

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA
UNAN-LEÓN.**

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS.

CARRERA DE FARMACIA

**MONOGRAFIA PARA OPTAR AL TÍTULO
DE QUÍMICO-FARMACÉUTICO.**

TEMA:

**DISEÑO Y FORMULACIÓN DE TABLETAS DE ÁCIDO
ACETILSALICÍLICO DE 81 mg.**

AUTORES

**Br. Doris Amneris Meléndez.
Br. Ivania Padilla Rodríguez.**

TUTOR:

Msc. María Mercedes Pacheco Solís.

ABRIL - 2005



INDICE

Contenidos	Pág.
I. Introducción.....	1
II. Objetivos	2
III. Marco Teórico	3-35
IV. Material y Método	36-43
V. Resultados y Análisis	44-51
VI. Conclusiones	52-53
VII. Recomendaciones	54-55
VIII. Bibliografía	56-57

DEDICATORIA.

Con todo mi amor dedico mi Trabajo Monográfico a:

Al ser supremo y bondadoso, que me regaló el don de la vida, MI DIOS, gracias por bendecirme, cuidarme día a día y acompañarme firmemente a largo de la culminación de este trabajo.

A mi Madre, Lic. Doris Esperanza Meléndez, por darme su amor incondicional, ternura, comprensión y apoyo fiel a lo largo de mi vida. Gracias por siempre. Te Amo con todo mi corazón.

A mi Abuelita, Dora Gonzáles que me ve en los cielos, Te Amo mucho.

A Mercedes Sevilla Gonzáles, por darme su cariño y protección día a día, Gracias por los años que has compartido a mi lado. Te quiero mucho.

DORIS AMNERIS MELÉNDEZ.



DEDICATORIA

Este Trabajo Monográfico lo quiero dedicar principalmente a MI DIOS, ¡Gracias por darme fuerzas en los momentos difíciles y ser mi fiel amigo en todo mi caminar! Eres mi luz, tu voluntad me guía y la inmensa magnitud de tu amor es mi refugio. ¡TE AMO PADRE CELESTIAL!

A mis Amados Padres Sr. Iván Padilla y Sra. Verónica Rodríguez gracias por el amor y apoyo que me han dado y por sembrar valores en mi corazón que hoy en día han dado sus frutos en cada etapa que he recorrido, son un inmenso regalo del Cielo. ¡LOS AMO!

A mi Precioso Hermano Iván Padilla Rodríguez y su familia, GRACIAS por tus consejos y cariño, son un Tesoro y gran bendición.

IVANIA PADILLA RODRÍGUEZ.



AGRADECIMIENTOS

A nuestro Padre celestial por la fortaleza y paciencia que nos ha dado para terminar nuestros estudios y culminar con éxito este trabajo monográfico.

A nuestra tutora y amiga Mcs. María Mercedes Pacheco Solís, por su apoyo e incondicional dedicación en nuestro trabajo. Gracias por todo, mil Bendiciones Divinas!

A Alí Canales y Alvaro Berríos, por su amor y comprensión incondicional, ¡mil gracias por todo, los Amamos!

Al Lic. Ramiro Armas por su valioso apoyo y paciencia brindada para la elaboración de nuestros comprimidos.

A Gloria Medina Iglesias por su cariño y apoyo incondicional. Muchas Gracias

Al lic. Roberto Torres Barrera por su tiempo y valiosa ayuda en los análisis realizados a nuestros comprimidos. ¡Mil Gracias!

A la Lic. Elena Balladares por la ayuda brindada en el Dpto. de Tecnología para poder realizar nuestro trabajo Monográfico.

A todo el personal del Dpto. de Tecnología de Medicamentos por los Consejos y apoyo en el desarrollo de nuestro Trabajo.

A todos nuestros amigos que a lo largo de nuestra carrera nos brindaron su amistad y apoyo incondicional. ¡Dios los Bendiga siempre!

A todos nuestros profesores en el transcurso de estos 5 años, gracias por la enseñanza que nos han brindado que es la base fundamental de nuestra realización profesional.

AUTORAS.





INTRODUCCIÓN

Los comprimidos son formas farmacéuticas sólidas de dosificación unitaria obtenidas por compresión mecánica de gránulos o mezclas de polvos de uno o varios principios activos con adición de excipientes.

En el proceso de formulación es necesario considerar varios factores, como la forma farmacéutica, buena apariencia, estabilidad del principio activo que sirve de criterio para seleccionar los auxiliares de formulación, la descripción del método de preparación, las especificaciones a cumplir, el tipo de envase y condiciones de almacenamiento.

Para lograr un diseño y formulación de comprimidos orales exitoso, es necesario tener conocimientos previos de tecnología ya que cada uno de ellos presenta características propias para su elaboración. El Ácido Acetilsalicílico a lo largo de los años a resuelto en la población problemas de dolor, fiebre, inflamación, migrañas, malestares articulares y neuralgias, precisamente por su generalizado uso y consumo se han descubierto y añadido otras virtudes que a finales del siglo XX y entrada del nuevo Milenio favorece a hombres y mujeres con riesgo de sufrir un accidente cardiovascular a causa de la presencia de al menos un factor de riesgo importante, lo que hacen de este fármaco de antaño, una herramienta terapéutica moderna y siempre actualizada, es por esto que proponemos diseñar y elaborar comprimidos de Ácido Acetilsalicílico de 81mg que cumplan con las especificaciones de la Farmacopea para lograr una buena calidad y bajo costo que brinde mayor accesibilidad a la población. La misma será propuesta para futura Comercialización por parte del Laboratorio Mauricio Díaz Müller la cual suplirá la demanda de la población en riesgo de padecer dichas patologías.

La importancia del Ácido Acetilsalicílico es que ella inhibe la producción de las prostaglandinas, produciendo así una rápida y eficaz acción de alivio del dolor, desinflamación y antipirésis, también es el único analgésico que protege el sistema vascular. Está científicamente comprobado que el Ácido Acetilsalicílico tiene una acción antiagregante plaquetario, es decir, inhibe el mecanismo de formación de trombos en el sistema circulatorio. Administrada a dosis bajas y regulares, disminuye el riesgo de infarto cardíaco, ataque cerebral y trombosis periféricas.





OBJETIVOS

Objetivo general:

- ❖ Elaborar tabletas de Ácido Acetilsalicílico que reúnan las características de aceptabilidad y cumplan con las especificaciones establecidas en la farmacopea.

Objetivos específicos:

- ❖ Caracterizar tabletas de Ácido Acetilsalicílico ya existentes en el mercado Nacional para utilizarlas como muestra de referencia.
- ❖ Diseñar una fórmula Cualitativa - cuantitativa de tabletas de Ácido Acetilsalicílico de 81 mg.
- ❖ Realizar los controles necesarios para verificar, según la USP XXV el cumplimiento de las especificaciones de la fórmula elaborada.



MARCO TEÓRICO

HISTORIA

El hombre siempre ha tratado de encontrar el remedio para sus dolores. En la antigüedad, el remedio lo encontraba en la propia naturaleza. En concreto, el extracto de la corteza de sauce blanco (*Salix alba*), de la familia de las Amentáceas cuyo principio activo es la base sustancial del Ácido Acetilsalicílico, la cual poseía unas cualidades terapéuticas tales como calmar la fiebre y aliviar el dolor, por lo que fue utilizada por las civilizaciones Coptas, comunidades cristianas descendientes de los antiguos egipcios. Con el tiempo, los remedios naturales abrieron paso a las investigaciones científicas y a las soluciones químicas. Las posteriores investigaciones y modificaciones de la corteza de sauce dieron con el principio activo de esta planta que los científicos llamaron salicina, que sirve para sintetizar el ácido salicílico, y su proceso de acetilación da lugar al Ácido Acetilsalicílico.

En 1763, año en que Edward Stone, un religioso de Oxfordshire (Inglaterra), presentó a la real sociedad de medicina un informe en el que detallaba las propiedades terapéuticas de la corteza de Sauce, los extractos de la cual había utilizado con éxito para reducir la fiebre en 50 pacientes.

En 1828, Johann A. Buchner logró aislar una sustancia amarillenta en forma de cristales de sabor muy amargo que llamó salicina, el principio activo de la corteza de Sauce. Esta sustancia también se encontraba en otras plantas como la *Spiraea ulmaria*, que más tarde inspiró el nombre de Aspirina. Para prevenir una posible escasez de salicina en un futuro no lejano, se creó la necesidad de encontrar la fórmula química que sintetizara esta sustancia procedente de la corteza de sauce.

En 1853, el químico francés Charles Frédéric Gerhardt hizo un primer intento de acetilación de la salicina pero la solución contenía demasiados efectos secundarios e impurezas. Félix Hoffmann recuperó del pasado estas investigaciones y las perfeccionó y consiguió obtener de forma pura y estable el Ácido Acetilsalicílico comercializado después bajo el nombre de Aspirina.

En 1859, Herman Kolbe obtuvo Ácido salicílico, síntesis de la salicina. Este compuesto presentaba algunos inconvenientes, como su excesivo sabor amargo y la irritación en el estómago que provocaba su ingestión.



Desde entonces hasta nuestros días, el Ácido Acetilsalicílico se ha vendido en todo el mundo y ha sido de gran utilidad en muchas investigaciones científicas. Arthur Eichengrün, director del grupo de investigación de nuevos fármacos de la Compañía Bayer en 1896, encargó a Félix Hoffmann la resolución de una variante del Ácido salicílico que redujera los efectos secundarios del original. El padre de Félix Hoffmann padecía de reumatismo crónico tratado con ácido salicílico. El interés del joven químico garantizó el éxito de la investigación. El 10 de octubre de 1897, Félix Hoffmann informaba del procedimiento seguido para la obtención del llamado Ácido Acetilsalicílico. Su método de trabajo se centró en modificar y perfeccionar los experimentos realizados, en 1853, por el francés Charles Frédéric Gerhardt. La investigación de Hoffmann dió con un producto más estable y puro químicamente, que el de su antecesor. El Ácido Acetilsalicílico fue sintetizado en 1898 y se introdujo como inhibidor del dolor en 1899, al poco tiempo fue usado en dosis de 650 mg c/4h.

Hasta los años setenta fue un fármaco muy utilizado, pero solamente por sus propiedades analgésicas y antipiréticas, siendo menos habitual su indicación a altas dosis como antiinflamatorio, por ejemplo en la artritis reumatoide o la fiebre reumática. En 1971 Vane describe su efecto inhibidor de la síntesis de prostaglandinas a partir del ácido araquidónico. Smith y Willis, en el mismo año, demuestran que bloquea de forma irreversible la producción de tromboxano en las plaquetas humanas. En la década de los ochenta se profundiza más en sus propiedades antitrombóticas y se conocen más a fondo los mecanismos por los que se produce su efecto antiinflamatorio. Pronto surgen numerosas indicaciones terapéuticas para disminuir la agregación plaquetaria y para bloquear la síntesis de mediadores de la inflamación.

El Ácido Acetilsalicílico es un producto registrado hoy día en más de 70 países en todo el mundo. A pesar de la introducción de nuevos fármacos el Ácido Acetilsalicílico, es el antiinflamatorio y analgésico-antipirético más recetado y constituye el compuesto estándar en la comparación y evaluación de otros productos. El Ácido Acetilsalicílico cumplió hace poco 100 años de su invención, desde entonces cientos de miles de personas han sido beneficiadas con sus efectos terapéuticos.



Comprimidos

Son formas farmacéuticas sólidas de dosificación unitaria, obtenida por compresión mecánica de gránulos o mezclas de polvo de uno o varios principios activos con adición de excipientes.

Existen diferentes formas: biconvexas, ovaladas, redondas, ovoides o planas. El tamaño puede ser entre 5 y 17 mm y su peso de 0.1gr. Pueden tener variedad de colores.

Entre los diferentes usos de la forma farmacéutica de comprimidos, tenemos:

1. Comprimidos no Recubiertos
2. Comprimidos Recubiertos:
 - Con Recubrimiento de azúcar, grageas.
 - Con Recubrimiento o Cubierta Pelicular.
3. Comprimidos Especiales:
 - Comprimidos que deben tragarse con o sin líquidos, liberando el o los principios activos en un lugar determinado o no del tracto gastro intestinal.
 - Comprimidos que deben permanecer o disolverse lentamente en la boca o que pueden masticarse.
 - Comprimidos que deben disolverse previamente a su utilización; como los efervescentes.
 - Comprimidos sublinguales.
 - Comprimidos para solución inyectable.
 - Comprimidos para implantación.
 - Comprimidos para uso externo.

Ventajas de los comprimidos:

- Bajo la forma de comprimidos se pueden administrar grandes cantidades de principios activos en un pequeño volumen.
- Permite la administración de medicamentos en los casos en que se hace necesario enmascarar el sabor.
- El principio activo es más estable bajo la forma de comprimido que la forma líquida.



- La fabricación industrial de estos a gran escala permite su producción a un precio relativamente bajo.
- El modo de preparación (mecánico o industrial) permite obtener una dosificación regular.
- Se pueden administrar bajo la forma de comprimidos principios activos insolubles en agua, es posible aromatizar y revestir.

Inconvenientes de los comprimidos.

- Se introducen en el organismo sustancias inertes, inútiles, algunas veces nocivas.
- Se pueden localizar en un punto determinado de la mucosa estomacal, principios activos no disueltos que producen su irritación y algunas veces hasta necrosis de la mucosa.
- Una mala compresión puede ocasionar que los comprimidos no se disuelvan.
- No se pueden comprimir aceites esenciales, aceites fijos y productos delicuescentes.

Preparación de Comprimidos.

La fabricación de comprimidos se realiza sobre la base de los principios en que se fundamenta la fabricación automática y en las normas de preparación de los polvos adecuados para la compresión, por lo que se debe comprimir en una cámara de compresión formada por la matriz de la máquina. En el método de compresión es necesario contar con sustancias directamente compresibles, las cuales brindarán a los polvos densidad suficiente para deslizarse libremente del distribuidor de la máquina, llenando irregularmente la matriz para no provocar atrición en la compresión, originando así comprimidos regulares, entre estas tenemos: Borato de Sodio, Bicarbonato de Sodio, Bromuro de Sodio, Bromuro de Potasio, Cloruro de Potasio, etc.

Para que la compresión sea eficaz los principios activos van acompañados de una serie de coadyuvantes tales como:

Aglutinantes: Aglutinan los gránulos entre sí.

Desintegrantes: Facilitan la desintegración de los comprimidos en el organismo.

Lubricantes: Ayudan al deslizamiento de los polvos en el distribuidor de la máquina y evitan la adherencia de los punzones.



Propiedades Esenciales de los Comprimidos

- Resistencia y abrasión mecánica.
- Rápida desintegración y disolución.
- Garantizar la selección del excipiente.
- Asegurar que los métodos sean válidos.
- Cohesión suficiente entre los gránulos.

Compresión.

Es una operación mecánica que consiste en ejercer sobre sustancias secas (materias pulverulentas o gránulos) una fuerte presión destinada a aglomerar las partículas de esas sustancias bajo la forma de comprimido.

En el método de compresión es esencial tomar en cuenta la fuerza de compresión debido a los siguientes inconvenientes:

1. Modificación de los caracteres físicos que repercuten en las características de resistencia mecánica de los comprimidos y su efecto terapéutico.
2. Ruptura de los elementos (partículas de polvo, granulado, etc.)
3. Superficie específica de los comprimidos disminuye.
4. La velocidad de desintegración de los comprimidos o la velocidad de disolución de los principios activos es desfavorable.

Operaciones para la obtención de comprimidos:

1- Granulación por vía húmeda: En este proceso se obtienen gránulos como forma farmacéutica definitiva, los cuales se aglutinan con una solución ligante hasta consistencia pastosa para proceder a granular, posteriormente se seca por aporte de aire caliente.

Los granulados ya secos se calibran por medio de tamices con el objetivo de destruir los aglomerados que se pueden producir durante el secado, luego se adicionan los coadyuvantes de la fase externa (lubricante, desintegrante) para finalmente comprimir.



Este procedimiento tiene numerosos inconvenientes como son:

- 1- El costo elevado de los comprimidos debido al gran número de etapas de fabricación.
- 2- Gran número de aparatos utilizados en las diferentes etapas.
- 3- Mayor mano de obra.
- 4- Mayor tiempo de las operaciones (tiempo de secado).

2- Granulación en seco o precompresión: En este proceso mezclamos todos los componentes, luego se procede a la compactación o precompresión sin importar el aspecto ni el peso del mismo debido a que se someterán a un proceso de granulación para granular y finalmente comprimir.

3- Compresión directa: En este proceso se tamizan los componentes, para luego mezclar y finalmente comprimir.

El procedimiento de compresión directa tiene un número reducido de etapas y el instrumental utilizado es más económico.

Las principales dificultades encontradas en este proceso son:

- 1- Mal deslizamiento de ciertos polvos.
- 2- Cohesión suficiente de las partículas del principio activo para obtener un comprimido que resista las abrasiones mecánicas y que liberen rápidamente los medicamentos que encierran.



Principales operaciones en la fabricación de comprimidos.

Granulación húmeda	Precompresión	Compresión directa
1. Mezcla (fase interna)	1. Mezcla de los Componentes.	1. Mezcla de los componentes
2. Humedecimiento por Solución aglutinante.	2. Compactación.	2. Compresión.
3. Granulación	3. Granulación.	
4. Secado	4. Tamizado.	
5. Tamizado	5. Compresión.	
6. Adición de fase Externa.		
7. Compresión.		

Partes de una máquina de compresión:

Una máquina de comprimir consta de:

- La matriz, que es una pieza metálica perforada. Puede tener uno o varios orificios con una sección circular, triangular o de otro tipo.
- Los punzones (uno superior y otro inferior), los cuales ejercen una fuerza axial sobre el granulado o polvo .Son piezas metálicas de acero inoxidable, casi siempre cilíndricas.
- El sistema de alimentación que está constituido por una tolva en la que introduce el granulado o polvo.

Dificultades de la compresión

- ❖ **Coronado y Laminado:** Se deben al englobamiento de aire dentro de la tableta. El coronado consiste en la rajadura de los bordes superiores de la tableta o en el desprendimiento total de la parte superior de la tableta. El laminado se debe a un mayor englobamiento de aire que hace que las tabletas se presenten con rajaduras o roturas transversales.



❖ **Adhesión y formación de película y picado:** Las tabletas se presentan picadas debido a que el material se adhiere a los punzones por diferentes causas:

1. Granulado húmedo.
2. Deficiente cantidad de lubricante.
3. Empleo de punzones y matrices gastadas, rayadas y oxidadas.
4. Absorción de humedad durante la compresión.

❖ **Trabado:** Esta dificultad puede deberse a defectos del granulado o por causas mecánicas.

El trabado producido por defectos del granulado puede ser causado por:

1. Exceso de humedad.
2. Lubricante insuficiente.
3. Exceso de partículas finas que causan abrasión.

Si las causas son mecánicas, puede ser debido a:

1. Colocación incorrecta de los punzones y matrices.
2. Rayadura de los punzones inferiores y matrices.
3. Punzones múltiples muy ajustados.
4. Lubricación inadecuada de los punzones inferiores en las máquinas rotativas.

❖ **Doble llenado.**

Esta dificultad consiste en que la Tableteadora se atasca y se detiene, producto de excesiva humedad del granulado o por falta de lubricación del mismo.



Composición general de una tableta.

Excipiente

Las tabletas son formadas por compresión de principios activos en polvo, cristales o gránulos, los cuales se han combinado con materiales inertes o excipientes. Estos son sustancias o asociación de sustancias puras que son inocuas o inertes, que se asocian con un fármaco y que nos permiten obtener una forma farmacéutica. Si estas sustancias son líquidas se llaman vehículos, y si son sólidas o semisólidas son excipientes. Existen una variedad de excipientes los cuales son elegidos de acuerdo a la compatibilidad con el Principio Activo y tomando en cuenta el tamaño del lote y la velocidad de la máquina. Se recomienda tener una lista de excipientes con los límites o niveles para su uso adecuado.

Entre los excipientes más usados tenemos:

Diluente: Sirve como material de relleno para que la tableta tenga un peso adecuado, también reduce el contacto entre las sustancias incompatibles. Se selecciona en función de las propiedades de compresión, solubilidad, capacidad absorbente, alcalinidad y acidez.

Entre ellos tenemos:

- Almidón
- Lactosa
- Manitol
- Sorbitol
- Fosfato dicálsico
- Fosfato tricálsico
- Sucrosa

Aglutinantes: Son sustancias sólidas que actúan como adhesivos y cohesivos, aumentando la Resistencia a la rotura de los comprimidos.

Algunos de ellos son:

- Goma acacia
- Goma tragacanto
- Gelatina
- Azúcares
- Alginatos sódico, Derivados de celulosa, etc.



Desintegrantes: Se utilizan para promover y acelerar la desintegración del comprimido cuando se pone en contacto con medios de naturaleza acuosa o con fluidos gastrointestinales a fin de conseguir la liberación del principio activo por medio de la rápida disgregación del comprimido.

Algunos de estos son:

- Almidón
- Celulosa
- Alginato
- Almidón químicamente modificado
- Croscarmelosa sódica

Lubricantes: Ayudan al llenado de la matriz, pueden ser lubricantes, deslizantes, antifricción, antiadherente, éstos evitan la adherencia de los gránulos a los punzones y matrices, facilitando la operación de compresión.

Entre las sustancias lubricantes tenemos:

- Estereatos metálicos
- Talco
- Ácido estereato
- Aceite vegetal hidrogenado
- Polietilenglicol 6000.N.F.
- Benzoato de sodio
- Lauril sulfato de sodio.

Deslizantes:

- Talco
- Almidón de maíz
- Syloid
- Aerosil
- Carbosil



Antiadherentes:

- Talco
- Almidón de maíz.
- Carbosil
- Lauril sulfato de sodio
- Estearato
- Syloid

Colorantes: Tienen la finalidad de mejorar el aspecto del comprimido y distinguir un producto de otro. Generalmente son pigmentos sintéticos, algunos son lacas, otros de origen natural. Entre ellos tenemos:

- Amarillos, derivados de riboflavina
- Rojos derivados de eritrosina
- Azul, derivado de indigotina
- Anaranjado derivado de amarillo sunset.

Saborizante y Aromatizante: Se utilizan para enmascarar el sabor y olor de la formulación, en comprimidos para disolverse en la boca o masticable. Generalmente se utilizan aceites esenciales con diferentes aromas. Los más empleados son los derivados de los fenoles: mentol, timol, eugenol. Se utilizan ciertos aldehídos aromáticos; como esencia frutal.

Características de los excipientes:

- Ser química o fisiológicamente inerte.
- Presentar buena capacidad de compresión.
- Ser fácilmente digeribles.
- Ser baratos.
- Tener sabor tolerable.



Criterios para elegir un excipiente:

- Solubilidad en agua.
- Poder absorbente
- Neutralidad (acidez-basicidad)
- Equilibrio de humedad.

Alteraciones de los comprimidos.

A pesar que los comprimidos son formas farmacéuticas muy estables algunas sufren alteraciones tales como:

- ❖ **Oxidaciones:** Se observan coloraciones amarillas en los comprimidos, debido muchas veces al excipiente.
- ❖ **Hidrólisis:** Esta es causada por el exceso de humedad lo cual provoca el desarrollo de hongos en la superficie de los comprimidos.
- ❖ **Pérdida de los componentes volátiles:** Determinados compuestos de los comprimidos se volatilizan, por lo que se recomienda utilizar agentes absorbentes en la preparación, así como el acondicionamiento en frascos impermeables.

Ensayos de los comprimidos.

Los ensayos de tabletas se efectúan como ensayos de calidad para comprobar que estas se ajustan a las normas y corresponden a las prescripciones de las farmacopeas, verificando el desarrollo de normas óptimas para su fabricación.

Los ensayos realizados a las tabletas son:

- ❖ **Aspecto externo:** Este ensayo nos permite comprobar si todas las tabletas presentan la forma indicada en las prescripciones estandarizadas, normalizadas, o señaladas en la farmacopea, y que se ajustan a las medidas de tamaño ahí indicadas. Otras comprobaciones conciernen el estado de su superficie, lo que requiere su inspección bajo una lupa.

En el aspecto externo se evalúan:

Olor, textura y sabor.



❖ **Uniformidad de peso.**

Los requerimientos de la farmacopea Europea en lo que se refiere a la variación de peso, se especifica como el porcentaje de desviación del peso medio teórico de una muestra de comprimidos. Los límites de tolerancia están asociados con unos márgenes preestablecidos de pesos.

El procedimiento es el siguiente: Se pesan individualmente 20 unidades escogidas al azar y se determina la masa media. La masa individual de no más de 2 unidades se puede desviar de la masa media en un porcentaje más elevado que el establecido, pero la masa de ninguna puede desviarse en más del doble de este porcentaje.

Peso promedio	Porcentaje de desviación permitido
130mg o menos	10%
Más de 130mg hasta 324mg	7.5%
Más de 324mg	5%

❖ **Uniformidad de contenido**

El ensayo de uniformidad de contenido de los preparados farmacéuticos está basado en el ensayo de los contenidos individuales de los ingredientes activos, para determinar si los contenidos individuales están dentro de los límites establecidos con respecto al porcentaje del contenido de la muestra.

Esta prueba exige un análisis individual de 10 comprimidos los cuales se pulverizan y deberán tener el 85-115% de fármaco declarado en el marbete. Si uno de ellos sale fuera de este margen pero se mantiene en los límites del 75-125%, el ensayo se continuará con 20 comprimidos más, los cuales deberán quedar dentro del intervalo de tolerancia para que el lote sea aceptado.



❖ **Dureza (Resistencia mecánica)**

El concepto de estabilidad mecánica se designa a las propiedades de las tabletas que puedan ser debidas a su naturaleza física. En particular se refieren a la resistencia que presentan frente a la presión, la tracción, los golpes, la torsión, la rotura, la agitación, la abrasión y la caída.

La caracterización de la estabilidad mecánica es necesaria para poder garantizar que las tabletas permanecerán indemnes ante el efecto que supone su agitación y transporte.

Para comprobar la resistencia de los comprimidos a la presión se ejercen sobre ellos una fuerza diametral mediante ciertos dispositivos denominados durómetros. Generalmente se ensayan 10 muestras y los resultados se reflejan en Newton (N).

❖ **Friabilidad**

Esta prueba evalúa la capacidad de las tabletas a resistir el desgaste, la abrasión o ruptura por rozamiento durante el envase en condiciones de almacenamiento, transporte o manipulación antes de su uso. Se realiza mediante la ayuda de un friabulador el cual consta simplemente de un tambor transparente provisto de láminas dispuestas en la periferia del tambor y accionado por un motor que asegure una velocidad de rotación de 25rpm.

El ensayo consiste en pesar individualmente 10 comprimidos desempolvados y se calcula el peso medio tomando este valor como peso inicial. Se introducen en el tambor las 10 tabletas y se someten a la abrasión por 5 minutos a 20rpm. Finalmente se pesan los comprimidos tomándose como peso final. Se calcula el porcentaje de desgaste aplicando la formula siguiente:

$$\% \text{ Friabilidad} = \frac{P_i - P_f}{P_i} * 100$$

P_i: peso inicial de los comprimidos

P_f: peso final de los comprimidos.

La pérdida debe ser menor del 1% para garantizar una buena resistencia de los comprimidos.



❖ **Desintegración.**

La Desintegración no implica la solubilización completa de las tabletas o aun de sus principios activos. La Desintegración completa se define como la condición en la que no quedan más que residuos insolubles de la cubierta o gelatina de la muestra sobre la malla del aparato de prueba pudiendo quedar una masa suave sin núcleo palpable.

Esta prueba se realiza en un aparato de desintegración, el cual está compuesto de un cestillo que contiene 6 tubos de vidrios verticales.

En cada tubo se coloca un comprimido y sobre él un disco de plástico, cuya misión es ejercer una ligera presión que ayuda a simular el contacto del comprimido con la mucosa e impide que este flote en el momento del descenso del cestillo, generalmente el solvente utilizado es agua a $37^{\circ} C \pm 1^{\circ}C$ o bien el líquido especificado en la monografía respectiva. El aparato se pone en movimiento oscilante vertical y desplazamientos (ascendentes/ descendentes), los cuales simulan a los movimientos peristálticos por un tiempo determinado. Todas las tabletas deben de desintegrarse completamente, sino sucede así con una o dos de las muestras, repetir la prueba con 12 tabletas, de un total de 18 tabletas ensayadas cuando menos 16 deben desintegrarse completamente.

❖ **Disolución.**

Este ensayo evalúa el porcentaje del fármaco que tarda en entrar en solución a una temperatura adecuada, en un medio preestablecido bajo condiciones controladas. Este ensayo es útil para controlar la forma farmacéutica sólida y predecir la eficacia terapéutica de ésta. El aparato utilizado según la Farmacopea Mexicana consiste en 6 cilindros con una hélice cada uno, estos cilindros se sumergen en un baño de agua a $37^{\circ}C$ con 500 ml de agua destilada aproximadamente u otro disolvente, luego se colocan las tabletas en dicho cilindro a 50 rpm en un tiempo de 30 minutos, al finalizar este proceso se toman pequeñas alícuotas para posterior análisis y calcular la concentración real.



Perfil de Disolución.

Este consiste en evaluar diversos tiempos de muestreos, para establecer la velocidad de disolución, los perfiles de disolución entre un medicamento de referencia y el de prueba, se diseña y se lleva a cabo de acuerdo con un procedimiento establecido, que una vez que muestran comportamientos semejantes en relación a la velocidad de disolución, probablemente tendrán una biodisponibilidad comparable.



Estudio de preformulación.

Fármaco ficha

-Nombre del principio activo: Ácido Acetilsalicílico.

-Estructura química: $C_9H_8O_4$

-PM: 180.16 g

-Nombre genérico: Ácido acetilsalicílico.

-Nombre de la patente: Aspirina.

-Nombre Químico: Ácido 2-(acetoxi)-benzoico.

-Forma de presentación disponible:

Tabletas: 81mg, 325mg, 500mg, 650mg.

Tabletas (cobertura entérica): 81mg, 162mg, 165mg, 365mg, 500mg, 650mg.

Tabletas de liberación lenta: 650mg.

Goma masticable: 227.5mg.

Supositorios: 60mg, 120mg, 125mg, 200mg, 300mg, 600mg.

-Propiedades Físico-químicas:

Polvo estable, cristalino, estable en aire seco, en aire húmedo se hidroliza gradualmente a ácido salicílico y acético.

-Propiedades Organolépticas:

Cristales blancos o polvo blanco cristalino e inodoro; sabor ligeramente amargo.

pKa: 3.5 a 25°C.

Solubilidad: Soluble en soluciones de acetatos y citratos con descomposición en solución de álcali y carbonato. Soluble en agua (1-300), en etanol (1-6), en cloroformo no menos del 80% de lo rotulado de Ácido Acetilsalicílico está disuelta en 30 minutos, los microcristales de Ácido Acetilsalicílico de una solución saturada de glicerol fue más soluble en agua que en otras formas cristalinas, bastante soluble en Éter absoluto.



Efectos de la temperatura en la solubilidad.

Temperatura	Solubilidad
25° C	1 en 300
37° C	1 en 100
100° C	1 en 33

Punto de fusión: Aproximadamente 143° C

Coefficiente de partición: Log p (octanol/ph7.4)-1.1

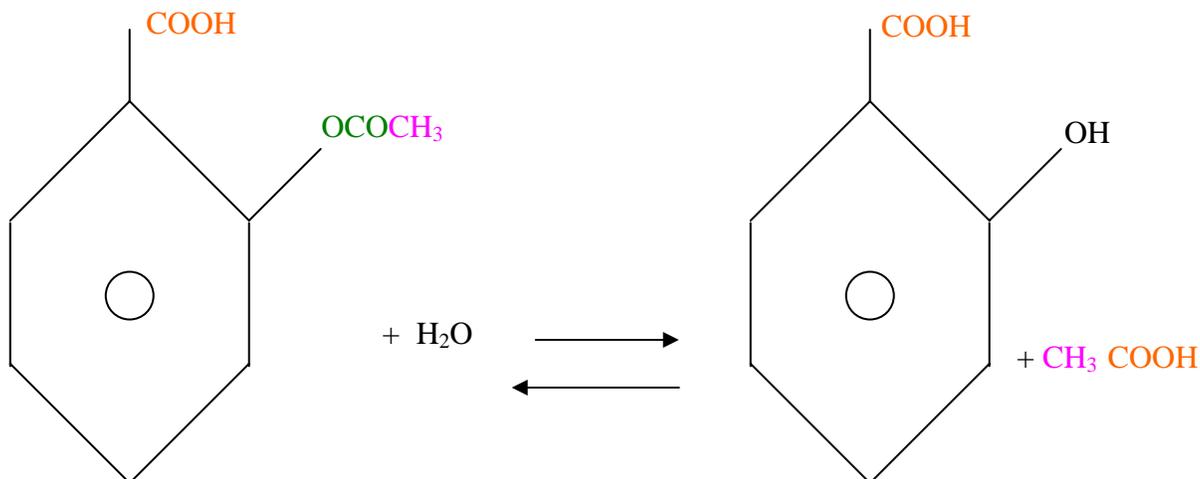
Log p(octanol/ph1.05)1.2

Pérdida por secado: No más de 0.5%

Almacenamiento: Envases herméticos y protegidos de la luz.



Estabilidad.



Grupos funcionales principales:

- Carboxilo (**COOH**)
- Acetilo (**OC O OCO**)
- Metilo (**CH₃**)
- Aromático (Benceno)

El Ácido Acetilsalicílico es un fenilester. Es inestable en lugares húmedos dando lugar a hidrólisis. La reacción de degradación puede ser ácida o básica. La reacción se da de forma más rápida con PH 5-9. El ácido salicílico y acético son formados durante la hidrólisis, el ácido acético es detectable por su olor. La inestabilidad se minimiza al evitar contacto con el agua y sustancias básicas (sales de ácido carboxílicos) y con sustancias nucleofílicas tales como aminas e hidroxilo (OH).

La cinética y mecanismo de hidrólisis son afectados por la ionización del grupo carboxilo del Ácido Acetilsalicílico. La hidrólisis se da de forma más rápida en una mezcla de etanol-agua. Es inestable en tableta cuando se combina con estereato, también es inestable en formulaciones que contienen fenilefrina.



Relación Estructura- Actividad

Se necesita un sustrato del Ácido Acetilsalicílico para tratamiento de las enfermedades reumáticas, debe tratarse de un compuesto barato, fácil de conseguir, libre de toxicidad grave y no irritante en el tracto gastrointestinal, se dan numerosos preparados, numerosos derivados de ácido salicílico, en esfuerzo para conseguir este objetivo. El compuesto más sencillo con actividad Antinflamatoria es el anión salicilato, su grupo carboxilo es necesario para la actividad y el grupo hidroxilo debe encontrarse adyacente. Las sustituciones en los grupos carboxilo o hidroxilo cambian la potencia en la toxicidad de los salicilatos. La posición del grupo hidroxilo es una característica importante que denota la acción de salicilato.

Pruebas de identificación.

A. MGA 351.

Espectrofotometría Infrarroja

El espectro IR de una dispersión de la muestra en bromuro de K, exhibe máximos solamente a las mismas longitudes de onda que una preparación similar de la SNCF de Ácido Acetilsalicílico.

B. Calentar 50 mg de la muestra en 2.0 ml de agua durante varios minutos, enfriar y agregar 0.1 ml de SR de cloruro férrico, aparece un color rojo-violeta que no se modifica al agregar alcohol.

C. Calentar a ebullición durante 3 minutos 200 mg de la muestra con 40 ml de SR de Hidróxido de Sodio, enfriar y agregar 5.0 ml de SR de ácido sulfúrico. Se forma un precipitado blanco y cristalino, filtrar, lavar el precipitado con agua y secar a 105°C, funde a 159°C aproximadamente.

D. MGA 0511. Calentar 20 mg del residuo obtenido en la prueba **C** con 10 ml de agua, enfriar. La solución resultante da reacción positiva a las pruebas de identidad para salicilatos.



Ensayo de Disolución MGA 0291

Aparato I, Q = 80%

Medio de disolución: mezclar 2.99 g de Acetato de sodio trihidratado y 1.66 ml de ácido acético glacial, llevar a 1000 ml con agua y mezclar. El Ph debe ser de 4.5 ± 0.05 , ajustar el Ph con ácido acético glacial o acetato de sodio trihidratado.

Preparación de Referencia. Pesar equivalente a 10 mg de Ácido acetilsalicílico, pasar a un matraz volumétrico de 25 ml, agregar 0.5 ml de etanol, agitar hasta disolución y llevar al aforo con medio de disolución. Mezclar, pasar una alícuota de 5 ml de esta solución a un matraz volumétrico de 10 ml, llevar al aforo con medio de disolución y mezclar. Esta solución contiene 200 mcg/ml de Ácido acetyl salicílico.

Procedimiento. Colocar cada tableta en el aparato con 500 ml medio de disolución y operar el aparato 50 rpm durante, 30 minutos, inmediatamente filtrar una porción de esta solución, pasar una alícuota de filtrado, equivalente a 5 mg de Ácido acetilsalicílico a un matraz volumétrico de 25 ml, llevar al aforo con medio de disolución y mezclar, determinar la absorbancia en el rango ultravioleta de la solución de referencia y la solución de la muestra a la longitud de onda de máxima absorbancia de $265 \text{ nm} \pm 2 \text{ nm}$, utilizar medio de disolución como blanco de ajuste. Calcular el porcentaje de Ácido acetilsalicílico por medio de la siguiente fórmula $100 (DC/M) (A_m/A_{ref})$, en donde C, es la concentración en mcg/ml de la solución de referencia; D, es el factor de disolución de la muestra, A_m y A_{ref} , son las absorbancias obtenidas de la solución de la muestra y la solución de referencia respectivamente y M, es la cantidad de Ácido acetilsalicílico indicada en el marbete.



Propiedades Farmacológicas.

- **Analgésico:** El tipo de dolor que alivian usualmente los salicilatos es el de poca intensidad, nacido de estructuras integumentarias y no de vísceras. Su consumo a largo plazo no ocasiona tolerancia ni adicción y es menor su toxicidad que los analgésicos opiodes.
- **Antipirético:** Los Salicilatos casi siempre disminuyen de manera rápida y eficaz el incremento de la temperatura corporal. A dosis tóxicas los salicilatos generan un efecto pirético que ocasiona sudación, y ello intensifica la deshidratación que ocurre en la intoxicación por dicho compuesto.
- **Cardiovascular:** La dosis repetitiva de Ácido acetilsalicílico. tienen un efecto acumulativo en la función plaquetaria. Cuando se toman 160mg diario se logra la inactivación completa de la ciclo oxigenasa.

Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción.

Los Salicilatos administrados por vía oral se absorben con rapidez, en parte en el estómago, pero principalmente en la parte superior del intestino delgado. En plasma se identifican concentraciones importantes en menos de 30 min. Después de una sola dosis, se alcanza una cifra máxima en 2 hrs. y después de este lapso hay disminución gradual de tal valor.

Si el Ácido Acetilsalicílico alcanza niveles plasmáticos detectables al cabo de pocos minutos aproximadamente un 70 % de ella se absorbe durante la primera hora, la absorción es completa a las 2-4 horas. Las concentraciones en la sangre de los salicilatos para analgesia y efectos antiinflamatorios son de 150 a 300 mcg/ ml, variando con el organismo del paciente.



Si la velocidad de absorción depende en gran medida de las características físicas del comprimido, aquellas de partículas grandes se disuelven y absorben principalmente en su forma molecular no ionizada ni alterada; la hidrólisis a Ácido Salicílico depende de la presencia de esterasas no específicas en diferentes tejidos aunque se produce sobre todo en el hígado.

Factores que determinan las cantidades absorbidas fisiológicamente.

- Velocidad de vaciamiento gástrico
- Ph de las superficies mucosas
- Componentes fisicoquímicos que contribuyan a la disolución del fármaco en los fluidos gastrointestinales.
- El jugo gástrico ácido provoca que los salicilatos se encuentren en forma no iónica, favoreciendo la absorción.
- El Ph alto por adición de los agentes tamponantes, haría más lenta la absorción, por lo que se recomienda adicionar pequeñas cantidades de sustancias tampón elevando la velocidad de disolución y por tanto su absorción.

Factores Tecnológicos que influyen en la absorción del fármaco.

- Contenido del desintegrante
- Tecnología en el granulado
- Presión de compresión
- Tipo y concentración de lubricante del comprimido

Distribución: Se distribuye extensamente en tejidos y fluidos. La concentración de albúmina depende de los rangos de 75% -90% y decrece con el aumento de los niveles séricos. Los efectos severos tóxicos podrían ocurrir a niveles séricos mayores a 400mcg por ml. Una vez absorbidos, los salicilatos se distribuyen en todos los tejidos corporales y líquidos trancelulares más bien por procesos pasivos que dependen del Ph. Los compuestos en cuestión son transportados activamente por un sistema saturable de baja capacidad, por el líquido cefalorraquídeo a través del plexo coroideo. El fármaco cruza fácilmente la barrera placentaria.



Los volúmenes de distribución de dosis corriente del Ácido acetilsalicílico en sujetos normales son de 170ml/Kg de peso corporal en promedio; a dosis terapéuticas altas dicho volumen aumenta en promedio de 500ml/Kg por la saturación de sitios de unión en proteínas plasmáticas. El Ácido acetilsalicílico penetra en la circulación general, en forma de ácido salicílico por la hidrólisis que ejercen las esterazas de las mucosas de las vías gastrointestinales y el hígado.

El Ácido acetilsalicílico se detecta en plasma solamente por un lapso breve y ello es consecuencia de su hidrólisis en plasma, hígado y eritrocitos; Por ejemplo 30 minutos después de ingerir una dosis de 0.65 mg solamente se detecta 27% de salicilato plasmático total en su forma acetilado. Como consecuencia las concentraciones plasmáticas del fármaco son siempre bajas y casi nunca exceden de 20mg/ml con la dosis terapéutica ordinaria.

A las concentraciones utilizadas en clínica del 80-90% del salicilato se liga a proteínas plasmáticas y en particular a albúminas, dicha fracción disminuye mientras aumentan las concentraciones en plasma. Además la hipoalbuminemia, como puede surgir en artritis reumatoide, se acompaña de un nivel proporcionalmente mayor de salicilatos libres en plasma.

Los salicilatos establecen competencia con compuesto por los sitios de unión en proteínas plasmáticas y entre ellos se hallan tiroxina, triyodotironina, penicilina y otros.

Biotransformación y Excreción.

Los salicilatos son biotransformados en muchos tejidos, aunque dicho fenómeno ocurre sobre todo en estructuras como el retículo endoplásmico y las mitocondrias del hígado. Los tres productos metabólicos principales son el ácido salicílico; el glucorónido de ester o fenólico y el glucorónido de ester o ácido.



Los Salicilatos se excretan por vía renal prácticamente la totalidad de la dosis aparece en la orina como Salicilato libre 10 % y acilo 5% y ácido gentísico 1% sin embargo la secreción de salicilatos libre es muy variable y depende de la dosis y del Ph de la orina. En la orina alcalina puede eliminarse más del 30 % del fármaco ingerido, en tanto que la orina ácida puede disminuir en 2%.

El 50 % del Ácido acetilsalicílico aparece en la orina al cabo de 2-4 horas en dosis bajas; en dosis altas aparece 15-30 horas. La vida media del Ácido acetilsalicílico es de unos 15 min. En plasma; si se combinan dosis grandes, se excretan una mayor proporción del fármaco por la orina. El Ácido acetilsalicílico es uno de los antiinflamatorios no esteroideos, en que las mediciones de su cifra en plasma sirven para vigilar el tratamiento y la aparición de su toxicidad.

Las cifras plasmáticas de salicilatos aumentan en cuadros que disminuyen la filtración glomerular o la sección de dichos compuestos en el tubo proximal como neuropatía o presencia de inhibidores que cumplen por el sistema de transporte, los cambios en el Ph urinario tal vez provoquen efectos en la excreción de salicina.

Mecanismo de Acción.

Efecto antipirético: Este efecto se debe a una acción sobre el sistema nervioso central que supone una reprogramación del centro hipotalámico de control de la temperatura, aunque interviene en la dilatación de los vasos sanguíneos periféricos, con la consiguiente disipación del calor y el enfriamiento por evaporación.

Efecto Analgésico: Este se da a través de un efecto tanto periférico por un bloqueo de los impulsos del dolor, como sobre el sistema nervioso central en el hipotálamo.

Este inhibe la síntesis de prostaglandinas en los tejidos inflamados, produciendo una inhibición en la sensibilización de los receptores del dolor frente a los estímulos mecánicos o químicos.

Efecto Antiinflamatorio: Este efecto se debe a la estabilización de las membranas celulares y la inhibición de numerosas sustancias que intervienen en el proceso inflamatorio.



Efecto Cardiovascular: En las plaquetas el principal producto de la ciclooxigenasa es el tromboxano A₂, inductor labil de la agregación plaquetaria y potente vasoconstrictor.

El Ácido acetilsalicílico impide la producción de tromboxano A₂ mediante acetilación covalente de un residuo cerca del sitio activo de la ciclooxigenasa, la enzima que produce el precursor endoperóxido cíclico del tromboxano A₂. Dado que las plaquetas no sintetizan proteínas nuevas, el efecto de la aspirina en la ciclooxigenasa plaquetaria es permanente, dura toda la vida de la plaqueta (7 a 10 días).

Indicaciones

- Infarto agudo del miocardio.
- Angina inestable.
- Enfermedad cerebrovascular.
- Fibrilación auricular.
- Vasculopatía periférica.
- Prevención secundaria de trombo embolia arterial.
- Injertos de derivación con vena safena
- Angioplastia coronaria
- En combinación con warfarina se utiliza en la prevención de embolia relacionada con válvulas cardíacas y cardiopatía valvular.

Contraindicaciones.

- Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al Ácido acetilsalicílico.
- Pacientes con historia de hemorragia gastrointestinal.
- Embarazo, clasificada en la categoría C.
- Trastornos de coagulación.
- Antecedentes de nefropatías.
- Deficiencia de Glucosa 6 fosfato.
- Desórdenes en el sangrado, tal como hemofilia.
- Niños con varicela.
- Pacientes con lesiones gastrointestinales.



- Deficiencia renal.
- Deficiencia de vitamina K.
- Trombocitopenia
- Insuficiencia hepática.
- Pacientes menores de 12 años.
- Asma.
- Urticarias crónicas.
- Rinitis Crónica.
- Pacientes con Gota.
- Pacientes deshidratados.
- Pacientes hipertensos que no reciben tratamiento.
- Pacientes ancianos.

Reacciones adversas.

Requiere atención médica: Hemorragia y ulceración gastrointestinal, hepatotoxicidad, pérdida de la visión y de la audición, tendencia hemorrágica, leucopenia, trombocitopenia , púrpura edema angioneurótico, reacciones de hipersensibilidad , crisis asmáticas en pacientes predispuestos, vértigo, náuseas, vómitos, dispepsias, prurito, sudoración, mareos, insuficiencia renal aguda, crónica, hiponatremia, hiperkalemia, proteinuria, meningitis aséptica, anemia aplásica, anemia hemolítica, urticaria eosinófila, Irritación local por vía rectal.

Reacciones secundarias.

Reacciones gastroduodenales, modificación del tiempo de protrombina, Rash, Eritema polimorfo medicamentoso, síntomas de salisilismo, urticaria y edema.

Población especial en el uso de Ácido Acetilsalicílico.

Pacientes Embarazadas: En algunas pacientes embarazadas es posible utilizar dosis bajas, no deben utilizarse dosis analgésicas de ácido acetilsalicílico en las últimas semanas del embarazo, ya que podrían retrasar el inicio y prologar el parto, así como provocar hemorragias maternas o neonatales. Los salicilatos atraviesan rápidamente la barrera placentaria, ocasionando algunos casos de hemorragias en niños cuyas madres habían consumido ácido acetilsalicílico durante el embarazo.



Madre en periodo de lactancia: Los salicilatos se distribuyen en la leche, por lo que se recomienda evitar su uso en la lactancia.

Pacientes pediátricos: El centro de control de enfermedades y prevención recomienda que los niños con varicela no deban usar Ácido acetilsalicílico u otro salicilato. No usar durante largos periodos en niños menores a la edad de 14 años. No usar más de 5 veces por día o por más de 5 días.

En estos pacientes está asociado el síndrome de reyes debido a la combinación de Ácido acetilsalicílico con los virus de la varicela, influenza y catarros de vías aéreas superiores. Se presenta insuficiencia del hígado producida por la degeneración grasa del mismo, y síntomas neurológicos graves que pueden llegar al coma y frecuentemente la muerte. Es rara si no se consume Ácido acetilsalicílico y es más frecuente hasta la edad de cinco años.

Pacientes con edad avanzada: Los pacientes cerca de los 60 años son susceptibles a los efectos tóxicos del Ácido acetilsalicílico. Estos efectos en las prostaglandinas renales pueden causar retención de fluidos y edemas, causando aumento en el riesgo de hemorragia digestiva una desventaja significativa para los pacientes ancianos con afecciones cardíacas.

Datos toxicológicos.

Los salicilatos causan a menudo intoxicación como consecuencia de su amplia utilización y por la facilidad de conseguirlos. En niños, son frecuentes las intoxicaciones u otros envenenamientos graves y a veces letales por esto es importante no considerar estos fármacos como remedios caseros inocuos.

La dosis mortal varía según sea la presentación del fármaco y han bastado de 10 a 30 g. de Ácido acetilsalicílico para causar la muerte en adultos, aunque se sabe de un único caso de ingestión de 130 g de Ácido Acetilsalicílico sin que se haya producido la muerte.

La intoxicación crónica o leve con Ácido Acetilsalicílico recibe el nombre de Salicilismo, generalmente ocurre solo después del uso repetido de dosis elevadas. El salicilismo puede aparecer también tras un exceso de aplicaciones tópicos de salicilatos. El síndrome incluye



cefalalgia, mareos, zumbido de oídos, dificultad para oír, visión borrosa, confusión mental, sudoración, sed, somnolencia, hiperventilación, náuseas, vómitos y a veces diarrea.

La forma más intensa de intoxicación se caracteriza por alteraciones del SNC (Sistema Nervioso Central) con coma y convulsiones, erupciones cutáneas, alteraciones en el equilibrio Ácido- base, fiebre que puede producir deshidratación, surgen síntomas de vía gastrointestinal etc.

También sufren de fenómenos hemorrágicos durante la intoxicación. Un signo post-mortem son las petequias y señales de aparición de púrpura trombositopenia, la hiperglucemia en adultos y la hipoglucemia en niños. La encefalopatía tóxica intensa es una manifestación notable. Se sufre de depresión respiratoria y por una intoxicación intensa después de afectar el Sistema Nervioso Central se produce la muerte.

En los casos de sobredosis aguda de salicilatos por vía oral, se pueden administrar dosis repetidas de carbón activado por vía oral si se sospecha que el paciente ha ingerido más de 250mg de salicilato de peso corporal. La administración de carbón activado no solo evita la absorción de cualquier salicilato remanente en el estómago, sino que también ayuda a la eliminación de cualquiera que haya sido absorbido.

El control de los fluidos y los electrolitos es esencial para corregir la acidosis, la hiperpirexia, la hipopotasemia y la deshidratación. Se administra bicarbonato sódico por vía intravenosa para aumentar la excreción de salicilatos por la orina si la concentración plasmática de ésta supera los 500 $\mu\text{g/ml}$ o los 350 $\mu\text{g/ml}$ en niños.

La hemodiálisis es un método eficaz de eliminación de salicilatos del plasma, sobre todo en casos de intoxicación grave, esta técnica debería considerarse seriamente cuando la concentración plasmática de salicilatos es superior a 700 $\mu\text{g/ml}$.



Interacciones.

Fármaco	Efecto	Manejo
Anticoagulante y drogas trombolíticas.	En algún grado potencia la inhibición plaquetaria del ácido acetilsalicílico.	Descontinuar su uso.
Sulfonilurias y Warfarinas.	Podría causar desplazamiento de cualquiera de las dos drogas y aumentar los efectos adversos.	Se recomienda monitorear la terapia, al mismo tiempo que a la droga.
Esteroides, Antibióticos y otros Aines No Esteroideos.	Podría potenciar los efectos adversos del ASA en el tracto gastrointestinal.	Usar con precaución.
Amino glucósidos, Ácido etacrínico, Furasemida, Vancomicina, Eritromicina.	Podría potenciar los efectos ototóxicos.	Monitorear estos efectos.
Litio.	El ASA disminuye la limpieza renal del carbonato de litio, aumentando así los niveles séricos de litio y el riesgo de efectos adversos.	Se recomienda monitorear los niveles de litio.
Probenecid, Fenilbutazona.	El ASA es antagonista del efecto uricosúrico de estas drogas.	Evitar usar al mismo tiempo.
Clorhidrato de amonio y otros acidificantes de la orina.	Aumentan los niveles de ASA en la sangre.	Se recomienda monitorear toxicidad por ASA.
Antiácidos en dosis altas, y otros alcalinizantes de la orina.	Disminuyen los niveles de ASA en sangre.	Se recomienda monitorear por los efectos decrecientes de los salicilatos.
Corticoesteroides.	Aumenta la eliminación del ASA.	Descontinuar uso.
Alcohol.	Podría potenciar los efectos adversos gastrointestinales del ASA.	Descontinuar uso
Comidas.	Retarda y decrece la absorción del ASA.	Se recomienda monitorear por efectos decrecientes de los salicilatos.
Antagonistas del Calcio	Aumentan los efectos antiagregante, provocando transtrorno de la hemostasia, aparición de hematomas.	Se recomienda descontinuar su uso.
Antimicóticos	Se reducen las concentraciones plasmáticas de salicilatos.	Descontinuar su uso.



Comparación de las Dosis con la Frecuencia Patológica.

INDICACIONES	POSOLOGIA	OBSERVACIONES
Tratamiento y Reducción del riesgo de ataques al corazón en pacientes con angina.	Adulto: Prevención Primaria: 75 mg-325 mg Per Oral diariamente. Prevención Secundaria: 75 mg-325 mg Per Oral diariamente	Monitorización médica.
Prevención de eventos Cardiovasculares en hombres y mujeres diabéticos.	Adulto: 81-325mg diariamente.	Monitorización médica.
Isquemia Transitoria y Desordenes Trombólícos	Adultos: 50-325 mg Per Oral diariamente (profilácticos en hombres) y 160 mg- 325 mg tratamiento Per Oral.	Monitorización médica.
Artritis Juvenil	Niños: Con pesos de 55 lb.(25 Kg) o más: 2.4-3.6 g Per Oral diariamente. Con pesos de 55 lb.(25 Kg) o menos: 60-130 mg/Kg Per Oral diariamente. Incrementar 10 mg/Kg diariamente, mantener dosis entre 80-100 mg/Kg diarios.	Monitorización médica.
Fiebre Reumática	Adultos: 4.9-7.8 g Per Oral diariamente dividido cada 4-6 h, por 1-2 semanas, luego disminuir de 60-70 mg/Kg diariamente por 1-6 semanas.	Monitorización médica.
Artritis	Adultos: Inicialmente 2.4-3.6 g, Per Oral, diariamente en dosis divididas. Incrementar 325 mg-1.2 g diariamente, mantener dosis de 3.6-5.4 g Per Oral diariamente.	Monitorización médica.
Dolor / Analgésico	Adultos: 650 mg -1300 mg tab. Liberación prolongada cada 8 horas, no exceder los 3.9 g diariamente.	La administración está suspendida a la aparición de los síntomas secundarios, monitorización médica.
Fiebre / Antipirético	Adultos: 325-650 mg, per-oral, cada 4 horas, no exceder los 4 g diariamente.	La administración está suspendida a la aparición de los síntomas secundarios, monitorización médica.
Inflamación / Antinflamatorio	Adultos 500-1.000mg cada 4 – 6 horas	Monitorización médica.



Terapia Antiagregante.

El Ácido Acetilsalicílico se utiliza por su actividad antiagregante plaquetaria en el tratamiento inicio del trastorno cardiovascular, como la Angina de Pecho y el Infarto del miocardio, y para la prevención de episodios cardiovasculares en numerosas enfermedades o procesos en pacientes de riesgos.

Es útil en la prevención secundaria de episodios cardiovasculares en pacientes con Angina estable o inestable, o en aquellos con Infarto del miocardio actual o previo. De forma similar el Ácido acetilsalicílico disminuye el riesgo de futuros episodios cardiovasculares entre ellos, el accidente cerebro vascular, en pacientes que ya han presentado un accidente cerebro vascular o un accidente isquémico transitorio y se ha utilizado en el tratamiento a largo plazo de la fibrilación auricular en la prevención de accidente cerebro vascular en pacientes con contraindicaciones a la Warfarina o en ausencia de otros factores de riesgo. La utilidad del Ácido Acetilsalicílico en la prevención primaria del infarto del miocardio y del accidente cerebro vascular depende de la estimación exacta del riesgo del episodio coronario.

Se ha recomendado en la prevención de las complicaciones trombóticas relacionadas con procesos como la Angioplastia y el ingerto de derivación coronaria. El Ácido acetilsalicílico suele administrarse de forma complementaria a pacientes con tromboembolia arterial periférica para evitar la propagación del coagulo y las complicaciones post-operatoria.

El Ácido acetilsalicílico es empleado igualmente en tratamiento relacionado con el síndrome antifosfolípido como ocurre en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico y se ha recomendado para uso preventivo en pacientes embarazadas con anticuerpos antifosfolípidos con riesgo de pérdida del feto. El Ácido acetilsalicílico también ha sido ensayado en la Hipertensión provocada por el embarazo para la prevención de la Preeclampsia y el retraso del crecimiento intrauterino, pero parece que su uso podría estar justificado solo en mujeres con riesgo elevado.

El Ácido acetilsalicílico es un inhibidor de la cicloxigenasa, cuya acción se debe a un proceso de acetilación irreversible. En las plaquetas, esta inhibición enzimática evita la síntesis de tromboxano A₂ hasta que la Medula Ósea libere más plaquetas después de 24



horas, como la actividad plaquetaria se ve afectada por el ASA se recomienda utilizarla una vez al día para conseguir el efecto antiagregante .

En una serie de estudios se ensayaron principalmente dosis de 75-325 mg, al parecer cualquier dosis entre esos límites es igualmente eficaz en su efecto antiagregante, dosis mayores no fueron mejores y causaron mayores efectos gastrointestinales. Queda por determinar si dosis menores son igualmente eficaces.



MATERIAL Y MÉTODO

Este trabajo monográfico es un estudio de Desarrollo Tecnológico que consiste en formular tabletas de Ácido acetilsalicílico que reúnan las características y especificaciones de la USP XXV, para posterior comercialización por el Laboratorio Mauricio Díaz Müller.

Para definir los patrones de referencia de nuestra formulación decidimos caracterizar tabletas de Ácido acetilsalicílico existentes en el mercado Nacional y se seleccionaron los excipientes adecuados para la formulación en desarrollo.

Una vez obtenido nuestro producto, se procede a realizar los análisis de control de calidad al producto terminado para comprobar si cumple con las especificaciones obtenidas por las muestras de referencia y la USP XXV.

Variables a analizar

- ❖ Dureza
- ❖ Friabilidad
- ❖ Uniformidad de peso
- ❖ Uniformidad de contenido
- ❖ Desintegración
- ❖ Disolución.



Operacionalización de las Variables

VARIABLES	CONCEPTO	MÉTODO	INDICADOR
Dureza	Es la resistencia que presentan las tabletas frente a la presión, la tracción, los golpes, la torsión, la rotura, agitación y abrasión, para permanecer indemnes.	Colocar la tableta en la matriz del durómetro, regular hasta que la tableta quede entre el punzón y la matriz, encender hasta rotura de la tableta.	20-30 N
Friabilidad	Es el desgaste de las partículas que se desprenden de la tableta por el efecto de sobrecarga mecánica que representa este ensayo.	Colocar 10 tabletas previamente pesadas en el disco del friabulador, seleccionar la velocidad adecuada y dejar girar por 5 minutos, a 25 rpm y posteriormente pesar las mismas.	< de 1 %
Uniformidad de peso	Se especifica como el porcentaje de desviación del peso medio teórico de una muestra de comprimidos, el cual debe ajustarse a los límites de tolerancia según la Farmacopea.	Se pesan 10 tabletas y se obtiene la media y deben ajustarse a los límites de tolerancia establecidos.	± 7.5 %
Uniformidad de contenido	Este proceso asegura que cada unidad posea la cantidad de droga determinada con poca variación dentro de un lote.	Se pesan individualmente 10 comprimidos, los cuales se pulverizan y analizan, debiéndose encontrar la cantidad de Principio Activo declarado, en el marbete, de acuerdo a los límites de tolerancia.	85.0%-115.0%
Desintegración	Es la condición en la que no quedan más que residuos insolubles en la cubierta o gelatina de la muestra sobre la malla del aparato de prueba, quedando una masa suave sin núcleo.	Colocar las tabletas dentro de los tubos de ensayo que contiene el desintegrador, llenar de agua a 37 grados Celsius un beacker de 500 ml, colocarlo bajo el cestillo, encender y tomar el tiempo de desintegración.	< 5 minutos.
Disolución	Se evalúa el porcentaje del fármaco que tarda en entrar en solución, a una temperatura adecuada, en un medio preestablecido y condiciones controladas.	Se prepara medio de disolución según la USP XXV, agregando 6 tabletas en los respectivos vasos del disolutor, operar a 50 rpm en un tiempo de 30 minutos, posteriormente leer en HPLC.	≥ 85 % en 30 minutos.



Equipo y material usado en la elaboración de tabletas de Ácido acetilsalicílico.

❖ Tableteadora rotativa de 16 punzones.

Marca: Stokes

Modelo: 900-512-21

Serie: E-9732

Voltaje: 220v

Ciclaje: 60c/segundo

Ubicación: Área de sólidos # 1 (sección de comprimidos)

Utilización: Compresión de los gránulos.

Fabricación: Acero inoxidable y metal.

Requerimiento: Energía eléctrica.

❖ Balanza Analítica.

Marca: Sartorius

Voltaje: 110v

Ciclaje: 60Hz

Ubicación: Área de sólidos.

Utilización: Medir pesos pequeños.

Requerimiento: Energía eléctrica.

❖ Friabulador

Marca: Erweka

Modelo: TA.3R.

Serie: 48360.

Voltaje: 110v.

Ciclaje: 60Hz.

Ubicación: Área de sólidos # 1.

Utilización: Para determinar el desgaste de las tabletas.

Fabricación: Plástico duro transparente.



❖ **Durómetro**

Marca: Erweka 6M BH

Modelo: TB-24

Serie: 63757

Voltaje: 110v

Ciclaje: 60Hz

Ubicación: Área de sólidos # 1.

Utilización: Para determinar la resistencia de las tabletas.

Fabricación: Metal.

Requerimiento: Energía eléctrica.

❖ **Desintegrador**

Marca: Erweka.

Modelo: 2TZ

Serie: 48535

Voltaje: 110v.

Ciclaje: 60c/segundos.

Ubicación: Área de sólidos # 1.

Utilización: Determinación del tiempo de desintegración de la tableta.

Fabricación: Plástico duro transparente.

Requerimiento: Energía eléctrica.

❖ **Deshumedecedor**

Marca: White-westinghouse.

Modelo: MDH25HW1.

Serie: IN913580.

Voltaje: 115v.

Ciclaje: 60Hz.

Ubicación: Área de sólidos # 1.

Utilización: Absorción de la humedad.

Fabricación: Metal.



- ❖ Espátula
- ❖ Pana Plástica.
- ❖ Cucharas Plásticas
- ❖ Tamiz
- ❖ Bolsas de 1,3 y 5 Lbs.
- ❖ Guantes, boquillas.
- ❖ Gorros, gabacha.



Selección del Método de Preparación.

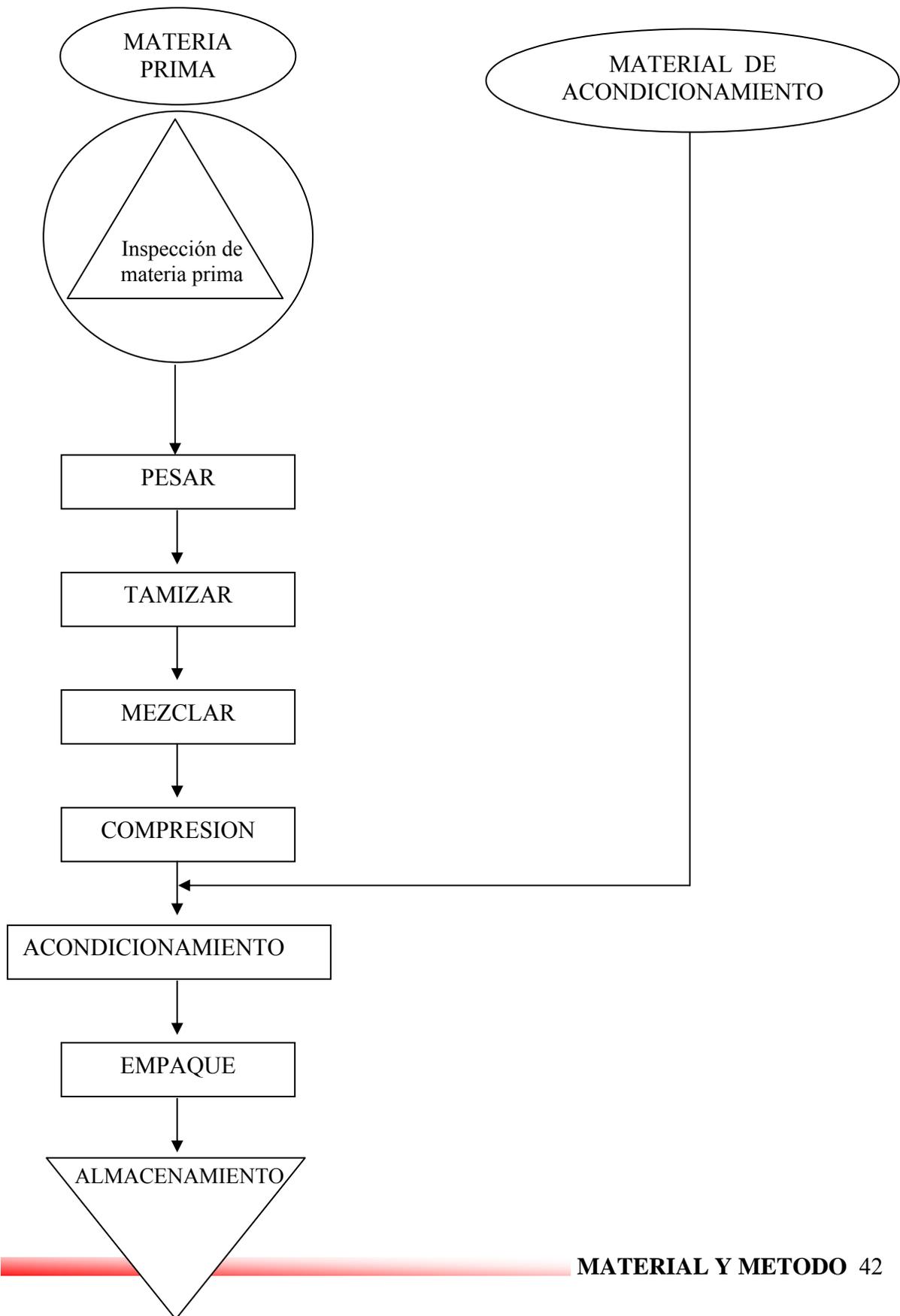
Para la elaboración de nuestras tabletas seleccionamos el **Método de Compresión Directa**, tomando en cuenta las características físico-químicas de nuestro Principio Activo (Ácido acetil salicílico).

Procedimiento de Elaboración de la Formula Cual-Cuantitativa.

1. Inspección de materia prima, se realiza con el propósito de verificar el cumplimiento de los criterios de calidad de la misma, para obtener óptimos comprimidos.
2. Antes de iniciar el proceso se debe realizar la limpieza del equipo y del local, para evitar cualquier tipo de contaminación durante las operaciones.
3. Pesar exactamente cada uno de los componentes de la fórmula definida.
4. Tamizar el Ácido acetilsalicílico, Almidón de Maíz y Talco Simple, utilizando tamiz de 0.600mm de diámetro.
5. Mezclar cuidadosamente el Ácido acetilsalicílico, Almidón de Maíz y Talco Simple en bolsas plásticas de 5 lb. durante 5 minutos.
6. Comprimir directamente en la tableteadora rotativa de 16 punzones, utilizando punzón de 7mm de diámetro, para obtener tabletas de 140mg de peso.
7. Evaluar las tabletas obtenidas .



FLUJOGRAMA DE PROCESO





Especificaciones del producto terminado.

- ❖ **Aspecto:** Tabletas redondas.
Color: Blanco
Sabor: Característico (ligeramente amargo).
Olor: Inodoro

- ❖ **Dureza:** 20-30 N
- ❖ **Friabilidad:** < 1%
- ❖ **Uniformidad de peso:** $\pm 7.5\%$
- ❖ **Uniformidad de contenido:** 85.0%-115.0%.
- ❖ **Desintegración:** < de 5 minutos.
- ❖ **Disolución:** $\geq 85\%$ en 30 minutos.



RESULTADOS Y ANALISIS DE RESULTADOS.



RESULTADO DE LOS ANÁLISIS FÍSICO-QUÍMICOS

CUADRO 1.

Caracterización de Muestras de referencia de Ácido Acetilsalicílico 81 mg.

Ensayos	Especificaciones	Resultados		
		Referencia 1	Referencia 2	Referencia 3
Descripción	Tabletas redondas, bordes y superficies lisas, sin ranuras, de color rosado y sabor a fresa.	Cumple	Cumple	Cumple
Uniformidad de peso	160 mg ± 7.5 %	161.3 mg	159.9 mg	158.3 mg
Uniformidad de contenido	85.0 % - 115.0%	98.12 %	96.64 %	93.95 %
Dureza	20-30 N	21 N	25 N	23 N
Friabilidad	< 1%	0.62 %	0.37 %	0.44 %
Desintegración	< 5 minutos	28 seg.	33 seg.	31 seg.
Desviación Estándar	< 6%	1.12 %	0.62 %	1.13 %

Como se puede observar en el **Cuadro 1**, los ensayos realizados a las muestras de comprimidos de Ácido Acetilsalicílico de 81 mg de un Laboratorio Nacional reflejan variabilidad en los resultados, pero se encuentran dentro de los límites que refiere la literatura, así mismo la Desviación Estándar se encuentra con un valor menor del 6 % establecido.



CUADRO 2.

En base a las características físico-químicas y buscando la mejor compatibilidad de excipientes con el Ácido Acetilsalicílico, para cumplir con las especificaciones establecidas por la Farmacopea, presentamos la fórmula propuesta.

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Componentes	Función	Cantidad en mg	Porcentaje %
Ácido Acetilsalicílico	Principio Activo	81	57.86
Almidón de maíz	Lubricante Diluyente Desintegrante	54.87	39.19
Talco Simple	Deslizante	4.13	2.95
Total		140	100



CUADRO 3.

Comparación de los ensayos realizados a los Pilotos 1, 2 y 3 de tabletas de Ácido Acetilsalicílico 81 mg, con la Muestra de referencia.

Ensayos	Especificaciones	Resultados			
		Referencia	Lote 1	Lote 2	Lote 3
Descripción	Tabletas redondas, bordes y superficies lisas, sin ranuras, de color blanco y sabor característico	Características propias	Cumple	Cumple	Cumple
Uniformidad de peso	140 mg ± 7.5 %	159.83 mg	143.63 mg	143.8 mg	142 mg
Uniformidad de contenido	85.0% - 115.0%	96.23%	86.77%	93.95%	97.45%
Dureza	20-30 N	23N	22N	24N	26N
Friabilidad	< 1%	0.47%	0.63%	0.56%	0.40%
Desintegración	< 5 minutos	30.66seg	21seg	23seg	28seg
Disolución	Q = ≥ 85 % 50 rpm 37°C, 30 min.	-----	-----	-----	112.07%
Desviación Estándar	< 6 %	0.95 %	2.28 %	3.84 %	3.41 %

En el **cuadro 3** es notorio el avance que se logró en la elaboración de dichos comprimidos, adquiriendo resultados muy satisfactorios del piloto 3 en comparación a los pilotos 1 y 2 en el cumplimiento de los parámetros que establece la Farmacopea para garantizar la calidad de las tabletas, es por esta razón que se decidió tomar este lote, para realizar el ensayo de disolución, a dichos comprimidos (ver gráfico 5) obteniendo muy buenos resultados que reflejan la calidad de las mismas. Se observa claramente cierto grado de varianza (ver gráfico 1, 2, 3 y 4) en los resultados



obtenidos de la muestra de referencia con relación a los pilotos elaborados, esto se debió a diferentes factores en el proceso de elaboración tales como: Materia Prima, Maquinaria y proceso de Mezcla manual (bolsas plásticas de 5lbs); Sin embargo los resultados obtenidos de los pilotos cumplen con las especificaciones establecidas en la farmacopea y se ajustan a la muestra de referencia.



GRAFICO 1. UNIFORMIDAD DE CONTENIDO

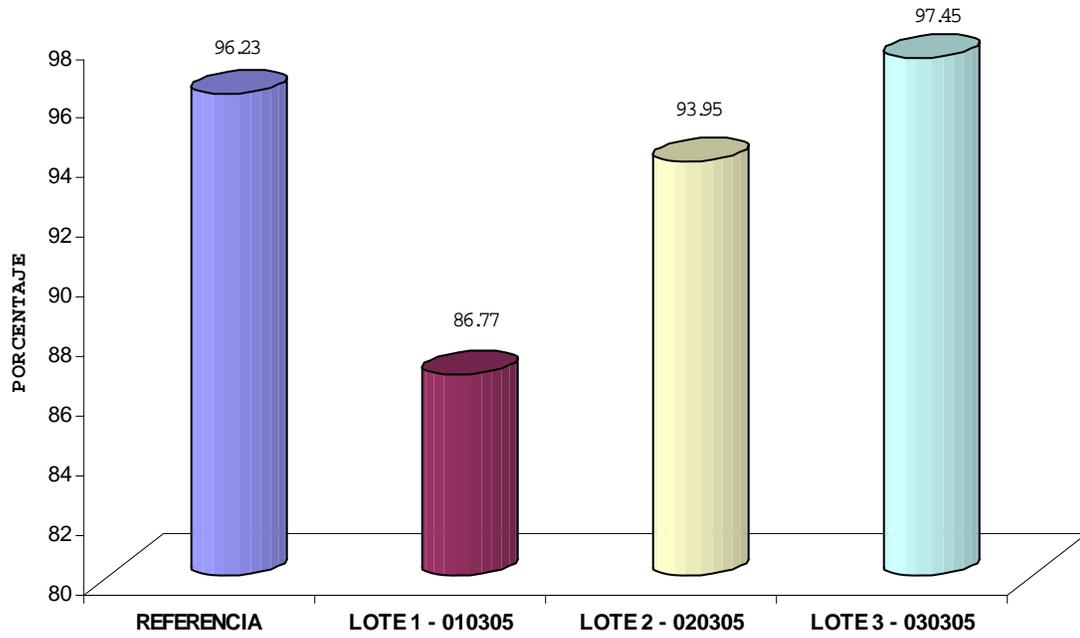


GRAFICO 2. DUREZA

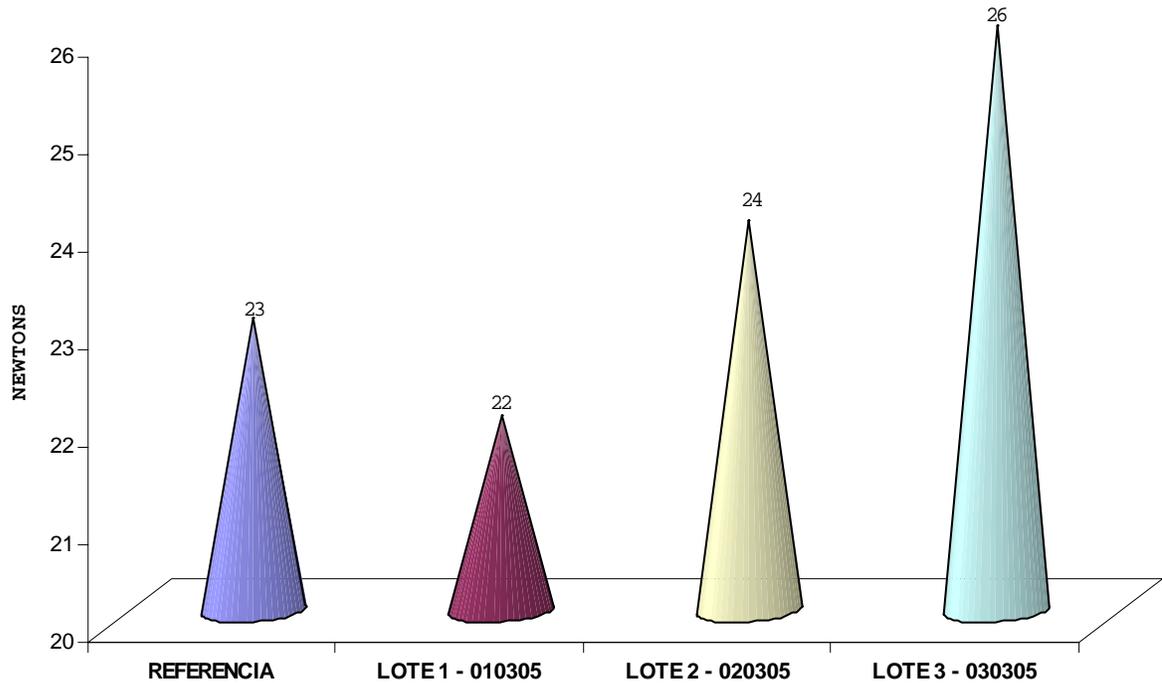




GRAFICO 3. FRIABILIDAD

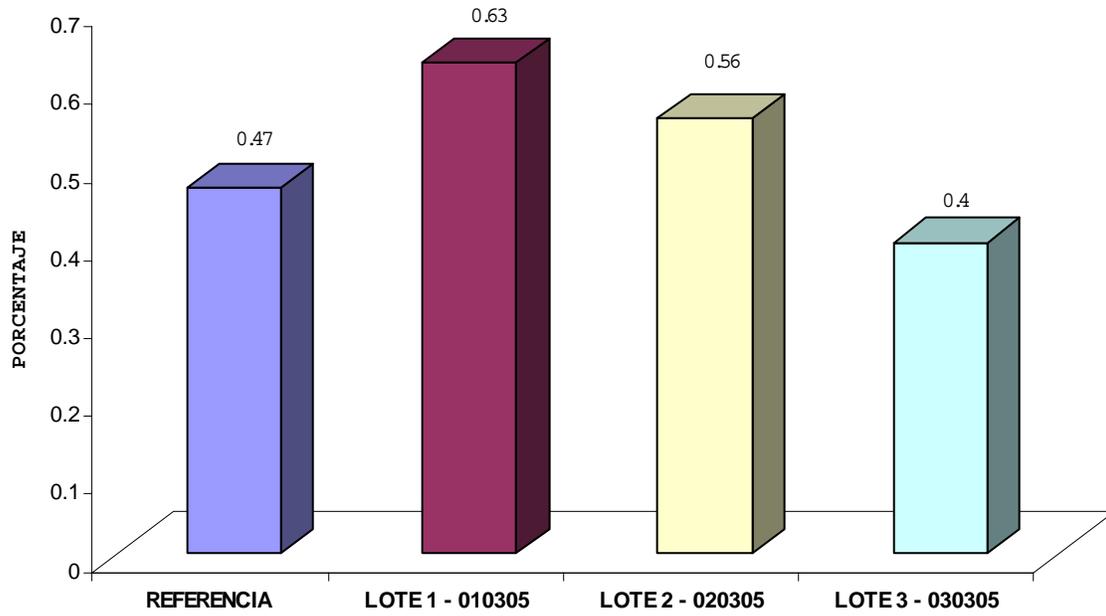
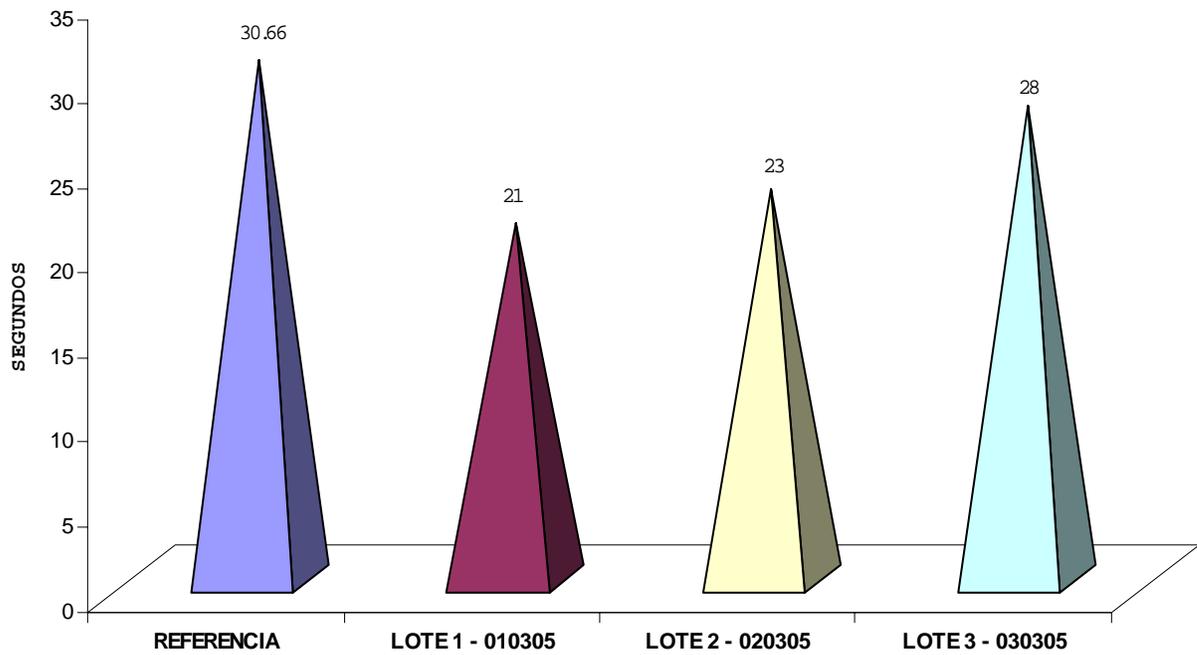
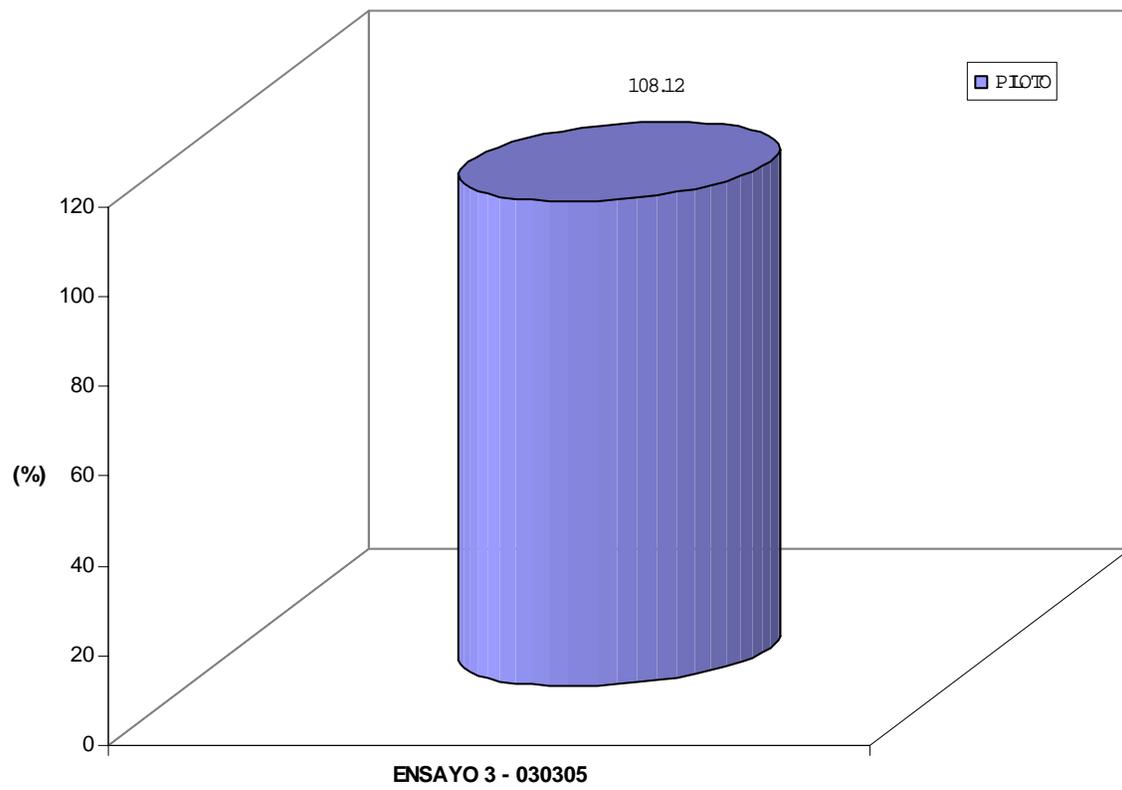


GRAFICO 4. DESINTEGRACION





CUADRO 5. ENSAYO DE DISOLUCION





RECOMENDACIONES



RECOMENDACIONES

- ✚ Debido a los daños gástricos que provoca el uso prolongado de Ácido Acetilsalicílico, sugerimos a los futuros estudiantes ensayar esta fórmula con revestimiento entérico o reguladores de Ph, para contrarrestar en cierto grado dichos efectos.
- ✚ Al Laboratorio Mauricio Díaz Müller, utilizar esta fórmula para futura comercialización, aumentando su línea de medicamentos, supliendo así la demanda de salud de la población con dichas patologías.



CONCLUSIONES



CONCLUSIONES

- ✚ Se Elaboró una Fórmula Cualitativa – cuantitativa de comprimidos de Ácido Acetilsalicílico de 81 mg que cumplieron con las especificaciones establecidas por la Farmacopea.
- ✚ Para verificar el cumplimiento de las especificaciones que plantea la Farmacopea, se realizaron todos los controles Físico- Químicos a los comprimidos, comprobando la aceptabilidad y calidad de las mismas.
- ✚ Los Datos obtenidos por los comprimidos son muy satisfactorios con relación a la muestra de referencia que se tomó para la Formulación.



BIBLIOGRAFÍA

- **AMSF, Drug, Information 2004, American Society of Health, System Pharmacysts. Editorial Staff, Gerald K. Mcevay, Pharm.D Pag. 1941-1955.**
- **E. Balladares, M. Fonseca. Tecnología Farmacéutica de Formas Sólidas Comprimidos. Consejo Nacional de Educación Superior. Editorial Pueblo y educación de la República de Cuba. Pág. 1-40**
- **Farmacopea de los Estados Unidos mexicanos. México 2000 Ejemplar numero 0260 Pág. 623-624.**
- **Guía Completa de consulta Fármaco Terapéutica, I Edición Martindale, 2003 Pág. 13-17**
- **Hanbook of Pharmaceutical Excipients. Talc.**
- **Myler´s Side Effects of Drugs, Fourteenth Edition. Mng. Dukes, J.K. Aronson. Pág. 233-240.**
- **Norma Lucía Picado Malta. Estudio Comparativo de los Desintegrantes Almidón de maíz y Almidón Glicolato Sódico en las Propiedades Físico-químicas de las tabletas de Difenidramina Obtenidas por Compresión Directa. León, Nicaragua.UNAN. Farmacia Tesis, 2004. Pág. 15, 17,30-40.**
- **Paul. M Ridker, Nancy R, Min. Lee. David Gordon. J. Michael Gaziano. J.E. Manson. Charles. H. Hennekens, and Julie E. Buring. The New England Journal of Medicine.**
Acceso en: 8 de Marzo del 2005



- **Programa de Formación Médica Continuada de la Asociación Española de Pediatría.**
Acceso en: 8 de marzo del 2005.
- **R. Voigt. Tratado de Tecnología Farmacéutica Tabletas. Edición Acribia. Zaragoza, España. Pág. 217-324. 330-332**