



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA**  
UNIDAD XOCHIMILCO. División de Ciencias Biológicas y de la Salud

Formato SS-T

**SOLICITUD DE TÉRMINO DE SERVICIO SOCIAL**

Mtra. María Elena Contreras Garfias  
Directora de la División de Ciencias Biológicas y de la Salud  
PRESENTE

Por este medio le informo del término del Servicio Social, cuyos datos son los siguientes :

Fecha de Recepción	Día	Mes	Año	Fecha de Aprobación	Día	Mes	Año
	25	11	2021				

**Datos del Alumno**

Nombre : Chavez Ortiz Kimberly Maricel

Matrícula : 2143024026      Licenciatura : Química Farmacéutica Biológica

Domicilio : Calle geografía 125 Col. Las Palmas

Teléfono : 5556475641      Celular : 5538057271

Correo Electrónico : kc033131@gmail.com      CURP : CAOK961102MMCHRM04

**Datos del Proyecto**

Nombre del Proyecto : Evaluación mediante perfiles de liberación de comprimidos conteniendo ácido acetilsalicílico, con la ingesta regular de bebidas alcohólicas.

Lugar donde se realizó el Servicio Social : Laboratorio de Farmacotecnia N-110, de la Universidad Autónoma Metropolitana

Dependencia : Xochimilco

Entidad Federativa : Distrito Federal

Municipio : Coyoacán      Localidad : Villa Quietud

Fecha de Inicio	Día	Mes	Año	Fecha de Término	Día	Mes	Año
	4	6	2018		4	12	2018

**PARA SER LLENADO POR LOS ASESORES**

Sector: 4.- Social (Urbano o Rural)      Tipo: 3.- Interno de Campo

Orientación: 10.- Otros

**FIRMAS**

*Luz María Melgoza C.*  
Luz María Melgoza Contreras (19683)

Asesor Interno  
Nombre, firma y No. Económico

*Kimberly*

Kimberly Maricel Chávez Ortiz

Alumno  
Nombre, firma

Asesor Externo  
Nombre, firma y No. Económico

*Felipe*

Felipe Mendoza Pérez

Vo. Bo. de la Comisión  
Nombre y firma de la persona que autoriza

Ciudad de México a 19 de Noviembre del 2021

Mtra. María Elena Contreras Garfías  
Directora de la División de CBS  
P r e s e n t e

Por medio de la presente me permito comunicar a usted que la alumna Chávez Ortiz Kimberly Maricel con matrícula 2143024026, cumplió su servicio social del 4 de junio del 2018 al 4 de diciembre del 2018, trabajando en el proyecto “Evaluación mediante perfiles de liberación de comprimidos conteniendo ácido acetilsalicílico, con la ingesta regular de bebidas alcohólicas.” Proyecto realizado en el Laboratorio de Farmacotecnia N-110, de la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco, cubriendo un total de 1040 horas.

Atentamente

Luz María Melgoza C.

---

Asesor interno  
Dra. Luz María Melgoza Contreras  
Profesor Investigador  
No. económico 19683

No. de páginas: 76

**Lugar de realización:** Laboratorio de Farmacotecnia N-110, de la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco

**Prácticas realizadas en:** UIDIS N-110

**Proyecto genérico:** Evaluación de productos relacionados con la salud.

**Contiene:**

- |  |   |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Fotografías         | <input checked="" type="checkbox"/> Ilustraciones |
| <input checked="" type="checkbox"/> Gráficas | <input type="checkbox"/> Mapas                    |
| <input checked="" type="checkbox"/> Tablas   | <input type="checkbox"/> Diagramas                |
| <input type="checkbox"/> Trípticos           |   |

**Vo.Bo. Asesor:** Luz María Melgoza C.

**Fecha liberación texto completo:** 20211122

**NOTA:** La versión digital de este reporte, solo podrá ser consultada en cualquier Unidad académica de la Universidad, incluyendo a Rectoría General



**UNIVERSIDAD AUTONOMA METROPOLITANA  
UNIDAD XOCHIMILCO**  
División de Ciencias Biológicas y de la Salud

**Departamento de Sistemas Biológicos**

**Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica**

Evaluación mediante perfiles de liberación de comprimidos  
conteniendo ácido acetilsalicílico, con la ingesta regular de bebidas  
alcohólicas.

Chavez Ortiz, Kimberly Maricel

2143024026

**Asesores**

Interno: Melgoza Contreras, Luz María

**22 de Noviembre de 2021**

Sistemas Biológicos  
Química Farmacéutica Biológica

Evaluación mediante perfiles de liberación de comprimidos conteniendo ácido acetilsalicílico, con la ingesta regular de bebidas alcohólicas.

Chavez Ortiz, Kimberly Maricel 2143024026

Interno: Melgoza Contreras, Luz María

22 de Noviembre de 2021

76

Laboratorio de Farmacotecnia N-110, de la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco

Evaluación de productos relacionados con la salud.

X

X

X

20211122



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA UNIDAD XOCHIMILCO**

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS

LICENCIATURA DE QUÍMICA FARMACEUTICA BIOLÓGICA

**PROYECTO GENÉRICO:** EVALUACIÓN DE PRODUCTOS RELACIONADOS  
CON LA SALUD

**ETAPA:** DESARROLLO DE MÉTODOS Y TÉCNICAS ANALÍTICAS PARA EL  
CONTROL FÍSICO, QUÍMICO, BIOLÓGICO Y/O MICROBIOLÓGICO DE  
PRODUCTOS RELACIONADOS CON LA SALUD

**TÍTULO DEL INFORME:** EVALUACIÓN MEDIANTE PERFILES DE LIBERACIÓN  
DE COMPRIMIDOS CONTENIENDO ÁCIDO ACETILSALICÍLICO, CON LA  
INGESTA REGULAR DE BEBIDAS ALCOHÓLICAS

**ASESOR INTERNO:** <sup>Luiz María Melgoza C.</sup> LUZ MARIA MELGOZA CONTRERAS (19683)

**NOMBRE DEL ALUMNO:** CHAVEZ ORTIZ KIMBERLY MARICEL

**MATRÍCULA:** 2143024026

**LUGAR DE REALIZACIÓN DEL PROYECTO:** LABORATORIO DE  
FARMACOTECNIA(N-110). EDIFICIO N

**FECHA DE INICIO:** 04/06/2018

**FECHA DE TÉRMINO:** 04/12/2018

# ÍNDICE

TEMA	PAG
<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	1
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	3
2.1 General.....	3
2.2 Específicos. ....	3
<b>3. MARCO TEÓRICO</b> .....	4
3.1 <b>ÁCIDO ACETILSALICÍLICO</b> .....	4
3.1.1 Estructura química.....	4
3.1.2 Propiedades físicas.....	5
3.1.3 Síntesis.....	5
3.1.4 Mecanismo de acción .....	6
3.1.5 Farmacocinética .....	8
3.2 <b>CONTROL DE CALIDAD</b> .....	9
3.2.1 Etapas de comprobación de calidad .....	9
3.2.2 MGA 0299. Uniformidad de dosis.....	10
3.2.2.1 <i>Variación de masa</i> .....	11
3.2.2.2 <i>Uniformidad de contenido</i> .....	11
3.2.3 MGA 1051. Dureza .....	11
3.2.4 MGA 1041. Friabilidad .....	12
3.2.5 MGA 0261. Desintegración.....	13
3.2.6 MGA 0291. Disolución .....	13
3.3. <b>FACTORES QUE INFLUYEN EN LA VELOCIDAD DE DISOLUCION</b>	14
3.3.1 Medios de disolucion .....	15
3.4. <b>ESPECTROFOTOMETRIA UV-VISIBLE</b> .....	16

3.4.1 Espectrofotometría de absorción .....	17
3.4.2 Obtención de un espectro de absorción .....	17
3.4.3 Ley de Lambert-Beer. ....	17
3.5 CURVAS DE CALIBRACIÓN Y VALIDACIÓN. ....	18
3.5.1 Linealidad del sistema de medición .....	20
3.5.2 Exactitud y precisión .....	20
3.6 ANOVA.....	21
<b>4. METODOLOGÍA .....</b>	<b>22</b>
4.1 CONTROL DE CALIDAD EN TABLETAS DE ASA .....	22
4.1.1 Variación de masa .....	22
4.1.2 Uniformidad de contenido .....	22
4.1.3 Dureza.....	22
4.1.4 Friabilidad .....	23
4.1.5 Desintegración.....	23
4.2 BARRIDOS .....	23
4.3 VALIDACION DE LAS CURVAS PATRON.....	24
4.3.1 Validación de la curva patrón FEUM.....	24
4.3.2 Validación de la curva patrón etanol 3.3. %.....	25
4.3.3 Validación de la curva patrón etanol 40 %(FDA). ....	26
4.3.4 Validación de la curva patrón tequila 9.2%. ....	28
4.4 PERFILES DE DISOLUCIÓN. ....	29
4.4.1 Preparación de medio de disolución.....	29
4.4.2 Perfil de disolución FEUM .....	29
4.4.3 Perfil de disolución etanol 3.3 %.....	30
4.4.4 Perfil de disolución etanol 40 % (FDA). ....	30

4.4.5 Perfil de disolución tequila 9.2 %.	30
4.5 ANALISIS DE DATOS (ANOVA)...	31
<b>5. ACTIVIDADES REALIZADAS .....</b>	<b>32</b>
<b>6. OBJETIVOS Y METAS ALCANZADOS .....</b>	<b>33</b>
<b>7. RESULTADOS.....</b>	<b>34</b>
7.1 CONTROL DE CALIDAD. ....	34
7.1.1 Uniformidad de dosis (variación de masa y uniformidad de contenido).....	34
7.1.2 Dureza .....	36
7.1.3 Friabilidad .....	37
7.1.4 Desintegración .....	37
7.2 BARRIDOS .....	37
7.2.1 Solución amortiguadora (SA) de ácido acético y acetato de sodio.....	38
7.2.2 Solución amortiguadora (SA)/ácido acetilsalicílico (ASA). ....	38
7.2.3 Etanol.....	39
7.2.4 Tequila .....	39
7.2.5 Concentración calculada .....	39
7.3 VALIDACIÓN DE LAS CURVAS PATRON.....	40
7.3.1 Validación de la curva patrón FEUM.....	40
7.3.2 Validación de la curva patrón etanol 3.3%. ....	44
7.3.3 Validación de la curva patrón etanol 40% (FDA). ....	47
7.3.4 Validación de la curva patrón tequila 9.2%. ....	50
7.4 PERFILES DE DISOLUCIÓN.....	53
7.4.1 Perfil de disolución FEUM.....	54
7.4.2 Perfil de disolución etanol 3.3%. ....	56
7.4.3 Perfil de disolución etanol 40% (FDA).....	58



7.4.4 Perfil de disolución tequila 9.2%.....	60
7.5 DIFERENCIAS EN LOS PERFILES DE DISOLUCION: FEUM, ETANOL 3.3%, ETANOL 40% Y TEQUILA 9.2%.....	62
7.6 ANOVA .....	63
7.6.1 Matriz de datos .....	63
7.6.1.1 <i>FEUM vs etanol 3.3%</i> .....	63
7.6.1.2 <i>FEUM vs etanol 40% (FDA)</i> .....	64
7.6.1.3 <i>FEUM vs tequila 9.2%</i> .....	65
7.6.2 ANOVA .....	66
7.6.2.1 <i>FEUM vs etanol 3.3%</i> .....	66
7.6.2.2 <i>FEUM vs etanol 40% (FDA)</i> .....	66
7.6.2.3 <i>FEUM vs tequila 9.2%</i> .....	67
<b>8. ANÁLISIS DE RESULTADOS .....</b>	<b>68</b>
<b>9. CONCLUSIÓN .....</b>	<b>74</b>
<b>10. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>75</b>

## 1. INTRODUCCIÓN

En estudios clínicos y estudios de bioequivalencia, los medicamentos generalmente se administran por vía oral con 240 mL de agua. Esto no necesariamente refleja lo que sucede en la práctica diaria, en donde los pacientes ingieren sus medicamentos con refrescos, bebidas calientes o incluso bebidas alcohólicas. <sup>1</sup>

Como el consumo de bebidas alcohólicas es generalizado y aceptado socialmente, los pacientes pueden ingerir su medicamento con bebidas alcohólicas el cual puede interactuar a nivel farmacodinámico y farmacocinético, lo que puede conducir a efectos adversos graves. Esto es de suma importancia ya que el consumo de medicamentos y bebidas alcohólicas puede convertirse en una combinación letal para el organismo. Entre los efectos más reportados del consumo de medicamentos y bebidas alcohólicas se encuentran mareos, vómitos, adormecimiento, hemorragias y, en casos extremos, paros respiratorios o cardíacos, derrames cerebrales y hasta la muerte. <sup>1</sup>

El ácido acetilsalicílico (ASA) es uno de los fármacos más consumidos a nivel mundial, estudios indican que se consumen cada día 216 millones de tabletas mundialmente, debido a que se utilizan para tratar el dolor, la fiebre y la inflamación.<sup>2</sup> Este conteo no incluye aquellas tabletas o formas farmacéuticas que involucran combinaciones con otros fármacos, ni las distribuidas bajo otro nombre comercial o laboratorio. En los últimos años se han reportado casos de úlcera gástrica, gastritis y otros padecimientos del sistema digestivo asociados al uso de este medicamento con la ingesta de alcohol. <sup>3</sup> En México este es un fármaco de venta libre (OTC).

Por lo anterior, la presente investigación tiene la finalidad de evaluar el efecto de las bebidas alcohólicas sobre los perfiles de liberación de comprimidos comerciales de ácido acetilsalicílico utilizando diferentes medios de disolución; el medio farmacopeico, establecido por la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM, 2014), luego, este medio se adicionará con algunas bebidas alcohólicas como tequila, así como etanol grado reactivo (RA) en proporción a una bebida alcohólica estándar (3.3% v/v etanol RA) y finalmente los resultados se compararan

con la metodología propuesta por la FDA, la cual contempla utilizar un medio de disolución que contenga 40% v/v etanol RA.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GENERAL**

Evaluar los perfiles de liberación de comprimidos comerciales de ácido acetilsalicílico, utilizando tres diferentes medios de disolución, el medio farmacopeico, al cual se incluirá posteriormente tequila y etanol equivalente a una bebida alcohólica estándar.

### **2.2 ESPECÍFICOS**

- Evaluar la calidad de los comprimidos comerciales de ácido acetilsalicílico, compradas en el mercado nacional mediante las pruebas de uniformidad de dosis, resistencia a la fractura, friabilidad, y desintegración.
- Realizar la prueba de disolución a los comprimidos comerciales como indica la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM)
- Realizar la prueba de disolución a los comprimidos comerciales con 9.2% v/v tequila blanco
- Realizar la prueba de disolución a los comprimidos comerciales con 3.3% v/v de etanol equivalente a una bebida alcohólica

### 3. MARCO TEÓRICO

#### 3.1 ACIDO ACETILSALICILICO

Los efectos medicinales de las preparaciones realizadas con la corteza del sauce son conocidos desde hace siglos por muchas culturas. En 1829, Leroux aisló el ingrediente activo, un glucósido amargo denominado salicina, del que se producen alcohol salicílico y ácido salicílico. En la década de 1870 se utilizó el ácido salicílico como antiséptico, pues se sabía que liberaba fenol en el organismo. Sin embargo, aunque reducía la fiebre, no afectaba a la infección que la causaba. Félix Hoffmann, un químico de la compañía Bayer, preparó una forma modificada de dicho ácido, "el ácido acetilsalicílico", que demostró ser eficaz contra la fiebre y el dolor en artritis, además tenía pocos efectos secundarios y mejor sabor. El nombre de aspirina proviene de la fuente natural de sus precursores (*Spiracea*, sauces). Desde su introducción en el mercado a finales de la década de 1890, la aspirina se ha usado más que cualquier otro fármaco.<sup>5</sup>

##### 3.1.1 ESTRUCTURA QUIMICA

El ácido acetilsalicílico es un éster acetilado del ácido salicílico. Su fórmula molecular es  $C_9H_8O_4$  tiene la siguiente estructura molecular:

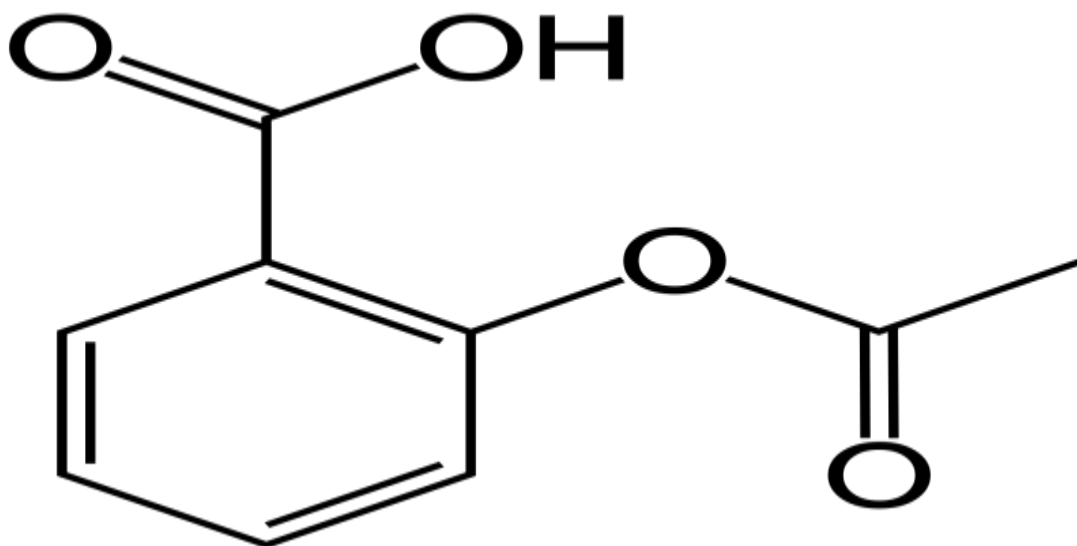


Figura 1. Estructura química del ácido acetilsalicílico acetilsalicílico.<sup>5</sup>

La molécula está formada por un anillo aromático que tiene dos grupos funcionales en posición -orto: el primer sustituto es un ácido carboxílico y el segundo un grupo éster. Tiene un peso molecular de 180.16 g/mol.<sup>5</sup>

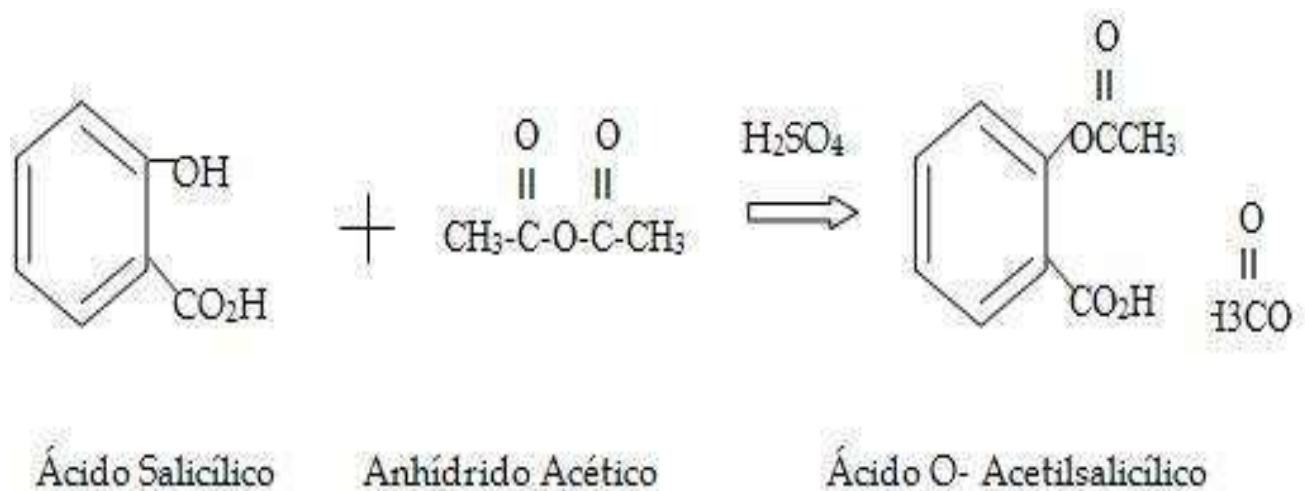
### 3.1.2 PROPIEDADES FÍSICAS

Se presenta como polvo cristalino blanco o casi blanco, o en cristales alargados incoloros. Tiene un sabor ligeramente amargo y de color blanquecino. Es poco soluble en agua, fácilmente soluble en etanol 96°. Su punto de fusión es de 135 °C.<sup>5</sup>

### 3.1.3 SÍNTESIS

La síntesis de la aspirina es una esterificación. El ácido salicílico es tratado con anhídrido acético, un compuesto derivado de un ácido, lo que hace que el grupo alcohol del salicilato se convierta en un grupo acetilo (salicilato-OH → salicilato-OCOCH<sub>3</sub>). Este proceso produce aspirina y ácido acético, el cual se considera un subproducto de la reacción.<sup>6</sup> La producción de ácido acético es la razón por la que la aspirina posee un ligero olor a vinagre (ácido acético).<sup>7</sup>

Como catalizador se usan pequeñas cantidades de ácido sulfúrico y ocasionalmente ácido fosfórico. En la siguiente figura se ilustra lo antes mencionado.



**Figura 2.** Síntesis del ácido acetilsalicílico

### 3.1.4 MECANISMO DE ACCIÓN DEL ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

El ácido acetilsalicílico es aproximadamente 166 veces más potente como inhibidor de la COX-1 en relación a la COX-2.<sup>18</sup> La aspirina acetila e inhibe irreversiblemente la isoenzima COX-1, lo que conlleva la inhibición plaquetaria completa, por el tiempo de vida de las plaquetas.<sup>19</sup> La aspirina acetila la serina en ambas COX y como casi todos los tejidos producen eicosanoides, los efectos del fármaco son muy diversos: <sup>8</sup> La ciclooxigenasa existe en forma de dos isoenzimas: la ciclooxigenasa-1 (COX-1) y la ciclooxigenasa-2 (COX-2). Estas isoenzimas están codificadas por genes diferentes, la COX-1 está presente sobre todo en el retículo endoplásmico, mientras que la COX-2 se encuentra en la membrana nuclear. La COX-1 se expresa en casi todos los tejidos y es responsable de la síntesis de prostaglandinas en respuesta a estímulos hormonales, se encarga de mantener la función renal normal, así como la integridad de la mucosa gástrica y la hemostasis. La COX-2 se expresa sólo en el cerebro, los riñones, los órganos reproductores y algunos tumores. Sin embargo, la COX-2 es inducible en muchas células como respuesta a algunos mediadores de la inflamación son la interleukina-1, el TNF, los nitrógenos, lipopolisácaridos y radicales libres. <sup>8</sup>

**\*Efectos antitrombóticos:** La COX-1 de las plaquetas genera el tromboxano A<sub>2</sub>, un potente vasoconstrictor y agonista de las plaquetas. Los efectos de la aspirina sobre la agregación plaquetaria tienen lugar con dosis mucho menores que las requeridas para un efecto analgésico o antiinflamatorio. La COX-1 de las plaquetas es más sensible que la COX-1 del endotelio, lo que explica la necesidad de dosis muy bajas de aspirina para conseguir un efecto antitrombótico, lo que es deseable en pacientes con enfermedad coronaria. La inhibición de la COX-1 plaquetaria ocasiona una disminución de la agregación plaquetaria con un aumento del tiempo de sangrado. Estos efectos sobre la hemostasia desaparecen a las 36 horas de la administración de la última dosis. Aunque el ácido acetilsalicílico no actúa sobre la agregación plaquetaria inducida por la trombina (que se produce cuando se activan las plaquetas como consecuencia de la ruptura de una placa de ateroma al inicio de un

episodio de angina inestable), se recomienda su administración en pacientes con historia de enfermedad coronaria y de angina estable. Se cree que los efectos beneficiosos de la aspirina en la profilaxis del infarto de miocardio se deben a su capacidad para reducir los niveles de proteína C reactiva.<sup>8</sup>

**\*Efectos antiinflamatorios:** Se cree que la actividad antiinflamatoria del ácido acetilsalicílico se debe a la inhibición periférica de la acción de la COX-1 y de la COX-2, aunque la aspirina puede también inhibir la síntesis de otros mediadores de la inflamación. Sin embargo, se cree que la respuesta inflamatoria más importante está mediatizada por la COX-2 ya que esta enzima es inducible por las citocinas. La inhibición de la COX-2 por la aspirina reduce la síntesis de las prostaglandinas E y F, responsables de la vasodilatación y la permeabilidad capilar lo que, a su vez, aumenta la movilidad de fluidos y leucocitos que ocasionan inflamación, enrojecimiento y dolor. El ácido acetilsalicílico no sólo disminuye la permeabilidad capilar, sino que también reduce la liberación de enzimas destructoras de los lisosomas.<sup>8</sup>

**\*Efectos analgésicos:** los efectos analgésicos de la aspirina son efectos indirectos sobre el sistema nervioso central. Al disminuir la síntesis de prostaglandinas, la aspirina reduce la percepción del dolor.<sup>8</sup>

**\*Efectos antipiréticos:** son el resultado de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas en el hipotálamo, lo que a su vez induce una vasodilatación periférica y sudoración.<sup>8</sup>

**\*Efectos anti proliferativos:** Aun cuando el ácido acetilsalicílico acetila la COX-2, esta enzima acetilada retiene algo de su capacidad para metabolizar el ácido araquidónico indispensable para producir al ácido graso 15-hidroxiieicosatetraenoico. Se sabe que los hidroxiácidos tienen efectos anti proliferativos. No se sabe con exactitud si los efectos de la aspirina reduciendo los niveles de prostaglandinas contribuyen a su actividad antitumoral.<sup>8</sup>



**\*Efectos renales:** Los salicilatos actúan sobre los túbulos renales afectando la resorción del ácido úrico. En dosis bajas, de 1-2 g/día, los salicilatos inhiben la secreción activa de ácido úrico en la orina a través de los túbulos proximales. En dosis más altas (> 5 g/día), los salicilatos inhiben la reabsorción tubular de ácido úrico, lo que ocasiona un efecto uricosúrico. A dosis intermedias, la aspirina no modifica la eliminación del ácido úrico.<sup>8</sup>

### **3.1.5. FARMACOCINÉTICA**

El ácido acetilsalicílico se administra usualmente por vía oral, aunque puede ser administrado por vía rectal en forma de supositorios. Se absorbe rápidamente por el tracto digestivo, sin embargo, las concentraciones intragástricas y el pH del jugo gástrico afectan su absorción. La aspirina es hidrolizada parcialmente a ácido salicílico durante el primer paso a través del hígado y se distribuye ampliamente por todos los tejidos del organismo.<sup>8</sup>

Después de la administración oral y dependiendo de las dosis administradas se observan salicilatos en plasma a los 5-30 minutos y las concentraciones máximas se obtienen a los 0.25-2 horas. Las concentraciones plasmáticas deben de ser de por lo menos 100 µg/mL para obtener un efecto analgésico y se observan efectos tóxicos con concentraciones superiores a 400 µg/mL. La aspirina se metaboliza en un 99% a salicilato y otros metabolitos. La semivida de eliminación del plasma es de 15 a 20 minutos. Los salicilatos, pero no la aspirina, experimentan una cinética de Michaelis-Menten (saturable). En dosis bajas, la eliminación es de primer orden y la semivida permanece constante con un valor de 2-3 horas; sin embargo, con dosis más altas, las enzimas responsables del metabolismo se saturan y la semivida de eliminación puede aumentar a 15-30 horas. Por esta razón, se requieren entre 5 y 7 días para alcanzarse unas condiciones de equilibrio ("Steady state").<sup>8</sup>

Los salicilatos y sus metabolitos se eliminan principalmente por vía renal, siendo excretada por la orina la mayor parte de la dosis. La alcalinización de la orina aumenta la eliminación de salicilato, pero no la de otros metabolitos.

## 3.2 CONTROL DE CALIDAD

La calidad representa el conjunto de características que posee un producto, las cuales definen y determinan su aceptabilidad. En el caso de las tabletas, estas deben cumplir con ciertos criterios de aceptación en cuanto a uniformidad de dosis, dureza, friabilidad, desintegración y disolución. El término de calidad ha evolucionado con el transcurrir del tiempo.<sup>9</sup>

El control de calidad de las tabletas es la parte de las prácticas adecuadas de fabricación que consiste en el análisis de muestras de los fármacos para comprobar si cumplen determinados parámetros de calidad.<sup>9</sup>

### 3.2.1 ETAPAS DE COMPROBACIÓN DE CALIDAD

En cada uno de los estadios del proceso, se realizan controles o inspecciones de calidad que pueden dividirse en varios tipos.<sup>9</sup>

**TABLA 1.** Parámetros de calidad evaluados a tabletas

CARÁCTER DE CALIDAD	PARÁMETROS EVALUADOS
CARACTERES ORGANOLÉPTICOS	Apariencia visual, olor, textura, sabor.
CARACTERES GEOMÉTRICOS	Forma, grabados y dimensiones.
CARACTERES QUÍMICOS	Contenido del fármaco, productos de degradación, contaminantes y humedad.
CARACTERES POSOLÓGICOS	Variación de peso y uniformidad de contenido.
CARACTERES DE ESTABILIDAD	Estabilidad del fármaco a la luz, humedad, calor.
CARACTERES DE BIODISPONIBILIDAD	Tiempo de desintegración y velocidad

#### **\*MATERIAS PRIMAS Y COADYUVANTES:**

Se aplican los controles respectivos que estipula la farmacopea oficial que sigue el laboratorio del fabricante.

### **\*ETAPA INTERMEDIA DE PRODUCCIÓN:**

Se deben controlar los procesos de molienda, mezclado, granulación y secado, para verificar la buena marcha de las operaciones y realizar correcciones en los procesos.

### **\*FASE FINAL DE PRODUCCIÓN:**

Durante la compresión de un lote, se debe verificar permanentemente el peso, dureza y friabilidad de los comprimidos.

### **\*CONTROL PRODUCTO TERMINADO:**

Cuando termina la producción, se realiza un muestreo de este para hacer un análisis detallado. Con base en estos resultados, se decide si se aprueba, rechaza o se reprocesa el lote.

A las tabletas se les evalúan sus propiedades físicas, químicas y biológicas (biodisponibilidad y eficacia). Estas propiedades en conjunto describen la calidad total de cualquier formulación dada según su método de manufactura y condiciones de almacenamiento.

Dentro de las formas farmacéuticas generalmente las tabletas constituyen el mayor volumen de producción de la industria farmacéutica, por ser la forma de dosificación de mayor uso, por la exactitud de la dosis y la facilidad de administración.

Las tabletas deben cumplir con una serie de atributos o especificaciones como son: aspecto, peso promedio, dureza, espesor, friabilidad, desintegración y disolución.

### **3.2.2 MGA. 0299. UNIFORMIDAD DE DOSIS**

La uniformidad de dosis se puede demostrar por los métodos de variación de masa o el de uniformidad de contenido. Los requisitos se aplican individualmente para cada ingrediente activo del producto tanto en unidades de dosis que contengan un solo ingrediente activo como en aquellas que contengan dos o más ingredientes activos.<sup>10</sup>

### **3.2.2.1 VARIACIÓN DE MASA**

El método de variación de masa se basa en la medición de la masa individual de las unidades de dosis en prueba y el cálculo de la variación entre ellas, relacionada al contenido del principio activo. <sup>10</sup> Este método se puede realizar en capsulas duras y tabletas que contengan 25 mg o más de un principio activo y si este constituye el 25 % o más de la masa total de la unidad de dosis, soluciones orales en envases de dosis única y sólidos (estériles o no) en envases de dosis única con o sin sustancias agregadas, ya sean activas o inactivas, que hayan sido preparados a partir de soluciones verdaderas y liofilizados en el envase final.

### **3.2.2.2 UNIFORMIDAD DE CONTENIDO**

Este método se basa en la determinación cuantitativa del contenido individual del principio activo en un cierto número de unidades de formas farmacéuticas de dosis única, para determinar si la variación de los contenidos individuales está dentro de los límites establecidos. Es necesario aplicar este método en tabletas recubiertas, suspensiones, emulsiones o geles en envases de dosis única, sólidos (estériles o no) en envases de dosis única con sustancias agregadas, ya sean activas o inactivas y soluciones para inhalación envasada en frasco ampula de vidrio o de plástico, destinadas para uso en nebulizadores.

### **3.2.3 MGA. 1051. DUREZA**

Las tabletas están sujetas a diversos eventos que implican una tensión considerable y efecto en la integridad de los mismos como los procesos de fabricación, entre los cuales se encuentra el envasado y el recubrimiento. Las tabletas deben estar en condiciones de resistir todos esos efectos y llegar a manos del paciente sin desgaste o rupturas. Por esas razones, la resistencia mecánica de las tabletas es importante y es un factor que se mide en forma rutinaria. Una medida de la integridad mecánica de las tabletas es la resistencia a la ruptura, que es la fuerza que se aplica diametralmente a la tableta hasta fracturarla. De forma general las tabletas se

colocan entre dos platinas, una de las cuales se mueve y aplica suficiente fuerza sobre la tableta hasta provocar su ruptura. En caso de tabletas convencionales redondas (de corte transversal circular), la carga ocurre a través del diámetro (carga diametral) y la fractura ocurre en ese plano. Para obtener una fuerza controlada se debe procurar que el tipo de carga aplicada (compresión, fricción, giro, etc.) y la velocidad de la misma sean aplicados bajo condiciones definidas reproducibles, esto garantiza que la fuerza aplicada sea siempre la misma para poder estandarizar los resultados de prueba. <sup>10</sup>

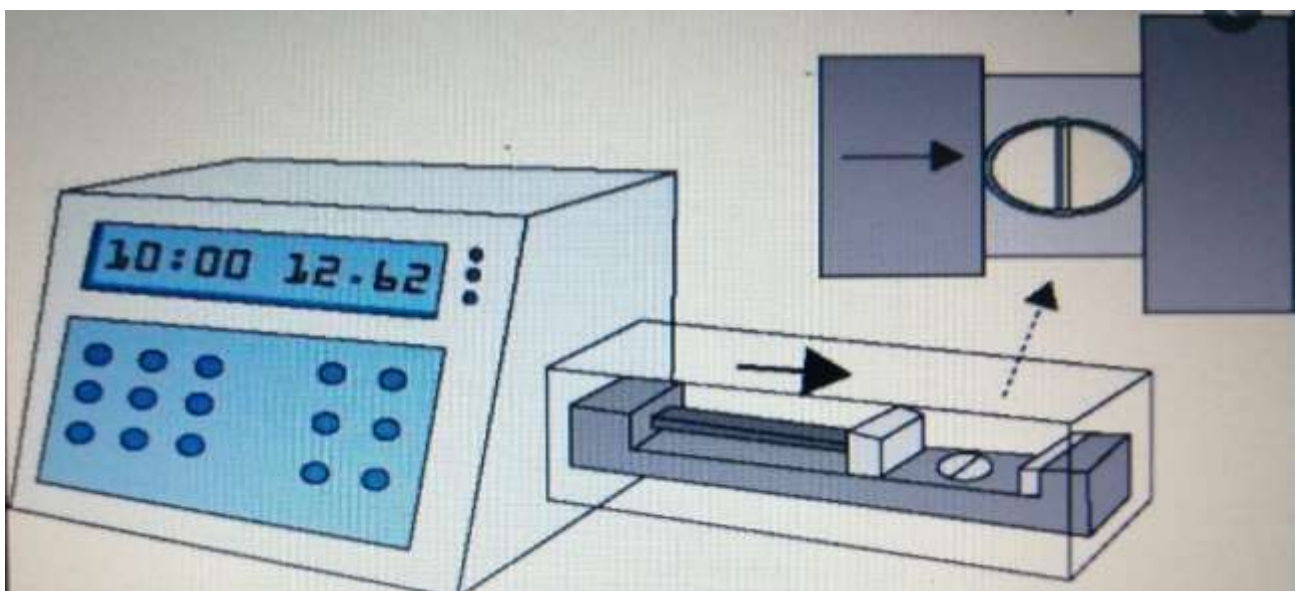


Figura 3. Método de dureza en tabletas

### 3.2.4 MGA.1041. FRIABILIDAD

La friabilidad es una forma de medir la capacidad de los sólidos compactados de resistir la abrasión o el desgaste por fricción durante la manipulación, el envasado y el transporte. Junto con la dureza, es una propiedad mecánica de granulados o polvos que resulta de su compactación. Es un parámetro que indica la fuerza de unión intra e íter partículas dentro del compacto o tableta. Esta prueba también puede aplicarse a cápsulas de gelatina dura y otras formas farmacéuticas sólidas.<sup>10</sup>

### **3.2.5 MGA. 0261. DESINTEGRACIÓN**

Este método se basa en el tiempo requerido por una forma farmacéutica sólida para desintegrarse en un fluido de prueba, en un tiempo determinado y bajo condiciones de operación preestablecidas. Este ensayo aplica a cápsulas y tabletas con o sin recubrimiento, así como a granulados y tabletas efervescentes. No se lleva a cabo en tabletas masticables, trociscos y tabletas de liberación controlada. Tampoco es aplicable a tabletas con dimensiones mayores que 20.0 mm. La desintegración no implica la solubilización total de la tableta. La desintegración completa se define como la condición en la que sólo quedan sobre la malla del aparato, fragmentos insolubles de la tableta, residuos del recubrimiento de esta o de gelatina de la cápsula o bien una masa suave sin núcleo palpable; pudiendo observarse eventualmente residuos insolubles adheridos a la cara inferior del disco en caso de utilizar este. La prueba de desintegración se efectúa empleando el aparato y los aditamentos (discos auxiliares).<sup>10</sup>

### **3.2.6. MGA. 0291. DISOLUCIÓN**

La prueba de velocidad de disolución aparente, también denominada "de disolución", es un método para medir la liberación de un principio activo, a partir de la forma de dosificación que lo contiene y la disolución de este, en el medio de prueba. La prueba de disolución implica una serie de variables de origen diverso que afectan el patrón de flujo hidrodinámico en la interfaz sólido-líquido, el cual, a su vez, es determinante en la velocidad de disolución y en la obtención de resultados reproducibles de la prueba.<sup>10</sup> En el presente trabajo se utilizó en aparato 1 de disolución.

### 3.3 FACTORES QUE INFLUYEN EN LA VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN

Existen factores que afectan el proceso de disolución con un carácter de influencia positiva y negativa, dichos factores afectan la solubilidad en el sentido de rapidez de dispersión del soluto en el solvente en cantidad disuelta. Estos factores son:<sup>14</sup>

#### 1.-Propiedades fisicoquímicas del fármaco.<sup>14</sup>

- La forma amorfa es más soluble que la cristalina.
- Grado de hidratación. La forma anhidra es más soluble (ampicilina anhidra 25% más soluble que la trihidratada).
- Estado químico (ácido, base o sal). Las sales sódicas o potásicas se disuelven rápidamente mientras que las sales de aluminio de ácidos débiles y sales de palmoato de bases débiles presentan baja disolución.
- Tamaño de partícula. A menor tamaño de partícula mayor disolución.
- Área superficial y tamaño de partícula

2.- Algunos factores relacionados con la forma farmacéutica que pueden afectar la disolución son los diluyentes, desintegrantes, compactadores, agentes granulantes, lubricantes, tamaño de granulo y distribución, fuerza de compresión y humedad durante el proceso de compresión.<sup>14</sup>

3. Factores de almacenaje y empaque. La disolución se ve afectada al almacenar los productos bajo diferentes condiciones de temperatura y humedad. La velocidad de disolución disminuye al incrementar la dureza de las tabletas durante el almacenamiento.<sup>14</sup>

### 3.3.1 MEDIOS DE DISOLUCIÓN

La absorción del fármaco depende directamente de la solubilidad del fármaco y de la velocidad de disolución, parámetros que determinarán su comportamiento *in vivo*. Estos parámetros no tienen valores fijos a lo largo de todo el tracto gastrointestinal, sino que pueden variar en función de las características propias de los fluidos de cada tramo. Los medios de disolución se utilizan para representar las condiciones de pH que existen en el intestino (puede variar por distintas cosas como al ingerir bebidas alcohólicas).<sup>15</sup>

**\*pH:** el pH del tracto gastrointestinal tiene un importante efecto sobre la disolución de medicamentos administrados por vía oral, especialmente en aquellos que contienen fármacos con valores de pKa dentro del rango fisiológico de pH. El pH del lumen intestinal depende de muchas variables como el tiempo después de administración de alimentos o el volumen y contenido de los alimentos y bebidas.

**\*Poder amortiguador:** la capacidad tamponadora es la cantidad de ácido o base fuerte que deben añadirse a un litro de solución tampón para producir un cambio de pH de una unidad. Esta capacidad tamponadora de los fluidos intestinales puede afectar la velocidad de disolución, especialmente de fármacos ionizables. La capacidad amortiguadora depende del pH del medio, de la concentración del tampón y del pKa.

**\*Osmolaridad:** La osmolaridad puede afectar la liberación del fármaco y el comportamiento de los excipientes.

**\*Viscosidad:** El aumento de la viscosidad generalmente provoca una disminución del vaciamiento gástrico.



**\*Tensión superficial:** La tensión superficial puede influir en la humectación de las formas de dosificación y por tanto afectar la disolución. Una alta tensión superficial disminuye la capacidad de humectación.

### **3.4 ESPECTROFOTOMETRÍA UV-VISIBLE**

La espectrofotometría estudia los fenómenos de interacción de la luz con la materia, es decir la luz puede ser emitida, reflejada, transmitida o absorbida. Ya que la energía no puede ser destruida, la cantidad total de luz debe ser igual al 100%; por lo tanto, cuando un objeto es iluminado, se puede medir cuánta radiación ha sido reflejada o transmitida y deducir entonces cuánta fue absorbida, cuál es la cantidad que ha interactuado con el objeto. La espectroscopia de absorción está relacionada con el hecho de que una sustancia absorbe la luz, provocando que los electrones salten” de un nivel de energía a otro mayor.<sup>11</sup>

La espectrofotometría es una técnica que mide la interacción de moléculas con la radiación electromagnética. La luz que se encuentra en la luz visible y la luz ultravioleta de los espectros electromagnéticos presenta una energía de 150- 400 kJmol<sup>-1</sup>. La energía de la luz es usada para promover electrones de un estado de excitación a otro. Un espectro es obtenido cuando la absorción de luz es medida en función de una frecuencia o longitud.<sup>11</sup>

La espectrofotometría de absorción es usualmente usada con moléculas disueltas en un disolvente incoloro. La absorbancia de un soluto depende linealmente de la concentración y por consiguiente la espectrofotometría de absorción es ideal para hacer mediciones cuantitativas. La longitud de absorción y la fuerza de absorbancia de una molécula no sólo depende de la naturaleza química, si no del ambiente molecular en donde se encuentre el cromóforo.<sup>11</sup>

Los barridos espectrales son propios de cada sustancia, pueden emplearse para identificar sustancias incógnitas. Por otro lado, nos permiten visualizar la variación

de la absorbancia con la longitud de onda de la radiación electromagnética, mediante el análisis de los barridos se puede elegir una longitud de onda óptima de trabajo para cuantificar una sustancia o bien evaluar si cumple con la Ley de Lambert-Beer en determinadas condiciones.<sup>13</sup>

### **3.4.1 ESPECTROFOTOMETRÍA DE ABSORCIÓN**

La espectrofotometría de absorción es generalmente usada con moléculas disueltas en un disolvente incoloro. La absorbancia de un soluto depende linealmente de la concentración y por consiguiente la espectrofotometría de absorción es ideal para hacer mediciones cuantitativas. La longitud de absorción y la fuerza de absorbancia de una molécula no sólo depende de la naturaleza química, si no del ambiente molecular en donde se encuentre el cromóforo.<sup>11</sup>

### **3.4.2 OBTENCIÓN DE UN ESPECTRO DE ABSORCIÓN**

El espectro de absorción es una representación gráfica que indica cantidad de luz absorbida ( $\epsilon$ ) a diferentes valores de longitud de onda ( $\lambda$ ). A partir de una solución diluida de un compuesto, cuya absorbancia máxima entra dentro del rango de medida del espectrofotómetro, se verá el valor de absorbancia a diferentes longitudes de onda frente a un blanco que contenga el disolvente de la solución de la muestra a caracterizar. A partir del espectro de absorción se obtendrá el valor de  $\lambda$  al que el compuesto presenta la mayor absorbancia ( $\lambda_{\max}$ ). Dicha  $\lambda$  se utilizará a la hora de hacer determinaciones cualitativas y cuantitativas del compuesto. No obstante, hay una gran cantidad de factores que originan variaciones en los valores de  $\lambda_{\max}$  y  $\epsilon M$ , entre los que se incluye el pH, la polaridad del disolvente o moléculas vecinas y la orientación de los cromóforos vecinos; y cada uno afecta de forma particular.<sup>12</sup>

### **3.4.3 LEY DE LAMBERT-BEER**

Esta ley expresa la relación entre absorbancia de luz monocromática (de longitud de onda fija) y concentración de un cromóforo en solución:  $A = \log I/I_0 = \epsilon \cdot c \cdot l$

La absorbancia de una solución es directamente proporcional a su concentración – a mayor número de moléculas mayor interacción de la luz con ellas-; también depende de la distancia que recorre la luz por la solución –a igual concentración, cuanto mayor distancia recorre la luz por la muestra más moléculas se encontrará; y por último, depende de  $\epsilon$ , una constante de proporcionalidad -denominada coeficiente de extinción- que es específica de cada cromóforo. Como  $A$  es adimensional, las dimensiones de  $\epsilon$  dependen de las de  $c$  y  $l$ . La segunda magnitud ( $l$ ) se expresa siempre en cm mientras que la primera ( $c$ ) se hace, siempre que sea posible, en M, con lo que las dimensiones de  $\epsilon$  resultan ser  $M^{-1} \cdot cm^{-1}$ . Este coeficiente así expresado, en términos de unidades de concentración molar, se denomina coeficiente de extinción molar ( $\epsilon M$ ). La ley de Lambert-Beer se cumple para soluciones diluidas; para valores de  $c$  altos,  $\epsilon$  varía con la concentración, debido a fenómenos de dispersión de la luz, agregación de moléculas, cambios del medio, etc.<sup>12</sup>

### **3.5 CURVAS DE CALIBRACIÓN Y VALIDACIÓN**

Un procedimiento analítico muy utilizado en análisis cuantitativo es la calibración. Este procedimiento implica la construcción de una “curva de calibración”. Una curva de calibración es la representación gráfica de una señal que se mide en función de la concentración de un analito. La calibración incluye la selección de un modelo para estimar los parámetros que permitan determinar la linealidad de esa curva, y, en consecuencia, la capacidad de un método analítico para obtener resultados que sean directamente proporcionales a la concentración de un compuesto en una muestra, dentro de un determinado intervalo de trabajo. En el procedimiento se compara una propiedad del analito con la de estándares de concentración conocida del mismo analito (o de algún otro con propiedades muy similares a éste). Para realizar la comparación se requiere utilizar métodos y equipos apropiados para la resolución del problema de acuerdo con el analito que se desee determinar. La etapa de calibración analítica se realiza mediante un modelo de línea recta que consiste en encontrar la recta de calibrado que mejor ajuste a una serie de “n”

puntos experimentales, donde cada punto se encuentra definido por una variable “x” (variable independiente, generalmente concentración del analito de interés) y una variable “y” (variable dependiente, generalmente respuesta instrumental). La recta de calibrado se encuentra definida por una ordenada al origen (b) y una pendiente (m), mediante la siguiente ecuación:

$$y = mx + b$$

A partir de la curva de calibración (conjunto de concentraciones que describen el intervalo en el cual se deberá cuantificar el compuesto por analizar) y a fin de asegurar que la recta encontrada con los puntos experimentales se ajuste correctamente al modelo matemático de la ecuación se calculan los valores de la ordenada al origen, la pendiente y el coeficiente de determinación ( $r^2$ ).<sup>16</sup>

En la práctica para construir la curva de calibración se utilizan disoluciones que contienen concentraciones conocidas de analito, llamadas disoluciones patrón o estándar. Los estándares o disoluciones patrón para construir la recta de calibrado deben ser preparadas en forma independiente, a partir de una o varias soluciones madre; estadísticamente se requieren por los menos tres para que la curva sea confiable; este número se suele aplicar a métodos de rutina perfectamente establecidos y validados (proceso por el cual se demuestra, por estudios de laboratorio, que la capacidad del método satisface los requisitos para la aplicación analítica deseada). Sin embargo, si el método está en una etapa de desarrollo, el número de puntos mínimo será de cinco o seis para que la variabilidad sea mínima y el intervalo lineal sea suficiente. Hay que considerar que un aumento en el número de puntos experimentales implicara mayor fiabilidad en la recta de calibrado. La verificación del comportamiento de un analito mediante una curva de calibración requiere un mínimo de cinco puntos para un intervalo de confianza del 95 % y de ocho puntos para uno del 99 %<sup>16</sup>. Es muy importante efectuar la medida del “blanco”. Se llaman disoluciones blanco a las disoluciones que contienen todos los reactivos y disolventes usados en el análisis, pero sin el analito. Los blancos miden la respuesta del procedimiento analítico a las impurezas o especies interferentes que existan en los reactivos.<sup>16</sup>

Los parámetros que se determinan a partir de las curvas de calibración obtenidas para este caso de estudio son: linealidad, sensibilidad, límite de detección, límite de cuantificación e intervalo analítico con base al manual para la validación establecido por el colegio de químicos farmacobiólogos.

### **3.5.1 LINEALIDAD DEL SISTEMA DE MEDICIÓN**

La linealidad de la curva de calibración es un requerimiento fundamental en la práctica del análisis químico cuando se realizan curvas de calibración. En general la linealidad no se cuantifica, pero se observa por simple inspección o mediante pruebas significativas de no linealidad. La no linealidad se elimina mediante la selección de un intervalo de operación más restringido. El intervalo lineal puede ser distinto para matrices diferentes de acuerdo con el efecto de las interferencias procedentes de la matriz. Para demostrar la linealidad se requieren cumplir ciertos criterios de aceptación en la que estadísticamente se puede justificar esa linealidad; para ello es necesario calcular: la pendiente ( $m$ ), la ordenada al origen ( $b$ ), el coeficiente de determinación ( $r^2$ ). Como criterio de aceptación de la linealidad a partir de la curva de calibración (conjunto de concentraciones que describen el intervalo en el cual se deberá cuantificar el compuesto por analizar) se considera  $r^2 > 0.98$ .<sup>16</sup>

### **3.5.2 EXACTITUD Y PRECISIÓN**

Los métodos analíticos son establecidos por instituciones nacionales o internacionales que proporcionan procedimientos y características del método y que concluyen con indicadores de calidad (denominados características del desempeño analítico) que suelen incluir: exactitud, precisión, especificidad.

La exactitud indica la cercanía de la medida entre el valor aceptado y el verdadero y se expresa mediante el error.

La precisión expresa la concordancia entre varios valores obtenidos de la misma manera, con frecuencia es más fácil conocer la precisión que la exactitud porque no siempre se conoce el valor verdadero.<sup>16</sup>

### 3.6 ANOVA

Un análisis de varianza (ANOVA) prueba la hipótesis de que las medias de dos o más poblaciones son iguales. Los análisis de ANOVA evalúan la importancia de uno o más factores al comparar las medias de la variable de respuesta en los diferentes niveles de los factores. La hipótesis nula establece que todas las medias de la población (medias de los niveles de los factores) son iguales mientras que la hipótesis alternativa establece que al menos una es diferente.

Para ejecutar un ANOVA, debe tener una variable de respuesta continua y al menos un factor categórico con dos o más niveles. Los análisis ANOVA requieren datos de poblaciones que sigan una distribución aproximadamente normal con varianzas iguales entre los niveles de factores. Sin embargo, los procedimientos de ANOVA funcionan bastante bien incluso cuando se viola el supuesto de normalidad, a menos que una o más de las distribuciones sean muy asimétricas o si las varianzas son bastante diferentes. Las transformaciones del conjunto de datos original pueden corregir estas violaciones.<sup>17</sup>

Para realizar el ANOVA en este caso de estudio, se realizó una matriz de datos, en la cual se tomó en cuenta el número de vasos en cada disolución (6), el tiempo de disolución (5-30 min) y el %D de cada perfil (FEUM, ETANOL 3.3%, ETANOL 40% Y TEQUILA 9.2%).

## **4. METODOLOGÍA**

### **4.1 CONTROL DE CALIDAD EN TABLETAS DE ASA**

Las pruebas de control de calidad que se realizaron fueron (variación de masa, uniformidad de contenido, dureza, friabilidad, desintegración y perfiles de disolución) a distintas tabletas de ácido acetilsalicílico (ASPIRINA), del mismo lote, para comprobar si cumplían con determinados parámetros de calidad.

#### **4.1.1 VARIACIÓN DE MASA**

Se pesaron 20 tabletas de ácido acetilsalicílico, con valor declarado de contenido activo de 500 mg en una balanza Mettler Toledo, posteriormente se determinó el peso promedio, la desviación estándar y finalmente el coeficiente de variación (CV) de las 20 tabletas analizadas.

#### **4.1.2 UNIFORMIDAD DE CONTENIDO**

Se pesaron 10 tabletas de ácido acetilsalicílico de 500 mg en una balanza Mettler Toledo y se calculó el peso promedio, posteriormente se trituraron y se pesó el equivalente a 50 mg de ácido acetilsalicílico (ASA), el polvo obtenido se colocó en un matraz de 50 mL, al cual se le agregaron 20 mL de H<sub>2</sub>O, 10 mL de NaOH 1N y se aforó con H<sub>2</sub>O. Esta solución se filtró, se tomaron 5 mL del filtrado y se llevaron a un matraz de 100 mL, el cual se aforó con NaOH 1N. Finalmente, esta muestra se analizó por espectrofotometría UV-vis a 275 nm.

#### **4.1.3 DUREZA**

Se colocó una tableta de ácido acetilsalicílico de 500 mg de forma diametral entre las dos platinas del aparato Tablet Hardness Tester, se aumentó la presión de forma continua hasta que se obtuvo la ruptura. Se realizó la medición a diez tabletas, teniendo la precaución de eliminar todos los fragmentos de esta antes de cada determinación. Se orientaron las tabletas siempre en la misma dirección con respecto a la aplicación de la fuerza. Finalmente se calculó el valor promedio, la

desviación estándar y el CV. También se registró el valor máximo y el valor mínimo de las fuerzas medidas.

#### **4.1.4 FRIABILIDAD**

Se pesaron 10 tabletas de ácido acetilsalicílico libres de polvo (ya que la masa unitaria de las tabletas era de 500 mg) y se colocaron en un fragilizador TEMSA, específicamente en el interior del tambor de acrílico transparente provisto de una tapa desmontable, el cual se acopla en su centro al eje mecánico de un motor que controla la rotación del dispositivo. Una vez cerrada la tapa del tambor, se hizo girar este a  $25 \pm 1$  rpm durante 4 min. Las unidades se deslizaron, rodaron e impactaron entre ellas y con las paredes del tambor por la acción de vertido del deflector con cada giro del tambor. Al finalizar la prueba se obtuvo el peso final.

#### **4.1.5 DESINTEGRACIÓN**

Se utilizó un desintegrador (marca, modelo) y en cada uno de los 6 tubos de la canastilla, se depositó una tableta de ácido acetilsalicílico de 500 mg. Se colocó en cada tubo un disco y se accionó el aparato utilizando como líquido de inmersión agua a  $37 \pm 2^\circ\text{C}$ . Se observó y registró el tiempo de desintegración de las tabletas.

#### **4.2 BARRIDOS**

En la obtención de los espectros UV-vis se utilizó el siguiente procedimiento: Para cada barrido se necesitó una solución de 20 mL totales, la cual contenía una parte de bebida alcohólica junto con una cantidad de ASA. El peso promedio de una tableta era de 632.31 mg, de los cuales 500 mg corresponden a ácido acetilsalicílico. Para el caso del barrido de tequila al 9.2%, se pesaron 25.29 mg de ASA y se mezclaron con 1.84 mL de tequila (9.2%) y 18.16 mL de solución amortiguadora (acetato de sodio trihidratado y ácido acético glacial).

Para el caso del barrido de etanol al 3.3%, se pesaron 25.29 mg de ASA y se disolvieron con 0.64 mL de etanol con 19.36 mL de solución amortiguadora. Finalmente, para el barrido de etanol al 40% se pesó la misma cantidad de ASA y



se disolvió con 8 mL de etanol y 12 mL de solución amortiguadora. Posteriormente se llevaron las soluciones al espectrofotómetro y se identificaron picos de absorbancia de interés para el ASA.

### **4.3 VALIDACIÓN DE LAS CURVAS PATRON**

Se prepararon 600 mL de buffer (acetato de sodio trihidratado y ácido acético glacial). Posteriormente se preparó una solución de Referencia (SR) con 50 mg ASA/50 mL de buffer y se construyó una curva patrón con las siguientes concentraciones [ $\mu\text{g/mL}$ ]: 50 (0.5 mL de SR), 100 (1 mL de SR), 150 (1.5 mL de SR), 200 (2 mL de SR) y 250 (2.5 mL de SR). Todo se realizó por triplicado.

#### **4.3.1 VALIDACIÓN DE LA CURVA PATRÓN FEUM**

Se preparó una solución amortiguadora de acetato de sodio trihidratado y ácido acético glacial con un pH de 3.48.

Se colocaron 100 mg de ASA más 100 mL de solución amortiguadora en un matraz de 100 mL, para obtener una solución estándar. Posteriormente se tomaron los mL correspondientes de solución estándar y solución amortiguadora para lograr las siguientes concentraciones:

\*50 [ $\mu\text{g/mL}$ ]: se tomaron 0.5 mL de solución estándar, se colocaron en un matraz de 10 mL, y se aforó con solución amortiguadora

\*100 [ $\mu\text{g/mL}$ ]: se tomó 1 mL de solución estándar, se colocó en un matraz de 10 mL, y se aforó con solución amortiguadora

\*150 [ $\mu\text{g/mL}$ ]: se tomaron 1.5 mL de solución estándar, se colocaron en un matraz de 10 mL, y se aforó con solución amortiguadora

\*200 [ $\mu\text{g/mL}$ ]: se tomaron 2 mL de solución estándar, se colocaron en un matraz de 10 mL, y se aforó con solución amortiguadora

\*250 [ $\mu\text{g/mL}$ ]: se tomaron 2.5 mL de solución estándar, se colocaron en un matraz de 10 mL, y se aforó con solución amortiguadora

#### LINEALIDAD:

Se realizó cada una de estas determinaciones por triplicado. Se graficó la cantidad disuelta de ácido acetilsalicílico con la absorbancia y se realizó el análisis de regresión lineal. El coeficiente de correlación debe ser  $\geq 0.99$ .

#### EXACTITUD:

Se calculó el porcentaje de recuperación, dividiendo la concentración calculada (promedio+ordenada al origen/pendiente) entre la concentración adicionada (50, 100, 150, 200 y 250). Este valor no debe variar con respecto a la cantidad nominal en  $\pm 3\%$  en cada punto.

#### PRECISIÓN:

\*Repetibilidad: Se realizó el mismo procedimiento por el mismo analista en diferentes días.

\*Reproducibilidad: Se realizó el mismo procedimiento por diferentes analistas en el mismo día.

#### **4.3.2 VALIDACION DE LA CURVA PATRON ETANOL 3.3 %**

Se preparó una solución amortiguadora de acetato de sodio trihidratado y ácido acético glacial con un pH de 3.48.

Se colocaron 100 mg de ASA, luego se añadieron 3.3 mL de etanol y 96.7 mL de solución amortiguadora en un matraz de 100 mL, para obtener una solución estándar. Posteriormente se tomaron los mL correspondientes de solución estándar y solución amortiguadora para lograr las siguientes concentraciones:

\*50 [ $\mu\text{g}/\text{mL}$ ]: se tomaron 0.5 mL de solución estándar, se colocaron en un matraz de 10 mL, y se aforó con solución amortiguadora

\*100 [ $\mu\text{g}/\text{mL}$ ]: se tomó 1 mL de solución estándar, se colocó en un matraz de 10 mL, y se aforó con solución amortiguadora

\*150 [ $\mu\text{g}/\text{mL}$ ]: se tomaron 1.5 mL de solución estándar, se colocaron en un matraz de 10 mL, y se aforó con solución amortiguadora

\*200 [ $\mu\text{g}/\text{mL}$ ]: se tomaron 2 mL de solución estándar, se colocaron en un matraz de 10 mL, y se aforó con solución amortiguadora

\*250 [ $\mu\text{g}/\text{mL}$ ]: se tomaron 2.5 mL de solución estándar, se colocaron en un matraz de 10 mL, y se aforó con solución amortiguadora

#### LINEALIDAD:

Se realizó cada una de estas determinaciones por triplicado. Se graficó la cantidad disuelta de ácido acetilsalicílico con la absorbancia y se realizó el análisis de regresión lineal. El coeficiente de correlación debe ser  $\geq 0.99$ .

#### EXACTITUD:

Se calculó el porcentaje de recuperación, dividiendo la concentración calculada (promedio+ordenada al origen/pendiente) entre la concentración adicionada (50, 100, 150, 200 y 250). Este valor no debe variar con respecto a la cantidad nominal en  $\pm 3\%$  en cada punto.

#### PRECISION:

\*Repetibilidad: Se realizó el mismo procedimiento por el mismo analista en diferentes días.

\*Reproducibilidad: Se realizó el mismo procedimiento por diferentes analistas en el mismo día.

#### **4.3.3 VALIDACION DE LA CURVA PATRON ETANOL 40% (FDA)**

Se preparó una solución amortiguadora de acetato de sodio trihidratado y ácido acético glacial con un pH de 3.48.

Se colocaron 100 mg de ASA, más 40 mL de etanol y 60 mL de solución amortiguadora en un matraz de 100 mL, para obtener una solución estándar.

Posteriormente se tomaron los mL correspondientes de solución estándar y solución amortiguadora para lograr las siguientes concentraciones:

\*50 [ $\mu\text{g}/\text{mL}$ ]: se tomaron 0.5 mL de solución estándar, se colocaron en un matraz de 10 mL, y se aforó con solución amortiguadora

\*100 [ $\mu\text{g}/\text{mL}$ ]: se tomó 1 mL de solución estándar, se colocó en un matraz de 10 mL, y se aforó con solución amortiguadora

\*150 [ $\mu\text{g}/\text{mL}$ ]: se tomaron 1.5 mL de solución estándar, se colocaron en un matraz de 10 mL, y se aforó con solución amortiguadora

\*200 [ $\mu\text{g}/\text{mL}$ ]: se tomaron 2 mL de solución estándar, se colocaron en un matraz de 10 mL, y se aforó con solución amortiguadora

\*250 [ $\mu\text{g}/\text{mL}$ ]: se tomaron 2.5 mL de solución estándar, se colocaron en un matraz de 10 mL, y se aforó con solución amortiguadora

#### LINEALIDAD:

Se realizó cada una de estas determinaciones por triplicado. Se graficó la cantidad disuelta de ácido acetilsalicílico con la absorbancia y se realizó el análisis de regresión lineal. El coeficiente de correlación debe ser  $\geq 0.99$ .

#### EXACTITUD:

Se calculó el porcentaje de recuperación, dividiendo la concentración calculada (promedio+ordenada al origen/pendiente) entre la concentración adicionada (50, 100, 150, 200 y 250). Este valor no debe variar con respecto a la cantidad nominal en  $\pm 3\%$  en cada punto.

#### PRECISIÓN:

\*Repetibilidad: Se realizó el mismo procedimiento por el mismo analista en diferentes días.

\*Reproducibilidad: Se realizó el mismo procedimiento por diferentes analistas en el mismo día.

#### **4.3.4 VALIDACIÓN DE LA CURVA PATRON TEQUILA 9.2 %**

Se preparó una solución amortiguadora de acetato de sodio trihidratado y ácido acético glacial con un pH de 3.48.

Se colocaron 100 mg de ASA, más 9.2 mL de etanol y 90.8 mL de solución amortiguadora en un matraz de 100 mL, para obtener una solución estándar. Posteriormente se tomaron los mL correspondientes de solución estándar y solución amortiguadora para lograr las siguientes concentraciones:

\*50 [ $\mu\text{g}/\text{mL}$ ]: se tomaron 0.5 mL de solución estándar, se colocaron en un matraz de 10 mL, y se aforó con solución amortiguadora

\*100 [ $\mu\text{g}/\text{mL}$ ]: se tomó 1 mL de solución estándar, se colocó en un matraz de 10 mL, y se aforó con solución amortiguadora

\*150 [ $\mu\text{g}/\text{mL}$ ]: se tomaron 1.5 mL de solución estándar, se colocaron en un matraz de 10 mL, y se aforó con solución amortiguadora

\*200 [ $\mu\text{g}/\text{mL}$ ]: se tomaron 2 mL de solución estándar, se colocaron en un matraz de 10 mL, y se aforó con solución amortiguadora

\*250 [ $\mu\text{g}/\text{mL}$ ]: se tomaron 2.5 mL de solución estándar, se colocaron en un matraz de 10 mL, y se aforó con solución amortiguadora

#### **LINEALIDAD:**

Se realizó cada una de estas determinaciones por triplicado. Se graficó la cantidad disuelta de ácido acetilsalicílico con la absorbancia y se realizó el análisis de regresión lineal. El coeficiente de correlación debe ser  $\geq 0.99$ .

#### EXACTITUD:

Se calculó el porcentaje de recuperación, dividiendo la concentración calculada (promedio+ordenada al origen/pendiente) entre la concentración adicionada (50, 100, 150, 200 y 250). Este valor no debe variar con respecto a la cantidad nominal en  $\pm 3\%$  en cada punto.

#### PRECISIÓN:

\*Repetibilidad: Se realizó el mismo procedimiento por el mismo analista en diferentes días.

\*Reproducibilidad: Se realizó el mismo procedimiento por diferentes analistas en el mismo día.

### **4.4 PERFILES DE DISOLUCIÓN**

#### **4.4.1 PREPARACIÓN DE MEDIO DE DISOLUCIÓN**

El medio de disolución empleado fue el señalado por la farmacopea de Los Estados Unidos Mexicanos, el cual indica que para la disolución de tabletas de ácido acetilsalicílico deberá prepararse una solución de acetatos; 0.08 g de acetato de sodio y 1.4 mL de ácido acético glacial. Se pesó la cantidad correspondiente para preparar una solución amortiguadora de acetato de sodio trihidratado y ácido acético glacial con un pH de 3.15 y 0.1 M.

#### **4.4.2 PERFIL DE DISOLUCIÓN FEUM**

Se prepararon 3.5 L de medio de disolución (acetato de sodio trihidratado y ácido acético glacial) a un pH de 3.5

Se colocó cada tableta de ácido acetilsalicílico en el aparato 1 (canastilla), por sextuplicado, con 500 mL de medio de disolución, a 50 rpm durante 30 minutos, se tomaron alícuotas de 3 mL, luego de 5, 10, 15, 20 y 30 minutos. Posteriormente, se aforaron 2 mL de la alícuota en 10 mL con solución amortiguadora. Cada que se

tomó una alícuota, hubo una reposición de medio. La cantidad de fármaco liberada fue medida mediante absorbancia a 275 nm, usando como blanco el medio de disolución.

#### **4.4.3 PERFIL DE DISOLUCIÓN ETANOL 3.3%**

Se tomó solución amortiguadora de la que se preparó anteriormente para realizar este perfil.

Se colocó cada tableta de ácido acetilsalicílico en el aparato 1(canastilla), por sextuplicado, con 16.5 mL de etanol y 483.5 mL de medio de disolución, a 50 rpm durante 30 minutos, se tomaron alícuotas de 3 mL, luego de 5, 10, 15, 20 y 30 minutos. Posteriormente, se aforaron 2 mL de la alícuota en 10 mL con solución amortiguadora. Cada que se tomó una alícuota, hubo una reposición de medio. La cantidad de fármaco liberada fue medida mediante absorbancia a 275 nm, usando como blanco el medio de disolución.

#### **4.4.4 PERFIL DE DISOLUCIÓN ETANOL 40% (FDA)**

Se tomó solución amortiguadora de la que se preparó anteriormente para realizar este perfil.

Se colocó cada tableta de ácido acetilsalicílico en el aparato 1(canastilla), por sextuplicado, con 200 mL de etanol y 300 mL de medio de disolución, a 50 rpm durante 30 minutos, se tomaron alícuotas de 3 mL, luego de 5, 10, 15, 20 y 30 minutos. Posteriormente, se aforaron 2 mL de la alícuota en 10 mL con solución amortiguadora. Cada que se tomó una alícuota, hubo una reposición de medio. La cantidad de fármaco liberada fue medida mediante absorbancia a 275 nm, usando como blanco el medio de disolución.

#### **4.4.5 PERFIL DE DISOLUCIÓN TEQUILA 9.2 %**

Se tomó solución amortiguadora de la que se preparó anteriormente para realizar este perfil.

Se colocó cada tableta de ácido acetilsalicílico en el aparato 1 (canastilla), por sextuplicado, con 46 mL de tequila y 454 mL de medio de disolución, a 50 rpm durante 30 minutos, se tomaron alícuotas de 3 mL, luego de 5, 10, 15, 20 y 30 minutos. Posteriormente, se aforaron 2 mL de la alícuota en 10 mL con solución amortiguadora. Cada que se tomó una alícuota, hubo una reposición de medio. La cantidad de fármaco liberada fue medida mediante absorbancia a 275 nm, usando como blanco el medio de disolución.

#### **4.5 ANÁLISIS DE DATOS (ANOVA)**

Se realizó un ANOVA de 2 vías para determinar si existen diferencias entre los perfiles.



## 5. ACTIVIDADES REALIZADAS

Actividad	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre y Diciembre
1.- Revisión bibliográfica	X					
2.- Realizar pruebas de Identificación de las tabletas	X	X				
3.-Pruebas de control de calidad de las tabletas			X			
4.-Realizar curvas de calibración para las disoluciones				X		
5.-Pruebas de disolución FEUM				X		
6.-Pruebas de disolución con tequila					X	
7.-Pruebas de disolución con etanol						X

## **6. OBJETIVOS Y METAS ALCANZADOS**

Los objetivos planteados se cumplieron ya que, se evaluaron los perfiles de liberación de comprimidos comerciales de ácido acetilsalicílico, utilizando tres diferentes medios de disolución, el farmacopeico, incluyendo tequila y etanol equivalente a las bebidas alcohólicas.

También se evaluó la calidad de los comprimidos comerciales de ácido acetilsalicílico, compradas en el mercado nacional mediante las pruebas de uniformidad de dosis, resistencia a la fractura, friabilidad, uniformidad de contenido y desintegración. Y por último se realizó la prueba de disolución a los comprimidos comerciales como indica la FEUM, la prueba de disolución a los comprimidos comerciales con 9.2% v/p tequila blanco y la prueba de disolución a los comprimidos comerciales con 13 g de etanol equivalente a una bebida alcohólica.

## 7. RESULTADOS

### 7.1.-CONTROL DE CALIDAD

#### 7.1.1 UNIFORMIDAD DE DOSIS

En la tabla 1 se muestra la variación de masa para posteriormente determinar la uniformidad de contenido en las tabletas de ácido acetilsalicílico, el valor promedio de estas tabletas fue de 632.31 con un valor de desviación estándar de 3.376 y un coeficiente de variación de 0.533.

**TABLA 1. Variación de masa de 20 tabletas de ácido acetilsalicílico**

NUMERO DE TABLETA	PESO (mg)
1	627.4
2	637.2
3	635.2
4	638.0
5	634.8
6	633.8
7	639.4
8	630.3
9	626.9
10	633.1
11	629.8
12	633.1
13	630.5
14	631.3
15	632.2
16	630.7
17	628.2
18	630.6
19	631.1
20	632.6
Promedio	632.31
Desvest	3.3760
CV	0.5339

En la tabla 2 se muestra el peso en mg y el % de contenido de ácido acetilsalicílico en 10 tabletas de 500 mg, para posteriormente determinar los límites de aceptación para la uniformidad de contenido, el valor promedio de estas tabletas fue de 635.48 con un valor de desviación estándar de 3.6465 y un coeficiente de variación de 0.5738.

- Uniformidad de contenido

**TABLA 2. Peso en mg y porcentaje equivalente a 500 mg de ASA para la determinación de uniformidad de contenido.**

NUMERO DE TABLETA	PESO (mg)	Contenido de ASA en tabletas de 500 mg (%)
1	637	78.49
2	636.2	78.59
3	640.1	78.11
4	628.7	79.52
5	636.6	78.54
6	633.5	78.92
7	636.9	78.50
8	640.3	78.08
9	634.2	78.83
10	631.3	79.20
Promedio	635.48	78.68
Desvest	3.6465	
CV	0.5738	

Se calculó el valor de aceptación para determinar si se cumplían los requisitos de uniformidad de dosis. Primeramente, se tomaron en cuenta las variables para el cálculo del valor de aceptación referida en la FEUM, donde si la media de los contenidos individuales expresados como el porcentaje de la cantidad declarada, es menor al 98.5%, se utiliza la siguiente formula:

$$KS \quad T \leq \text{Valor Ref.}$$

Si  $\bar{x} < 98.5\%$   entonces,  $M=98.5\%$  ( $VA=98.5 - \bar{x}+KS$ )

Posteriormente se determinó la constante de aceptabilidad (K) tomando en cuenta las 10 unidades analizadas

$$K \quad \text{Si } n=10 \longrightarrow K=2.4$$

Y finalmente se calculó el valor de aceptación tomando en cuenta la constante de aceptabilidad y la desviación estándar.

$$VA=KS$$

$$VA= (2.4) (3.64)$$

$$VA= 8.736$$

El valor de aceptación de las primeras 10 unidades de dosificación no es mayor que LI %, por lo tanto, se cumplen los requisitos de uniformidad de dosis.

A menos que se indique otra cosa en la monografía individual, LI - 15.0 Y L2- 25.0.

### 7.1.2 RESISTENCIA ALA FRACTURA (DUREZA)

En la tabla 3 se muestra la dureza de las tabletas de ASA; el máximo valor de dureza fue de 18.834 mientras que el valor mínimo fue de 12.2671

**TABLA 3. Dureza en (KgF) de 10 tabletas de ASA**

NUMERO DE TABLETA	DUREZA (kgf)
1	14.0924
2	18.8340
3	16.979
4	14.7450
5	16.7028
6	14.7960
7	16.8762
8	15.5709
9	13.2256
10	12.2671
Promedio	15.4077
Desvest	1.9777
CV	12.8357%

### 7.1.3 FRIABILIDAD

En la tabla 4 se muestra que la friabilidad de las tabletas presenta un valor de 0.161% lo que indica que estas tabletas se encuentran dentro de las especificaciones para tabletas que indican que este valor debe ser menor al 1%.

**TABLA 4. Friabilidad de las tabletas de ASA**

Peso	(mg)	(g)
Peso inicial	6966.1	6.961
Peso final	6954	6.9549
FRIABILIDAD=0.161%		

### 7.1.4 DESINTEGRACIÓN

En la tabla 5 se muestra que la desintegración de las tabletas presenta un valor de 25 minutos lo que indica que estas tabletas se encuentran dentro de las especificaciones para tabletas que indican que este valor debe ser de 30 minutos.

**TABLA 5. Tiempo de desintegración de 6 tabletas de ASA, utilizando agua destilada como medio de desintegración a 37°C±2°C**

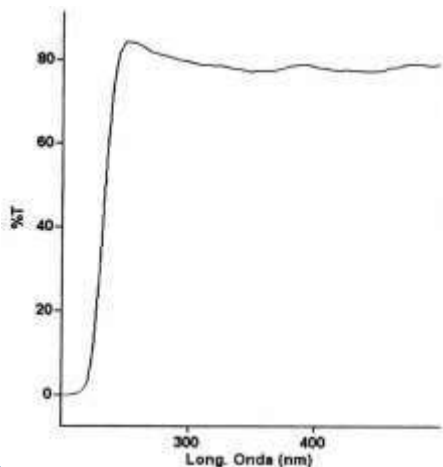
Tiempo de desintegración de la primera tableta	5 minutos
Tiempo de desintegración de la última tableta	25 minutos

## 7.2. BARRIDOS

Los barridos realizados mediante espectrofotometría UV-visible permitieron identificar regiones de interés para la cuantificación del ASA, en particular se identificó el pico de transmitancia a 275 nm, característico del ASA en solución de acetatos, estos barridos se realizaron en el medio farmacopeico y en los adicionados con etanol y tequila. En las figuras 3 a 6 se muestran los barridos realizados en los diferentes medios, con las correspondientes transmitancias obtenidas

## 7.2.1 SOLUCIÓN AMORTIGUADORA (SA) DE ÁCIDO ACÉTICO Y ACETATO DE SODIO

**TABLA 6. PORCENTAJE DE TRANSMITANCIA DE LA SA DE ÁCIDO ACÉTICO Y ACETATO DE SODIO.**



**FIG. 3 ESPECTRO DE LA SOLUCIÓN AMORTIGUADORA DE:**

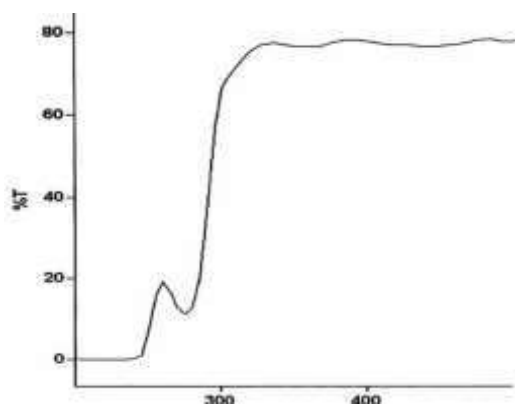
$CH_3COOH$  (0.1M)/ $CH_3COONa^+$  (0.1M) PH 3.15

**Solución amortiguadora**

$\lambda$ (nm)	%T
495	78.249
445	76.958
420	77.358
465	77.157
450	77.146

## 7.2.2 SOLUCIÓN AMORTIGUADORA (SA) / ÁCIDO ACETILSALICÍLICO (ASA)

**TABLA 7. PORCENTAJE DE TRANSMITANCIA DE LA SA/ASA**



Long. Onda (nm)

**FIG. 4 ESPECTRO DE LA SA/ASA**

<b>SA / ASA</b>	
$\lambda$ (nm)	%T
350	76.892
275	11.127
230	0.000

### 7.2.3 ETANOL

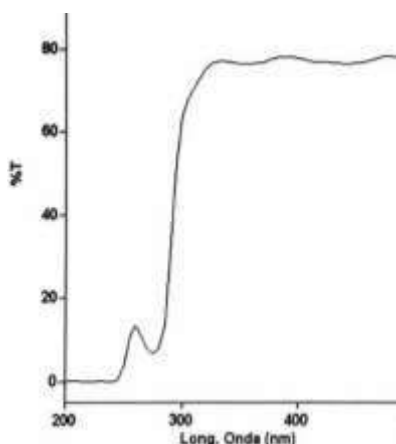


FIG. 5 ESPECTRO DEL ETANOL

**TABLA 8. PORCENTAJE DE TRANSMITANCIA DEL ETANOL**

Etanol	
$\lambda$ (nm)	%T
355	76.730
275	6.692
235	0.011

### 7.2.4 TEQUILA

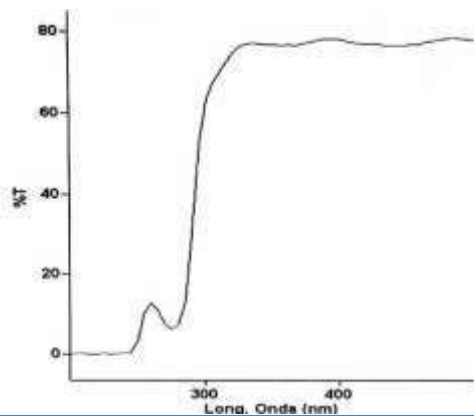


FIG. 6 ESPECTRO DEL TEQUILA

**TABLA 9. PORCENTAJE DE TRANSMITANCIA DEL TEQUILA**

Tequila	
$\lambda$ (nm)	%T
355	76.726
275	6.255
230	0.000

### 7.2.5 CONCENTRACIÓN CALCULADA

A partir de los resultados obtenidos de los barridos por espectrofotometría, tabla 10, se calculó la concentración del ASA en las muestras analizadas utilizando el coeficiente de extinción molar  $E: 1.1 \times 10^3 \text{ mol/cm}$  del ASA como referencia, los



resultados permitieron demostrar que el ASA podía ser cuantificado en medios que contenían etanol y tequila, pues la variación entre ellos es muy baja.

**TABLA 10. Concentración calculada de la SA, etanol y tequila a una longitud de onda de 275 nm.**

Muestra	$\lambda$ (nm)	%T	Abs	[ M ]
SA	275	11.127	0.953	$8.66 \times 10^{-4}$
Etanol	275	6.692	1.174	$1.06 \times 10^{-3}$
Tequila	275	6.255	1.203	$1.09 \times 10^{-3}$

\*SA: solución amortiguadora, \*Abs: absorbancia, \*nm: nanómetros, \*%T: porcentaje de transmitancia, [M]: concentración molar

$$\epsilon = 1.1 \times 10^3 M - cm$$

[M] calculada:  $1.1 \times 10^{-3} M$

### 7.3.-VALIDACIÓN de las curvas patrón

#### 7.3.1 VALIDACIÓN DE LA CURVA PATRON FEUM

<b>Tabletas ASA 500 mg</b>
ALFHARMA
Lote: 1801065
Fecha de caducidad: Enero 2020
Estándar: 1mg/mL
Solución amortiguadora: (acetato de sodio-ácido acético)

En la siguiente tabla se muestran los resultados de los parámetros validados en las curva patrón FEUM, etanol 3.3%, etanol 40% y tequila 9.2%, para posteriormente realizar los perfiles de disolución. Estos resultados nos permiten deducir que el método tiene una linealidad aceptable y a la vez es repetible y reproducible ya que se obtuvieron resultados de 1 o cercanos a 1.

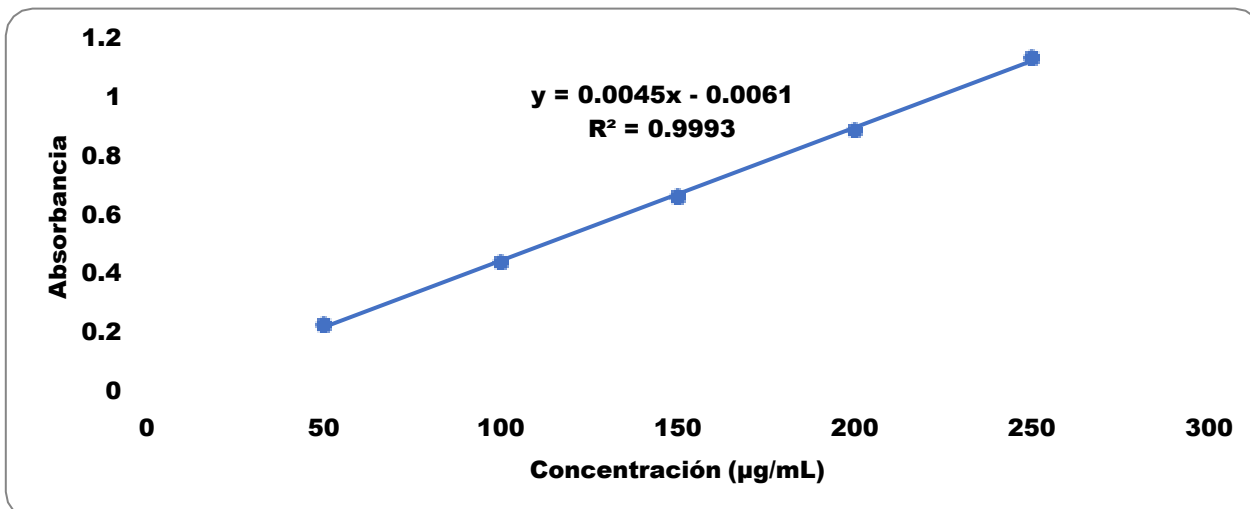
En estas validaciones se comparó una propiedad del analito; la absorbancia a 275 nm, con la de estándares de concentración conocida del mismo analito. A partir de

la curva de calibración se calcularon los valores de la ordenada al origen, la pendiente y el coeficiente de correlación ( $r^2$ ) para asegurarse que la recta encontrada con los puntos experimentales se ajuste correctamente al modelo matemático de la ecuación.

Medio validado	Parámetros validados		
	Linealidad	Repetibilidad	Reproducibilidad
FEUM	0.9993	0.9999	1
ETANOL 3.3%	0.9998	1	1
ETANOL 40%	0.9991	0.9996	0.9991
TEQUILA 9.2%	0.9997	0.9999	0.9999

**TABLA 11. Promedio, desviación estándar y CV de la curva patrón FEUM (analista 1/día 1)**

Analista 1	Día 1			
	[µg/mL] (ASA+ solución amortiguadora)	[µg/mL] (ASA+ solución amortiguadora)	[µg/mL] (ASA+ solución amortiguadora)	[µg/mL] (ASA+ solución amortiguadora)
	50	100	150	200
	0.2393	0.4408	0.6691	0.8838
	0.2273	0.4429	0.6651	0.888
	0.2222	0.441	0.6617	0.8985
<b>Promedio</b>	0.2296	0.44156667	0.6653	0.8901
<b>Desviación estándar</b>	0.00877895	0.00115902	0.00370405	0.00757166
<b>Coefficiente de Variación</b>	3.82358541	0.26247964	0.55674911	0.85065247



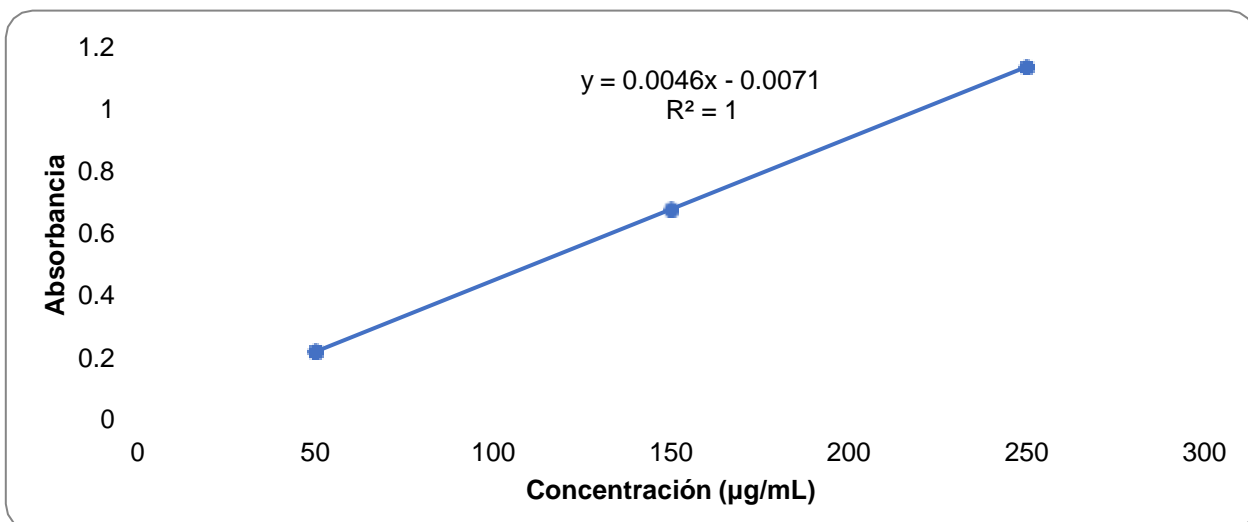
**FIGURA 7.** Validación de la curva patrón FEUM (absorbancia vs concentración expresada en µg/mL)

**TABLA 12. Exactitud, límite de cuantificación y límite de detección de la curva patrón FEUM**

<b>Exactitud</b>					
Concentración adicionada	50	100	150	200	250
Concentración calculada	49.4076563	96.2573306	145.707718	195.393864	249.839389
% Recuperación	98.8153125	96.2573306	97.1384788	97.6969322	99.9357558
<b>Límite de Cuantificación µg/mL</b>	42.5961757				
<b>Límite de detección</b>	14.056738				

**TABLA 13. Repetibilidad y reproducibilidad de la curva patrón FEUM**

<b>Precisión</b>			
<b>*Repetibilidad</b>			
<b>Analista 1</b>	<b>[µg/mL]</b>	<b>[µg/mL]</b>	<b>[µg/mL]</b>
	<b>50</b>	<b>150</b>	<b>250</b>
<b>Día 1</b>	0.2393	0.6691	1.1397
	0.2273	0.6651	1.1317
	0.2222	0.6617	1.1379
<b>Día 2</b>	0.2259	0.6766	1.1211
	0.2122	0.6782	1.1354
	0.2258	0.6788	1.1401
<b>Promedio</b>	0.22545	0.67158333	1.13431667
<b>Desv. Std</b>	0.00873722	0.00730628	0.00718287
<b>CV</b>	3.87545763	1.08791798	0.6332335
<b>*Reproducibilidad</b>			
<b>Analista 2</b>	<b>[µg/mL]</b>	<b>[µg/mL]</b>	<b>[µg/mL]</b>
	<b>50</b>	<b>150</b>	<b>250</b>
<b>Día 2</b>	0.2234	0.6864	1.1595
	0.2241	0.6816	1.1404
	0.2239	0.6785	1.1414
<b>Analista 1 (Día 2)</b>	0.2259	0.6766	1.1211
	0.2122	0.6782	1.1354
	0.2258	0.6788	1.1401
<b>Promedio</b>	0.22255	0.68001667	1.13965
<b>Desv. Std</b>	0.00517407	0.0035216	0.01232895
<b>CV</b>	2.32490225	0.51786966	1.08181895
<b>Pendiente</b>	0.0045855		
<b>Ordenada al origen</b>	-0.00708611		
<b>Concentración adicionada</b>	50	150	250
<b>Concentración calculada</b>	46.9880905	146.751839	246.98809
<b>% Recuperación</b>	93.976181	97.834559	98.7952362



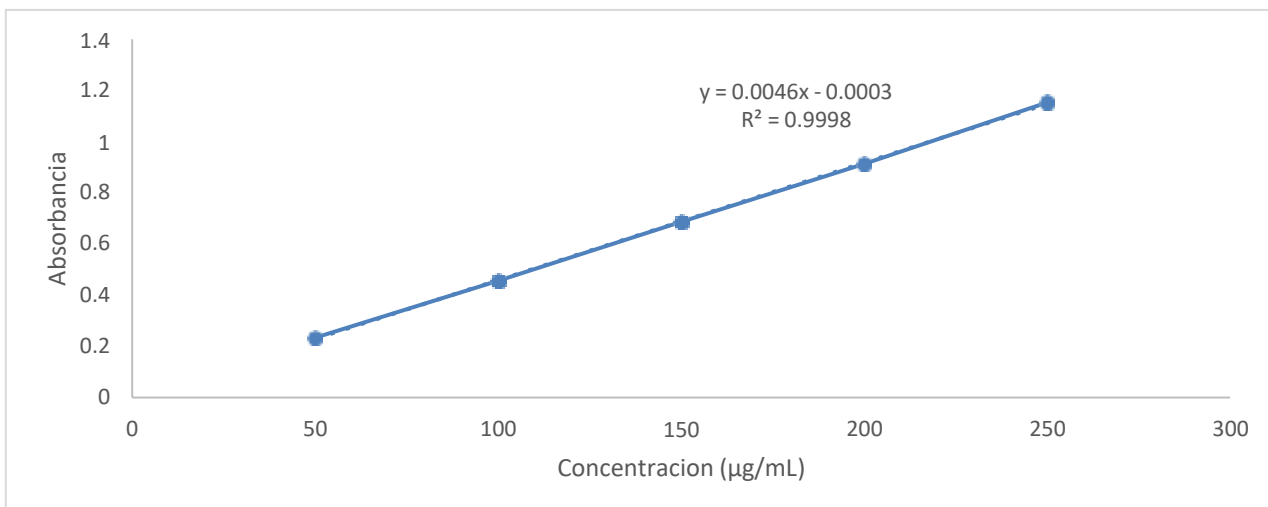
**FIGURA 8.** Curva de reproducibilidad FEUM (absorbancia vs concentración) expresada en µg/mL).

### 7.3.2 VALIDACIÓN DE LA CURVA PATRON ETANOL 3.3%

<b>Tabletas ASA 500 mg</b>
ALFHARMA
Lote: 1801065
Fecha de caducidad: Enero 2020
Std 1mg/mL

**TABLA 14.** Promedio, desviación estándar y CV de la curva patrón etanol 3.3% (analista 1/día 1)

Analista 1	Dia 1				
	[µg/mL] (ASA+etanol 3.3%)	[µg/mL] (ASA+etanol 3.3%)	[µg/mL] (ASA+etanol 3.3%)	[µg/mL] (ASA+etanol 3.3%)	[µg/mL] (ASA+etanol 3.3%)
	50	100	150	200	250
	0.2359	0.4562	0.681	0.9176	1.1506
	0.2316	0.4552	0.6873	0.9067	1.1548
	0.2323	0.458	0.6895	0.9129	1.1527
<b>Promedio</b>	0.23326667	0.45646667	0.68593333	0.9124	1.1527
<b>Desvest</b>	0.00230723	0.00141892	0.00441173	0.00546717	0.0021
<b>CV</b>	0.9890976	0.3108485	0.64317137	0.59920811	0.18218097



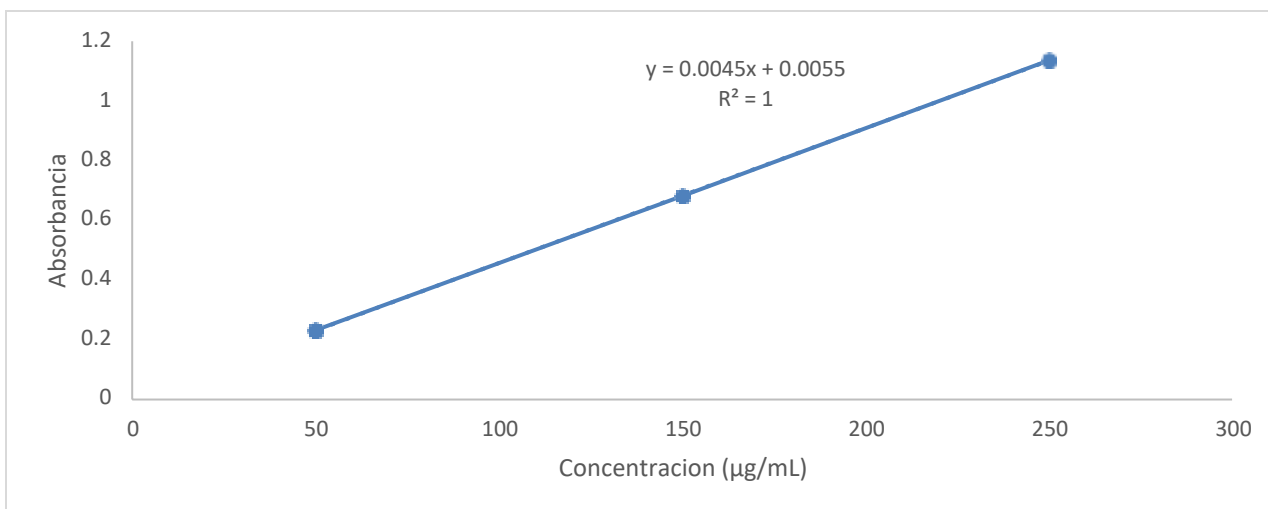
**FIGURA 9.** Validación de la curva patrón FEUM (absorbancia vs concentración expresada en µg/mL)

**TABLA 15.** Exactitud, límite de cuantificación y límite de detección de la curva patrón etanol 3.3%.

Exactitud					
Concentración adicionada	50	100	150	200	250
Concentración calculada	50.7625937	99.3942827	149.391378	198.734821	251.092325
% Recuperación	101.525187	99.3942827	99.5942517	99.3674104	100.43693
Límite de Cuantificación µg/mL	20.0865386				
Límite de detección	6.62855773				

**TABLA 16. Repetibilidad y reproducibilidad de la curva patrón etanol 3.3%**

<b>Precisión</b>			
<b>*Repetibilidad</b>			
<b>Analista 1</b>	<b>[µg/mL]</b>	<b>[µg/mL]</b>	<b>[µg/mL]</b>
	<b>50</b>	<b>150</b>	<b>250</b>
<b>Día 1</b>	0.2293	0.681	1.1506
	0.2267	0.6873	1.1548
	0.2288	0.6895	1.1527
<b>Día 2</b>	0.2356	0.694	1.1762
	0.2328	0.6964	1.1713
	0.236	0.7061	1.1756
<b>Promedio</b>	0.23153333	0.69238333	1.16353333
<b>Desvest</b>	0.00384482	0.00860963	0.01206046
<b>CV</b>	1.66059172	1.24347684	1.03653746
<b>*Reproducibilidad</b>			
<b>Analista 2</b>	<b>[µg/mL]</b>	<b>[µg/mL]</b>	<b>[µg/mL]</b>
	<b>50</b>	<b>150</b>	<b>250</b>
<b>Día 2</b>	0.2345	0.6534	1.0995
	0.225	0.6602	1.099
	0.2287	0.6782	1.0912
<b>Analista 1 (Día 2)</b>	0.2356	0.694	1.1762
	0.2328	0.6964	1.1713
	0.236	0.7061	1.1756
<b>Promedio</b>	0.2321	0.68138333	1.13546667
<b>Desvest</b>	0.00437447	0.02115433	0.0427478
<b>CV</b>	1.88473563	3.10461508	3.76477833
<b>Pendiente</b>	0.00451683		
<b>Ordenada al origen</b>	0.00545833		
<b>Concentración adicionada</b>	50	150	250
<b>Concentración calculada</b>	52.5940002	152.062655	252.594
<b>% Recuperación</b>	105.188	101.375103	101.0376



**FIGURA 10.** Curva de reproducibilidad del etanol al 3.3. % (absorbancia vs concentración expresada en µg/mL)

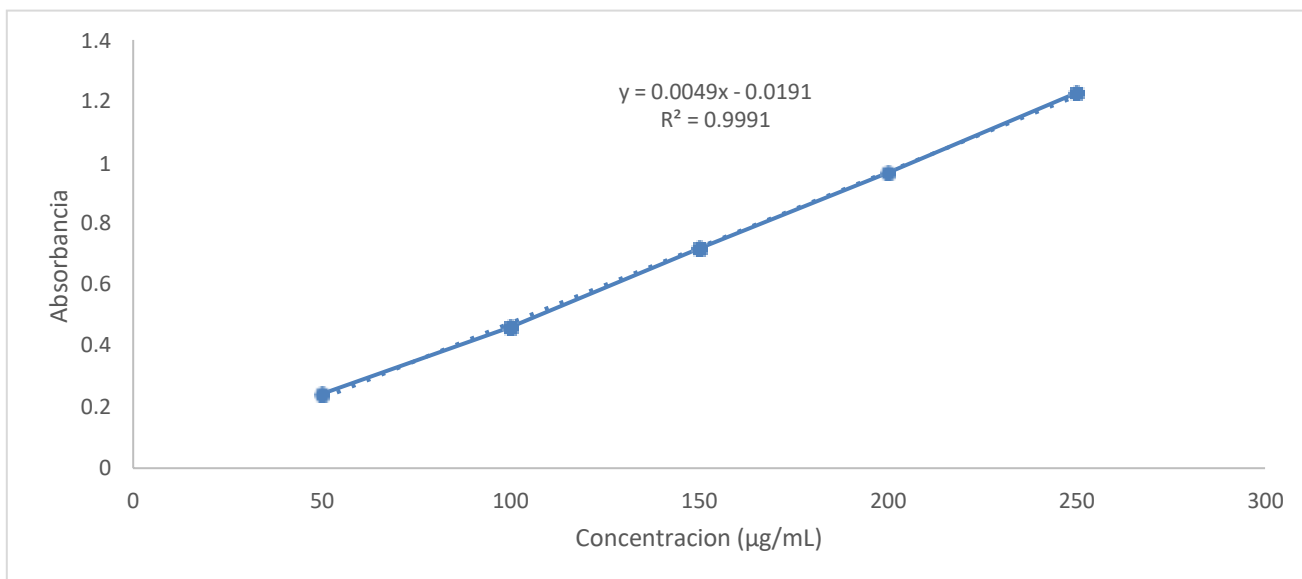
### 7.3.3 VALIDACIÓN DE LA CURVA PATRON ETANOL 40% (FDA)

<b>Tabletas ASA 500 mg</b>
ALFHARMA
Lote: 1801065
Fecha de caducidad: Enero 2020
Std 1mg/mL
SA (acetato de sodio-ácido acético)

**TABLA 17.** Promedio, desviación estándar y CV de la curva patrón etanol 40% (analista 1/día 1)

Analista 1	Dia 1				
	[µg/mL](ASA+ etanol 40%)	[µg/mL](ASA + etanol 40%)	[µg/mL](ASA+ etanol 40%)	[µg/mL](ASA + etanol 40%)	[µg/mL](ASA + etanol 40%)
	50	100	150	200	250
	0.2435	0.4619	0.723	0.9638	1.2256
	0.2422	0.4604	0.7145	0.9716	1.2265
	0.2408	0.4605	0.716	0.9584	1.2263
<b>Promedio</b>	0.24216667	0.46093333	0.71783333	0.9646	1.22613333
<b>Desvest</b>	0.00135031	0.00083865	0.00453689	0.00663626	0.00047258
<b>CV</b>	0.55759474	0.18194599	0.63202496	0.68798093	0.03854243





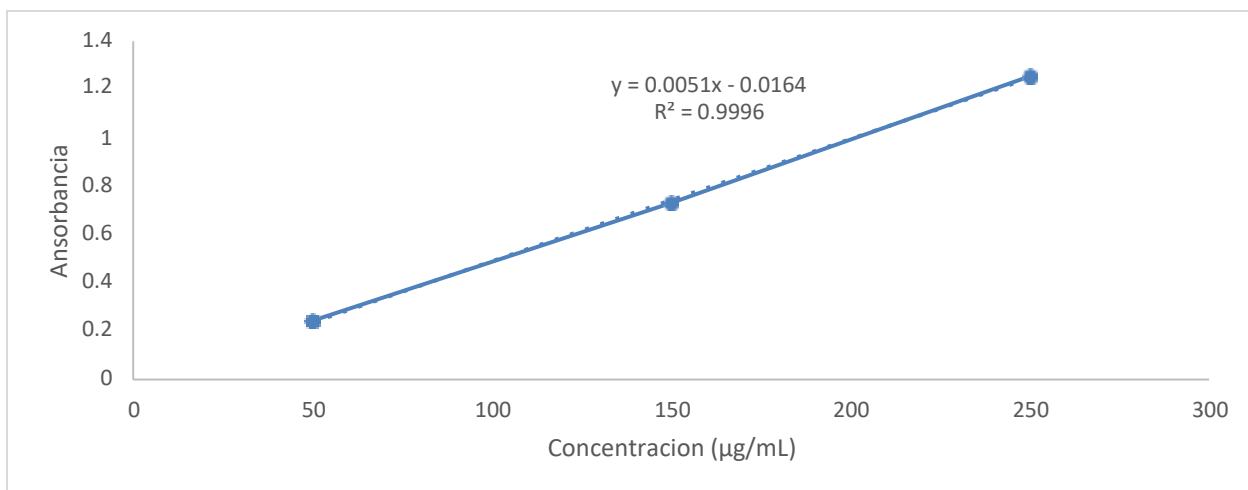
**FIGURA 11.** Validación de la curva patrón etanol 40% (absorbancia vs concentración expresada en µg/mL)

**TABLA 18.** Exactitud, límite de cuantificación y límite de detección de la curva patrón etanol 40%.

<b>Exactitud</b>					
<b>Concentración adicionada</b>	<b>50</b>	<b>100</b>	<b>150</b>	<b>200</b>	<b>250</b>
Concentración calculada	45.1165237	89.3726061	141.34299	191.263419	244.171117
% Recuperación	90.2330474	89.3726061	94.2286598	95.6317096	97.6684469
<b>Límite de Cuantificación µg/mL</b>	<b>46.886031</b>				
<b>Límite de detección</b>	<b>15.4723902</b>				

**TABLA 19. REPETIBILIDAD Y REPRODUCIBILIDAD DE LA CURVA PATRÓN ETANOL 40%.**

<b>Precisión</b>			
<b>*Repetibilidad</b>			
<b>Analista 1</b>	<b>[µg/mL]</b>	<b>[µg/mL]</b>	<b>[µg/mL]</b>
	<b>50</b>	<b>150</b>	<b>250</b>
<b>Día 1</b>	0.2435	0.723	1.2256
	0.2422	0.7145	1.2265
	0.2408	0.716	1.2263
<b>Día 2</b>	0.2378	0.7352	1.2864
	0.2472	0.732	1.2443
	0.2462	0.7314	1.2459
<b>Promedio</b>	0.24295	0.72535	1.2425
<b>Desvest</b>	0.00348238	0.00881493	0.02343527
<b>CV</b>	1.43337487	1.2152658	1.88613864
<b>*Reproducibilidad</b>			
<b>Analista 2</b>	<b>50 [µg/mL]</b>	<b>150 [µg/mL]</b>	<b>250 [µg/mL]</b>
<b>Día 2</b>	0.2382	0.7361	1.2488
	0.238	0.723	1.2445
	0.2485	0.7232	1.257
<b>Día 2 analista 1</b>	0.2378	0.7352	1.2864
	0.2472	0.732	1.2443
	0.2462	0.7314	1.2459
<b>Promedio</b>	0.24265	0.73015	1.25448333
<b>Desvest</b>	0.00514733	0.00575004	0.01633615
<b>CV</b>	2.12129792	0.78751537	1.30222105
<b>Concentración adicionada</b>	50	150	250
<b>Concentración calculada</b>	44.7114698	141.071213	244.71147
<b>% Recuperación</b>	89.4229397	94.0474752	97.8845879



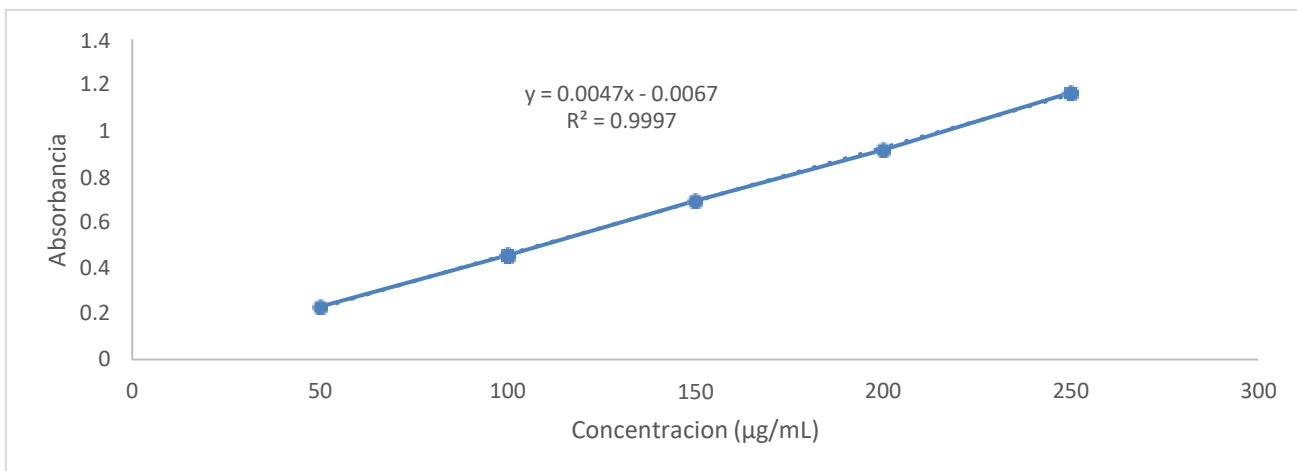
**FIGURA 12.** Curva de reproducibilidad del etanol al 40% (absorbancia vs concentración expresada en  $\mu\text{g/mL}$ )

### 7.3.4 VALIDACIÓN DE LA CURVA PATRON TEQUILA 9.2%

<b>Tabletas ASA 500 mg</b>
ALFHARMA
Lote: 1801065
Fecha de caducidad: Enero 2020
Std 1mg/mL
SA (acetato de sodio-ácido acético)

**TABLA 20.** Promedio, desviación estándar y CV de la curva patrón del tequila al 9.2% (analista 1/día 1)

Analista 1	Día 1				
	[ $\mu\text{g/mL}$ ] (ASA+ tequila 9.2%)	[ $\mu\text{g/mL}$ ] (ASA+ tequila 9.2%)	[ $\mu\text{g/mL}$ ] (ASA+ tequila 9.2%)	[ $\mu\text{g/mL}$ ] (ASA+ tequila 9.2%)	[ $\mu\text{g/mL}$ ] (ASA+ tequila 9.2%)
	50	100	150	200	250
	0.2293	0.4576	0.701	0.9196	1.1726
	0.2336	0.4561	0.6959	0.921	1.1621
	0.2287	0.4556	0.6836	0.9075	1.1633
<b>Promedio</b>	0.23053333	0.45643333	0.6935	0.91603333	1.166
<b>Desvest</b>	0.0026727	0.00104083	0.00894483	0.00742316	0.00574717
<b>CV</b>	1.15935577	0.22803615	1.28980979	0.81035937	0.4928965



**FIGURA 13.** Validación de la curva patrón del tequila al 9.2% (absorbancia vs concentración expresada en µg/mL)

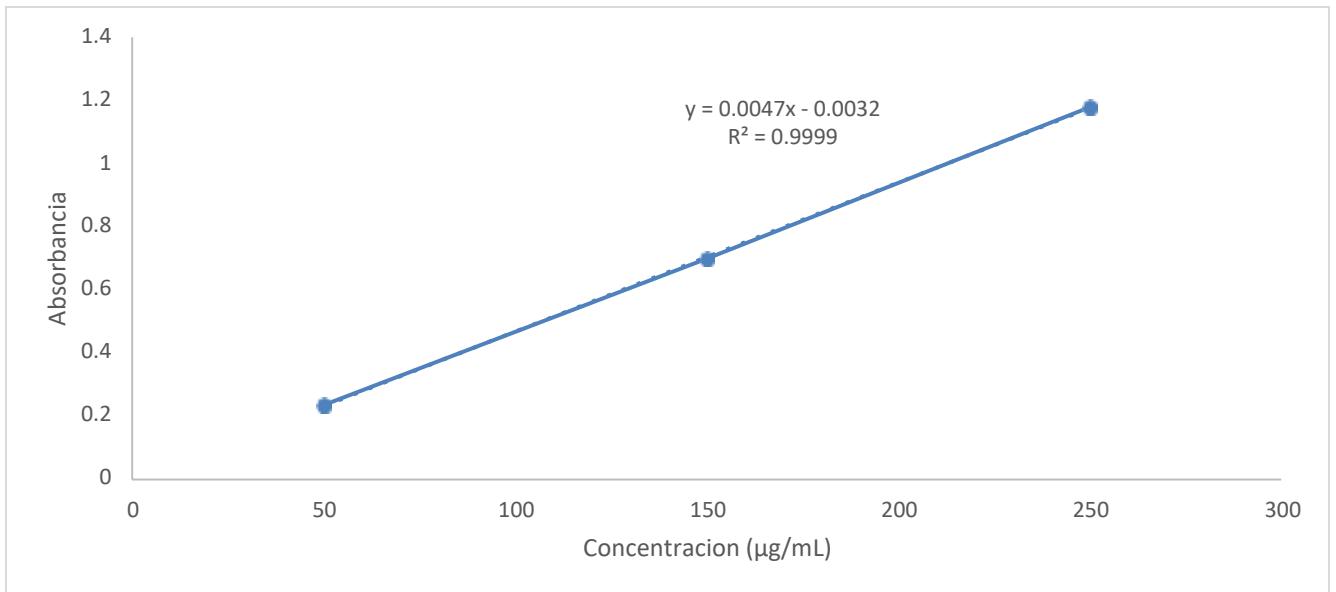
**TABLA 21.** Exactitud, límite de cuantificación y límite de detección de la curva patrón del tequila al **9.2%.**

<b>Exactitud</b>					
Concentración adicionada	<b>50</b>	<b>100</b>	<b>150</b>	<b>200</b>	<b>250</b>
Concentración calculada	48.0304937	96.495795	147.356828	195.099834	248.728474
% Recuperación	96.0609875	96.495795	98.2378855	97.549917	99.4913897
<b>Límite de Cuantificación µg/mL</b>	14.0894417				
<b>Límite de detección</b>	9.29903154				

**TABLA 22. REPETIBILIDAD Y REPRODUCIBILIDAD DE LA CURVA PATRÓN DEL TEQUILA AL**

**9.2%.**

<b>Precisión</b>			
<b>*Repetibilidad</b>			
<b>Analista 1</b>	<b>50 [µg/mL]</b>	<b>150 [µg/mL]</b>	<b>250 [µg/mL]</b>
<b>Día 1</b>	0.2293	0.701	1.1726
	0.2336	0.6959	1.1621
	0.2287	0.6836	1.1633
<b>Día 2</b>	0.2336	0.7048	1.1788
	0.2393	0.6952	1.1737
	0.2382	0.6943	1.1835
<b>Promedio</b>	0.23378333	0.6958	1.17233333
<b>Desvest</b>	0.0043806	0.00720417	0.00842346
<b>CV</b>	1.87378677	1.03537877	0.71852084
<b>*Reproducibilidad</b>			
<b>Analista 2</b>	<b>50 [µg/mL]</b>	<b>150 [µg/mL]</b>	<b>250 [µg/mL]</b>
<b>Día 2</b>	0.2328	0.6985	1.173
	0.2347	0.7027	1.1787
	0.2332	0.6988	1.184
<b>Analista 1 (Día 2)</b>	0.2336	0.7048	1.1788
	0.2393	0.6952	1.1737
	0.2382	0.6943	1.1835
<b>Promedio</b>	0.2353	0.69905	1.17861667
<b>Desvest</b>	0.00276839	0.00410207	0.00466022
<b>CV</b>	1.17653763	0.58680676	0.39539758
<b>Pendiente</b>	0.00471658		
<b>Ordenada al origen</b>	-0.00316528		
<b>Concentración calculada</b>	49.2167117	147.540004	249.216712
<b>% Recuperación</b>	98.4334234	98.3600024	99.6866847



**FIGURA 14.** Curva de reproducibilidad del tequila al 9.2% (absorbancia vs concentración expresada en µg/mL)

## 7.4. PERFILES DE DISOLUCIÓN

Una vez realizadas las curva patrón, se realizaron los perfiles de disolución; siguiendo la metodología establecida por la FEUM y posteriormente adicionándolos con, etanol 3.3% v/v, etanol 40% v/v y tequila 9.2% v/v y se obtuvieron primero, los porcentajes disueltos de ácido acetilsalicílico por sextuplicado en cada perfil de disolución se utilizó una solución amortiguadora de ácido acético y acetato de sodio con un pH de 3.5, con el objetivo de representar las condiciones de pH que existen en el intestino las cuales pueden variar por distintas circunstancias como al ingerir bebidas alcohólicas.

En las siguientes tablas se pueden observar los resultados del proceso por medio del cual el ácido acetilsalicílico, se disolvió en la solución amortiguadora de ácido acético y acetato de sodio. Con este método se cuantificó la liberación del ASA, a partir de tabletas de 500 mg y la disolución de éste en el medio de prueba.

### 7.4.1 PERFIL DE DISOLUCIÓN FEUM

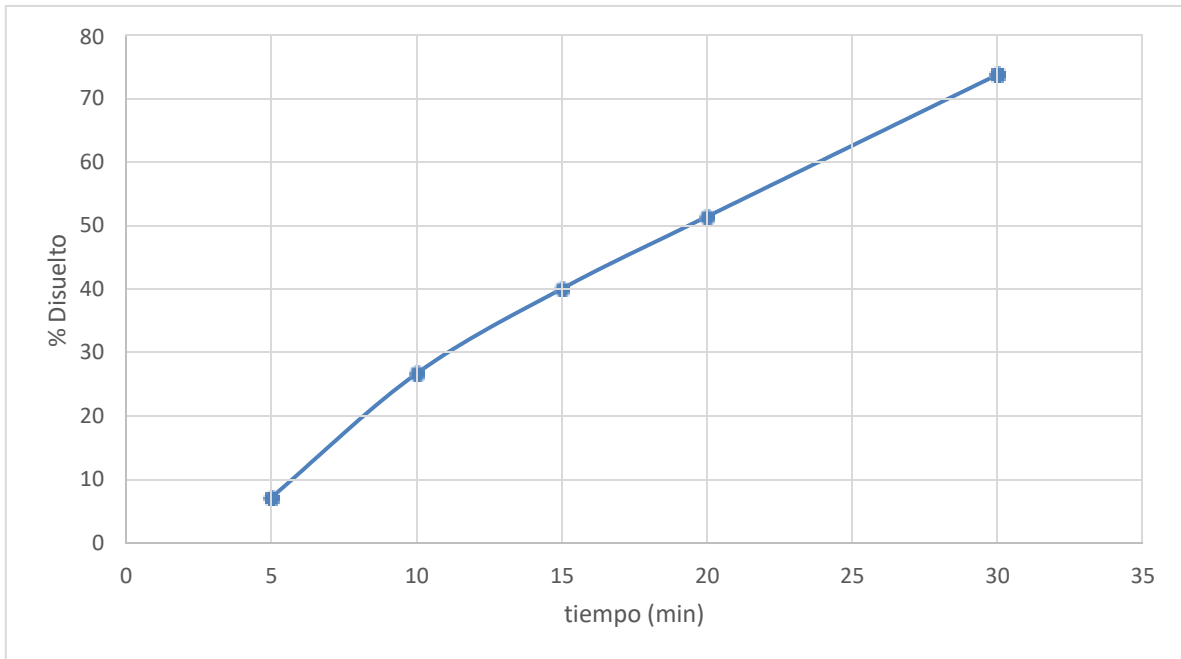
Alícuota (mL)	2
Aforo (mL)	10
Dosis (mg)	500
Matraz (mL)	500

Solución amortiguadora de ácido acético y acetato de sodio 0.1M, pH 3.5

<i>Factor de dilución</i>	2500	FD 2	250	Ec. Recta
Pendiente	0.00367	b	0.00286667	

**TABLA 23. Porcentaje disuelto de asa del perfil de disolución FEUM (tiempo en minutos y absorbancia)**

Peso de tabletas (mg)	Vaso	Tiempo									
		5 *Directa		10		15		20		30	
		Abs	%D	Abs	%D	Abs	%D	Abs	%D	Abs	%D
633.4	1	0.4750	6.4323	0.2043	27.4432	0.3070	41.4350	0.3825	51.7211	0.5448	73.8328
633.3	2	0.5076	6.8764	0.1983	26.6257	0.2876	38.7920	0.3979	53.8192	0.5490	74.4050
633.2	3	0.5325	7.2157	0.1989	26.7075	0.2816	37.9745	0.3716	50.2361	0.5567	75.4541
637.6	4	0.5139	6.9623	0.1918	25.7402	0.2747	37.0345	0.3541	47.8519	0.5246	71.0808
635.2	5	0.5508	7.4650	0.1956	26.2579	0.3000	40.4813	0.3742	50.5903	0.5119	69.3505
631.5	6	0.5995	8.1285	0.2047	27.4977	0.3304	44.6230	0.4018	54.3505	0.5796	78.5740
<b>Promedio</b>			<b>7.1800</b>		<b>26.7120</b>		<b>40.0567</b>		<b>51.4282</b>		<b>73.7829</b>



**FIGURA 15. PORCENTAJE DISUELTO DE ASA A TRAVÉS DEL TIEMPO (5-30 MINUTOS).**



## 7.4.2 PERFIL DE DISOLUCIÓN ETANOL 3.3%

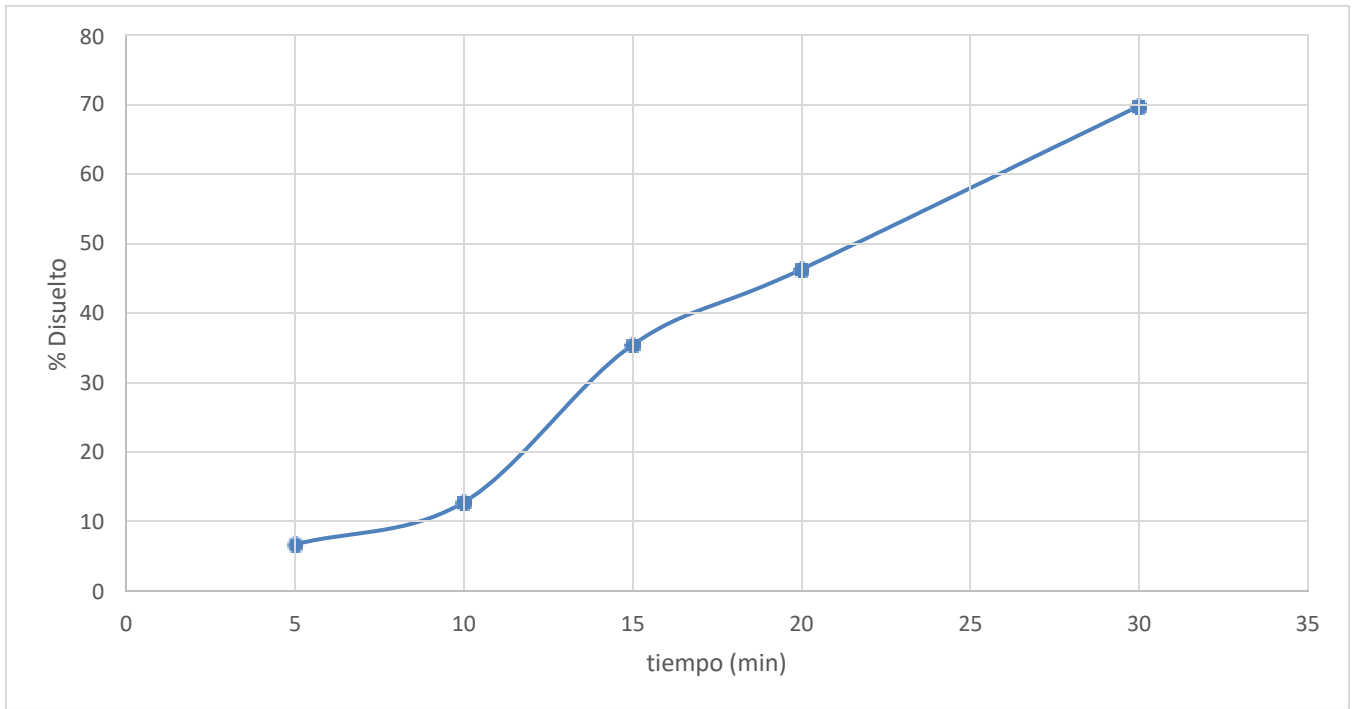
<b>Alícuota (mL)</b>	<b>2</b>
<b>Aforo (mL)</b>	<b>10</b>
<b>Dosis (mg)</b>	<b>500</b>
<b>Matraz (mL)</b>	<b>500</b>

Solución amortiguadora de ácido acético y acetato de sodio 0.1M, pH 3.5

<b>Factor de dilución</b>	<b>2500</b>	<b>FD 2</b>	<b>250</b>	<b>Ec. Recta</b>
<b>Pendiente</b>	0.00348153	<b>b</b>	0.00556333	

**TABLA 24. Porcentaje disuelto de ASA del perfil de disolución etanol 3.3% (tiempo en minutos y absorbancia en µg/mL)**

Peso de tabletas (mg)	Vaso	Tiempo									
		5		10		15		20		30	
		Abs	%D	Abs	%D	Abs	%D	Abs	%D	Abs	%D
640.6	1	0.4780	6.7848	0.8293	11.8300	0.2529	35.5212	0.3072	43.3195	0.4432	62.8511
636.5	2	0.4621	6.5565	0.8285	11.8185	0.2235	31.2989	0.2957	41.6679	0.4993	70.9079
633.7	3	0.4619	6.5536	0.9558	13.6468	0.2611	36.6988	0.3496	49.4087	0.5014	71.2095
634.7	4	0.5393	7.6652	0.9062	12.9344	0.2465	34.6020	0.3172	44.7556	0.5016	71.2382
639.7	5	0.4582	6.5005	0.9734	13.8995	0.2765	38.9105	0.3699	52.3241	0.5016	71.2382
639.0	6	0.4717	6.6944	0.9004	12.8511	0.2542	35.7079	0.3288	46.4215	0.5022	71.3244
<b>Promedio</b>			6.7925		12.8301		35.4565		46.3162		69.7949



**FIGURA 16.** Porcentaje disuelto de ASA - etanol 3.3% a través del tiempo (5-30 minutos).

### 7.4.3 PERFIL DE DISOLUCIÓN ETANOL 40%(FDA)

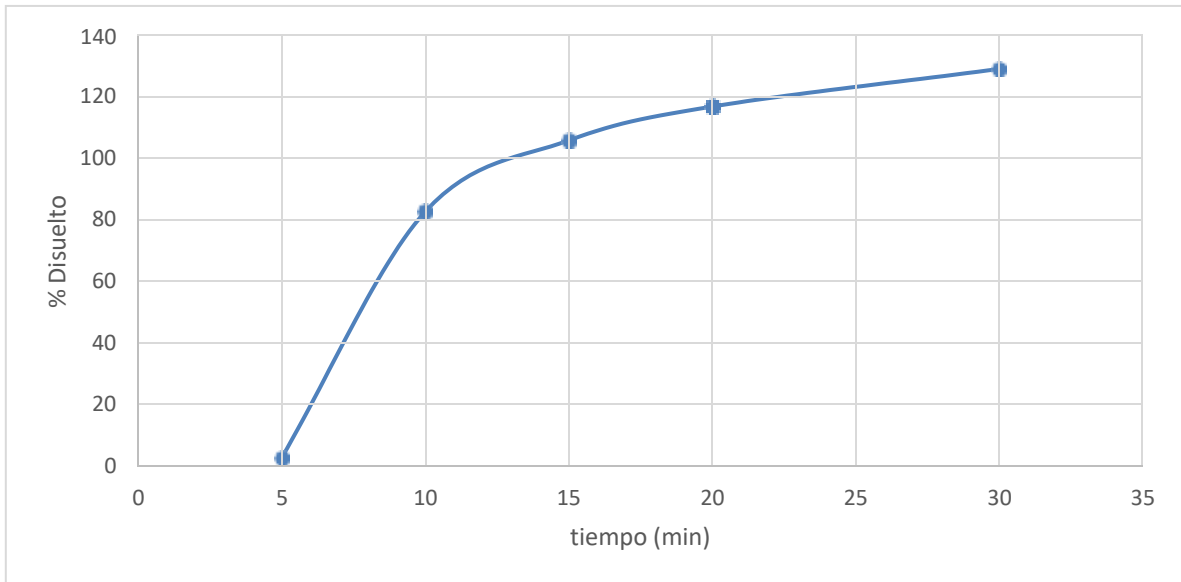
Alícuota (mL)	2
Aforo (mL)	10
Dosis (mg)	500
Matraz (mL)	500

Solución amortiguadora de ácido acético y acetato de sodio pH 3.5

Factor de dilución	2500	FD 2	250	Ec. Recta
Pendiente	0.00348153	b	0.00556333	

**TABLA 25. Porcentaje disuelto de ASA-etanol 40% a través del tiempo (5-30 minutos).**

Peso de tabletas (mg)	Vaso	Tiempo									
		5		10		15		20		30	
		Abs	%D	Abs	%D	Abs	%D	Abs	%D	Abs	%D
631.2	1	0.2502	3.5133	0.7500	106.9121	0.8439	120.3976	0.8944	127.6501	0.9461	135.0750
632.0	2	0.1606	2.2265	0.4801	68.1505	0.6156	87.6103	0.7745	110.4307	0.8075	115.1700
631.8	3	0.1809	2.5180	0.5422	77.0690	0.7895	112.5849	0.8186	116.7641	0.9057	129.2730
636.0	4	0.1648	2.2868	0.4706	66.7861	0.7215	102.8191	0.8041	114.6817	0.9384	133.9692
636.0	5	0.2728	3.8379	0.7794	111.1344	0.8745	124.7922	0.9005	128.5262	0.9620	137.3585
635.7	6	0.1552	2.1490	0.4650	65.9819	0.6088	86.6337	0.7223	102.9340	0.8647	123.3848
<b>Promedio</b>		2.7552		82.6723		105.8063		116.8311		129.0384	



**FIGURA 17.** Porcentaje disuelto de ASA-etanol 40% a través del tiempo (5-30 minutos).

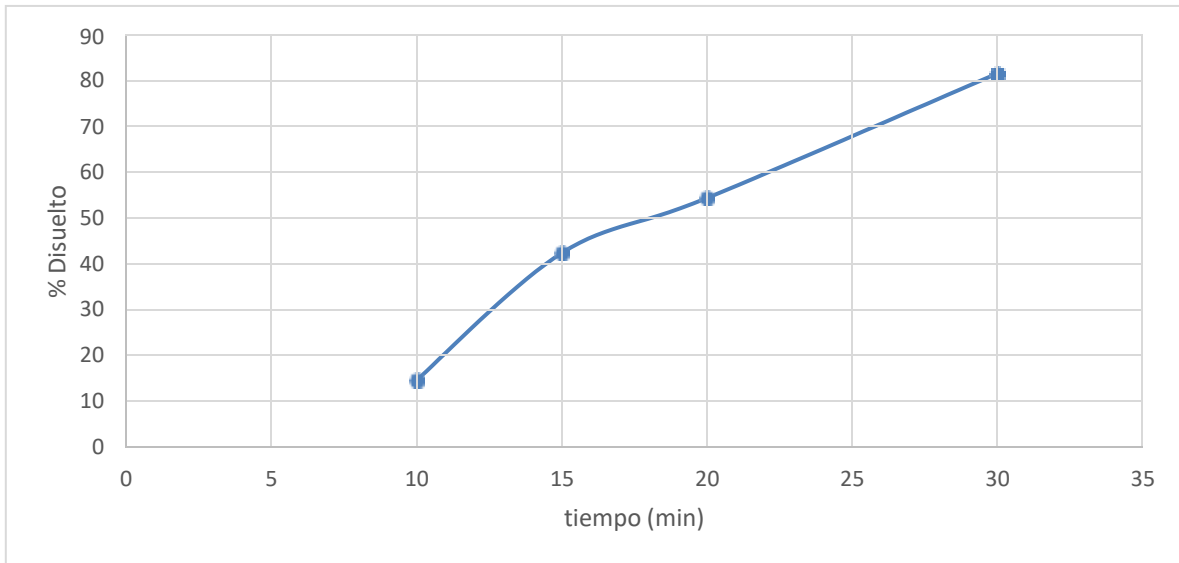
#### 7.4.4 PERFIL DE DISOLUCIÓN TEQUILA 9.2%

<b>Alícuota (mL)</b>	<b>2</b>
<b>Aforo (mL)</b>	10
<b>Dosis (mg)</b>	500
<b>Matraz (mL)</b>	500

Solución amortiguadora de ácido acético y acetato de sodio pH 3.5

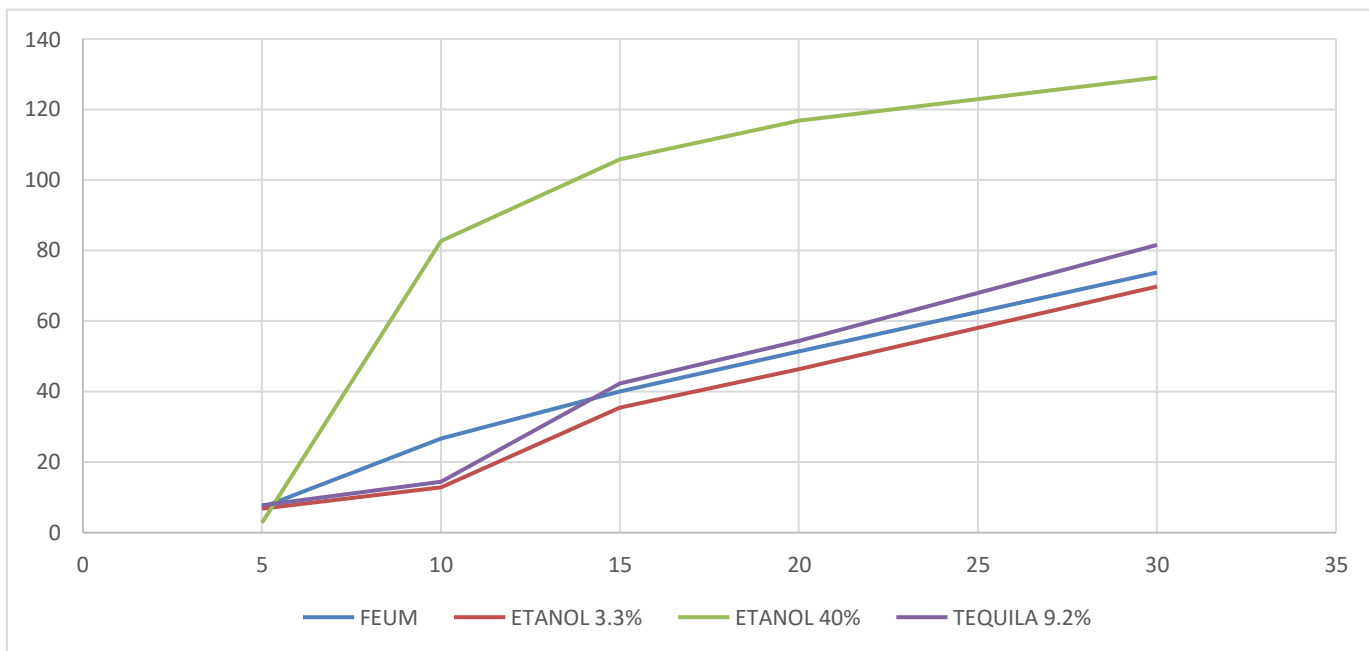
**TABLA 26. Porcentaje disuelto de ASA-tequila 9.2% a través del tiempo (5-30 minutos).**

Peso de tabletas (mg)	Vaso	Tiempo									
		5 *Directa		10 *Directa		15		20		30	
		Abs	%D	Abs	%D	Abs	%D	Abs	%D	Abs	%D
631.2	1	0.4361	7.6416	0.7916	13.8007	0.2192	38.8372	0.2745	48.4181	0.3855	67.6494
632.0	2	0.4356	7.6329	0.7963	13.8822	0.2316	40.9855	0.2893	50.9823	0.4770	83.5021
631.8	3	0.4234	7.4215	0.8823	15.3722	0.2390	42.2676	0.3000	52.8361	0.4036	71.1318
636.0	4	0.4256	7.4596	0.8336	14.5284	0.2507	44.2947	0.3398	59.7316	0.5065	88.6131
636.0	5	0.4725	8.2722	0.8519	14.8455	0.2486	43.9309	0.3191	56.1453	0.4783	83.7273
635.7	6	0.4724	8.2705	0.8445	14.7173	0.2479	43.8096	0.3303	58.0857	0.5437	95.0582
<b>Promedio</b>			7.7830		14.5244		42.3542		54.3665		81.6136



**FIGURA 18.** Porcentaje disuelto de ASA-tequila 9.2% a través del tiempo (5-30 minutos).

## 7.5. DIFERENCIAS EN LOS PERFILES DE DISOLUCION: FEUM, ETANOL 3.3%, ETANOL 40% Y TEQUILA 9.2%



**FIGURA 19.** Perfil de disolución de ácido acetilsalicílico en 4 diferentes medios de disolución: FEUM, etanol 3.3%, etanol 40% y tequila 9.2%, durante un periodo de tiempo de 5 a 30 minutos.

## 7.6 ANOVA

### 7.6.1 MATRIZ DE DATOS

#### 7.6.1.1 FEUM VS ETANOL 3.3%

**TABLA 28. Matriz de datos del ANOVA FEUM VS etanol 3.3. %**

FEUM -5 MINUTOS FUE DIRECTA				
ETANOL 3.3 %-5 Y 10 MINUTOS FUERON DIRECTAS				
VASO	TIEMPO	%D -FEUM	%D -ETANOL 3.3 %	
1	5	6.4323	6.7848	
2	5	6.8764	6.5565	
3	5	7.2157	6.5536	
4	5	6.9623	7.6652	
5	5	7.465	6.5005	
6	5	8.1285	6.6944	
1	10	27.4432	11.83	
2	10	26.6257	11.8185	
3	10	26.7075	13.6468	
4	10	25.7402	12.9344	
5	10	26.2579	13.8995	
6	10	27.4977	12.8511	
1	15	41.435	35.5212	
2	15	38.792	31.2989	
3	15	37.9745	36.6988	
4	15	37.0345	34.602	
5	15	40.4813	38.9105	
6	15	44.623	35.7079	
1	20	51.7211	43.3195	
2	20	53.8192	41.6679	
3	20	50.2361	49.4087	
4	20	47.8519	44.7556	
5	20	50.5903	52.32418	
6	20	54.3505	46.4215	
1	30	73.8328	62.8511	
2	30	74.405	70.9079	
3	30	75.4541	71.2095	
4	30	71.0808	71.2382	
5	30	69.3505	71.2382	
6	30	78.574	71.3244	



### 7.6.1.2 FEUM VS ETANOL 40%

**TABLA 29. Matriz de datos del ANOVA FEUM VS etanol 40%**

VASO	TIEMPO	%D -FEUM	%D -ETANOL 40 %
1	5	6.4323	3.5133
2	5	6.8764	2.2265
3	5	7.2157	2.518
4	5	6.9623	2.2868
5	5	7.465	3.8379
6	5	8.1285	2.149
1	10	27.4432	106.9121
2	10	26.6257	68.1505
3	10	26.7075	77.069
4	10	25.7402	66.7861
5	10	26.2579	111.1344
6	10	27.4977	65.9819
1	15	41.435	120.3976
2	15	38.792	87.6103
3	15	37.9745	112.5849
4	15	37.0345	102.8191
5	15	40.4813	124.7922
6	15	44.623	86.6337
1	20	51.7211	127.6501
2	20	53.8192	110.4307
3	20	50.2361	116.7641
4	20	47.8519	114.6817
5	20	50.5903	128.5262
6	20	54.3505	102.934
1	30	73.8328	135.075
2	30	74.405	115.17
3	30	75.4541	129.273
4	30	71.0808	133.9692
5	30	69.3505	137.3585
6	30	78.574	123.3848

### 7.6.1.3 FEUM VS TEQUILA 9.2%

**TABLA 30. Matriz de datos del ANOVA FEUM vs tequila 9.2.%**

VASO	TIEMPO	%D -FEUM	%D -TEQUILA 9.2%
1	5	6.4323	7.6416
2	5	6.8764	7.6329
3	5	7.2157	7.4215
4	5	6.9623	7.4596
5	5	7.465	8.2722
6	5	8.1285	8.2705
1	10	27.4432	13.8007
2	10	26.6257	13.8822
3	10	26.7075	15.3722
4	10	25.7402	14.5284
5	10	26.2579	14.8455
6	10	27.4977	14.7173
1	15	41.435	38.8372
2	15	38.792	40.9855
3	15	37.9745	42.2676
4	15	37.0345	44.2947
5	15	40.4813	43.9309
6	15	44.623	43.8096
1	20	51.7211	48.4181
2	20	53.8192	50.9823
3	20	50.2361	52.8361
4	20	47.8519	59.7316
5	20	50.5903	56.1453
6	20	54.3505	58.0857
1	30	73.8328	67.6494
2	30	74.405	83.5021
3	30	75.4541	71.1318
4	30	71.0808	88.6131
5	30	69.3505	83.7273
6	30	78.574	95.0582

## 7.6.2 ANOVA

### 7.6.2.1 FEUM vs etanol 3.3%

Se tomaron en cuenta los valores de la F calculada y la F crítica, las cuales nos permiten deducir que si hay diferencias significativas en el %D del perfil FEUM vs etanol 3.3% ya que los valores de F crítica fueron menores a los valores de F calculada.

**TABLA 31. ANOVA FEUM VS etanol 3.3 %**

ANÁLISIS DE VARIANZA						
<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Filas	30733.3498	29	1059.770683	67.3812699	8.1006E-20	1.860811435
Columnas	469.3797858	1	469.3797858	29.8436318	7.01153E-06	4.182964289
Error	456.1111693	29	15.72797136			
Total	31658.84075	59				

### 7.6.2.2 FEUM VS ETANOL 40% (FDA)

Se tomaron en cuenta los valores de la F calculada y la F crítica, las cuales nos permiten deducir que si hay diferencias significativas en el %D del perfil FEUM vs etanol 40% ya que los valores de f crítica fueron menores a los valores de F calculada.

**TABLA 32. ANOVA FEUM VS etanol 40%**

ANÁLISIS DE VARIANZA						
<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Filas	67525.6651	29	2328.47121	5.25337733	1.28E-05	1.86081144
Columnas	33970.2941	1	33970.2941	76.6420354	1.2321E-09	4.18296429
Error	12853.7626	29	443.233193			
Total	114349.722	59				

### 7.6.2.3 FEUM VS TEQUILA 9.2%

Se tomaron en cuenta los valores de la F calculada y la F crítica, las cuales nos permiten deducir que no hay diferencias significativas en el %D del perfil FEUM vs tequila 9.2% ya que los valores de f crítica fueron mayores a los valores de F calculada.

**TABLA 33. ANOVA FEUM VS TEQUILA 9.2 %**

ANÁLISIS DE VARIANZA						
<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Filas	36658.346	29	1264.0809	34.436435	9.3771E-16	1.8608114
Columnas	1.3178240	4	1.31782404	0.0359005	0.8510410	4.1829642
Error	1064.5220	7	36.7076577		1	9
Total	37724.185	9				

## 8. ANALISIS DE RESULTADOS

Los comprimidos son formas farmacéuticas sólidas, en las que para alcanzar un balance ideal requieren de la correcta aplicación de las artes y ciencias farmacéuticas. En estos sistemas de entrega de fármaco, las considerables ventajas de uniformidad de dosis, facilidad de transporte, estabilidad química y economía de escala, se contraponen una menor liberación, disolución y biodisponibilidad presentes en una fórmula desbalanceada.

En el presente trabajo como primer punto se evaluó la calidad de las tabletas de ácido acetilsalicílico de 500 mg, la primera prueba de control de calidad que se realizó fue el método de uniformidad de dosis, comenzando con la variación de masa, la cual se basó en la medición de la masa individual de las tabletas de ASA y el cálculo de la variación entre ellas dando como resultado un promedio de peso de 632.31 mg (tabla 1), este peso promedio está relacionado al contenido del principio activo, suponiendo una distribución homogénea. Se pudo realizar esta metodología de calidad ya que estas tabletas contienen más de 25 mg de principio activo y este constituye el 25 % o más de la masa total de la unidad de dosis.

Por otro lado, el método de Uniformidad de contenido se basó en la determinación cuantitativa del contenido individual del principio activo en 10 tabletas de ASA de 500 mg, para determinar si la variación de los contenidos individuales está dentro de los límites establecidos, y se obtuvo como resultado un valor de aceptación (VA) de 8.736 (factible para la prueba) y un promedio de % de principio activo del 78.68 en cada tableta (tabla 2).

Las tabletas pueden sufrir diversos eventos que pueden alterar la integridad de las mismas, sin embargo, deben resistir todos estos efectos y llegar a manos del paciente sin desgaste o rupturas. Por esa razón, se realizó la prueba de dureza, y se obtuvo un promedio de 15.41 kgF (tabla 3) este resultado nos indicó que tan resistentes eran las tabletas a la ruptura, aplicando una fuerza diametralmente a la tableta hasta fracturarla. El resultado se pudo estandarizar ya que el tipo de carga

aplicada y la velocidad de esta, se aplicaron bajo condiciones definidas reproducibles.

También se realizó la prueba de friabilidad, reportándose una pérdida de peso del 0.161% (tabla 4). Puesto que la pérdida de material sólido fue menor al 1%, las tabletas de ASA son capaces de resistir la abrasión o el desgaste por fricción durante la manipulación, el envasado y el transporte.

Por último, se midió el tiempo en el que se desintegraron las tabletas de ASA, donde la primera tableta se desintegró a los 5 minutos y la última a los 25 minutos (tabla 5) en agua destilada a  $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Durante la desintegración no se solubilizo totalmente la tableta, ya que se observaron sobre la malla del aparato, fragmentos insolubles de la misma.

Posterior al control de calidad, se realizaron los siguientes 4 barridos: Solución amortiguadora (SA) de ácido acético y acetato de sodio (figura 3, tabla 6) a un pH de 3.15, solución amortiguadora con ácido acetilsalicílico (SA/ASA) (figura 4, tabla 7), etanol (figura 5, tabla 8) y tequila (figura 6, tabla 9), los cuales fueron propios para cada sustancia y se determinó la concentración calculada a una longitud de onda de 275 nm. Estos espectros mostraron la interacción de la SA, la SA/ASA, el etanol y el tequila con una determinada región del espectro, en cada barrido, la interacción estuvo en función de las características estructurales de cada sustancia y de las características de la radiación electromagnética. Cada sustancia tuvo sus propias absorbancias (tabla 10), sin embargo, el tequila tuvo una mayor absorbancia que la solución amortiguadora y el etanol, esto pudo deberse a la concentración del tequila, al paso óptico por el cual pasa la radiación electromagnética o a la absorptividad del tequila, la cual depende de la longitud de onda. Todos estos barridos en conjunto permitieron observar la variación de la absorbancia con la longitud de onda de la radiación electromagnética y así se determinó una longitud de onda óptima de trabajo para cuantificar cada sustancia en determinadas condiciones la cual fue de 275 nm.

Antes de realizar los perfiles de disolución, se realizó la validación de cada curva patrón: FEUM, etanol 3.3%, etanol 40% y tequila 9.2%, estas curvas permitieron determinar el intervalo en el cual se cuantificó el compuesto a analizar. Dichas curvas representan gráficamente un modelo de línea recta constituida por una serie de puntos experimentales, definida por una ordenada al origen (b) y una pendiente (m), mediante la ecuación  $y = mx + b$ , dando como resultado una gráfica de absorbancia en relación con la concentración de cada analito (figura 7, 9, 11 y 13). Primero, se seleccionó un modelo para estimar los parámetros que permitieron determinar la linealidad de cada curva. En esta validación se comparó una propiedad del analito; la absorbancia a 275 nm, con la de estándares de concentración conocida del mismo analito. A partir de la curva de calibración se calcularon los valores de la ordenada al origen, la pendiente y el coeficiente de correlación ( $r^2$ ) para asegurarse que la recta encontrada con los puntos experimentales se ajuste correctamente al modelo matemático de la ecuación.

Al realizar las curvas patrón se utilizaron disoluciones que contenían concentraciones conocidas de analito (patrón o estándar), estas fueron preparadas a partir de una solución madre. También, se utilizaron disoluciones blanco para medir la respuesta del procedimiento analítico a las impurezas o especies interferentes que existen en los reactivos. Se determinaron 5 puntos en cada curva para un intervalo de confianza del 95 %, y para que, a la vez, exista una variabilidad mínima y mayor confiabilidad.

En las tablas 11, 14, 17 y 20 se pueden observar los primeros parámetros que se determinaron, los cuales fueron el promedio, la desviación estándar y el coeficiente de variación de cada curva patrón respectivamente. Estos resultados nos permitieron ilustrar gráficamente los criterios de aceptación correspondientes.

Los parámetros que se determinaron a partir de las curvas de calibración obtenidas fueron:

\*Linealidad

\*Precisión (Repetibilidad y reproducibilidad)

La linealidad de las curvas de calibración, se realizaron ya que es un requerimiento fundamental en la práctica del análisis químico cuando se realizan curvas de calibración. Para demostrar la linealidad de las figuras 7, 9, 11 y 13 fue necesario calcular ciertos criterios de aceptación: la pendiente (m), la ordenada al origen (b) y el coeficiente de correlación ( $r^2$ ), y se puede observar que todas las gráficas son lineales ya que cumplen con un criterio de aceptación de  $r^2 > 0.98$ .

Los métodos analíticos son establecidos por instituciones nacionales o internacionales que proporcionan procedimientos y características del método y que concluyen con indicadores de calidad, que incluyen: exactitud, precisión y especificidad.

En las tablas 13, 16, 19 y 22 se puede observar la precisión, la cual expresa la concordancia entre varios valores obtenidos de la misma manera. También se puede observar la Repetibilidad la cual demuestra un resultado óptimo de la variabilidad en el sistema de medición, causada por el aparato de medición. Por otro lado, la reproducibilidad, muestra que la variabilidad en el sistema de medición, causada por las diferencias entre los operadores también es óptima.

En las figuras 8, 10, 12 y 14 se puede observar la curva de reproducibilidad respectiva a cada curva patrón.

Como paso siguiente, a la validación de cada curva patrón, se realizaron los perfiles de disolución; FEUM, etanol 3.3%, etanol 40% y tequila 9.2% y se obtuvieron primero, los porcentajes disueltos de ácido acetilsalicílico por sextuplicado en cada perfil de disolución se utilizó una solución amortiguadora de ácido acético y acetato de sodio con un pH de 3.5, con el objetivo de representar las condiciones de pH que existen en el intestino las cuales pueden variar por distintas cosas como al ingerir bebidas alcohólicas.

En la tabla 23 se puede observar el comportamiento de la disolución del perfil FEUM, en donde el porcentaje de fármaco disuelto (%D) a los 5 minutos en el vaso 1 fue de 6.4323, y a partir de los 10 minutos fue aumentando conforme al tiempo, obteniendo una mayor disolución de 78.5740 en el vaso 6 al minuto 30.



En la tabla 24 se observa el comportamiento de la disolución del perfil etanol 3.3%, en donde de igual manera que el perfil anterior, el %D a los 5 minutos del vaso 1 fue de 6.7848, y sucesivamente el %D aumento con respecto al tiempo y se obtuvo una mayor disolución de 71.3244 en el vaso 6 a los 30 minutos, en este perfil todos los vasos tuvieron una mínima diferencia de %D en el minuto 30.

En la tabla 25 se observa la tendencia del perfil etanol 40%(FDA), en donde el %D fue aumentando a través del tiempo (5-30 min) y a diferencia de los demás perfiles, a los 10 minutos ya se encontraba disuelto el 82.6723% en promedio, y para los 15 minutos ya había sobrepasado el 100 % de disolución en promedio. El vaso que obtuvo mayor disolución fue el vaso 5 a los 30 minutos con un 137.3585 %D.

Por último, en la tabla 26 se observan los %D del perfil de disolución tequila 9.2%, el cual comenzó con un %D promedio de 7.7830 y terminó con un %D promedio de 81.6136.

En conjunto a lo anterior, en dichas tablas se pueden observar los resultados del proceso por medio del cual el ácido acetilsalicílico, se disolvió en la solución amortiguadora de ácido acético y acetato de sodio. Con este método se midió la liberación del ASA, a partir de tabletas de 500 mg y la disolución de este en el medio de prueba.

También se deben tomar en cuenta los diversos factores que pudieron haber interferido en el proceso de disolución positiva o negativamente, los cuales pudieron haber sido las propiedades fisicoquímicas del ácido acetilsalicílico como: su grado de hidratación, las formas anhidras son más solubles, el estado químico, al ser un ácido se disuelve menos rápido que una sal y el área superficial o tamaño de partícula, ya que cuanto más pequeña sea está, mejor será su disolución.

Por otro lado, las tabletas de ASA de 500 mg pudieron contribuir con otra serie de factores en el proceso de disolución como los diluyentes, desintegrantes, lubricantes, fuerza de compresión o la humedad que obtuvieron durante su proceso de fabricación.

Finalmente, la disolución también pudo ser afectada por las diferentes condiciones de temperatura y humedad o dureza de las tabletas durante el almacenamiento.

Estos perfiles de disolución nos ayudaron a determinar experimentalmente la velocidad con la que el principio activo se disolvió en un intervalo de tiempo de 30 minutos, bajo condiciones experimentales controladas a partir de la forma farmacéutica (en las figuras 15, 16, 17 y 18 se pueden observar los comportamientos de los diferentes perfiles de disolución).

En conjunto en la tabla 27 y figura 19 se pueden observar todos los perfiles de disolución a la vez y determinar que el perfil de tequila y etanol al 3.3% se comportaron de manera similar ya que el etanol está presente en las bebidas alcohólicas y el tequila es el resultado del proceso de separación de agua y alcohol de un líquido previamente fermentado cuya materia prima puede ser un cereal, un tubérculo o desechos de frutas, por esta razón sus comportamientos fueron similares.

Finalmente se puede deducir que las tabletas, no cumplieron con los criterios de disolución establecidos por la FEUM, la cual establece que a los 30 min al menos el 85% del fármaco debería encontrarse disuelto en el medio farmacopeico y en casos como este, deberían probarse al menos 6 tabletas más. Al modificarse los medios de disolución con bebidas alcohólicas y etanol al 3.3% y al 40% es claro que la adición de estas sustancias favorecen el % disuelto de ASA, lo que indica que el consumo de bebidas alcohólicas (etanol y tequila) y comprimidos que contengan ASA favorecerá la disolución del principio activo, tal como se establece en la hipótesis; sin embargo estos resultados no deberán interpretarse como favorables en la administración conjunta de ASA y dichas bebidas, sino como el riesgo que puede conllevar incrementar la solubilidad del fármaco (sobredosis) y los posibles efectos de este comportamiento (el incremento en la solubilidad y la ingesta conjunta ASA y bebidas alcohólicas) sobre la salud pública.

Por último, se realizó un análisis de ANOVA con el objetivo de determinar si existían diferencias estadísticamente significativas entre los medios de disolución experimentales y el medio de disolución señalado por la FEUM. Se planteó como

inicio una matriz de datos (tabla 28, 29 y 30) construida con los % disueltos del ASA en los diferentes vasos a su respectivo tiempo de los distintos perfiles de disolución. En las tablas 31 y 32 se pudieron observar los resultados de los análisis de ANOVA realizados en los perfiles FEUM vs etanol 3.3% y FEUM vs etanol 40% con los cuales podemos determinar que, si existen diferencias significativas entre esos perfiles de disolución (se establece una hipótesis alternativa) en cuanto al %D. En la tabla 33 se pueden observar los resultados del ANOVA FEUM vs tequila 9.2%, con los cuales podemos determinar que no existen diferencias significativas entre esos perfiles de disolución, respecto al %D.

## **9. CONCLUSIÓN**

Al término del presente trabajo de investigación se cumplieron todos los objetivos planteados. Como primer punto se evaluó la calidad de las tabletas, como segundo punto se realizaron las pruebas de disolución a los comprimidos comerciales como indica la FEUM, es decir, se evaluaron los perfiles de liberación de comprimidos comerciales de ácido acetilsalicílico, utilizando tres diferentes medios de disolución, el farmacopeico, tequila y etanol. Y es así como se puede concluir que dichas bebidas afectan la velocidad de disolución de tabletas de ácido acetilsalicílico de 500 mg en el tracto gastrointestinal (simulado) con un pH de 3.5.

## 10.-BIBLIOGRAFIA

1. - Rubens, J. (2015). Ethanol concentrations in the human gastrointestinal tract after intake of alcoholic beverages (revisado ed.). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2016.02.009>
- 2.- Bayer en Andina, Centro América y el Caribe. (2014). BAYER, INNOVACIÓN. <https://www.bayer.com/es/co/andina-y-cac-home>
- 3.- FRISANCHO, O. (1997). Gastropatía por antiinflamatorios no esteroideos (REVSADO ed., Vol. 10). Lima-Perú.
- 4.- GONZALEZ, M. (2002). Historia de la Medicina (REVISADO ed., Vol. 2). Centro de especialidades médicas.
- 5.- Fernández, L. P., González, M. A., Cerro, L. J. C., Hernández, L. I., Sánchez, M. M. Á., & Pérez, P. A. (2018). Velázquez: Farmacología Básica y Clínica (Edición: 19, 2017) (4.a ed.). Editorial Médica Panamericana.
6. - Carstensen, J. T. (1985). Decomposition of aspirin in the solid state in the presence of limited amounts of moisture (Journal of Pharmaceutical Sciences ed.). Journal of Pharmaceutical Sciences.
- 7.- Suresh, B. (2003). Acetic Acid. Chemicals Economic Handbook.
- 8.- Autores, V. (2013). Farmacología humana (6ED ed.). Elsevier.
- 9.- GARCIA, C., Campoverde, J., & Jaramillo, J. (2015). Control de calidad de los medicamentos (Vol. 1). Elsevier.
- 10.- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. (2010). Secretaría de Salud, Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.
- 11.- Dondelinger, R. M. (2011). Spectrophotometers. Biomed. Instrum. Technol. Elsevier.
12. - Browning, D. R. (1989). Espectroscopía. Toray-Masson.
13. - Skoog, D. A., Holler, J. F., Crouch, S. R., & Anzures, M. B. (2008). Principios de análisis instrumental / Principles of Instrumental Analysis (6 Ta ed.). Cengage Learning Editores S.A. de C.V.
- 14.-Fuentes Noriega I. Estudios de disolución. Facultad de Química UNAM

- 15.-FDA (1997). Dissolution testing for IR solid oral dosage forms. Guidance for industry.
- 16.-FDA (1987). Guideline on general principles of process validation. Rockville. MD.
- 17.-Maurandi-López, A., Balsalobre R, C., & Río-Alonso, L. del. (2013). Fundamentos estadísticos para investigación. introducción a r. Bubok Publishing SL. Retrieved from <http://www.bubok.es/libros/223207/Fundamentos-estadísticos-para-investigacionIntroduccion-a-R>
18. Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED, Gurm H, Welsh PA, Brooks L, et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. Am J Cardiol 2001;88:230-5.
19. FitzGerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. N Engl J Med. 2001; 345: 433-42