



Estudio de degradación de la aspirina en tabletas de diferentes marcas comercializadas en la ciudad de La Paz en la gestión 2015

MAMANI POMA, MERY AMANDA ³

CORRESPONDENCIA: AMANDAMER_11@OUTLOOK.COM

¹ Laboratorio de Control de Calidad de Medicamentos

ASESORES:

DRA. DAZA, MARÍA LUISA

DR. CHOQUE DURAN, CARLOS CRISTIAN

FECHA DE RECEPCIÓN: 24/02/2016

FECHA DE ACEPTACIÓN: 10/05/2016

Resumen

La Aspirina es un medicamento muy utilizado en nuestro país por ser un analgésico, antiinflamatorio, antipirético y anti plaquetario, por lo tanto justifica la realización del estudio de degradación del Ácido acetilsalicílico en ácido salicílico que causa irritación en el revestimiento estomacal, como también su control de calidad de las tabletas de aspirina para verificar que cumpla con todas las especificaciones y no cause ningún tipo de daño en la salud del paciente.

Se realiza el estudio de degradación de la Aspirina en Ácido Salicílico por el método de valoración HPLC (Cromatografía Líquida de Alta Resolución) para la determinación del límite de Ácido salicílico libre en tabletas de 100 mg de Aspirina de tres diferentes marcas con equivalencia farmacéutica comercializadas en la ciudad de La Paz en la gestión 2015. El estudio se complementa con la realización

Abstract

Aspirin is a drug widely used in our country as an analgesic, anti-inflammatory, antipyretic and anti-platelet, therefore justifies the study of degradation of aspirin to salicylic acid causes irritation to the stomach lining, as well as its control Quality aspirin tablets to verify that it meets all specifications and will not cause any damage on the health of the patient.

The study of degradation of Aspirin salicylic acid is performed by the valuation method HPLC (high performance liquid chromatography resolution) for determining the limit of free salicylic acid in tablets of 100 mg of aspirin three different brands marketed in pharmaceutical equivalence the city of La Paz in 2015. The management study is complemented by conducting checks Manufacturing Information where all drug manufacturing in-

de los controles de Información de Fabricación donde se recopila toda la información de fabricación del medicamento, como la prueba de Hermeticidad para verificar el cierre o sellado de la forma farmacéutica, la Uniformidad de Unidades de Dosificación comprobando su variación de peso, la prueba de Disolución para verificar su Biodisponibilidad *in vitro* del fármaco simulando el llenado gástrico a temperatura fisiológica y la prueba de Valoración por HPLC calculando el porcentaje de principio activo por tableta por medio de un estándar de Normalización Interna, como también el límite de Ácido Salicílico Libre presente en cada marca de tabletas de 100 mg de Aspirina. Los criterios de Aceptación son dados por la USP-37 2014 (Farmacopea de los Estados Unidos) para así verificar el cumplimiento de seguridad, estabilidad y eficacia del medicamento.

PALABRAS CLAVE

Ácido Salicílico, Valoración, Biodisponibilidad, Estabilidad, HPLC.

formation is collected, such as leak test to verify the closure or sealing of the dosage form, Uniformity of Dosage Units checking their weight variation, dissolution testing to verify drug bioavailability *in vitro* simulated gastric filled at physiological temperature and tested for HPLC assay calculating the percentage of active ingredient per tablet by Internal Standardization standard, as limit Salicylic Acid Free mark present in each 100 mg tablet of aspirin. Acceptance criteria are given by the USP-37 2014 (United States Pharmacopeia) in order to verify compliance with security, stability and efficacy.

KEY WORDS

Salicylic Acid, Rating, bioavailability, stability, HPLC.

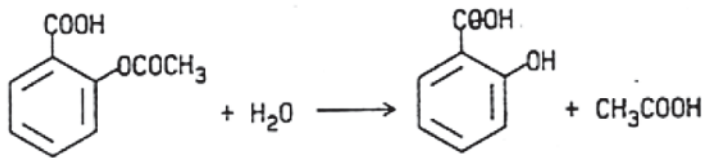
INTRODUCCIÓN

El ácido acetilsalicílico pertenece al grupo de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) con propiedades analgésicas, antipiréticas, antiplaquetarias y antiinflamatorias, los comprimidos de aspirina para administración oral se hidrolizan con facilidad cuando se ven expuestos al agua o aire húmedo, de modo que deben permanecer almacenados en sus envoltorios hasta el momento de su administración. La degradación de la Aspirina se da en ácido salicílico y ácido acético, donde el ácido acetilsalicílico causa la saturación de los sitios de unión en las proteínas plasmáticas y conduce a una mayor concentración de salicilatos libres y los niveles plasmáticos máximos son alcanzados luego de 10 – 20 minutos para el ácido acetilsalicílico y en 18 min. a 2 horas para el ácido salicílico respectivamente aumentando así el riesgo de toxicidad y la irritación para el revestimiento del estómago, es por este motivo que los medicamentos tienen que cumplir todas sus especificaciones para brindar seguridad, eficacia y estabilidad al momento de ser administrado a los pacientes.

Este estudio se justifica abordando los distintos problemas que tiene la población de nuestro país, a nivel Social por que los medicamentos son dados a pacientes con diferentes problemas de salud y las tabletas de Aspirina son de gran uso en nuestra sociedad, a nivel Político ya que en Bolivia no exis-

ten políticas claras de salud en cuanto a la estabilidad, biodisponibilidad, seguridad y eficacia de los medicamentos, a nivel de la Economía donde los pacientes con tratamientos largos necesitan medicamentos y el costo de estos afecta en la economía de los pacientes y causa el abandono del tratamiento dando como resultado el deterioro de la salud del paciente, y a nivel Cultural la población tiene un criterio natural de: "si el medicamento es mas costoso, es porque es de mejor calidad".

Respondiendo a esta problemática social, política, económica y cultural que tiene nuestro país, se realiza el estudio del Ácido acetilsalicílico utilizando métodos analíticos para cuantificar a este principio activo y su producto de degradación el Ácido Salicílico como se muestra en la siguiente imagen: (OMS, Informe 43 Anexo 2)



Fuente: Connors, K.A.1986. pp: 8-12

Los parámetros fundamentales para el control de la forma farmacéutica son:

- Información del fabricante
- Hermeticidad
- Uniformidad de Unidades de Dosificación (Variación de peso)
- Disolución (Biodisponibilidad *in vitro*)
- Valoración de la cantidad declarada
- Límite de Ácido Salicílico

Salicilismo

Intoxicación producida por salicilatos. Los trastornos que produce pueden abarcar al aparato auditivo (zumbidos de oído, hipoacusia, etc.), al digestivo (dolor, náuseas, vómitos, gastritis, hemorragias gástricas), del equilibrio ácido básico y algunas manifestaciones de tipo psíquico, como insomnio, agitación, alucinaciones, etc. El tratamiento pasa obligatoriamente por suprimir la administración de la sustancia causante y corregir los trastornos que haya provocado. (Martindale, 2009)

Efectos secundarios

Los efectos adversos más comunes de las dosis terapéuticas de aspirina son alteraciones gastrointestinales como náuseas, dispepsia y vómitos. Trastornos gastrointestinales síntoma pueden ser minimizados por la administración de aspirina con alimentos se puede producir irritación de la mucosa gástrica con la erosión, ulceración, hematemesis, melena. (Martindale, 2009)

Toxicidad por salicilato

- Cantidades de 150 a 300 mg/kg se asocian con toxicidad leve a moderada (leve 150-200 mg/kg, y moderada 200-300 mg/kg).
- 300 a 500 mg/kg con toxicidad severa.
- Más de 500 mg/kg con toxicidad potencialmente letal. (Martindale, 2009)

Estabilidad de medicamentos

La estabilidad de medicamentos es la extensión del tiempo en el que un producto farmacéutico terminado mantiene entre límites especificados las mismas propiedades que tenía en el momento de su manufactura (propiedades físicas, químicas, microbiológicas, biofarmaceuticas, fisicoquímicas, terapéuticas y toxicológicas) después de un proceso de manufactura definido y en un envase primario y secundario. (OMS, Informe 43. 2009. Anexo 4)

Equivalente farmacéutico

Productos que contienen cantidades idénticas del mismo principio activo, en la misma forma farmacéutica, pero que no necesariamente contienen los mismos ingredientes inactivos, y que reúnen idénticos estándares de identidad, potencia, calidad, pureza y cuando es aplicable, uniformidad de contenido, tiempo de desintegración y/o velocidad de disolución. (Ciencias Químicas, U Chile. Cap.3)

Información del fabricante

Referido a los datos de información sobre el medicamento como su fecha de fabricación, fecha de vencimiento, número de lote, condiciones de almacenamiento.

Fecha de caducidad

La fecha que figura en el envase individual (generalmente en la etiqueta) de un producto la que está dentro de las especificaciones, si se almacena correctamente. Se establece para cada lote mediante la adición de la vida útil de la fecha de fabricación. (OMS Informe 43. Anexo 2)

Hermeticidad

Esta prueba está diseñada para la verificación del cierre o sellado de los envases en los que están contenidos diferentes formas farmacéuticas, y a su vez comprobar que estos sean los adecuados para proteger a las mismas. (Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 1988.)

Uniformidad de unidades de dosificación

Es el grado de uniformidad en el contenido del fármaco entre las unidades de dosificación. (USP 37 <905>, 2014.)

Disolución

Es una prueba realizada para determinar el cumplimiento de requisito de disolución de la forma farmacéutica administradas oralmente. (USP 37<711>, 2014.)

Aptitud del sistema

En aptitud del sistema las pruebas se basan en el concepto de que el equipo, los sistemas electrónicos, las operaciones analíticas y las muestras analizadas constituyen un sistema integral que se puede evaluar como tal. (USP 37<621>, 2014.)

Determinar el grado de degradación de la Aspirina en tabletas de 100 mg de tres marcas diferentes con equivalencia farmacéutica, comercializadas en la ciudad de La Paz en la gestión 2015 por el método de Valoración por Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC).

MATERIALES Y MÉTODOS

Equipos

- Cromatografo Líquido de Alta Resolución Agilent 1200
- Equipo de Disolución Pharma Test
- Bomba de Vacío
- Espectrofotómetro DR 4000 HACH
- Balanza Analítica AND GR 200

Materiales

- Material de vidrio típico de laboratorio
- Filtros de Acetato de Celulosa de un micronaje de 0,22 µm

Reactivos

- Acetonitrilo HPLC
- Fosfato monobásico de sodio p.a.
- Acetato de sodio trihidrato p.a.
- Ácido acético glacial
- Azul de metileno al 0,1%
- Agua grado HPLC
- Estándar de trabajo de Aspirina
- Estándar de Ácido Salicílico p.a. Métodos
- Ensayos por vacío para hermeticidad
- Disolución de Formas Farmacéuticas Solidas *in vitro*
- Desgasificación de solventes
- Espectrofotometría UV-VIS
- Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC)

- Ultrafiltración
- Ultrasonido

Métodos

- Ensayos por vacío para hermeticidad
- Disolución de Formas Farmacéuticas Solidas in vitro
- Desgasificación de solventes
- Espectrofotometría UV-VIS
- Cromatografía Liquida de Alta Resolución (HPLC)
- Ultrafiltración
- Ultrasonido

El control de calidad está dado por los parámetros de la MONOGRAFÍA DE ASPIRINA TABLETAS de la USP 37 (2014).

Los estándares utilizados en el presente estudio de Ácido Acetilsalicílico es un estándar de trabajo de referencia obtenido por normalización interna del Laboratorio de Control de Calidad de Medicamentos de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímicas de la UMSA y el estándar de ácido Salicílico p.a. (Quattrocchi. Introducción a la HPLC, 1992)

Muestras

Se realiza el estudio con TRES MUESTRAS codificadas como "A", "B" y "C" (tabletas de 100 mg de Aspirina con equivalencia farmacéutica) comercializadas en Farmacias Publicas de la ciudad de La Paz en la gestión 2015.

RESULTADOS

Selección de 3 marcas diferentes de tabletas de 100mg de aspirina con equivalencia farmacéutica y Registro Sanitario.



Información del Rotulo

INFORMACIÓN DEL FABRICANTE			
MARCA	A	B	C
NUMERO DE LOTE	AR0502	OP0100B	4C3825T
FECHA DE FABRICACIÓN	dic-13	mar-15	mar-14
FECHA DE VENCIMIENTO	dic-16	mar-18	mar-17
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	Almacenar a temperatura ambiente inferior a 25° C	Almacenar a temperatura inferior a 30° C	Almacenar en lugar seco a temperatura inferior a 30° C
ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO	Blister PVC cristal (transparente)	Blister PVC cristal (transparente)	Frasco de plástico (tabletas a granel)
ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO	Caja de cartulina	Caja de cartulina	No aplica (producto a granel)
CARACTERÍSTICAS ORGANOLEPTICAS	Tableta circular con logotipo Color: Rosado Uniforme Olor: Frutilla	Tableta circular Color: Rosado punteado sin uniformidad (pardeamiento de maillard o decoloración del colorante) Olor: No presenta	Tableta circular Color: Color blanco uniforme, superficie lisa. Olor: Propio (sui-generis)
PROCEDENCIA	Importada	Nacional	Importada
COSTO POR UNIDAD DE TABLETA DE 100 mg de ASPIRINA	0,20 Bs.	0,33 Bs	0,10 Bs

FUENTE: Propia y OMS, Informe 43, Anexo 2

Hermeticidad

Equipo



FUENTE: Propia, 2015. Laboratorio de Control de Calidad de Medicamentos (FCFB-UMSA)

Parámetros

- **Muestra:** Un blíster entero
- **Presión:** 38 cmHg
- **Tiempo:** 1 minuto
- **Solución:** Azul de metileno al 0,1%

Tiempo inicial



Tiempo final



Criterios de aceptación de Hermeticidad

MARCA	RESULTADO	OBSERVACIONES
A	CUMPLE	No aplica
B	NO CUMPLE	Ingreso de azul de metileno en el sello del blíster.
C	NO APLICA	Producto a granel

FUENTE: Farmacoepa de los Estados Unidos Mexicanos (1988)

Uniformidad de unidades de dosificación por variación de peso

- Equipo: Balanza analítica
- Muestra: 10 Tabletas de cada marca

UUD POR VARIACIÓN DE PESO (VALOR DE L1 TEÓRICO < 15)

MARCA	RESULTADO (L1 CALCULADO)	CRITERIO DE ACEPTACIÓN
"A"	6,448	CUMPLE
"B"	0,281	CUMPLE
"C"	0,559	CUMPLE

FUENTE: USP 37 Capitulo <905> Uniformidad de Unidades de Dosificación-Variación de peso

Disolución (Farmacopea USP 37)

- **Equipo:** Equipo de Disolución *in vitro* Pharma Test
- **Muestra:** 6 Tabletas
- **Medio de disolución:** Buffer Acetato 0,05 M pH = 4,5
- **Tiempo:** 30 minutos
- **Temperatura:** 37°C
- **Aparato:** 1 (Canastilla)
- **Velocidad:** 50 rpm
- **% Q:** mayor a 80% + 5% etapa s1 (FUENTE: USP 37 Capitulo <711> Disolución)
- **Concentración:** Estándar y muestra 0,06 mg/mL
- **Lectura de la alícuota:** Por espectrofotometría a longitud de onda de 265 nm (punto isosbético)



FUENTE: Propia, 2015. Laboratorio de Control de Calidad de Medicamentos (FCFB-UMSA)

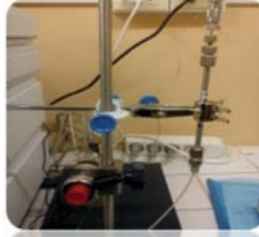
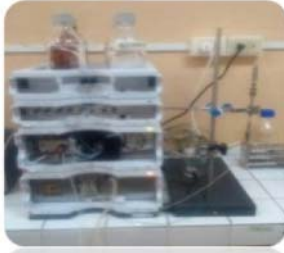
CRITERIO DE ACEPTACIÓN: %Q MAYOR A 80% + 5% (ETAPA S1)

MARCA	VASO 1 (%Q)	VASO 2 (%Q)	VASO 3 (%Q)	VASO 4 (%Q)	VASO 5 (%Q)	VASO 6 (%Q)	PROMEDIO %Q	CRITERIO DE ACEPTACIÓN
"A"	100,44%	101,29%	99,76%	116,72%	102,64%	102,81%	103,94%	CUMPLE ESPECIFICACIONES
"B"	103,66	107,05	102,13	104,17	106,04	104,85	104,65%	CUMPLE ESPECIFICACIONES
"C"	101,29	104,51	101,79	87,03	101,96	100,27	99,48%	CUMPLE ESPECIFICACIONES

FUENTE: Propia, 2015.

Valoración

- **Equipo:** Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución Agilent
- **Parámetros:**
- **Fase móvil:** 85% Buffer NaH₂PO₄ 25Mm pH2,4: 15% Acetonitrilo
(Fuente: Tesis "desarrollo de un método analítico indicador de estabilidad y biodisponibilidad *in vitro* por HPLC para microencapsulado de ácido acetilsalicílico y cafeína". Choque)
- **Solución de disolución:** Fase Móvil
- **Concentración del estándar:** Aspirina 0,5 mg/mL
Ácido salicílico 0,015 mg/mL
- **Concentración de la muestra:** 0,5 mg/mL



FUENTE: Propia, 2015. Laboratorio de Control de Calidad de Medicamentos (FCFB-UMSA)

Aptitud de sistema con estándares

ASPIRINA	
ESTÁNDAR	ÁREA
1	10712,18
2	10777,80
3	10724,90
4	10717,30
5	10706,90
PROMEDIO	10727,816
DS	28,7204
RDS	0,27

ÁCIDO SALICÍLICO	
ESTÁNDAR	ÁREA
1	436,52722
2	447,29877
3	442,60730
4	444,71048
5	450,58423
PROMEDIO	444,3456
DS	5,289
RDS	1,19

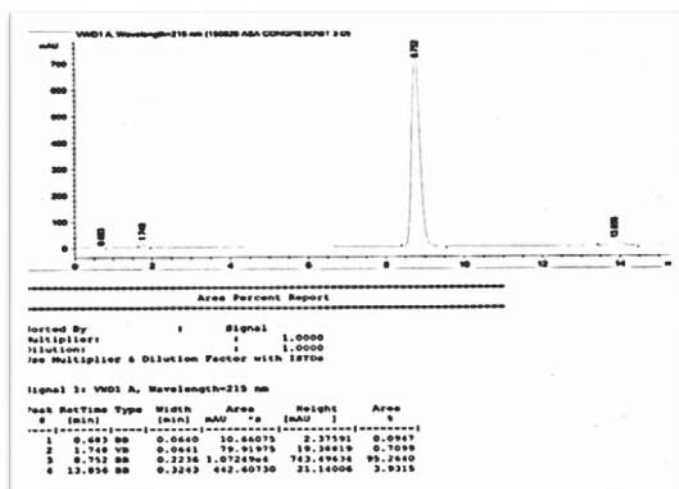
CRITERIO DE ACEPTACIÓN	RDS < 2	CUMPLE
PARÁMETROS CROMATOGRÁFICOS	ÁCIDO ACETILSALICILICO	ÁCIDO SALICILICO
RESOLUCIÓN	18,62	
CONSTANTE DE CAPACIDAD	11,84	19,35
FACTOR DE SEPARACIÓN	1,63	1,63
NUMERO DE PLATOS TEÓRICOS	24161	29152

FUENTE: USP 37 Capitulo <621> Aptitud del sistema

Normalización interna del estándar

ASPIRINA			
ST	ÁREA i	Σ ÁREA i	Pi
1	10721,8	10803,542	99,243379
2	10777,8	10856,398	99,276024
3	10724,9	10804,82	99,260332
4	10717,3	10798,644	99,246721
5	10706,9	10786,309	99,263798
PROMEDIO			99,258

FUENTE: Introducción a la HPLC, Capitulo 10 (1992)



Valoración de cada marca

MARCA	RESULTADO	CRITERIO DE ACEPTACIÓN NO MENOS DEL 90% NI MÁS DEL 110%
"A"	89,91 mg ASA/Comprimido	NO CUMPLE
"B"	100,71 mg ASA/Comprimido	SI CUMPLE
"C"	97,76 mg ASA/Comprimido	SI CUMPLE

FUENTE: USP 37, Monografía Aspirina, Tabletas

Límite de Ácido Salicílico Libre

MARCA	RESULTADO	CRITERIO DE ACEPTACIÓN NO MÁS DEL 0,3% DE ÁCIDO SALICÍLICO LIBRE
"A"	0,019%	SI CUMPLE
"B"	0,027%	SI CUMPLE
"C"	0,031%	SI CUMPLE

FUENTE: USP 37, Monografía Aspirina, Tabletas

DISCUSIÓN

Toda forma farmacéutica debe de cumplir con todas las especificaciones farmacopeicas para poder ser liberado y comercializado a la sociedad. Por lo tanto todas las marcas de tabletas de 100 mg de Aspirina deben cumplir con la prueba de Hermeticidad pero la marca "B" No Cumple con esta prueba; en la valoración de cantidad declarada de principio activo por tableta, la monografía especifica que no deberá contener menos del 90% y no más del 110%, la marca "A" tiene un 89,91%, de principio activo por tableta y no cumple con las especificaciones farmacopeicas, provocando al paciente una falla terapéutica y causando la no recuperación del paciente.

El límite de ácido salicílico libre es de no más de 0,3% y todas las marcas cumplen con esta especificación y por lo tanto aseguramos que el medicamento estudiado no causara salicilismo.

La cultura que tiene nuestra sociedad de pensar que “los medicamentos más costosos son de mejor calidad”, es un pensamiento que no tiene justificación, ya que en el estudio realizado observamos que la marca “C” es la de menor costo y si cumple con las especificaciones farmacopeicas por lo tanto es un medicamento seguro, eficaz y estable.

Se recomienda la creación de políticas en salud sobre los estudios de estabilidad de los medicamentos para así tener la seguridad de que el paciente tenga un tratamiento eficaz y confiable.

AGRADECIMIENTOS

Especial agradecimiento a la Dra. María Luisa Daza y al Dr. Carlos Cristian Choque Duran Docentes de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímicas.

A la disponibilidad del Laboratorio de Control de Calidad de Medicamentos de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímicas de la Universidad Mayor de San Andrés.

BIBLIOGRAFÍA

- Comité de Expertos en Especificaciones para preparaciones Farmacéuticas, OMS (2009). Informe 43. Anexo 2
- Convención de la farmacopea de los Estados Unidos de América. (2014): Farmacopea de los Estados Unidos USP 37; Rockville-Estados Unidos, United Book Press. pag. 384, 612, 1426.
- Choque C. (2001): Desarrollo de un método analítico indicador de estabilidad y biodisponibilidad in vitro por HPLC para microencapsulado de ácido acetilsalicílico y cafeína.
- Quatrochi O. (1992): Introducción a la HPLC; Análisis Cuantitativo; Buenos Aires, pp 261-265.
- Soberon D, Martuscelli. (1988): Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos: Hermeticidad. 5° ed. Texcoco: Continental.
- Sweetman S. Martindale. (2009): The Complete Drug Reference, pag. 20-25
- Programas informaticos: Microsoft Excel (2010)