

000367  
53751



**UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA**  
**FACULTAD DE CIENCIAS Y HUMANIDADES**  
**Departamento de Ingeniería Química**

BIBLIOTECA  
DE LA  
UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA

**Limites de resistencia hermética en empaque**  
**de tabletas para la industria farmacéutica**

**Luis Eduardo Galindo Orellana**

## CONTENIDO

RESUMEN.....	1
I.INTRODUCCION.....	5
II.ANTECEDENTES.....	6
A.Analgésicos.....	7
B.Material de empaque.....	8
C.Tabletas y sus componentes.....	13
III.JUSTIFICACION.....	17
IV.OBJETIVOS	
A.Generales.....	18
B.Específicos.....	18
V.METODOLOGIA	
A.Pruebas de estabilidad.....	19
B.Pruebas de resistencia de sello.....	19
VI.MATERIALES Y METODOS	
A.Pruebas de estabilidad.....	21
B.Pruebas de resistencia de sello.....	21
VII.DISEÑO EXPERIMENTAL.....	23

## VIII.RESULTADOS

A.Prueba de sellado.....	24
B.Prueba de estabilidad (PDE).....	26
C.Gráficas PDE.....	28

## IX.DISCUSION

A.Prueba de sellado.....	36
B.Pruebas de estabilidad	
1.Comparación materiales de empaque.....	37
2.Comparación ingredientes activos.....	38
3.Cada ingrediente activo en cada tipo de tableta	
a.Acetaminofén en tabletas efervescentes.....	40
b.Acetaminofén en tabletas no efervescentes.....	42
c.Acido acetil salicílico en tabletas efervescentes.....	43
d.Acido acetil salicílico en tabletas no efervecentes....	44

X.CONCLUSIONES.....	46
---------------------	----

XI.RECOMENDACIONES.....	47
-------------------------	----

XII.BIBLIOGRAFIA.....	48
-----------------------	----

XIII.ANEXO.....	49
-----------------	----

## RESUMEN

Se presenta una evaluación de la hermeticidad de dos tipos de material de empaque: aluminio laminado, usado en tabletas efervescentes y blister de PVC con aluminio, en no efervescentes. Se hace una comparación de dos ingredientes activos, ácido acetil salicílico y acetaminofén en los dos diferentes tipos de tableta, cada una con su empaque respectivo.

El propósito ha sido evaluar el rango en el cual el material de empaque puede mantener las tabletas en buen estado; es decir sin que sufran una alteración fisicoquímica de sus propiedades. Esto se ha logrado sometiendo las tabletas en su respectivo empaque a condiciones climatológicas drásticas de temperatura, humedad relativa y midiendo la fuerza de sellado del empaque estableciendo así un rango de las mismas condiciones que aseguren el producto se preservará en buenas condiciones una vez se tenga ya como producto terminado.

Se describe, en principio, el progreso de la industria farmacéutica con los materiales aquí estudiados. Luego se presentan los diferentes tipos de ingredientes activos que son analgésicos, se describen los materiales de empaque y las tabletas así como sus componentes. El procedimiento de evaluación es discutido detalladamente.

Se sometieron las muestras empacadas a varias presiones de vacío buscando despegar el empaque, pero este mantuvo su parte sellada sin alteración. La fuerza de sello o sea la fuerza necesaria mínima para separar las caras pegadas del empaque, en términos de presión, fue de 1.15 atmósferas para blister y 4.1 atmósferas en el caso sobres de aluminio laminado.

Se tuvieron las muestras debidamente empacadas por seis semanas a diferentes condiciones de temperatura siendo la mínima de 10°C y la máxima de 50°C. El porcentaje de humedad relativa al cual estuvieron expuestos fue de 30 a 90 %.

Se obtuvo que ambos ingredientes activos en tabletas efervescentes reaccionan a la temperatura de 50°C. Sin embargo el empaque de aluminio laminado utilizado para este tipo de productos, resiste a cualquier porcentaje de humedad que exista en el medio ambiente. A diferencia del anterior, el PVC es un empaque totalmente permeable a la humedad. Las tabletas no efervescentes tienen mayor resistencia a la temperatura que las efervescentes y la resistencia al porcentaje de humedad relativa depende del ingrediente activo.

El ácido acetil salicílico se hidroliza en presencia de agua como vapor o líquido, lo que disminuye su tiempo de vida, mientras que el acetaminofén mantiene sus propiedades siendo más estable.

## I.INTRODUCCION

Un producto farmacéutico se compone generalmente de ingredientes activos y excipientes. Estos conforman las propiedades físicas (color, dureza, apariencia) y químicas que deben mantenerse para que el producto cumpla su objetivo. Es primordial mantener estas propiedades, por ello se utiliza un material de empaque que debe garantizar la preservación de las tabletas. En la actualidad existe gran cantidad de productos farmacéuticos, una parte de éstos lo constituyen los sólidos que se clasifican en: grageas, cápsulas, comprimidos o tabletas y polvos. Dentro de los sólidos, una fracción la conforman los analgésicos, compuestos que alivian el dolor, por acción del ingrediente activo. En analgésicos se entiende como ingrediente activo o droga a aquella sustancia que actúa directamente en los centros que controlan el dolor en el ser humano. El resto de ingredientes que conforman la tableta reciben el nombre de excipientes.

El presente trabajo se centraliza en la determinación de límites de resistencia hermética de empaque primario. En la industria se da el nombre de "empaque primario" a todo material que está en contacto directo con el producto en sí. Dicho empaque tiene como función principal garantizar la estabilidad del producto durante su tiempo de vida, que está determinado por la fecha de vencimiento.

Dentro de la gran gama de empaques primarios con que se cuenta, el presente estudio se orienta al análisis del aluminio laminado y cloruro de polivinilo (PVC). El primero puede formar el empaque por sí solo, mientras que el segundo generalmente se une con el aluminio y se conoce como "blister" (también se tienen blisters de aluminio para producto que requiere mayor cuidado). Estos son dos de los tipos más comunes de empaque utilizado en tabletas efervescentes y no-efervescentes, respectivamente. En el presente caso se tienen como ingredientes activos a dos analgésicos: Acido Acetil Salicílico (Aspirina) y Acetaminofén, los cuales pueden formar parte de tabletas efervescentes o no-efervescentes.

Para determinar los límites de resistencia hermética mencionados, se llevarán a cabo pruebas experimentales en las cuales se tendrán condiciones extremas de presión, temperatura y humedad relativa. Se harán comparaciones entre los diferentes tipos de material de empaque e ingredientes activos, para obtener los rangos que permita que el producto empacado se mantenga en buen estado, cumpliendo así el empaque con su función. Teóricamente se determinará el punto de humedad relativa en el cual el ingrediente activo podría perder su poder terapéutico.

## II.ANTECEDENTES

El propósito de la industria farmacéutica para lograr medicinas mejores y más modernas, ha requerido esfuerzo en tiempo, personal humano y equipo, sobre todo en el área de investigación y desarrollo, donde se tiene una serie de avances en el campo científico. En investigación se han descubierto nuevos ingredientes activos, así como su preparación para el consumo humano. A partir de estos descubrimientos se ha logrado el desarrollo de preformulaciones farmacéuticas, formas de dosificación, formulaciones estables y estéticas que puedan ser manufacturadas a gran escala y con alta calidad.(8)

Sin el nivel de desarrollo farmacéutico alcanzado actualmente, las prescripciones y propiedades importantes de las drogas de hoy, hubieran enfrentado significativos problemas y pérdida de credibilidad o confianza en los millones de usuarios actuales.(8)

En la manufactura de productos farmacéuticos de calidad son esenciales los procedimientos meticulosos y la realización de numerosos test para controlar el producto. La calidad de estos productos suministrada al paciente es la responsabilidad de todo el personal involucrado en investigación, desarrollo, producción, ingeniería, compras, ventas, distribución y el control de estos productos. Investigadores y personal de desarrollo son los encargados de asegurar que los ingredientes activos al igual que los otros usados en la dosificación sean seleccionados y combinados de tal manera que el producto terminado sea seguro, terapéuticamente efectivo y estable.(8)

Históricamente, laboratorios de investigación en preformulación farmacéutica y laboratorios de control de calidad en la industria, se vieron en la necesidad de monitorear y controlar las fases envueltas en la producción a gran escala de productos farmacéuticos de calidad. Estos controles incluyen: pruebas para la identidad y pureza de los ingredientes activos y excipientes, análisis de procesos para asegurar los procedimientos propios de producción, análisis del producto final para garantizar que cumple con las especificaciones e inspección del empaque y etiquetado.(5)

En los años sesenta y setenta se aumentó la responsabilidad, al incrementar la frecuencia y métodos para el análisis de drogas. El departamento de Control de Calidad, en las industrias farmacéuticas, se ha tomado la responsabilidad de asegurarse que los procedimientos operacionales en manufactura, así como que los componentes del producto, cumplan las especificaciones que requiere el producto terminado y evitar problemas de producto en mal estado.(8)

## A. Analgésicos

Se han desarrollado muchos analgésicos en función de su efecto en los seres vivos. Por lo que se clasifican en tres grupos:

- Analgésicos a base de opio (narcóticos).
- Analgésicos no a base de opio (no narcóticos).
- Analgésicos no de opio y antipiréticos (que bajan la fiebre).(6)

Un analgésico no narcótico es un agente que alivia el dolor al actuar en los centros nerviosos que controlan el mismo, sin molestar o alterar la conciencia y otros modos sensoriales del ser humano. Cada persona puede experimentar diferentes tipos e intensidades de dolor.(6)

Los analgésicos con propiedades antipiréticas constituyen un pequeño grupo de drogas que no presentan riesgos de adicción, por lo que no requieren mayor prescripción o control médico. Tanto el ácido acetil salicílico (aspirina) como el acetaminofen se incluyen dentro de este grupo.(6)

**Aspirina:** Nombre químico: Acido 2-(acetiloxi) Benzoico.

Otros nombres: Acido Acetil Salicílico, Acetosalín, Aspro, Aceticil, Acetofen, Saletin, Salacetin, Helicon, Salcetogen.

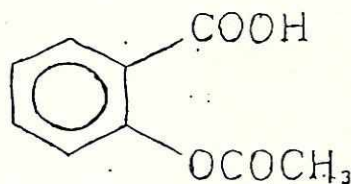


Figura 1. Fórmula estructural condensada de la aspirina.

Descripción Física: Cristales blancos o polvo cristalino blanco, inodoro, estable en aire seco, punto de fusión a 57.2°C.

La aspirina es utilizada en muchas condiciones de malestar del ser humano, por ejemplo jaquecas (dolores de cabeza), dolores de cuerpo y fiebre asociada con enfermedades de las vías respiratorias y otros tipos de infecciones. Tiene como inconveniente que puede causar molestias estomacales.(6)

**Acetaminofén:** Nombre químico: N-(4-hidroxifenil)acetamida,  
N-Acetil-p-aminofenol, p-acetamidofenol.

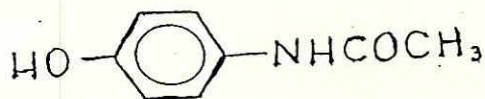


Figura 2. Fórmula estructural condensada de acetaminofén.

Descripción Física: polvo blanco cristalino, inodoro, sabor amargo, punto de fusión entre 75.5°C y 77.7°C, pH entre 5.3 y 6.5.

El acetaminofén es un ingrediente activo con propiedades analgésicas similares a las de la aspirina, y no ocasiona molestias estomacales.(6)

### B.Material de empaque

Para lograr que el producto llegue al consumidor en buen estado la industria farmacéutica emplea dos tipos de material de empaque:

1. Primario: Que está en contacto directo con el producto.
2. Secundario o contenedor: Que contiene al producto con empaque primario.

En las últimas décadas se han dado una series de innovaciones e implementaciones con el material de empaque, llegándose a conocer materiales muy especiales para cada uso en particular.(3)

Una vez terminado y empacado un producto farmacéutico, existe una constante interacción entre el medio ambiente y el producto, interacción que va dirigida, principalmente, sobre el material de empaque de la siguiente forma:

1. Del medio hacia el producto: acción de calor, luz, humedad, oxígeno, microorganismos, esfuerzos mecánicos, etc.
2. Del producto hacia el medio: Desprendimiento de aromas y sabores no deseados, humedad, etc. (ver figura 3)

Para soportar las diferentes condiciones ambientales, el empaque puede ser de diferentes materiales, como plásticos, papel, metales laminados o combinaciones de ellos.(3)

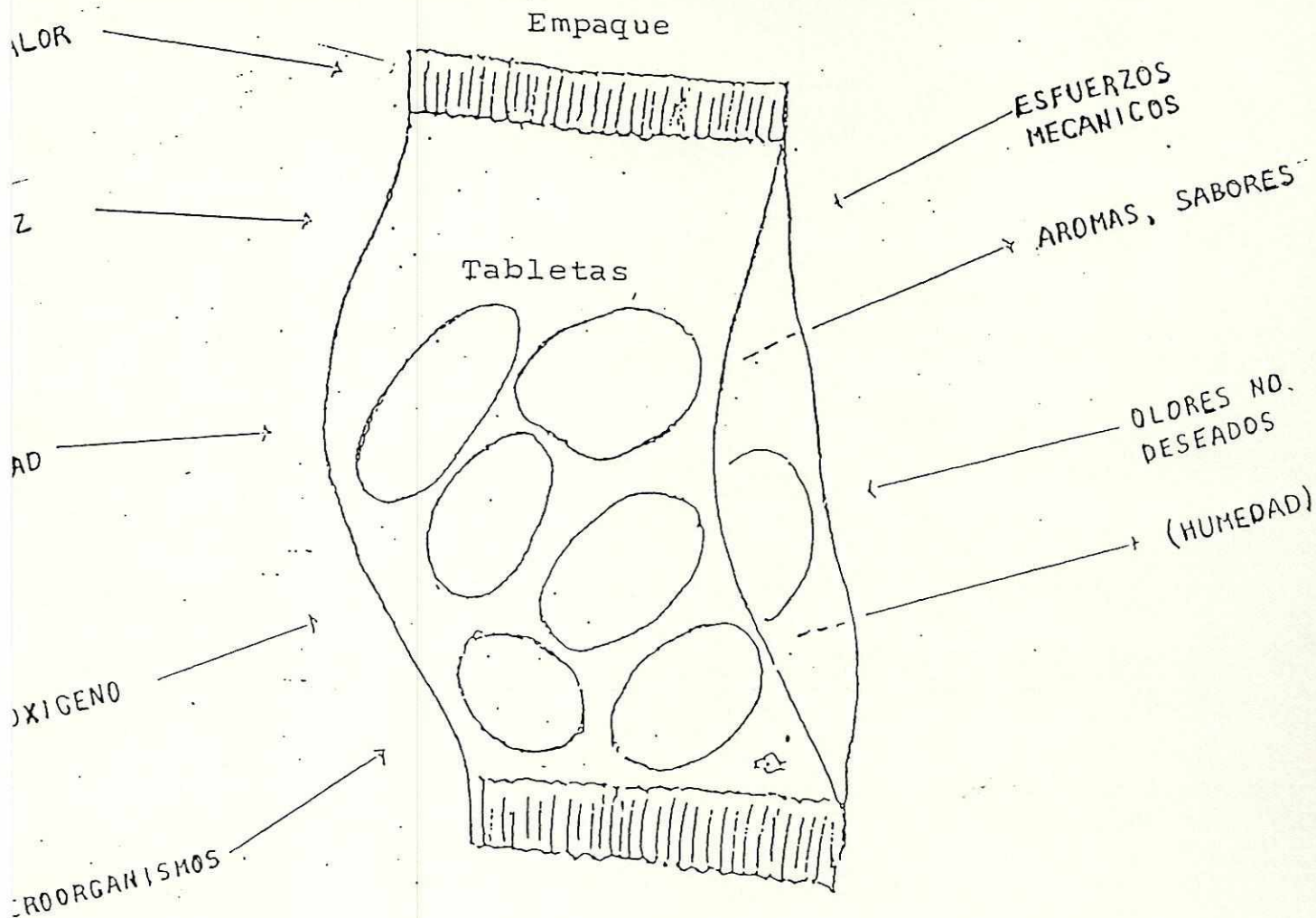


Figura 3. Interacción empaque - medio ambiente.

Como material de empaque para tabletas existen cerca de 50 tipos de polímeros (compuestos orgánicos de alto peso molecular), los cuales pueden clasificarse en dos grupos: Termofijos, plásticos de alta resistencia física y calorífica ej. resinas y termoplásticos, que consisten en plásticos rígidos a temperaturas normales de operación ( $65.5^{\circ}$ - $148.8^{\circ}$ C), éstos pueden ser fundidos y reprocesados a mayores temperaturas. El PVC pertenece a este último tipo, específicamente a los plásticos vinílicos.(2)

El plástico usado como material de empaque en la industria farmacéutica es sólido a condiciones ambientales normales, pero puede ser moldeado por calentamiento según el uso requerido. Por ejemplo para formar la estructura de un blister, como se aprecia en la figura 4.(1)

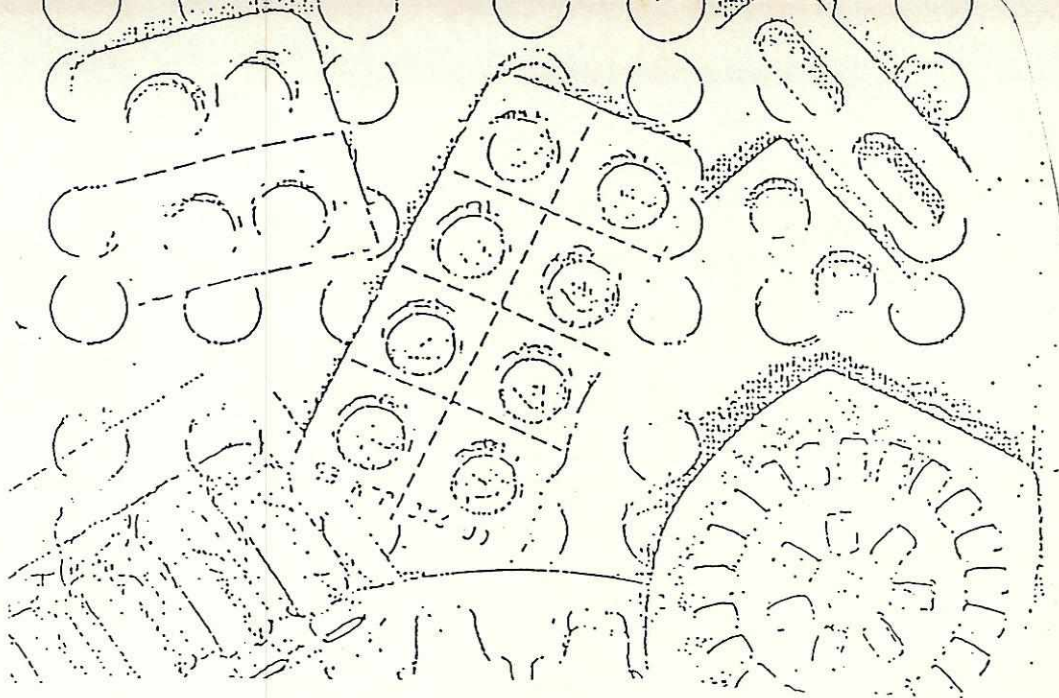


Figura 4. Blisters con diferente tipo de tableta.

El uso de plásticos en la industria del cuidado de la salud se ha incrementado enormemente en las últimas dos décadas. Esto se debe, en gran parte, a la variedad de propiedades que este material ofrece. Antes del uso del plástico, el vidrio era el material usado como empaque primario, principalmente. Una de las razones de su uso era lo inerte o falta de reactividad que tiene, por lo cual preservaba el producto satisfactoriamente. Sin embargo el vidrio presenta los inconvenientes de ser relativamente frágil y tener mucho peso.(1)

El uso de plásticos como empaque primario, al permanecer mucho tiempo en almacenaje, puede presentar algunos inconvenientes como decoloración, desorción, etc. Otros factores que pueden afectar al producto ya empacado son: Temperatura, pH, configuración del contenedor, tipo de polímero usado para la fabricación del empaque, método de empaque y transmisión de luz.(1)

Los materiales termoplásticos pueden ser modificados, y sus propiedades alteradas por la adición de aditivos específicos como lubricantes, estabilizadores, plasticidas, antioxidantes, antiestáticos, tintas y pigmentos. Cada modificación debe ser cuidadosamente examinada y evaluada con producto terminado antes de salir al mercado. Debe planearse cuidadosamente dicha evaluación tomando en cuenta las condiciones ambientales a las cuales estará expuesto el material con el producto para asegurar un comportamiento adecuado del mismo.(1)

El PVC está contemplado dentro de los plásticos vinílicos. El término vinilo viene del grupo ( $\text{CH}_2=\text{CH}-$ ). Los plásticos vinílicos son muy usados para preparar materiales de empaque, desde muy suaves hasta hojas rígidas.(1)

Otro miembro de la familia del PVC es el cloruro de vinilideno ( $\text{CH}_2=\text{CCl}_2$ ). Este grupo, al igual que otros compuestos vinílicos constituyen los monómeros de polímeros de alto peso molecular. En la unión o polimerización de monómeros diferentes, como los derivados vinílicos, se llega a la formación de un copolímero. Los copolímeros de cloruro de vinilo con acetato de vinilo son uno de los más comunes.(1)

Las resinas de cloruro de polivinilideno (PVDC) son usadas en la formación de copolímeros de cloruro de vinilideno con cloruro de vinilo y acrilonitrilo. Estos polímeros son caracterizados por su resistencia a temperatura alta con puntos suaves en un rango de 70 a 180°C o más. También son altamente resistentes a solventes y químicos, baja absorción de agua y permeabilidad, son no inflamables e inodoros.(1)

A diferencia del vidrio, el plástico no es impermeable. Muchas preparaciones deben ser protegidas adecuadamente del oxígeno, vapor de agua y dióxido de carbono. Debe tomarse en cuenta que a mayor temperatura y humedad de almacenamiento, más rápido es el ataque químico. La permeabilidad del plástico depende de su composición, área de permeabilidad, grueso de la capa que lo compone, diferencial de presión a través de dicha capa y el tiempo que permanece expuesto.(1)

Estudios de pruebas de estabilidad deben llevarse a cabo para asegurar la protección contra la permeabilidad y pérdida de algún componente del producto. (5)

El aluminio es, entre los materiales, uno de los más utilizados como material de empaque primario, el cual junto con papel, ceras, adhesivos y resinas, forman el "Empaque Laminado". Este se presenta en forma de hojas, pliegos, rollos (bobinas) y bolsas. La figura No.5 representa un esquema del orden o forma estructural en que deben unirse los componentes del laminado para formarlo.(7)

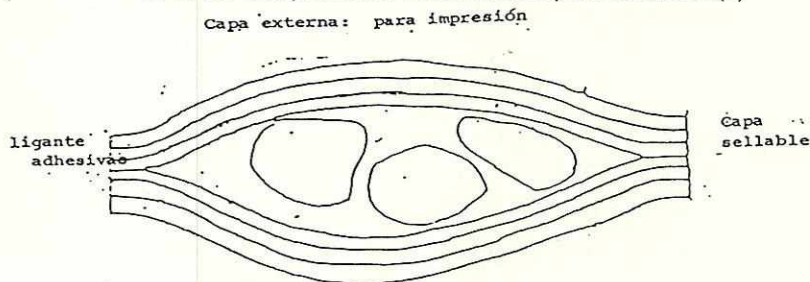


Figura 5. Forma estructural de un empaque laminado.

En la tabla No.1 se muestran las funciones y los principales componentes de un material de empaque laminado, de uso muy frecuente en productos farmacéuticos sólidos.(7)

Tabla 1. Propiedades de Aluminio laminado.

CAPA	FUNCION	MATERIALES
Externa	Para impresión	Papel, películas de polietileno.
	Como ligante	Adhesivos, ceras y resinas.
Intermedia	Como barrera	Aluminio
Interna	Para sellado hermético	Películas de polietileno y recubrimiento de Aluminio.

**CARACTERISTICAS Y PROPIEDADES DE LOS DISTINTOS COMPONENTES  
DE UN EMPAQUE LAMINADO:**

**1.Papel:**

Características: Buena base para impresión, bajo costo, resistencia mecánica relativamente alta, necesita otros materiales para formar estructura, flexibilidad alta.

Propiedades: No se usa como capa o barrera contra el medio y es afectado por humedad (excepto tipos especiales).(7)

**2.Aluminio:**

Características: Es el menos flexible de los materiales que conforman el empaque laminado, tiene resistencia mecánica alta, posee alto costo y la permeabilidad puede ser afectada por agujeros microscópicos en el material.

Propiedades: Es la capa más resistente contra el medio.(7)

**3.Películas de polietileno:**

**3.1 De alta densidad:**

Características: Buena resistencia a la acción de grasas, costo relativamente alto. Es opaco a la radiación lumínica y tiene poco brillo. Tiene alta resistencia mecánica.

Propiedades: Usado para sellado fuerte entre capas internas opuestas del laminado, tiene alta impermeabilidad contra el agua, contra el dióxido de carbono y contra grasas.(7)

### 3.2 De baja densidad:

Características: Su costo es más bajo que el de alta densidad, presenta brillo.

Propiedades: Sellado más fácil que el de alta densidad y tiene especialmente impermeabilidad baja al oxígeno.(7)

### 4. Ionómero tipo Surlyn: (El ionómero es un copolímero de etileno y un monómero que tiene un grupo carboxilo, es utilizado en el empaque laminado como adhesivo o sellante.)

Características: Es inerte al producto y el de más alto costo entre los materiales que conforman el empaque laminado, además presenta resistencia mecánica moderada.

Propiedades: Se adapta bien a altas velocidades de producción en operaciones de empaque. Tiene buena sellabilidad aun con interferencia de partículas o pedazos de tableta entre las capas sellantes y a baja temperatura.(7)

### 3.3.TABLETAS Y SUS COMPONENTES

Las tabletas pueden definirse como dosis farmacéuticas, que contienen cantidades específicas de ingrediente activo con diluyentes, preparadas por compresión de una granulación. Estas pueden ser en forma de disco, redondas, ovaladas, oblongadas, cilíndricas o triangulares. Las tabletas no efervescentes son suministradas en forma oral y en el estómago son disueltas y absorbidas por el cuerpo humano. Las tabletas efervescentes se disuelven en agua y son ingeridas en forma de solución. Pueden diferir en tamaño y peso. La figura No.6 presenta diferentes tipos de tabletas.(4)

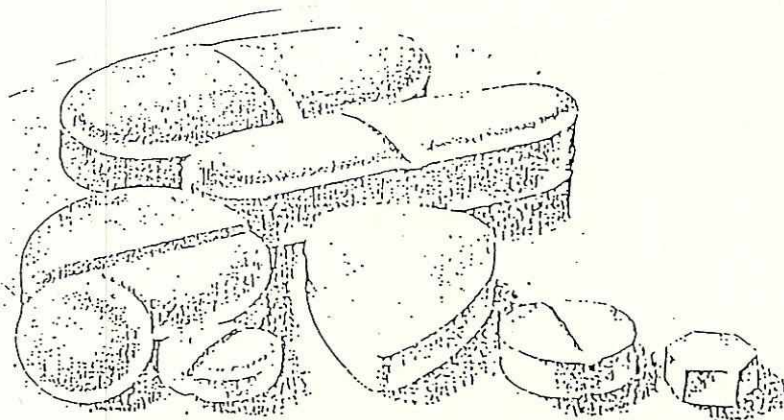


Figura 6. Diversas formas de tabletas.

En adición al ingrediente activo o terapéutico, las tabletas contienen una serie de materiales inertes. Los últimos se conocen como aditivos. Pueden ser clasificados dependiendo de la actividad que tengan en la tableta. El primer grupo contiene los materiales que ayudan a impartir compresión satisfactoria a la formulación. Este incluye diluyentes, aglutinantes y lubricantes. El segundo grupo ayuda a obtener características físicas especiales a la tableta terminada. Aquí se tienen los desintegradores, colorantes y en el caso de tabletas masticables los saborizantes y edulcorantes.(4)

#### **Diluyente:**

Frecuentemente la cantidad de ingrediente activo es muy pequeña por lo que debe adicionarse una sustancia que aumente la masa y así tener una dosis apta para la compresión. Los diluyentes usados para este propósito son fosfato de calcio, sulfato de calcio, lactosa, kaolin, manitol, cloruro de sodio, almidón seco y azúcar en polvo. Ciertos diluyentes como manitol, lactosa, sorbitol, sucrosa e inositol pueden impartir propiedades desintegradoras a las tabletas al ser masticadas.(4)

#### **Aglutinantes:**

Agentes usados para impartir cohesividad a un polvo se les conoce como aglutinantes o granuladores. La cohesividad asegura que se obtendrá una tableta luego de la compresión así mismo mejoran las propiedades de fluidez a la formulación. Materiales conocidos como aglutinantes almidón, gelatina y azúcares como sucrosa, glucosa, dextrosa, melaza y lactosa.(4)

#### **Lubricantes:**

Los lubricantes tienen una serie de funciones en la manufactura de las tabletas. Estos mejoran la tasa de flujo de la granulación, previenen la adhesión de la tableta a la superficies de los pines con que se comprime el polvo, reducen la fricción entre partículas y ayuda al manejo de las tabletas ya terminadas. Algunos lubricantes son talco, estereato de magnesio, estereato de calcio, ácido esteárico y aceites vegetales hidrogenados.(4)

#### **Desintegradores:**

Es una sustancia o mezcla de sustancias que facilitan el rompimiento o desintegración de la tableta. En tabletas efervescentes la evolución de Dióxido de Carbono es una manera efectiva de causar la desintegración de tabletas comprimidas. Tabletillas conteniendo una mezcla de Bicarbonato de Sodio y un acidulante como ácido tartárico o cítrico va a eferveser en presencia de agua. Se añade suficiente ácido para producir una reacción ácida ligera o neutral. Una desventaja del uso de desintegradores en tabletas

efervescentes es que dichas tabletas deben mantenerse en ambientes secos desde su manufactura, empaque y almacenaje.(4)

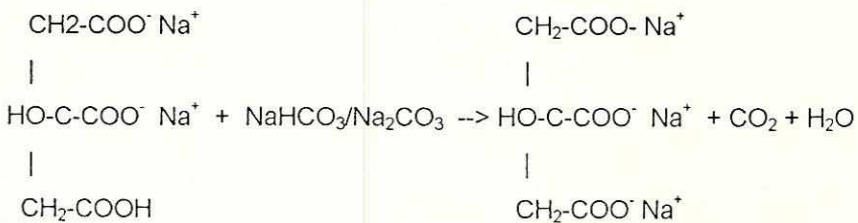
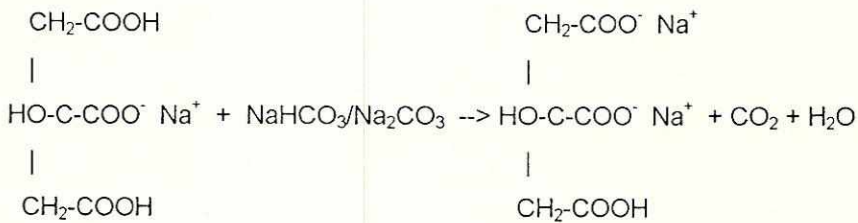
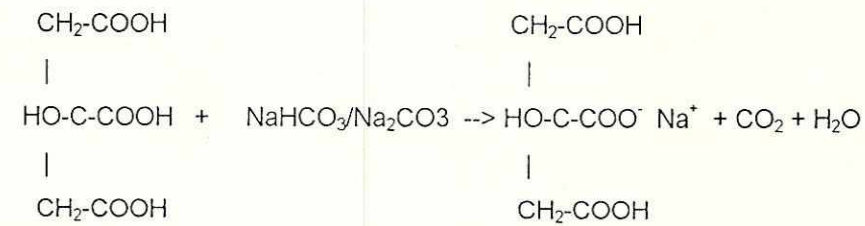
**Agentes colorantes:**

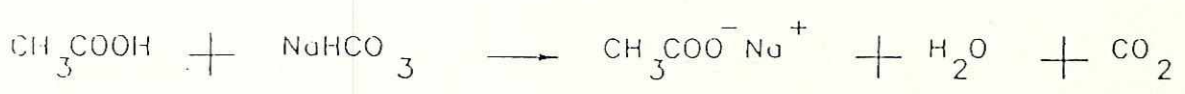
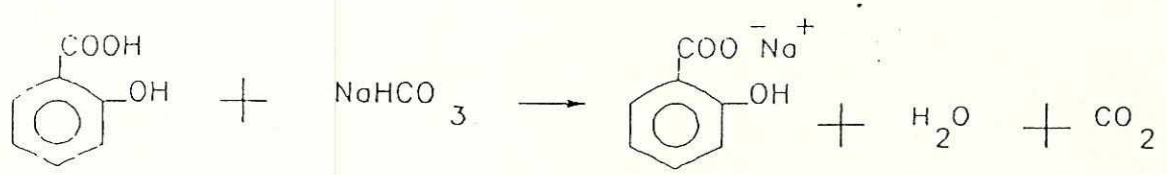
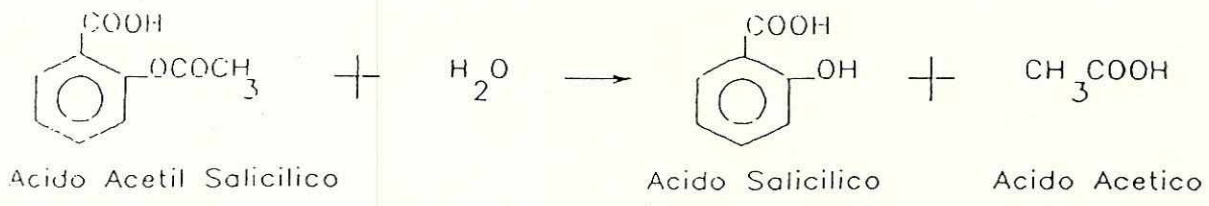
Ayudan a la estética y apariencia de la tableta. El color también puede usarse como parámetro de control al momento de preparación de la tableta, ya que un color anormal o diferente al esperado indica problemas en etapas anteriores al tableteo.(4)

**Agentes edulcorantes:**

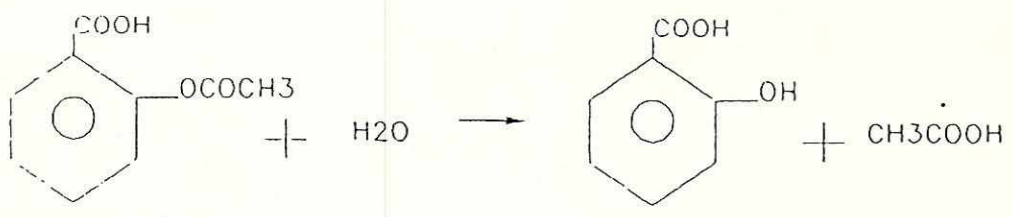
Dan sabor agradable a la tableta. Se incluyen aquí los saborizantes. Además de la dulzura que puede obtener una tableta por sus diluyentes como manitol o lactosa, agentes edulcorantes artificiales pueden incluirse. Se incluyen los ciclamatos solos o en combinación con sacarina.(4)

La reacción para la efervescencia es la siguiente:





REACCION DE HIDROLISIS EN EFERVESCENTES



REACCION DE HIDROLISIS EN NO EFERVESCENTES

### III.JUSTIFICACION

En la actualidad en la industria farmacéutica de Guatemala no se tiene un rango de temperatura, presión atmosférica o altura y porcentaje de humedad relativa, con el cual se asegure que el material de empaque primario preservará adecuadamente las tabletas. Debe tomarse muy en cuenta el tipo de producto que está siendo resguardado por el empaque, ya que los productos farmacéuticos tienen ciertas propiedades fisicoquímicas, las que con un ligero cambio de clima o mal manejo en el transporte, pueden alterarse provocando la descomposición del producto, con lo que se ocasiona pérdidas económicas a la empresa o pérdida de su acción terapéutica.

Para garantizar el uso del material de empaque adecuado se cuenta con especificaciones que indican la eficiencia de éste. Se han registrado casos en los que la tableta es degradada presentando alteraciones en color, deformación en el material de empaque o disminución en su actividad terapéutica, lo que representa pérdida económica, inseguridad con los materiales usados (tanto de empaque como materia prima) e incertidumbre en el control de calidad a lo largo del proceso de manufactura. Por tal motivo el conocimiento de los límites de resistencia del material de empaque primario es de suma importancia para el ingeniero de proceso en la industria farmacéutica.

En el presente trabajo se determinarán los límites de resistencia que tiene el material de empaque primario y con ello proporcionar una herramienta que facilite esta operación.

## IV.OBJETIVOS

### A.Generales

Establecer los límites mínimos y máximos de temperatura, porcentaje de humedad relativa y la fuerza mínima de sellado, para el buen desempeño de cada uno de los materiales de empaque primario, con el fin de preservar las tabletas en buen estado durante el tiempo de vida del producto terminado. El tiempo de vida es aquel en el cual un ingrediente activo mantiene su actividad terapéutica constante. Este tiempo de vida es de cinco años para la aspirina en tabletas efervescentes y dos en no efervescentes. Para acetaminofén es de tres años en tabletas efervescentes y cinco en no efervescentes.

### B.Específicos

1. Determinar el nivel de captación de humedad de las tabletas, para saber cuál de los ingredientes activos (acetaminofén o ácido acetil salicílico) es más higroscópico (tiene mayor facilidad para absorber agua del medio), manteniéndose más estable en cada uno de los empaques PVC en blister y aluminio laminado.
2. Con base en la humedad relativa detectada en la tableta, determinar el efecto producido por la temperatura alta o baja a la cual estuvo sometida la muestra.
3. Determinar cuál de los empaques tiene mayor facilidad y resistencia de sellado.
4. Establecer condiciones ambientales, para distribuidores y vendedores de producto terminado, a las cuales el producto empacado deberá almacenarse para mantener sus propiedades curativas.
5. Determinar teóricamente el porcentaje de humedad relativa al cual el ingrediente activo podría perder o disminuir su poder terapéutico.

## V.METODOLOGIA

Las muestras de producto empacado de tabletas efervescentes y no efervescentes con los ingredientes activos en estudio fueron obtenidas de las máquinas empacadoras a condiciones normales de operación. Tomando muestras de varios lotes a lo largo de la etapa de producción, se sometieron a prueba a diferentes condiciones climatológicas para obtener información que permita establecer límites de temperatura, presión atmosférica y humedad relativa para los cuales el empaque primario preservará las tabletas. La etapa experimental se dividió en dos partes:

### A.Pruebas de estabilidad:

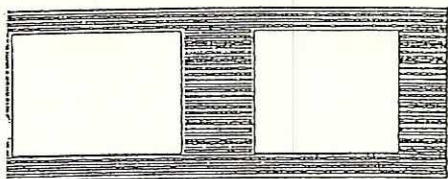
En este tipo de pruebas se utilizaron muestras de tabletas efervescentes y no efervescentes, debidamente empacadas en condiciones controladas de temperatura y porcentaje de humedad relativa por un período de seis semanas experimentales. Hay tres tipos de estabilidad:

1. Aceleradas: En las cuales las temperaturas a las que se someten las muestras, son mayores que las ambientales 30°,40° y 50°C y porcentaje de humedad relativa de 86%.

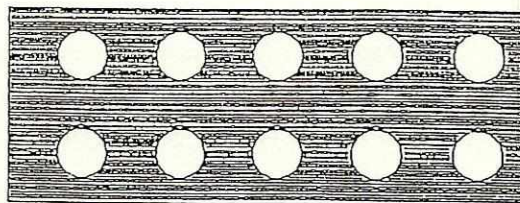
2.Condiciones ambientales: Temperatura y porcentaje de humedad relativa del medio ambiente.

3.En refrigeración: Temperaturas entre 0° y 10°C y porcentaje de humedad relativa de 20 a 30%.

### B.Pruebas de resistencia del sello:



sobre de aluminio



Blister de aluminio con PVC

Figura 6. Gráfico de parte sellada en dos tipos de empaque.

1. En presencia de vacío: Esta prueba tiene como objetivo someter muestras de producto empacado a diferentes presiones de vacío, verificando la resistencia del sello en el material de empaque. La presión de vacío máxima es la correspondiente a la atmosférica que existe sobre el nivel del mar.

El sellado del material de empaque se hace a presión atmosférica. El producto empacado es sumergido en un recipiente con agua y al aplicar presión de vacío alrededor del mismo, se crea un diferencial de presión entre la masa de agua contenida en el recipiente y la presión existente dentro del material de empaque.

Al momento que se despegara la parte sellada aún en un reducido espacio de la misma, el agua entraría a la tableta por la misma diferencia de presión que existe, lo que produciría efervescencia, en caso fuera efervescente o coloración en caso de tableta no efervescente, dando una clara evidencia de la falla en el sellado.

2. Fuerza directa de sellado: En esta prueba se midió directamente la fuerza de sellado de un material de empaque por medio de la separación de las caras que han sido selladas. Una vez conocida la fuerza a la que el sello logra despegarse se puede, por medio de relaciones numéricas, conocer la presión de vacío máxima a la que el sello empezará a despegarse.

Con ayuda de un dinamómetro se determinará la fuerza necesaria para separar las caras opuestas del empaque que han sido selladas.

## VI.MATERIALES Y METODOS

### Materiales utilizados:

- Tabletas efervescentes con aspirina como ingrediente activo, empacadas con aluminio laminado.
- Tabletas efervescentes con acetaminofén como ingrediente activo, empacadas con aluminio laminado.
- Tabletas no efervescentes con aspirina como ingrediente activo, empacadas con blister.
- Tabletas no efervescentes con acetaminofén como ingrediente activo, empacadas con blister.
- Solución de cloruro de potasio y agua. (31.2g/100ml).

### 7.1.Pruebas de estabilidad:

#### Equipo a utilizar:

- Tres hornos marca NAPCO, modelo 320. Un horno para cada temperatura.
- Medidor de temperatura y porcentaje de humedad relativa para tabletas marca ROTRONIC, modelo BT.
- Medidor de temperatura y porcentaje de humedad relativa para medio ambiente marca ROTRONIC, modelo GTL.
- Refrigeradora marca KENMORE, modelo 253908212.

### 7.2.Pruebas de resistencia del sello:

#### 7.1.1.En presencia de vacío:

#### Equipo a utilizar:

- Recipiente hermético de vidrio construido localmente.
- Bomba de vacío de 1/2 hp, marca DOERR.

7.1.2.Fuerza directa de sellado:

Equipo a utilizar:

- Dinamómetro marca HALDA, modelo HALDEX AB.

## VII.DISEÑO EXPERIMENTAL

Para obtener los límites buscados de humedad relativa y temperatura, se realizaron gráficas que reflejan el comportamiento del producto empacado a través de las seis semanas experimentales. Los resultados obtenidos fueron graficados en tres diferentes tipos de comparación:

1. Cada ingrediente activo en cada tipo de tableta.
2. Cada temperatura con diferente material de empaque.
3. Cada temperatura con diferente ingrediente activo.

Para la fuerza de sellado se hizo un análisis estadístico que consiste en: media aritmética y desviación standard.

VIII.RESULTADOS

TABLA 2. RESULTADOS PRUEBA DE PRESION DE VACIO: SOBRES DE ALUMINIO LAMINADO Y BLISTERS ALUMINIO-PVC.

PRESION DE VACIO (atmósferas)	RESULTADO
0.400	Sellado resiste
0.476	Sellado resiste
0.568	Sellado resiste
0.668	Sellado resiste
0.709	Sellado resiste
0.728	Sellado resiste
0.761	Sellado resiste
0.778	Sellado resiste

TABLA 3. LIMITES FUERZA DE SELLADO.

TIPO DE EMPAQUE	PRESION VACIO PROMEDIO (atmósferas)	DESVIACION STANDARD (atmósferas)	PRESION VACIO MINIMA (atmósferas)	PRESION VACIO MAXIMA (atmósferas)
Blister Aspirina	1.31	0.20	1.02	1.66
Blister Acetaminofén	1.15	0.21	0.83	1.65
Sobres Aluminio Aspirina	4.10	0.40	3.58	4.60
Sobres Aluminio Acetaminofén	3.60	0.66	2.36	4.95

**TABLA # 4. PORCENTAJE HUMEDAD RELATIVA ASPIRINA EN TABLETAS EFERVESCENTES.**

TIPO DE ESTABILIDAD		TIEMPO (semanas)						
		INICIAL	1	2	3	4	5	6
		PORCENTAJE DE HUMEDAD RELATIVA						
REFRIGERACION	8.8°C	15.7	7.6	5.5	3.3	3	1.7	1.5
AMBIENTAL	22.4°C	15.7	14.9	14.7	13.2	11.6	10.5	11
ACCELERADAS	30°C	15.7	14.9	10	6.2	7.6	7	7
	40°C	15.7	12.6	9.7	8.1	6.2	5.3	4.9
	50°C	15.7	17.2	19.7	15.8	18.4	19	18.7

**TABLA # 5. PORCENTAJE HUMEDAD RELATIVA ACETAMINOFEN EN TABLETAS EFERVESCENTES.**

TIPO DE ESTABILIDAD		TIEMPO (semanas)						
		INICIAL	1	2	3	4	5	6
		PORCENTAJE DE HUMEDAD RELATIVA						
REFRIGERACION	8.8°C	7.3	8.9	11.7	8.5	7.4	10.3	8.8
AMBIENTAL	22.4°C	7.3	8.1	9.1	7.7	8.8	8.4	8.6
ACCELERADAS	30°C	7.3	8.7	8.8	8.4	10.2	11.5	13.8
	40°C	7.3	10.6	14.1	15.6	16.9	18.5	21.7
	50°C	7.3	19.2	36.7	52.5	69.8	77.8	68.7



**TABLA # 6. PORCENTAJE HUMEDAD RELATIVA ASPIRINA EN TABLETAS NO EFERVESCENTES.**

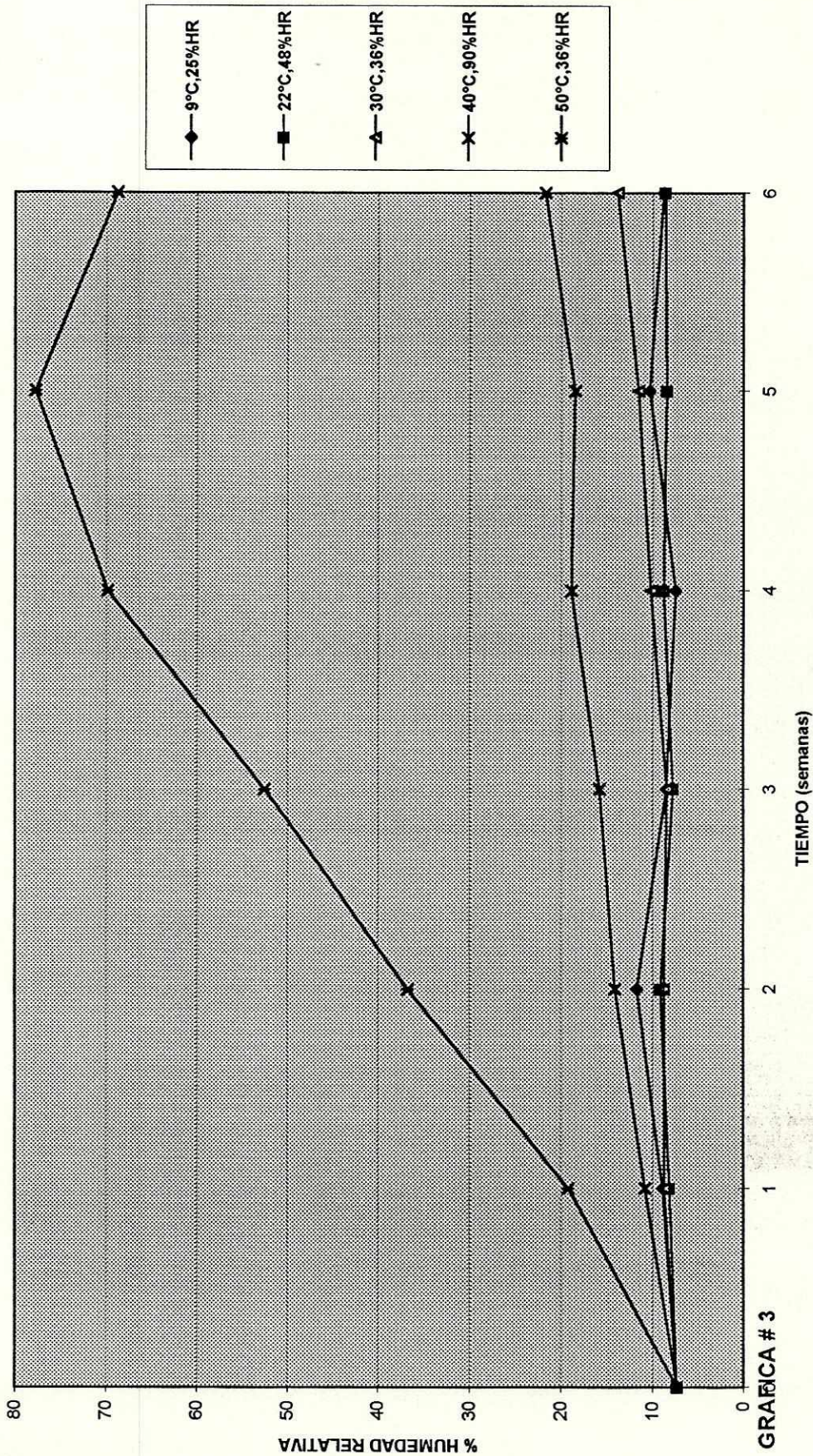
TIPO DE ESTABILIDAD		TIEMPO (semanas)						
		INICIAL	1	2	3	4	5	6
		PORCENTAJE DE HUMEDAD RELATIVA						
REFRIGERACION	8.8°C	35	41	42.1	34.4	33.7	34.2	33.1
AMBIENTAL	22.4°C	35	49.8	51.4	46.6	9.1	51.2	51.8
ACELERADAS	30°C	35	26	26.7	26.7	26.9	25.7	25
	40°C	35	71.6	76.6	76.4	74.8	77	74.4
	50°C	35	5.6	4.3	4.6	1.4	0.9	0.7

**TABLA # 7. PORCENTAJE HUMEDAD RELATIVA ACETAMINOFEN EN TABLETAS NO EFERVESCENTES.**

TIPO DE ESTABILIDAD		TIEMPO (semanas)						
		INICIAL	1	2	3	4	5	6
		PORCENTAJE DE HUMEDAD RELATIVA						
REFRIGERACION	8.8°C	40.2	1.2	45	39.1	37.4	37.8	37.2
AMBIENTAL	22.4°C	40.2	53.9	53	50.9	51.8	54.9	56
ACELERADAS	30°C	40.2	32.8	30	28.3	28	27.5	27.3
	40°C	40.2	73.5	84.8	88.2	86	85.7	85.6
	50°C	40.2	8.9	3.5	1.7	0	0	0

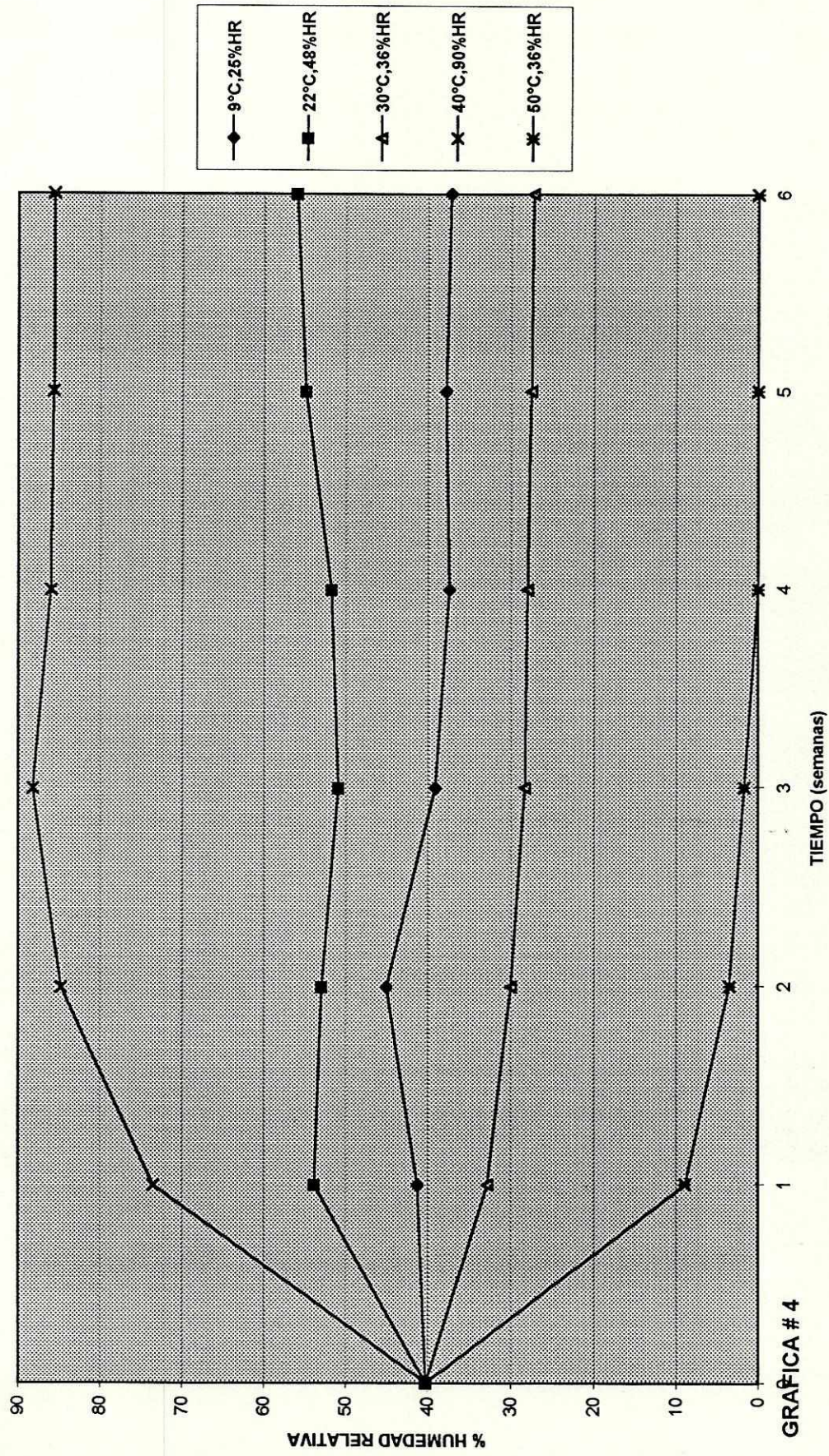
**GRAFICAS DE  
PRUEBAS DE ESTABILIDAD  
(PDE)**

# ACETAMINOFEN EN TABLETAS EFFERVESCENTES



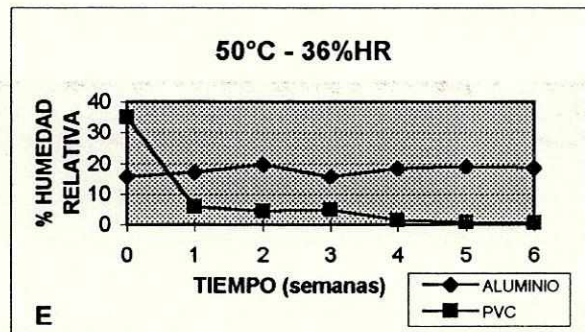
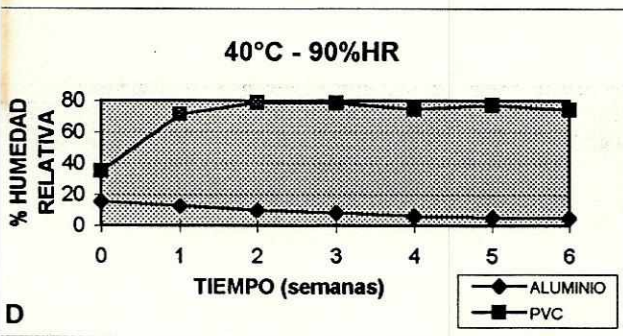
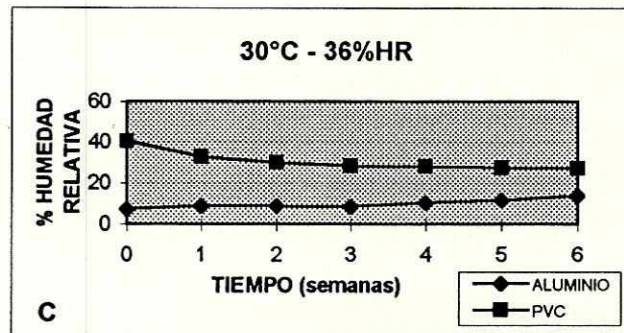
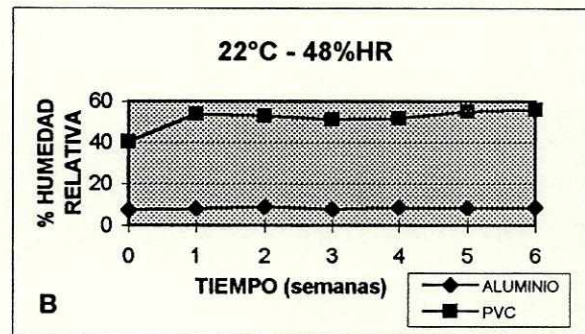
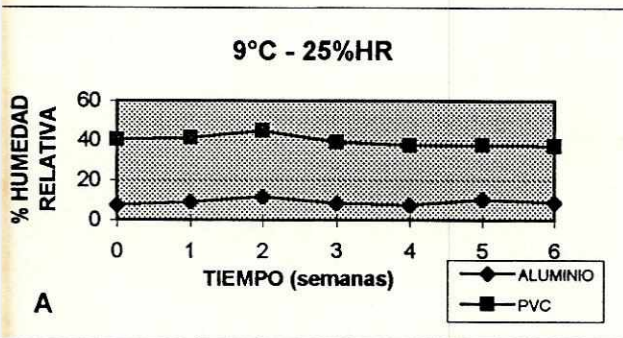
GRÁFICA # 3

# ACETAMINOFEN EN TABLETAS NO EFERVESCENTES



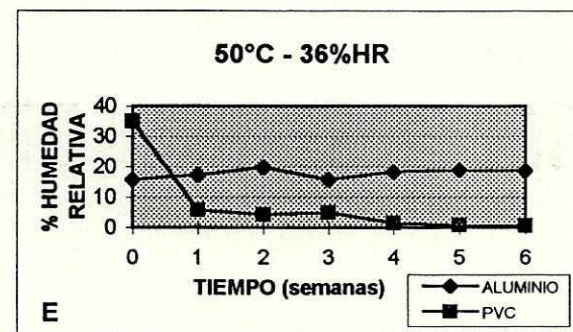
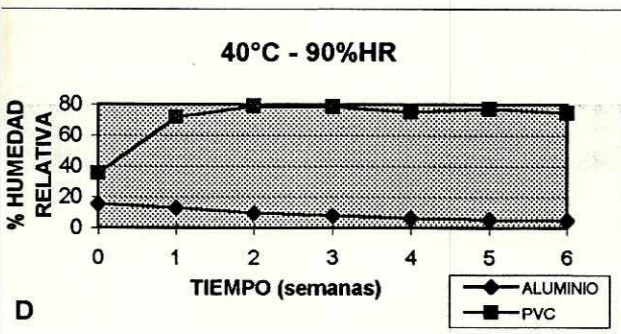
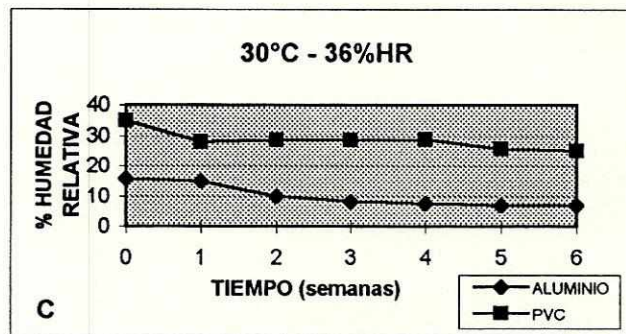
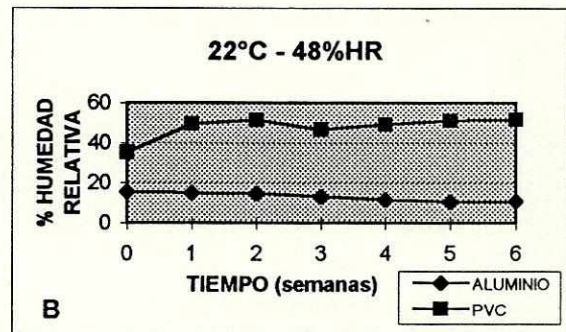
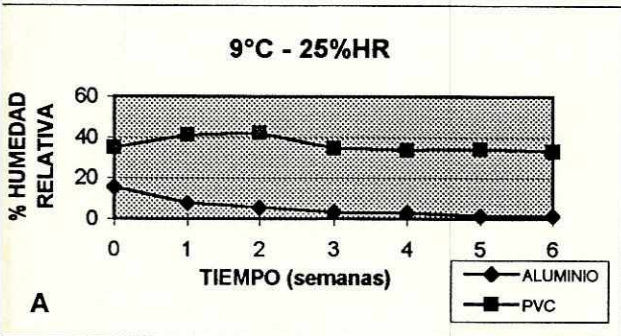
### GRAFICA # 5

## COMPARACION DE MATERIALES DE EMPAQUE INGREDIENTE ACTIVO: ACETAMINOFEN



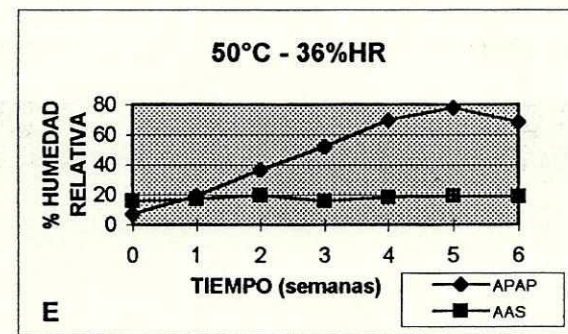
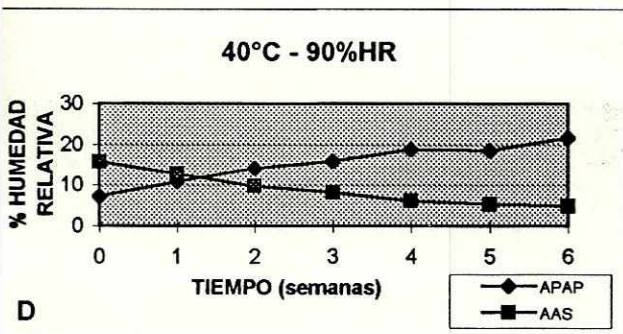
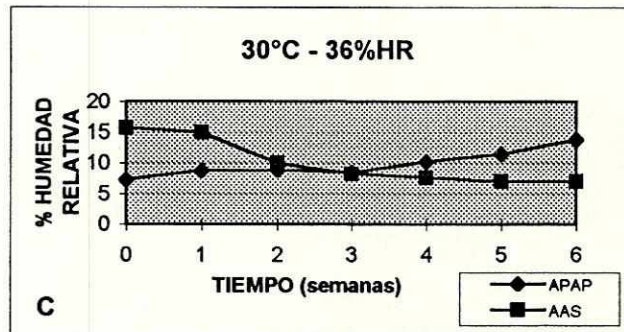
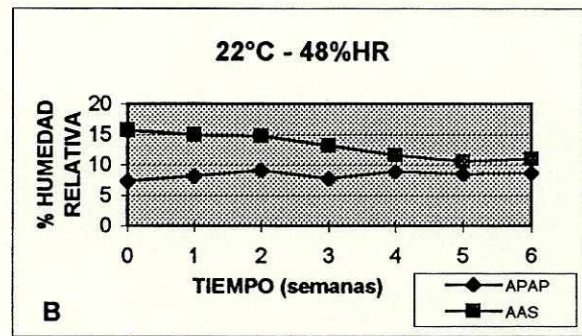
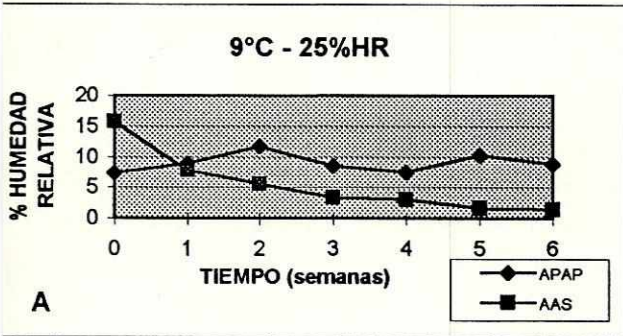
GRAFICA # 6

COMPARACION DE MATERIALES DE EMPAQUE  
INGREDIENTE ACTIVO: ACIDO ACETIL SALICILICO



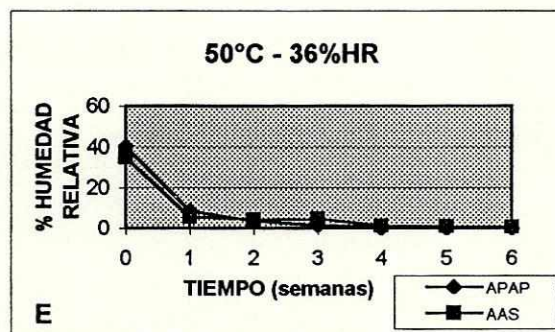
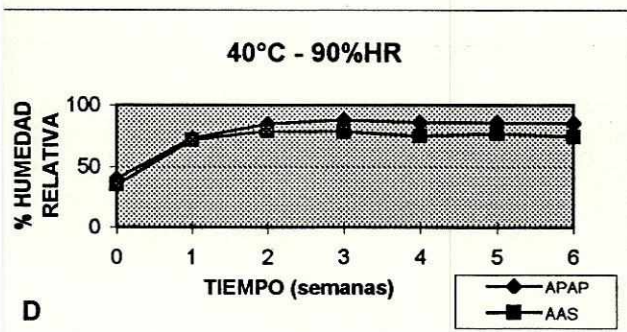
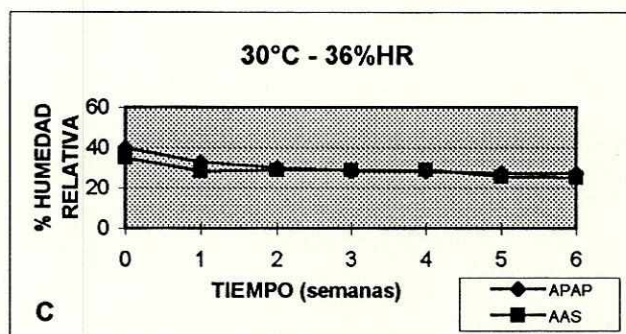
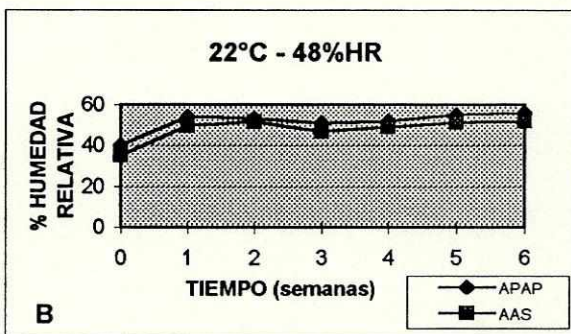
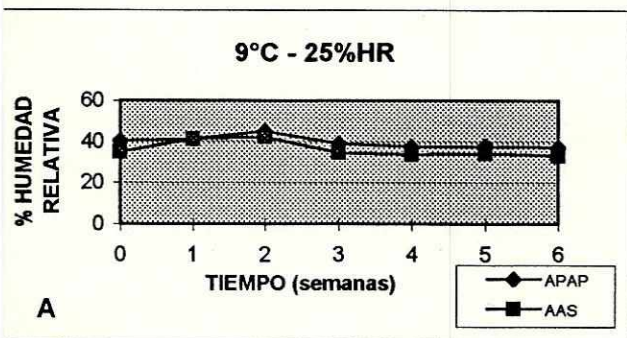
## GRAFICA # 7

### COMPARACION DE INGREDIENTES ACTIVOS MATERIAL DE EMPAQUE: ALUMINIO LAMINADO



### GRAFICA # 8

#### COMPARACION DE INGREDIENTES ACTIVOS MATERIAL DE EMPAQUE: BLISTER PVC-ALUMINIO



## IX.DISCUSION

### A.Pruebas de Sellado

El producto empacado se encuentra bajo un tipo de presión positiva ejercida de afuera del empaque hacia adentro de él, ésta representa el peso de toda la masa de aire contenida en la atmósfera terrestre y por eso se le conoce como presión atmosférica. Este tipo de presión positiva puede eliminarse parcial o totalmente y obtener una presión menor a la atmosférica (vacío parcial) o bien un vacío total.

La suma de la presión atmosférica y manométrica que actúa sobre cualquier objeto, se conoce como presión absoluta. Esta última es igual a cero, sólo si se logra evacuar completamente la suma de presiones. Al llegar a este punto se tendría un vacío absoluto, ya que la suma de todas las presiones que actúan sobre el objeto se anularían. Ahora bien, a cada altura sobre el nivel del mar corresponde una presión atmosférica diferente, ya que el peso de la masa de aire que rodea la tierra varía de un punto a otro de ésta, siendo menor a medida que un cuerpo se encuentra en puntos más altos sobre la superficie de la tierra. Por lo tanto a mayor altura, menor presión atmosférica.

El aluminio laminado o bien el blister, pueden sellarse alcanzando una FUERZA DE SELLADO que depende de la temperatura, presión y velocidad de la selladora. La fuerza de sellado puede medirse al separar las caras opuestas que han sido selladas en un empaque. Esta fuerza tiende a despegar el sello. Ver figura # 7 en anexo. Este es el principio básico de la prueba de vacío húmedo.

La prueba recién mencionada se utilizó como una de las evaluaciones de la fuerza del sello. Se aplicó presión de vacío a sobres y blisters debidamente empacados. Se sometieron las muestras a un vacío de 0.4 atmósferas y se fue incrementando para encontrar la máxima presión de vacío que resistirían los sobres, y que fue de 0.778 atmósferas. El experimento se realizó en la ciudad de Guatemala, la cual se encuentra a una altura de 1500 metros sobre el nivel del mar, a esta altura corresponde una presión atmosférica de 0.84 atmósferas. La máxima presión que podríamos evacuar al someter las pruebas a un vacío total es de 0.84 atmósferas.

Como resultado se obtuvo que la presión de vacío aplicada no logra despegar la parte sellada, en ambos tipos de empaque estudiados, a las presiones que fueron sometidas, como puede verse en la tabla # 2.

Este resultado se complementa y explica con la prueba de verificación de fuerza de sellado directa. Como se puede ver en los resultados de esta prueba, el blister tiene una fuerza de sellado que es dos a tres veces menor que la del aluminio laminado. Sin embargo, para lograr despegar la parte sellada del material de empaque, sería necesaria una presión de 1.15 atmósferas en el blister, la cual aventaja en casi 0.4 atmósferas la máxima presión alcanzada por la prueba de vacío. Mientras que la máxima presión promedio alcanzada por aluminio laminado fue de 4.1 atmósferas. En la ciudad de Guatemala la mayor presión positiva a evacuar, para alcanzar el vacío absoluto, es de 0.84 atmósferas. Por lo tanto, el material se considera herméticamente cerrado respecto del sello.

Lo anterior nos permite indicar que el tipo de material de empaque utilizado para tabletas efervescentes y no efervescentes, aluminio laminado y blister respectivamente, mantendrá la tableta encerrada en un ambiente en el que sólo la acción de temperatura y/o alto porcentaje de humedad relativa, en el caso del blister, podrá alterar el estado fisicoquímico de la tableta. Para que ambos factores logren alterar el estado de la tableta, tendrán que penetrar el material de empaque por el área transversal del mismo. El sello se mantendrá unido a cualquier altura sobre y a nivel del mar, a menos que fuera cortado, roto o quebrado.

## **B.Pruebas de estabilidad (PDE)**

Los resultados obtenidos fueron graficados en tres diferentes tipos de comparación:

1. Cada temperatura con diferente material de empaque.
2. Cada temperatura con diferente ingrediente activo.
3. Cada ingrediente activo en cada tipo de tableta.

### **1. Comparación materiales de empaque a cada temperatura:**

El aluminio laminado, material de empaque que permite el aislamiento total del producto a la humedad, preserva las tabletas aunque estén expuestas a condiciones extremas de humedad. Asimismo si se produce agua internamente, ésta se mantendrá dentro del empaque hasta hacer reaccionar la tableta completamente por la reacción de efervescencia. Desde el punto de vista económico, el empaque representa el mayor costo del producto; sin embargo, es necesario que éste sea resguardado para poder preservar su vida útil.

Todas las tabletas empacadas en aluminio laminado, a temperatura de 40°C o menos, en el caso de ácido acetil salicílico como ingrediente activo, muestran un descenso en el porcentaje de humedad relativa alrededor de las tabletas. (ver gráficas # 6A a # 6D). Sin embargo, al estar expuesto el producto empacado en laminado, a la temperatura de 50°C, se da la reacción de efervescencia, la cual aumentó la cantidad de agua que existe entre la tableta y el empaque, y que mantuvo la humedad interna del sobre constante (ver gráfica # 6E). Esta mayor cantidad de agua producida no sólo acelera la reacción, sino también hace reaccionar el producto dentro del empaque al estar expuesto a estas condiciones climatológicas.

En las gráficas de la # 5A a la # 5D, que corresponden a aluminio laminado con acetaminofén como ingrediente activo, el porcentaje de humedad interna se mantiene constante; sin embargo, en la gráfica # 5E, que muestra la PDE a temperatura de 50°C, existe un aumento de humedad interna del sobre. Esto se debió a la producción de agua por la reacción de efervescencia, la cual no es consumida por el acetaminofén.

Como vemos en todas las gráficas, el PVC no presenta una barrera contra la temperatura ni contra la humedad que exista en el medio ambiente. Todas las humedades relativas de los diferentes hornos en cada PDE que sirvieron para poner a prueba las muestras, son reflejadas en las gráficas de resultados, el producto llegó a obtener la humedad relativa del horno en el cual se encontraba, saturando de humedad a las tabletas en la primera semana de exposición, humedad que se mantuvo a lo largo del experimento sin variación.

El PVC es utilizado en productos no efervescentes ya que éstos, por su constitución, pueden resistir condiciones ambientales de temperatura y humedad relativa mayores que para efervescentes, sin disminuir su potencial terapéutico. La permeabilidad alta puede ser una desventaja, pues el tiempo de vida del producto disminuye por la misma humedad que éste va ganando. Sin embargo, por factores económicos, es también muy atractivo, ya que tiene un menor precio a comparación con el aluminio laminado. Este último preservaría el producto por más tiempo pero a un mayor costo, lo que podría ocasionar un alza en el precio del producto.

## **2. Comparación de Ingredientes Activos a cada temperatura:**

Como se dijo anteriormente, el ácido acetil salicílico, al entrar en contacto con el agua, sufre reacción de hidrólisis. Dicha reacción se lleva a cabo fácilmente al existir cierta cantidad de agua en el ambiente que rodea la tableta, o bien con la humedad propia de la tableta.

A diferencia del ácido acetil salicílico, el acetaminofén reacciona muy lentamente y sólo en medio ácido o básico con agua, por lo tanto la ganancia o pérdida de humedad relativa alrededor de la tableta, dependerá de la temperatura y el empaque utilizado.

En la gráfica # 8A y # 8C, la humedad interna de las tabletas con ácido acetil salicílico, como ingrediente activo, disminuye a lo largo de las seis semanas experimentales. Las gráficas corresponden a la temperatura de refrigeración y de 30°C respectivamente. En ambas el porcentaje de humedad relativa es menor al de la tableta, que inicialmente tenía un porcentaje de humedad relativa mayor al del homo. En ambas se produce un proceso de secado, viajando las moléculas de agua de la tableta hacia el interior del homo, pasando a través del empaque. La gráfica # 8E, 50°C y 36.4 % HR en PVC, muestra también una disminución de humedad alrededor de la tableta, en este caso ayuda la temperatura a la eliminación de agua del comprimido. Esta temperatura es lo suficientemente alta para llevar a cabo el proceso de secado en la primera semana de exposición, llegando escasamente a 5 % de humedad relativa interna en el sobre del empaque, al final del tiempo experimental.

En las gráficas # 8B y # 8D, se observa un aumento de humedad relativa alrededor de la tableta. La aspirina tiene aquí suficiente agua en fase de vapor para hidrolizarse, por la humedad del homo que es mayor que la tableta.

En tabletas empaçadas en aluminio laminado, siempre con ácido acetil salicílico como ingrediente activo y temperatura de 50°C, se observó una tendencia a disminuir el porcentaje de humedad de la tableta, gráfica # 7A a # 7D. Por el tipo de empaque que se utilizó, la tableta no aumentó la humedad contenida al inicio, ya que la cantidad de agua que existía al momento de sellar el empaque se consumió en las semanas siguientes por la reacción de hidrólisis.

En relación a la gráfica # 7E, esta no muestra un descenso sino un ligero aumento de humedad interna para el ácido acetil salicílico.

El acetaminofén mantuvo constante el porcentaje de humedad relativa dentro del sobre, cuando se trabajó en condiciones de refrigeración, temperatura de 9°C y porcentaje de humedad relativa de 24.9 %. Esto se debió a la baja temperatura por la que no se lleva a cabo la reacción de efervescencia, ya que a temperaturas más altas se favorece dicha reacción.

El aumento de temperatura favoreció el proceso de desorción, en el cual pasan moléculas de agua de la tableta a formar parte de la humedad relativa interna del empaque, esto explica el comportamiento de las curvas de acetaminofén en efervescentes en las gráficas # 7B a # 7E.

Como se puede ver en las gráficas # 7C y # 7D, para aspirina, se tuvo disminución de humedad relativa interna bajo ya que a las temperaturas correspondientes, 30° y 40°C, no se tiene reacción de efervescencia. Se consume el agua del medio interno del empaque. Se alcanzó 80 % de humedad a la temperatura de 50°C, temperatura a la cual se dio la reacción de efervescencia, porque desde la primera semana de exposición, el aumento de humedad relativa se mantuvo constante durante cinco semanas, como se observa en la gráfica # 7E. Al estar autoproduciendo agua, aumentó la humedad relativa por la efervescencia, y las características físicas del producto se vieron afectadas por la desintegración de la tableta.

En tabletas no efervescentes, ya sea ácido acetil salicílico o acetaminofén, el porcentaje de humedad que alcanzó el producto es el del medio ambiente, debido a la permeabilidad del empaque, PVC. La aspirina adsorbió el agua del medio para hidrolizarse; sin embargo, por la naturaleza no efervescente del producto, éste se mantendrá en condiciones físicas y químicas aceptables durante su tiempo de vida.

Respecto del acetaminofén, también al estar empacado en PVC aumentó su humedad, pero es un ingrediente muy estable que no sufre alteración alguna, bajo las condiciones en que se trabajó.

En ambos tipos de tabletas: efervescentes y no efervescentes, el acetaminofén es más estable que el ácido acetil salicílico, ya que este último puede disminuir la dosis indicada por reacción de hidrólisis. Sin embargo, ambos son analgésicos consumidos mundialmente, siendo efectivos una vez se mantengan debidamente empacados y en condiciones óptimas de almacenaje.

En tabletas efervescentes, el problema reside en evitar la formación o penetración de humedad de o hacia la tableta, pues una vez se inicie la reacción de efervescencia, es inevitable la propagación de ésta.

### **3.Cada ingrediente activo en cada tipo de tableta**

#### **a.Acetaminofén en tabletas efervescentes:**

Durante seis semanas que estuvieron bajo observación las tabletas empacadas, únicamente la temperatura de 50°C muestra un aumento en el porcentaje de humedad relativa interna del sobre, como

puede verse en el gráfico # 3. Esto se debe a que la reacción de efervescencia se da al cumplirse cualquiera de las siguientes condiciones:

1. Temperatura igual o mayor de 48°C y 0 % de humedad relativa en el polvo; o bien
2. Presencia de agua, ya sea en fase gaseosa o líquida.

En dicha reacción se produce agua en estado gaseoso, la que aumenta la humedad relativa que rodea la tableta. (ver reacción de efervescencia en antecedentes, página 19)

Una tableta efervescente, empacada en aluminio laminado, obtiene en las etapas de tableteo y empaque una cantidad de agua que se mantiene por debajo del límite necesario para que ocurra la efervescencia. Pero esta humedad existente puede dar lugar a que se inicie la reacción de efervescencia, si la temperatura, a la que se encuentra la muestra, alcanza 40°C. La reacción aumenta la cantidad de agua en forma de gas y se produce también dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>), característico de la reacción mencionada. El gráfico # 3 muestra un alza de humedad relativa en el medio que rodea la tableta, desde la primer semana de prueba.

Entre las temperaturas 0° y 40°C no se tiene la energía de activación suficiente para llevar a cabo la reacción de efervescencia. La temperatura de 40°C, si bien no provoca reacción, es suficiente para iniciar en forma parcial la reacción de efervescencia, por la cantidad de agua adquirida por la tableta al ser procesada. Las moléculas de agua ocluidas en la tableta, pasan a formar parte de la humedad relativa del medio interno del sobre sellado, por lo que se observó aumento en el porcentaje de humedad relativa del medio interno del empaque.

Con base en pruebas de estabilidad hechas en el laboratorio de control de calidad en la casa matriz, se obtuvieron las estabilidades mostradas en la tabla # 13, para los ingredientes activos aquí estudiados. El acetaminofén es un compuesto higroscópico que tiene una mayor estabilidad en presencia de agua, por lo que la hidrólisis solamente ocurre en presencia de un catalizador ácido o básico. Como vemos en las pruebas de estabilidad (PDE) mostradas en la tabla #13, el ingrediente activo mantiene su función terapéutica; sin embargo, la apariencia del producto se puede ver afectada por la desintegración de la tableta al hacer efervescencia.

En el interior del homo de 40°C, se tuvo un porcentaje de humedad relativa que oscilaba entre 86 y 90%. Para evitar que la cantidad de agua contenida en el homo afectara las tabletas efervescentes, el producto debía estar aislado. Dicho aislamiento lo logró el aluminio laminado, el cual actuó como

una barrera que impedía el paso de humedad hacia el producto. Sin embargo como se observa en la gráfica # 3, el porcentaje de humedad relativa aumentó de 7.3 a 21.7 %, lo que se atribuye a la temperatura y no a la humedad dentro del homo.

Entre las especificaciones del producto, se tiene que el porcentaje máximo de humedad relativa en el interior del sobre debe ser de 15 %, esto a temperatura ambiente de 22°C. A la temperatura de 30°C se llegó a un máximo de 13.8 %, mientras que a 40°C se alcanzó un porcentaje de 21.7 %. Por lo tanto, las temperaturas de 30°C y menores no muestran alteración mayor de la especificada, por lo que esta temperatura se considera esta temperatura como el límite al cual puede preservarse el producto.

El aluminio laminado no permite el paso de humedad hacia el producto, y el ingrediente activo se mantiene constante por su poca afinidad hacia el agua. El producto podría exponerse arriba de 90 % de humedad externa al empaque, que no perdería sus propiedades terapéuticas.

#### **b.Acetaminofén en tabletas no efervescentes:**

La gráfica # 4 muestra la permeabilidad alta que tiene el PVC, empaque utilizado en no efervescentes. El producto tiene, inicialmente, una humedad relativa (HR) alrededor de la tableta de 40.2 %. Las muestras estuvieron en refrigeración, a una temperatura máxima de 10°C y porcentaje de humedad relativa ambiental de 24.9 %. La humedad de la tableta disminuyó porque el medio ambiente tomó el agua contenida en el comprimido alcanzando el equilibrio. Esta es la razón por la cual en la gráfica # 4, el producto pierde agua al estar en las condiciones mencionadas. El porcentaje de humedad que tuvo el producto era mayor que el del medio externo al empaque, por lo tanto la humedad contenida en la tableta salió de ésta, factor permitido por la permeabilidad del empaque.

Las condiciones ambientales, 22°C y 48.4 % HR, produjeron un aumento en la cantidad de agua que tenía el producto. Este, como se observa en la tabla # 7, de 40.2 %, llegó a 56 % de HR, lo cual se atribuye al mayor porcentaje de humedad que tenía el homo en comparación con la humedad de la tableta empacada (cerca a 50 %).

A la temperatura de 30°C y humedad relativa de 36.4 %, se observó una disminución de humedad relativa alrededor de la tableta. Esto se debió a la alta permeabilidad que el PVC presenta, dejando escapar moléculas de agua del medio que rodea la tableta, hacia el medio exterior del empaque; producido por un proceso de secado que sufrió la tableta a la temperatura y humedad mencionada.

El fenómeno se repitió a 50°C con mayor énfasis, esto se debió a estar expuesto a una mayor temperatura. Como se observa en la gráfica # 4, después de tres semanas de permanecer el producto empacado a esta temperatura, éste se encontró completamente seco. Para fines terapéuticos, esto no ocasiona problema alguno, ya que la cantidad de ingrediente activo se mantiene constante; sin embargo, físicamente puede ser que el polvo pueda tener problemas de adhesión.

A diferencia de las PDE a temperaturas de 30° y 50°C, las tabletas a 40°C mostraron un elevado aumento de humedad a su alrededor. La humedad del horno es de 88 % aproximadamente, lo que produce migración de moléculas de agua del medio ambiente (interior del horno) hacia la tableta. Como puede verse en la gráfica # 4, se tiene un aumento drástico de humedad alrededor de la tableta en las primeras dos semanas, a la mencionada humedad.

De acuerdo a lo anterior, debe mantenerse el producto a una temperatura mínima de 10°C hasta un máximo de 40°C, en un porcentaje máximo de 50 % de humedad relativa (ambiental), para mantenerlo en buenas condiciones, dada la permeabilidad del empaque.

#### **c. Acido Acetil Salicílico en tabletas efervescentes:**

Como se observa en la gráfica # 1, a excepción de las muestras que se encuentran a temperatura de 50°C, todas tienden a disminuir su porcentaje de humedad relativa.

La razón por la cual disminuyó la humedad relativa es porque el ácido acetil salicílico o aspirina al estar en contacto con una mínima cantidad de agua, se hidroliza, formando el salicilato de sodio. Dicho compuesto se conoce como degradación del ácido acetil salicílico y es característico de la reacción de hidrólisis del mismo ácido con agentes efervescentes. (ver reacción de hidrólisis en antecedentes, página 20).

Como se observa en la gráfica # 1, la humedad relativa existente entre la tableta y el material de empaque, disminuyó en las muestras que se encontraban entre 0° y 40°C esto fue debido a que la reacción de hidrólisis del ácido acetil salicílico consumió el agua existente en torno a la tableta adquirida en las etapas de tableteo y empaque.

En la PDE a una temperatura de 50°C se alcanza la reacción de efervescencia, aumentando la cantidad de agua que puede adsorber el comprimido, mientras que a diferencia de las otras temperaturas, la humedad relativa interna disminuye. La cantidad de agua producida por la reacción de efervescencia fue suficiente para que el ácido acetil salicílico se hidrolizara y aumentara el porcentaje de humedad relativa alrededor de la tableta en 3%, alcanzando luego de seis semanas un porcentaje 18.7%.

La curva de la PDE en el homo a 40°C y 89.2 % HR en la gráfica # 1, confirma la impermeabilidad del aluminio laminado a la humedad. En la gráfica, se tiene un descenso de humedad relativa alrededor de la tableta, esto se atribuye a la reacción de hidrólisis.

Respecto de las restricciones a las cuales debe almacenarse el producto, no se tiene un límite de humedad relativa, ya que el empaque es lo suficientemente hermético para mantener aislada la tableta. Se recomienda una temperatura máxima de 30°C, para evitar que temperaturas mayores puedan producir agua, por la reacción de efervescencia y disminuir el tiempo de vida del producto.

#### **d. Acido acetil salicílico en tabletas no efervescentes:**

El ácido acetil salicílico, ya sea en tabletas efervescentes o no efervescentes, al entrar en contacto con agua se hidroliza. En esta reacción de hidrólisis con no efervescentes, se forma ácido salicílico (es la degradación del ingrediente activo, aspirina, disminuyendo la cantidad inicial contenida en la tableta) y ácido acético. A pesar que el tipo de tableta no efervescente es más resistente a la humedad que en efervescente, el ácido acetil salicílico reaccionará al existir una mínima cantidad de agua.

La gráfica # 2 muestra la alta permeabilidad que tiene el PVC, lo que permite que la tableta tenga a su alrededor, es decir dentro del empaque, la humedad del medio ambiente en el que se encuentre.

En la ciudad de Guatemala, las condiciones normales de almacenaje están entre 18 y 23°C, con un nivel de humedad de 50 % aproximadamente. A dicho porcentaje de humedad la aspirina se hidroliza. La cantidad máxima de ácido salicílico producida en la hidrólisis no es mayor que la permitida para el producto al final de la vida útil del mismo, que es del 0.30 %. Sólo en el caso que el producto no sea consumido antes de su fecha de expiración o bien sea expuesto a condiciones más drásticas que las descritas en el párrafo siguiente, podrá llegar a tener un porcentaje de ácido salicílico mayor a 0.30 %.

El límite máximo de humedad relativa de almacenaje se sugiere de 40 %, con el fin de que el producto alcance un mayor tiempo de vida, ya que de mantenerse a un nivel más alto de humedad tendría más agua disponible para la hidrólisis de la aspirina. La temperatura aumenta la reacción de hidrólisis, por lo que se sugiere como máximo la temperatura ambiental, 22°C, para tener la formación de ácido salicílico a niveles por debajo de 0.30 %.

## X.CONCLUSIONES

1. Tabletas efervescentes con acetaminofén o ácido acetil salicílico, como ingrediente activo, deben almacenarse a una temperatura máxima de 30°C. No se tienen restricciones de humedad relativa del medio ambiente donde se encuentre el producto al estar empacadas en aluminio laminado.
2. Acetaminofén en tabletas no efervescentes se debe mantener a una temperatura de 10 a 40°C con un porcentaje de humedad relativa máximo de 50%.
3. El ácido acetil salicílico en tabletas no efervescentes se debe mantener a una temperatura ambiental de 25°C y porcentaje de humedad relativa de 40% máximo.
4. Un sobre de aluminio laminado requiere, como mínimo, una presión de 4.1 atmósferas para lograr despegar las partes que fueron selladas.
5. El blister de aluminio con PVC, requiere como mínimo una presión de 1.15 atmósferas para despegar el sello.
6. El aluminio laminado en tabletas efervescentes mantiene el producto en buen estado a cualquier porcentaje de humedad relativa del medio ambiente en que se encuentre. Sin embargo, no es adecuado para una temperatura de 48°C o más, ya que permite que se inicie la reacción de efervescencia.
7. El PVC es un material de empaque permeable totalmente a la humedad. Las tabletas, no efervescentes, empacadas con éste tipo de material deberán ser lo suficientemente resistentes a la temperatura y porcentaje de humedad relativa del ambiente en que se mantengan, para preservar por sí mismas sus propiedades fisicoquímicas.
8. El acetaminofén es un compuesto estable aun en presencia de un alto porcentaje de humedad relativa en el ambiente, pues no reacciona con el agua en ambos tipos de tableta bajo las condiciones del estudio.
9. El ácido acetil salicílico se degrada en salicilato de sodio (en tabletas efervescentes) y ácido salicílico (en no efervescentes) al tener una mínima cantidad de agua en la tableta o bien por la humedad relativa del medio ambiente, ya que se hidroliza fácilmente.

## XI.RECOMENDACIONES

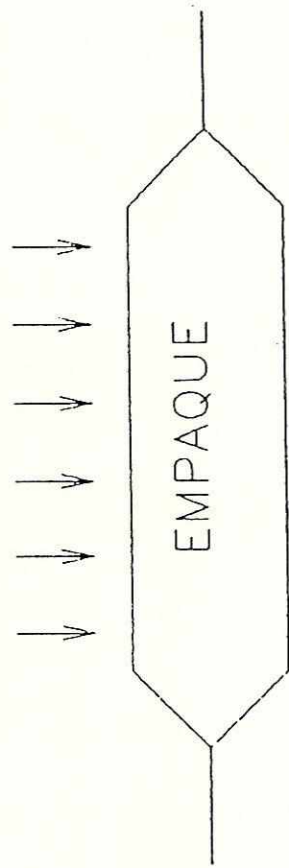
De acuerdo a las conclusiones obtenidas en el presente estudio, se hacen las siguientes recomendaciones:

1. Se recomienda en el almacenaje de tabletas efervescentes con acetaminofén o ácido acetil salicílico, como ingrediente activo, una vez empacadas, se realice a una temperatura máxima de 30°C y sin restricciones de humedad relativa al material de empaque, ya que el aluminio laminado es una barrera contra la humedad.
2. En el almacenaje de tabletas no efervescentes, con acetaminofén como ingrediente activo, se recomienda mantenerlo en una temperatura de 10 a 40°C, con un porcentaje de humedad relativa máximo de 50%.
3. El ácido acetil salicílico es un compuesto fácilmente hidrolizable en presencia de agua. Al estar en tabletas no efervescentes, el PVC no presenta una barrera contra la humedad, por lo que se recomienda sea almacenado a una temperatura ambiental de 25°C y porcentaje de humedad relativa de 40% máximo.

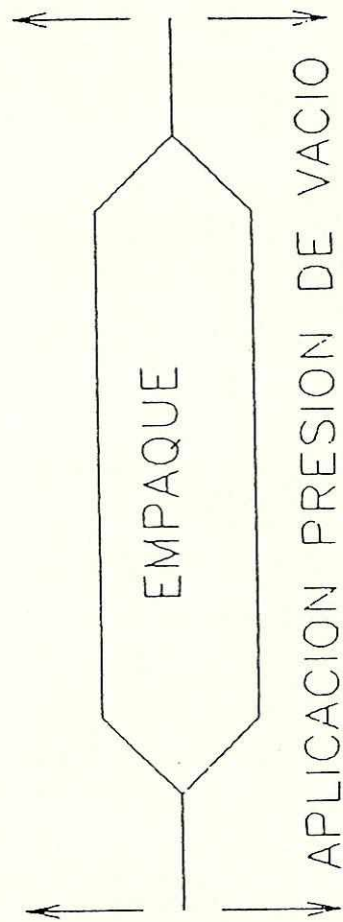
## XII. BIBLIOGRAFIA

1. Giles, R., y R. Pecina. 1975. **Plastic and Packaging Materials**. En: **Remington Pharmaceutical Sciences**. pp. 1420-1424. Mack Publishing Company. USA.
2. Harbum, K. 1991. **Quality Control of Packaging Material in the Pharmaceutical Industry**. Marcel Decker Inc. USA.
3. Kesper, F. 1983. **Quality Assurance of Pharmaceutical Packaging Material**. Editorial Cantor. Germany.
4. King, R. **Tablets, Capsules and Pills**. En: **Remington Pharmaceutical Sciences**. pp. 1553-1584. Mack Publishing Company. USA.
5. Lintner, C. 1975. **Stability of Pharmaceutical Products**. En: **Remington Pharmaceutical Sciences**. pp. 1425-1433. Mack Publishing Company. USA.
6. Swinyard, E. 1975. **Analgesics and Antipiretics**. En: **Remington Pharmaceutical Sciences**. pp. 1043-1064. Mack Publishing Company. USA.
7. Oliva, R. 1990. **Tecnología del Empaque Flexible**.
8. Benney T. **Control**. En: **Remington Pharmaceutical Sciences**. pp. 1434 - 1436. Mack Publishing Company. USA.
9. Mortimer, C. 1983. Química. pp. 712-715. Grupo Editorial Iberoamérica S.A. México D.F.

**ANEXO**



APLICACION PRESION POSITIVA



APLICACION PRESION DE VACIO

Figura 7. Dirección de Presión.

**TABLA 8. MEDICION FUERZA DE SELLADO EN BLISTER ALUMINIO CON PVC.  
ASPIRINA COMO INGREDIENTE ACTIVO.**

# MUESTRA	AREA SELLADA (cm <sup>2</sup> )	FUERZA SELLADO (Dinas(Gf))	FUERZA SELLADO CORREGIDA/CALIBRACION (Dinas(Gf))	PRESION (Gf/cm <sup>2</sup> )
1	0.49	700.0	772.9	1577.3
2	0.42	475.0	519.3	1236.3
3	0.45	700.0	772.9	1717.5
4	0.48	500.0	547.4	1140.5
5	0.48	500.0	547.4	1140.5
6	0.53	750.0	829.2	1579.5
7	0.45	500.0	547.4	1216.5
8	0.43	600.0	660.2	1553.3
9	0.54	800.0	885.6	1640.0
10	0.42	575.0	632.0	1504.7
11	0.43	525.0	575.6	1354.4
12	0.45	550.0	603.8	1341.8
13	0.45	700.0	772.9	1717.5
14	0.52	500.0	547.4	1052.8
15	0.45	550.0	603.8	1341.8
16	0.45	450.0	491.1	1091.3
17	0.51	550.0	603.8	1183.9
18	0.48	500.0	547.4	1140.5
19	0.57	650.0	716.5	1257.0
20	0.48	600.0	660.2	1375.3

**TABLA 9. MEDICION FUERZA DE SELLADO EN BLISTER ALUMINIO CON PVC.  
ACETAMINOFEN COMO INGREDIENTE ACTIVO.**

# MUESTRA	AREA SELLADA (cm <sup>2</sup> )	FUERZA SELLADO (Dinas(Gf))	FUERZA SELLADO CORREGIDA/CALIBRACION (Dinas(Gf))	PRESION (Gf/cm <sup>2</sup> )
1	0.63	600.0	660.2	1047.9
2	0.72	600.0	660.2	916.9
3	0.51	450.0	491.1	962.9
4	0.51	500.0	547.4	1073.4
5	0.57	500.0	547.4	960.4
6	0.48	600.0	660.2	1375.3
7	0.64	525.0	575.6	899.4
8	0.64	500.0	547.4	855.4
9	0.45	450.0	491.1	1091.3
10	0.36	450.0	491.1	1364.1
11	0.68	675.0	744.7	1095.1
12	0.42	650.0	716.5	1706.0
13	0.54	675.0	744.7	1379.1
14	0.45	550.0	603.8	1341.8
15	0.48	550.0	603.8	1257.9
16	0.60	675.0	744.7	1241.2
17	0.51	600.0	660.2	1294.4
18	0.51	650.0	716.5	1404.9
19	0.51	675.0	744.7	1460.2
20	0.54	550.0	603.8	1118.1

**TABLA 10. MEDICION FUERZA DE SELLADO EN SOBRES DE ALUMINIO.  
ASPIRINA COMO INGREDIENTE ACTIVO.**

# MUESTRA	AREA SELLADA (cm <sup>2</sup> )	FUERZA SELLADO (Dinas(Gf))	FUERZA SELLADO CORREGIDA/CALIBRACION (Dinas(Gf))	PRESION (Gf/cm <sup>2</sup> )
1	0.26	950.0	1054.7	4056.4
2	0.20	800.0	885.6	4541.5
3	0.26	950.0	1054.7	4056.4
4	0.20	800.0	885.6	4541.5
5	0.26	950.0	1054.7	4056.4
6	0.26	950.0	1054.7	4056.4
7	0.20	800.0	885.6	4541.5
8	0.20	800.0	885.6	4541.5
9	0.30	1000.0	1111.0	3703.4
10	0.30	1000.0	1111.0	3703.4
11	0.30	1000.0	1111.0	3703.4
12	0.30	1000.0	1111.0	3703.4
13	0.26	950.0	1054.7	4056.4
14	0.22	900.0	998.3	4537.8
15	0.24	950.0	1054.7	4394.5
16	0.24	950.0	1054.7	4394.5
17	0.18	775.0	857.4	4763.4
18	0.18	775.0	857.4	4763.4
19	0.18	775.0	857.4	4763.4
20	0.24	950.0	1054.7	4394.5

**TABLA 11. MEDICION FUERZA DE SELLADO EN SOBRES DE ALUMINIO.  
ACETAMINOFEN COMO INGREDIENTE ACTIVO.**

# MUESTRA	AREA SELLADA (cm <sup>2</sup> )	FUERZA SELLADO (Dinas(Gf))	FUERZA SELLADO CORREGIDA/CALIBRACION (Dinas(Gf))	PRESION (Gf/cm <sup>2</sup> )
1	0.46	1000.0	1111.0	2441.8
2	0.26	950.0	1054.7	4056.4
3	0.39	875.0	970.1	2487.5
4	0.39	900.0	998.3	2559.8
5	0.26	1000.0	1111.0	4273.2
6	0.26	775.0	857.4	3297.7
7	0.26	950.0	1054.7	4056.4
8	0.26	800.0	885.6	3406.1
9	0.39	1000.0	1111.0	2848.8
10	0.20	900.0	998.3	5119.5
11	0.26	1000.0	1111.0	4273.2
12	0.26	1000.0	1111.0	4273.2
13	0.26	950.0	1054.7	4056.4
14	0.26	875.0	970.1	3731.3
15	0.26	875.0	970.1	3731.3
16	0.26	925.0	1026.5	3948.0
17	0.26	975.0	1082.9	4164.8
18	0.26	800.0	885.6	3406.1
19	0.26	975.0	1082.9	4164.8
20	0.26	875.0	970.1	3731.3

TABLA # 12. CONTROL DE TEMPERATURA Y HUMEDAD RELATIVA EN CADA ESTABILIDAD.

ESTABILIDADES

TIEMPO (semana)	REFRIGERACION	AMBIENTAL	ACELERADAS		
			30°C	40°C	50°C
1	TEMPERATURA (°C) % HR 7.0 - 9.0 - 8.0 24.5 - 26.0 - 25.3	20.2 - 22.0 - 21.6 49.8 - 48.8 - 49.6 23.0 - 23.4 - 22.9	30 - 34 - 32 37.3-6.5-34.2	40 - 41 - 43 80 - 85 - 95	49 - 49.5 - 50 37.3-6.5-34.2
2	TEMPERATURA (°C) % HR 8.0 - 7.0 - 8.3 23.5 - 24.8 - 26.7	46.5 - 47.7 - 48.4 23.6 - 21.5 - 23.2	34 - 31 - 32 36.1-35.7-36.0	38 - 40 - 40 90 - 90 - 89	48.5 - 50 - 50 36.1-35.7-36.0
3	TEMPERATURA (°C) % HR 7.0 - 8.8 - 8.3 27.0 - 25.7 - 27.2	47.9 - 46.7 - 48.0 21.1 - 21.3 - 24.0	32 - 35 - 33 37.3-36.8-35.9	40 - 39 - 40 93 - 90 - 87	49 - 49 - 49 37.3-36.8-35.9
4	TEMPERATURA (°C) % HR 9.1 - 10.1 - 9.6 24.8 - 23.5 - 21.3	21.1 - 21.3 - 24.0 48.4 - 49.5 - 51.1	29 - 29 - 30 36.5-37.0-36.0	40 - 39 - 38 90 - 95 - 90	46 - 49.5 - 49 36.5-37.0-36.0
5	TEMPERATURA (°C) % HR 10.9 - 9.9 - 9.6 20.3 - 23 - 22.6	24.4 - 21.1 - 22.8 47.0 - 47.6 - 48.1	30 - 29.5 - 30.5 35.5-36.2-37.2	38 - 40 - 41 96 - 85 - 88	49.5 - 50 - 50 35.5-36.2-37.2
6	TEMPERATURA (°C) % HR 9.2 - 9.6 - 8.9 24.8 - 31.5 - 27.0	22.2 - 23.5 - 21.5 40.8 - 54.4 - 50.4	30 - 31 - 29.5 37.3-36.8-36.9	40 - 40 - 42 88 - 85 - 89	48 - 50 - 51 37.3-36.8-36.9
VALORES PROMEDIO		22°C 48 %	31.2°C 36 %	40°C 89 %	49.2°C 36 %

TABLA # 13. ANALISIS ESTABILIDAD DE ACETAMINOFEN.

LOTE 1	TIEMPO (meses)	12	24	36	48
			(mg/tab)		
	TEMPERATURA				
	25°C	164	161	156	—
	30°C	165	162	162	166
	40°C	160	167	166	—

LOTE 2	TIEMPO (meses)	12	24	36	48
			(mg/tab)		
	TEMPERATURA				
	25°C	168	164	164	—
	30°C	167	162	164	165
	40°C	161	165	169	—

LOTE 3							
TIEMPO (meses)	1	3	6	12	24	36	48
				(mg/tab)			
TEMPERATURA							
25°C	—	—	—	162	161	165	—
30°C	—	—	—	160	160	163	168
40°C	163	165	165	—	—	—	—

TABLA # 14. ANALISIS ESTABILIDAD DE FORMACION DE ACIDO SALICILICO.

TIEMPO (meses)	0	6	12	18	24	36
		(PORCENTAJE)				
LOTE 1	0.00	—	0.11	—	0.15	0.20
LOTE 2	0.03	0.07	—	0.15	0.18	0.22
LOTE 3	0.04	0.02	0.12	—	0.17	0.21