

ACTIVITAT DE L'AIGUA COM A PARÀMETRE D'ESTUDI DE L'ESTABILITAT DE MEDICAMENTS: APLICACIÓ EN COMPRIMITS D'ÀCID ACETILSALICÍLIC

Marc Suñé Pou

ÀMBIT PRINCIPAL: Tecnologia Farmacèutica

ÀMBITS SECUNDARIS: Història de la Farmàcia, Farmacologia, Físicoquímica, Química farmacèutica, Farmacocinètica, Legislació Farmacèutica i Química Analítica

DATA DE CONVOCATÒRIA: Juny 2015



Aquesta obra està subjecta a una [licència Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

ÍNDEX

| | |
|--|----|
| 1. RESUM/ABSTRACT | 2 |
| 2. INTEGRACIÓ DELS ÀMBITS DOCENTS | 3 |
| 3. INTRODUCCIÓ I CONTEXTUALITZACIÓ | 4 |
| 3.1. L'ÀCID ACETILSAL·LICÍLIC | 4 |
| 3.1.1. HISTÒRIA | 4 |
| 3.1.2. ACCIONS FARMACOLÒGIQUES | 6 |
| 3.1.3. REACCIONS ADVERSES | 8 |
| 3.1.4. CARACTERÍSTIQUES FARMACOCINÈTIQUES | 9 |
| 3.1.5. HIDRÒLISI DE L'AAS | 10 |
| 3.2. L'ACTIVITAT DE L'AIGUA | 11 |
| 3.2.1. CONCEPTE | 12 |
| 3.2.2. ACTIVITAT DE L'AIGUA I ALIMENTS | 14 |
| 3.2.3. ACTIVITAT DE L'AIGUA I EL MÓN FARMACÈUTIC | 16 |
| 4. OBJECTIU I HIPÒTESI | 17 |
| 5. MATERIAL I MÈTODES | 18 |
| 5.1. MATERIAL | 18 |
| 5.1.1. PRINCIPIS ACTIUS I EXCIPIENTS | 18 |
| 5.1.2. APARELLS I MÀQUINES | 18 |
| 5.2. MÈTODES | 19 |
| 5.2.1. DIAGRAMA SeDeM | 19 |
| 5.2.2. DETERMINACIÓ DE L'ACTIVITAT DE L'AIGUA | 21 |
| 5.2.3. COMPRESSIÓ DIRECTA | 22 |
| 5.2.4. CONDICIONS D'ESTABILITAT I CONTROLS DE QUALITAT | 23 |
| 6. RESULTATS I DISCUSSIÓ | 25 |
| 6.1. FORMULACIONS DESENVOLUPADES | 25 |
| 6.2. DIAGRAMES SeDeM | 26 |
| 6.2.1. DIAGRAMA AAS | 26 |
| 6.2.2. DIAGRAMA PHARMATOSE 200M | 27 |
| 6.2.3. DIAGRAMA VIVAPUR 102 | 27 |
| 6.3. RESULTATS DURANT L'ESTABILITAT DELS COMPRIMITS | 27 |
| 6.3.1. DEGRADACIÓ DE L'AAS | 28 |
| 6.3.2. ACTIVITAT DE L'AIGUA EN ELS COMPRIMITS | 29 |
| 6.3.3. COTINGUT EN HUMITAT DELS COMPRIMITS | 30 |
| 6.4. DISCUSSIÓ DELS RESULTATS | 31 |
| 6.4.1. FABRICACIÓ DELS COMPRIMITS | 31 |
| 6.4.2. DIAGRAMES SeDeM OBTINGUTS | 31 |
| 6.4.3. RESULTATS DE L'ESTABILITAT | 33 |
| 7. CONCLUSIONS | 37 |
| 8. BIBLIOGRAFIA | 38 |



1. RESUM/ABSTRACT

Es desenvolupa un estudi experimental per investigar si és possible i útil l'aplicació de la determinació de l'activitat de l'aigua en el disseny de formulacions medicamentoses i l'estudi de la seva estabilitat i llur control de qualitat. Així com l'activitat de l'aigua és un paràmetre que s'ha vingut utilitzant en el camp de l'alimentació, no s'aplica encara a l'estudi dels medicaments essent més important el contingut d'humitat, malgrat que a les darreres edicions de les principals farmacopees (USP i Ph Eur) ja existeix una monografia que contempla l'activitat de l'aigua, si bé tan sols relacionat amb la càrrega microbiana del medicament.

Es planteja conèixer la influència de l'activitat de l'aigua en l'estabilitat fisicoquímica de medicaments en forma farmacèutica sòlida, per la qual cosa s'estableix com a fàrmac traçador l'àcid acetilsalicílic (AAS) al ser fàcilment hidrolitzable. Per fer-ho, es dissenya i desenvolupen dues formulacions d'àcid acetilsalicílic per a l'obtenció de comprimits per via directa. Una fórmula conté un diluent amb elevat contingut d'humitat i activitat de l'aigua, i l'altra un diluent amb baix contingut d'humitat i activitat de l'aigua. Posteriorment s'estudia l'estabilitat dels comprimits i la degradació del fàrmac al llarg del temps correlacionada amb l'activitat de l'aigua i el contingut en humitat.

An experimental study is developed in order to investigate if it is possible and useful the application and determination of water activity in the design of drug product formulations and in its stability and quality control. Whereas water activity is used in the field of human food, it is not used in the pharmaceutical field. It is more important the moisture contain, although in the latest editions of the major Pharmacopeias (USP and Ph Eur) exist a monograph of water activity but is only related to the microbiology stability of the drug product.

The aim of this study is to know the influence of water activity in the chemical stability of drug products in a solid form. To this end, it is used aspirin (acetylsalicylic acid), an hydrolyisable drug. Two formulations of aspirin tablets manufactured by direct compression have been developed. The first formulation contains a diluent with high water activity and moisture contain and the other contains a diluent with low water activity and moisture contain. Next, the stability of the tablets and the degradation of the drug in relation of water activity and moisture contain is studied.



2. INTEGRACIÓ DELS ÀMBITS DOCENTS

L'àrea docent amb més pes en aquest treball d'investigació és la de **Tecnologia Farmacèutica**, motiu pel qual es fa major èmfasi en els apartats relatius a aquests àmbits. La **Farmàcia Galènica** és una ciència primordial per a la investigació de nous medicaments, i sense ella per molt que es tinguessin molècules terapèuticament molt actives, si no es poden introduir a l'organisme i fer que arribin a la diana desitjada en les concentracions desitjades resulta unes molècules sense utilitat pràctica.

Altrament, aquest treball no es pot entendre si no es tenen conceptes de **Físicoquímica**, ja que l'activitat de l'aigua és l'eix principal d'aquest treball de recerca.

També s'ha considerat adient fer un estudi complet del principi actiu emprat en aquest treball, l'àcid acetilsalicílic. Així, s'ha integrat l'àmbit de la **Història de la Farmàcia**, la **Farmacologia**, la **Farmacocinètica** i la **Química Orgànica i Farmacèutica**. La història de l'aspirina és una d'aquelles que es considera inversemblant i curiosa, i per això s'ha decidit incloure-la. La farmacologia i farmacocinètica del fàrmac es considera que és primordial, ja que no es pot treballar amb un fàrmac sense saber què fa i com actua. Per últim, conèixer la degradació química del principi actiu és fonamental per a la realització d'aquest treball, i per això s'ha d'entendre les reaccions que ocorren en la hidròlisi del principi actiu.

També ha calgut considerar l'àmbit de la **Química Analítica** per desenvolupar la metodologia analítica adient emprant la Cromatografia Líquida d'Alta Resolució (HPLC) per la identificació i quantificació de l'àcid acetilsalicílic i dels seus productes de degradació.

Per últim, l'àmbit de la **Legislació Farmacèutica** s'ha tingut també en compte, puix que ha calgut definir assaigs i especificacions establertes en la normativa vigent, tant pel que fa a farmacopees com pel que fa a normes de qualitat (GMPs, ICH, Guidelines EMA, etc.).



3. INTRODUCCIÓ I CONTEXTUALITZACIÓ

3.1. L'ÀCID ACETILSAL·LICÍLIC

L'àcid acetilsalicílic (AAS) (*figura 1*) és un fàrmac de la família dels salicilats, emprat en terapèutica com a analgèsic, antipirètic, antiinflamatori i antiplaquetari. Va ser el primer principi actiu conegut i emprat de la classe dels AINEs (Antiinflamatoris No Esteroïdals) (1-3).

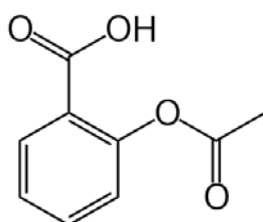


Figura 1. Estructura molecular de l'AAS (1-3)

3.1.1. HISTÒRIA

Els orígens de la història de l'AAS poden ser rastrejats fins fa molts segles, fins l'any 400 a.C. Durant aquests anys, sembla ser que Hipòcrates, per molts considerats el pare de la Medicina, recomanava una beguda feta amb fulles de saüc per alleujar els dolors durant el part. Tot i això, no es tenen referències de l'ús del saüc, arbre que conté salicilina, fins 2000 anys després (4-6).

La història de l'AAS està estretament lligada a la quinina. Aquest principi actiu, actualment usat en terapèutica per la malària, es troba en els arbres del gènere *Chinchona ssp.* L'any 1633 un monjo agustí que vivia a Perú, va descobrir com l'escorça d'aquest arbre polvoritzada i administrada com a beguda curava les febres altes. Per això es va conèixer com "l'arbre de la febre". L'escorça de xinxona es va utilitzar com a substància antipirètica i analgèsica durant dos segles. Tot i això, existeixen moltes objeccions per utilitzar la quinina com analgèsic i antipirètic de rutina. Una d'elles, estretament relacionada amb el descobriment de l'AAS, era el seu gust amarg si es prenia com a infusió. Així, l'any 1758 un clergue anglès, el reverent Edmundo Stone, se li va ocórrer provar l'escorça d'un arbre comú, el saüc blanc (*Salix-alba*) (*Figura 2*). Immediatament va quedar sorprès pel seu gust amarg que li recordava al de l'escorça de xinxona. El reverent Stone, influenciat per la "doctrina de les senyals", una forma de pensar que sostenia que el millor lloc per trobar el remei d'una malaltia estava en el



mateix lloc on la malaltia es produïa, va raonar que com que el saüc creix millor en condicions humides i la febre s'agreuja per la humitat, aquest era un bon remei per la febre. Per tant, va preparar un extracte d'escorça de saüc i el donà a provar a 15 persones, comprovant que reduïa la febre. A partir de llavors, va ser el tractament d'elecció per la febre, ja que la xinxona era cada cop més escassa i cara. Passats 60 anys, els químics van poder determinar el principi actiu del saüc, la salicina (4-6).

Durant el segle XIX, els químics i farmacèutics estaven molt ocupats buscant medicaments alternatius per reduir la febre. Així, un farmacèutic suís, S.F. Pagenstecher, va preparar extrets per reduir la febre a partir de la planta *Spiraea ulmaria*, coneguda com a "reina dels prats". Posteriorment, el 1835, un químic berlinès, Karl Jacob Lowig, va aconseguir produir una substància àcida a partir de l'extracte de *Spiraea ulmaria*, el que ara coneixem com a àcid salicílic. Tres anys més tard, Rafaele Piria va fer el mateix a partir de l'escorça de saüc. Així, per casualitat i sort, dues fonts d'aquesta substància es van fer aprofitables pràcticament al mateix temps per a la terapèutica (4).



Figura 2. *Salix Alba* (http://it.wikipedia.org/wiki/File:Salix_alba_004.jpg. Febrer 2015)

Tot i que no existien molts dubtes dels beneficis de l'àcid salicílic, ja que estava clar que actuava com antipirètic i analgèsic, el principal problema estava en la gastrotoxicitat que produïa. Es va intentar solventar aquest problema de diverses maneres sense èxit, fins que un químic francès, Charles Frederic Gerhardt, el 1853 va induir una reacció entre clorur d'acetil i salicilat sòdic. Tot i això, el nou compost obtingut s'obtenia per un procediment tan tediós i complex que es va decidir que el nou compost no podia tenir importància real pràctica.



Van haver de passar 40 anys més fins que Félix Hoffmann, un jove químic que treballava per Bayer, es va interessar pel problema de l'àcid salicílic fruit que son pare tenia artritis, i el salicilat de sodi li alleujava el dolor, però amb problemes gastrointestinals. Hoffman va estudiar els experiments de Gerdhart i, treballant amb el seu col·lega Heinrich Dreser, va desenvolupar noves tècniques per preparar l'àcid acetilsalicílic. Es va confirmar que aquest nou compost es tolerava molt millor que el salicilat de sodi, ja que causava menys problemes gàstrics i encara retenia les propietats analgèsiques i antipirètiques. Pocs anys després, el 1899, es va comercialitzar sota el nom d'Aspirina (4-6).

3.1.2. ACCIONS FARMACOLÒGIQUES

L'àcid acetilsalicílic forma part de la classe de fàrmacs coneguda com AINEs, que per norma general són antiinflamatoris, analgèsics i antipirètics.

Els principals efectes terapèutics i moltes reaccions de l'AAS (i dels AINEs) es poden explicar pel seu efecte inhibidor de l'activitat de les ciclooxigenases, enzims que converteixen l'àcid araquidònic que es troba a les membranes cel·lulars en endoperòxids cíclics inestables, els quals es transformen en prostaglandines (PG) i tromboxans. Alguns d'aquests eicosanoides participen en els mecanismes de la inflamació, el dolor i la febre (Figura 3), pel que la inhibició de la seva síntesi per l'AAS seria responsable de la seva activitat terapèutica, així com d'alguns efectes adversos (1-3).

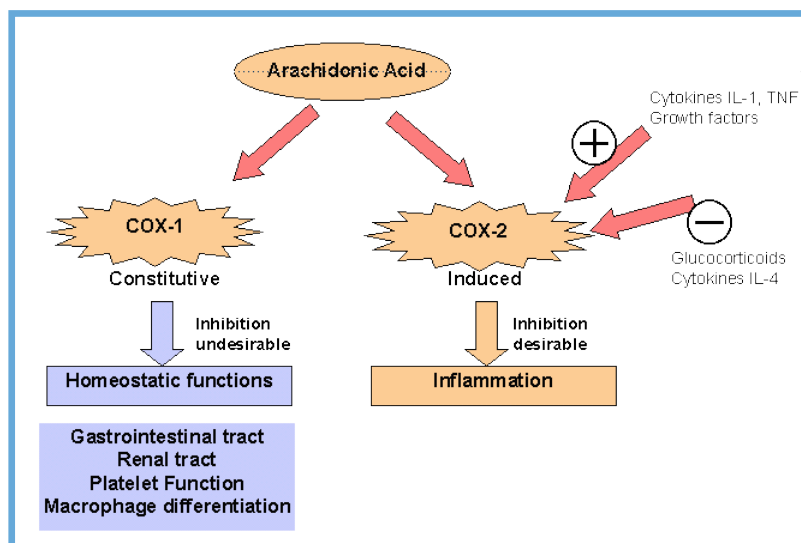


Figura 3. Funcions fisiològiques de les COX. (<http://www.arthritis.co.za/cox.html>. Març 2015)



S'ha de destacar que existeixen dues isoformes de ciclooxigenases: la COX-1 i la COX-2. La primera té característiques d'enzim constitutiu, i participa en el control de funcions fisiològiques. Per altra banda, COX-2 té característiques d'enzim induïble en determinades cèl·lules sota circumstàncies patològiques degut al concurs de diverses citocines i mediadors de la inflamació. Així, l'AAS inhibeix de forma no selectiva l'activitat enzimàtica d'ambdues isoformes de forma irreversible, mitjançant l'acetilació covalent d'un residu de serina, en posició 530 en la COX-1 i en la 516 en COX-2, en el centre actiu de l'enzim. Per altra banda, els altres AINEs, entre ells els salicilats no acetilats, inhibeixen l'enzim de forma estereoespecífica, competitiva i reversible (7).

L'acció analgèsica dels AINE és d'intensitat moderada a mitja, clarament inferior a la dels analgèsics opioides, però front a aquests tenen l'avantatge de no produir alteracions sensorials o de la percepció, i per tant són clínicament menys compromesos. Aquest tipus d'acció analgèsica és degut a la inhibició de la síntesi de PG a nivell perifèric, que es produeixen en resposta a una agressió o lesió tissular. Així, s'impedeix l'acció sensibilitzadora sobre les terminacions nociceptives, que augmentaria l'acció estimulante del dolor d'altres mediadors alliberats (histamina, bradicinina, etc).

L'acció antipirètica també és deguda a la inhibició de la síntesi de PG a nivell central, ja que aquestes són mediadors de l'acció hipertèrmica dels pirògens, i per tant col·laboren en el desenvolupament del procés febril.

L'acció antiinflamatòria també és deguda al mateix mecanisme d'acció. A l'inhibir la síntesi de PG i tromboxans, els AINE redueixen la seva activitat sensibilitzadora de les terminacions sensibles, així com l'activitat vasodilatadora i quimiotàctica, interferint en un dels mecanismes inicials de la inflamació. Tot i això, hi ha altres mecanismes que participen en aquest tipus d'acció, ja que es requereix una dosi superior a la necessària per inhibir les COX (7).

L'acció antiagregant plaquetària és una acció que no comparteixen tots els AINE, encara que sigui conseqüència de l'efecte inhibitori de la COX-1. Aquesta acció és d'especial interès terapèutic en l'AAS degut, probablement, a que el seu efecte inhibitori sobre la COX és irreversible. Aquesta inhibició, que en la majoria de cèl·lules de l'organisme se soluciona amb la síntesi de noves molècules de COX, és d'especial interès en les plaquetes, ja que no són incapaces de sintetitzar noves proteïnes degut a que són cèl·lules anucleades. Fruit d'aquesta acció es produeix un marcat descens dels



nivells de TXA₂ plaquetari, responsable de part dels mecanismes que provoquen l'agregació plaquetària. Per tot això, l'AAS s'utilitza per la prevenció a llarg termini d'accidents tromboembòlics coronaris i cerebrals (1-3, 7).

3.1.3. REACCIONS ADVERSES

L'AAS pot ocasionar tant efectes tòxics a nivell local com a nivell sistèmic. Molts d'aquests efectes adversos són compartits amb els altres AINE, com són els trastorns digestius, reaccions cutànies o trastorns renals (1-3).

Referent a les alteracions gàstriques, l'efecte advers més freqüent, principalment són causades per l'efecte inhibitori del fàrmac sobre la COX-1 gàstrica (independentment de la via d'administració), la qual és responsable de la síntesi de prostaglandines que inhibeixen la secreció d'àcids i protegeixen la mucosa gàstrica. Per tant, pot ocasionar molèsties gàstriques, dispèpsia, diarrea, nàusees, vòmits, hemorràgies i úlceres gàstrica. A més, en el cas de l'AAS, els danys locals ocasionats pel mateix fàrmac poden complicar aquests trastorns.

Per altra banda, l'AAS pot ocasionar altres efectes adversos específics d'aquest fàrmac. Les més freqüents són dues (1-3):

- **Salicilisme:** caracteritzat per acúfens, vertigen, hipoacúsia, nàusees i vòmits, com a conseqüència d'una intoxicació moderada de forma crònica de qualsevol salicilat.
- **Síndrome de Reye:** és una malaltia molt infreqüent en infants, que es caracteritza per una encefalopatia hepàtica que segueix a un procés víric i que té una mortalitat del 20 al 40%. Per aquest motiu, s'ha retirat la indicació d'AAS per població pediàtrica.
- **Intoxicació per sobredosificació:** El motiu és un desequilibri àcid-base i electrolític, ja que aquest compost pot provocar un desacoblament de la fosforilació oxidativa, el que condueix a un major consum d'oxigen i, per tant, a un augment en la producció de diòxid de carboni. Com a conseqüència s'hiperventila i hi ha una alcalosi respiratòria, compensada normalment per mecanismes renals augmentant l'eliminació de bicarbonat. Tot i això, les dosis més altes poden provocar una depressió del centre respiratori, el que ocasiona una retenció de CO₂, que sumada a l'eliminació de bicarbonat plasmàtic dona una acidosi respiratòria no compensada, i aquesta es podria agreujar a una acidosi metabòlica.



Per últim, remarcar que no s'hauria d'administrar durant l'últim trimestre d'un embaràs, ja que pot ocasionar gestacions prolongades, mort o lesió fetal, i augment del risc d'hemorràgies maternes, fetals o neonatals i constricció o tancament prematur del *ductus arteriosus* (1-3).

3.1.4. CARACTERÍSTIQUES FARMACOCINÈTIQUES

La farmacocinètica de l'AAS és complexa pels següents motius (1-3):

- La dosificació i duració del tractament és funció del seu ús clínic específic: com antiagregants (dosis molt baixes i consum crònic), com analgèsics-antipirètics (dosis intermèdies i consum puntual o discontinu) o com antiinflamatoris (dosis elevades i consum crònic).
- L'existència de molts medicaments diferents, amb formes farmacèutiques d'alliberació i absorció del fàrmac diferents.
- La diferent cinètica de l'AAS i del ió salicilat que d'ell en deriva.
- L'existència d'un metabolisme saturable, que afecta la semivida de forma dosi-dependent.

De forma general, l'AAS s'absorbeix molt bé en l'estómac i duodè per difusió passiva, ja que en pH àcid està predominantment en forma no ionitzada (pKa de 3,5). El $t_{m\grave{a}x}$ és d'1 hora, però com ja s'ha comentat existeixen formes d'alliberació modificada. Pateix primer pas hepàtic, que hidrolitza part de l'AAS a salicilat; quant més ràpida és l'absorció, menor és la hidròlisi i major la $C_{m\grave{a}x}$ plasmàtica. Tot i això, hi ha gran varietat interindividual en la velocitat d'hidròlisi i, per tant, en la $C_{m\grave{a}x}$. L'aliment redueix la biodisponibilitat en velocitat, però no en magnitud. També recalcar que l'absorció per via rectal és més erràtica i lenta. La semivida d'eliminació de l'AAS és molt ràpida, de l'ordre de 15-20 minuts encara que, en termes de salicilat, depenent de la dosi i pH urinari, varia entre 2-3 hores (dosi única) fins 20-30 hores (dosis repetides). Pel que fa a unió a proteïnes plasmàtiques, el salicilat s'uneix intensament a l'albumina. Difon a tots els teixits i líquids orgànics, inclosa la llet i el líquid sinovial.

Pel que fa a l'eliminació, un 10% s'excreta per l'orina sense metabolitzar, tot i que el percentatge depèn del pH: quant més alcalina és l'orina, més percentatge s'excreta sense patir modificacions. La major part del fàrmac es metabolitza prèviament al fetge a diferents compostos degut a oxidacions i conjugacions (1-3).



3.1.5. HIDRÒLISI DE L'AAS

L'àcid acetilsalicílic és un principi actiu que en presència d'humitat en l'aire és gradualment hidrolitzada a àcid salicílic i àcid acètic (figura 4). Durant la degradació el sistema (solució, comprimit, etc) desprèn una olor molt característica a àcid acètic. Tot i això, l'àcid acetilsalicílic és estable en aire sec, i per això és recomanable emmagatzemar-lo en aquestes condicions (8).

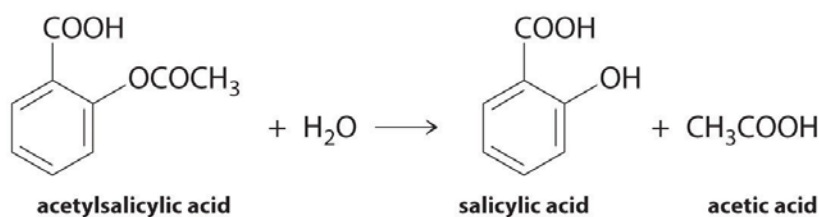


Figura 4. Degradació de l'AAS en presència d'humitat, formant AS i àcid acètic
(http://chemwiki.ucdavis.edu/Physical_Chemistry/Kinetics/Rate_Laws. Març 2015)

La hidròlisi es produeix millor en un ambient àcid o bàsic. El mecanisme d'acció d'aquesta hidròlisi proposat és diferent depenent del medi on es trobi (9):

- En medi àcid, l'oxigen del carbonil es protona. A continuació, una molècula d'aigua forma un enllaç amb el carboni de l'èster. Aquest sistema evoluciona amb un moviment d'electrons intermoleculars fins a formar l'àcid carboxílic i l'alcohol corresponent (en el cas de l'AAS, àcid salicílic i l'àcid acètic).

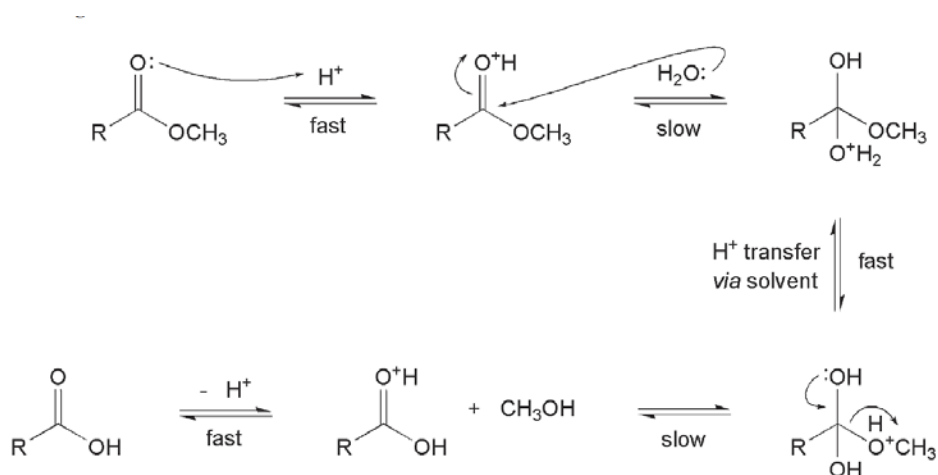


Figura 5. Mecanisme en medi àcid (9)



- En medi bàsic, un grup hidroxil s'uneix al carboni de l'èster, i després d'un moviment d'electrons intermoleculars es forma l'alcohol i l'àcid carboxílic corresponent.

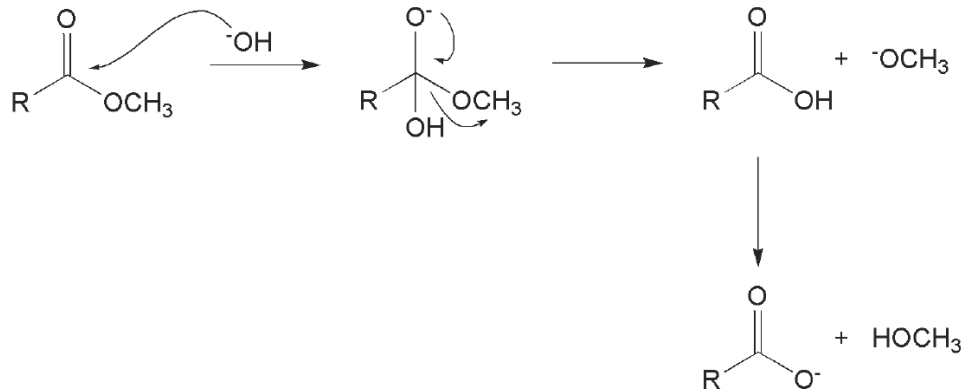


Figura 6. Mecanisme en medi bàsic (9)

Tot i això, el cas de l'àcid acetilsalicílic és especial, i es proposa que entre pH 4-8 la reacció d'hidròlisi seria promoguda per la presència de l'anió carboxilat en presència d'aigua, donant la següent reacció intramolecular (10):

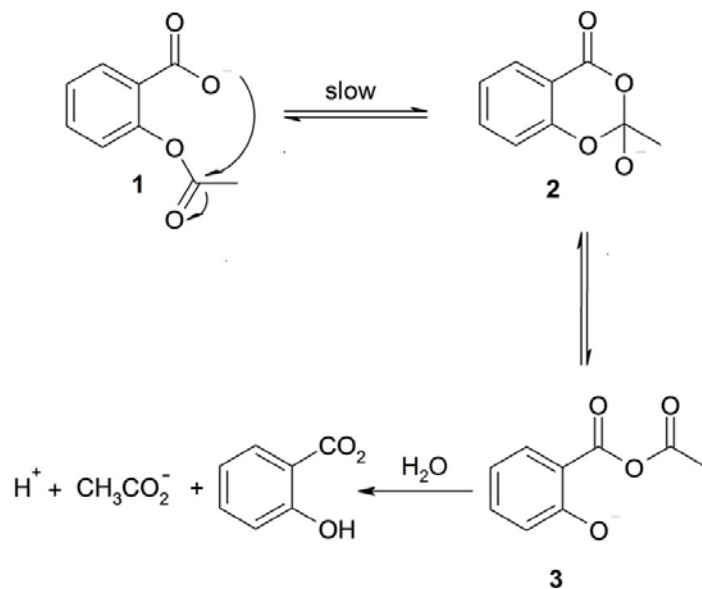


Figura 7. Mecanisme proposat per l'AAS entre pH 4-8 (10)



3.2. L'ACTIVITAT DE L'AIGUA

3.2.1. CONCEPTE

L'activitat de l'aigua (a_w) és un paràmetre d'ús habitual en alimentació, però no en el món farmacèutic. Actualment s'està estudiant la seva aplicació en el coneixement i control de medicaments.

L'activitat de l'aigua es defineix com la pressió parcial de vapor d'una substància dividida per la pressió parcial de l'aigua pura a la mateixa temperatura (Fórmula 1) (11, 12). Una altra manera de definir-ho seria la quantitat d'aigua lliure que hi ha a un aliment, és a dir, la quantitat d'aigua disponible per reaccionar químicament amb altres substàncies i provocar un creixement microbià.

Fórmula 1: $a_w = P/P_0$

Com es pot observar en l'equació (Fórmula 1), l'activitat de l'aigua és un quocient entre pressions de vapor i per tant és adimensional. El seu valor pot anar des de 0 fins a 1, puix que la màxima activitat de l'aigua possible seria aquella on la pressió parcial de vapor del sistema és igual a la pressió parcial de vapor de l'aigua pura, i això és possible quan el sistema és aigua destil·lada. En cap cas la pressió del numerador pot ser superior a la del denominador.

Per altra banda, es pot relacionar la humitat relativa d'equilibri (ERH) amb l'activitat de l'aigua, com es pot veure en la Fórmula 2 (11, 12). La humitat relativa és el percentatge de la humitat de saturació de l'aire. És important no confondre aquest terme amb la quantitat d'aigua que conté una substància, que al laboratori es calcula per la pèrdua de massa per dessecació, i que sovint s'anomena erròniament humitat relativa de la substància (13).

Fórmula 2: $ERH = a_w \cdot 100\%$

Quan un producte està exposat a l'aire ambient, l'activitat de l'aigua del producte tendeix a equilibrar-se amb la humitat relativa de l'aire que el rodeja (ERH) (13).

Així doncs, queda clar que no és el mateix parlar d'activitat de l'aigua que del contingut d'aigua o humitat. El segon concepte es refereix a la quantitat total d'aigua que conté el sistema a estudiar, sense fer referència a quina fracció de l'aigua està lligada a altres



substàncies. Per tant, teòricament no proporciona una informació exacte sobre el creixement microbià o la capacitat per reaccionar químicament. Si bé és cert que a l'augmentar el contingut d'aigua o humitat també acostuma a augmentar l'activitat de l'aigua, no es pot establir una relació lineal entre els dos paràmetres. Així doncs, no hi ha cap fórmula que relacioni aquests dos conceptes de forma general, ja que depenen del sistema que estiguis estudiant. Dues substàncies amb la mateixa humitat poden tenir activitats de l'aigua molt diferent, i per això la relació entre els dos conceptes s'ha de calcular empíricament per cada producte, obtenint les isoterms d'adsorció. Aquestes isoterms sí que es poden representar matemàticament i gràficament, mitjançant el model de BET (Brunauer-Emmett-Teller) o el model de GAB (Guggenheim, Anderson i de Boer) (14). La representació gràfica d'ambdós models es pot observar en la Figura 8, i les seves equacions a les fórmules 3 i 4. Però remarcar que cada isoterma i equació matemàtica serà diferent per cada sistema estudiat, i per tant no es pot tenir una relació directa general entre aquests dos paràmetres.

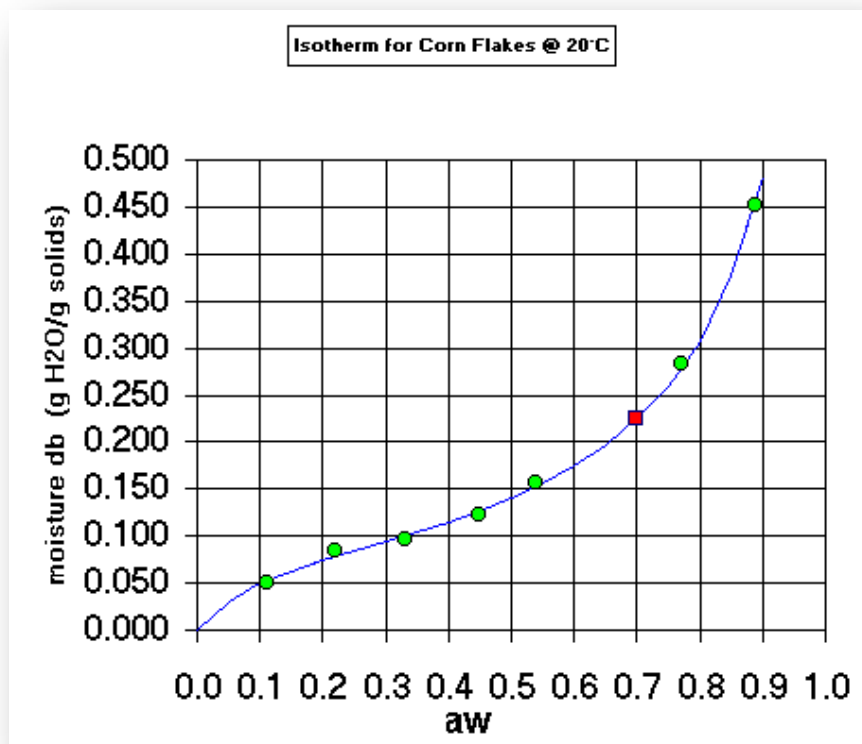


Figura 8. Isotherma del blat de moro (14).

Fórmula 3:

$$F(BET) \equiv \frac{aw}{[(1-aw)*mo]} = \frac{1}{(mo*c)} + \left(\frac{c-1}{mo*c}\right) * aw$$



Fórmula 4:

$$F(GAB) \equiv \frac{a_w}{[1-k*a_w]*m]} = \frac{1}{m_o*c*k} + \left(\frac{c-1}{m_o*c}\right) * a_w$$

a_w = activitat de l'aigua

m_o = contingut d'humitat en la monocapa

c = constant de superfície específica

k = constant de 0,6-1

3.2.2. ACTIVITAT DE L'AIGUA I ALIMENTS

En el món de l'alimentació se li dóna més importància a l'activitat de l'aigua que a la humitat que conté el producte. Així, els científics porten més de mig segle considerant molt més important per la qualitat i estabilitat dels aliments l'activitat de l'aigua que el total del contingut d'aigua (15, 16). Els motius són els següents:

- L'activitat de l'aigua és determinant pel creixement de microorganismes.
- L'activitat de l'aigua està directament relacionada amb la major part de reaccions de degradació químiques, enzimàtiques i físiques.
- La migració de la humitat en compostos formats per més d'un component depèn de l' a_w , no de la humitat dels components.
- L'activitat de l'aigua és més fàcil de mesurar que la humitat, a més de que el mètode és no destructiu.

El creixement microbià en un aliment té relació directa amb l'activitat de l'aigua. Per exemple, hi ha una a_w crítica per sota la qual els microorganismes ja no poden créixer, i aquest valor és pels voltants de 0,6. La major part dels bacteris patògens no poden créixer per sota un valor d' a_w de 0,85; mentre que la major part de llevats són més tolerants a valors més baixos d' a_w , però normalment no poden créixer en valors més baixos de 0,62. La mort d'aquests microorganismes per exposició a baixes activitats de l'aigua és per una pèrdua instantània d'aigua, que causa la plasmòlisis (17).

Però l'activitat de l'aigua no sol afecta al creixement microbià, sinó que també influeix en l'estabilitat química d'alguns compostos. Una investigació duta a terme per *Lavelli V. and col* (18) intenta veure la relació entre la degradació per oxidació dels carotenoides de la pastanaga amb els nivells d'activitat de l'aigua. La hipòtesi prèvia era que si es disminueix l'activitat de l'aigua en la pastanaga deshidratada, la seva vida



útil s'ha d'incrementar, ja que la degradació per oxidació dels carotenoides hauria de disminuir.

Per fer aquest estudi, el primer que fan és intentar veure la relació entre el contingut d'humitat de la pastanaga i l'activitat de l'aigua (Figura 9). El resultat és comprovar que el sistema s'ajusta al model de GAB (Guggenheim, Anderson and De Boer model), tal i com ja s'ha explicat anteriorment i es pot comprovar en altres articles (19).

Posteriorment es va procedir a comprovar la degradació dels diferents carotenoides (luteïna, α -carotè i β -carotè) front la variació de l'activitat de l'aigua. Primerament, es va veure la degradació dels tres compostos enfront al temps, a $a_w=0.54$ i 40°C (figura 10). Es pot observar com la luteïna es el carotenoide que es degrada més ràpidament. En segon lloc, van mirar la degradació de l' α -carotè i β -carotè enfront la variació d' a_w . S'ha de recalcar que això no s'ha pogut fer amb la luteïna perquè es degradava massa ràpidament en altres valors d' a_w . Com es pot veure en la figura 11, la màxima estabilitat dels carotenoides és amb valors d' a_w entre 0,314-0,537. Per sota i per sobre aquests valors la degradació augmenta, essent especialment alta per sobre 0,537. Amb valors d' a_w entre 0,537-0,754 la taxa de creixement microbià i de reaccions enzimàtiques és encara mínima, però la degradació no enzimàtica no es pot evitar.

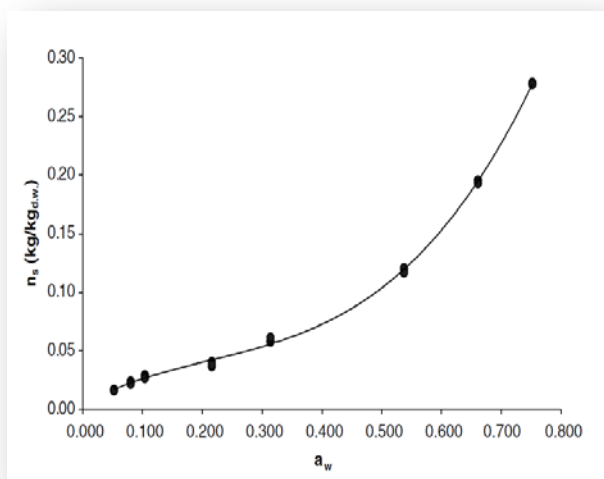


Figura 9. Relació en el contingut d'humitat de la pastanaga i a_w (18)

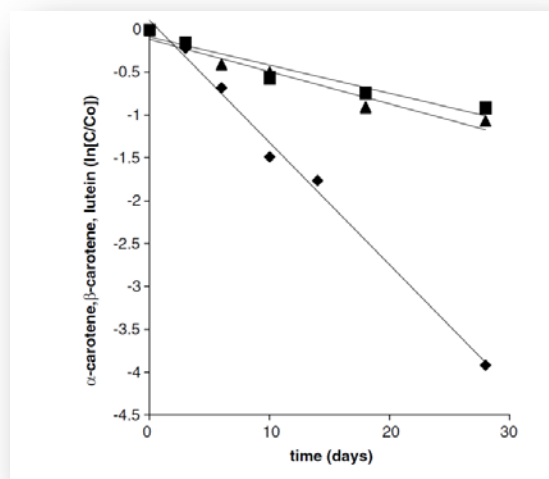


Figura 10. Degradació dels diferents carotenoides enfront al temps (18)



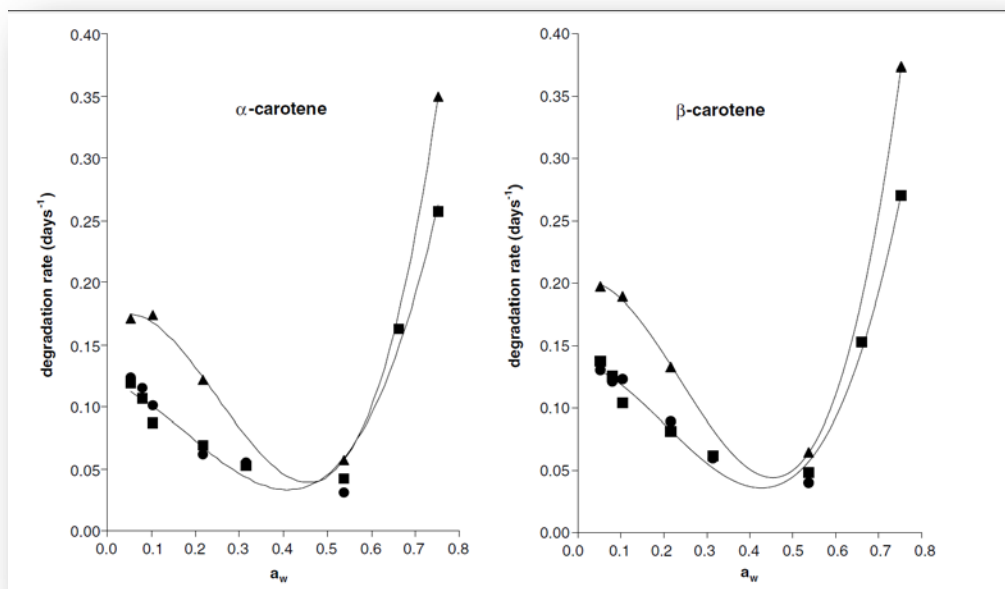


Figura 11. Estabilitat d'α-carotè i β-carotè a diferents a_w (18)

Veient aquest article, es demostra que l'a_w és molt important pel que fa a l'estabilitat i conservació d'aliments, i que influeix de forma determinant en la degradació per reaccions no enzimàtiques. Per això, en aquest treball i línia d'investigació es vol veure si això es pot extrapolar al món farmacèutic, i veure si l'activitat de l'aigua també és d'essencial interès en la degradació dels principis actius.

3.2.3. ACTIVITAT DE L'AIGUA I EL MÓN FARMACÈUTIC

En el món farmacèutic, i concretament en el galènic, es dóna encara més importància al contingut d'humitat del medicament que a l'activitat d'aigua. Segons la USP i la Farmacopea Europea, el control de qualitat obligatori a realitzar per moltes formes farmacèutiques no estèrils, entre elles els comprimits, segueix essent la de pèrdua de massa per dessecació. Tot i així, és cert que ambdues farmacopees, en les seves darreres edicions, hi dediquen una monografia a parlar sobre l'activitat de l'aigua en productes farmacèutics (11, 12).

En aquestes monografies es fa palesa la importància de l'activitat de l'aigua per evitar un creixement microbià en el medicament, destacant que per sota 0,75 el producte final pot tenir unes condicions adients d'estabilitat per a la seva alliberació al mercat. En ambdues monografies també s'explica el fonament teòric d'aquest paràmetre fisicoquímic, recalcant les avantatges que té la seva determinació. Tot i això, no hi ha cap referència a l'estabilitat química, i ni molt menys obliguen a realitzar aquest assaig com a control de qualitat del producte final, fet que reforça l'objectiu d'aquesta investigació.



4. OBJECTIU I HIPÒTESI

L'objectiu principal d'aquesta investigació consisteix en esbrinar com influeix l'activitat de l'aigua en l'estabilitat de medicaments en forma farmacèutica sòlida i si pot ser un paràmetre de control de qualitat de medicaments, aplicable també al disseny de la fórmula medicamentosa.

Per assolir aquest objectiu, es pren com a medicament model el comprimit d'àcid acetilsalicílic, fàrmac fàcilment hidrolitzable i, per tant, sensible a la humitat. Així es determinarà com afecta l'activitat de l'aigua en l'estabilitat dels comprimits d'àcid acetilsalicílic. Per fer-ho, es desenvolupen dues formulacions diferents per compressió directa: una amb un excipient diluent amb una activitat de l'aigua alta i l'altra amb un excipient diluent d'activitat de l'aigua baixa. Així es vol estudiar l'efecte de l'activitat de l'aigua en l'estabilitat química de l'àcid acetilsalicílic, i si té relació amb el contingut en humitat de la fórmula i dels seus excipients.

La hipòtesi inicial és que els comprimits que contenen el diluent amb l'activitat de l'aigua més baixa seran més estables. Per contra, els que tinguin el diluent amb l'activitat de l'aigua més alta ho seran menys, i per tant per cromatografia s'hauria de poder detectar més formació d'àcid salicílic, principal producte de degradació de l'àcid acetilsalicílic. Així es vol conèixer si l'activitat de l'aigua té un paper més important que el contingut en humitat en les formulacions de medicaments en forma farmacèutica sòlida.



5. MATERIAL I MÈTODES

5.1. MATERIAL

5.1.1. PRINCIPIS ACTIUS I EXCIPIENTS

- **Àcid acetilsalicílic:** principi actiu model que es fa servir degut a la seva ràpida hidròlisi a àcid salicílic i àcid acètic en presència d'aigua. S'ha fet servir el lot *11B11-B02-272456* del proveïdor *Fagron*.
- **Lactosa monohidrat (Pharmatose® 200M):** diluent amb una activitat de l'aigua i humitat baixos. S'ha fet servir el lot *10714404* del proveïdor *Quimidroga*.
- **Cel·lulosa Microcristal·lina (Vivapur® 102):** diluent amb una activitat de l'aigua i humitat alts. S'ha fet servir el lot *5610264136* del proveïdor *JRS Pharma*.
- **Estearil Fumarat Sòdic (Pruv®):** antiadherent fet servir a la formulació per ajudar a fabricar el comprimit. En un principi es va pensar en fer servir l'estearat de magnesi, però aquest és incompatible amb l'àcid acetilsalicílic. El lot utilitzat és el *709* del proveïdor *JRS Pharma*.

5.1.2. APARELLS I MÀQUINES

- | | |
|---|---|
| ❖ Balança analítica Mettler Toledo AB 104 | ❖ Balança IR Sartorius MA-45 amb impressora |
| ❖ Balança analítica Sartorius R200D | ❖ Voluminòmetre Dr. Scleumiger-Pharmatron JV 2000 |
| ❖ Balança Mettler Toledo PB-602 S/FACT | ❖ HPLC sèrie 1100/AGILENT TECHNOLOGIES |
| ❖ Balança Precisa 600C/PAG Oerlikus AG | ❖ Duròmetre Schleuniger 5Y |
| ❖ Balança analítica Sartorius ME 235P | ❖ Vibrador de tamissos CISA |
| ❖ Màquina de comprimir excèntrica Bonals C01 | |
| ❖ Barrejadora Bicònica GLATT/LABORTECNIC (30 l) | |
| ❖ AQUALAB® SERIE 4TEV | |
| ❖ Estufes P SELECTA | |
| ❖ Estufa Memmert B-60 | |
| ❖ Estufa SELECTA a 105 °C | |



5.2. MÈTODES

5.2.1. DIAGRAMA SeDeM

El Diagrama SeDeM (20-26) caracteritza les substàncies pulverulentes mitjançant la determinació de 12 assajos diferents, que s'agrupen en 5 grups, per obtenir la major informació possible sobre les aptituds que tenen aquestes substàncies per la seva aplicació a l'hora d'obtenir comprimits segons la tecnologia de la compressió directa. Els paràmetres determinats són els següents:

- *Paràmetres dimensionals*, que inclouen els assajos següents:
 - ❖ Densitat Aparent (Da). Segons el mètode descrit en l'apartat 2.9.15 de la *Farmacopea Europea*.
 - ❖ Densitat Compactada (Dc). Segons el mètode descrit en l'apartat 2.9.15 de la *Farmacopea Europea*. Prendre com a volum el valor obtingut després d'efectuar sobre la mostra 2500 cops en voluminòmetre.
- *Paràmetres de compressibilitat*, que inclouen:
 - ❖ l'Índex d'esponjositat (Ie). Que pot definir-se com la porositat intraparticular de la barreja de pólvores i es calcula segons la següent fórmula matemàtica (Fórmula 5):

$$\text{Fórmula 5: } Ie = \frac{Dc - Da}{Dc * Da}$$

- ❖ Índex de Carr Percentual (IC%). Es calcula a partir de la Da i Dc (Fórmula 6).

$$\text{Fórmula 6: } IC = \left(\frac{Dc - Da}{Dc} \right) * 100$$

- ❖ Índex de cohesivitat (Icd). Es determina comprimint directament la substància pulverulenta a estudiar, pel que s'aconsella l'ús d'una màquina de comprimir excèntrica. S'obtenen cinc comprimits d'aproximadament 1 g de pes final, en màquina excèntrica, amb format de 19 x 10 mm i aplicant la màxima força de compressió possible. Determinar pes i duresa (N) dels comprimits obtinguts. Calcular la mitjana de les dureses obtingudes. Assajar inicialment amb la pólvora sense cap additiu, però si aquest és abradiu (impossibilitat de comprimir) s'afegeix un 3,5% de la següent barreja estandarditzada de



lubrificants: 2,36% de Talc, 0,14% d'Aerosil 200® i un 1,00% de Estearat Magnèsic.

- *Paràmetres de deslliçament/fluïdesa*, que inclou:
 - ❖ Índex de Hausner (IH). Es calcula a partir de la D_a i D_c (Fórmula 7).

Fórmula 7:
$$IH = \frac{D_c}{D_a}$$

- ❖ Angle de repòs (α). Segons mètode 2.9.16 de la *Farmacopea Europea*.
 - ❖ Temps de deslliçament (t''). Mètode descrit en l'apartat 2.9.16-2 de la *Ph Eur*. S'expressa en segons i dècimes de segons amb relació a 100 grams de mostra, sempre com la mitja de les tres determinacions.
- *Paràmetres de lubricació/estabilitat*, que inclou:
 - ❖ Humitat Relativa (%HR). Es determina aplicant l'assaig de pèrdua de massa per dessecació segons monografia 2.2.32 de la *Farmacopea Europea*. Malgrat s'anomeni humitat relativa, cal entendre que aquest paràmetre es refereix al contingut en humitat expressat en percentatge respecte el pes total.
 - ❖ Higroscopicitat (%H). Es determina l'augment de pes de la mostra mantinguda en un humectador en ambient del 76% d'humitat relativa i temperatura de 22 °C durant 24 hores.
- *Paràmetres de lubricació/estabilitat*. Inclou:
 - ❖ Partícules <50 μm (%Pf). Aplicant el mètode general de la monografia 2.9.12 de la *Real Farmacopea Española*.
 - ❖ Índex d'homogeneïtat ($I\theta$). Aplicant la fórmula establerta pel Diagrama SeDeM.

Fórmula 8:

$$I\theta = \frac{F_m}{100 + (d_m - d_{m-1})F_{m-1} + (d_{m+1} - d_m)F_{m+1} \dots + (d_m - d_{m-n})F_{m-n} + (d_{m+n} - d_m)F_{m+n}}$$



Un cop calculats tots aquests paràmetres, es transforma cada valor obtingut en un número del 0 al 10, essent el 10 el valor òptim per comprimir per via directa, i 0 el pitjor. Amb tots els paràmetres es dibuixa una àrea dins d'un dodecaedre representatiu de cada substància.

Per altra banda, per determinar numèricament l'acceptabilitat del pols per la seva compressió directa s'estableixen, a partir del diagrama SeDeM, uns índex que orientaran definitivament cap a l'objectiu plantejat. Aquests índexs són els següents (19-25):

- *Índex paramètric (IP)*: és la divisió entre el número de paràmetres amb un valor de radi per sobre del 5 entre el número de paràmetres totals (fórmula 9). El límit d'acceptabilitat seria un IP de 0,5.

Fórmula 9:
$$IP = \frac{n^{\circ} P \geq 5}{n^{\circ} P_t}$$

- *Índex de perfil paramètric (IPP)*: és la mitjana de tots els radis calculats (fórmula 10). El límit d'acceptabilitat seria un IPP de 5.

Fórmula 10: $IPP = \text{mitjana del radi de tots els paràmetres}$

- *Índex de bona compressió (IGC)*: és el IPP multiplicat per un factor de fiabilitat (fórmula 11). Aquest indica que quants més paràmetres s'estudiïn més fiable serà el mètode, essent el nombre infinit de paràmetres (àrea d'un cercle) el de fiabilitat de 1 (fórmula 12).

Fórmula 11: $IGC = IPP * f$

Fórmula 12: $f = \text{Factor de fiabilitat} = \frac{\text{Àrea del polígon}}{\text{Àrea del cercle}}$

5.2.2. DETERMINACIÓ DE L'ACTIVITAT DE L'AIGUA

Per determinar l'activitat de l'aigua de les primeres matèries utilitzades s'ha fet servir l'equip AQUALAB® SERIE 4TEV.



Aquest aparell determina l'activitat de l'aigua d'una mostra gràcies a que tot producte cedeix o absorbeix humitat de l'aire que el rodeja fins arribar a l'estat d'equilibri. Una vegada arribat a l'equilibri, l'activitat de l'aigua del producte és la mateixa que la humitat relativa de l'aire que el rodeja (ERH) (Fórmula 2). Per això, l'aparell consta d'una càmera reduïda i un sensor. La càmera no pot ser massa gran, ja que si ho fos el volum d'aire també ho seria, i no s'arribaria mai a l'equilibri. Per tant, quan més reduïda sigui la càmera més ràpida serà la lectura de l'activitat de l'aigua. Per altra banda, el sensor està basat en una cèl·lula fotoelèctrica i un mirall. La cèl·lula fotoelèctrica detecta el punt exacte en que apareix la primera condensació d'aigua sobre el mirall, i gràcies a aquest fet es pot determinar l'activitat de l'aigua de la mostra.

Per la realització de mesures, s'ha d'agafar una quantitat suficient de mostra per cobrir la meitat de la càpsula portamostres. A continuació es col·loca la càpsula a la base de l'aparell que la subjecta, es tanca la cambra de lectura i l'aparell automàticament comença a fer la lectura de la mostra, sempre i quan el diferencial de temperatures entre la base i la mostra estigui dins dels límits que s'hagin establert.

5.2.3. COMPRESSIÓ DIRECTA

Les formulacions d'aquest estudi s'han fabricat per compressió directa. Els comprimits consisteixen en la compactació d'un o varis principis actius en proporcions adients dins el total del pes perquè correspongui a la dosi terapèutica desitjada. Els diferents components de la fórmula han de barrejar-se i homogeneïtzar-se abans de procedir a la seva compressió.

S'entén per compressió directa la compressió de fàrmacs pulverulents o de barreges d'aquests amb coadjuvants, sense tractament previ. La compressió directa és la tècnica general per fabricar comprimits més ràpida i econòmica, puix que conté un nombre menor d'operacions i etapes. Això la fa molt atractiva a l'hora de fabricar, i serà sempre la primera opció que es provarà al laboratori. Malauradament, és la tècnica de fabricació de comprimits menys freqüent, ja que hi ha pocs principis actius que es presentin de forma cristal·litzada isomètrica i que s'utilitzin en dosis adients perquè la compressió directa sigui possible (27-31).

La compressió directa comprèn 3 etapes:



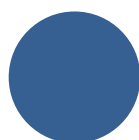
- **Tamisació** per tal de desfer aglomeracions i grumolls. En el cas d'aquesta investigació, es van passar els tres components de la fórmula per un tamís de llum d'1 mm.
- **Barreja i homogeneïtzació** de tots els components de la fórmula. En el cas d'aquesta investigació, es va fer aquesta operació en un mesclador bicònic durant 10 minuts a 20 rpm.
- **Compressió** de la barreja obtinguda. En el cas d'aquesta investigació, es va utilitzar una màquina de comprimir excèntrica amb punxons de 13 mm Ø biconvexos.

5.2.4. CONDICIONS D'ESTABILITAT I CONTROLS DE QUALITAT

Es van obtenir 214 comprimits de cada referència, de 500 mg de massa i una duresa d'entre 50-100 N, depenent de la referència. La meitat dels comprimits es varen conservar en una estufa de 25 °C i l'altre meitat a una estufa de 40 °C.

Es van guardar els comprimits en aquestes condicions el temps necessari per obtenir resultats concloents i significatius. Cada un cert període de temps es pren mostra de cada referència i condició i es fan 3 controls: activitat de l'aigua, pèrdua de massa per dessecació i detecció quantitativa d'AAS i productes de degradació per Cromatografia Líquida d'Alta Eficàcia (HPLC).

- **Determinació de l'activitat de l'aigua:** Explicat anteriorment (apartat 5.2.2), però en aquest cas es polvoritza un comprimit i es mira l'activitat de l'aigua.
- **Pèrdua de massa per dessecació:** Es determina segons monografia 2.2.32 de la *Farmacopea Europea*. Es col·loca la quantitat prescrita de la substància en un vidre de rellotge prèviament assecat. S'efectua la dessecació en estufa a 105 °C ± 2 °C, fins a pes constant. S'expressa en tant per cent m/m.
- **HPLC:** El sistema d'HPLC és una tècnica utilitzada per separar els components d'una barreja, que es basa en els diferents tipus d'interaccions químiques que es produeixen entre les substàncies que es volen analitzar, la fase mòbil i la fase estacionària. El grau de retenció dels components de la mostra depèn de la naturalesa del compost, de la composició de la fase estacionària i de la fase mòbil. Així, s'obté un temps de retenció (t_r), considerat una propietat característica d'un compost en una determinada fase mòbil i estacionària. Es fa passar la fase mòbil a alta pressió per la columna cromatogràfica on es troba la fase estacionària, que es compon de partícules d'entre 3-10 µm. A mesura que la mostra avança per la columna, els components queden retinguts i es retarden de manera diferent depenent de les interaccions químiques i



físiques entre la mostra i la fase estacionària. La separació dels compostos permet que posteriorment el detector detecti i quantifiqui cadascun dels compostos de la mostra per separat. El detector utilitzat és un de radiació UV-visible.

En el cas d'aquesta investigació. S'han fet servir les següents condicions:

- ❖ Columna (Fase estacionària): Symmetry C₁₈ 5 µm 4,6 x 250 mm de Waters.
- ❖ Solució de neteja: 300 volums d'aigua Mili-Q®, 200 volums d'acetonitril R14/015.
- ❖ Fase mòbil: 600 volums d'aigua Mili-Q®, 400 volums d'acetonitril R14/015, 2 volums d'àcid fosfòric (H₃PO₄) R11/013.
- ❖ Temperatura: No controlada.
- ❖ Volum d'injecció: 10 µm
- ❖ Fluxe: 1 mL/min
- ❖ Detecció: UV-237 nm
- ❖ Stop time: 15 min.

Per preparar la solució de referència d'àcid acetilsalicílic es pesen exactament 500 mg d'AAS patró. Es porten quantitativament a un matràs de 50,0 mL i es dissolen mitjançant sonicació durant 5 minuts en uns 40 mL d'acetonitril. S'enrasen a 50,0 mL amb acetonitril, es filtren la solució per filtres PVDF de 0,45 µm i es fan vials per HPLC. És important fer la dissolució just abans de la seva utilització per evitar la hidròlisi. La concentració teòrica d'AA és de 10000 µg/mL.

Per altra banda, per preparar la solució de referència d'àcid salicílic, es pesen exactament 50 mg d'àcid salicílic patró. Es porten quantitativament a un matràs de 50,0 mL i es dissolen mitjançant sonicació durant 5 minuts en uns 40 mL d'acetonitril. S'enrasen a 50,0 mL amb acetonitril. Es dilueix 1,0 mL d'aquesta solució fins 100,0 mL amb acetonitril, i es filtra la solució per filtres PVDF de 0,45 µm i es fan els vials per HPLC. La concentració teòrica d'AA és de 10 µg/mL.

Finalment, per preparar la solució problema es trituren 5 comprimits i s'homogeneïtza la mostra. Es pesa exactament la quantitat de producte acabat que contingui al voltant de 500 mg d'AAS. Es porten quantitativament a un matràs de 50,0 mL i s'extreu mitjançant sonicació durant 5 minuts en uns 40 mL d'acetonitril. S'enrasa a 50,0 mL amb acetonitril, es filtra la solució per filtres PVDF de 0,45 µm i es fan vials per HPLC. També és important fer la dissolució just abans de la seva utilització per evitar resultats erronis.



6. RESULTATS I DISCUSSIÓ

6.1. FORMULACIONS DESENVOLUPADES

S'han desenvolupat dues formulacions diferents per fabricar uns comprimits per compressió directa. Les dues formulacions es diferencien per l'excipient diluent emprat. Un dels diluents té una activitat de l'aigua alta i un contingut d'humitat alt (cel·lulosa microcristalina (CMC) de la marca Vivapur® 102, amb una a_w de 0,4218 i una humitat de 6,19%), mentre que l'altre les té baixes (lactosa de la marca Pharmatose® 200M, amb una a_w de 0,3335 una humitat de 0,82%).

Així, les formulacions desenvolupades són les següents:

REFERÈNCIA 1:

| | |
|-------------------------------------|---------|
| Àcid acetilsalílic..... | 200,0 g |
| Lactosa (Pharmatose® 200M)..... | 287,5 g |
| Estearil Fumarat Sòdic (Pruv®)..... | 12,5 g |

REFERÈNCIA 2:

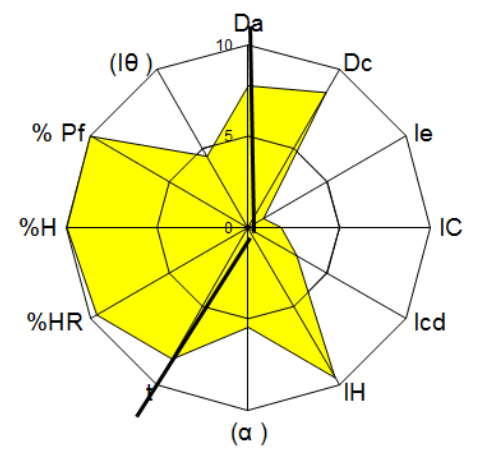
| | |
|--|---------|
| Àcid acetilsalílic..... | 200,0 g |
| Cel·lulosa microcristal·lina (Vivapur® 102)..... | 287,5 g |
| Estearil Fumarat Sòdic (Pruv®)..... | 12,5 g |



6.2. DIAGRAMES SeDeM

6.2.1. DIAGRAMA AAS

| INCIDENCIA | Parámetro | siglas | unidad | valores experimentales (v) | (r) | media incidencia |
|-------------------------------|-------------------------------|--------------|--------|----------------------------|-------|------------------|
| Dimensiones | Densidad aparente | Da | g/ml | 0,776 | 7,76 | 8,15 |
| | Densidad compactada | Dc | g/ml | 0,853 | 8,53 | |
| Compresibilidad | Índice de esponjosidad | le | - | 0,116 | 0,97 | 1,95 |
| | Índice de Carr | IC | % | 9,027 | 1,81 | |
| | Índice de Cohesividad | lcd | N | 61,400 | 3,07 | |
| Deslizamiento / Fluidez | Índice de Hausner | IH | - | 1,099 | 9,51 | 7,77 |
| | Ángulo de reposo | (α) | ° | 22,642 | 5,47 | |
| | Tiempos de deslizamiento | t | seg | 3,333 | 8,33 | |
| Lubricación/ Estabilidad | Humedad relativa | %HR | % | 0,413 | 9,59 | 9,76 |
| | Higroscopicidad | %H | % | 0,117 | 9,94 | |
| Dosificación / Lubricación | Partículas finas (<50 μ) | % Pf | μ | 0,010 | 10,00 | 7,25 |
| | Índice de Homogenidad | (θ) | | 0,0090 | 4,50 | |



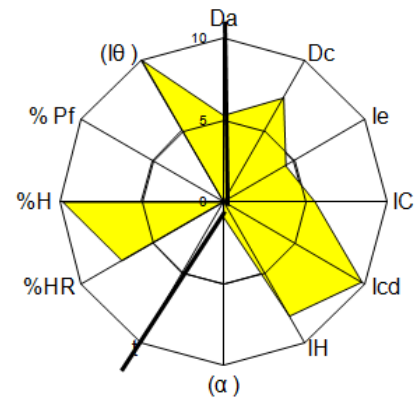
| | |
|--|------|
| ÍNDICE PARAMÉTRICO | 0,67 |
| PERFIL PARAMÉTRICO (media de todos los radios) | 6,62 |
| ÍNDICE DE BUENA COMPRESIÓN (IGC) | 6,30 |

Figura 12. Diagrama SeDeM de l'Àcid Acetilsalicílic del lot 11B11-B02-272456 de Fagron®



6.2.2. DIAGRAMA PHARMATOSE 200M

| INCIDENCIA | Parámetro | siglas | unidad | valores experimentales (v) | (r) | media incidencia |
|----------------------------|-------------------------------|---------------|--------|----------------------------|-------|------------------|
| Dimensiones | Densidad aparente | Da | g/ml | 0,530 | 5,30 | 6,33 |
| | Densidad compactada | Dc | g/ml | 0,736 | 7,36 | |
| Compresibilidad | Índice de esponjosidad | le | - | 0,528 | 4,40 | 6,59 |
| | Índice de Carr | IC | % | 27,989 | 5,60 | |
| | Índice de Cohesividad | Icd | N | 195,400 | 9,77 | |
| Deslizamiento / Fluidéz | Índice de Hausner | IH | - | 1,389 | 8,06 | 2,99 |
| | Ángulo de reposo | (α) | ° | 45,354 | 0,93 | |
| | Tiempos de deslizamiento | t | seg | NA | 0,00 | |
| Lubricación/ Estabilidad | Humedad relativa | %HR | % | 2,833 | 7,17 | 8,50 |
| | Higroscopicidad | %H | % | 0,332 | 9,83 | |
| Dosificación / Lubricación | Partículas finas (<50 μ) | % Pf | μ | 73,674 | 0,00 | 5,00 |
| | Índice de Homogenidad | (I θ) | | 0,0559 | 10,00 | |



| | |
|--|------|
| INDICE PARAMÉTRICO | 0,67 |
| PERFIL PARAMÉTRICO (media de todos los radios) | 5,70 |
| INDICE DE BUENA COMPRESIÓN (IGC) | 5,43 |

Figura 13. Diagrama SeDeM de la Pharmatose 200M del lot 10714404 del proveedor Quimidroga

6.2.3. DIAGRAMA VIVAPUR 102

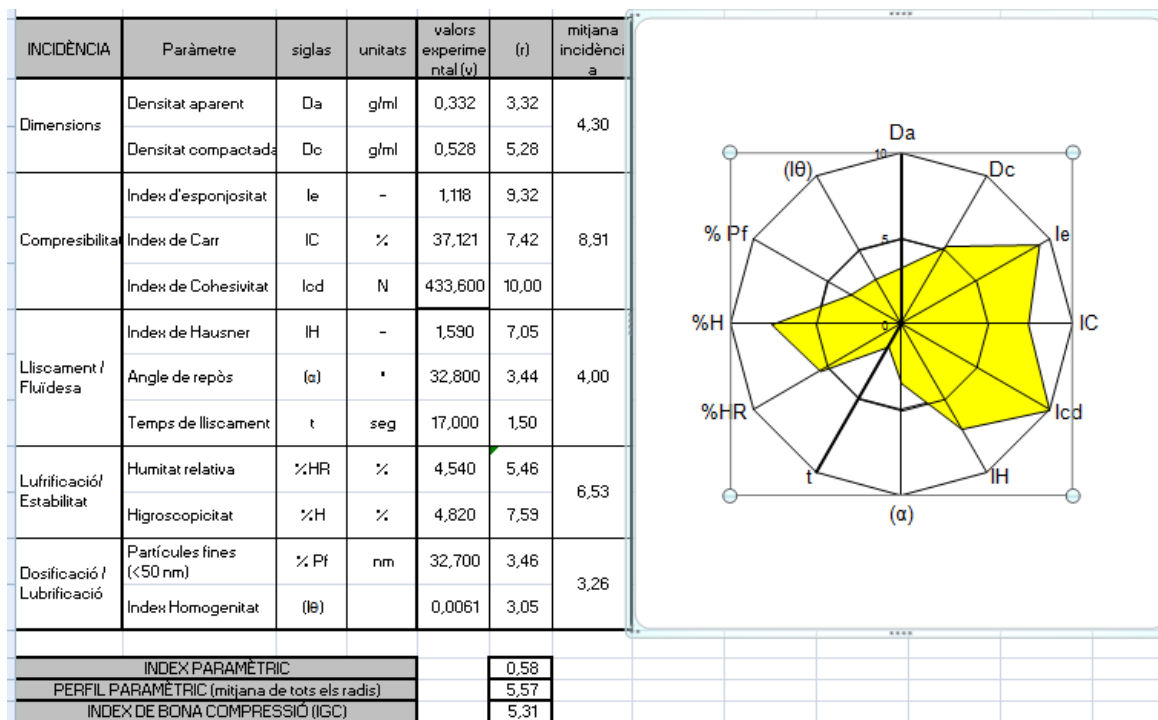


Figura 14. Diagrama SeDeM del Vivapur®102 del lot 5610264136 del proveedor JRS Pharma

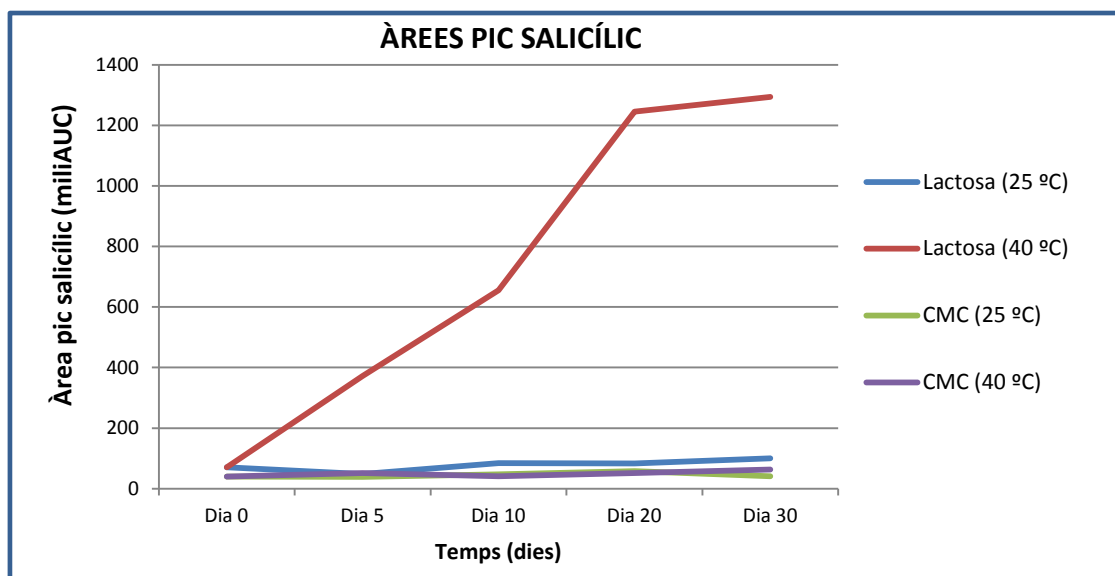


6.3. RESULTATS DURANT L'ESTABILITAT DELS COMPRIMITS

6.3.1. DEGRADACIÓ DE L'AAS

| TEMPS | REFERÈNCIA | TEMPERATURA | Àrea pic Salicílic (miliAUC) (%) |
|--------|------------|-------------|----------------------------------|
| Dia 0 | Ref. 1 | 25 °C | 71 |
| | | 40 °C | NP |
| | Ref 2 | 25 °C | 40 |
| | | 40 °C | NP |
| Dia 5 | Ref. 1 | 25 °C | 48 |
| | | 40 °C | 372 |
| | Ref 2 | 25 °C | 39 |
| | | 40 °C | 51 |
| Dia 10 | Ref. 1 | 25 °C | 84 |
| | | 40 °C | 655 |
| | Ref 2 | 25 °C | 47 |
| | | 40 °C | 41 |
| Dia 20 | Ref. 1 | 25 °C | 83 |
| | | 40 °C | 1245 |
| | Ref 2 | 25 °C | 58 |
| | | 40 °C | 51 |
| Dia 30 | Ref. 1 | 25 °C | 100 |
| | | 40 °C | 1294 |
| | Ref 2 | 25 °C | 41 |
| | | 40 °C | 63 |

Taula 1. Resultats de la degradació d'AAS als comprimets al llarg de l'estabilitat amb HPLC



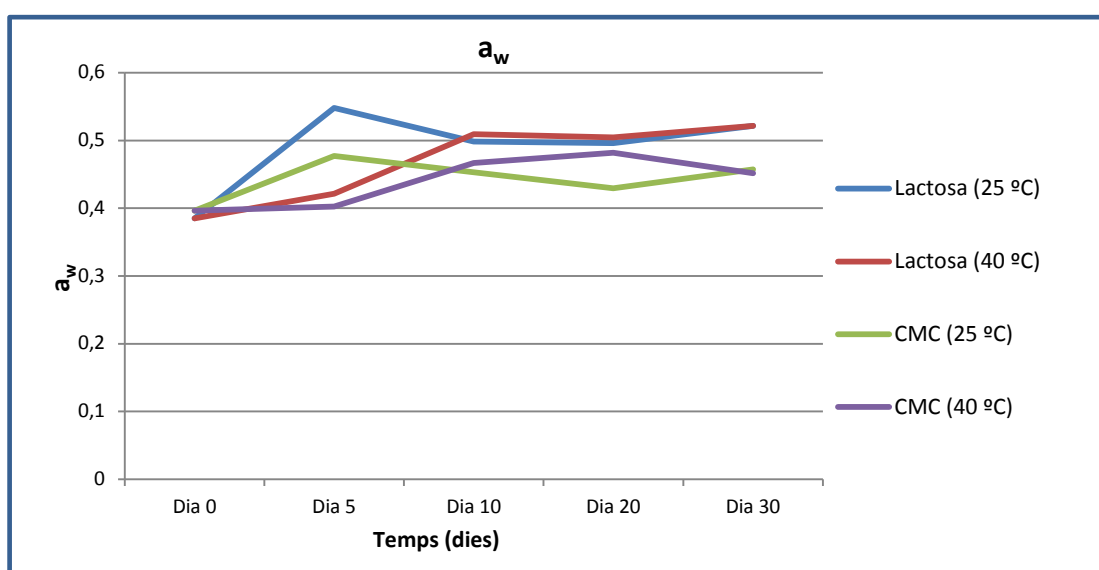
Gràfica 1. Representació de la degradació d'AAS als comprimets al llarg de l'estabilitat amb HPLC



6.3.2 ACTIVITAT DE L'AIGUA EN ELS COMPRIMITS

| TEMPS | REFERÈNCIA | TEMPERATURA | MITJANA a_w |
|--------|------------|-------------|---------------|
| Dia 0 | Ref. 1 | 25 °C | 0,385 |
| | | 40 °C | NP |
| | Ref 2 | 25 °C | 0,3964 |
| | | 40 °C | NP |
| Dia 5 | Ref. 1 | 25 °C | 0,548 |
| | | 40 °C | 0,4216 |
| | Ref 2 | 25 °C | 0,4773 |
| | | 40 °C | 0,4027 |
| Dia 10 | Ref. 1 | 25 °C | 0,4982 |
| | | 40 °C | 0,5094 |
| | Ref 2 | 25 °C | 0,453 |
| | | 40 °C | 0,4665 |
| Dia 20 | Ref. 1 | 25 °C | 0,4962 |
| | | 40 °C | 0,5045 |
| | Ref 2 | 25 °C | 0,42955 |
| | | 40 °C | 0,4818 |
| Dia 30 | Ref. 1 | 25 °C | 0,5217 |
| | | 40 °C | 0,5215 |
| | Ref 2 | 25 °C | 0,4574 |
| | | 40 °C | 0,4517 |

Taula 2. Resultats de l' a_w als comprimits al llarg de l'estabilitat



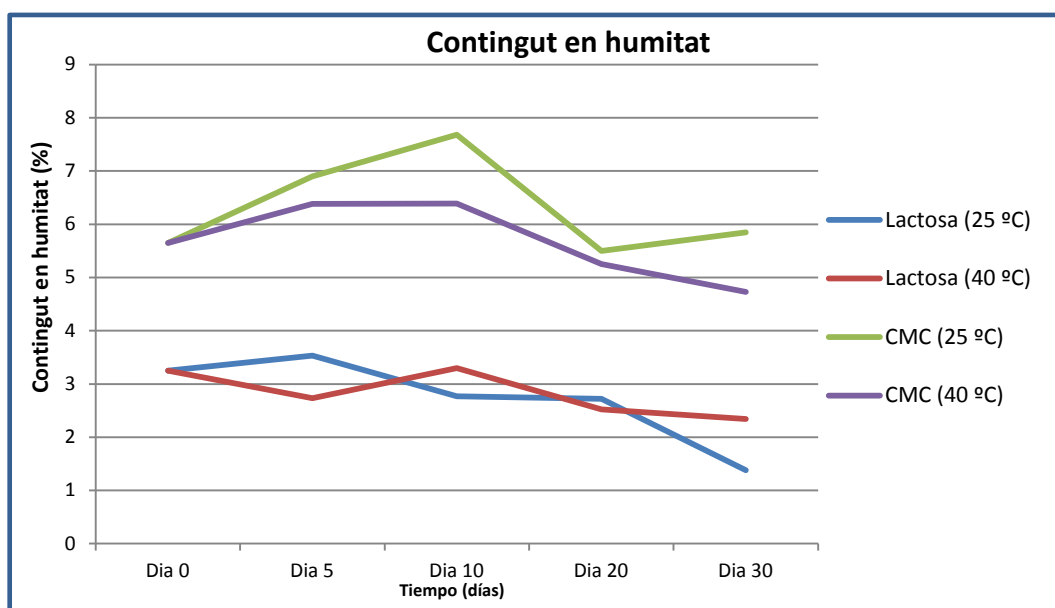
Gràfica 2. Representació de l' a_w als comprimits al llarg de l'estabilitat



6.3.3. CONTINGUT EN HUMITAT DELS COMPRIMITS

| TEMPS | REFERÈNCIA | TEMPERATURA | CONTINGUT EN HUMITAT (%) |
|--------|------------|-------------|--------------------------|
| Dia 0 | Ref. 1 | 25 °C | 3,25 |
| | | 40 °C | NP |
| | Ref 2 | 25 °C | 5,65 |
| | | 40 °C | NP |
| Dia 5 | Ref. 1 | 25 °C | 3,53 |
| | | 40 °C | 2,73 |
| | Ref 2 | 25 °C | 6,9 |
| | | 40 °C | 6,38 |
| Dia 10 | Ref. 1 | 25 °C | 2,77 |
| | | 40 °C | 3,3 |
| | Ref 2 | 25 °C | 7,68 |
| | | 40 °C | 6,39 |
| Dia 20 | Ref. 1 | 25 °C | 2,72 |
| | | 40 °C | 2,52 |
| | Ref 2 | 25 °C | 5,5 |
| | | 40 °C | 5,25 |
| Dia 30 | Ref. 1 | 25 °C | 1,68 |
| | | 40 °C | 2,34 |
| | Ref 2 | 25 °C | 5,85 |
| | | 40 °C | 4,73 |

Taula 3. Resultats del contingut d'humitat als comprimits al llarg de l'estabilitat



Gràfica 3. Representació del contingut d'humitat als comprimits al llarg de l'estabilitat



6.4. DISCUSSIÓ DELS RESULTATS

6.4.1. FABRICACIÓ DELS COMPRIMITS

S'ha aconseguit desenvolupar dues formulacions de 500 g que es van poder fabricar per compressió directa amb una màquina de comprimir excèntrica. Aquestes formulacions contenen un 40% d'àcid acetilsalicílic. Es va decidir tenir-lo en un percentatge tan elevat perquè els resultats de la degradació d'aquest principi actiu fossin significatius i fàcilment detectables i observables. Les fórmules porten dos diluents diferents, que com ja s'ha dit anteriorment, un té una a_w i una humitat altes (CMC) i l'altre baixos (Lactosa). Aquests diluents estan en un percentatge de 57,5%. Tot i així, inicialment es va intentar fer els lots amb un 60% de diluent, però no es va poder comprimir, puix que faltava un lubricant a la fórmula. Per això, es va decidir afegir un 2,5% d'un lubricant com el Pruv[®] reduint el percentatge de diluent a un 57,5%. Fet aquest canvi, es va poder fabricar els dos lots, obtenint 214 comprimits de cada referència. Durant la fabricació es feia un control en procés mirant el pes i la duresa dels comprimits. La premissa era obtenir uns comprimits de 500 g \pm 10% i una duresa de 50-100 N. Efectivament es va aconseguir complir aquestes exigències.

Un cop fabricats, es van posar 107 comprimits a 40 °C i 107 comprimits a 25 °C. A partir de llavors es treien els comprimits necessaris cada cert temps per fer els assajos d'estabilitat corresponent.

6.4.2. DIAGRAMES SeDeM OBTINGUTS

Els diagrames SeDeM obtinguts demostren que tant el principi actiu com els diluents que es volen fer servir per fabricar els comprimits són adients per a la compressió directa (Figura 12).

L'àcid acetilsalicílic té un IP de 0,67, per tant més de dos terços dels paràmetres estudiats tenen valors de radi per sobre el 5. L'IPP també demostra que la mitjana dels valors de radis està més proper al 7 que al 5 (6,62), fet que suggereix que el principi actiu té unes propietats adequades per poder ser comprimit per via directa. L'últim índex calculat, l'IGC, té un valor de 6,30. Això indica que l'AAS es podrà fabricar per compressió directa, sempre i quan la formulació desenvolupada sigui adient. Per altra banda, si es mira el diagrama obtingut, es veu com l'àrea groga està majoritàriament per sobre el valor de 5, excepte a la part dreta del diagrama. Aquesta part correspon als I_e , I_C i I_{cd} . Aquests són tres paràmetres molt importants a l'hora de valorar si la substància podrà comprimir correctament o no. Aquests tres índexs indiquen que la



substància per si sola costa de comprimir, i que necessitarà uns excipients que compensin aquesta mancança. S'ha de deixar clar que no vol dir que la substància no sigui adient per la compressió directa. Els dotze valors estudiats són essencials per decidir si una substància es podrà fer servir per a la compressió directa o no. Precisament la utilitat del diagrama SeDeM és que es veu clarament i gràficament les mancances de les substàncies que es volen emprar, i per tant el formulador pot intentar solucionar-les més fàcilment. Un Icd baix simplement vol dir que per si sola aquesta substància no comprimeix, però per mirar la viabilitat per a la compressió directa també és important, per exemple, la humitat, la higroscopicitat, el temps de lliscament o la homogeneïtat de les partícules, i en aquests punts l'àcid acetilsalicílic té uns valors notables o excel·lents.

Com a conclusió, es pot veure com teòricament l'AAS necessitarà un diluent amb uns bons Ie, Icd i IC, mentre que els altres paràmetres són el suficientment bons com per no haver-los de compensar.

En segon lloc, es pot observar el diagrama SeDeM de la lactosa emprada, la Pharmatose® 200M (figura 13). Aquest diluent té un IP de 0,67, un IPP de 5,70 i un IGC de 5,43. Això indica que aquest diluent també serà una bona opció per fer-lo servir per a la fabricació de comprimits via compressió directa. El fet més interessant d'observar és intentar sobreposar els diagrames de l'AAS i de la Pharmatose® 200M. Si es fa aquest exercici, es pot veure fàcilment com el diluent estudiat compensa les mancances del principi actiu, fet que teòricament farà possible la compressió directa. Aquest fet és especialment important en l'Icd, amb un valor de radi de 9,77. Això farà que el comprimit es pugui fabricar sense problemes, i més en la proporció de diluent que s'ha incorporat a la fórmula (un 57,5%). Tot i això, no hi ha cap substància ideal per a la compressió directa, i la lactosa estudiada també té les seves mancances, com per exemple les partícules fines, paràmetre que té un valor de 0,00. Això és compensat amb el fàrmac emprat, que com es pot observar a la figura 8 té un valor del radi d'aquest paràmetre de 10. Un altre punt feble de la Pharmatose® 200M és el temps de lliscament, sent impossible realitzar l'assaig i per tant tenint un valor de radi de 0,00. Tot i aquests dos paràmetres tan baixos, l'IGC és major de 5, i per tant teòricament amb una bona formulació aquesta substància serà ideal per utilitzar-la per fabricar comprimits per compressió directa.

Per últim, a la figura 14 es pot observar el diagrama SeDeM obtingut de la CMC estudiada, el Vivapur 102. Aquest diluent té un I_p de 0,58, un IPP de 5,57 i un IGC de 5,31. Per tant, teòricament també serà un excipient adequat per a la compressió directa. A més, en aquest cas encara és més evident que si es superposen els



diagrames de l'AAS i del Vivapur 102 el resultat és un diagrama amb una àrea groga que té més o menys tota la superfície per sobre el 5. Aquest excipient compensa les baixos valors del fàrmac de le, IC i lcd, puix que el CMC els té de 9,32; 7,42 i 10,00 respectivament. Tot i això, aquest excipient també té paràmetres amb valors de radi per sota el 5. Sortosament, aquests són compensats a la seva vegada per l'AAS. Una formulació 60%-40% del diluent i el fàrmac hauria de ser suficient per poder comprimir.

Com a conclusió, es pot veure com el sistema d'expert SeDeM és una bona eina per fer estudis de preformulació de comprimits. Permet descartar o confirmar de forma ràpida la possibilitat de fabricació via compressió directa. A més, els paràmetres que es mesuren requereixen tècniques senzilles, barates i a l'abast de qualsevol laboratori galènic. Les indústries farmacèutiques sempre busquen abaratir costos de fabricació i recerca, i aquesta eina és ideal per abaratir costos, tant econòmics com de temps, en l'etapa d'investigació galènica. Per altra banda, aquest sistema d'expert suposa un paradigma en la metodologia emprada a l'hora de formular. Fins ara, els mètodes emprats eren irracionals i poc econòmics, mentre que el sistema d'expert SeDeM és més barat, ràpid i més racional.

6.4.3. RESULTATS DE L'ESTABILITAT

Un cop els comprimits estan emmagatzemats en diferents condicions d'estabilitat es fan els controls a diferents temps de contingut en humitat, activitat de l'aigua i HPLC per detectar l'àcid salicílic format. Els temps analitzats han estat els 0, 5, 10, 20 i 30 dies. No es va continuar perquè en 1 mes ja es van veure resultats significativament diferents per arribar a conclusions.

El primer que es pot observar i que crida l'atenció són els resultats a temps 0. Primerament, remarcar que no hi ha resultats a 40 °C, ja que òbviament el temps 0 vol dir que els comprimits analitzats són els acabats de fabricar, i per tant no s'han ficat en diferents condicions d'estabilitat. Si es miren els resultats a la taula 1, com és d'esperar, no hi ha quasi formació d'àcid salicílic (AS), ja que a la referència 1 sol es detecta una àrea de 71 miliAUC, mentre que a la referència 2 s'observa una àrea de 40 miliAUC. Tot i això, els resultats pel que fa a activitat de l'aigua i humitat no deixen de ser sorprenents. Pel que fa a l'activitat de l'aigua, si s'observa la taula 2, l'activitat de l'aigua del comprimit és pràcticament igual en els dos comprimits (0,385 i 0,3964). Això no concorda amb el que s'esperava, ja que es pensava que amb les característiques diferencials dels dos diluents emprats pel que fa aquest paràmetre farien que els comprimits inicials també tindrien activitats de l'aigua diferents. Per últim, pel que fa a



contingut d'humitat dels comprimits sí que es veuen resultats diferents. Si s'observen els resultats de la Taula 3, a temps 0 els comprimits de la referència 2 tenen una humitat més alta que els de la referència 1 (5,65% i 3,25% respectivament). Aquests resultats sí que concorden amb l'esperat, ja que la referència 2 té el diluent amb més contingut d'humitat (6,19%).

Tot i això, si es miren els resultats al llarg del temps es troben fets sorprenents. Si s'observa la gràfica 1, es pot veure com la degradació d'AAS a AS és molt major en els comprimits amb lactosa a 40 °C. Tot i això, pels mateixos comprimits a 25 °C no es veu una degradació tan elevada. Contràriament, en el cas dels comprimits amb CMC no hi ha diferències entre els comprimits emmagatzemats a 25 °C i a 40 °C. A més, la degradació d'AAS en els comprimits de CMC està sempre per sota dels comprimits emmagatzemats a 25 °C de lactosa. Per tant, es pot concloure que els comprimits amb lactosa són químicament més inestables. L'àrea d'AS a 40 °C en la referència 1 arriba a 2339 miliAUC en 1 mes, que és 20 vegades superior a l'àrea dels altres casos. És sabut que la temperatura accelera el procés de degradació química, però no deixa de ser sorprenent que a 40 °C sol es vegi un alt grau de degradació en els comprimits amb lactosa, que teòricament haurien de ser els més estables, ja que la seva humitat i activitat de l'aigua són significativament inferiors a la CMC. És cert que a temps 0 l' a_w és igual en els comprimits de les dues referències, però la humitat era superior a la referència 2. Per tant, observant els resultats a temps 0 es podia fer la hipòtesi que igualment s'observaria més degradació als comprimits amb CMC, però la realitat ha demostrat ser diferent a l'esperat. Per tant, la següent pregunta que es planteja és: com evolucionen l'activitat de l'aigua i la humitat al llarg del temps en les dues referències?

Si s'observa la gràfica 2 es pot veure com evoluciona l'activitat de l'aigua al llarg del mes. Com s'ha dit anteriorment, l' a_w inicial és pràcticament igual entre els comprimits de lactosa i els de CMC, però amb el temps es pot observar com l'activitat de l'aigua dels comprimits de lactosa augmenta més que en els comprimits de CMC. Al cap de 30 dies els comprimits de lactosa tenen una a_w de 0,52 i els de CMC de 0,45, tant a 25 °C com a 40 °C. En aquestes activitats de l'aigua no hi pot haver creixement microbià, ja que com s'ha dit a la contextualització del treball fins a 0,6 no poden començar a créixer els primers fongs. Per tant, l'estabilitat des d'un punt de vista microbià d'ambdues referències és excel·lent. Ara bé, s'ha vist que la degradació d'AAS és diferent. Per tant, l'increment de l'activitat de l'aigua en els comprimits de lactosa podrien ser una possible explicació i motiu d'una major degradació del principi actiu. La pregunta seria perquè llavors a 25°C no es veu degradació igual que a 40°C, si les



activitats de l'aigua són pràcticament iguals. La hipòtesi que es fa és que la reacció d'hidròlisi es produeix en major grau a més temperatura, i per això a 25 °C, tot i haver la mateixa activitat de l'aigua, no s'observa tanta degradació ràpidament. És un fet contrastat que temperatures elevades ajuden a accelerar processos de degradació química.

Per altra banda, un altra fet recalable és que al llarg del temps l'augment de l'activitat de l'aigua no és lineal, ni segueix un patró determinat. Per exemple, en el cas de els comprimits de la referència 2 a 25 °C, al dia 5 s'observa un augment de l'activitat de l'aigua, ja que passa de 0,3964 del dia 0 a 0,4773 del dia 5. Però a partir d'aquest dia disminueix fins a valors més baixos fins al dia 20, on té un valor d' a_w de 0,4296. Després torna a augmentar fins 0,4574 als 30 dies. En canvi, si s'observa l'evolució dels comprimits de la referència 2 emmagatzemats a 40 °C, l'evolució és diferent, ja que més o menys va augmentant al llarg del temps, sense tenir les variacions dels comprimits a 25 °C.

Un altre fet sorprenent és que l'evolució dels comprimits a 40 °C, independentment de la referència, tenen una evolució més o menys paral·lela (excepte de l'últim punt, el del dia 30), mentre que als de 25 °C passa exactament el mateix, al llarg del temps tenen una evolució més o menys paral·lela.

L'últim paràmetre que queda per analitzar és el contingut en humitat dels comprimits. En la gràfica 3 es veu clarament com la humitat és molt superior en el cas dels comprimits de CMC i menor en els comprimits amb lactosa. Els valors dels de lactosa no superen el 3,53% (el dia 5 emmagatzemats a 25 °C), mentre que els de CMC tenen un valor mínim de 5,67% (el dia 30 emmagatzemats a 40 °C). Per tant, es veu com la humitat en els comprimits de la referència 2 és 2 ó 3 vegades superior als de la referència 1. Això contrasta amb la degradació del principi actiu, que és molt superior en els comprimits de lactosa emmagatzemats a 40 °C. Per tant, la conclusió que es pot treure és que un contingut d'humitat elevat dels comprimits no comporta una major degradació d'AAS a igualtat d' a_w . Aquesta conclusió trenca amb el que es pensava fins ara. Sempre es pensava que el contingut d'humitat era el factor determinant per a l'estabilitat química del principi actiu, augmentant la hidròlisi a major contingut d'humitat.

Altrament, també es pot analitzar l'evolució al llarg del temps d'aquest paràmetre. Es pot observar en la gràfica 3 que aquesta evolució no segueix cap patró determinat, tenint pujades i baixades del valor obtingut.



Per tant, amb tot l'analitzat fins ara es pot concloure que no existeix una relació directa entre contingut d'humitat de l'excipient diluent emprat en la formulació del comprimit final i la major o menor degradació d'AAS en els comprimits. En efecte, l'excipient amb menor contingut d'humitat (la lactosa) provoca una major hidròlisi al llarg del temps del principi actiu, procés que es veu accelerat amb la temperatura. La mateixa lectura es pot fer si es mira el contingut d'humitat del comprimit final, ja que els que tenen major contingut d'humitat tenen una degradació d'AAS menor. Tot i això, a mesura que passa el temps l'activitat de l'aigua dels comprimits amb lactosa va augmentant a la vegada que disminueix el seu contingut en humitat, augmentant la degradació sobretot als comprimits emmagatzemats a 40 °C. En canvi, en els comprimits amb CMC no incrementen tant els valors de l'activitat de l'aigua, amb menys degradació del principi actiu.

Per tant, pot concloure's que un elevat contingut d'humitat de l'excipient no té perquè comportar una major degradació d'un principi actiu fàcilment hidrolitzable com l'AAS quan es formula el comprimit, al contrari del que era d'esperar (32). Aquesta degradació sembla correlacionar-se amb un increment de l'activitat de l'aigua en el comprimit, independentment de la qualitat d'humitat del mateix. En efecte, en el cas estudiat el comprimit amb més baixa humitat degut a que l'excipient presenta poca humitat és el que dona valors d'activitat d'aigua lleugerament superiors cada cop. Aquesta correlació fa pensar en que excipients amb baix contingut d'humitat no ajuden a mantenir necessàriament l'estabilitat del medicament front l'acció de l'aigua, probablement degut a que, tot i no tenir més aigua, aquesta es mostra percentualment amb més activitat termodinàmica. D'aquesta manera, en la formulació de medicaments en forma farmacèutica sòlida amb fàrmacs fàcilment hidrolitzables no és necessari treballar amb excipients amb baix contingut d'humitat, essent necessari tenir en compte la seva relació amb l'activitat de l'aigua del mateix per a considerar-lo un excipient adient pel seu ús.

Per tant, es pot que l'activitat de l'aigua és un paràmetre que cal tenir en compte en els estudis d'estabilitat química de formes farmacèutiques sòlides, donat que pot influir en la mateixa, individualment o en correlació amb altres paràmetres com ara el contingut d'humitat. Finalment, cal dir que aquesta recerca realitzada és un punt de partida per l'inici d'una nova línia de recerca que permeti establir correlacions i acabar de definir el paper de l'activitat de l'aigua com a paràmetre d'estudi i control de medicaments.



7. CONCLUSIONS

- 1.- S'han desenvolupat dues formulacions d'àcid acetilsalicílic que han demostrat ser viables per a l'obtenció de comprimits per via directa amb unes característiques de qualitat adients a l'estudi plantejat.
- 2.- Per poder elaborar comprimits d'àcid acetilsalicílic amb l'ús d'un sol diluent al 57,5% respecte del pes final de comprimit, es demostra necessari utilitzar excipient lubricant en un percentatge de fins al 2,5% respecte del pes final de comprimit.
- 3.- L'àcid acetilsalicílic és un fàrmac que presenta unes característiques adients per a la compressió per via directa, al presentar uns índex paramètrics segons Diagrama SeDeM superiors a 5 per a tots ells.
- 4.- Per assolir una formulació per a l'obtenció de comprimits per via directa d'àcid acetilsalicílic és necessari l'utilització de diluents amb bones característiques de compressibilitat que compensin les deficiències del fàrmac vers aquestes característiques.
- 5.- L'ús d'un excipient diluent que tingui un elevat contingut d'humitat no comporta una major degradació d'un principi actiu fàcilment hidrolitzable com l'AAS quan es formula en una forma farmacèutica sòlida com ara comprimit.
- 6.- En la formulació de medicaments en formes farmacèutiques sòlides amb fàrmacs sensibles a la humitat, no és necessari treballar exclusivament amb excipients amb baix contingut d'humitat.
- 7.- En la formulació de medicaments en formes farmacèutiques sòlides amb fàrmacs sensibles a la humitat, cal tenir en compte de forma conjunta tant el contingut en humitat com l'activitat de l'aigua dels excipients diluents a utilitzar, per tal de garantir l'estabilitat del fàrmac.
- 8.- L'activitat de l'aigua pot influir en l'estabilitat química de formes farmacèutiques sòlides, ja sigui individualment o conjuntament amb altres factors, com ara el contingut d'humitat.
- 9.- L'activitat de l'aigua és un paràmetre que cal tenir en compte en els estudis d'estabilitat química de formes farmacèutiques sòlides i en el seu control de qualitat.



8. BIBLIOGRAFIA

1. Feria M. Fármacos analgésicos-antitérmicos y antiinflamatorios no esteroideos. Antiartríticos. En Flórez J, director. Farmacología humana. 3ª edición. Barcelona: MASSON SA; 1997. P. 355-387.
2. Rang HP, Dale MM, Rotter, Flower RJ. Farmacología. 6ª edición. Barcelona: Elsevier España SL; 2008. P. 226-247.
3. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, editors. Goodman&Gilman Las bases farmacológicas de la terapéutica. 11ª edición. Colombia: McGraw-Hill Interamericana; 2007. P. 687-693.
4. Aspirin Foundation. La asombrosa historia de la aspirina. Londres: Aspirin Foundation; 1981.
5. Esteva de Sagrera J. Historia de la farmacia. Los medicamentos, la riqueza y el bienestar. Barcelona: MASSON SA; 2005.
6. Carmona i Cornet AM. Farmàcia i medicament. Història, deontologia i bioètica. Barcelona: Librería Estudio; 2010.
7. Avendaño C. Introducción a la Química Farmacéutica. 2ª edición. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2001.
8. The Merck Index. An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 13th edition. Whitehouse Station NJ (USA): Merck&Co Inc; 2001: 856-857.
9. Catalysis: The pH-Rate Dependence of the Hydrolysis of Aspirin (citad 27 d'abril de 2015). Disponible des de:
<http://web.uvic.ca/~pmarrs/chem463/463e35aspirinhydrolysis.pdf>.
10. Stability Studies of Lysine Acetylsalicylate (Aspirin Derivative): Mechanisms of Hydrolysis (citad 27 d'abril de 2015). Disponible des de:
http://file.scirp.org/Html/1-1230015_19157.htm
11. European Pharmacopoeia 7.1. Strasbourg: Council of Europe; 2013. Ph Eur Monographs: 2.9.39.
12. The United States Pharmacopeia (USP37). 37st revision. Rockville, MD (USA): The United States Pharmacopeial Convention Inc; 2014. USP Monographs: <1112>.



13. Medición de la actividad del agua (citad el 3 de març de 2015). Disponible des de: http://www.iberfluid.com/consierge/docs/1458_articles_786_Actividad%20del%20agua.pdf
14. Knowledge Revolution: Isotherm Program (citad el 3 de març de 2015). Disponible des de: <http://www.knowledgerevolution.com.au/Isotherm%20BETGAB.htm>
15. Maltini E, Torreggiani D, Venir E, Bertolo G. Water activity and the preservation of plant foods. *Food Chemistry*. 2003; 82: 79-86.
16. Mathlouthi M. Water content, water activity, water structure and the stability of foodstuffs. *Food Control*. 2001; 12: 409-417.
17. Rahman MS. Food stability beyond water activity and glass transition: Macro-micro region concept in the state diagram. In *J of Food Properties*. 2009; 12: 726-740.
18. Lavelli V, Zanoni B, Zaniboni A. Effect of wáter activity on carotenoid degradation in dehydrated carrots. *Food Chemistry*. 2007; 104: 1705-1711.
19. Maroulis ZB, Tsami E, Marinos-Kouris D. Application of the GAB model to the moisture sorption isotherms for dried fruits. *J of Food Eng*. 1988; 7 (1): 63-78.
20. Pérez Lozano P, Suñé Negre JM, Miñarro M, Roig M, Fuster R, García Montoya E, Hernández C, Ruhí R, Ticó JR. A new expert system (SeDeM Diagram) for control batch powder formulation and preformulation drug products. *Eur J Pharm & Biopharm*, 2006, 64: 351-359.
21. Suñé Negre JM, Pérez Lozano P, Miñarro M, Roig M, Fuster R, Hernández C, Ruhí R, García Montoya E, Ticó JR. Application of the SeDeM Diagram and a new mathematical equation in the design of direct compression tablet formulation. *Eur J Pharm & Biopharm*, 2008, 69: 1029-1039. Index d'impacte (2008): 2,611.
22. Aguilar J, García-Montoya E, Pérez-Lozano P, Suñé-Negre JM, Miñarro M, Ticó JR. The use of the SeDeM Diagram expert system to determine the suitability of diluents-disintegrants for direct compression and their use in formulation of ODT. *Eur J Pharm & Biopharm*, 2009; 73: 414-423.



- 23.- García Montoya E, Suñé Negre JM, Pérez Lozano P, Miñarro Carmona M, Tico Grau JR. Metodología de preformulación galénica para la caracterización de sustancias en relación a su viabilidad para la compresión: Diagrama SeDeM. *Farmespaña Industrial*, 2010; enero/febrero: 58-62.
24. Suñé Negre JM, Pérez Lozano P, Roig M, Fuster R, Hernández C, Ruhí R, García Montoya E, Miñarro M, Tico JR. Optimization of parameters of the SeDeM Diagram Expert System: Hausner index (IH) and relative humidity (%RH). *Eur J Pharm & Biopharm*, 2011, 79: 464-472.
25. Aguilar Díaz JE, García Montoya E, Suñé Negre JM, Pérez Lozano P, Miñarro M, Tico JR. Predicting orally disintegrating tablets formulation of ibuprofen tablets: An application of the new SeDeM-ODT expert system. *Eur J Pharm & Biopharm*, 2012, 80: 638-648.
26. Aguilar Díaz JE, García Montoya E, Pérez Lozano P, Suñé Negre JM, Miñarro M, Tico JR. SeDeM expert system a new innovator tool to develop pharmaceutical forms. *Drug Dev Ind Pharm*, 2014, 40 (2): 222-236.
27. Suñé Arbussà JM. *Apuntes de Farmacia Galénica I*. 2ª edició. Granada. Gráficas Sur SA, 1967: 304,305.
28. García Sánchez MJ, Santos Buelga D. *Formas sólidas orales*. En Vila Jato JL. *Tecnología farmacéutica: Formas farmacéuticas*. Madrid. Editorial Síntesis SA, 1997; II: 105-107.
29. Jiménez-Castellanos Ballesteros MR, Muñoz Ruiz A. *Formas farmacéuticas sólidas de administración oral: comprimidos*. En Faulí i Trillo C. *Tratado de Farmacia Galénica*. Primera edició. Madrid. Luzán 5, S.A. de Ediciones, 1993: 529-531.
30. Alderborn G. Comprimidos y compactación. En Aulton ME. *Farmacia. La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas*. Madrid. Elsevier España SA, 2004: 397-440.
31. Córdoba Díaz M. Comprimidos. En Lozano MC, Córdoba D, Córdoba M. *Manual de Tecnología Farmacéutica*. Barcelona. Elsevier España SA, 2012: 293-309.
32. Airaksinen S et al. Role of Water in the Physical Stability of Solid Dosage Formulations. *J Pharm Sci*, 2005; 94 (10): 2147-2165).

