

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

**“EVALUACIÓN DE LA CALIDAD FÍSICO – QUÍMICA DE LAS  
TABLETAS CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO DE ÁCIDO  
ACETILSALICÍLICO GENÉRICO”**

**INFORME FINAL DE TESIS**

**Presentado por:**

**Ilda Lorena García Morán**

**Para optar al título de**

**Químico Farmacéutico**

**Guatemala, Mayo del 2006.**

## ÍNDICE

<b>TEMA</b>	<b>Pág.</b>
1. RESUMEN-----	1
2. INTRODUCCIÓN-----	2
3. ANTECEDENTES-----	4
4. JUSTIFICACIÓN-----	20
5. OBJETIVOS-----	21
6. HIPÓTESIS-----	22
7. MATERIALES Y MÉTODOS-----	23
8. RESULTADOS-----	33
9. DISCUSIÓN DE RESULTADOS-----	38
10. CONCLUSIONES-----	43
11. RECOMENDACIONES-----	45
12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS-----	46
13. ANEXOS-----	49

## 1. RESUMEN

El presente trabajo de investigación evaluó la calidad físico-química de tabletas con recubrimiento entérico de ácido acetilsalicílico genérico fabricadas en Guatemala, utilizando para ello 2 lotes piloto de tabletas con 500 mg, 1 lote piloto de tabletas con 80 mg y 2 lotes de tabletas del producto líder con 81mg como control. Para dicha evaluación se tomó como referencia las pruebas asignadas en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) XXVIII para tabletas de aspirina con liberación retardada.

El propósito de esta investigación fue verificar que tanto las tabletas con recubrimiento entérico de ácido acetilsalicílico genérico como las de marca cumplieran con las especificaciones indicadas en la monografía individual de la USP XXVIII. Para dicho efecto a todos los lotes se les realizó el análisis organoléptico (apariencia y textura), análisis mecánico (dureza de las tabletas), análisis físico (variación de peso y disolución ácido-base) y los análisis químicos (identificación, ensayo y límite de ácido salicílico libre).

Al finalizar el estudio se encontró que todos los lotes cumplieron de manera favorable con los ensayos organolépticos, de variación de peso, de identificación, de cuantificación del principio activo y de límite de ácido salicílico libre. Únicamente 1 lote de tabletas de ácido acetilsalicílico genérico cumplió satisfactoriamente con el ensayo de disolución ácido-base, mientras que los 2 lotes del producto líder cumplieron con el mismo. Por lo que según los resultados encontrados las tabletas con recubrimiento entérico de ácido acetilsalicílico genérico todavía no tienen igual calidad físico-química que las tabletas con recubrimiento entérico de ácido acetilsalicílico de marca, ya que las mismas no cumplieron con todas las especificaciones de calidad físicas establecidas por la Farmacopea de los Estados Unidos de Norteamérica USP XXVIII.

## 2. INTRODUCCIÓN

Actualmente existen más de ocho mil fármacos en el mercado farmacéutico mundial. Respecto a las formas farmacéuticas cabe destacar que el 40% de las especialidades farmacéuticas corresponden a comprimidos en sus distintas formas de presentación, tales como: masticables, de multicapa, recubiertas, efervescentes, con núcleos de grageas y de liberación controlada. Estas últimas también llamadas de efecto retardado o liberación prolongada.

Los comprimidos con cubierta entérica se caracterizan porque además de las especificaciones de calidad correspondientes a los comprimidos y a las propias del principio activo, incluyen el ensayo de disolución y desintegración, los cuales se realizan a diferentes valores de pH, simulando el jugo gástrico y el intestinal, para verificar que los mismos se desintegren y absorban en el intestino delgado.

El ácido acetilsalicílico es uno de los analgésicos no esteroideos de mayor uso en Guatemala debido a que es el medicamento de elección para muchas afecciones relacionadas con el dolor y la inflamación, pero a pesar de estas atribuciones, este principio activo es irritante sobre la mucosa gástrica debido a la hidrólisis que sufre en ácido salicílico y ácido acético, condición que también es determinante para ejercer su acción terapéutica. Es por esta razón, que actualmente existen las tabletas de ácido acetilsalicílico con recubrimiento entérico, para disminuir las molestias gástricas causadas por el medicamento; lamentablemente, esta cubierta eleva los costos de venta del mismo, lo que provoca una limitante de adquisición para toda la población guatemalteca.

El propósito de esta investigación fue verificar si tanto los comprimidos de ácido acetilsalicílico de marca como sus genéricos con recubrimiento entérico cumplían con las especificaciones asignadas por la Farmacopea Estadounidense

USP XXVIII, la cual proporciona los parámetros de calidad físico-químicos que debe tener el medicamento para su uso en humanos; esto se verificó a través de la evaluación del medicamento de marca y de un genérico de fabricación nacional en escalas piloto.

Con los resultados obtenidos se buscó garantizar la calidad de los lotes piloto de ácido acetilsalicílico genérico cuando se produzcan a escala industrial, además de conocer qué factores se deben tomar en cuenta para reformular las tabletas que no cumplieron con las especificaciones indicadas y de esta manera poder ampliar el uso de medicamentos genéricos de ácido acetilsalicílico en el país, aumentando así el acceso a este fármaco con un menor costo, pero con la misma calidad, eficacia, seguridad y potencia que el producto de marca ofrece, beneficiando de esta forma a toda la población guatemalteca.

### 3. ANTECEDENTES

#### 3.1 ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

##### 3.1.1 HISTORIA

En época de Hipócrates los médicos griegos utilizaban infusiones de corteza de sauce para calmar el dolor y la fiebre, así como Dioscórides proponía las hojas de sauce mojadas y tomadas con pimienta y vino para sanar y aliviar los procesos de gota y el dolor de oídos. En 1828 se sintetizó el principio activo de la corteza de sauce, que fue bautizado con el nombre de *salicina*, descubierto por Buchner y sintetizado como ácido salicílico por Piria en 1838. Casi 20 años después Charles Gerhardt logró acetilar este ácido y 44 años más tarde, Félix Hoffman logró sintetizar, por primera vez, en forma pura y estable la *aspirina (spirea)* o ácido acetilsalicílico(AAS) (1).

Aún hoy no se conocen los límites del AAS, ya que empleado inicialmente sólo contra el dolor y la fiebre; es indispensable hoy en el tratamiento de patologías cardíacas y cerebrovasculares, la medicina continúa investigando sus posibilidades y aplicaciones a través del estudio de los mecanismos de funcionamiento de la aspirina sobre el cuerpo humano: efectos sobre el sistema inmunológico, prevención de cáncer de colon y recto, arteriosclerosis y otras enfermedades.

- Se estima un consumo de 2.500 tabletas de AAS cada segundo en todo el mundo.
- En España se consumen anualmente más de 650 millones de tabletas de ácido acetilsalicílico.
- En el siglo XX y desde su comercialización en 1899 se han vendido 175 millones de toneladas de AAS (2).

### 3.1.2 PROPIEDADES

Es un éster acetilado del ácido salicílico. Su estructura molecular es:  $C_9H_8O_4$ , su peso molecular es: 180.16. Su proceso de síntesis consiste en tratar el ácido salicílico con anhídrido acético, en presencia de un poco de ácido sulfúrico que actúa como catalizador. También se puede utilizar cloruro de acetilo sobre el ácido salicílico para la acetilación. (3,4).

Sus cristales son alargados, de sabor ligeramente amargo y de color blanquecino. Es ligeramente soluble en agua y es soluble en alcohol, cloroformo, éter y glicerina. Es estable al aire seco, pero en presencia de humedad, se hidroliza a ácido acético y ácido salicílico (4,5,6,7).

### 3.1.3 CLASIFICACIÓN

- (a) **Farmacológica:** Salicilato
- (b) **Terapéutica:** analgésico no narcótico, antipirético, antiinflamatorio, antiplaquetario.
- (c) **Riesgo en Embarazo:** clase D (8).

### 3.1.4 FARMACOLOGIA

#### 3.1.4.1 Farmacocinética

La aspirina se absorbe con rapidez en el estómago, pero en su mayoría se absorbe en el duodeno a los 30 minutos después de su ingestión, aproximadamente. La rapidez de absorción depende de la velocidad de desintegración y disolución de las tabletas, del pH de las superficies mucosas y del tiempo de vaciamiento gástrico. Su absorción se realiza por difusión pasiva del AAS no disociado a través de las membranas de vías gastrointestinales, por lo que tiene la influencia del pH gástrico.

La presencia de alimento retrasa la absorción del fármaco. El AAS se hidroliza a ácido acético y salicilato por la presencia de esterasas en tejidos y sangre (8).

La velocidad de excreción del salicilato libre aumenta al alcalinizar la orina. La vida media de eliminación de los salicilatos aumenta de 3 a 5 horas en dosis de 600mg/día, de 12 a 16 horas en dosis mayores de 3.6 g/día (9).

#### **3.1.4.2 Farmacodinamia**

Independientemente del lugar donde se produzca la lesión, el mecanismo de acción se da cuando el AAS actúa interfiriendo en la cascada inflamatoria que se inicia en la producción de factores de inflamación que estimulan el ataque de la fosfolipasa A2 a los fosfolípidos de la membrana celular. Su efectividad se debe a la reducción de los niveles de tromboxanos y de prostaciclina, cuya acumulación en los tejidos es la causa de la inflamación. Actúa inhibiendo la ciclooxigenasa (COX), enzima que cataliza la conversión del ácido araquidónico a diversas prostaglandinas. Esta enzima existe en dos formas: la COX-1, vinculada a la producción de prostaglandinas fisiológicas en el riñón y en el estómago, y la COX-2 que está ligada a la producción de las prostaglandinas proinflamatorias (8,9).

#### **3.1.4.3 Propiedades Farmacológicas**

- a) Analgesia: alivia dolores de estructuras intergumentarias y no visceral a través de la inhibición irreversible a las ciclooxigenasas, que sintetizan prostaglandinas, causantes del dolor. Su uso prolongado no crea tolerancia ni adicción (8).

- b) Antipiresis: disminuyen el incremento de la temperatura corporal por inhibición de la ciclooxigenasa en el sistema nervioso central y por inhibición de interleucina-1. Provoca un aumento en la disipación del calor originado por vasodilatación de los vasos sanguíneos superficiales (9).
  
- c) Antiinflamatorio: inhibe la adherencia de granulocitos a la vasculatura dañada, estabiliza los lisosomas e inhibe la migración de leucocitos polimorfonucleares y macrófagos al sitio de la inflamación (9).
  
- d) Antiplaquetario: afecta la hemodinamia a través de la inhibición irreversible a las ciclooxigenasas, que sintetizan tromboxanos, que son los responsables de la agregación plaquetaria. Tiene efecto antiplaquetario que dura la vida de la plaqueta (8 - 10 días) (9).

Los estudios sobre las propiedades anticoagulantes de la aspirina sugieren que la administración de media tableta diaria reduce en algunos individuos el riesgo de infarto de miocardio y de accidentes cerebro vasculares. La agregación plaquetaria, que ocurre siempre que se produce una herida, se desarrolla también en las arterias coronarias cuando éstas presentan lesiones. En particular, las personas que fuman, son hipertensas, son diabéticas o tienen el colesterol alto, tienen alteradas las paredes de sus arterias, lo que las hace susceptibles de que las plaquetas se adhieran a ellas y disparen un proceso de trombosis (8,9).

Al haber una lesión, el diámetro del vaso disminuye por

acumulación de grasa y de otras células en sus paredes. Se crea una turbulencia del flujo de sangre en ese nivel, y las plaquetas comienzan a adherirse. Por tal razón, la administración de una dosis diaria de aspirina evita que las plaquetas se peguen entre sí y de este modo, se previene una trombosis (8).

- e) Respiración: estimula la respiración de manera directa e indirecta. Sus dosis terapéuticas completas intensifican el consumo de oxígeno y la producción de dióxido de carbono, en especial en el músculo estriado, a consecuencia del desacoplamiento de la fosforilación oxidativa inducida por el salicilato (8).

### **3.1.5 APLICACIONES TERAPÉUTICAS**

En la actualidad, la aspirina es el primer fármaco de elección frente a la fiebre, el dolor leve a moderado y la inflamación debida a la artritis o los traumatismos. Como analgésico es más eficaz que la codeína. La aspirina produce a veces sangrados gastrointestinales insignificantes que con el tiempo pueden originar un déficit de hierro. Su uso prolongado puede producir también úlceras gástricas.

#### **3.1.5.1 Analgésico**

El AAS actúa bloqueando la transmisión del estímulo doloroso, en una acción analgésica periférica. Gracias a ello, alivia gran cantidad de dolores de intensidad leve o moderada: dolor de cabeza, cefalea provocada por la tensión, dolor articular, dolor muscular, dental y óseo. A su vez, también está indicada en el tratamiento del dolor asociado a procesos inflamatorios

tales como artrosis y artritis. Asimismo, puede ser de gran ayuda para aliviar el dolor causado por las crisis migrañosas (3,8,9,10).

### **3.1.5.2 Antipirético**

La fiebre es una alteración de los mecanismos reguladores de la temperatura del cuerpo, que reaccionan ante la presencia de infecciones u otros agentes externos o internos, elevando la temperatura corporal. La aspirina baja la temperatura mediante la vasodilatación y la sudoración. Y, además, sólo actúa cuando existe fiebre. Por ello, cuando la temperatura corporal es normal, su administración no provoca hipotermia (3,8,9,10).

### **3.1.5.3 Antiinflamatorio**

Debido a sus propiedades antiinflamatorias, el ácido acetilsalicílico se recomienda como tratamiento de artritis reumatoide, fiebre reumática y otras afecciones inflamatorias de las articulaciones a altas dosis (3,8,9,10).

### **3.1.5.4 Efectos Antiplaquetarios**

Lo que hace la aspirina es inhibir la producción de tromboxano A<sub>2</sub>, una sustancia de nuestro organismo que favorece la agregación plaquetaria. Cuando se produce una herida, las primeras células de la sangre que entran en acción son las plaquetas. Estas, para evitar la salida de la sangre, se adhieren a la pared de los vasos sanguíneos que se encuentran lesionados. Una vez adheridas, comienzan a pegarse entre sí, lo que se denomina agregación. A partir de ese momento, se activa el proceso de coagulación (8,9,11).

El efecto de la aspirina sobre las plaquetas es irreversible. Éstas tienen una vida de diez días. Pero la médula ósea las produce en

forma continua. Al tomar una dosis diaria de aspirina, se actúa sobre las nuevas plaquetas que se van formando. Pero tomar más dosis de las indicadas no surte ningún efecto (12).

### **3.1.6 EFECTOS ADVERSOS**

**3.1.6.1 Síndrome de Reye:** es una inflamación cerebral (encefalopatía) y hepática que se asocia a cuadros de fiebre por infecciones virales o varicela en niños a los que se les ha tratado con salicilatos. Los principales síntomas del síndrome de Reye son la fiebre alta, los vómitos, las alteraciones hepáticas y diversas formas de desorientación mental causadas por una encefalitis (inflamación de las células cerebrales). Si evoluciona sin aplicar un tratamiento, la enfermedad acaba causando un daño cerebral irreversible que conduce al coma y a la muerte. El tratamiento se basa en la reducción de la presión intracraneal, e incluso se emplean medios quirúrgicos si llega a ser necesario (6).

La progresión del síndrome de Reye hasta una fase avanzada parece estar asociada con el uso de aspirina y otros salicilatos en niños que padecen infecciones virales benignas (gripe, sarampión). Por ello nunca se debe utilizar la aspirina o fármacos similares para tratar la fiebre en los niños; debe usarse paracetamol (10).

**3.1.6.2 Úlcera Gástrica:** La aspirina no se hidroliza apreciablemente en contacto con los fluidos digestivos débilmente ácidos del estómago, pero al pasar por el intestino, sufre cierta hidrólisis. La irritación de la mucosa gástrica producida por la aspirina se atribuye a la formación de ácido salicílico, a la acidez de la aspirina o a la adhesión de la misma a la mucosa antes de disolverse. También puede ser que altere la permeabilidad de las células de la mucosa, permitiendo así una difusión inversa del ácido gástrico, con lo que

se dañarían los capilares (3,6).

En el ser humano, las prostaglandinas producidas en el estómago y duodeno son las prostaglandinas E<sub>2</sub>, I<sub>2</sub> y F<sub>2</sub>. En el interior del tracto digestivo, las prostaglandinas protegen la mucosa frente a diversas agresiones, como el alcohol, el ácido, las sales biliares y la aspirina. Se cree que las prostaglandinas actúan estimulando la secreción mucosa de bicarbonato y la secreción mucosa, aumentando el flujo sanguíneo a nivel de la mucosa, previniendo la ruptura de la barrera mucosa gástrica, acelerando la proliferación celular y estimulando los procesos de transporte iónico celulares, la producción de monofosfato de adenosina cíclico, la promoción de fosfolípidos de superficie activos, la preservación de los compuestos sulfhidrilo en la mucosa gástrica, la estabilización de los lisosomas celulares y la estabilización de las membranas de las células(11).

Si se considera que la supresión de las prostaglandinas es el principal mecanismo de los analgésicos no esteroideos (AINES), la primera lesión que se produce podría ser consecuencia de un efecto tópico directo. Sin embargo, a los pocos minutos de la ingestión de aspirina puede observarse una denudación de las células epiteliales superficiales y un aumento de la permeabilidad de la mucosa a los iones sodio e hidrógeno. El ácido salicílico (AS), el metabolito desacetilado de la aspirina, no inhibe la actividad de la ciclooxigenasa en la mucosa gástrica pero reduce la diferencia de potencial en la misma magnitud que la aspirina. Por lo tanto, la denudación aguda del epitelio superficial y la reducción de la diferencia de potencial no dependen de la inhibición de la ciclooxigenasa. Una prueba adicional es que el pretratamiento con

prostaglandinas no impide la ruptura de las células epiteliales. Los AINES son ácidos débiles que en presencia del pH ácido habitual del estómago no están ionizados y en consecuencia son liposolubles. y pueden difundir a través de las membranas de las células epiteliales de la mucosa gástrica hacia el citoplasma intracelular (con un pH cercano a 7). En ese medio los AINES se ionizan, se hacen hidrosolubles y quedan atrapados en el interior de las células, acumulándose en su interior lo que determina la inducción de efectos tóxicos locales, algunos de ellos dependientes de la inhibición de la ciclooxigenasa y otros no. Los AINES con revestimiento entérico provocan lesiones mucosas gástricas mucho más leves que las provocadas por los preparados no recubiertos durante las dos primeras semanas de uso, observación que apoya un efecto tóxico local. Sin embargo, la administración prolongada de AINES con o sin cubierta entérica está asociada con el desarrollo de úlceras gástricas como consecuencia de la supresión de la actividad de las prostaglandinas (9).

La ulceración sintomática del tracto gastrointestinal (es decir, úlceras asociadas con dolor, perforación o hemorragia) se produce en aproximadamente un 2-4% de los pacientes tratados con AINES durante 1 año (8).

Las ulceraciones asintomáticas inducidas por los AINES son importantes ya que a menudo la primera manifestación de la enfermedad ulcerosa es la hemorragia o la perforación. En efecto, los pacientes que se presentan con úlceras sangrantes sin síntomas previos son dos veces más frecuentes entre los consumidores de AINES. No se conocen con certeza las razones por las cuales el uso de AINES se asocia con úlceras

asintomáticas. Algunos autores creen que los efectos analgésicos de estos fármacos podrían enmascarar el dolor asociado a la úlcera. Otro hecho a tener en cuenta, es el efecto antiagregante plaquetario de los AINES que puede aumentar la propensión hemorrágica de una úlcera preexistente(10).

A medida que aumenta la dosis de un AINE también aumenta en forma directamente proporcional el riesgo de complicaciones ulcerosas. Además, el riesgo de complicaciones gastrointestinales asociadas con los AINES es máximo en los 30 primeros días de su administración. Con el uso continuo, la mucosa gástrica se adapta a los efectos agresivos del AAS y se hace más resistente (fenómeno conocido con el nombre de adaptación gástrica)(10).

**3.1.6.3 Salicilismo:** conjunto de signos que se presentan en los pacientes al ingerir altas dosis de AAS. Entre ellas: vómitos, tinnitus, disminución de la audición y vértigo. El cual es reversible al reducir la dosificación (10).

### 3.1.7 TOXICOLOGÍA

En situación de intoxicación la velocidad de absorción puede estar muy disminuida. Las siguientes tablas muestran distintos ejemplos y causas de la reducción en la absorción oral de algunos fármacos en una intoxicación aguda (6).

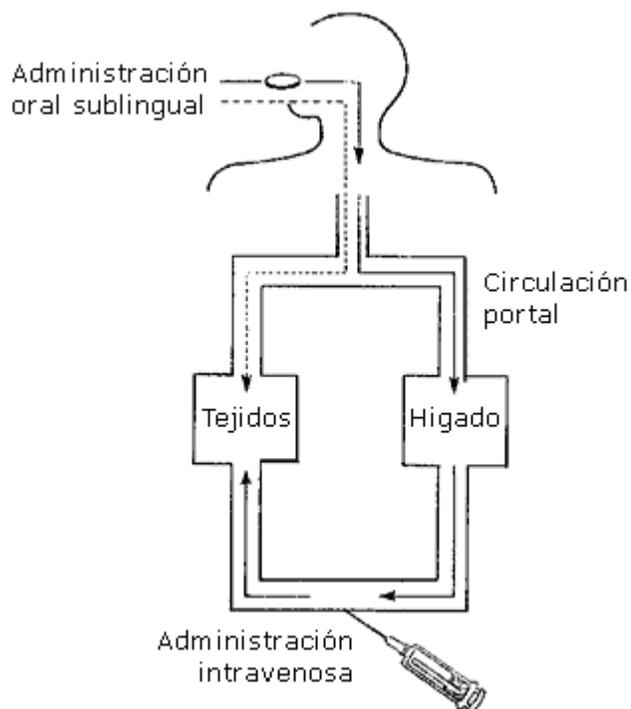
- Ingesta de grandes cantidades de compuestos sólidos
- Formas farmacéuticas con cubierta entérica
- Formas de liberación sostenida
- Baja hidrosolubilidad (difenilhidantoína, carbamacepina)
- Insuficiencia cardíaca congestiva

- Acción anticolinérgica (antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos, fenotiazinas)
- Hipotensión o hipotermia (antagonistas de los canales de calcio, narcóticos)

**Tabla 1:** Factores que pueden retardar significativamente el proceso de absorción oral, en situaciones de intoxicación (10,13).

Dosis convencionales	Tmax (h)
Comprimidos de liberación rápida	1
Comprimidos con cubierta entérica	4-6
Dosis tóxicas	
Comprimidos con cubierta entérica	24

### 3.1.7.1 Efecto de primer paso



En situación de intoxicación este proceso puede saturarse, disminuyendo su potencial efecto protector. La capacidad de predecir la magnitud y velocidad del proceso de absorción, permitirá seleccionar de manera más eficiente las medidas de

descontaminación gastrointestinal; cuando la absorción oral este retardada: la emesis, el lavado gástrico, la irrigación intestinal o la catarsis están indicados durante un tiempo más prolongado. La administración de carbón activado puede ser efectiva hasta 12 horas post ingesta. En caso de controlar los niveles plasmáticos éstos deben seguirse, como mínimo hasta su estabilización (10,13).

### **3.1.8 DOSIFICACIÓN**

#### 3.1.8.1 Dosis oral en adultos:

- Dolor y fiebre: de 325 a 650 mg cada 4 horas.
- Procesos inflamatorios: de 750 a 1000 mg cada 8 horas.

#### 3.1.8.2 Dosis oral en niños:

- Dolor: 10 mg por kilo de peso cada 4 horas.
- Procesos inflamatorios: de 20 a 25 mg por kilo de peso cada 6 horas, hasta un máximo de 3600 mg al día.

#### 3.1.8.3 Dosis inyectable:

- Adultos: 900 mg cada 8, cada 12 ó cada 24 horas.
- Niños: De 20 a 50 mg por kilo de peso al día ( 3, 9, 10, 12).

### **3.1.9. PRESENTACIÓN Y VENTA**

Entre los comprimidos de AAS con recubrimiento entérico que se encuentran en Guatemala están:

- Cardioaspirina® 81 mg
- Ecotrin® 500 mg (actualmente se encuentra discontinuado, a pesar de que su registro sanitario sigue vigente) (14).
- Ácido Acetilsalicílico 500 mg con cubierta entérica de un laboratorio nacional (producto en fase de desarrollo con 2 lotes piloto aprobados, pendiente de estudios de estabilidad y registro sanitario)

## **3.2 CALIDAD**

### **3.2.1 CONCEPTO:**

Es el conjunto de atributos que determinan la aceptabilidad de un producto. Para la Administración de Drogas y Alimentos de Estados Unidos (FDA), significa seguridad y eficacia (15).

Por lo tanto, el proceso y operación de fabricación requiere que se realice de tal forma, que se le incorpore al producto aquellas características que lo hagan seguro en su uso y capaz de ejercer la acción terapéutica que se indica en la etiqueta.

### **3.2.2 REQUISITOS O ESPECIFICACIONES DE CALIDAD**

- Pureza
- Eficacia
- Identidad
- Seguridad

### **3.2.3 CARACTERÍSTICAS DE CALIDAD, CONTROLABLES DURANTE LA FABRICACIÓN DE LAS FORMAS FARMACÉUTICAS**

#### **3.2.3.1 En Comprimidos Recubiertos:**

- Aspecto
- Color
- Forma
- Tamaño
- Peso medio del núcleo
- Peso medio del comprimido final
- Tiempo de desintegración

- Friabilidad
- Dureza
- Humedad
- Velocidad de Disolución
- Estabilidad (7,16).

### **3.2.4 ESPECIFICACIONES DE LAS CARACTERÍSTICAS DE CALIDAD CRÍTICAS QUE DEBE DE CUMPLIR UNA TABLETA CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO:**

- a) **Tiempo de Desintegración:** 1 hora a pH ácido sin que se ablande. 30 minutos a pH básico y se debe deshacer (7). (Este análisis no está indicado en la monografía individual de la aspirina de acción retardada, por lo tanto no se realizará en la fase experimental)
- b) **Velocidad de Disolución:** en fase ácida, no debe exceder el 10% del principio activo disuelto. En fase básica, debe haberse disuelto el 75% (Q) del principio activo (7).

### **3.2.5 ESPECIFICACIONES FÍSICO-QUÍMICAS QUE DEBE CUMPLIR UNA TABLETA DE ÁCIDO ACETILSALICÍLICO CON CUBIERTA ENTÉRICA SEGÚN LA FARMACOPEA ESTADOUNIDENSE XXVIII**

- a) Ensayos Organolépticos
- Apariencia: Uniformidad del color, sin presencia de moteado.
  - Textura: Ausencia de grietas o polvo suelto sobre la superficie.
- b) Ensayos mecánicos:
- Dureza: (Este análisis no está indicado en la monografía individual de la aspirina de acción retardada, pero si se realizará

en la fase experimental como un parámetro de control) (7).

c) Ensayos Físicos:

- Variación de Peso: 90- 100% del peso promedio.
- Disolución: En fase ácida, no debe exceder el 10% de principio activo disuelto. En fase básica, debe haberse disuelto el 80% del principio activo.

d) Ensayos Químicos:

- Identificación: produce color rojo-violeta con cloruro férrico TS .
- Ensayo: debe contener 95% - 105% del contenido de aspirina declarado.
- Límite de ácido salicílico libre: No se debe encontrar más del 3.0% (7).

### **3.2.6 RAZONES PARA CUMPLIR CON LOS PARÁMETROS DE CALIDAD**

Las características de calidad deben cumplir, para asegurar que la dosis del medicamento será efectiva para lograr alcanzar una acción terapéutica. Las especificaciones de estas características deben cumplirse tanto en el producto de marca, como en el producto genérico (producto identificado por el nombre común o nombre químico abreviado de su constituyente principal, el cual para ser desarrollado no realizó estudios con ensayos clínicos); para asegurar su bioequivalencia (igualdad en la acción terapéutica de dos o más productos farmacéuticos que contengan el mismo componente activo, igual forma de presentación, la misma dosis y régimen de administración. El nivel sanguíneo debe ser alcanzado en el mismo tiempo) (15,16).

### 3.3 ESTUDIOS PREVIOS

- 3.3.1** García Elías (2000) hizo el “Estudio Comparativo de los Rangos de Disolución de Tabletas a Base de Pseudoefedrina y Loratadina de Liberación Controlada, Distribuidos en Guatemala”. Determinó que de las diferentes marcas que se comercializan en Guatemala bajo la forma farmacéutica de liberación controlada a base de pseudoefedrina y loratadina no cumplen con las especificaciones de disolución de la USP XXIII (17).
- 3.3.2** Moreira Pereira (1997) realizó el “Estudio de la Estabilidad Acelerada de Ácido Acetilsalicílico de polvos en sobres que se comercializan en Guatemala” Determinó que sólo el 50% de las muestras analizadas cumplieron con la prueba de hermeticidad; se obtuvo que el 50% de las muestras analizadas tienen un tiempo de vida útil mayor de 2 años y el otro 50% lo tiene menor a los 2 años. Únicamente el 50% de las muestras analizadas cumplieron con la fecha de expiración indicada (18).
- 3.3.3** Chew Martínez (1996) realizó la “Evaluación de la Calidad de Polvos en sobres a base de Ácido Acetilsalicílico”. Determinó que un 50% de las muestras analizadas cumplen con la prueba de hermeticidad, así como un 50% cumple con los niveles de cuantificación y uniformidad de contenido de principio activo, y un 50% de las marcas analizadas cumple con todas las especificaciones requeridas para este tipo de forma farmacéutica (19).
- 3.3.4** Salazar (1987) realizó el estudio de “Evaluación In Vitro de Tabletas que se Distribuyen a Granel en Hospitales Nacionales de Guatemala”. Determinó que en la evaluación de dureza, friabilidad, desintegración y disolución de tabletas de ácido acetilsalicílico 500 mg envasadas a granel, solamente el ensayo de desintegración cumplió con las especificaciones. Las muestras liberaron menos del 50% de principio activo (20).

#### 4. JUSTIFICACIÓN

Debido a que el Ácido Acetilsalicílico es uno de los medicamentos populares de mayor uso en Guatemala y que es irritante sobre la mucosa gástrica, pudiendo generar gastritis o úlceras gástricas, los laboratorios farmacéuticos que lo producen se han visto en la necesidad de comercializarlo con un recubrimiento entérico que permita su desintegración y absorción en el intestino delgado, lo que eleva demasiado los costos de fabricación, así como el precio de venta al consumidor.

Es por esta razón, que es necesario buscar otras opciones para que las personas puedan tener acceso a medicamentos de menor precio pero de igual calidad que el producto líder.

La realización de esta investigación fue de vital importancia para obtener los resultados que comprobaran que los medicamentos genéricos poseían igual calidad, eficacia, seguridad y potencia que el producto de marca y de esta manera, ampliar el uso de medicamentos genéricos de ácido acetilsalicílico con cubierta entérica en el país, teniendo la seguridad que éstos constituyen un medicamento de buena calidad y de bajo costo.

## **5. OBJETIVOS**

### **5.1 OBJETIVO GENERAL**

5.1.1 Evaluar la calidad físico-química de las tabletas con recubrimiento entérico de ácido acetilsalicílico genérico y de marca.

### **5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

5.2.1 Verificar que las tabletas de ácido acetilsalicílico genérico y de marca con recubrimiento entérico cumplan con las especificaciones organolépticas que indica la USP XXVIII.

5.2.2 Determinar la calidad del recubrimiento entérico que poseen las tabletas de ácido acetilsalicílico genérico y de marca por medio del ensayo de disolución que especifica la USP XXVIII.

5.2.3 Cuantificar la concentración de ácido acetilsalicílico en tabletas con recubrimiento entérico genérico y marca.

5.2.4 Identificar la cantidad de producto de degradación (ácido salicílico) presente en las tabletas con cubierta entérica de AAS genérico y de marca.

## 6. HIPÓTESIS

Las tabletas con recubrimiento entérico de ácido acetilsalicílico genérico y de marca que se fabrican en Guatemala cumplen con las especificaciones de calidad físico-química establecidas por la farmacopea de los Estados Unidos de Norteamérica USP XXVIII.

## 7. MATERIALES Y MÉTODOS

### 7.1 UNIVERSO O POBLACIÓN DEL ESTUDIO

7.1.1 Comprimidos de ácido acetilsalicílico con recubrimiento entérico correspondientes al 100% de marcas de estos productos que se fabrican en Guatemala.

### 7.2 MUESTRA

7.2.1 Debido a que la población del estudio es muy reducida, se toma como muestra el universo completo, es decir, a todas las marcas de tabletas de ácido acetilsalicílico con recubrimiento entérico que se fabrican en el país, por lo que se realizará un censo.

### 7.3 MATERIALES

#### 7.3.1 Recursos Humanos:

- Investigador: Ilda Lorena García Morán
- Asesor: Licenciada Waleska Argueta Chacón

#### 7.3.2 Recursos Institucionales:

- Área de Físicoquímico de Medicamentos del Laboratorio Nacional de Salud del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social
- Área de Contaminantes y Ambiente del Laboratorio Nacional de Salud del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social

#### 7.3.3 Recursos Materiales:

- Comprimidos de ácido acetilsalicílico con recubrimiento entérico en concentraciones de 80 y 500 mg.
- Estándar de Aspirina RS y Ácido Salicílico RS certificados USP
- Equipo:
  - Balanza Analítica
  - Durómetro

- Aparato Disolutor I (canastas)
- Estufa
- Centrífuga
- Potenciómetro
- Espectrofotómetro UV/VIS
- HPLC
- Cristalería:
  - Beakers de 250 ml
  - Pipetas de 1, 2, 5 y 10 mL
  - Probetas de 10 – 50 mL
  - Vidrio de Reloj
  - Tubos de Ensayo
- Reactivos: **Nota:** Ver anexo No. 5 Preparación de Reactivos
  - Ácido Clorhídrico 0.1 N
  - Ácido Clorhídrico 2 N
  - Fosfato tribásico de sodio 0.20 M
  - Hidróxido de Sodio 2 N
  - 1-Heptanosulfonato de sodio
  - Acetonitrilo
  - Ácido acético glacial
  - Ácido fórmico
  - Cloruro férrico TS
  - Fluido gástrico simulado TS
  - Fluido intestinal simulado TS

## 7.4 MÉTODOS

### 7.4.1 Procedimientos de análisis

#### a) Ensayos Organolépticos

- Apariencia: Uniformidad del color, si son blancos lucirán del color, si son coloreados no exhibirán puntos de mayor pigmentación o puntos blancos, ni presencia de moteado.
- Textura: Ausencia o presencia de grietas, microcráteres o polvo suelto sobre la superficie (7).

#### b) Ensayos mecánicos:

- Dureza: Colocar la tableta en el durómetro, encender el aparato para que aplique la fuerza y luego la lectura, registrar los datos. (7).

#### c) Ensayos Físicos:

- Desintegración: La USP XXVIII exige que primero se haga la prueba en el fluido gástrico simulado TS (pH 1.2) a  $37 \pm 2$  °C por 1 hora. Luego las tabletas se retiran y no deben mostrar evidencia de desintegración, agrietamiento o suavización. Posteriormente éstas se someten a prueba con el fluido intestinal TS a  $37 \pm 2$  °C, pH de 7.5 y por el tiempo estipulado en la monografía individual. La prueba se cumple si al final de todo este tiempo todas las tabletas se desintegran. Si 1 ó 2 tabletas no se desintegran completamente, repita el ensayo con 12 tabletas adicionales: no menos de 16 tabletas de un total de 18 se deben desintegrar completamente.
- Variación de Peso: pesar 20 comprimidos individualmente, si cada uno de los pesos individuales está dentro del 90- 100% del peso promedio, se acepta como satisfactorio el ensayo.

- Disolución: En fase ácida, no debe exceder el 10% de principio activo disuelto. En fase básica, debe haberse disuelto el 80% (Q + 5%) del principio activo.

*Método B* : Aparato 1(canastas): 100 rpm, Tiempo: 90 minutos para etapa buffer.

Procedimiento: determinar la cantidad de AAS disuelto por determinación de absorbancias UV en la longitud de onda cerca de 280 nm en fase ácida y cerca de 265 nm en fase básica. En comparación con una solución estándar que tenga concentración conocida de Aspirina RS tipo USP en el mismo medio.

ETAPA ACIDA: Transferir 1 litro de ácido clorhídrico 0,1 N a cada vaso. Dejar que el medio se equilibre a una temperatura de  $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ . Colocar un comprimido o una cápsula en cada vaso y operar el equipo durante 2 horas a 100 rpm. Cumplido el tiempo especificado, extraer una alícuota de cada vaso y proceder de inmediato según se indica en Etapa de la solución reguladora. Realizar el ensayo de las alícuotas extraídas empleando el procedimiento indicado en la monografía correspondiente.

Tabla 1. Límite de aceptación en HCl 0.1N

Etapa	# tabletas	Criterio
A1	6	Ninguna tableta se ha disuelto más del 10%
A2	6	El promedio de 12 unidades (A1+A2) no excede el 10% disuelto y ninguna unidad disuelve más del 25%.
A3	12	El promedio de 24 unidades (A1+A2+A3) no es mayor que el 10%, y ninguna unidad disuelve en más del 25%

Fuente: USP XXVIII

ETAPA DE LA SOLUCIÓN REGULADORA: (Emplear la solución a temperatura de  $37.0 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ ). Descartar el medio ácido del vaso y agregar al mismo 1 L de solución reguladora de fosfato de pH 6.8, preparada mezclando HCl 0.1 N con fosfato tribásico de sodio 0.20 M (3:1) y ajustando, si fuera necesario con HCl 2 N o NaOH 2 N a pH  $6.8 \pm 0.05$  continuar operando el equipo durante un tiempo máximo de 45 minutos o durante el tiempo especificado en la monografía correspondiente (90 minutos). Cumpliendo el tiempo especificado, extraer una alícuota de cada vaso, analizándolas empleando el procedimiento indicado en la monografía correspondiente.

Tabla 2. Límite de aceptación en buffer fosfato

Etapa	# tabletas	Criterio
B1	6	Cada unidad se disuelve $Q+5\%$
B2	6	El promedio de 12 unidades (B1+B2) es igual o mayor que Q, y ninguna unidad es menor de $Q-15\%$ .
B3	12	El promedio de 24 unidades (B1+B2+B3) es igual o mayor que Q, y no más de 2 unidades son menores de $Q-15\%$ , y ninguna unidad es menor que $Q-25\%$ .

Fuente: USP XXVIII

Q = es la cantidad de fármaco disuelto especificado en la monografía individual (75%), expresado como porcentaje del contenido rotulado.

Muestreo individual: Este procedimiento se realiza sobre seis unidades de la forma farmacéutica. Colocar en cada uno de seis vasos el volumen de medio especificado, colocar los vasos en el equipo, equilibrar el medio a  $37.0 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$  y retirar los termómetros. Colocar un comprimido en cada vaso, teniendo cuidado de excluir las burbujas de aire de la superficie de la unidad de dosificación y de inmediato, iniciar la rotación del elemento de agitación a 100 rpm. Cumplido el tiempo especificado, o a cada uno de los tiempos establecidos, retirar una

alícuota de una zona a una distancia media entre la superficie del medio y la parte superior del canastillo o de la paleta rotatoria y a no menos de 10 mm de la pared del vaso. Mantener el vaso cubierto durante el tiempo que dure el ensayo y verificar la temperatura dentro de cada vaso a intervalos apropiados. Filtrar y analizar las alícuotas extraídas según se especifica en la monografía correspondiente.

d) Ensayos Químicos:

- Identificación: triturar una tableta, hiérvala con 50 mL de agua por 5 minutos, enfríe, y añada 1-2 gotas de cloruro férrico TS: un color rojo- violeta se producirá.

- Ensayo:

Fase móvil: Disolver 2 g de 1-heptanosulfonato de sodio en una mezcla de 850 mL de agua y 150 mL de acetonitrilo, ajuste el pH a 3.4 con ácido acético glacial.

Solución Diluyente: Preparar una mezcla de acetonitrilo y ácido fórmico (99:1).

Preparación Estándar: disolver una cantidad exactamente pesada de Aspirina RS calidad USP en la solución diluyente para obtener una concentración conocida de 0.5 mg/mL aprox.

Preparación de la Muestra: pesar y pulverizar no menos de 20 tabletas. Transferir una cantidad pesada exacta del polvo que equivalga a 100 mg de aspirina, a un contenedor. Agregar 20.0 mL de solución diluyente y 10 núcleos de ebullición. Agitar vigorosamente por 10 minutos y centrifugar (Solución Stock).

Sistema Cromatográfico: el cromatógrafo líquido es equipado con un detector de 280 nm y una columna de 4.0 mm X 30 cm empacada con L1. el flujo es de 2 mL por minuto. Realizar la cromatografía para la preparación estándar y guardar los picos como se indica en el procedimiento: la desviación estándar relativa no es mayor del 2.0 %.

Procedimiento: inyectar volúmenes iguales por separado de preparación estándar y de la muestra preparada en el cromatógrafo, grabe los cromatogramas y medir las respuestas de los picos mayores. Calcular la cantidad en mg, de aspirina en la porción de tabletas usadas con la fórmula:  $200 C (r_v/r_s)$  donde C es la concentración, en mg/mL, de la sol. Estándar, y  $r_v$ ,  $r_s$  son las respuestas de los picos de aspirina obtenidos en ambas preparaciones (muestra y estándar, respectivamente). El resultado debe ser no menor del 95% y no mayor del 105% de la cantidad de aspirina declarada (7).

- Límite de ácido salicílico libre:

Fase Móvil y Solución Diluyente: preparar según el ensayo.

Preparación Estándar: disolver una cantidad exactamente pesada de Ácido Salicílico RS calidad USP en la solución diluyente para obtener una concentración conocida de 0.015 mg/mL aprox.

Preparación de la Muestra: usar la solución Stock preparada en el ensayo.

Sistema Cromatográfico: usar el descrito en el ensayo. Realizar la cromatografía para la preparación estándar y guarde los picos como se indica en el procedimiento: la desviación estándar relativa de los picos de ácido salicílico no es mayor del 4.0%. La resolución, R, entre ácido salicílico y aspirina no es menor de 2.0.

Procedimiento: usar el descrito en el ensayo. Los tiempos de retención relativa son aprox. de 0.7 para ácido salicílico y 1.0 para aspirina. Calcule la cantidad de ácido salicílico en la porción de tabletas usadas con la fórmula:  $200(C/Q_A)(r_v/r_s)$ , donde C es la concentración en mg/mL, del ác. Salicílico RS grado USP en la sol. estándar,  $Q_A$  es la cantidad en mg de aspirina en la muestra determinada en el ensayo, y  $r_v$ ,  $r_s$  son las respuestas de los picos de ác. salicílico obtenidos en la muestra preparada y la solución estándar, respectivamente. No se debe encontrar más del 3.0% (7).

**Nota:** Ver Tratamiento de Desechos en Anexos No. 6

## 7.4.2 Diseño de la Investigación

### 7.4.2.1 Tipo de Investigación

El tipo de Investigación es observacional, transversal, descriptiva, ya que no hay manipulación de variables. La muestra se analizará una sola vez, recolectando datos en un tiempo único; su propósito principal es describir variables.

### 7.4.2.2 Diseño Metodológico

Se realizarán las pruebas físico-químicas indicadas por la USP XXVIII a las muestras de ácido acetilsalicílico con liberación retardada, utilizando 2 lotes diferentes por medicamento para comprobar la uniformidad de los resultados.

### 7.4.2.3 Diseño Estadístico

Se utilizarán los datos de:

Media

Varianza

Desviación estándar

Desviación estándar relativa

Coefficiente de variación

Resolución

### 7.4.3 Análisis e Interpretación de resultados:

Para analizar los resultados obtenidos, se utilizaran las medidas estadísticas descritas por la USP XXVIII para la monografía de la aspirina de liberación retardada:

- La Media aritmética: que es la medida de tendencia central más conocida, la cual se obtiene sumando todos los valores de una población o muestra y se divide entre el número de valores sumados.

$$X = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n}$$

- La varianza: para medir la dispersión de los valores en función del esparcimiento alrededor de su media.

$$s^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}$$

- Desviación Estándar: se utiliza para obtener la medida de dispersión en unidades originales debido a que la variancia representa unidades al cuadrado, por lo que no sería una medida adecuada de dispersión si se pretende expresar este concepto de unidades originales.

$$s = \sqrt{s^2} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

- Coeficiente de variación: es una medida de variancia relativa, el cual expresa la desviación estándar como un porcentaje de la media (21).

$$\text{C.V.} = s / \bar{x} (100)$$

- Resolución: es una medida del grado de separación de dos picos (7).

$$R = \frac{2(t_2 - t_1)}{W_2 + W_1}$$

## 8. RESULTADOS

### 8.1 ENSAYOS ORGANOLÉPTICOS

LOTE	APARIENCIA	TEXTURA
050103A	Cumple	cumple
050104A	Cumple	cumple
PILOTO1	Cumple	cumple
PILOTO2	Cumple	cumple
PILOTO3	Cumple	cumple

### 8.2 ENSAYOS MECÁNICOS:

LOTE	DUREZA en Kg/fuerza*
050103A	15.25
050104A	14.75
PILOTO1	13
PILOTO2	14
PILOTO3	10.5

\* Promedio de dureza de 3 tabletas.

### 8.3 ENSAYOS FÍSICOS:

8.3.1 Desintegración: el análisis de desintegración solamente se encuentra en los capítulos generales de la USP XXVIII, no está en la monografía especial para Aspirina de liberación retardada, ya que en ésta se utiliza un método de disolución especial, por lo que no se realizó este ensayo.

8.3.2 Variación de Peso: (peso de tableta individual en gramos)

LOTE	050103A	050104A	PILOTO1	PILOTO2	PILOTO3
PROMEDIO (100%)	<b>0.1966</b>	<b>0.1957</b>	<b>0.5658</b>	<b>0.5689</b>	<b>0.2700</b>
90%	0.1769	0.17622	0.50922	0.51201	0.2430
110%	0.2163	0.21538	0.62238	0.62579	0.2970
RESULTADO	<b>CUMPLE*</b>	<b>CUMPLE*</b>	<b>CUMPLE*</b>	<b>CUMPLE*</b>	<b>CUMPLE*</b>

\*CUMPLE: si cada uno de los pesos individuales está dentro del 90 - 110% del peso promedio, se acepta como satisfactorio el ensayo (7).

## 8.3.3 Disolución:

**DISOLUCIÓN EN FASE ÁCIDA NIVEL A1**

LOTE	TAB. 1	TAB. 2	TAB.3	TAB.4	TAB. 5	TAB. 6	PROMEDIO
050103A	0%	0%	0%	0%	0%	0%	CUMPLE*
050104A	0%	0%	0%	0%	0%	0%	CUMPLE*
PILOTO1	0%	17%	0%	0%	0%	0%	NO CUMPLE
PILOTO2	0%	0%	0%	0%	0%	0%	CUMPLE*
PILOTO3	32%	16%	26%	35%	48%	36%	NO CUMPLE

\* Cumple: Ningún valor individual excede al 10% de principio activo disuelto (7).

**DISOLUCIÓN EN FASE ÁCIDA NIVEL A2**

LOTE	TAB. 1	TAB. 2	TAB.3	TAB.4	TAB. 5	TAB. 6	PROMEDIO
PILOTO1	0%	0%	0%	0%	0%	0%	CUMPLE*
PILOTO3	----	----	----	----	---	----	NO** CUMPLE

\* Cumple: El promedio de 12 unidades (A1 + A2) no es mayor del 10% de principio activo disuelto y ningún valor individual es mayor del 25% de principio activo disuelto (7).

\*\*No Cumple: debido a que en el nivel A1 ninguna tableta cumplió y 5 de ellas liberan más del 25% de principio activo, no es necesario realizar el nivel A2 ni el A3 . **Nota:** Ver tabla 1 en sección 7.4

### DISOLUCIÓN EN FASE BUFFER NIVEL B1

LOTE	TAB. 1	TAB. 2	TAB.3	TAB.4	TAB. 5	TAB. 6	PROMEDIO
050103A	98%	91%	96%	93%	97%	93%	CUMPLE*
050104A	94%	97%	89%	97%	96%	89%	CUMPLE*
PILOTO1	95%	85%	96%	94%	95%	96%	CUMPLE*
PILOTO2	14%	11%	6%	10%	6%	7%	NO** CUMPLE
PILOTO3	66%	85%	80%	54%	41	64%	NO*** CUMPLE

\* Cumple: Cada unidad no es menor del 80% (Q + 5%) de principio activo disuelto(7).

\*\* No Cumple: Debido a que el % de principio activo disuelto es menor del 50% (Q – 25%), no es necesario realizar los Niveles B2 y B3. **Nota:** Ver tabla 2 en sección 7.4

\*\*\*No Cumple: Debido a que el ensayo de Disolución en Fase Ácida no cumplió, no se continuo con el ensayo en nivel B2 y B3 en fase buffer.

## 8.4 ENSAYOS QUÍMICOS:

### 8.4.1 Identificación:

LOTE	IDENTIFICACIÓN
050103A	Positiva
050104A	Positiva
PILOTO1	Positiva
PILOTO2	Positiva
PILOTO3	Positiva

### 8.4.2 Ensayo:

LOTE	Contenido de AAS	Resultado
050103A	105.4%	CUMPLE*
050104A	99.2%	CUMPLE*
PILOTO1	105.0%	CUMPLE*
PILOTO2	105.1%	CUMPLE*
PILOTO3	97.6%	CUMPLE*

\* Cumple: No menos del 95% y no más del 105% de la cantidad de aspirina declarada (7).

#### 8.4.2.1 Adecuación del Sistema:

Promedio de áreas de St. AAS	=	1141.0466
desv std *	=	1.877163
c. Var.	=	0.1645124

\* Cumple: la desviación estándar relativa no es mayor del 2.0 %.

### 8.4.3 Límite de Ácido Salicílico Libre:

LOTE	Contenido de AS	Resultado
050103A	0%	CUMPLE*
050104A	0%	CUMPLE*
PILOTO1	0%	CUMPLE*
PILOTO2	0%	CUMPLE*
PILOTO3	0%	CUMPLE*

\* Cumple: No se debe encontrar más del 3% (7).

## 8.4.3.1 Adecuación del Sistema:

## 8.4.3.1.1 Ácido Acetilsalicílico (AAS) :

Promedio de áreas de Estándar de AAS	=	630.743264
Desviación Estándar	=	0.404673403
Coefficiente de Variación	=	0.064158181

## 8.4.3.1.2 Ácido Salicílico (AS) : \*

Promedio de áreas de Estándar de AS	=	232.347746
Desviación Estándar	=	0.62103438
Coefficiente de Variación	=	0.2672866

\* Cumple: la desviación estándar relativa de los picos de ácido salicílico no es mayor del 4.0%.

## 8.4.3.1.3 Resolución:

PROMEDIO 5 INYECCIONES	ESTÁNDAR ASPIRINA ( $t_1$ , $W_1$ )	ESTÁNDAR ÁCIDO SALICÍLICO ( $t_2$ , $W_2$ )
<b>t</b>	1.2278	1.3724
<b>W</b>	0.05378	0.0786

$$R = \frac{2(t_2 - t_1)}{W_2 + W_1}$$

Donde t = tiempo de retención y W = ancho del pico

RESOLUCIÓN	RESULTADO
2.1846	CUMPLE*

\*Cumple: La resolución, R, entre ácido salicílico y aspirina no es menor de 2.0.

## 9. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En la presente investigación se evaluó la calidad físico-química de tabletas con recubrimiento entérico de Ácido Acetilsalicílico genérico fabricadas en Guatemala. Para llevar a cabo la misma se analizaron 5 lotes de aspirina con capa entérica: 2 lotes de aspirina de marca de 81 mg que se utilizaron como lotes control; 2 lotes de aspirina genérica de 500 mg y 1 lote de aspirina genérica de 80 mg. A todos los lotes se les realizó las pruebas organolépticas, ensayos físicos y químicos indicados por la Farmacopea de los Estados Unidos vigente (USP XXVIII).

En los ensayos organolépticos únicamente se realizó apariencia y textura, ya que éstos son los parámetros a evaluar según la USP XXVIII. En todos los lotes se encontraron resultados de conformidad con lo indicado, ya que los 2 lotes de aspirina de marca que eran coloreados, no exhibieron puntos de mayor pigmentación o puntos blancos, ni presencia de moteado, mientras que los 3 lotes de aspirina genérica que eran blancos, lucieron del color indicado. La textura de los 5 lotes fue uniforme y sin presencia de grietas, microcráteres o polvo suelto sobre la superficie.

En los ensayos mecánicos se realizó la prueba de dureza, cantidad que se requiere para que una tableta pueda soportar el choque mecánico por la manipulación durante su fabricación, empaque, distribución y uso; además de ser un factor que interviene en la adecuada friabilidad y disolución de las tabletas. Los ensayos de dureza siempre se realizan sobre los comprimidos no recubiertos, ya que para los recubiertos la resistencia mecánica puede aumentar dependiendo del tipo de agente de recubrimiento; es por esto que no se puede especificar si cumplen o no con la prueba, únicamente se pueden comparar entre sí. La dureza de los lotes de marca fue similar (15.25-14.75) y solamente hubo una diferencia de 0.5 Kg/ fuerza entre los 2 lotes, mientras que la dureza de los lotes Piloto1 y Piloto2 fue 1.5 Kg/ fuerza menor que la de tabletas de marca y la diferencia entre estos 2 lotes fue de 1Kg/fuerza; cabe resaltar que las tabletas de marca (81mg)

eran de menor tamaño que las genéricas (500mg) y la dureza del lote PILOTO3 (80mg) fue la menor de todas.

Entre los ensayos físicos evaluados, solamente se realizó el de variación de peso y la disolución, ya que como se mencionó anteriormente, el análisis de desintegración no lo exige la monografía y debido al alto costo del mismo por el uso de enzimas, se omitió de la fase experimental.

En la prueba de variación de peso se encontró que todos los lotes analizados están dentro del promedio de peso individual estipulado, lo que significa que es posible que todas las tabletas contengan la cantidad de principio activo declarado, dando así un indicio de buena calidad del producto, pero debido a que es solamente una prueba física, la hipótesis planteada únicamente se puede verificar con los resultados de los demás análisis realizados.

Sobre las disoluciones realizadas se puede indicar que los lotes fueron sometidos a dos tipos de disolución (ácida y básica) ya que las tabletas tenían cubierta entérica, lo que significaba que eran gastrorresistentes y liberaban el principio activo hasta en el intestino, cuando el pH cambia a 6.8, a 2 horas de haberse ingerido aproximadamente.

De los 5 lotes analizados, los dos lotes de marca cumplieron con lo establecido, ya que no liberaron ninguna cantidad de aspirina a lo largo de 2 horas en medio ácido; el lote PILOTO1 no cumplió con lo especificado, ya que solamente 1 tableta liberó más del 10% de principio activo (17%), por lo que se analizaron 6 tabletas más en esta fase (Nivel A2), en donde todas las tabletas no liberaron principio activo, por lo que al realizar el promedio de las 12 tabletas, el resultado no fue mayor al 10% de aspirina liberada y ninguna de las 12 liberó más del 25%, con lo que cumplió satisfactoriamente el análisis de disolución en fase ácida. El lote PILOTO2 cumplió satisfactoriamente con el análisis ya que no liberó

principio activo, mientras que el PILOTO3 no cumplió con la fase A1, ya que todas las tabletas liberaron más del 10% de aspirina, y debido a que 5 de las tabletas sobrepasaron el 25% indicado en el nivel A3 se puede indicar que este lote no cumple con el ensayo de disolución especificado en la USP XXVIII.

En la fase buffer de las disoluciones realizadas, se encontró que tanto los lotes de marca como el PILOTO1 cumplen con las especificaciones, ya que liberaron más del 80% de aspirina después de 90 minutos en pH 6.8. Es importante mencionar que la tableta que liberó 17% de aspirina en medio ácido, liberó el 85% del principio activo en buffer, por lo que si cumple con esta disolución. El lote PILOTO2 no liberó más del 14% de aspirina en pH 6.8, lo que da indicios de que in vivo el medicamento no realizaría su efecto adecuadamente ya que el mismo sería desechado por el organismo antes de poder ser absorbido por el intestino. No se realizaron los niveles B2 y B3 para este lote puesto que aunque se hubieran hecho, no hubiera cumplido ya que se debió liberar al menos el 50% de aspirina en las tabletas individuales para dar como satisfactoria la prueba.

El lote PILOTO3 no cumplió con el nivel B1 a causa de que 4 tabletas liberaron menos del 80% de aspirina; cabe mencionar que las únicas tabletas que liberaron más del 80% del principio activo fueron las que liberaron menos cantidad de aspirina en la fase ácida, por lo que se observa muy bien que los resultados concuerdan con el comportamiento de las tabletas. A este lote no se le realizaron los niveles de disolución B2 y B3 pues la disolución ácida no cumplió, por lo que automáticamente la prueba de disolución para este lote no cumple con las especificaciones de gastrorresistencia indicadas y efectuarlas sería un gasto muy elevado e innecesario.

De los ensayos químicos se realizaron tanto el de identificación como el contenido de AAS y el límite de ácido salicílico libre, estos 2 últimos se realizaron en un cromatógrafo líquido de alta presión (HPLC) con detector de arreglo de

diodos. El ensayo de identificación para los 5 lotes fue positivo porque se formó en todos un color rojo-violeta con la prueba realizada, lo que indica que en las tabletas hay presencia de aspirina.

Todos los lotes analizados cumplieron con el ensayo de contenido de AAS indicado por la farmacopea, pues están dentro del rango 95-105% de la cantidad de principio activo declarado. Es importante indicar que para darle validez a los resultados obtenidos se realizó primero una adecuación del sistema utilizado, en el que se inyectó 5 veces el estándar de aspirina USP a una concentración específica (0.56 mg/mL); los resultados de las áreas de los picos obtenidos se promediaron y se les efectuó la desviación estándar, la cual no debía ser mayor del 2.0% según la monografía, y el coeficiente de variación (el cual expresa la desviación estándar como un porcentaje de la media) menor a 0.3 según los capítulos generales de la USPXXVIII.

A ningún lote se le detectó ácido salicílico por lo que todos cumplieron con la prueba del Límite de Ácido Salicílico Libre. Para darle validez a la mezcla de estándares utilizada (AAS + AS) se inyectó 5 veces la mezcla de estándares a una concentración de 0.3384 mg/mL de AAS y 0.0664 mg/mL de AS y con los promedios de las 5 inyecciones se obtuvo la resolución entre los 2 picos, la cual fue mayor de 2.0 y la desviación estándar relativa del promedio de los picos de ácido salicílico no fue mayor del 4.0%.

Partiendo de los resultados obtenidos en la fase experimental, se puede indicar que 2 lotes de aspirina genérica con capa entérica, no cumplen con los ensayos de disolución, mientras que si cumplen con el resto de pruebas realizadas; es importante mencionar que para el lote PILOTO3 la baja dureza de sus tabletas pudo ser un motivo por el cual no cumplió con la disolución en fase ácida.

A causa de los anterior descrito, la hipótesis planteada en la investigación se

rechaza, ya que se probó que la calidad física de las tabletas con cubierta entérica de aspirina genérica no es igual que la de aspirina de marca, por lo que hasta el momento esta última sigue siendo la mejor opción para su utilización en la población guatemalteca. Cabe recalcar que las tabletas de AAS genérico evaluadas son la única competencia que posee el producto líder en el mercado nacional y que todavía están en fase Piloto, por lo que no se han fabricado a gran escala, y ese es un factor muy importante a la hora de realizar el recubrimiento de las mismas, ya que las tabletas no se comportan de la misma forma cuando el número de tabletas es reducido, en comparación con un lote comercial (300% más aproximadamente). También es importante indicar que la diferencia de resultados de disolución entre el lote PILOTO1 y PILOTO2 muestra que el método de fabricación de las tabletas de aspirina de 500 mg todavía no está estandarizado, ya que hay grandes variaciones de resultado entre un lote y otro.

## 10. CONCLUSIONES

- 10.1 Se evaluó la calidad físico-química de las tabletas con recubrimiento entérico de ácido acetilsalicílico genérico y de marca.
- 10.2 Se verificó que tanto las tabletas con recubrimiento entérico de aspirina genérica como de marca cumplieron con los ensayos organolépticos que indica la USP XXVIII.
- 10.3 De los ensayos de dureza realizados, el lote PILOTO3 obtuvo el resultado más bajo.
- 10.4 La calidad del recubrimiento entérico que poseían las tabletas de ácido acetilsalicílico genérico y de marca fue evaluada por medio del ensayo de disolución que especifica la USP XXVIII, la cual demostró que para los lotes PILOTO2 y PILOTO3 no fue la óptima debido a que no cumplieron con la capacidad de resistencia gástrica necesaria.
- 10.5 Todos los lotes a los que se les cuantificó la concentración de ácido acetilsalicílico cumplieron con el ensayo de contenido de AAS indicado por la farmacopea, ya que están dentro del rango 95-105% del principio activo declarado.
- 10.6 Se identificó la cantidad de producto de degradación (ácido salicílico) presente en las tabletas con cubierta entérica de ácido acetilsalicílico genérico y de marca, obteniéndose en todos los lotes resultados menores al 3% de ácido salicílico liberado.
- 10.7 Las tabletas con recubrimiento entérico de ácido acetilsalicílico genérico que se fabrican en Guatemala no cumplen con todas las especificaciones

de calidad físico-química establecidas por la Farmacopea de los Estados Unidos de Norteamérica USP XXVIII.

- 10.8 Las tabletas con recubrimiento entérico de ácido acetilsalicílico de marca que se fabrican en Guatemala cumplen con las especificaciones de calidad físico-química establecidas por la Farmacopea de los Estados Unidos de Norteamérica USP XXVIII.
- 10.9 Las tabletas con recubrimiento entérico de ácido acetilsalicílico genérico no tienen igual calidad física que las tabletas con recubrimiento entérico de ácido acetilsalicílico de marca.

## 11. RECOMENDACIONES

- 11.1 Se sugiere regular la presión y velocidad de compresión durante el proceso de fabricación para obtener resultados de dureza satisfactorios.
- 11.2 Debido a que solamente 1 lote de aspirina genérica cumplió con todas las pruebas efectuadas se recomienda estandarizar el proceso de fabricación de las tabletas.
- 11.3 Se sugiere reformular las tabletas con recubrimiento entérico de ácido acetilsalicílico genérico de 80 mg para que el ensayo de disolución sea satisfactorio.
- 11.4 Continuar con el proceso de investigación y desarrollo de tabletas con cubierta entérica de aspirina genérica, ya que a pesar de que no todos los resultados fueron satisfactorios, la mayoría si lo fue, y al lograr cumplir con todas las pruebas de calidad físico-química, se podrá dar a la población guatemalteca una nueva opción para que las personas puedan tener acceso a medicamentos de menor precio pero de igual calidad que el producto líder.

## 12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 12.1 Sánchez , José. (2005). Jefe de Unidad de Urgencias Hospital de Hellín (Albacete-España). Cultura Acerca de la Aspirina *Farmacología y Terapéutica*. Radio Nederland Wereldomroen. España. Disponible en: [www.radionederland.com](http://www.radionederland.com)
- 12.2 Bayer Health Care (2001). Aspirina. Argentina. Disponible en: [www.aspirina.com](http://www.aspirina.com). Fecha de actualización: septiembre 2003.
- 12.3 Irving Antillón, Lillian. 2002. Química Farmacéutica Medicinal de los Compuestos Orgánicos. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Universidad de San Carlos de Guatemala. Guatemala. Págs.121-125.
- 12.4 The Merck Index. 2001. 13ª. Edición. Merck & Co. Inc. Whitehouse Station NJ USA. Págs. 886, 8484 y 8485 .
- 12.5 Drug Information for the Health Care Profesional USP DI (2002) 22 edición. Vol.1 Edit. Micromedex Thomson Health Care. USA. Págs. 2590-2604.
- 12.6 Martindale, The Complete Drug Reference.(2002). 33 Edición. Edit. Pharmaceutical Press. London. Págs. 14-18
- 12.7 Farmacopea de los Estados Unidos XXVIII. (2005). United Pharmacopial Convention. USA. Págs. 2126-2130, 2154-2158, 2160-2161 2228-2229
- 12.8 American Society of Health-System Pharmacist Consultants Drug Handbook(2001). Springhouse. Pennsylvania. Págs. 154-157.
- 12.9 Goodman y Gilman. (2000) Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 10a. Edición. Editorial Panamericana S.A. de C.V. México., págs. 670-676
- 12.10 Katzung, Bertram (2002). Farmacología Básica y Clínica. 8a. Edición. Edit. El Manual Moderno. México. Págs. 675-679.
- 12.11 Microsoft Corporation. (2004) Ácido Acetilsalicílico. Disponible en Enciclopedia Encarta 2004.
- 12.12 García, Nicolás (2001). Ácido Acetilsalicílico (Analgésico). España. Clínica Universitaria de Navarra. Dirección Médica. Disponible en: [www.viatusalud.com/medicamentos](http://www.viatusalud.com/medicamentos). Fecha de Actualización: 12 sept. 2003

- 12.13 Bibliomed (200-2006). La Aspirina Nuestra de Cada Día. Nueva York. Disponible en: [www.buenasalud.com](http://www.buenasalud.com). Fecha de Actualización: Dic. 2003.
- 12.14 Entrevista personal. Licenciada Juárez (2004). Departamento de Control de Medicamentos y Productos Afines. Guatemala.
- 12.15 López. (2004). Conferencia sobre Tecnología Farmacéutica. Depto. De Análisis Aplicado. Curso de Garantía de la Calidad. Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Escuela de Química Farmacéutica.
- 12.16 López. (2004). Folleto de Garantía de Calidad Industrial. Depto. De Análisis Aplicado. Curso de Garantía de la Calidad. Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Escuela de Química Farmacéutica.
- 12.17 García (2000). Estudio Comparativo de los Rangos de Disolución de Tabletas a Base de Pseudoefedrina y Loratadina de Liberación Controlada, distribuidos en Guatemala. Tesis Licenciatura en Química Farmacéutica. Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Escuela de Química Farmacéutica.
- 12.18 Moreira (1997). Estudio de Estabilidad Acelerada de ASA de polvos en sobres que se comercializan en Guatemala. Tesis Licenciatura en Química Farmacéutica. Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Escuela de Química Farmacéutica.
- 12.19 Chew (1996). Evaluación de la Calidad de Polvos en sobres a base de ácido Acetilsalicílico. Tesis Licenciatura en Química Farmacéutica. Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Escuela de Química Farmacéutica.
- 12.20 Salazar (1987). Evaluación In Vitro en Tabletas que se Distribuyen a Granel en Hospitales Nacionales de Guatemala. Tesis Licenciatura en Química Farmacéutica. Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Escuela de Química Farmacéutica.
- 12.21 Daniels (2000). Bioestadística. Base para el análisis de las ciencias de la

- salud. 3<sup>a</sup>. Edición. Edit. Limusa, S.A. de C.V. México. Págs.39-50
- 12.22 Entrevista personal. Licenciada Méndez (2005). Laboratorio de Análisis Industrial Servicios Químicos y Microbiológicos. SERQUIM. Guatemala.
- 12.23 Asada Amaya (2000). Evaluación de los Procesos de Manejo y Eliminación de los Desechos Químicos en los Laboratorios de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Tesis Licenciatura en Química Farmacéutica. Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Escuela de Química Farmacéutica.
- 12.24 Skoog L. 2,000. Análisis Instrumental. 8<sup>a</sup>. Edición. México. Editorial Mc. Graw Hill. Págs. 730-775.
- 12.25 Ayres, G. 2,001. Análisis Químico Cuantitativo. 4<sup>a</sup> Edición. México. Editorial Oxford. Págs. 180-188.

## ANEXOS No.1

### TABLA COMPLETA DE RESULTADOS DE VARIACIÓN DE PESO

(Peso de tableta individual en gramos)

LOTE	<b>050103A</b>	<b>050104A</b>	<b>PILOTO1</b>	<b>PILOTO2</b>	<b>PILOTO3</b>
	0.1950	0.19330	0.5627	0.5720	0.2648
	0.1954	0.19400	0.5762	0.5863	0.2731
	0.1976	0.19140	0.5700	0.5676	0.2745
	0.1968	0.19550	0.5648	0.5662	0.2653
	0.1933	0.19360	0.5586	0.5697	0.2627
	0.1975	0.19830	0.5599	0.5704	0.2701
	0.1987	0.19550	0.5680	0.5608	0.2711
	0.1918	0.20040	0.5735	0.5666	0.2720
	0.1968	0.19410	0.5709	0.5642	0.2717
	0.2007	0.19650	0.5647	0.5732	0.2759
	0.1992	0.19560	0.5610	0.5921	0.2694
	0.1968	0.19410	0.5660	0.5763	0.2680
	0.1968	0.19210	0.5727	0.5766	0.2709
	0.1972	0.19490	0.5620	0.5690	0.2698
	0.1903	0.19690	0.5570	0.5672	0.2688
	0.1996	0.19660	0.5590	0.5641	0.2741
	0.1985	0.19350	0.5834	0.5582	0.2688
	0.1929	0.19970	0.5570	0.5540	0.2656
	0.2022	0.19930	0.5619	0.5654	0.2759
	0.1939	0.19880	0.5673	0.5583	0.2683
PROMEDIO (100%)	<b>0.1966</b>	<b>0.1957</b>	<b>0.5658</b>	<b>0.5689</b>	<b>0.2700</b>
90%	0.1769	0.17622	0.50922	0.51201	0.2430
110%	0.2163	0.21538	0.62238	0.62579	0.2970
<b>RESULTADO</b>	<b>CUMPLE*</b>	<b>CUMPLE*</b>	<b>CUMPLE*</b>	<b>CUMPLE*</b>	<b>CUMPLE*</b>

\*CUMPLE: si cada uno de los pesos individuales está dentro del 90 - 110% del peso promedio, se acepta como satisfactorio el ensayo (7).



**ANEXOS No.3****CÁLCULOS UTILIZADOS EN EL ENSAYO DE ÁCIDO ACETILSALICÍLICO**

Adecuación del Sistema:

Estándar USP                      **potencia = 100%**

Peso Estándar 14.1 mg

$$\text{Conc. STD: } \frac{14.1 \text{ mg}}{25 \text{ ml}} \times \frac{1 \text{ ml}}{1 \text{ ml}} \times \frac{1 \text{ ml}}{1 \text{ ml}} \times \frac{1 \text{ ml}}{1 \text{ ml}} = 0.564000 \text{ mg/ml}$$

Declara 81.00mg/ tab

Peso prom Mt 0.1997g

Cantidad de Muestra 0.2599g

**Muestra** 899.45917**St1** 1140.73389**St2** 1138.32178**St3** 1142.3374**St4** 1143.22009**St5** 1140.61963

promedio=	1141.0466
desv std =	1.877163
c. Var. =	0.1645124

**CONTENIDO:****FÓRMULA:**

$$\frac{\text{Area Mx} * \text{Conc St}}{\text{Area St} * \text{Cant Mx}} * \text{Fact dil} * \text{Peso Mx} = \frac{\text{mg Mx}}{\text{mg T}} * 100\%$$

Area Mx = Area de la muestra                      Area St = Absorbancia promedio del estándar

Conc St = Concentración del estándar                      mg Mx = mg de Muestra obtenidos

Cant Mx = Cantidad de Muestra                      Peso Mx = Peso promedio Muestra

Fact dil = Factor de dilución                      mg T = Mg teóricos de aspirina por tab

**ASPIRINA****050103A**

$$\frac{899.45917^*}{1141.0466} \frac{0.564^*}{0.2599} \text{ mg/mL} \frac{25 \text{ ml}}{1 \text{ ml}} * \frac{10 \text{ ml}}{1 \text{ ml}} * \frac{1 \text{ ml}}{1 \text{ ml}} * \frac{1 \text{ ml}}{1 \text{ ml}} * 0.19972 \text{ g} = 85.41 \text{ mg} = \mathbf{105.44\%}$$

81 mg

**Límite Mínimo 95****Límite Máximo 105**

## ANEXOS No.4

### CÁLCULOS UTILIZADOS EN EL ENSAYO DE ÁCIDO SALICÍLICO

Adecuación del Sistema:

LIMITE DE AS

**AAS**

	AREA			
<b>St1</b>	630.50098	promedio =	630.743264	
<b>St2</b>	630.18372	desv std =	0.404673403	
<b>St3</b>	630.86951	c. Var. =	0.064158181	
<b>St4</b>	630.94122			
<b>St5</b>	631.22089			

**AS**

	AREA			
<b>St1</b>	232.10	promedio =	232.347746	
<b>St2</b>	231.58	desv std =	0.62103438	
<b>St3</b>	232.42	c. Var. =	0.2672866	
<b>St4</b>	233.29			
<b>St5</b>	232.35			

PROMEDIOS

t AAS	t AS	W AAS	W AS
<b>1.236</b>	1.384	0.0547	0.0787
1.23	1.3750	0.0546	0.0802
1.227	1.371	0.0526	0.0781
1.224	1.367	0.0545	0.0782
1.222	1.3650	0.0525	0.0778
<b>1.2278</b>	<b>1.3724</b>	<b>0.05378</b>	<b>0.0786</b>

Fórmula de Resolución:

$$R = \frac{2(t_2 - t_1)}{W_2 + W_1}$$

Donde:

$t_1$  = tiempo de retención de St. AAS       $t_2$  = tiempo de retención de St. AS  
 $W_1$  = ancho del pico de St. AAS             $W_2$  = ancho del pico de St. AS

## ANEXOS No.5

### PREPARACIÓN DE REACTIVOS

- Cloruro Férrico TS: disuelva 9 g de cloruro férrico en agua hasta llegar a 100 mL.
- HCl 1N: diluir 85 mL de HCl en agua a 1000 mL. Estandarizar como sigue: pesar exactamente cerca de 5.0 g de trometamina, previamente sacada a 105°C por 3 horas. Disuelva en 50 mL de agua y añada 2 gotas de verde de bromocresol TS. Valore con HCl 1 N hasta virar a un amarillo pálido. Calcule la normalidad. Cada 121.14 mg de trometamina es equivalente a 1 mL de HCl 1 N.
- NaOH 1 N: disuelva 162.0 g de NaOH en 150 mL de agua libre de dióxido de carbono, enfrie a temperatura ambiente y filtre. Traslada 54.5 mL del filtrado a un contenedor de poliolefin cerrado y diluir con agua libre de dióxido de carbono a 1 L. Pesar exactamente cerca de 5 g de biftalato de potasio, previamente pulverizado y secado a 120°C por 2 hrs. Y disolver en 75 mL de agua libre de dióxido de carbono. Añada 2 gotas de fenolftaleína TS y titular con la solución de NaOH hasta virar a rosado. Cada 204.2 mg de biftalato de potasio es equivalente a 1 mL de NaOH 1N.
- Fenolftaleína TS: disolver 1 g en 100 mL de alcohol.
- Fluido Gástrico Simulado TS: disolver 2.0 g de cloruro de sodio y 3.2 g de pepsina purificada, derivada de mucosa estomacal de puerco, con actividad de 800-2500 Unidades/mg de proteína en 7.0 mL de HCl y suficiente agua para 1 L de solución. pH aproximado a 1.2.
- Fluido Intestinal Simulado TS: disolver 6.8 g de fosfato de potasio monobásico en 250 mL de agua, mezcle y añada 77 mL de NaOH 0.2N y 500 mL de agua. Añada 10.0g de pancreatina, mezcle y ajuste el pH a 6.8 con NaOH 0.2 N o HCl 0.2 N. Diluir con agua hasta alcanzar 1 L (7).

## ANEXOS No.6

### TRATAMIENTO DE DESECHOS

#### ➤ **MANEJO DE DESECHOS:**

- Elaborar un listado de las sustancias químicas que desea desechar, clasificándolas como dañinas o inocuas.
- Los frascos de desecho deben etiquetarse. La etiqueta debe indicar las sustancias químicas que contiene, así como información sobre su toxicidad.
- Las sustancias inocuas solubles en agua, pueden diluirse y eliminarse por los desagües.
- Sí el medio es neutro, o las sustancias no son tóxicas, ni oxidantes, se pueden desechar en el desagüe.
- Si las sustancias son de alto riesgo se deben colocar en los frascos adecuados de desecho.
- Sustancias inestables y reactivas deben inactivarse antes de descartarse.
- Las sustancias inflamables son incineradas a altas temperaturas por personal e instituciones autorizadas.
- Siempre utilice equipo de protección personal.

#### ➤ **TRATAMIENTO DE DESECHOS:**

**Ácidos Inorgánicos:** Diluir el ácido en agua dentro de un beaker grande. Agite constantemente. La concentración final debe ser 1M o menos. Agregue poco a poco carbonato de sodio 1M al ácido diluido

**Ácidos Orgánicos:** Diluir los ácidos en una cantidad 20 veces mayor al material a desechar, neutralice con hidróxido de sodio 3M y drene la solución con abundante agua.

**Alcoholes, Cetonas:** Coloque materiales orgánicos insolubles inflamables en un recipiente destinado para este tipo de materiales. Para ser desechado por incineradores profesionales. NO los tire al lavadero.

**Bases Fuertes y Débiles:** Llene la mitad del beaker con agua. Coloque el material a desechar, despacio y con agitación. La reacción puede liberar calor, agregue agua con hielo o sólo agua para disipar el calor. Cuando la solución se complete, agregue ligeramente ácido clorhídrico 6M, hasta que esté neutralizada la solución (verifique con papel pH). Durante la neutralización, se puede generar mayor calor. Descarte la solución en el desagüe con abundante agua.

➤ **CLAVE DE LA TABLA DE TRATAMIENTO DE DESECHOS:**

1. Para pequeñas cantidades. Agregue cuidadosamente a un exceso de agua. Ajuste el pH a neutro, separe cualquier sólido o líquido insoluble, empáquelos para desechar. Drene en el lavadero con abundante agua.
2. Preparar una solución del producto, en agua. Agregue un exceso de ácido sulfúrico diluido. Déjelo en reposo durante la noche. Remueva cualquier material insoluble, éste debe ser enterrado en un lugar destinado para ello.
3. Acidificar cuidadosamente un 3% de la solución o suspensión del material a un pH 2 con ácido sulfúrico. Agregue gradualmente un exceso del 50% de solución de bisulfito de sodio con agitación a temperatura ambiente. Un incremento de temperatura, indica que la reacción se lleva a cabo. Si no se observa la reacción, agregue cuidadosamente un exceso de ácido sulfúrico.. El exceso de sulfuro neutralícelo y drénelo en el lavadero con abundante agua.
4. Filtre el material insoluble y deséchelo en un sitio para desechos tóxicos. Destruya cualquier exceso de sulfuro con hipoclorito de sodio.
5. Entierre este material en un sitio destinado para ello.
6. Contactar con instituciones estatales encargadas en el manejo de sustancias tóxicas (23).