas convencionales, la absorción fue más lenta alcanzando concentración plasmática adecuada en 90 min.

En otro estudio se demostró que las propiedades amortiguadoras no tienen influencia en la velocidad de absorción [44].

##### **4.1.4.2 Polimorfismo**

Se realizó la investigación bibliográfica del polimorfismo del ácido acetilsalicílico, los resultados se muestran a continuación:

Tawashi reportó ( 8 ) que la aspirina es dimórfica, él realizó estudios de la absorción gastrointestinal de estas dos formas en humanos.

DeBisschop reportó que la aspirina presenta tres diferentes formas cristalinas siendo la única estable la monoclínica ( punto de fusión = 142° C ).

G. Schwartzman reporta que los diferentes hábitos cristalinos de la aspirina se deben al solvente empleado para su cristalización (Ver figura No. 11: gráfica de polimorfos del ácido acetilsalicílico en la página 86).

Mitchell et al sugirió que las diferencias observadas en cristales de aspirina obtenidos a partir de diferentes solventes son debidas a defectos en el cristal.

Girón ( 9 ), confirma la existencia de polimorfismo en la aspirina.

Summer et al ( 10 ) reporta un cambio en la forma inicial del cristal de aspirina sin transformación de fase durante la compresión, sin embargo la compresión algunas veces ocasiona cambios en las características superficiales del cristal debido a transformación polimórfica.

Las agujas delgadas de aspirina se alinean paralelamente a la cara del punzón formando una estructura en capas que exhibe baja transmisión lateral del stress. Esto puede

generar problemas en el flujo y compresión del producto, es por ello que es importante la adecuada elección del tamaño de partícula en el cristal de aspirina.

Es importante reconocer los cambios que ocurren en la estructura interna y morfología del cristal durante la compresión. Las fuerzas intermoleculares que se oponen a estos cambios restauran el cristal regresándolo a su forma original, resultando un recobro elástico del material; si las fuerzas intermoleculares son excedidas se produce una deformación plástica; esto se ha demostrado para aspirina en donde el desplazamiento ocurre por deslizamiento de planos dentro del cristal moviéndose de forma ordenada a una nueva posición en donde ya no hay cambio en la estructura.

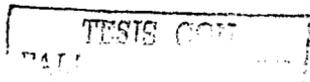
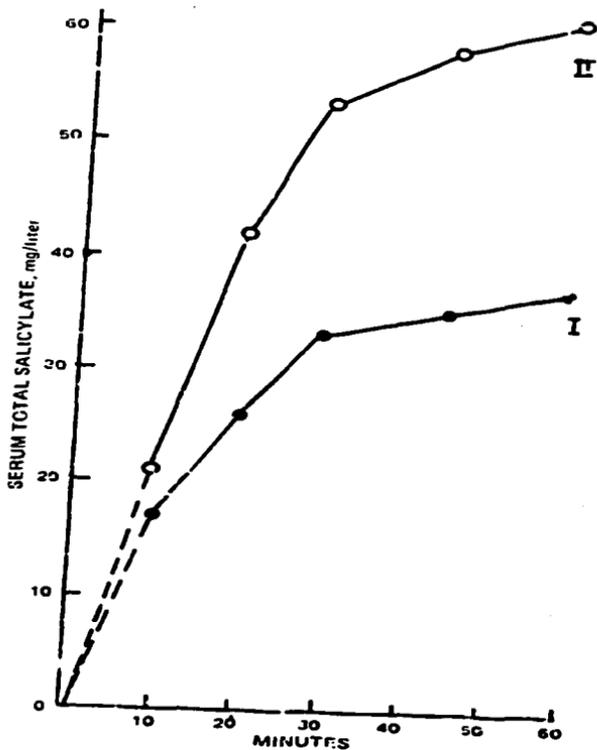


FIG. No. 11: POLIMORFISMO DEL ACIDO ACETILSALICILICO



TESTS CON  
FALLA DE ORIGEN

**4.1.5 Pruebas de preformulación para tabletas efervescentes**

**TABLA No. 4**

<b>Tipo</b>	<b>Prueba</b>
<b>Identidad</b>	<b>Espectros UV, IR, RMN, Masas</b>
	<b>Solubilidad en agua</b>
<b>Pureza</b>	<b>Sustancias relacionadas</b>
	<b>Identificación de impurezas</b>
	<b>Productos de degradación</b>
	<b>Punto de fusión</b>
<b>Aceptabilidad</b>	<b>Color</b>
	<b>Olor</b>
	<b>Sabor</b>
	<b>Apariencia</b>
<b>Estabilidad química</b>	<b>Estabilidad en estado sólido</b>
	<b>Estabilidad en solución</b>
	<b>Humedad de equilibrio</b>
	<b>Polimorfos</b>
	<b>Cristalinidad</b>
	<b>Compatibilidad P.A. – excipiente</b>
<b>Estabilidad fisicoquímica</b>	<b>Hidrólisis</b>
	<b>Humedad de equilibrio</b>
	<b>Polimorfos</b>
<b>Procesabilidad</b>	<b>Compatibilidad P.A. – excipiente</b>
	<b>Tamaño de partícula</b>
	<b>Reología</b>
	<b>Adhesividad</b>
	<b>Compactabilidad</b>
<b>Desempeño biológico</b>	<b>Polimorfismo</b>
	<b>Humedad de equilibrio</b>
	<b>Clasificación biofarmacéutica</b>
	<b>Tamaño de partícula</b>
	<b>Polimorfismo</b>

TESTES CON  
FALLA DE ORIGEN

En la tabla anterior, se muestran las pruebas sugeridas para la etapa de preformulación de las tabletas de ácido acetilsalicílico.

De las pruebas anteriores no se realizó la siguiente:

- Clasificación biofarmacéutica ( ver análisis de resultados )

#### **4.1.6 Análisis de resultados de la etapa de preformulación**

De los resultados obtenidos en la etapa de preformulación se observa que:

El ácido acetilsalicílico en condiciones de 25 °C y 30 % HR en un periodo de 12 semanas muestra una degradación a ácido salicílico de 0.21 % lo que refleja que en esta condición su degradación es menor a 0.3 % que es el límite permitido para tabletas de AAS. Por otro lado, en condiciones de 30°C / 60% HR y en 40°C / 75% HR, el % de formación a ácido salicílico es de 22.85 y 32.45% respectivamente por lo cual la degradación del principio activo es significativa en el mismo periodo. Lo anterior se debe a que el ácido acetilsalicílico se hidroliza en presencia de humedad formando ácido salicílico y ácido acético.

Al evaluar al ácido acetilsalicílico en diferentes condiciones de humedad relativa a temperatura constante se observa que a 30 % de HR el porcentaje de ácido salicílico libre es cercano a 0.21 %, en cambio a 60 y 90 % de HR se obtiene 23.14 y 43.20 % respectivamente lo que refleja que la hidrólisis del ácido acetilsalicílico es debida a la humedad relativa y no a la temperatura.

Lo anterior indica que es importante controlar las condiciones ambientales en el manejo de la materia prima y en la fabricación del producto.

En cuanto a la estabilidad principio activo - excipiente realizada se observa que en las condiciones de 30°C / 60% HR y en 40°C / 75% HR en todas las combinaciones realizadas ( principio activo con todos los excipientes evaluados ) la degradación es significativa en un periodo de estudio de 12 semanas. En este caso, además de la degradación del ácido acetilsalicílico debida a la humedad relativa, se debe considerar que cada excipiente presenta una humedad de equilibrio a las condiciones citadas lo que favorece la captación de humedad del ambiente de la combinación binaria, lo anterior repercute directamente en la degradación del principio activo.

En la condición de 25°C / 30% HR, se aprecia que en todos los casos la concentración de ácido salicílico es mayor a 0.3 % ( límite permitido para tabletas de AAS ), lo cual es debido a la influencia del excipiente y humedad en el principio activo ( contribución directa a la humedad de equilibrio de la mezcla del excipiente ); con los excipientes D, F y G el % de ácido salicílico libre es mayor a 1.0 a las 12 semanas de estudio, lo que representa un mayor impacto del excipiente sobre el activo. La fórmula final del producto incluye a los excipientes D y F, pero al considerar el % de estos en la fórmula y su contribución a la humedad de equilibrio del producto final se obtiene una humedad de equilibrio final de 1.12 % en condiciones de 25°C / 30% HR; al evaluar la humedad en el producto final siguiendo el proceso de fabricación descrito en el presente trabajo, se obtiene un valor de

0.9 %, que es un valor inferior al de la humedad de equilibrio calculada para el producto. Ello implica que el producto tenderá a absorber humedad del medio ambiente a las condiciones ambientales mencionadas para llegar a su humedad de equilibrio; con lo anterior debemos considerar como un factor importante el control estricto de las condiciones de fabricación y acondicionamiento del producto empleando para ello un empaque impermeable ( celopial ) que proteja al producto de la humedad del medio ambiente.

En referencia a la procesabilidad del principio activo, los resultados indican que cuenta con un flujo aceptable, con velocidad de flujo de 21.0 g / s, que no es adhesivo y tiene buenas propiedades de compactación, esto nos indica que el producto ( que representa entre 63.0 y 65.0 % de la fórmula final ) puede fabricarse por compresión directa.

El polimorfismo del ácido acetilsalicílico es un factor importante que debe ser considerado; se reporta que de los polimorfos encontrados, el que presenta forma monoclinica es el más estable y el más recomendado por sus características de compresibilidad. Lo anterior debe controlarse asegurándose que el proveedor nos surtirá siempre el mismo polimorfo con el que fue desarrollado el producto ya que al existir cambio de polimorfo se reflejará en diversos factores como: compactabilidad, biodisponibilidad, estabilidad, velocidad de disolución, entre otros. Por ello es fundamental caracterizar adecuadamente al principio activo para poder detectar un posible cambio en el polimorfo surtido por el proveedor.

Además de lo anterior, se debe considerar que durante el proceso de fabricación puede existir cambio polimórfico del activo en los procesos de secado, molienda y compresión por ello es importante el adecuado diseño del proceso de fabricación, la definición de especificaciones y el estricto control de las condiciones de proceso.

#### Clasificación biofarmacéutica:

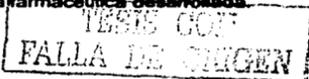
En la investigación bibliográfica realizada, no se encontró información acerca de la permeabilidad del ácido acetilsalicílico la cual es necesaria para realizar la clasificación biofarmacéutica.

Las posibilidades tecnológicas de la Empresa, no permiten realizarla experimentalmente, es por ello, se incluye la siguiente información:

En la formulación, (sección de desempeño biológico), se menciona que se realizaron estudios con tres formulaciones diferentes de ácido acetilsalicílico en donde se determinó que se obtienen concentraciones plasmáticas adecuadas del principio activo en 45 min para tabletas con amortiguador y de 90 min para tabletas convencionales. De acuerdo a lo anterior se aprecia que existe absorción del fármaco in vivo.

Se han realizado estudios referentes a la biodisponibilidad de los fármacos cuando son distribuidos en el organismo a partir de tabletas efervescentes. Los estudios realizados indican que existe diferencia significativa en la cinética de absorción de la aspirina cuando se administra como efervescente, éstas diferencias pueden atribuirse a la velocidad de vaciamiento gástrico y a la rápida disolución de la tableta [ 45 ].

Aunque lo anterior no supe a la clasificación biofarmacéutica, si nos indica que el fármaco se absorbe adecuadamente en el organismo en la forma ~~biofarmacéutica desarrollada~~.



Con respecto a las pruebas de preformulación que son recomendables para la forma farmacéutica desarrollada y que no fueron realizadas en el presente trabajo por posibilidades tecnológicas de la empresa son:

**Area superficial:** es recomendable realizarla ya que se relaciona directamente con la estabilidad química, disolución, biodisponibilidad, adherencia y cohesividad. En la fase de revisión bibliográfica se encontró que la desintegración de las tabletas efervescentes de AAS depende del tamaño de partícula del principio activo ( a menor tamaño de partícula mayor tiempo de desintegración ) y por consiguiente del área superficial, es por ello que la determinación del área superficial es importante. Se recomienda realizar un estudio de la relación existente entre el área superficial del ácido acetilsalicílico y el tiempo de desintegración de la tableta, para encontrar el valor óptimo de área superficial y mejorar con ello el producto.

**Porosidad del lecho:** es una característica importante de los polvos y se debe al arreglo de las partículas por presencia de diferentes tamaños, formas irregulares e interacciones electrostáticas. Es recomendable realizar esta determinación para tener un mejor conocimiento del producto y con ello elegir las mejores características de los excipientes de la fórmula, evitando con ello los efectos asociados a un exceso de porosidad del lecho.

**Disolución intrínseca:** es importante realizarla para conocer las características de disolución del principio activo puro; esta prueba, cobra mayor importancia si consideramos que este principio activo presenta polimorfismo lo cual puede afectar directamente las características de disolución y por ende su biodisponibilidad, por ello es recomendable tener mayor conocimiento de las características del ácido acetilsalicílico con el cual se realizó el desarrollo del producto, de esta forma la biodisponibilidad no se verá afectada cuando el producto sea fabricado con el proceso establecido. Con esta prueba se tendrá un mayor número de elementos de comparación entre los diferentes polimorfos del principio activo, controlando posteriormente la materia prima recibida del proveedor.

**Densidad verdadera:** Esta prueba nos ayuda a la selección de excipientes ya que la distribución de las densidades de los componentes en la mezcla de polvos junto con la distribución del tamaño de partícula y forma, es una de las principales razones que causa segregación ocasionando problemas en la uniformidad de contenido y peso del producto. Por ello, es recomendable realizar la prueba de densidad verdadera porque así tendremos un mejor conocimiento del producto y evitaremos problemas asociados con la segregación del polvo.

**Cristalinidad:** Considerando que el AAS presenta polimorfismo, es recomendable tener un buen control de las características del principio activo surtido por el proveedor, por ello es recomendable realizar pruebas empleando técnicas de difracción de rayos X, DSC, IR, RMN o de las mencionadas en el marco teórico. Si este factor no es controlado adecuadamente, podría repercutir directamente en la procesabilidad, estabilidad y biodisponibilidad del producto.

TRABAJOS  
FALLA DE CALIDAD

## 4.2 FORMULACIÓN Y PROCESO DE FABRICACIÓN

El proceso de selección de la fórmula final del producto se dividió en las siguientes etapas: selección del diluyente, selección del lubricante y selección del edulcorante.

Debido a razones comerciales y estratégicas de la Empresa este producto mayoritariamente será distribuido al Sector Salud, por ello consideramos que en el cuadro básico del IMSS se indica que las tabletas efervescentes de ácido acetilsalicílico deben contener los siguientes componentes (Referencia cuadro básico) :

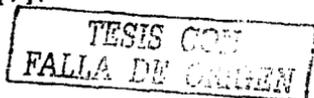
Materia prima	mg / tab
Acido acetilsalicílico	300.0
A	90.0
B	30.0

Con base en lo anterior y en los resultados del estudio de preformulación, la primera actividad realizada fue la selección del diluyente. De acuerdo con las características reológicas, de adhesividad y de compactabilidad del principio activo se consideró la posibilidad de realizar la fórmula con el mínimo de excipientes, contemplando al proceso de compresión directa como primera alternativa para la fabricación del producto. Otro factor que se consideró para la selección de los componentes así como de sus cantidades en la fórmula final, fue el aspecto de estabilidad de estos con el principio activo; por esta razón los excipientes evaluados fueron los estudiados en la etapa de preformulación ( compatibilidad principio activo - excipiente ).

### 4.2.1 Selección del diluyente

Para seleccionar al diluyente de la fórmula consideramos el porcentaje de componentes fijos en la fórmula así como el peso final de la tableta que fue un requerimiento establecido por el área de mercadotecnia ( es decir el peso ya estaba establecido en el perfil del producto ), por esta causa partimos de una concentración inicial de diluyente de 9.0 a 11.0 %. Los diluyentes evaluados fueron F, H, I, J que fueron seleccionados como candidatos debido a sus características físicas y químicas así como resultado de la investigación bibliográfica realizada, en donde se encontró referencia del uso de estos excipientes en fórmulas efervescentes.

Además de lo anterior para realizar la selección del diluyente, se consideraron los siguientes aspectos importantes de la revisión bibliográfica [ 7 ]:



Jaminet et al, reportan que el mecanismo de desintegración depende de la solubilidad de los componentes de la fórmula. Cuando tenemos un fármaco insoluble y un desintegrante soluble se retarda la difusión de agua en los capilares. La velocidad de desintegración de los desintegrantes solubles e insolubles está relacionado a la velocidad de penetración del agua a la tableta, por ejemplo los almidones presentan una rápida absorción inicial del agua.

Matsumaru observó que en tabletas de aspirina el almidón forma cadenas continuas a lo largo de los canales formados entre los gránulos a concentraciones abajo de las requeridas para que la tableta desintegre. A medida que el porcentaje de almidón se incrementa, cadenas más gruesas son formadas agrandando los poros.

En referencia a la formación de poros también se encontró lo siguiente:

En concentraciones de 5 a 10 % de almidón con aspirina de cristales medianos o grandes, el almidón forma poros continuos.

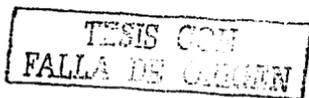
El almidón de maíz incrementa el diámetro de los poros y por consiguiente la porosidad; el tamaño del poro disminuye conforme se incrementa el contenido de humedad del almidón. Se encontró experimentalmente que el almidón incrementa la penetración de agua a la tableta.

El efecto del almidón en la porosidad puede deberse a la pobre capacidad del mismo para formar enlaces y compactarse; Conforme la porosidad o el tamaño del poro se incrementan, disminuye el tiempo de desintegración.

Patel y Hopponen también observaron que si las partículas de almidón no son continuas el tiempo de desintegración se incrementa. Ellos explican que la capilaridad por se parece que no tiene efecto en la desintegración, aunque puede ser un factor limitante que impida la entrada del agua. Los poros de diámetro pequeño producen erosión en la tableta antes que la tableta se desintegre.

Later encontró que las tabletas que contenían cristales grandes de aspirina ( 840 / 297 micras ) desintegraron más rápidamente con almidón que con celulosa microcristalina. Cuando el tamaño promedio de los poros fue constante la velocidad de penetración de agua no siempre fue determinante.

De lo anteriormente expuesto, se plantearon las siguientes fórmulas para su evaluación:



	Formulas			
	1	2	3	4
Materia prima	%	%	%	%
Acido acetilsalicílico	63.0 a 65.0	63.0 a 65.0	63.0 a 65.0	63.0 a 65.0
A	18.0 a 20.0	18.0 a 20.0	18.0 a 20.0	18.0 a 20.0
B	5.0 a 7.0	5.0 a 7.0	5.0 a 7.0	5.0 a 7.0
F	9.0 a 11.00			
H		9.0 a 11.00		
I			9.0 a 11.00	
J				9.0 a 11.00

De las fórmulas anteriores, se evaluaron los siguientes aspectos con la finalidad de analizar el efecto de cada excipiente en la formulación:

Los resultados obtenidos son:

Parámetro	Formulas			
	1	2	3	4
Apariencia	Tableta blanca, redonda sin ranuras			
Tiempo de desintegración (min)	0.87	3.00	2.50	4.00
Dureza (Kp)	5.5	6.0	5.0	6.3
Friabilidad (%)	0.63	0.54	0.45	0.36
Reología	37.6	38.0	39.3	37.9
a) Angulo de reposo	flujo aceptable	flujo aceptable	flujo aceptable	flujo aceptable
a) Velocidad de flujo (g / s)	17.80	18.4	16.3	16.9
c) IC	20.8	21.3	22.5	21.1
	flujo pasable	flujo pasable	flujo pobre	flujo pasable

Para seleccionar el tamaño de partícula a evaluar en las fórmulas propuestas se consideraron la siguiente información obtenida de la revisión bibliográfica [ 7 ]:

Krebs observó que el tiempo de desintegración de tabletas era directamente proporcional al tamaño de partícula del almidón. Se encontró que microscópicamente el almidón alcanza un hinchamiento máximo en 15 - 40 seg siendo uniforme en todas direcciones e inversamente proporcional al tamaño de partícula del almidón.

Ganderton y Fraser encontraron que en tabletas de aspirina hechas a partir de gránulos gruesos existía una porosidad menor y tenían alta permeabilidad al aire.

Patel y Hopponen observaron que conforme disminuye el tamaño de partícula de la aspirina la cantidad de partículas de almidón en los canales formados entre los cristales de aspirina disminuye también. Con aspirina malla 60-100 las cadenas de almidón alrededor de los cristales de aspirina son discontinuas y en tamaños menores a malla 100 sólo partículas dispersas en pequeños grupos con pocos canales formados fueron observadas. El tiempo de desintegración se incrementó con una disminución del tamaño de partícula de la aspirina.

Nogami et al usando tabletas de aspirina de diferentes tamaño de partícula que contenían almidón de maíz, encontraron que el porcentaje de porosidad era dependiente de la concentración de almidón y del tamaño de partícula de la aspirina.

Los cristales de aspirina medianos y grandes con insuficiente cantidad de almidón o cristales pequeños de aspirina con exceso de almidón se desintegran en fracciones grandes y lentamente y la disolución se relaciona al diámetro del poro; cristales de aspirina medianos y grandes con 10 % de almidón desintegran rápidamente en fracciones del tamaño de las partículas originales y la disolución es independiente del tamaño del poro.

Distribución del tamaño de partícula ( después de tamizar por malla 30 )

Ver página 95

Distribución del tamaño de partícula ( después de tamizar por malla 30 )

MALLAS	Formulas			
	1	2	3	4
20	0.0	0.0	0.0	0.0
40	3.1	4.5	3.8	4.3
60	35.3	30.8	33.3	33.4
80	30.3	32.7	26.9	35.6
100	9.0	7.8	10.9	7.5
Base	22.3	24.2	25.1	19.2
Diámetro promedio ( $\mu\text{m}$ )	234.02	232.37	229.65	241.79

Del análisis anterior se observa que cada excipiente evaluado influye de diferente forma en las características finales del producto.

Los mejores resultados se obtienen con F ( menor tiempo de desintegración ), por lo que se selecciona a este excipiente como el diluyente de la fórmula.

En todos los resultados de reología se aprecia que existe un flujo aceptable del producto.

#### 4.2.2 Selección del lubricante

En las fuentes bibliográficas se reporta que "los cristales de ácido acetilsalicílico presentan adecuadas propiedades de lubricación y los productos efervescentes que contienen este activo en dosis efectivas, usualmente no requieren lubricantes adicionales". [ 44, 45 ].

En el presente desarrollo se incluirá un lubricante para mejorar las características del producto y con ello evitar posibles problemas de lubricación en el tableteo del mismo.

De acuerdo a lo anterior, se selecciona como candidatos a los excipientes C y E debido a sus características físicas y químicas principalmente su solubilidad en agua ( requerida en productos efervescentes ) así como resultado de la investigación bibliográfica realizada, en donde se encontró referencia del uso de estos excipientes en fórmulas efervescentes.

Las cantidades iniciales se seleccionaron como resultado de la investigación bibliográfica realizada, en donde se reportan los niveles de uso de cada excipiente de acuerdo a sus características.

En la selección del lubricante también se consideró la siguiente información encontrada en la revisión bibliográfica [ 7 ]:

Los tensoactivos incrementan selectivamente la penetración del agua a la tableta, tal es el caso del lauril sulfato de sodio. La presencia de aire en los capilares impide la absorción de agua siendo los poros lipofílicos los que absorben el aire más fuertemente.

Las fórmulas propuestas con este fin son las siguientes:

##### 1. Para E:

	Formulas		
	5	6	7
Materia prima	%	%	%
Acido acetilsalicílico	63.0 a 65.0	63.0 a 65.0	63.0 a 65.0
A	18.0 a 20.0	18.0 a 20.0	18.0 a 20.0
B	5.0 a 7.0	5.0 a 7.0	5.0 a 7.0
F	8.0 a 10.0	8.0 a 10.0	8.0 a 10.0
E	0.20 a 0.70	0.80 a 1.20	1.30 a 1.70

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

2. Para C:

	Formulas		
	8	9	10
Materia prima	%	%	%
Acido acetilsalicilico	63.0 a 65.0	63.0 a 65.0	63.0 a 65.0
A	18.0 a 20.0	18.0 a 20.0	18.0 a 20.0
B	5.0 a 7.0	5.0 a 7.0	5.0 a 7.0
F	8.0 a 10.0	8.0 a 8.0	3.0 a 6.0
C	1.0 a 2.0	3.0 a 5.0	5.0 a 7.0

Los resultados obtenidos de las evaluaciones anteriores son:

1. Para E

Parámetro	Formulas		
	5	6	7
Apariencia	Tableta blanca, redonda sin ranuras	Tableta blanca, redonda sin ranuras	Tableta blanca, redonda sin ranuras
Tiempo de desintegración ( min )	0.80	0.75	0.73
Dureza ( Kp )	5.5	6.2	5.3
Friabilidad ( % )	0.63	0.66	0.65
Reología	37.2	36.5	36.2
a ) Angulo de reposo	flujo aceptable	flujo aceptable	flujo aceptable
b) Velocidad de flujo ( g / s )	18.5	19.7	20.2
c) IC	19.6	19.0	19.0
	flujo pasable	flujo pasable	flujo pasable

TESIS CON  
FALLA DE CALIDAD

2. Para C:

Parámetro	Formulas		
	8	9	10
Apariencia	Tableta blanca, redonda sin ranuras	Tableta blanca, redonda sin ranuras	Tableta blanca, redonda sin ranuras
Tiempo de desintegración (min)	0.92	2.10	3.70
Dureza (Kp)	5.8	6.0	6.5
Friabilidad (%)	0.63	0.67	0.62
Reología	37.4	36.1	34.7
a) Angulo de reposo	flujo aceptable	flujo aceptable	flujo aceptable
a) Velocidad de flujo (g/a)	17.8	19.9	21.0
c) IC	19.8	18.8	18.7
	flujo pasable	flujo pasable	flujo pasable

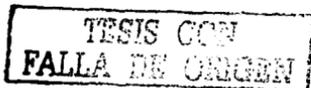
De los resultados anteriores se aprecia que con E el tiempo de desintegración se mantiene en un intervalo de 0.73 a 0.80 minutos, mientras que con C, éste se incrementa en un intervalo de 0.92 a 3.70 minutos.

En lo que respecta al flujo del producto, con ambos lubricantes evaluados se aprecia mejoría, por lo que considerando los resultados anteriores se elige a E de 0.80 a 1.20 % como lubricante, además que éste excipiente ayuda a la humectación del principio activo con lo que favorece su disolución en el medio acuoso.

#### 4.2.3 Selección de la cantidad de edulcorante

El sabor del producto es un aspecto importante para su aceptación por parte del cliente, por ello al evaluar este aspecto, con base en las características de sabor del principio activo y del producto desarrollado se encontró la necesidad de incluir en la fórmula un edulcorante, para que con ello mejore su sabor.

Existen varios edulcorantes que pueden emplearse en productos efervescentes, entre ellos se encuentra el excipiente D. Como primera opción se evalúa sólo a D debido a que este excipiente es empleado por la empresa en otros productos y con la finalidad de no incrementar el inventario del almacén partimos de lo existente en la empresa. Si fuese necesario se evaluarían otros edulcorantes.



La concentración inicial se selecciona de referencias bibliográficas en donde se recomienda el nivel de uso.

Las fórmulas evaluadas fueron las siguientes con la finalidad de encontrar la mejor concentración de edulcorante:

	Fórmulas			
	11	12	13	14
	%	%	%	%
<b>D</b>	0.50 a 0.90	1.00 a 1.40	1.50 a 1.90	2.00 a 2.40

Los resultados obtenidos son:

% de D	Resultado ( sabor )
0.50 a 0.90	Acido con resabio desagradable.
1.00 a 1.40	Ligeramente dulce con resabio ligeramente ácido.
1.50 a 1.90	Dulce más intenso con resabio metálico-ácido.
2.00 a 2.40	Dulce intenso con resabio metálico-ácido. Sabor desagradable.

Como se observa en la tabla anterior, a concentraciones debajo de 1.0 % se percibe sabor ácido desagradable y a concentraciones mayores a 1.5 % el resabio es metálico, por ello se concluye que la concentración de 1.00 a 1.40 % de edulcorante se incluirá en la fórmula final del producto.

#### 4.2.4 Cálculo de la Humedad de equilibrio de la fórmula final

Una vez obtenida la fórmula final del producto es importante calcular la humedad de equilibrio, ya que este valor nos ayudará a seleccionar el material de empaque adecuado para el producto.

Se calcula para la condición de 30 % HR y 25 °C, que corresponden a las condiciones de proceso.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Materia prima	% ( p / p )	Heq ( % )	Heq calculada ( % )
Acido acetilsalicílico	63.0 a 65.0	0.50	0.32
A	18.0 a 20.0	0.16	0.03
B	5.0 a 7.0	-	
F	8.0 a 10.0	8.8	0.71
E	0.60 a 1.20	-	
D	1.00 a 1.40	5.5	0.08
			1.12

\*En la referencia no se reportan datos de la Heq para estas materias primas, solo se indica lo siguiente:

- B: A humedades relativas entre 25 y 50 % absorbe insignificantes cantidades de agua a 25 ° C.
- E: No es higroscópico.

Como se observa, el resultado obtenido es de 1.2 % el cual es menor al indicado en la especificación ( 2.0 % ), por lo que es importante que las condiciones de 30 % HR y 25 ° C se controlen en el área de fabricación. A HR mayores, el producto tendrá una Heq mayor por lo que absorberá una cantidad mayor de humedad.

El producto fabricado en las condiciones antes mencionadas tiene una humedad final entre 0.6 y 0.9%, este valor es menor a la Heq calculada por lo que las tabletas absorberán humedad hasta alcanzar el valor de equilibrio, por ello, es importante que se incluya un material de empaque hermético para evitar la absorción de humedad.

#### 4.2.5 Selección del material de empaque

La selección del material de empaque se realiza con base en los siguientes factores:

- Resultados del estudio de preformulación.
- Características del producto ( efervescente ).
- Cálculo de la humedad de equilibrio del producto.
- Características indicadas en el perfil del producto.
- Posibilidades tecnológicas de la empresa.

De acuerdo con los resultados obtenidos de la evaluación del ácido acetilsalicílico en diferentes condiciones de humedad a temperatura constante así como de la compatibilidad principio activo – excipiente presentadas en el estudio de preformulación, se aprecia que el ácido acetilsalicílico a humedades relativas mayores a 30 % presenta un contenido de ácido salicílico libre mayor a 0.3%, que es el límite permitido para las tabletas efervescentes de AAS.

La humedad de equilibrio del producto final indica que el producto tenderá a absorber humedad del medio ambiente hasta lograr su humedad de equilibrio, por ello es necesario seleccionar un material de empaque hermético.

El producto desarrollado es efervescente, por lo que la humedad presente en el aire puede iniciar la reacción de efervescencia si éste no es protegido adecuadamente; los productos de este tipo usualmente son empacados en foil o en tubos de aluminio.

El foil de aluminio proporciona un empaque hermético para el producto, una protección similar se obtiene con foil laminado de aluminio [ 44 ].

Por lo anteriormente expuesto, se considera al Celopial ( aluminio / polietileno de baja densidad ) como el material de empaque para el producto.

El celopial seleccionado tiene 40  $\mu\text{m}$  de espesor; el proveedor reporta que este material presenta una permeabilidad al vapor de agua ( WVTR = water vapor transmission rate ) de 0.01 g / m<sup>2</sup> / día y que tiene menos de 200 poros / m<sup>2</sup>, es decir, si consideramos que la burbuja para cada tableta en la tira de celopial tiene un área de 5.3 cm<sup>2</sup>, la cantidad de agua permeada al día es de solo 5  $\mu\text{g}$  lo que representa una adecuada protección para el producto.

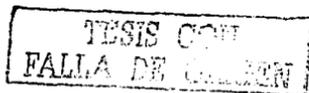
#### 4.2.6 PROCESO DE FABRICACION

Para la selección del proceso de fabricación, consideramos que el principio activo se encuentra en un porcentaje mayor al 50 % en la fórmula lo que corresponde a una concentración alta. Por ello el impacto de las características del principio activo en el flujo del producto es alta.

Como se observa en los resultados de preformulación correspondientes a la reología, distribución de tamaño de partícula y de los obtenidos en la etapa de formulación, el principio activo presenta características aceptables de fluidez, por lo que puede realizarse por compresión directa.

Es importante mencionar que debido a las características del producto y considerando los resultados de la preformulación, la fabricación debe realizarse en condiciones controladas de temperatura y humedad relativa:

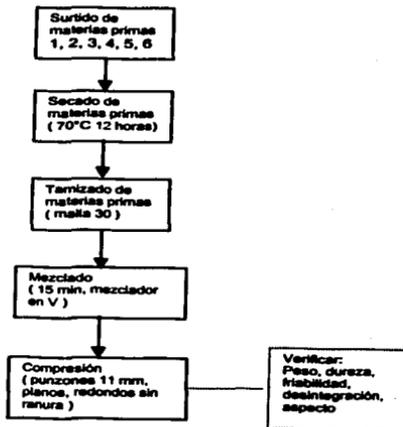
- Temperatura: 25°C
- Humedad relativa: 25 a 30 %



#### 4.2.6.1 Diagrama de flujo del proceso de fabricación

Materias Primas

- 1) AAS
- 2) A
- 3) B
- 4) D
- 5) E
- 6) F



De la fase de secado de materias primas en adelante se realiza en condiciones controladas de humedad relativa y temperatura ( 25° C / 30% HR ).

TESTEADO  
FALLA DE ORIGEN

#### 4.1.7 Análisis de resultados de la etapa de formulación

Con respecto a la etapa de formulación, se observa que en la selección del diluyente existen diferencias significativas en el tiempo de desintegración con cada excipiente empleado, lo que es resultado de la influencia de las características de cada excipiente en la fórmula del producto, otro factor importante de considerar es que cada excipiente tiene propiedades de compactación diferentes lo que influye en las características del producto final y por ende en el tiempo de desintegración del producto. Para la selección del diluyente, el tiempo de desintegración fue un factor determinante, ya que las características de reología, dureza, friabilidad, apariencia y tamaño de partícula no presentan diferencias importantes entre los lotes evaluados.

La selección del lubricante es un aspecto importante ya que para los productos efervescentes no existe una amplia gama de excipientes que puedan emplearse con este fin, por lo anterior una condición para seleccionarlo es que sea soluble en agua; de los dos lubricantes evaluados ( C y E ), con el E encontramos que el tiempo de desintegración se encuentra en el rango de 0.73 a 0.80 min, mientras que con el lubricante C éste se incrementa en un rango de 0.92 a 3.70 min. Esto es una diferencia importante entre ambos lubricantes; con respecto a los demás parámetros (reología, dureza, friabilidad, apariencia y tamaño de partícula ) no existe diferencia significativa entre C y E. El incremento en el tiempo de desintegración con el lubricante C puede deberse a que éste impide o retasa la entrada de agua a la tableta, afectando con ello la reacción de efervescencia; el lubricante E es un tensoactivo, con lo que se favorece la humectación de la tableta en el agua.

Con respecto a la humedad de equilibrio se aprecia que el valor calculado es de 1.12 % como resultado de la influencia de la humedad de equilibrio de cada componente de la fórmula y de la cantidad de estos en el producto final. Este es un dato fundamental en este tipo de productos, ya que los productos efervescentes son afectados por la humedad del medio ambiente; este resultado nos da información valiosa sobre las características del material a empaque a seleccionar, siendo necesario en este caso un material de empaque hermético, ya que considerando la humedad del producto final y la humedad de equilibrio se infiere que el producto tenderá a adquirir humedad del medio ambiente que lo que resulta perjudicial para el producto. También es importante controlar estrictamente las condiciones de almacenamiento de las materias primas y las de fabricación del producto a 25°C / 30% de HR.

El material de empaque seleccionado es celopolial, este material se consideró el más factible debido a las posibilidades tecnológicas de la empresa. El proceso de acondicionamiento para el producto empleando celopolial es muy lento, lo que incrementa el costo de producción. Por ello es recomendable evaluar en el futuro otro material de empaque hermético que cumpla con las características necesarias y que permita eficientar el proceso de acondicionamiento.

El proceso de fabricación seleccionado fue la compresión directa, esta elección se realizó con base en los resultados obtenidos de la preformulación y pruebas de formulación; También se consideró que el proceso fuera lo más sencillo posible para reducir la posibilidad de cambio polimórfico del principio activo. Esta es otra razón para controlar adecuadamente el polimorfo adquirido del proveedor, ya que al cambiar de polimorfo afectaríamos directamente las procesabilidad del producto.

TESTS CONF  
FALLA DE ORIGEN

También es importante mencionar que un factor crítico en el proceso de fabricación es el tamaño de partícula del ácido acetilsalicílico, ya que de él dependen aspectos como la desintegración, flujo, segregación, compresibilidad y características físicas finales del producto, este parámetro debe ser controlado estrictamente.

El secado inicial de las materias primas es otro factor importante ya que si el contenido de humedad de los excipientes es alto se tendrán problemas de estabilidad, procesabilidad y aceptabilidad del producto, por ésta causa es necesario evitar una humedad excesiva de los materiales a emplear en la fabricación. Se recomienda considerar la humedad de equilibrio a las condiciones de fabricación (25°C / 30% de HR ) de cada excipiente para determinar la humedad final después del secado así como las condiciones del mismo.

El producto desarrollado es efervescente por lo es necesario colocarlo en agua para que al realizarse la reacción de efervescencia y solubilizarse el principio activo pueda ser ingerido por el paciente. Por ello es importante la realización de un estudio de cuantificación del ácido acetilsalicílico en solución, para asegurar que el principio activo se encuentra en la concentración requerida para lograr el efecto terapéutico correspondiente.

El estudio mencionado no se realizó en el presente trabajo debido al limitado periodo asignado para la realización del desarrollo.

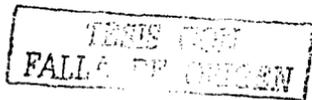
Este producto por sus características ( producto administrado en solución ) es considerado como GI ( genérico intercambiable ) por lo que la realización del estudio antes mencionado cobra mayor importancia.

El diseño experimental es una importante herramienta en el desarrollo de un producto. En el desarrollo de las tabletas efervescentes de ácido acetilsalicílico no se empleó el diseño experimental, sin embargo se recomienda realizar un diseño experimental para la optimización de la fórmula y del proceso de fabricación.

Las principales razones por las que no se realizó un diseño experimental en el presente desarrollo son las siguientes:

- limitado periodo asignado para el desarrollo
- limitada disponibilidad de equipos, materiales y posibilidades tecnológicas de la Empresa
- Cuando se inició con el desarrollo de las tabletas efervescentes no se contaba con el conocimiento suficiente para la aplicación del diseño experimental.

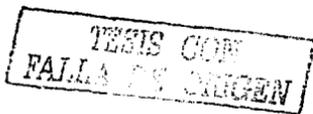
Como se mencionó en el marco teórico en la sección " Diseño experimental " en cualquier experimento, los resultados y conclusiones que pueden obtenerse dependen, en gran parte, de la forma en que los datos fueron recopilados, así mismo es importante mencionar que es fundamental vigilar el proceso cuidadosamente para asegurar que todo de haga conforme a lo planeado, controlando adecuadamente las variables de interés.



En el presente trabajo, durante el desarrollo de la forma farmacéutica se controlaron los siguientes factores:

- Condiciones ambientales.
- El equipo empleado fue siempre el mismo ( horno, balanzas, mallas, molinos, tableteadora, mezclador, durómetro, friabilizador ).
- La metodología fue establecida previamente.
- La materia prima empleada no presentó cambio de proveedor y fue aprobada previamente por control de calidad.
- El tamaño de partícula se controló en todos los lotes fabricados, haciéndose una determinación de tamaño de partícula en cada caso.
- Las mallas empleadas fueron las mismas en todos los lotes fabricados.
- Los tamaños de lote fueron siempre los mismos.
- El tipo de mezclador, tiempo y velocidad de mezclado fueron siempre los mismos en todos los casos.

Por lo anteriormente expuesto, se considera que los resultados obtenidos se deben únicamente a la variable de interés.



**CAPITULO 5**

**ESTABILIDAD**

**CAPÍTULO 5**  
**ESTABILIDAD**

El producto desarrollado se sometió a un estudio de estabilidad acelerada, del que se obtuvieron los siguientes resultados:

**5.1 PRODUCTO**

Acido acetilsalicílico 300 mg, tabletas efervescentes

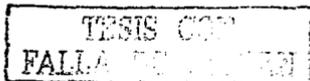
Concentración	300 mg
Envase primario	Celopial ( Aluminio / polietileno de baja densidad )
Lotes	D - 94300, D - 94301, D - 94302
Fecha de fabricación	21 Nov 02, 22 Nov 02, 23 Nov 02 respectivamente
Tamaño de lote	1000 piezas / lote
Fabricante del principio activo	Rhodia Organique

**5.2 MOTIVO DEL ESTUDIO**

Evaluar el comportamiento de las tabletas efervescentes de ácido acetilsalicílico 300 mg mediante estudios de estabilidad acelerada

**5.3 METODO ANALITICO**

El producto fue analizado con la monografía de producto terminado correspondiente que satisface con la FEUM 7ª ed y referencias internas. Para este propósito también se consideró a la NOM - 073 - SSA1 - 1993, Estabilidad de Medicamentos. La valoración de Acido Acetilsalicílico se realizó por cromatografía de líquidos de alta resolución.



#### 5.4 CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Las condiciones a las que fue sometido el producto son las siguientes:

Estabilidad acelerada:

- 1 mes a  $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  y 75% HR
- 2 meses a  $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  y 75% HR
- 3 meses a  $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  y  $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  y 75% HR

Estabilidad a largo plazo:

- $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$

#### 5.5 RESULTADOS

Ver tablas anexas

#### 5.6 ANALISIS DE RESULTADOS

Las determinaciones de Descripción, Desintegración, Agua, Acido salicílico libre y carbonato de calcio permanecen sin cambios significativos durante todo el estudio. La valoración de ácido acetilsalicílico se encuentra dentro de los límites de especificación durante todo el estudio de estabilidad acelerada.

#### 5.7 CONCLUSIONES

De acuerdo con los resultados obtenidos se concluye que el producto ácido acetilsalicílico tabletas efervescentes, se mantiene estable a las condiciones indicadas en el estudio de estabilidad acelerada. Este estudio se continuará hasta concluir la estabilidad a largo plazo.

## 5.8 RESULTADOS DE ESTABILIDAD

5.8.1 Lote: D - 94300

Fecha de fabricación: 21 Nov 02

DETERMINACIONES	ESPECIFICACIONES	INICIAL	Condiciones de almacenamiento			
			30°C ± 2°C	40°C ± 2°C y 75% HR		
			3 meses	1 mes	2 meses	3 meses
Descripción	Satisface: FEUM 7ª ED. Tableta blanca redonda sin ranura	Tableta blanca redonda sin ranura				
Desintegración	No mas de 5 minutos	0,8 min	0,7 min	0,8 min	0,9 min	0,9 min
Agua	No mas de 2.0 %	0,6 %	0,6 %	0,7 %	0,7 %	0,6 %
Acido salicílico libre	No mas de 0.3 %	0,05 %	0,05 %	0,10 %	0,13 %	0,15 %
Valoración: Carbonato de calcio	81 - 99 mg / tab.	90	89	90	90	89
Valoración: Acido acetilsalicílico	270 - 330 mg / tab.	299	299	298	298	297

5.8.2 Lote: D - 94301

Fecha de fabricación: 22 Nov 02

DETERMINACIONES	ESPECIFICACIONES	INICIAL	Condiciones de almacenamiento			
			30°C ± 2°C	40°C ± 2°C y 75% HR		
			3 meses	1 mes	2 meses	3 meses
Descripción	Satisface: FEUM 7ª ED. Tableta blanca redonda sin ranura	Tableta blanca redonda sin ranura				
Desintegración	No mas de 5 minutos	0,7 min	0,8 min	0,9 min	0,8 min	0,9 min
Agua	No mas de 2.0 %	0,6 %	0,5 %	0,7 %	0,8 %	0,8 %
Acido salicílico libre	No mas de 0.3 %	0,05 %	0,04 %	0,09 %	0,12 %	0,14 %
Valoración: Carbonato de calcio	81 - 99 mg / tab.	91	90	90	88	90
Valoración: Acido acetilsalicílico	270 - 330 mg / tab.	299	299	298	297	297

TESIS CON  
 FALLA DE ORGAN

5.8.3 Lote: D – 94302

Fecha de fabricación: 23 Nov 02

DETERMINACIONES	ESPECIFICACIONES	INICIAL	Condiciones de almacenamiento			
			30°C ± 2°C	40°C ± 2°C y 75% HR		
	Satisface: FEUM 7ª ED.		3 meses	1 mes	2 meses	3 meses
Descripción	Tableta blanca redonda sin ranura					
Desintegración	No mas de 5 minutos	0.7 min	0.7 min	0.8 min	0.8 min	0.9 min
Agua	No mas de 2.0 %	0.7 %	0.6 %	0.8 %	0.8 %	0.9 %
Acido salicílico libre	No mas de 0.3 %	0.04 %	0.04 %	0.09 %	0.11 %	0.14 %
Valoración: Carbonato de calcio	81 - 99 mg / tab.	90	87	90	89	89
Valoración: Acido acetilsalicílico	270 - 330 mg / tab.	303	303	302	300	300

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**CAPITULO 6**

**CONCLUSIONES**

**CAPÍTULO 6**  
**CONCLUSIONES**

1. Se obtiene una fórmula que cumple con las especificaciones de la FEUM 7ª. Ed.
2. La fórmula obtenida es estable y reproducible.
3. El proceso de fabricación seleccionado en función de las características del producto y de los resultados de preformulación y formulación es compresión directa.
4. En la fase de preformulación se evaluaron los siguientes parámetros: Estabilidad, procesabilidad, desempeño biológico y aceptabilidad y la información obtenida en cada etapa se consideró en el desarrollo del producto.
5. En la etapa de formulación se evaluaron diversos excipientes seleccionándose a D, E y F como componentes de la fórmula con base en los resultados obtenidos.
6. Los mejores resultados se obtienen con los excipientes D, E y F logrando con ello una fórmula estable, reproducible y escalable.
7. Los resultados de preformulación y las características del producto indican que el producto debe fabricarse en condiciones controladas de 25°C y humedad relativa menor o igual a 30 %.
8. Un aspecto importante a considerar es que el ácido acetilsalicílico presenta polimorfismo, por lo que es necesario controlar que el polimorfo con el que se fabrica el producto sea siempre el mismo.
9. Al realizar la selección de los componentes se debe considerar la influencia de cada excipiente en la estabilidad, procesabilidad, desempeño biológico y aceptabilidad.
10. De acuerdo a la humedad de equilibrio calculada para el producto, es necesario seleccionar un material de empaque hermético para proteger al producto de la humedad del medio ambiente.
11. Es importante controlar adecuadamente el tamaño de partícula del principio activo ya que de él dependen aspectos como desintegración, flujo, segregación, compresibilidad y características físicas finales del producto.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

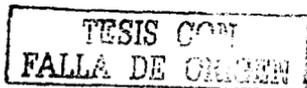
**CAPITULO 7**

**BIBLIOGRAFIA**

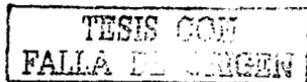
CAPITULO 7  
BIBLIOGRAFIA

1. [www.historie-medecine.com/aspirine.htm](http://www.historie-medecine.com/aspirine.htm) "L'Aspirine. Histoire"
2. [www.bris.ac.uk/Depts/Chemistry/MOTM/aspirin/aspirin.htm](http://www.bris.ac.uk/Depts/Chemistry/MOTM/aspirin/aspirin.htm) Aspirin.
3. [www.rheumaclub.com.htm](http://www.rheumaclub.com.htm) Mecanismo de acción de los fármacos tipo aspirina
4. Villafuerte Robles Leopoldo; Productos Farmacéuticos Sólidos. Operaciones Unitarias farmacéuticas; Volumen 1; Instituto Politécnico Nacional; México, D.F.; 1999.
5. Schepky G.; Preformulation – The Role of Moisture in Solid Dosage Forms-; Drug Development and Industrial Pharmacy, 15(10), 1715 – 1741 (1989).
6. Trissel A. L. *Stability of Compounded Formulations, AphA, 2a. Ed, 2000.*
7. Lowenthal, W. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, "Desintegration of tablets", 61 (num 11):1695-1711 (1972).
8. Haleblan, J.K. *Journal of Pharmaceutical Sciences* "Characterization of Habits and Crystalline Modification of Solids and Their Pharmaceutical Applications", 64 - 8, 1269-1288 (1975)
9. Girón, D. *Thermochemica Acta* " thermal analysis and calorimetric methods in the characterization of polymorphs and solvates. 248 ( 1995 ) 1-59
10. Tiwary, A. K., *Drug Development and Industrial Pharmacy* " Modification of Crystal habit and its Role in Dosage Form Performance " 27 (7), 699-709 (2001)
11. Fiese, E.F. and Hagen, T. Preformulation In: *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy* (H.A. Lieberman, L. Lachman and L. Kanig ) 3rd. Ed. Lea & Febiger Philadelphia, 1989.
12. O'Neil, M. J. Senior editor " *The Merck Index*". 13<sup>ed</sup> Ed. Merck & Co., Inc, 2001. ( 856-857 ).
13. D. Román Fernando; *Innovación y Desarrollo Farmacéutico; Asociación Farmacéutica Mexicana, A.C.; México, D.F.; 1990.*

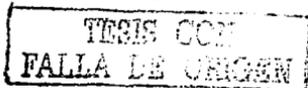
14. Lieberman H.A., Lachman L., Schwartz J.B.; **Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets; Volume 1; 2<sup>nd</sup> edition; Marcel Dekker, USA; 1989.**
15. O'Grady John, H. Joubert Pieter; **Handbook of Phase I/II Clinical Drug Trials; CRC Press; 1997.**
16. Remington; **Farmacía; Tomo 2; 19a edición; Editorial Médica Panamericana; 1998**
17. Brittain H.G. et. al. ; **Physical Characterization of Pharmaceutical Excipients: Practical Examples ; Pharmaceutical Technology ; 15(10), 38 (1991).**
18. Kibbe H.A.; **Handbook of Pharmaceutical Excipients; third edition; American Pharmaceutical Association and Pharmaceutical Press; USA; 2000.**
19. Parrott E.L.; **Pharmaceutical Technology. Fundamental Pharmaceutics; Alpha Editions; USA; 1970; p. 158.**
20. Lieberman H.A., Lachman L., Schwartz J.B.; **Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets; Volume 2; 2nd edition; Marcel Dekker; USA; 1990.**
21. **Guía para la industria. Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia para productos farmacéuticos administrados oralmente – consideraciones generales. Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos, Administración de Alimentos y Medicamentos, Centro de Evaluación e Investigación de Fármacos. Octubre 2000.**
22. **Guidance for Industry. Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate – Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. August 2000.**
23. Wells, James I.; **Pharmaceutical Preformulation: The Physicochemical Properties of Drug Substances; Ellis Horwood Limited; England; 1988.**



24. Martin A; **Physical Pharmacy. Physical Chemical Principles in the Pharmaceutical Sciences**; fourth edition; Williams & Wilkins; USA; 1993.
25. Bergeron M, et al.; **Effets of particle morphology in selecting pharmaceutical excipients**; *Drug Development and Industrial Pharmacy*; 1986; 12(6); 915 – 926.
26. Brittain H.G.; **Physical Characterization of Pharmaceutical Solids; Drugs and the Pharmaceutical Sciences**; Volume 70, Marcel Dekker; USA; 1995.
27. **British Pharmacopoeia 2000; Volume II; Specific Surface Area by Gas Adsorption**; A294; Appendix XVIIIC.
28. Chowhan Z.T.; **Segregation of Particulate Solids, Part I; Pharmaceutical Technology**; Vol. 9; N. 5; 1995.
29. Carstensen J.T.; **Pharmaceutics of Solids and Solid Dosage Forms**; John Wiley & Sons; USA; 1977.
30. **United States Pharmacopoeia 25; physical test <846> Specific Surface area**; The United States Pharmacopoeial Convention, Inc.; Rockville, Md; 2002.
31. Carstensen J.T.; **Advanced Pharmaceutical Solids; Drugs and the Pharmaceutical Sciences Series**; Vol. 110; Marcel Dekker; USA; 2001.
32. Brittain H.G.; **Perspective on Polymorphism**; *Pharmaceutical Technology*; 18. 8, Aug 1994, 50 - 52.
33. **Dictionary of Scientific and Technical Terms**; 3<sup>rd</sup> edition; Mc Graw - Hill; USA; 1984.
34. Villafuerte Robles L.; **Estabilidad de Medicamentos**; Escuela Nacional de Ciencias Biológicas; Instituto Politécnico Nacional; México, 1999.
35. During T., Fassihi A.R.; **Preformulation study of moisture effect on the physical stability of pyridoxal hydrochloride**; *International Journal of Pharmaceutics*; 1991; 77; 315 - 319.



36. Heidemann D.R., Jarosz P.J.; **Preformulation studies involving moisture uptake in solid dosage forms; Pharmaceutical Research; 1991; 8 ; 292 - 297.**
37. L. Amidon Gordon, et al.; **Transport Process in Pharmaceutical Systems; Drugs and the Pharmaceutical Sciences Series; - Heat and Mass Transport: Higrscopicity; Vol. 102; Marcel Dekker; USA; 2000.**
38. Ahlneck C., Zografi G.; **The molecular basis of moisture effects on the physical and chemical stability of drugs in the solid state; International Journal of Pharmaceutics; 62, 87-95 (1990).**
39. Wolfgang G.; **Stability Testing of Drug Products; Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH; 1987.**
40. Alderborn G., Nyström C.; **Pharmaceutical Powder Compaction Technology; Drugs and the Pharmaceutical Sciences; Volume 71; Marcel Dekker; USA; 1996.**
41. Shah N.H., et al.; **Evaluation of two new tablet lubricants.- sodium stearyl fumarate and glyceryl behenate. Measurement of physical parameters (compaction, ejection and residual forces) in the tableting process and the effect on the dissolution rate; Drug Development and Industrial Pharmacy, 12 (8&9), 1986; 1329 - 1346.**
42. Abdou, H.M.; **Dissolution, Bioavailability & Bioequivalence; Mack Publishing Company; USA; 1989.**
43. Florey, K., **Analytical Profiles of Drug Substances, Vol. 8; Academic Press, Inc.; USA, 1979.**
44. Lindberg, N.O., Engfors, H., Ericsson, T. **Effervescent Pharmaceuticals In: Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Vol. 5 ( J. Swarbrick, J. Boylan ) Marcel Dekker, Inc. USA. 1992. ( 45-71)**
45. Mohrie,R. **Effervescent Tablets. In : Pharmaceutical Dosege Forms. Vol. 1 (H.A. Lieberman, L. Lachman ) Marcel Dekker, Inc, New York.**
46. Göran,A., Christer, N. **Pharmaceutical Powder Compaction Technology Vol. 71, Marcel Dekker Inc. USA 1996.**



47. Nudelman, S.N; Estabilidad de Medicamentos; El Ateneo editorial; Buenos Aires, Argentina, 1975.

48. Carstensen J.T.; Pharmaceutical Principles Of Solid Dosage Forms; Technomic Publishing Co. Inc.; USA; 1993.

49. Popovich, N. G.; Ansel, H. C.; Allen, L.V.; Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. ; Lippincott Williams & Wilkins; USA, 1999.

50. Reyes V., Fahara V., et. al.; Application of sensory evaluation triangle tests for quality control of liquid antiacid; Drug Development and Industrial Pharmacy; 1995; 21 (10); 1203 - 1210.

51. United States Pharmacopeia 25; Physical test <631> Color and Achromicity; The United States Pharmacopeial Convention, Inc.; Rockville, Md.; 2002

52. Ahuja, S. Impurities Evaluation of Pharmaceuticals. Marcel Dekker, Inc. USA, 1998.

53. Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-1993, Estabilidad de Medicamentos.

54. Carstensen J.T.. Drug Stability. Principles and Practices. Vol 107, 3ª Ed. Marcel Dekker, USA. 2000

55. Montgomery D. C. Diseño y Análisis de Experimentos. Ed. Grupo Editorial Iberoamérica, México, 1991.

56. Guidance for Industry " Q1B Photostability Testing of New Drug Substances and Products ". November 1996. ICH

57. United States Pharmacopeia 25; Physical test <921> Water Determination; The United States Pharmacopeial Convention, Inc.; Rockville, Md.; 2002.

