



22
22

Universidad Nacional Autónoma de México

Escuela Nacional de Estudios Profesionales "Zaragoza"

PRUEBAS DE ESTABILIDAD ACELERADA A TABLETAS DE
ACIDO ACETILSALICILICO USANDO AMARANTHUS
PANICULATUS COMO AGENTE DESINTEGRANTE

T E S I S

Que para obtener el título de:
Químico Farmacéutico Biólogo

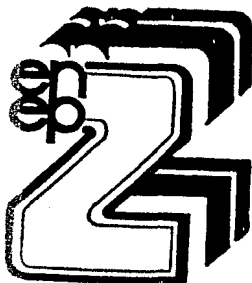
P r e s e n t a n :

VALENTE ALCALA IGLESIAS Y JUAN MANUEL ROSALES VALENCIA

Dirigida por:

M. en A. José Luis Sánchez Ramos

1985





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CONTENIDO

	Pag.
1. INTRODUCCION	1
2. FUNDAMENTACION DEL TEMA	3
2.1. Generalidades de las pruebas de Estabilidad	3
2.2. Características de un agente desintegrante	7
2.3. Características bioquímicas del almidón de maíz	7
2.4. Amaranthus paniculatus	8
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
4. OBJETIVOS	10
5. HIPOTESIS	11
6. MATERIAL Y METODOS	12
6.1. Material	12
6.1.1. Equipo de fabricación	12
6.1.2. Material de Control de Calidad	12
6.1.3. Materias primas	12
6.1.4. Reactivos	12
6.2. Métodos	12
6.2.1. Dureza	12
6.2.2. Variación de peso	13
6.2.3. Friabilidad	13
6.2.4. Tiempo de desintegración	13
6.2.5. Valoración del ácido acetilsalicílico	13
6.2.6. Identificación de productos de degradación por cromatografía en capa fina	13
6.2.7. Métodos de regresión lineal	14
6.2.8. Método de análisis de varianza	15
7. DESARROLLO EXPERIMENTAL	18
7.1. Estabilidad acelerada	18
7.1.1. Condiciones de trabajo	18
7.1.2. Análisis de las muestras	18
7.2. Diagramas de flujo experimental	20
7.3. Procedimiento	21
8. RESULTADOS	22
9. CONCLUSIONES	55
10. BIBLIOGRAFIA	56

1. INTRODUCCION:

En cuanto a la estabilidad del medicamento, la naturaleza química del excipiente tiene mucha importancia, debido a que existen posibilidades de que reaccionen el principio activo y excipientes. Se ha encontrado que la mayoría de las reacciones de hidrólisis son susceptibles a catálisis ácida o básica y en consecuencia, compuestos que son fácilmente hidrolizables serán más estables con excipientes neutros que con aquellos con carácter ácido o básicos. Nazaret, M. (1)., estudió la estabilidad de la aspirina con ciertos excipientes, encontrando que la estabilidad era adecuada cuando se formulaban con almidón de maíz y talco (1). Mientras que excipientes básicos como el bicarbonato de sodio o el trisilicato de magnesio aceleraban notablemente su degradación, teniendo en un año casi totalmente ácido salicílico libre, (2).

También se ha demostrado la influencia de los excipientes en la decoloración o coloración de las tabletas o grageas, mencionando en este sentido el efecto de la lactosa sobre algunos fármacos. (3)., (4).

Dentro de los excipientes más ampliamente utilizados en forma farmacéutica sólida, tenemos la lactosa, los almidones de maíz, arroz y papa, manitol, derivados celulósicos, como por ejemplo carboximetilcelulosa, y lactosa secada por aspersión.

Se han realizado estudios con estos materiales a fin de encontrar la proporción óptima en que pueden ser empleados, estabilidad, características, etc., con el objeto de elaborar productos que reúnan las características físicas, químicas, terapéuticas, y microbiológicas requeridas.

Fakouhi, T., y Asociados, estudiaron los almidones de trigo, maíz y carboximetilcelulosa, como desintegrante y encontraron que funcionan como aglutinantes y desintegrantes en una proporción no mayor del 10%, (5).

Babal, A., realizó estudios comparativos entre el almidón de maíz y de papa, encontrando que ambos materiales presentan propiedades diferentes, tanto en proceso como en producto terminado, (6).

Lachman, L., y Gensel, consideran que la lactosa secada por aspersión funciona en el proceso de fabricación de tabletas, pero tiende a ser poco estable, al almacenar el producto terminado.

Roerer, G., Shangran, estudiaron diferentes aglutinantes: celulosa microcristalina y lactosa secada por aspersión, encontrando que la primera no causa

los mismos problemas durante el almacenamiento que la lactosa, (7).

Milosovich, G., y Kwan K., estudiaron la amilosa y encontraron que es un aglutinante que reúne las propiedades físicas adecuadas para poder ser empleadas en el proceso de fabricación de tabletas por compresión directa, (8).

2. FUNDAMENTACION DEL TEMA:

2.1 Generalidades de las pruebas de estabilidad, para ácido acetilsalicílico.

La estabilidad debe de estar contemplada en todo medicamento antes de estar en contacto con el paciente, (9), (10), con lo cual se podrá estar seguro de que la dosis efectiva de los principios activos será eficaz, y no se producirán reacciones de degradación que traerían como consecuencia el peligro de formación de substancias tóxicas., (11).

Desde que una nueva formulación se propone, debe iniciarse el estudio de estabilidad, para poder determinar si los componentes de esta formulación son compatibles entre sí, y no haya producción de substancias tóxicas (11), para lo cual no basta solamente con los datos encontrados en la literatura, sino que es conveniente plantear estudios en el laboratorio que nos conduzcan verdaderamente a determinar la vida de anaquel del producto (12).

Los mecanismos de degradación de todos los componentes de los medicamentos, en forma farmacéutica sólida, son complejos y difíciles de elucidar (13,), (14), (15). Esto junto con la lentitud de descomposición en el estado sólido con respecto a las soluciones, puede explicar la pequeña cantidad de reportes sobre la cuantificación de material de descomposición en formulación de dosificación sólida. Muchos de los reportes aparecidos tienden a ser poco cuantitativos y también pocos estudios han sido detallados (13), (14).

Para evitar estos problemas de cuantificación de principio activo en formas sólidas, algunos investigadores han llevado sus estudios de producción de estabilidad cambiando a una forma líquida cuando el principio activo sufre reacciones de hidrólisis, con esto se facilita el estudio de estabilidad al aparecer rápidamente los productos de degradación del principio activo en estudio.

Korhblum y Zoglio (15), realizaron predicciones de estabilidad del ácido acetilsalicílico en el estado sólido, pero el mecanismo de descomposición en formulaciones de dosificación sólida, puede ser diferente de aquellos observados en formulaciones farmacéuticas líquidas.

La tableta de ácido acetilsalicílico, debe cumplir con los estándares indicados en los compendios oficiales; básicamente sólo necesita del principio activo y almidón (16). Esto es sólo aparente puesto que debido a diferencias que existen entre varias formulaciones, en las cuales la variación de los excipientes está en función de las necesidades y conveniencia de la fabricación (16). La variación del uso de diferentes excipientes trae como consecuencia la contra-

dicción de los reportes concernientes a diferentes grados de absorción de el ácido acetilsalicílico, (16), (17).

Hay varios parámetros que cambian sustancialmente, dependiendo de la formulación que se tenga para un fármaco en específico. En el caso del ácido acetilsalicílico, estudios generales han indicado que un incremento en el contenido de almidón, aumenta el grado de desintegración, (17).

Levy (18), observó un incremento en el grado de disolución del principio activo en una tableta de ácido acetilsalicílico con diferentes almidones. También mostró, que el grado de disolución, se incrementó con la disminución del tamaño del gránulo, y también con el aumento en la fuerza de compresión en la tableta (19), (20).

La presencia en la tableta de cualquier sustancia que incremente la solubilidad del ácido acetilsalicílico y que a su vez modifique el pH, haría que el grado de descomposición aumentara. Asimismo un incremento en la temperatura aumenta la constante de reacción de dicha hidrólisis, y por último, se incrementa la cantidad del principio activo libre (18).

La humedad tiene un lugar muy importante dentro de las consideraciones que se deben tener en la fabricación de la tableta, ya que gran número de las alteraciones en los fármacos son consecuencia de la hidrólisis (18). La hidrólisis del ácido acetilsalicílico en dosificación sólida, puede ser considerada como el avance de la película de humedad sobre las partículas de la tableta, y esto, está en función del contenido de agua, pH, y temperatura (20), (21), (22).

En ausencia de alguna sustancia en la tableta que afecte el pH del microambiente, el ácido acetilsalicílico disuelto en un medio húmedo, tendrá condiciones en las cuales, presentará una estabilidad diferente, como también, la presencia en la tableta de alguna sustancia que incremente la solubilidad del principio activo, deberá forzosamente de incrementar el grado de descomposición (23).

Byrn (14) sugiere un posible mecanismo de descomposición para la hidrólisis del ácido acetilsalicílico en el estado sólido. A elevadas temperaturas y en presencia de humedad, demostró que la reacción se lleva a cabo a través de la disolución del ácido acetilsalicílico en el vapor de agua absorbido, el cual está en contacto con la superficie de éste.

La hidrólisis del ácido acetilsalicílico, en estado sólido, ha sido estudiado en presencia y ausencia de humedad a 50 - 60°C (24); y se ha comprobado que

aumenta la rapidez de la reacción. La cinética de ésta, fué tratada en términos de reacción en solución, en la cual, el agua fué adsorbida en la superficie de la tableta. Con la cantidad de agua adsorbida se asumió que ésta era proporcional a la presión de agua (22).

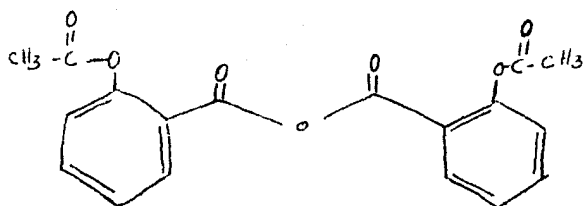
La confianza de estos estudios cinéticos es baja, debido a que estudios posteriores comprobaron la sublimación del ácido salicílico de las tabletas de aspirina cuando se recubrieron de celulosa, la cual causa errores apreciables en la medición del por ciento de descomposición (25).

Además de la degradación del principio activo, hay otros fenómenos importantes de interacción del principio activo con el excipiente, como es la formación de complejos. Si bien esto no altera el contenido químico del fármaco en sí, puede modificar su biodisponibilidad.

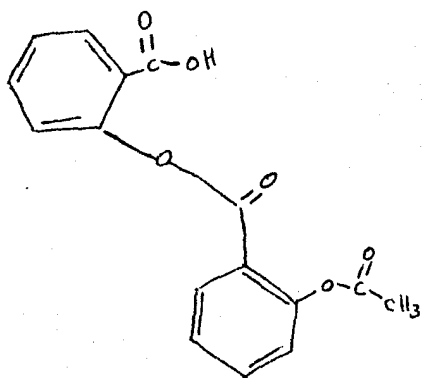
En años recientes, dos productos de descomposición salicílicos, ácido acetilsalicílico y el anhídrido de acetilsalicílico han sido detectados como impurezas dentro de las tabletas de aspirina. Este par de compuestos, han sido reportados como sustancias inmunogénicas capaces de inducir la formación de anticuerpos específicos. De acuerdo a los reportes presentados, las reacciones alérgicas de las preparaciones comerciales, se deben a estos anticuerpos específicos, causados por las impurezas del ácido acetilsalicílico y la degradación que sufre el principio activo (26).

Estudios más recientes han demostrado que la adición de agentes lubricantes como estearatos, generan productos de degradación como ácido salicílico, ácido salisalicílico y ácido acetilsalicílico, donde éstos últimos son potencialmente inmunogénicos, por lo que es importante limitar su presencia en productos formulados, fig. 1.

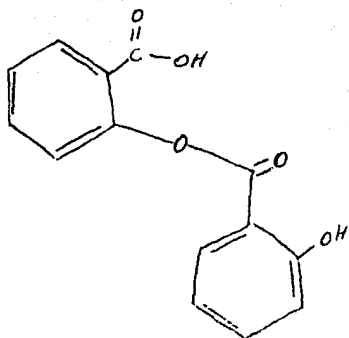
Originalmente fué considerado que los niveles pequeños de ácido salicílico en la formulación, representan un serio potencial irritante, lo deseado con respecto a los límites de la cantidad de ácido salicílico presente debe ser menor a un 3%, presente en la tableta de ácido acetilsalicílico.



Anhidrido acetilsalicílico



Acido acetilsalicílsalicílico



Acido salicílsalicílico

Fig. Nº 1.

Fórmulas desarrolladas de los productos de degradación del ácido acetilsalicílico

2.2. Características de un Agente Desintegrante.

Se conoce como agente desintegrante a toda sustancia o mezcla de sustancias adicionadas a una tableta para facilitar su desintegración; después de la administración, el ingrediente activo debe ser liberado de la tableta tan rápido como sea posible para su rápida disolución, (27).

Los materiales que sirven como agentes desintegrantes pueden ser químicamente clasificados como:

Almidones, arcillas, celulosas, alginatos y gomas:

Los principales son los almidones ya que tienen una gran afinidad por el agua y cuando se humectan, se hinchan y esto facilita la desintegración de la tableta.

2.3. Características Bioquímicas del Almidón de Maíz.

El almidón de maíz es un polisacárido que se encuentra en el endospermo del maíz.

Químicamente esta formado por alfa-amilosa y amilopectina, Fig. N° 2 y N° 3.

La alfa-amilosa esta constituido por cadenas no ramificadas, en las que todas las unidades D-glucosa se encuentran unidas mediante enlaces alfa(1-4).

Las cadenas varían en masas moleculares desde unos millares hasta quinientos mil. La alfa amilosa no es verdaderamente soluble en agua, pero forma micelas hidratadas que se identifican por el color azul cuando reaccionan con yodo.

La amilopectina esta muy ramificada, la longitud media de las ramificaciones es de 24 a 30 residuos de glucosa, dependiendo de la fuente a partir de la cual se obtiene el almidón.

Los enlaces glucosídicos del esqueleto son alfa 1-4, pero los punto de ramificación son alfa 1-6.

Los polisacáridos de longitud de cadena intermedia que se forman durante la acción de las amilasas, reciben el nombre de dextrinas.

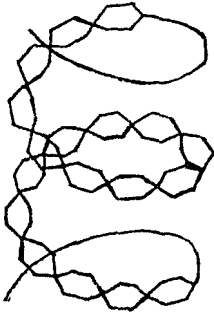


Fig. Nº 2. Enrollamiento helicoidal de la amilosa

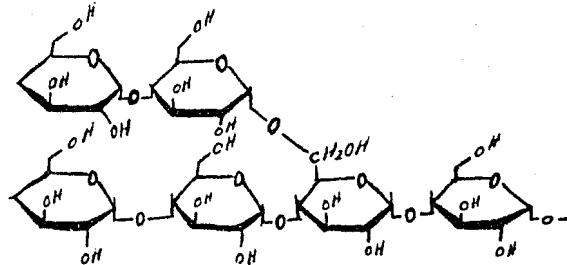


Fig. Nº 3. Amilopectina: punto de ramificación alfa-1-6.

2.4. Amaranthus paniculatus

En estudios realizados sobre *Amaranthus paniculatus* se encontró que el almidón de las semillas es muy similar al almidón de maíz y de arroz, comúnmente empleados como agentes desintegrantes.

Al moler la semilla de *Amaranthus paniculatus* se obtiene un polvo fino que según A. Contreras, contiene el 5% de almidón, 6.31% de grasas y un 14% de sustancias albuminoides, (27).

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En base a estudios realizados recientemente en la planta farmacéutica de ENEP Zaragoza, se tiene:

- 1) Una nueva formulación en tabletas planas de ácido acetilsalicílico, con un agente desintegrante nuevo (semilla de *Amaranthus peniculatus*).
- 2) Estudios de disolución in vitro que demuestran que el agente desintegrante funciona adecuadamente.
- 3) Características del proceso de tabletado por compresión directa.
- 4) Características de calidad de las tabletas; apariencia visual, textura, dimensiones, dureza, friabilidad, concentración del activo, tiempo de desintegración y velocidad de disolución in vitro.

Con base a lo anterior se plantea determinar la estabilidad de esta nueva formulación en condiciones aceleradas de temperatura, cuantificando el contenido de principio activo, productos de degradación, dureza, friabilidad, tiempo de desintegración y apariencia de las tabletas a través del tiempo contrastando estos resultados con tabletas fabricadas con almidón de maíz en las mismas condiciones de operación y parámetros químicos y físicos evaluados en la formulación problema.

Así como también es de vital importancia el empaque en el cual debe ir todo medicamento, con esto aseguramos que el fármaco va a conservar sus propiedades químicas por un tiempo determinado, cuando éste salga al mercado.

4. OBJETIVOS

Comparar las propiedades que como agente desintegrante tiene la semilla de *Amaranthus paniculatus*, frente al almidón de maíz en tabletas de ácido acetil-salicílico, elaboradas por compresión directa, mediante un estudio de estabilidad acelerada evaluando contenido de activo, productos de degradación, dureza, friabilidad, tiempo de desintegración y apariencia.

Determinar el tipo de envase más adecuado para las tabletas de ácido acetil-salicílico elaboradas con semilla de *Amaranthus paniculatus* como agente desintegrante.

Por último, determinar la vida de estantería de las tabletas en la formulación propuesta.

5. HIPOTESIS

Debido a la formación de sustancias de degradación del ácido acetilsalicílico en presencia de almidón y a sus características ya conocidas en el proceso de fabricación. Se espera que las tabletas elaboradas con semilla de *Amaranthus paniculatus* presenten una mínima proporción de sustancias de degradación del ácido acetilsalicílico y se logre mejorar dureza, iriabilidad, desintegración y contenido de principio activo con respecto a la calidad de las tabletas fabricadas con almidón de maíz.

6. MATERIAL Y METODOS

6.1. Material

6.1.1. Equipo de fabricación

Molino - webber/BROS & WHITE serie 553105
Menzclador de corazas gemelas marca LABOTRONIO
Tableteadora marca ERWEKA EKO N° 11167

6.1.2. Material de control de calidad

Aparato para medir la dureza de las tabletas, marca ERWEKA tipo TB24, N° 42918
Aparato de desintegración, marca KENET
Balanza METTLER PL 200
Espectófotometro BEKMAN Mod. 25
Aparato para medir la friabilidad, marca ERWEKA
Pipetas volumétricas (1, 5, 10 y 20 ml)
Pipetas graduadas (1, 5 y 10 ml)
Vasos de precipitado (50, 100 y 250 ml)
Matraces volumétricos (10, 50 y 100 ml)
Probetas de 50 ml
Micropipetas
Cromatofolios AL de silica gel 60 (sin indicador fluorescente) de 20 X 20 cm.

6.1.3. Materias primas

Semilla de amaranthus peniculatus
Almidón de maíz
Acido acetilsalicílico (cristal) G.F.
Lactosa G.F.
Celulosa microcristalina G.F.

6.1.4. Reactivos

Cloroformo RA
Acido Salicílico RA
Eter
Benceno
Metanol
Acido acetico glacial

6.2. Métodos

6.2.1. Dureza

En un aparato para medir la dureza, se determina la dureza de cuando menos 10 tabletas y se calcula la dureza promedio.

6.2.2. Variación de peso

Se pesan individualmente 20 tabletas enteras y se calcula el peso promedio: los pesos de cuando más de dos de ellas, pueden diferir del peso promedio en mayor cantidad de $\pm 7.5\%$ y ninguna debe diferir de dicho peso promedio en más del doble del $\pm 7.5\%$.

6.2.3. Friabilidad

Pesar con exactitud una muestra de 10 tabletas previamente limpiadas, colocar en el aparato para medir la friabilidad a 20 rpm durante cinco minutos, posteriormente se pesan, la variación de dicho peso no deberá exceder de 0.8%, con respecto al primero.

6.2.4. Tiempo de desintegración

En cada uno de los tubos de la cesta gradilla se deposita una tableta muestra, se coloca un disco y el aparato se pone en movimiento, usando como líquido de inmersión agua a $37.0^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, se determina el tiempo en que tardan las tabletas en desintegrarse.

6.2.5. Valoración del, ácido acetilsalicílico

Pesar nomenos de 20 tabletas, pulverizar a polvo fino; pesar una porción del polvo equivalente a 292 mg de ácido acetilsalicílico y transferir a un matraz volumétrico de 100 ml, adicionar 50 ml. de cloroformo, agitar hasta completa disolución, y aforar con cloroformo. Se filtra la solución a través de un papel filtro Whatman # 40; el filtrado se recibe en un matraz erlenmeyer, desechando los primeros 20 ml. Se toma una alícuota de 1.0 ml y se pasa a un matraz volumétrico de 100 ml. y aforar con cloroformo. En un espectrofotómetro se determina la absorbancia de la solución en celdas de 1 cm. de longitud a la máxima absorbancia cercana a 278 nm, usando como blanco cloroformo. Se calcula la cantidad en mg. de ácido acetilsalicílico en la porción del polvo ensayado de las tabletas, por medio de la interpolación en la gráfica estandar del ácido acetilsalicílico.

6.2.6. Identificación de productos de degradación por cromatografía en capa fina.

Preparar la muestra y el estándar en solución con cloroformo, con una concentración final de 29.2 mcg. Marcar una línea fina de 2 cm. del borde inferior de la placa cromatográfica de sílica gel, aplicar aprox. 10 mcl. de la solución problema y 10 mcl. de la solución estándar. Permitir que las manchas se sequen y desarrollar el cromatograma en un sistema de solventes consistentes en ácido acético glic-

cial; benceno; éter; metanol (18:120:60:1) hasta que el solvente alcanza una altura de 15 cm.

La placa se retira, se dejan secar al aire y se observa bajo luz ultravioleta en longitudes de onda corta (254nm). La distancia de cada mancha, desde el punto de aplicación, se mide y se registran valores aproximados de RF. Acido acetilsalicílico= 0.50
Acido salicílico = 0.57

NOTA: No se encontraron valores de RF para el anhídrido acetilsalicílico, ácido acetilsalicílico.

6.2.7. Método de regresión lineal.

En el modelo de regresión lineal simple interan dos variables, XY. Por lo general, a la variable X se le conoce como variable independiente, ya que se encuentra bajo el control del investigador, es decir, los valores de X son seleccionados por el investigador y, correspondiendo a cada valor preseleccionado de X, se obtiene uno o más valores de Y. Como consecuencia, a la otra variable Y, se le da el nombre de variable dependiente y se habla de la regresión de Y sobre X. Las siguientes son las suposiciones que fundamentan al modelo de regresión lineal simple.

1.- Se dice que los valores de la variable independiente X son fijos.

2.- La variable X se mide sin error.

3.- Para cada valor de X existe una subpoblación de valores Y. Estas subpoblaciones deben estar normalmente distribuidas.

4.- Las variancias de las subpoblaciones de Y son todas iguales

5.- Todas las medias de las subpoblaciones de Y están sobre la misma recta. Esto se conoce como suposición de linealidad.

6.- Los valores Y son estadísticamente independientes.

El método que por común se emplea para obtener la recta deseada conoce como método de los mínimos cuadrados.

Recordando, del álgebra, que la ecuación general para una recta esta dada por $y = a + bx$ donde y es un valor sobre el eje vertical, X es un valor sobre el eje horizontal, "a" es el punto donde la recta cruza al eje vertical y "b" indica la cantidad en que la recta se eleva por cada unidad de incremento en X, A "a" se le da el nombre de or

denada al origen y a "b" el de pendiente. Para trazar una recta con base en la ecuación $y = a + bx$, se necesitan los valores numéricos de las constantes a y b. Dadas estas constantes, se pueden sustituir diversos valores de X en la ecuación y obtener los correspondientes valores de y. Los puntos resultantes (X_1, Y_1) , (X_2, Y_2) y así sucesivamente pueden situarse en una gráfica. puesto que dos parejas cualesquiera de esas coordenadas determinan una recta, pueden seleccionarse dos cualesquiera, localizarse en una gráfica y unirse para obtener la recta correspondiente a la ecuación.

6.2.8. Análisis de varianza.

Se puede definir como una técnica mediante la cual la variación total presente en un conjunto de datos de distribuye en varios componentes. Con cada una de estos componentes está asociada una fuente específica de variación, de modo que en el análisis es posible averiguar la magnitud de las contribuciones de cada una de estas fuentes a la variación total. Pudiendo seguirse el siguiente formato:

1.- Modelo. El modelo consistirá en una representación simbólica de un valor típico tomado de los datos que se están analizando.

2.- Suposiciones. Se especificarán las suposiciones que fundamentan el modelo.

3.- Hipótesis. Se indicaron las hipótesis que pueden probarse bajo el modelo.

4.- Cálculos. Se explicarán los cálculos aritméticos necesarios

5.- Tabla de ANDEVA. Los resultados de los cálculos aritméticos se resumirán en una tabla que permitirán una averiguación rápida y conveniente de los resultados.

6.- Se tomará una decisión estadística por lo que toca a si debe rechazarse o no una hipótesis nula.

ANALISIS ESTADISTICO DE LOS PARAMETROS FISICOS EVALUADOS EN LA PRUEBA DE ESTABILIDAD ACELERADA.

El modelo general es:

$$Y_{ijkl} = + E_i + A_j + M_k + T_l + AE_{ij} + EM_{il} + ET_{il} + AM_{jk} + AT_{jl} + MT_{kl} + \frac{EAM_{ijk} + AET_{ijl} + EMT_{ikl} + AMT_{jkl} + AEMT_{ijki}}{\text{Error}}$$

= Medida poblacional

i, j, k, l = niveles de los factores evaluados

E = Envases

A = Almidones

M = Meses

T = Temperaturas

AE = Interacción almidón - envases

EM = Interacción envase - mes

ET = Interacción envase - temperatura

AM = Interacción almidón - mes

AT = Interacción almidón - temperatura

MT = Interacción mes - temperatura

Error = Error experimental (el resto de las interacciones como son más escasas y poco comunes de evaluar se les considera error)

NOTA: En el análisis estadístico se elimina el 3er mes debido a que en este mes solo se evaluó las dos primeras temperaturas que son 35° y 45°C.

TABLA DE ANALISIS DE VARIANZA.

F.V.	g.l.	SUMA DE CUADRADOS	MEDIA CUADRATICA	F calculada
E_i	1	$\frac{\textcircled{1} Y_{i...}^2}{12} = \frac{Y_{...}^2 \textcircled{2}}{24}$	$SC_{f.v.}/g.l$	$MC_{f.v.}/MC_e$
A_j	1	$\textcircled{3} \frac{Y_{.j..}^2}{12} - \textcircled{2}$		
M_k	1	$\textcircled{4} \frac{Y_{..k.}^2}{12} - \textcircled{2}$		
EA_{ij}	1	$\textcircled{6} \frac{Y_{ij..}^2}{6} - \textcircled{1} - \textcircled{3} + \textcircled{2}$		
EM_{ik}	1	$\textcircled{7} \frac{Y_{i.k.}^2}{6} - \textcircled{1} - \textcircled{4} + \textcircled{2}$		

ET_{il}	2	$\textcircled{8} \frac{Y_{i...l}^2}{4} - \textcircled{1} - \textcircled{5} + \textcircled{2}$
T_l	2	$\textcircled{5} \frac{Y_{...l}^2}{8} - \textcircled{2}$
AM_{jk}	1	$\textcircled{9} \frac{Y_{.jk.}^2}{6} - \textcircled{3} - \textcircled{4} + \textcircled{2}$
AT_{ji}	2	$\textcircled{10} \frac{Y_{.j.l}}{4} - \textcircled{3} - \textcircled{5} + \textcircled{2}$
MT_{kl}	2	$\textcircled{11} \frac{Y_{..kl}^2}{4} - \textcircled{4} - \textcircled{5} + \textcircled{2}$
Error	9	Diferencia
Total	23	$Y_{ijkl}^2 - \frac{Y_{...}^2}{24}$

NOTA: Para identificar facilmente, las ecuaciones estan ordenadas con números encerrados por círculos, esto facilita la identificación de las ecuaciones que se repiten en cada caso.

7. DESARROLLO EXPERIMENTAL

7.1. Estabilidad Acelerada

7.1.1. Condiciones de trabajo

1. Número de lotes evaluados, dos lotes fabricados en diferentes días con la misma formulación
2. Empaque tipo A.- Envase de vidrio
B.- Envase de plástico
3. Temperaturas 35, 45, 60°C.

7.1.2. Análisis de las muestras

1. Determinación a realizar:

Físicas: dureza, desintegración, friabilidad, apariencia y variación de peso.

Químicas: Cuantificación de activo y productos de degradación

2. Tiempo durante el cual será realizado el estudio, 90 días
3. Número de muestras a analizar, dos por lote y tipo de envase
4. Número de tabletas por envase, 25 tabletas.

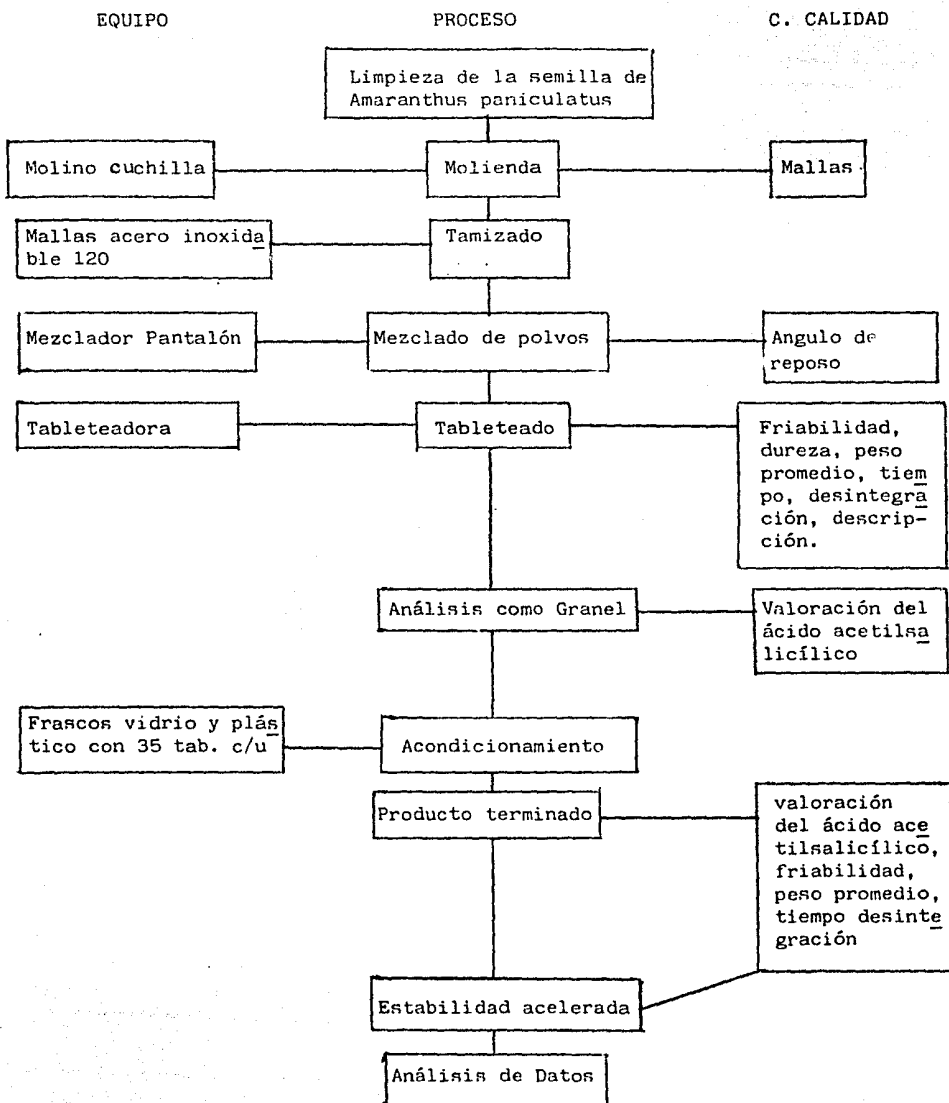
FORMULACIONES ESTABLECIDAS.

a) Acido acetilsalicílico Cristal (45%).....	292 mg.
Celulosa Microcristalina (10%).....	65 mg.
Lactosa (40%).....	260 mg.
Amaranthus paniculatus (5%).....	33 mg.

FORMULACION REFERENCIA.

b) Acido acetilsalicílico Cristal (45%).....	292 mg.
Celulosa Microcristalina (10%).....	65 mg.
Lactosa (40%).....	260 mg.
Almidón de Maíz (5%).....	33 mg.

7.2. DIAGRAMAS DE FLUJO EXPERIMENTAL.



7.3 Procedimiento

Para poder emplear la semilla de *Amaranthus paniculatus*, después de molerla fué necesario realizar una malleo y tratar de separar en lo mayor posible la cascarilla de la misma, que dificultaba el proceso de compresión de las tabletas. Por esta razón se trabajó con el polvo de la semilla de la malla # 120 que proporcionó un tamaño de partícula adecuado y una mayor proporción de separación que permitió una buena compresión durante el proceso de tableteado.

Los dos lotes se mezclaron en un mezclador de corazas gemelas modelo labotronio durante 5 minutos a 20 rpm y fueron comprimidos en una tableteadora Erweka AR 400 ajustando a una fuerza de compresión de 9 ± 1 kg, para los dos lotes, para dar un peso de $650 \pm 6.5\%$ mg/tableta.

Durante el proceso de compresión se aplicaron las pruebas de dureza, friabilidad y variación de peso; con el fin de llevar un control sobre las tabletas.

Finalmente se aplicó la prueba de desintegración para determinar la funcionalidad de los desintegrantes, empleando el aparato de desintegración Kenet pat-53847.

El acondicionamiento de los dos lotes en sus respectivos envases se les dió la siguiente clasificación:

1-A. Para las tabletas de almidón de maíz acondicionadas en frasco de vidrio transparente.

2-A. Para las tabletas de almidón de maíz acondicionadas en frasco de plástico blanco.

1-B. Para las tabletas de *Amaranthus paniculatus* acondicionadas en frasco de vidrio transparente.

2-B. para las tabletas de *Amaranthus paniculatus* acondicionadas en frascos de plástico blanco.

El material de empaque cumple con las normas establecidas por la USP XX.

8. RESULTADOS

Determinación de la Curva Estándar para el ácido acetilsalicílico

(X)	(Y)
Concentración (mcg)	Absorbancia (278nm)
10	0.070
20	0.090
40	0.250
60	0.448
80	0.588

Sometiendo la curva a regresión lineal para obtener la mejor recta de ajuste y así poder interpolar los valores obtenidos en los análisis realizados a través de la experimentación, por lo tanto se tiene:

Ordenada al origen (a):- 0.0397

Pendiente (b) : 0.0078

r^2 : 0.9873

r : 0.9936

Ecuación de ajuste para la recta: $y = 0.0078x - 0.0397$

Parejas para obtener la recta ajustada: (10.0, 0.070) y (80.0, 0.588)

Todos los cálculos para a, b y r^2 , fueron hechos en una calculadora TI, programable 57, sin embargo las ecuaciones mas comunes para estos cálculos son:

$$a = \bar{y} - b\bar{x}, \quad b = \frac{\overline{xy} - n\bar{x}\bar{y}}{\overline{x^2} - n\bar{x}^2}, \quad r^2 = \frac{b^2 \sum x_i^2 - (\sum x_i)^2/n}{\sum y_i^2 - (\sum y_i)^2/n}$$

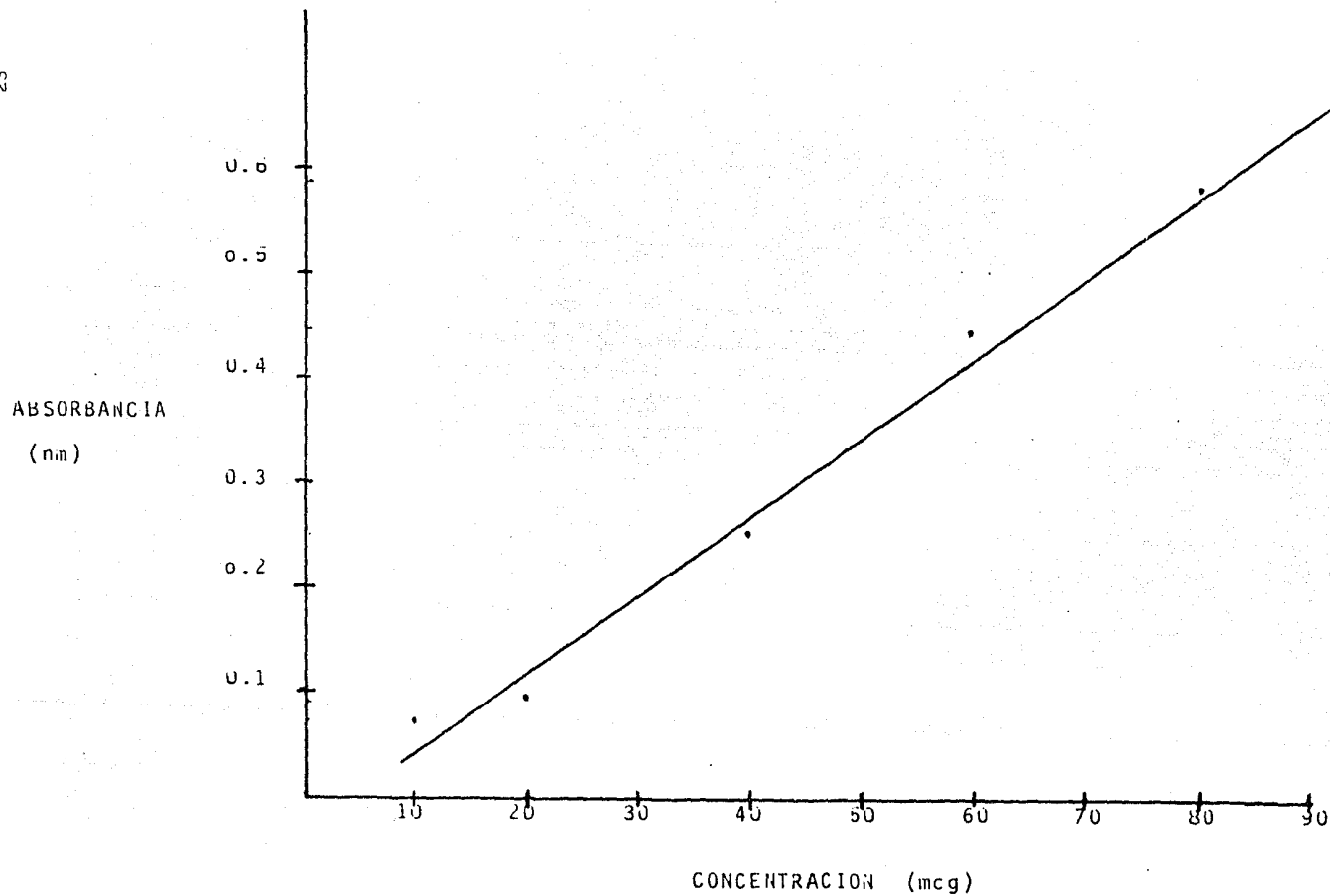


FIGURA N° 4

CURVA ESTANDAR PARA TABLETAS DE ACIDO ACETIL SALICILICO

NOTAS.

La concentración en la formulación propuesta es de 292 mg \pm de ácido acetil salicílico con una variación permisible del \pm 10% de acuerdo a la USPXX.

Debido a problemas en la fabricación el contenido del ácido acetilsalicílico dió un contenido de farmaco inicial de 318.90 mg/tableta, que representaría el 9.2% de exceso de ácido acetilsalicílico, considerando que es un lote experimental para evaluar dos diferentes agentes desintegrantes, no se pensó en reprocesar el lote para obtener un 100% del ácido acetilsalicílico.

La diferencia en el número de datos en las diferentes tablas se debe a que se siguió un calendario de muestreo y que hubo la necesidad de eliminar algunos datos que se salían de los límites establecidos. También se hace mención que en la temperatura más elevada el análisis es más corto debido a que la degradación es más rápida y por lo tanto más número de muestras en menor tiempo.

Valores obtenidos del factor de correlación para determinar el orden de la reacción en la temperatura más alta (60°C).

Criterio: La gráfica que tenga el valor de r^2 más cercano a 1, representa el orden de la reacción.

Envase	Vidrio		Plástico	
	Amaranthus paniculatus	Almidón de maíz	Amaranthus paniculatus	Almidón de maíz
Orden de la reacción				
Cero orden	0.9999	0.9979	0.9999	0.9999
Primer orden	0.9609	0.9985	0.9972	0.9970

Debido a los valores de r^2 más cercanos a 1 para una reacción de orden cero, los cálculos para determinar la estabilidad de las tabletas de ácido acetilsalicílico se manejan como una reacción de orden cero.

Ecuaciones representativas para la reacción de orden cero.

$$C - C_0 = -KT$$

C_0 = Concentración inicial de fármaco

$$\frac{C_0 - C}{2} = -KT_{1/2}$$

C = Concentración del fármaco a cualquier tiempo

$$T_{1/2} = \frac{C_0}{2K}$$

K = Constante de degradación expresada a 25°C

$$T_{90\%} = \frac{0.1 C_0}{K}$$

$T_{1/2}$ = Tiempo de vida media

$T_{90\%}$ = Tiempo en el que la concentración del fármaco es el 90% del valor inicial.

ASPIRINA TABLETAS : Resultado analítico sobre muestras expuestas a estabilidad acelerada
 AGENTE DESINTEGRANTE : *Amaranthus paniculatus*
 ENVASE : Vidrio
 TEMPERATURAS : 35°C, 45°C, 60°C
 CONTENIDO DEL FARMACO INICIAL : 318.90 Mg/ tableta

	35°C	45°C	60°C
Contenido a un mes Mg/tableta	317.45, 316.88 316.22 Contenido medio 316.85	313.80, 314.20 314.40, 315.20 313.10 Contenido medio 314.14	280.24, 295.09 285.80, 286.40 288.14 Contenido medio 287.17
Contenido a dos meses Mg/tableta	314.96, 315.60 315.30, 314.83 313.36 Contenido medio 314.81	293.70, 294.25 293.75, 295.00 293.30 Contenido medio 306.86	254.00, 266.75 259.25, 262.14 258.40 Contenido medio 259.40
Contenido a tres meses Mg/tableta	311.93, 313.90 313.47, 312.68 311.82 Contenido medio 312.76	299.60, 299.80 300.70, 301.70 302.60 Contenido medio 300.88	◊

TABLA I. Resultados obtenidos de la cuantificación del ácido acetilsalicílico, a través del período de estabilidad acelerada.

DETERMINACION DEL ORDEN DE LA REACCION

ASPIRINA TABLETAS

AGENTE DESINTEGRANTE : *Amaranthus paniculatus*

ENVASE : Vidrio

TEMPERATURAS: 35°		45°		60°	
TIEMPO (DIAS)	CONCENTRACION (%)	TIEMPO (DIAS)	CONCENTRACION (%)	TIEMPO (DIAS)	CONCENTRACION (%)
0	109.20	0	109.20	0	109.20
15	108.90	15	108.90	15	104.20
30	108.50	30	107.15	30	99.40
45	108.20	45	106.15	45	94.60
60	107.80	60	105.09	60	89.80
75	107.40	75	104.00		
90	107.11	90	103.04		

$b = -0.0237$

$a = 109.22$

$r^2 = 0.9983$

$r = 0.9991$

$b = -0.0689$

$a = 109.21$

$r^2 = 0.9998$

$r = 0.9999$

$b = -0.3227$

$a = 109.12$

$r^2 = 0.9999$

$r = 1.0000$

DETERMINACION DE LA CONSTANTE DE DEGRADACION (K) A 25°C

T°C	T°K	1/T°K	K	lnK
35	308.00	0.0032	0.0237	- 3.7423
45	318.00	0.0031	0.0689	- 2.6751
60	333.00	0.0030	0.3227	- 1.1310

NOTA: $k = -b$

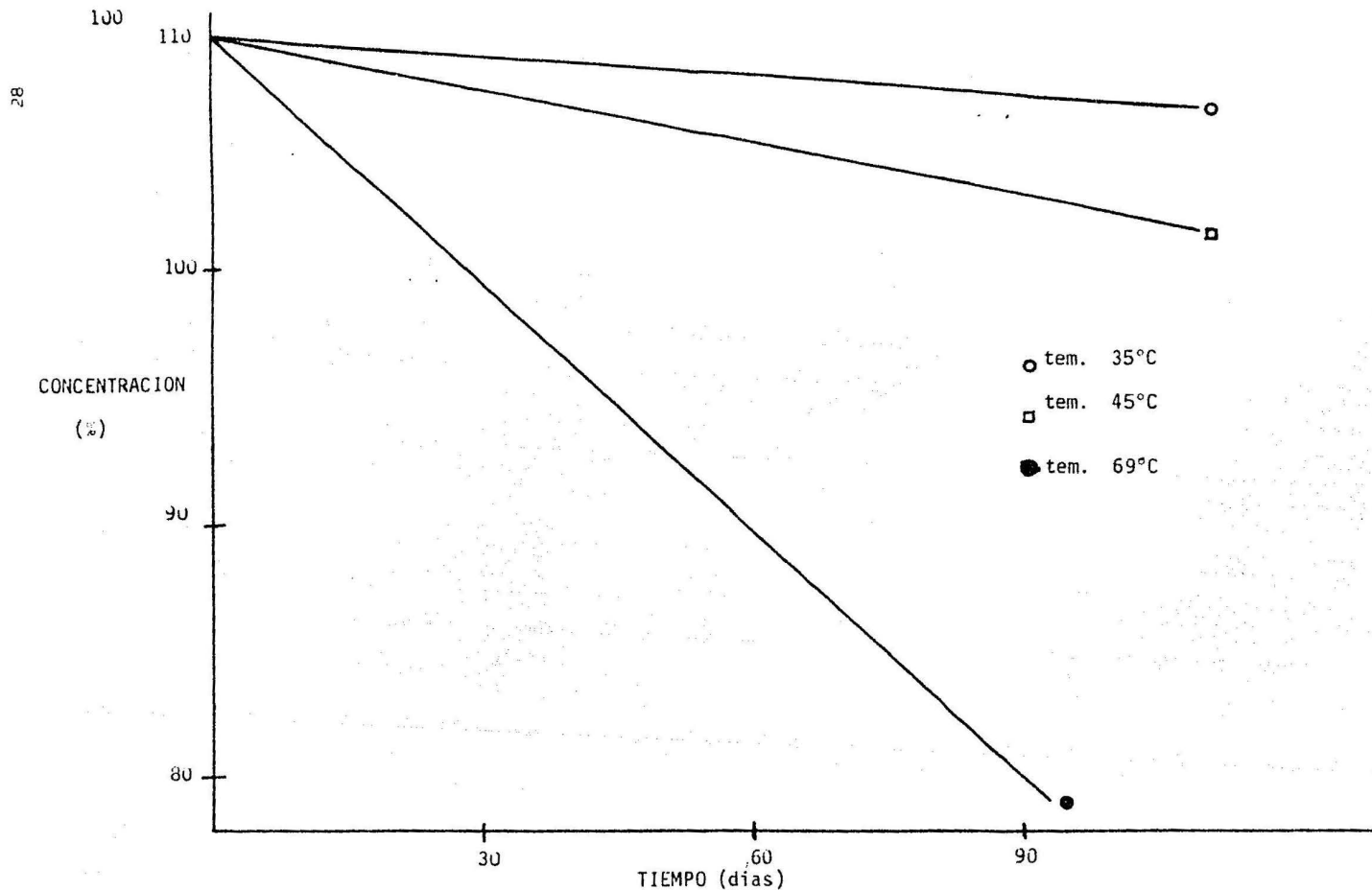


FIGURA N° 5

DETERMINACION DE LAS CONSTANTES K PARA LAS DIFERENTES TEMPERATURAS
 TABLETAS DE ACIDO ACETIL SALICILICO
 AGENTE DESINTEGRANTE : AMARANTHUS PANICULATUS ENVASE VIDRIO

2. ASPIRINA TABLETAS : Resultado analítico sobre muestras expuestas a estabilidad acelerada
 AGENTE DESINTEGRANTE : Amaranthus paniculatus
 ENVASE : Plástico
 TEMPERATURAS : 35°C, 45°C, 60°C
 CONTENIDO DEL FARMACO INICIAL : 318.90 Mg/tableta

	35°C	45°C	60°C
Contenido a un mes Mg/tableta	317.30, 317.05 317.63 Contenido medio 317.34	314.18, 313.20 312.55, 312.23 314.00 Contenido medio 313.23	286.50, 287.18 288.60, 286.32 287.10 Contenido medio 287.14
Contenido a dos me ses Mg/tableta	315.00, 316.40 314.30, 315.74 314.20 Contenido medio 315.13	307.82, 307.77 306.46, 307.90 308.15 Contenido medio 307.6	266.05, 264.35 265.25, 264.30 265.40 Contenido medio 265.07
Contenido a tres - meses Mg/tableta	314.10, 313.12 312.35, 312.58 314.00 Contenido medio 313.23	300.80, 302.30 300.65, 301.90 303.50 Contenido medio 301.93	

TABLA II. Resultados obtenidos de la cuantificación del ácido acetilsalicílico, a través del periodo de estabili-
 dad acelerada.

DETERMINACION DEL ORDEN DE LA REACCION

ASPIRINA TEBLETAS

AGENTE DESINTEGRANTE : *Amaranthus paniculatus*

ENVASE : Plástico

TEMPERATURAS: 35°		45°		60°	
TIEMPO (DIAS)	CONCENTRACION (%)	TIEMPO (DIAS)	CONCENTRACION (%)	TIEMPO (DIAS)	CONCENTRACION (%)
0	109.20	0	109.20	0	108.40
15	108.80	15	108.20	15	103.80
30	108.56	30	107.27	30	99.40
45	108.20	45	106.20	45	94.80
60	107.92	60	105.34	60	90.20
75	107.60	75	104.40		
90	107.20	90	103.40		

$$b = -0.0215$$

$$a = 109.18$$

$$r^2 = 0.9971$$

$$r = 0.9986$$

$$b = -0.0641$$

$$a = 109.17$$

$$r^2 = 0.9996$$

$$r = 0.9998$$

$$b = -0.3027$$

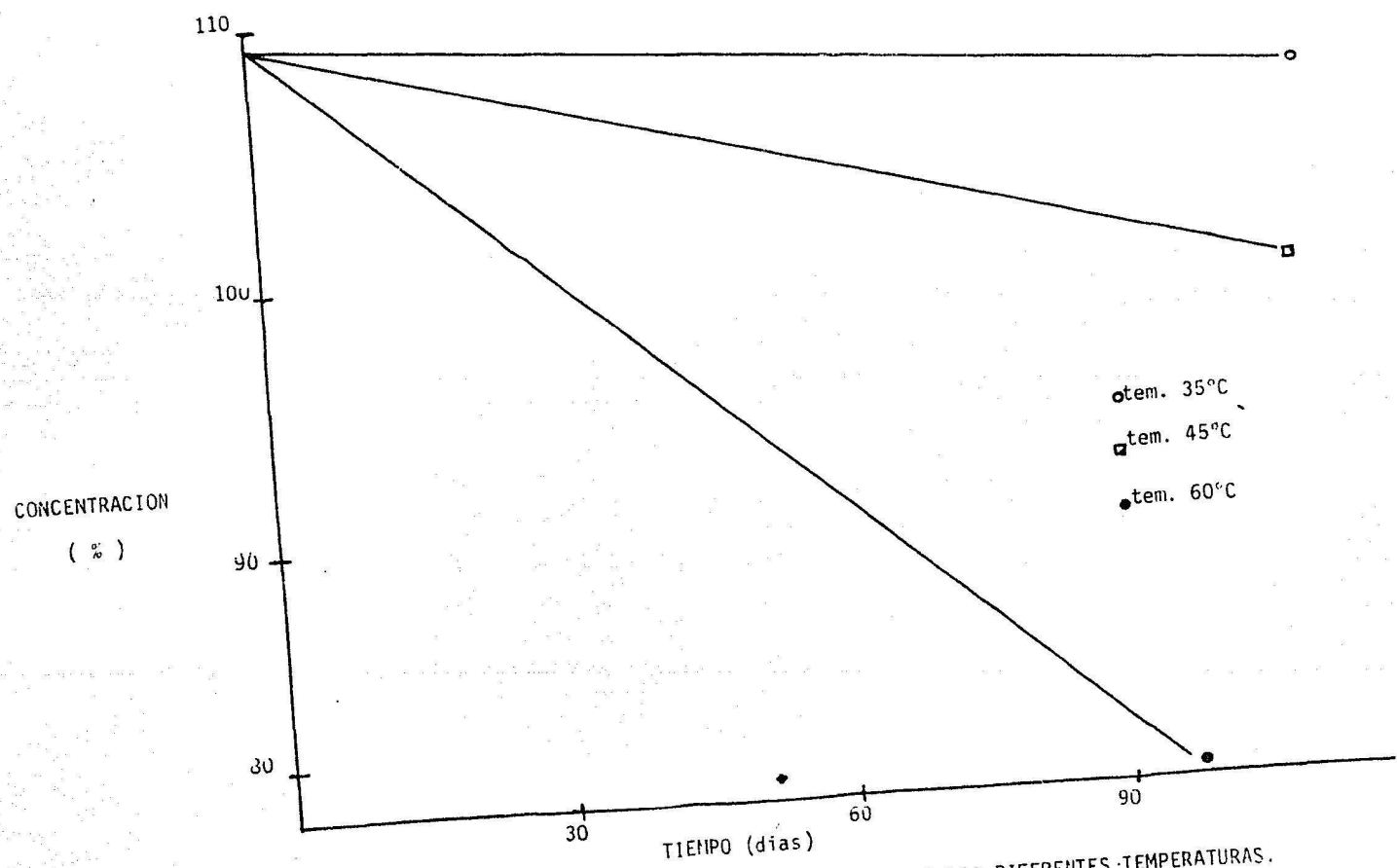
$$a = 108.40$$

$$r^2 = 0.9999$$

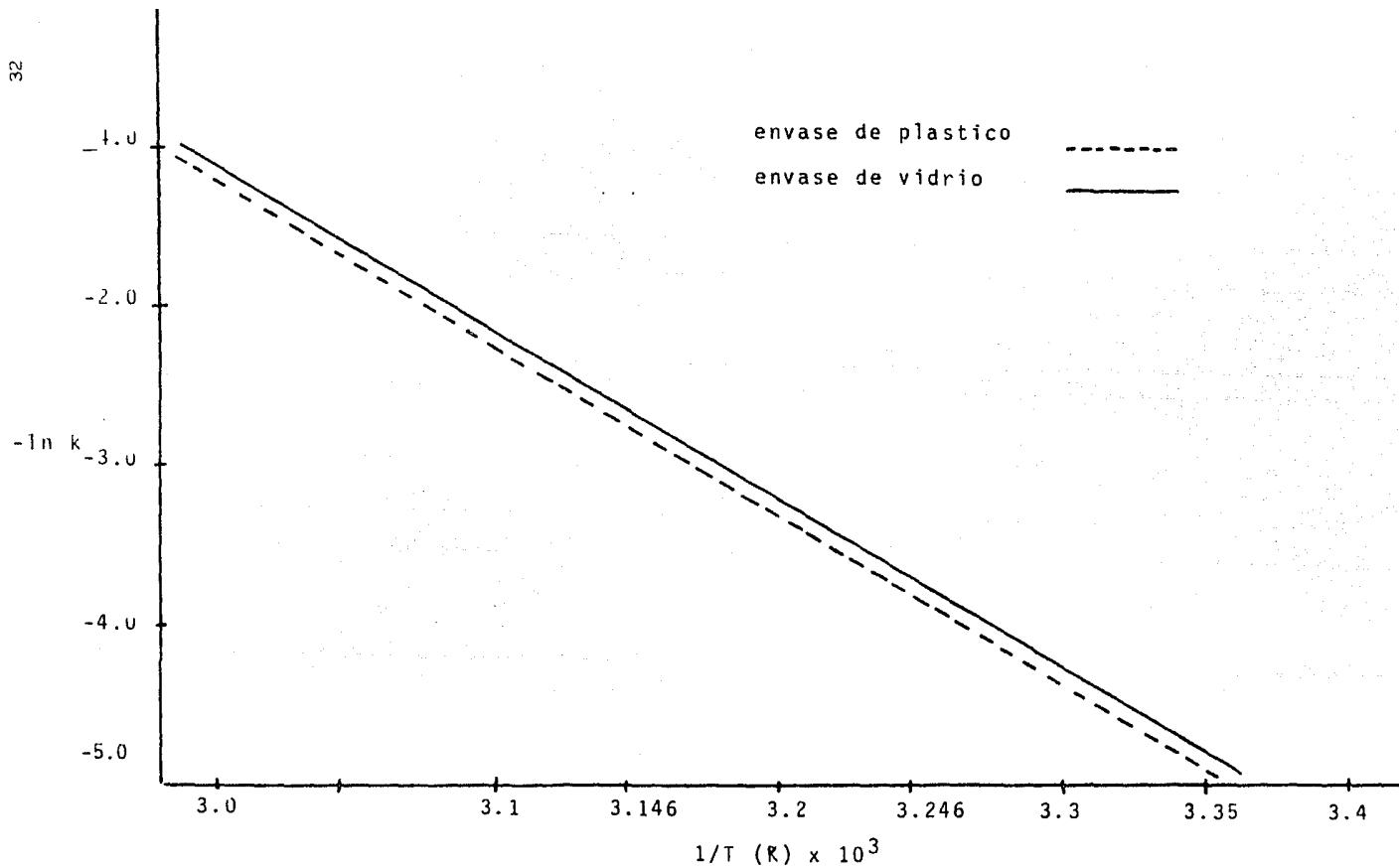
$$r = 1.0000$$

DETERMINACION DE LA CONSTANTE DE DEGRADACION (K) A 25°C

T°C	T°K	1/T°K	K	lnK
35	308.0	0.0032	0.0215	- 3.8397
45	318.0	0.0031	0.0641	- 2.7473
60	333.0	0.0030	0.3027	- 1.1950



GRAFICA N° 6 DETERMINACION DE LAS CONSTANTES K PARA LAS DIFERENTES TEMPERATURAS.
TABLETAS DE ACIDO ACETIL SALICILICO
AGENTE DESINTEGRANTE: AMARANTHUS PANICULATUS ENVASE PLASTICO



GRAFICA N° 7

DETERMINACION DE LA CONSTANTE A 25°C. PARA ASPIRINA TABLETAS

AGENTE DESINTEGRANTE : AMARANTHUS PANICULATUS

Agente Desintegrante : Amaranthus paniculatus

Envase : Vidrio

$$K_{25} = 8.2297 \times 10^{-3}/\text{días}$$

Para una ecuación de cero orden

$$T_{90} = \frac{0.1 (D)_0}{K_0}$$

$$T_{1/2} = \frac{0.5 (D)_0}{K_0}$$

$$T_{90} = \frac{0.1 (109.2)}{8.2297 \times 10^{-3}/\text{días}} = 1326,9 \text{ días}$$

$$\text{años} = \frac{1326,9 \text{ días}}{365 \text{ días}} = 3.63 \text{ años}$$

$$T_{1/2} = \frac{0.5 (109.20)}{8.2297 \times 10^{-3}/\text{días}} = \frac{54.6}{8.2297 \times 10^{-3}/\text{días}} = 6634,5 \text{ días}$$

$$\text{años} = \frac{6634,5 \text{ días}}{365 \text{ días}} = 18.17 \text{ años}$$

tiempo para llegar al 90% de su potencia.

$$1326,9 \text{ días} = 3.63 \text{ años}$$

tiempo para llegar al 50% de su potencia

$$6634,5 \text{ días} = 18.17 \text{ años}$$

Agente Desintegrante : Amaranthus paniculatus

Envase : Plástico

$$K_{25} = 7.4465 \times 10^{-3} / \text{días}$$

Para una ecuación de cero orden

$$T_{90} = \frac{0.1 (D)_0}{K_0}$$

$$T_{\frac{1}{2}} = \frac{0.5 (D)_0}{K_0}$$

$$T_{90} = \frac{0.1 (109.20)}{7.4465 \times 10^{-3}} / \text{días} = \frac{10.92}{7.4465 \times 10^{-3}} / \text{días} = 1466.4 \text{ días}$$

$$\text{años} = \frac{1466.4 \text{ días}}{365 \text{ días}} = 4.017 \text{ años}$$

$$T_{\frac{1}{2}} = \frac{0.5 (109.20)}{7.4465 \times 10^{-3}} / \text{días} = \frac{54.6}{7.4465 \times 10^{-3}} / \text{días} = 7332.3 \text{ días}$$

$$\text{años} = \frac{7332.3 \text{ días}}{365 \text{ días}} = 20.08 \text{ años}$$

tiempo para llegar al 90% de su potencia.

$$1466.4 \text{ días} = 4.017 \text{ años}$$

tiempo para llegar al 50% de su potencia

$$7332.3 \text{ días} = 20.08 \text{ años}$$

ASPIRINA TABLETAS : Resultado analítico sobre muestras expuestas a envejecimiento acelerado
 AGENTE DESINTEGRANTE : Almidón de maíz
 ENVASE : Vidrio
 TEMPERATURAS : 35°C, 45°C, 60°C
 CONTENIDO DEL FARMACO INICIAL : 318.90 Mg/tableta

	35°C	45°C	60°C
Contenido a un mes Mg/tableta	317.50, 315.90 316.88 Contenido medio 316.76	316.90, 316.32 316.42, 317.21 315.80 Contenido medio 316.53	292.56, 291.90 290.88, 293.67 295.68 Contenido medio 292.94
Contenido a dos meses Mg/tableta	314.39, 316.68 314.85, 331.74 313.64 Contenido medio 314.66	315.60, 314.44 314.45, 313.06 313.18 Contenido medio 314.14	262.52, 264.16 267.60, 265.80 265.80 Contenido medio 265.05
Contenido a tres meses Mg/tableta	313.08, 312.40 312.64, 311.70 312.85 Contenido medio 312.53	310,38, 311.80 312.62, 312.10 311.80 Contenido medio 311.74	

TABLA III. Resultados obtenidos de la cuantificación del ácido acetilsalicílico, a través del período de estabilidad acelerada.

DETERMINACION DEL ORDEN DE LA REACCION

ASPIRINA TABLETAS

AGENTE DESINTEGRANTE : Almidón de maíz

ENVASE : Vidrio

TEMPERATURAS: 35°		45°		60°	
TIEMPO (DIAS)	CONCENTRACION (%)	TIEMPO (DIAS)	CONCENTRACION (%)	TIEMPO (DIAS)	CONCENTRACION (%)
0	109.4	0	109.40	0	109.20
15	109.0	15	109.00	15	106.00
30	108.48	30	108.40	30	100.60
45	108.20	45	108.00	45	96.40
60	107.76	60	107.57	60	92.00
75	107.40	75	107.00		
90	107.03	90	106.76		

$$b = -0.0263$$

$$a = 109.36$$

$$r^2 = 0.9969$$

$$r = 0.9985$$

$$b = -0.0304$$

$$a = 109.38$$

$$r^2 = 0.9941$$

$$r = 0.9971$$

$$b = -0.2933$$

$$a = 109.64$$

$$r^2 = 0.9957$$

$$r = 0.9979$$

DETERMINACION DE LA CONSTANTE DE DEGRADACION A 25°C

T°C	T°K	1/T°K	K	lnK
35	308.00	0.0032	0.0263	- 3.6382
45	318.00	0.0031	0.0304	- 3.4933
60	333.00	0.0030	0.2933	- 1.2266

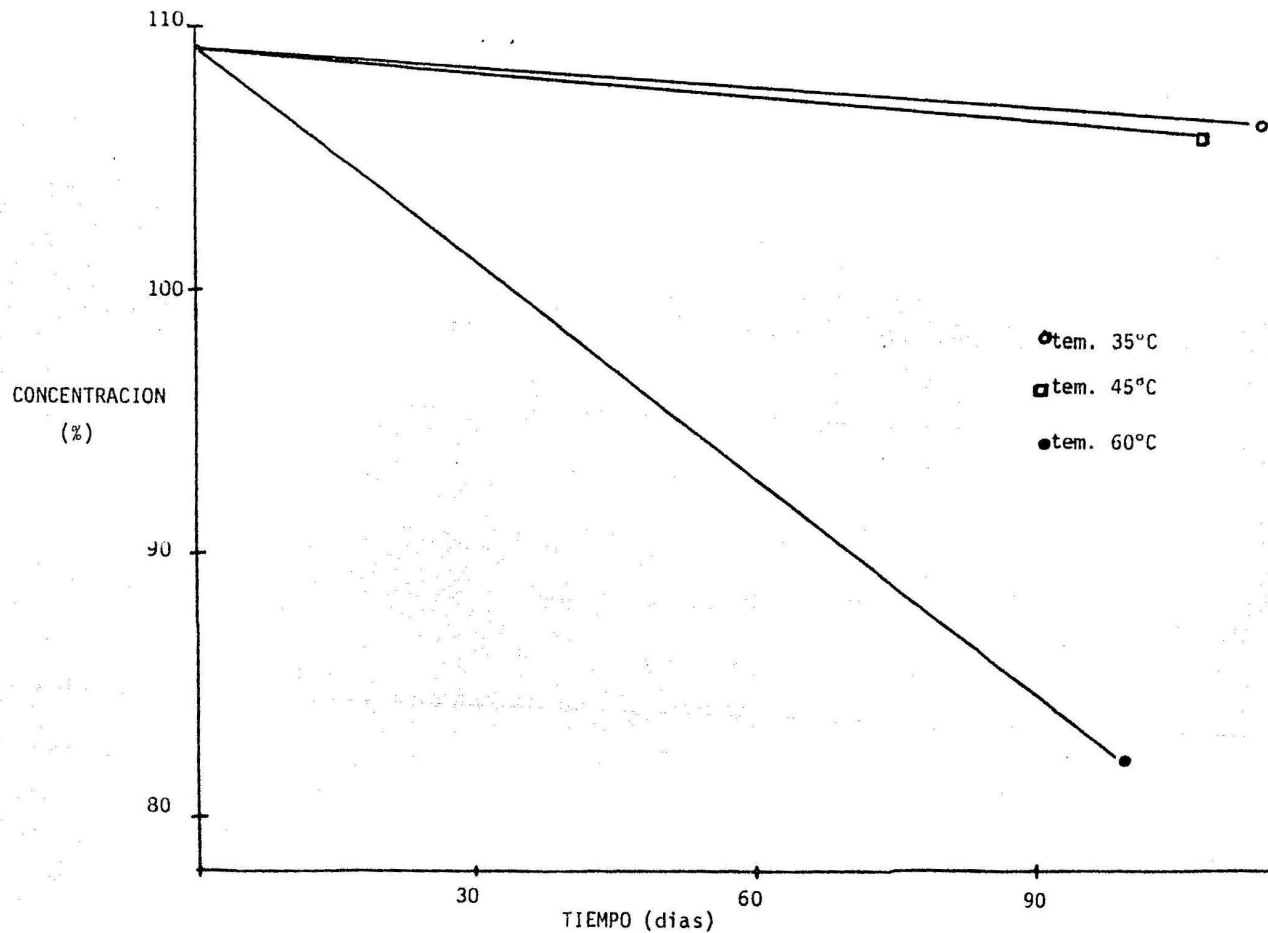


FIGURA N° 8 DETERMINACION DE LAS CONSTANTES K PARA LAS DIFERENTES TEMPERATURAS
TABLETAS DE ACIDO ACETIL SALICILICO

AGENTE DESINTEGRANTE · ALMIDON DE MAIZ

ENVASE VIDRIO

ASPIRINA TABLETAS : Resultado analítico sobre muestras expuestas a estabilidad acelerada.
 AGENTE DESINTEGRANTE : Almidón de maíz
 ENVASE : Plástico
 TEMPERATURAS : 35°C, 45°C, 60°C
 CONTENIDO DEL FARMADO INICIAL : 318.90 Mg/tableta

	35°C	45°C	60°C
Contenido a un mes	316.68, 316.79 316.57	314.12, 312.19 313.45, 313.19 312.20	294.70, 294.80 293.80, 295.72 293.30
Mg/tabletas	Contenido medio 316.68	Contenido medio 313.03	Contenido medio 294.46
Contenido a dos meses.	313.93, 314.88 314.70, 313.79 315.00	308.04, 306.19 307.06, 307.55 307.00	270.08, 269.66 270.48, 271.03 269.45
Mg/tabletas	Contenido medio 314.46	Contenido medio 307.16	Contenido medio 270.04
Contenido a tres - meses	312.65, 311.08 311.38, 313.15 313.09	301.20, 303.30 300.40, 300.15 301.05	
Mg/tabletas	Contenido medio 312.27	Contenido medio 301.23	

TABLA IV. Resultados obtenidos de la cuantificación del ácido acetilsalicílico, a través del período de estabilidad acelerada.

DETERMINACION DEL ORDEN DE LA REACCION

ASPIRINA TABLETAS

AGENTE DESINTEGRANTE : Almidón de Maíz

ENVASE : Plástico

TEMPERATURAS: 35°		45°		60°	
TIEMPO (DIAS)	CONCENTRACION (%)	TIEMPO (DIAS)	CONCENTRACION (%)	TIEMPO (DIAS)	CONCENTRACION (%)
0	109.21	0	109.21	0	109.21
15	108.50	15	108.00	15	105.00
30	108.45	30	107.19	30	100.84
45	107.75	45	106.10	45	96.50
60	107.69	60	105.17	60	92.48
75	107.00	75	104.20		
90	106.50	90	103.16		

$b = -0.0283$

$a = 109.14$

$r^2 = 0.9692$

$r = 0.9845$

$b = -0.0661$

$a = 109.25$

$r^2 = 0.9989$

$r = 0.9994$

$b = .0.2797$

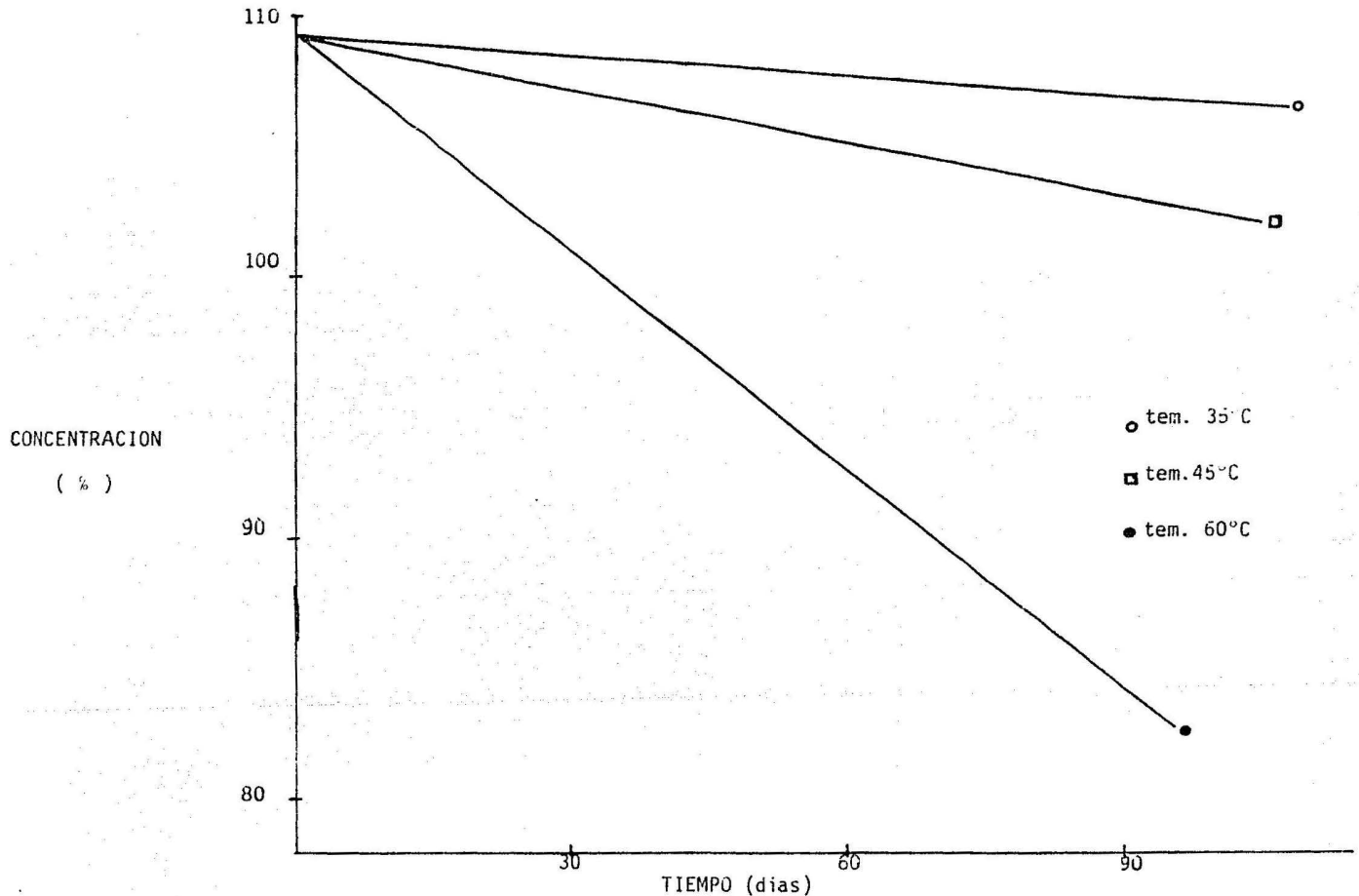
$a = 109.19$

$r^2 = 0.9999$

$r = 0.9999$

DETERMINACION DE LA CONSTANTE DE DEGRADACION (K) A 25°C

T°C	T°K	1/T°K	K	lnk
35	308	0.0032	0.0283	- 3.5649
45	318	0.0031	0.0661	- 2.7166
60	333	0.0030	0.2797	- 1.2740

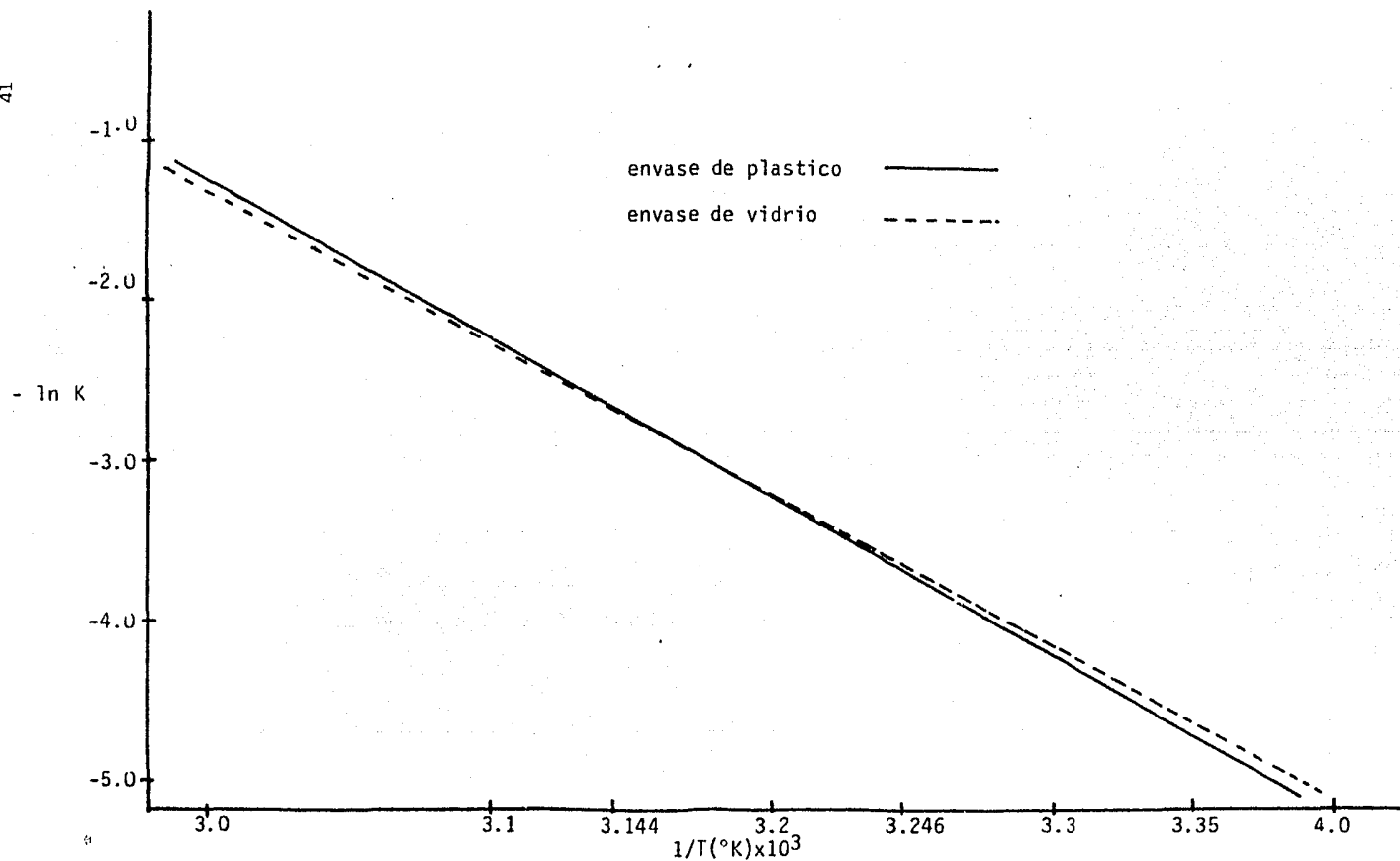


GRAFICA N° 9

DETERMINACION DE LAS CONSTANTES K PARA LAS DIFERENTES TEMPERATURAS
TABLETAS DE ACIDO ACETIL SALICILICO

AGENTE DESINTEGRANTE: ALMIDON DE MAIZ

ENVASE: PLASTICO



GRABICA N^o 10 DETERMINACION DE LA CONSTANTE K A 25°C PARA ASPIRINA TABLETAS

AGENTE DESINTEGRANTE: ALMIDON DE MAIZ

ENVASE : PLASTICO Y VIDRIO

Agente Desintegrante : Almidón de maíz

Envase : Vidrio

$$K_{25} = 9.095 \times 10^{-3} / \text{días}$$

Para una ecuación de cero orden.

$$T_{90} = \frac{0.1 (D)_0}{K_0} \quad (D)_0 = \text{concentración inicial en \%}$$

$$T_{\frac{1}{2}} = \frac{0.5 (D)_0}{K_0} \quad K_0 = \text{constante de velocidad a } 25^{\circ}\text{C} - \text{concentración/tiempo}$$

$$T_{90} = \frac{0.1 (109.20)}{9.095 \times 10^{-3} / \text{días}} = \frac{10.92}{9.095 \times 10^{-3}} = 1200,65 \text{ días}$$

$$\text{años} = \frac{1200,65 \text{ días}}{365 \text{ días}} = \underline{3,289 \text{ años}}$$

$$T_{\frac{1}{2}} = \frac{0.5 (109.20)}{9.095 \times 10^{-3} / \text{días}} = \frac{54.6 \text{ mg.}}{9.095 \times 10^{-3} \text{ mg/días}} = 6003,3 \text{ días}$$

$$\text{años} = \frac{6003,3 \text{ días}}{365 \text{ días}} = \underline{16.44 \text{ años}}$$

tiempo para llegar al 90% de su potencia

$$1200,65 \text{ días} = 3.29 \text{ años}$$

tiempo para llegar al 50% de su potencia

$$6003,3 \text{ días} = 16.44 \text{ años.}$$

Agente Desintegrante : Almidón de maíz

Envase : Plástico

$$K_{25} = -9.6577 \times 10^{-3}$$

Para una ecuación de cero orden.

$$T_{90} = \frac{0.1 (D)_0}{K_0}$$

$$T_{\frac{1}{2}} = \frac{0.5 (D)}{K_0}$$

$$T_{90} = \frac{0.1 (109.20)}{9.6577 \times 10^{-3}} / \text{días} = \frac{10.92}{9.6577 \times 10^{-3}} = 1130,7 \text{ días}$$

$$\text{años} = \frac{1130.7 \text{ días}}{365 \text{ días}} = 3.0978 \text{ años}$$

$$T_{\frac{1}{2}} = \frac{0.5 (109.20)}{9.6577 \times 10^{-3}} / \text{días} = \frac{54.6}{9.6577 \times 10^{-3}} / \text{días} = 5653,52 \text{ días}$$

$$\text{años} = \frac{5653,52 \text{ días}}{365 \text{ días}} = 15.48 \text{ años}$$

tiempo para llegar al 90% de su potencia

$$1130.7 \text{ días} = 3.098 \text{ años}$$

tiempo para llegar al 50% de su potencia

$$5653.52 \text{ días} = 15.48 \text{ años.}$$

ENVASE VIDRIO

	Peso Promedio	Friabilidad	Desintegración	Peso Promedio	Friabilidad	Desintegración	
DESINTEGRANTE	ALMIDON DE MAIZ			AMARANTHUS PANICULATUS			
TEMP.	MESES	MG.	%	SEGUNDOS	MG.	%	SEGUNDOS
30°	1	658.00	0.68	12.00	657.25	1.07	53.75
	2	656.00	0.89	12.62	660.28	1.20	45.26
	3	653.00	0.73	16.00	653.80	1.00	53.00
45°	1	654.00	0.46	20.50	654.00	0.48	60.00
	2	659.00	0.75	26.00	660.28	0.834	59.57
	3	660.00	0.49	18.00	652.00	1.17	65.40
60°	1	660.00	0.50	18.34	654.00	0.97	61.40
	2	658.00	0.78	26.40	658.70	0.93	60.15
	3						

* **NOTA:** Los tiempos de desintegración se tomaron con un cronómetro electrónico es por eso que aparecen hasta milésimas de segundos.

TABLA V . Resultados de las pruebas físicas de los dos lotes de tabletas de ácido acetilsalicílico sometidos a estabilidad acelerada con envase de vidrio.

ENVASE PLASTICO

45

Peso Promedio Friabilidad Desintegración Peso Promedio Friabilidad Desintegración

DESINTEGRANTE

ALMIDON DE MAIZ

AMARANTHUS PANICULATUS

TEMP.	MESES	MG.	%	SEGUNDOS	MG.	%	SEGUNDOS
30°	1	651.66	1.45	12.33	652.50	0.72	36.66
	2	653.45	0.682	13.00	654.20	0.485	42.66
	3	652.66	0.786	12.60	659.00	0.49	47.40
45°	1	653.00	1.22	21.00	654.80	0.375	50.00
	2	658.50	0.658	15.33	650.80	0.51	62.71
	3	662.50	0.676	13.75	665.70	0.9175	66.25
60°	1	657.00	1.04	21.12	661.00	0.789	39.50
	2	660.00	0.645	16.33	660.00	0.77	66.30

* NOTA: Los tiempos de desintegración se tomaron con un cronómetro electrónico es por eso que aparecen hasta milésimas de segundos.

TABLA VI. Resultados de las pruebas físicas de los dos lotes de tabletas de ácido acetilsalicílico sometidos a estabilidad acelerada con envase de plástico.

ANALISIS DE VARIANZA PARA PESO DE TABLETAS

F.V.	g.l	S.C.	MC	F calculada	F tablas Alfa = 0.05
E_i	1	21.281	21.281	2.648	
A_j	1	0.026	0.026	0.003	
M_k	1	20.166	20.166	2.51	
T_l	2	51.486	25.743	3.2	
EA_{ij}	1	0.0004	0.0004	0.00005	
EM_{ik}	1	2.682	2.682	0.33	
ET_{il}	2	46.945	23.4725	2.92	4.26
AM_{jk}	1	0.021	0.021	0.003	
AT_{jl}	2	6.136	3.608	0.45	
MT_{kl}	2	5.575	2.7855	0.346	
Error	9	72.3036	8.0343		
Total	23	226.623			

DISCUSION PARA LOS RESULTADOS OBTENIDOS PARA LA PRUEBA DE PESO PROMEDIO DE LOS DOS LOTES DE TABLETAS DE ASPIRINA.

El análisis de varianza para peso promedio de los dos lotes no se encontró ningún efecto estadísticamente significativo, por lo que se puede considerar que los dos lotes experimentales sometidos a estabilidad acelerada conservan en forma adecuada sus propiedades con respecto al peso de las tabletas y es por éso que no fué posible detectar alguna diferencia entre el *Amaranthus paniculatus* y el almidón de maíz en el transcurso de la estabilidad.

Decisión. Si el valor calculado de F es mayor que el valor de F de tablas, existe efecto estadísticamente significativo sobre el parametro que se esta sometiendo a análisis de varianza.

ANÁLISIS DE VARIANZA PARA FRIABILIDAD DE LAS TABLETAS

F.V.	g.l	SC	MC	F calculada	F tablas alfa=0.05
E_i	1	0.0204166	0.0204166	0.4777	
A_j	1	6.20167×10^{-4}	6.20167×10^{-4}	0.014	
M_k	1	0.052266	0.052266	1.22	
T_l	2	0.121036	0.060518	1.414	
EA_{ij}	1	0.656704	0.656704	15.34*	5.12
EM_{ik}	1	0.274776	0.274776	6.42**	5.12
ET_{il}	2	0.020236	0.010118	0.236	
AM_{jk}	1	0.024704	0.024704	0.577	
AT_{jl}	2	0.055240	0.027620	0.645	
MT_{kl}	2	0.016475	0.008237	0.192	
Error	9	0.385240	0.042810		
Total	23	1.627767			

NOTA: *,** efectos significativos en el análisis realizado

Análisis de la interacción Envase-Mes para los dos almidones en estudio

Cálculos. Almidón de maíz: $\bar{Y}_{1.1} = \frac{5.35}{6} = 0.892\%$

$\bar{Y}_{1.2} = \frac{4.405}{6} = 0.734\%$

Cálculos. Amaranthus paniculatus:

$\bar{Y}_{2.1} = \frac{4.904}{6} = 0.817\%$

$\bar{Y}_{2.2} = \frac{4.729}{6} = 0.788\%$

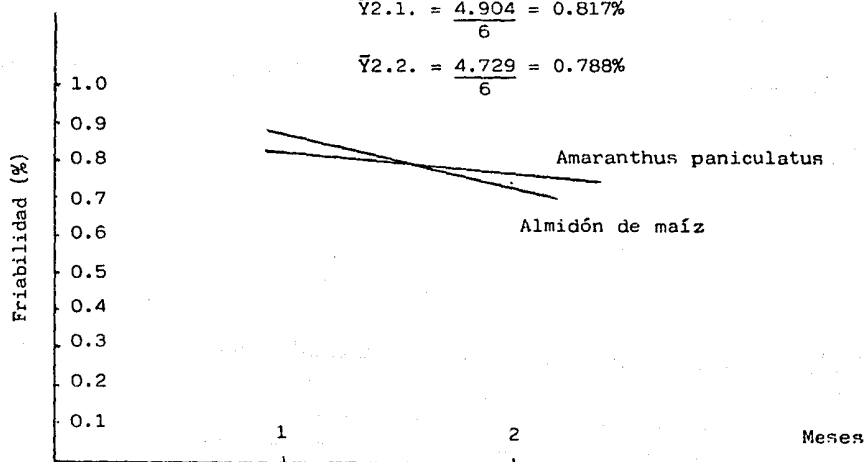


FIGURA Nº 11. Interacción del efecto envase mes de los dos agentes desintegrantes.

DISCUSION DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN LA PRUEBA DE FRIABILIDAD DE LAS TABLETAS. EFECTO ENVASE - MES.

El análisis estadístico demostró que existe una interacción envase-mes con respecto la friabilidad de las tabletas. Como se puede observar en la figura N° 11 el efecto del tiempo a la desintegración de las tabletas permanece en forma casi constante para el *Amaranthus paniculatus* mientras que para el almidón de maíz la disminución es más marcada al paso del tiempo.

Esté efecto repercute en una mayor estabilidad de las tabletas de *Amaranthus paniculatus* como su friabilidad se mantiene casi constante a través del tiempo, permite que el manejo de estas sea más fácil, evitando la ruptura y desgaste de las tabletas durante su manejo.

Análisis de la interacción Envase-almidón.

Cálculos. Envase de plástico: $\bar{Y}_{11..} = \frac{5.695}{6} = 0.949\%$

$\bar{Y}_{12..} = \frac{3.649}{6} = 0.608\%$

Cálculos. Envase de vidrio: $\bar{Y}_{21..} = \frac{4.06}{6} = 0.677\%$

$\bar{Y}_{22..} = \frac{5.98}{6} = 0.99\%$

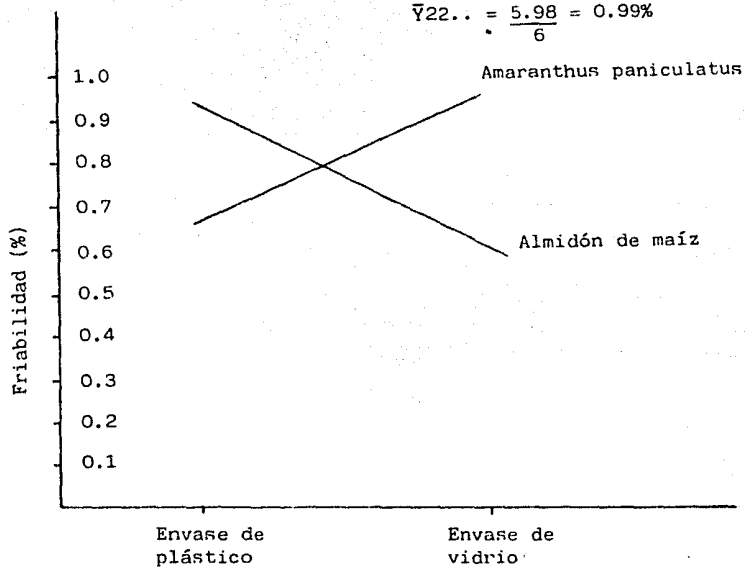


FIGURA N° 12. Interacción del efecto envase-almidón de los dos lotes en estudio.

DISCUSION DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN LA PRUEBA DE FRIABILIDAD DE LAS TABLETAS. EFECTO ENVASE - ALMIDON.

La relación que demuestran los dos almidones con sus diferentes envases se puede notar en la figura N° 12. La interacción existente del comportamiento de los dos almidones en envases de vidrio y plástico, demuestra que para el *Amaranthus paniculatus* el envase de plástico es más adecuado por presentar un menor porcentaje de friabilidad que para el envase de vidrio. No siendo así para el almidón de maíz que presenta efectos totalmente opuestos.

ANALISIS DE VARIANZA PARA DESINTEGRACION DE LAS TABLETAS

F.V.	g.1	SC	MC	F calculada	F tablas alfa=0.05
E_i	1	145.287604	145.287604	3.26	
A_j	1	7455.022504	7455.022504	167.17*	5.12
M_k	1	65.769704	65.769704	1.47	
T_l	2	590.569225	295.2846125	6.62**	4.26
EA_{ij}	1	27.200107	27.200107	0.61	
EM_{ik}	1	41.89634	41.89634	0.94	
ET_{il}	2	2.350262	1.175131	0.026	
AM_{jk}	1	39.912607	39.912607	0.89	
AT_{il}	2	30.996562	15.4982935	0.35	
MT_{kl}	2	56.565862	28.282931	0.63	
Error	9	401.366586	44.59628733		
Total	23	8856.937863			

NOTA: *,** Efectos significativos en el análisis realizado.

Análisis del efecto de los dos almidones estudiados con respecto a la desintegración.

Cálculos. *Amaranthus paniculatus*: $\bar{Y}.1.. = \frac{Y.1...}{12} = 17.90 \text{ seg}$

Cálculos. Almidón de maíz: $\bar{Y}.2.. = \frac{Y.2...}{12} = 53.16 \text{ seg}$

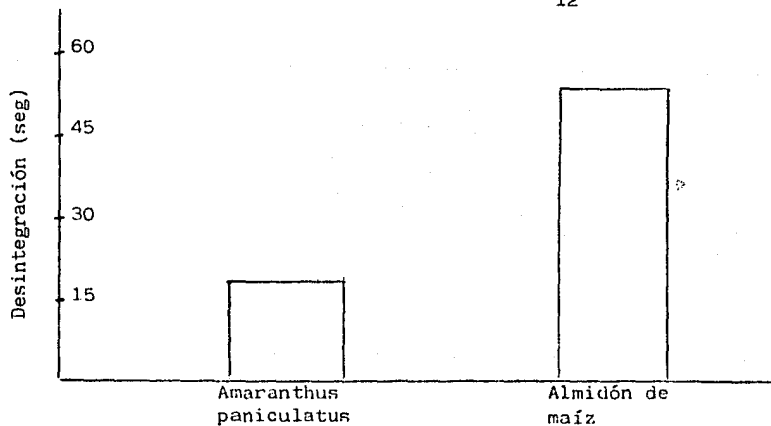


FIGURA N° 13. Aspecto del efecto de la desintegración en los dos almidones estudiados.

DISCUSION DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN LA PRUEBA DE DESINTEGRACION DE LAS TABLETAS. EFECTO DESINTEGRACION - ALMIDON.

Se encontró que existe un efecto estadísticamente significativo en el análisis desintegración-envase, notándose fácilmente en la figura N° 13 que el tiempo de desintegración del *Amaranthus paniculatus*, es considerablemente más corto que para el almidón de maíz, sin embargo no podemos excluir el almidón como un buen agente desintegrante, ya que este también presenta un buen tiempo de desintegración. Sino que esta diferencia se hizo exclusivamente con el *Amaranthus paniculatus*.

Análisis del efecto de la temperatura en el tiempo de desintegración de los dos agentes desintegrantes.

Cálculos: Almidón de maíz $\bar{Y}...1 = \frac{Y...1}{8} = 28.53 \text{ seg}$
 $\bar{Y}...2 = \frac{Y...2}{8} = 39.39 \text{ seg}$
 $\bar{Y}...3 = \frac{Y...3}{8} = 38.70 \text{ seg}$
 Amaranthus paniculatus $\bar{Y}...1 = \frac{Y...1}{8} = 15.45 \text{ seg}$
 $\bar{Y}...2 = \frac{Y...2}{8} = 20.70 \text{ seg}$
 $\bar{Y}...3 = \frac{Y...3}{8} = 20.80 \text{ seg}$

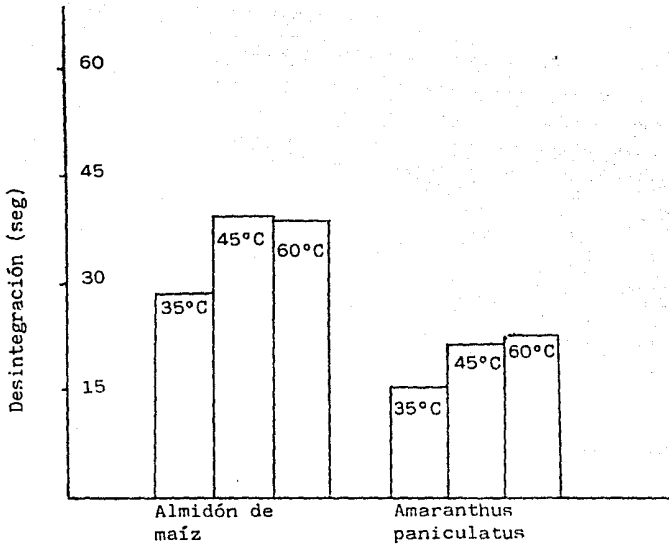


FIGURA N° 14. Relación comparativa del efecto de la temperatura en los dos agentes desintegrantes

DISCUSION DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN LA PRUEBA DE DESINTEGRACION DE LAS TABLETAS. EFECTO DESINTEGRACION - TEMPERATURA.

Se encontró un efecto estadísticamente significativo en el análisis desintegración-temperatura, para los dos agentes desintegrantes como se puede observar en la figura N° 14 encontramos de nuevo que el *Amaranthus paniculatus* presenta un menor tiempo de desintegración a las diferentes temperaturas a las cuales fueron sometidas los dos lotes de tabletas. También es notorio el efecto que ejerce la temperatura en los dos agentes desintegrantes, ya que ambos presentan el mismo comportamiento.

9. CONCLUSIONES:

El estudio de la estabilidad acelerada de Acido acetilsalicílico en dos lotes experimentales nos llevan a las siguiente conclusiones:

1) No se encontró diferencia significativa en la variación de peso de los dos lotes experimentales.

2) El *Amaranthus paniculatus*, presenta una menor porcentaje de friabilidad, tiene un menor de desintegración y presenta una mayor estabilidad química.

3) Los productos de degradación de los dos lotes no fueron significativos.

4) El envase ideal para las tabletas de ácido acetilsalicílico cuando se emplea *amaranthus paniculatus* es el de plástico.

Por lo tanto se comprueba que el *Amaranthus paniculatus* funciona como un mejor agente desintegrante frente al almidón de maíz en tabletas de ácido acetilsalicílico.

- 1.- Nazareth, M. J. Pharm. Sci. 60: 608 (1961)
- 2.- Bandelin, F., Am. Pharm. Ass. 19:152 (1958)
- 3.- Hammett, L. Physical Organic Chemistry, Mac Graw Hill, New York, (1940)
- 4.- Cartensen, J. J. Pharm Sci. 53, 1050 (1964)
- 5.- Fakouhi, T. J. Pharm, Sci. 52, 7 (1963)
- 6.- Braunley, C. J. Pharm Sci. 51, 452 (1964)
- 7.- Reirer, G. J. Pharm Sci. 55, 5 (1966)
- 8.- Kwan, M. J. Pharm Sci. 55, 3 (1966)
- 9.- Lachman, L. J. Pharm Sci. 54, 1519 (1965)
- 10.- Valadez, M. Revista de la asociación farmacéutica Mexicana. N° 19 (1970)
- 11.- Garret, T. Pharm Sci. 51, 35 (1962)
- 12.- Cartensen, J. J. Pharm Sci. 63, 1 (1974)
- 13.- Cartensen, J. J. Pharm Sci. 64, 37 (1975)
- 14.- Byrn, J. J. Pharm Sci. 65, 1 (1976)
- 15.- Karnblum, E. J. Pharm Sci. 56, 1569 (1976)
- 16.- Higuchi, T. J. Pharm Sci. 43, 685 (1954)
- 17.- Levy, G. J. Pharm Sci. 56, 1045 (1967)
- 18.- Lachman, L. J. Pharm Assoc. 49, 213 (1960)
- 19.- Nelson, K. J. Pharm Sci. 63, 755 (1974)
- 20.- Goodhart, F. J. Pharm Sci. 66, 510 (1977)
- 21.- Garret, T. Adv. Pharm Sci. 2, 1 (1976)
- 22.- Hienstand, E. J. Pharm Sci. 66, 510 (1977)
- 23.- Lesson, A. J. Am. Pharm. Assoc. 47, 330 (1958)
- 24.- Reepmeyer, K.L. Pharm Sci. 66, 1157 (1979)
- 25.- Reporte en Revista mexicana de Ciencias farmacéuticas, 11, 2 (1980)
- 26.- Nazaret, M. J. Pharm Sci. 60,608 (1961)
- 27.- Contreras, A. Estudio Preliminar de la semilla de *Amaranthus paniculatus* tesis profesional, 1984. ENEP Zaragoza, UNAM 1984.
- 28.- Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos, 4ed. México, 1974.
- 29.- U.S Pharmacopoeia. National Formulary XX 15 Ed. USA. 1980

- 30.- Remington's, Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, 16 th. Ed., USA 1980
- 31.- Clarke, E. Isolation and Identificación of Drugs. The Pharmaceutical Press. Great. Britain. 1969
- 32.- Connors, K., et, al Chemical Stability of Pharmaceuticals. John Wiley & Sons, Washintong, D. C. (1978)
- 33.- Sbarbati, N. Estabilidad de medicamentos. ed. El Ateneo México, D. F., (1975)
- 34.- Tootill, J. J. Pharm. Pharmacol, 13 Sept. (1961)
- 35.- ShanG.-Ying P. J. Pharm. Sci. 73,657 (1984)
- 36.- Daniels, W. Bioestadística, ed. Limusa México, D.F., (1979)