

## Isoconversión Isotermal para una estimación rápida de la vida útil de comprimidos de Ácido acetil salicílico

PAÚL ANDRÉS ESPARZA-NARANJO<sup>a</sup>, ROBERT MARTIN ALCOCER-VALLEJO<sup>a</sup>,  
JAVIER RODRIGO SANTAMARÍA-AGUIRRE<sup>a</sup>

<sup>a</sup>: Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Central Ecuador (UCE), Quito, Ecuador

\*Correspondencia: jrsantamaria@uce.edu.ec

Recibido: 28 agosto 2017, Aceptado: 20 noviembre 2017

### Resumen

Los estudios tradicionales de estabilidad son excesivamente largos y costosos. Alternativamente, se han propuesto métodos más eficientes, entre los que se destaca aquel que usa el paradigma de isoconversión isotérmica para estimar la vida útil en unas pocas semanas, con un importante ahorro de recursos. Este enfoque reconoce a las formas farmacéuticas como sistemas heterogéneos sin un orden cinético único, establece un porcentaje máximo de degradación y asume una misma cinética para todos los procesos de degradación independientemente de las condiciones en las que se lleven a cabo, además incluye en los cálculos el efecto de la humedad mediante una modificación a la ecuación de Arrhenius. El objetivo del presente trabajo fue aplicar la isoconversión isotermal a fin de estimar en pocas semanas la vida útil de comprimidos de Ácido acetilsalicílico. Se realizaron pruebas experimentales para evaluar la eficacia de la isoconversión en la estabilidad del fármaco, incluyendo seis combinaciones de humedad y temperatura para establecer el tiempo necesario para la formación del 0,15 % de ácido salicílico y se calculó la Energía de activación, se aplicó el método de Monte Carlo con 5000 simulaciones que consideran valores de temperatura y humedad relativa dentro de un rango determinado. La vida útil estimada fue 415,5 días para materia prima y 35,6 días para comprimidos. Este método permite evidenciar en corto tiempo el impacto de los excipientes y el proceso de manufactura en la estabilidad de un medicamento.

**Palabras clave:** isoconversión, vida útil, ácido acetilsalicílico.

### Isotermal isoconversion for rapid shelf life estimation of Acetyl salicylic acid tablets

### Abstract

Long-term stability studies of pharmaceutical forms require a large amount of resources and time for their development. Alternatively, more efficient methods have been proposed, among these, the paradigm of isothermal isoconversion is highlighted to estimate the useful life in a few weeks. This approach recognizes pharmaceutical forms as heterogeneous systems without a single kinetic order, it establishes a maximum percentage of degradation and assumes the same kinetics for all degradation processes independently of the conditions in which they are carried out, and it also includes in the calculations the effect of humidity through a modification to the Arrhenius equation. The objective of the present investigation was to apply the isothermal isoconversion in order to estimate the shelf-life of the acetylsalicylic acid tablets in few weeks. Six combinations of humidity and temperature were used to establish the necessary time for the formation of 0.15% salicylic acid, being calculate activation energy too, the Monte Carlo method was applied with 5000 simulations considering values of temperature and relative humidity within a certain range. The estimated shelf-life life for raw material was 415.5 days and 35.6 days for tablets. This method demonstrates in a short time the impact of the excipients and the manufacturing process on the stability of a drug.

**Keywords:** Isoconversion, Shelf life, Acetylsalicylic Acid

## 1. Introducción

La predicción de la estabilidad de formas farmacéuticas según la ecuación de Arrhenius presenta ciertos inconvenientes: los estudios pueden durar desde seis meses a varios años, se debe establecer un orden de reacción, no siempre se predicen los niveles de degradación reales y no permite cuantificar el efecto de la humedad relativa en los diversos procesos de degradación. Como una estrategia para superar estos problemas se desarrolló, desde los primeros años de la década pasada, un método de predicción de estabilidad en base a la isoconversión isothermal con una modificación de la ecuación de Arrhenius para incluir la humedad relativa. En él se establece un límite de formación de degradante, no se necesita el orden cinético de degradación y genera una predicción de la estabilidad química más confiable y en menor tiempo. A diferencia del modelo tradicional de Arrhenius, reconoce a las formas farmacéuticas en estado sólido como sistemas estructuralmente heterogéneos, con estados cristalinos y amorfos que interactúan de múltiples maneras, mostrando diferentes órdenes de reacción, lo que implica que el orden cinético global sería la suma de los órdenes de los microestados individuales, siendo complejo encasillarlos como de primero, segundo o tercer orden. [1]

El objetivo del presente trabajo fue aplicar el método de isoconversión isothermal a fin de estimar en corto tiempo la estabilidad química de formas farmacéuticas sólidas. Se seleccionó al Ácido acetilsalicílico como molécula modelo en primer lugar, debido a que es sintetizado en Ecuador, y porque sus vías y factores de degradación son ampliamente conocidos. Para conseguirlo se desarrolló y validó un método HPLC indicativo de estabilidad para Ácido Acetil Salicílico y su principal producto de degradación: el Ácido Salicílico, luego se aplicó un protocolo de estudio de estabilidad mediante isoconversión tanto sobre materia prima como sobre comprimidos de Ácido acetil salicílico de 500 mg elaborados para el efecto.

### Cinética del estado sólido

En un sistema homogéneo, una solución por ejemplo, la cinética química describe la transformación hacia un producto siguiendo un orden de reacción determinado. En el estado sólido la situación es más com-

plicada por la multiplicidad de estados moleculares no equilibrados y la baja movilidad de las moléculas; en este sistema heterogéneo coexisten varios estados cristalinos y amorfos termodinámicamente diferentes, cada uno con diferentes velocidades de reacción. La constante de velocidad calculada no representará la verdadera velocidad de formación de los productos de degradación [2].

Proponer una expresión matemática que describa la cinética de degradación en los sólidos podría no reflejar lo que realmente le sucede a la muestra. El paradigma de la isoconversión fue aplicado para calcular las constantes de la ecuación de Arrhenius, sin necesidad de determinar el orden de la reacción global [3].

La cinética de conversión puede representarse mediante la relación entre la Temperatura absoluta, T y el grado de conversión,  $\alpha$  mediante la Ecuación 1.

$$\frac{d\alpha}{dt} = k(T)f(\alpha)$$

Considerando los cambios de la temperatura, es posible utilizar la ecuación de Arrhenius para describir el efecto de la temperatura sobre la velocidad de la reacción mediante la Ecuación 2.

$$k(T) = Ae^{-\frac{E_a}{RT}}$$

Dónde: **K** es la constante de la velocidad; A frecuencia de colisiones; **E<sub>a</sub>** energía de activación para la conversión química y **R** constante de los gases [4].

El grado de conversión,  $\alpha$ , puede definirse de diversas formas, ya sea como una disminución de la cantidad de la sustancia de interés o de la generación de un compuesto de degradación.

Donde, **C<sub>0</sub>** es la concentración inicial de sustancia y **C** es la cantidad de sustancia medida en el tiempo t [5].

### Paradigma de la isoconversión

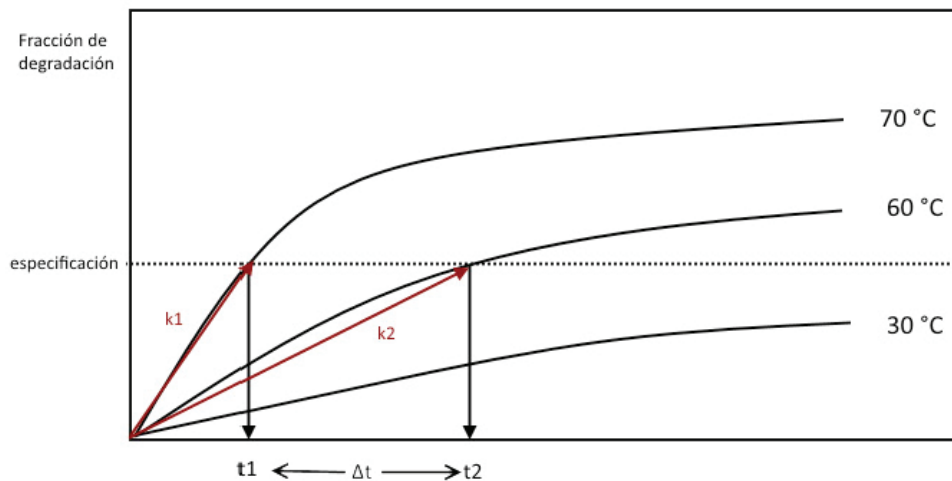
Este modelo permite calcular la energía de activación  $E_a$ , en función del grado de conversión, sin establecer un modelo matemático que describa la reacción. A velocidad de conversión constante, la velocidad de

transformación depende únicamente de la temperatura y la humedad relativa [4].

Para aplicar la isoconversión, es necesario establecer un límite de formación de degradante en las muestras, las cuales van a ser expuestas a diferentes condiciones de temperatura y humedad relativa

durante el tiempo necesario para llegar al límite de degradante establecido.

La relación del grado de conversión ( $\alpha$ ) en función del tiempo ( $t$ ), presentaría la misma forma de la curva, teniendo una mayor pendiente a temperaturas más elevadas, Figura 1.



**Figura 1.** Relación del grado de conversión y el tiempo a varias temperaturas [5].

Si las rectas parten del origen la constante puede ser descrita mediante la ecuación 4, es decir, se puede establecer que la constante de la velocidad es el recíproco del tiempo necesario para alcanzar el límite de formación del degradante; esta constante de velocidad incluye las potenciales contribuciones de las diferentes formas físicas del principio activo.

$$k_i = \alpha_i / t_i$$

Ya que el grado de conversión ( $\alpha$ ) se mantiene constante para las dos rectas  $k_1$  y  $k_2$  se puede escribir la Ecuación 5.

$$k_1 \cdot t_1 = k_2 \cdot t_2$$

Es posible entonces calcular las constantes de reacción a diferentes condiciones, independientemente de la forma de la curva, siempre y cuando la reacción alcance el límite de degradación establecido [6].

En la cinética heterogénea, propia de las formas farmacéuticas sólidas, la velocidad de la formación de

degradantes a una tasa de conversión constante se debe principalmente a factores que afectan la movilidad de las moléculas y no influyen en la determinación de las energías de activación [1].

En los estudios de estabilidad tradicionales la formación del degradante no es lineal en función del tiempo y la velocidad varía con el grado de conversión, resultando que la constante de velocidad en cualquier condición no refleja el verdadero grado de conversión, por las cantidades variables de principio activo presentes. Mediante la aplicación de la isoconversión la constante de velocidad a cada condición de almacenamiento tendrá las mismas contribuciones relativas del estado sólido, porque se establece un límite de formación del degradante [2].

Para un amplio rango de humedades relativas a las cuales podría ser expuesto el fármaco, se ha determinado que la degradación química se puede expresar mediante el uso de la ecuación modificada de Arrhenius, ecuación 6.

$$\ln k = \ln A - \frac{E_a}{RT} + B(\%HR)$$

Dónde: B es una constante indicativa de la sensibilidad a la humedad de un sistema en particular y % HR es la humedad relativa en equilibrio. La sensibilidad a la humedad de las reacciones no determina los procesos hidrolíticos involucrados. El rango de valores de B es de 0 a 0,09 [1]. Se observa que existe una relación exponencial entre la humedad relativa y la degradación del principio activo, la humedad relativa afecta a la velocidad de reacción mediante una alteración en la movilidad molecular, por tanto, afecta la frecuencia de colisión de las moléculas, pero no la energía de activación [1].

## 2. Parte experimental

### Materiales

El estudio utilizó Ácido acetilsalicílico, con una pureza de 100,3%, sintetizado en Ecuador por DAN QUIMICA C.A. Como excipientes para los comprimidos: Croscarmelosa sódica, Acido esteárico, Dióxido de silicio coloidal y Celulosa Microcristalina. La columna cromatográfica fue una Altech C18 (5um) de 250mm x 4,6mm.

### Equipos

HPLC Dionex Ultimate 3000, estufas Memmert, Binder y Thelco, balanza de humedad Mettler Toledo HX204, tableteadora rotativa Riva Piccola de 10 estaciones.

### Métodos

#### Desarrollo y Validación de un método HPLC indicativo de estabilidad para ácido acetilsalicílico y su principal producto de degradación el ácido acetilsalicílico

Se especificaron las condiciones esperadas del método analítico: tiempo de corrida máximo de 10 mi-

nutos, Atura del pico menor a 1 Unidad de absorbancia, asimetría menor a 2, presión de la columna menor a 3000 psi, resolución mínima de 2,0. Las condiciones iniciales se establecieron en base a los métodos publicados disponibles y se modificarán de uno en uno y secuencialmente el Flujo de la fase móvil: 0,8 – 1,5 mL/min. y la composición de la fase móvil: acetonitrilo y buffer pH 2,25. Para la validación del método analítico se tomaron como referencia las normas de BPM (Anexo 1, Informe 32), las guías ICH Q1AR2 [7].

#### Elaboración de comprimidos de 500 mg de ácido acetilsalicílico por compresión directa

Al igual que en el desarrollo del método se aplicó el método Heurístico, la formulación inicial y las especificaciones se establecieron en base a experiencias previas del laboratorio y a la literatura: Dureza mayor a 5 kgf, Peso medio de 900 mg (95 – 105%), espesor de 6,80 a 6,90 mm, Desintegración en agua a 37°C menor a 30 minutos, friabilidad máxima de 0,5%.

#### Diseño Experimental:

#### Estudio de estabilidad aplicando isoconversión

Mediante la utilización de la ecuación modificada de Arrhenius, es posible establecer la constante cinética de la reacción en función de la temperatura y la humedad relativa. Ya que esta ecuación presenta 3 constantes:  $E_a$ , A y B y dos variables: temperatura y humedad relativa; el mínimo número de experimentos que se requiere para resolverla es 3, siendo necesario incrementar el número de puntos para mejorar la precisión de las mediciones, razón por la cual se aplicó el protocolo general establecido en la tabla 1.

Tabla 1. Protocolo para en ensayo de estabilidad de formas farmacéuticas sólidas.

T, °C	% RH	Días (muestras 1)	$\alpha_1$	Días(muestras 2)	$\alpha_2$
50	75	4	a1	14	a1'
60	5	14	a2	21	a2'
60	40	4	a3	21	a3'
70	5	4	a4	21	a4'
70	75	1/3	a5	2	a5'
80	40	1/3	a6	4	a6'

(Alcocer, 2016)

Donde  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$ , son los valores experimentales de degradación, que se esperan obtener en las condiciones establecidas de temperatura y humedad relativa dentro de un determinado tiempo. Estos datos se usan para calcular el tiempo de isoconversión en cada condición: (1) en primer lugar, se puede trazar una línea a través de los datos para encontrar la intercepción con la especificación límite. (2) Los dos puntos más cercanos al límite de la especificación, pueden ser usados para interpolar o extrapolar el tiempo para llegar a la especificación, (3) Un único punto más cercano a la especificación, puede ser usado para determinar  $k = \alpha/t$  [8].

Para establecer la relación entre las variables con la degradación se usó la ecuación modificada de Arrhenius en su forma lineal.

### Cálculos y tratamiento estadístico

El cálculo de las constantes en la ecuación modificada de Arrhenius para la humedad está asociado a un valor de imprecisión proveniente de las mediciones. Además, la extrapolación en los ejes de temperatura y humedad incorpora otro factor de imprecisión. Realizar un procedimiento de propagación de errores en la ecuación modificada de Arrhenius sería matemáticamente complicado, por lo que, en su lugar, se utilizó una aproximación mediante una simulación matemática: el método Monte Carlo, que proporciona variaciones a cada temperatura y humedad relativa, dentro de cierto rango establecido, y realiza un ajuste de mínimos cuadrados con todas las combinaciones posibles [3]. En la aplicación de la simulación de Monte Carlo, se asume una distribución Normal y su desviación estándar. Esta simulación en computadora comprende 5000 combinaciones de temperatura

y humedad con el fin de construir límites de confianza para la degradación [2].

### 3. Resultados y discusión

Desarrollo y Validación de un método HPLC indicativo de estabilidad para Ácido Acetil Salicílico y su principal producto de degradación el Ácido Salicílico.

El estándar de ácido acetilsalicílico se preparó pesando 81,25 mg del estándar secundario de ácido acetil-salicílico en un balón aforado de 25 mL, se adicionó 1,0 mL de acetonitrilo y se agitó hasta disolver.

Para el estándar de ácido salicílico se pesó 60,94 mg de estándar secundario de ácido salicílico en un balón aforado de 25 mL, se adicionó 1,0 mL de acetonitrilo, y se aforó con fase móvil.

Con los dos anteriores se preparó el estándar combinado. En el balón del estándar de ácido acetilsalicílico se adicionó 1 mL de la solución de estándar de ácido salicílico y se aforó con fase móvil. Se tomó una alícuota de 1 mL en un balón de 10 mL y se aforó con fase móvil. Se filtró por un filtro PVDF 0,45  $\mu$ m y se inyectó. La concentración ácido acetilsalicílico fue de 0,325 mg/mL y la de ácido salicílico 0,00975 mg/mL.

Para las muestras se trituró en un mortero 5 comprimidos de ácido acetilsalicílico y se pesó el equivalente a 81,25mg de aspirina en un balón aforado de 25 ml, se adicionó 1,0 ml de acetonitrilo y agitó manualmente durante 10 minutos, se añadió 20 ml de fase móvil y se aforó con fase móvil. Una alícuota de 1 ml se colocó en un balón aforado de 10 mL y se aforó con fase móvil. Antes de inyectar filtrar por un filtro PVDF 0,45  $\mu$ m.

**Tabla 2.** Resultados de la Validación del Método Analítico Condiciones cromatográficas

Parámetro	Condición de operación
Columna	Altech C18 5 $\mu$ m de 250mm x 4,6mm
Temperatura de la columna	30 +/- 5°C
Fase móvil	Buffer KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> pH 2,25: Acetonitrilo (75:25)
Flujo	1,5 mL/min
Detector	DAD
Volumen de inyección	10 $\mu$ L
Temperatura de muestras	5 +/- 2°C
Longitud de onda	235 nm

Los parámetros, criterios de aceptación y resultados de la Validación fueron: Todos los parámetros cumplen con lo esperado para un método analítico

indicador de estabilidad del Ácido Acetil salicílico como materia prima y en comprimidos.

**Tabla 3.** Resultados de la Validación del Método Analítico

Parámetro de validación	Variable / Medida	Criterio de aceptación	Resultado
<b>Especificidad</b>	Solvente	Ausencia de picos que interfiera con el analito.	Cumple
	Placebo	Ausencia de picos que interfiera con el analito.	Cumple
	Degradación en medio ácido	Los tiempos de retención de los picos de las degradaciones no deben interferir con el tiempo de retención del pico del analito de interés	Cumple
	Degradación en medio básico		Cumple
	Degradación por oxidación		Cumple
	Degradación por calor		Cumple
<b>Precisión del Sistema</b>	Coefficiente de variación	Máx. 2,0%	1,51%
<b>Linealidad del método</b>	Coefficiente de correlación	Mayor a 0.99	ASA: 0,9992 AS: 0,9995
<b>Exactitud</b>	Coefficiente de variación	Máximo 2,0%	ASA:1,32 AS:1,56
	Porcentaje de recuperación	98.0 – 102.0%	ASA:99,4% AS:98,3%
<b>Repetibilidad</b>	Coefficiente de variación	Máximo 2,0%	ASA: 1,17 AS:1,96
	Porcentaje de recuperación	Según especificación del producto	99,5%
<b>Precisión intermedia</b>	Coefficiente de variación	Máximo 2,0%	ASA: 1,17 AS:1,96
	Porcentaje de recuperación	Según especificación del producto	99,5%
<b>Estabilidad de soluciones analítica</b>	Porcentaje de desviación	Max. 2.0% con respecto al valor inicial	Máximo 3 horas de la preparación
<b>LOD</b>	Relación (Señal: Ruido)	Mínimo (3:1)	ASA: 59:1AS: 15:1
<b>LQD</b>	Relación (Señal: Ruido)	Mínimo (10:1)	ASA: 59:1AS: 15:

**Fuente:** Elaborado por Esparza Paúl 2017-06

Los tiempos de retención fueron 6,4 minutos para el pico del ácido acetilsalicílico y 8,8 minutos para el de ácido salicílico.

### **Elaboración de comprimidos de 500 mg de ácido acetilsalicílico por compresión directa**

A través del desarrollo se llegó a la siguiente formulación de comprimidos de ácido acetilsalicílico para compresión directa.

**Tabla 4.** Fórmula de comprimidos de ASA mediante compresión directa

N	Ingredientes	mg/Tableta	Porcentaje p/p
1	Ácido acetilsalicílico	500	55,56
2	Avicel pH 102	373	41,44
3	Croscarmelosa Sódica	18	2,00
4	Aerosil	4,5	0,50
5	Ácido esteárico	4,5	0,50
	<b>Total</b>	900	100,00

Los resultados de los parámetros físicos del lote de 200 g fueron los siguientes:

**Tabla 5.** Especificaciones y resultados de los comprimidos

Especificaciones	Resultado	
<b>Diámetro (mm)</b>	13,00 mm (12,50 - 13,50 mm)	13,04 mm
<b>Espesor (mm)</b>	6,80 mm (6,6 - 7,0 mm)	6,82 mm
<b>Peso (mg)</b>	900 mg (810,0 – 990,0 mg) (90,0 – 110,0) %	928,8 mg
<b>Dureza</b>	Mínimo de 5kgf	10,8 kgf
<b>Friabilidad</b>	Máximo de 0,80%	0,21 %
<b>Desintegración</b>	Máximo 30 minutos (Agua purificada a 37 °C)	0,5 minutos

### Estudio de estabilidad aplicando isoconversión isotermal

Para la estimación de la estabilidad aplicando isoconversión, primeramente se sometió a las muestras de

materia prima, tal como fue entregada por el fabricante, y los comprimidos a las condiciones de temperatura y humedad descritas en la parte metodológica, durante siete días.

**Tabla 6.** Porcentaje de Ácido Salicílico a los siete días en Materia Prima

T, °C	Materia prima		
	% HR	t, (días)	% Ácido salicílico.
40	90	7	0,082
60	90	7	0,107
80	90	7	0,684
40	70	7	0,079
60	15	7	0,047
80	15	7	0,056

**Tabla 7.** Porcentaje de Ácido Salicílico a los siete días en Comprimidos.

Comprimidos			
T, °C	% HR	t, (días)	% Ácido salicílico
40	90	7	0,18%
60	90	7	0,76%
80	90	7	17,7%
40	70	7	0,77%
60	15	7	1,07%
80	15	7	0,52%

En base a los resultados anteriores se calculó el tiempo necesario para llegar al porcentaje máximo de degradación a cada condición.

**Tabla 8.** Porcentaje de Ácido salicílico en Materia prima, a diferentes tiempos de tratamiento.

Materia prima			
T, °C	% HR	t, (días)	% Ácido salicílico
40	90	9	0,105%
60	90	7	0,024%
80	90	2	0,195%
40	70	15	0,170%
60	15	15	0,100%
80	15	15	0,119%

**Tabla 9.** Porcentaje de Ácido Salicílico en comprimidos, a diferentes tiempos de tratamiento

Comprimidos			
T, °C	% HR	t, (días)	% Ácido salicílico.
40	90	9	0,760%
60	90	7	0,248%
80	90	6	5,076%
40	70	15	1,654%
60	15	15	1,095%
80	15	15	1,157%



### Cálculo de la vida útil del ácido acetilsalicílico

Con los resultados de degradación, se calculó el tiempo necesario para alcanzar el porcentaje máximo de

degradación y con él se calculó la constante de degradación K. Con los valores de temperatura, humedad y lnK se realizó una regresión lineal multivariable para la ecuación modificada de Arrhenius [5].

**Tabla 10.** Datos utilizados en la regresión lineal multivariable para Materia Prima.

T °C	% HR	Días	% AS	K	Ln K
60	90	7	0,105	0,015000	<b>-4,19970508</b>
40	90	9	0,024	0,002667	<b>-5,92692603</b>
80	90	2	0,195	0,097500	<b>-2,3279029</b>
40	70	15	0,170	0,011333	<b>-4,48000704</b>
60	15	15	0,100	0,006667	<b>-5,01063529</b>
80	15	15	0,119	0,007933	<b>-4,83668199</b>

Las condiciones que incluían humedad del 90% generaron cristalización del Ácido acetil salicílico por lo que la cantidad determinada de ácido salicílico

no era representativa de toda la muestra. La tabla siguiente presenta los resultados de la regresión lineal multivariable excluyendo las condiciones a 90% HR.

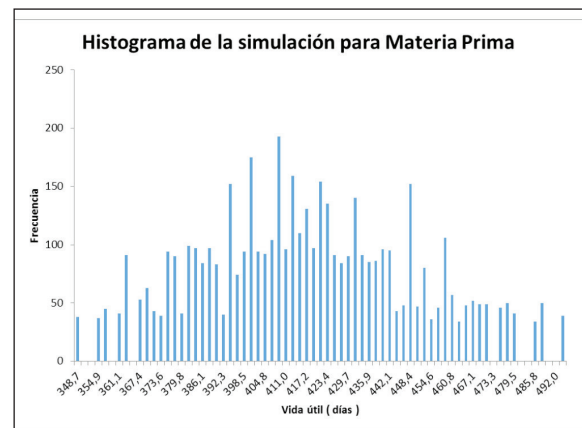
**Tabla 11.** Resultados de la regresión lineal multivariable.

	Ea / R	B
<b>Materia Prima</b>	-1774,35	0,017
<b>Comprimidos</b>	-947,46	0,012

Se evidenció que a 90 % de humedad relativa se formaron grandes cristales aciculares tanto en la materia prima como en los comprimidos, fenómeno que no ocurrió a 70% de humedad relativa. No es de esperarse que este tipo de cambio se presente en condiciones normales de almacenamiento, por lo que considerar estos datos en el cálculo genera un error. Los cristales se forman por la condensación en la superficie de las partículas, generando un proceso de recrystalización del ácido acetilsalicílico.

Con la ecuación anterior se realiza una simulación para 5000 valores aleatorios entre 20 - 30°C y 55 - 65% HR que son las temperaturas de almacenamiento esperadas, pero que puede modificarse según las condiciones específicas de donde se realice el estudio y considerando las zonas climáticas descritas por la ICH [7]. Por facilidad de visualización los datos

se grafican como un histograma representado en la siguiente figura.



**Figura 2.** Resultado de la simulación para la Materia Prima.

La estadística descriptiva de esta población de datos es la siguiente:

**Tabla 12.** Estadística descriptiva de la simulación para la materia prima

<b>Media</b>	<b>415,52</b>
Moda	380,40
Mediana	414,00
Desviación estándar	32,65
Curtosis	-0,59
Mínimo	348,67
Máximo	494,07

Los valores de la vida media (en días) calculados para materia prima fueron 415,5 (348,7-494,1) y para los comprimidos 35,6 (32,0-39,5).

El uso de un modelo libre como el isoconversional en la predicción de la estabilidad de una forma farmacéutica sólida mediante un protocolo general, es útil para determinar cuantitativamente el grado de incompatibilidad entre principio activo y excipientes.

Las condiciones más adecuadas de humedad relativa y temperatura se van determinando paulatinamente para poder establecer y aplicar un protocolo adecuado para la determinación del tiempo de vida útil de una forma farmacéutica sólida.

La presencia de ácido esteárico en la formulación de los comprimidos aumenta la velocidad de formación del ácido salicílico, ya que el uso de estearatos inducen a un cambio del pH de un medio ácido a un medio básico, incrementando la velocidad de formación del ácido salicílico.

El ácido acetilsalicílico al ser expuesto a una alta humedad genera un campo hidrofílico alrededor de

los cristales, según fue descrito por Mitrevej y Hollenbeck [9]; y al combinar este principio activo con desintegrantes hidrofílicos, como la croscarmelosa sódica, se induce una condensación próxima a los cristales de ASA, aumentando la velocidad de formación de ácido salicílico. Otro factor importante que hay que tener en cuenta es el grado de penetración del agua al núcleo del comprimido, el cual depende del tipo desintegrante y la concentración del mismo, como ya se mencionó en la formulación se usó la croscarmelosa sódica en una concentración del 2% p/p.

La formulación utilizada incluyó ácido esteárico, croscarmelosa sódica (desintegrante hidrofílico), celulosa microcristalina, en proporciones similares al del estudio: "Formulation of Acetylsalicylic Acid Tablets for Aqueous Enteric Film Coating". previendo un acelerado proceso de degradación y un bajo tiempo de estabilidad [9].

Una restricción de este tipo de estudio es que si bien considera la temperatura y asigna la importancia adecuada a la humedad relativa en función de la movilidad molecular, no se considera la cristalinidad. Como se conoce, la movilidad molecular y por tanto la magnitud del factor de colisiones A, depende de si se trata de un sólido amorfo o cristalino, y entre estos últimos según el tipo de polimorfo y la solvatación. En futuros estudios se deberá controlar este factor para cuantificar su efecto.

#### 4. Conclusiones

Se desarrolló y aplicó un protocolo para estimar la vida útil de ácido acetilsalicílico usando isoconversión isoterma. La estabilidad química calculada fue: 415,5 días para el principio activo y 35,6 días para los comprimidos, mostrando la rápida transformación del ácido acetilsalicílico en ácido salicílico en los comprimidos en la formulación utilizada.

El método aplicado permite evidenciar en corto tiempo el impacto de los excipientes, el proceso de manufactura y otros factores en la estabilidad de un medicamento. Para el caso en estudio el efecto de los excipientes utilizados es dramático, la vida útil estimada para los comprimidos es 12 veces menor que para la materia prima.

## Bibliografía

---

- [1] Waterman (2002). Improved Protocol and Data Analysis for Accelerated Shelf-Life Estimation of Solid. Pfizer Inc, 3-5.
- [2] Waterman (2007). Improved Protocol and Data Analysis for Accelerated Shelf-Life Estimation of Solid Dosage Forms. *Pharmaceutical Research*, z4(4), 780-790.
- [3] Huynh (2009). *Handbook of Stability Testing in Pharmaceutical Development* (primera ed.). New York: Springer.
- [4] Vyazovkin (2015). *Isoconversional Kinetics of Thermally Stimulated Processes*. Alabama: University of Alabama. Research, 4-5.
- [5] Alcocer R., Santamaría, J. (2016). Isoconversión, un método efectivo en la estimación del tiempo de vida útil de formas farmacéuticas sólidas. *Química Central* 5 (1):41-58
- [6] Porter (2013). Degradation of Pharmaceutical Solids Accelerated by Changes in Both Relative Humidity and Storage Temperature and Combined Storage Temperature and Storage Relative Humidity Design Space for Solid Products. *Institute of Validation Technology*, 73-92.
- [7] ICH. (2003). Q1A (R2) Stability Testing of New Drug Substances and Products. Orckville Pike: ICH.
- [8] Waterman (2014). A Scientific and Statistical Analysis of Part 1: Accuracy of Fitting Methods. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 3000-3006.
- [9] Cunningham (2001). Formulation of Acetylsalicylic Acid Tablets for Aqueous Enteric Film Coating. *Pharmaceutical Technology Europe*, 44-53.