

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA**

**EVALUACION DE LA CALIDAD FISICOQUIMICA DE LOS COMPRIMIDOS  
EFERVESCENTES QUE SE DISTRIBUYEN EN GUATEMALA**

## **Informe de Tesis**

Presentado por

**BERTA MARIELA MONTES DE LEON**

Para optar el titulo de Químico Farmacéutico

Guatemala, septiembre de 1996

D6  
06  
TC1729

JUNTA DIRECTIVA DE LA  
FACULTAD DE CENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA

DECANO LIC. JORGE RODOLFO PEREZ FOLGAR

SECRETARIO LIC. OSCAR FEDERICO NAVE

VOCAL I LIC. MIGUEL ANGEL HERRERA GALVEZ

VOCAL II LIC. GERARDO LEONEL ARROYO CATALAN

VOCAL III LIC. RODRIGO HERRERA SAN JOSE

VOCAL IV BR. ANA MARIA RODAS CARDONA

VOCAL V BR. HAYRO OSWALDO GARCIA GARCIA

## ACTO QUE DEDICO

- A Dios: Infinitas gracias, por darme la sabiduría y el conocimiento.
- A mis padres: Antonio Montes Juárez  
Elva Vitalina de León de Montes  
Por el amor y apoyo constante que me brindaron
- A mi hija: Estefany Mariela Mejía Montes  
Muy especialmente, con mucho amor y que esto sea un ejemplo del esfuerzo  
realizado para lograr esta meta.
- A mis hermanos: Leopoldo, Juan, Julio, Luis, Moises, José, Laura, Maricela, Nadia  
Por el apoyo y comprensión .
- A mi abuelita: Berta Juárez Lincer  
Con mucho cariño
- A mis compañeros y amigos: Por su amistad brindada en todo momento
- A usted: Muy respetuosamente.

## TESIS QUE DEDICO:

A la Universidad de San Carlos de Guatemala

A la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia

Al Lic. Elfego Rolando López García

Por su asesoría y apoyo brindado para la realización de éste estudio.

Al Lic. Luís Fernando Girón y Licda. Esmirna Velásquez.

Al Laboratorio Unipharm S. A.

por el apoyo técnico brindado para el desarrollo del trabajo de tesis, en especial al departamento de control de calidad, especialmente Licda. Aracely de León, Licda. Claudia Albanéz, Licda. Mariela Cabrera, Lic. Mario Ochoa y personal técnico de físicos y químicos.

## INDICE

1.	RESUMEN . . . . .	1
2.	INTRODUCCION . . . . .	2
3.	ANTECEDENTES . . . . .	4
4.	JUSTIFICACIONES . . . . .	5
5.	OBJETIVOS . . . . .	6
6.	HIPOTESIS. . . . .	7
7.	MATERIALES Y METODOS . . . . .	8
8.	RESULTADOS . . . . .	22
9.	DISCUSION DE RESULTADOS. . . . .	30
10.	CONCLUSIONES . . . . .	33
11.	RECOMENDACIONES . . . . .	35
12.	REFERENCIAS. . . . .	36
13.	ANEXOS . . . . .	38

## RESUMEN:

El presente trabajo de investigación se realizó con el propósito de evaluar la calidad fisicoquímica de comprimidos efervescentes a base de ácido acetilsalicílico, acetaminofen y ácido ascórbico como monofarmacos, que se distribuyen en Guatemala..

Dada la responsabilidad que conlleva la fabricación de productos farmacéuticos, cada laboratorio que elabora los mismos, debe cumplir con las especificaciones establecidas por la farmacopeas y literatura científica de referencia.

El muestreo se realizó por triplicado en diferentes farmacias de la ciudad capital, tomando en cuenta que las muestras presentarán diferente número de lote. Los ensayos de calidad realizados a las muestras fueron: características organolépticas, variación de peso, dureza, friabilidad, desintegración, hermeticidad ó sellado, identificación y cuantificación del principio activo.

De acuerdo a los resultados obtenidos, se determinó que el 20 % de las muestras analizadas cumplen con los ensayos fisicoquímicos realizados especificados por la Farmacopea de los Estados Unidos de Norte América USP 23, Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, Farmacopea Británica y los requerimientos de calidad física que indica B.M colombo.

## 2. INTRODUCCION

La calidad es el conjunto de características que posee un producto que define y determina su aceptabilidad. Por lo tanto, todo proceso y operación de fabricación requiere ser realizado en forma tal que le confiera al producto aquellas características que lo hagan seguro y eficaz en su uso, así como poseer la acción terapéutica que se le atribuye.

Para que un producto farmacéutico pueda ser registrado y distribuido por los laboratorios fabricantes, debe cumplir con las especificaciones de calidad que exigen las Farmacopeas y/o normas de cada país.

La industria farmacéutica ofrece variedad de productos medicinales en diferentes formas farmacéuticas, entre las cuales se encuentran los comprimidos efervescentes, que deben satisfacer requerimientos de calidad establecidos para ellos.

Los comprimidos efervescentes, son formas sólidas de dosificación que en adición a los principios activos, contienen mezclas de ácidos (ácido cítrico, ácido tartárico) y bicarbonato de sodio, las cuales liberan dióxido de carbono cuando se disuelven en agua, éstos deben comprimirse en un ambiente seco (1,3,4,5).

Al igual que los polvos efervescentes los comprimidos son muy sensibles a la humedad atmosférica, por lo tanto los envases deben tener sellos herméticos, para mantener la integridad de los mismos.

El objeto del presente trabajo de investigación consistió en evaluar la calidad fisicoquímica de los comprimidos efervescentes preparados a base de: ácido acetilsalicílico, acetaminofen, ácido ascórbico que se encuentran registrados en el Departamento de Control de Medicamentos de la Dirección General de Servicios de Salud y que se distribuyen en Guatemala, a los cuales se le practicó

una serie de ensayos específicos integrados para este estudio, los cuales se describen en las distintas Farmacopeas (Farmacopea de Estados Unidos de Norte América USP XXII, Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 5a edición, Farmacopea Británica) y literatura científica (Farmacotecnia teórica y práctica de Helman y requerimientos de calidad de B.M Colombo).



### 3. ANTECEDENTES:

De acuerdo a la bibliografía consultada, se puede constatar que existe poca información disponible en el medio, por lo que a continuación se presentan algunos estudios encontrados.

López Estrada H H. En su tesis "Controles y factores que intervienen en la producción de efervescentes", Indica que el departamento de producción de efervescentes requiere controles constantes y rápidos en el proceso. Entre los más importantes está el control de la humedad, puesto que los efervescentes absorben fácilmente la humedad del ambiente, por lo que es necesario preparar y conservar estos productos en atmósfera relativamente seca. Otro control importante es el envase ya que de la hermeticidad del mismo dependerá de la conservación del producto ( 1 ).

Medina Milian M N. En su tesis "Evaluación y comparación de características físicas y químicas y biodisponibilidad in vitro de tabletas de acetaminofen de varias marcas comerciales", incluye dentro de los ensayos físicos: Variación de peso, dureza, desintegración, friabilidad, mostrando diferencias significativas en 5 marcas comerciales de acetaminofen ( 2 ).

Clarie A M. En su tesis "Control de calidad de analgésicos populares"; analiza la aspirina y otros fármacos analgésicos-antipiréticos en forma de comprimidos y polvos, aplica ensayos físicos como apariencia visual, olor sabor, textura, variación de peso, desintegración y dureza y ensayos químicos como identificación y cuantificación del principio activo integrante de cada fórmula ( 3 ).

En dicho documento se expresa que la mayoría de los productos analizados no cumplieron a cabalidad con los requisitos establecidos por las farmacopeas y por lo que se deduce la importancia de un control gubernamental que exija a todo laboratorio farmacéutico la vigilancia estricta de sus procesos de fabricación e inspección de los productos que produce.

#### 4. JUSTIFICACION

Los comprimidos efervescentes monofármacos, que presentan en su formulación principios activos como: ácido acetilsalicílico, acetaminofen y ácido ascórbico, son productos farmacéuticos populares que se distribuyen en farmacias, tiendas y supermercados, pues son de venta libre. La calidad de cualquier medicamento, es responsabilidad del laboratorio fabricante, si se considera que estos medicamentos, además de las características propias de la forma farmacéutica, tienen la característica especial de ser efervescentes, lo cual los hace sensibles a la humedad y en consecuencia a la posibilidad de deterioro de su calidad, por lo tanto resulta conveniente determinar el cumplimiento de las variables de calidad fisicoquímica, entre ellas la correspondiente al sellado hermético que deben tener.

Otra razón importante para este estudio, es que existen varios de estos productos farmacéuticos que son distribuidos por industrias farmacéuticas trasnacionales, que no los someten a un control de calidad en nuestro país, porque dicho control lo realizan en el país donde los producen.

## 5. OBJETIVOS

### 5.1 GENERAL:

Evaluar la calidad fisicoquímica de comprimidos efervescentes que se distribuyen en Guatemala.

### 5.2 ESPECIFICOS

5.2.1 Elaborar un diagnóstico de calidad fisicoquímica de comprimidos efervescentes que contienen como principio activo: ácido acetilsalicílico, acetaminofen y ácido ascórbico.

5.2.2 Verificar si los comprimidos efervescentes cumplen con los requerimientos de calidad que establecen las distintas Farmacopeas (Farmacopea de los Estados Unidos de Norte América USP 23, Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, Farmacopea Británica).

5.2.3 Determinar si el sello hermético del empaque mantiene la integridad del producto.

5.2.3 Evaluar si el empaque de los comprimidos efervescentes cumplen con los requisitos generales de información, establecidos por la Dirección General de Servicios de Salud y la Comisión Guatemalteca de Normas COGUANOR.

## 6. HIPOTESIS

Los comprimidos efervescentes a base de ácido acetilsalicílico, acetaminofen ó ácido ascórbico que se distribuyen en Guatemala, cumplen con las especificaciones de calidad exigidas por las Farmacopeas (Estados Unidos de Norte América, USP 23, Estados Unidos Mexicanos 5a edición, Farmacopea Británica) y con los requerimientos de calidad física que aparecen en B. M. Colombo.<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup>

Colombo B M. Control of Physical Properties In Pharmaceutical Forms. Milano, Italia: Organizzazione Editoriale Médico Pharmaceutica, 1976.

## 7. MATERIALES Y METODOS

### 7.1 UNIVERSO DE TRABAJO:

Constituido por 100 muestras de comprimidos efervescentes que se distribuyen en Guatemala y que contiene en su fórmula ácido acetilsalicílico, acetaminofen, ácido ascórbico.

### 7.2 MEDIOS:

#### 7.2.1 Recursos Humanos:

Autora: Br. Berta Mariela Montes de León

Asesor: Lic. Elfego Rolando López García.

#### 7.2.2 Recursos Materiales:

Instalaciones del Departamento de Análisis Aplicado de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.

Departamento de control de calidad del laboratorio unipharm.

Equipo:

Balanza analítica

Friabilizador Tipo Erweka modelo TA 3R

Medidor de dureza Tipo Erweka modelo TB 24

Cromatografo Líquido de Alta Presición (HPLC)

Potenciómetro

Centrífuga

Bomba de vacío

Selladora

Estufa

Pinzas para bureta

Soportes

Reactivos químicos

Materiales y cristalería de laboratorio de uso común.

### 7.3 Procedimiento

#### 7.3.1 Evaluación de los comprimidos efervescentes:

##### 8.3.1.1 Caracteres organolépticos:

Apariencia:

- Brillo, superficie, color y bordes.
- Homogeneidad.

Los comprimidos no deben ser opacos, no deben presentar graneado o microcráteres. El color debe ser uniforme, sin manchas, sin partes de color más concentrado y no deben presentar puntos de color blanco ó negro. Los bordes deben ser redondeados uniformemente ( 3,9).

##### 7.3.1.2 Evaluación de las características posológicas:

Determinación de la Uniformidad de peso:

Se pesan individualmente 20 tabletas y se calcula el peso promedio (ver tabla No 1).

Interpretación:

La variación del peso respecto al valor promedio, no más de 2 tabletas difieren del peso promedio mas de lo que señala la tabla adjunta y ninguna tableta debe diferir en más del doble de ese porcentaje.

**TABLA No. 1**

Tolerancia en la variación de peso de los comprimidos sin recubrir, según la USP (3).

peso promedio de cada tableta en mg	Diferencia tolerada Porcentual
130 mg ó menos	$\pm 10$
Mas de 130 mg hasta 324 mg	$\pm 7.5$
Mas de 324 mg	$\pm 5$



### 7.3.1.3 Evaluación de las características mecánicas:

Determinación de la resistencia a la abrasión o friabilidad por tensión dinámica ( 2, 3, 4, 9).

La friabilidad es la capacidad de la tableta de resistir las fuerzas tangenciales con escasa pérdida de sustancia.

La friabilidad permite conocer el comportamiento de las tabletas durante su producción, en el envasado, transporte, almacenamiento y consumo.

Con cepillo suave eliminar el polvo de la superficie de un equivalente a 6 gramos de comprimidos y luego pesarlas.

Ya pesados se colocan en el tambor del friabilizador se cierra la tapa y se ponen a rodar a 25 rpm por 4 minutos.

Completo el lapso se vuelven a limpiar del polvo.

#### Interpretación:

La pérdida de sustancia se expresa en porcentaje, considerándose satisfactorio el ensayo de abrasión si la pérdida experimentada es igual ó inferior al 0.8%.

Si se pierden capas de una tableta se suspende el ensayo y las tabletas son declaradas insatisfactorias en la comprobación de su friabilidad.

### 7.3.3.3 Dureza de la tableta por tensión estática.

La dureza es la resistencia de la tableta a la picadura, abrasión ó rotura en condiciones de manipulación, almacenamiento y transporte antes de su uso (5).

La dureza se determina con un aparato que mide la resistencia a la rotura. Se ubica la tableta en forma diametral entre un soporte y la aguja que ejerce la presión. Cuando se arriba al cero se enciende automáticamente la luz piloto que aparece encima del punzón. Dentro del cuerpo, un tornillo sin fin mueve un peso e incrementa así la presión que ejerce.

La variación de la carga se hace lenta y uniforme. Un microcontacto detiene la operación al producirse la ruptura del comprimido.

La escala de la parte superior indicará el valor en kg/cm cuadrado (cada división= 0.25kg).

#### Interpretación:

La uniformidad de la dureza se realiza con 5 valores de medidas individualmente efectuadas en 5 tabletas. Se considera que la dureza mínima para una tableta satisfactoria es 4 kg/cm cuadrado (3).

#### 7.3.3.4 Evaluación de las características de biodisponibilidad:

Determinación del tiempo de desintegración (9,1,3,4,2)

La desintegración es el proceso por el cual las tabletas se deshacen en unidades menores cuando se ponen en contacto con un líquido. Colocar una tableta en un volumen estándar de agua a una temperatura previamente especificada y registrando el tiempo en el cual la tableta se desintegra. La cantidad y la temperatura del agua, depende del tipo de producto a ser examinado (ver tabla No. 2).

**TABLA No. 2**

Volumen y temperatura de agua usada en tabletas efervescentes Test de desintegración (2,8).

Tabletas	Vol. agua	Temp. de agua
Analgésicos	120-180 ml	15 - 20 °C

El tiempo de desintegración de las tabletas efervescentes es de 1 a 5 minutos (2,8,9).

#### 7.3.3.5 Prueba de Hermeticidad o Sellado:

Esta prueba está diseñada para la verificación del cierre o sellado de los envases en los que están contenidas diferentes formas farmacéuticas, y a su vez comprobar que estos sean los adecuados para proteger a las mismas.

Sumergir completamente 10 envases en solución al 0.1 % de azul de metileno en un vaso de precipitados. Colocar el vaso en una cámara

de vacío, cerrar la cámara y aplicar vacío lentamente hasta un diferencial de 380 mm de mercurio. observar si aparecen burbujas en la solución. Después de obtener el vacío indicado mantenerlo por un minuto y enseguida, introducir lentamente aire a la cámara. No debe observarse ninguna burbuja antes de alcanzar 380 mm de mercurio, ni introducirse colorante en el envase del producto (6).

## 7.4.1 ANALISIS QUIMICO

### 7.4.1.1 Evaluacion de Acido Acetilsalicilico:

#### Identificación:

Reacción cualitativa de color para ácido acetilsalicílico:

Triturar hasta polvo fino no menos de 10 tabletas, mezclar 100 mg del polvo con 10 ml de agua, hervir, enfriar y agregar 0.5 ml de solución al 5% de cloruro férrico. Debe producirse coloración rojo-violeta y que no se modifica al agregar alcohol (2,6,7).

#### Cuantificación (por HPLC):

Preparacion Fase Movil:

Disolver 2 g de 1-heptanosulfonato de sodio en una mezcla de 850 ml de agua y 150 ml de acetonitrilo y ajustar con ácido acético glacial a un pH de 3.4.

Solución Diluyente:

Prepara Una mezcla de acetonitrilo y ácido formico ( 99:1 ).

Preparación del Estandar:

Disolver una cantidad exactamente pesada de Aspirina USP RS en solución diluyente hasta obtener una solución que tenga una concentración de 0.5 mg/ml.

Preparación de la Muestra:

Pesar no menos de 20 tabletas, macerarlas hasta polvo fino, transferir una cantidad exactamente pesada del polvo equivalente a 100 mg de

ácido acetilsalicílico a un balón de 100 ml. Añadir 20 ml de la solución diluyente y agregar 10 perlas de ebullición, agitar vigorosamente por 10 min. y centrifugar (Sol. stock). Cuantitativamente diluir un volumen exacto de la solución stock con 9 volúmenes de la solución diluyente.

**Sistema cromatográfico:**

El cromatografo líquido es equipado con un detector a 280 nm y una columna de 30 cm x 4 mm contiene un empaque L.1, el flujo de la fase móvil es de 2 ml x min. Obtener el cromatograma de la solución estandar mediante el procedimiento para observar tiempos de retención y la desviación relativa que no debe ser mayor de 2 % así como el factor cola no debe ser mayor de 2.0.

**Procedimiento:**

Separadamente inyectar volúmenes iguales del estandar y de la muestra en el cromatografo y calcular la cantidad en mg, de ácido acetilsalicílico en la porción de tabletas tomada por la fórmula:

$$200 \times C \times RM/RS.$$

En donde C = Concentración en mg/ml de aspirina RS en el estandar.

RM y RS = Son las areas de los picos de la muestra y el estandar respectivamente obtenidos a partir del cromatograma. ( 2, 6 )

#### 7.4.1.2 Evaluación de Acetaminofen:

##### Identificación:

El tiempo de retención del mayor pico en el cromatograma en el ensayo de preparación, corresponde al estándar de preparación obtenido directamente en el ensayo ( 2 ).

##### Cuantificación por HPLC (Cromatografo Líquido de Alta Presión):

##### Preparación Fase Movil:

Preparar una mezcla desgasificada de agua, metanol, y ácido acético glacial (69:28:3).

##### Preparación del Estándar:

Disolver una cantidad exactamente pesada de acetaminofen USP (RS) en fase movil para obtener una concentración conocida acerca de 0.01 mg/ml.

##### Preparación de la Muestra:

Disolver el equivalente a 10 g de acetaminofen de la solución oral efervescente, exactamente pesada en 200 ml de agua en un balón volumétrico de 1000 ml, aplicar calentamiento lento si es necesario hasta que la efervescencia termine, luego diluir con agua a volumen y mezclar.

Transferir 10 ml de esta solución a un balón de 100 ml, diluir con agua a volumen y mezclar. Filtrar esta solución a través de un filtro

de poro fino a 0.5  $\mu\text{m}$ , descartar los primeros 10 ml de filtrado.

#### Sistema cromatográfico:

Un cromatografo líquido de alta precisión equipado con un detector a 243 nm y una columna L1 (C18) de 30 cm x 3.9 mm. El flujo es acerca de 1.5 ml/min..

La eficiencia de la columna no debe ser menor de 1,000 platos teóricos, el factor cola no más de 2 y la desviación estandar relativa por inyecciones repetitivas no mayor de 2 %.

#### Procedimiento:

Separadamente inyectar igual volumen (cerca de 10 ml) de estandar y muestra en el cromatografo líquido y medir las respuestas del pico mayor. Calcular la cantidad en gramos de acetaminofen en base de la solución efervescente oral por la fórmula:

$$62.5 C / ( RU / RS )$$

En donde:

C = La concentración en mg/ml de la preparación del estandar.

RU = Respuestas (areas) obtenidas en el pico de la muestra.

RS = Respuestas (areas) obtenidas en el pico del estandar.

62.5 = factor obtenido por diluciones de la muestra ( 2, 6, 9)



### 7.4.1.3 Evaluación de Acido Ascórbico:

#### Identificación:

Triturar finamente una cantidad de tabletas a polvo fino, diluir con suficiente alcohol hasta formar aproximadamente el equivalente de una solución 1 en 50 de ácido ascórbico, filtrar, a 2 ml del filtrado agregar 4 gotas de azul de metileno TS y calentar hasta 40°C, el color azul intenso llega a ser encendido o es completamente apagado en 3 minutos (6).

#### Cuantificación:

Disolver alrededor de 400 mg de ácido ascorbico exactamente pesado en una mezcla de 100 ml de agua libre de dióxido de carbono y agitar, agregar 25 ml de ácido sulfúrico 2N. Titular la solución inmediatamente con iodo 0.1 N, agregar 3 ml de almidón cerca del punto final.

Cada ml de iodo es equivalente a 8.806 mg. de ácido ascórbico



Cálculos:

$\text{mg/tab} = \text{ml iodo consumidos} \times 8.806 \times \text{peso}$   
promedio/peso muestra.

## 7.5 DISEÑO DE MUESTREO:

Actualmente en el Departamento de Control de Medicamentos de la Dirección General de Servicios de Salud se encuentran registrados 37 productos farmacéuticos efervescentes (comprimidos, polvos y gránulos). Se seleccionaron para este estudio solamente comprimidos que contengan en su fórmula ácido acetilsalicílico, acetaminofen, ácido ascórbico como monofármacos, la toma y tamaño de la muestra depende del método de análisis y es puramente a conveniencia (no probabilístico). Esto se efectuó por triplicado en farmacias de la ciudad capital. Las variables de interés en la investigación son: peso, dureza, friabilidad, hermeticidad o sellado, desintegración, identificación y cuantificación del principio activo.

Los resultados encontrados se analizaron para:

1. Compararlos con los rangos reportados por los fabricantes y las especificaciones de calidad que indican las farmacopeas y literatura científica. Para ello se utilizó la media de los valores obtenidos.

## 8. RESULTADOS

A continuación se presentan los promedios de los valores obtenidos en las seis marcas analizadas.

**TABLA No. 1**

### MARCA A

ENSAYO	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS	±
Apariencia Visual	Comprimidos redondeados sin puntos o manchas.	Comprimidos redondeados sin puntos o manchas.	(+)
Variación de Peso	3.32 - 3.85 g	3.590 g	(+)
Friabilidad	≤ 0.8 %	0.06%	(+)
Dureza	4 a 15 kg	6.750 kg	(+)
Desintegración	1 a 5 minutos	1' 18"	(+)
Hermeticidad	No debe introducirse colorante	No se introduce colorante	(+)
Identificación	Rojo Violeta	Rojo Violeta	(+)
Cuantificación	90 - 110%	481.31 mg 96.30%	(+)

**TABLA No. 2**

### MARCA B

ENSAYO	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS	±
Apariencia Visual	Comprimidos redondeados sin puntos o manchas.	Comprimidos redondeados sin puntos o manchas.	(+)
Variación de Peso	3.02 - 3.50 g	3.26 g	(+)
Friabilidad	≤ 0.8 %	0.04%	(+)
Dureza	4 a 15 kg	9.15 kg	(+)
Desintegración	1 a 5 minutos	1'	(+)
Hermeticidad	No debe introducirse colorante	No se introduce colorante	(+)
Identificación	Tiempo de retención estándar (0.76)	Tiempo de retención de muestra (0.76)	(+)
Cuantificación	90 - 110%	497.20 mg 105.24%	(+)

(+) CUMPLE CON LAS ESPECIFICACIONES

(-) NO CUMPLE CON LAS ESPECIFICACIONES

TABLA No. 3

MARCA C

ENSAYO	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS	±
Apariencia Visual	Comprimidos fragmentados con manchas.	Comprimidos fragmentados con manchas.	(+)
Variación de Peso	3.00 - 3.48 g	3.24 g	(+)
Friabilidad	≤ 0.8 %	1%	(-)
Dureza	4 a 15 kg	3.05 kg	(-)
Desintegración	1 a 5 minutos	1'	(+)
Hermeticidad	No debe introducirse colorante	No se introduce colorante	(+)
Identificación	Filtrado azul intenso	Filtrado azul intenso	(+)
Cuantificación	90 - 110%	407.30 mg 93.22%	(+)

TABLA No. 4

MARCA D

ENSAYO	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS	±
Apariencia Visual	Comprimidos redondeados sin puntos o manchas.	Comprimidos redondeados sin puntos o manchas.	(+)
Variación de Peso	3.70 - 4.30 g	4.00 g	(+)
Friabilidad	≤ 0.8 %	1.67%	(-)
Dureza	4 a 15 kg	6.25 kg	(+)
Desintegración	1 a 5 minutos	1' 10"	(+)
Hermeticidad	No debe introducirse colorante	Se introduce colorante	(-)
Identificación	Filtrado azul intenso	Filtrado azul intenso	(+)
Cuantificación	90 - 110%	408.90 mg 99.46%	(+)

(+) CUMPLE CON LAS ESPECIFICACIONES

(-) NO CUMPLE CON LAS ESPECIFICACIONES

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
Biblioteca Central

TABLA No. 5

MARCA E

ENSAYO	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS	±
Apariencia Visual	Comprimidos fragmentados sin puntos o manchas.	Comprimidos fragmentados sin puntos o manchas.	(+)
Variación de Peso	4.04 - 4.69 g	4.37 g	(+)
Friabilidad	≤ 0.8 %	7.13 %	(-)
Dureza	4 a 15 kg	2.89 kg	(-)
Desintegración	1 a 5 minutos	1'	(+)
Hermeticidad	No debe introducirse colorante	No se introduce colorante	(+)
Identificación	Filtrado azul intenso	Filtrado azul intenso	(+)
Cuantificación	90 - 110%	400.63 mg 97.32%	(+)

TABLA No. 6

MARCA F

ENSAYO	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS	±
Apariencia Visual	Comprimidos redondeados sin puntos o manchas.	Comprimidos redondeados sin puntos o manchas.	(+)
Variación de Peso	2.72 - 3.16	2.94 g	(+)
Friabilidad	≤ 0.8 %	0.11%	(+)
Dureza	4 a 15 kg	8.8 kg	(+)
Desintegración	1 a 5 minutos	1' 10"	(+)
Hermeticidad	No debe introducirse colorante	Se introduce colorante	(+)
Identificación	Filtrado azul intenso	Filtrado azul intenso	(+)
Cuantificación	90 - 110%	405.50 mg 101.24%	(+)

(+) CUMPLE CON LAS ESPECIFICACIONES

(-) NO CUMPLE CON LAS ESPECIFICACIONES

TABLA No 7  
 RESULTADOS GENERALES SOBRE EMPAQUES<sup>2</sup>

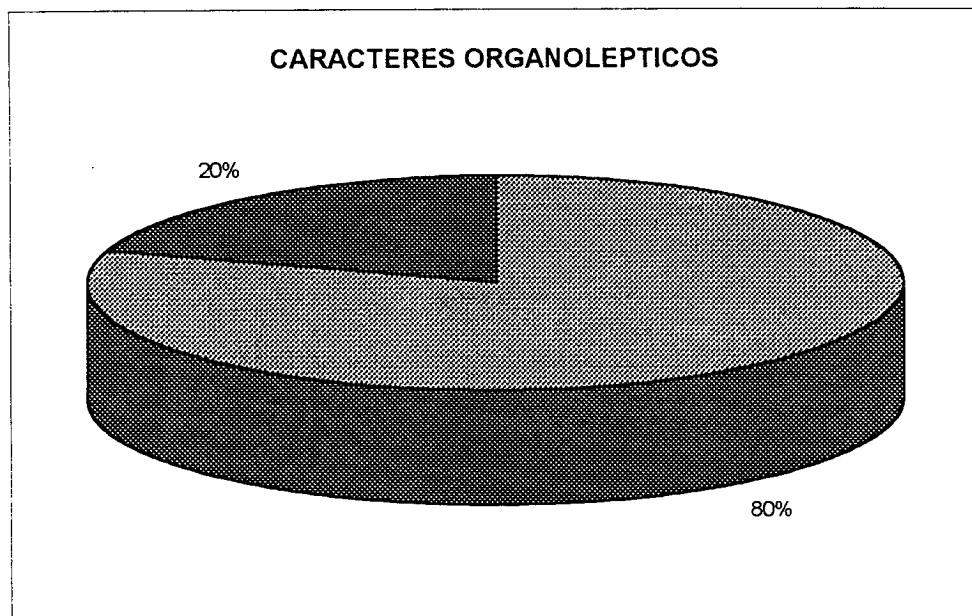
Requerimientos Generales	Marca A	Marca B	Marca C	Marca D	Marca E	Marca F
Nombre del producto	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Cantidad o contenido	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Laboratorio	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
No. de lote	Cumple	No Cumple	Cumple	Cumple	No Cumple	Cumple
Fecha de Vencimiento	Cumple	No cumple	Cumple	Cumple	No cumple	Cumple
Nombre genérico	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
No. Registro Sanitario	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Producto Medicinal Mantengase fuera del alcance de los niños	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Indicaciones	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Contraindicaciones	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Posología ó dosificación	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Vía de administración	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
País de origen	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Modalidad de venta	Cumple	No Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Farmacéutico responsable	Cumple	No Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Fórmula declarada por Unidad posológica	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple

<sup>2</sup>

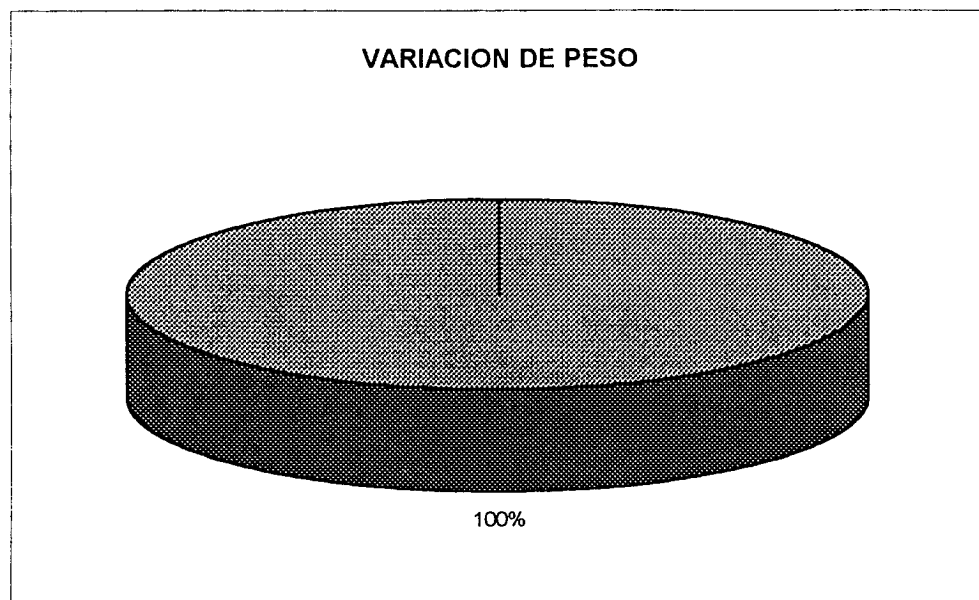
Información general que deben incluir los empaques, según la Dirección General de Servicios de Salud y la Comisión Guatemalteca de Normas COGUANOR.

## DISTRIBUCION GRAFICA DE LOS ENSAYOS REALIZADOS

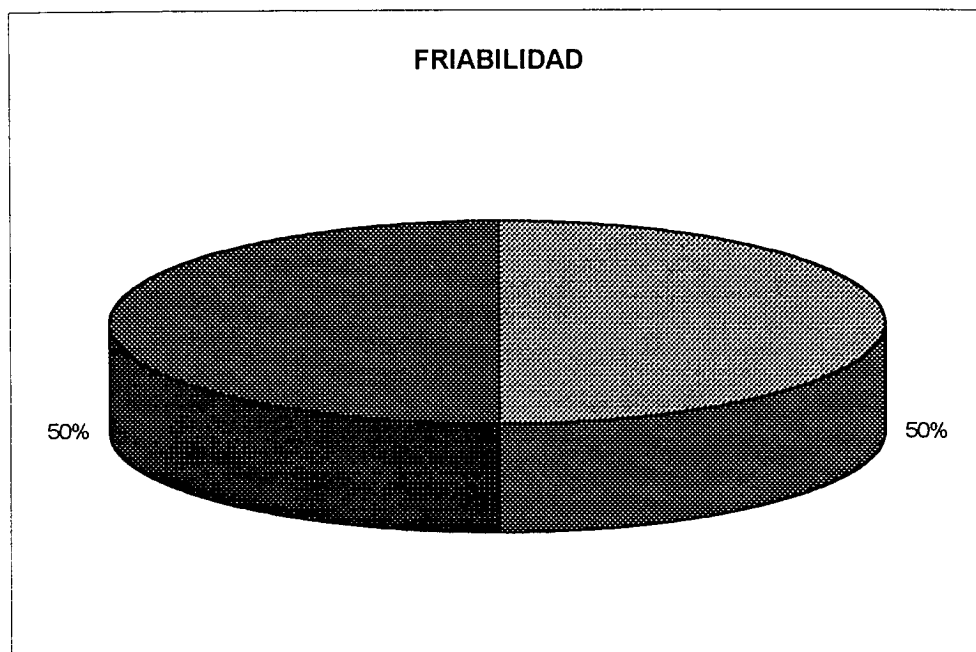
Cumple    No cumple  
80%      20%



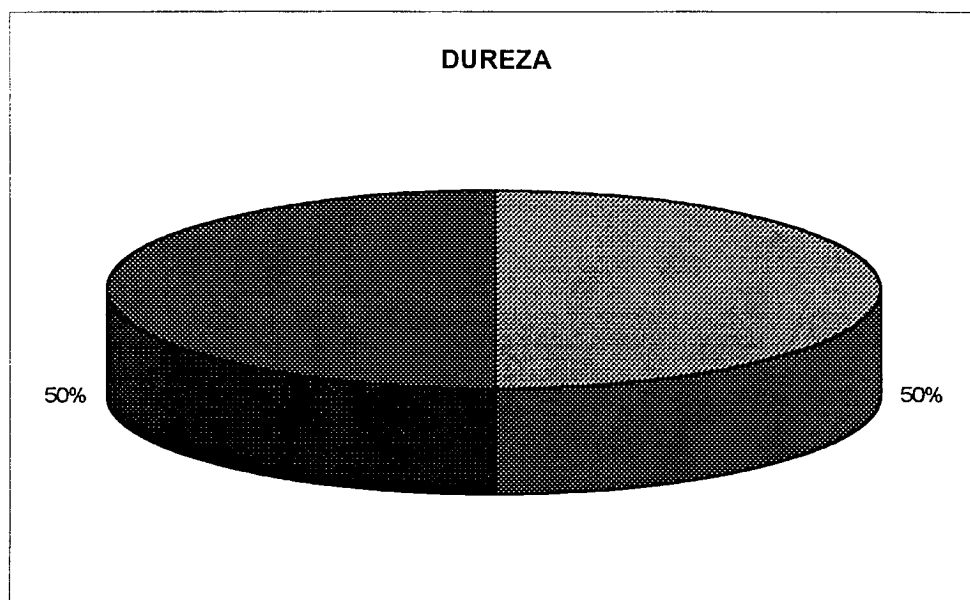
Cumplen  
100%



Cumple No cumple  
50% 50%

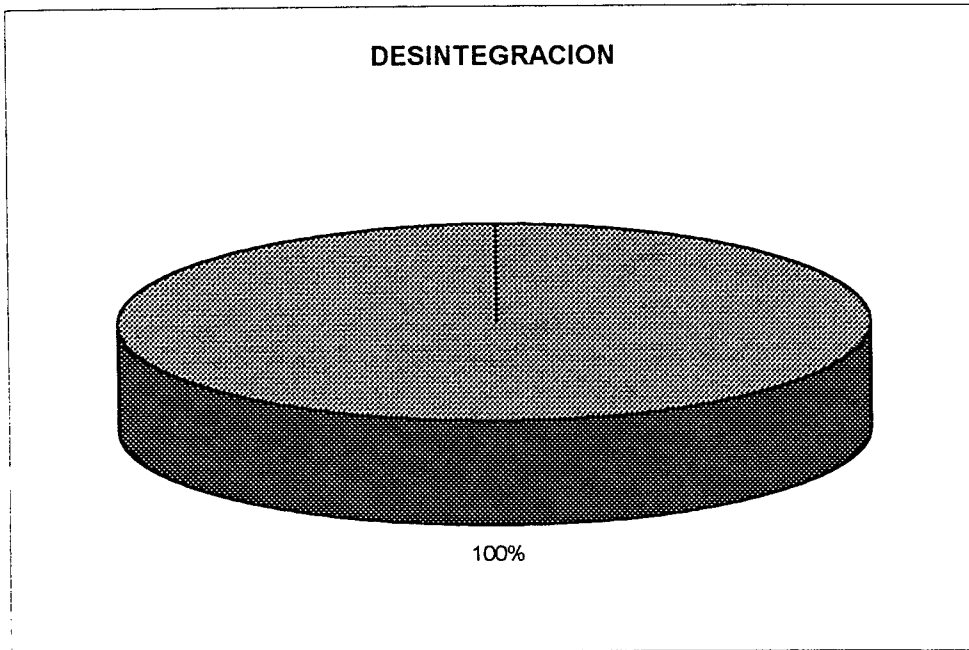


Cumple No cumple  
50% 50%

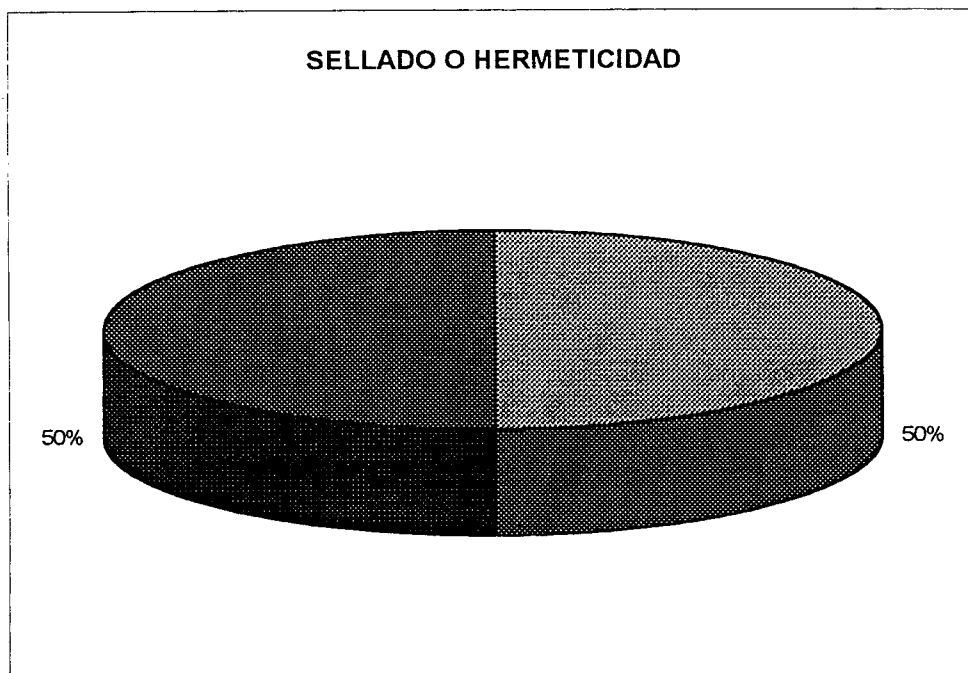




Cumple  
50%

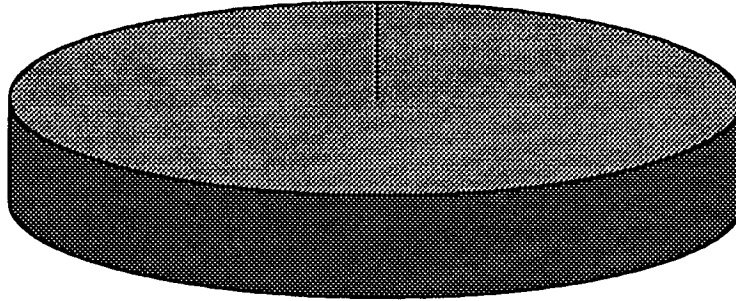


Cumplen No cumplen  
50% 50%



Cumplen  
100%

### IDENTIFICACION Y CUANTIFICACION

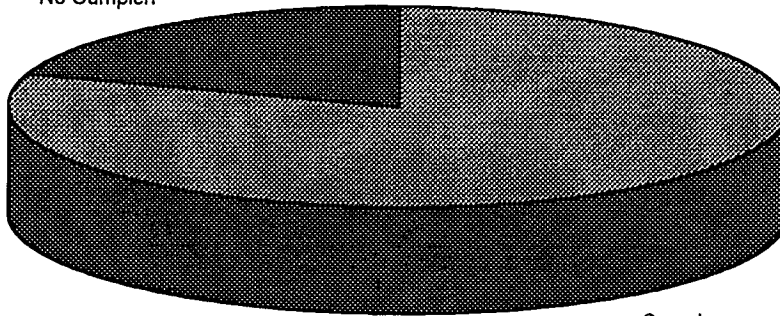


100%

Cumplen No Cumplen  
80% 20%

### INFORMACION GENERAL QUE DEBEN INCLUIR LOS EMPAQUES

No Cumplen



Cumplen

## **9. DISCUSION DE RESULTADOS**

Las marcas analizadas en este estudio, fueron obtenidas en distintas farmacias de la ciudad capital, con diferente principio activo, número de lote y laboratorio fabricante; fueron designadas como marca A, B, C, D, E, F, a manera de no indicar nombre del producto ó marca comercial. En lo que respecta a caracteres organolépticos la marca C y E no cumplen con lo establecido por las farmacopeas y literatura científica, observándose los comprimidos fragmentados y completamente manchados. Esto posiblemente se debe a que las condiciones de almacenamiento no son las adecuadas ( Tabla 3 y 4).

En el analisis de variación de peso las seis marcas analizadas cumplen con este ensayo los resultados se encuentran en el rango establecido en la monografía.

Referente a la prueba de friabilidad las marcas C, D, E no cumplen con las especificaciones, posiblemente se deba a una etapa de granulación y compresión deficiente en el proceso de fabricación, al relacionar éstos productos con el ensayo de dureza se determinó que las mismas marcas no cumplen con lo especificado, una de las posibles causas es el tipo de aglutinante, un mezclado no uniforme, granulación deficiente, ó una presión no ajustada en la máquina tableteadora; encontrándose abajo del rango de lo establecido por Helman J. y M. B. Colombo. ( 3, 9)

En cuanto a la prueba de desintegración las seis marcas cumplen con este ensayo, observándose la efervescencia en el tiempo que se requiere, resaltando en este ensayo especialmente en la Marca C que al final de la desintegración se formó una solución con capa grasosa, ésta debido al tipo de excipiente que lleva la formulación de la misma.

Con relación a la prueba de hermeticidad ó sellado se realizó a todas las muestras con diferente tipo de empaque o envase, se determinó que las marcas A, B, C con empaque de cubierta de aluminio cumplen con lo establecido para este ensayo y las marcas D, E, F con envase plástico y de metal no cumplen con las especificaciones dadas por la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

Esta prueba de hermeticidad es muy importante para este tipo de forma farmacéutica, por los principios activos, ácidos y excipientes que posee, ya que los hace sensibles a la humedad del ambiente, por lo que deben poseer un buen sellado, para mantener la integridad de la misma. Referente a la cuantificación del principio activo, las seis marcas analizadas se encuentran en el límite establecido por las farmacopeas ( 90 - 110%).

Se observó que cuatro marcas (C, D, E, F), no cumplen con los ensayos características organolépticas, dureza, friabilidad, desintegración, hermeticidad o sellado, identificación y cuantificación del principio activo que establecen las farmacopeas y dos marcas (A, B), cumplen con lo establecido.

En las marcas analizadas a través de HPLC, los resultados indican que este método es efectivo y preciso, para ese tipo de análisis, el cual separa el principio activo y absorbe a la longitud de onda indicada en la monografía.

Las seis marcas fueron analizadas para determinar el cumplimiento de los requisitos generales que deben incluir el empaque establecidos por la Dirección General de Servicios de Salud y la Comisión Guatemalteca de Normas COGUANOR

Las marcas A, C, D y F, cumplen con dichas especificaciones, las cuales son nombre del producto, cantidad o contenido, forma farmacéutica, nombre genérico, laboratorio fabricante,

número de lote, fecha de vencimiento, fórmula posológica, vía de administración, modalidad de venta, número de registro sanitario, farmacéutico responsable, país de origen, así como leyendas obligatorias, manténgase fuera del alcance de los niños, indicaciones y contraindicaciones.

Las marcas B y E no especifican número de lote, ni fecha de vencimiento.

## 10. CONCLUSIONES:

- 10.1 El 20 % de las marcas no cumple con las características organolépticas que indican Helman J y B. M Colombo.
- 10.2 El 100 % de las muestras analizadas cumplen con el ensayo de variación de peso y desintegración que exige la Farmacopea de los Estados Unidos USP 23.
- 10.3 El 50 % de las muestras analizadas cumplen con el ensayo de friabilidad, dureza y hermeticidad exigidos en las farmacopeas USP 23, Estados Unidos Mexicanos , Británica, y literatura científica.
- 10.4 El 100 % de las muestras analizadas cumplen los ensayos de identificación y cuantificaciones establecidos por la Farmacopea USP 23.
- 10.5 El 80 % de las muestras cumplen con los requerimientos generales de información que deben incluir los empaques de productos farmacéuticos especificado por el Departamento de Control de Medicamentos de la Dirección General de Servicios de salud y las normas específicas de la Comisión Guatemalteca de Normas COGUANOR.
- 10.6 De acuerdo a los resultados obtenidos en el estudio de investigación realizado, se afirma que el 20% de las marcas analizadas cumplen con todos los ensayos fisicoquímicos (caracteres organolépticos, variación de peso, dureza, friabilidad, desintegración, hermeticidad,

identificación y cuantificación del principio activo) que exigen las Farmacopeas: Farmacopea USP 23, Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, Farmacopea Británica.

- 10.7 Según el presente estudio, es evidente que los comprimidos efervescentes a base de ácido acetilsalicílico, acetaminofen, ácido ascórbico que se distribuyen en Guatemala no cumplen en su totalidad con las especificaciones de calidad que exigen las autoridades de Salud.

## 11. RECOMENDACIONES:

- 11.1 El estado de Guatemala por intermedio del Departamento de Control de Medicamentos debe cumplir con la literal I del artículo 119 de la Constitución Política de la República de Guatemala referente a la calidad de los productos de consumo interno; dentro de los cuales se incluyen los comprimidos efervescentes que se distribuyen en Guatemala.
- 11.2 A Los responsables de la fabricación de éste tipo de formas farmacéuticas cumplir con las Normas de Buenas Prácticas de Manufactura para asegurar la calidad de las mismas.
- 11.3 Continuar con estudios de estabilidad especialmente en comprimidos efervescentes para determinar si dichos preparados cumplen con lo establecido.



## 12. REFERENCIAS

- 12.1 López Estrada H H. Controles y Factores que intervienen en la Producción de efervescentes. Guatemala : USAC, (Tesis de Graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia). 1963. 42 p
- 12.2 Medina Milian M E. Evaluación y Comparación de características Físicas y Químicas y Biodisponibilidad In-Vitro de Tabletas de Acetaminofen de varias marcas comerciales. Guatemala: USAC, (Tesis de Graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia) 1984. 95 p.
- 12.3 Clarie A M. Control de Calidad de Analgésicos Populares. Guatemala: USAC, (Tesis de Graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia). 1980. 62 p.
- 12.4 Genaro A. R et al, eds. Remington Farmacia. 17 a. ed. Buenos Aires: Médica Panamericana, vols. 2, Vol 2, 1987. (p,2185-2188).
- 12.5 The United States Pharmacopeia convection, Inc. The United States Pharmacopeia. 23ed. The National Formulary. Washington: Mack Printing Company, 1985. 1683 p. (p 17, 23, 131, 135, 137).
- 12.6 Helman. J. Farmacotecnia Teórica y Práctica. México: Continental. Vols. 8, 1982. Vol 6, 1970 p. (p. 1719, 1732, 1740-1751).
- 12.7 Lachman I., Lieberman H A., Kaning JI. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. 2a ed. Philadelphia, USA: Lea & ebiger, 1976. XII + 787 p. (p. 341-350).
- 12.8 Osol A. et al. Remington`s Pharmaceutical Sciences. 16 ed. Easton Pensylvania, USA: Mark Publishing Company, 1980. XIV+ 1929 p. (p 1554-1555).

- 12.9 Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 5a. ed. México: Comisión Permanente de La Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 1988. (969-972, 1380-1382, 1003).
- 12.10 British Farmacopeia. Inglaterra Typ. Her Makesty`s Stationery. Vols 2, 1988. Vol 1 (p.901-902).
- 12.11 Lachman L., Lieberman H. A. Farmaceutical Dosage Forms Tablets. New York: Dekker, 1980. (p. 225-250)
- 12.12 Colombo B M. Control of Phisical Properties In Pharmaceutical Forms. Milano, Italia: Organizzazione Editoriale Médico Pharmaceutica, 1976. 283 p. (p.112, 138, 158, 179, 182, 205).
- 12.13 The Merk Index, Eleventh edition. Rahway, New jersey: Published by Merk y co. Inc., 1989. (pp 8, 130, 131, 134).
- 12.14 Litter M. Farmacología clínica. 7a ed. Buenos aires: El El Ateneo, 1988. (pp 1070-1074, 1309-1325, 1349-1353).
- 12.15 Gooman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 7a ed. Buenos aires; Panamericana. 1986. (pp 627-638, 641-642, 1495-1497).
- 12.16 USP-DI Drug information for the healt care professional, 10 th edition USA 1990 (pp 372-374, 1910-1914).

### 13. ANEXOS

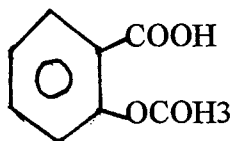
#### 13.1 MONOGRAFIA DEL ACIDO ACETILSALICILICO

-Nombre Químico: Acido 2-acetoxibenzoico.

-Nombre Genérico: Acido acetilsalicílico.

-Fórmula estructural y peso molecular:

Fórmula:



- Peso molecular: 180.2

- Descripción:

Cristales incoloros ó polvo blanco cristalino, inodoro o con un ligero olor, funde a 135°C, pka= 2.39 ( 10, 11, 13 )

Preparación: Usualmente preparado por acetilación del ácido salicílico con anhídrido acético, usando pequeña cantidad de ácido sulfúrico como catalítico.

Solubilidad: Poco soluble en agua; fácilmente soluble en alcohol; soluble en éter y cloroformo.

Estabilidad: Estable al aire seco; en aire húmedo se hidroliza gradualmente a ácidos acético y salicílico.

#### **-FARMACOLOGIA:**

Farmacodinamia: Posee una acción farmacológica analgésica, antipirética, y antiinflamatoria.

Mecanismo de acción: Inhiben la actividad de la enzima ciclooxigenasa para disminuir la

formación de precursores de las prostaglandinas y tromboxanos a partir del ácido araquidónico. La acción analgésica es principalmente de origen periférico y que se debe a un antagonismo con la bradiquinina formada en los focos inflamatorios, a saber la inhibición de las prostaglandinas (11,12,13)

Farmacocinética: Se absorbe rápidamente en el estómago y sobre todo en el intestino delgado. Alcanza un nivel plasmático que ocurre cerca de 30 a 60 minutos. Es metabolizado en el hígado y excretado en la orina principalmente como ácido salicílico libre y como metabolitos conjugados y la vida media es de 15 a 20 min (11,13)

Toxicidad: La intoxicación se debe a medicación con dosis excesivas, tentativa de suicidio o accidente. Existen 3 formas de intoxicación: a) Intoxicación leve o salicismo, b) Intoxicación grave aguda, c) Hipersensibilidad alérgica.

a) Intoxicación leve o salicismo: se observa con dosis terapéuticas altas utilizadas en el tratamiento de la fiebre reumática y a veces con dosis mucho menores, los trastornos se deben especialmente a la estimulación del sistema nervioso central, además de manifestaciones gastrointestinales, respiratorias, metabólicas y hemáticas.

b) Intoxicación grave: Se presenta con dosis muy elevadas y el cuadro semejante al coma diabético, hay manifestaciones nerviosas, metabólicas y circulatorias. La dosis mortal se encuentra entre 20 y 30 g en el adulto.

c) Hipersensibilidad alérgica: Se puede dar con dosis pequeñas, 300 mg por ejemplo, entre ellas: Erupciones cutáneas, como urticaria, eritema, ataque de asma y que puede ser mortal.

Tratamiento: En intoxicación aguda debe removerse la droga del estómago por vomitivos si el individuo está consciente o por lavado gástrico, en casos leves administrar bicarbonato de

sodio por vía bucal, en casos graves recurrir a hemodiálisis para acelerar la eliminación del tóxico. Y los trastornos alérgicos se tratan con adrenalina, antihistamínicos H1 y corticosteroides.

#### Contraindicaciones:

No debe administrarse en pacientes con afecciones digestivas graves, como la ulcera gastroduodenal y en personas alérgicas a estas drogas, debe utilizarse con sumo cuidado en los pacientes asmáticos.

#### Interacciones:

Alcohol: Aumenta la frecuencia de la hemorragia gastrointestinal.

Drogas antiepilépticas: Los salicilatos desplazan a la fenitoína en las proteínas plasmáticas y aumenta la toxicidad de esta última.

Diuréticos: antagoniza la acción de la espironolactona.

Expectorantes: Cloruro de amonio aumenta la salicilemia.

Antiácidos gástricos: disminuye poco la salicilemia.

Drogas antipiréticas analgésicas: aumentan la acción del ácido acetilsalicílico.

#### Dosis y vías de administración:

La vía de elección es la bucal.

Dosis usual= 500 mg 3 veces al día

Dosis límite= 300 mg a 2 g 4 veces al día

Dosis máxima= 2 g por vez y 12 g por día.

#### Indicaciones:

Analgesia: Que se emplea en casos de cefalea, neuralgias, ciática, dismenorrea, odontalgia,

dolores posparto, dolores traumáticos, procesos reumáticos.

En procesos antiinflamatorios: El ácido acetilsalicílico es menos activo clínicamente que los corticosteroides, pero puede ser muy útil, sobre todo porque no produce las intensas reacciones de estos últimos. En dichos procesos se tiene las afecciones reumáticas, especialmente la fiebre reumática.

Antipiresis: Reducen la fiebre; en la actualidad se utiliza muy poco en fiebres infecciosas porque la fiebre puede ser un proceso defensivo. Se usa cuando la fiebre puede ser perjudicial.

Otros usos: Antirreumático, anticoagulante (11,12,13).

## 13.2 MONOGRAFIA DEL ACETAMINOFEN

Nombre Químico: 4-hidroxiacetanilida, p-hidroxiacetanilida, N-acetil-p-aminofenol, p-acetaminofenol.

Nombre Genérico: Paracetamol, Acetaminofen.

Fórmula y peso molecular:

Fórmula:  $C_8H_9NO_2$        $OH-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NHCOCH}_3$

Peso molecular: 151.16

### Descripción:

Polvo cristalino, blanco incoloro, posee un sabor picante, funde entre  $168^\circ\text{C}$  y  $127^\circ\text{C}$ ; pH entre 5.3 y 6.5;  $\text{Pka} = 9.51$  (10,13)

Preparación: El paranitrofenol es reducido, resultando el paraaminofenol que es acetilado por calentamiento con una mezcla de ácido acético anhidro y ácido acético glacial.

Solubilidad: 1 gramo en 70 ml de agua, en 20 ml de agua hirviente, 10 ml de alcohol, en 50 ml de cloroformo y 40 ml de glicerina; soluble en éter.

Estabilidad: A la luz lo es levemente; al calor el acetaminofen sólido, seco y puro es muy estable a temperatura de  $45^\circ\text{C}$  más allá se hidroliza a p-aminofenol.

### **-FARMACOLOGIA:**

Farmacodinamia: Tiene una acción farmacológica analgésica, antiinflamatoria y antipirética (11,12).

Mecanismo de acción: La acción analgésica es principalmente de origen periférico y se debe a un antagonismo con la bradiquinina formada en los focos antiinflamatorios, tratándose de un mecanismo directo; pero interviene también un mecanismo indirecto, a saber la inhibición de

la biosíntesis de las prostaglandinas (11,12,13).

Farmacocinética: Se absorbe en el tracto gastrointestinal con un pico de concentración plasmática que ocurre cerca de 30 minutos a 2 horas de la ingestión. Es metabolizado en el hígado y excretado en la orina como conjugado glucurónicos y sulfatos. El tiempo de vida media varía entre 1 a 4 horas.

El mecanismo de la hepatotoxicidad del acetaminofen se conoce y se acepta que la misma no se debe directamente a la droga sino que a un metabolito de una hidroxilamina, que se forma debido a la oxidasa, el citocromo p 450, esta hidroxilamina es la responsable de la necrosis hepática producida por las dosis tóxicas de acetaminofen (11,12,13).

Toxicidad: Usualmente son reacciones hematológicas generalmente leves, ronchas en la piel y otras reacciones alérgicas.

Los síntomas en las sobredosis de acetaminofen en las primeras 24 horas son palidez, náuseas, Anorexia y dolor abdominal. El daño hepático es aparente hasta 12 a 48 horas después de la dosis, por hiperbilirrubinemia, en intoxicación severa el daño hepático puede progresar a encefalitis, coma y muerte.

El daño ocurre en adultos que han ingerido 10 g de acetaminofen. Se ha considerado que cantidades excesivas de los metabolitos tóxicos puede causar un daño irreversible al hígado.

Usado por largo tiempo puede provocar daño renal.

Tratamiento:

Pacientes que han tomado 7.5 g o más pueden ser tratados 10 horas después de la ingestión en los que se deberá dar el antídoto específico. La cisteamina es algunas veces como antídoto pero la acetilcisteína o metionina son preferidas, actualmente la acetilcisteína se da por



infusión intravenosa en dosis inicial de 150 mg/kg de peso por 15 minutos, seguido por 50 mg/kg de peso 4 horas después y 100 mg/kg de peso 16 horas después. Alternativamente se puede dar la metionina a 2.5 g cada 4 horas por 4 dosis.

Se puede recurrir también con suministros de sangre o dextrosa y se puede considerar la remoción gástrica al ingerir la droga, con carbón activado.

Contraindicaciones:

Debe emplearse con cuidado en pacientes con afecciones hepáticas (11). No deberá administrarse a niños menores de 6 años, ni se debe usar por más de 10 días a menos que sea por indicación médica (13).

Interacciones:

Alcohol: Aumenta la hepatotoxicidad

Anticoagulantes: La warfarina, aumenta las hemorragias

Anticonvulsivantes: El fenobarbital incrementa el efecto hepatotóxico del acetaminofen, igual la fenitoína.

Aspirina: Aumenta los niveles de la aspirina

Cloranfenicol: Aumenta el tiempo de vida media del cloranfenicol

Desiperamida: Disminuye los valores en sangre del acetaminofen

Doxorubicina: Se aumenta el daño hepático.

Dosis vías de administración:

Se utiliza por vía bucal (rectal si aquella no es posible (11,12).

Dosis usual: 500 mg 3 veces al día

Dosis límites: 300 mg a 1 g 4 veces/día

Dosis máxima: 1 gramo, por vez primera y 4 gramos por día.

Indicaciones:

Se emplea como analgésico, antipirético, es efectivo en una amplia variedad de condiciones artríticas y reumáticas, incluyen dolor musculoesquelético o bien dolor de cabeza, dismenorrea, mialgia y neuralgia. Es útil en pacientes a los cuales la aspirina les ha sido contraindicada (11).

### 13.3 MONOGRAFIA DEL ACIDO ASCORBICO

Nombre Químico: Acido L-ascorbico; 3 oxo-L- gulofuranolactona

Nombre genérico: Acido ascórbico

Formula y peso molecular:

Fórmula:  $C_6H_8O_6$

Peso molecular: 176.13

Descripción:

Cristales incoloros o polvo blanco casi blanco, cristalino inodoro, ligeramente amarillento de sabor ácido. Funde entre 190°C a 192°C, pH= 2-3, Pka= 4.2 y 11.6 (10,13).

Preparación:

Es producido por síntesis a través de la D-glucosa la cual es convertida a D-sorbitol por hidrogenación, el D-sorbitol es producido del L-sorbitol por oxidación con acetobacter suboxidans.

Solubilidad: Soluble en agua, fácilmente soluble en alcohol, insoluble en éter, cloroformo, benceno, aceites, grasas, solventes grasos.

Estabilidad: Es estable al aire en estado seco, pero en solución se oxida rápidamente en presencia del aire, la reacción se acelera y ciertos metales, especialmente el cobre, la retardan los ácidos y los cianuros.

#### **FARMACOLOGIA:**

Farmacodinamia:

La acción fundamental del ácido ascórbico es la prevención y curación de la avitaminosis C ó escorbuto (11,12,13).

### Mecanismo de acción:

No se conoce exactamente, pero se sabe que el ácido ascórbico es indispensable para el mantenimiento de las sustancias intercelulares de los tejidos mesenquimáticos (11,12).

Actúa como suplemento nutricional (Vitamina); es necesario para la formación del colágeno y la reparación de los tejidos corporales y puede estar implicado en algunas reacciones de oxidación-reducción, también interviene en el metabolismo de la fenilalanina, tirosina, ácido fólico y hierro.

### Farmacocinética:

Se absorbe rápidamente y completamente en el tracto gastrointestinal (yeyuno). La unión a las proteínas es baja (25%), se almacena en el plasma y células; Las mayores concentraciones se hallan en el tejido glandular (11,13).

Es metabolizado en el hígado y se excreta en la orina y la vida media es alrededor de 16 días.

Toxicidad: No se conoce el cuadro de hipervitaminosis C y el ácido ascórbico es una de las sustancias más inocuas conocidas, sin embargo a dosis elevadas y continuadas, produce trastornos digestivos y cálculos urinarios (11).

### Interacciones:

Salicilatos: Aumenta la excreción urinaria del ácido ascórbico y aumenta la salicilemia.

Sulfonamidas: La acidificación urinaria producida por el ácido ascórbico, facilita la precipitación de cristales de aquellas drogas y sus metabolitos.

Disulfiram: Interfiere en la interacción disulfiram-alcohol (11,12).

### Dosis y vías de administración:

La vía de elección es la bucal, La vía I.M ó I,V en casos graves.

Dosis usual: 500 mg por día

Dosis límites: 100 mg a 2 gramos por día

Dosis en niños: Se utiliza la mitad de la dosis del adulto (12).

Indicaciones:

Escorbuto o avitaminosis C: El ácido ascórbico está indicado en la prevención y tratamiento de los estados carenciales del mismo y el tratamiento específico del escorbuto.

Acidificación de la orina: Es eficaz para producir una acidificación urinaria a la dosis de 2 gramos, lo que es útil en infecciones urinarias crónicas.

Toxicidad crónica por hierro: (Tratamiento coadyuvante), se utiliza para aumentar la excreción del hierro al favorecer la quelación durante la terapia con deferoxamina.

Metahemoglobinemia idiopática

Suplemento alimentario (11,12,13).

## 13.4 DEFINICION Y CARACTERISTICAS FISICAS DE COMPRIMIDOS

### **EFERVESCENTES:**

**COMPRIMIDOS EFERVESCENTES:** Son formas sólidas de dosificación que contienen ingredientes activos con o sin diluentes, aglutinantes, lubricantes, colorantes, desintegrantes, sabores y una mezcla de ingredientes generalmente ácido cítrico y/o ácido tartárico y bicarbonato de sodio.

Se forman por compresión en ambiente seco (1,3,4,8).

Las mezclas para comprimidos efervescentes no pueden granularse con ningún líquido acuoso porque el agua hace que se produzca la reacción efervescente.

Un método consiste en granular por separado la mezcla que contiene el ácido y la mezcla donde está el carbonato, luego se mezclan los dos granulados secos y se lubrica la mezcla total antes de efectuar la compresión.

Esto es particularmente importante en comprimidos efervescentes que contienen aspirina. Cualquiera que sea el método empleado, el éxito depende en parte de la protección del granulado contra la humedad (1,3,4)

**VENTAJAS:** Son convenientes, fáciles de usar, se presentan en dosis premedidas, no se esparce como los polvos, son empacadas individualmente para evitar la humedad lo que evita el problema de inestabilidad del producto (3,4,8).

### **MATERIA PRIMA**

**CARACTERISTICAS GENERALES:** Los mismos principios que se aplican a comprimidos convencionales no efervescentes se aplican a la producción de comprimidos efervescentes, los métodos y el equipo casi son los mismos principios entre estos: formas de las partículas,

tamaño, uniformidad en la distribución para producir un granulado flotante.

Una propiedad de la materia prima a ser usada y que es mas importante que las comprimidos convencionales es el contenido de la humedad, por la inestabilidad que le puede proporcionar al producto. Otra propiedad es la solubilidad si los componentes no son solubles, no se dará la reacción efervescente y el comprimido no se desintegrará rápidamente.

Idealmente todos los componentes de los comprimidos deben tener porcentajes similares de solubilidad (8).

Los ácidos y carbonatos son necesarios en la formulación de productos efervescentes, debido a que los mismos producen la reacción efervescente; entre los mas comúnmente usados: ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido fumárico, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, bicarbonato de potasio, carbonato de potasio, sesquicarbonato de sodio (8).

#### EVALUACION DE LOS COMPRIMIDOS:

Propiedades físicas:

Desintegración: El tiempo de desintegración es una de las características mas importante dado el efecto visual de los comprimidos disolviéndose y la subsecuente carbonación son las principales razones para el uso de sistemas efervescentes. Entre Los factores que pueden impedir la desintegración están: concentraciones excesivas de materiales insolubles en agua, sistemas de compresión demasiado eficiente, dureza excesiva .

Un comprimido formulado apropiadamente se desintegrará y disolverá rápidamente en 1 ó 2 minutos (8,9).

#### DUREZA Y FRIABILIDAD:

Estos criterios son interrelacionados con los componentes de la formulación. Generalmente

con comprimidos efervescentes, la dureza es inferior a la friabilidad. Estos parámetros son indicativos de como los comprimidos resisten el rigor de manipuleo después de la compresión. La dureza es medida usando un estándar de dureza, test disponible para la industria farmacéutica (8,9).

#### PESO:

Esto es una función de la formulación y compresión y ajustamiento del equipo como el caso de comprimidos convencionales (8).

#### EMPAQUE:

Control de la humedad: Al igual que los polvos efervescentes, los comprimidos de este tipo son muy sensibles a la humedad atmosférica. En consecuencia su reposición deberá hacerse de manera de minimizar el contacto con ella. Una solución es el tubo de metal (aluminio) con tapa de plástico con receptáculo de desecante con silicagel; en algunos climas secos es una solución racional, pero en los climas húmedos se consumen y aumenta la cámara aérea del tubo, con el tiempo la silicagel se agota. Se prefiere el empaque individual en tiras de aluminio-plástico termoselladas; estas deben de probarse en cuanto a su hermeticidad (3,8). Las operaciones de empaque deben ser realizadas en un ambiente de baja humedad (máximo 25% de humedad relativa a 25°C), similar a aquellos ambientes requeridos para al granulación y tableteo, a fin de que la estabilidad de los comprimidos se mantenga (8)



# CROMATOGRAMA DE LA CUANTIFICACION DEL ACETAMINOFEN

METODO HPLC (Cromatografía Líquida de Alta Resolución)

CONDICIONES OPERATIVAS

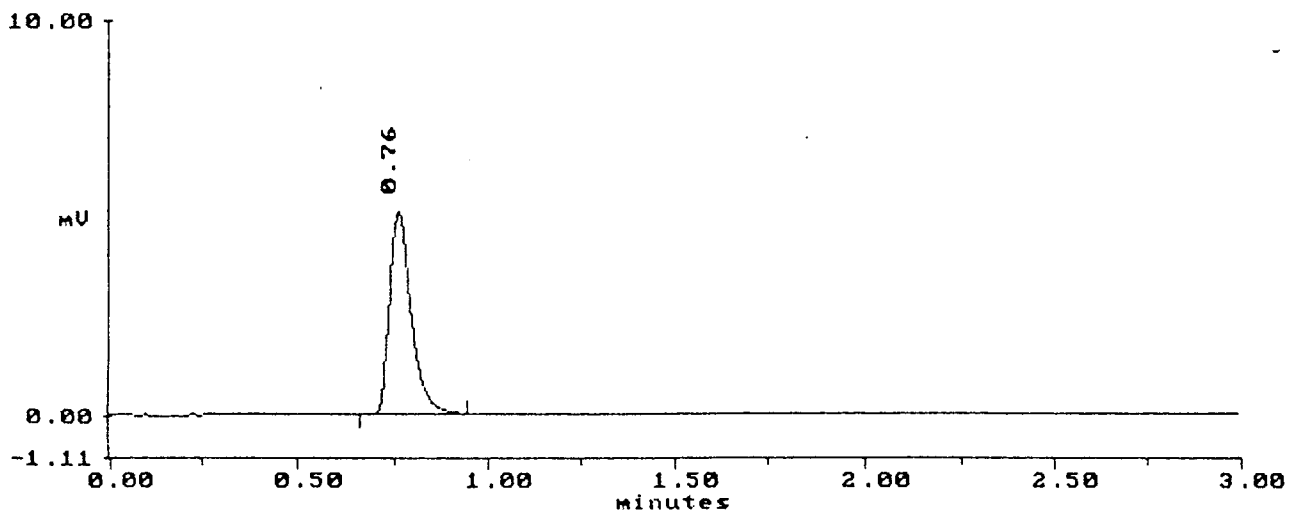
ESTANDAR

METODO DE TITULACION: Acetaminofen 500 mg Comprimidos Efervescentes.

TIPO DE COLUMNA: RP - 18 125 X 4 mm 5 um. C - 18

SOLVENTE B FASE MOVIL (Agua: Metanol: Acido Acético)

ESPECIFICACIONES: ( 90-110% )



## RESULTADO:

Tiempo de retención:  
0.76

mg/tableta  
510.700 mg

% de Cuantificación  
102.14

# CROMATOGRAMA DE LA CUANTIFICACION DEL ACETAMINOFEN

METODO HPLC (Cromatografía Líquida de Alta Resolución)

CONDICIONES OPERATIVAS

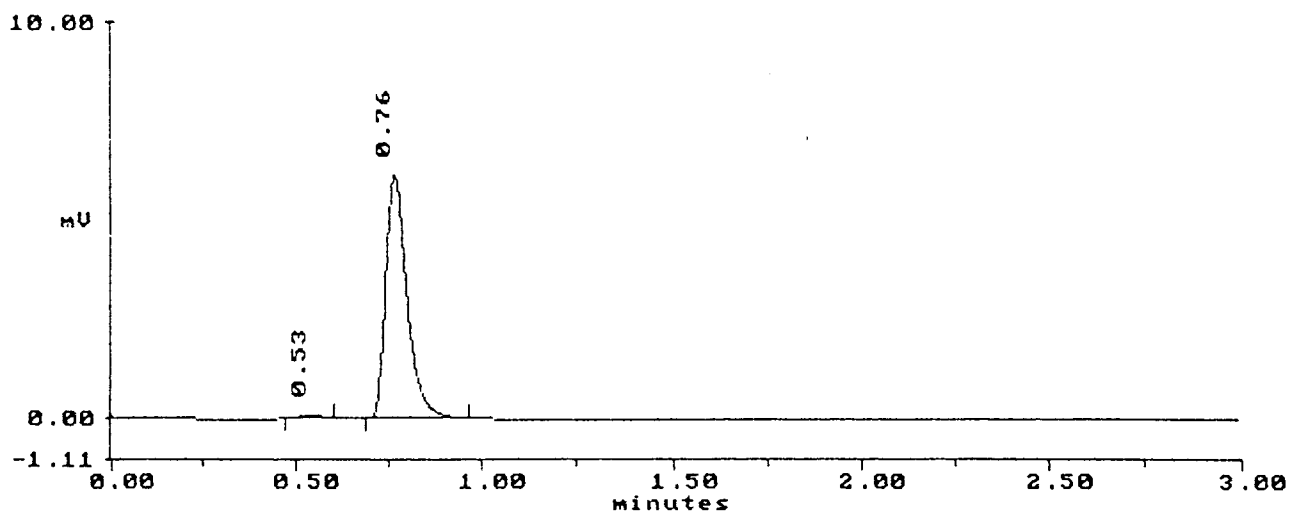
MUESTRA

METODO DE TITULACION: Acetaminofen 500 mg Comprimidos Efervescentes.

TIPO DE COLUMNA: RP - 18 125 X 4 mm 5 um. C - 18

SOLVENTE B FASE MOVIL (Agua: Metanol: Acido Acético)

ESPECIFICACIONES: (90-110%)



## RESULTADO:

Tiempo de retención:  
0.76

mg/tableta  
487.810 mg

% de Cuantificación  
97.562

# CROMATOGRAMA DE LA CUANTIFICACION DEL ACIDO ACETIL SALICILICO

METODO HPLC (Cromatografía Líquida de Alta Resolución)

CONDICIONES OPERATIVAS

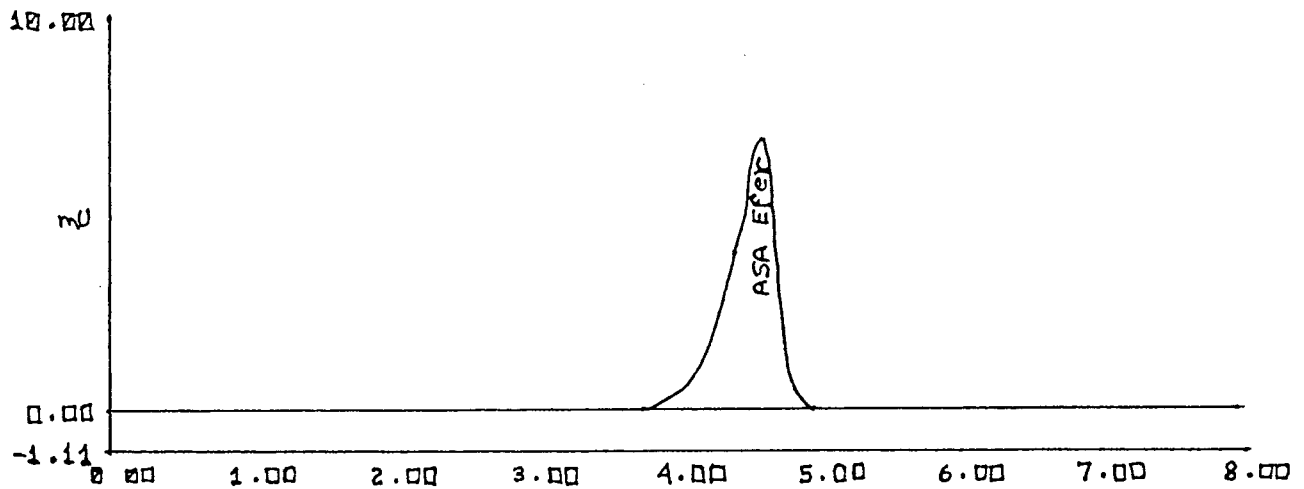
ESTANDAR

METODO DE TITULACION: Acido Acetil Salicílico 500 mg Comprimidos Efervescentes.

TIPO DE COLUMNA: RP - 18 125 X 4 mm 5 um. C - 18

SOLVENTE B FASE MOVIL (2 g de heptanosulfonato de sodio en una mezcla de 850 mL de agua y 150 mL de acetonitrilo, pH 3.4)

ESPECIFICACIONES: (90-110%)



## RESULTADO:

Tiempo de retención:

4.59

mg/tableta

495.060 mg

% de Cuantificación

99.012

# CROMATOGRAMA DE LA CUANTIFICACION DEL ACIDO ACETIL SALICILICO

METODO HPLC (Cromatografía Líquida de Alta Resolución)

CONDICIONES OPERATIVAS

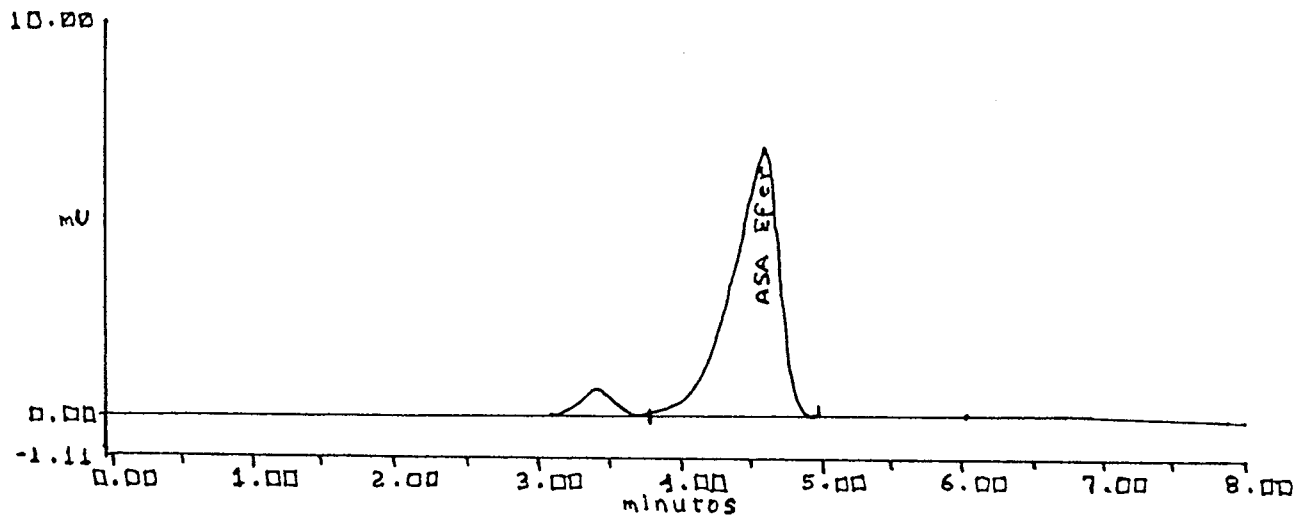
MUESTRA

METODO DE TITULACION: Acido Acetil Salicílico 500 mg Comprimidos Efervescentes.

TIPO DE COLUMNA: RP - 18 125 X 4 mm 5 um. C - 18

SOLVENTE B FASE MOVIL (2 g de heptanosulfonato de sodio en una mezcla de 850 mL de agua y 150 mL de acetonitrilo, pH 3.4)

ESPECIFICACIONES: (90-110%)

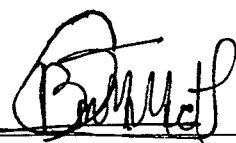


## RESULTADO:

Tiempo de retención:  
4.61

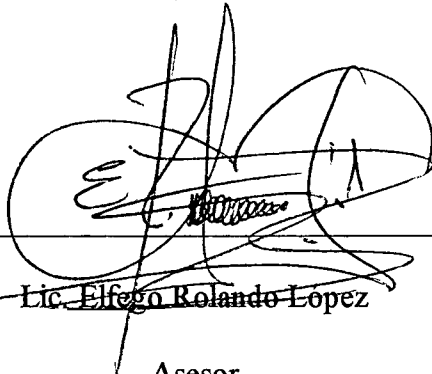
mg/tableta  
485.626 mg

% de Cuantificación  
97.125



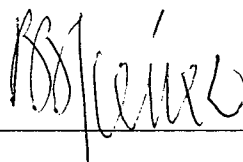
Berta Mariela Montes de León

Autora



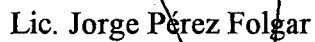
Lic. Elfege Rolando Lopez

Asesor



Licda. Beatriz Batres de Jimenez

Directora de Escuela de Química Farmacéutica.



Decano

Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia