

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA

Departamento de Tecnología Farmacéutica



**ESTUDIO DE ESTABILIDAD AL ESTADO SÓLIDO DEL
CLAVULANATO POTÁSICO Y SU COMBINACIÓN CON
AMOXICILIANA TRIHIDRATO**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

María Consuelo Montejo Rubio

Bajo la dirección de la Doctora:

Irene Teresa Molina Martínez

Madrid, 2003

ISBN: 84-669-2053-6

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA

DEPARTAMENTO DE FARMACIA Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA



**ESTUDIO DE ESTABILIDAD AL ESTADO SÓLIDO
DEL CLAVULANATO POTÁSICO Y SU
COMBINACIÓN CON AMOXICILINA TRIHIDRATO**

TESIS DOCTORAL

MARÍA CONSUELO MONTEJO RUBIO

MADRID 2003



DEPARTAMENTO DE FARMACIA Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

FACULTAD DE FARMACIA

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

**ESTUDIO DE ESTABILIDAD AL ESTADO SÓLIDO
DEL CLAVULANATO POTÁSICO Y SU
COMBINACIÓN CON AMOXICILINA TRIHIDRATO**

Memoria presentada para optar al grado de Doctor por:

María Consuelo Montejo Rubio

Madrid 2003

DEPARTAMENTO DE FARMACIA Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

FACULTAD DE FARMACIA

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

D^a Irene T. Molina Martínez, Profesora Titular del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Universidad Complutense de Madrid

CERTIFICA:

Que la memoria para optar al grado de Doctor en Farmacia realizada por D^a María Consuelo Montejo Rubio, licenciada en Farmacia, cuyo título es:

**ESTUDIO DE ESTABILIDAD AL ESTADO SÓLIDO DEL CLAVULANATO
POTÁSICO Y SU COMBINACIÓN CON AMOXICILINA TRIHIDRATO**

Ha sido desarrollada bajo su dirección y reúne todos los requisitos necesarios para su juicio y calificación.

Madrid, a 20 de Junio de 2003

Fdo: Irene T. Molina Martínez

Quisiera expresar mi agradecimiento:

Al doctor D. José Luis Lastres García que, como director del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, ha facilitado la realización de la presente Memoria.

A la doctora Dña. Irene Teresa Molina Martínez por ofrecerme generosamente sus conocimientos y su tiempo, a la que admiro por su calidad científica y por su gran calidad humana y, que además de ser la directora de esta Memoria me ha dado el apoyo de su amistad.

Al doctor D. Rafael Cadórniga Carro, mi cariñoso recuerdo y agradecimiento.

A las profesoras Pilar Pastoriza, Rocío Herrero, Sofía Negro, Emilia Barcia, Anabel Torres y Amalia Rodríguez, por el cariño y el apoyo que siempre me han mostrado.

A la profesora Ana Fernández, por su generosidad, su ayuda y apoyo y por el gran regalo que es su amistad.

A mis compañeros, Jaime Bernabéu, por su amistad y entusiasmo, Verónica Ruz, por su cariño y simpatía, Javier Alonso, por su comprensión y buen humor, Carolina, Manuela, Loreto, Cristina, Consuelo y Concha, a todos ellos gracias por su compañerismo y por hacer más llevadero el trabajo.

A los profesores Manuel Guzmán y Jesús Molpeceres por su inestimable ayuda.

Al doctor D. Luis Fernando Alguacil, director del Departamento de Farmacología, Tecnología y Desarrollo Farmacéutico de la Universidad San Pablo-CEU, por su inestimable apoyo y por las facilidades que me ha dado para la realización de esta Memoria.

A mis compañeros de la Sección de Farmacología, Manuel, Mina, Carmen, Antonio, Felix, Mariano, Lidia y Elisa, por su compañerismo, su apoyo y su amistad.

A mis compañeros de la Sección de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Luis Alberto, Fernando, Carmen, Nuria, Beatriz, Candi,

Sonia, Mercedes, Luis Miguel y Leo, por su amistad y por los ánimos que me han dado para finalizar esta tesis.

A mis padres Alejandra y Boni, a mis hermanos Javier, Juan Carlos y Marisa, a mi sobrina Sara, por todo el cariño que me dan y por su incondicional apoyo. También quiero agradecer a Juan Carlos la ayuda que me prestó como voluntario en la tesina y que por un olvido no agradecí en su momento; sirvan estas líneas para subsanar aquel error.

A todas aquellas personas que de forma directa o indirecta han contribuido a la realización de esta tesis.

A todo el Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica.

Gracias

*A mis padres,
A mi familia,
Por su cariño y por la fuerza que me
transmiten.*

ABREVIATURAS

A	Anchura	HR	Humedad relativa
A.S.	Altamente significativo	K₀^{AMOXI}	Constante de velocidad de degradación de la amoxicilina
AMOXI	Amoxicilina trihidrato	K₀^{CLAV}	Constante de velocidad de degradación del clavulanato potásico
C	Concentración	L	Longitud
CLAV	Clavulanato potásico	LC	Límite de cuantificación
CLAV-Avicel	Clavulanato potásico-Avicel PH-112	m	Pendiente
CLAV-SYL	Clavulanato potásico-Syloid AL-1	n	Eficacia de columna
CLX	Clavulanato potásico-Amoxicilina trihidrato (Clavumox)	N.S.	No significativo
CLX-Avicel	Clavumox-Avicel PH-112	p	Probabilidad asociada
CLX-SYL	Clavumox-Syloid AL-1	R	Factor de resolución
COMP-R	Comprimidos recubiertos de Clavulanato potásico-Amoxicilina trihidrato	r²	Coefficiente de determinación
COMP-S	Comprimidos sin recubrir de Clavulanato potásico-Amoxicilina trihidrato	RFE	Real Farmacopea Española
CV	Coefficiente de Variación	RMN	Resonancia magnética nuclear
EMEA	Agencia Europea del Medicamento	S.	Significativo
FDA	Food and Drug Administration	T	Factor de cola
H_{max}	Altura máxima	t_{90%}	Tiempo al que la degradación no supera el 10%
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución	Tg	Temperatura de transición vítrea
		USP 26	United State Pharmacopeia 26
		V_{pris}	Volumen prismático
		V_{res}	Varianza residual
		W_m	Cantidad de agua adsorbida en monocapa completa sobre la superficie de producto
		Z	Variable categórica ficticia

1. INTRODUCCIÓN	1
2. ANTECEDENTES	3
2.1. ACIDO CLAVULANICO	4
2.2. AMOXICILINA TRIHIDRATO	12
2.3. ESTUDIOS DE ESTABILIDAD	17
2.3.1. Estabilidad de fármacos al estado sólido.....	17
2.3.2. Influencia de excipientes en la estabilidad de medicamentos.....	19
2.3.3. Influencia de la humedad en la estabilidad de medicamentos al estado sólido	21
2.3.3.1. Mecanismos de interacción agua-sólido.....	23
2.3.3.2. Influencia de la humedad en las propiedades físicas de sólidos pulverulentos.....	26
2.3.3.3. Influencia de la humedad en las propiedades físicas de comprimidos.....	27
2.3.3.4. Influencia de la humedad relativa ambiental sobre la estabilidad física y biofarmacéutica de los comprimidos.....	28
2.3.4. Métodos de estudio para la evaluación de la estabilidad al estado sólido.....	30
3. OBJETIVO Y PLANTEAMIENTO	35
4. MATERIALES Y METODOS	37
4.1. VALORACIÓN DE AMOXICILINA Y CLAVULÁNICO POR HPLC	37
4.1.1. Aparatos y reactivos.....	37
4.1.2. Condiciones cromatográficas.....	38
4.1.3. Preparación de las soluciones a inyectar.....	38
4.1.4. Validación del método analítico.....	39
4.1.5. Comprobación de la idoneidad del sistema.....	40
4.2. DETERMINACIÓN DE AGUA POR EL MÉTODO DE KARL-FISCHER	40
4.2.1. Aparatos y reactivos.....	40
4.2.2. Condiciones de trabajo.....	41
4.3. DESARROLLO DE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD	41
4.3.1. Productos y formulaciones ensayadas.....	41
4.3.2. Aparatos y reactivos.....	43
4.3.3. Condiciones de trabajo.....	44
4.3.3.1. Estudios preliminares.....	44
4.3.3.2. Estudios definitivos.....	46
4.3.4. Tratamiento de datos.....	47
4.3.4.1. Velocidad de captación de agua.....	47
4.3.4.2. Cinéticas de degradación.....	49
4.4. ENSAYOS DE VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN	49
4.4.1. Aparatos y Reactivos.....	49
4.4.2. Condiciones experimentales.....	50
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	51
5.1. VALIDACIÓN DE LA TÉCNICA ANALÍTICA E IDONEIDAD DEL SISTEMA	51
5.2. CARACTERIZACIÓN DE LOS EXCIPIENTES INCLUIDOS EN LAS MEZCLAS BINARIAS	57
5.2.1. Estudios con avicel PH-112.....	57

5.2.2. Estudios con syloid AL-1.....	65
5.3. ESTUDIOS CON AMOXICILINA TRIHIDRATO.....	72
5.4. ESTUDIOS CON CLAVULANATO POTÁSICO.....	75
5.5. ESTUDIOS CON CLAVUMOX.....	78
5.5.1. Análisis de la estabilidad del clavulanato potásico a 25°C, en mezcla binaria con amoxicilina trihidrato (clavumox).....	78
5.5.2. Análisis de la estabilidad del clavulanato potásico a 40°C, en mezcla binaria con amoxicilina trihidrato (clavumox).....	87
5.5.3. Análisis de la estabilidad de la amoxicilina trihidrato en mezcla binaria con clavulanato potásico (clavumox).....	96
5.6. ESTUDIOS REALIZADOS CON MEZCLAS QUE CONTIENEN SYLOID AL-1.....	102
5.6.1. Estudios correspondientes a la mezcla binaria de clavulanato potásico con syloid AL-1.....	102
5.6.1.1. Análisis de la estabilidad del clavulanato potásico a 25°C, en mezcla binaria con syloid AL-1 (CLAV-SYL).....	102
5.6.1.2. Análisis de la estabilidad del clavulanato potásico a 40°C, en mezcla binaria con syloid AL-1 (CLAV-SYL).....	110
5.6.2. Estudios correspondientes a la mezcla terciaria de clavulanato potásico, amoxicilina trihidrato y syloid AL-1 (CLX-SYL).....	117
5.6.2.1. Análisis de la estabilidad del clavulanato potásico a 25°C, en mezcla terciaria con amoxicilina trihidrato y syloid AL-1 (CLX-SYL).....	117
5.6.2.2. Análisis de la estabilidad del clavulanato potásico a 40°C, en mezcla terciaria con amoxicilina trihidrato y syloid AL-1 (CLX-SYL).....	124
5.6.2.3. Análisis de la estabilidad de la amoxicilina trihidrato en mezcla terciaria con clavulanato potásico y syloid AL-1 (CLX-SYL).....	131
5.6.3. Efecto del syloid AL-1 en la estabilidad de los principios activos.....	135
5.7. ESTUDIOS REALIZADOS CON MEZCLAS QUE CONTIENEN AVICEL PH-112.....	141
5.7.1. Ensayos correspondientes a la mezcla binaria de clavulanato potásico con avicel PH-112...	141
5.7.1.1. Análisis de la estabilidad del clavulanato potásico a 25°C, en mezcla binaria con avicel PH-112 (CLAV-Avicel).....	141
5.7.1.2. Análisis de la estabilidad del clavulanato potásico a 40°C, en mezcla binaria con avicel PH-112 (CLAV-Avicel).....	148
5.7.2. Ensayos correspondientes a la mezcla terciaria de clavulanato potásico, amoxicilina trihidrato y avicel PH-112 (CLX-Avicel).....	155
5.7.2.1. Análisis de la estabilidad del clavulanato potásico a 25°C, en mezcla terciaria con amoxicilina trihidrato y avicel PH-112 (CLX-Avicel).....	155
5.7.2.2. Análisis de la estabilidad del clavulanato potásico a 40°C, en mezcla terciaria con amoxicilina trihidrato y avicel PH-112 (CLX-Avicel).....	162
5.7.2.3. Análisis de la estabilidad de la amoxicilina trihidrato en mezcla terciaria con clavulanato potásico y avicel PH-112 (CLX-Avicel).....	169
5.7.3. Efecto del avicel PH-112 en la estabilidad de los principios activos.....	173
5.8. ESTUDIOS REALIZADOS CON COMPRIMIDOS DE CLAVUMOX.....	178
5.8.1. Ensayos correspondientes a los comprimidos sin recubrimiento (COMP-S).....	178
5.8.1.1. Análisis de la estabilidad física de los comprimidos sin recubrimiento (COMP-S)....	178
5.8.1.2. Análisis de la estabilidad química del clavulanato potásico en los COMP-S a 25°C....	193
5.8.1.3. Análisis de la estabilidad química del clavulanato potásico en los COMP-S a 40°C....	201
5.8.1.4. Análisis de la estabilidad química de la amoxicilina trihidrato en los comprimidos de clavumox sin recubrimiento (COMP-S).....	210
5.8.2. Ensayos correspondientes a los comprimidos recubiertos (COMP-R).....	216
5.8.2.1. Análisis de la estabilidad física de los comprimidos con recubrimiento pelicular (COMP-R).....	216
5.8.2.2. Análisis de la estabilidad química del clavulanato potásico en los COMP-R a 25°C...	225
5.8.2.3. Análisis de la estabilidad química del clavulanato potásico en los COMP-R a 40°C...	234
5.8.2.4. Análisis de la estabilidad de la amoxicilina trihidrato en los comprimidos de clavumox con recubrimiento pelicular (COMP-R).....	242

6. CONCLUSIONES.....	249
7. BIBLIOGRAFÍA.....	253
8. APÉNDICE.....	267

INTRODUCCIÓN

1.- INTRODUCCIÓN

Los estudios de estabilidad al estado sólido resultan imprescindibles para establecer el periodo de validez de aquellas especialidades que contienen formulaciones sólidas. Este tipo de ensayos se realizan sobre el producto final e incluyen tanto el control de las alteraciones químicas que sufre el principio activo como los cambios de naturaleza física o modificaciones de los parámetros galénicos que, a su vez, pueden incidir en el comportamiento de cesión del medicamento. Desde el punto de vista legal, estos estudios se deben incluir en el expediente de registro de la especialidad como ensayos de estabilidad formales sobre producto terminado y requieren un planteamiento determinado.

Además de los estudios en fase sólida ya comentados, resultan interesantes aquellos que se realizan en situaciones intermedias de manipulación, ya que permiten valorar la influencia de variables de formulación y proceso de fabricación en la estabilidad de la preparación farmacéutica. Sin embargo, el planteamiento y desarrollo de estos estudios se realizan con menor frecuencia que en aquellos casos en los que el fármaco se encuentra en disolución debido, en gran medida, a las dificultades que presentan. De hecho, se trata de procesos complejos que transcurren con extrema lentitud y que se ven afectados por posibles interacciones entre los componentes, lo que dificulta el conocimiento de los mecanismos implicados y el establecimiento de modelos teóricos generales. Estos estudios se orientan hacia la determinación de los factores medioambientales que afectan a la estabilidad del principio activo.

Un principio activo que presenta una elevada inestabilidad al estado sólido es el ácido clavulánico, no existiendo en la bibliografía suficientes datos sobre su comportamiento a este respecto. De esta forma, se requieren condiciones extremas durante su manipulación si se quiere asegurar su estabilidad.

La efectividad del ácido clavulánico se manifiesta en asociación con otros antibióticos, mejorando su espectro de actividad. Resulta clásica la combinación con la amoxicilina trihidrato en diferentes formulaciones de administración oral. Aunque la estabilidad de esta última ha sido ampliamente estudiada, tampoco existen datos referentes acerca de su combinación con el ácido clavulánico, ni sobre la posible interacción entre ambos componentes.

En esta memoria se pretende realizar el estudio de la estabilidad en fase sólida del ácido clavulánico y de su combinación con la amoxicilina en mezclas físicas con excipientes de utilización habitual y en preparaciones sólidas orales. Se trata, por tanto, de establecer la importancia que presentan las condiciones ambientales de humedad y temperatura durante la manipulación de estos productos en los procesos degradativos de estos principios activos.

ANTECEDENTES

2. – ANTECEDENTES

Algunos microorganismos son resistentes a la acción de las penicilinas y cefalosporinas gracias a la secreción de enzimas betalactamasas, propias de la pared bacteriana, que hidrolizan el anillo betalactámico e impiden su actividad antibiótica.

La primera betalactamasa fue aislada de cepas de estafilococo y presentaba su acción preferentemente sobre las penicilinas. En los bacilos gramnegativos (concretamente en enterobacteriáceas) se pueden encontrar diversas enzimas, unas cromosoma-dependientes (clase I, II y IV de la clasificación de Richmond y Sykes, 1973), y otras plásmido-dependientes, de las que interesan de manera especial los tipos TEM y OXA.

Los genes inductores de las enzimas cromosoma-dependientes sólo se propagan por herencia vertical por lo que su difusión es limitada. Las enzimas plásmido-dependientes pueden difundir además horizontalmente (difusión epidémica) dentro de la especie, numerosos plásmidos pueden pasar a especies afines e incluso, algunos, a especies taxonómicamente alejadas.

La destrucción del antibiótico provocada por las betalactamasas ha sido una preocupación creciente en la investigación médica, buscando como recurso terapéutico, ciertos derivados capaces de inhibir las betalactamasas.

La asociación de un antibiótico betalactámico con un inhibidor de betalactamasas, permite que dicho antibiótico sea activo sobre cepas

formadoras de estas enzimas. Se trata de una forma especial de sinergia en la que el inhibidor inactiva la acción enzimática específica del microorganismo sobre el antibiótico betalactámico y éste puede ejercer su acción antibacteriana.

La característica ideal de un inhibidor sería la de poseer un espectro de actividad muy amplio contra distintas betalactamasas producidas por bacterias grampositivas y gramnegativas. Son también de interés otras características como la compatibilidad físico-química con el antibiótico, similar perfil farmacocinético, limitadas reacciones adversas y mínimo efecto tóxico aditivo con el antibiótico.

La combinación del antibiótico amoxicilina y del inhibidor de betalactamasas, ácido clavulánico, se ha mostrado eficaz sobre cepas productoras de betalactamasas plásmido-dependientes de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella* spp. y *Proteus mirabilis*.

2.1. – ÁCIDO CLAVULÁNICO

El ácido clavulánico es un inhibidor de betalactamasas obtenido a partir del *Streptomyces clavuligerus*. Químicamente es el ácido 2- (2R,5R)-3- (β-hidroxietilideno)-7- oxo-4-oxa-1 azabicyclo-[3.2.0] heptano-2-carboxílico.

Tiene estructura bicíclica, siendo uno de los núcleos un anillo betalactámico y el otro una oxazolidina de 5 miembros (Figura 2.1). Difiere de las penicilinas y cefalosporinas en que tiene oxígeno en lugar de azufre, no tiene cadena lateral (aminoacídica) a nivel del carbono 6, y tiene un sustituyente característico a nivel de carbono 3, el grupo β-hidroxietilideno.

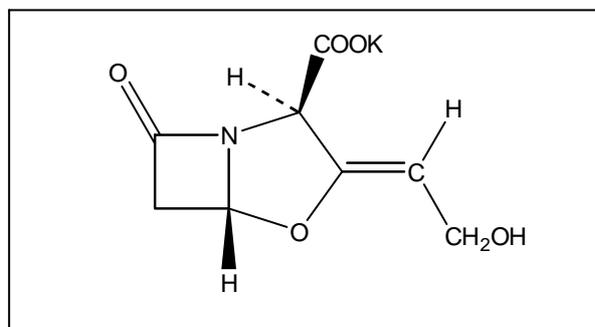


Figura 2.1. –Fórmula estructural del clavulanato potásico.

Propiedades Físico-Químicas

El ácido clavulánico se maneja, habitualmente, como clavulanato potásico, de forma que 1,19 g de clavulanato potásico equivalen a 1 g de ácido clavulánico¹.

El clavulanato potásico es un polvo cristalino, blanco o casi blanco, higroscópico, fácilmente soluble en agua, poco soluble en alcohol, muy poco soluble en acetona. Presenta un peso molecular² de 199,16. Su contenido en agua³ no debe ser superior al 0,5 %. Una solución de clavulanato potásico en agua al 1% presenta un pH entre 5,5 y 8,0.

Estabilidad

El ácido clavulánico es bastante inestable en medio acuoso; el valor de pH de máxima estabilidad se sitúa entre 6,0 y 6,3.

La degradación del clavulanato potásico en soluciones acuosas débilmente alcalinas^{4,5} conduce a la formación de los siguientes compuestos derivados de la pirazina (Figura 2.2):

2,5-bis-(2-hidroxietyl) pirazina (I)

3-metil-2,5-bis-(2-hidroxietyl) pirazina (II)

3-(2-carboxietyl)-2,5-bis-(2-hidroxietyl) pirazina (III)

3-etil-2,5-bis-(2-hidroxietyl) pirazina (IV)

En el proceso de degradación se forma un producto intermedio, 4-amino-3-oxobutanol (IX). Las reacciones que originan estos productos dependen de la temperatura, incidiendo en la proporción final de los diferentes compuestos obtenidos.

La degradación del ácido clavulánico en metanol⁶ fue investigada por Haginaka y colaboradores. El clavulanato potásico se degrada en metanol y

¹ Parfitt K, ed. Clavulanic acid. In: Martindale. The complete drug reference. 32th ed. Pharmaceutical Press; 1999: 190.

² The Merck Index. Clavulanic acid. 30th edition. Merck & Co., Inc.; 2001: 408.

³ Real Farmacopea Española 2^a edición (Farmacopea Europea 4^a edición). Clavulanato potásico. Ministerio de Sanidad y Consumo 2002; (1140): 1044-46.

⁴ Haginaka J, Yasuda H, Uno T, Nakagawa T. Degradation of Clavulanic Acid in Aqueous Alkaline Solution: Isolation and Structural Investigation of Degradation Products. Chem Pharm Bull 1985; 33 (1): 218-24.

⁵ Haginaka J, Yasuda H, Uno T, Nakagawa T. Degradation of Clavulanic Acid in Aqueous Alkaline Solution. Chem Pharm Bull 1983; 31: 1812-13.

⁶ Haginaka J, Yasuda H, Uno T, Nakagawa T. Alkaline Degradation of Clavulanic Acid and High Performance Liquid Chromatographic Determination by Post-Column Alkaline Degradation. Chem Pharm Bull 1983; 31 (12): 4436-47.

en metanol saturado de sosa (NaOH) a metil-3-(4-hidroxi-2-oxo-butylimino)-propionato que se interconvierte en su forma protonada (compuesto VII, Figura 2.2).

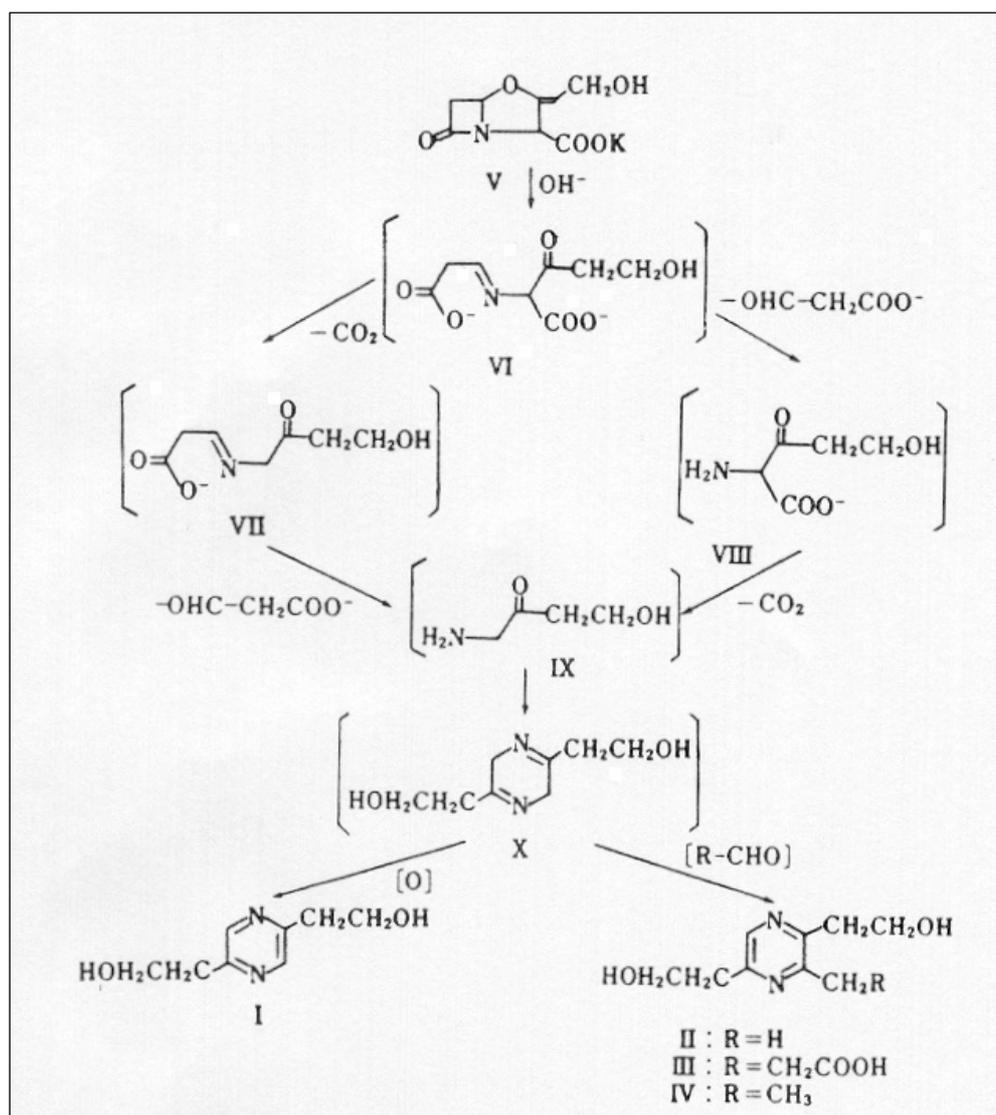


Figura 2.2. –Mecanismos de formación de derivados de pirazina a partir del clavulanato potásico.

Finn y colaboradores estudiaron la hidrólisis del ácido clavulánico⁷ en soluciones ácidas, alcalinas y neutras. La hidrólisis del ácido clavulánico en ClH diluido conduce a la obtención de la aminocetona hidrocloreto

⁷ Finn MJ, Harris MA, Hunt E, Zomaya I. Studies on the Hydrolysis of Clavulanic Acid. J Chem Soc Perkin Trans 1984; 1.

como producto mayoritario. La hidrólisis del clavulanato potásico con hidróxido potásico y la hidrólisis en agua, producen aminocetona y pirazinas. También se sugiere que durante la reacción de hidrólisis se produce acetaldehído.

Con la finalidad de obtener análogos^{8,9} del ácido clavulánico con actividad como inhibidores de las β -lactamasas, se desarrolló un método de decarboxilación del ácido clavulánico y de su 9-metil éter catalizado por acetato de mercurio, consiguiéndose aislar varios productos con actividad inhibidora anti β -lactamasa capaces de sinergizar la actividad antibacteriana de la ampicilina frente a determinadas bacterias productoras de β -lactamasa.

También se ha estudiado la química de los ésteres¹⁰ del ácido clavulánico bajo condiciones ácidas, básicas y neutras con el fin de desarrollar transformaciones sencillas de los ésteres del ácido clavulánico a nuevos derivados con actividad biológica. De esta forma se han obtenido a partir del bencilclavulanato, derivados éter y tioéter mediante reacciones de catalización ácida.

Los ésteres carboxílicos¹¹ de ácido clavulánico se pueden degradar por ozonólisis dando la lactona bicíclica. Los ésteres del ácido clavulánico también reaccionan con aminas secundarias, como la dibenzilamina, en metanol obteniéndose los correspondientes trans-aminocrilatos.

Acción Farmacológica

El ácido clavulánico posee una discreta acción antibacteriana cuyo espectro incluye a bacterias grampositivas y gramnegativas.

Es un inhibidor potente e irreversible de las betalactamasas de bacterias grampositivas y dentro de las gramnegativas¹² actúa sobre las betalactamasas cromosoma-dependientes de las clases I, II y IV, y sobre las plásmido-dependientes de los tipos TEM y OXA.

⁸ Hunt E. Decarboxylation of clavulanic acid and its 9-methyl ether. J Chem Res 1981; (s) 3: 64.

⁹ Brooks G, Hunt E. Oxidative decarboxylation of clavulanic acid and its 9-methyl ether. J Chem Soc Perkin Trans 1983; 1: 2513-18.

¹⁰ Brown AG, Howarth TT, Ponsford RJ. The chemistry of clavulanic acid: some reactions of esters under neutral, acidic and basic conditions. Tetrahedron Letters 1983; 24 (26): 2693-96.

¹¹ Stirling S, Elson SW. Studies on the biosynthesis of clavulanic acid. Chemical degradations of C¹⁴-labelled clavulanic acid. J Antibiotic 1979; 32 (11) : 1125-29.

¹² Roy C, Segura C, Tirado M, Fuster C, Foz A. Actividad del preparado BRL 25.000 (amoxicilina + ácido clavulánico) frente a enterobacteriáceas formadoras de betalactamasa. Estudios in vitro. Medicina Clínica 1982; 78: 189-95.

El ácido clavulánico es capaz de proteger, de forma significativa, a la amoxicilina¹³ de la degradación por β -lactamasas^{14,15}. Así se ha demostrado en estudios de estabilidad de amoxicilina realizados a bajas concentraciones de ácido clavulánico en contacto con altas concentraciones de β -lactamasas libres. La capacidad protectora del ácido clavulánico frente a β -lactamasas estafilocócicas y de tipo TEM-1 se muestran en las Figuras 2.3 y 2.4 respectivamente, en las que se aprecia como la β -lactamasa estafilocócica es rápidamente inhibida, mientras la inactivación completa de la enzima tipo TEM-1 transcurre a mayor lentitud.

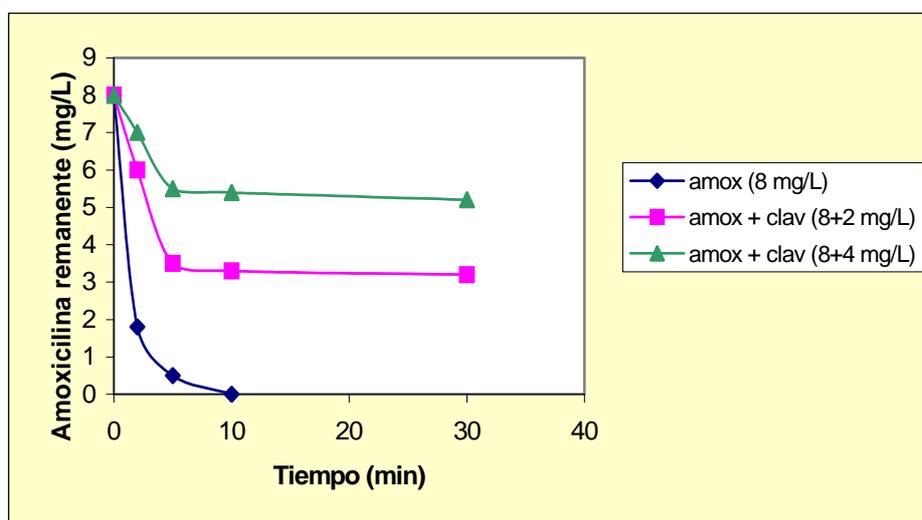


Figura 2.3. –Efecto de la β -lactamasa estafilocócica en la amoxicilina (8 mg/L) y en la asociación amoxicilina-ácido clavulánico (8:2 mg/L y 8:4 mg/L).

¹³ Reading C, Farmer T, Cole M. The β -lactamase stability of amoxycillin with the β -lactamase inhibitor, clavulanic acid. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1983; 11: 27-32.

¹⁴ Payne DJ. Comparative activities of clavulanic acid, sulbactam and tazobactam against clinically important β -lactamasas. *Antimicrob. Agents Chemother* 1994; 38: 767-72.

¹⁵ Nicolas-Chanoine MH. Inhibitor-resistant β -lactamasas. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40: 1-3.

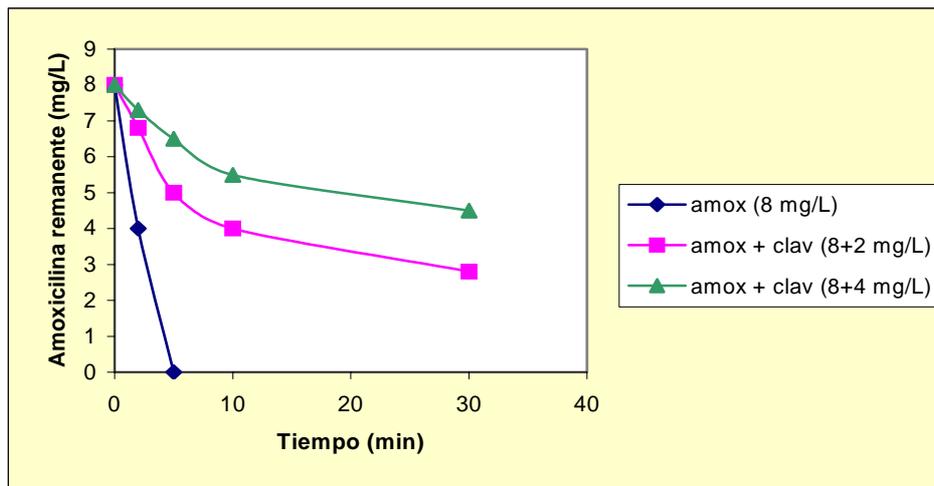


Figura 2.4. –Efecto de la β -lactamasa TEM-1 en la amoxicilina (8 mg/L) y en la asociación amoxicilina-ácido clavulánico (8:2 mg/L y 8:4 mg/L).

En la Tabla 2.1 se recogen datos sobre la protección de la amoxicilina por el ácido clavulánico de la degradación por β -lactamasas plásmido- dependientes, y en la Tabla 2.2 por β -lactamasas cromosoma-dependientes y β -lactamasa estafilocócica.

Cepa de E. coli productora de β -lactamasa	Tipo de β -lactamasa	Concentración de la enzima en la mezcla (unidades)	Amoxicilina (8 mg/L)	Amoxicilina + Acido clavulánico (8+4 mg/L)	Amoxicilina + Acido clavulánico (8+2 mg/L)
			% Amoxicilina remanente a los 30 minutos	% Amoxicilina remanente a los 30 minutos	% Amoxicilina remanente a los 30 minutos
JT-4 (R+)	TEM-1	0.5	< 2.5	54	28
K 12 (RP1)	TEM-2	0.33	< 2.5	48	23
K 12 J53/2 (pR1010)	SHV-1	2.5	< 2.5	79	62
K 12 (RGN 238)	OXA-1	1.6	< 2.5	44	43
K 12 (R1818)	OXA-2	0.8	< 2.5	68	45
K 12 (R57b)	OXA-3	1.6	< 2.5	56	38
K 12 E5/2(RPL11)	PSE-1	1.25	< 2.5	48	24
K 12 E5/2(R151)	PSE-2	0.3	< 2.5	79	69
K 12 E5/2(Rms149)	PSE-3	2.5	< 2.5	85	85
K 12 E5/2(pMG19)	PSE-4	1.25	< 2.5	48	28

Tabla 2.1. –Protección de la amoxicilina por el ácido clavulánico frente a la degradación por β -lactamasas plásmido-dependientes.

Origen de la β -lactamasa	Concentración de la enzima en la mezcla (unidades)	Amoxicilina (8 mg/L)	Amoxicilina + Acido clavulánico (8+4 mg/L)	Amoxicilina + Acido clavulánico (8+2 mg/L)
		% Amoxicilina remanente a los 30 minutos	% Amoxicilina remanente a los 30 minutos	% Amoxicilina remanente a los 30 minutos
Pr. mirabilis C889	2	< 2.5	44	11
K. pneumoniae ATCC 29665	5	< 2.5	67	49
K. pneumoniae E70	5	< 2.5	85	82
E. coli JT410	0.15	96	96	96
Ent. cloacae P99	0.01	100	97	96
Staph. aureus Russell	1	< 2.5	64	42

Tabla 2.2. –Protección de la amoxicilina por el ácido clavulánico frente a la degradación por β -lactamasas cromosoma-dependientes y β -lactamasa estafilocócica .

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción del ácido clavulánico es complejo y lento, y se desarrolla mediante dos procesos de inhibición simultáneos. Uno de ellos conduce a la formación de un complejo enzima inhibidor con la inactivación irreversible de la enzima y otro, a la formación de un complejo reversible que sólo retrasa el paso a la forma inactiva irreversible. En presencia de un exceso de ácido clavulánico toda la enzima es inactivada. Se precisan aproximadamente 115 moléculas de ácido clavulánico para conseguir la inactivación irreversible de una molécula de enzima.

Si se combina el ácido clavulánico con un antibiótico¹⁶ sensible a la acción de las betalactamasas (penicilina, cefalosporina de la primera generación), se obtiene una acción sinérgica eficaz frente a muchas cepas productoras de estas enzimas. La combinación de ácido clavulánico con amoxicilina es muy activa sobre cepas resistentes a la ampicilina, productoras de betalactamasas, de las especies: Staphylococcus, Shigella, Escherichia, Klebsiella, Salmonella y Proteus mirabilis, así como Bacteroides fragilis, Neisseria gonorrhoeae y Haemophilus influenzae.

¹⁶ Moellering RC. Antimicrobial synergism. An elusive concept. Journal of Infections Diseases 1979; 140: 639-41.

*Efectos adversos*¹⁷

El total de pacientes que presentan reacciones adversas en el tratamiento con ácido clavulánico se estiman en un 12% y se refieren habitualmente al aparato digestivo, como náuseas, vómitos y diarreas. Las náuseas disminuyen cuando se administra con las comidas. También pueden manifestarse reacciones de hipersensibilidad.

Farmacocinética

El ácido clavulánico tiene una farmacocinética¹⁸ muy similar a la de la amoxicilina, hecho que se ha aprovechado para la preparación de una combinación de ambas sustancias con fines clínicos.

El ácido clavulánico se absorbe bien por vía oral y parenteral (subcutánea e intramuscular). Presenta una biodisponibilidad oral entre el 65-70%. La administración de 125 mg de ácido clavulánico por vía oral a voluntarios sanos proporciona a los 60 minutos picos de 3-4 µg/ml, que apenas se modifican por la administración de alimentos.

La unión a proteínas plasmáticas es del 20 al 30%. La semivida de eliminación es de aproximadamente 1 hora, tiempo que puede ser mayor en el caso de insuficiencia renal. Entre un 40-60% de la dosis administrada se elimina de forma inalterada por excreción renal, pero también puede eliminarse por esputo y bilis. Atraviesa la placenta y tiene buena penetración en el líquido peritoneal y pleural, pero no atraviesa las meninges salvo cuando existe algún proceso inflamatorio. La excreción de ácido clavulánico no se ve afectada por la administración de probenecid¹⁹, lo que sugiere su eliminación preferente por filtración glomerular. El ácido clavulánico también se puede eliminar por hemodiálisis.

Se metaboliza en mayor medida que la amoxicilina. La administración simultánea de amoxicilina no modifica los niveles plasmáticos ni urinarios del ácido clavulánico, ni la administración de ácido clavulánico modifica los correspondientes a la amoxicilina.

¹⁷ Brogden RN, Carmine A, Heel RC, Morley PA, Speight TM, Avery GS. Amoxycillin/clavulánico acid: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetics and therapeutic use. *Drugs* 1981; 22(5): 337-62.

¹⁸ Witkowski G, Lode H, Hoffken G, Koeppel P. Pharmacokinetic studies of amoxicillin, potassium clavulanate and their combination. *European Journal of Clinical Microbiology* 1982; 1(4): 233-37.

¹⁹ Watson ID. Clinical pharmacokinetics of enzyme inhibitors in antimicrobial chemotherapy. *Clinical Pharmacokinetics* 1988; 15: 133-64.

2.2. – AMOXICILINA TRIHIDRATO

La amoxicilina trihidrato es el ácido (2S,5R,6R)-6-[(R)-2-amino-2-(4-hidroxifenil) acetamido]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo [3.2.0] heptano-2-carboxílico trihidratado (Figura 2.5).

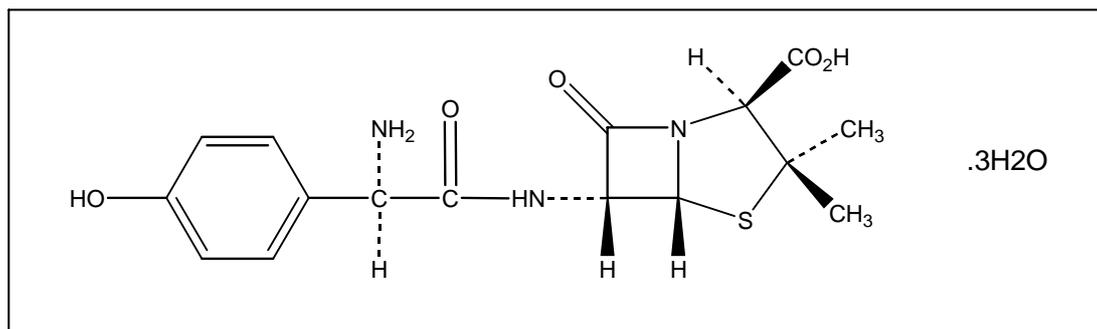


Figura 2.5. - Fórmula estructural de la amoxicilina trihidrato.

Propiedades Físico-Químicas

Es un polvo cristalino blanco o casi blanco, poco soluble en agua²⁰ y en alcohol, prácticamente insoluble en cloroformo, éter y aceites grasos. La amoxicilina trihidrato es soluble en disoluciones diluidas de ácidos y de hidróxidos alcalinos. Aproximadamente 1,15g de amoxicilina trihidrato equivale²¹ a 1g de amoxicilina, con peso molecular²² de 365,41. El contenido en agua oscila entre el 11,5% y el 14,5%. Una disolución en agua al 0,2% presenta un pH comprendido entre 3,5 y 5,5.

Estabilidad

La amoxicilina se degrada mediante un proceso de hidrólisis²³. En medio alcalino se descompone a ácido peniciloico por apertura del anillo

²⁰ Real Farmacopea Española 2ª edición (Farmacopea Europea 4ª edición). Amoxicilina trihidrato. Ministerio de Sanidad y Consumo 2002; (0260): 741-44.

²¹ Parfitt K, ed. Amoxycillin Trihydrate. In: Martindale. The complete drug reference. 32th ed. Pharmaceutical Press; 1999: 151-53.

²² The Merck Index. Amoxicillin. 30th ed. Merck & Co., Inc.; 2001: 96.

²³ Pranab K, Bhattacharyya, Cort W: Amoxycillin. In: Florey K, ed. Analytical Profiles of Drug Substances. Academic Press, New York and London; 1973 (7): 19-41.

lactámico (Figura 2.6). Posteriormente sufre descarboxilación para formar ácido peniloico.

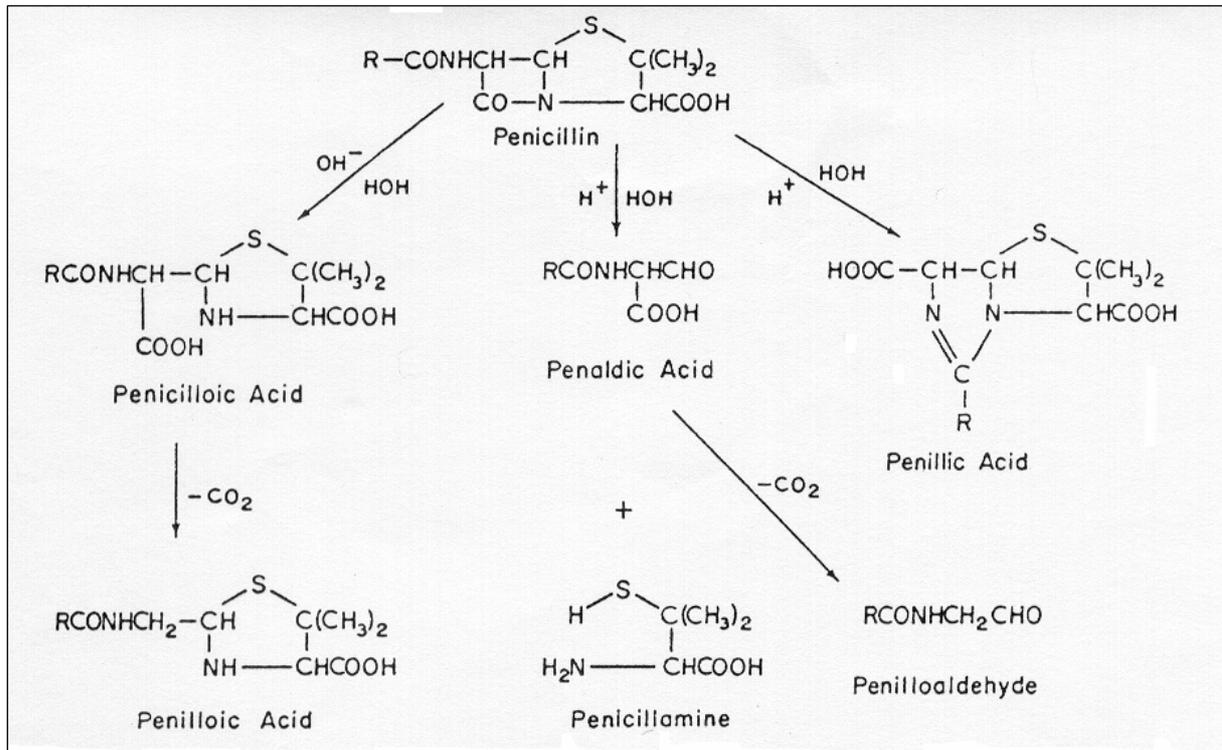


Figura 2.6. – Esquema de la degradación de las penicilinas.

En medio ácido, se hidroliza a ácido amoxicilín penicilénico. Otros productos de la hidrólisis ácida son el ácido penílico, ácido penáldico, penicilamina y peniloaldehído.

La amoxicilina en solución acuosa almacenada durante 7 días a temperatura ambiente, pierde un 50% de su actividad, mientras que a una temperatura de 4°C , prácticamente no se degrada.

La amoxicilina al estado sólido es más estable que en disolución. La estabilidad de las formas sólidas orales depende de la baja hidrosolubilidad de la molécula. Los núcleos secos de amoxicilina, cápsulas y polvos orales mantienen su actividad completa durante 5 años, aunque la fecha de caducidad normalmente es de 3 años.

Acción Farmacológica

La amoxicilina es una penicilina semisintética, sensible a la penicilasa. Tiene un amplio espectro antimicrobiano²⁴ que comprende:

- Cocos grampositivos: neumococos, estreptococos, estafilococos.
- Cocos gramnegativos: gonococos y meningococos.
- Bacilos gramnegativos: *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Proteus vulgaris*, *Bordetella pertusis*, *Shigella sonnei*.
- Bacterias anaerobias: *Listeria monocytogenes* y *Leptospiras*.

No tiene acción contra *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*, *Enterobacter* y *Proteus indol* positivo.

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción²⁵ de la amoxicilina frente a gérmenes sensibles es por interferencia en la biosíntesis de los mucopéptidos que constituyen la pared bacteriana.

Las paredes de las bacterias son esenciales para su proliferación y desarrollo normales. El péptidoglucano es un componente heteropolimérico de la pared bacteriana que le da su estabilidad mecánica rígida gracias a su estructura en forma de entramado. La pared tiene de 50 a 100 moléculas de espesor en las bacterias grampositivas, pero en las gramnegativas es de sólo una a dos moléculas. El péptidoglucano posee cadenas de glucano que son cordones lineales de dos aminoazúcares alternantes (N-acetil-glucosamina y ácido N-acetilmurámico) entrecruzadas por cadenas peptídicas.

La biosíntesis del peptidoglucano puede considerarse en tres etapas:

- 1- La primera etapa transcurre con la formación de un precursor, el UDP-acetilmuramil-pentapéptido ó “nucleótido de Park”. La última reacción en la vía sintética del compuesto es la adición de un dipéptido, la D-alanil-D-alanina.
- 2- En la segunda etapa se unen UDP-acetilmuramil-pentapéptido y UDP-acetilglucosamina para formar un polímero largo.

²⁴ Bergoglio RM: Asociación Terapéutica. In: Antibióticos. 5th ed. Editorial Médica Panamericana. 1993: 126-27.

²⁵ Gerald L, Mandell y William A, Petri J: Fármacos antimicrobianos: penicilinas, cefalosporinas y otros antibióticos β -lactámicos. En: Goodman & Gilman, eds. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 9th ed. McGraw-Hill interamericana; 1996 (2): 1141-71.

3- La tercera etapa incluye la terminación de los enlaces cruzados (entramado). Se logra mediante una reacción de transpeptidación fuera de la membrana celular.

Los antibióticos β -lactámicos inhiben esta última etapa de la síntesis del péptidoglucano. La conformación estereoscópica de la penicilina es muy semejante a la de la D-alanil-D-alanina. Probablemente la transpeptidasa es acilada por la penicilina (se forma la enzima peniciloil) con rotura de la ligadura $-\text{CO}-\text{N}-$ del anillo β -lactámico.

La bacteria sin pared no resiste los diversos cambios osmóticos ni el mecanismo defensivo del organismo humano. La acción de la amoxicilina es de tipo bactericida porque provoca la lisis del microorganismo.

Efectos adversos

Aunque es un fármaco en general bien tolerado, se ha descrito cierta incidencia de diarrea. También se han indicado casos de hepatitis^{26,27} y de ictericia colestática^{28,29}, sobre todo en las asociaciones de amoxicilina³⁰ con ácido clavulánico.

Farmacocinética

La amoxicilina no es inactivada por el medio ácido del estómago. Su absorción³¹ por vía oral es más completa (biodisponibilidad superior al 70%³²) y más rápida que la de ampicilina³³. La administración de 250 mg de amoxicilina por vía oral³⁴, proporciona a las 1-2 horas, concentraciones

²⁶ Stricker BH. Cholestatic hepatitis due to antibacterial combination of amoxicillin and clavulanic acid (Augmentin). Dig Dis Sci 1989; 34: 1576-80.

²⁷ Larrey D. Hepatitis associated with amoxycillin-clavulanic acid combination report of 15 cases. Gut 1992; 33: 368-71.

²⁸ Rodriguez LA. Risk of acute liver injury associated with the combination of amoxicillin and clavulanic acid. Arch Intern Med 1996; 156: 1327-32.

²⁹ Thomson JA. Risk factors for the development of amoxycillin-clavulanic acid associated jaundice. Med J Aust 1995; 162: 638-40.

³⁰ Nathwani D, Wood MJ. Penicillins. A current review of their clinical pharmacology in therapeutic use. Drugs 1993; 45(6): 866-94.

³¹ Arancibia A, Guttman J, Gonzalez G, Gonzalez C. Absorption and disposition kinetics of amoxicillin in normal human subjects. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1980; 17(2): 199-202.

³² Taeschner W, Vozeh S: Pharmacokinetic Drug Data. In: Clinical Pharmacokinetics Drug Data Handbook. 3rd ed. Adis International Limited; 1998: 20.

³³ Tachibana A, Ohtani K, Komiya M, Naito S, Shimizu C, Yano K. Talampicillin hydrochloride: Comparison with amoxicillin and ampicillin in the antibacterial activity and pharmacokinetics. The Japanese Journal of Antibiotics 1978; 31(3): 166-76.

³⁴ Sjövall J. Dose dependence in human absorption of aminopenicillins. Infection 1979; 7 (Suppl 5): S458-62.

máximas próximas a los 5 µg/ml, pudiéndose detectar amoxicilina en plasma hasta las 8 horas³⁵. No parece que la ingesta de alimentos modifique su biodisponibilidad³⁶. La administración parenteral de la amoxicilina se realiza como sal sódica.

La unión a proteínas plasmáticas³⁷ es del 20 %. Presenta una semivida plasmática entre 1 y 1,5 horas, que puede ser mayor en neonatos³⁸ y en ancianos. En caso de insuficiencia renal la semivida aumenta hasta valores de 7 a 20 horas.

La amoxicilina atraviesa la placenta³⁹ y puede aparecer en pequeñas cantidades en la leche materna. Sólo un pequeño porcentaje de amoxicilina llega al líquido cefalorraquídeo, pero este porcentaje aumenta si las meninges están inflamadas.

La amoxicilina se metaboliza a ácido peniciloico que se excreta en orina. Después de 6 horas, el 60% de la dosis oral administrada se recoge de forma inalterada en orina (filtración glomerular y secreción tubular), alcanzándose concentraciones próximas a 300 µg/ml cuando se administran 250 mg del principio activo. El probenecid retarda su excreción renal al interferir en el proceso de secreción tubular. Se han encontrado altas concentraciones de amoxicilina en bilis, pudiendo aparecer cierta cantidad en heces. Se ha comprobado que la amoxicilina se elimina durante los tratamientos de hemodiálisis⁴⁰.

³⁵ Adam D. Pharmacokinetics of amoxicillin and clavulanic acid administered alone and in combination. *Antimicrob Agents Chemother* 1982; 22: 353-57.

³⁶ Staniforth DH, Lillystone RJ, Jackson D. Effect of food on the bioavailability and tolerance of clavulánico acid/amoxycillin combination. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1982; 10: 131-39.

³⁷ Sjövall J, Alván G, Huitfeldt B. Intra and inter-individual variation in pharmacokinetics of intravenously infused amoxycillin and ampicillin to elderly volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1986; 21: 171-81.

³⁸ Huisman-de Boer JJ. Amoxicillin pharmacokinetics in preterm infants with gestational ages of less than 32 weeks. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 39: 431-34.

³⁹ Todd PA, Benfield P. Amoxicillin/clavulánico acid: an update of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs* 1990; 39: 264-307.

⁴⁰ Davies BE. Pharmacokinetics of amoxycillin and clavulanic acid in haemodialysis patients following intravenous administration of Augmentin. *Br J Clin Pharmacol* 1988 ; 26: 385-90.

2.3. – ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

De acuerdo a la Farmacopea americana vigente (USP 26⁴¹), la estabilidad de un medicamento es una propiedad por la cual un producto mantiene las características que poseía en el momento de su preparación durante todo su período de almacenamiento y uso, dentro de los límites especificados.

Son muchos los factores que influyen en la estabilidad de un medicamento, siendo la formulación, manufactura y/o conservación los que presentan mayor incidencia. Se suelen denominar factores de inestabilidad intrínsecos aquellos que se corresponden con variables de formulación y proceso (características de los excipientes⁴² y proceso tecnológico desarrollado), y extrínsecos a los relacionados con las variables de envejecimiento.

En los estudios de estabilidad se trata de detectar las modificaciones que pueden derivarse de la influencia de estos factores.

2.3.1. – ESTABILIDAD DE FÁRMACOS AL ESTADO SÓLIDO

En la estabilidad de los medicamentos en estado sólido podemos considerar:

- *La estabilidad química:* Se cuantifica por la degradación del principio activo como consecuencia de una reacción química.

- *La estabilidad física:* Abarca las alteraciones en las propiedades físicas, mecánicas y organolépticas de las formas de dosificación. Entre las características susceptibles de ser modificadas se incluyen la apariencia, el contenido en humedad, el tiempo de disgregación, la resistencia a la rotura y la friabilidad.

- *La estabilidad biofarmacéutica:* Hace referencia a las modificaciones en la biodisponibilidad del principio activo que puede

⁴¹ The United States Pharmacopeia 26 and National Formulary 21. General Information: (1191) Stability considerations in dispensing practice. The United States Pharmacopeia Convencion, Inc. Rockville MD; 2003: 2231-34.

⁴² Salazar R: Incidencia de la forma farmacéutica y excipientes en la estabilidad de medicamentos. In: Salazar R, ed. Gestión de la Calidad en el Desarrollo y Fabricación Industrial de Medicamentos. 1st ed. 2001 (I): 395-435.

llevar tanto a la pérdida de eficacia como a la aparición de efectos tóxicos cuando la liberación del fármaco se produce a una velocidad diferente de la programada, sobre todo, en las formas de cesión controlada. En las formas sólidas orales se estudia la velocidad de disolución como indicador de estabilidad biofarmacéutica. Este parámetro debe mantenerse constante durante el periodo de validez del medicamento. La velocidad de disolución de un fármaco contenido en una forma de dosificación sólida depende de las propiedades fisicoquímicas del principio activo y de los excipientes, las interacciones entre principio activo y excipientes, el procedimiento de elaboración, las condiciones de almacenamiento y el envasado.

- *La estabilidad microbiológica:* Estima la contaminación microbiológica que pueden sufrir los productos en determinadas situaciones. Un ejemplo sería la proliferación de microorganismos en productos expuestos a un alto grado de humedad.

La descomposición química de los principios activos en estado sólido⁴³ ha sido ampliamente estudiada, pero el mecanismo por el que los principios activos se degradan en sus formas de dosificación todavía está en discusión. El problema es más complejo cuando el principio activo es formulado como comprimido o como cápsula, ya que además de la inestabilidad intrínseca del principio activo, los excipientes pueden actuar como reactantes o catalizadores de la reacción de degradación.

La descomposición química del fármaco, en estado sólido, puede deberse a cuatro procesos:

- *Solvólisis:* La hidrólisis es la más habitual y es probablemente la reacción más importante en estado sólido.

- *Oxidación:* Suele transcurrir en presencia de un solvente pero el oxígeno también puede oxidar un medicamento sin la presencia de éste. La autooxidación es la degradación oxidativa más común en las formulaciones sólidas. Este tipo de oxidación involucra un proceso de radicales libres y necesita una pequeña cantidad de oxígeno para iniciar la reacción que es catalizada por iones de metales pesados.

- *Fotólisis:* Puede producirse en presencia o no de un solvente. Las reacciones fotolíticas transcurren en la superficie de los comprimidos ó cápsulas puesto que la penetración de la luz en estas formas de dosificación es limitada (0,3 mm).

- *Pirólisis:* No es un mecanismo importante en la degradación al estado sólido de productos farmacéuticos, excepto en aquellas ocasiones en

⁴³ Salazar R, Amela J: Inestabilidad en fases sólidas. In: Salazar R, ed. Gestión de la Calidad en el Desarrollo y Fabricación Industrial de Medicamentos. 1st ed. 2001 (I): 383-93.

las que el principio activo se somete a procesos que requieren altas temperaturas. Este proceso transcurre en ausencia de solvente.

Al hablar de estabilidad al estado sólido hay que tener en cuenta las posibles transformaciones en la estructura cristalina de determinados principios activos. Estas modificaciones polimórficas pueden suceder durante la molturación, granulación, secado o compresión.

Entre los factores que afectan a la estabilidad del fármaco al estado sólido vamos a comentar los excipientes, la humedad y la temperatura.

2.3.2. – INFLUENCIA DE EXCIPIENTES EN LA ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS

En una forma farmacéutica sólida las partículas de principio activo se encuentran en contacto con partículas de excipiente y pueden existir interacciones entre ellas.

La utilización de excipientes en la formulación depende de factores tales como:

- Propiedades fisicoquímicas del excipiente.
- Concentración del excipiente en la formulación y en relación con el principio activo.
- Función del excipiente en el proceso de formulación.
- Tipo de forma de dosificación.
- Propiedades fisicoquímicas del producto terminado.
- Facilidad de manipulación a escala industrial.
- Precio.

Los excipientes pueden afectar a la estabilidad de un principio activo por varios mecanismos:

- 1- Reacción química entre principio activo y excipientes.
- 2- Modificación del pH del entorno por la presencia del excipiente.
- 3- Indirectamente, por sorción de humedad debido a la higroscopicidad del excipiente y/o por catálisis.

Los excipientes pueden influir en la estabilidad de las formas farmacéuticas sólidas de diversas maneras:

- El contenido de humedad y la higroscopicidad: cuando el excipiente no es higroscópico, su influencia en distintas condiciones de humedad resulta prácticamente despreciable, mientras que los excipientes

muy solubles en agua o muy higroscópicos pueden disolver prácticamente al principio activo en una solución saturada del excipiente y se observa, en la mayoría de los casos, una gran caída de la estabilidad del principio activo y una gran sensibilidad a la humedad ambiental.

- Naturaleza química: La naturaleza química del excipiente tiene mucha importancia y pueden producirse reacciones entre éste y el principio activo, como por ejemplo la reacción de Schiff entre aminas y el grupo aldehído de los sacáridos. En este caso se manifiesta una coloración amarillenta con el tiempo que se produce tanto en comprimidos como en disoluciones. Además, la mayoría de las reacciones de hidrólisis son susceptibles a catálisis ácida o básica, por lo que los compuestos que son fácilmente hidrolizables son más estables en excipientes neutros que en ácidos o alcalinos.

- Formación de complejos: La formación de complejos entre principio activo y excipientes puede modificar las características biofarmacéuticas.

-Carácter ácido-base: Este efecto aparece descrito, fundamentalmente, para los agentes lubricantes. Cuanto más neutro sea su carácter, menos interacción tiene con el principio activo. Así se ha comprobado que el estearato magnésico hidroliza al ácido acetilsalicílico por ser básico. Por tanto, un lubricante ácido puede utilizarse para formulaciones con un principio activo de naturaleza ácida. Además, siempre que se pueda se debe utilizar el lubricante a una concentración inferior al 1%, ya que su empleo a concentraciones mayores podría provocar un aumento del tiempo de disgregación y una disminución en la velocidad de disolución. Este efecto es más acusado si el tiempo final de mezclado de la lubricación es superior a 5 minutos, ya que a medida que aumenta el tiempo de mezclado, las partículas del principio activo se van recubriendo de una fina superficie lipófila, suficiente en algunas ocasiones, para provocar una disminución de la velocidad de disolución (efecto que no ocurre con el talco).

- Naturaleza del disolvente: El disolvente usado en la elaboración de granulados y comprimidos es otro factor importante en el estudio de la estabilidad. Según la naturaleza del principio activo se tendrá que elaborar el comprimido en medio anhidro o por compresión directa, ya que si se utiliza agua como componente de la solución aglutinante podría producirse la degradación del principio activo durante el proceso de elaboración y durante el almacenamiento. Las sustancias que en principio no se deben

amasar con agua son: ésteres, sustancias reductoras y sustancias higroscópicas.

- Tipo de recubrimiento: La función del recubrimiento, mediante sustancias filmógenas, es proteger al medicamento de la acción de los agentes externos, ya sea durante el almacenamiento (humedad, oxígeno, etc.) o en la administración (a nivel de saliva, jugos gástricos, etc.), facilitar la deglución del medicamento y/o mejorar sus características organolépticas. Con el tiempo la sustancia filmógena puede envejecer por un almacenamiento inadecuado (temperaturas superiores a 35°C) por interacción con el principio activo, etc., y provocar una disminución de la liberación del principio activo, aumento del tiempo de disgregación, etc.

En el caso de las formas farmacéuticas líquidas, el pH del excipiente y su capacidad de regulación son importantes en la estabilidad de una formulación, de modo que un cambio en el excipiente que aumente o disminuya el pH, la fuerza iónica o la constante dieléctrica puede generar modificaciones en la velocidad de degradación.

Un ejemplo de este tipo es el de las penicilinas en disolución acuosa que resultan inestables tanto a pH ácido como alcalino, abriéndose el anillo β -lactámico y perdiendo su actividad. De hecho, en la bibliografía, aparecen descritos trabajos en los que se demuestra que la velocidad de degradación de este tipo de agentes es catalizada por sustancias ácidas y básicas, iones metálicos, penicilinasas, agentes catalíticos orgánicos, etc.

2.3.3. – INFLUENCIA DE LA HUMEDAD EN LA ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS AL ESTADO SÓLIDO

La humedad contenida en un medicamento puede provenir de las materias primas utilizadas, del proceso de fabricación o del medio ambiente (por exposición prolongada a ambientes que contienen vapor de agua).

Así, un producto sólido expuesto a diferentes condiciones de humedad relativa y/o temperatura puede absorber o ceder humedad hasta alcanzar un equilibrio con el ambiente, llegando a una humedad de equilibrio. Por ello, es importante la determinación de las isoterms de sorción y desorción tanto para caracterizar el principio activo como en la realización de los estudios de formulación.

La presencia de humedad puede provocar cambios en las propiedades físicas, químicas y microbiológicas de los sólidos.

Muchas sustancias tienen funciones químicas susceptibles de hidrólisis y pueden ser destruidas por el agua de humedad, como las funciones éster, amida, lactama, etc. Además, la humedad aumenta la facilidad de oxidación de algunas sustancias, ya que el oxígeno atmosférico disuelto en el agua de humedad es más activo que en estado gaseoso.

También la humedad puede actuar como catalizador de distintas reacciones, como es el caso de la reacción de Maillard, que tiene lugar entre aminoácidos y azúcares reductores, dando lugar a compuestos pardos.

La humedad presente en las formas farmacéuticas sólidas favorece el crecimiento bacteriano si es superior al 4%.

Las características físicas de las formas farmacéuticas sólidas también se ven afectadas por la humedad. Las variaciones periódicas de la temperatura ambiental modifican la tensión de vapor del agua en el compartimento estanco en el que se encuentra incluido la forma farmacéutica y causa un intercambio de agua entre el medicamento y la cámara de aire del envase comercial y viceversa, lo cual puede generar un desplazamiento de integrantes de la formulación tales como colorantes, principios activos y productos hidrosolubles, de unas partes a otras del medicamento, produciéndose una alteración física en el preparado.

Para mejorar la estabilidad de aquellos preparados en los que existe sospecha de interacción entre sus componentes se pueden emplear alguno de los siguientes recursos:

1- Separación de aquellos componentes que interaccionen, mediante doble granulación, de manera que los dos componentes se granulan aparte, también produciendo capas separadas en comprimidos o mediante recubrimiento, de forma que un componente se sitúe en el núcleo y el otro en el recubrimiento.

2- Modificación del pH del microambiente. Cuando el principio activo es incompatible con el pH del microambiente que le rodea se puede recurrir a la adición de excipientes ácidos o básicos que creen un medio estable para el producto.

3- Empleo de antioxidantes y complejantes. Cuando el principio activo puede sufrir oxidación se pueden incorporar antioxidantes y también sustancias que formen complejos con los iones metálicos presentes que pueden catalizar la reacción.

4- Uso de ciclodextrinas. Su empleo puede mejorar la estabilidad de distintos principios activos frente a la temperatura, oxidación e hidrólisis.

2.3.3.1. – MECANISMOS DE INTERACCIÓN AGUA-SÓLIDO

Según Zografí y Kontny⁴⁴, y Carstensen⁴⁵, el agua asociada a un sólido se puede clasificar en dos categorías, que son, a su vez, representación de dos estados termodinámicos diferentes:

- Agua ligada ó inmóvil: no está disponible para interactuar con otras especies.
- Agua libre, móvil ó no ligada: mantiene las propiedades del agua líquida de reactividad y poder disolvente y se encuentra disponible para participar en las reacciones de degradación.

Los procesos por los que tiene lugar la interacción agua-sólido⁴⁶ son: adsorción superficial, formación de hidratos, la absorción en la estructura del sólido, la condensación capilar y la deliquesencia. La mayor o menor importancia de estos procesos depende de propiedades del sólido tales como su estructura microporosa, hidrosolubilidad y su cristalinidad^{47,48}.

Las interacciones más frecuentes en función de las propiedades del sólido son:

a) Sólidos cristalinos:

Las moléculas de agua adsorbidas en la superficie de un sólido cristalino, como resultado de la exposición a humedades relativas elevadas⁴⁹, forman una primera capa monomolecular unida al sólido por puentes de hidrógeno y dos o tres capas monomoleculares adicionales.

El agua que constituye la monocapa más próxima a la superficie del sólido se considera agua ligada y no disponible para reaccionar ó disolver a otras especies. Las monocapas restantes mantienen su capacidad disolvente y de reactividad⁵⁰.

⁴⁴ Zografí G, Kontny MJ. The interactions of water with cellulose-starch-derived pharmaceutical excipients. *Pharm Res* 1986; 3: 187-94.

⁴⁵ Carstensen JT. Effect of moisture on the stability of solid dosage form. *Drug Dev Ind Pharm* 1988; 14: 1927-69.

⁴⁶ Mosquera MJ, Concheiro A, Souto C, Gómez-Amoza JL, Martínez-Pacheco R. La humedad como factor condicionante de las propiedades de sólidos de interés farmacéutico. (I) Interacciones agua-sólido. *Industria Farmacéutica* 1999; 5: 72-8.

⁴⁷ El-Sabaawi M, Pei DCT. Moisture isotherms of hygroscopic porous solids. *Ind Eng Chem Fund* 1977; 16: 321-26.

⁴⁸ Van Campen L, Amidon GL, Zografí G. Moisture sorption kinetics for water soluble substances. Part 1. Theoretical considerations of heat transport control. *J Pharm Sci* 1983; 72: 1381-88.

⁴⁹ Thiel PA, Madey TE. The interaction of water with solid surfaces. Fundamental aspects. *Surface Sci Rep* 1987; 7: 211-385.

⁵⁰ Ahlneck C, Zografí G. The molecular basis of moisture effects on the physical and chemical stability of drugs in the solid state. *Int J Pharm* 1990; 62: 87-95.

En algunos casos, el agua adsorbida situada directamente sobre la superficie del sólido es susceptible de reaccionar dependiendo de la cantidad y naturaleza de las uniones de hidrógeno, siendo capaz de promover la degradación química de determinados sólidos cristalinos.

La formación de hidratos implica que las moléculas ocupen posiciones regulares en la red cristalina del sólido y por tanto la existencia de una estequiometría específica. Si se trata de especies iónicas la unión sólido-agua formada es muy intensa. En otros casos estas uniones pueden ser lo suficientemente lábiles como para considerar que el agua simplemente está rellenando espacios vacíos de la red cristalina y si se dan unas condiciones ambientales favorables, el sólido puede perder el agua de hidratación sin experimentar alteraciones significativas en su red cristalina. En otros casos la pérdida de agua de hidratación origina formas metaestables amorfas. Por tanto, es conveniente conocer las condiciones en las que el sólido pierde el agua de hidratación, no sólo por los cambios que puede experimentar las propiedades del sólido, sino también por el agua liberada que puede reaccionar con el sólido ó con otras especies.

b) Sólidos hidrosolubles:

En los sólidos hidrosolubles se puede producir la disolución superficial del sólido en el agua adsorbida como multicapa.

Si la cantidad de agua adsorbida es suficiente para formar dos monocapas sobre la superficie del sólido, se puede iniciar la formación de iones hidratados a humedades relativas de un 30-40% por debajo de la humedad relativa necesaria para la formación de agua condensada. La disolución del sólido en el agua condensada produce una reducción en el valor de la actividad termodinámica del disolvente desencadenando el fenómeno de delicuescencia^{51,52}.

c) Sólidos microporosos:

En este tipo de sólidos se puede producir la condensación capilar del agua en la red microporosa dando lugar a una reducción en el valor de la

⁵¹Van Campen L, Amidon GL, Zografi G. Moisture sorption kinetics for water soluble substances. Part 2. Experimental verification of heat transport control. J Pharm Sci 1983; 72: 1388-93.

⁵² Van Campen L, Amidon GL, Zografi G. Moisture sorption kinetics for water soluble substances. Part 3. Theoretical and experimental studies in air. J Pharm Sci 1983; 72: 1394-98.

actividad termodinámica del agua. Este hecho explicaría la frecuente aparición de ciclos de histéresis en las isothermas de sorción-desorción obtenidas con estos productos.

d) Sólidos amorfos:

La transformación de sólidos cristalinos en amorfos después de la aplicación de determinadas operaciones galénicas, así como el uso creciente de sustancias poliméricas como excipientes y material de envase de formas de dosificación, ha supuesto un interés creciente en el estudio de la captación de humedad por estos sólidos amorfos.

El sólido amorfo capta en su estructura cantidades de agua superiores a las que se producirían por adsorción superficial, y están más relacionadas con su masa que con su superficie. Se produce una absorción de agua que se diferencia de la adsorción ó captación superficial.

En estos sólidos, se ha podido estimar, mediante técnicas de resonancia magnética nuclear (RMN) que una pequeña cantidad de moléculas de agua se encuentran estrechamente unidas al sólido, mientras que cantidades en exceso se encuentran unidas de forma más inespecífica, aproximándose sus propiedades a las del agua líquida.

En otros casos, las interacciones del agua con el sólido amorfo se han interpretado en base a que algunos polímeros se hinchan en presencia de agua. Las moléculas de agua, por su polaridad y pequeño tamaño, penetran en la estructura amorfa del sólido y reducen el valor de su temperatura de transición vítrea (T_g) como lo haría un plastificante⁵³. Si el sistema sólido-agua se encuentra a temperatura inferior a su T_g , éste permanecerá como una disolución vítrea inmovilizada en la que las moléculas de agua se comportan como si estuviesen unidas al sólido. Si el sistema se encuentra a temperatura superior a la T_g se originará un estado gomoso con grandes incrementos en la movilidad molecular tanto del sólido como del agua.

Por tanto, la absorción de agua en sólidos amorfos difiere notablemente del proceso de adsorción mono y multicapa que tiene lugar en la superficie de sólidos cristalinos. El agua estrechamente unida al sólido amorfo podría corresponder a agua inmovilizada como consecuencia de la alta viscosidad del sistema en estado vítreo.

⁵³ Levine H, Slade L: Water as plasticizer: physicochemical aspects of low moisture polymeric systems. In: Franks F, ed. Water Science Reviews. Cambridge: Cambridge University Press; 1987: 79-185.

Por consiguiente, la captación de agua por parte del sólido incrementa progresivamente la movilidad molecular del agua, pero parece que ésta nunca llega a adquirir la movilidad del agua líquida.

Los sólidos cristalinos presentan con frecuencia en su estructura, defectos, imperfecciones o zonas amorfas. Estas zonas de desorden molecular pueden presentar mayor reactividad química y en ellas se puede producir mayor captación de agua que la observada en regiones cristalinas. Cuando la cantidad de agua absorbida en estas regiones amorfas es suficiente para que se reduzca la Tg a valores inferiores al de temperatura ambiente, la movilidad molecular se incrementará notablemente, y se pueden producir fenómenos de recristalización en las zonas amorfas.

2.3.3.2. – INFLUENCIA DE LA HUMEDAD EN LAS PROPIEDADES FÍSICAS DE SÓLIDOS PULVERULENTOS

La humedad captada por el principio activo o por los excipientes puede influir sobre las propiedades reológicas de los mismos.

El flujo de los sólidos pulverulentos⁵⁴ depende de dos tipos de fuerzas: las fuerzas de cohesión y las fuerzas de fricción.

El agua adsorbida presenta un cierto efecto lubricante al prevenir posibles uniones entre las partículas, reduciendo de esta manera la intensidad en las fuerzas de fricción. Desde este punto de vista el agua adsorbida debería mejorar las propiedades de flujo de los sólidos pulverulentos.

Por otro lado, las fuerzas de cohesión resultan de la interacción de un conjunto de fuerzas: Van der Waals, electrostáticas y derivadas de la formación de puentes líquidos y sólidos entre las partículas. Cuando las partículas de sólido son de pequeño tamaño y de superficie irregular, la formación de puentes líquidos depende de la cantidad de agua presente en el sólido. En esta situación, la presencia de agua en un sólido pulverulento puede provocar un aumento de la cohesión, y por ello, un empeoramiento de las propiedades de flujo.

La microestructura del sólido condiciona el estado y la situación del agua en el mismo. Así, en los sólidos porosos, el agua penetra en los poros

⁵⁴ Mosquera MJ, Concheiro A, Souto C, Martínez-Pacheco R, Gómez-Amoza JL. La humedad como factor condicionante de las propiedades de sólidos de interés farmacéutico. (II) Repercusiones tecnológicas. *Industria Farmacéutica* 1999; 7: 63-71.

intraparticulares, no se acumula en la superficie externa, con lo que la presencia de agua parece no ser perceptible. En los sólidos no porosos, el contenido en agua del material provoca la formación de un gran número de puentes líquidos interparticulares, afectando a la intensidad de las fuerzas cohesivas.

Por tanto, la captación de humedad ejerce en unos casos un efecto beneficioso sobre las propiedades de flujo de los sólidos pulverulentos, y perjudicial en otros, existiendo un contenido en humedad óptimo desde el punto de vista de las propiedades de flujo. Así se ha observado, que para diversos granulados, a medida que se incrementa el contenido de humedad se produce un aumento progresivo del ángulo de reposo⁵⁵, mientras que en otros casos un aumento en el contenido de humedad mejora las propiedades de flujo debido al efecto lubricante del agua.

La humedad del sólido también influye sobre su comportamiento durante el proceso de compresión^{56,57,58,59}. Se ha observado un efecto lubricante del agua que acompaña al sólido durante su compactación, que reduce la intensidad de las fuerzas de fricción entre las partículas, así como entre el sólido y las paredes de la cámara de compresión. Esto supone una mejora en la transmisión axial y radial de la fuerza de compresión aplicada sobre el producto. Un comportamiento similar se ha obtenido en diversos estudios sobre la conducta de compresión de la celulosa microcristalina⁶⁰ en los que se atribuye al agua un efecto lubricante que facilita la deformación plástica del material. Pero también se ha observado un efecto contrario cuando el contenido en humedad es elevado, debido a la aparición de fenómenos de resistencia hidrodinámica.

2.3.3.3. – INFLUENCIA DE LA HUMEDAD EN LAS PROPIEDADES FÍSICAS DE COMPRIMIDOS

La resistencia a la rotura de los comprimidos se ve influenciada por su contenido en humedad existiendo un valor óptimo al que, a igualdad de fuerza o presión aplicada, se observa un valor máximo en la resistencia a la

⁵⁵ Armstrong NA, Griffiths RV. The effects of moisture on the flow properties and compression of phenacetin, paracetamol and dextrose monohydrate. *Pharm Acta Helv* 1970; 45: 692-700.

⁵⁶ Shotton E, Rees JE. The compaction properties of sodium chloride in the presence of moisture. *J Pharm Pharmacol* 1966; 18: 1608-78.

⁵⁷ Armstrong NA, Haines-Nutt RF. Elastic recovery and surface area changes in compacted powder systems. *J Pharm Pharmacol* 1972; 24: 135P-136P.

⁵⁸ Obiorah BA, Shotton E. The effect of waxes, hydrolysed gelatin and moisture on the compression characteristics of paracetamol and phenacetin. *J Pharm Pharmacol* 1976; 28: 629-32.

⁵⁹ Coelho MC, Harnby N. Moisture bonding in powder. *Powder Technol* 1978; 20: 201-5.

⁶⁰ Khan KA, Musikabhumma P, Warr JP. The effect of moisture content of microcrystalline cellulose on the compressional properties of some formulations. *Drug Dev Ind Pharm* 1981; 7: 525-38.

rotura que se explica como el resultado de la interacción de una serie de mecanismos ligados a la presencia de humedad.

Así, en comprimidos de celulosa microcristalina^{61,62} se ha observado que, para contenidos de humedad inferiores al 3%, el agua forma una película superficial sobre las partículas facilitando el contacto y el número de uniones de hidrógeno entre grupos hidroxilo de superficies contiguas que aumentan la resistencia a la rotura. Pero cuando el contenido en humedad es más elevado, el agua produce la rotura de las uniones dando lugar a compactos de menor resistencia.

Ahlneck y Alderborn⁶³ observaron diferentes comportamientos de los comprimidos con respecto a la resistencia a la rotura:

- En los productos hidrosolubles que adquieren mayor densidad durante el proceso de compresión, debido a fenómenos de deformación, la formación de puentes de hidrógeno interparticulares incrementa la resistencia a la rotura de los compactos formados.
- Los materiales en los que el mecanismo de compresión es la fragmentación particular muestran valores de resistencia a la rotura dependientes de la cantidad de agua adsorbida en la superficie de las partículas, resultando críticos tanto el espesor de la película acuosa como la movilidad de agua en la misma.
- Los productos poco o nada solubles presentan valores de resistencia a la rotura prácticamente independientes del contenido en humedad del sólido.

2.3.3.4. – INFLUENCIA DE LA HUMEDAD RELATIVA AMBIENTAL SOBRE LA ESTABILIDAD FÍSICA Y BIOFARMACÉUTICA DE LOS COMPRIMIDOS

Las propiedades mecánicas y microestructurales de los comprimidos, así como la liberación del principio activo pueden experimentar modificaciones como consecuencia de la captación o pérdida de agua durante su almacenamiento.

⁶¹ Khan F, Pilpel N. An investigation of moisture sorption in microcrystalline cellulose using sorptions isotherms and dielectric response. *Powder Technol* 1987; 50: 237-41.

⁶² Zografí G, Kontny MJ, Yang AYS, Brenner GS. Surface area and water vapor sorption of microcrystalline cellulose. *Int J Pharm* 1984; 18: 99-116.

⁶³ Ahlneck C, Alderborn G. Moisture adsorption and tableting. V. Effect on volume reduction properties and tablet strength for some crystalline materials. *Int J Pharm* 1989; 54: 131-41.

Existe una estrecha relación entre los cambios observados en las propiedades mecánicas y en la microestructura de los comprimidos por efecto de la humedad.

La evolución de las propiedades mecánicas de los comprimidos depende tanto de la magnitud de los intercambios de agua como de la naturaleza de los componentes de la formulación⁶⁴. De hecho, si hay un proceso de captación de agua y la formulación tiene componentes hidrosolubles, éstos pueden solubilizarse parcialmente y provocar modificaciones en la estructura cristalina, o bien, como se mencionó anteriormente, si se trata de polímeros, pueden producirse fenómenos de hinchamiento⁶⁵. Así, se ha observado que, comprimidos elaborados con lactosa amorfa expuestos a humedad relativa ambiental elevada, experimentan un aumento rápido y pronunciado en el volumen, acompañado de incremento en la cristalinidad del producto. Este hecho se asocia con la formación inicial de una disolución sobresaturada de lactosa y la liberación posterior de una parte del agua como consecuencia de una reducción del área superficial que provocaría, a su vez, el aumento de cristalinidad del producto.

La captación de humedad por el comprimido también puede provocar cambios en la resistencia a la rotura así como variaciones en el área superficial. De hecho, en comprimidos elaborados con distintas variedades de lactosa y expuestos a humedades relativas del 45 al 75%, se ha observado ligeros incrementos en su porosidad, debido a la disolución de puentes sólidos de unión entre las partículas de lactosa, con el consiguiente ablandamiento de los comprimidos⁶⁶.

Del mismo modo, se encontró que comprimidos de celulosa microcristalina⁶⁷ expuestos a una humedad relativa del 75%, experimentaban aumento de peso, procesos de hinchamiento y procesos de ablandamiento debido a que la adsorción de agua provoca la rotura de enlaces interparticulares de tipo puente de hidrógeno.

⁶⁴ Dawoodbhai S, Rhodes CT. The effect of moisture on powder flow and on compaction and physical stability of tablets. *Drug Dev Ind Pharm* 1989; 15: 1577-1600.

⁶⁵ Mosquera MJ, Cal S, Souto C, Concheiro A, Gómez-Amoza JL, Martínez-Pacheco R. Effects of storage humidity on the mechanical, microstructural and drug-release properties of hydrophilic-matrix tablets. *Drug Dev Ind Pharm* 1997; 23: 403-6.

⁶⁶ Ahlneck C, Alderborn G. Moisture adsorption and tableting. II. The effect on tensile strength and air permeability of the relative humidity during storage of tablets of 3 crystalline materials. *Int J Pharm* 1989; 56: 143-50.

⁶⁷ Sangekar SA, Sarli M, Sheth PR. Effect of moisture on physical characteristics of tablets prepared from direct compression excipients. *J Pharm Sci* 1972; 61: 939-44.

En ensayos similares, se ha encontrado⁶⁸ que en general los comprimidos de sacarosa expuestos a altas humedades relativas experimentaban una reducción muy acusada en su resistencia a la rotura debido a la formación de capas multimoleculares de agua sobre la superficie de las partículas y la posterior condensación de ésta en los poros del comprimido.

En cuanto al efecto de la humedad relativa ambiental sobre la liberación del principio activo a partir de formas de dosificación sólidas, todavía no se ha conseguido explicar, de manera clara, los mecanismos por los que los intercambios de humedad con el medio ambiente producen modificaciones en la velocidad de disolución del principio activo. Algunos autores relacionan los cambios en los perfiles de disolución con las modificaciones observadas en las propiedades físicas de los comprimidos, pero otras veces se producen alteraciones en la velocidad de disolución sin que las propiedades físicas de los comprimidos se vean afectadas^{69,70}.

Esta disminución en la velocidad de disolución puede ser debida a procesos de recristalización^{71,72} del principio activo, a gelificaciones⁷³ de las cubiertas de naturaleza celulósica, a cambios en la porosidad⁷⁴ de los comprimidos por efecto de la gelificación de aglutinantes poliméricos, etc.

2.3.4. – MÉTODOS DE ESTUDIO PARA LA EVALUACIÓN DE LA ESTABILIDAD AL ESTADO SÓLIDO

Los métodos de estudio de estabilidad al estado sólido usando desecadores o cámaras con humedad relativa definida toman en consideración aspectos tales como la higroscopicidad del principio activo y de los excipientes, la mezcla de productos pulverulentos, el tamaño de partícula, etc.

⁶⁸ Alderborn G, Alhneck C. Moisture adsorption and tableting. III. Effect on tablet strength-post compaction storage time profiles. *Int J Pharm* 1991; 73: 249-58.

⁶⁹ Horhota ST, Burgio J, Lonski L, Rhodes CT. Effect of storage at specified temperature and humidity on properties of three directly compressible tablet formulations. *J Pharm Sci* 1976; 12: 1746-51.

⁷⁰ Udeala OK, Okore VC. Effect of storage conditions on the physical properties and in vitro dissolution of directly compressed tablets. *Drug Dev Ind Pharm* 1990; 16: 2339-44.

⁷¹ Gouda HW, Moustafa MA, Al-Shora HI. Effect of storage on nitrofurantoin solid dosage forms. *Int J Pharm* 1984; 18: 213-15.

⁷² Martínez-Pacheco R, Vila-Jato JL, Guitián-Rivera F, Varela J, Pérez-Marcos B. Ageing of prednisone/microcrystalline cellulose tablets, technological and biopharmaceutical implications. Presented at the 5th International Conference on Pharmaceutical Technology. Libro de resúmenes 1989; III: 284-93. París.

⁷³ Asker AF, Harris CW. Influence of storage under tropical conditions on the stability and dissolution of ascorbic acid tablets. *Drug Dev Ind Pharm* 1990; 16: 165-74.

⁷⁴ Vila-Jato JL, Concheiro A, Seijo B. Effect of aging on the bioavailability of nitrofurantoin tablets containing Carbopol 934. *Drug Dev Ind Pharm* 1987; 13: 1315-27.

La degradación en estado sólido se ve afectado por varios factores como la proporción entre el principio activo y los excipientes, el método de mezclado, la homogeneidad de la mezcla de polvo, la higroscopicidad de las sustancias involucradas, la humedad ambiental, temperatura, distribución del tamaño de partícula, área superficial de la partícula, empaquetamiento del polvo, porosidad del lecho pulverulento, etc.

En el trabajo de preformulación es importante elegir el método adecuado para evaluar la estabilidad al estado sólido que proporcione información rápida y correcta sobre la existencia de problemas de incompatibilidad. Existen tres métodos⁷⁵ comúnmente utilizados: la evaluación de una suspensión de producto, de mezclas de polvos y de compactados (comprimidos), almacenados a temperaturas y humedades relativas especificadas. También se han de considerar las variables que influyen en la degradación del principio activo.

a) Estabilidad de una suspensión de producto:

Mediante la evaluación de una suspensión del producto se pueden detectar rápidamente problemas de estabilidad química. También puede proporcionar información sobre los problemas de compatibilidad entre principio activo y excipientes para formas de dosificación sólidas, teniendo una importante aplicación en el trabajo de preformulación. Este método presenta el inconveniente de aportar sólo una información limitada sobre el comportamiento del principio activo y los excipientes en las formas sólidas.

b) Estabilidad al estado sólido en mezclas de polvos:

Los estudios de estabilidad al estado sólido (mezclas de polvos y compactados) permiten predecir en mayor medida el perfil de estabilidad de una formulación sólida, ya que tienen en cuenta un gran número de variables como la mezcla de polvos, tamaño de partícula, área superficial, penetración de humedad⁷⁶, etc.

⁷⁵ Ahlneck C, Lundgren P. Methods for the evaluation of solid state stability and compatibility between drug and excipient. *Acta Pharmaceutica Suecica* 1985; 22(6): 305-14.

⁷⁶ Ahlneck C, Alderborn G. Solid state stability of acetylsalicylic acid in binary mixtures with microcrystalline and microfine cellulose. *Acta Pharmaceutica Suecica* 1988; 25: 41-52.

Las proporciones entre principio activo y excipientes son importantes en la investigación de la estabilidad y se debe tener en cuenta la proporción entre ambos y el rango de dosis en el producto final. Se suele comenzar utilizando una proporción 1:1 en estos estudios.

La determinación de isotermas de sorción-desorción para principio activo y excipientes es importante en los estudios de estabilidad al estado sólido, dado que la captación de agua es la mayor causa de degradación del principio activo.

Habitualmente, el mecanismo de degradación química de un principio activo en estado sólido se basa en la formación de finas capas de agua que rodean las partículas de principio activo. Este se disuelve en las capas de agua hasta saturación, lo cual haría posible tratar la degradación en sistemas sólidos como si fueran una suspensión. Por tanto, la capacidad del principio activo para captar agua es importante. Esta absorción de agua también puede ser promovida por los excipientes.

Así, en algunos estudios, se ha observado que los excipientes que captan mayor cantidad de agua (avicel) afectan a la degradación del principio activo en mayor medida que otros excipientes menos higroscópicos (lactosa). Otros excipientes, como el Emcompress, modifican el pH del entorno incrementando la degradación del principio activo cuya hidrólisis es pH-dependiente. Ello indica que el efecto pH es importante para la estabilidad al estado sólido.

Otros mecanismos propuestos para explicar la degradación del principio activo en estado sólido consideran que la degradación comienza en un núcleo de reacción donde el cristal de principio activo es defectuoso y puede ser atacado más fácilmente por hidrólisis. Según esta teoría la degradación en estado sólido puede ser simplificada en los estados iniciales a un pseudo-orden cero.

c) Estabilidad al estado sólido en comprimidos (compactados):

Los principios activos empleados en la preparación de formas de dosificación compactadas como los comprimidos, pueden sufrir fragmentación durante la compactación incrementando su degradación. También puede ser importante en la estabilidad del principio activo el cambio de porosidad que se produce en la mezcla de polvos al ser compactada. En algunos casos, la compactación produce liberación de agua de cristalización de los excipientes, como se ha observado en el

Emcompress, incrementando la degradación del principio activo con respecto a las mezclas de polvos.

Las muestras, expuestas a diferentes humedades relativas, se pueden estudiar situadas en recipientes abiertos y cerrados. El análisis de las muestras en sistemas abiertos (viales abiertos) nos permite evaluar la captación de humedad por la preparación y correlacionarla con la velocidad de degradación del principio activo. Si el estudio de las muestras se realiza en recipientes cerrados, se evalúa la resistencia de éste a la penetración de gases y vapores, siendo un factor importante el volumen del recipiente. Estos estudios de estabilidad con el material de acondicionamiento son esenciales como confirmación final de los perfiles de estabilidad.

Los modelos de degradación en sistemas cerrados pueden diferir de los obtenidos en sistemas abiertos donde el volumen de los gases y vapores disponibles no se ve limitado.

OBJETIVO Y PLANTEAMIENTO

3.- OBJETIVO Y PLANTEAMIENTO

El objetivo de la presente memoria es el estudio de estabilidad al estado sólido del clavulanato potásico, de sus mezclas físicas con los excipientes que habitualmente se utilizan en su manejo y de su clásica combinación con la amoxicilina trihidrato.

También se incluyen en este trabajo, el estudio de estabilidad de comprimidos (con recubrimiento pelicular) de clavulanato potásico y amoxicilina trihidrato que se encuentran comercializados en el mercado farmacéutico español. Con el fin de analizar la influencia de la película en las características de estabilidad de esta formulación, se realiza paralelamente, el estudio de estos comprimidos antes de ser sometidos a la fase de recubrimiento. En ambos casos se lleva a cabo el seguimiento tanto de las propiedades físicas de los comprimidos, como de las alteraciones químicas y características de disolución de los principios activos. Estas últimas indican el posible comportamiento biofarmacéutico de las formulaciones.

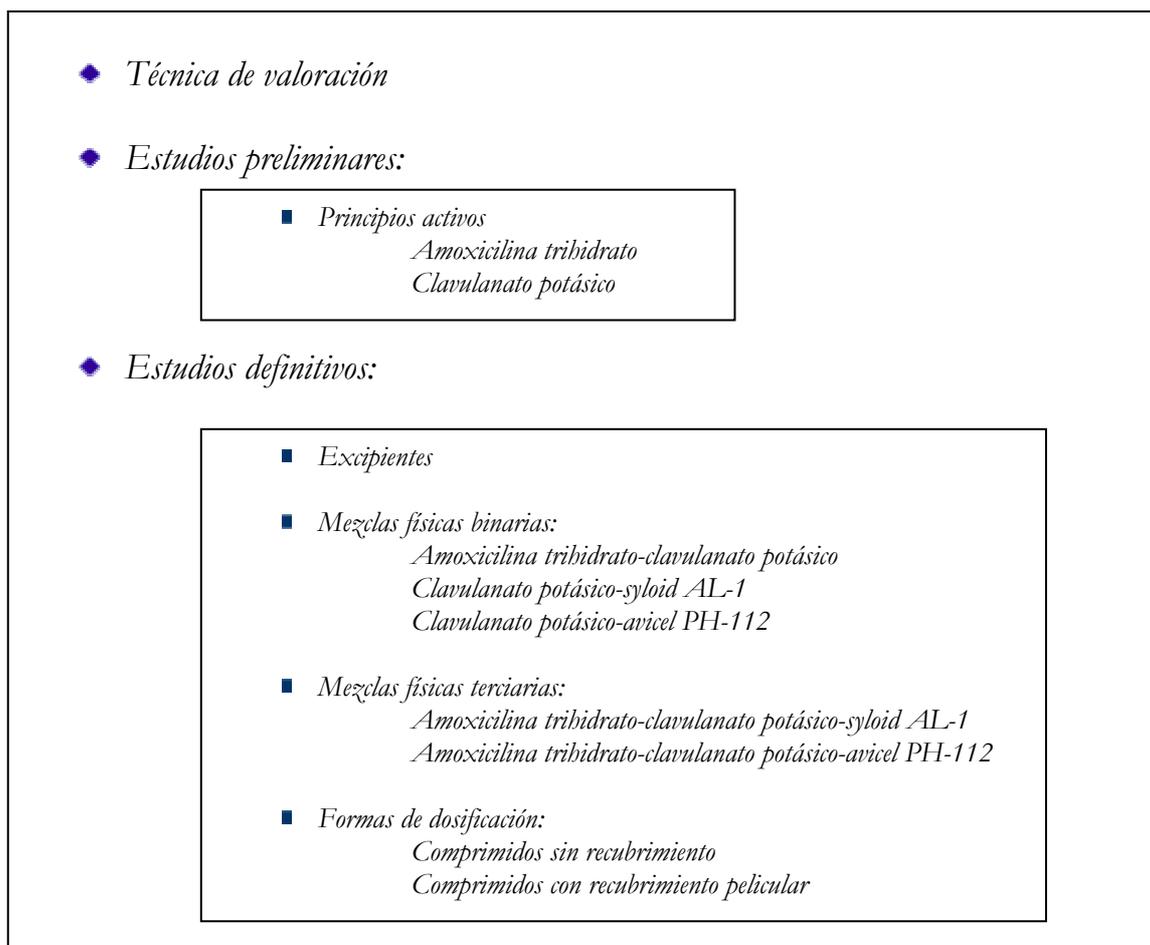
En todos los casos, durante el almacenamiento se controla la humedad y la temperatura ambiental como principales variables que influyen de forma acusada en la inestabilidad de los productos estudiados.

La memoria se ha desarrollado de acuerdo al siguiente planteamiento (Cuadro 3.1):

Técnica de valoración: Se ha seleccionado y puesto a punto el método sugerido por la FDA que presenta las características apropiadas para ser utilizado en estudios de esta naturaleza.

Estudios preliminares: Comprenden los estudios realizados con cada uno de los principios activos durante la fase inicial del desarrollo de esta memoria. Estos ensayos se llevan a cabo para determinar las condiciones específicas de manipulación que aseguren la estabilidad de los mismos y, a su vez, se utilizan de soporte para la programación de los estudios definitivos.

Estudios definitivos: Incluyen los estudios de estabilidad de las mezclas físicas de los principios activos y los excipientes, así como de los comprimidos comercializados con y sin película de recubrimiento. También se realiza, en esta etapa, la caracterización de los excipientes utilizados.



Cuadro 3.1: Contenido de la memoria experimental.

MATERIALES Y MÉTODOS

4. - MATERIALES Y MÉTODOS

4.1. - VALORACIÓN DE AMOXICILINA Y CLAVULÁNICO POR HPLC

Para la determinación de amoxicilina y clavulánico por cromatografía líquida de alta resolución, tanto en muestras con un solo principio activo como en el caso de ambos, se ha seguido básicamente el método indicado en la FDA⁷⁷.

Las características específicas del método y la forma de operar se detallan en los siguientes apartados.

4.1.1. - APARATOS Y REACTIVOS

La valoración de los fármacos por HPLC se realiza en un equipo Gilson que consta de dos bombas, un sistema mezclador, un inyector manual y un detector ultravioleta-visible de longitud de onda variable. El control del equipo y la recogida de datos se lleva a cabo con la ayuda de un ordenador usando como “software” el “System Controller 712” de Gilson.

La fase móvil utilizada se ha preparado con metanol para HPLC (Lab-Scan). El resto de los componentes fueron de calidad analítica (Merck).

El agua se ha purificado por medio de los sistemas Milli-RO y Milli-Q (Millipore). La fase móvil fue filtrada por membranas de 0,45 µm de

⁷⁷ Food and Drug Administration. Code of Federal Regulations. Título 21 n° 436.351.

tamaño de poro (Type HVLP, Millipore) y desgasificada en un sonicador (Ultrasons-H, Selecta) durante 5 minutos.

Como productos patrones para la validación del método analítico se han utilizado amoxicilina trihidrato (potencia en amoxicilina libre: 860 µg/mg, Antibióticos Farma, S.A.) y clavulanato de litio (potencia en ácido libre: 95,5 %, SmithKline Beecham Pharmaceuticals, S.A.).

4.1.2. - CONDICIONES CROMATOGRÁFICAS

Columna: Se ha utilizado un cartucho Spherisorb ODS2 (Tracer Analítica, Teknokroma) de 25 cm de longitud, 4 mm de diámetro interno y 5 µm de tamaño de partícula de la fase estacionaria.

Fase móvil: Está constituida por la mezcla de una solución de NaH₂PO₄ 0,1 M/, ajustada a pH 4,0 con ácido fosfórico 18 N/ ó hidróxido sódico 10 N/, y metanol en proporciones 100:10 (v: v). El flujo a través de la columna ha sido de 1 ml/min.

Volumen de inyección: 20 µl

Detección: Se realizó, para ambos principios activos, a una longitud de onda de 230 nm. Se ha seleccionado una sensibilidad de 0,25 unidades de absorbancia a FS, una señal de 100 mV FS y una atenuación del 5%.

Tiempo de análisis: 10 minutos. Los tiempos de retención son, aproximadamente, 2-3 minutos para el pico del ácido clavulánico y 4-5 minutos para el de la amoxicilina.

4.1.3. – PREPARACIÓN DE LAS SOLUCIONES A INYECTAR

Soluciones patrones: Se han utilizado diariamente para la valoración de las muestras problemas. Corresponden a soluciones acuosas de los productos patrones equivalentes a 0,5 mg/ml de amoxicilina y 0,125 mg/ml de ácido clavulánico libre. Estas soluciones se han de conservar a 4°C hasta el momento de su utilización y se desechan una vez transcurridas 8 horas desde su preparación.

Soluciones de muestras problemas: Si se trata de muestras sólidas, se disuelven y diluyen convenientemente en agua purificada. Para favorecer la disolución total de los principios activos, estas soluciones se han sonificado

durante 3 minutos. Si las muestras a valorar son soluciones acuosas, simplemente se diluyen convenientemente.

Las soluciones se inyectan antes de que transcurran 30 minutos desde su preparación, previa filtración por membrana de 0,45 µm.

4.1.4. – VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO

Se ha llevado a cabo siguiendo las recomendaciones adoptadas por la EMEA⁷⁸ y las sugerencias propuestas por Caporal-Gautier y cols⁷⁹. Los intervalos de concentraciones utilizadas para los ensayos de linealidad son los siguientes:

amoxicilina: 0,2 mg/ml — 0,6 mg/ml

ácido clavulánico: 0,05 mg/ml — 0,15 mg/ml

En ambos casos estos límites corresponden a variaciones entre el 40 y 120 % de las concentraciones utilizadas en las soluciones patrones (100%). Como señal respuesta en este método se ha utilizado el área bajo el pico integrada de forma automática.

A partir de la raíz cuadrada de la varianza residual (V_{res}) y de la pendiente (m) se calcula el límite de cuantificación (LC) mediante la siguiente expresión:

$$LC = 10 \sqrt{V_{res}} / m$$

Además de la linealidad se evaluaron, la repetibilidad y la precisión intermedia como coeficiente de variación, y la exactitud como porcentaje de recuperación.

La especificidad del método frente a los posibles metabolitos y/o excipientes, se llevó a cabo mediante comparación de los correspondientes cromatogramas obtenidos con los patrones y con las muestras parcialmente degradadas, y/o con incorporación de excipientes.

⁷⁸ ICH Harmonised Tripartite Guideline: Validation of Analytical Procedures: Methodology, ICH Topic Q2B (CPMP/ICH/281/95).

⁷⁹ Caporal-Gautier J, Nivet JM, Algranti P, Guilloteau M, Histe M, Lallier M et al. Guide de validation analytique. Rapport d'une commission SFSTP. I. Méthodologie. STP Pharma Pratiques 1992; 2(4) : 205-26.

4.1.5. – COMPROBACIÓN DE LA IDONEIDAD DEL SISTEMA

Se han desarrollado de acuerdo a los requerimientos que indica la FDA⁷⁷ para este método de valoración. Se evalúan los factores de cola (T), el factor de resolución (R), las eficacias de columna (n) y los coeficientes de variación a partir de los resultados obtenidos con la solución patrón.

4.2. - DETERMINACIÓN DE AGUA POR EL MÉTODO DE KARL-FISCHER

4.2.1. – APARATOS Y REACTIVOS

Para la determinación de la humedad por el método de Karl-Fischer se ha utilizado una célula de valoración provista de agitación magnética (Metrohm E649) y equipada con una bureta automática (Dosimat 665) de 10 ml de capacidad. El conjunto se encuentra conectado a un procesador (Metrohm 658 KF) que controla automáticamente las operaciones realizadas.

Para la detección del punto final de la titración se dispone de electrodos de platino que detectan la existencia de I₂ en exceso (detección amperométrica).

Como reactivos de titración se han utilizado el reactivo convencional de Karl-Fischer (Merck) y el reactivo Hydranal Composite 5 (Riedel de Haën). Este último no contiene piridina y evita alguno de los inconvenientes del primero (lenta velocidad de valoración, falta de estabilidad en el punto final,...) por lo que resulta más cómodo y preciso.

El metanol utilizado como medio de la reacción y como líquido de limpieza corresponde a “Metanol según Karl-Fischer” (Panreac RE).

La estandarización del reactivo se ha realizado con 10 µl de agua purificada, calidad Milli-Q, medidos con una microjeringa Hamilton.

⁷⁷ Food and Drug Administration. Code of Federal Regulations. Título 21 n° 436.351.

4.2.2. – CONDICIONES DE TRABAJO

Las valoraciones se han desarrollado utilizando como medio metanol. Los ensayos se han realizado a temperatura ambiente, evitando la programación de experiencias en los meses de Julio y Agosto, cuya elevada temperatura puede influir en la validez de los resultados (posible aparición de reacciones paralelas).

Diariamente se verifica la validez del factor del reactivo utilizado, mediante la adición de volúmenes exactos de agua purificada (7 µl).

La cantidad de muestra a ensayar depende del contenido en humedad de la misma. Se ha intentado ajustar de forma que el total de agua valorada sea próxima a los 10-20 mg. El tiempo mínimo de valoración se ha establecido en base a asegurar la correcta extracción interna del agua contenida en la muestra, lo que depende de su composición. Este varía desde 2 minutos, en los productos con fácil difusión del agua como los principios activos, hasta 5 minutos en aquellos que presentan mayor dificultad como en el caso de los ensayos con excipientes (avicel y syloid).

Cada muestra se valora por duplicado.

4.3. – DESARROLLO DE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

En este apartado se describen, de forma detallada, los productos y formulaciones cuya estabilidad ha sido objeto de estudio, las condiciones experimentales y de almacenamiento en que se han llevado a cabo estos ensayos, así como el tratamiento realizado a los datos experimentales.

4.3.1. – PRODUCTOS Y FORMULACIONES ENSAYADAS

Los productos que han sido objeto de investigación en esta memoria han sido suministrados inicialmente por Antibióticos, S.A., y por Antibióticos Farma, S.A. y Beecham, S.A. a continuación. Corresponden a las diferentes situaciones en que se encuentra el ácido clavulánico desde su síntesis, hasta su comercialización en comprimidos recubiertos en combinación con amoxicilina.

Clavulanato potásico: Lote 175, potencia en ácido clavulánico (CLAV): 828 µg/mg. El hecho de presentar un elevado riesgo de explosión cuando se maneja como material aislado obliga a que, habitualmente, se manipule en mezclas sólidas con distintos excipientes (avicel y syloid). Al disponer de muy poca cantidad de este producto, únicamente se han podido realizar estudios preliminares que han servido de base para la programación posterior de los ensayos definitivos.

Amoxicilina trihidrato: Lote 2241, potencia en amoxicilina (AMOXI): 860 µg/mg.

Clavumox (CLX): Mezcla sólida de amoxicilina trihidrato y clavulanato potásico, en proporción (4:1). Lote 010115, potencia total: 850 µg/mg, corresponde a 680 µg/mg de AMOXI y 170 µg/mg de CLAV.

Clavulanato potásico-Syloid AL-1 (CLAV-SYL): Mezcla sólida de ambos componentes en proporción (1:1). Potencia del 42,9% en CLAV.

Clavulanato potásico-Avicel PH-112 (CLAV-Avicel): Mezcla sólida de ambos componentes en proporción (1:1). Potencia del 39,9% en CLAV.

Clavumox-Syloid AL-1 (CLX-SYL): Mezcla sólida de amoxicilina trihidrato, clavulanato potásico y syloid en proporciones (4:1:1). Lote 31M0593, potencia: 569 µg/mg en AMOXI y 140 µg/mg en CLAV.

Clavumox-Avicel PH-112 (CLX-Avicel): Mezcla sólida de amoxicilina trihidrato clavulanato potásico y avicel en proporción (4:1:1). Lote 31M0590, potencia: 571 µg/mg en AMOXI y 137 µg/mg en CLAV.

Comprimidos sin recubrir de Clavumox (COMP-S): Lote L-003. Contenido teórico por comprimido: 500 mg de AMOXI y 125 mg de CLAV. Contenido valorado por comprimido: 500,94 mg de AMOXI y 124,66 mg de CLAV. Estos comprimidos se obtienen por proceso de compresión directa de una mezcla que contiene mayoritariamente avicel y pequeñas proporciones de polivinilpirrolidona, aerosil y estearato magnésico.

Comprimidos recubiertos de Clavumox (COMP-R): Comprimidos del lote anterior, con un recubrimiento pelicular acuoso de hipromelosa, bióxido de titanio, polietilenglicoles y talco.

4.3.2. – APARATOS Y REACTIVOS

Para el desarrollo de estos estudios se han utilizado dos estufas termostalizadas a 25°C y 40°C (Radiber S.A., Minidigit II) en cuyo interior se han introducido las muestras objeto de estudio sometidas a distintas condiciones de humedad ambiental.

Para ello se han utilizado desecadores de vidrio de 25 cm de diámetro en los que se mantienen condiciones constantes de humedad.

En las Tablas 4.1 y 4.2 se describen las preparaciones y reactivos utilizados para conseguir las diferentes condiciones estudiadas. Debido a que la bibliografía^{80,81,82} sólo aporta información parcial sobre el comportamiento de estas preparaciones, los datos de humedad relativa (HR) indicados corresponden a medidas experimentales (media de 7 determinaciones utilizando un termohigrómetro Kainos serie Testoterm 6010). En ningún caso las fluctuaciones han superado el valor de $\pm 5\%$.

Como agente desecante⁸¹ se ha utilizado P_2O_5 (Panreac PRS) con el que se alcanzan humedades residuales en el aire inferiores a $0,025 \text{ mg/m}^3$ (25°C). Su manejo requiere ciertas precauciones debido a su elevada toxicidad.

HR (%)	PREPARACIÓN
20	Solución sobresaturada de $KC_2H_3O_2$ (Panreac, PRS)
31	Solución sobresaturada de $CaCl_2 \cdot 6H_2O$ (Panreac, PRS)
42	Solución sobresaturada de $Zn(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$ (Panreac, PA)
56	Solución sobresaturada de $Mg(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$ (Panreac, PA)
75	Solución sobresaturada de NaCl (Panreac, PRS)
93	Solución sobresaturada de $NH_4PO_4H_2$ (Merck)
99,9	Agua purificada calidad Milli-Q

Tabla 4.1: Humedades relativas (HR) utilizadas en los ensayos a 25°C

⁸⁰ Lide DR, ed. Handbook of Chemistry and Physics. 65th ed. 1985: E-42, B-125.

⁸¹ Lide DR, ed. Handbook of Chemistry and Physics. 76th ed. 1996: 15-23, 15-24.

⁸² The Merck Index. Miscellaneous table. 11th ed. Merck & Co., Inc.; 1989: 109.

⁸¹ Lide DR, ed. Handbook of Chemistry and Physics. 76th ed. 1996: 15-23, 15-24.

HR (%)	PREPARACIÓN
17	Solución sobresaturada de $\text{KC}_2\text{H}_3\text{O}_2$ (Panreac, PRS)
30	Solución de SO_4H_2 al 53% (p:p) (Carlo Erba)
40	Solución de SO_4H_2 al 50% (p:p) (Carlo Erba)
54	Solución sobresaturada de $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (Panreac, PA)
74	Solución sobresaturada de NaCl (Panreac, PRS)
92	Solución sobresaturada de $\text{NH}_4\text{PO}_4\text{H}_2$ (Merck)
99,9	Agua purificada calidad Milli-Q

Tabla 4.2: Humedades relativas (HR) utilizadas en los ensayos a 40°C

4.3.3. – CONDICIONES DE TRABAJO

Las condiciones experimentales han sido diferentes para los ensayos que se realizaron inicialmente (al comienzo del trabajo), a los que se denominan “estudios preliminares”, que para los desarrollados una vez concluida la parte anterior, denominados “estudios definitivos”. A continuación se describen detalladamente ambas situaciones.

4.3.3.1. – ESTUDIOS PRELIMINARES

Corresponden a los estudios de estabilidad realizados sobre los dos principios activos de forma individual.

Cantidades exactamente pesadas de principio activo fueron introducidas en viales de 5 ml de capacidad y colocadas en desecadores en distintas condiciones ambientales de humedad y temperatura (ver Tabla 4.3).

Temperatura °C	HR (%)	Producto ensayado
25	20	AMOXI, CLAV
	31	AMOXI, CLAV
	42	CLAV
	56	AMOXI,
	75	AMOXI, CLAV
	93	AMOXI,
40	17	AMOXI, CLAV
	30	AMOXI,
	54	AMOXI,
	74	AMOXI,
	93	AMOXI,

Tabla 4.3: Condiciones de almacenamiento utilizadas en los estudios realizados con amoxicilina trihidrato (AMOXI) y clavulanato potásico (CLAV).

Los protocolos de trabajo utilizados en estos estudios se recogen en la Tabla 4.4. En el caso de la amoxicilina trihidrato se realiza un estudio completo durante aproximadamente 1 mes. Con el clavulanato potásico, debido a la pequeña cantidad de producto disponible, sólo se han podido realizar ensayos en condiciones ambientales muy concretas. Se han elegido las situaciones menos drásticas con el fin de establecer aquellas HRs de trabajo que permitan asegurar la estabilidad del producto.

<p>Amoxicilina trihidrato: Peso de muestra: 50 mg (vial) Condiciones ambientales: Tabla 4.3 Duración de los ensayos: Aproximadamente 1 mes Determinación del contenido en agua: Cada 4-7 días Cuantificación del principio activo: Cada 10-15 días</p>
<p>Clavulanato potásico: Peso de muestra: 200 mg (vial) Condiciones ambientales: Tabla 4.3 Duración de los ensayos: Desde 3 días hasta 50 días Determinación del contenido en agua: Intervalo variable Cuantificación del principio activo: Intervalo variable</p>

Tabla 4.4: Protocolos de trabajos para los ensayos realizados con amoxicilina trihidrato y clavulanato potásico.

El proceso degradativo del clavulanato potásico es fácilmente visible por la coloración que toma la muestra, pasando, de blanco a cremoso, amarillento y finalmente, tostado y marrón. Este comportamiento ha facilitado el seguimiento de los estudios de estabilidad.

Las muestras destinadas a la valoración del principio activo, una vez retiradas del desecador, fueron convenientemente almacenadas a -30°C hasta el momento de su cuantificación por HPLC. En estos estudios preliminares, la valoración cromatográfica fue realizada por el laboratorio farmacéutico Antibióticos, S.A.

4.3.3.2. – ESTUDIOS DEFINITIVOS

A partir de los resultados obtenidos en los estudios preliminares con los principios activos, se programaron los estudios de estabilidad a realizar con el resto de los productos ensayados.

En el caso de los productos pulverulentos se pesaron cantidades exactas en pocillos de vidrio de 2,5 cm de \varnothing y 2 cm de altura, y se colocaron en desecadores sometidos a distintas condiciones de humedad y temperatura.

Las cantidades utilizadas con los diferentes productos se indican en la Tabla 4.5, siendo denominador común en todas ellas el contenido en ácido clavulánico (12,5 mg).

Producto ensayado	Peso de muestra (mg)
CLX	73,5
CLAV-SYL	29,1
CLAV-Avicel	31,3
CLX-SYL	89,3
CLX-Avicel	91,2

Tabla 4.5.- Peso de muestra utilizado en los diferentes estudios de estabilidad.

En la Tabla 4.6 se recogen las condiciones ambientales ensayadas, así como la duración inicialmente asignada a cada tipo de estudio.

Temperatura (°C)	HR (%)	Duración prevista del ensayo
25	31	1 año
	42	8-10 meses
	56	7-15 días
	75	1-3 días
40	30	2 meses
	40	1-2 meses
	54	5-10 días
	74	1 día

Tabla 4.6.- Condiciones de almacenamiento utilizadas en los estudios de estabilidad definitivos y duración programada inicialmente.

Los comprimidos fueron dispuestos en placas petri de 9,5 cm de \varnothing y se sometieron al mismo protocolo de trabajo comentado anteriormente para las muestras pulverulentas. Recordemos que el contenido de ácido clavulánico por comprimido corresponde a 125 mg.

Las muestras destinadas a la valoración del principio activo fueron convenientemente almacenadas a -30°C (armario congelador Radiber S.A.) hasta el momento de su cuantificación por HPLC (apartado 4.1.).

4.3.4. – TRATAMIENTO DE DATOS

4.3.4.1. – VELOCIDAD DE CAPTACIÓN DE AGUA

Se ha calculado a partir de los contenidos de humedad de las muestras y de las cantidades de agua que se van consumiendo en la degradación de los principios activos. Para determinar esta última se asume que tanto la hidrólisis del CLAV como la de la AMOXI se realiza en condiciones equimoleculares.

El contenido de CLAV y AMOXI en las muestras ensayadas se recogen en la Tabla 4.7. La degradación del 1% de los contenidos iniciales corresponde a los consumos de agua que se reflejan en la Tabla 4.8.

Muestra ensayada	Contenido en CLAV		Contenido en AMOXI	
	(mg)	(mmoles)	(mg)	(mmoles)
Producto pulverulento	12,5	6,28 E-2	50	0,137
Comprimido	125	0,628	500	1,37

Tabla 4.7.- Contenidos de CLAV y AMOXI en las diferentes muestras ensayadas. Estos valores se corresponden con el 100% inicial.

Muestra ensayada	Agua consumida por CLAV		Agua consumida por AMOXI	
	(mmoles)	(mg)	(mmoles)	(mg)
Producto pulverulento	6,28 E-4	1,13 E-2	1,37 E-3	2,46 E-2
Comprimido	6,28 E-3	0,113	1,37 E-2	0,246

Tabla 4.8.- Agua consumida por la degradación del 1% de principio activo en las diferentes muestras ensayadas.

A partir de los datos reflejados en la Tabla 4.8, se obtienen los valores de la Tabla 4.9, en la que se expresa el agua consumida por la degradación del 1% de principio activo en porcentaje sobre peso de muestra ensayada (p:p). Para este cálculo se supone que el peso de la muestra es constante a lo largo del ensayo.

Producto ensayado	Agua consumida CLAV (% de muestra)	Agua consumida AMOXI (% de muestra)
CLX	1,54 E-2	3,35 E-2
CLAV-SYL	3,88 E-2	-----
CLAV-Avicel	3,61 E-2	-----
CLX-SYL	1,27 E-2	2,76 E-2
CLX-Avicel	1,24 E-2	2,70 E-2
COMPRIMIDO	9,18 E-3	2,00 E-2

Tabla 4.9.- Agua consumida por la degradación del 1% de principio activo en las diferentes muestras ensayadas.

4.3.4.2. – CINÉTICAS DE DEGRADACIÓN

La determinación de la cinética de degradación se realiza a partir de las representaciones gráficas de concentración-tiempo en escala normal y semilogarítmica.

Al tratarse de productos sólidos el proceso de degradación que habitualmente se manifiesta es de pseudoorden cero. En este caso mediante regresión lineal de los datos de concentración-tiempo se pueden obtener los parámetros correspondientes. Como medida de la bondad de ajuste se utiliza el coeficiente de determinación (r^2).

Cuando el porcentaje de fármaco degradado al finalizar el ensayo es inferior al 2%, el proceso degradativo se considera despreciable. Recordemos que de acuerdo con la Agencia Europea del Medicamento se establecen cambios significativos cuando este porcentaje excede del 5%^{83,84}

Para ver la influencia de los diferentes factores sobre el proceso degradativo se ha utilizado el análisis de regresión múltiple, que se comentará en cada caso con los resultados obtenidos.

4.4. – ENSAYOS DE VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN

4.4.1. – APARATOS Y REACTIVOS

Para la realización de estos ensayos de disolución se ha utilizado un equipo de disolución TURUGRAU que se corresponde con los sistemas de vaso descritos en la RFE⁸⁵/USP 26⁸⁶.

El agua utilizada responde a agua purificada calidad Milli-Q.

⁸³ ICH Harmonised Tripartite Guideline: Stability Testing Guidelines: Stability Testing of New Drug Substances and Products, ICH Q1A(R2) (CPMP/ICH/2736/99).

⁸⁴ Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. Official Journal of the European Communities. 28 November 2001.

⁸⁵ Real Farmacopea Española 2ª edición (Farmacopea Europea 4ª edición). Métodos de farmacotecnia. Ministerio de Sanidad y Consumo 2002; (2.9.3.): 209-12.

⁸⁶ The United States Pharmacopeia 26 and National Formulary 21. Physical Test and Determinations: <711> Dissolution. The United States Pharmacopeia Convencion, Inc. Rockville MD; 2003: 2011-12.

4.4.2.- CONDICIONES EXPERIMENTALES

Las condiciones de los ensayos han sido las establecidas en la monografía correspondiente a comprimidos de amoxicilina y ácido clavulánico de la USP 26⁸⁷:

Aparato 2: paletas
Velocidad de giro: 75 rpm
Medio de disolución: agua
Volumen del medio: 900 ml
Temperatura: 37° C

La toma de muestra se ha realizado a los 3, 6, 9, 12, 15, 20, 30, 40, 50 y 60 minutos después de haber comenzado el ensayo de disolución. Se ha trabajado sin reposición de fluido.

Las muestras (3 ml) una vez filtradas por membranas de 0,45 µm (Lida), fueron congeladas junto con soluciones patrones a -30°C (armario congelador Radiber S.A.) hasta el momento de su valoración por HPLC (apartado 4.1).

⁸⁷ The United States Pharmacopeia 26 and National Formulary 21. Official Monographs: Amoxicillin and Clavulanate Potassium Tablets. The United States Pharmacopeia Convencion, Inc. Rockville MD; 2003: 137.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5. - RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. – VALIDACIÓN DE LA TÉCNICA ANALÍTICA E IDONEIDAD DEL SISTEMA

En la Tabla 5.1 se recogen los datos de linealidad obtenidos para las rectas de calibrado de la amoxicilina y del ácido clavulánico. La técnica resulta ser lineal y proporcional para ambos principios activos dentro del intervalo ensayado.

	Amoxicilina	Ac. Clavulánico	Valores Tabulados
Pendiente	2687351	2184939	
Ordenada al origen	2980,5	3559,4	
Coefficiente de correlación	0,9998	0,9997	
Homogeneidad de varianzas (Cochran)	0,56 (N.S.)	0,38 (N.S.)	$C_{(0.05; 5,2)}$ 0,68
Comparación de la ordenada al origen con cero (test t)	0,52 (N.S.)	2,09 (N.S.)	$t_{(0.05,13)}$ 2,16
Existencia de pendiente (Fisher)	38858 (A.S.)	18574 (A.S.)	$F_{(0.05; 1,13)}$ 4,67
Validez de modelo lineal. Falta de ajuste (Fisher)	1,10 (N.S.)	1,55 (N.S.)	$F_{(0.05; 3,10)}$ 3,71

Tabla 5.1. – Resumen de datos sobre linealidad.

Para evaluar la exactitud se ha trabajado con porcentajes de recuperación. Una vez comprobado que no existen diferencias significativas entre concentraciones, se determina la recuperación media y sus límites de confianza ($\alpha = 0,05$) (Tablas 5.2 y 5.3).

C (mg/ml)	% Recuperación media	CV (%)
0,2	99,84	0,4
0,3	100,05	0,5
0,4	100,38	0,8
0,5	99,55	0,5
0,6	100,15	0,4
Recuperación media:		99,99 \pm 1,17 %

Tabla 5.2. – Resumen de datos sobre exactitud obtenidos para la amoxicilina.

C (mg/ml)	% Recuperación media	CV (%)
0,050	100,15	0,8
0,075	100,63	0,9
0,100	99,44	0,8
0,125	99,50	1,0
0,150	100,42	0,4
Recuperación media:		100,03 \pm 1,82 %

Tabla 5.3. – Resumen de datos sobre exactitud obtenidos para el ácido clavulánico.

La precisión del método se determina realizando medidas repetidas (n=6) de la misma concentración de analito en días consecutivos. La variabilidad aportada por el día del ensayo no fue significativa, obteniéndose el mismo coeficiente de variabilidad para la repetibilidad y la precisión intermedia. Para los dos principios activos valorados fueron inferiores al 1%.

Los límites de cuantificación que se han obtenido en nuestras condiciones de trabajo han sido los siguientes:

Amoxicilina: 0,028 mg/ml
Ac. Clavulánico: 0,010 mg/ml

Ambos valores han resultado inferiores a las concentraciones límites utilizadas en la validación de esta técnica, lo que permitiría ampliar el intervalo de concentraciones si hubiese sido necesario. No obstante, desde el punto de vista práctico, únicamente se han considerado aquellos resultados que se encuentran dentro del rango de respuesta validado convenientemente.

Esta técnica permite cuantificar específicamente amoxicilina y ácido clavulánico en muestras en las que se ha producido la degradación parcial ó total de las mismas. Ha sido demostrado por numerosos autores^{88,89,90,91} que para ambos principios activos, los productos de degradación originados manifiestan máximos de absorbancia desplazados hacia longitudes de onda superiores a la que se realiza esta valoración cromatográfica (alrededor de 280 nm, las más próximas). Esto se puede comprobar en los cromatogramas de la Figura 5.1.

⁸⁸ Haginaka J, Yasuda H, Uno T, Nakagawa T. Alkaline Degradation of Clavulanic Acid and High Performance Liquid Chromatographic Determination by Post-Column Alkaline Degradation. *Chem Pharm Bull* 1983; 31 (12): 4436-47.

⁸⁹ Haginaka J, Yasuda H, Uno T, Nakagawa T. Degradation of Clavulanic Acid in Aqueous Alkaline Solution: Isolation and Structural Investigation of Degradation Products. *Chem Pharm Bull* 1985; 33 (1): 218-24.

⁹⁰ Dunham JM: Potassium Phenoximethyl Penicillin. In: Florey K, ed. *Analytical Profiles of Drug Substances*. Academic Press, New York and London; 1972 (1): 262.

⁹¹ Florey K, ed. *Analytical Profiles of Drug Substances*. Academic Press, New York and London; 1972 (7): 20.

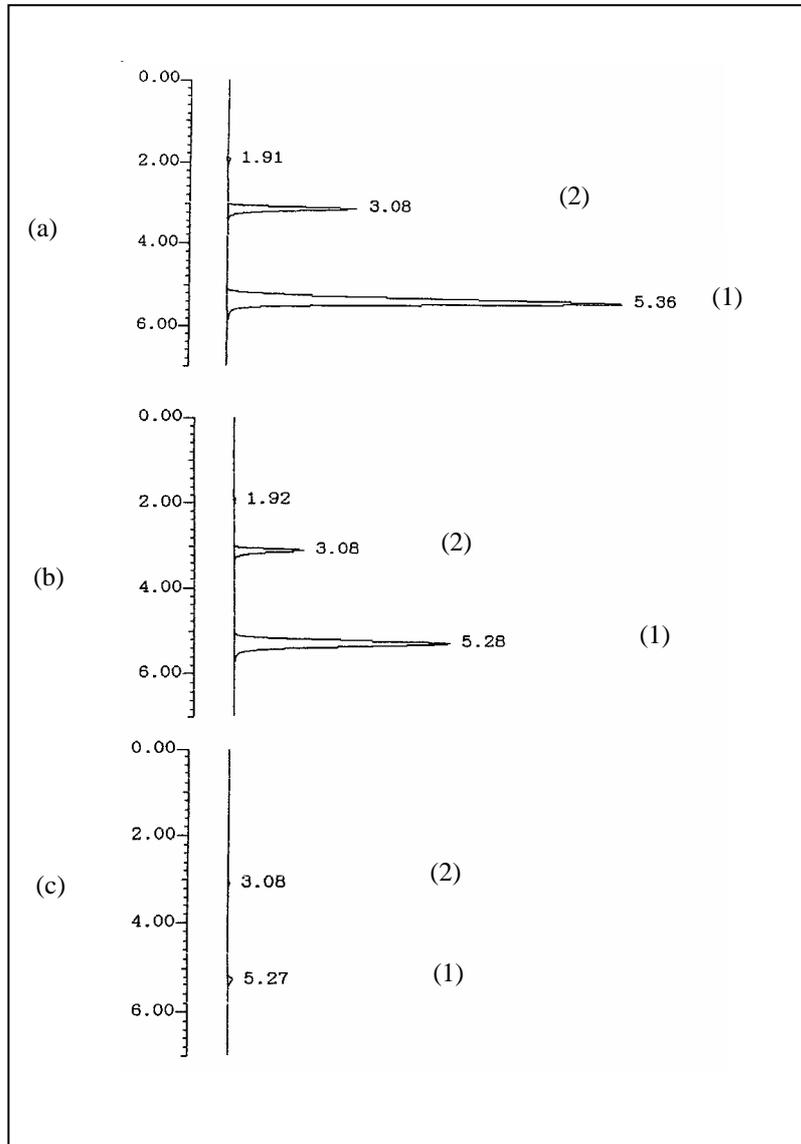


Figura 5.1: Cromatogramas obtenidos con la combinación de amoxicilina (1) y ácido clavulánico (2) en diferentes situaciones de degradación: (a) muestra recién preparada, (b) y (c) muestras sometidas a condiciones favorables de degradación.

La especificidad relacionada con los excipientes o sustancias auxiliares utilizadas en las formulaciones se ha comprobado comparando los cromatogramas patrones, con los correspondientes a la mezcla con excipiente (Figura 5.2). Se puede comprobar como no interfieren en ninguna de las situaciones ensayadas.

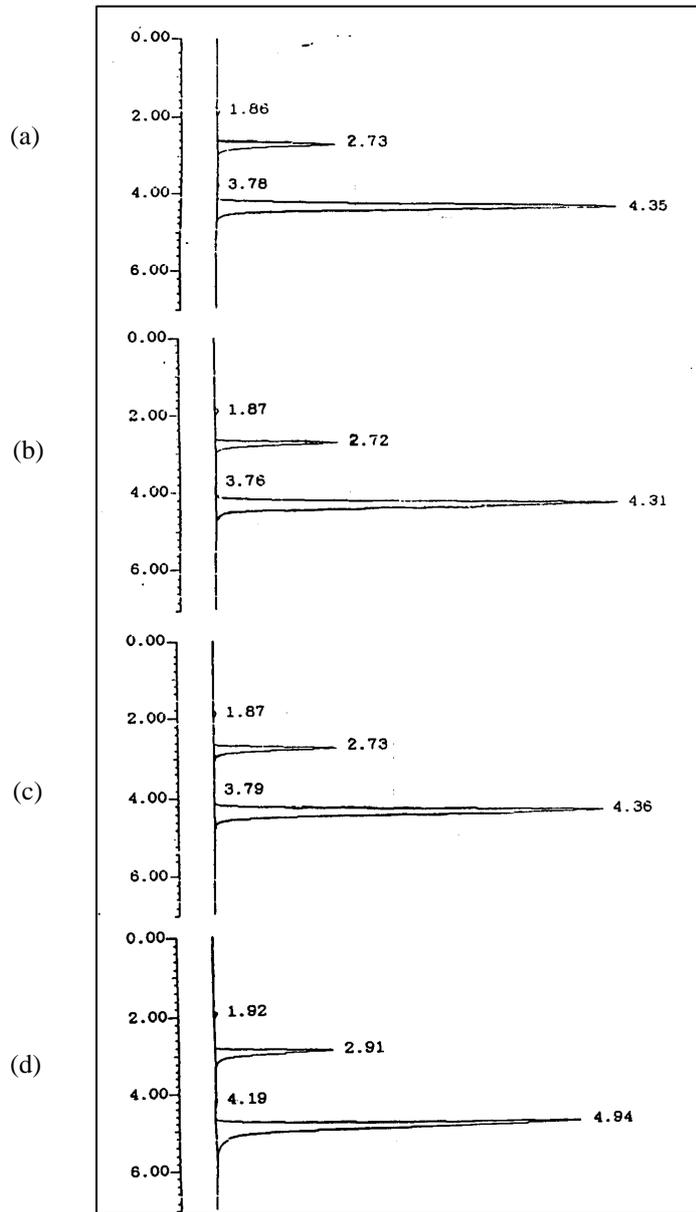


Figura 5.2: Cromatogramas obtenidos para la combinación de amoxicilina (1) y ácido clavulánico (2) en diferentes muestras:

- (a) muestra patrón
- (b) muestra con Avicel
- (c) muestra con Syloid
- (d) formulación en comprimidos

Los resultados obtenidos para los parámetros que verifican la idoneidad del sistema utilizado (T, R, n y CV) se recogen en la Tabla 5.4. En todos los casos los valores obtenidos se encuentran dentro de los márgenes permitidos para este método de valoración⁹².

	Amoxicilina	Ac. Clavulánico	Límite permitido
Factor de cola (T)	0,5-0,7	0,8-1,2	$\leq 1,5$
Factor de resolución (R)	5,1-7,8		$\geq 3,5$
Eficacia de columna (n)	2271-4433	1987-3104	> 550
Coefficiente de variación	$< 2 \%$	$< 2 \%$	$\leq 2 \%$

Tabla 5.4: Resumen de los resultados obtenidos sobre la idoneidad del sistema cromatográfico utilizado.

⁹² Food and Drug Administration. Code of Federal Regulations. Título 21 n° 436.351.

5.2.– CARACTERIZACIÓN DE LOS EXCIPIENTES INCLUIDOS EN LAS MEZCLAS BINARIAS

El ácido clavulánico presenta un elevado riesgo de explosionar durante su transporte y almacenamiento, por lo que se manipula en mezclas sólidas junto con excipientes como el avicel PH-112 y el syloid AL-1.

5.2.1.– ESTUDIOS CON AVICEL PH-112

El avicel PH-112 corresponde a una variedad comercial de celulosa microcristalina de fórmula general $(C_6H_{10}O_5)_n$ ($n \cong 220$) y peso molecular próximo a 36000 Daltons. Se utiliza frecuentemente en formulaciones farmacéuticas^{93,94,95,96}, tanto en comprimidos obtenidos por granulación húmeda como en los de compresión directa. De este excipiente se aprovechan sus propiedades como aglutinante, diluyente, disgregante e incluso lubricante.

Comercialmente este producto está disponible en diferentes variedades que difieren en su método de preparación, tamaño de partícula y propiedades físicas. Se considera un material estable pero con un comportamiento higroscópico que obliga a su almacenamiento en contenedores herméticamente cerrados.

La **caracterización morfológica** del producto se ha llevado a cabo por microscopía electrónica de barrido (JEOL modelo JSM 6400). Como se muestra en la Figura 5.3 se trata de un producto con superficie irregular y escamosa con formas más o menos alargadas que, en algunos casos, alcanzan índices de elongación superiores a 3. Estas partículas parecen estar formadas por aglomeración de masas fibrosas de menor tamaño. Su conservación en las condiciones más drásticas ensayadas (40°C y aire saturado de humedad) no modifica su aspecto.

⁹³ Enézian GM. Direct compression of tablets using microcrystalline cellulose. *Pharm Acta Helv* 1972; 47: 321-63.

⁹⁴ Lerk CF, Bolhuis GK, de Boer AH. Effect of microcrystalline cellulose on liquid penetration in and disintegration of directly compressed tablets. *J Pharm Sci* 1979; 68: 205-11.

⁹⁵ Chilamkurti RN, Rhodes CT, Schwartz JB. Some studies on compression properties of tablet matrices using a computerized instrumented press. *Drug Dev Ind Pharm* 1982; 8: 63-86.

⁹⁶ Wallace JW, Capozzi JT, Shangraw RF. Performance of pharmaceutical filler/binders as related to methods of powder characterization. *Pharmaceut Technol* 1983; 7(9): 94-104.

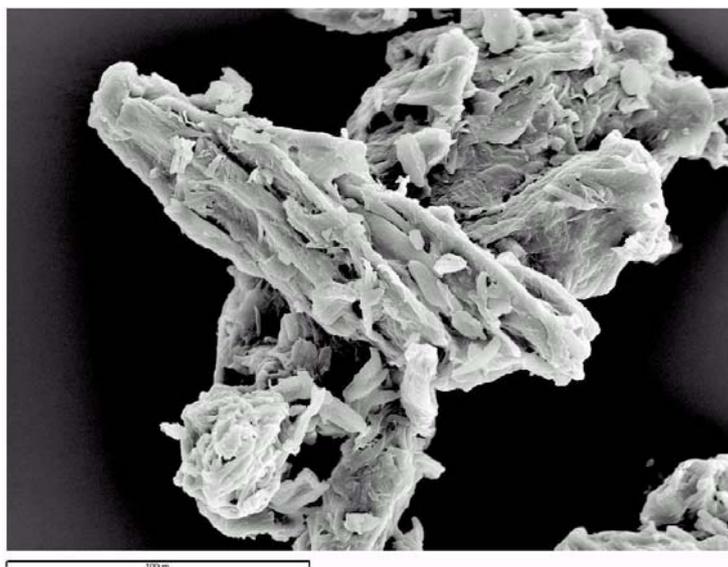


Figura 5.3: Microfotografía del avicel PH-112 (x500).

El **análisis granulométrico** se realiza por microscopía óptica (Nikon modelo SE) utilizando el diámetro equivalente de Feret⁹⁷. Los resultados obtenidos antes y después de ser sometido el producto a condiciones de almacenamiento drásticas se recogen en la Tabla 5.5 y Figuras 5.4 y 5.5. Se puede observar un ligero aumento en el valor del diámetro medio cuando el producto presenta mayor humedad, aunque esta diferencia no es significativa ($p = 0,206$).

⁹⁷ The United States Pharmacopeia 26 and National Formulary 21. Physical Test and Determinations: <776> Optical Microscopy. The United States Pharmacopeia Convencion, Inc. Rockville MD; 2003: 2184-86.

Diámetros límites de clase (µm)	% de partículas	
	Situación (1)	Situación (2)
5-25	7	0
25-45	10	9
45-65	12	21
65-85	14	12
85-105	14	15
105-125	11	15
125-145	7	3
145-165	18	13
165-185	5	3
185-205	2	3
205-225	0	6
Diámetro estadístico medio aritmético	97,6 ± 4,90	103,4 ± 5,09

Tabla 5.5: Resultados obtenidos en el análisis granulométrico del avicel PH-112 conservado en diferentes condiciones de almacenamiento: (1) Envase herméticamente cerrado, (2) Aire saturado de humedad a 40°C.

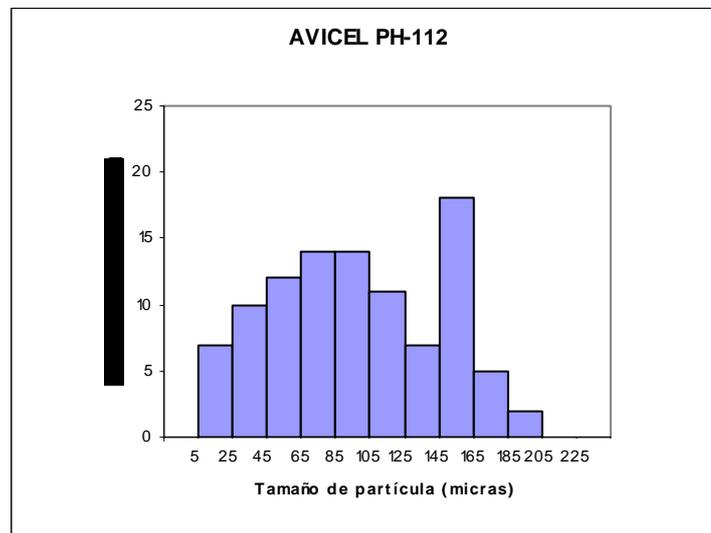


Figura 5.4: Resultados obtenidos en el análisis granulométrico del avicel PH-112 conservado en envase herméticamente cerrado.

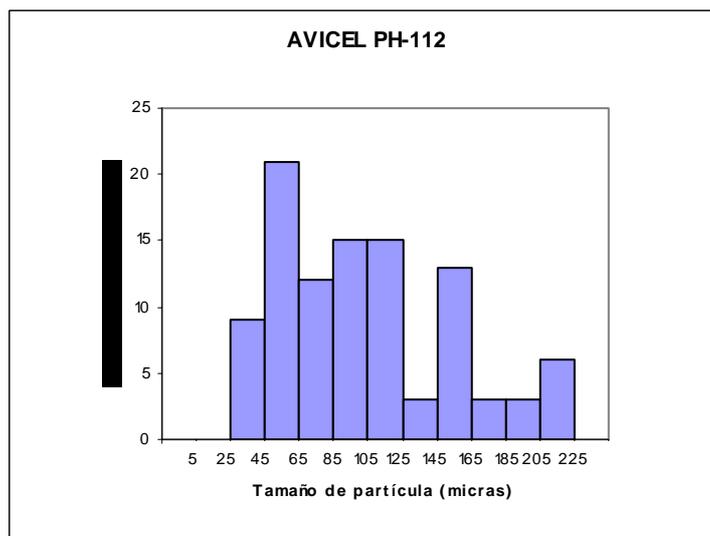


Figura 5.5: Resultados obtenidos en el análisis granulométrico del avicel PH-112 conservado en aire saturado de humedad a 40°C

El perfil de difracción obtenido por **rayos X** (Difractómetro automático de polvo PHILIPS X'PERT MPD, Radiación Cu, scan speed 0,04°/s) confirma la estructura microcristalina (Figura 5.6), presentando un perfil similar al recogido en la bibliografía⁹⁸ para este compuesto.

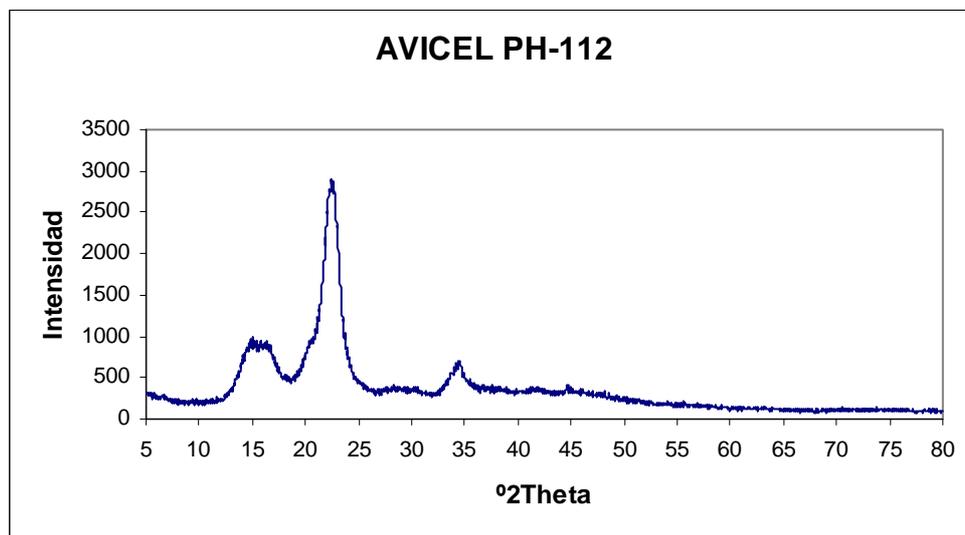


Figura 5.6: Perfil de difracción de rayos X del avicel PH-112.

⁹⁸ Suryanarayanan R: X-Ray Powder Diffraction. In: Brittain HG, ed. Physical Characterization of Pharmaceutical Solids. 1995: 187-221.

El comportamiento térmico se ha caracterizado por **calorimetría diferencial de barrido** (Mettler-Toledo TC 11). En los termogramas de la Figura 5.7 se puede observar dos procesos endotérmicos que tienen lugar aproximadamente a los 100°C y 330°C. El primero de ellos puede ser debido a la pérdida de humedad y posible reestructuración, y el segundo a la fusión del producto. Cuando este compuesto se somete a humedades relativas elevadas (100% de HR) se produce un incremento en el contenido de humedad, presentando mayor relevancia el primer pico endotérmico.

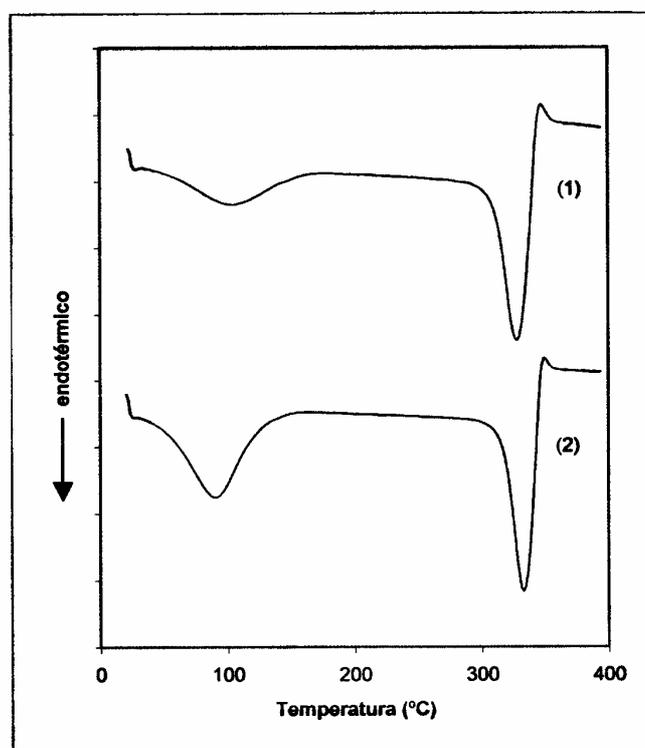


Figura 5.7: Termogramas obtenidos para el avicel PH-112 conservado en: (1) Envase herméticamente cerrado, (2) Aire saturado de humedad a 40°C.

El **comportamiento higroscópico** del avicel PH-112 en diferentes condiciones de almacenamiento queda recogido en las Tablas 5.6 y 5.7.

HR (%)	CONTENIDO DE AGUA (% , p:p)	
	Proceso sorción	Proceso desorción
0	1,17 ± 0,10	-----
31	5,01 ± 0,25	5,08 ± 0,16
42	5,13 ± 0,27	5,65 ± 0,18
56	5,59 ± 0,08	7,50 ± 0,15
75	8,28 ± 0,58	10,20 ± 0,01
100	16,33 ± 0,56	16,33 ± 0,56

Tabla 5.6: Humedades de equilibrio (\pm DE) obtenidas para el avicel PH-112 a 25°C.

HR (%)	CONTENIDO DE AGUA (% , p:p)	
	Proceso sorción	Proceso desorción
0	1,17 ± 0,10	-----
30	4,81 ± 0,03	5,07 ± 0,33
40	5,16 ± 0,13	5,59 ± 0,26
54	5,72 ± 0,01	6,47 ± 0,02
74	7,81 ± 0,51	9,03 ± 0,02
100	14,67 ± 0,21	14,67 ± 0,21

Tabla 5.7: Humedades de equilibrio (\pm DE) obtenidas para el avicel PH-112 a 40°C.

En las Figuras 5.8 y 5.9 se representan las curvas de sorción y desorción obtenidas para este derivado, manifestándose ciclo de histéresis en ambos casos. En estas gráficas se puede observar como el modelo de adsorción, de apariencia sigmoidal, corresponde al de una isoterma tipo II.

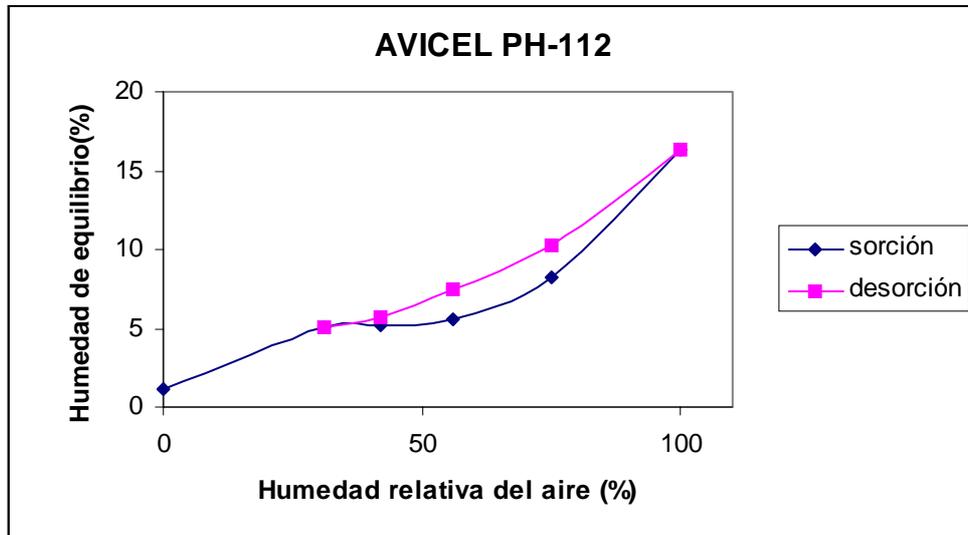


Figura 5.8: Isotermas de sorción y desorción obtenidas para el avicel PH-112 a 25°C.

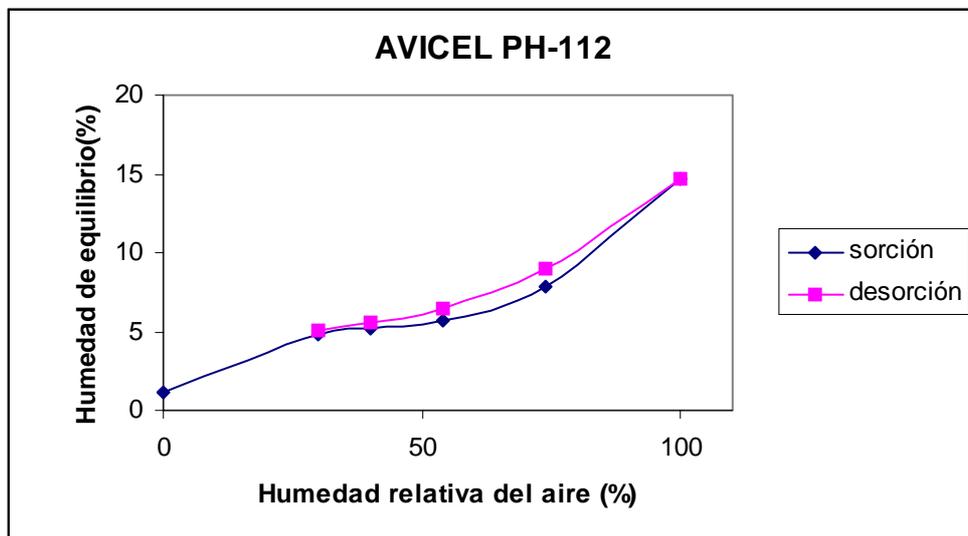


Figura 5.9: Isotermas de sorción y desorción obtenidas para el avicel PH-112 a 40°C.

Si se aplica el tratamiento de BET⁹⁹ a los datos de adsorción determinados a 25°C y 40°C, se obtienen los resultados representados en la Figura 5.10.

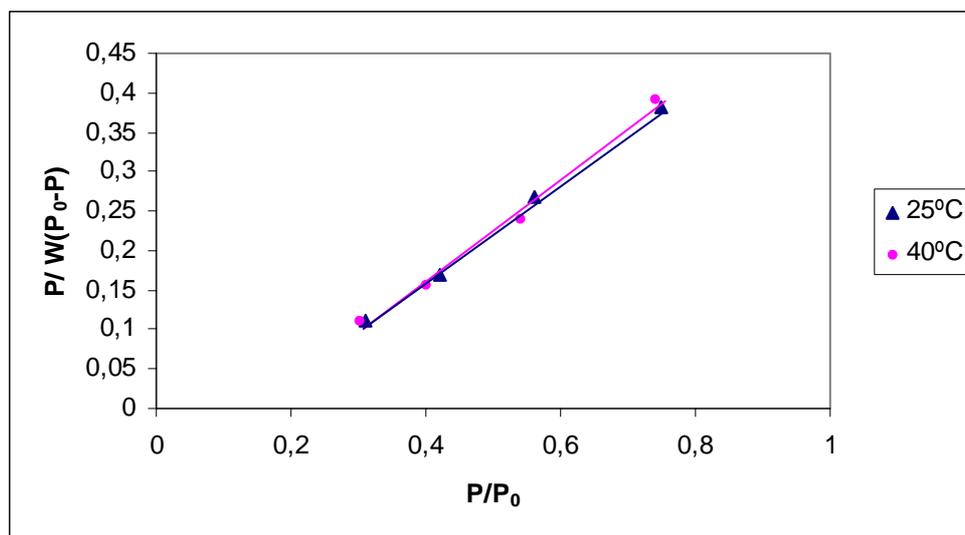


Figura 5.10: Representación de los datos obtenidos para la ecuación de BET a 25°C y 40°C. P : presión parcial del vapor de agua en las condiciones de trabajo; P_0 : tensión de vapor del agua a la temperatura de trabajo; W : agua adsorbida en el equilibrio para las distintas condiciones de trabajo expresada en porcentaje sobre producto seco. [$r^2(\blacktriangle) = 0,998$ y $r^2(\bullet) = 0,990$].

Al calcular la cantidad de agua adsorbida en monocapa completa sobre la superficie de producto (W_m) se obtienen valores de 3,04 y 3,00 % para 25°C y 40°C respectivamente. Un incremento de 15°C, apenas afecta a este parámetro.

Al aplicar la ecuación de GAB¹⁰⁰ que incorpora un parámetro adicional a los incluidos en la ecuación de BET, prácticamente no se modifican estos resultados.

⁹⁹ Zhang J, Zografi G. The relationship between “BET”- and “Free Volume”- derived parameters for water vapor absorption into amorphous solids. *J Pharm Sci* 2000; 89 (8): 1063-72.

¹⁰⁰ Mosquera MJ, Concheiro A, Souto C, Gómez-Amoza JL, Martínez-Pacheco R. La humedad como factor condicionante de las propiedades de sólidos de interés farmacéutico. (I) Interacciones agua-sólido. *Industria Farmacéutica* 1999; 5: 72-8.

5.2.2.– ESTUDIOS CON SYLOID AL-1

El syloid AL-1 es una variedad comercial de sílice coloidal anhidra (SiO_2). Se utiliza por sus buenas propiedades de flujo para la preparación de comprimidos^{101,102}. También se emplea como agente viscosizante para estabilizar emulsiones en preparaciones semisólidas^{103,104}, dependiendo la viscosidad de la polaridad de las fases líquidas y del pH.

Se comercializan diferentes tipos de sílice coloidal y según el método de preparación presentan diferentes características físicas como el tamaño de partícula, superficie específica y densidad. Se trata de un excipiente higroscópico que es capaz de absorber elevadas cantidades de agua, lo que obliga a su almacenamiento en contenedores cerrados herméticamente.

La **caracterización morfológica** del producto se ha llevado a cabo por microscopía electrónica de barrido (JEOL modelo JSM 6400). En la fotografía de la Figura 5.11 se observan partículas más o menos equidimensionales con un elevado grado de dispersión en su tamaño.

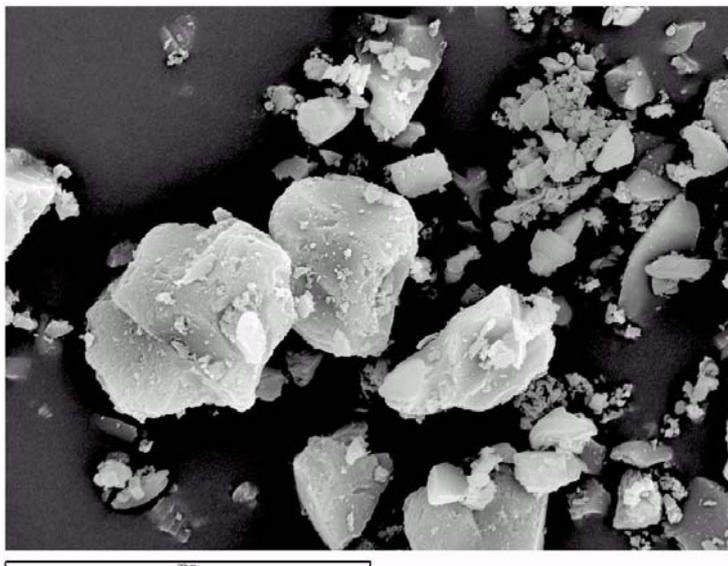


Figura 5.11: Microfotografía del syloid AL-1 (x2000).

¹⁰¹ Lerk CF, Bolhuis GK, Smedema SS. Interaction of lubricants and colloidal silica during mixing with excipients I: its effect on tableting. *Pharm Acta Helv* 1977; 52: 33-39.

¹⁰² Lerk CF, Bolhuis GK. Interaction of lubricants and colloidal silica during mixing with excipients II: its effect on wettability and dissolution velocity. *Pharm Acta Helv* 1977; 52: 39-44.

¹⁰³ Daniels R, Kerstiens B, Tishinger-Wagner H, Rupprecht H. The stability of drug absorbates on silica. *Drug Dev Ind Pharm* 1986; 12: 2127-56.

¹⁰⁴ Sherrif M, Enever RP. Rheological and drug release properties of oil gels containing colloidal silicon dioxide. *J Pharm Sci* 1979; 68: 842-45.

Su conservación en las condiciones más drásticas ensayadas (40°C y aire saturado de humedad) no modifica su aspecto.

El **análisis granulométrico**, como se indicó anteriormente, se realiza por microscopía óptica (Nikon modelo SE) utilizando el diámetro equivalente de Feret¹⁰⁵. Los resultados de este ensayo se indican en la Tabla 5.8 y Figuras 5.12 y 5.13. Si se comparan los resultados obtenidos en las dos situaciones ensayadas se observan diferencias significativas ($p < 0,001$). Cuando el producto es sometido a condiciones drásticas de conservación (40°C y 100% de HR) se manifiesta un aumento en el tamaño de las partículas y en el grado de dispersión.

Diámetros límites de clase (μm)	% de partículas	
	Situación (1)	Situación (2)
0 - 2,5	3	-
2,5 - 5	5	-
5 - 7,5	7	6
7,5 - 10	38	13
10 - 12,5	24	10
12,5 - 15	12	28
15 - 17,5	11	15
17,5 - 20	-	16
20 - 22,5	-	-
22,5 - 25	-	-
25 - 27,5	-	11
27,5 - 30	-	1
Diámetro estadístico medio aritmético	10,1 \pm 0,35	15,1 \pm 0,55

Tabla 5.8: Resultados obtenidos en el análisis granulométrico del syloid AL-1 conservado en diferentes condiciones de almacenamiento: (1) Envase herméticamente cerrado, (2) Aire saturado de humedad a 40°C.

¹⁰⁵ The United States Pharmacopeia 26 and National Formulary 21. Physical Test and Determinations: <776> Optical Microscopy. The United States Pharmacopeia Convencion, Inc. Rockville MD; 2003: 2184-86.

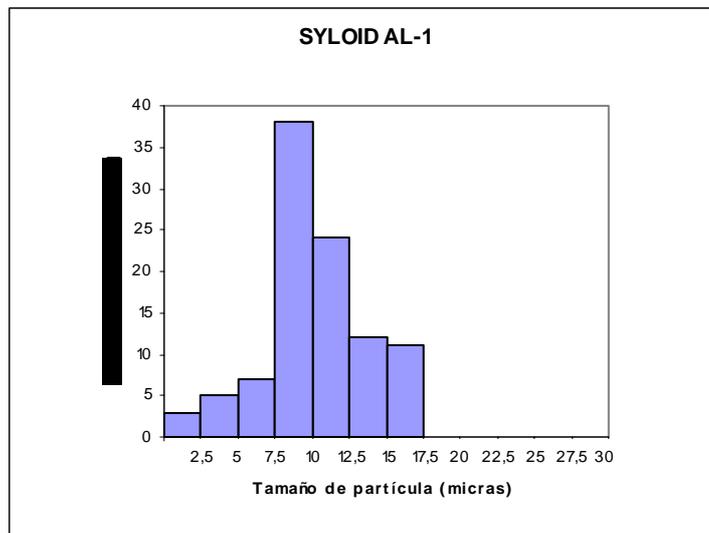


Figura 5.12: Resultados obtenidos en el análisis granulométrico del syloid AL-1 conservado en envase herméticamente cerrado.

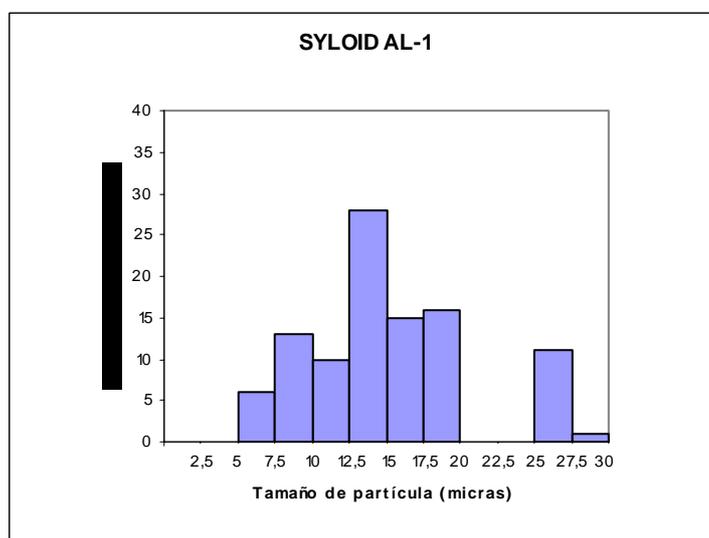


Figura 5.13: Resultados obtenidos en el análisis granulométrico del syloid AL-1 conservado en aire saturado de humedad a 40°C

El perfil de difracción obtenido por **rayos X** (Difractómetro automático de polvo PHILIPS X'PERT MPD, Radiación Cu, scan speed 0,04°/s) confirma su estructura amorfa (Figura 5.14).

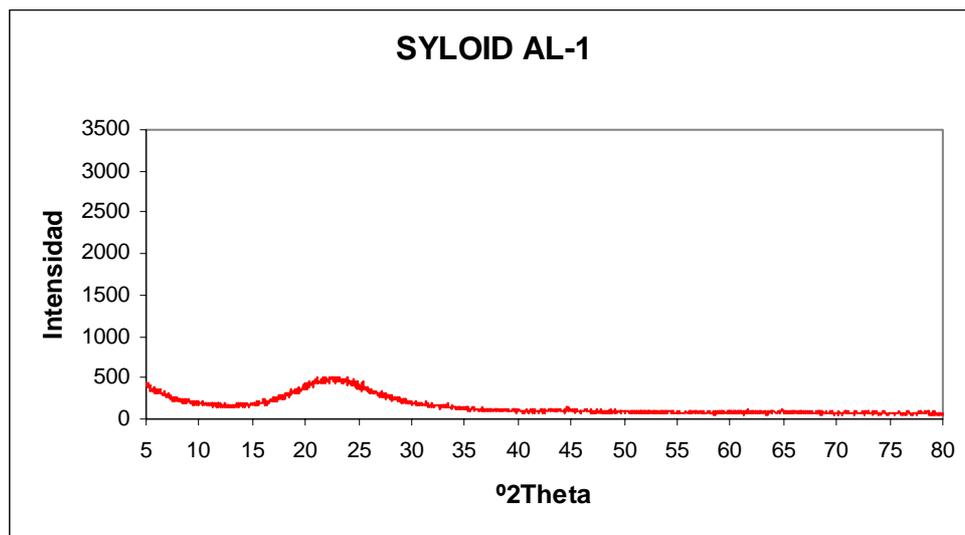


Figura 5.14: Perfil de difracción de rayos X del syloid AL-1.

En los termogramas de la Figura 5.15 obtenidos por **calorimetría diferencial de barrido** (Mettler-Toledo TC 11), se observa un pico endotérmico próximo a los 100°C originado por la pérdida de humedad del producto, no manifestándose ningún otro proceso en el rango de temperatura ensayada (hasta 400°C). Cuando el producto se somete a humedades relativas elevadas (100% HR) se produce un incremento en el contenido de humedad y el pico presenta mayor relevancia.

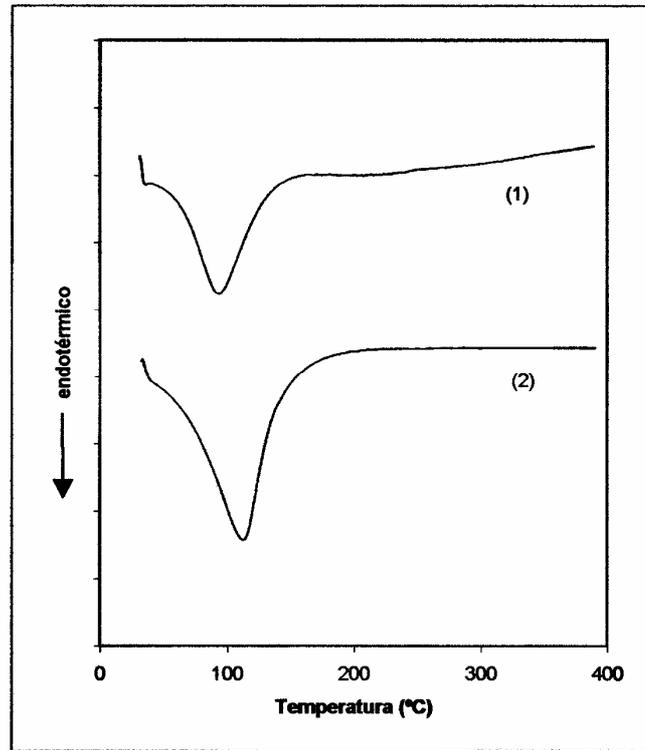


Figura 5.15: Termogramas obtenidos para el syloid AL-1 conservado en: (1) Envase herméticamente cerrado, (2) Aire saturado de humedad a 40°C.

El **comportamiento higroscópico** del syloid AL-1 en diferentes condiciones de almacenamiento queda recogido en las Tablas 5.9 y 5.10.

HR (%)	CONTENIDO DE AGUA (% , p:p)	
	Proceso sorción	Proceso desorción
0	2,73 ± 0,11	-----
31	15,30 ± 0,27	16,09 ± 0,48
42	18,34 ± 0,28	19,81 ± 1,31
56	21,77 ± 0,44	22,64 ± 0,33
75	24,31 ± 0,50	24,83 ± 0,18
100	27,99 ± 0,38	27,99 ± 0,38

Tabla 5.9: Humedades de equilibrio (± DE) obtenidas para el syloid AL-1 a 25°C.

HR (%)	CONTENIDO DE AGUA (% , p:p)	
	Proceso sorción	Proceso desorción
0	2,73 ± 0,11	-----
30	12,77 ± 0,27	13,59 ± 0,15
40	15,40 ± 0,23	15,94 ± 0,64
54	18,53 ± 0,02	20,08 ± 0,18
74	22,10 ± 0,04	23,68 ± 0,10
100	25,33 ± 0,01	25,33 ± 0,01

Tabla 5.10: Humedades de equilibrio (\pm DE) obtenidas para el syloid AL-1 a 40°C.

Las representaciones de las curvas de sorción y desorción obtenidas para el syloid AL-1 a 25°C y 40°C se muestran en las Figuras 5.16 y 5.17. En ambos casos se observa ciclo de histéresis. Se trata de curvas isoterma tipo I que se ajustan satisfactoriamente al planteamiento de Langmuir¹⁰⁶ (Figura 5.18).

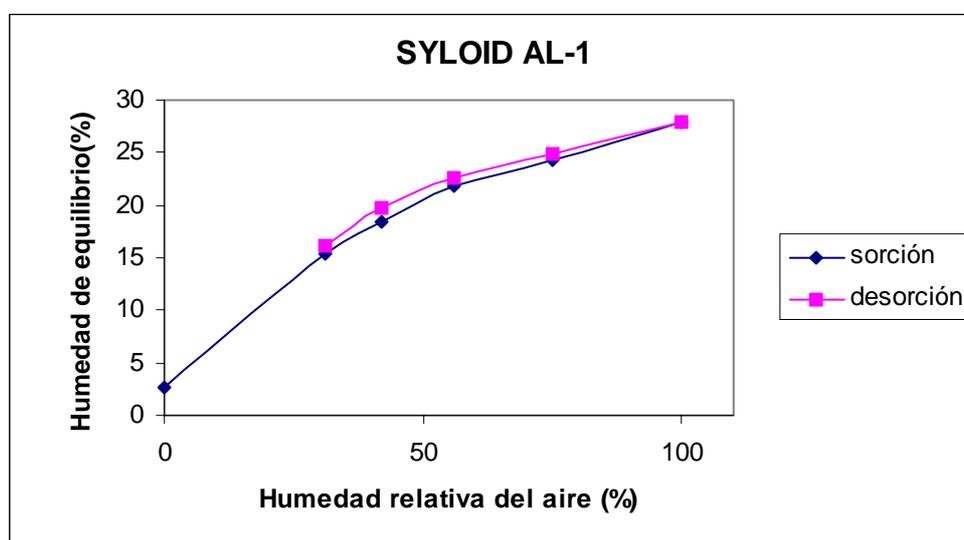


Figura 5.16: Isoterma de sorción y desorción obtenidas para el syloid AL-1 a 25°C.

¹⁰⁶ Martín AN. Principios de Físico-Química para Farmacia y Biología. Madrid: Editorial Alhambra S.A.; 1967: 594-98.

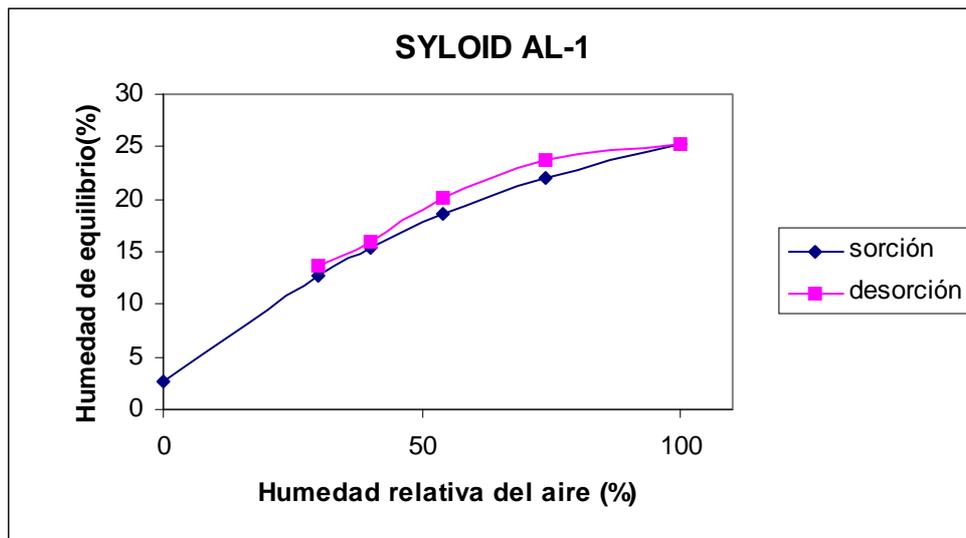


Figura 5.17: Isotermas de sorción y desorción obtenidas para el syloid AL-1 a 40°C.

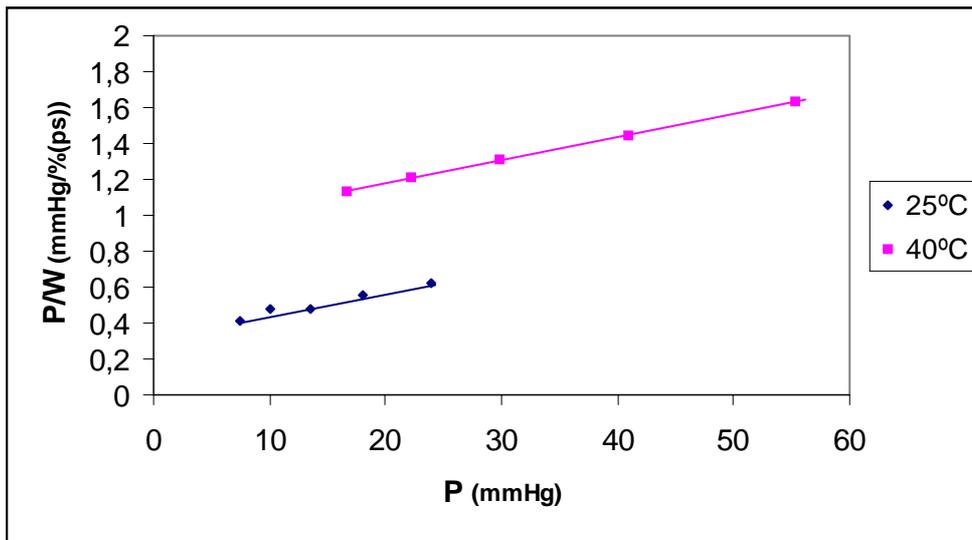


Figura 5.18: Representación de los datos de humedad obtenidos con el syloid AL-1 a 25°C y 40°C de acuerdo a la ecuación de Langmuir. P: presión parcial del vapor de agua en las condiciones de trabajo; W: agua adsorbida en el equilibrio para las distintas condiciones de trabajo expresada en porcentaje sobre producto seco [$r^2(\blacklozenge) = 0,962$ y $r^2(\blacksquare) = 0,969$].

Al calcular el porcentaje máximo de agua que, de acuerdo a este modelo, se absorbería si se pudiese aumentar indefinidamente la presión de trabajo, se obtienen valores de 44% (sobre peso total) para ambas temperaturas.

5.3. - ESTUDIOS CON AMOXICILINA TRIHIDRATO

Se ha estudiado el comportamiento de este principio activo frente a distintas humedades relativas a las temperaturas de 25°C y 40°C. Los resultados obtenidos se recogen en las Tablas A-1 y A-2 (páginas 267 y 268) respectivamente.

Las humedades de equilibrio alcanzadas en las diferentes condiciones ambientales se recogen en las Tablas 5.11 y 5.12, y las correspondientes curvas de equilibrio en las Figuras 5.19 y 5.20. Como se puede observar, la captación de agua en todos los casos resulta inferior al 1%, como se podría esperar de una molécula hidratada de baja solubilidad en agua.

Durante el tiempo de almacenamiento (aproximadamente 1 mes) no se produce degradación significativa en ningún caso, ni en las condiciones más drásticas ensayadas (40°C y 92% de HR).

HR (%)	Humedad de equilibrio (%)	CV (%)
0*	12,81	0,1
20	12,84	0,1
31	12,85	0,2
56	13,04	0,4
75	13,05	0,2
93	13,06	0,2
* Desecador con P ₂ O ₅ a temperatura ambiente		

Tabla 5.11. - Humedades de equilibrio de amoxicilina trihidrato a 25°C.

HR (%)	Humedad de equilibrio (%)	CV (%)
0*	12,81	0,1
17	12,87	0,1
30	12,86	0,2
54	12,86	0,6
74	12,93	0,3
92	12,98	0,4

* Desecador con P₂O₅ a temperatura ambiente

Tabla 5.12. - Humedades de equilibrio de amoxicilina trihidrato a 40°C.

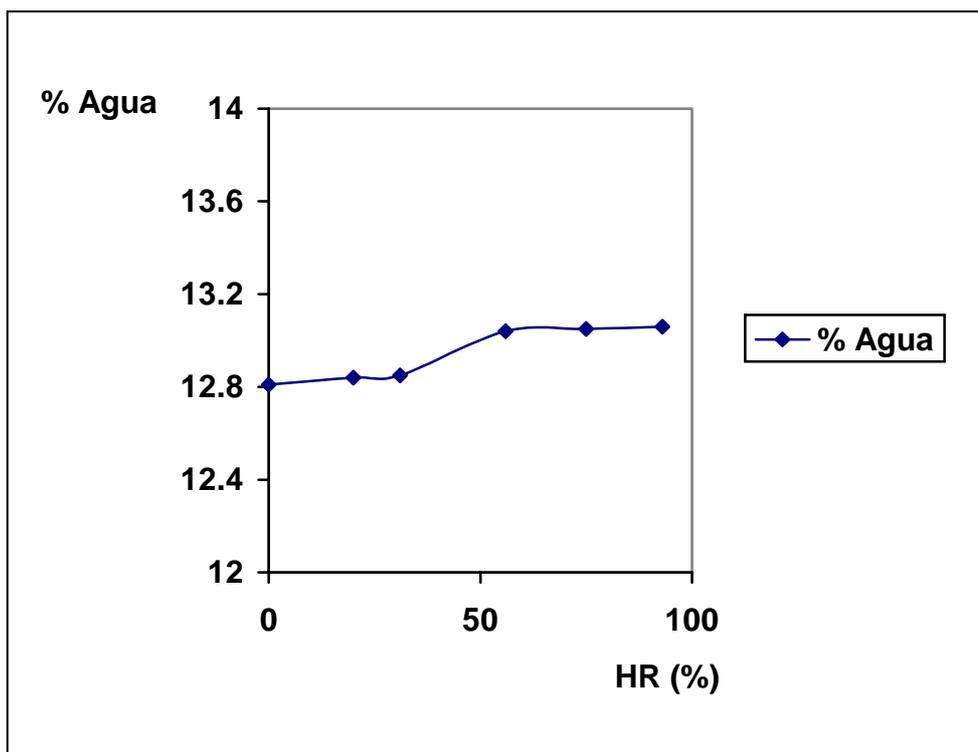


Figura 5.19. - Curva de equilibrio para la amoxicilina trihidrato a 25°C.

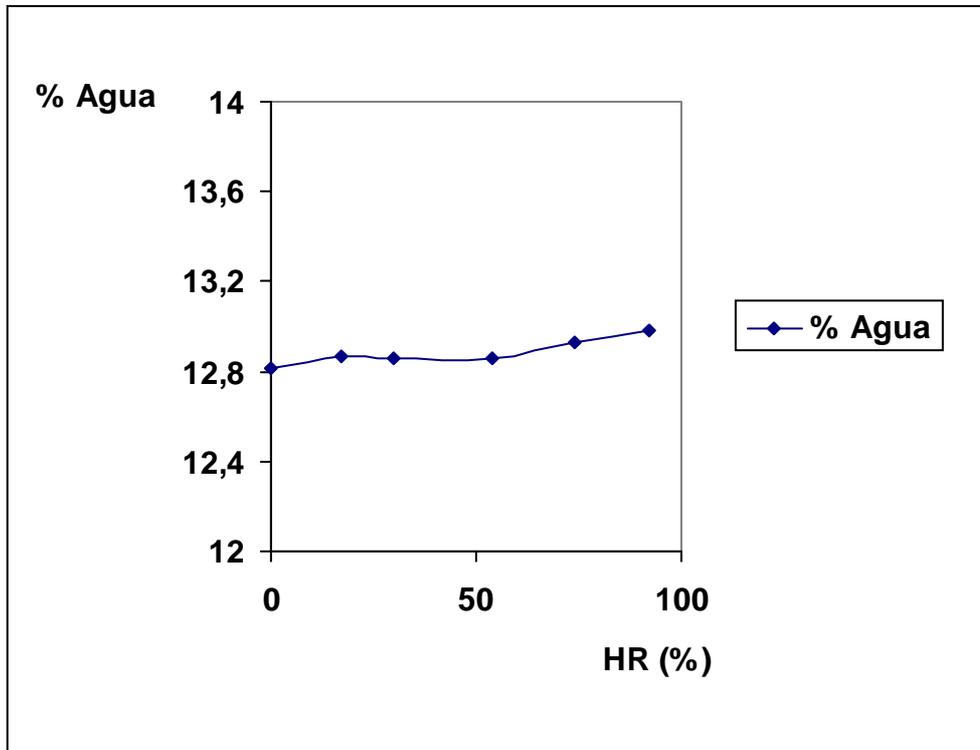


Figura 5.20. - Curva de equilibrio para la amoxicilina trihidrato a 40°C.

5.4. – ESTUDIOS CON CLAVULANATO POTÁSICO

Debido a la cantidad insuficiente de principio activo del que se disponía para estos ensayos, únicamente se han estudiado algunas situaciones concretas. El planteamiento de las condiciones ambientales experimentadas se realiza para establecer las humedades límites, a 25°C y 40°C, en las cuales no se altera visiblemente este principio activo. Los resultados obtenidos en las distintas condiciones ambientales se recogen en las Tablas A-3 y A-4 (páginas 269 y 270).

Cuando se trabaja a 25°C se ha podido observar como el clavulanato potásico no se degrada de forma significativa durante todo el periodo ensayado (aproximadamente 1 mes) en HR del 20 y 31% alcanzándose la humedad de equilibrio entre los 15 y 20 días de almacenamiento en estas condiciones (Tabla A-3, Figura 5.21). Al aumentar la humedad ambiental a 42% de HR, la estabilidad de CLAV se ve comprometida. La velocidad con la que aumenta el agua en el sólido es prácticamente constante (Figura 5.21) sin alcanzarse a los 50 días (duración del ensayo) una situación de equilibrio. De forma paralela, a medida que aumenta el contenido de agua, va aumentando el porcentaje de producto degradado.

Estos datos permiten establecer que, durante la manipulación y el almacenamiento del CLAV a 25°C, el aire en contacto con éste, no debe contener una HR superior al 30%, siendo necesaria la utilización de agentes desecantes y recipientes estancos que proporcionen y mantengan estas condiciones.

Si la temperatura de almacenamiento se aumenta a 40°C, incluso con una HR del 17%, se produce captación constante de humedad ambiental y degradación progresiva del producto durante los 50 días ensayados (Tabla A-4 y Figura 5.21). Es evidente la necesidad de evitar exposiciones del producto a estas temperaturas. También se puede observar como durante los primeros 5 días, en los que el contenido en agua es inferior al 0,6%, se mantiene la estabilidad del producto.

Una vez establecidas las HR máximas permitidas en la manipulación del producto, se planteó un ensayo en condiciones de evidente inestabilidad del clavulánico con la intención de aproximar la posible cinética de degradación. Se eligieron 25°C y 75% de HR, recogiéndose los resultados obtenidos en la Tabla A-3, y el perfil de degradación en la Figura 5.22. Tal y como se puede observar la degradación transcurre de acuerdo a una cinética aparente de orden cero. No se ha calculado ningún parámetro de

velocidad al no servir de referencia para los estudios posteriores que se han realizado con distinta metodología de trabajo.

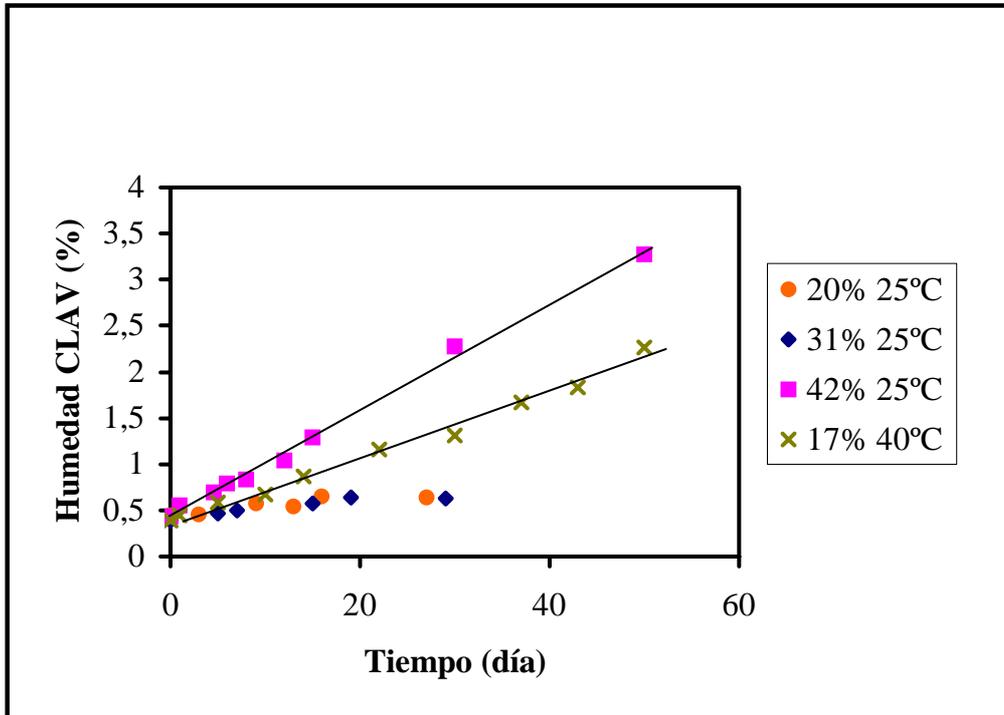


Figura 5.21. – Representación gráfica del contenido de humedad del clavulanato potásico en las distintas condiciones ambientales estudiadas.

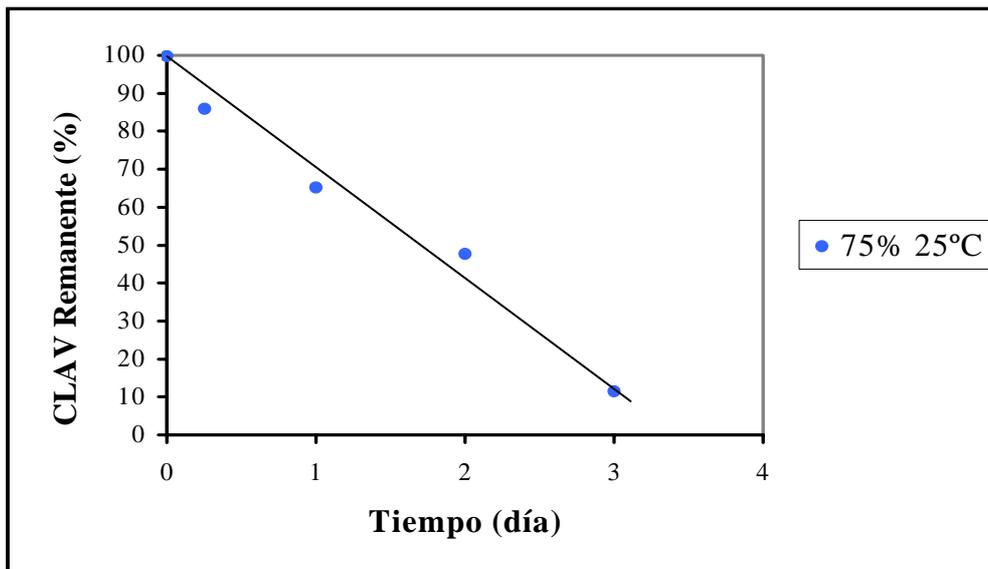


Figura 5.22. – Degradación del clavulanato potásico a 25°C y 75% de HR.

Para construir un modelo inicial que relacione el proceso degradativo del clavulanato potásico con el contenido en humedad del producto, se han considerado los siguientes resultados experimentales:

- Se precisa un contenido mínimo de humedad en el producto para que comience el proceso degradativo ($\cong 0,6\%$).
- No todo el agua captada por el sólido se consume en las reacciones de degradación sino que se produce un aumento progresivo del contenido de humedad a medida que se produce el proceso degradativo. A la fracción de agua que participa en estas reacciones, previa solubilización del producto, se la denomina “agua reactiva” o “agua consumida” en la degradación.

Bajo estas consideraciones el modelo inicial podría corresponder al esquema de la Figura 5.23. No todo el agua captada por el sólido se encuentra en forma disponible para intervenir en las reacciones degradativas; un aumento en la humedad del sólido, lleva asociado un aumento en el agua reactiva y por tanto un aumento en la velocidad de degradación del producto.

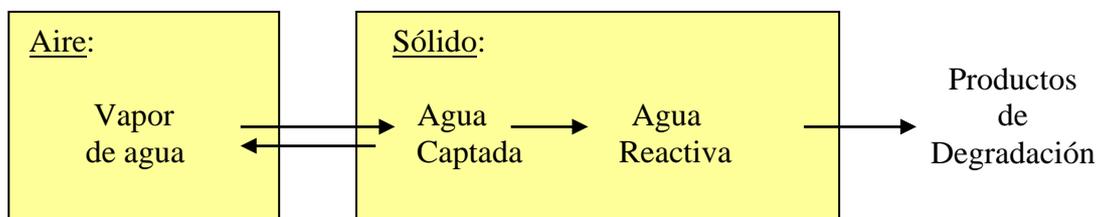


Figura 5.23. – Modelo inicial propuesto para el comportamiento degradativo del clavulanato potásico.

5.5. – ESTUDIOS CON CLAVUMOX

En este apartado se abordan los resultados de los estudios de estabilidad de la mezcla física clavulanato potásico: amoxicilina trihidrato en las diferentes condiciones de almacenamiento. En las Tablas A-5 y A-6 (páginas 270 y 271) se recogen los datos obtenidos a 25°C y, en las A-7 y A-8 (páginas 271 y 272), los obtenidos a 40°C.

Al tratarse de dos principios activos con diferentes estabilidades, se analizan, primeramente, los resultados correspondientes al CLAV, como molécula que presenta una alta inestabilidad, y posteriormente, los de AMOXI cuyo comportamiento está condicionado por la degradación del CLAV.

5.5.1. –ANÁLISIS DE LA ESTABILIDAD DEL CLAVULANATO POTÁSICO A 25°C, EN MEZCLA BINARIA CON AMOXICILINA TRIHIDRATO (CLAVUMOX)

En las Figuras 5.24 a 5.26 se representan los contenidos de humedad del clavumox (CLX) en las diferentes condiciones ensayadas, y en las Figuras 5.27 a 5.29 los datos de estabilidad del CLAV para cada uno de los casos.

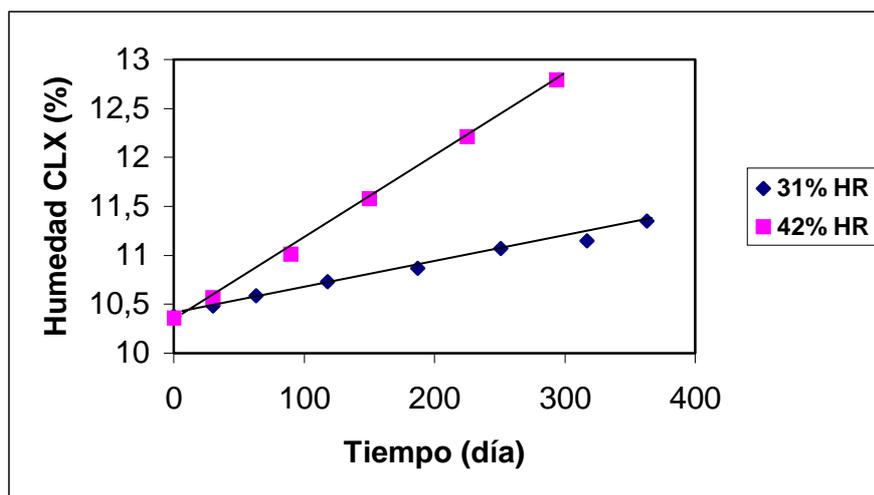


Figura 5.24. –Contenidos de humedad correspondientes a los ensayos realizados con clavumox a 25°C y HR del 31 y 42%.

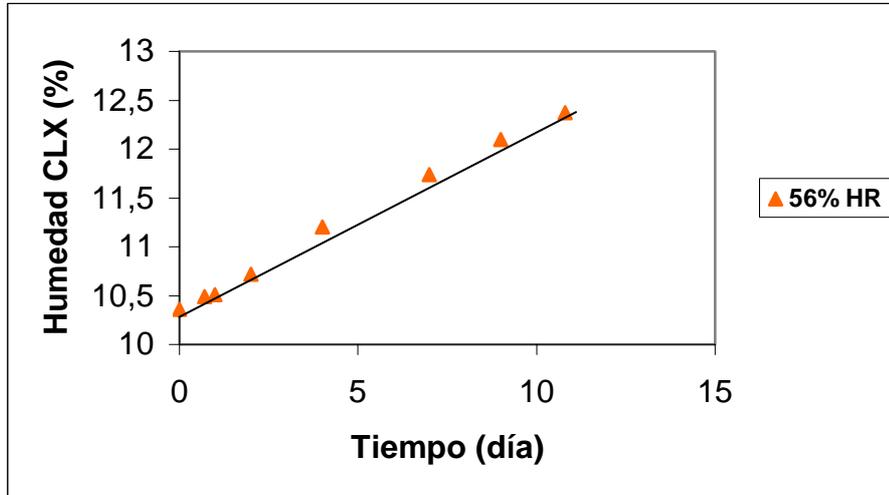


Figura 5.25. –Contenidos de humedad correspondientes al ensayo realizado con clavumox a 25°C y HR del 56%.

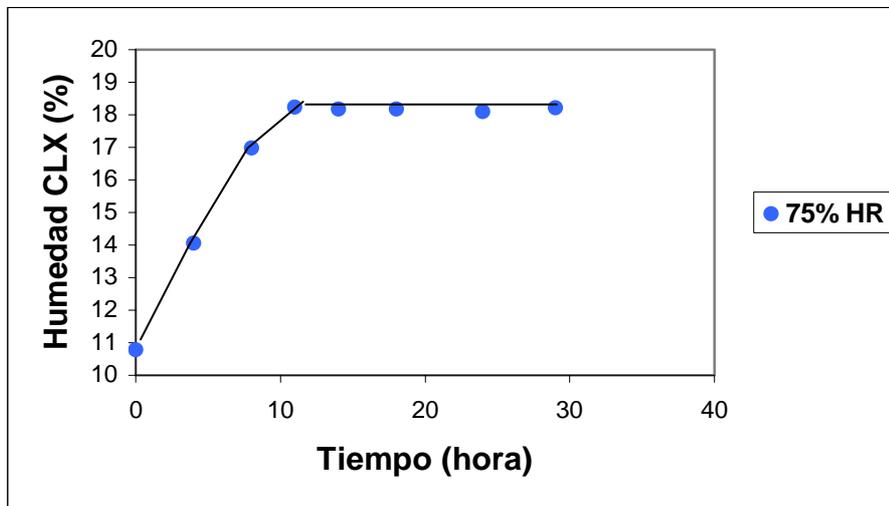


Figura 5.26. –Contenidos de humedad correspondientes al ensayo realizado con clavumox a 25°C y HR del 75%.

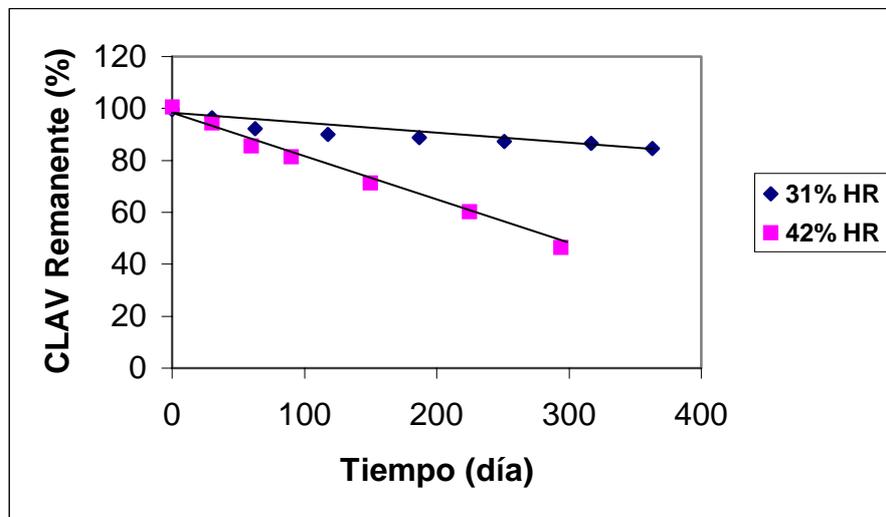


Figura 5.27. –Degradación del clavulanato potásico en los ensayos realizados con clavumox a 25°C y HR del 31 y 42%.

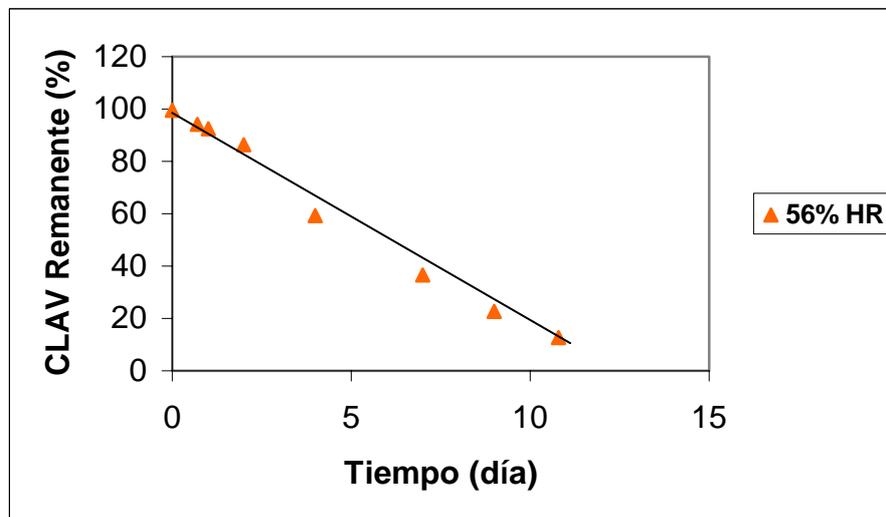


Figura 5.28. –Degradación del clavulanato potásico en los ensayos realizados con clavumox a 25°C y HR del 56%.

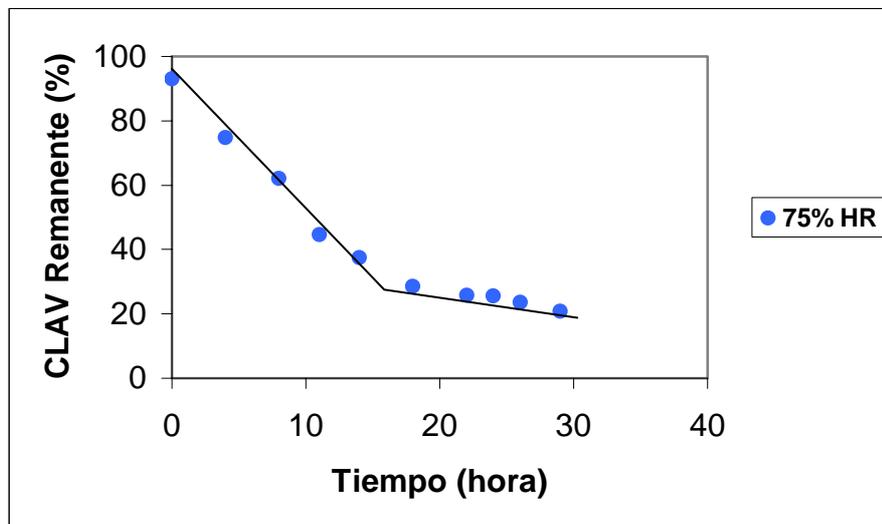


Figura 5.29. –Degradación del clavulanato potásico en los ensayos realizados con clavumox a 25°C y HR del 75%.

Entre las reacciones que tienen lugar en la degradación del CLAV, la primera corresponde a un proceso hidrolítico en el que intervienen ambos reactivos en proporciones equimoleculares. De esta forma, el proceso de captación de agua por el sólido puede limitar la posterior degradación del principio activo, existiendo una dependencia entre ambos procesos consecutivos. Esto parece ser lo que se manifiesta a 31, 42 y 56% de HR.

Como no se dispone de datos directos (experimentales) de agua captada, sino únicamente de agua contenida en el sólido, se han utilizado, inicialmente, estos valores para establecer la posible relación entre los datos de humedad del producto y los de degradación del CLAV.

Al representar el porcentaje degradado de CLAV frente al contenido en agua para los ensayos realizados a 31, 42 y 56% de HR (Figura 5.30), se obtienen funciones prácticamente lineales entre ambas variables.

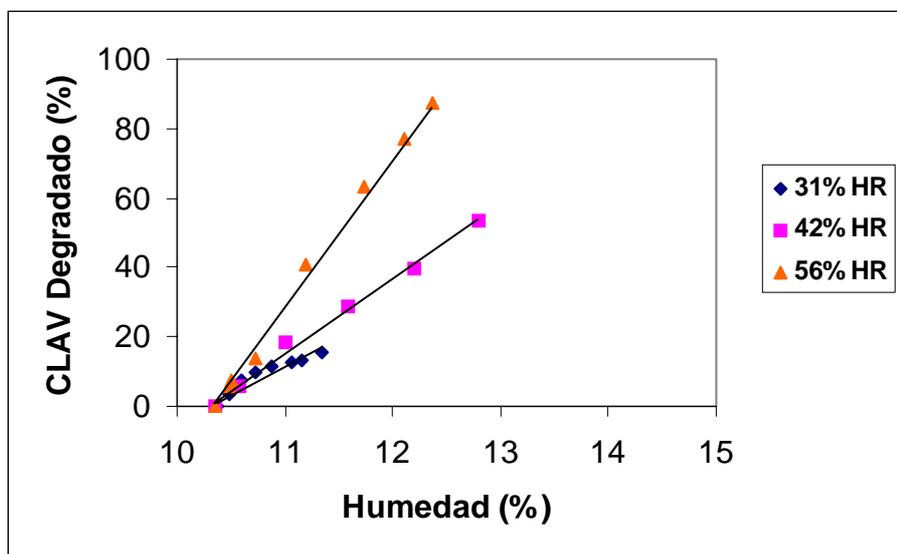


Figura 5.30. –Relación entre el CLAV degradado en la mezcla de clavumox y el contenido de humedad del producto (25°C).

Las rectas de regresión calculadas con estos datos, se recogen en la Tabla 5.13 junto con los coeficientes de determinación correspondientes. Estas relaciones lineales permitirán interpolar cualquier situación intermedia siempre que se refieran a las condiciones experimentales estudiadas. De este modo, el contenido en humedad de una muestra podría ser una variable predictiva de la degradación del CLAV, siempre y cuando se conozcan las condiciones ambientales en las que ha sido mantenido el producto (historia de manipulación de la muestra). Resulta interesante señalar que el mismo grado de humedad puede corresponder a diferentes porcentajes de CLAV degradado dependiendo del tiempo que ha sido necesario para alcanzar dicha situación.

HR (%)	Recta de regresión (r^2)	Nº de puntos experimentales
31	$Y = 13,248 X - 137,871$ (0,989)	8
42	$Y = 21,479 X - 220,502$ (0,992)	6
56	$Y = 44,109 X - 456,977$ (0,997)	8

Tabla 5.13. –Datos de regresión lineal obtenidos entre los porcentajes de CLAV degradado y los porcentajes de humedad contenida en el producto.

Al calcular el agua total captada a partir del agua consumida en las reacciones degradativas (Tablas A-9 y A-10, páginas 272 y 273), se puede observar como la velocidad de captación se mantiene, apreciablemente constante, a lo largo del proceso en los ensayos realizados a 31, 42 y 56% de HR (ejemplo en la Figura 5.31). En el ensayo con HR del 75% se manifiestan dos fases consecutivas que transcurren con diferentes velocidades (Figura 5.32). En este último caso, el cambio de comportamiento podría ser originado, bien por un enlentecimiento de la difusión del agua captada debido a los productos de degradación, o bien por alcanzar una situación similar a un equilibrio (pseudoequilibrio), que conlleva una disminución considerable de avidez por la humedad ambiental. Este comportamiento se repite en el ensayo realizado a una HR del 54% y una temperatura de 40°C.

En la Tabla 5.14 se recoge las velocidades de captación de humedad del producto calculadas en las diferentes situaciones ensayadas, junto con las fracciones de agua consumidas en la degradación del CLAV.

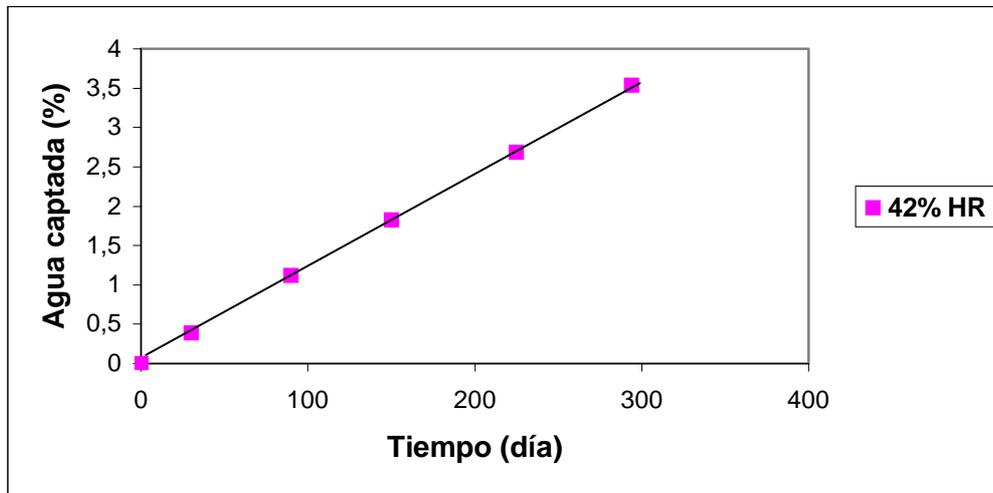


Figura 5.31. – Porcentaje de agua captada por el producto frente al tiempo, correspondiente al ensayo realizado con clavumox a 25°C y HR del 42%.

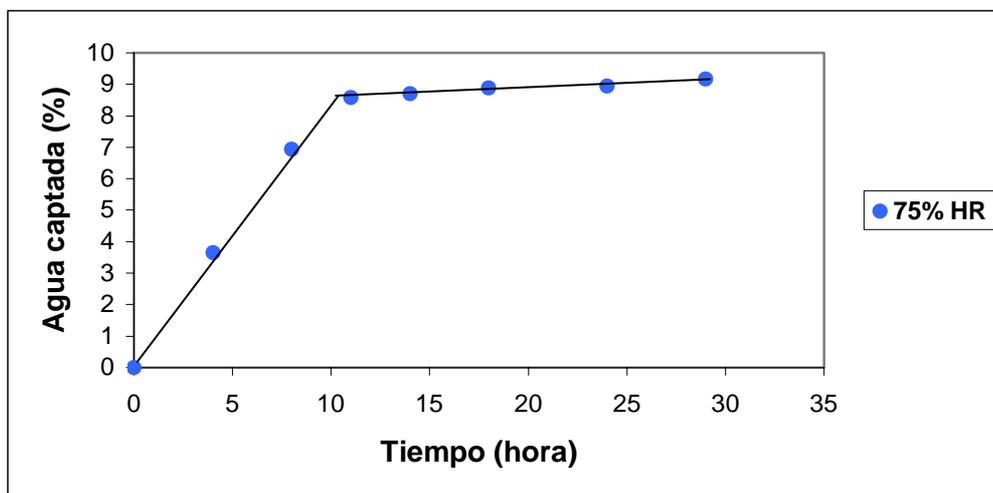


Figura 5.32. – Porcentaje de agua captada por el producto frente al tiempo, correspondiente al ensayo realizado con clavumox a 25°C y HR del 75%.

En el estudio cinético de la estabilidad del CLAV, los resultados obtenidos se ajustan a cinéticas aparentes de orden cero, estando condicionadas por la cinética de captación de humedad (también de orden cero). Los valores de constante de velocidad (K_0^{CLAV}) se recogen en la Tabla 5.15, y aunque son válidos únicamente para nuestras condiciones experimentales sirven como orientación de la alta inestabilidad del CLAV. En dicha Tabla también se indican el tiempo durante el cual la degradación del principio activo no supera el 10%, el número de puntos experimentales utilizados para cada cinética y el coeficiente de determinación correspondiente.

HR (%)	Velocidad de captación de humedad (%)/día	Fracción de agua consumida * por CLAV
31	3,01 E-3	0,17
42	1,19 E-2	0,23
56	0,379	0,34
75	(1) 20,79 (2) 0,707	----- 0,65
* La proporción entre el agua consumida por CLAV y el agua total captada, se calcula a partir de la pendiente de la recta de regresión entre ambas variables.		

Tabla 5.14. –Velocidades de captación de agua y fracciones consumidas en la degradación del CLAV, correspondientes a los ensayos de clavumox a 25°C. (1) y (2): fases inicial y final, respectivamente.

HR (%)	Constante de degradación (% día ⁻¹)	t _{90%} (días)	Nº de puntos experimentales	Coefficiente de determinación
31	3,39 E-2	294,98	8	0,997
42	0,178	56,17	7	0,993
56	8,42	1,18	8	0,989
75	(1) 96,91	0,10	5	0,990
	(2) 16,38	-----	5	0,966

Tabla 5.15. –Valores de constante de velocidad de degradación (orden cero) del CLAV obtenidas en los ensayos realizados con clavumox a 25°C. (1) y (2): fases inicial y final, respectivamente.

Al representar gráficamente, en escala doble logarítmica, las velocidades de degradación (K_0^{CLAV}) y las de captación de humedad, se pone de manifiesto una correlación lineal altamente significativa ($p < 0,001$) que corrobora la dependencia que existe entre ambas variables (Figura 5.33).

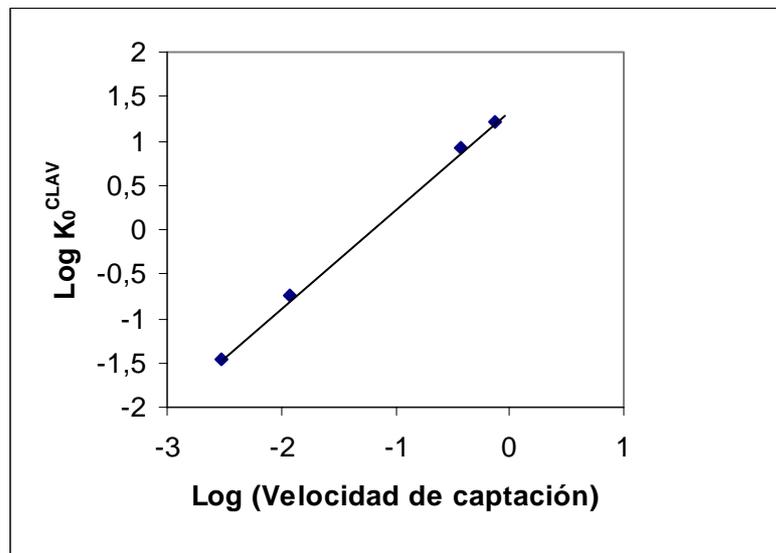


Figura 5.33. –Representación, doble logarítmica, de las velocidades de captación de humedad y las constantes de degradación del CLAV, correspondientes a los ensayos realizados con clavumox a 25°C ($r^2=0,999$).

En la primera fase del ensayo a 75% de HR, la captación de humedad no controla el proceso cinético de degradación (dato no incluido en la Figura 5.33), observándose una velocidad más lenta que la correspondiente a la velocidad de captación. Se sugiere como posibles explicaciones, la limitación en la velocidad de disolución del principio activo, o la limitación en la velocidad de la reacción química de hidrólisis.

5.5.2. –ANÁLISIS DE LA ESTABILIDAD DEL CLAVULANATO POTÁSICO A 40°C, EN MEZCLA BINARIA CON AMOXICILINA TRIHIDRATO (CLAVUMOX)

En las Figuras 5.34 a 5.36 se representan los contenidos de humedad del clavumox (CLX) obtenidos en las diferentes condiciones ensayadas, y en las Figuras 5.37 a 5.39 los resultados de estabilidad del CLAV para cada uno de los casos.

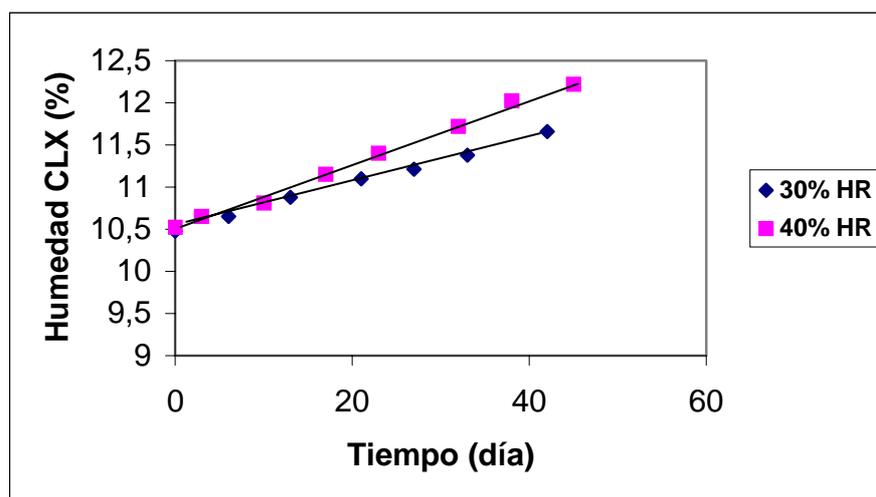


Figura 5.34. –Contenidos de humedad correspondientes a los ensayos realizados con clavumox a 40°C y HR del 30 y 40%.

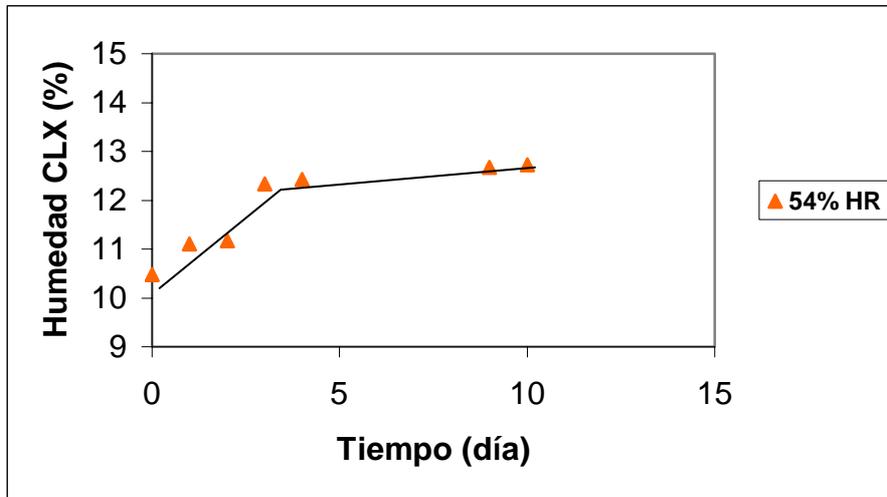


Figura 5.35. –Contenidos de humedad correspondientes al ensayo realizado con clavumox a 40°C y HR del 54%.

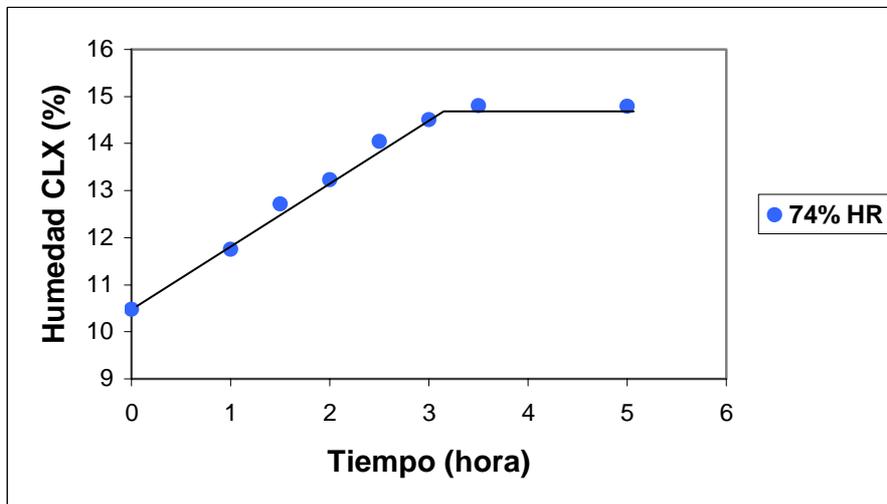


Figura 5.36. –Contenidos de humedad correspondientes al ensayo realizado con clavumox a 40°C y HR del 74%.

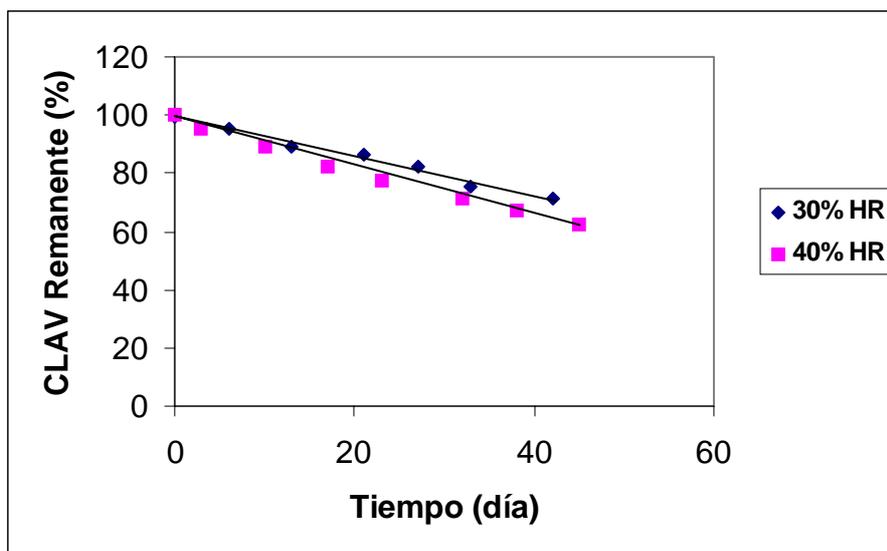


Figura 5.37. –Degradación del clavulanato potásico en los ensayos realizados con clavumox a 40°C y HR del 30 y 40%.

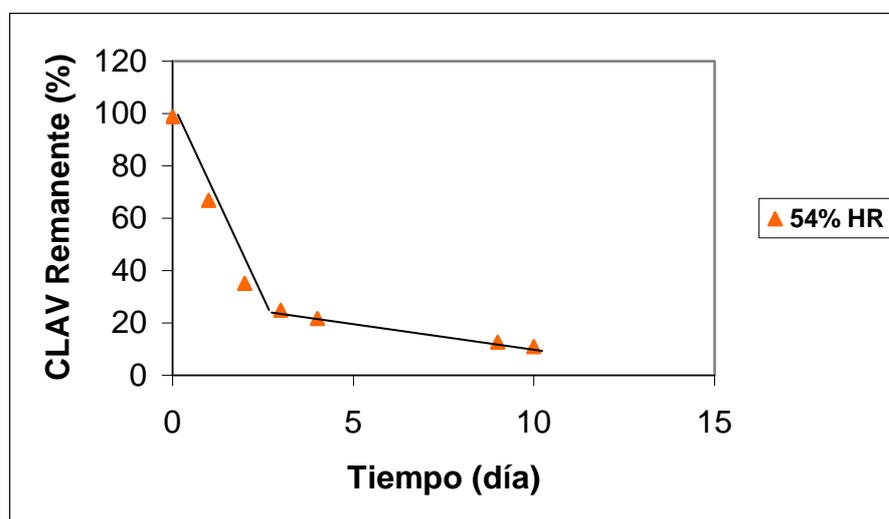


Figura 5.38. –Degradación del clavulanato potásico en los ensayos realizados con clavumox a 40°C y 54% de HR.

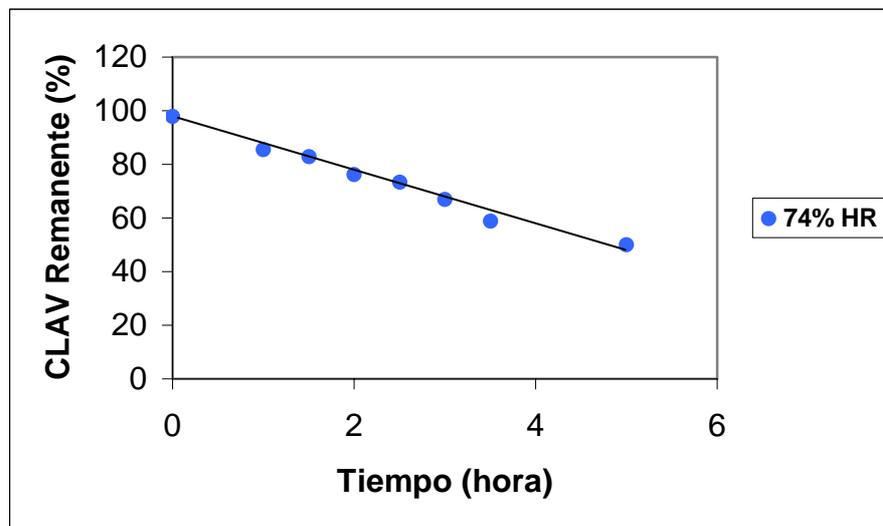


Figura 5.39. –Degradación del clavulanato potásico en los ensayos realizados con clavumox a 40°C y 74% de HR.

Tal y como ocurría a 25°C, existe una relación lineal entre el porcentaje degradado de CLAV y el contenido en humedad del producto cuando se trabaja en condiciones ambientales del 30, 40 y 54% de HR (Figura 5.40). La velocidad de captación de humedad parece estar limitando la velocidad de degradación del CLAV.

Los datos que corresponden a las humedades de 30 y 40%, son prácticamente superponibles, lo que nos indica que las velocidades de captación y degradación van a ser muy similares. Como se comentó anteriormente, para un 54% de HR, se ponen de manifiesto dos fases consecutivas, una rápida inicial, caracterizada por una elevada avidéz del producto por el agua, y otra, más lenta, una vez alcanzado cierto estado de pseudoequilibrio (Figura 5.35). Los parámetros de regresión lineal calculados con los datos reflejados en la Figura 5.40, se recogen en la Tabla 5.16.

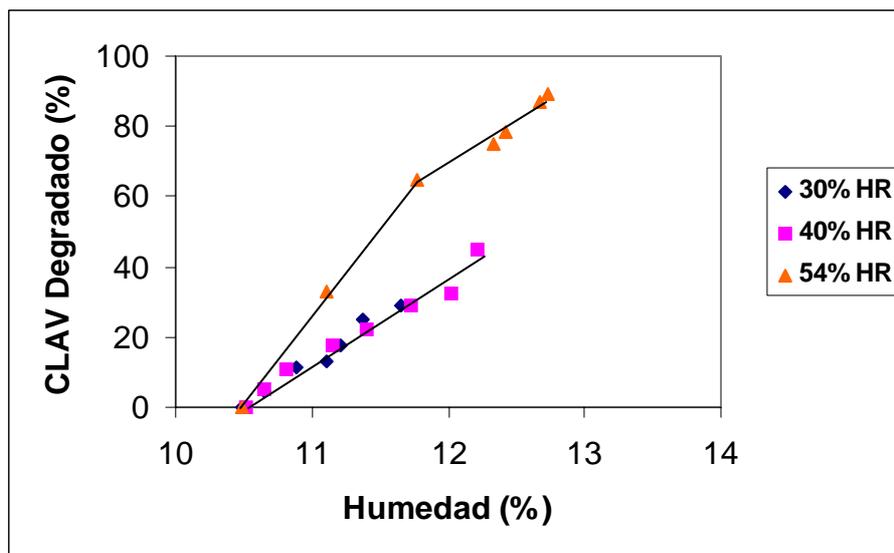


Figura 5.40. –Relación entre el CLAV degradado en la mezcla de clavumox y el contenido de humedad del producto (40°C).

HR (%)	Recta de regresión (r ²)	Nº de puntos experimentales
30	Y = 23,928 X – 250,869 (0,978)	7
40	Y = 23,160 X – 241,795 (0,974)	8
54	(1) Y = 49,292 X – 516,296 (0,999) (2) Y = 25,200 X – 234,494 (0,962)	3 5

Tabla 5.16. –Datos de regresión lineal obtenidos entre los porcentajes de CLAV degradado y los porcentajes de humedad contenida en el producto. (1) y (2): fases inicial y final, respectivamente.

En las Tablas A-11 y A-12 (páginas 273 y 274) se recogen, a los diferentes tiempos, los resultados de agua consumida por los procesos degradativos y de agua total captada por el producto. A partir de estos datos se han estimado las velocidades de captación de humedad y las cantidades de agua consumidas en la degradación del CLAV, expresadas como fracción de agua captada, para las diferentes situaciones planteadas (Tabla 5.17). Al comparar los datos de captación de humedad obtenidos a 25 y 40°C (Tablas 5.14 y 5.17) se comprueba como la velocidad de captación de agua por parte del producto aumenta al elevar la temperatura.

HR (%)	Velocidad de captación de humedad (%)/día	Fracción de agua consumida * por CLAV
30	4,04 E-2	0,25
40	5,64 E-2	0,21
54	(1) 1,34	0,37
	(2) 0,11	0,21
74	39,21	-----
* La proporción entre el agua consumida por CLAV y el agua total captada, se calcula a partir de la pendiente de la recta de regresión entre ambas variables.		

Tabla 5.17. –Velocidades de captación de agua y fracciones consumidas en la degradación del CLAV, correspondientes a los ensayos de clavumox a 40°C. (1) y (2): fases inicial y final, respectivamente.

En el estudio cinético de degradación, los resultados se ajustaron a cinéticas de aparente orden cero (Figuras 5.37 a 5.39), estando condicionadas por la cinética de captación de humedad. Los valores de constante de velocidad de proceso se recogen en la Tabla 5.18. Se sigue manifestando una buena correlación lineal, en escala doble logarítmica, entre las constantes de velocidad de degradación del CLAV (K_0^{CLAV}) y las velocidades de captación de humedad (Figura 5.41), lo que corrobora la dependencia entre ambas variables.

HR (%)	Constante de degradación (% día ⁻¹)	t _{90%} (días)	Nº de puntos experimentales	Coefficiente de determinación
30	0,669	14,94	7	0,982
40	0,903	11,07	8	0,985
54	(1) 31,8	0,314	3	0,999
	(2) 1,94	-----	4	0,994
74	234,18	0,042	8	0,984

Tabla 5.18. –Valores de constante de velocidad de degradación (orden cero) del CLAV obtenidos en los ensayos realizados con clavumox a 40°C. (1) y (2): fases inicial y final, respectivamente.

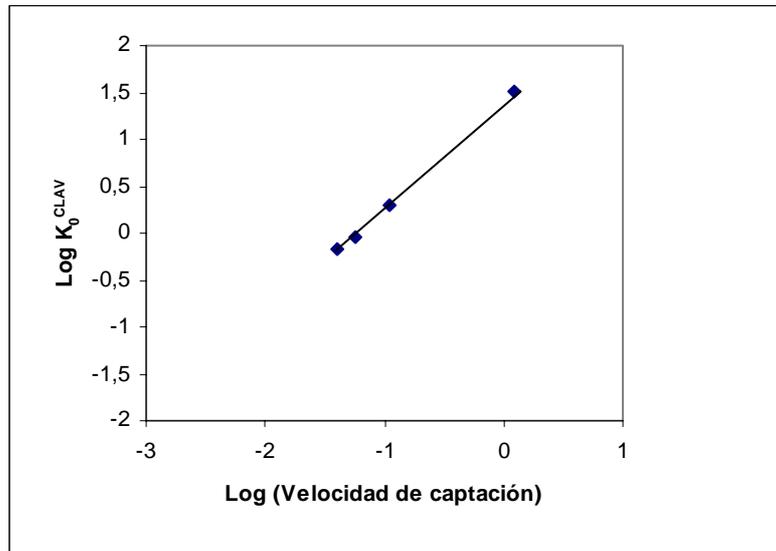


Figura 5.41. –Representación, doble logarítmica, de las velocidades de captación de humedad y las constantes de degradación del CLAV, correspondientes a los ensayos realizados con clavumox a 40°C (r²=0,999).

Con el fin de establecer si la temperatura influye en la relación entre estas variables, se comparan las rectas de regresión obtenidas para cada temperatura (25 y 40°C) mediante un modelo de regresión múltiple en el que se introduce una variable categórica ficticia (Z) y su posible interacción (XZ). Este planteamiento queda detallado en la Tabla 5.19.

- Modelo completo:		
$Y = \delta_0 + \delta_1 X + \delta_2 Z + \delta_3 XZ$		
- Submodelos en función de los valores de Z:		
<u>Situación</u>	<u>Z</u>	
A	0	$Y = \delta_0 + \delta_1 X$
B	1	$Y = (\delta_0 + \delta_2) + (\delta_1 + \delta_3)X$
- Hipótesis: Relación independiente de la situación estudiada:		
$\delta_2 = \delta_3 = 0$	Rectas coincidentes	
$\delta_3 = 0$	Rectas paralelas	
$\delta_2 = 0$	Rectas con igual punto de corte	

Tabla 5.19. –Modelo de regresión múltiple planteado para estudiar si una determinada situación modifica la relación lineal entre las variables X e Y.

Los resultados obtenidos en el análisis de regresión para el modelo completo y los submodelos se recogen en la Tabla 5.20. La probabilidad asociada a la hipótesis de coincidencia es elevada, pudiéndose concluir que la temperatura no influye en la relación que existe entre las velocidades de captación y las de degradación. No obstante, desde el punto de vista temporal, el proceso degradativo a 40°C es mucho más rápido porque las velocidades de captación de agua, en las mismas condiciones de trabajo, son muy superiores a las que se manifiestan a 25°C.

Finalmente hay que indicar que cuando la HR es del 75%, la velocidad de captación de humedad del proceso es muy elevada, no controlando la velocidad de degradación, y no ajustándose, por tanto, a la correlación anteriormente indicada. Se puede esperar que, a tiempos largos, exista el mismo comportamiento que a 25°C, pero no se ha podido demostrar por no disponer de suficientes datos experimentales.

<p>- Modelo completo:</p> $Y = 1,3761 + 1,1195 X - 0,0271 Z + 0,0294 XZ$ <p>Regresión altamente significativa ($p < 0,0001$)</p>								
<p>- Submodelos en función de la temperatura:</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tbody> <tr> <td style="padding-right: 20px;">$Z = 0$</td> <td style="padding-right: 20px;">25°C</td> <td>$Y = 1,3761 + 1,1195 X$</td> </tr> <tr> <td>$Z = 1$</td> <td>40°C</td> <td>$Y = 1,4032 + 1,1489 X$</td> </tr> </tbody> </table>			$Z = 0$	25°C	$Y = 1,3761 + 1,1195 X$	$Z = 1$	40°C	$Y = 1,4032 + 1,1489 X$
$Z = 0$	25°C	$Y = 1,3761 + 1,1195 X$						
$Z = 1$	40°C	$Y = 1,4032 + 1,1489 X$						
<p>- Probabilidades asociadas a las diferentes hipótesis:</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tbody> <tr> <td style="padding-right: 40px;">$\delta_2 = \delta_3 = 0$</td> <td>$p = 0,602$ (N.S.)</td> </tr> <tr> <td>$\delta_3 = 0$</td> <td>$p = 0,363$ (N.S.)</td> </tr> <tr> <td>$\delta_2 = 0$</td> <td>$p = 0,478$ (N.S.)</td> </tr> </tbody> </table>			$\delta_2 = \delta_3 = 0$	$p = 0,602$ (N.S.)	$\delta_3 = 0$	$p = 0,363$ (N.S.)	$\delta_2 = 0$	$p = 0,478$ (N.S.)
$\delta_2 = \delta_3 = 0$	$p = 0,602$ (N.S.)							
$\delta_3 = 0$	$p = 0,363$ (N.S.)							
$\delta_2 = 0$	$p = 0,478$ (N.S.)							
<p>- Modelo final e independiente de la temperatura:</p> $Y = 1,3843 + 1,1266 X \quad (r^2 = 0,999)$								

Tabla 5.20. –Resultados obtenidos en el análisis de regresión múltiple realizado sobre el modelo planteado en la Tabla 5.19. Se estudia la influencia de la temperatura en la relación que existe entre la velocidad de captación de humedad del CLX y la velocidad de degradación del CLAV.

5.5.3. –ANÁLISIS DE LA ESTABILIDAD DE LA AMOXICILINA TRIHIDRATO EN MEZCLA BINARIA CON CLAVULANATO POTÁSICO (CLAVUMOX)

Aunque es bien conocida la elevada estabilidad que presenta la amoxicilina trihidrato cuando se encuentra al estado sólido, esta situación se ve modificada cuando se mezcla con clavulanato potásico y se produce la degradación de este último. Como se puede observar en los datos de estabilidad (Tablas A-5 a A-8), y en las Figuras 5.42 y 5.43 como ejemplo, se manifiesta cierto paralelismo en las velocidades de los procesos degradativos de ambas moléculas.

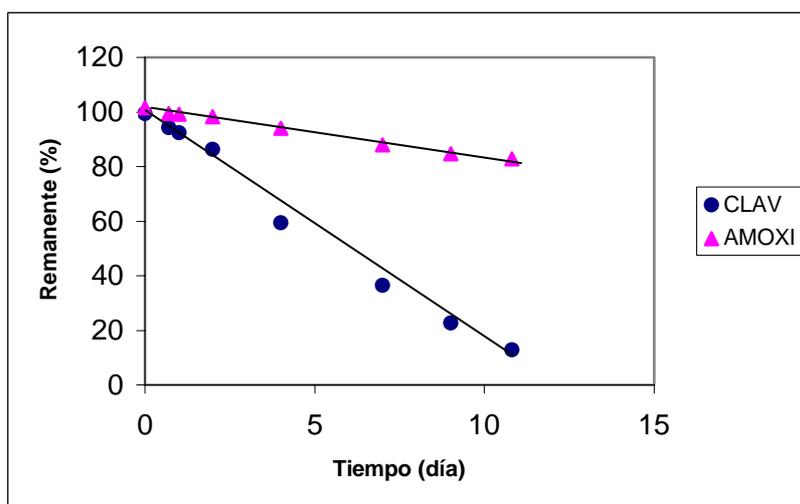


Figura 5.42. –Degradación del clavulanato potásico y amoxicilina trihidrato en los ensayos realizados con clavumox a 25°C y 56% de HR.

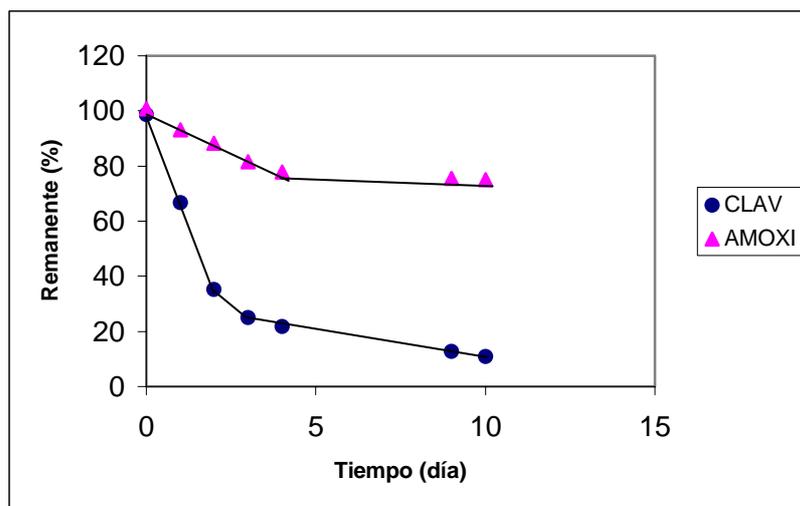


Figura 5.43. –Degradación del clavulanato potásico y amoxicilina trihidrato en los ensayos realizados con clavumox a 40°C y 54% de HR.

El aumento en la inestabilidad de la AMOXI posiblemente se deba a la alcalinización del medio acuoso que originan los productos de degradación del CLAV. Esta modificación en el pH, afecta tanto a la solubilidad de la AMOXI¹⁰⁷, como a la velocidad de hidrólisis de la misma¹⁰⁸, incrementándose la velocidad total del proceso degradativo.

A la vista de los resultados de estabilidad obtenidos (Tablas A-5 a A-8), se puede observar como la pérdida de AMOXI comienza a ser apreciable (>2%) cuando aproximadamente se ha degradado el 10% de CLAV. Este comportamiento corresponde a mezclas con una proporción de AMOXI:CLAV de 4:1.

Como ocurría con el CLAV, los procesos de degradación de la AMOXI se ajustan a cinéticas de aparente orden cero. En las Tablas 5.21 y 5.22 se recogen los valores de constantes de velocidad del proceso (K_0^{AMOXI}), número de puntos experimentales utilizados para su cálculo, $t_{90\%}$ y coeficientes de determinación, obtenidos en las diferentes situaciones estudiadas.

¹⁰⁷ Real Farmacopea Española 2ª edición (Farmacopea Europea 4ª edición). Amoxicilina trihidrato. Ministerio de Sanidad y Consumo 2002; (0260): 741-44.

¹⁰⁸ Pranab K, Bhattacharyya, Cort W: Amoxycillin. In: Florey K, ed. Analytical Profiles of Drug Substances. Academic Press, New York and London; 1973 (7): 19-41.

HR (%)	Constante de degradación (% día ⁻¹)	t _{90%} (días)	Nº de puntos experimentales	Coefficiente de determinación
31	Degradación <2% a los 363 días	-----	-----	-----
42	0,024	416,66	7	0,937
56	1,77	5,65	8	0,993
75	(1) 25,29	0,395	5	0,989
	(2) 5,45	-----	5	0,977

Tabla 5.21. –Valores de constante de velocidad de degradación (orden cero) de la AMOXI obtenidas en los ensayos realizados con clavumox a 25°C. (1) y (2): fases inicial y final, respectivamente.

HR (%)	Constante de degradación (% día ⁻¹)	t _{90%} (días)	Nº de puntos experimentales	Coefficiente de determinación
30	0,092	108,69	7	0,982
40	0,164	60,97	8	0,996
54	(1) 6,25	1,60	3	0,994
	(2) 0,770	-----	4	0,844
74	77,12	0,129	8	0,927

Tabla 5.22. –Valores de constante de velocidad de degradación (orden cero) de la AMOXI obtenidas en los ensayos realizados con clavumox a 40°C. (1) y (2): fases inicial y final, respectivamente.

Al tratar de caracterizar el tipo de relación existente entre las velocidades de degradación del CLAV y de la AMOXI, se ha encontrado una correlación lineal, en escala doble logarítmica, entre las constantes de velocidad de ambos procesos (Figura 5.44). Aunque esta relación parece ser independiente de la temperatura de almacenamiento, esta hipótesis se ha comprobado mediante análisis de regresión múltiple del modelo recogido en la Tabla 5.19. De esta forma, se comparan las rectas obtenidas para cada una de las temperaturas estudiadas.

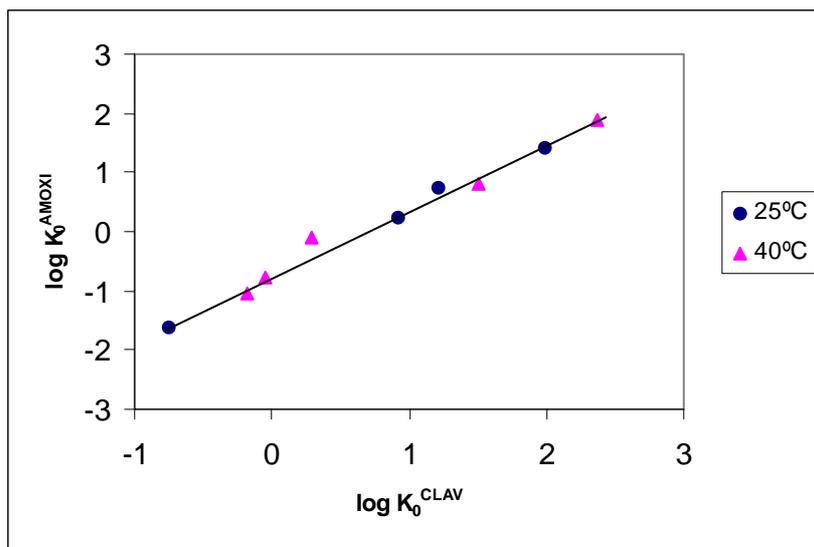


Figura 5.44. –Representación, en escala doble logarítmica, de los valores de constantes de velocidad de degradación de la AMOXI frente a los del CLAV, en los ensayos realizados con clavumox.

Los resultados de regresión obtenidos para el modelo completo y los submodelos ensayados se recogen en la Tabla 5.23. Se puede afirmar que los coeficientes correspondientes a la influencia de la temperatura no difieren, ni de cero, ni entre sí. De esta forma, la influencia de esta variable no es estadísticamente significativa, y se puede establecer una única ecuación lineal para todas las condiciones estudiadas. La siguiente expresión permite predecir la constante de degradación de la amoxicilina trihidrato (K_0^{AMOXI}) a partir de la constante de degradación del clavulanato potásico (K_0^{CLAV}):

$$\text{Log } K_0^{\text{AMOXI}} = 1,0968 \text{ Log } K_0^{\text{CLAV}} - 0,7226$$

El comportamiento del CLAV resulta ser el principal factor que controla la reactividad de la AMOXI en mezclas binarias de ambos componentes (clavumox).

<p>- Modelo completo:</p> $Y = -0,7531 + 1,1210 X + 0,0538 Z - 0,0436 XZ$ <p>Regresión altamente significativa ($p < 0,0001$)</p>		
<p>- Submodelos en función de la temperatura:</p> <p>Z = 0 25°C Y = -0,7531 + 1,1210 X</p> <p>Z = 1 40°C Y = -0,6993 + 1,0774 X</p>		
<p>- Probabilidades asociadas a las diferentes hipótesis:</p> <p>$\delta_2 = \delta_3 = 0$ p = 0,917 (N.S.)</p> <p>$\delta_3 = 0$ p = 0,714 (N.S.)</p> <p>$\delta_2 = 0$ p = 0,725 (N.S.)</p>		
<p>- Modelo final e independiente de la temperatura:</p> $Y = -0,7226 + 1,0968 X \quad (r^2 = 0,987)$		

Tabla 5.23. –Resultados obtenidos en el análisis de regresión múltiple sobre el modelo planteado en la Tabla 5.19. Se estudia la influencia de la temperatura en la relación que existe entre las velocidades de degradación de la AMOXI y del CLAV en la mezcla clavumox.

En la Figura 5.45 se indica como varía la relación entre las constantes de degradación de ambos productos ($K_0^{AMOXI} : K_0^{CLAV}$), para diferentes velocidades de alteración del CLAV (K_0^{CLAV}). Estos resultados se han obtenido aplicando la ecuación que relaciona ambas constantes. A medida que aumenta la velocidad de degradación del CLAV, se produce un incremento en esta relación.

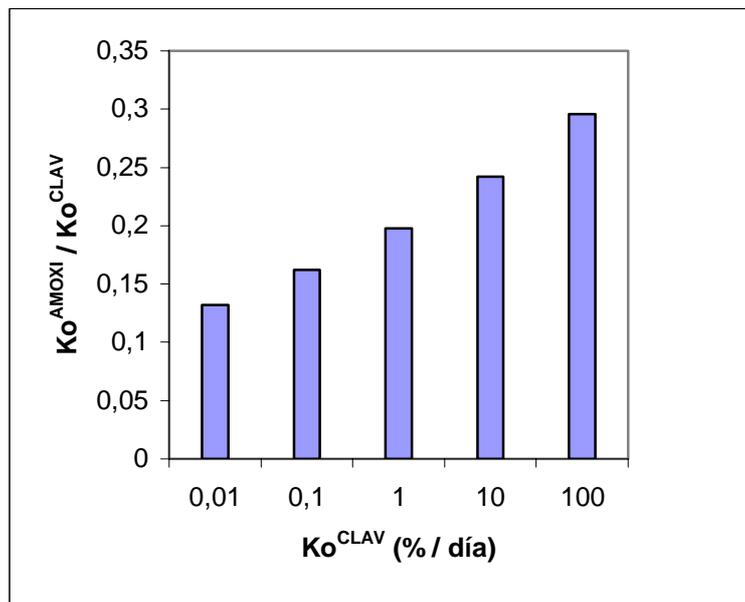


Figura 5.45. –Relaciones entre constantes ($K_0^{AMOXI} : K_0^{CLAV}$) obtenidas para diferentes valores de K_0^{CLAV} .

5.6.–ESTUDIOS REALIZADOS CON MEZCLAS QUE CONTIENEN SYLOID AL-1

5.6.1.–ESTUDIOS CORRESPONDIENTES A LA MEZCLA BINARIA DE CLAVULANATO POTÁSICO CON SYLOID AL-1

En este apartado se abordan los resultados obtenidos en los estudios de estabilidad realizados con la mezcla física de clavulanato potásico y syloid AL-1 en proporción 1:1. En las Tablas A-13 y A-14 (páginas 274 y 275) se muestran los datos obtenidos a 25°C y, en las A-15 y A-16 (páginas 275 y 276) los correspondientes a 40°C.

5.6.1.1. –ANÁLISIS DE LA ESTABILIDAD DEL CLAVULANATO POTÁSICO A 25°C, EN MEZCLA BINARIA CON SYLOID AL-1 (CLAV-SYL)

En las Figuras 5.46 a 5.48 se representan los contenidos de humedad de la mezcla CLAV-SYL en las diferentes situaciones ensayadas, y en las Figuras 5.49 a 5.51 los resultados de estabilidad del CLAV para cada uno de estos casos.

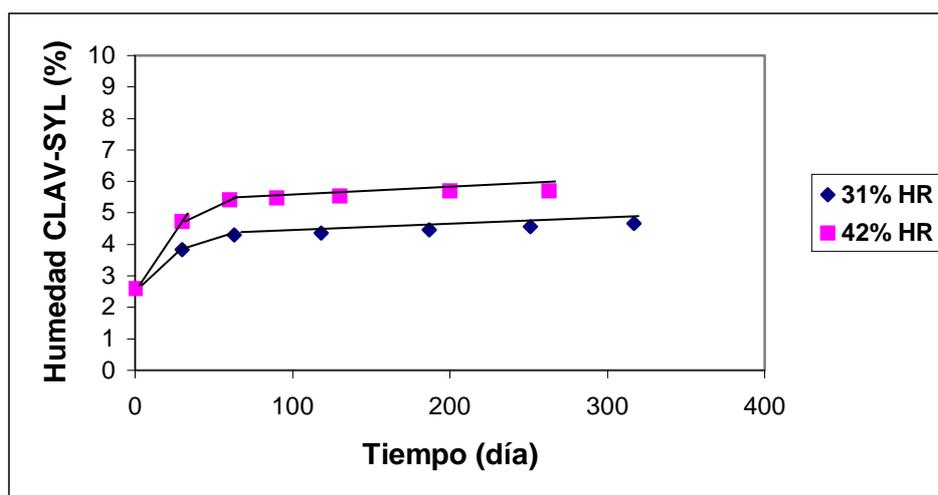


Figura 5.46. –Contenidos de humedad correspondientes a los ensayos realizados con la mezcla CLAV-SYL a 25°C y HR del 31 y 42%.

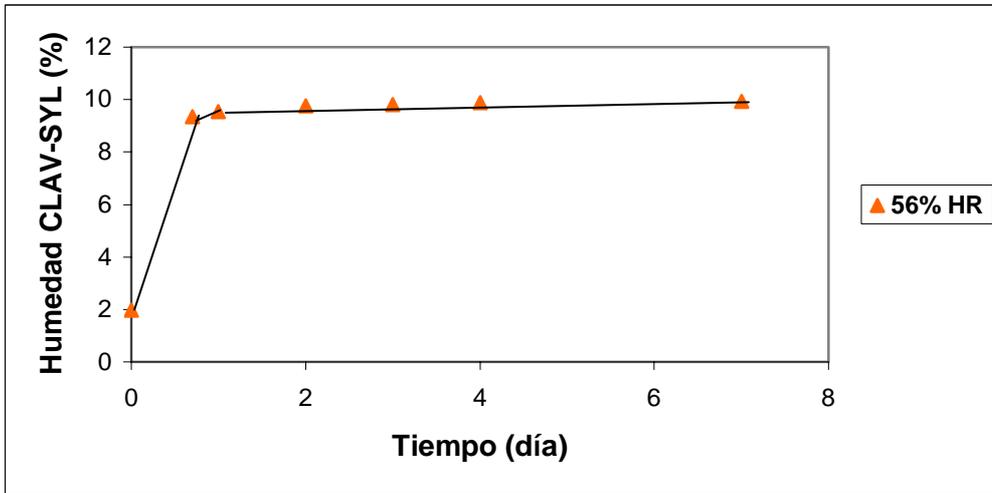


Figura 5.47. –Contenidos de humedad correspondientes al ensayo realizado con la mezcla CLAV-SYL a 25°C y HR del 56%.

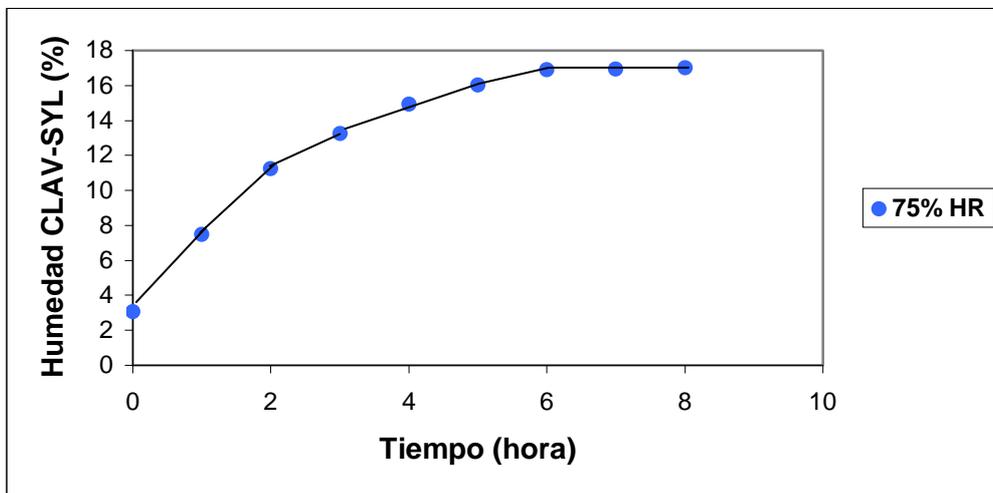


Figura 5.48. –Contenidos de humedad correspondientes al ensayo realizado con la mezcla CLAV-SYL a 25°C y HR del 75%.

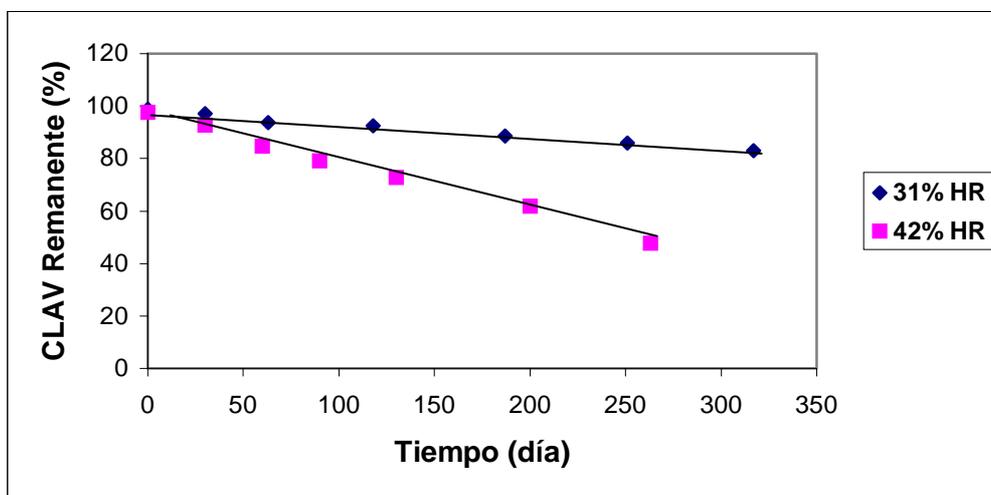


Figura 5.49. – Degradación del clavulanato potásico en los ensayos realizados con CLAV-SYL a 25°C y HR del 31 y 42%.

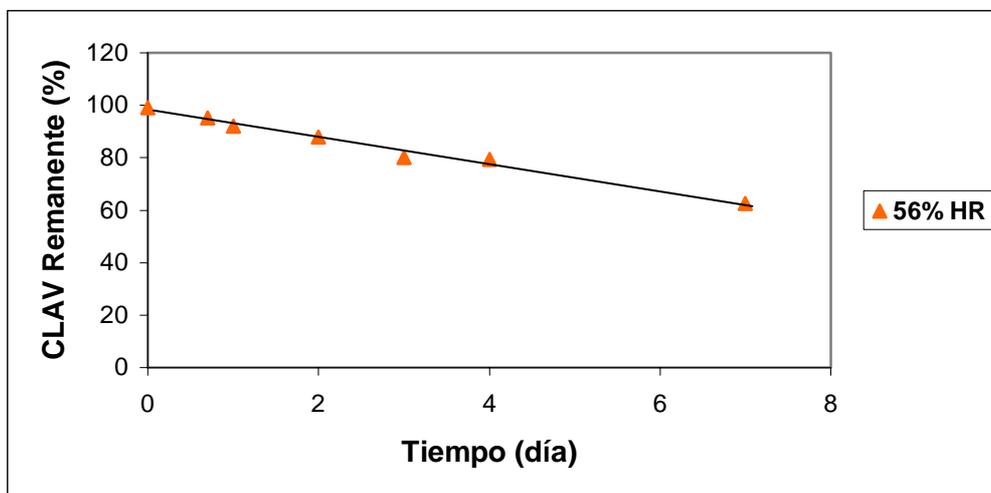


Figura 5.50. – Degradación del clavulanato potásico en los ensayos realizados con CLAV-SYL a 25°C y HR del 56%.

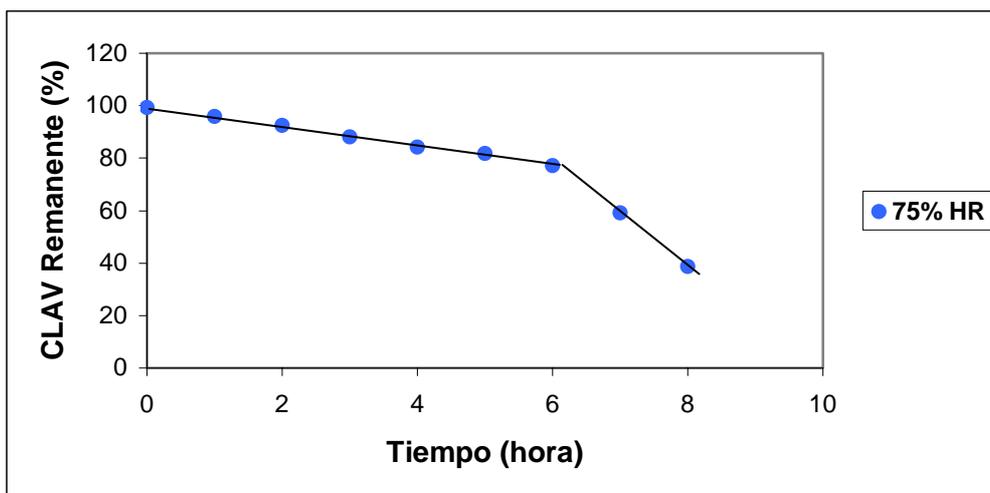


Figura 5.51. – Degradación del clavulanato potásico en los ensayos realizados con CLAV-SYL a 25°C y HR del 75%.

Al estudiar la relación existente entre los contenidos de humedad del producto y la degradación producida a los diferentes tiempos de ensayo, se obtiene el comportamiento reflejado en la Figura 5.52 donde se aprecian dos fases consecutivas. Se puede observar como el agua captada inicialmente no afecta apreciablemente a la estabilidad del CLAV y cómo a partir de una determinada situación, pequeñas modificaciones en el contenido de humedad del producto se relacionan con elevadas degradaciones de CLAV. Parece ser que el excipiente que acompaña al principio activo se encarga de adsorber el agua incorporada al producto, protegiendo al CLAV de su posible degradación. Al alcanzarse un determinado contenido en humedad en la mezcla, el syloid disminuye su capacidad de incorporación de agua, quedando ésta parcialmente disponible para intervenir en los correspondientes procesos de disolución y degradación del principio activo.

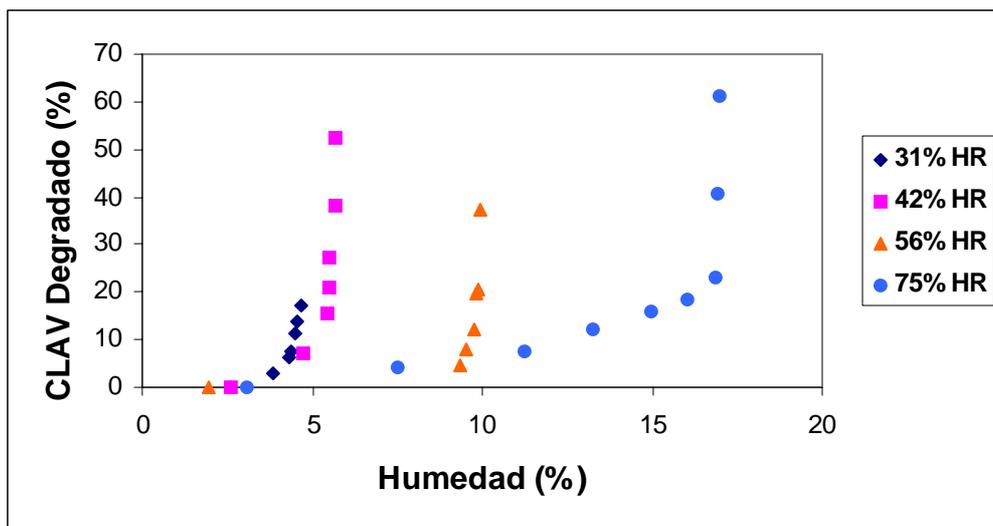


Figura 5.52. – Relación entre el CLAV degradado en la mezcla CLAV-SYL y el contenido de humedad del producto (25°C).

En los ensayos realizados a 32, 42 y 56 % de HR, la protección inicial del CLAV es prácticamente total, mientras que a una HR del 75 % la velocidad de captación por parte del producto es tan elevada que se aprecia una ligera alteración del mismo.

Los datos obtenidos para la captación de agua en las diferentes condiciones ensayadas se recogen en las Tablas A-17 y A-18 (páginas 276 y 277). En todos los casos, se observan comportamientos similares en los procesos cinéticos de captación (ejemplo en Figura 5.53). A una primera fase de rápida captación, le sigue otra de cinética más lenta y prolongada en el tiempo, en la que parece existir una menor avidez del sólido por la humedad ambiental. La corta duración de la fase inicial (que parece no ser lineal) impide que se pueda realizar el tratamiento de datos correspondiente.

Las velocidades de captación calculadas para las diferentes humedades relativas ensayadas, junto con las fracciones de agua consumida por la degradación del CLAV en estos procesos se recogen en la Tabla 5.24.

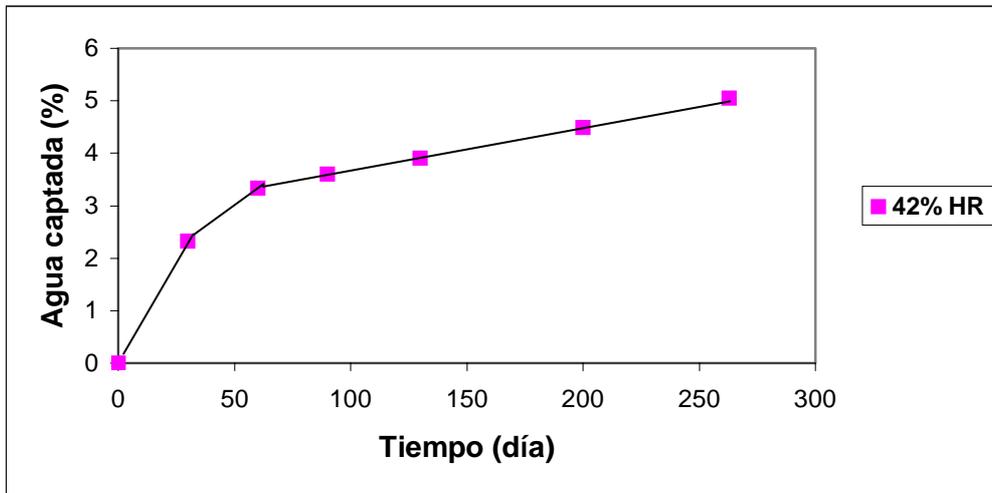


Figura 5.53. – Porcentaje de agua captada por el producto frente al tiempo, correspondiente al ensayo realizado con CLAV-SYL a 25°C y HR del 42%.

HR (%)	Velocidad de captación de humedad (%)/día	Fracción de agua consumida * por CLAV
31	(1) ----- (2) 3,17 E-3	----- 0,54
42	(1) ----- (2) 8,37 E-3	----- 0,83
56	(1) ----- (2) 0,247	----- 0,84
75	(1) ----- (2) 20,79	----- 0,92

* La proporción entre el agua consumida por CLAV y el agua total captada, se calcula a partir de la pendiente de la recta de regresión entre ambas variables.

Tabla 5.24. –Velocidades de captación de agua, y fracciones consumidas en la degradación del CLAV, correspondientes a los ensayos de CLAV-SYL a 25°C. (1) y (2): fases inicial y final, respectivamente.

En el estudio cinético de degradación del CLAV, los resultados se ajustan a cinéticas de aparente orden cero (Figuras 5.49 a 5.51). En los ensayos realizados a 31, 42 y 56 % de HR, se observa un único proceso cinético que corresponde a la segunda fase de captación de humedad, no existiendo modificaciones apreciables en su comportamiento a tiempos cortos. En el ensayo realizado con un 75 % de HR se aprecian dos procesos consecutivos de orden cero, siendo el primero de menor velocidad debido a la protección que ejerce el excipiente sobre el principio activo. Los valores de constante de velocidad (K_0^{CLAV}) calculados en las diferentes situaciones ensayadas se recogen en la Tabla 5.25, junto con los $t_{90\%}$, números de puntos experimentales utilizados para su determinación y coeficientes de determinación correspondientes.

HR (%)	Constante de degradación (% día ⁻¹)	$t_{90\%}$ (días)	Nº de puntos experimentales	Coefficiente de determinación
31	4,88 E-2	204,91	7	0,986
42	0,188	53,19	7	0,995
56	5,12	1,95	7	0,987
75	(1) 53,40	0,187	7	0,916
	(2) 460,80	-----	3	0,998

Tabla 5.25. –Valores de constante de velocidad de degradación (orden cero) del CLAV obtenidas en los ensayos realizados con CLAV-SYL a 25°C. (1) y (2): fases inicial y final, respectivamente.

En la Figura 5.54 se representa, en escala doble logarítmica, las constantes de velocidad de degradación (K_0^{CLAV}) frente a las velocidades de captación de agua por el producto, manifestándose una correlación lineal altamente significativa entre ambas variables ($p < 0,001$).

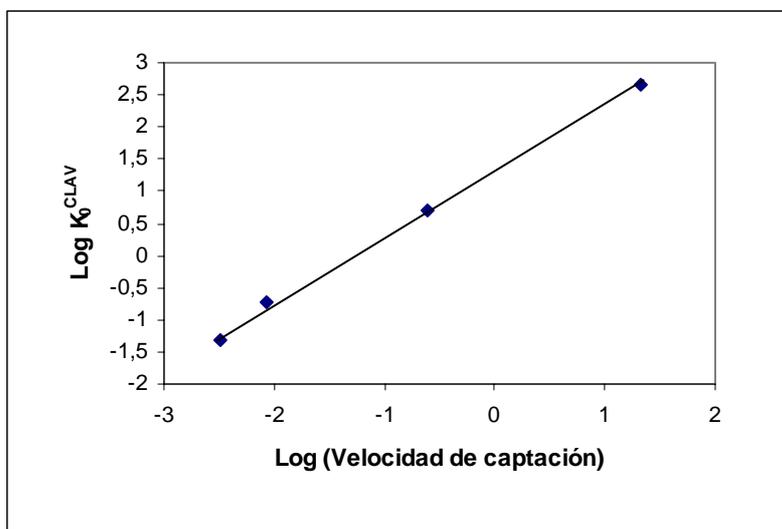


Figura 5.54. –Representación, doble logarítmica, de las velocidades de captación de humedad y las constantes de degradación del CLAV, correspondientes a los ensayos realizados con CLAV-SYL a 25°C ($r^2=0,994$).

5.6.1.2. –ANÁLISIS DE LA ESTABILIDAD DEL CLAVULANATO POTÁSICO A 40°C, EN MEZCLA BINARIA CON SYLOID AL-1 (CLAV-SYL)

En las Figuras 5.55 a 5.57 se representan los contenidos de humedad de la mezcla CLAV-SYL en las diferentes situaciones ensayadas, y en las Figuras 5.58 a 5.60 los resultados de estabilidad del CLAV para cada uno de los casos.

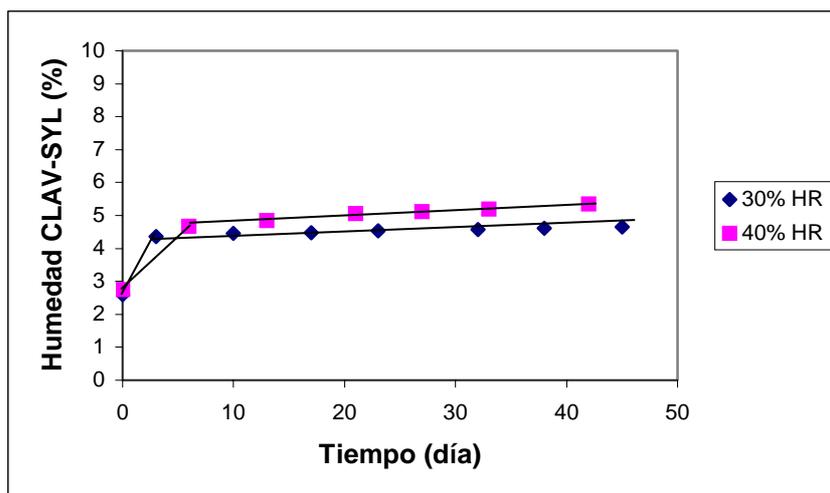


Figura 5.55. –Contenidos de humedad correspondientes a los ensayos realizados con la mezcla CLAV-SYL a 40°C y HR del 30 y 40%.

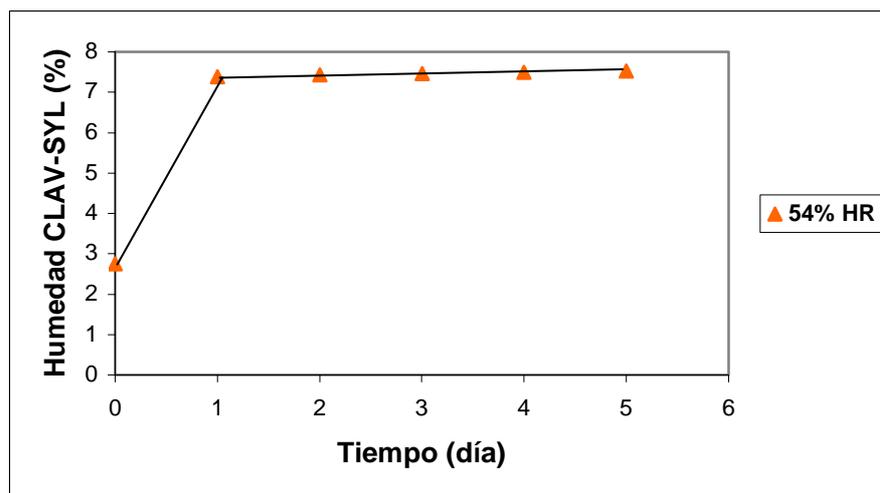


Figura 5.56. –Contenidos de humedad correspondientes a los ensayos realizados con la mezcla CLAV-SYL a 40°C y HR del 54%.

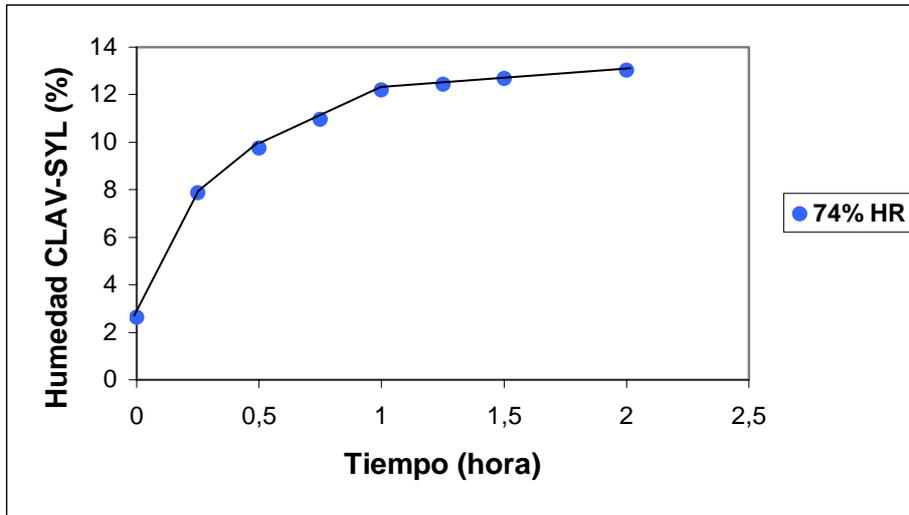


Figura 5.57. –Contenidos de humedad correspondientes a los ensayos realizados con la mezcla CLAV-SYL a 40°C y HR del 74%.

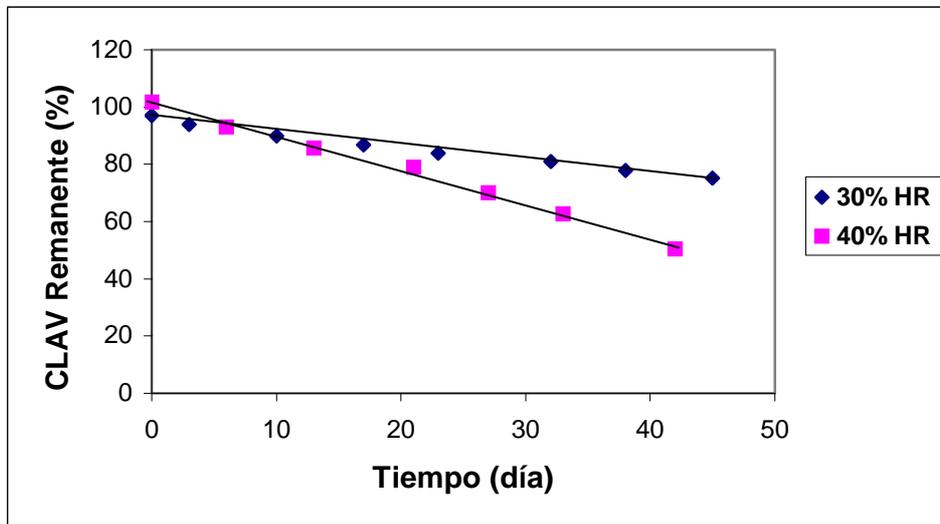


Figura 5.58. – Degradación del clavulanato potásico en los ensayos realizados con CLAV-SYL a 40°C y HR del 30 y 40%.

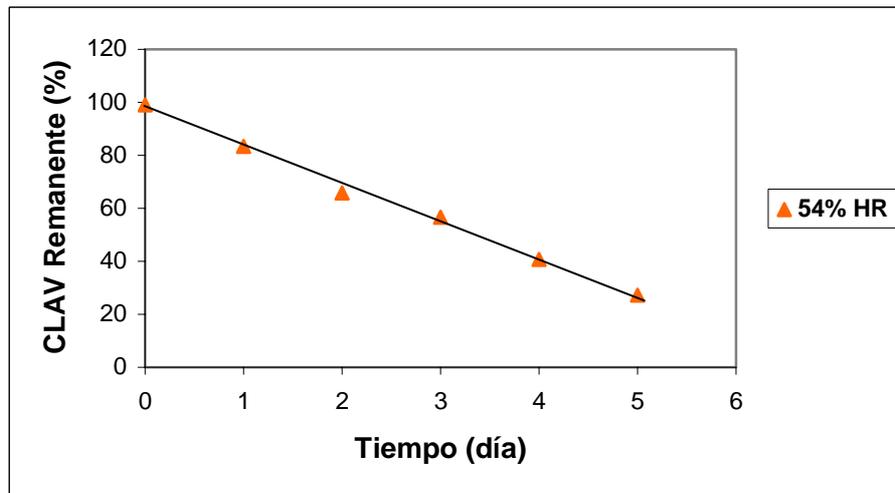


Figura 5.59. – Degradación del clavulanato potásico en los ensayos realizados con CLAV-SYL a 40°C y HR del 54%.

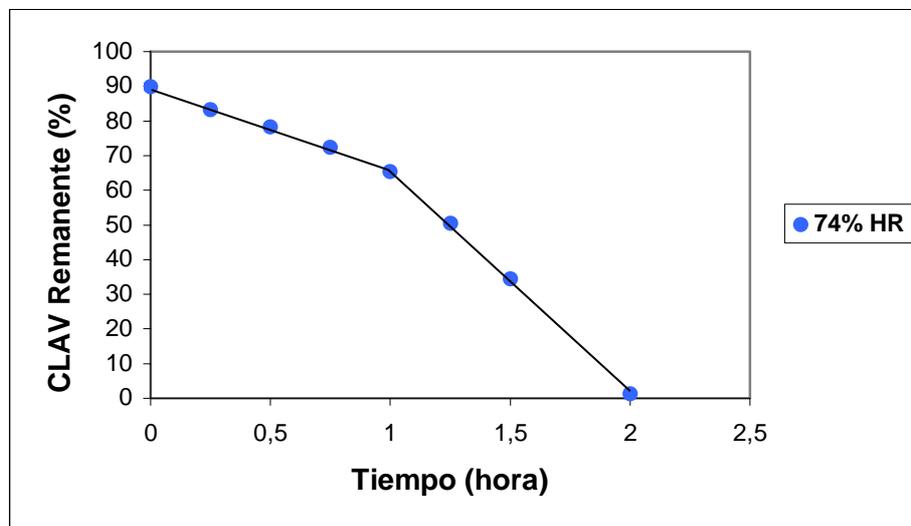


Figura 5.60. – Degradación del clavulanato potásico en los ensayos realizados con CLAV-SYL a 40°C y HR del 74%.

Como ocurría a 25°C, la representación del CLAV degradado frente al contenido en humedad del producto (Figura 5.61) indica una fase inicial en la que, a 30, 40 y 54% de HR, no se ve comprometida la estabilidad del principio activo aunque aumente apreciablemente el contenido de agua y una segunda fase en la que se produce la degradación acusada del CLAV con pequeños incrementos en la humedad de la mezcla. Con HR del 74% la velocidad de captación es tan elevada que, como se indicó anteriormente, ya en la primera fase se aprecia una ligera degradación del CLAV.

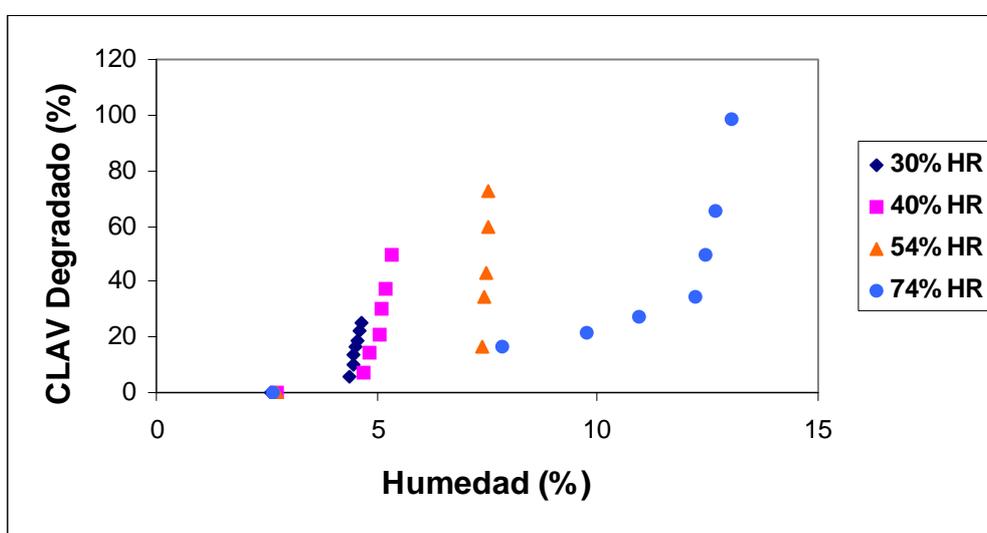


Figura 5.61. – Relación entre el CLAV degradado en la mezcla CLAV-SYL y el contenido de humedad del producto (40°C).

En las Tablas A-19 y A-20 (páginas 277 y 278) se recogen los datos relativos al agua consumida en el proceso degradativo del CLAV y el agua total captada por el producto en las diferentes condiciones ensayadas. El comportamiento respecto a la captación de agua es similar al manifestado a 25°C (ejemplo en Figura 5.62). Las velocidades de captación correspondientes a las fases lineales se recogen en la Tabla 5.26, junto con las fracciones de agua consumidas en el proceso degradativo.

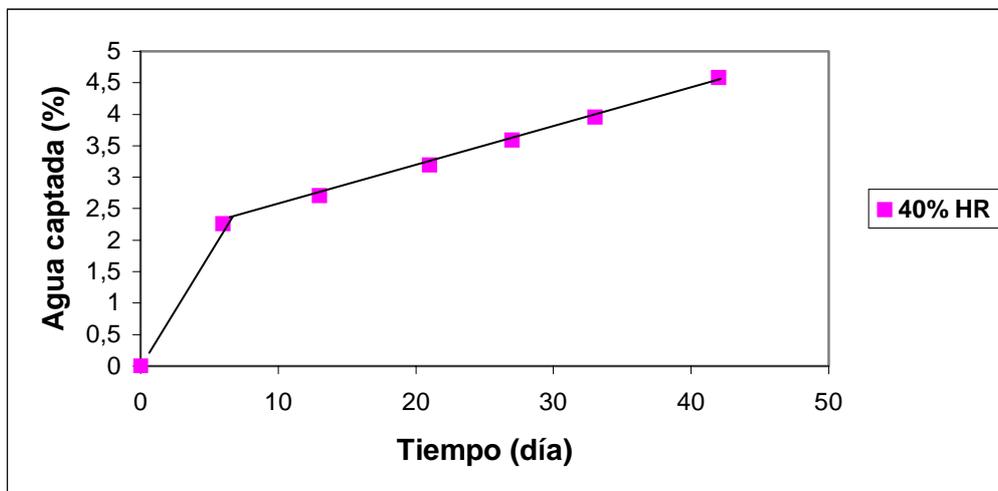


Figura 5.62. – Porcentaje de agua captada por el producto frente al tiempo, correspondiente al ensayo realizado con CLAV-SYL a 40°C y HR del 40%.

HR (%)	Velocidad de captación de humedad (%)/día	Fracción de agua consumida * por CLAV
30	(1) ----- (2) 2,34 E-2	----- 0,72
40	(1) ----- (2) 6,43 E-2	----- 0,72
54	(1) ----- (2) 0,568	----- 0,94
74	(1) ----- (2) 79,93	----- 0,75

* La proporción entre el agua consumida por CLAV y el agua total captada, se calcula a partir de la pendiente de la recta de regresión entre ambas variables.

Tabla 5.26. –Velocidades de captación de agua y fracciones consumidas en la degradación del CLAV, correspondientes a los ensayos de CLAV-SYL a 40°C. (1) y (2): fases inicial y final, respectivamente.

En el estudio cinético de degradación del CLAV, se observan cinéticas de aparente orden cero (Figuras 5.58 a 5.60) que están condicionadas por la velocidad de captación de humedad. Los valores de constante de velocidad del proceso se recogen en la Tabla 5.27. Como en los casos anteriores se manifiesta una buena correlación entre ambas variables (Figura 5.63).

HR (%)	Constante de degradación (% día ⁻¹)	t _{90%} (días)	Nº de puntos experimentales	Coefficiente de determinación
30	0,497	20,12	8	0,986
40	1,19	8,40	7	0,995
54	14,15	0,706	6	0,995
74	(1) 548,16	0,018	4	0,997
	(2) 1542,03	-----	4	0,999

Tabla 5.27. –Valores de constante de velocidad de degradación (orden cero) del CLAV obtenidas en los ensayos realizados con CLAV-SYL a 40°C. (1) y (2): fases inicial y final, respectivamente.

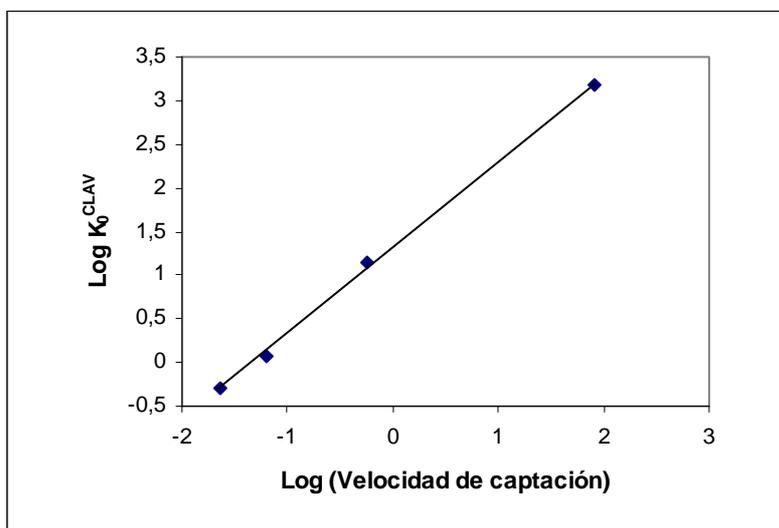


Figura 5.63. –Representación, doble logarítmica, de las velocidades de captación de humedad y las constantes de degradación del CLAV, correspondientes a los ensayos realizados con CLAV-SYL a 40°C (r²=0,998).

Con el fin de establecer si la temperatura influye en la relación entre estas variables, se comparan las rectas de regresión obtenidas para cada temperatura (25 y 40°C) mediante el modelo de regresión múltiple planteado en la Tabla 5.19 (página 94). Los resultados obtenidos en el análisis de regresión múltiple se recogen en la Tabla 5.28, indicando que la temperatura no influye en la relación que existe entre las velocidades de captación y degradación.

<p>- Modelo completo:</p> $Y = 1,3244 + 1,0255 X - 0,0054 Z - 0,0309 XZ$ <p>Regresión altamente significativa ($p < 0,001$)</p>		
<p>- Submodelos en función de la temperatura:</p> <p>Z = 0 25°C $Y = 1,3244 + 1,0255 X$</p> <p>Z = 1 40°C $Y = 1,3190 + 0,9946 X$</p>		
<p>- Probabilidades asociadas a las diferentes hipótesis:</p> <p>$\delta_2 = \delta_3 = 0$ $p = 0,696$ (N.S.)</p> <p>$\delta_3 = 0$ $p = 0,929$ (N.S.)</p> <p>$\delta_2 = 0$ $p = 0,439$ (N.S.)</p>		
<p>- Modelo final e independiente de la temperatura:</p> $Y = 1,3180 + 1,0125 X \quad (r^2 = 0,998)$		

Tabla 5.28. –Resultados obtenidos en el análisis de regresión múltiple sobre el modelo planteado en la Tabla 5.19. Se estudia la influencia de la temperatura sobre la relación que existe entre la velocidad de captación de humedad de la mezcla CLAV-SYL y la velocidad de degradación del CLAV.

5.6.2. – ESTUDIOS CORRESPONDIENTES A LA MEZCLA TERCIARIA DE CLAVULANATO POTÁSICO, AMOXICILINA TRIHIDRATO Y SYLOID AL-1 (CLX-SYL)

En este apartado se aborda el estudio de los resultados de estabilidad obtenidos con la mezcla física de clavulanato potásico, amoxicilina trihidrato y syloid AL-1 en proporciones 1:4:1, respectivamente. En las Tablas A-21 y A-22 (páginas 278 y 279) se muestran los datos obtenidos a 25°C y, en las A-23 y A-24 (páginas 279 y 280) los correspondientes a 40°C.

5.6.2.1. –ANÁLISIS DE LA ESTABILIDAD DEL CLAVULANATO POTÁSICO A 25°C, EN MEZCLA TERCIARIA CON AMOXICILINA TRIHIDRATO Y SYLOID AL-1 (CLX-SYL)

En las Figuras 5.64 a 5.66 se representan los contenidos de humedad de la mezcla CLX-SYL en las diferentes situaciones ensayadas, y en las Figuras 5.67 a 5.69 los resultados de estabilidad del CLAV para cada uno de estos casos.

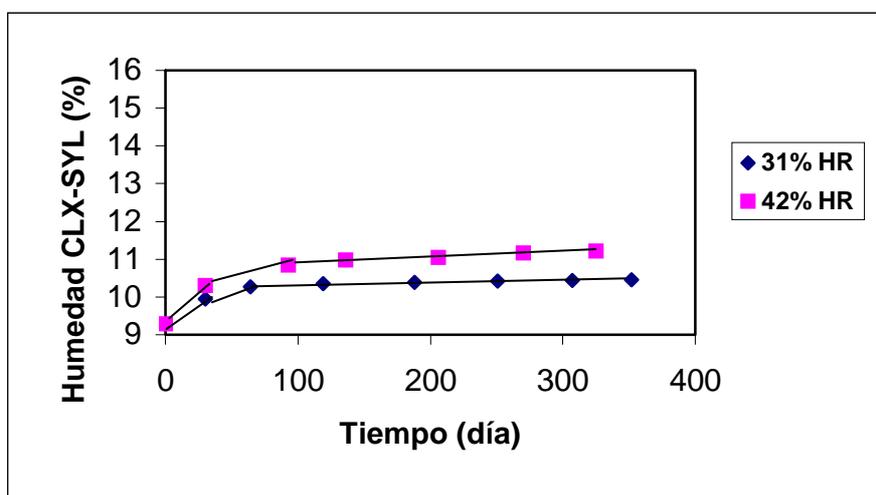


Figura 5.64. –Contenidos de humedad correspondientes a los ensayos realizados con la mezcla CLX-SYL a 25°C y HR del 31 y 42%.

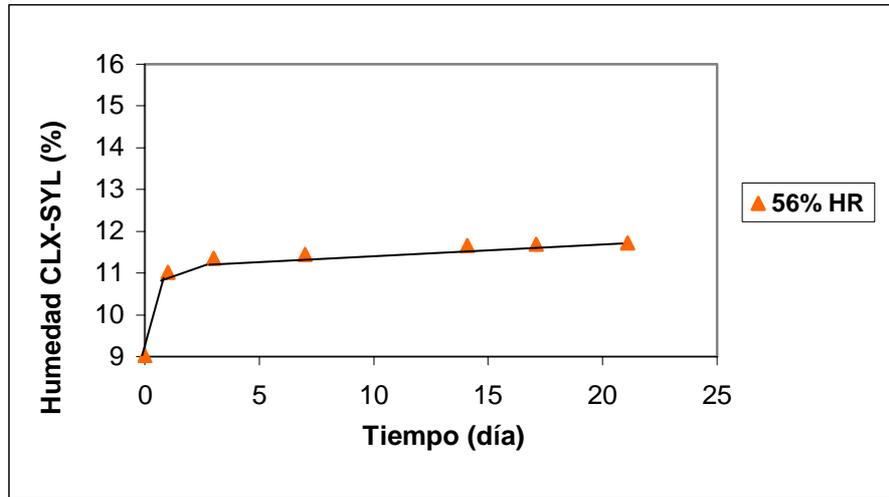


Figura 5.65. –Contenidos de humedad correspondientes al ensayo realizado con la mezcla CLX-SYL a 25°C y HR del 56%.

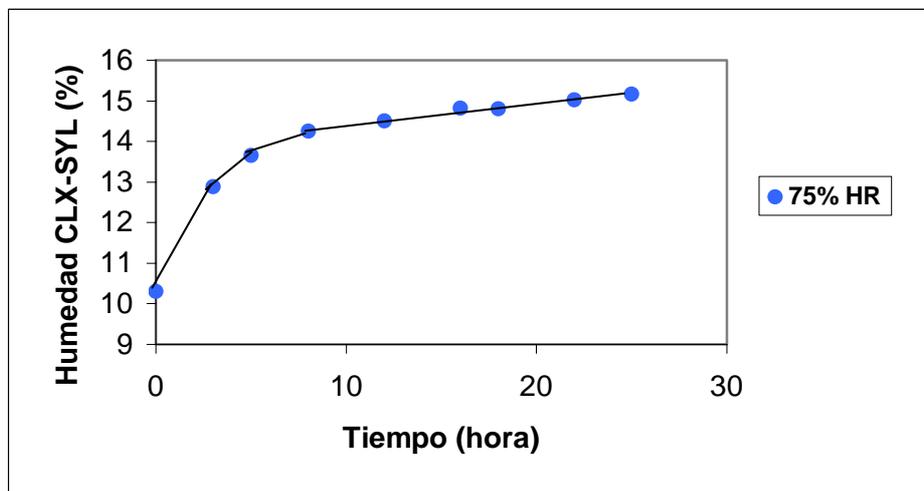


Figura 5.66. –Contenidos de humedad correspondientes al ensayo realizado con la mezcla CLX-SYL a 25°C y HR del 75%.

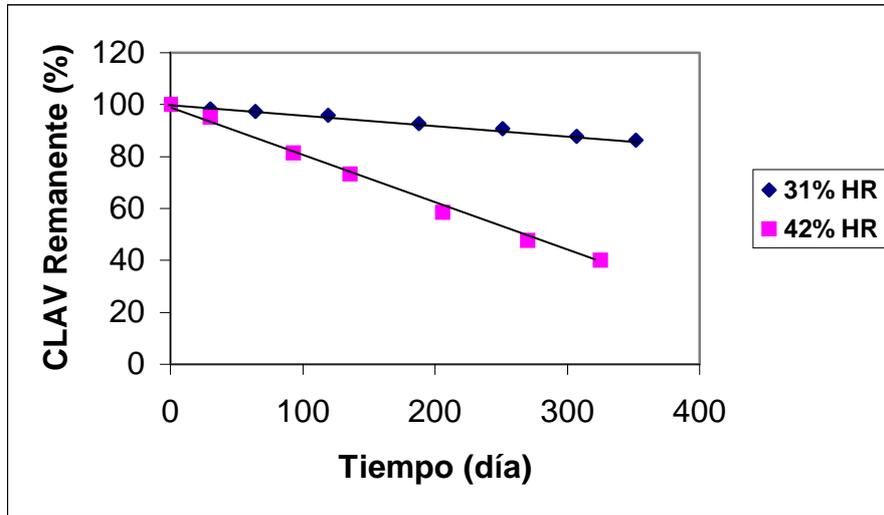


Figura 5.67. –Degradación del clavulanato potásico en los ensayos realizados con CLX-SYL a 25°C y HR del 31 y 42%.

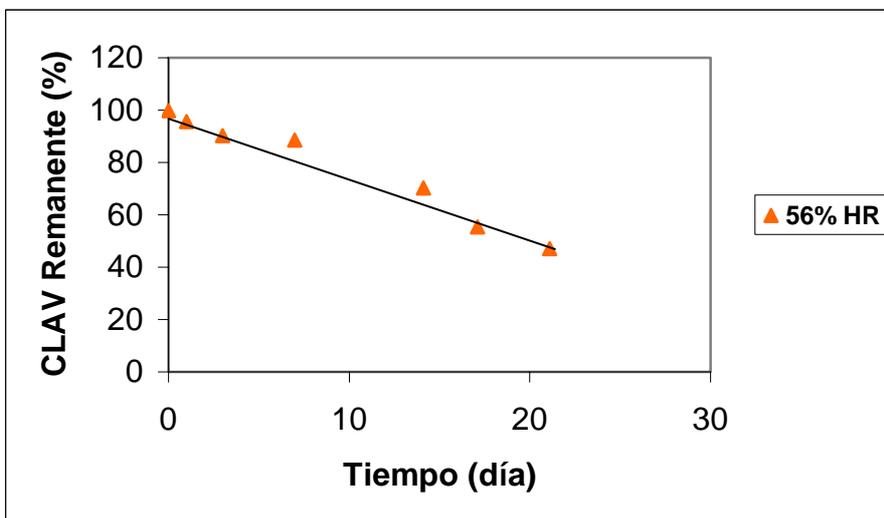


Figura 5.68. –Degradación del clavulanato potásico en los ensayos realizados con CLX-SYL a 25°C y HR del 56%.

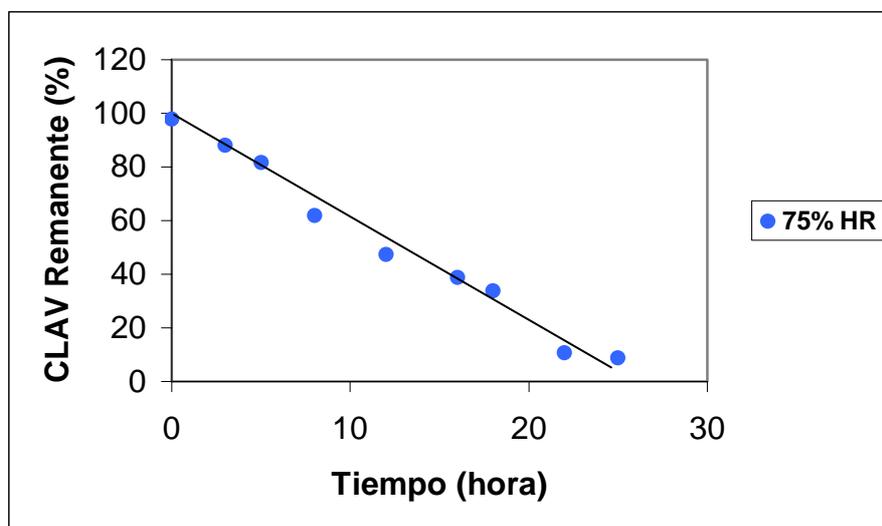


Figura 5.69. –Degradación del clavulanato potásico en los ensayos realizados con CLX-SYL a 25°C y HR del 75%.

En la Figura 5.70 se representa la relación existente entre los contenidos de humedad del producto y el porcentaje de clavulánico degradado a los diferentes tiempos de ensayo. Las curvas obtenidas presentan trayectorias similares a las que se obtienen con la mezcla CLAV-SYL; inicialmente el producto se encuentra protegido frente al aumento de humedad, y sobrepasado un límite se aprecian degradaciones importantes en el CLAV frente a pequeñas modificaciones en el contenido de agua del producto. Es de suponer que este efecto es debido a la parte de Syloid AL-1 que contiene la mezcla ensayada.

Los datos que se han obtenido para la captación de humedad por la mezcla se recogen en las Tablas A-25 y A-26 (páginas 280 y 281). En el estudio cinético de captación de agua se observan dos fases que presentan características similares a las encontradas en la mezcla CLAV-SYL, comentada anteriormente (ejemplo en Figura 5.71).

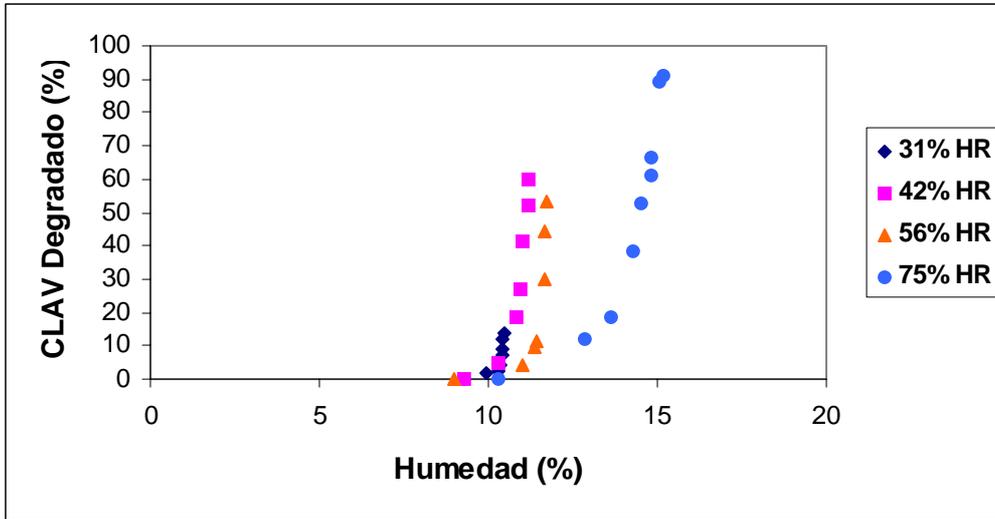


Figura 5.70. – Relación entre el CLAV degradado en la mezcla CLX-SYL y el contenido de humedad del producto (25°C).

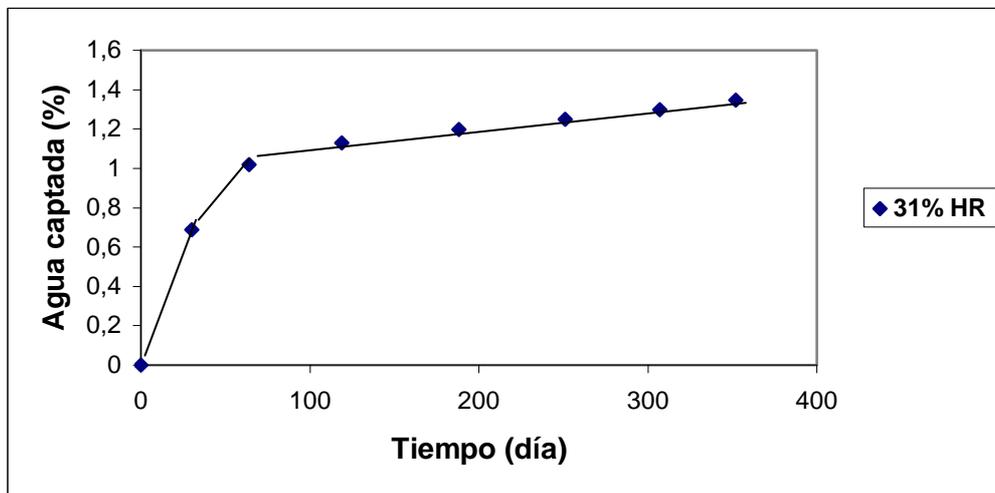


Figura 5.71. – Porcentaje de agua captada por el producto frente al tiempo, correspondiente al ensayo realizado con CLX-SYL a 25°C y HR del 31%.

Las velocidades de captación correspondientes a las fases iniciales (que parecen ser decrecientes) no se han determinado por falta de puntos experimentales. En la Tabla 5.29 se recogen los datos correspondientes a las fases finales de captación de humedad, que presentan una velocidad constante.

HR (%)	Velocidad de captación de humedad (%)/día	Fracción de agua consumida* por CLAV
31	(1) ----- (2) 1,07 E-3	----- 0,45
42	(1) ----- (2) 5,42 E-3	----- 0,42
56	(1) ----- (2) 6,77 E-2	----- 0,66
75	(1) ----- (2) 2,64	----- 0,34
* La proporción entre el agua consumida por CLAV y el agua total captada, se calcula a partir de la pendiente de la recta de regresión entre ambas variables.		

Tabla 5.29. –Velocidades de captación de agua y fracciones consumidas en la degradación del CLAV, correspondientes a los ensayos de CLX-SYL a 25°C. (1) y (2): fases inicial y final, respectivamente.

En los estudios de estabilidad para esta mezcla se aprecia que los resultados se ajustan a una sola cinética de aparente orden cero (Figuras 5.67 a 5.69). Los valores obtenidos de constante de velocidad de degradación del principio activo (K_0^{CLAV}), $t_{90\%}$, número de puntos experimentales utilizados para su determinación y coeficiente de determinación se recogen en la Tabla 5.30.

En la Figura 5.72 se representa, en escala doble logarítmica, las constantes de velocidad de degradación (K_0^{CLAV}) frente a las velocidades de captación de agua por el producto, manifestándose una correlación lineal altamente significativa ($p < 0,001$).

HR (%)	Constante de degradación (% día ⁻¹)	t _{90%} (días)	Nº de puntos experimentales	Coefficiente de determinación
31	3,87 E-2	258,39	8	0,995
42	0,189	52,91	7	0,996
56	2,44	4,10	7	0,972
75	88,71	0,113	9	0,985

Tabla 5.30. –Valores de constante de velocidad de degradación (orden cero) del CLAV obtenidas en los ensayos realizados con CLX-SYL a 25°C.

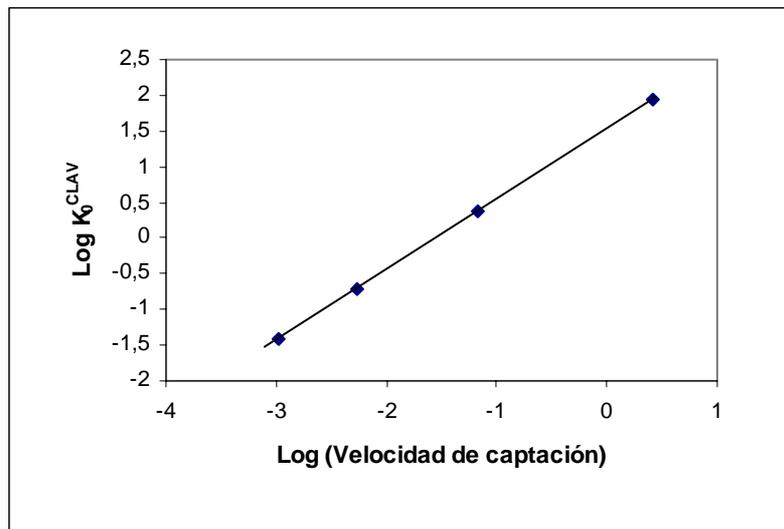


Figura 5.72. –Representación, doble logarítmica, de las velocidades de captación de humedad y las constantes de degradación del CLAV, correspondientes a los ensayos realizados con CLX-SYL a 25°C (r²=0,995).

5.6.2.2. –ANÁLISIS DE LA ESTABILIDAD DEL CLAVULANATO POTÁSICO A 40°C, EN MEZCLA TERCIARIA CON AMOXICILINA TRIHIDRATO Y SYLOID AL-1 (CLX-SYL)

En las Figuras 5.73 a 5.75 se representan los contenidos de humedad de la mezcla CLX-SYL en las diferentes situaciones ensayadas, y en las Figuras 5.76 a 5.78 los resultados de estabilidad del CLAV para cada uno de los casos.

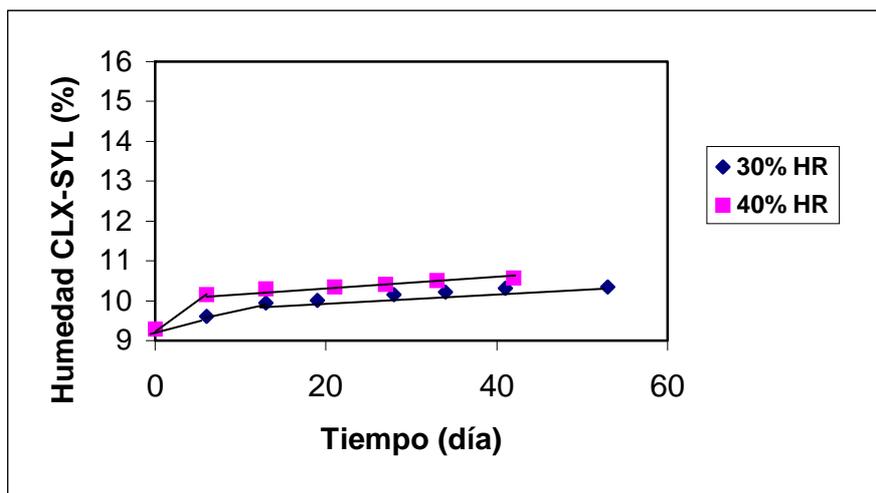


Figura 5.73. –Contenidos de humedad correspondientes a los ensayos realizados con la mezcla CLX-SYL a 40°C y HR del 30 y 40%.

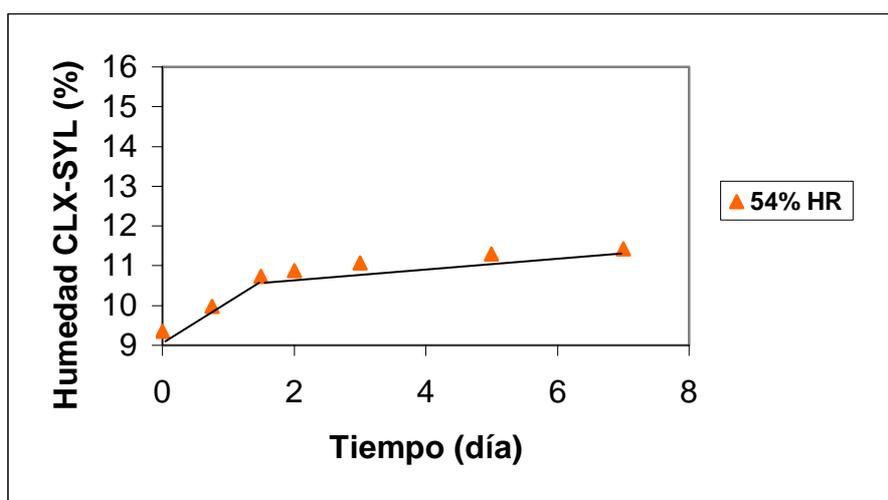


Figura 5.74. –Contenidos de humedad correspondientes a los ensayos realizados con la mezcla CLX-SYL a 40°C y HR del 54%.

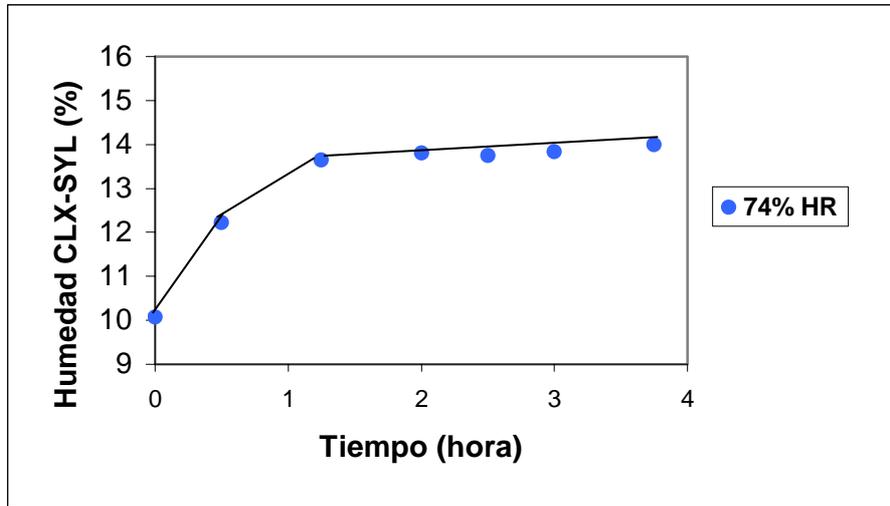


Figura 5.75. –Contenidos de humedad correspondientes a los ensayos realizados con la mezcla CLX-SYL a 40°C y HR del 74%.

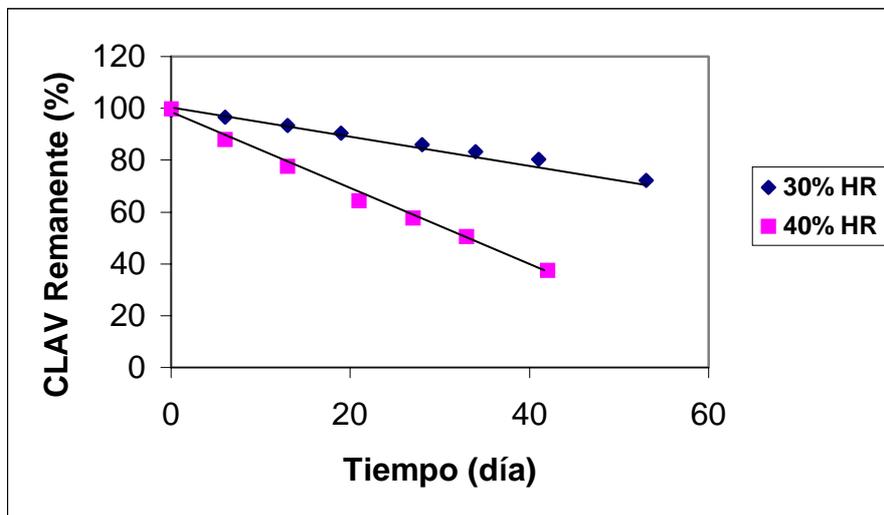


Figura 5.76. –Degradación del clavulanato potásico en los ensayos realizados con CLX-SYL a 40°C y HR del 30 y 40%.

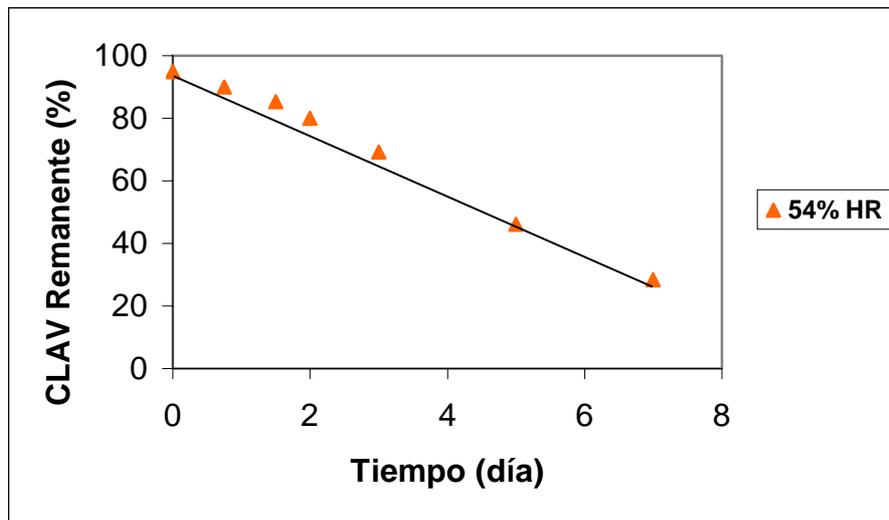


Figura 5.77. –Degradación del clavulanato potásico en los ensayos realizados con CLX-SYL a 40°C y HR del 54%.

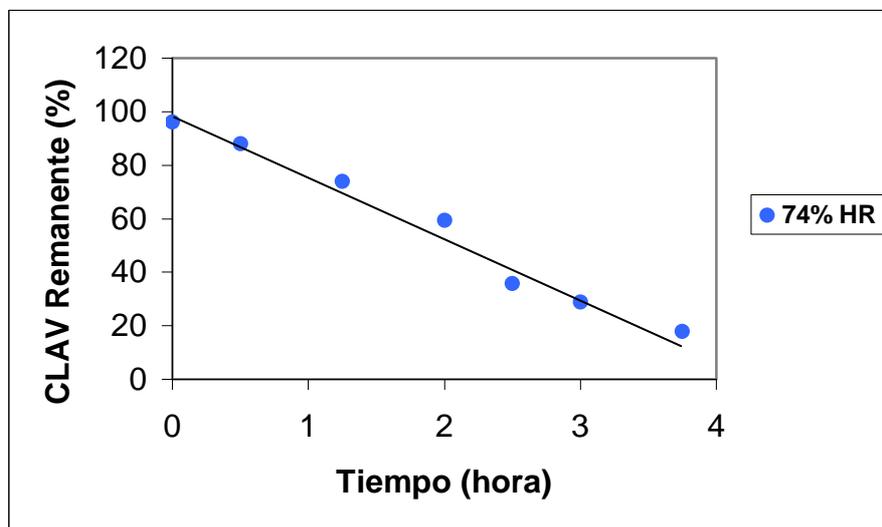


Figura 5.78. –Degradación del clavulanato potásico en los ensayos realizados con CLX-SYL a 40°C y HR del 74%.

La Figura 5.79 muestra la relación que se manifiesta entre los contenidos de humedad del producto y el porcentaje de clavulánico degradado a los diferentes tiempos del ensayo. El comportamiento es similar al encontrado a 25°C.

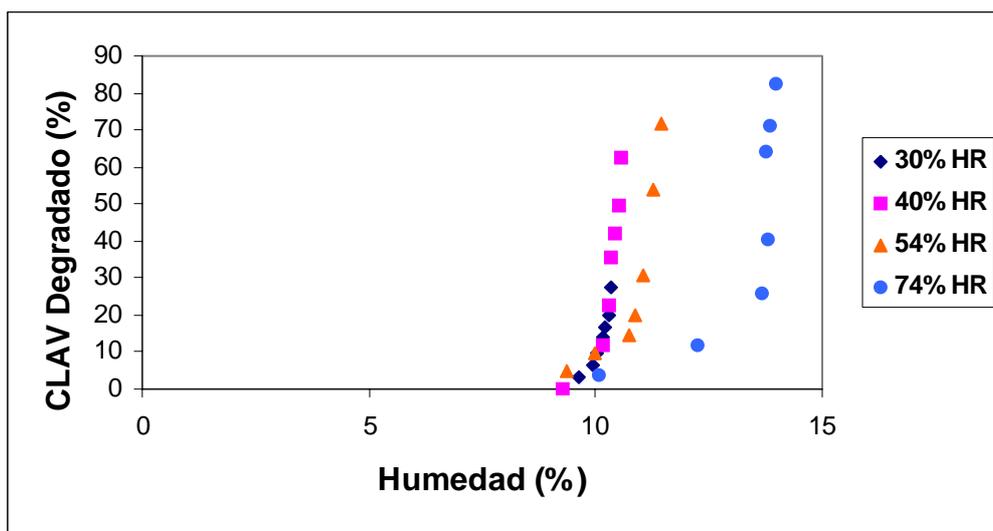


Figura 5.79. – Relación entre el CLAV degradado en la mezcla CLX-SYL y el contenido de humedad del producto (40°C).

Los datos correspondientes a las captaciones de agua por el producto, se indican en las Tablas A-27 y A-28 (páginas 281 y 282). Se puede observar (ejemplo en Figura 5.80) como el comportamiento es similar al que se manifiesta a 25°C. Existe una fase inicial de corta duración con una elevada velocidad de captación de agua que no parece afectar al CLAV, seguida de otra que presenta menor velocidad. Se podría considerar que la primera fase responde a la elevada avidéz del syloid por la humedad ambiental. En la Tabla 5.31 se recogen los datos cinéticos correspondientes a las fases lineales terminales de captación de humedad.

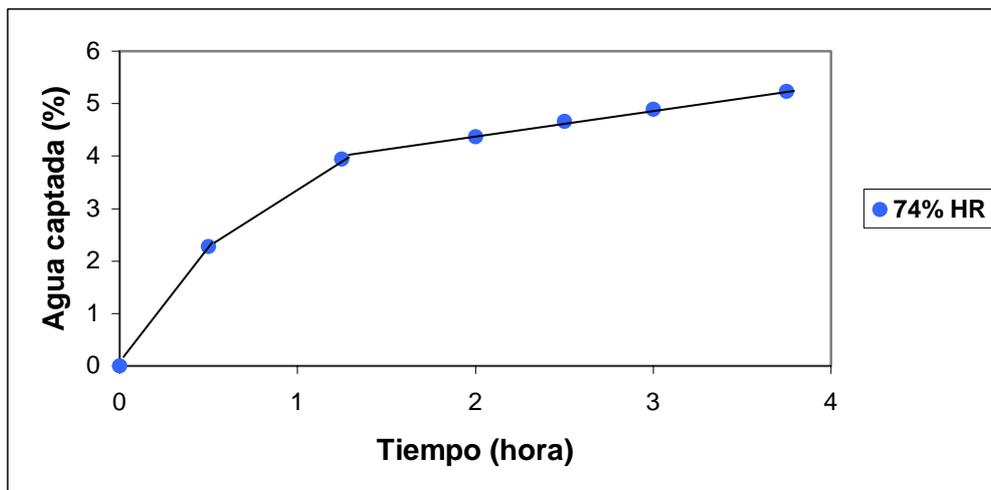


Figura 5.80. – Porcentaje de agua captada por el producto frente al tiempo, correspondiente al ensayo realizado con CLX-SYL a 40°C y HR del 74%.

HR (%)	Velocidad de captación de humedad (%) / día	Fracción de agua consumida* por CLAV
30	(1) ----- (2) 1,71 E-2	----- 0,37
40	(1) ----- (2) 3,41 E-2	----- 0,51
54	(1) ----- (2) 0,293	----- 0,45
74	(1) ----- (2) 12,37	----- 0,18

* La proporción entre el agua consumida por CLAV y el agua total captada, se calcula a partir de la pendiente de la recta de regresión entre ambas variables.

Tabla 5.31. – Velocidades de captación de agua, y fracciones consumidas en la degradación del CLAV, correspondientes a los ensayos de CLX-SYL a 40°C. (1) y (2): fases inicial y final, respectivamente.

En los estudios de estabilidad se observa que los resultados obtenidos se ajustan a una sola cinética de aparente orden cero (Figuras 5.76 a 5.78). Los valores obtenidos de constante de degradación del ácido clavulánico (K_0^{CLAV}), $t_{90\%}$, número de puntos experimentales utilizados y coeficientes de determinación se recogen en la Tabla 5.32.

HR (%)	Constante de degradación (% día ⁻¹)	$t_{90\%}$ (días)	Nº de puntos experimentales	Coficiente de determinación
30	0,496	20,16	8	0,995
40	1,450	6,89	7	0,994
54	9,930	1,01	7	0,993
74	534,72	0,02	7	0,980

Tabla 5.32. –Valores de constante de velocidad de degradación (orden cero) del CLAV obtenidas en los ensayos realizados con CLX-SYL a 40°C.

En la Figura 5.81 se representan en escala doble logarítmica, las constantes de velocidad de degradación (K_0^{CLAV}) frente a las velocidades de captación de agua por el producto, manifestándose una correlación altamente significativa ($p < 0,001$), lo que corrobora, como en casos anteriores, la dependencia que existe entre ambas variables.

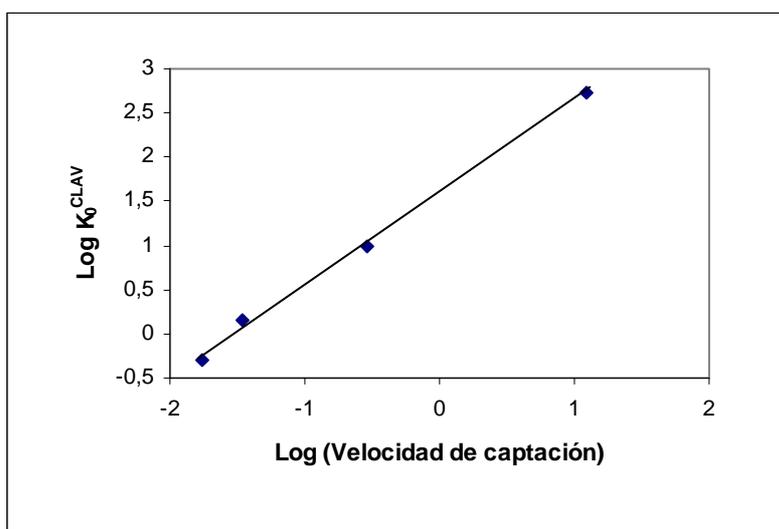


Figura 5.81. –Representación, doble logarítmica, de las velocidades de captación de humedad y las constantes de degradación del CLAV, correspondientes a los ensayos realizados con CLX-SYL a 40°C ($r^2=0,996$).

Para establecer la influencia de la temperatura en la relación entre ambas variables, se comparan los valores de regresión obtenidos para cada temperatura (25 y 40°C) mediante el modelo de regresión múltiple planteado en la Tabla 5.19 (página 94). Los resultados obtenidos en el análisis se recogen en la Tabla 5.33, indicando, como en casos anteriores, que la temperatura no influye en la relación que existe entre velocidades de captación y de degradación.

<p>- Modelo completo:</p> $Y = 1,5346 + 0,9925 X + 0,0544 Z + 0,0438 XZ$ <p>Regresión altamente significativa ($p < 0,001$)</p>		
<p>- Submodelos en función de la temperatura:</p> <p>Z = 0 25°C $Y = 1,5346 + 0,9925 X$</p> <p>Z = 1 40°C $Y = 1,5890 + 1,0363 X$</p>		
<p>- Probabilidades asociadas a las diferentes hipótesis:</p> <p>$\delta_2 = \delta_3 = 0$ $p = 0,517$ (N.S.)</p> <p>$\delta_3 = 0$ $p = 0,284$ (N.S.)</p> <p>$\delta_2 = 0$ $p = 0,398$ (N.S.)</p>		
<p>- Modelo final e independiente de la temperatura:</p> $Y = 1,5689 + 1,0126 X \quad (r^2 = 0,998)$		

Tabla 5.33. –Resultados obtenidos en el análisis de regresión múltiple sobre el modelo planteado en la Tabla 5.19. Se estudia la influencia de la temperatura sobre la relación que existe entre la velocidad de captación de humedad de la mezcla CLX-SYL y la velocidad de degradación del CLAV.

5.6.2.3. –ANÁLISIS DE LA ESTABILIDAD DE LA AMOXICILINA TRIHIDRATO EN MEZCLA TERCIARIA CON CLAVULANATO POTÁSICO Y SYLOID AL-1 (CLX-SYL)

Como se indicó anteriormente, la estabilidad de la amoxicilina se ve comprometida en presencia de CLAV; la pérdida de AMOXI comienza a ser apreciable (>2%) cuando aproximadamente se ha degradado el 10% de CLAV (Tablas A-21 a A-24). Este comportamiento se refiere a mezclas en las que la proporción entre AMOXI y CLAV corresponde a 4:1.

Como ocurría con el CLAV, los procesos degradativos de la AMOXI se ajustan a cinéticas de aparente orden cero (ejemplo en Figuras 5.82 y 5.83). En las Tablas 5.34 y 5.35 se recogen los valores de constantes de velocidad del proceso (K_0^{AMOXI}), junto con los $t_{90\%}$, los números de puntos experimentales utilizados y los coeficientes de determinación obtenidos para los ensayos realizados a 25 y 40°C respectivamente.

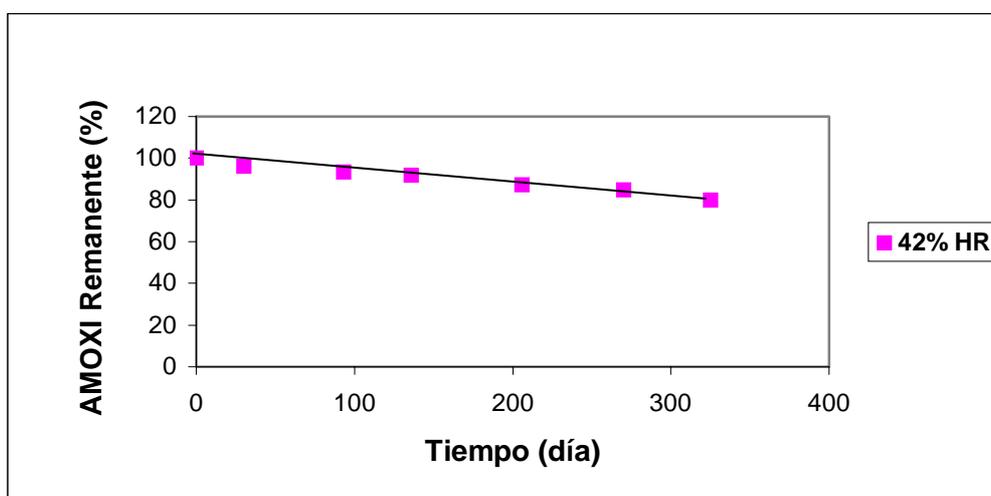


Figura 5.82. –Degradación de la amoxicilina trihidrato en los ensayos realizados con CLX-SYL a 25°C y HR del 42%.

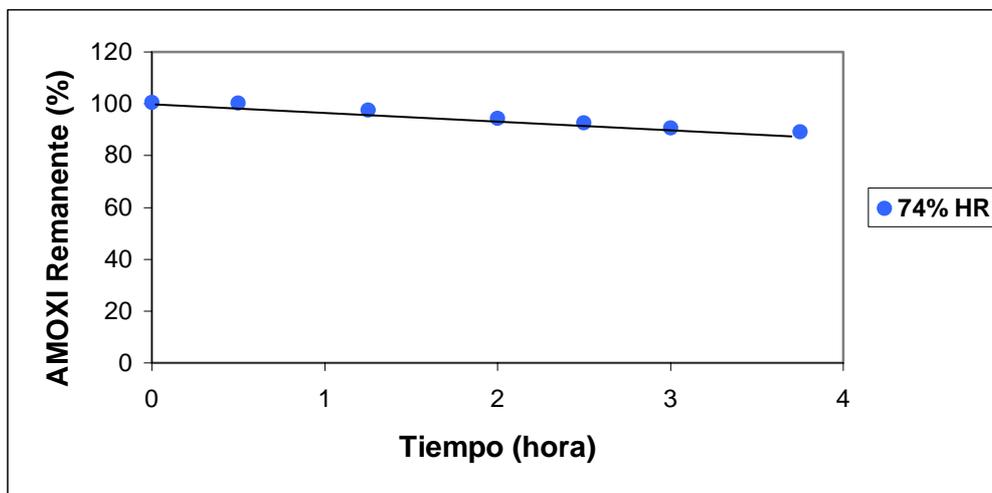


Figura 5.83. –Degradación de la amoxicilina trihidrato en los ensayos realizados con CLX-SYL a 40°C y HR del 74%.

HR (%)	Constante de degradación (% día ⁻¹)	t _{90%} (días)	Nº de puntos experimentales	Coefficiente de determinación
31	Degradación < 2% a los 352 días	-----	-----	-----
42	5,70 E-2	175,43	7	0,984
56	0,467	21,41	7	0,972
75	12,91	0,775	9	0,966

Tabla 5.34. –Valores de constante de velocidad de degradación (orden cero) de la AMOXI obtenidas en los ensayos realizados con CLX-SYL a 25°C.

HR (%)	Constante de degradación (% día ⁻¹)	t _{90%} (días)	Nº de puntos experimentales	Coefficiente de determinación
30	Degradación <2% a los 53 días	-----	-----	-----
40	0,209	47,85	7	0,981
54	1,25	8,00	7	0,971
74	79,91	0,125	7	0,988

Tabla 5.35. –Valores de constante de velocidad de degradación (orden cero) de la AMOXI obtenidas en los ensayos realizados con CLX-SYL a 40°C.

Al representar, en escala doble logarítmica, las K_0^{AMOXI} frente a las K_0^{CLAV} para cada situación ensayada (Figura 5.84), se observa que se manifiesta una correlación lineal, como ocurría con el clavumox. Aunque esta relación parece ser independiente de la temperatura de almacenamiento, esta hipótesis se ha comprobado mediante análisis de regresión múltiple (modelo recogido en Tabla 5.19).

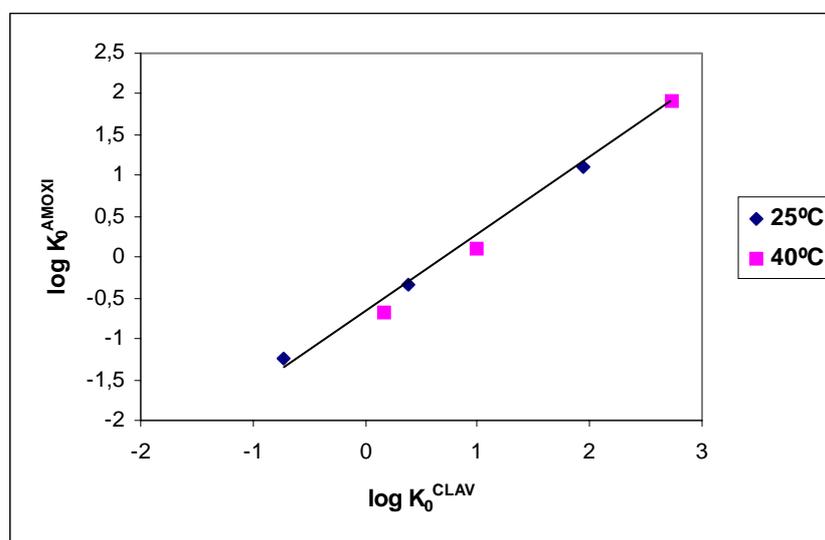


Figura 5.84. –Representación, en escala doble logarítmica, de los valores de constantes de velocidad de degradación de la AMOXI frente a los del CLAV obtenidos con la mezcla CLX-SYL.

Los resultados de la regresión obtenidos para el modelo completo y los submodelos ensayados se recogen en la Tabla 5.36. La influencia de la variable temperatura no es estadísticamente significativa, estableciéndose una única ecuación lineal que relaciona las velocidades de degradación de la AMOXI y del CLAV para todas las situaciones ensayadas en esta mezcla terciaria:

$$\log K_0^{\text{AMOXI}} = 0,9288 \log K_0^{\text{CLAV}} - 0,7089$$

<p>- Modelo completo:</p> <p>$Y = -0,6301 + 0,8845 X - 0,2415 Z + 0,1274 XZ$</p> <p>Regresión altamente significativa (p = 0,001)</p>		
<p>- Submodelos en función de la temperatura:</p> <p>Z = 0 25°C Y = -0,6301 + 0,8845 X</p> <p>Z = 1 40°C Y = -0,8716 + 1,0119 X</p>		
<p>- Probabilidades asociadas a las diferentes hipótesis:</p> <p>$\delta_2 = \delta_3 = 0$ p = 0,101 (N.S.)</p> <p>$\delta_3 = 0$ p = 0,084 (N.S.)</p> <p>$\delta_2 = 0$ p = 0,054 (N.S.)</p>		
<p>- Modelo final e independiente de la temperatura:</p> <p>$Y = -0,7089 + 0,9288 X$ (r² = 0,992)</p>		

Tabla 5.36. –Resultados obtenidos en el análisis de regresión múltiple sobre el modelo planteado en la Tabla 5.19. Se estudia la influencia de la temperatura sobre la relación que existe entre las velocidades de degradación de la AMOXI y del CLAV en la mezcla CLX-SYL.

5.6.3. – EFECTO DEL SYLOID AL-1 EN LA ESTABILIDAD DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS

Con el fin de estudiar el efecto que ejerce el excipiente syloid en la degradación del CLAV, se van a comparar las K_0^{CLAV} obtenidas en los diferentes ensayos realizados con CLX y CLX-Syloid. En el caso de que se manifiesten dos fases durante el proceso degradativo, se elige la constante que rige la fase inicial, ya que es la que controlaría el tiempo requerido para alcanzar el 90% de actividad (nivel mínimo de posible utilización según USP 26). En la Tabla 5.37 se recogen los valores de K_0^{CLAV} para los dos productos considerados.

Temperatura (°C)	HR (%)	K_0^{CLAV} (% día ⁻¹)	
		CLX	CLX-SYL
25	31	3,39 E-2	3,87 E-2
	42	0,178	0,189
	56	8,42	2,44
	75	96,91	88,71
40	30	0,669	0,496
	40	0,903	1,45
	54	31,80	9,93
	74	234,18	534,72

Tabla 5.37. –Constantes de velocidad de degradación (K_0^{CLAV}), expresadas en (% día⁻¹), obtenidas en los ensayos realizados con CLX y CLX-SYL.

Al tratarse de ensayos no replicados, la comparación se realiza mediante regresión múltiple utilizando variables categóricas que relacionan los datos de las diferentes situaciones estudiadas. Con el fin de linealizar los efectos de las variables se utilizan datos logotransformados. Se realizan análisis independientes para cada una de las temperaturas ensayadas. En la Tabla 5.38 se recoge el modelo planteado.

<p>- Modelo de regresión planteado:</p> $Y = \delta_0 + \delta_1 Q + \delta_2 R + \delta_3 S + \delta_4 T$																																																	
<p>- Codificaciones de las variables Q, R, S y T:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th><u>Q</u></th> <th><u>R</u></th> <th><u>S</u></th> <th><u>T</u></th> <th><u>Respuesta medida</u></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>- P₁ y C₁ (categoría de referencia)</td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>- P₁ y C₂</td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>- P₁ y C₃</td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>- P₁ y C₄</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>- P₁, P₂ y C₁</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>- P₁, P₂ y C₂</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>- P₁, P₂ y C₃</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>- P₁, P₂ y C₄</td> </tr> </tbody> </table>					<u>Q</u>	<u>R</u>	<u>S</u>	<u>T</u>	<u>Respuesta medida</u>	0	0	0	0	- P ₁ y C ₁ (categoría de referencia)	0	1	0	0	- P ₁ y C ₂	0	1	1	0	- P ₁ y C ₃	0	1	1	1	- P ₁ y C ₄	1	0	0	0	- P ₁ , P ₂ y C ₁	1	1	0	0	- P ₁ , P ₂ y C ₂	1	1	1	0	- P ₁ , P ₂ y C ₃	1	1	1	1	- P ₁ , P ₂ y C ₄
<u>Q</u>	<u>R</u>	<u>S</u>	<u>T</u>	<u>Respuesta medida</u>																																													
0	0	0	0	- P ₁ y C ₁ (categoría de referencia)																																													
0	1	0	0	- P ₁ y C ₂																																													
0	1	1	0	- P ₁ y C ₃																																													
0	1	1	1	- P ₁ y C ₄																																													
1	0	0	0	- P ₁ , P ₂ y C ₁																																													
1	1	0	0	- P ₁ , P ₂ y C ₂																																													
1	1	1	0	- P ₁ , P ₂ y C ₃																																													
1	1	1	1	- P ₁ , P ₂ y C ₄																																													
<p>- Variables indicadoras estudiadas:</p> <p>δ_1 : Efecto de P₂ respecto a P₁</p> <p>δ_2 : Efecto de C₂ respecto a C₁</p> <p>δ_3 : Efecto de C₃ respecto a C₂</p> <p>δ_4 : Efecto de C₄ respecto a C₃</p>																																																	
<p>- P: Componentes de la mezcla. (P₁ : CLX y P₂: excipiente)</p> <p>- C: Condiciones de ensayo estudiadas (HR)</p>																																																	

Tabla 5.38. –Modelo de regresión múltiple planteado para determinar el efecto de la incorporación de un segundo componente P₂ sobre la respuesta objetivada para P₁.

Los resultados obtenidos en el análisis de regresión que compara el proceso degradativo del CLAV en las mezclas CLX y CLX-SYL a 25°C se recogen en la Tabla 5.39. Se puede observar que aunque la incorporación de syloid aumenta la estabilidad del principio activo, este efecto no es estadísticamente significativo en nuestras condiciones de trabajo. Lo mismo ocurre a 40°C (Tabla 5.40) donde se ve que la influencia del syloid, incluso, es menos significativa; a esta temperatura la elevada variabilidad residual enmascara la significación de la diferencia que existe entre las HR de 30 y 40%.

<p>- Modelo de regresión:</p> $Y = -1,3795 - 0,1232 Q + 0,7044 R + 1,3931 S + 1,3107 T$ <p>(Regresión significativa $p = 0,002$)</p>
<p>- Variables indicadoras estudiadas:</p> <p>- Efecto del syloid: $\delta_1 = 0$ $p = 0,443$ (N.S.)</p> <p>- Efecto del incremento de HR:</p> <ul style="list-style-type: none">• de 31 a 42 : $\delta_2 = 0$ $p = 0,038$ (S.)• de 42 a 56 : $\delta_3 = 0$ $p = 0,006$ (S.)• de 56 a 75 : $\delta_4 = 0$ $p = 0,007$ (S.)

Tabla 5.39. –Resultados obtenidos en el análisis de regresión múltiple realizado a partir del modelo planteado en la Tabla 5.38. Se estudia el efecto del syloid (P_2) sobre la estabilidad del clavulanato potásico en el producto CLX (P_1) a 25°C.

<p>- Modelo de regresión:</p> $Y = -0,2307 - 0,0177 Q + 0,2981 R + 1,1911 S + 1,2991 T$ <p>(Regresión significativa $p = 0,008$)</p>
<p>- Variables indicadoras estudiadas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Efecto del syloid: $\delta_1 = 0$ $p = 0,932$ (N.S.) - Efecto del incremento de HR: <ul style="list-style-type: none"> • de 30 a 40 : $\delta_2 = 0$ $p = 0,352$ (N.S.) • de 40 a 54 : $\delta_3 = 0$ $p = 0,022$ (S.) • de 54 a 74 : $\delta_4 = 0$ $p = 0,017$ (S.)

Tabla 5.40. –Resultados obtenidos en el análisis de regresión múltiple realizado a partir del modelo planteado en la Tabla 5.38. Se estudia el efecto del syloid (P_2) sobre la estabilidad del clavulanato potásico en el producto CLX (P_1) a 40°C.

Una vez establecido el efecto del excipiente sobre la estabilidad del CLAV, se estudia como influye sobre la estabilidad de la AMOXI. Como el proceso degradativo de la AMOXI está controlado por la degradación del CLAV, se recurre a comprobar si la presencia de syloid modifica la relación encontrada entre las degradaciones de AMOXI y CLAV en el clavumox.

Como en casos anteriores, al tratarse de dos funciones lineales, se comparan de acuerdo al modelo recogido en la Tabla 5.19 (página 94), utilizando la variable Z para codificar el modelo “con o sin syloid”. De los resultados obtenidos (Tabla 5.41) se deduce que el syloid protege a la AMOXI en aquellos casos en que el valor de K_0^{CLAV} es superior a $1\% \text{ día}^{-1}$ (logaritmos positivos). Cuando K_0^{CLAV} es sensiblemente inferior a este

valor (HR bajas), de acuerdo a la ecuación final del modelo, se deduce que la presencia de syloid produce un aumento de la inestabilidad de la AMOXI; este hecho, que a su vez no resulta ni razonable ni argumentable, se debe tomar con ciertas reservas, dado que únicamente se dispone de un punto experimental (HR 42%) de la mezcla CLX-SYL en esta última situación comentada (Figura 5.85).

<p>- Modelo completo:</p> $Y = -0,7226 + 1,0968 X + 0,0136 Z - 0,1679 XZ$ <p>Regresión altamente significativa ($p < 0,001$)</p>	
<p>- Submodelos en función del producto:</p> <p>Z = 0 Sin syloid $Y = -0,7226 + 1,0968 X$</p> <p>Z = 1 Con syloid $Y = -0,7090 + 0,9289 X$</p>	
<p>- Probabilidades asociadas a las diferentes hipótesis:</p> <p>$\delta_2 = \delta_3 = 0$ $p = 0,028$ (S.)</p> <p>$\delta_3 = 0$ $p = 0,027$ (S.)</p> <p>$\delta_2 = 0$ $p = 0,883$ (N.S.)</p>	
<p>- Modelo final en función del producto:</p> $Y = -0,7171 + 1,0941 X - 0,1617 XZ \quad (r^2 = 0,989)$	

Tabla 5.41. –Resultados obtenidos en el análisis de regresión múltiple realizado a partir del modelo planteado en la Tabla 5.19. Se estudia la influencia del excipiente syloid en la relación que existe entre las velocidades de degradación de la AMOXI y del CLAV.

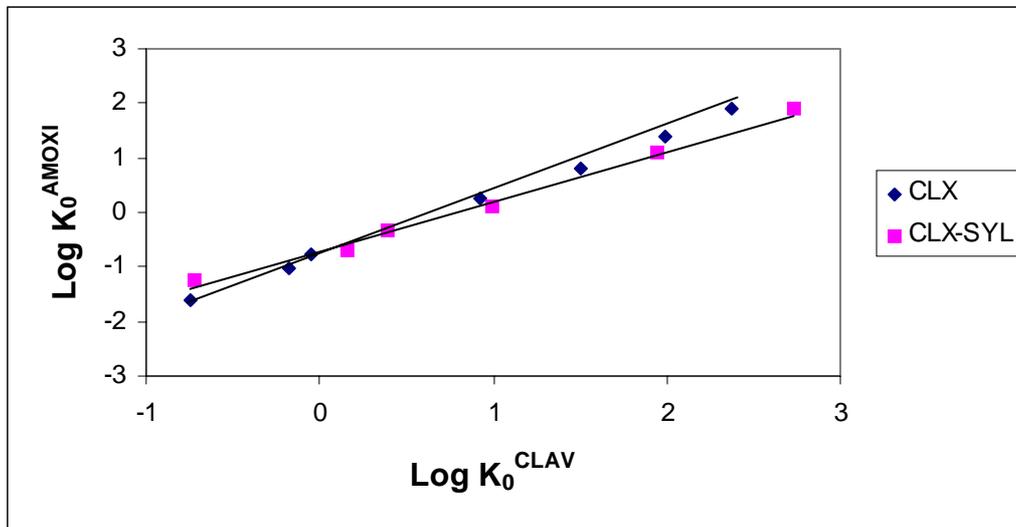


Figura 5.85. –Representación, en escala doble logarítmica, de los valores de constantes de velocidad de degradación de la AMOXI frente a los del CLAV, correspondientes a los ensayos realizados con CLX y CLX-SYL.

5.7. – ESTUDIOS REALIZADOS CON MEZCLAS QUE CONTIENEN AVICEL PH-112

5.7.1. – ENSAYOS CORRESPONDIENTES A LA MEZCLA BINARIA DE CLAVULANATO POTÁSICO CON AVICEL PH-112

En este apartado se comentan los estudios desarrollados con la mezcla física del clavulanato potásico con el avicel PH-112 en proporción 1:1. En las Tablas A-29 y A-30 (páginas 282 y 283) se indican los datos obtenidos a una temperatura de trabajo de 25°C y en las Tablas A-31 y A-32 (páginas 283 y 284) los que corresponden a 40°C.

5.7.1.1. – ANÁLISIS DE LA ESTABILIDAD DEL CLAVULANATO POTÁSICO A 25°C, EN MEZCLA BINARIA CON AVICEL PH-112 (CLAV-Avicel)

En las Figuras 5.86 a 5.88 se representan los contenidos de humedad de la mezcla CLAV-Avicel en las diferentes condiciones de almacenamiento utilizadas, y en las Figuras 5.89 a 5.91 los resultados de estabilidad del CLAV para cada uno de los casos estudiados.

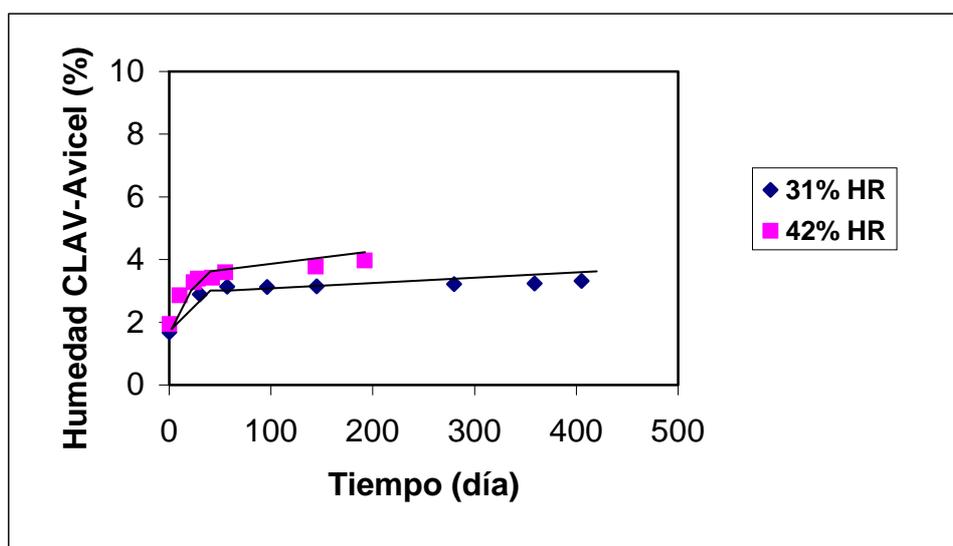


Figura 5.86. –Contenidos de humedad correspondientes a los ensayos realizados con la mezcla CLAV-Avicel a 25°C y HR del 31 y 42%.

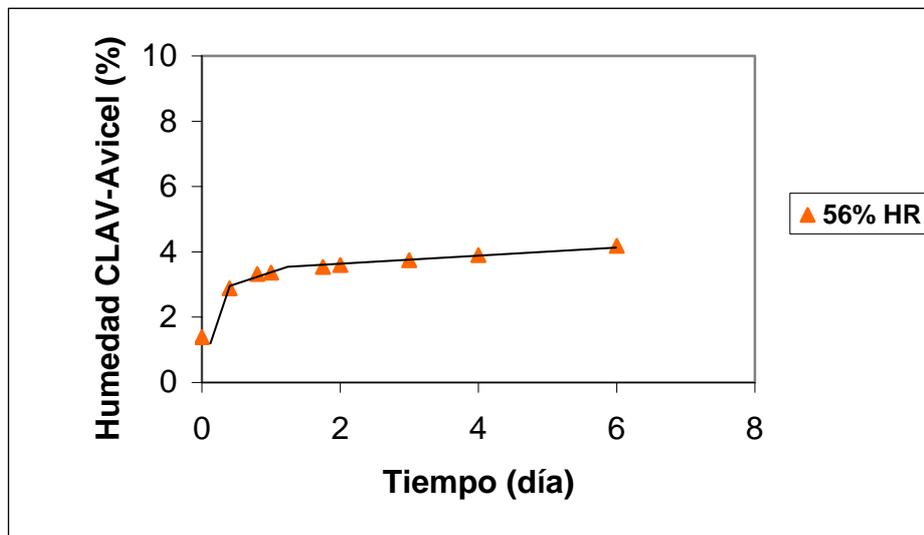


Figura 5.87. –Contenidos de humedad correspondientes al ensayo realizado con la mezcla CLAV-Avicel a 25°C y HR del 56%.

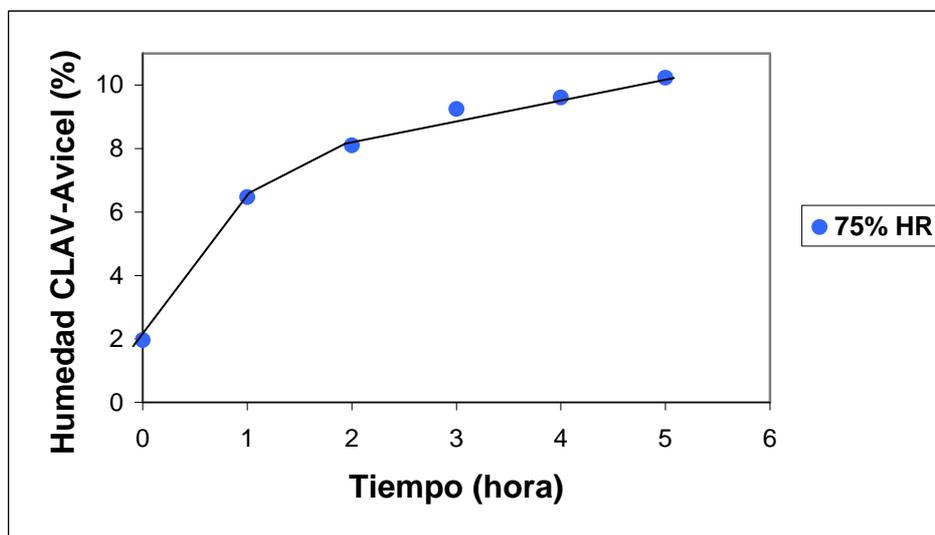


Figura 5.88. –Contenidos de humedad correspondientes al ensayo realizado con la mezcla CLAV-Avicel a 25°C y HR del 75%.

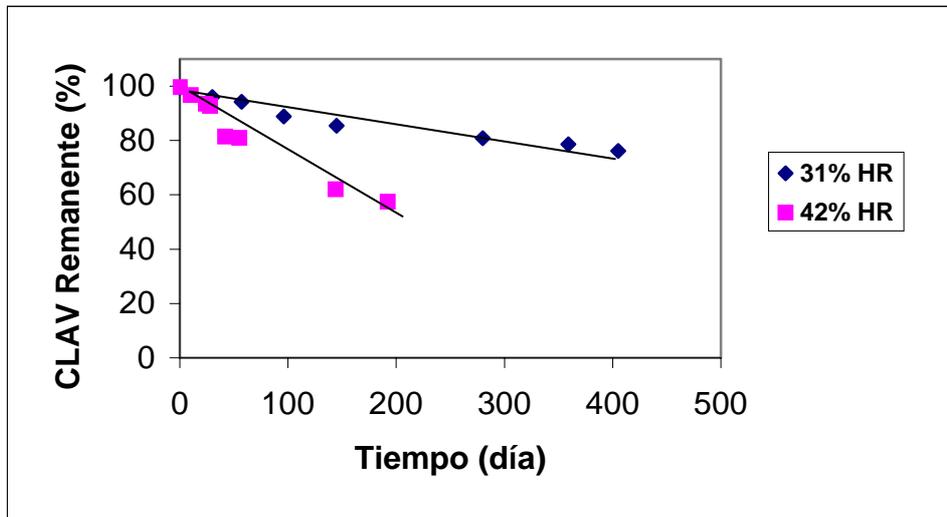


Figura 5.89. –Degradación del clavulanato potásico en los ensayos realizados con CLAV-Avicel a 25°C y HR del 31 y 42%.

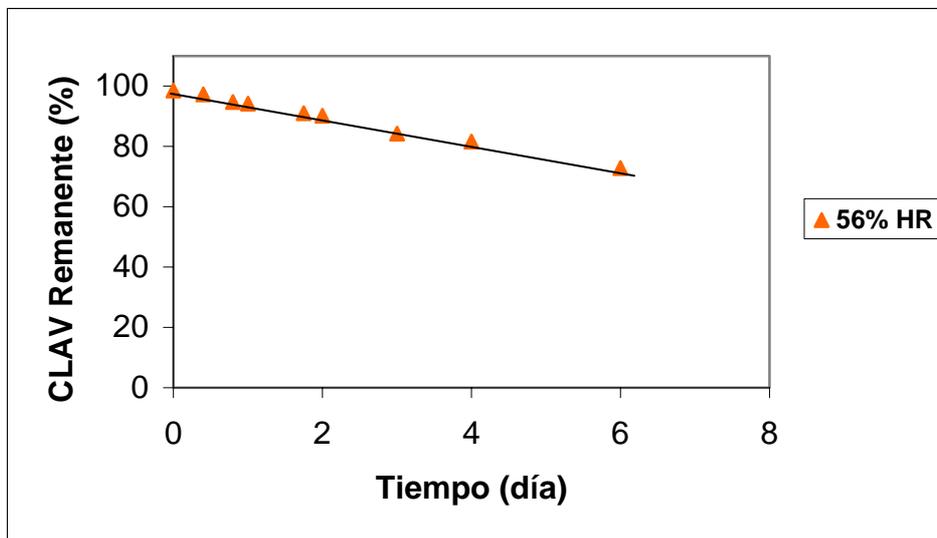


Figura 5.90. –Degradación del clavulanato potásico en los ensayos realizados con CLAV-Avicel a 25°C y HR del 56%.

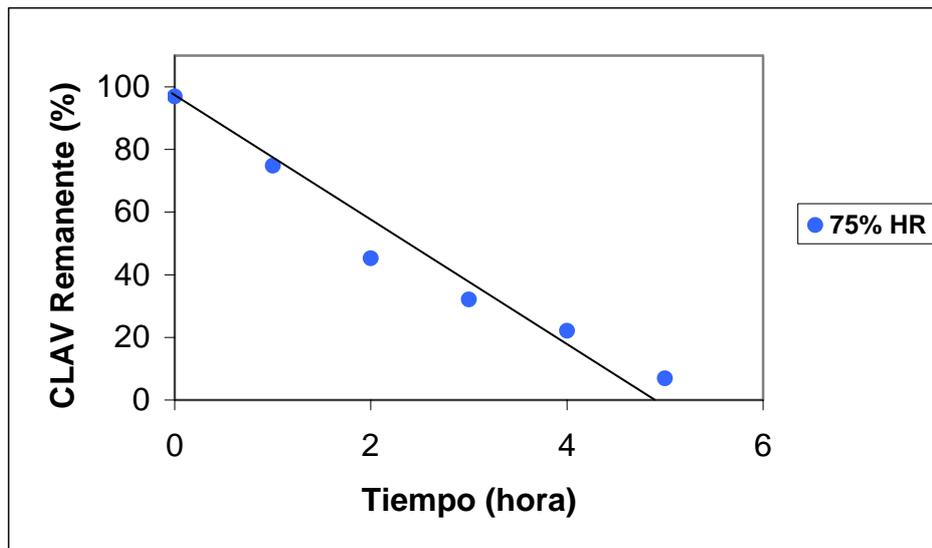


Figura 5.91. –Degradación del clavulanato potásico en los ensayos realizados con CLAV-Avicel a 25°C y HR del 75%.

Al relacionar los contenidos de humedad del producto y las degradaciones producidas a los diferentes tiempos de ensayo (Figura 5.92) se puede observar que las trayectorias correspondientes a 31, 42 y 56% de HR, son prácticamente superponibles entre sí, mientras que la curva obtenida a 75% de HR se sitúa en contenidos de humedad más elevados. En todos los casos, se comprueba como la degradación del CLAV es despreciable mientras el contenido en agua es inferior a un determinado valor (inferior al del syloid), a partir del cual, por encontrarse próximo a su capacidad de máxima adsorción se manifiesta la inestabilidad del principio activo.

Los datos obtenidos para la captación de agua en las diferentes condiciones ensayadas se recogen en las Tablas A-33 y A-34 (páginas 284 y 285). En todos los casos se observan comportamientos similares en los procesos cinéticos de captación (ejemplo en Figura 5.93). A una primera fase de rápida captación, le sigue otra más lenta y con menor avidez por la humedad ambiental, en la que el excipiente está más próximo a su humedad de equilibrio. La corta duración de la fase inicial (que parece no ser lineal) impide que se pueda realizar el tratamiento de datos correspondiente.

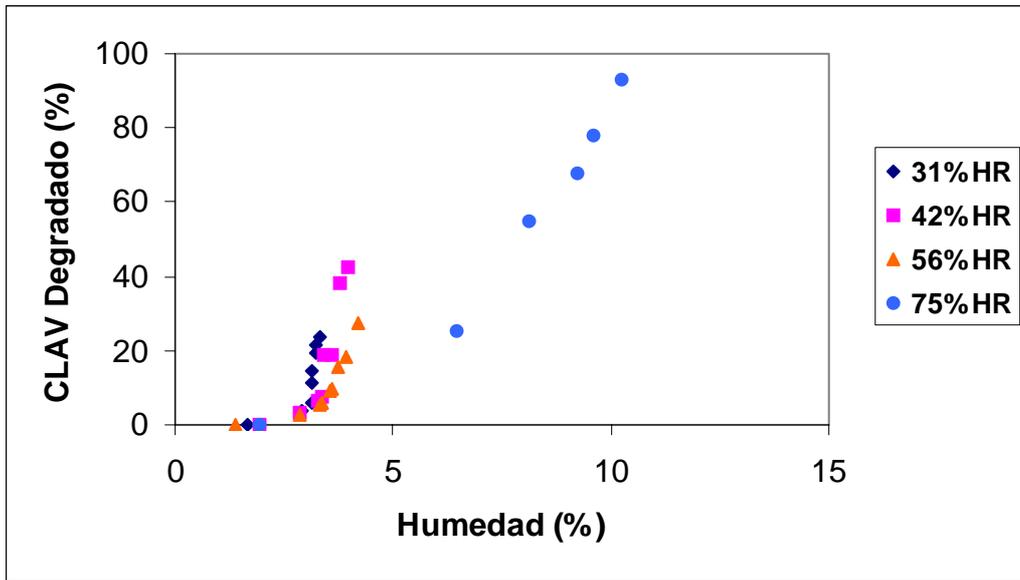


Figura 5.92. – Relación entre el CLAV degradado en la mezcla CLAV-Avicel y el contenido de humedad del producto (25°C).

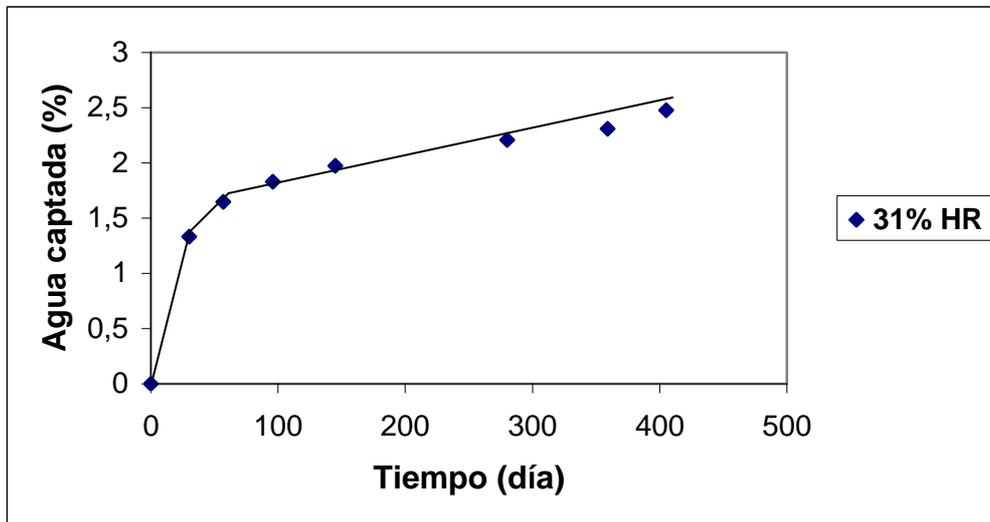


Figura 5.93. – Porcentaje de agua captada por el producto frente al tiempo, correspondiente al ensayo realizado con CLAV-Avicel a 25°C y HR del 31%.

Las velocidades de captación calculadas para las diferentes humedades relativas ensayadas, junto con las fracciones de agua consumida por la degradación del CLAV en estos procesos se recogen en la Tabla 5.42.

HR (%)	Velocidad de captación de humedad (%)/día	Fracción de agua consumida * por CLAV
31	(1) ----- (2) 1,93 E-3	----- 0,78
42	(1) ----- (2) 9,42 E-3	----- 0,68
56	(1) ----- (2) 0,318	----- 0,48
75	(1) ----- (2) 34,52	----- 0,40

* La proporción entre el agua consumida por CLAV y el agua total captada, se calcula a partir de la pendiente de la recta de regresión entre ambas variables.

Tabla 5.42. –Velocidades de captación de agua y fracciones consumidas en la degradación del CLAV, correspondientes a los ensayos de CLAV-Avicel a 25°C. (1) y (2): fases inicial y final, respectivamente.

En el estudio cinético de degradación del CLAV, los resultados se ajustan, en todas las condiciones ensayadas, a una cinética de aparente orden cero (Figuras 5.89 a 5.91). Los valores de constante de velocidad (K_0^{CLAV}) calculados para estas situaciones se recogen en la Tabla 5.43, indicándose también los valores de $t_{90\%}$, número de puntos experimentales utilizados en su determinación y coeficiente de determinación correspondiente.

En la Figura 5.94 se representa, en escala doble logarítmica, las constantes de velocidad de degradación (K_0^{CLAV}) frente a las velocidades de captación de agua por el producto, manifestándose una correlación lineal altamente significativa entre ambas variables ($p < 0,001$).

HR (%)	Constante de degradación (% día ⁻¹)	t _{90%} (días)	Nº de puntos experimentales	Coefficiente de determinación
31	5,33 E-2	187,62	8	0,939
42	0,225	44,44	8	0,949
56	4,33	2,31	9	0,996
75	426,38	2,34 E-2	6	0,965

Tabla 5.43. –Valores de constante de velocidad de degradación (orden cero) del CLAV obtenidas en los ensayos realizados con CLAV-Avicel a 25°C.

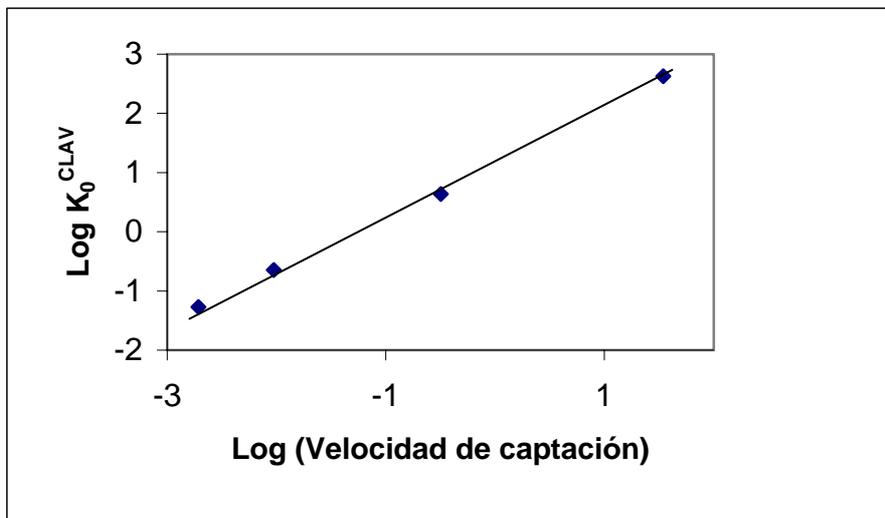


Figura 5.94. –Representación, doble logarítmica, de las velocidades de captación de humedad y las constantes de degradación del CLAV, correspondientes a los ensayos realizados con CLAV-Avicel a 25°C ($r^2=0,998$).

5.7.1.2. –ANÁLISIS DE LA ESTABILIDAD DEL CLAVULANATO POTÁSICO A 40°C, EN MEZCLA BINARIA CON AVICEL PH-112 (CLAV-Avicel)

En las Figuras 5.95 a 5.97 se representan los contenidos de humedad de la mezcla CLAV-Avicel en las distintas situaciones ensayadas, y en las 5.98 a 5.100 los resultados de estabilidad del CLAV para cada uno de los casos.

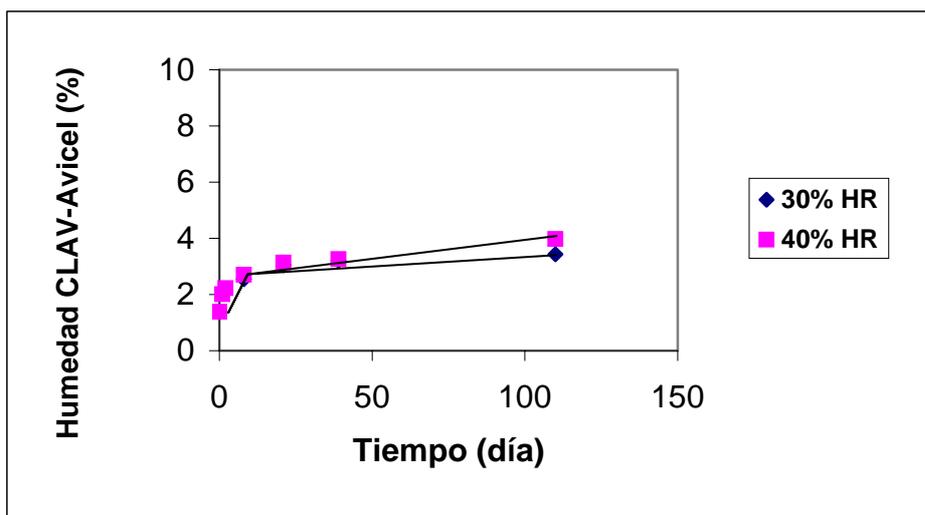


Figura 5.95. –Contenidos de humedad correspondientes a los ensayos realizados con la mezcla CLAV-Avicel a 40°C y HR del 30 y 40%.

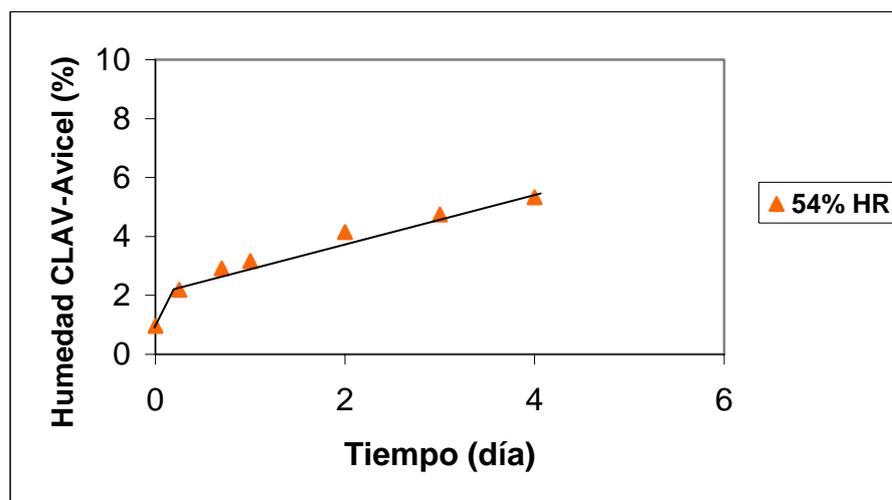


Figura 5.96. –Contenidos de humedad correspondientes a los ensayos realizados con la mezcla CLAV-Avicel a 40°C y HR del 54%.

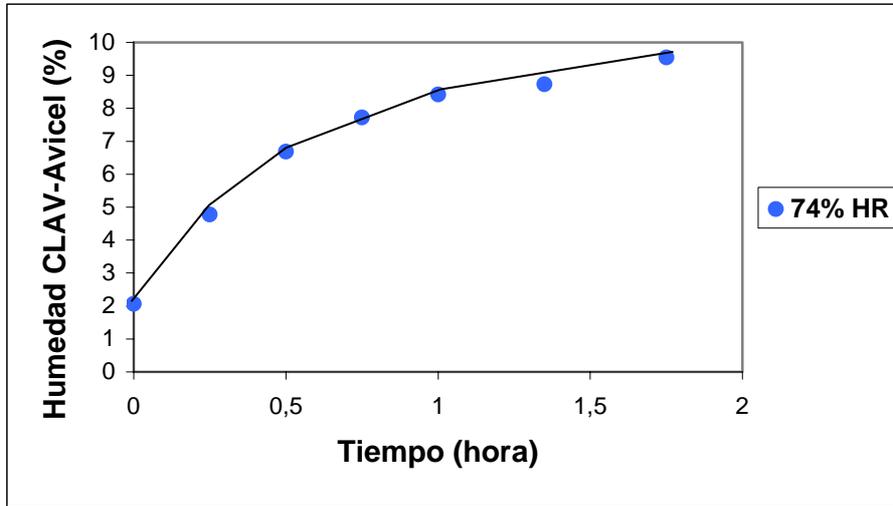


Figura 5.97. –Contenidos de humedad correspondientes a los ensayos realizados con la mezcla CLAV-Avicel a 40°C y HR del 74%.

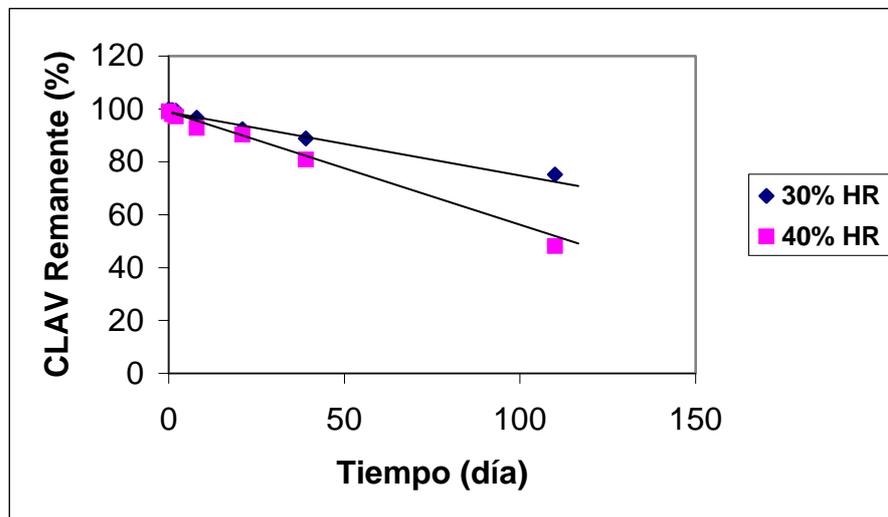


Figura 5.98. –Degradación del clavulanato potásico en los ensayos realizados con CLAV-Avicel a 40°C y HR del 30 y 40%.

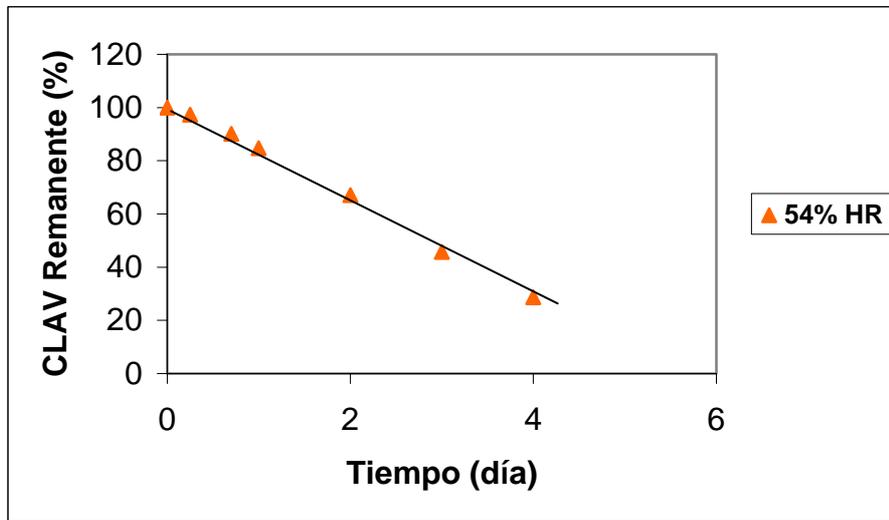


Figura 5.99. –Degradación del clavulanato potásico en los ensayos realizados con CLAV-Avicel a 40°C y HR del 54%.

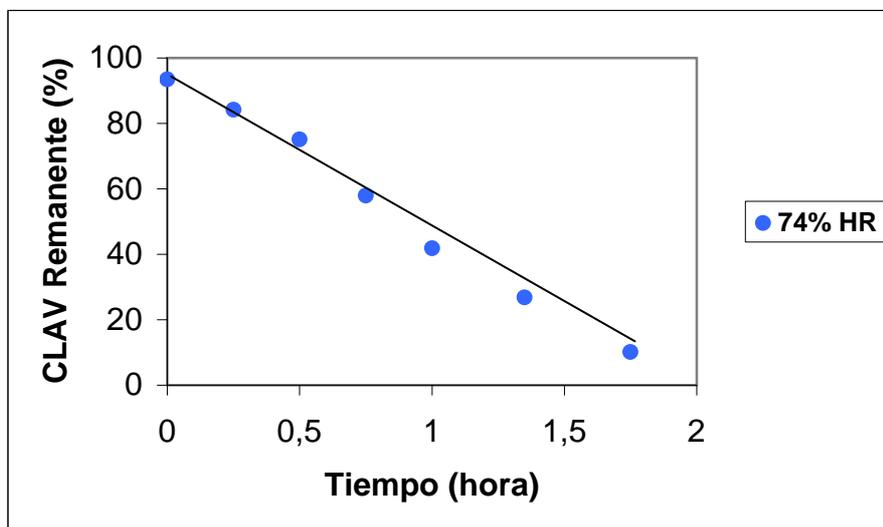


Figura 5.100. –Degradación del clavulanato potásico en los ensayos realizados con CLAV-Avicel a 40°C y HR del 74%.

Al representar el CLAV degradado frente al contenido de humedad del producto (Figura 5.101) se puede observar un comportamiento muy similar al que ocurre a 25°C. Las curvas correspondientes a 30, 40 y 54% de HR muestran trazados superponibles, manifestándose un desplazamiento hacia contenidos de agua más elevados para el ensayo realizado a 74% de HR. La protección resulta efectiva a contenidos de agua inferiores a la mezcla con syloid.

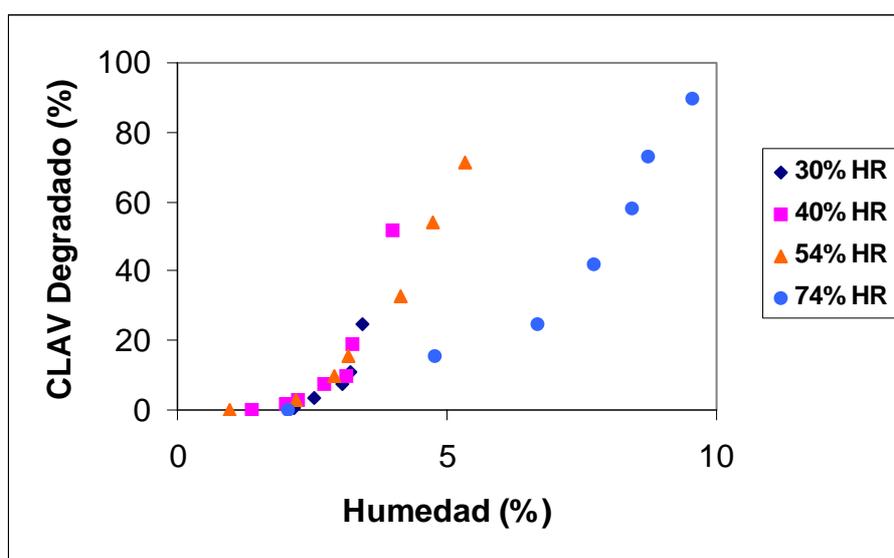


Figura 5.101. – Relación entre el CLAV degradado en la mezcla CLAV-Avicel y el contenido de humedad del producto (40°C).

En las Tablas A-35 y A-36 (páginas 285 y 286) se recogen los datos correspondientes al agua consumida en el proceso degradativo del CLAV y el agua total captada por el producto en las diferentes condiciones ensayadas. El comportamiento respecto a la captación de agua es similar al manifestado a 25°C (ejemplo en Figura 5.102). Las velocidades de captación de las fases lineales finales se recogen en la Tabla 5.44, junto con las fracciones de agua consumidas en el proceso degradativo.

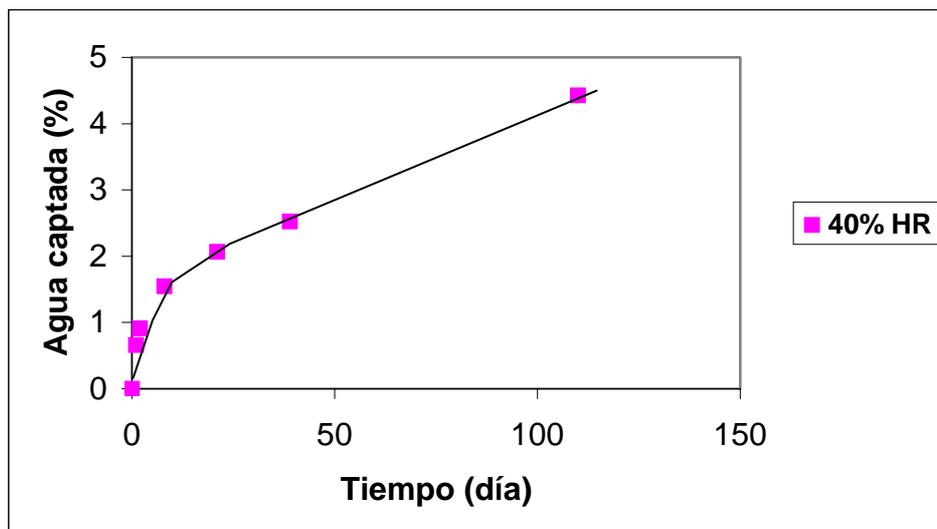


Figura 5.102. – Porcentaje de agua captada por el producto frente al tiempo, correspondiente al ensayo realizado con CLAV-Avicel a 40°C y HR del 40%.

HR (%)	Velocidad de captación de humedad (%)/día	Fracción de agua consumida * por CLAV
30	(1) ----- (2) 1,09 E-2	----- 0,63
40	(1) ----- (2) 2,66 E-2	----- 0,64
54	(1) ----- (2) 1,42	----- 0,48
74	(1) ----- (2) 81,62	----- 0,49

* La proporción entre el agua consumida por CLAV y el agua total captada, se calcula a partir de la pendiente de la recta de regresión entre ambas variables.

Tabla 5.44. –Velocidades de captación de agua y fracciones consumidas en la degradación del CLAV, correspondientes a los ensayos de CLAV-Avicel a 40°C. (1) y (2): fases inicial y final, respectivamente.

En el estudio cinético de degradación del CLAV, los resultados se ajustan, en todos los casos, a una cinética de aparente orden cero (Figuras 5.98 a 5.100). Los valores de constante de velocidad (K_0^{CLAV}) calculados para estas situaciones se recogen en la Tabla 5.45. Como en casos anteriores, se manifiesta una buena correlación ($p < 0,001$) entre las velocidades de captación y de degradación del principio activo (Figura 5.103).

HR (%)	Constante de degradación (% día ⁻¹)	t _{90%} (días)	Nº de puntos experimentales	Coefficiente de determinación
30	0,223	44,84	7	0,982
40	0,454	22,03	7	0,997
54	18,26	0,547	7	0,997
74	1198,15	8,34 E-3	7	0,992

Tabla 5.45. –Valores de constante de velocidad de degradación (orden cero) del CLAV obtenidas en los ensayos realizados con CLAV-Avicel a 40°C.

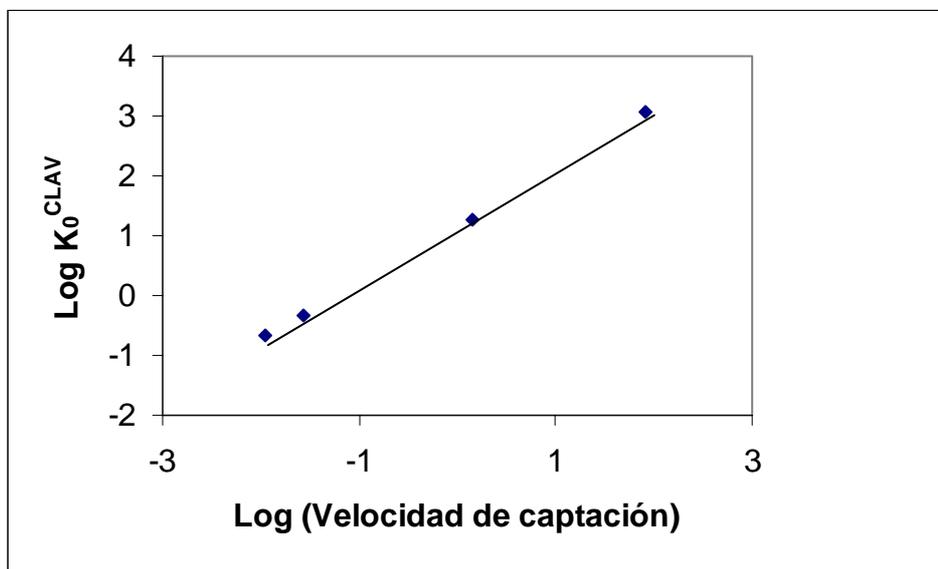


Figura 5.103. –Representación, doble logarítmica, de las velocidades de captación de humedad y las constantes de degradación del CLAV, correspondientes a los ensayos realizados con CLAV-Avicel a 40°C ($r^2=0,998$).

Con el fin de establecer si la temperatura influye en la relación entre estas variables, se comparan las rectas obtenidas para cada temperatura (25 y 40°C) mediante el modelo de regresión múltiple planteado en la Tabla 5.19 (página 94). Los resultados obtenidos se recogen en la Tabla 5.46, comprobándose que la temperatura no influye en la relación que existe entre las velocidades de degradación y captación.

<p>- Modelo completo:</p> $Y = 1,1815 + 0,9135 X + 0,0091 Z + 0,0514 XZ$ <p>Regresión altamente significativa ($p < 0,001$)</p>		
<p>- Submodelos en función de la temperatura:</p> <p>Z = 0 25°C Y = 1,1815 + 0,9135 X</p> <p>Z = 1 40°C Y = 1,1906 + 0,9649 X</p>		
<p>- Probabilidades asociadas a las diferentes hipótesis:</p> <p>$\delta_2 = \delta_3 = 0$ p = 0,181 (N.S.)</p> <p>$\delta_3 = 0$ p = 0,188 (N.S.)</p> <p>$\delta_2 = 0$ p = 0,878 (N.S.)</p>		
<p>- Modelo final e independiente de la temperatura:</p> $Y = 1,1915 + 0,9364 X \quad (r^2 = 0,998)$		

Tabla 5.46. –Resultados obtenidos en el análisis de regresión múltiple sobre el modelo planteado en la Tabla 5.19. Se estudia la influencia de la temperatura sobre la relación que existe entre la velocidad de captación de humedad de la mezcla CLAV-Avicel y la velocidad de degradación del CLAV.

5.7.2. –ENSAYOS CORRESPONDIENTES A LA MEZCLA TERCIARIA DE CLAVULANATO POTÁSICO, AMOXICILINA TRIHIDRATO Y AVICEL PH-112 (CLX-Avicel)

A continuación se comentan los resultados de estabilidad obtenidos en la mezcla física de clavulanato potásico, amoxicilina trihidrato y avicel PH-112 en proporciones 1:4:1, respectivamente. En las Tablas A-37 y A-38 (páginas 286 y 287) se muestran los datos obtenidos a 25°C y, en las A-39 y A-40 (páginas 287 y 288) los correspondientes a 40°C.

5.7.2.1. –ANÁLISIS DE LA ESTABILIDAD DEL CLAVULANATO POTÁSICO A 25°C, EN MEZCLA TERCIARIA CON AMOXICILINA TRIHIDRATO Y AVICEL PH-112 (CLX-Avicel)

Los contenidos de humedad obtenidos para la mezcla CLX-Avicel en las diferentes condiciones de almacenamiento ensayadas se representan en las Figuras 5.104 a 5.106. De forma similar, en las Figuras 5.107 a 5.109 se representan los resultados de estabilidad para cada una de las condiciones establecidas.

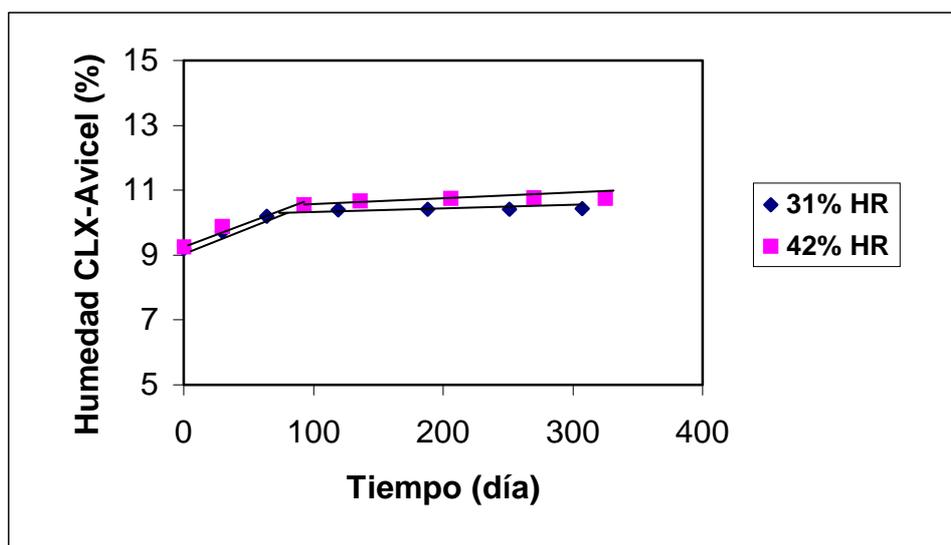


Figura 5.104. –Contenidos de humedad correspondientes a los ensayos realizados con la mezcla CLX-Avicel a 25°C y HR del 31 y 42%.

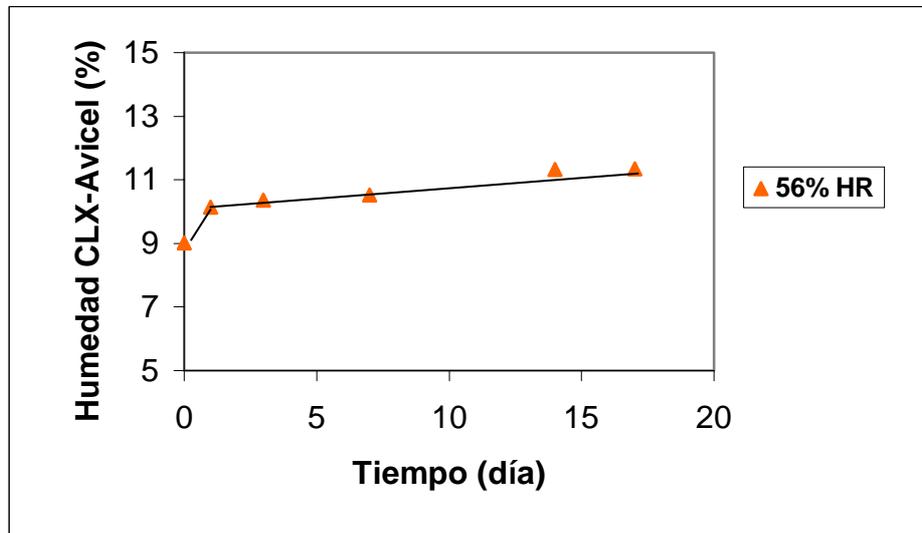


Figura 5.105. –Contenidos de humedad correspondientes al ensayo realizado con la mezcla CLX-Avicel a 25°C y HR del 56%.

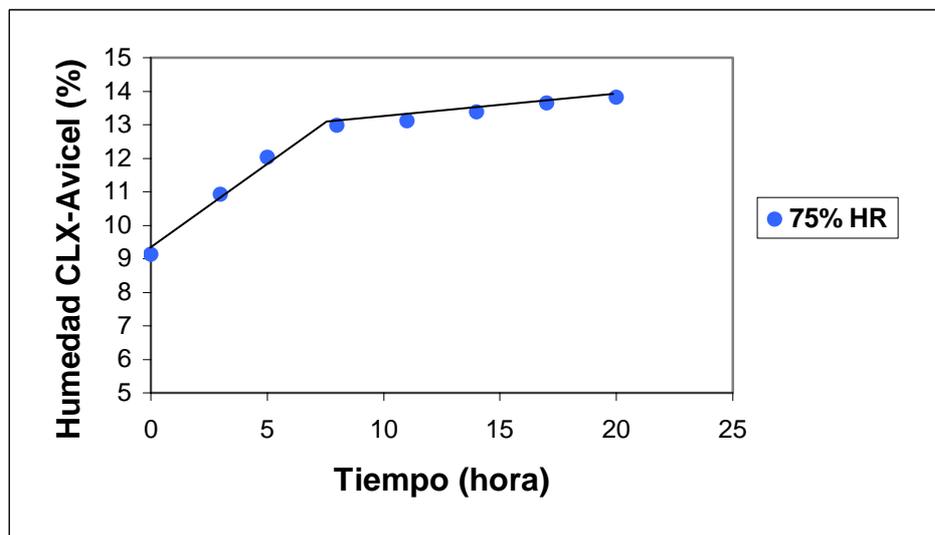


Figura 5.106. –Contenidos de humedad correspondientes al ensayo realizado con la mezcla CLX-Avicel a 25°C y HR del 75%.

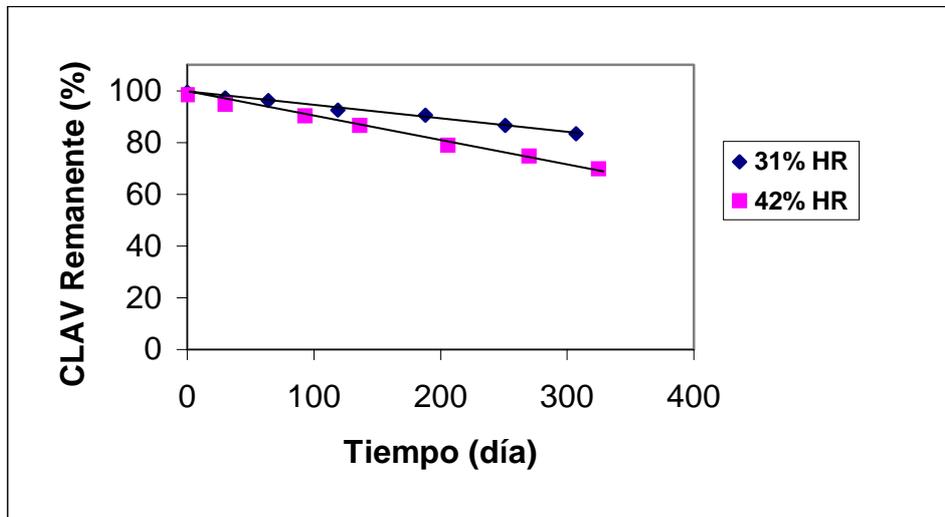


Figura 5.107. –Degradación del clavulanato potásico en los ensayos realizados con CLX-Avicel a 25°C y HR del 31 y 42%.

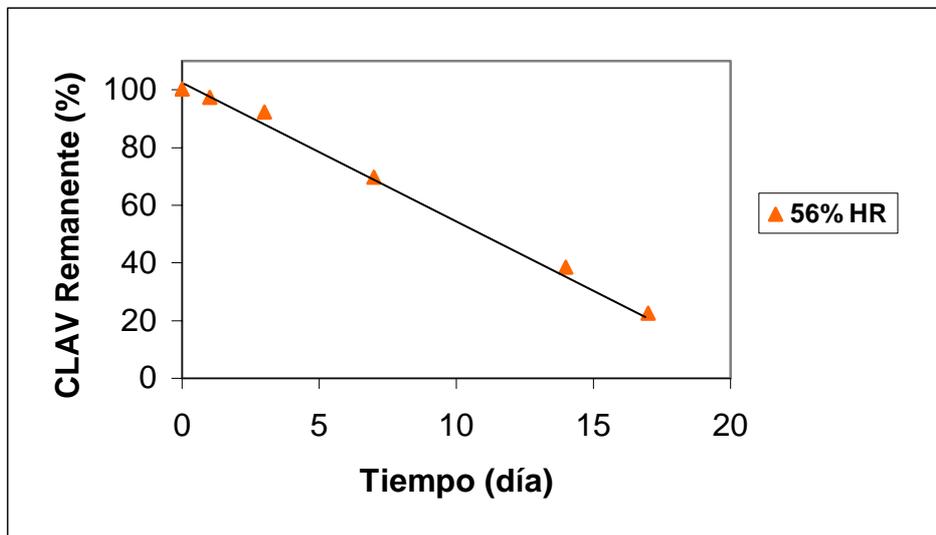


Figura 5.108. –Degradación del clavulanato potásico en los ensayos realizados con CLX-Avicel a 25°C y HR del 56%.

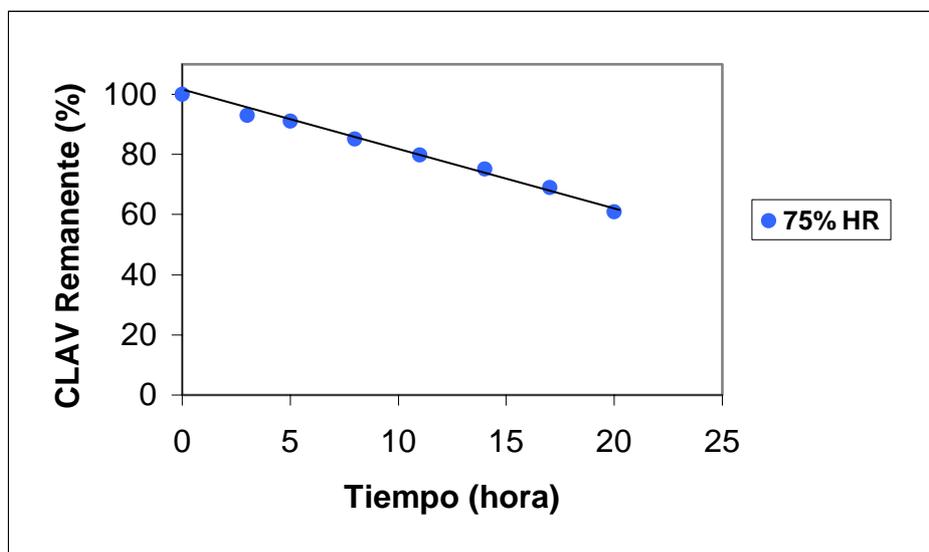


Figura 5.109. –Degradación del clavulanato potásico en los ensayos realizados con CLX-Avicel a 25°C y HR del 75%.

En la Figura 5.110 se representa la relación existente entre los contenidos de humedad del producto y el porcentaje de clavulanato degradado a los diferentes tiempos de ensayo. Las curvas obtenidas presentan trayectorias similares a las correspondientes a la mezcla CLAV-Avicel. Los comportamientos a humedad relativa del 31, 42 y 56% son muy similares entre sí, alejándose la curva del 75% hacia contenidos de humedad más elevados.

Los datos obtenidos para la captación de humedad por la mezcla CLX-Avicel se recogen en las Tablas A-41 y A-42 (páginas 288 y 289). En el estudio cinético de captación se observan dos fases que presentan distinta velocidad, siendo análogas a las diferentes mezclas con excipientes estudiadas anteriormente (ejemplo en Figura 5.111). Las velocidades de captación correspondientes a las fases lineales de captación se recogen en la Tabla 5.47.

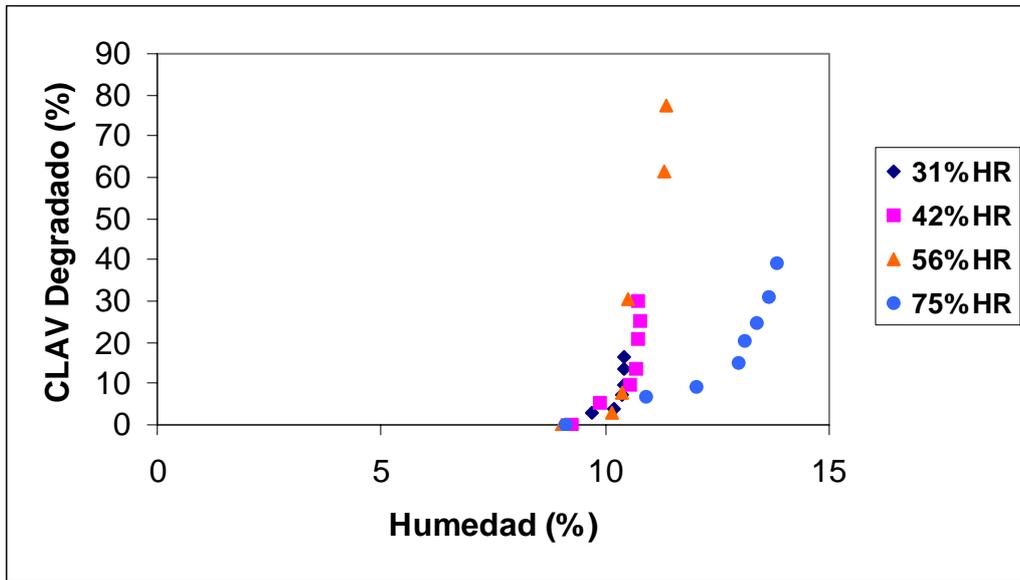


Figura 5.110. – Relación entre el CLAV degradado en la mezcla CLX-Avicel y el contenido de humedad del producto (25°C).

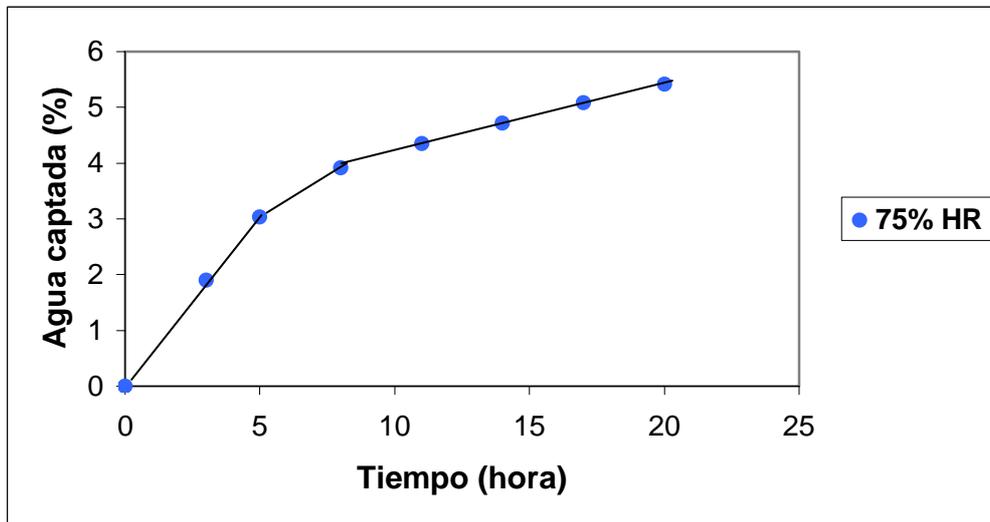


Figura 5.111. – Porcentaje de agua captada por el producto frente al tiempo, correspondiente al ensayo realizado con CLX-Avicel a 25°C y HR del 75%.

HR (%)	Velocidad de captación de humedad (%) / día	Fracción de agua consumida * por CLAV
31	(1) ----- (2) 8,71 E-4	----- 0,71
42	(1) ----- (2) 2,14 E-3	----- 0,50
56	(1) ----- (2) 0,151	----- 0,39
75	(1) ----- (2) 2,99	----- 0,20

* La proporción entre el agua consumida por CLAV y el agua total captada, se calcula a partir de la pendiente de la recta de regresión entre ambas variables.

Tabla 5.47. –Velocidades de captación de agua y fracciones consumidas en la degradación del CLAV, correspondientes a los ensayos de CLX-Avicel a 25°C. (1) y (2): fases inicial y final, respectivamente.

En los estudios de estabilidad para esta mezcla se aprecia que los resultados se ajustan a una sola cinética de aparente orden cero (Figuras 5.107 a 5.109). Los valores obtenidos para la constante de degradación del principio activo (K_0^{CLAV}), junto con los de $t_{90\%}$, número de puntos experimentales utilizados para su cálculo y coeficiente de determinación correspondiente se recogen en la Tabla 5.48.

HR (%)	Constante de degradación (% día ⁻¹)	$t_{90\%}$ (días)	Nº de puntos experimentales	Coficiente de determinación
31	5,01 E-2	199,60	7	0,994
42	8,71 E-2	114,81	7	0,996
56	4,63	2,16	6	0,996
75	44,88	0,223	8	0,994

Tabla 5.48. –Valores de constante de velocidad de degradación (orden cero) del CLAV obtenidas en los ensayos realizados con CLX-Avicel a 25°C.

Como en casos anteriores, se manifiesta, en escala doble logarítmica, una correlación altamente significativa ($p < 0,001$) entre las velocidades de captación y de degradación del principio activo (Figura 5.112).

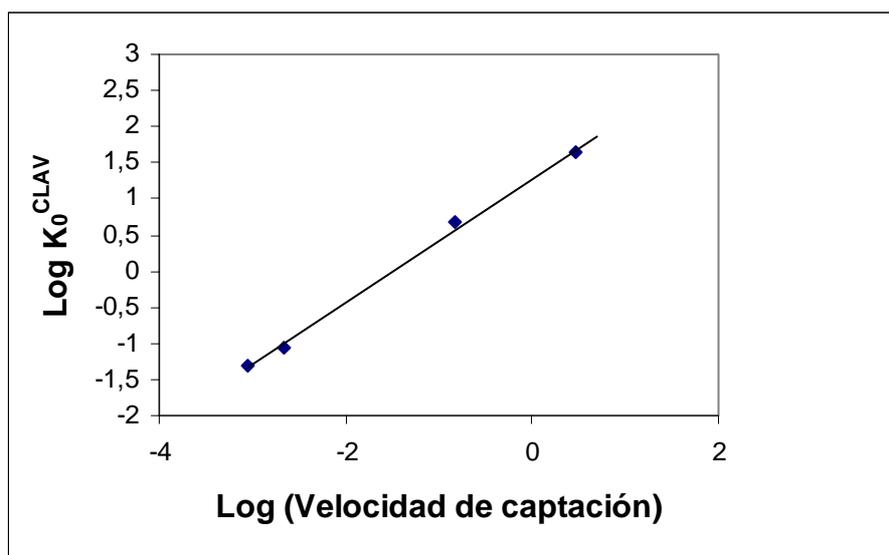


Figura 5.112. –Representación, doble logarítmica, de las velocidades de captación de humedad y las constantes de degradación del CLAV, correspondientes a los ensayos realizados con CLX-Avicel a 25°C ($r^2=0,998$).

5.7.2.2. –ANÁLISIS DE LA ESTABILIDAD DEL CLAVULANATO POTÁSICO A 40°C, EN MEZCLA TERCIARIA CON AMOXICILINA TRIHIDRATO Y AVICEL PH-112 (CLX-Avicel)

Los contenidos de humedad obtenidos para la mezcla CLX-Avicel en las diferentes condiciones ensayadas se representan en las Figuras 5.113 a 5.115. De forma similar los resultados de estabilidad se representan en las Figuras 5.116 a 5.118.

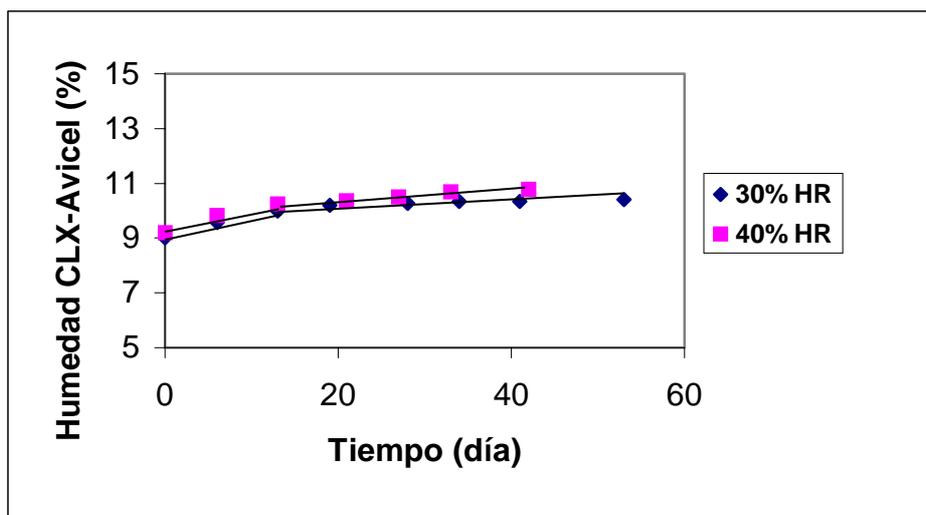


Figura 5.113. –Contenidos de humedad correspondientes a los ensayos realizados con la mezcla CLX-Avicel a 40°C y HR del 30 y 40%.

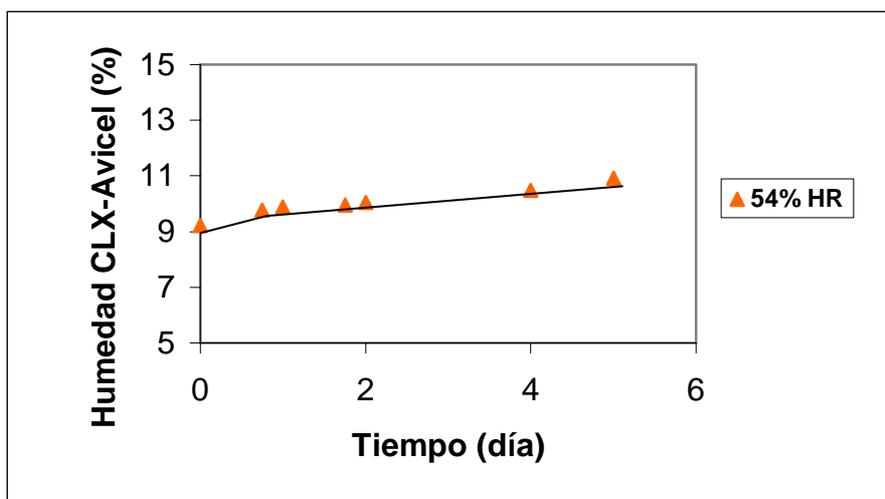


Figura 5.114. –Contenidos de humedad correspondientes a los ensayos realizados con la mezcla CLX-Avicel a 40°C y HR del 54%.

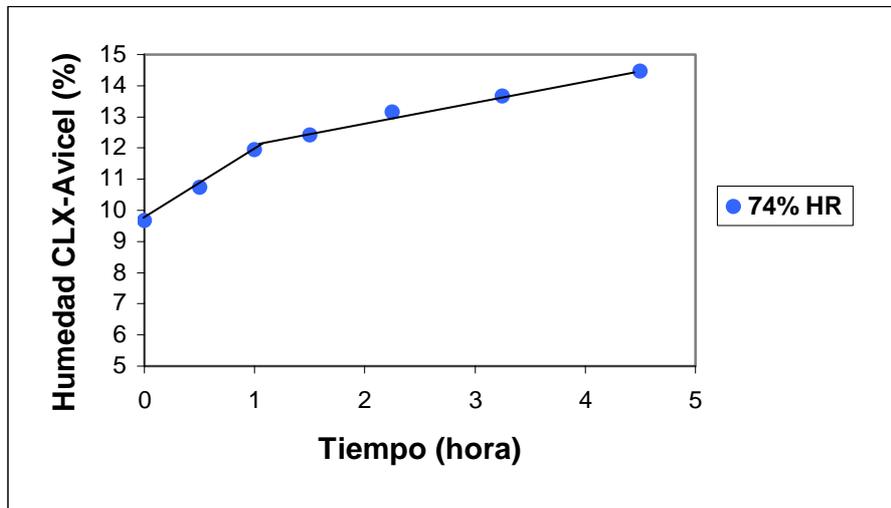


Figura 5.115. –Contenidos de humedad correspondientes a los ensayos realizados con la mezcla CLX-Avicel a 40°C y HR del 74%.

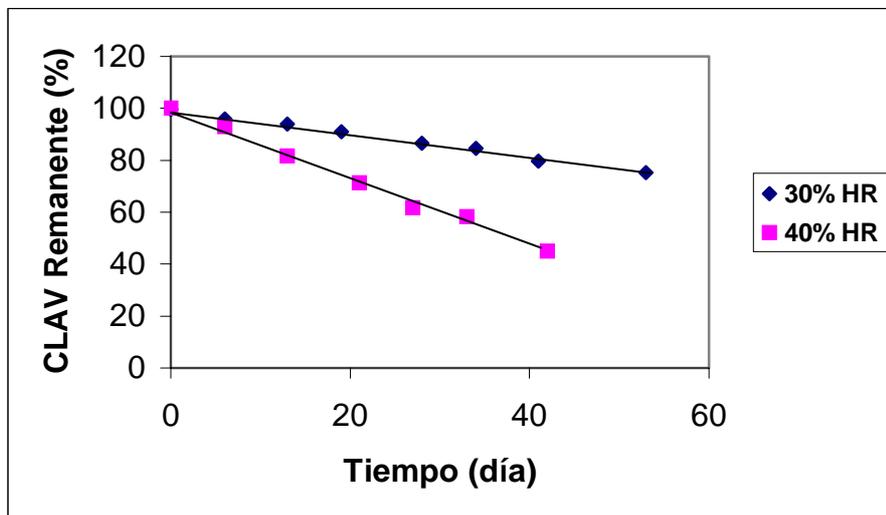


Figura 5.116. –Degradación del clavulanato potásico en los ensayos realizados con CLX-Avicel a 40°C y HR del 30 y 40%.

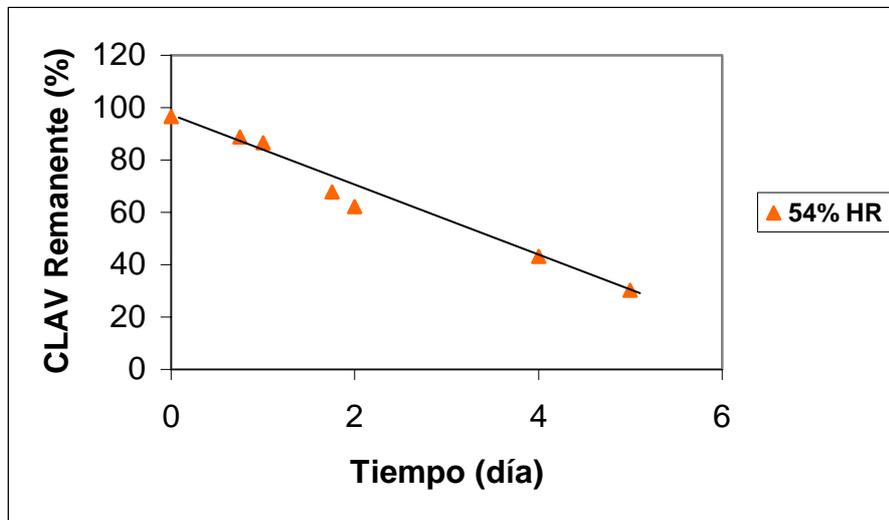


Figura 5.117. –Degradación del clavulanato potásico en los ensayos realizados con CLX-Avicel a 40°C y HR del 54%.

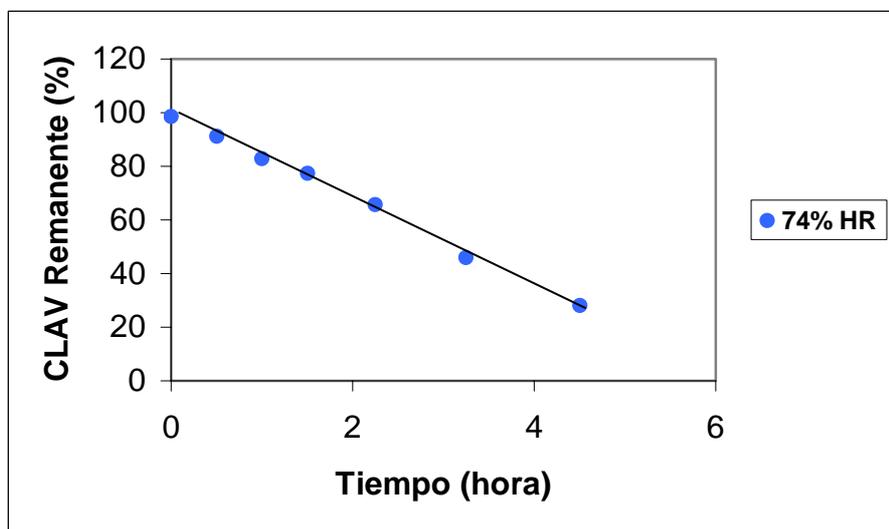


Figura 5.118. –Degradación del clavulanato potásico en los ensayos realizados con CLX-Avicel a 40°C y HR del 74%.

La Figura 5.119 muestra la relación que se manifiesta entre los contenidos de humedad del producto y el porcentaje de clavulanato degradado a los diferentes tiempos de ensayo. El comportamiento es similar al desarrollado a 25°C.

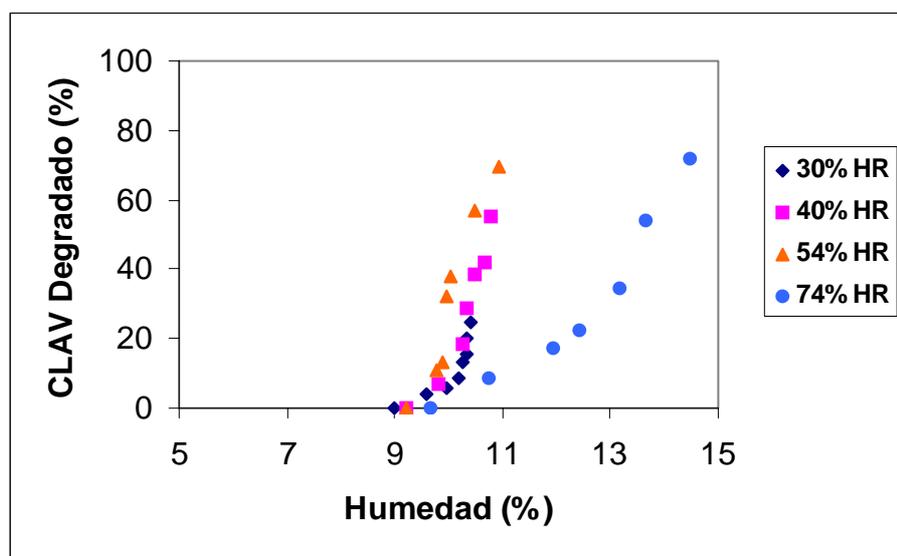


Figura 5.119. – Relación entre el CLAV degradado en la mezcla CLX-Avicel y el contenido de humedad del producto (40°C).

Los datos correspondientes a las captaciones de agua por el producto, se indican en las Tablas A-43 y A-44 (páginas 289 y 290). Se puede observar (ejemplo en Figura 5.120) el mismo comportamiento que en los casos anteriores. En la Tabla 5.49 se recogen los datos cinéticos correspondientes a las fases lineales terminales de captación de humedad.

En los estudios de estabilidad se observa que los resultados obtenidos se ajustan a una sola cinética de aparente orden cero (Figuras 5.116 a 5.118). Los valores de constante de degradación del clavulanato (K_0^{CLAV}) se recogen en la Tabla 5.50.

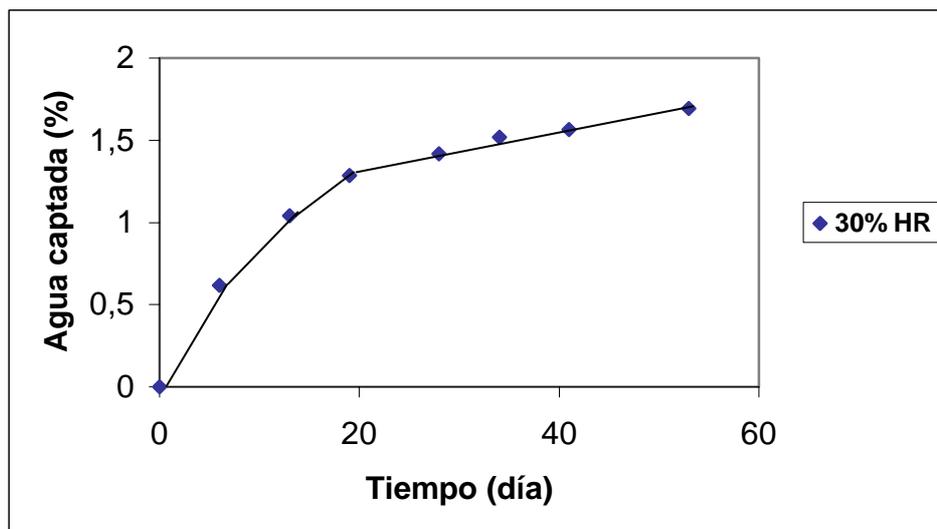


Figura 5.120. – Porcentaje de agua captada por el producto frente al tiempo, correspondiente al ensayo realizado con CLX-Avicel a 40°C y HR del 30%.

HR (%)	Velocidad de captación de humedad (%)/día	Fracción de agua consumida * por CLAV
30	(1) ----- (2) 1,19 E-2	----- 0,49
40	(1) ----- (2) 3,98 E-2	----- 0,38
54	(1) ----- (2) 0,484	----- 0,34
74	(1) ----- (2) 23,94	----- 0,21

* La proporción entre el agua consumida por CLAV y el agua total captada, se calcula a partir de la pendiente de la recta de regresión entre ambas variables.

Tabla 5.49. –Velocidades de captación de agua y fracciones consumidas en la degradación del CLAV, correspondientes a los ensayos de CLX-Avicel a 40°C. (1) y (2): fases inicial y final, respectivamente.

HR (%)	Constante de degradación (% día ⁻¹)	t _{90%} (días)	Nº de puntos experimentales	Coefficiente de determinación
30	0,460	21,74	8	0,995
40	1,31	7,63	7	0,994
54	13,49	0,741	7	0,974
74	380,22	2,63 E-2	7	0,997

Tabla 5.50. –Valores de constante de velocidad de degradación (orden cero) del CLAV obtenidas en los ensayos realizados con CLX-Avicel a 40°C.

En la Figura 5.121 se representa en escala doble logarítmica, las constantes de velocidad de degradación (K_0^{CLAV}) frente a las velocidades de captación por el producto y, como se ha descrito en casos anteriores, se manifiesta una correlación altamente significativa ($p < 0,001$).

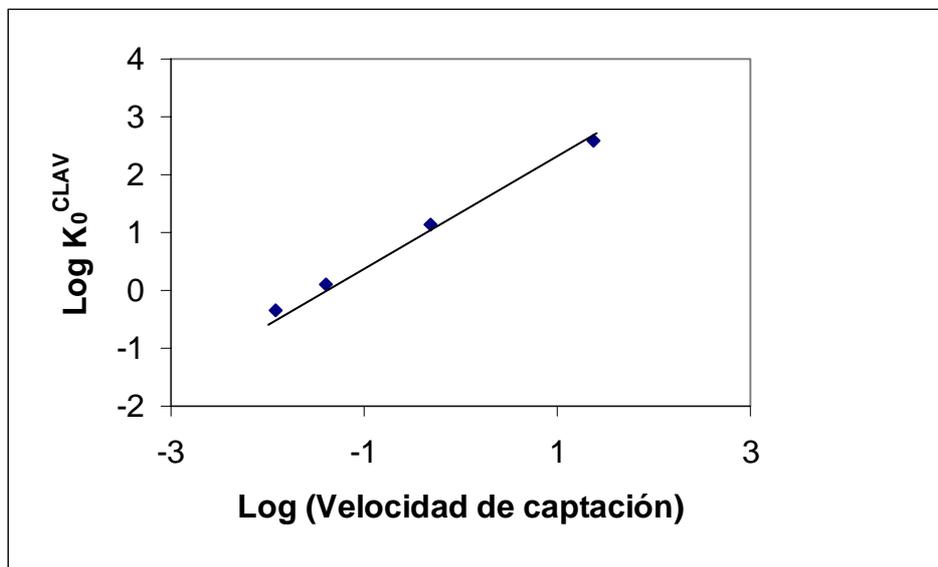


Figura 5.121. –Representación, doble logarítmica, de las velocidades de captación de humedad y las constantes de degradación del CLAV, correspondientes a los ensayos realizados con CLX-Avicel a 40°C ($r^2=0,998$).

Al estudiar la influencia de la temperatura en la relación entre ambas variables mediante regresión múltiple (modelo planteado en la Tabla 5.19), se comprueba que ésta no influye de forma significativa, tal y como indican los resultados recogidos en la Tabla 5.51.

<p>- Modelo completo:</p> $Y = 1,2882 + 0,8551 X + 0,0854 Z + 0,0305 XZ$ <p>Regresión altamente significativa ($p < 0,001$)</p>		
<p>- Submodelos en función de la temperatura:</p> <p>Z = 0 25°C Y = 1,2882 + 0,8551 X</p> <p>Z = 1 40°C Y = 1,3736 + 0,8856 X</p>		
<p>- Probabilidades asociadas a las diferentes hipótesis:</p> <p>$\delta_2 = \delta_3 = 0$ p = 0,395 (N.S.)</p> <p>$\delta_3 = 0$ p = 0,199 (N.S.)</p> <p>$\delta_2 = 0$ p = 0,397 (N.S.)</p>		
<p>- Modelo final e independiente de la temperatura:</p> $Y = 1,3429 + 0,8750 X \quad (r^2 = 0,998)$		

Tabla 5.51. –Resultados obtenidos en el análisis de regresión múltiple sobre el modelo planteado en la Tabla 5.19. Se estudia la influencia de la temperatura sobre la relación que existe entre la velocidad de captación de humedad de la mezcla CLX-Avicel y la velocidad de degradación del CLAV.

5.7.2.3. –ANÁLISIS DE LA ESTABILIDAD DE LA AMOXICILINA TRIHIDRATO EN MEZCLA TERCIARIA CON CLAVULANATO POTÁSICO Y AVICEL PH-112 (CLX-Avicel)

Como ya se ha comentado, la estabilidad de la amoxicilina se ve comprometida en presencia de CLAV; la pérdida comienza a ser apreciable (>2%) cuando aproximadamente se ha degradado el 10% de CLAV.

Como ocurría con el CLAV, los resultados de estabilidad de la AMOXI se ajustan a cinéticas de aparente orden cero (ejemplo en Figuras 5.122 y 5.123). En las Tablas 5.52 y 5.53 se recogen los valores de constante de velocidad del proceso (K_0^{AMOXI}), junto con los $t_{90\%}$, el número de puntos experimentales utilizados y los coeficientes de determinación obtenidos para los ensayos realizados a 25 y 40°C, respectivamente.

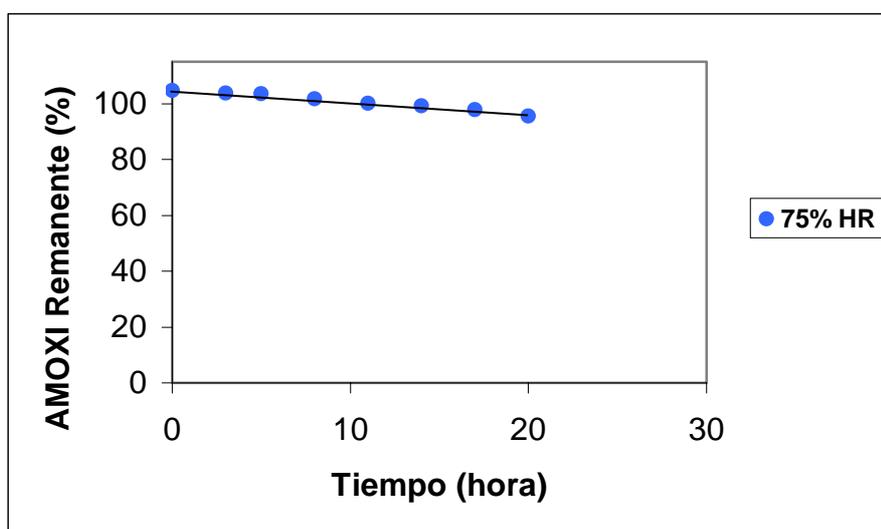


Figura 5.122. –Degradación de la amoxicilina trihidrato en los ensayos realizados con CLX-Avicel a 25°C y HR del 75%.

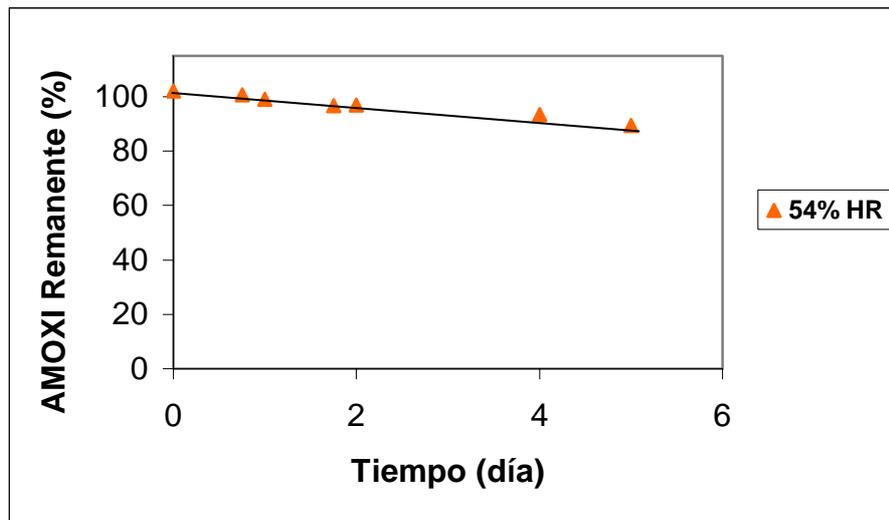


Figura 5.123. –Degradación de la amoxicilina trihidrato en los ensayos realizados con CLX-Avicel a 40°C y HR del 54%.

HR (%)	Constante de degradación (% día ⁻¹)	t _{90%} (días)	Nº de puntos experimentales	Coefficiente de determinación
31	Degradación <2% a los 307 días	-----	-----	-----
42	1,41 E-2	709,22	7	0,864
56	0,523	19,12	6	0,971
75	10,93	0,915	8	0,980

Tabla 5.52. –Valores de constante de velocidad de degradación (orden cero) de la AMOXI obtenidos en los ensayos realizados con CLX-Avicel a 25°C.

HR (%)	Constante de degradación (% día ⁻¹)	t _{90%} (días)	Nº de puntos experimentales	Coefficiente de determinación
30	Degradación <2% a los 53 días	-----	-----	-----
40	0,181	55,25	7	0,951
54	2,39	4,18	7	0,975
74	79,54	0,126	7	0,996

Tabla 5.53. –Valores de constante de velocidad de degradación (orden cero) de la AMOXI obtenidos en los ensayos realizados con CLX-Avicel a 40°C.

Al representar, en escala doble logarítmica, las K_0^{AMOXI} frente a las K_0^{CLAV} para las diferentes situaciones ensayadas (Figura 5.124), se observa una buena correlación lineal, como ocurría con el clavumox y el CLX-SYL. La relación entre ambas variables es independiente de la temperatura tal y como se observa en los resultados obtenidos en la Tabla 5.54.

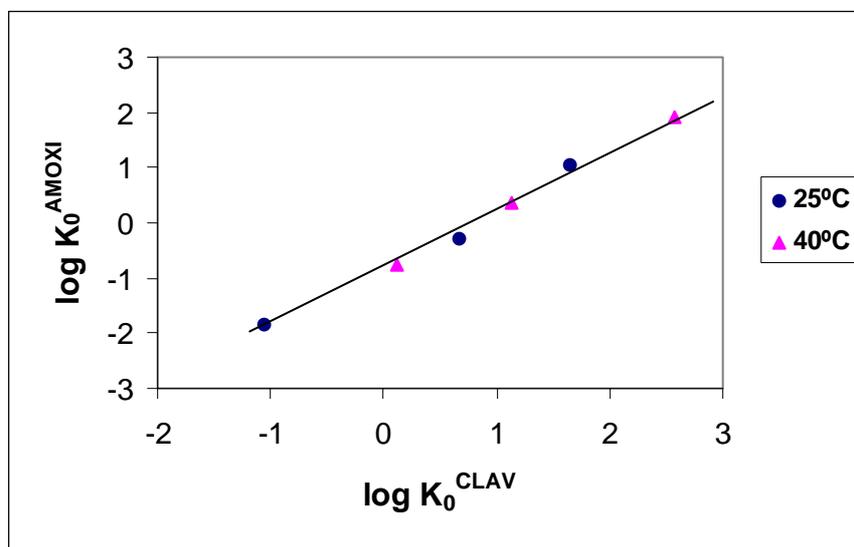


Figura 5.124. –Representación, en escala doble logarítmica, de los valores de constantes de velocidad de degradación de la AMOXI frente a los del CLAV obtenidos en los ensayos realizados con CLX-Avicel.

<p>- Modelo completo:</p> $Y = -0,8549 + 1,0717 X + 0,0512 Z - 0,0241 XZ$ <p>Regresión altamente significativa (p = 0,008)</p>		
<p>- Submodelos en función de la temperatura:</p> <p>Z = 0 25°C Y = -0,8549 + 1,0717 X</p> <p>Z = 1 40°C Y = -0,8037 + 1,0476 X</p>		
<p>- Probabilidades asociadas a las diferentes hipótesis:</p> <p>$\delta_2 = \delta_3 = 0$ p = 0,958 (N.S.)</p> <p>$\delta_3 = 0$ p = 0,859 (N.S.)</p> <p>$\delta_2 = 0$ p = 0,795 (N.S.)</p>		
<p>- Modelo final e independiente de la temperatura:</p> $Y = -0,8189 + 1,0536 X \quad (r^2 = 0,994)$		

Tabla 5.54. –Resultados obtenidos en el análisis de regresión múltiple sobre el modelo planteado en la Tabla 5.19. Se estudia la influencia de la temperatura sobre la relación que existe entre las velocidades de degradación de la AMOXI y del CLAV en la mezcla CLX-Avicel.

De esta manera, para esta mezcla terciaria, la relación entre las constantes de velocidad de degradación de los principios activos viene definida por la siguiente ecuación lineal:

$$\log K_0^{\text{AMOXI}} = 1,0536 \log K_0^{\text{CLAV}} - 0,8189$$

5.7.3. –EFECTO DEL AVICEL PH-112 EN LA ESTABILIDAD DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS

En este apartado se trata de comparar los valores de K_0^{CLAV} obtenidos con el CLX y con la mezcla CLX-Avicel. En el caso de manifestarse dos fases consecutivas en el proceso de degradación del CLAV, se elige la constante que rige la fase inicial, al controlar el tiempo requerido para alcanzar el 90% de actividad (nivel mínimo de posible utilización según USP 26). En la Tabla 5.55 se recogen los valores de K_0^{CLAV} para el CLX y la mezcla CLX-Avicel.

Temperatura (°C)	HR (%)	K_0^{CLAV} (% día ⁻¹)	
		CLX	CLX-Avicel
25	31	3,39 E-2	5,01 E-2
	42	0,178	8,71 E-2
	56	8,42	4,63
	75	96,91	44,88
40	30	0,669	0,460
	40	0,903	1,31
	54	31,80	13,49
	74	234,18	380,22

Tabla 5.55. –Constantes de velocidad de degradación (K_0^{CLAV}), expresadas en (% día⁻¹), obtenidas en los ensayos realizados con CLX y CLX-Avicel.

Como se indicó anteriormente, al tratarse de ensayos no replicados, la comparación de parámetros se realiza utilizando un análisis de regresión múltiple con variables categóricas que relacionen los datos de las diferentes situaciones ensayadas. Se trabaja con datos logotransformados que permiten cumplir la condición de linealidad. Se realizan análisis independientes para cada una de las temperaturas ensayadas. En la Tabla 5.38 (página 136) se recoge el modelo planteado.

En las Tablas 5.56 y 5.57 se recogen los resultados de los análisis de regresión realizados con los datos de la Tabla 5.55 a 25 y 40°C, respectivamente. Aunque la incorporación de avicel aumenta la estabilidad del CLAV, este efecto no es estadísticamente significativo a ninguna de las dos temperaturas estudiadas. En ambos casos, también se observa que la elevada variabilidad residual enmascara la significación de la diferencia que existe entre las dos humedades relativas más bajas.

<p>- Modelo de regresión:</p> $Y = -1,2931 - 0,1835 Q + 0,4801 R + 1,7004 S + 1,0235 T$ <p>(Regresión significativa $p = 0,001$)</p>
<p>- Variables indicadoras estudiadas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Efecto del avicel: $\delta_1 = 0$ $p = 0,220$ (N.S.) - Efecto del incremento de HR: <ul style="list-style-type: none"> • de 31 a 42 : $\delta_2 = 0$ $p = 0,065$ (N.S.) • de 42 a 56 : $\delta_3 = 0$ $p = 0,002$ (S.) • de 56 a 75 : $\delta_4 = 0$ $p = 0,009$ (S.)

Tabla 5.56. –Resultados obtenidos en el análisis de regresión múltiple realizado a partir del modelo planteado en la Tabla 5.38. Se estudia el efecto del avicel (P_2) sobre la estabilidad del clavulanato potásico en el producto CLX (P_1) a 25°C.

<p>- Modelo de regresión:</p> $Y = -0,2357 - 0,0406 Q + 0,2927 R + 1,2794 S + 1,1586 T$ <p>(Regresión significativa $p = 0,003$)</p>
<p>- Variables indicadoras estudiadas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Efecto del avicel: $\delta_1 = 0$ $p = 0,788$ (N.S.) - Efecto del incremento de HR: <ul style="list-style-type: none"> • de 30 a 40 : $\delta_2 = 0$ $p = 0,231$ (N.S.) • de 40 a 54 : $\delta_3 = 0$ $p = 0,007$ (S.) • de 54 a 74 : $\delta_4 = 0$ $p = 0,010$ (S.)

Tabla 5.57. –Resultados obtenidos en el análisis de regresión múltiple realizado a partir del modelo planteado en la Tabla 5.38. Se estudia el efecto del avicel (P_2) sobre la estabilidad del clavulanato potásico en el producto CLX (P_1) a 40°C.

Para estudiar el efecto del avicel sobre la estabilidad de la AMOXI, se comprueba si la adición de excipiente modifica la relación inicial encontrada entre las velocidades de degradación de AMOXI y CLAV en el clavumox. Al tratarse de dos funciones lineales se comparan de acuerdo al modelo recogido en la Tabla 5.19, utilizando la variable Z para codificar el modelo “con o sin avicel”. De los resultados obtenidos (Tabla 5.58) se puede deducir que la incorporación de avicel tampoco modifica la relación existente entre los procesos degradativos de estos dos principios activos (Figura 5.125).

<p>- Modelo completo:</p> $Y = -0,7226 + 1,0968 X - 0,0965 Z - 0,0431 XZ$ <p>Regresión altamente significativa ($p < 0,001$)</p>	
<p>- Submodelos en función del producto:</p> <p>Z = 0 Sin avicel $Y = -0,7226 + 1,0968 X$</p> <p>Z = 1 Con avicel $Y = -0,8191 + 1,0537 X$</p>	
<p>- Probabilidades asociadas a las diferentes hipótesis:</p> <p>$\delta_2 = \delta_3 = 0$ $p = 0,180$ (N.S.)</p> <p>$\delta_3 = 0$ $p = 0,519$ (N.S.)</p> <p>$\delta_2 = 0$ $p = 0,298$ (N.S.)</p>	
<p>- Modelo final independiente de la incorporación de avicel:</p> $Y = -0,7581 + 1,0754 X \quad (r^2 = 0,987)$	

Tabla 5.58. –Resultados obtenidos en el análisis de regresión múltiple realizado a partir del modelo planteado en la Tabla 5.19. Se estudia la influencia del excipiente avicel en la relación que existe entre las velocidades de degradación de la AMOXI y del CLAV.

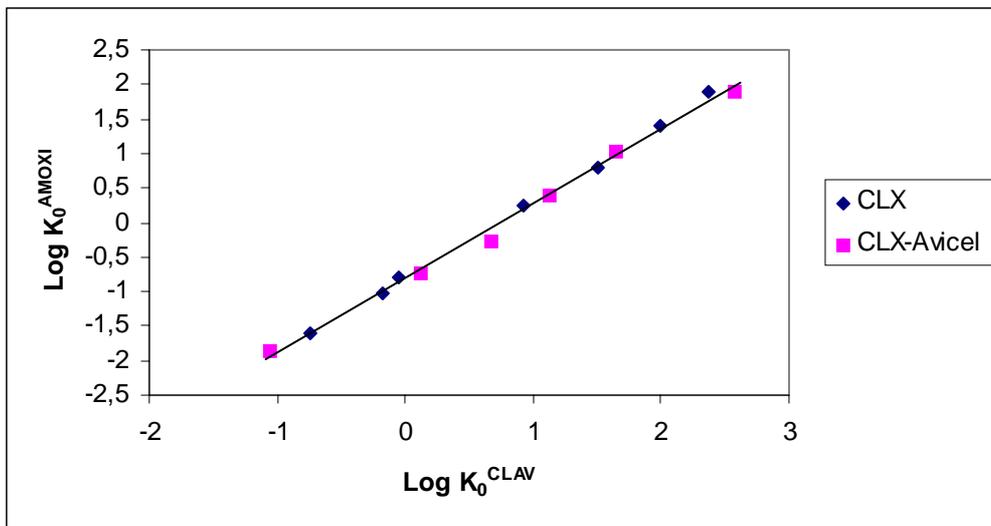


Figura 5.125. –Representación, en escala doble logarítmica, de los valores de constantes de velocidad de degradación de la AMOXI frente a los del CLAV, correspondientes a los ensayos realizados con CLX y CLX-Avicel.

5.8. –ESTUDIOS REALIZADOS CON COMPRIMIDOS DE CLAVUMOX

En este apartado se comentan los estudios desarrollados con los comprimidos obtenidos a partir de la mezcla de clavumox con avicel PH-112 (CLX-Avicel) antes y después de ser sometidos a un recubrimiento pelicular de naturaleza acuosa. En ambos casos han sido caracterizadas la estabilidad física de la forma farmacéutica y la estabilidad química de los principios activos que contienen.

Dentro de las posibles características físicas, y debido al limitado número de comprimidos disponibles, se han elegido únicamente el aspecto, dimensiones y peso medio como propiedades representativas del deterioro físico de la forma farmacéutica. También se han realizado los correspondientes ensayos de velocidad de disolución, para detectar posibles modificaciones en el comportamiento biofarmacéutico de estos preparados a lo largo del período de almacenamiento.

5.8.1. –ENSAYOS CORRESPONDIENTES A LOS COMPRIMIDOS SIN RECUBRIMIENTO (COMP-S)

5.8.1.1. –ANÁLISIS DE LA ESTABILIDAD FÍSICA DE LOS COMPRIMIDOS SIN RECUBRIMIENTO (COMP-S)

En la Tabla A-45 (página 291) se recogen los datos que reflejan las características físicas iniciales de los comprimidos ensayados y en la Tabla A-46 (página 292) los valores medios obtenidos en los ensayos de disolución. Estos últimos se encuentran representados en la Figura 5.126, observándose un proceso rápido de disolución que cumple las especificaciones de la USP 26 (a los 30 minutos se debe disolver no menos del 85% de la dosis de amoxicilina y no menos del 80% de la dosis de clavulánico).

En las Tablas A-47 a A-52 (páginas 292 a 295) se recogen los datos obtenidos en la caracterización física de los COMP-S a lo largo de los ensayos de estabilidad realizados. A partir de estos resultados se han calculado los porcentajes de variación sufridos en cada una de las propiedades, tomando como referencia la situación inicial. Estos valores se recogen en las Tablas A-53 a A-58 (páginas 295 a 298). También se incluye una variable (V_{pris}), combinación de las dimensiones: altura

máxima (H_{\max}), anchura (A) y longitud (L) del comprimido ($V_{\text{pris}}=H_{\max} \cdot A \cdot L$); aunque representa un volumen prismático, refleja con buena aproximación los cambios originados en el volumen total del comprimido. Esta variable permite evaluar en conjunto las deformaciones originadas en las diferentes direcciones del espacio.

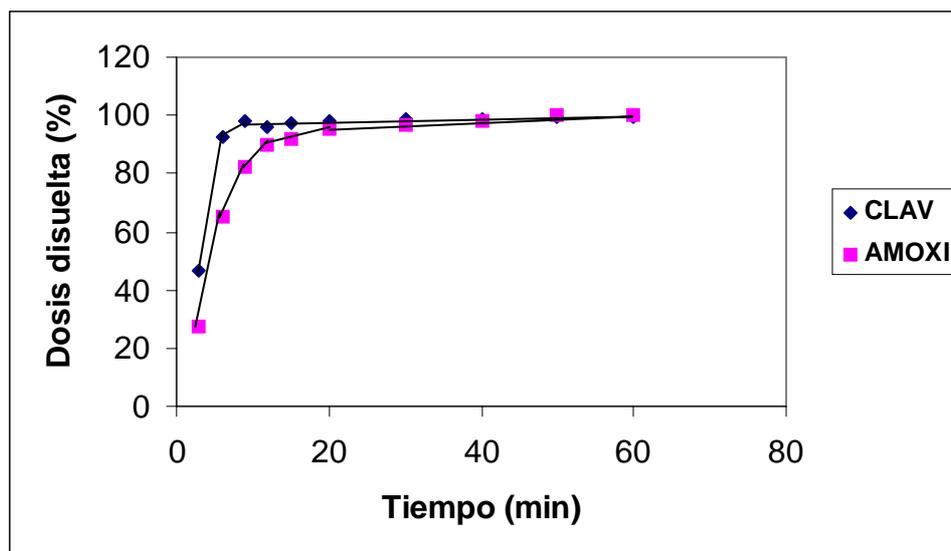


Figura 5.126. –Curvas medias de disolución obtenidas con los COMP-S a tiempo cero.

En las Figuras 5.127 a 5.130 se comparan los porcentajes de variación obtenidos, para las diferentes HR, en las dimensiones de los COMP-S almacenados a 25°C. Se puede observar como las dimensiones que presentan mayor nivel de deformación son las alturas, tanto máxima como mínima. Estas evolucionan paralelamente, alcanzando incrementos máximos próximos al 20% (56 y 75% de HR), valores que resultan tres veces superiores a las deformaciones alcanzadas en el resto de las dimensiones.

En las Figuras 5.131 a 5.134 se representan los incrementos en las dimensiones de los COMP-S almacenados a 40°C. Se observan deformaciones, inicialmente, similares en las tres direcciones del espacio hasta que el aumento en el volumen prismático se aproxima al 15%; a continuación, el comportamiento es semejante al que ocurría a 25°C, con deformaciones superiores en las dimensiones altura máxima y altura mínima.

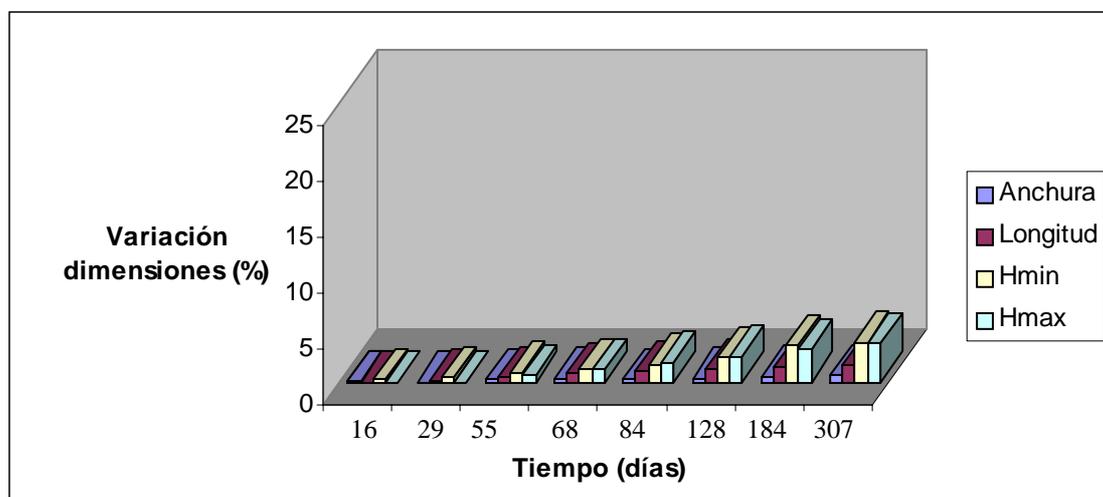


Figura 5.127. –Comparación de las modificaciones, expresadas en porcentajes, que se manifiestan en las dimensiones de los COMP-S a 25°C y HR del 31%.

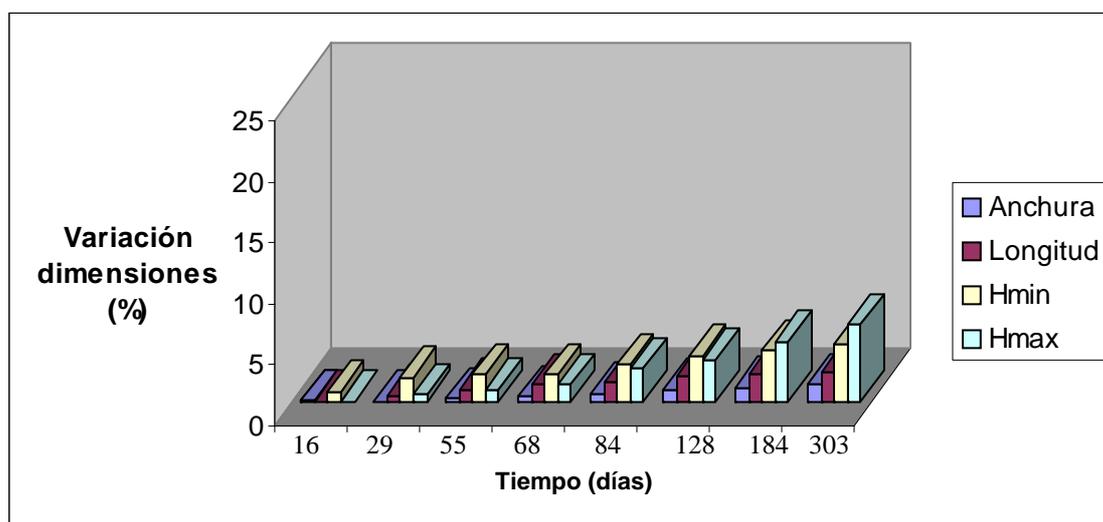


Figura 5.128. –Comparación de las modificaciones, expresadas en porcentajes, que se manifiestan en las dimensiones de los COMP-S a 25°C y HR del 42%.

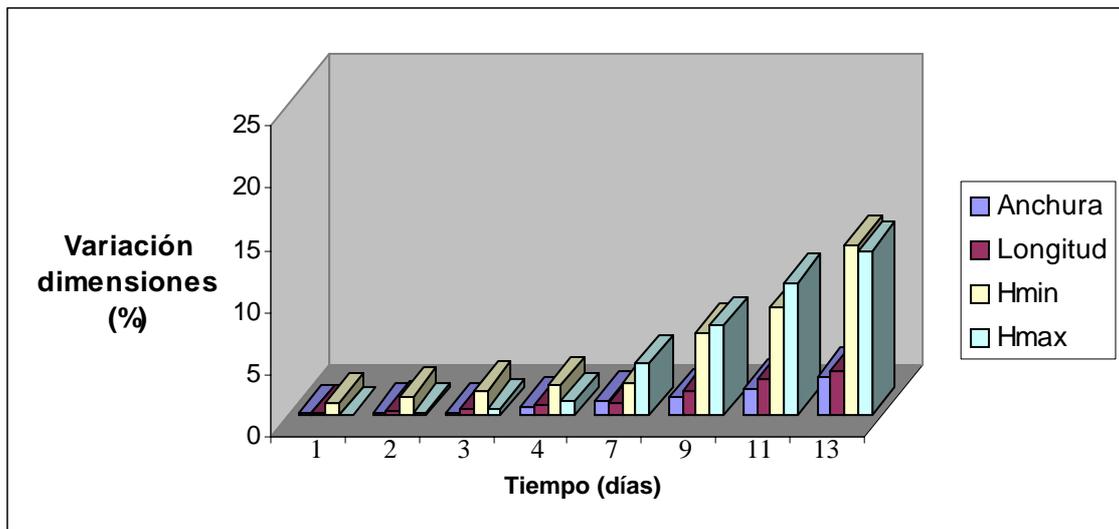


Figura 5.129. –Comparación de las modificaciones, expresadas en porcentajes, que se manifiestan en las dimensiones de los COMP-S a 25°C y HR del 56%.

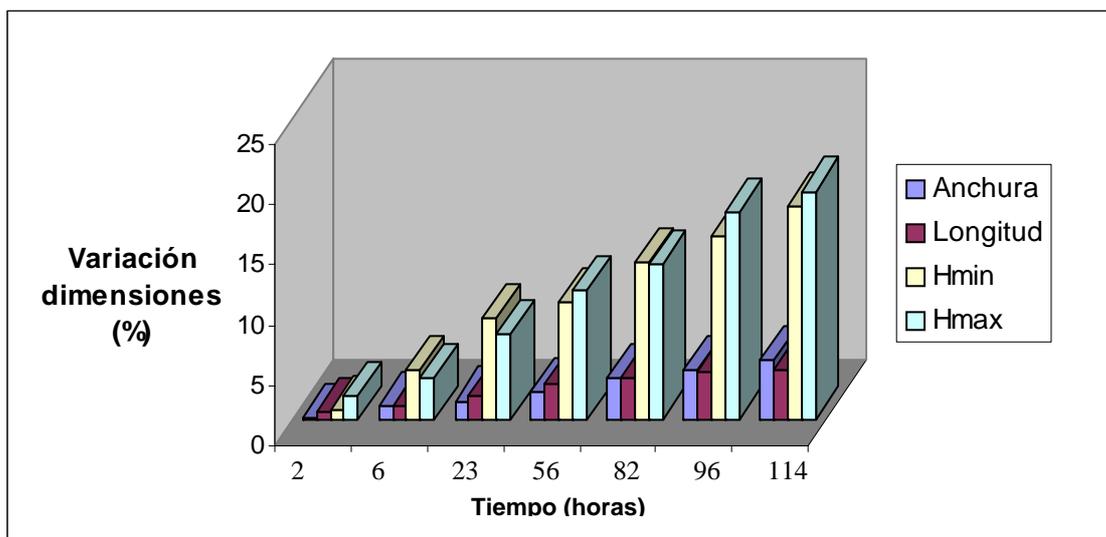


Figura 5.130. –Comparación de las modificaciones, expresadas en porcentajes, que se manifiestan en las dimensiones de los COMP-S a 25°C y HR del 75%.

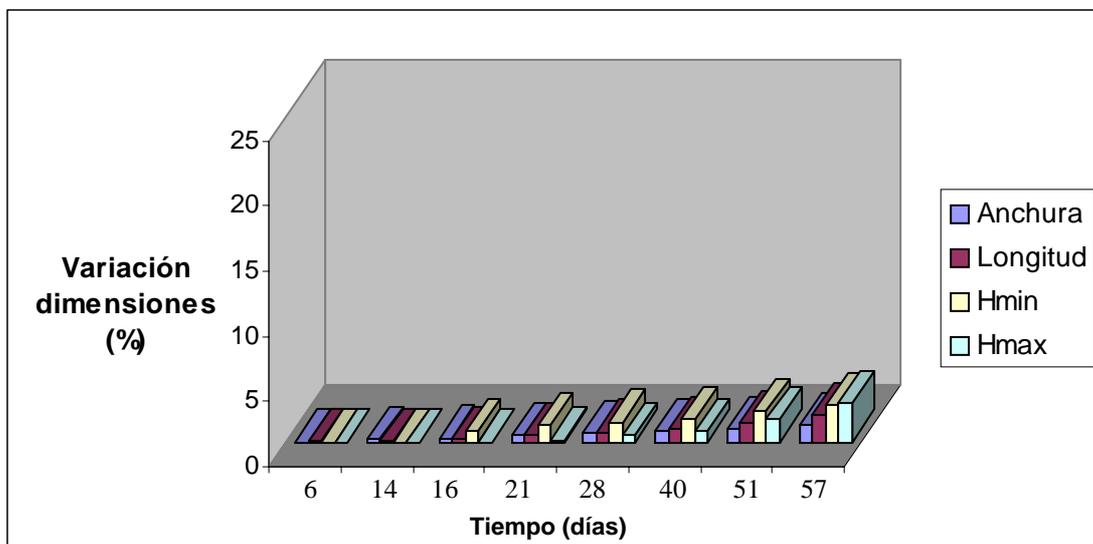


Figura 5.131. –Comparación de las modificaciones, expresadas en porcentajes, que se manifiestan en las dimensiones de los COMP-S a 40°C y HR del 30%.

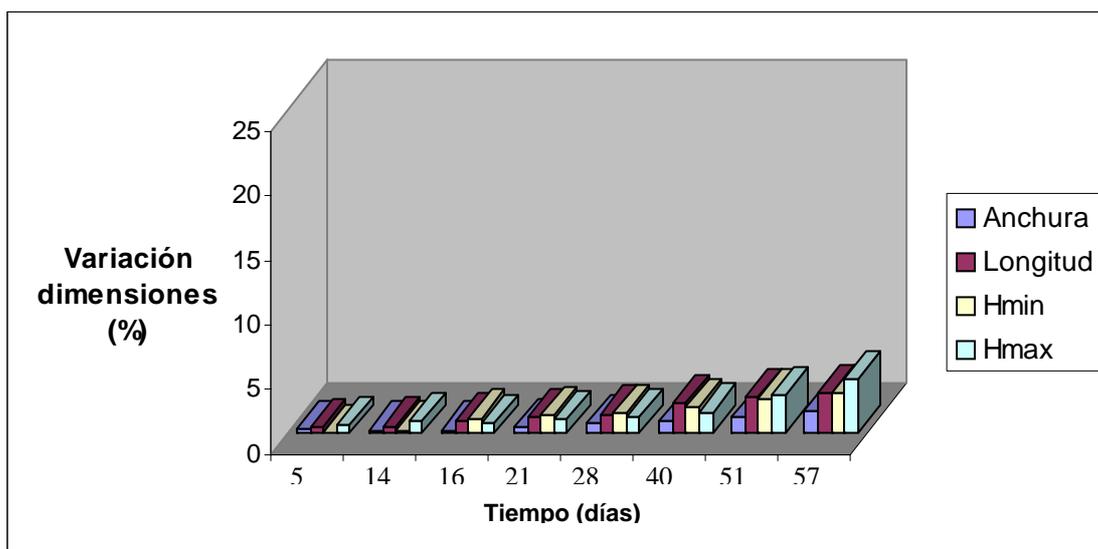


Figura 5.132. –Comparación de las modificaciones, expresadas en porcentajes, que se manifiestan en las dimensiones de los COMP-S a 40°C y HR del 40%.

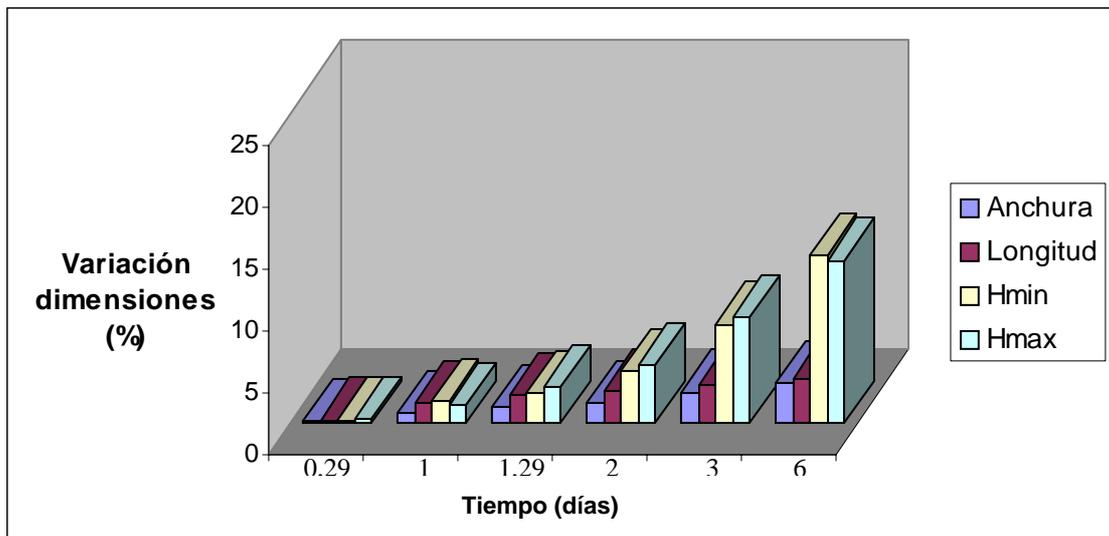


Figura 5.133. –Comparación de las modificaciones, expresadas en porcentajes, que se manifiestan en las dimensiones de los COMP-S a 40°C y HR del 54%.

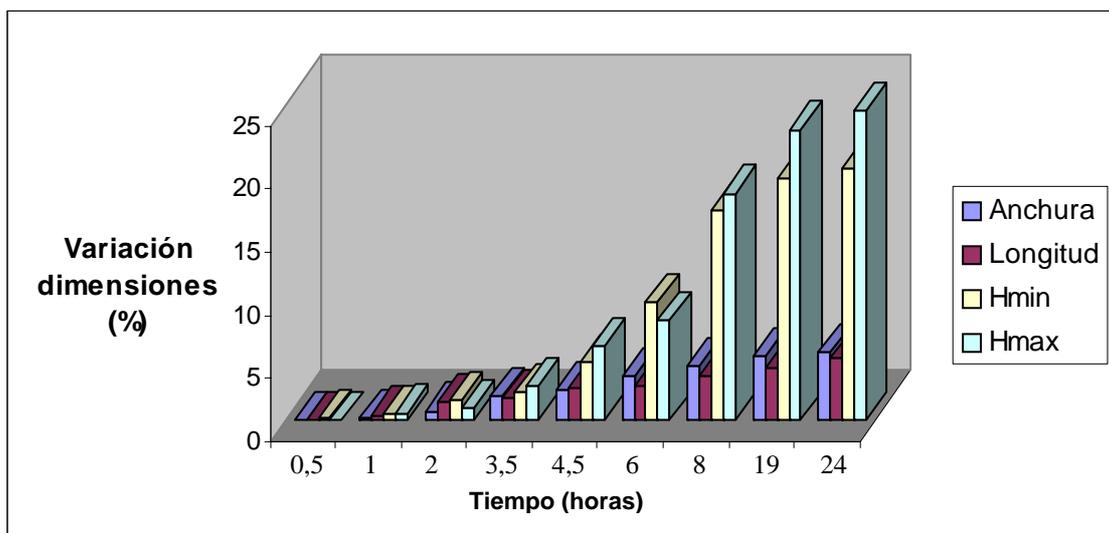


Figura 5.134. –Comparación de las modificaciones, expresadas en porcentajes, que se manifiestan en las dimensiones de los COMP-S a 40°C y HR del 74%.

Con respecto a la velocidad con que se produce el proceso de deformación, se observa a 25°C (Figura 5.135), que el comprimido presenta cierta resistencia (velocidades mínimas) cuando el grado de deformación para el volumen prismático se sitúa próximo a un 5%. Este fenómeno no se aprecia en los ensayos realizados a 40°C.

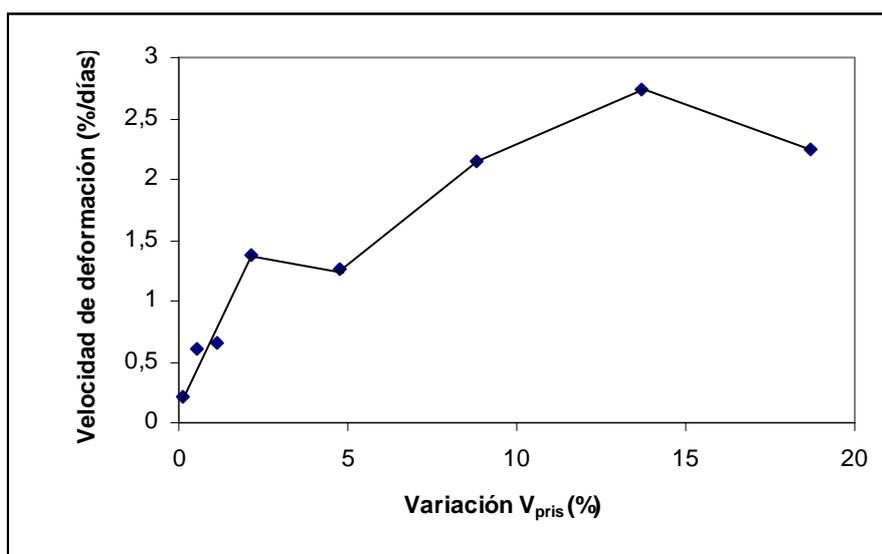


Figura 5.135. –Representación de las velocidades de deformación ($\Delta V_{pris}/\Delta t$) frente al grado de deformación (ΔV_{pris}). Datos del ensayo realizado a 25°C y 56% de HR con COMP-S.

El peso medio de los comprimidos aumenta progresivamente a medida que pasa el tiempo, presentando cierta correlación con el contenido en humedad que se comentará en el apartado siguiente (Figura 5.136 y 5.137). No obstante, este incremento de peso no es lo suficientemente elevado para explicar el contenido de agua de la muestra, debiendo existir cierta pérdida de compuestos volátiles que se deben originar en los procesos degradativos de los principios activos.

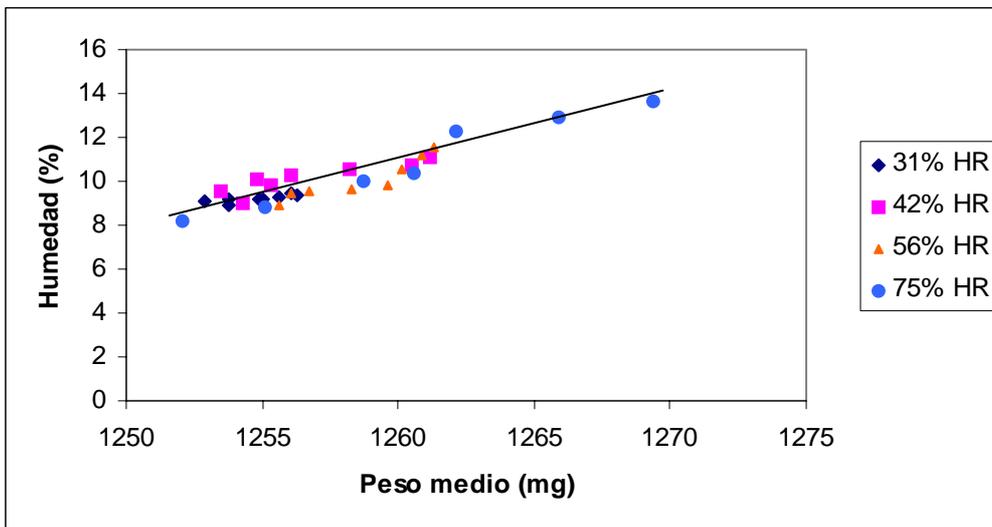


Figura 5.136. –Relación entre contenidos de humedad y pesos medios obtenidos para los COMP-S almacenados a 25°C.

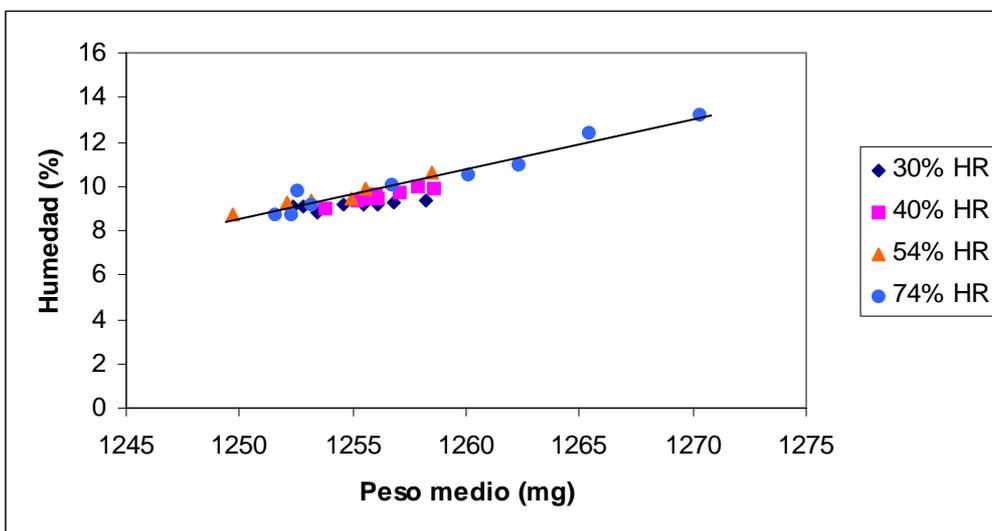


Figura 5.137. –Relación entre contenidos de humedad y pesos medios obtenidos para los COMP-S almacenados a 40°C.

Los resultados de los ensayos de disolución realizados con los COMP-S se recogen en las Tablas A-59 a A-66 (páginas 299 a 314), y en las Figuras 5.138 a 5.141 se representan, a modo de ejemplo, los perfiles de disolución de cuatro de los casos estudiados. Se puede observar como, aunque el contenido en AMOXI y CLAV ha disminuido, las velocidades de disolución se pueden considerar similares a las que se manifiestan a tiempo cero, ya que en todos los casos a los 15 minutos se ha disuelto el 85% del contenido en principio activo¹⁰⁹.

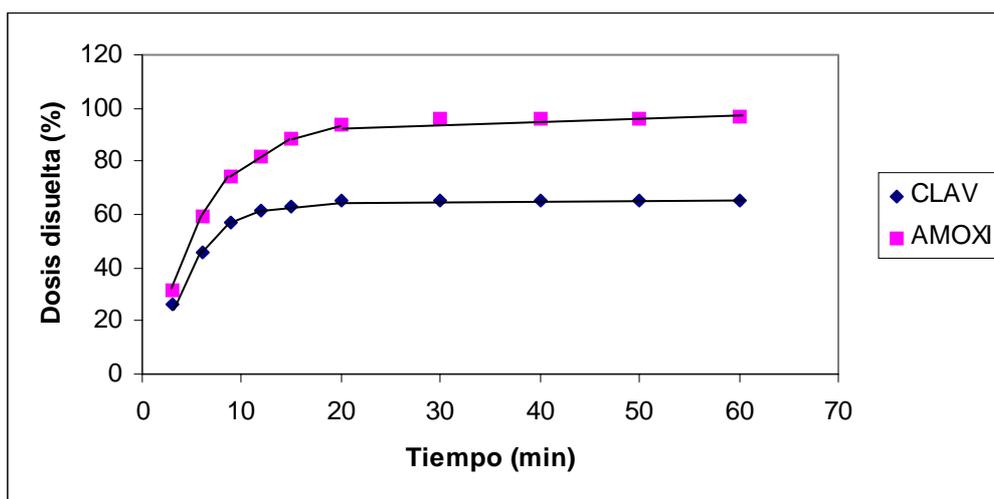


Figura 5.138. –Curvas medias de disolución obtenidas con los COMP-S almacenados durante 307 días a 25°C y HR 31%.

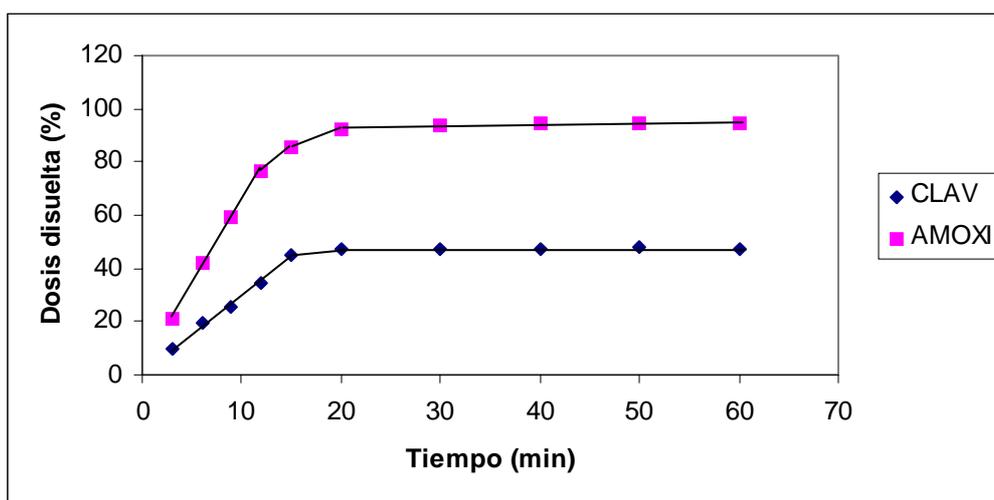


Figura 5.139. –Curvas medias de disolución obtenidas con los COMP-S almacenados durante 184 días a 25°C y HR 42%.

¹⁰⁹ The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP): Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98).

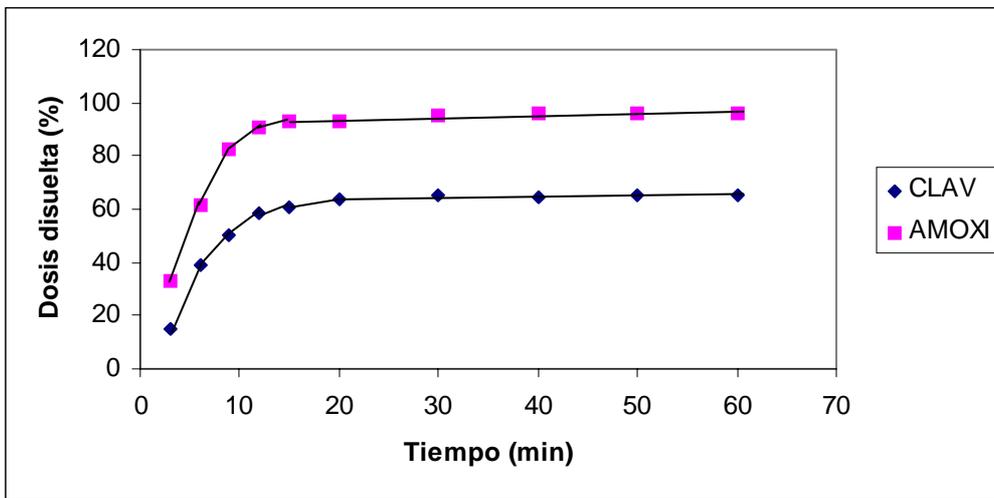


Figura 5.140. –Curvas medias de disolución obtenidas con los COMP-S almacenados durante 11 días a 25°C y HR 56%.

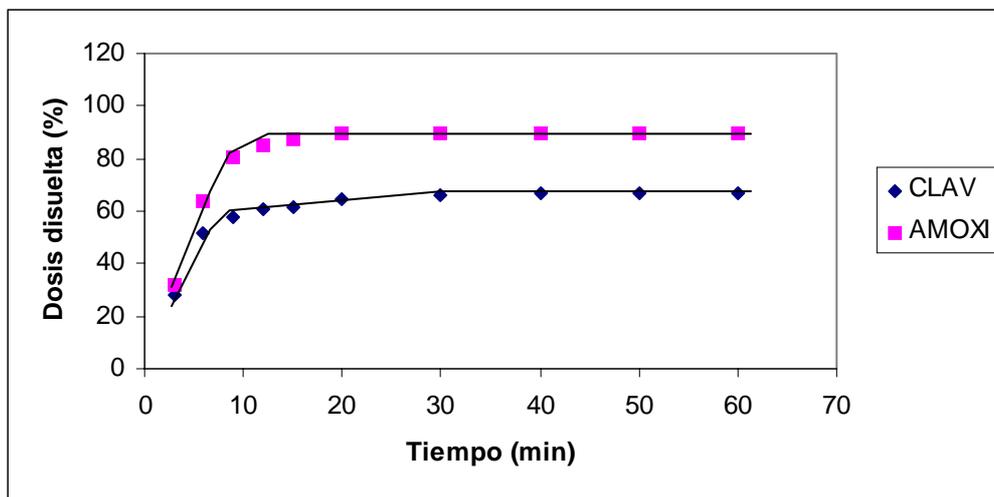


Figura 5.141. –Curvas medias de disolución obtenidas con los COMP-S almacenados durante 82 horas a 25°C y HR 75%.

Estos datos confirman que en las condiciones utilizadas, el envejecimiento de los COMP-S no afecta al comportamiento de cesión de ninguno de los fármacos incorporados.

Finalmente, el aspecto de los comprimidos se va modificando con el tiempo, apareciendo moteados de color amarillo, que se oscurecen paulatinamente hasta una tonalidad tostado oscuro. En deformaciones acusadas también se produce la aparición de fisuras laterales alargadas que favorecen la exfoliación del comprimido. Todos estos cambios se pueden observar en las Figuras 5.142 a 5.149, donde se muestran las fotografías realizadas a los comprimidos sin recubrimiento y con recubrimiento de forma conjunta.



Figura 5.142. –Fotografías realizadas a los COMP-S (arriba) y COMP-R (abajo) correspondientes a los ensayos realizados a 25°C y HR del 31%.



Figura 5.143. –Fotografías realizadas a los COMP-S (arriba) y COMP-R (abajo) correspondientes a los ensayos realizados a 25°C y HR del 42%.



Figura 5.144. –Fotografías realizadas a los COMP-S (arriba) y COMP-R (abajo) correspondientes a los ensayos realizados a 25°C y HR del 56%.



Figura 5.145. –Fotografías realizadas a los COMP-S (arriba) y COMP-R (abajo) correspondientes a los ensayos realizados a 25°C y HR del 75%.



Figura 5.146. –Fotografías realizadas a los COMP-S (arriba) y COMP-R (abajo) correspondientes a los ensayos realizados a 40°C y HR del 30%.



Figura 5.147. –Fotografías realizadas a los COMP-S (arriba) y COMP-R (abajo) correspondientes a los ensayos realizados a 40°C y HR del 40%.



Figura 5.148. –Fotografías realizadas a los COMP-S (arriba) y COMP-R (abajo) correspondientes a los ensayos realizados a 40°C y HR del 54%.



Figura 5.149. –Fotografías realizadas a los COMP-S (arriba) y COMP-R (abajo) correspondientes a los ensayos realizados a 40°C y HR del 74%.

5.8.1.2. –ANÁLISIS DE LA ESTABILIDAD QUÍMICA DEL CLAVULANATO POTÁSICO EN LOS COMP-S A 25°C

En las Tablas A-67 y A-68 (páginas 315 y 316) se indican los datos de estabilidad química del CLAV y AMOXI obtenidos para los comprimidos sin recubrimiento almacenados a 25°C. En las Figuras 5.150 a 5.152 se representan los contenidos de humedad en las diferentes condiciones ambientales ensayadas y en las Figuras 5.153 a 5.155 los resultados de estabilidad del CLAV para las distintas situaciones estudiadas.

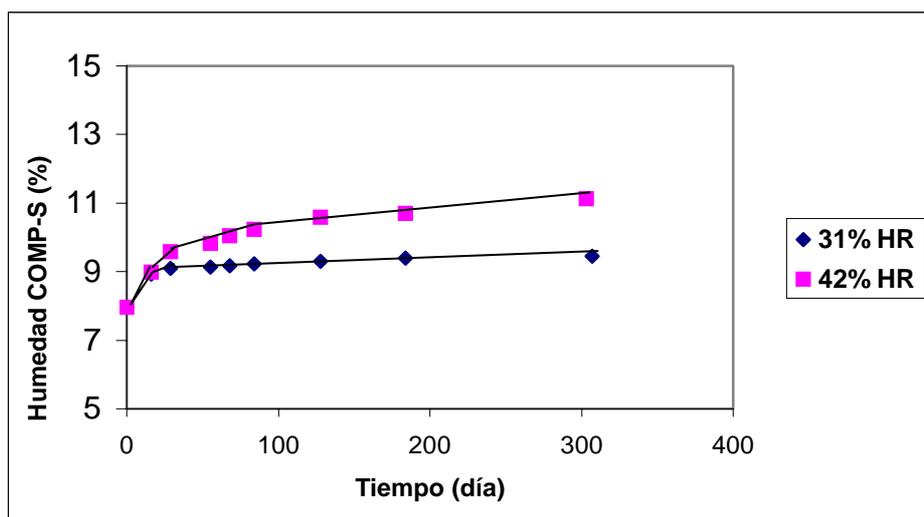


Figura 5.150. –Contenidos de humedad correspondientes a los ensayos realizados con COMP-S a 25°C y HR del 31 y 42%.

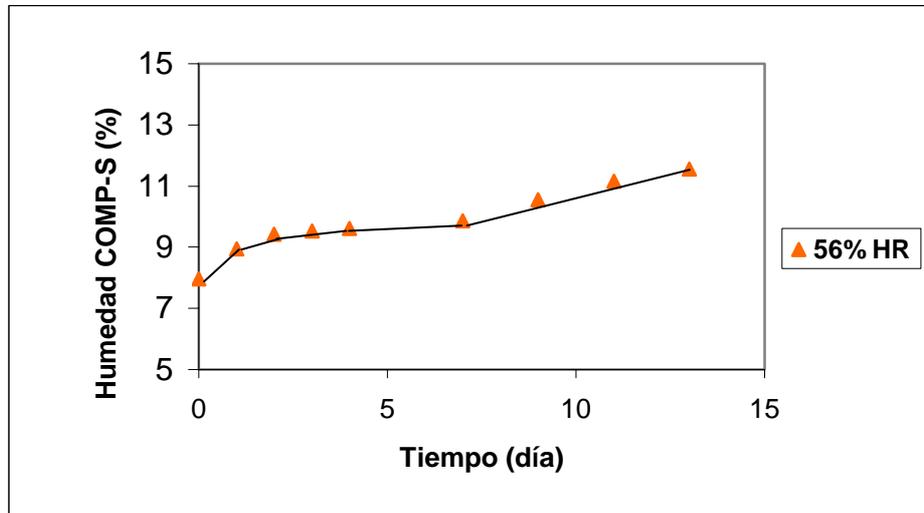


Figura 5.151. –Contenidos de humedad correspondientes a los ensayos realizados con COMP-S a 25°C y HR del 56%.

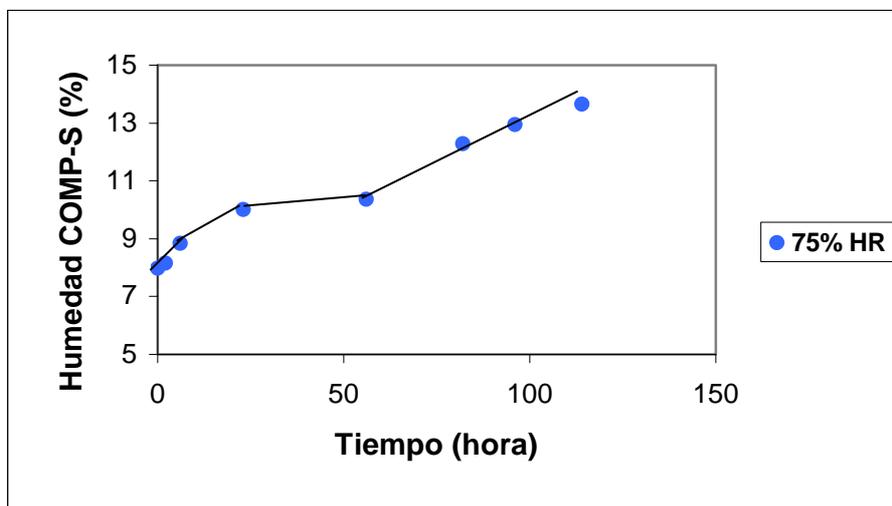


Figura 5.152. –Contenidos de humedad correspondientes a los ensayos realizados con COMP-S a 25°C y HR del 75%.

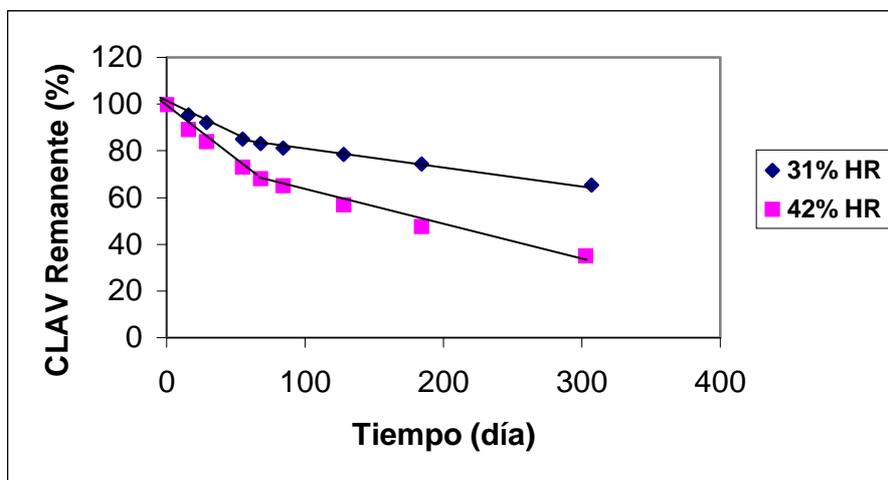


Figura 5.153. –Degradación del clavulanato potásico en los ensayos realizados con COMP-S a 25°C y HR del 31 y 42%.

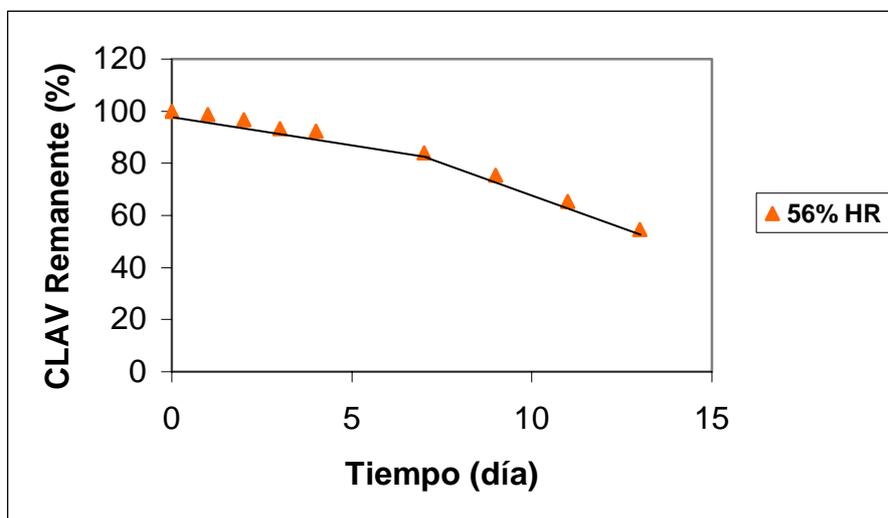


Figura 5.154. –Degradación del clavulanato potásico en los ensayos realizados con COMP-S a 25°C y HR del 56%.

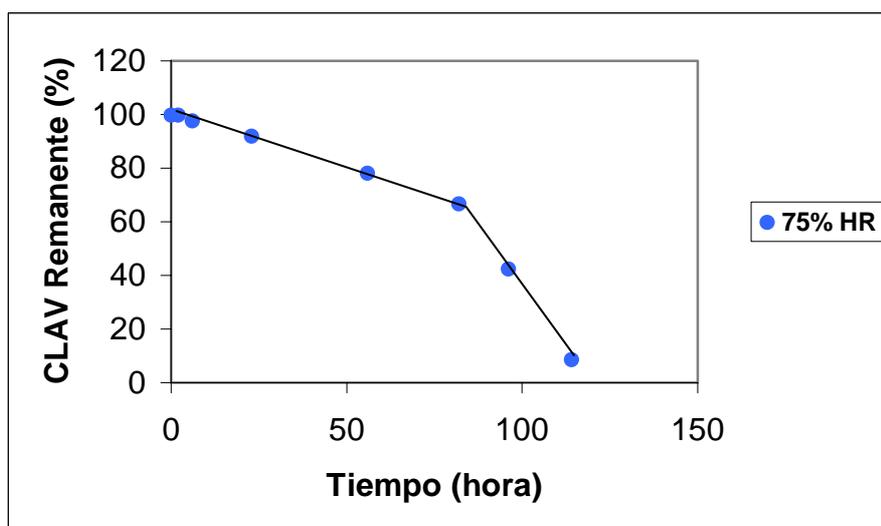


Figura 5.155. –Degradación del clavulanato potásico en los ensayos realizados con COMP-S a 25°C y HR del 75%.

En la Figura 5.156 se representa la relación que existe entre el contenido de humedad del COMP-S y el porcentaje de ácido clavulánico degradado a los diferentes tiempos de ensayo. La protección del avicel resulta más eficaz a medida que aumenta la humedad relativa ambiental; a humedades relativas altas el avicel presenta mayor capacidad de adsorción por el agua. Las curvas a 31 y 42% de HR presentan comportamientos muy similares.

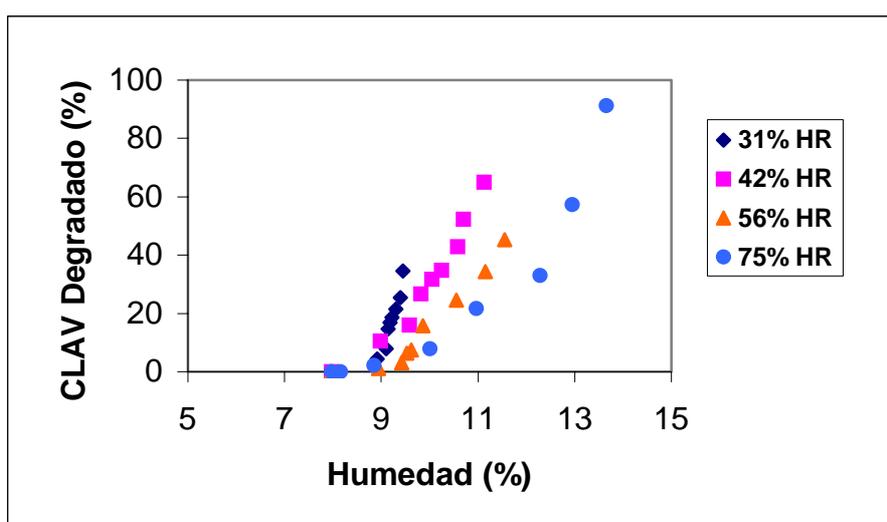


Figura 5.156. –Relación entre el CLAV degradado en los comprimidos COMP-S y el contenido de humedad del producto (25°C).

Los datos relativos a la captación de humedad por los COMP-S se recogen en las Tablas A-69 y A-70 (páginas 316 y 317). En el estudio cinético de captación se observan distintos comportamientos. A humedades relativas bajas (31 y 42%), tras una fase inicial de rápida captación (no lineal) le siguen otras más lentas que podrían ajustarse a funciones lineales (Figura 5.157). En la fase inicial una elevada proporción de humedad sería rápidamente captada por el excipiente y de forma simultánea, pero en menor grado, también por los principios activos. Una vez próximo el avicel a su humedad de equilibrio, la velocidad de captación total disminuiría, finalizando esta fase y estableciéndose la primera fase lineal. Estos fenómenos se producirían en la superficie del comprimido y posteriormente el agua incorporada difundiría hacia el interior del comprimido, disminuyendo la velocidad de este proceso al tratarse de un sólido altamente compactado que presenta elevada resistencia (segunda fase lineal).

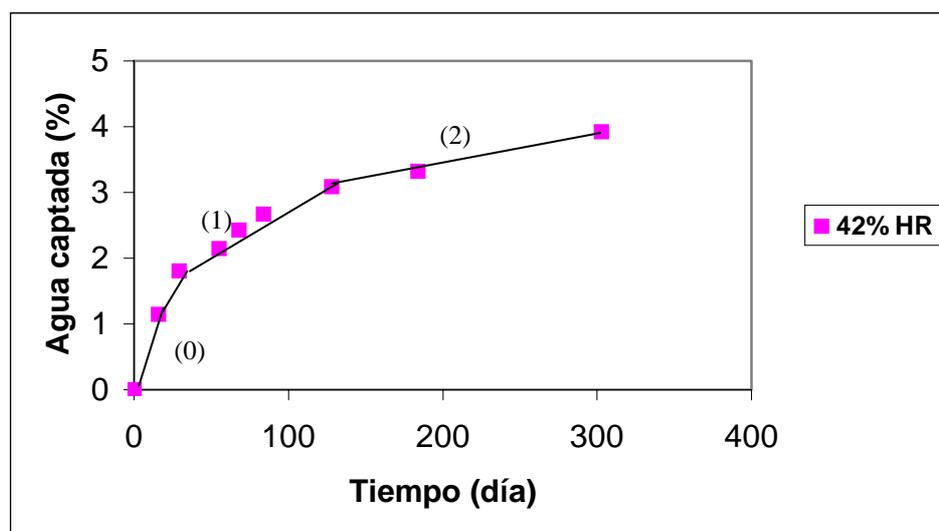


Figura 5.157. –Porcentaje de agua captada por el comprimido frente al tiempo, correspondiente al ensayo realizado con COMP-S a 25°C y HR del 42%. (0) y (1): captación en superficie. (2): captación limitada por la velocidad de difusión hacia el interior del comprimido.

A humedades relativas altas (56 y 75%) los procesos anteriormente indicados son más rápidos, produciéndose solapamiento de fases (0 y 1) y provocándose deformaciones acusadas en los comprimidos que desencadenan su rotura (Figuras 5.129 y 5.130). De esta forma se origina una estructura con mayor porosidad que permite la rápida difusión del agua hacia el interior (Fase 3) (Figura 5.158). Las velocidades de captación correspondientes a las fases lineales que se han podido calcular se recogen en la Tabla 5.59.

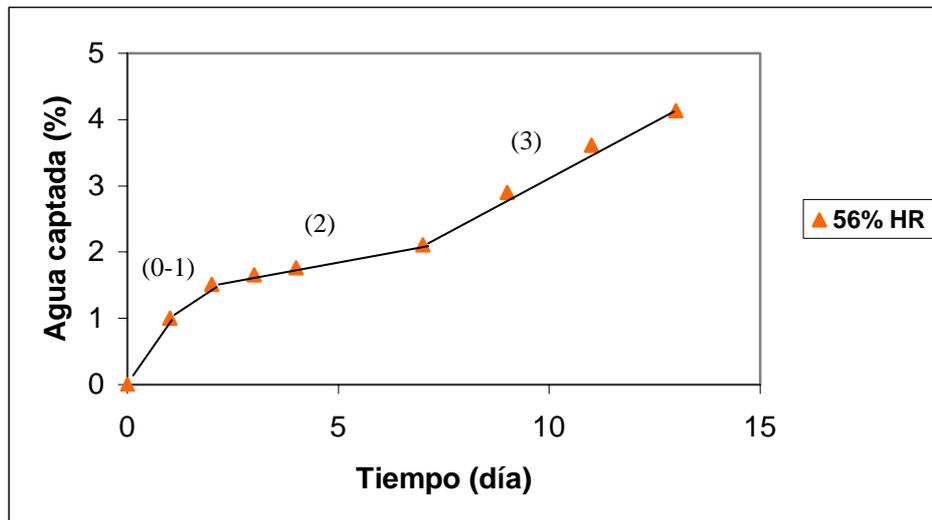


Figura 5.158. –Porcentaje de agua captada por el comprimido frente al tiempo, correspondiente al ensayo realizado con COMP-S a 25°C y HR del 56%. (0) y (1): captación en superficie. (2) y (3): captación limitada por la velocidad de difusión hacia el interior del comprimido (lenta y rápida)

HR (%)	Velocidad de captación de humedad (%)/día	Fracción de agua consumida * por CLAV
31	(2) 1,91 E-3	0,34
42	(1) 1,59 E-2 (2) 5,46 E-3	0,21 0,21
56	(2) 0,118 (3) 0,339	0,14 0,14
75	(3) 2,03	0,20
* La proporción entre el agua consumida por CLAV y el agua total captada, se calcula a partir de la pendiente de la recta de regresión entre ambas variables.		

Tabla 5.59. –Velocidades de captación de agua y fracciones consumidas en la degradación del CLAV, correspondientes a los ensayos realizados con COMP-S a 25°C. (1): Fase lineal de captación en superficie. (2) y (3): Fases lineales de captación limitadas por la velocidad de difusión hacia el interior del comprimido (lenta y rápida).

En los estudios de estabilidad del CLAV se observan que se manifiestan cinéticas secuenciales de aparente orden cero (Figuras 5.153 a 5.155), que corresponden con mayor o menor aproximación a las cinéticas de captación de humedad que acabamos de comentar. Los valores obtenidos para las constantes de degradación del principio activo (K_0^{CLAV}), junto con los $t_{90\%}$, el número de puntos experimentales utilizados en su cálculo y el coeficiente de determinación se recogen en la Tabla 5.60.

HR (%)	Constante de degradación (% día ⁻¹)	t _{90%} (días)	Nº de puntos experimentales	Coefficiente de determinación
31	(1) 0,266	37,59	4	0,999
	(2) 7,55 E-2	-----	6	0,994
42	(1) 0,453	22,08	5	0,988
	(2) 0,141	-----	5	0,982
56	(2) 2,03	4,93	5	0,967
	(3) 4,92	-----	4	0,997
75	(2) 9,71	1,03	6	0,998
	(3) 43,73	-----	3	0,998

Tabla 5.60. –Valores de constante de velocidad de degradación (orden cero) del CLAV obtenidas en los ensayos realizados con COMP-S a 25°C. (1): Fase lineal de captación en superficie. (2) y (3): Fases lineales de captación limitadas por la velocidad de difusión hacia el interior del comprimido (lenta y rápida).

Como en el caso de las mezclas anteriormente estudiadas, se manifiesta una correlación lineal, en escala doble logarítmica, altamente significativa ($p < 0,001$) entre las velocidades de captación y de degradación del principio activo (Figura 5.159).

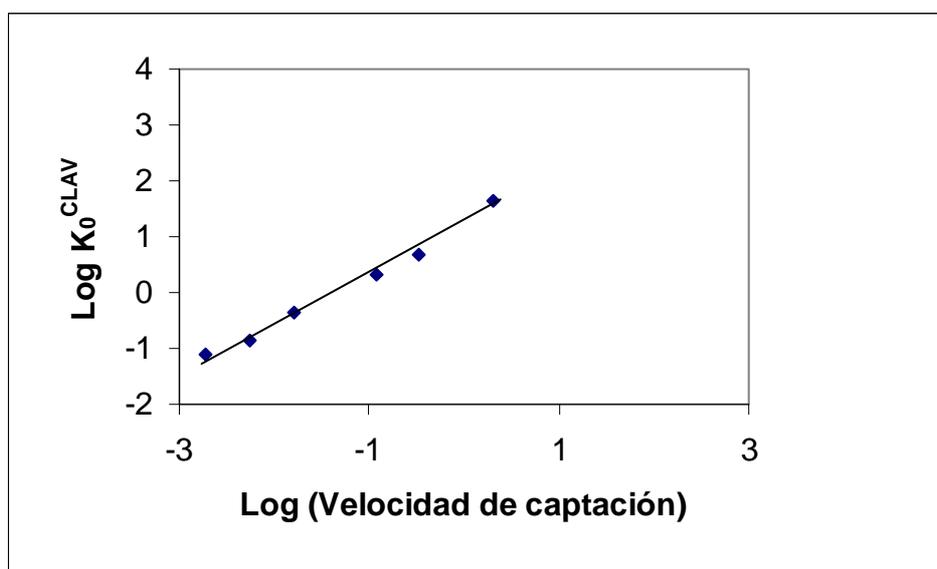


Figura 5.159. –Representación, doble logarítmica, de las velocidades de captación de humedad y las constantes de degradación del CLAV, correspondientes a los ensayos realizados con COMP-S a 25°C ($r^2 = 0,990$).

5.8.1.3. –ANÁLISIS DE LA ESTABILIDAD QUÍMICA DEL CLAVULANATO POTÁSICO EN LOS COMP-S A 40°C

En las Tablas A-71 y A-72 (páginas 318 y 319) se recogen los datos de estabilidad química del CLAV y AMOXI obtenidos con los comprimidos sin recubrimiento almacenados a 40°C. En las Figuras 5.160 a 5.162 se representan los contenidos de humedad en las diferentes condiciones estudiadas y en las 5.163 a 5.165 los resultados correspondientes a la estabilidad del CLAV.

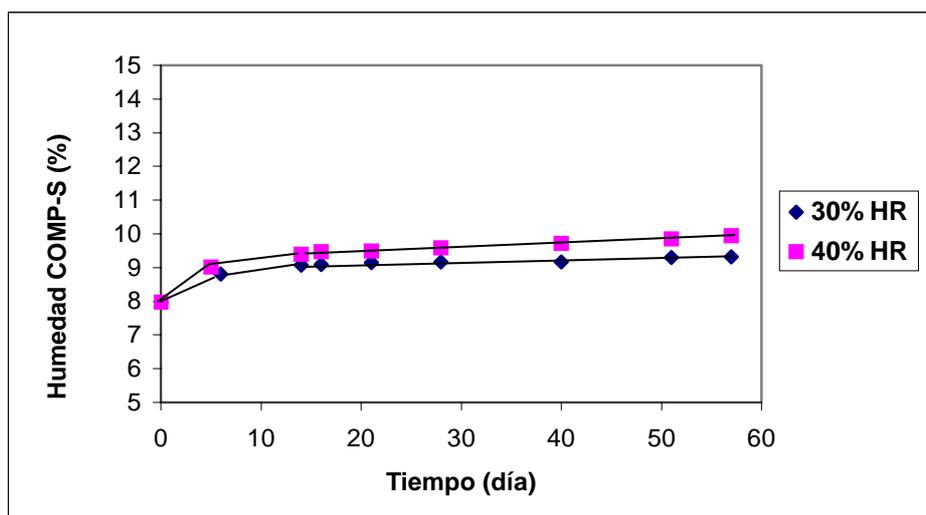


Figura 5.160. –Contenidos de humedad correspondientes a los ensayos realizados con COMP-S a 40°C y HR del 30 y 40%.

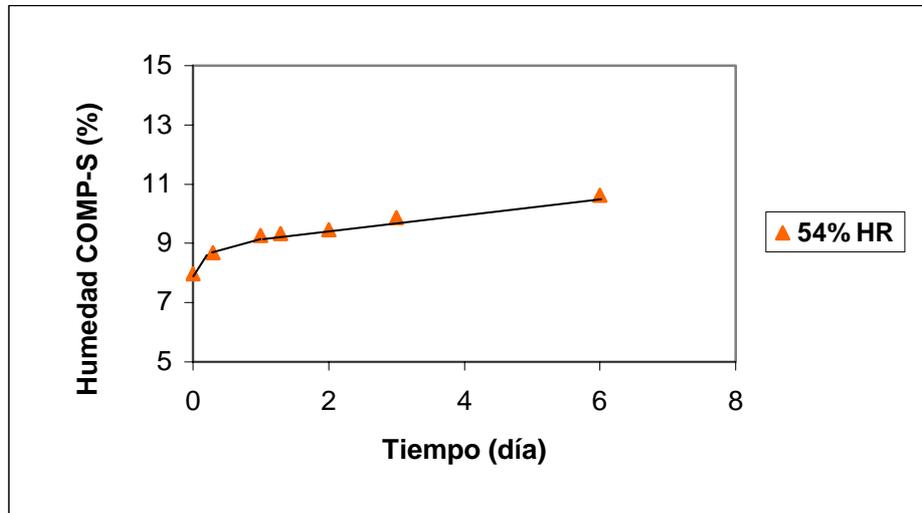


Figura 5.161. –Contenidos de humedad correspondientes a los ensayos realizados con COMP-S a 40°C y HR del 54%.

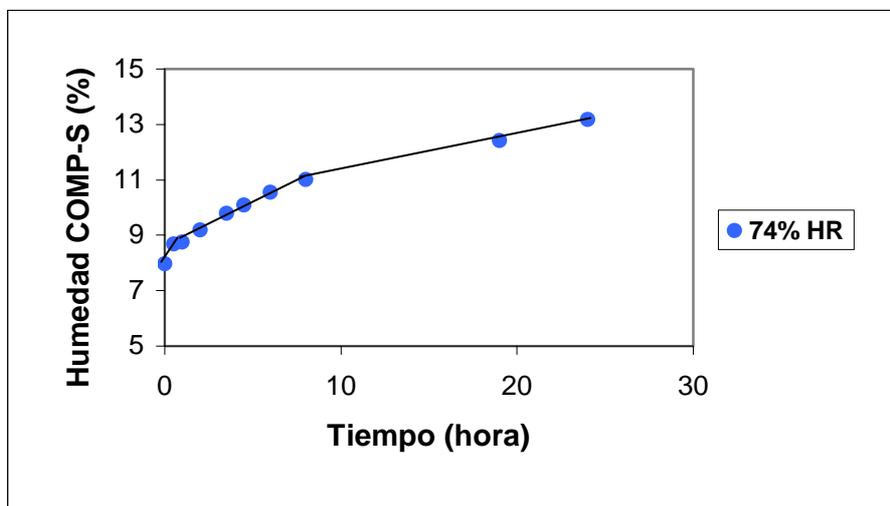


Figura 5.162. –Contenidos de humedad correspondientes a los ensayos realizados con COMP-S a 40°C y HR del 74%.

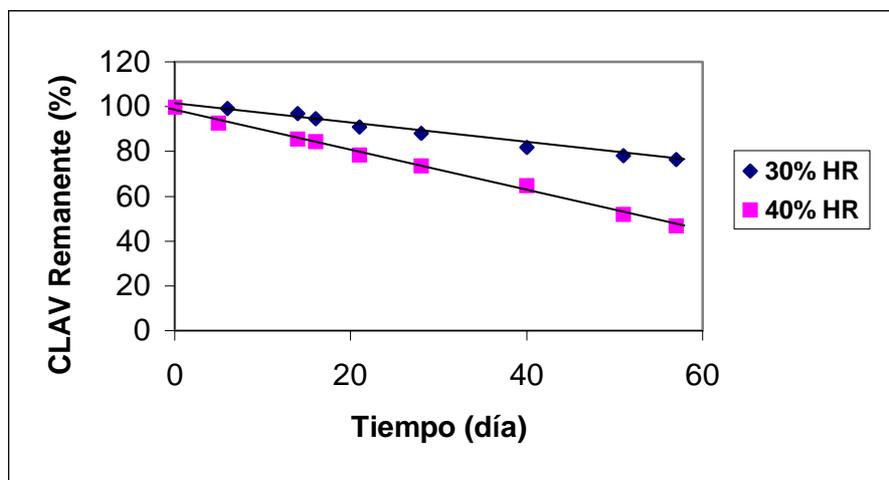


Figura 5.163. –Degradación del clavulanato potásico en los ensayos realizados con COMP-S a 40°C y HR del 30 y 40%.

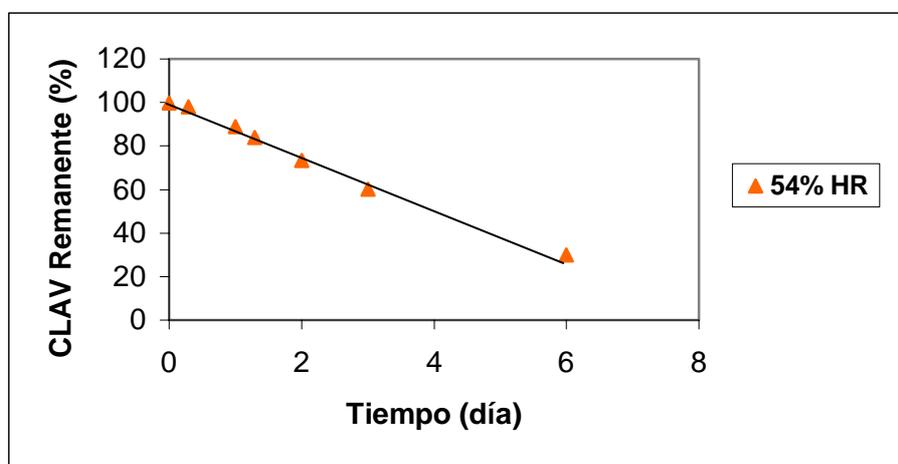


Figura 5.164. –Degradación del clavulanato potásico en los ensayos realizados con COMP-S a 40°C y HR del 54%.

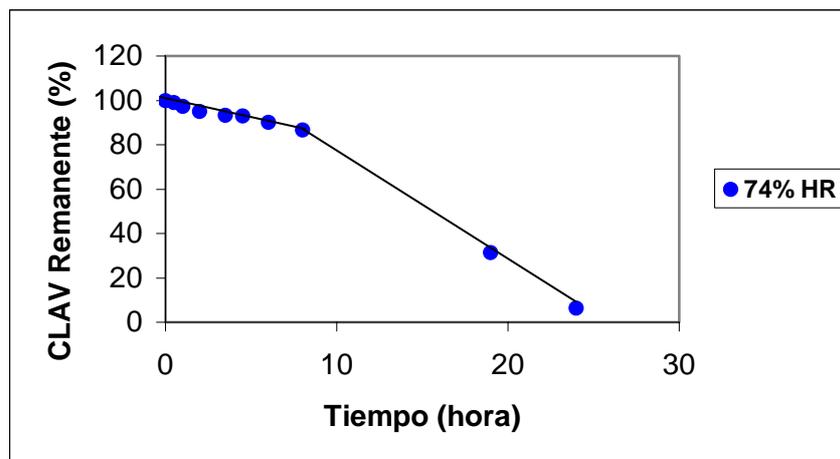


Figura 5.165. –Degradación del clavulanato potásico en los ensayos realizados con COMP-S a 40°C y HR del 74%.

En la Figura 5.166 se muestra la relación que existe entre el contenido de humedad del comprimido y el porcentaje degradado de clavulanato potásico a los diferentes tiempos ensayados. Las curvas correspondientes a 30, 40 y 54% HR presentan un comportamiento muy similar.

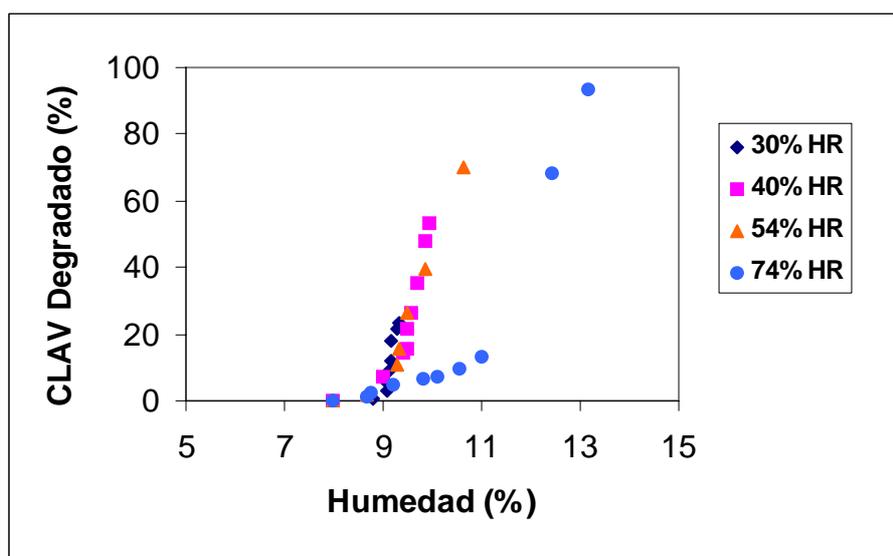


Figura 5.166. –Relación entre el CLAV degradado en los comprimidos COMP-S y el contenido de humedad del producto (40°C).

Los datos de captación de humedad por los comprimidos sin recubrimiento se recogen en las Tablas A-73 y A-74 (páginas 319 y 320). En el estudio de la cinética de captación se observa un comportamiento similar en las cuatro humedades ambientales (Figura 5.167). Aparece una fase inicial de captación rápida y de corta duración (no lineal) que podría corresponder al fenómeno en superficie (Fase 0 y 1). A continuación se manifiesta otra fase, más lenta y lineal, limitada por la velocidad de difusión al interior (Fase 2 ó 3), que transcurre a mayor velocidad que las obtenidas a 25°C tal y como ocurría con las velocidades de deformación de los comprimidos. En la Tabla 5.61 se recogen las velocidades de captación calculadas a partir de las fases lineales terminales.

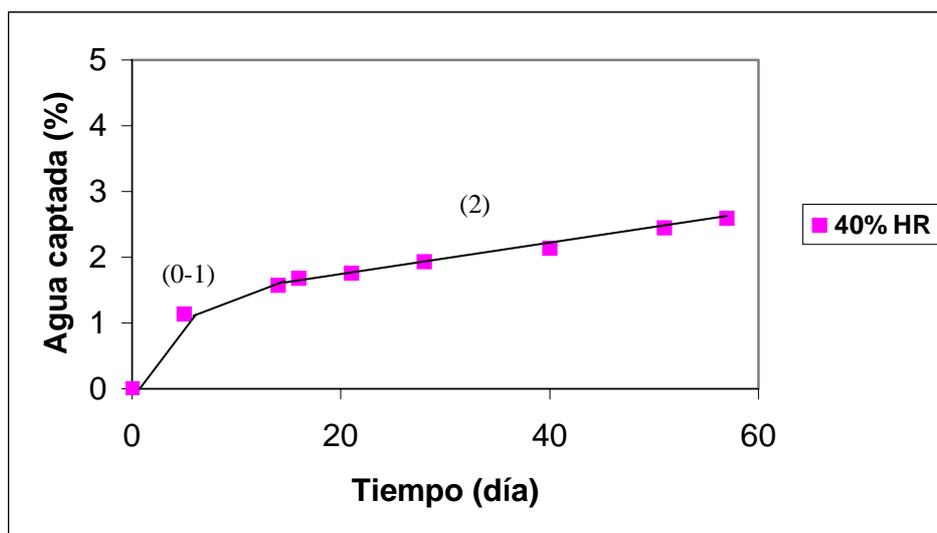


Figura 5.167. –Porcentaje de agua captada por el comprimido frente al tiempo, correspondiente al ensayo realizado con COMP-S a 40°C y HR del 40%. (0) y (1): captación en superficie. (2): captación limitada por la velocidad de difusión hacia el interior del comprimido.

HR (%)	Velocidad de captación de humedad (%)/día	Fracción de agua consumida * por CLAV
30	(2) 9,67 E-3	0,43
40	(2) 2,28 E-2	0,36
54	(3) 0,403	0,26
74	(3) 4,86	0,23

* La proporción entre el agua consumida por CLAV y el agua total captada, se calcula a partir de la pendiente de la recta de regresión entre ambas variables.

Tabla 5.61. –Velocidades de captación de agua y fracciones consumidas en la degradación del CLAV correspondientes a los ensayos realizados con COMP-S a 40°C. (2) y (3): Fases lineales de captación limitadas por la velocidad de difusión hacia el interior del comprimido (lenta y rápida).

En los estudios de estabilidad del CLAV se observan que los resultados obtenidos se ajustan a una sola cinética de aparente orden cero (Figuras 5.163 y 5.164), excepto en el caso del almacenamiento a una HR del 75% donde se manifiesta una cinética inicial con menor velocidad de degradación, no limitada por la captación de agua sino más bien por las diferencias entre las velocidades de captación y de incorporación al excipiente, que protege inicialmente al principio activo (Figura 5.165). Los valores obtenidos para las constantes de degradación del clavulanato potásico (K_0^{CLAV}) se recogen en la Tabla 5.62.

HR (%)	Constante de degradación (% día ⁻¹)	t _{90%} (días)	Nº de puntos experimentales	Coefficiente de determinación
30	(2) 0,452	22,12	9	0,983
40	(2) 0,899	11,12	9	0,996
54	(3) 11,95	0,84	7	0,992
74	(1) 37,63 (3) 120,32	0,26 -----	8 3	0,980 0,998

Tabla 5.62. –Valores de constante de velocidad de degradación (orden cero) del CLAV obtenidas en los ensayos realizados con COMP-S a 40°C.(1): Fase de captación en superficie. (2) y (3): Fases de captación limitadas por la velocidad de difusión hacia el interior del comprimido.

En la representación doble logarítmica de las constantes de velocidad de degradación (K_0^{CLAV}) frente a las velocidades de captación se manifiesta una correlación altamente significativa ($p < 0,001$; $r^2 = 0,999$).

Al estudiar mediante regresión múltiple la influencia de la temperatura en la relación que existe entre ambas variables, modelo planteado en la Tabla 5.19, se puede observar como ésta es significativa (Tabla 5.63). Para una misma velocidad de captación, la constante de degradación a 40°C resulta ser aproximadamente un 60% superior a la correspondiente a 25°C (Figura 5.168).

Estos resultados no se han manifestado en los productos pulverulentos almacenados a granel. Se debe recordar que los COMP-S tienen mayor proporción de avicel y menor superficie de contacto que la mezcla pulverulenta, y que, además, han sido sometidos a un proceso de compresión con una reducción apreciable en el volumen y porosidad iniciales del material. Por tanto, el comportamiento de los comprimidos depende de procesos como la difusión del agua en el sólido y de propiedades como la capacidad máxima de absorción del avicel que se pueden afectar por la temperatura de trabajo.

<p>- Modelo completo:</p> $Y = 1,2356 + 0,8945 X + 0,2142 Z + 0,0065 XZ$ <p>Regresión altamente significativa ($p < 0,001$)</p>	
<p>- Submodelos en función de la temperatura:</p> <p>Z = 0 25°C Y = 1,2356 + 0,8945 X</p> <p>Z = 1 40°C Y = 1,4498 + 0,9010 X</p>	
<p>- Probabilidades asociadas a las diferentes hipótesis:</p> <p>$\delta_2 = \delta_3 = 0$ p = 0,032 (S.)</p> <p>$\delta_3 = 0$ p = 0,907 (N.S.)</p> <p>$\delta_2 = 0$ p = 0,037 (S.)</p>	
<p>- Modelo final dependiente de la temperatura:</p> $Y = 1,2390 + 0,8971 X + 0,2075 Z \quad (r^2 = 0,995)$	

Tabla 5.63. –Resultados obtenidos en el análisis de regresión múltiple sobre el modelo planteado en la Tabla 5.19. Se estudia la influencia de la temperatura sobre la relación que existe entre la velocidad de captación de humedad en el COMP-S y la velocidad de degradación del CLAV.

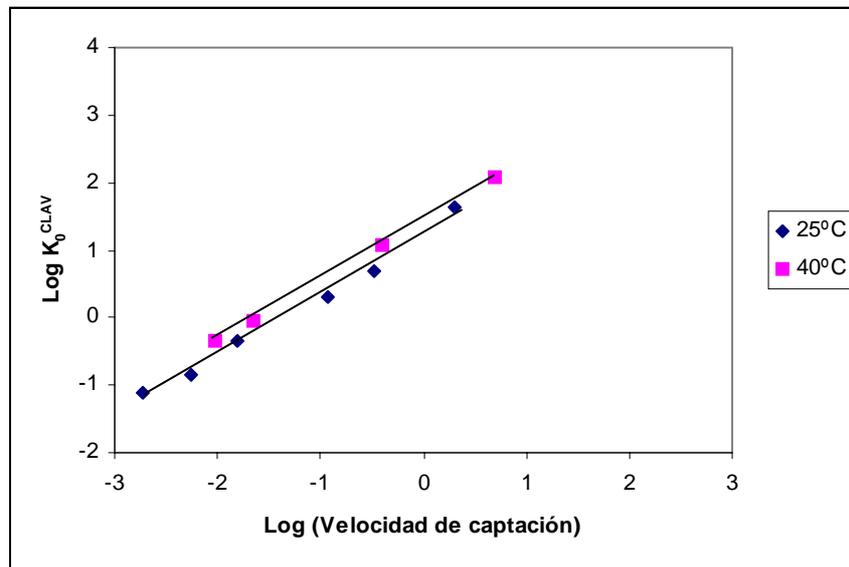


Figura 5.168. –Representación, doble logarítmica, de las velocidades de captación de humedad y las constantes de degradación del CLAV correspondientes a los ensayos realizados con COMP-S.

5.8.1.4. –ANÁLISIS DE LA ESTABILIDAD QUÍMICA DE LA AMOXICILINA TRIHIDRATO EN LOS COMPRIMIDOS DE CLAVUMOX SIN RECUBRIMIENTO (COMP-S)

Como se ha ido comprobando con las mezclas físicas de AMOXI y CLAV, la estabilidad de la AMOXI se ve afectada por la presencia de CLAV. La pérdida de AMOXI comienza a ser apreciable (>2%) cuando el porcentaje de CLAV degradado se aproxima al 10%.

En el caso de la AMOXI, los resultados de estabilidad se pueden ajustar a cinéticas únicas de aparente orden cero (ejemplo en Figuras 5.169 y 5.170).

En las Tablas 5.64 y 5.65 se recogen los valores de constante de velocidad del proceso (K_0^{AMOXI}), junto con los de $t_{90\%}$, el número de puntos experimentales utilizados y los coeficientes de determinación obtenidos para los ensayos realizados a 25 y 40°C, respectivamente.

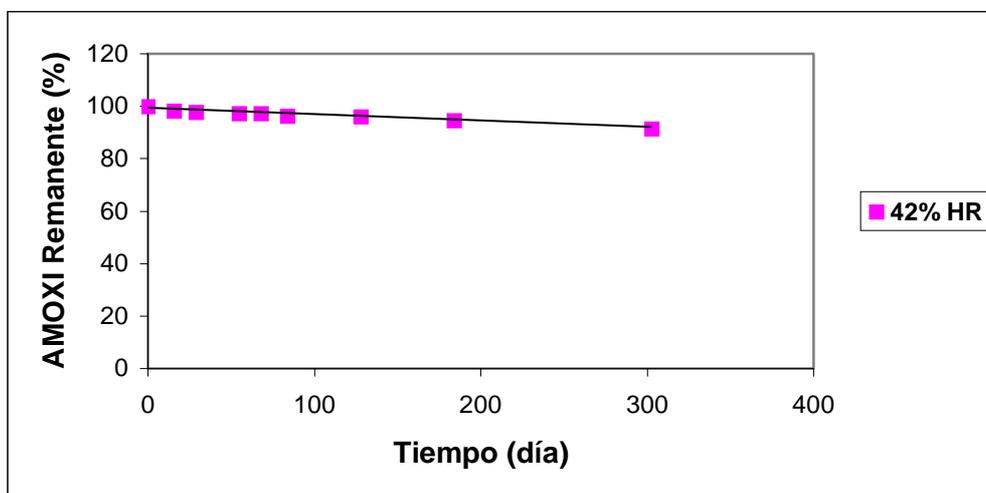


Figura 5.169. –Degradación de la amoxicilina trihidrato en los ensayos realizados con COMP-S a 25°C y HR del 42%.

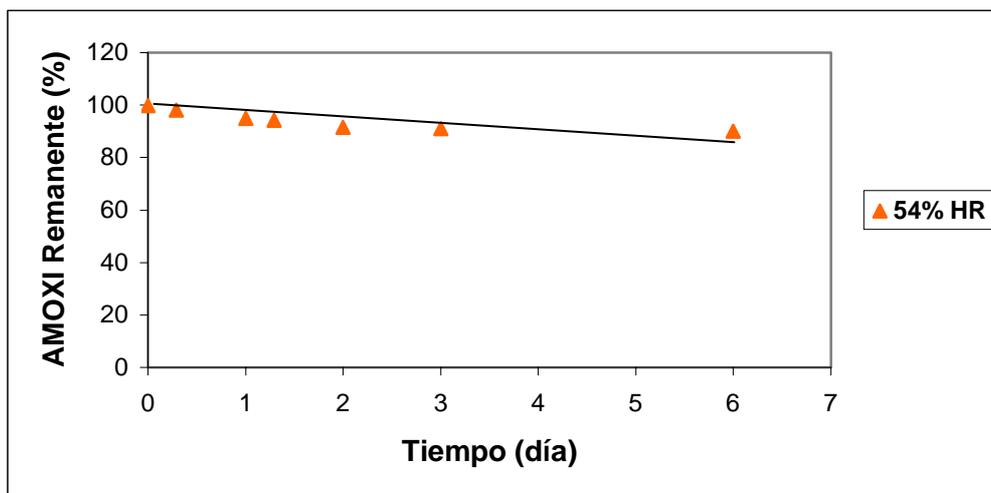


Figura 5.170. –Degradación de la amoxicilina trihidrato en los ensayos realizados con COMP-S a 40°C y HR del 54%.

HR (%)	Constante de degradación (% día ⁻¹)	t _{90%} (días)	Nº de puntos experimentales	Coefficiente de determinación
31	1,24 E-2	806,45	9	0,883
42	2,49 E-2	401,61	9	0,959
56	0,475	21,05	9	0,986
75	1,85	5,41	8	0,967

Tabla 5.64. –Valores de constante de velocidad de degradación (orden cero) de la AMOXI obtenidos en los ensayos realizados con COMP-S a 25°C.

HR (%)	Constante de degradación (% día ⁻¹)	t _{90%} (días)	Nº de puntos experimentales	Coefficiente de determinación
30	5,87 E-2	170,36	9	0,796
40	0,117	85,47	9	0,967
54	1,51	6,62	7	0,713
74	21,21	0,471	10	0,993

Tabla 5.65. –Valores de constante de velocidad de degradación (orden cero) de la AMOXI obtenidos en los ensayos realizados con COMP-S a 40°C.

Al representar en escala doble logarítmica, las K_0^{AMOXI} frente a las K_0^{CLAV} para las diferentes situaciones ensayadas, se manifiesta el comportamiento reflejado en la Figura 5.171. Se puede observar como la temperatura de ensayo no condiciona la relación que existe entre ambas variables, lo que se confirma con los resultados, que se obtienen en el análisis de regresión múltiple, reflejados en la Tabla 5.66.

La relación se ha establecido, en todos los casos, entre la K_0^{AMOXI} y el valor de K_0^{CLAV} correspondiente a la fase de duración más prolongada y, por tanto, con mayor peso en el comportamiento del conjunto global.

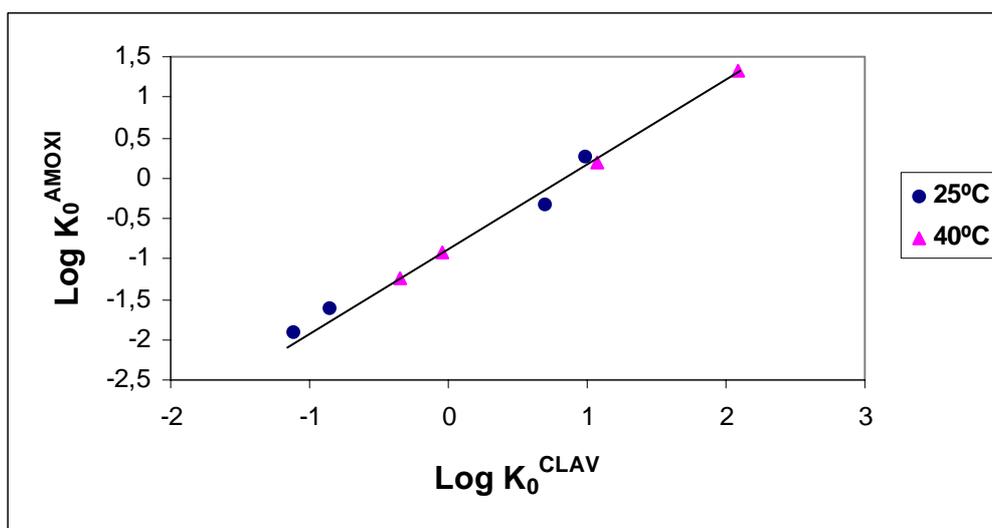


Figura 5.171. –Representación, en escala doble logarítmica, de los valores de constantes de velocidad de degradación de la AMOXI frente a los del CLAV, obtenidos en los COMP-S.

<p>- Modelo completo:</p> $Y = -0,8206 + 0,9607 X - 0,0682 Z + 0,0876 XZ$ <p>Regresión altamente significativa ($p < 0,001$)</p>		
<p>- Submodelos en función de la temperatura:</p> <p>$Z = 0$ 25°C $Y = -0,8206 + 0,9607 X$</p> <p>$Z = 1$ 40°C $Y = -0,8888 + 1,0483 X$</p>		
<p>- Probabilidades asociadas a las diferentes hipótesis:</p> <p>$\delta_2 = \delta_3 = 0$ $p = 0,583$ (N.S.)</p> <p>$\delta_3 = 0$ $p = 0,372$ (N.S.)</p> <p>$\delta_2 = 0$ $p = 0,501$ (N.S.)</p>		
<p>- Modelo final independiente de la temperatura:</p> $Y = -0,8361 + 0,9984 X \quad (r^2 = 0,992)$		

Tabla 5.66. –Resultados obtenidos en el análisis de regresión múltiple sobre el modelo planteado en la Tabla 5.19. Se estudia la relación que existe entre la velocidad de degradación de la AMOXI y del CLAV en los COMP-S.

La relación obtenida entre K_0^{AMOXI} y K_0^{CLAV} con los datos de los COMP-S no difiere significativamente de las obtenidas con las mezclas pulverulentas (CLX y CLX-Avicel) (Tabla 5.67). Esto indica que el proceso de dilución con avicel y su posterior compresión no influye en este comportamiento (Figura 5.172).

<p>- Modelo completo:</p> $Y = -0,7528 + 1,0730 X - 0,0832 Z - 0,0746 XZ$ <p>Regresión altamente significativa ($p < 0,001$)</p>		
<p>- Submodelos en función del producto:</p> <p>Z = 0 Producto Pulverulento $Y = -0,7528 + 1,0730 X$</p> <p>Z = 1 COMP-S $Y = -0,8360 + 0,9989 X$</p>		
<p>- Probabilidades asociadas a las diferentes hipótesis:</p> <p>$\delta_2 = \delta_3 = 0$ $p = 0,086$ (N.S.)</p> <p>$\delta_3 = 0$ $p = 0,224$ (N.S.)</p> <p>$\delta_2 = 0$ $p = 0,205$ (N.S.)</p>		
<p>- Modelo final independiente del proceso de compactación y posterior almacenamiento:</p> $Y = -0,7817 + 1,0605 X \quad (r^2 = 0,985)$		

Tabla 5.67. –Resultados obtenidos en el análisis de regresión múltiple sobre el modelo planteado en la Tabla 5.19. Se estudia la influencia de la dilución y compactación sobre la relación que existe entre las velocidades de degradación de la AMOXI y del CLAV en los COMP-S.

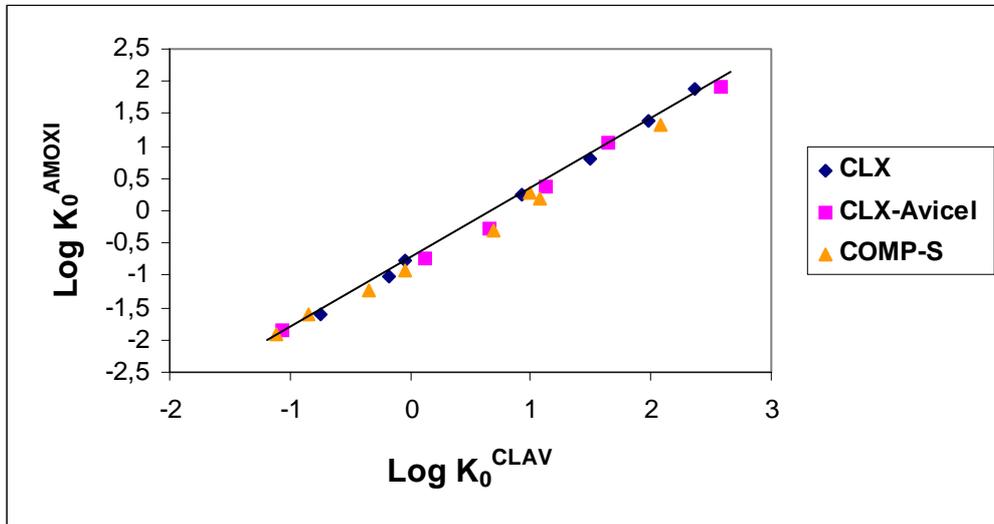


Figura 5.172. –Representación, en escala doble logarítmica, de los valores de constantes de velocidad de degradación de la AMOXI frente a los del CLAV, correspondientes a los ensayos realizados con CLX, CLX-Avicel y COMP-S.

5.8.2. –ENSAYOS CORRESPONDIENTES A LOS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (COMP-R)

5.8.2.1. –ANÁLISIS DE LA ESTABILIDAD FÍSICA DE LOS COMPRIMIDOS CON RECUBRIMIENTO PELICULAR (COMP-R)

En la Tabla A-75 (página 321) se recogen las características físicas iniciales de los comprimidos con película de recubrimiento y en la Tabla A-76 (página 322) los valores medios obtenidos en los ensayos de velocidad de disolución. La representación gráfica de estos últimos se recoge en la Figura 5.173 donde se observa como cumplen las especificaciones de la USP 26 (a los 30 minutos se debe disolver no menos del 85% de la dosis de amoxicilina y no menos del 80% de la dosis de clavulánico).

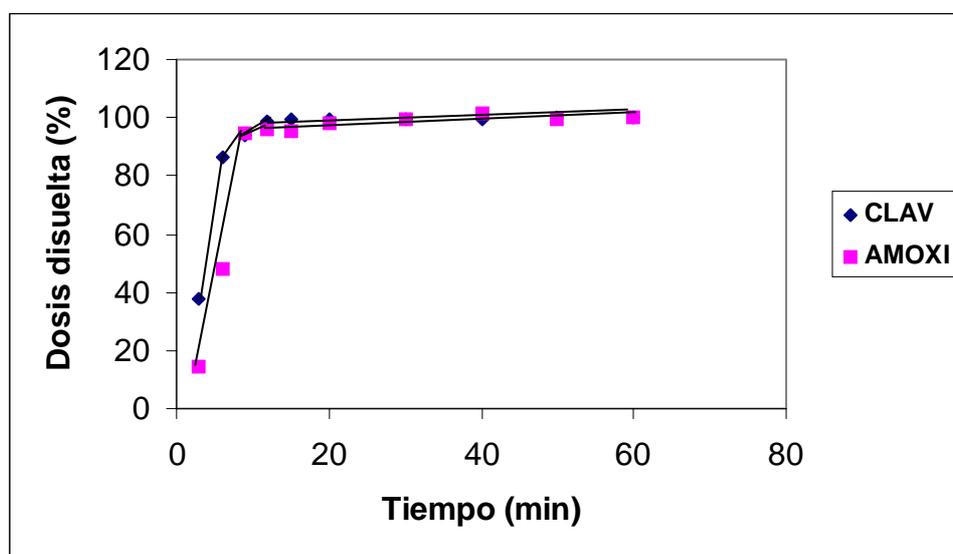


Figura 5.173. –Curvas medias de disolución obtenidas con los COMP-R a tiempo cero.

Durante el proceso de recubrimiento la longitud y anchura de los comprimidos apenas se incrementan ($<0,05$ mm), mientras que la altura máxima se incrementa de forma apreciable (0,17 mm ó 2,46%). Respecto a la altura mínima se produce una disminución posiblemente debido a la localización del material de recubrimiento, preferentemente en las caras convexas del comprimido con suavizado de los bordes exteriores (Figura 5.174).

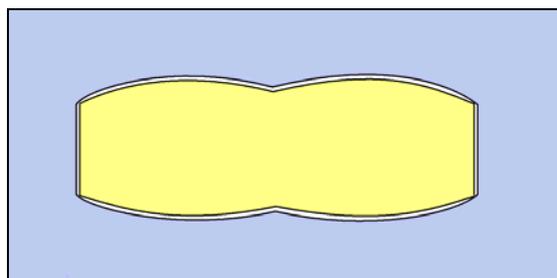


Figura 5.174. –Localización del material de recubrimiento.

El peso medio resulta ser significativamente inferior ($p= 0,018$) al de los COMP-S debido a la pérdida de humedad que se produce durante el proceso de secado de las películas de recubrimiento. Así mismo se origina un ligero aumento en el valor medio de resistencia a la rotura junto con una menor dispersión en los valores individuales.

En las Tablas A-77 a A-82 (páginas 322 a 325) se recogen las características físicas de los COMP-R almacenados en las diferentes situaciones ambientales. A partir de estos resultados se han calculado los porcentajes de variación de cada propiedad tomando como referencia el valor inicial. Estos datos se recogen en las Tablas A-83 a A-88 (páginas 325 a 328), donde también se incluye el volumen prismático (V_{pris}) como variable combinación de la altura máxima (H_{max}), anchura (A) y longitud (L).

Las modificaciones sufridas en las dimensiones de los comprimidos almacenados a 25°C se representan en las Figuras 5.175 a 5.178, y en las 5.179 a 5.182 las correspondientes a 40°C. Excepto en el ensayo realizado a 31% de HR y 25°C, que como veremos presenta una velocidad de captación de agua muy baja, en el resto de los casos se manifiesta un

comportamiento similar. En estos últimos se produce un incremento muy acusado de la altura mínima, superando en gran medida los valores obtenidos para el resto de las dimensiones, así como las alcanzadas en los COMP-S. Precisamente y debido a esta distensión es por lo que se produce la rotura inicial del comprimido (Figuras 5.145 y 5.149, páginas 190 y 192). Las variaciones en las otras dimensiones son semejantes a las obtenidas con los COMP-S.

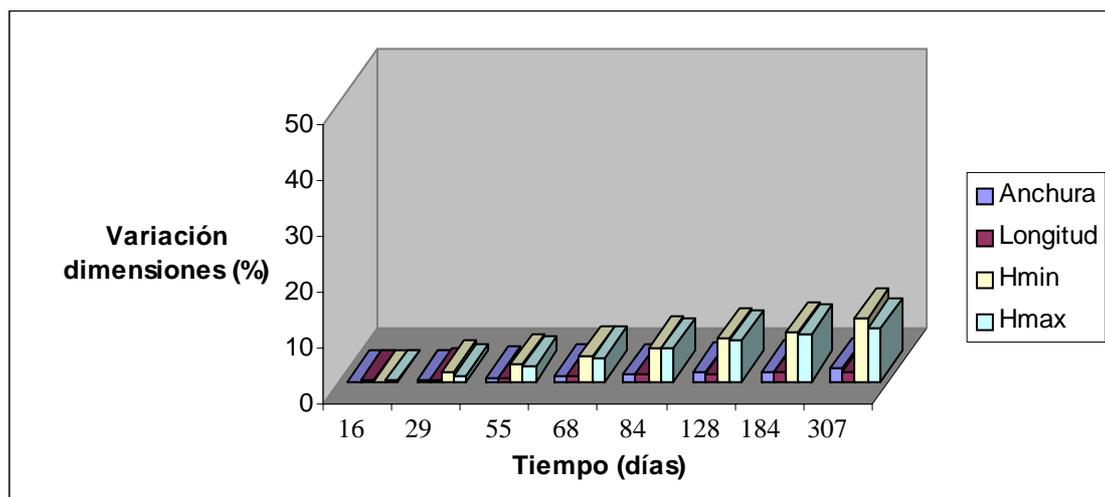


Figura 5.175. –Comparación de las modificaciones, expresadas en porcentajes, que se manifiestan en las dimensiones de los COMP-R a 25°C y HR del 31%.

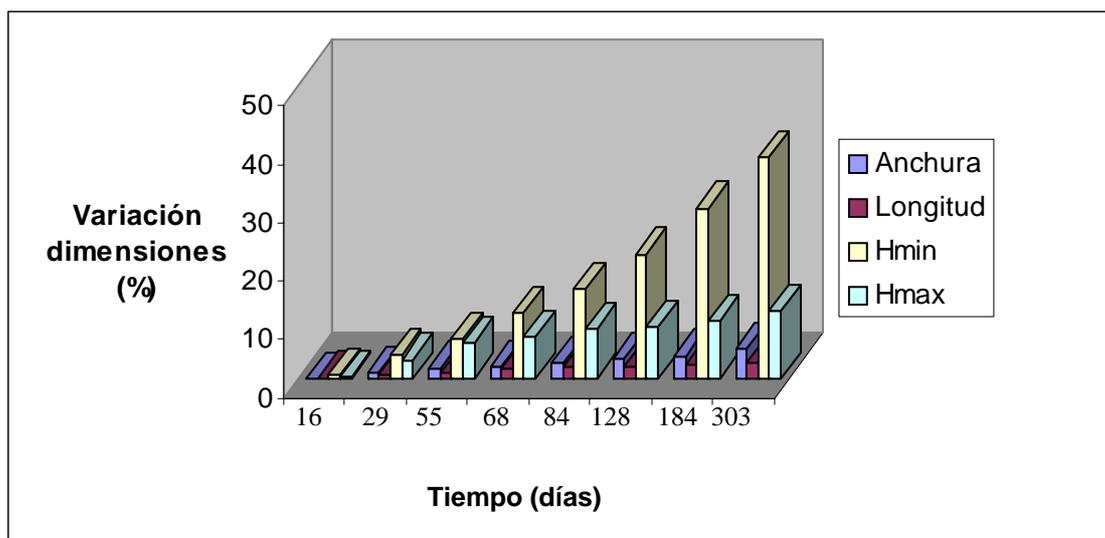


Figura 5.176. –Comparación de las modificaciones, expresadas en porcentajes, que se manifiestan en las dimensiones de los COMP-R a 25°C y HR del 42%.

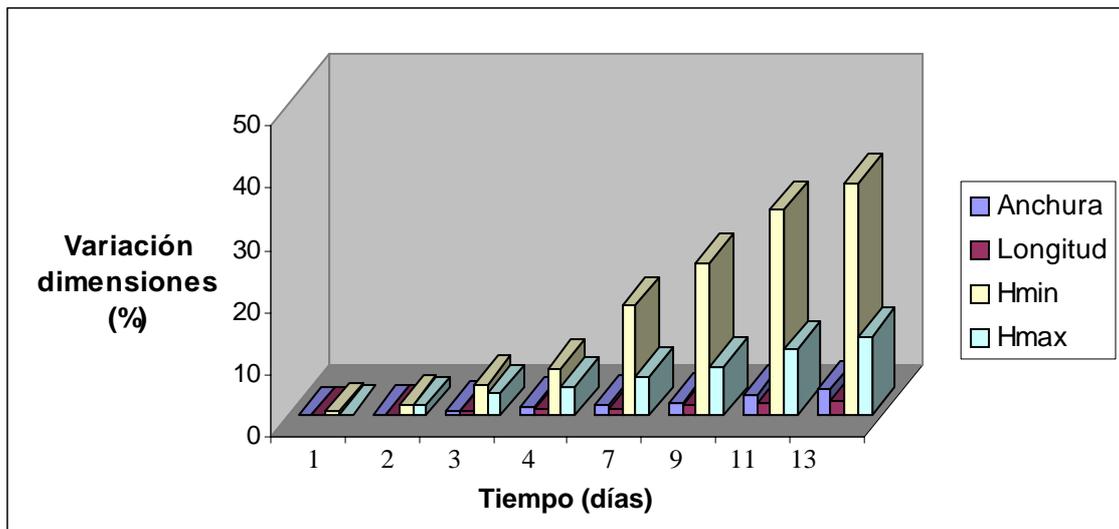


Figura 5.177. –Comparación de las modificaciones, expresadas en porcentajes, que se manifiestan en las dimensiones de los COMP-R a 25°C y HR del 56%.

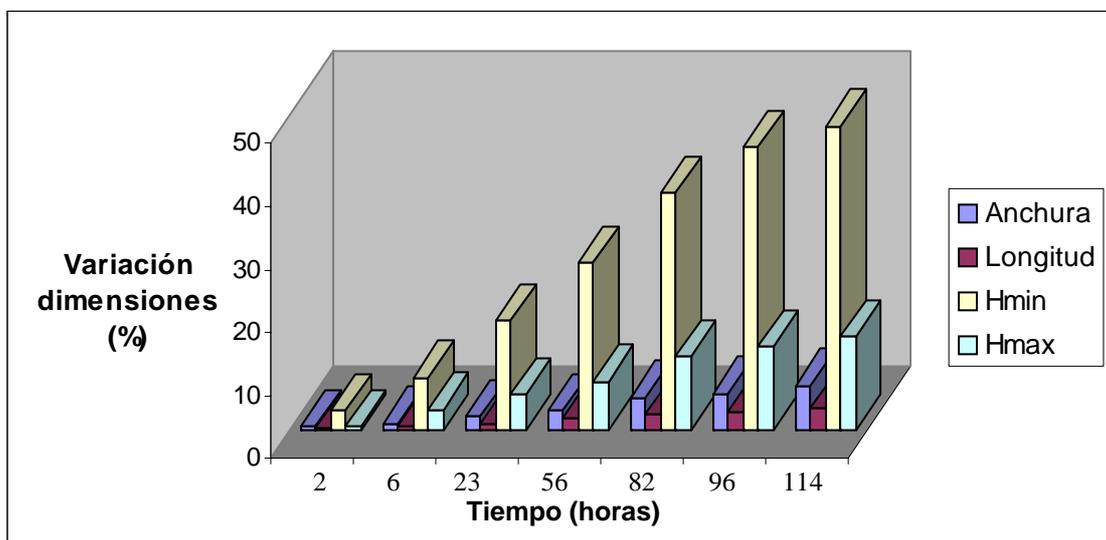


Figura 5.178. –Comparación de las modificaciones, expresadas en porcentajes, que se manifiestan en las dimensiones de los COMP-R a 25°C y HR del 75%.

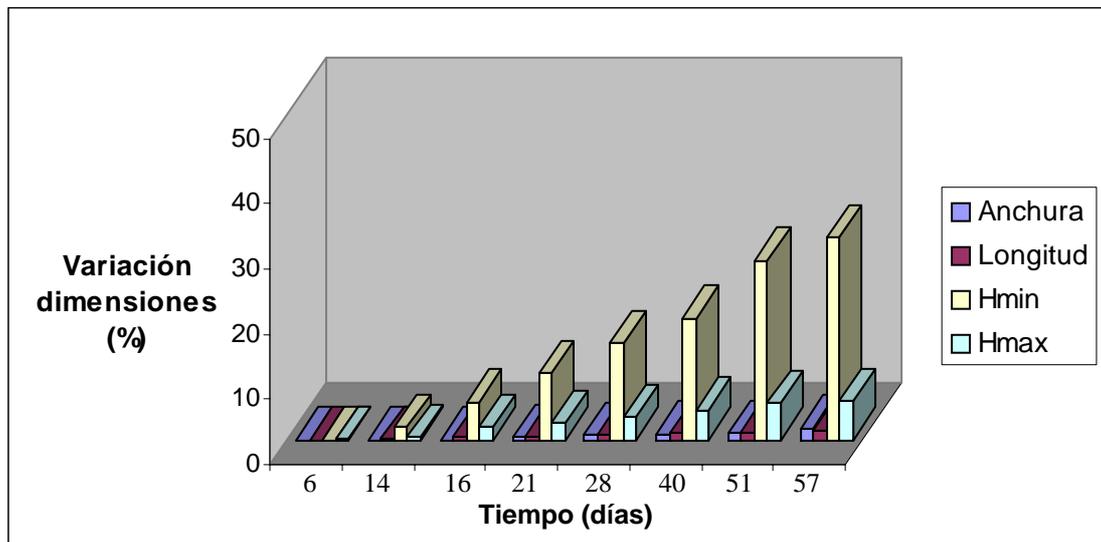


Figura 5.179. –Comparación de las modificaciones, expresadas en porcentajes, que se manifiestan en las dimensiones de los COMP-R a 40°C y HR del 30%.

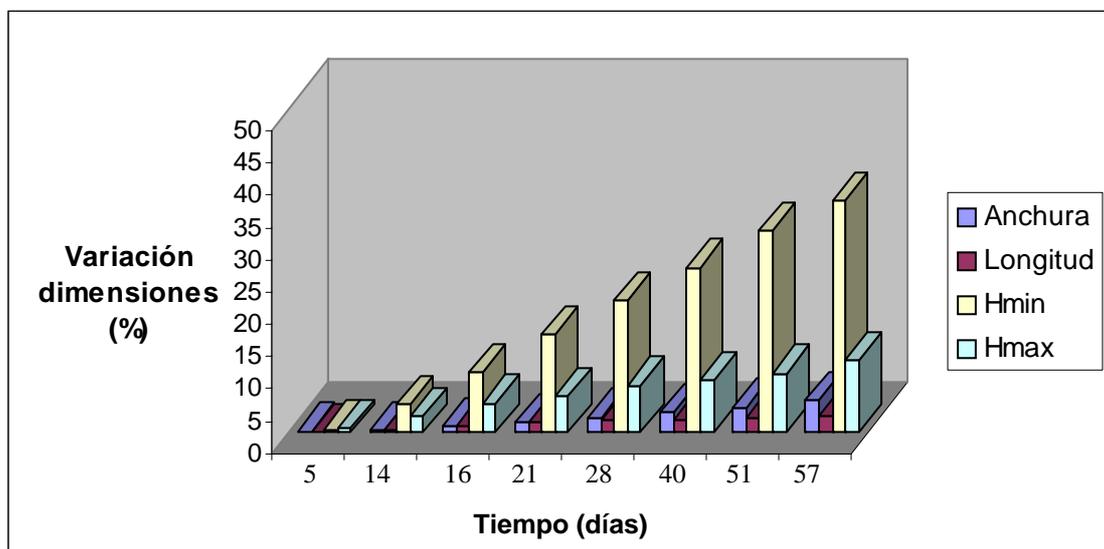


Figura 5.180. –Comparación de las modificaciones, expresadas en porcentajes, que se manifiestan en las dimensiones de los COMP-R a 40°C y HR del 40%.

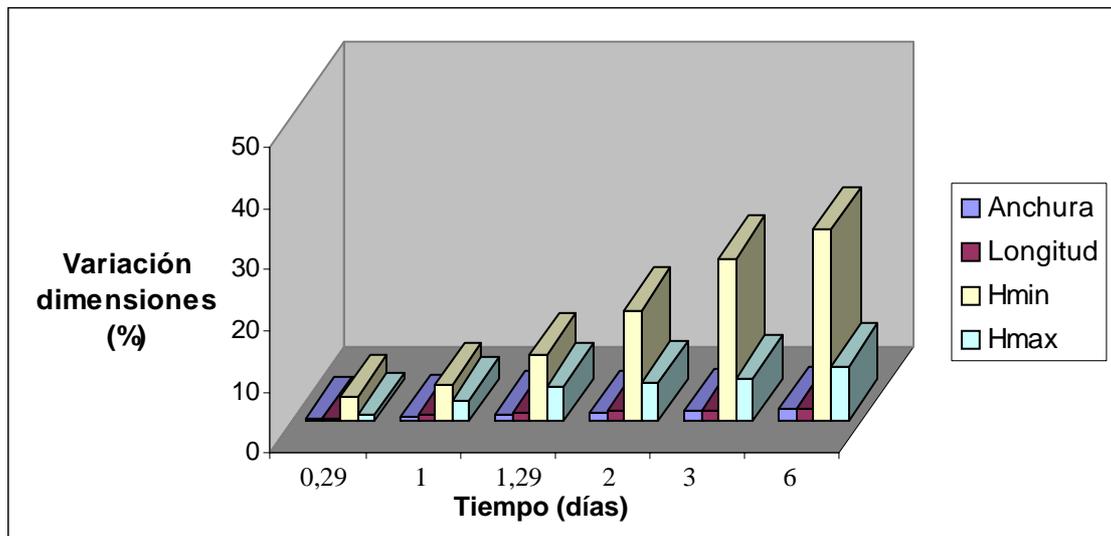


Figura 5.181. –Comparación de las modificaciones, expresadas en porcentajes, que se manifiestan en las dimensiones de los COMP-R a 40°C y HR del 54%.

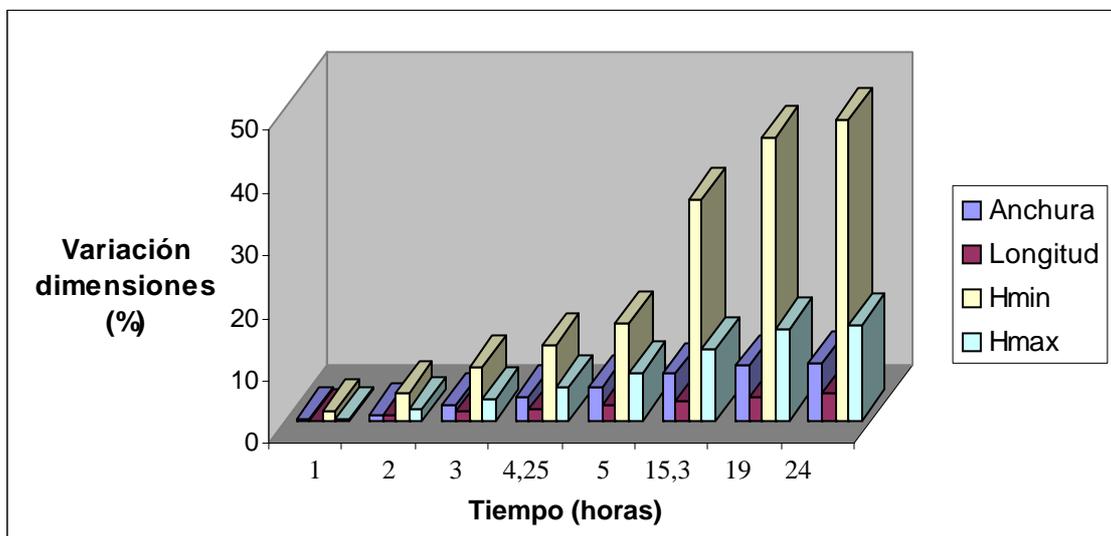


Figura 5.182. –Comparación de las modificaciones, expresadas en porcentajes, que se manifiestan en las dimensiones de los COMP-R a 40°C y HR del 74%.

Al revisar la velocidad con que se produce el proceso de deformación a 25°C, se observa (Figura 5.183) como al alcanzarse valores de volumen prismático superiores al 5% aparece una disminución en la velocidad de deformación con un mínimo próximo al 10% recuperándose posteriormente la tendencia inicial. Este fenómeno no se aprecia en los ensayos realizados a 40°C.

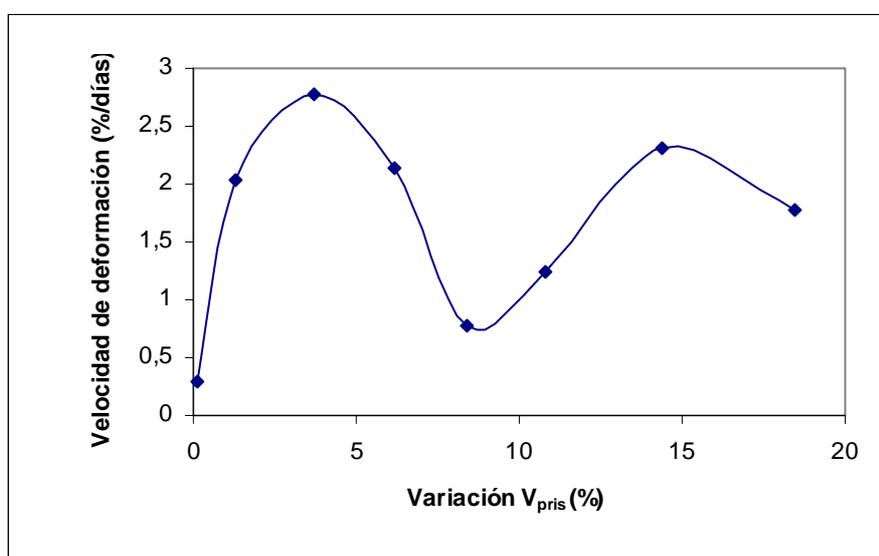


Figura 5.183. –Representación de las velocidades de deformación ($\Delta V_{pris}/\Delta t$) frente al grado de deformación (ΔV_{pris}). Datos del ensayo realizado a 25°C y 56% de HR con COMP-R.

Como en el caso de los COMP-S, el peso medio de los COMP-R aumenta progresivamente a medida que pasa el tiempo, presentando cierta correlación con el contenido de humedad (Figuras 5.184 y 5.185). Este incremento no es suficiente para explicar la variación de humedad de la muestra, debiendo existir pérdida de ciertos componentes volátiles que se originan en la degradación de los principios activos.

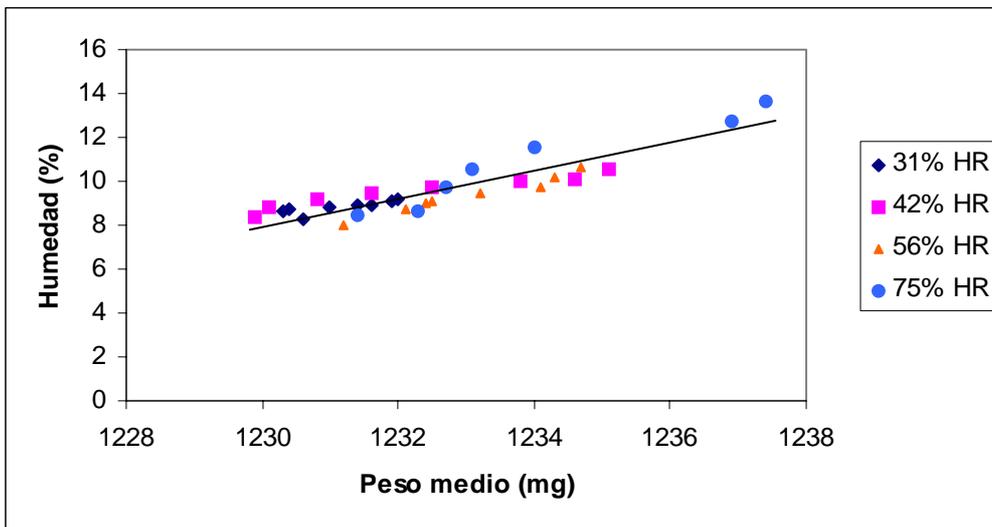


Figura 5.184. –Relación entre contenidos de humedad y pesos medios obtenidos para los COMP-R almacenados a 25°C.

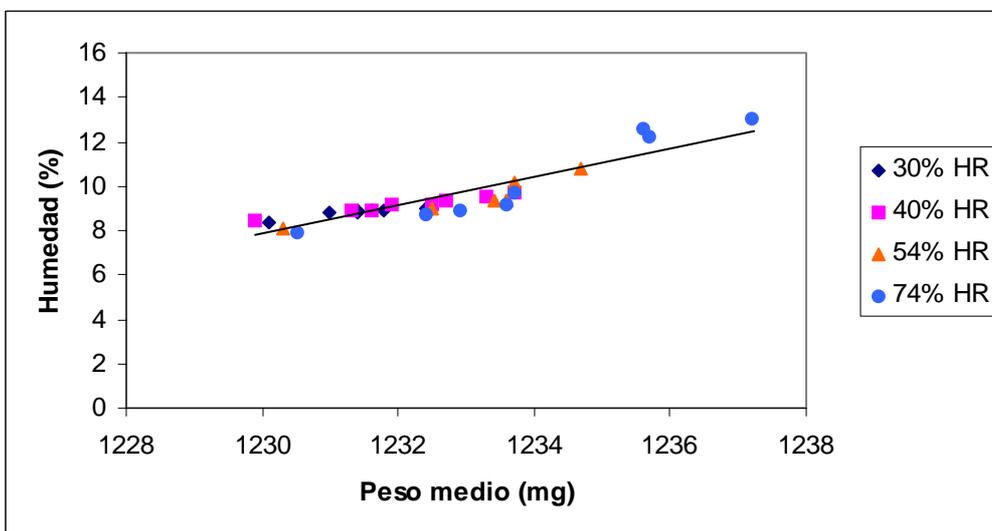


Figura 5.185. –Relación entre contenidos de humedad y pesos medios obtenidos para los COMP-R almacenados a 40°C.

Los resultados de los ensayos de disolución realizados con los COMP-R se recogen en las Tablas A-89 a A-96 (páginas 329 a 344); en las Figuras 5.186 y 5.187 se representan, a modo de ejemplo, algunos de los perfiles obtenidos. Se observa como, aunque el contenido de AMOXI y CLAV ha disminuido con respecto a la situación inicial, las velocidades de disolución son muy semejantes a las que se manifestaban a tiempo cero. No resulta necesario la comparación de estos perfiles de disolución ya que a los 15 minutos se disuelve más del 85% de los contenidos de CLAV y AMOXI, lo que confirma que en las condiciones utilizadas el envejecimiento de los COMP-R no afecta al comportamiento de cesión de ninguno de los fármacos incorporados¹¹⁰.

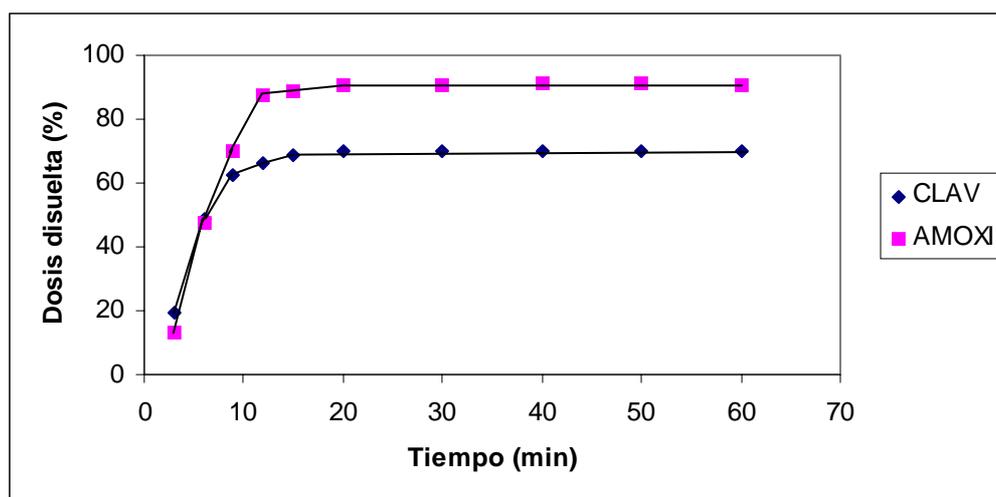


Figura 5.186. –Curvas medias de disolución obtenidas con los COMP-R almacenados durante 307 días a 25°C y HR 31%.

¹¹⁰ The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP): Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98).

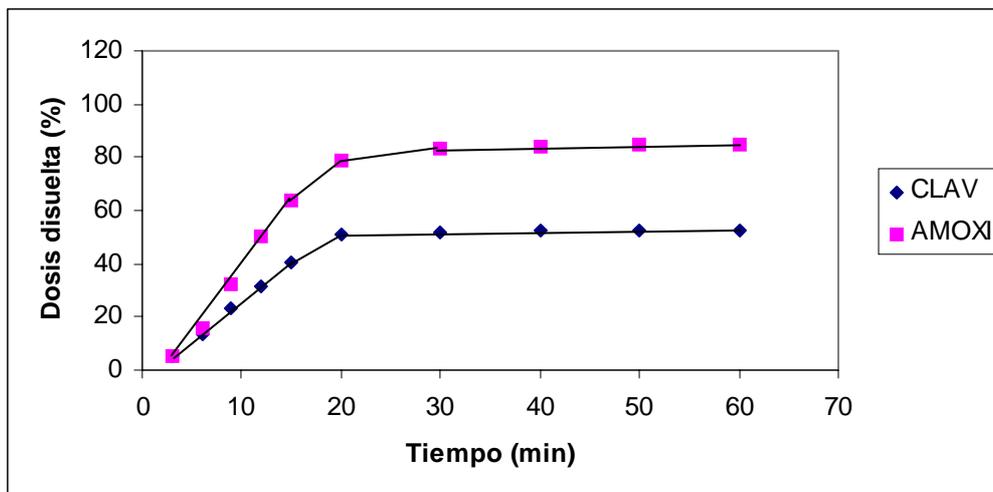


Figura 5.187. –Curvas medias de disolución obtenidas con los COMP-R almacenados durante 51 días a 40°C y HR 40%.

Finalmente, el aspecto externo de los comprimidos no se modifica (Figuras 5.142 a 5.149), manteniéndose el color blanco inicial gracias al recubrimiento que enmascara la degradación del CLAV. En las fases de mayor deformación se produce la pérdida de integridad de la película en los bordes del comprimido, con pérdida de las bases (en una sola pieza) y posterior resquebrajamiento vertical.

5.8.2.2. –ANÁLISIS DE LA ESTABILIDAD QUÍMICA DEL CLAVULANATO POTÁSICO EN LOS COMP-R A 25°C

En las Tablas A-97 y A-98 (páginas 345 y 346) se indican los datos de estabilidad química de CLAV y AMOXI obtenidos para los comprimidos recubiertos almacenados a 25°C. En las Figuras 5.188 a 5.190 se representan los contenidos de humedad en las diferentes condiciones ambientales ensayadas y en las Figuras 5.191 a 5.193 los resultados de estabilidad del CLAV para las diferentes situaciones estudiadas.

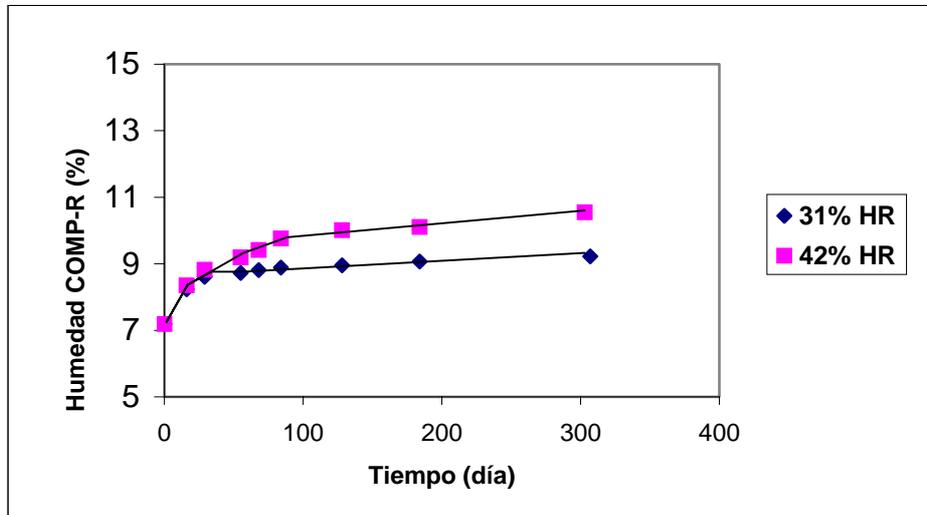


Figura 5.188. –Contenidos de humedad correspondientes a los ensayos realizados con COMP-R a 25°C y HR del 31 y 42%.

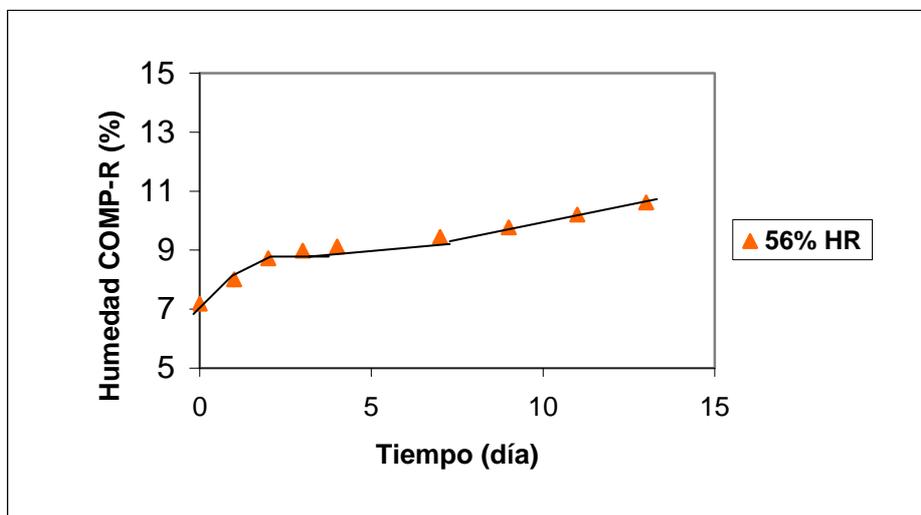


Figura 5.189. –Contenidos de humedad correspondientes a los ensayos realizados con COMP-R a 25°C y HR del 56%.

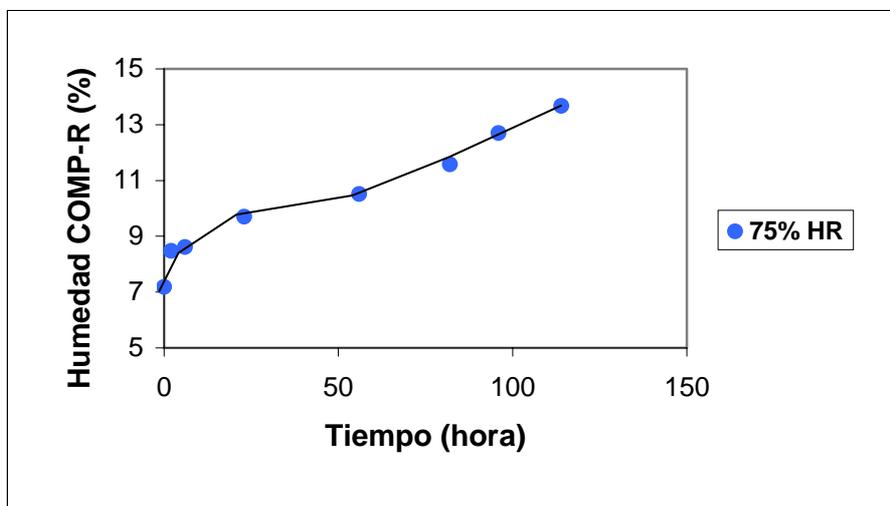


Figura 5.190. –Contenidos de humedad correspondientes a los ensayos realizados con COMP-R a 25°C y HR del 75%.

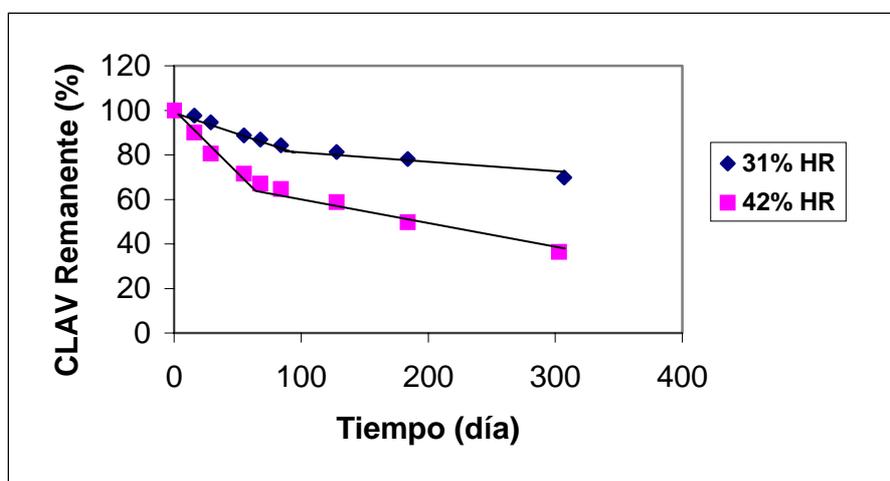


Figura 5.191. –Degradación del clavulanato potásico en los ensayos realizados con COMP-R a 25°C y HR del 31 y 42%.

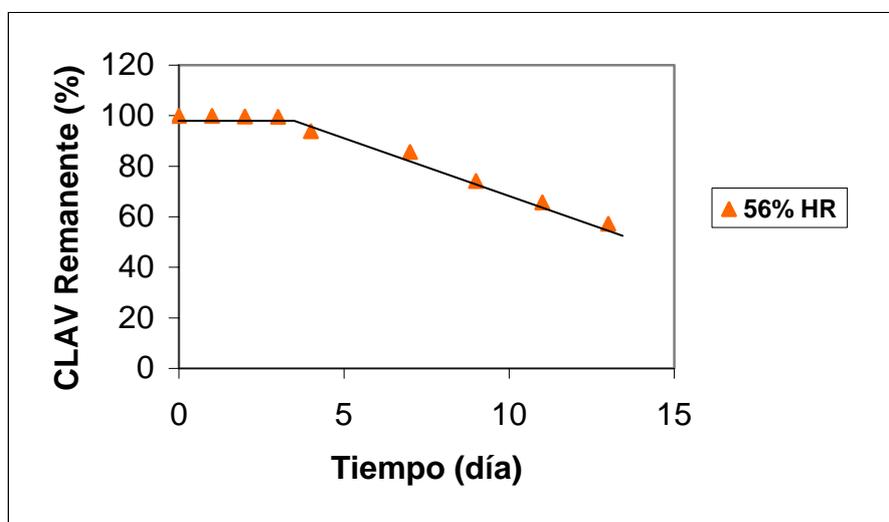


Figura 5.192. –Degradación del clavulanato potásico en los ensayos realizados con COMP-R a 25°C y HR del 56%.

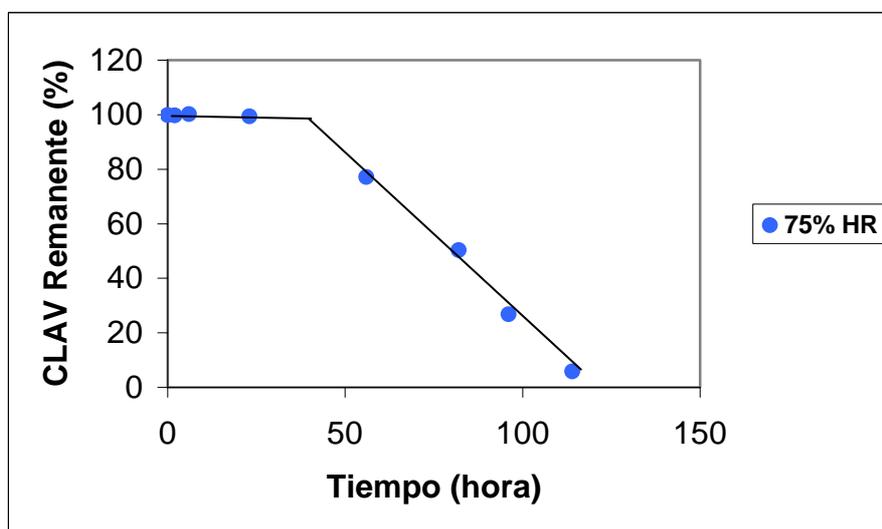


Figura 5.193. –Degradación del clavulanato potásico en los ensayos realizados con COMP-R a 25°C y HR del 75%.

En la Figura 5.194 se representa la relación que existe entre el contenido de humedad de los comprimidos recubiertos y el porcentaje de ácido clavulánico degradado a los diferentes tiempos de ensayo. Los trazados son muy similares a los obtenidos con los COMP-S, presentándose comportamientos semejantes entre las humedades relativas del 31 y 42%.

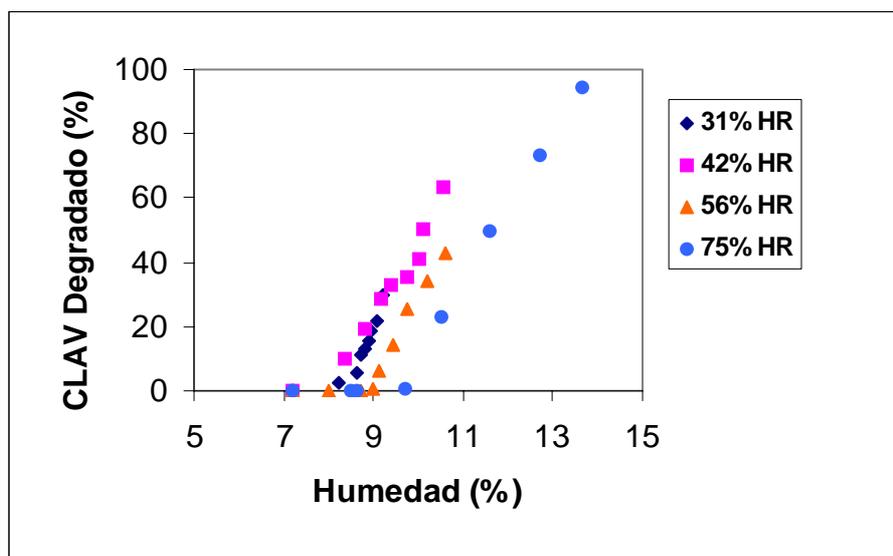


Figura 5.194. –Relación entre el CLAV degradado en los comprimidos COMP-R y el contenido de humedad del producto (25°C).

Los datos de captación de humedad para los COMP-R se indican en las Tablas A-99 y A-100 (páginas 346 y 347). Desde el punto de vista cinético, se pueden observar comportamientos similares a los obtenidos con los COMP-S (Figuras 5.195 y 5.196). En la Tabla 5.68 se recogen las velocidades de captación correspondientes a las diferentes fases lineales encontradas.

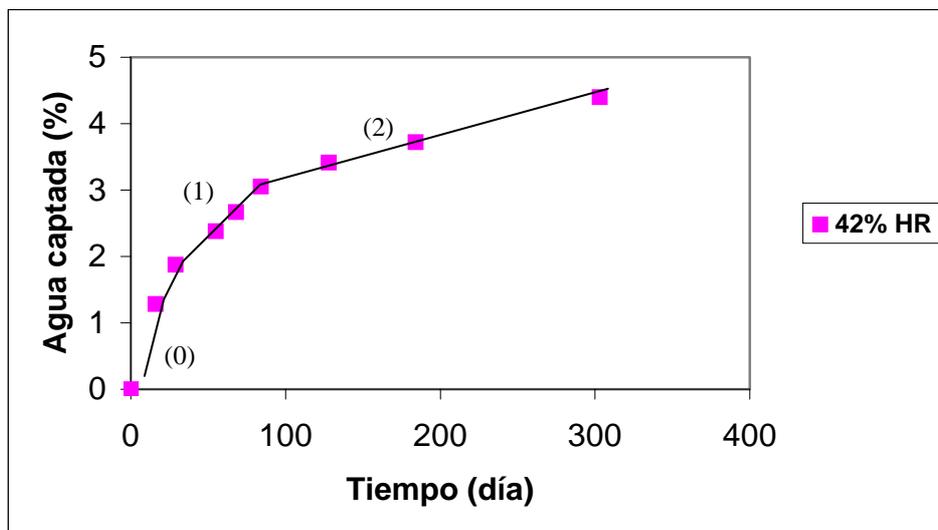


Figura 5.195. –Porcentaje de agua captada por el comprimido frente al tiempo, correspondiente al ensayo realizado con COMP-R a 25°C y HR del 42%. (0) y (1): captación en superficie. (2): captación limitada por la velocidad de difusión hacia el interior del comprimido.

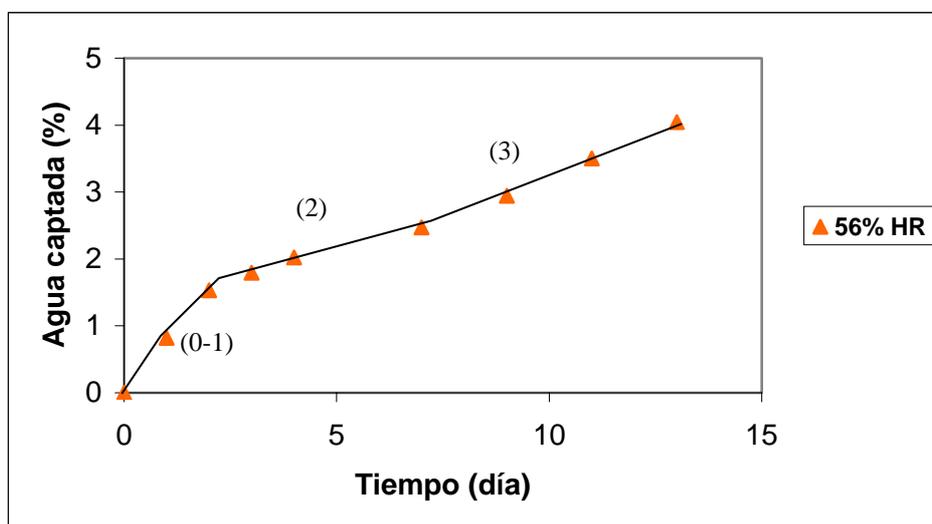


Figura 5.196. –Porcentaje de agua captada por el comprimido frente al tiempo, correspondiente al ensayo realizado con COMP-R a 25°C y HR del 56%. (0) y (1): captación en superficie. (2) y (3): captación limitada por la velocidad de difusión hacia el interior del comprimido (lenta y rápida).

HR (%)	Velocidad de captación de humedad (%)/día	Fracción de agua consumida * por CLAV
31	(1) 6,87 E-3	0,26
	(2) 2,09 E-3	0,26
42	(1) 2,13 E-2	0,15
	(2) 6,00 E-3	0,15
56	(2) 0,165	0,17
	(3) 0,265	0,17
75	(3) 1,81	0,16

* La proporción entre el agua consumida por CLAV y el agua total captada, se calcula a partir de la pendiente de la recta de regresión entre ambas variables.

Tabla 5.68. –Velocidades de captación de agua y fracciones consumidas en la degradación del CLAV, correspondientes a los ensayos realizados con COMP-R a 25°C. (1):Fase lineal de captación en superficie. (2) y (3): Fases lineales de captación limitada por la velocidad de difusión hacia el interior del comprimido (lenta y rápida).

En los estudios de estabilidad del CLAV, como en el resto de los ensayos, se manifiestan cinéticas secuenciales de aparente orden cero (Figuras 5.191 a 5.193). Cuando estos se realizan a 56 y 75% de HR se observa una fase inicial de corta duración (3 días y 23 horas respectivamente) en la que no se manifiesta degradación apreciable de principio activo (Figuras 5.192 y 5.193). Es de suponer que la película de recubrimiento necesita cierto tiempo para humectarse y permitir el paso de agua al sólido compacto. A HR bajas (31 y 42%) este comportamiento no se puede apreciar por quedar enmascarado en un proceso global de mayor duración.

Los valores de constante de velocidad de degradación del CLAV (K_0^{CLAV}), junto con los de $t_{90\%}$, el número de puntos experimentales utilizados en su cálculo y el coeficiente de determinación se recogen en la Tabla 5.69. Estas cinéticas están relacionadas con las velocidades de captación (Figura 5.197), encontrándose una correlación, en escala doble logarítmica, altamente significativa ($p < 0,001$).

HR (%)	Constante de degradación (% día ⁻¹)	t _{90%} (días)	Nº de puntos experimentales	Coefficiente de determinación
31	(1) 0,193	51,81	6	0,995
	(2) 6,47 E-2	-----	4	0,999
42	(1) 0,664	15,06	3	0,953
	(2) 0,137	-----	5	0,988
56	(0) Degradación <2% a los 3 días	-----	---	----
	(3) 4,19	5,38	6	0,992
75	(0) Degradación <2% a las 23 horas	-----	---	----
	(3) 30,03	1,29	4	0,992

Tabla 5.69. –Valores de constante de velocidad de degradación (orden cero) del CLAV obtenidas en los ensayos realizados con COMP-R a 25°C. (0): Fase de humectación de la película de recubrimiento. (1): Fase lineal de captación en superficie. (2) y (3): Fases lineales de captación limitada por la velocidad de difusión hacia el interior del comprimido (lenta y rápida).

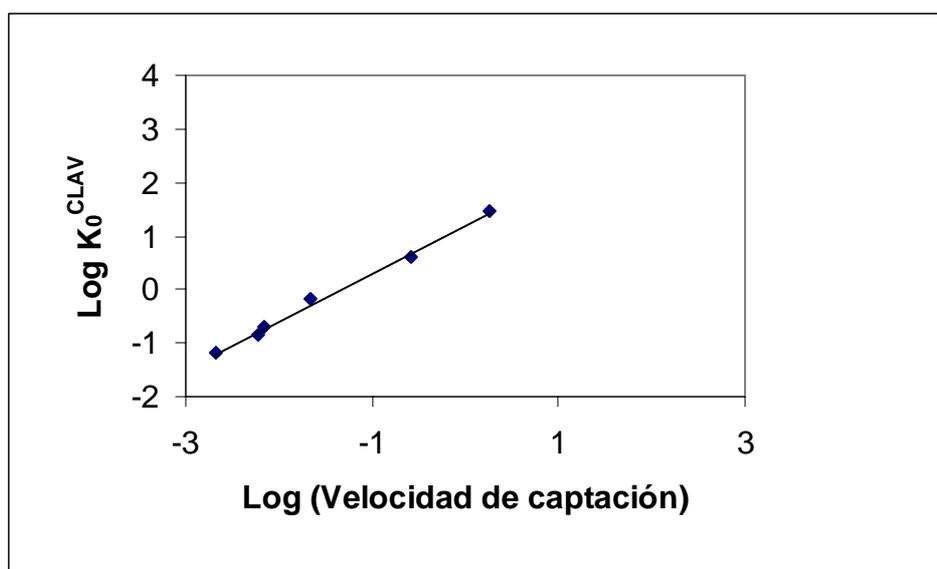


Figura 5.197. –Representación, doble logarítmica, de las velocidades de captación de humedad y las constantes de degradación del CLAV, correspondientes a los ensayos realizados con COMP-R a 25°C ($r^2=0,995$).

Al comparar estos resultados con los obtenidos en los COMP-S, se puede observar que la película de recubrimiento protege inicialmente al clavulánico de su degradación y que, en algunos casos, las constantes de velocidad de degradación disminuyen. No obstante, estas diferencias de comportamiento no llegan a ser significativas tal y como muestra el análisis de regresión múltiple realizado con estos datos (Tabla 5.70).

<p>- Modelo completo:</p> $Y = 1,2186 + 0,9005 X + 0,0106 Z - 0,0045 XZ$ <p>Regresión altamente significativa ($p < 0,001$)</p>	
<p>- Submodelos en función del recubrimiento:</p> <p>Z = 0 COMP-S $Y = 1,2186 + 0,9005 X$</p> <p>Z = 1 COMP-R $Y = 1,2292 + 0,8960 X$</p>	
<p>- Probabilidades asociadas a las diferentes hipótesis:</p> <p>$\delta_2 = \delta_3 = 0$ $p = 0,953$ (N.S.)</p> <p>$\delta_3 = 0$ $p = 0,936$ (N.S.)</p> <p>$\delta_2 = 0$ $p = 0,914$ (N.S.)</p>	
<p>- Modelo final independiente del recubrimiento:</p> $Y = 1,2247 + 0,8989 X \quad (r^2 = 0,993)$	

Tabla 5.70. –Resultados obtenidos en el análisis de regresión múltiple sobre el modelo planteado en la Tabla 5.19. Se estudia la influencia de la película de recubrimiento sobre la relación que existe, a 25°C, entre la velocidad de captación de humedad por el comprimido y la velocidad de degradación del CLAV.

5.8.2.3. –ANÁLISIS DE LA ESTABILIDAD QUÍMICA DEL CLAVULANATO POTÁSICO EN LOS COMP-R A 40°C

En las Tablas A-101 y A-102 (página 348) se recogen los datos de estabilidad química del CLAV y AMOXI obtenidos en los comprimidos recubiertos almacenados a 40°C. En las Figuras 5.198 a 5.200 se representan los contenidos de humedad en las diferentes condiciones estudiadas y en las 5.201 a 5.203 los resultados correspondientes a la estabilidad del CLAV.

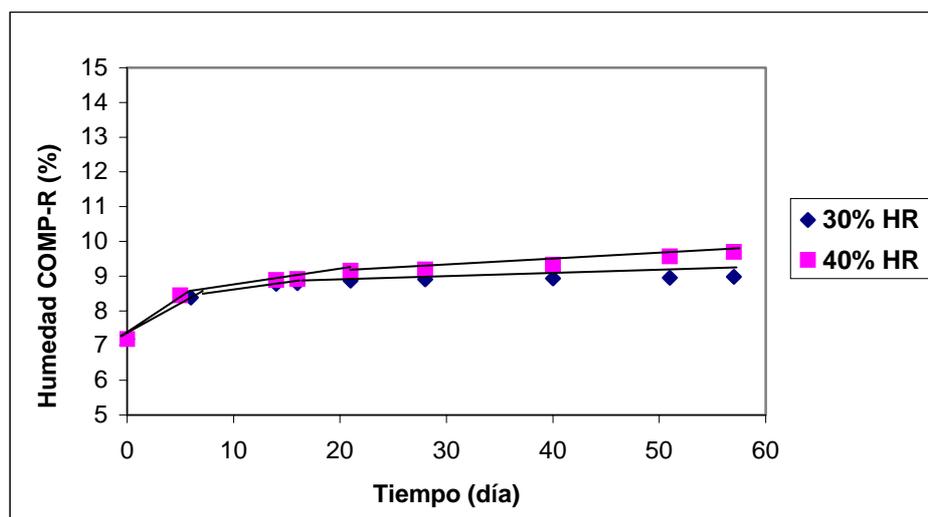


Figura 5.198. –Contenidos de humedad correspondientes a los ensayos realizados con COMP-R a 40°C y HR del 30 y 40%.

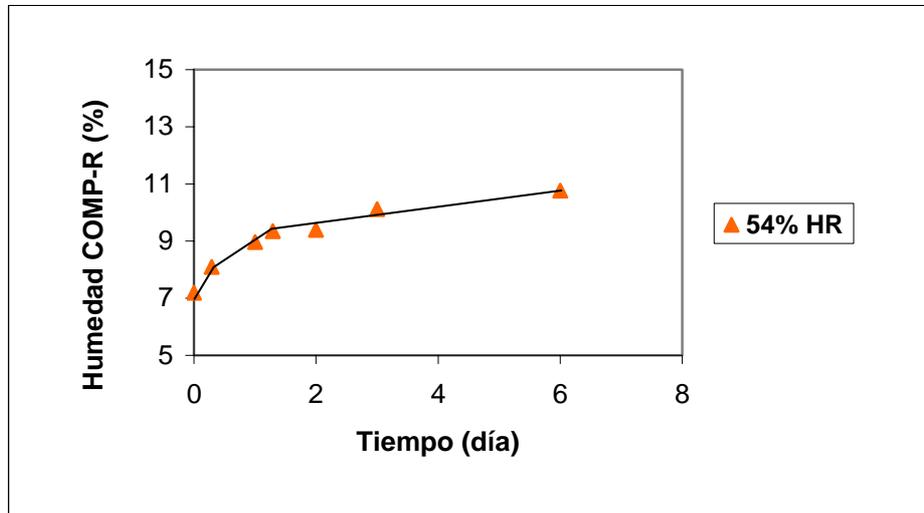


Figura 5.199. –Contenidos de humedad correspondientes a los ensayos realizados con COMP-R a 40°C y HR del 54%.

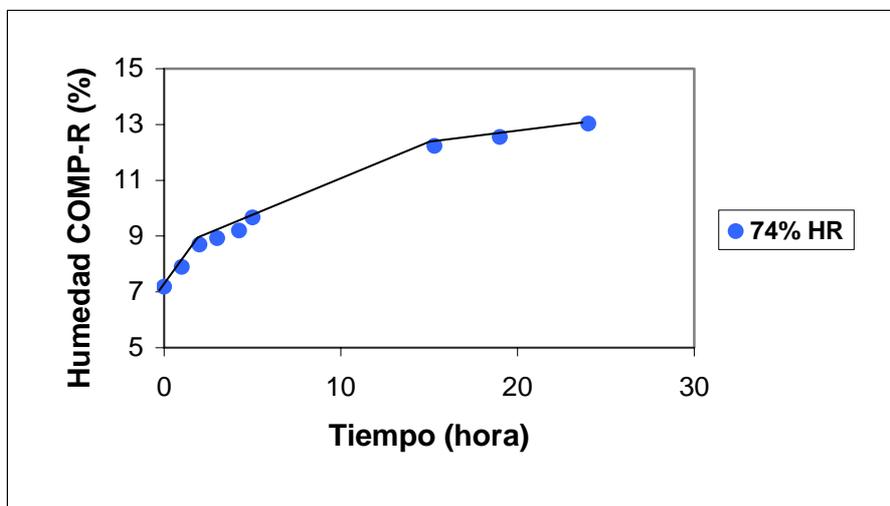


Figura 5.200. –Contenidos de humedad correspondientes a los ensayos realizados con COMP-R a 40°C y HR del 74%.

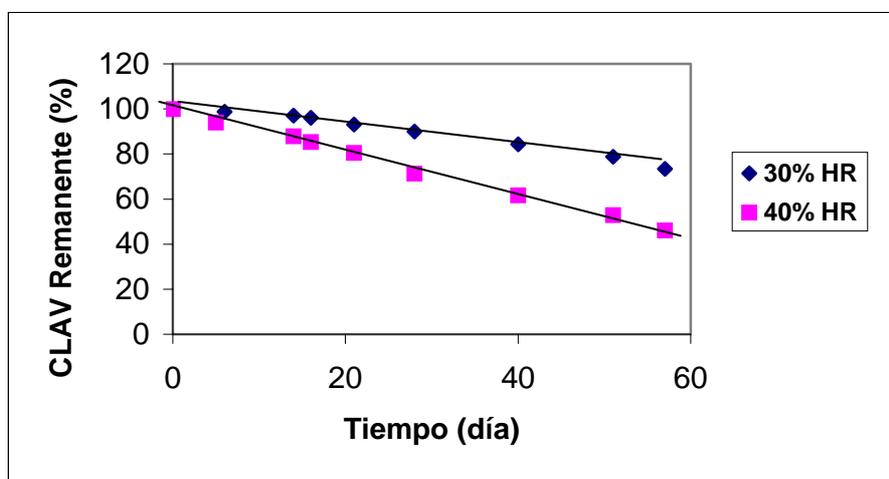


Figura 5.201. –Degradación del clavulanato potásico en los ensayos realizados con COMP-R a 40°C y HR del 30 y 40%.

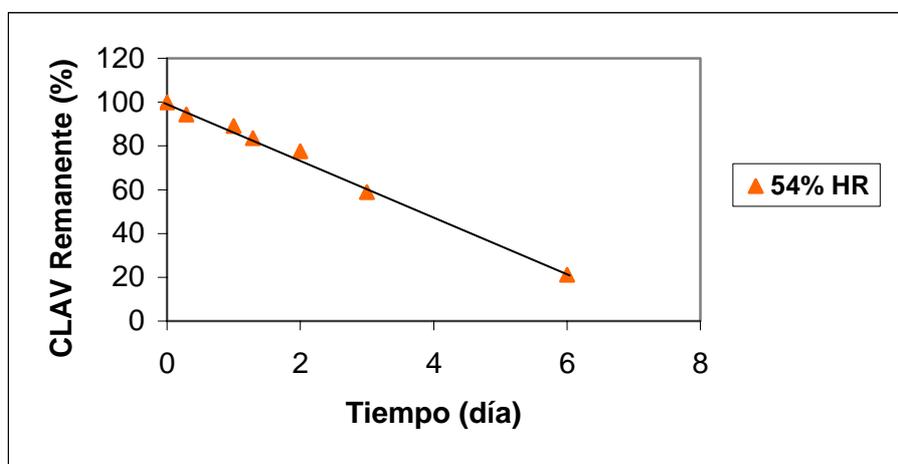


Figura 5.202. –Degradación del clavulanato potásico en los ensayos realizados con COMP-R a 40°C y HR del 54%.

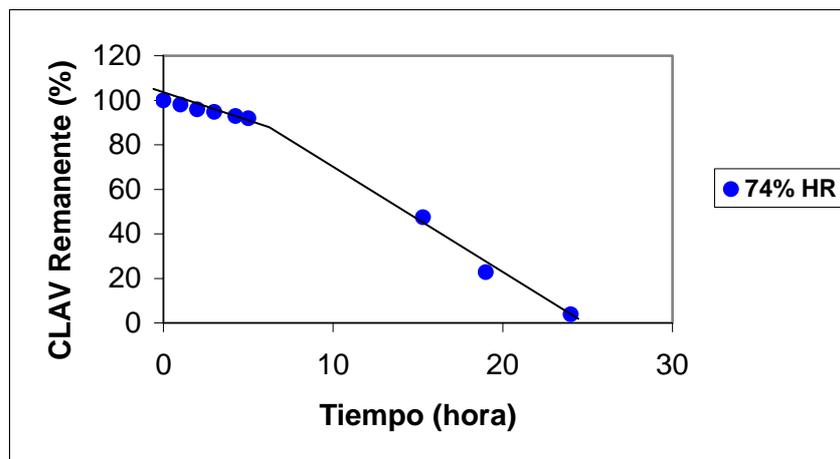


Figura 5.203. –Degradación del clavulanato potásico en los ensayos realizados con COMP-R a 40°C y HR del 74%.

La relación existente entre el contenido de humedad del comprimido y el porcentaje degradado de CLAV a los tiempos ensayados se muestra en la Figura 5.204. El comportamiento es muy similar al obtenido con los COMP-S.

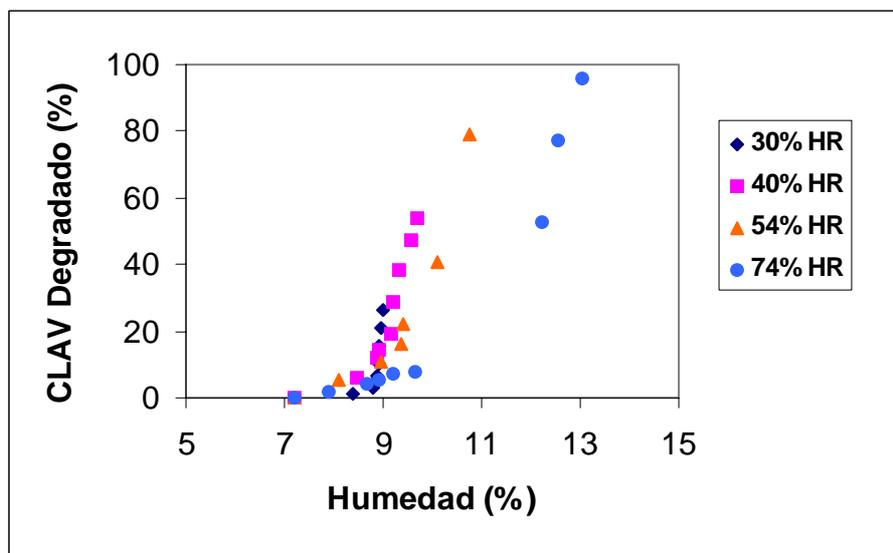


Figura 5.204. –Relación entre el CLAV degradado en los comprimidos COMP-R y el contenido de humedad del producto (40°C).

Los datos de captación de humedad por los COMP-R se recogen en las Tablas A-103 y A-104 (páginas 349 y 350). El comportamiento cinético de captación es similar al observado en los COMP-S. A todas las humedades ensayadas, aparece una etapa inicial rápida (Fase 0 y 1) que correspondería al fenómeno de adsorción en superficie, seguida de otra que se ve limitada por la velocidad de difusión hacia el interior del comprimido (Fase 2 ó 3) (Figura 5.205). En la Tabla 5.71 se recogen las velocidades de captación calculadas a partir de las fases lineales terminales.

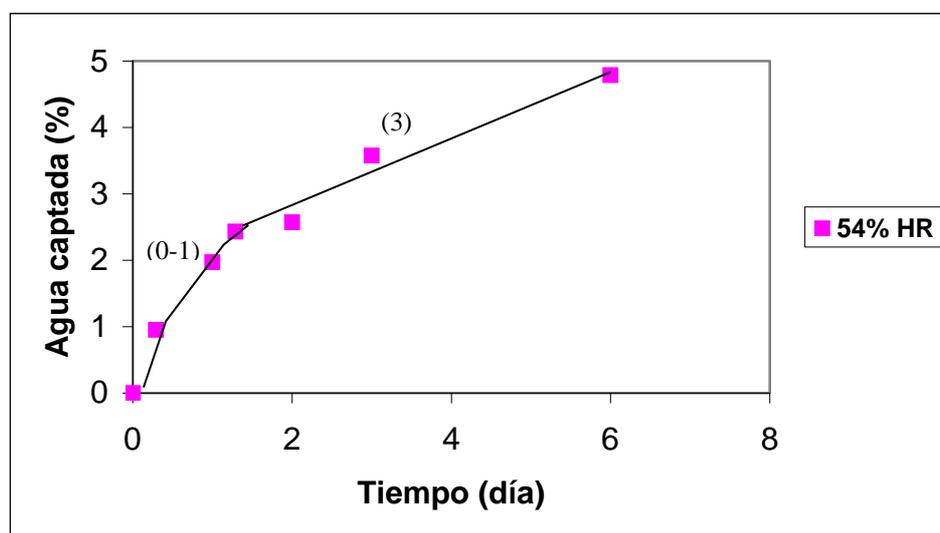


Figura 5.205. –Porcentaje de agua captada por el comprimido frente al tiempo, correspondiente al ensayo realizado con COMP-R a 40°C y HR del 54%. (0-1): captación en superficie. (3): captación limitada por la velocidad de difusión hacia el interior del comprimido.

HR (%)	Velocidad de captación de humedad (%)/día	Fracción de agua consumida * por CLAV
30	(2) 9,12 E-3	0,51
40	(2) 3,17 E-2	0,27
54	(3) 0,516	0,24
74	(3) 3,76	0,29

* La proporción entre el agua consumida por CLAV y el agua total captada, se calcula a partir de la pendiente de la recta de regresión entre ambas variables.

Tabla 5.71. –Velocidades de captación de agua y fracciones consumidas en la degradación del CLAV correspondientes a los ensayos realizados con COMP-R a 40°C. (2) y (3): Fases lineales de captación limitadas por la velocidad de difusión hacia el interior del comprimido.

En los estudios de estabilidad del CLAV se observa que los resultados obtenidos se ajustan a cinéticas únicas de aparente orden cero (Figuras 5.201 a 5.202), excepto los correspondientes a 75% de humedad relativa donde se manifiestan dos cinéticas consecutivas, como ocurría en los COMP-S (Figura 5.203). Los valores obtenidos para las constantes de degradación del clavulanato potásico (K_0^{CLAV}) se recogen en la Tabla 5.72.

HR (%)	Constante de degradación (% día ⁻¹)	t _{90%} (días)	Nº de puntos experimentales	Coficiente de determinación
30	(2) 0,468	21,37	9	0,977
40	(2) 0,938	10,66	9	0,996
54	(3) 13,17	0,76	7	0,994
74	(1) 38,28	0,26	6	0,981
	(3) 118,88	-----	3	0,974

Tabla 5.72. –Valores de constante de velocidad de degradación (orden cero) del CLAV obtenidas en los ensayos realizados con COMP-R a 40°C. (1): Fase de captación en superficie. (2) y (3): Fases de captación limitadas por la velocidad de difusión hacia el interior del comprimido.

Como en el resto de las situaciones estudiadas existe una correlación altamente significativa ($p < 0,001$) entre las velocidades de captación de humedad y las velocidades de degradación de principio activo.

Al estudiar la influencia que la temperatura presenta sobre la relación entre estas variables (regresión múltiple), se puede observar como se manifiesta un aumento significativo en la velocidad de degradación del CLAV al aumentar la temperatura (Tabla 5.73). Como en el caso de los COMP-S, la constante de velocidad de degradación a 40°C, resulta ser aproximadamente un 60% superior a la correspondiente a 25°C.

<p>- Modelo completo:</p> $Y = 1,2186 + 0,9005 X + 0,2475 Z + 0,0306 XZ$ <p>Regresión altamente significativa ($p < 0,001$)</p>											
<p>- Submodelos en función de la temperatura:</p> <table> <tbody> <tr> <td>Z = 0</td> <td>25°C</td> <td>$Y = 1,2186 + 0,9005 X$</td> </tr> <tr> <td>Z = 1</td> <td>40°C</td> <td>$Y = 1,4661 + 0,9311 X$</td> </tr> </tbody> </table>			Z = 0	25°C	$Y = 1,2186 + 0,9005 X$	Z = 1	40°C	$Y = 1,4661 + 0,9311 X$			
Z = 0	25°C	$Y = 1,2186 + 0,9005 X$									
Z = 1	40°C	$Y = 1,4661 + 0,9311 X$									
<p>- Probabilidades asociadas a las diferentes hipótesis:</p> <table> <tbody> <tr> <td>$\delta_2 = \delta_3 = 0$</td> <td>$p = 0,046$</td> <td>(S.)</td> </tr> <tr> <td>$\delta_3 = 0$</td> <td>$p = 0,635$</td> <td>(N.S.)</td> </tr> <tr> <td>$\delta_2 = 0$</td> <td>$p = 0,039$</td> <td>(S.)</td> </tr> </tbody> </table>			$\delta_2 = \delta_3 = 0$	$p = 0,046$	(S.)	$\delta_3 = 0$	$p = 0,635$	(N.S.)	$\delta_2 = 0$	$p = 0,039$	(S.)
$\delta_2 = \delta_3 = 0$	$p = 0,046$	(S.)									
$\delta_3 = 0$	$p = 0,635$	(N.S.)									
$\delta_2 = 0$	$p = 0,039$	(S.)									
<p>- Modelo final dependiente de la temperatura:</p> $Y = 1,2371 + 0,9126 X + 0,2141 Z \quad (r^2 = 0,994)$											

Tabla 5.73. –Resultados obtenidos en el análisis de regresión múltiple sobre el modelo planteado en la Tabla 5.19. Se estudia la influencia de la temperatura sobre la relación que existe entre la velocidad de captación de humedad por el COMP-R y la velocidad de degradación del CLAV.

Tal y como se indicó para los COMP-S, este comportamiento puede ser debido a la influencia que la temperatura tiene sobre el coeficiente de difusión y sobre propiedades como la capacidad máxima de absorción de los excipientes.

Si se comparan los resultados obtenidos para los COMP-S y COMP-R a 40°C (Tabla 5.74) no se observan diferencias significativas.

<p>- Modelo completo:</p> $Y = 1,4661 + 0,9311 X - 0,0164 Z - 0,0301 XZ$ <p>Regresión altamente significativa ($p < 0,001$)</p>	
<p>- Submodelos en función del recubrimiento:</p> <p>Z = 0 COMP-S $Y = 1,4661 + 0,9311 X$</p> <p>Z = 1 COMP-R $Y = 1,4497 + 0,9010 X$</p>	
<p>- Probabilidades asociadas a las diferentes hipótesis:</p> <p>$\delta_2 = \delta_3 = 0$ $p = 0,883$ (N.S.)</p> <p>$\delta_3 = 0$ $p = 0,650$ (N.S.)</p> <p>$\delta_2 = 0$ $p = 0,851$ (N.S.)</p>	
<p>- Modelo final independiente del recubrimiento:</p> $Y = 1,4576 + 0,9154 X \quad (r^2 = 0,995)$	

Tabla 5.74. –Resultados obtenidos en el análisis de regresión múltiple sobre el modelo planteado en la Tabla 5.19. Se estudia la influencia de la película de recubrimiento sobre la relación que existe a 40°C entre la velocidad de captación de humedad por el comprimido y la velocidad de degradación del CLAV.

5.8.2.4 –ANÁLISIS DE LA ESTABILIDAD DE LA AMOXICILINA TRIHIDRATO EN LOS COMPRIMIDOS DE CLAVUMOX CON RECUBRIMIENTO PELICULAR (COMP-R)

Como se ha comentado anteriormente, la estabilidad de la AMOXI se ve comprometida por la presencia de CLAV. Los resultados obtenidos indican que, en los COMP-R, la degradación de la AMOXI es más rápida que en los casos anteriores.

El estudio de los datos de estabilidad permite establecer cinéticas únicas de aparente orden cero (ejemplos en Figuras 5.206 y 5.207).

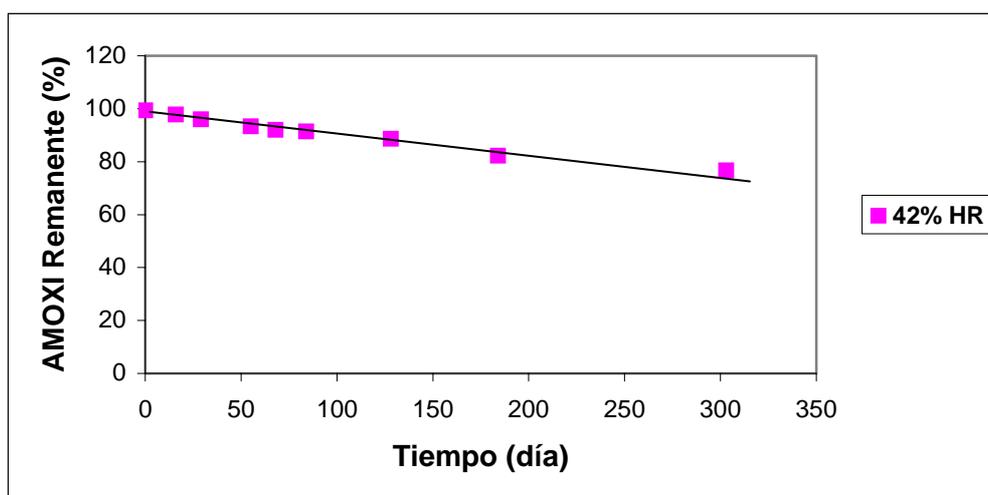


Figura 5.206. –Degradación de la amoxicilina trihidrato en los ensayos realizados con COMP-R a 25°C y HR del 42%.

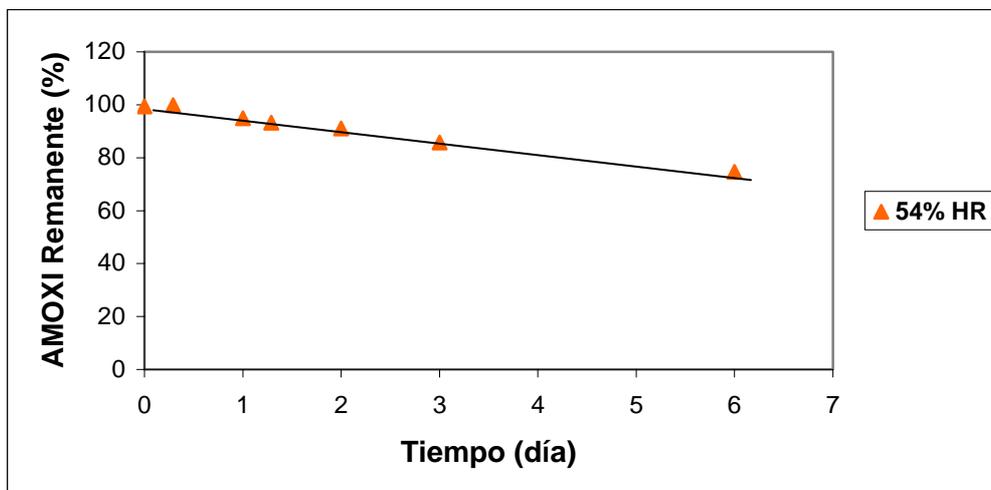


Figura 5.207. –Degradación de la amoxicilina trihidrato en los ensayos realizados con COMP-R a 40°C y HR del 54%.

En las Tablas 5.75 y 5.76 se recogen los valores de constante de velocidad de proceso (K_0^{AMOXI}), junto con los de $t_{90\%}$, el número de puntos experimentales utilizados y los coeficientes de determinación obtenidos para los ensayos realizados a 25 y 40°C, respectivamente.

HR (%)	Constante de degradación (% día ⁻¹)	$t_{90\%}$ (días)	Nº de puntos experimentales	Coficiente de determinación
31	2,87 E-2	348,43	9	0,911
42	7,55 E-2	132,45	9	0,977
56	1,07	9,35	6	0,988
75	10,03	0,997	4	0,980

Tabla 5.75. –Valores de constante de velocidad de degradación (orden cero) de la AMOXI obtenidos en los ensayos realizados con COMP-R a 25°C.

HR (%)	Constante de degradación (% día ⁻¹)	t _{90%} (días)	Nº de puntos experimentales	Coefficiente de determinación
30	0,137	72,99	9	0,896
40	0,258	38,76	9	0,983
54	4,24	2,36	7	0,989
74	30,96	0,323	9	0,991

Tabla 5.76. –Valores de constante de velocidad de degradación (orden cero) de la AMOXI obtenidos en los ensayos realizados con COMP-R a 40°C.

Al representar, en escala doble logarítmica, las K_0^{AMOXI} frente a las K_0^{CLAV} para las diferentes situaciones ensayadas, se manifiesta el comportamiento reflejado en la Figura 5.208. El valor de K_0^{CLAV} utilizado corresponde a la fase de duración más prolongada y, por tanto, con mayor peso en el comportamiento global del conjunto. La temperatura de almacenamiento no condiciona la relación existente entre ambas variables, tal y como se observa en los resultados del análisis de regresión múltiple recogido en la Tabla 5.77.

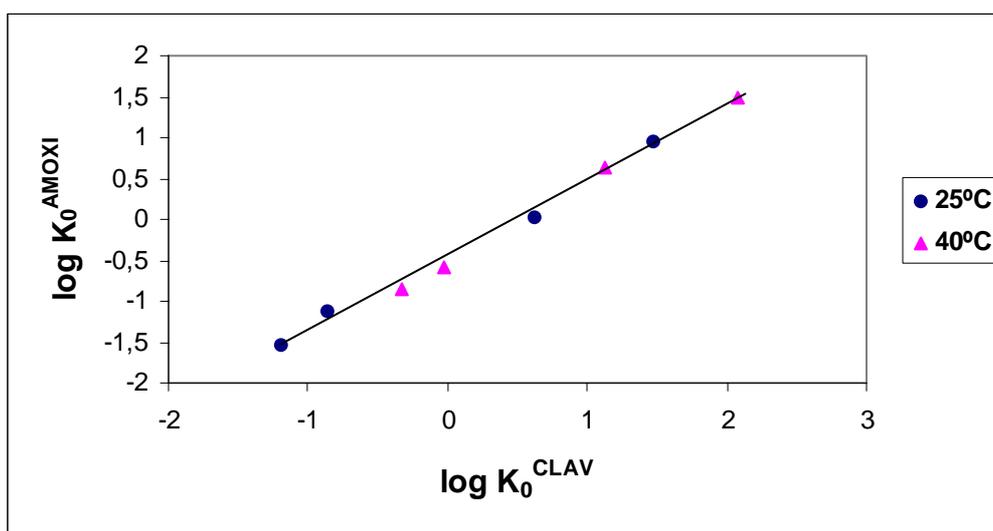


Figura 5.208. –Representación, en escala doble logarítmica, de los valores de constante de velocidad de degradación de la AMOXI frente a los del CLAV, obtenidos en los COMP-R.

<p>- Modelo completo:</p> $Y = -0,4286 + 0,9017 X - 0,1078 Z + 0,0894 XZ$ <p>Regresión altamente significativa ($p < 0,001$)</p>											
<p>- Submodelos en función de la temperatura:</p> <table> <tbody> <tr> <td>Z = 0</td> <td>25°C</td> <td>Y = -0,4286 + 0,9017 X</td> </tr> <tr> <td>Z = 1</td> <td>40°C</td> <td>Y = -0,5364 + 0,9911 X</td> </tr> </tbody> </table>			Z = 0	25°C	Y = -0,4286 + 0,9017 X	Z = 1	40°C	Y = -0,5364 + 0,9911 X			
Z = 0	25°C	Y = -0,4286 + 0,9017 X									
Z = 1	40°C	Y = -0,5364 + 0,9911 X									
<p>- Probabilidades asociadas a las diferentes hipótesis:</p> <table> <tbody> <tr> <td>$\delta_2 = \delta_3 = 0$</td> <td>p = 0,261</td> <td>(N.S.)</td> </tr> <tr> <td>$\delta_3 = 0$</td> <td>p = 0,192</td> <td>(N.S.)</td> </tr> <tr> <td>$\delta_2 = 0$</td> <td>p = 0,175</td> <td>(N.S.)</td> </tr> </tbody> </table>			$\delta_2 = \delta_3 = 0$	p = 0,261	(N.S.)	$\delta_3 = 0$	p = 0,192	(N.S.)	$\delta_2 = 0$	p = 0,175	(N.S.)
$\delta_2 = \delta_3 = 0$	p = 0,261	(N.S.)									
$\delta_3 = 0$	p = 0,192	(N.S.)									
$\delta_2 = 0$	p = 0,175	(N.S.)									
<p>- Modelo final independiente de la temperatura:</p> $Y = -0,4610 + 0,9301 X \quad (r^2 = 0,993)$											

Tabla 5.77. –Resultados obtenidos en el análisis de regresión múltiple sobre el modelo planteado en la Tabla 5.19. Se estudia la influencia de la temperatura en la relación que existe entre las velocidades de degradación de la AMOXI y del CLAV en los COMP-R.

Al estudiar la influencia del recubrimiento pelicular en la estabilidad de la AMOXI, se comprueba que la película favorece los procesos degradativos de este principio activo. Estos resultados se recogen en la Tabla 5.78 donde se comparan las relaciones $K_0^{\text{CLAV}} - K_0^{\text{AMOXI}}$ encontradas en los comprimidos sin y con recubrimiento (Figura 5.209). Para un mismo valor de K_0^{CLAV} , la K_0^{AMOXI} en los COMP-R es 2,25 veces superior a la que se manifiesta en los COMP-S. Como posible causa de este comportamiento se apunta un aumento en el pH del medio originado por alguno de los componentes del recubrimiento.

<p>- Modelo completo:</p> $Y = -0,8361 + 0,9984 X + 0,3751 Z - 0,0683 XZ$ <p>Regresión altamente significativa ($p < 0,001$)</p>
<p>- Submodelos en función del recubrimiento pelicular:</p> <p>Z = 0 COMP-S $Y = -0,8361 + 0,9984 X$</p> <p>Z = 1 COMP-R $Y = -0,4610 + 0,9301 X$</p>
<p>- Probabilidades asociadas a las diferentes hipótesis:</p> <p>$\delta_2 = \delta_3 = 0$ $p < 0,001$ (S.)</p> <p>$\delta_3 = 0$ $p = 0,183$ (N.S.)</p> <p>$\delta_2 = 0$ $p < 0,001$ (S.)</p>
<p>- Modelo final dependiente del recubrimiento pelicular:</p> $Y = -0,8249 + 0,9621 X + 0,3523 Z \quad (r^2 = 0,963)$

Tabla 5.78. –Resultados obtenidos en el análisis de regresión múltiple sobre el modelo planteado en la Tabla 5.19. Se estudia la influencia de la película de recubrimiento sobre la relación que existe entre las velocidades de degradación de la AMOXI y del CLAV.

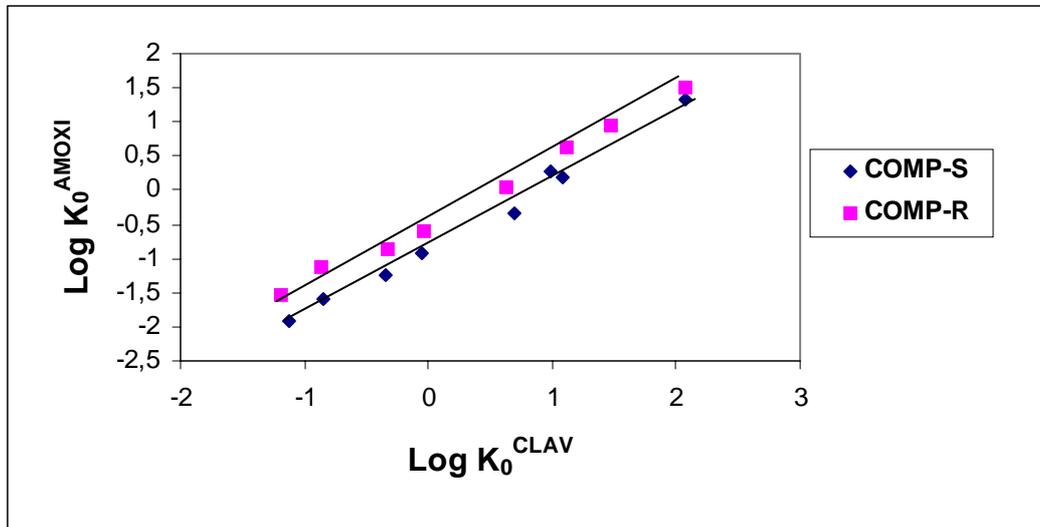


Figura 5.209. –Representación, en escala doble logarítmica, de los valores de constante de velocidad de degradación de la AMOXI frente a los del CLAV, correspondientes a los ensayos realizados con comprimidos sin y con recubrimiento.

CONCLUSIONES

6.- CONCLUSIONES

1.- La amoxicilina trihidrato no manifiesta degradación apreciable al cabo de un mes almacenada en condiciones drásticas de humedad relativa (>95%) y a temperaturas ambientales de 25° y 40°C.

2.- Cuando se trabaja a 25°C, humedades relativas iguales o inferiores al 30% permiten manipular el clavulanato potásico sin que se manifieste una degradación apreciable del producto al cabo de un mes. En cualquier caso, contenidos de humedad inferiores al 0,6% aseguran su estabilidad.

3.- Al trabajar con mezclas binarias de amoxicilina trihidrato y de clavulanato potásico se manifiestan, para ambos principios activos, cinéticas degradativas de aparente orden cero. En el caso del ácido clavulánico se encuentra una relación lineal, doble logarítmica, entre la velocidad de captación de humedad por parte del producto y la velocidad de degradación del principio activo. En la amoxicilina, la degradación se ve favorecida y condicionada por los procesos degradativos del clavulánico, existiendo una relación lineal doble logarítmica, entre las constantes de velocidad de degradación de ambos componentes. Esta relación, que resulta ser independiente de la temperatura de almacenamiento, es la siguiente:

$$\log K_0^{\text{AMOXI}} = 1,097 \cdot \log K_0^{\text{CLAV}} - 0,723 \quad (K_0: \% \cdot \text{día}^{-1})$$

4.- En la mezcla binaria clavulanato potásico y syloid AL-1 se observa el siguiente comportamiento respecto a la incorporación de agua:

- a) Se manifiesta una primera fase de rápida captación de humedad que no se correlaciona con el proceso degradativo del ácido clavulánico que resulta ser más lento. En este periodo una gran parte del agua incorporada al producto queda retenida por el excipiente perdiendo la capacidad de ser agua reactiva para producir la hidrólisis.
- b) En la segunda fase de lenta incorporación de humedad, la velocidad de captación parece condicionar la velocidad de degradación del ácido clavulánico estableciéndose una relación lineal doble logarítmica entre ambas variables que es independiente de la temperatura ensayada (25° y 40°C).

5.- En la mezcla terciaria amoxicilina trihidrato, clavulanato potásico y syloid AL-1 se manifiestan los mismos comportamientos descritos para la mezcla binaria clavulanato potásico-syloid. En las condiciones experimentales utilizadas en esta memoria (no limitación en la captación total de humedad), la adición de syloid AL-1 no modifica de forma significativa la velocidad de degradación del clavulanato potásico en ninguna de las mezclas estudiadas (binaria o terciaria), aunque si aumenta la capacidad del producto para incorporar agua en forma no reactiva. Esto último supondría un aumento en la estabilidad de este principio activo si el almacenamiento de estos materiales tiene lugar en espacios cerrados, en los que la posible incorporación de humedad estaría limitada al contenido inicial de vapor de agua (humedad ambiental).

6.- En las mezclas binaria y terciaria que incorporan como excipiente avicel PH-112, el comportamiento es muy similar al comentado para el syloid AL-1. En nuestras condiciones experimentales el avicel no modifica de forma significativa las velocidades de degradación del clavulanato potásico y de la amoxicilina trihidrato. No obstante, en estos productos la capacidad de retener humedad en forma no reactiva resulta ser inferior a la obtenida para las mezclas con syloid.

7.- En los ensayos realizados con comprimidos de clavulanato potásico y amoxicilina trihidrato sin película de recubrimiento se han establecido las siguientes conclusiones:

- a) Con el envejecimiento en las diferentes condiciones ensayadas se van modificando las dimensiones de los comprimidos,

fundamentalmente en el parámetro altura; debido a esta deformación se provoca finalmente la exfoliación horizontal del comprimido. De forma simultánea se produce una coloración amarillo-tostado que refleja el grado de degradación sufrida por el clavulánico. Por el contrario el almacenamiento no afecta a la velocidad de disolución de ninguno de los principios activos incorporados en la forma de dosificación.

- b) El proceso de incorporación de humedad puede responder a una primera fase de captación rápida en superficie, seguida por otra más lenta que se ve limitada por el proceso de difusión del agua hacia el interior. La velocidad de esta última dependerá de las deformaciones físicas sufridas por el sólido compacto que condicionan la porosidad del mismo.
- c) Se manifiesta una relación lineal en escala doble logarítmica entre la velocidad de captación de humedad por parte del comprimido y la velocidad de degradación del CLAV. Esta relación se ve influenciada por la temperatura de almacenamiento; para la misma velocidad de captación, la velocidad de degradación a 40°C es aproximadamente un 60% superior a la correspondiente a 25°C.
- d) La degradación de la amoxicilina esta condicionada por los procesos degradativos del clavulánico. La relación entre las velocidades de degradación de ambos principios activos en el comprimido no difiere significativamente del comportamiento manifestado en la mezcla binaria, siendo independiente de la temperatura.

8.- En los ensayos realizados con comprimidos de clavulanato potásico y amoxicilina trihidrato con recubrimiento pelicular se han establecido las siguientes conclusiones:

- a) La película de recubrimiento enmascara la posible degradación del clavulánico al mantenerse el color blanco inicial a lo largo del ensayo. La dimensión que se ve más afectada con el envejecimiento es la altura mínima, lo que provoca la pérdida de integridad de la película en los bordes del comprimido y en las fases de mayor deformación la separación de las bases en una sola pieza. Como en los comprimidos sin recubrimiento el almacenamiento no afecta a la velocidad de cesión de los principios activos.
- b) El recubrimiento pelicular no afecta ni al proceso de incorporación de humedad, ni a la degradación del clavulánico

que responden al mismo comportamiento descrito para los comprimidos sin recubrimiento.

- c) Por el contrario, el recubrimiento pelicular acelera el proceso degradativo de la amoxicilina trihidrato, apuntando como posible causa la alcalinización del medio que puede ser originada por algunos de los componentes del recubrimiento.

BIBLIOGRAFÍA

7. - BIBLIOGRAFÍA

Adam D. Pharmacokinetics of amoxicillin and clavulanic acid administered alone and in combination. *Antimicrob Agents Chemother* 1982; 22: 353-57.

Ahlneck C, Alderborn G. Moisture adsorption and tableting. II. The effect on tensile strength and air permeability of the relative humidity during storage of tablets of 3 crystalline materials. *Int J Pharm* 1989; 56: 143-50.

Ahlneck C, Alderborn G. Moisture adsorption and tableting. V. Effect on volume reduction properties and tablet strength for some crystalline materials. *Int J Pharm* 1989; 54: 131-41.

Ahlneck C, Alderborn G. Solid state stability of acetylsalicylic acid in binary mixtures with microcrystalline and microfine cellulose. *Acta Pharmaceutica Suecica* 1988; 25: 41-52.

Ahlneck C, Lundgren P. Methods for the evaluation of solid state stability and compatibility between drug and excipient. *Acta Pharmaceutica Suecica* 1985; 22(6): 305-14.

Ahlneck C, Zografi G. The molecular basis of moisture effects on the physical and chemical stability of drugs in the solid state. *Int J Pharm* 1990; 62: 87-95.

Alderborn G, Alhneck C. Moisture adsorption and tableting. III. Effect on tablet strength-post compaction storage time profiles. *Int J Pharm* 1991; 73: 249-58.

Arancibia A, Guttman J, Gonzalez G, Gonzalez C. Absorption and disposition kinetics of amoxicillin in normal human subjects. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1980; 17(2): 199-202.

Armstrong NA, Griffiths RV. The effects of moisture on the flow properties and compression of phenacetin, paracetamol and dextrose monohydrate. *Pharm Acta Helv* 1970; 45: 692-700.

Armstrong NA, Haines-Nutt RF. Elastic recovery and surface area changes in compacted powder systems. *J Pharm Pharmacol* 1972; 24: 135P-136P.

Armstrong NA, Patel AN, Jones TM. Relationship between porosity and water content of dicalcium phosphate tablets. *Int J Pharm* 1988; 48: 173-77.

Armstrong NA, Patel AN, Jones TM. The compressional properties of dextrose monohydrate and anhydrous dextrose of varying water contents. *Drug Dev Ind Pharm* 1986; 12: 1885-1901.

Asker AF, Harris CW. Influence of storage under tropical conditions on the stability and dissolution of ascorbic acid tablets. *Drug Dev Ind Pharm* 1990; 16: 165-74.

Bangudu AB, Pilpel N. Effects of composition, moisture and stearic acid on the plasto-elasticity and tableting of paracetamol-microcrystalline cellulose mixtures. *J Pharm Pharmacol* 1985; 37: 289-93.

Bergoglio RM: Asociación Terapéutica. In: *Antibióticos*. 5th ed. Editorial Médica Panamericana. 1993: 126-27.

Brogden RN, Carmine A, Heel RC, Morley PA, Speight TM, Avery GS. Amoxicillin/clavulanic acid: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetics and therapeutic use. *Drugs* 1981; 22(5): 337-62.

Brooks G, Hunt E. Oxidative decarboxylation of clavulanic acid and its 9-methyl ether. *J Chem Soc Perkin Trans* 1983; 1: 2513-18.

Brown AG, Howarth TT, Ponsford RJ. The chemistry of clavulanic acid: some reactions of esters under neutral, acidic and basic conditions. *Tetrahedron Letters* 1983; 24 (26): 2693-96.

Bryan WP. Thermodynamics of water-biopolymers interactions: irreversible sorption by two uniform sorbent phases. *Biopolymers* 1987; 26: 387-401.

Caporal-Gautier J, Nivet JM, Algranti P, Guilloteau M, Histe M, Lallier M et al. Guide de validation analytique. Rapport d'une commission SFSTP. I. Méthodologie. *STP Pharma Pratiques* 1992; 2(4) : 205-26.

Carstensen JT. Effect of moisture on the stability of solid dosage form. *Drug Dev Ind Pharm* 1988; 14: 1927-69.

Chan SY, Pilpel N. Absorption of moisture by sodium cromoglycate and lactose. *J Pharm Pharmacol* 1983; 35: 477-81.

Chilamkurti RN, Rhodes CT, Schwartz JB. Some studies on compression properties of tablet matrices using a computerized instrumented press. *Drug Dev Ind Pharm* 1982; 8: 63-86.

Chowman ZT, Yang IC, Amaro AA, Chi LH, Chow YP. Effect of moisture and crushing strength on tablet friability and in vitro dissolution. *J Pharm Sci* 1982; 71: 1371-75.

Coelho MC, Harnby N. Moisture bonding in powder. *Powder Technol* 1978; 20: 201-5.

Daniels R, Kerstiens B, Tishinger-Wagner H, Rupprecht H. The stability of drug absorbates on silica. *Drug Dev Ind Pharm* 1986; 12: 2127-56.

Davies BE. Pharmacokinetics of amoxicillin and clavulanic acid in haemodialysis patients following intravenous administration of Augmentin. *Br J Clin Pharmacol* 1988 ; 26: 385-90.

Dawoodbhai S, Rhodes CT. The effect of moisture on powder flow and on compaction and physical stability of tablets. *Drug Dev Ind Pharm* 1989; 15: 1577-1600.

Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. *Official Journal of the European Communities*. 28 November 2001.

Down GRB, McMullen JN. The effect of interparticulate friction and moisture on the crushing strength of sodium chloride compacts. *Powder Technol* 1985; 42: 169-74.

Eaves T, Jones TM. Effects of moisture on tensile strength of bulk solids. I. Sodium chloride and effect of particle size. *J Pharm Sci* 1972; 61: 256-61.

Eaves T, Jones TM. Effects of moisture on tensile strength of bulk solids. II. Fine particle size materials with varying inherent coherence. *J Pharm Sci* 1972; 61: 342-48.

Eaves T, Jones TM. Effects of surface tension on the tensile strength of beds of moist bulk solids. *Pharm Acta Helv* 1972; 47: 537-45.

El-Sabaawi M, Pei DCT. Moisture isotherms of hygroscopic porous solids. *Ind Eng Chem Fund* 1977; 16: 321-26.

Enézian GM. Direct compression of tablets using microcrystalline cellulose. *Pharm Acta Helv* 1972; 47: 321-63.

Finn MJ, Harris MA, Hunt E, Zomaya I. Studies on the Hydrolysis of Clavulanic Acid. *J Chem Soc Perkin Trans* 1984; 1.

Florey K, ed. *Analytical Profiles of Drug Substances*. Academic Press, New York and London; 1973 (7): 19-41.

Food and Drug Administration. Code of Federal Regulations. Título 21 n° 436.351.

Garr JSM, Rubinstein MH. The influence of moisture content on the consolidation and compaction properties of paracetamol. *Int J Pharm* 1992; 81: 187-92.

Gerald L, Mandell y William A, Petri J: Fármacos antimicrobianos: penicilinas, cefalosporinas y otros antibióticos β -lactámicos. En: Goodman & Gilman, eds. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. 9th ed. McGraw-Hill interamericana; 1996 (2): 1141-71.

Gouda HW, Moustafa MA, Al-Shora HI. Effect of storage on nitrofurantoin solid dosage forms. *Int J Pharm* 1984; 18: 213-15.

Hageman MJ. The role of moisture in protein stability. *Drug Dev Ind Pharm* 1988; 14: 2047-70.

Haginaka J, Yasuda H, Uno T, Nakagawa T. Alkaline Degradation of Clavulanic Acid and High Performance Liquid Chromatographic Determination by Post-Column Alkaline Degradation. *Chem Pharm Bull* 1983; 31 (12): 4436-47.

Haginaka J, Yasuda H, Uno T, Nakagawa T. Degradation of Clavulanic Acid in Aqueous Alkaline Solution: Isolation and Structural Investigation of Degradation Products. *Chem Pharm Bull* 1985; 33 (1): 218-24.

Haginaka J, Yasuda H, Uno T, Nakagawa T. Degradation of Clavulanic Acid in Aqueous Alkaline Solution. *Chem Pharm Bull* 1983; 31: 1812-13.

Heidemann DR, Jarosz PJ. Preformulation studies involving moisture uptake in solid dosage forms. *Pharm Res* 1991; 8: 292-97.

Hellman NN, Melvin EH. Surface area of starch and its role in water sorption. *J Am Chem Soc* 1950; 72: 5186-88.

Herman W. The effect of water vapour on the shear stress of briquettes. *Powder Technol* 1971; 5: 25-30.

Hiestand EN. Powders: Particle-Particle Interactions. *J Pharm Sci* 1966; 55: 1325-44.

Horhota ST, Burgio J, Lonski L, Rhodes CT. Effect of storage at specified temperature and humidity on properties of three directly compressible tablet formulations. *J Pharm Sci* 1976; 12: 1746-51.

Huisman-de Boer JJ. Amoxicillin pharmacokinetics in preterm infants with gestational ages of less than 32 weeks. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 39: 431-34.

Hunt E. Decarboxylation of clavulanic acid and its 9-methyl ether. *J Chem Res* 1981; (s) 3: 64.

ICH Harmonised Tripartite Guideline: Stability Testing Guidelines: Stability Testing of New Drug Substances and Products, ICH Q1A(R2) (CPMP/ICH/2736/99).

ICH Harmonised Tripartite Guideline: Validation of Analytical Procedures: Methodology, ICH Topic Q2B (CPMP/ICH/281/95).

Kawashima Y, Takeuchi H, Hino T, Niwa T, Lin TL, Sekigawa F et al. The effects of particle size, degree of hydroxipropoxyl substitution and moisture content of low-sustituted hydroxipropylcellulose on the compactibility of acetaminophen and the drug release rate of the resultant tablets. *STP Pharm Sci* 1993; 3: 170-77.

Khalil SAH, Ali LMM, Abdel-Khalek MM. Effects of ageing and relative humidity on drug release. *Pharmazie* 1974; 29: 36-37.

Khan F, Pilpel N. An investigation of moisture sorption in microcrystalline cellulose using sorptions isotherms and dielectric response. *Powder Technol* 1987; 50: 237-41.

Khan F, Pilpel N. The effect of particle size and moisture on the tensile strength of microcrystalline cellulose powder. *Powder Technol* 1986; 48: 145-50.

Khan F, Pilpel N, Ingham S. The effect of moisture on the density, compaction and tensile strength of microcrystalline cellulose. *Powder Technol* 1988; 54: 161-64.

Khan KA, Musikabhumma P, Warr JP. The effect of moisture content of microcrystalline cellulose on the compressional properties of some formulations. *Drug Dev Ind Pharm* 1981; 7: 525-38.

Kontny MJ, Grandolfi GP, Zografí G. Water vapor sorption of water soluble substances. Studies of crystalline solids below their critical relative humidity at room temperature. *Pharm Res* 1987; 4: 104-12.

Kontny MJ, Mulsky CA. Gelatin capsule brittleness as a function of relative humidity at room temperature. *Int J Pharm* 1989; 54: 79-85.

Larrey D. Hepatitis associated with amoxicillin-clavulanic acid combination report of 15 cases. *Gut* 1992; 33: 368-71.

Leitritz N, Krumme M, Schmidt PC. Force-time curves of a rotary tablet press. Interpretation of the compressibility of a modified starch containing various amounts of moisture. *J Pharm Pharmacol* 1996; 48: 456-62.

Lerk CF, Bolhuis GK. Interaction of lubricants and colloidal silica during mixing with excipients II: its effect on wettability and dissolution velocity. *Pharm Acta Helv* 1977; 52: 39-44.

Lerk CF, Bolhuis GK, de Boer AH. Effect of microcrystalline cellulose on liquid penetration in and disintegration of directly compressed tablets. *J Pharm Sci* 1979; 68: 205-11.

Lerk CF, Bolhuis GK, Smedema SS. Interaction of lubricants and colloidal silica during mixing with excipients I: its effect on tableting. *Pharm Acta Helv* 1977; 52: 33-39.

Levine H, Slade L. Thermomechanical properties of small carbohydrate water glasses and rubbers. *J Chem Soc Faraday Trans* 1988; 84: 2619-33.

Levine H, Slade L: Water as plasticizer: physicochemical aspects of low moisture polymeric systems. In: Franks F, ed. *Water Science Reviews*. Cambridge: Cambridge University Press; 1987: 79-185.

Li LC, Peck GE. The effect of moisture content on the compression properties of maltodextrins. *J Pharm Pharmacol* 1990; 42: 272-75.

Lide DR, ed. *Handbook of Chemistry and Physics*. 76th ed. 1996: 15-23, 15-24.

Lordi N, Shiromani P. Use of sorption isotherm to study the effect of moisture on the harness of aged compacts. *Drug Dev Ind Pharm* 1983; 9: 1399-1416.

Malamataris S, Goidas P, Dimitroiu A. Moisture sorption and tensile strength of some tableted direct compression excipients. *Int J Pharm* 1991; 68: 51-60.

Martin AN. *Principios de Físico-Química para Farmacia y Biología*. Madrid: Editorial Alhambra S.A.; 1967: 594-98.

Martínez-Pacheco R, Vila-Jato JL, Guitián-Rivera F, Varela J, Pérez-Marcos B. Ageing of prednisone/microcrystalline cellulose tablets, technological and biopharmaceutical implications. Presented at the 5th International Conference on Pharmaceutical Technology. *Libro de resúmenes* 1989; III: 284-93. París.

Moellering RC. Antimicrobial synergism. An elusive concept. *Journal of Infections Diseases* 1979; 140: 639-41.

Morita M, Nakai Y, Fukuoka E, Nakajima S. Physicochemical properties of crystalline lactose. II. Effect of crystallinity on mechanical and structural properties. *Chem Pharm Bull* 1984; 32: 4076-83.

Mosquera MJ, Concheiro A, Souto C, Gómez-Amoza JL, Martínez-Pacheco R. La humedad como factor condicionante de las propiedades de sólidos de interés farmacéutico. (I) Interacciones agua-sólido. *Industria Farmacéutica* 1999; 5: 72-8.

Mosquera MJ, Concheiro A, Souto C, Martínez-Pacheco R, Gómez-Amoza JL. La humedad como factor condicionante de las propiedades de sólidos de interés farmacéutico. (II) Repercusiones tecnológicas. *Industria Farmacéutica* 1999; 7: 63-71.

Mosquera MJ, Cuña M, Souto C, Concheiro A, Martínez-Pacheco R, Gómez-Amoza JL. Effects of hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) moisture content on hydrochlorotiazide release from HPMC-based tablets. *Int J Pharm* 1996; 135: 147-9.

Mosquera MJ, Gal S, Souto C, Concheiro A, Gómez-Amoza JL, Martínez-Pacheco R. Effects of storage humidity on the mechanical microstructural and drug-release properties of hydroxypropylcellulose based hydrophilic-matrix tablets. *Drug Dev Ind Pharm* 1997; 23: 403-6.

Nathwani D, Wood MJ. Penicillins. A current review of their clinical pharmacology in therapeutic use. *Drugs* 1993; 45(6): 866-94.

Nicolas-Chanoine MH. Inhibitor-resistant β -lactamases. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40: 1-3.

Nyquist H, Lundgren P. Studies on the physical properties of tablets and tablets excipients. VI. The application of accelerating test conditions to the study of water sorption and change in hardness. *Acta Pharm Suec* 1982; 19: 401-12.

Nyquist H, Nicklasson M, Lundgren P. Studies on physical properties of tablets excipients in water sorption and its effect on hardness and disintegration. *Acta Pharm Suec* 1981; 18: 305-14.

Obiorah BA, Shotton E. The effect of waxes, hydrolysed gelatin and moisture on the compression characteristics of paracetamol and phenacetin. *J Pharm Pharmacol* 1976; 28: 629-32.

Otsuka A, Wakimoto T, Takeda A. Moisture sorption and volume expansion of tablets. 4. Moisture sorption and volume expansion of amorphous lactose tablets. *Chem Pharm Bull* 1978; 26: 967-71.

Parfitt K, ed. Martindale. The complete drug reference. 32th ed. Pharmaceutical Press; 1999: 151-90.

Payne DJ. Comparative activities of clavulanic acid, sulbactam and tazobactam against clinically important β -lactamases. *Antimicrob. Agents Chemother* 1994; 38: 767-72.

Reading C, Farmer T, Cole M. The β -lactamase stability of amoxicillin with the β -lactamase inhibitor, clavulanic acid. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1983; 11: 27-32.

Real Farmacopea Española 2^a edición (Farmacopea Europea 4^a edición). Ministerio de Sanidad y Consumo 2002.

Rees JE, Hersey JA. The strength of compacts containing moisture. *Pharm Acta Helv* 1972; 45: 235-43.

Reier GE, Shangraw RF. Microcrystalline cellulose in tableting. *J Pharm Sci* 1966; 55: 510-14.

Riepma KA, Dekker BG, Jager RS, Elberse PA, Lerk CF. The effect of storage at ambient humidity on the BET-specific surface area of tablets compacted from different materials. *Int J Pharm* 1993; 90: R1-R4.

Riepma KA, Dekker BG, Lerk CF. The effect of moisture sorption on the strength and internal surface area of lactose tablets. *Int J Pharm* 1992; 87: 149-59.

Ritter A, Sucker HB. Studies of variables that affect tablet compaction. Part. 1. *Pharm Technol* 1980; 4: 56-65.

Rodriguez LA. Risk of acute liver injury associated with the combination of amoxicillin and clavulanic acid. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1327-32.

Roy C, Segura C, Tirado M, Fuster C, Foz A. Actividad del preparado BRL 25.000 (amoxicilina + ácido clavulánico) frente a enterobacteriáceas formadoras de betalactamasa. Estudios in vitro. *Medicina Clínica* 1982; 78: 189-95.

Sadeghnejad GR, York P, Stanley-Wood NG. Water interaction with pharmaceutical cellulose powders. *Drug Dev Ind Pharm* 1986; 12: 2171-92.

Salazar R, ed. *Gestión de la Calidad en el Desarrollo y Fabricación Industrial de Medicamentos*. 1st ed. 2001 (I).

Sangekar SA, Sarli M, Sheth PR. Effect of moisture on physical characteristics of tablets prepared from direct compression excipients. *J Pharm Sci* 1972; 61: 939-44.

Sebhatu T, Ahlneck C, Alderborn G. The effect of moisture content on the compression and bond-formation properties of amorphous lactose particles. *Int J Pharm* 1997; 146: 101-14.

Seth PL, Münzel K. Influence of moisture on compression of tablets. *Pharm Ind* 1959; 21: 9-12.

Sherrif M, Enever RP. Rheological and drug release properties of oil gels containing colloidal silicon dioxide. *J Pharm Sci* 1979; 68: 842-45.

Shotton E, Rees JE. The compaction properties of sodium chloride in the presence of moisture. *J Pharm Pharmacol* 1966; 18: 1608-78.

Sjövall J. Dose dependence in human absorption of aminopenicillins. *Infection* 1979; 7 (Suppl 5): S458-62.

Sjövall J, Alván G, Huitfeldt B. Intra and inter-individual variation in pharmacokinetics of intravenously infused amoxicillin and ampicillin to elderly volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1986; 21: 171-81.

Slade L, Levine H. Non-equilibrium behaviour of small carbohydrate-water systems. *Pure Appl Chem* 1988; 60: 1841-64.

Staniforth DH, Lillystone RJ, Jackson D. Effect of food on the bioavailability and tolerance of clavulanic acid/amoxicillin combination. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1982; 10: 131-39.

Stirling S, Elson SW. Studies on the biosynthesis of clavulanic acid. Chemical degradations of C¹⁴-labelled clavulanic acid. *J Antibiotic* 1979; 32 (11) : 1125-29.

Stricker BH. Cholestatic hepatitis due to antibacterial combination of amoxicillin and clavulanic acid (Augmentin). *Dig Dis Sci* 1989; 34: 1576-80.

Stubberud L, Arwidsson HG, Larsson A, Graffner C. Water solid interactions II. Effect of moisture sorption and glass transition temperature on compactibility of microcrystalline cellulose alone or in binary mixtures with polyvinyl pyrrolidone. *Int J Pharm* 1996; 134: 79-88.

Suryanarayanan R: X-Ray Powder Diffractometry. In: Brittain HG, ed. *Physical Characterization of Pharmaceutical Solids*. 1995: 187-221.

Tachibana A, Ohtani K, Komiya M, Naito S, Shimizu C, Yano K. Talampicillin hydrochloride: Comparison with amoxicillin and ampicillin in the antibacterial activity and pharmacokinetics. *The Japanese Journal of Antibiotics* 1978; 31(3): 166-76.

Taeschner W, Vozeh S: Pharmacokinetic Drug Data. In: *Clinical Pharmacokinetics Drug Data Handbook*. 3rd ed. Adis International Limited; 1998: 20.

The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP): Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98).

The Merck Index. 30th ed. Merck & Co., Inc.; 2001.

The United States Pharmacopeia 26 and National Formulary 21. The United States Pharmacopeia Convencion, Inc. Rockville MD; 2003.

Thiel PA, Madey TE. The interaction of water with solid surfaces. Fundamental aspects. *Surface Sci Rep* 1987; 7: 211-385.

Thomson JA. Risk factors for the development of amoxycillin-clavulanic acid associated jaundice. *Med J Aust* 1995; 162: 638-40.

Todd PA, Benfield P. Amoxicillin/clavulánico acid: an update of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs* 1990; 39: 264-307.

Udeala OK, Okore VC. Effect of storage conditions on the physical properties and in vitro dissolution of directly compressed tablets. *Drug Dev Ind Pharm* 1990; 16: 2339-44.

Uzunarslan K, Akbuga J. The effect of moisture on the physical characteristics of ranitidine hydrochloride tablets prepared by different binders and techniques. *Drug Dev Ind Pharm* 1991; 17: 1067-81.

Van Campen L, Amidon GL, Zografi G. Moisture sorption kinetics for water soluble substances. Part 1. Theoretical considerations of heat transport control. *J Pharm Sci* 1983; 72: 1381-88.

Van Campen L, Amidon GL, Zografi G. Moisture sorption kinetics for water soluble substances. Part 2. Experimental verification of heat transport control. *J Pharm Sci* 1983; 72: 1388-93.

Van Campen L, Amidon GL, Zografi G. Moisture sorption kinetics for water soluble substances. Part 3. Theoretical and experimental studies in air. *J Pharm Sci* 1983; 72: 1394-98.

Vila-Jato JL, Concheiro A, Seijo B. Effect of aging on the bioavailability of nitrofurantoin tablets containing Carbopol 934. *Drug Dev Ind Pharm* 1987; 13: 1315-27.

Wallace JW, Capozzi JT, Shangraw RF. Performance of pharmaceutical filler/binders as related to methods of powder characterization. *Pharmaceut Technol* 1983; 7(9): 94-104.

Watson ID. Clinical pharmacokinetics of enzyme inhibitors in antimicrobial chemotherapy. *Clinical Pharmacokinetic* 1988; 15: 133-64.

Witkowski G, Lode H, Hoffken G, Koeppe P. Pharmacokinetic studies of amoxicillin, potassium clavulanato and their combination. *European Journal of Clinical Microbiology* 1982; 1(4): 233-37.

York P. Analysis of moisture sorption hysteresis in hard gelatin capsules, maize starch, and maize starch: drug powder mixtures. *J Pharm Pharmacol* 1981; 33: 269-73.

York P. The shelf-life of some antibiotic preparations stored under tropical conditions. *Pharmazie* 1977; 32: 101-4.

Young JH, Nelson GL. Hysteresis between sorption and desorption isotherms of wheat. *Trans Am Soc Agri Eng* 1967; 10: 260-63.

Zhang J, Zografi G. The relationship between “BET”- and “Free Volume”-derived parameters for water vapor absorption into amorphous solids. *J Pharm Sci* 2000; 89 (8): 1063-72.

Zografi G, Carstensen JT, Kontny M, Attarchi F. The sorption of water vapour by starch and the application of the Young and Nelson equations. *J Pharm Pharmacol* 1983; 35: 455-58.

Zografi G, Kontny MJ. The interactions of water with cellulose-starch-derived pharmaceutical excipients. *Pharm Res* 1986; 3: 187-94.

Zografi G, Kontny MJ, Yang AYS, Brenner GS. Surface area and water vapor sorption of microcrystalline cellulose. *Int J Pharm* 1984; 18: 99-116.

APÉNDICE

8.- APÉNDICE

HR (%)	Tiempo (días)	Contenido en agua (%)	AMOXI remanente (%)
20	0	12,83 ± 0,03	100,5 ± 0,1
	4	12,86 ± 0,01	-----
	13	12,86 ± 0,07	100,9 ± 0,7
	18	12,85 ± 0,03	-----
	25	12,85 ± 0,00	-----
	33	12,83 ± 0,02	100,6 ± 1,1
31	0	12,80 ± 0,02	100,6 ± 0,2
	5	12,86 ± 0,02	-----
	13	12,89 ± 0,07	100,0 ± 2,0
	19	12,86 ± 0,02	-----
	27	12,85 ± 0,03	-----
	43	12,83 ± 0,04	100,0 ± 0,8
56	0	12,73 ± 0,04	99,9 ± 0,4
	3	12,93 ± 0,04	-----
	13	13,08 ± 0,06	99,6 ± 0,9
	25	12,96 ± 0,02	-----
	30	13,03 ± 0,11	101,0 ± 0,9
75	0	12,99 ± 0,05	100,1 ± 0,4
	3	13,05 ± 0,13	-----
	9	13,03 ± 0,18	100,2 ± 0,6
	13	13,05 ± 0,19	-----
	20	13,07 ± 0,08	101,0 ± 0,2
	26	13,09 ± 0,07	-----
	30	13,03 ± 0,11	99,8 ± 1,1
93	0	12,97 ± 0,1	99,8 ± 0,7
	5	13,08 ± 0,16	-----
	8	13,03 ± 0,14	100,1 ± 0,8
	12	13,08 ± 0,15	-----
	20	13,05 ± 0,07	101,2 ± 0,9
	36	13,05 ± 0,06	99,4 ± 1,3

Tabla A-1: Datos obtenidos en los estudios realizados con amoxicilina trihidrato a 25°C.

HR (%)	Tiempo (días)	Contenido en agua (%)	AMOXI remanente (%)
17	0	12,84 ± 0,01	100,5 ± 0,1
	12	12,93 ± 0,02	-----
	15	12,92 ± 0,02	101,5 ± 0,7
	20	12,86 ± 0,08	-----
	27	12,88 ± 0,01	-----
	36	12,86 ± 0,02	100,6 ± 1,1
30	0	12,81 ± 0,02	100,6 ± 0,2
	9	12,90 ± 0,08	-----
	19	12,88 ± 0,04	100,0 ± 2,0
	22	12,83 ± 0,02	-----
	34	12,86 ± 0,01	-----
	42	12,83 ± 0,04	100,0 ± 0,8
54	0	12,77 ± 0,02	99,9 ± 0,1
	7	12,86 ± 0,02	-----
	11	12,95 ± 0,04	-----
	14	12,89 ± 0,01	99,4 ± 0,9
	20	12,88 ± 0,02	-----
	30	12,81 ± 0,04	99,8 ± 2,1
74	0	12,77 ± 0,02	99,9 ± 0,1
	7	12,90 ± 0,03	-----
	14	12,93 ± 0,01	99,9 ± 2,0
	19	12,94 ± 0,05	-----
	27	12,95 ± 0,12	-----
	33	12,90 ± 0,02	100,2 ± 2,7
92	0	12,77 ± 0,02	99,9 ± 0,1
	4	12,88 ± 0,08	-----
	7	12,97 ± 0,07	-----
	14	13,00 ± 0,12	100,4 ± 1,2
	21	13,02 ± 0,02	-----
	30	12,93 ± 0,04	99,5 ± 0,7

Tabla A-2: Datos obtenidos en los estudios realizados con amoxicilina trihidrato a 40°C.

HR (%)	Tiempo (días)	Contenido en agua (%)	CLAV remanente (%)	Aspecto
20	0	0,44 ± 0,01	99,8 ± 0,6	Blanco- cremoso
	3	0,46 ± 0,01	99,7 ± 0,8	Blanco- cremoso
	9	0,57 ± 0,01	-----	-----
	13	0,54 ± 0,01	99,4 ± 0,8	Blanco- cremoso
	16	0,65 ± 0,01	-----	-----
	27	0,64 ± 0,03	99,0 ± 0,3	Blanco- cremoso
31	0	0,39 ± 0,01	99,8 ± 1,3	Blanco- cremoso
	5	0,47 ± 0,01	-----	-----
	7	0,50 ± 0,01	-----	-----
	15	0,57 ± 0,02	100,0 ± 4,8	Blanco- cremoso
	19	0,64 ± 0,01	-----	-----
	29	0,63 ± 0,03	100,2 ± 5,0	Blanco- cremoso
42	0	0,43 ± 0,01	100,4 ± 1,2	Blanco- cremoso
	1	0,55 ± 0,03	-----	-----
	4,6	0,69 ± 0,03	-----	-----
	6	0,79 ± 0,02	-----	-----
	8	0,84 ± 0,04	97,3 ± 5,1	Amarillo
	12	1,04 ± 0,01	-----	-----
	15	1,29 ± 0,03	95,3 ± 3,3	Tostado
	30	2,28 ± 0,07	-----	-----
	50	3,27 ± 0,15	90,0 ± 6,2	Marrón claro
75	0	0,41 ± 0,01	99,7 ± 1,2	Blanco- cremoso
	0,25	2,28 ± 0,29	86,0 ± 2,4	Marrón
	1	8,47 ± 0,47	65,1 ± 3,5	Marrón
	2	13,58 ± 0,66	47,6 ± 2,8	Marrón oscuro
	3	19,40 ± 0,66	11,5 ± 3,1	Marrón oscuro

Tabla A-3: Datos obtenidos en los estudios realizados con clavulanato potásico a 25°C.

HR (%)	Tiempo (días)	Contenido en agua (%)	CLAV remanente (%)	Aspecto
17	0	0,39 ± 0,01	101,2 ± 1,3	Blanco- cremoso
	1	0,44 ± 0,02	-----	-----
	5	0,59 ± 0,03	100,1 ± 2,3	Blanco- cremoso
	10	0,67 ± 0,04	-----	-----
	14	0,87 ± 0,02	96,8 ± 3,8	Amarillo claro
	22	1,16 ± 0,02	-----	-----
	30	1,31 ± 0,01	92,7 ± 5,8	Tostado
	37	1,67 ± 0,05	-----	-----
	43	1,83 ± 0,06	-----	-----
	50	2,27 ± 0,02	84,3 ± 6,2	Marrón

Tabla A-4: Datos obtenidos en los estudios realizados con clavulanato potásico a 40°C.

HR (%)	Tiempo (días)	Contenido en agua (%)	CLAV remanente (%)	AMOXI remanente (%)
31	0	10,38 ± 0,24	99,5 ± 2,1	101,1 ± 0,1
	30	10,48 ± 0,10	98,5 ± 2,0	100,5 ± 0,6
	63	10,59 ± 0,18	97,3 ± 0,4	100,3 ± 0,0
	118	10,73 ± 0,04	95,6 ± 3,9	99,6 ± 0,4
	187	10,87 ± 0,17	93,7 ± 0,3	100,6 ± 0,3
	251	11,07 ± 0,15	91,2 ± 1,9	100,9 ± 0,1
	317	11,15 ± 0,16	88,7 ± 2,5	99,5 ± 0,7
	363	11,35 ± 0,06	87,1 ± 3,5	99,7 ± 1,6
42	0	10,36 ± 0,24	100,5 ± 1,3	101,3 ± 0,3
	30	10,57 ± 0,06	94,4 ± 1,3	98,7 ± 1,4
	60	-----	85,9 ± 1,2	97,9 ± 1,1
	90	11,01 ± 0,19	81,5 ± 0,7	97,4 ± 0,1
	150	11,58 ± 0,05	71,2 ± 1,8	96,6 ± 2,2
	225	12,21 ± 0,00	60,2 ± 0,5	94,8 ± 0,2
	294	12,79 ± 0,14	46,5 ± 1,5	93,0 ± 1,5
56	0	10,36 ± 0,24	99,4 ± 0,1	101,5 ± 0,9
	0,7	10,49 ± 0,05	94,2 ± 0,7	99,4 ± 0,0
	1	10,51 ± 0,02	92,4 ± 1,3	99,1 ± 0,4
	2	10,72 ± 0,04	86,3 ± 3,3	98,3 ± 0,8
	4	11,20 ± 0,01	59,3 ± 1,0	94,0 ± 0,0
	7	11,74 ± 0,14	36,5 ± 1,3	87,9 ± 0,4
	9	12,10 ± 0,10	22,8 ± 0,4	84,6 ± 0,2
	10,8	12,37 ± 0,22	12,8 ± 0,1	82,8 ± 1,3

Tabla A-5: Datos obtenidos en los estudios realizados con clavumox a 25°C (media ± DE).

HR (%)	Tiempo (horas)	Contenido en agua (%)	CLAV remanente (%)	AMOXI remanente (%)
75	0	10,79 ± 0,08	93,0 ± 0,1	101,8 ± 0,5
	4	14,06 ± 0,11	74,9 ± 0,3	98,9 ± 0,4
	8	16,98 ± 0,57	62,2 ± 3,7	93,8 ± 1,8
	11	18,24 ± 0,27	44,6 ± 1,2	90,0 ± 2,2
	14	18,17 ± 0,17	37,5 ± 0,0	87,8 ± 2,0
	18	18,10 ± 0,14	28,6 ± 2,1	84,6 ± 3,6
	22	-----	25,7 ± 0,3	83,8 ± 1,3
	24	18,06 ± 0,30	25,5 ± 0,3	83,0 ± 1,0
	26	-----	23,6 ± 0,8	82,9 ± 1,2
	29	18,18 ± 0,10	20,8 ± 1,2	82,1 ± 1,7

Tabla A-6: Datos obtenidos en el estudio realizado con clavumox a 25°C (media ± DE).

HR (%)	Tiempo (días)	Contenido en agua (%)	CLAV remanente (%)	AMOXI remanente (%)
30	0	10,48 ± 0,24	99,2 ± 0,8	100,0 ± 0,1
	6	10,65 ± 0,07	95,2 ± 0,2	99,4 ± 0,1
	13	10,88 ± 0,02	88,9 ± 0,1	98,9 ± 0,2
	21	11,10 ± 0,15	86,7 ± 0,2	97,7 ± 0,1
	27	11,21 ± 0,11	82,5 ± 0,1	97,4 ± 0,2
	33	11,38 ± 0,12	75,1 ± 0,1	96,7 ± 0,3
	42	11,66 ± 0,38	71,3 ± 0,2	96,3 ± 0,1
40	0	10,52 ± 0,24	99,9 ± 0,3	100,3 ± 1,2
	3	10,65 ± 0,05	95,0 ± 0,5	99,7 ± 0,3
	10	10,81 ± 0,16	89,1 ± 0,7	98,5 ± 0,5
	17	11,15 ± 0,12	82,4 ± 0,1	97,4 ± 0,1
	23	11,40 ± 0,11	77,6 ± 0,2	96,3 ± 0,6
	32	11,72 ± 0,05	71,1 ± 0,3	94,7 ± 1,1
	38	12,02 ± 0,26	67,5 ± 0,2	94,3 ± 0,3
54	0	10,48 ± 0,24	98,7 ± 0,1	100,7 ± 0,2
	1	11,11 ± 0,12	66,8 ± 0,3	93,1 ± 0,3
	2	11,77 ± 0,03	35,1 ± 0,5	88,2 ± 0,1
	3	12,33 ± 0,02	25,0 ± 1,1	81,5 ± 0,5
	4	12,42 ± 0,05	21,8 ± 0,6	77,9 ± 1,2
	9	12,67 ± 0,04	12,8 ± 1,2	75,6 ± 0,7
	10	12,73 ± 0,12	10,9 ± 0,8	75,0 ± 0,3

Tabla A-7: Datos obtenidos en los estudios realizados con clavumox a 40°C (media ± DE).

HR (%)	Tiempo (horas)	Contenido en agua (%)	CLAV remanente (%)	AMOXI remanente (%)
74	0	10,48 ± 0,24	97,9 ± 0,1	102,0 ± 0,2
	1	11,75 ± 0,09	85,5 ± 0,2	97,6 ± 0,3
	1,5	12,72 ± 0,17	82,8 ± 1,3	95,7 ± 0,1
	2	13,23 ± 0,37	76,3 ± 0,7	94,2 ± 0,0
	2,5	14,04 ± 0,12	73,3 ± 0,1	92,3 ± 0,8
	3	14,51 ± 0,15	67,0 ± 0,0	90,1 ± 0,7
	3,5	14,80 ± 0,21	58,7 ± 0,2	88,3 ± 0,2
	5	14,79 ± 0,13	50,1 ± 0,1	87,3 ± 0,3

Tabla A-8: Datos obtenidos en el estudio realizado con clavumox a 40°C (media ± DE).

HR (%)	Tiempo (días)	Agua consumida expresada en % sobre peso inicial de muestra (*)		Agua captada expresada en % sobre peso inicial de muestra
		CLAV	AMOXI	
31	30	0,015	-----	0,105
	63	0,034	-----	0,244
	118	0,060	-----	0,410
	187	0,089	-----	0,579
	251	0,128	-----	0,818
	317	0,166	-----	0,936
	363	0,191	-----	1,161
42	30	0,093	0,087	0,390
	90	0,292	0,131	1,122
	150	0,451	0,157	1,828
	225	0,620	0,218	2,687
	294	0,830	0,278	3,538
56	0,7	0,080	0,070	0,280
	1	0,108	0,080	0,338
	2	0,201	0,107	0,669
	4	0,616	0,251	1,707
	7	0,967	0,456	2,802
	9	1,177	0,566	3,483
	10,8	1,331	0,626	3,967

*Se consideran procesos hidrolíticos en proporciones equimoleculares

Tabla A-9: Valores de agua consumida y captada por el producto calculados para los estudios realizados con clavumox a 25°C.

HR (%)	Tiempo (horas)	Agua consumida expresada en % sobre peso inicial de muestra (*)		Agua captada expresada en % sobre peso inicial de muestra
		CLAV	AMOXI	
75	4	0,278	0,097	3,645
	8	0,473	0,268	6,931
	11	0,744	0,395	8,589
	14	0,853	0,469	8,702
	18	0,989	0,576	8,876
	24	1,037	0,630	8,937
	29	1,109	0,660	9,160

*Se consideran procesos hidrolíticos en proporciones equimoleculares

Tabla A-10: Valores de agua consumida y captada por el producto calculados para los estudios realizados con clavumox a 25°C.

HR (%)	Tiempo (días)	Agua consumida expresada en % sobre peso inicial de muestra (*)		Agua captada expresada en % sobre peso inicial de muestra
		CLAV	AMOXI	
30	6	0,061	0,020	0,252
	13	0,158	0,037	0,595
	21	0,192	0,077	0,889
	27	0,257	0,087	1,074
	33	0,370	0,111	1,381
	42	0,429	0,124	1,733
40	3	0,075	0,020	0,225
	10	0,166	0,060	0,516
	17	0,269	0,097	0,996
	23	0,343	0,134	1,357
	32	0,442	0,188	1,830
	45	0,498	0,201	2,199
54	1	0,490	0,255	1,375
	2	0,977	0,419	2,686
	3	1,132	0,643	3,626
	4	1,182	0,764	3,886
	9	1,320	0,841	4,351
	10	1,349	0,861	4,460

*Se consideran procesos hidrolíticos en proporciones equimoleculares

Tabla A-11: Valores de agua consumida y captada por el producto calculados para los estudios realizados con clavumox a 40°C.

HR (%)	Tiempo (horas)	Agua consumida expresada en % sobre peso inicial de muestra (*)		Agua captada expresada en % sobre peso inicial de muestra
		CLAV	AMOXI	
74	1	0,191	0,177	1,638
	1,5	0,232	0,241	2,713
	2	0,332	0,291	3,373
	2,5	0,378	0,355	4,293
	3	0,475	0,429	4,934
	3,5	0,602	0,489	5,411
	5	0,735	0,554	5,598

*Se consideran procesos hidrolíticos en proporciones equimoleculares

Tabla A-12: Valores de agua consumida y captada por el producto calculados para los estudios realizados con clavumox a 40°C.

HR (%)	Tiempo (días)	Contenido en agua (%)	CLAV remanente (%)
31	0	2,59 ± 0,20	98,8 ± 0,2
	30	3,84 ± 0,11	97,1 ± 0,4
	63	4,30 ± 0,15	93,7 ± 0,1
	118	4,36 ± 0,14	92,5 ± 0,3
	187	4,47 ± 0,07	88,7 ± 0,2
	251	4,57 ± 0,13	86,0 ± 0,1
	317	4,66 ± 0,14	82,9 ± 0,6
42	0	2,59 ± 0,20	97,6 ± 0,2
	30	4,73 ± 0,05	92,7 ± 1,1
	60	5,42 ± 0,07	84,7 ± 1,0
	90	5,48 ± 0,17	79,1 ± 0,3
	130	5,53 ± 0,02	72,7 ± 1,2
	200	5,69 ± 0,01	61,8 ± 0,6
	263	5,70 ± 0,10	47,6 ± 0,5
56	0	1,96 ± 0,21	99,1 ± 0,7
	0,7	9,34 ± 0,10	95,2 ± 0,1
	1	9,55 ± 0,01	92,1 ± 0,3
	2	9,76 ± 0,03	87,9 ± 0,7
	3	9,81 ± 0,01	80,2 ± 0,1
	4	9,89 ± 0,12	79,3 ± 0,2
	7	9,94 ± 0,24	62,5 ± 0,3

Tabla A-13: Datos obtenidos en los estudios realizados con la mezcla CLAV-SYL a 25°C (media ± DE).

HR (%)	Tiempo (horas)	Contenido en agua (%)	CLAV remanente (%)
75	0	3,05 ± 0,02	99,3 ± 0,3
	1	7,50 ± 0,11	95,9 ± 0,2
	2	11,25 ± 0,27	92,4 ± 1,1
	3	13,25 ± 0,30	88,0 ± 1,3
	4	14,95 ± 0,10	84,1 ± 2,1
	5	16,04 ± 0,11	81,7 ± 1,5
	6	16,89 ± 0,12	77,1 ± 1,1
	7	16,95 ± 0,20	59,2 ± 1,0
	8	17,01 ± 0,11	38,7 ± 0,7

Tabla A-14: Datos obtenidos en los estudios realizados con la mezcla CLAV-SYL a 25°C (media ± DE).

HR (%)	Tiempo (días)	Contenido en agua (%)	CLAV remanente (%)
30	0	2,59 ± 0,20	97,1 ± 0,1
	3	4,36 ± 0,12	93,9 ± 0,2
	10	4,46 ± 0,01	89,8 ± 0,4
	17	4,48 ± 0,11	86,7 ± 0,3
	23	4,53 ± 0,16	83,8 ± 0,1
	32	4,57 ± 0,11	81,0 ± 0,1
	38	4,61 ± 0,03	77,8 ± 0,2
	45	4,66 ± 0,04	75,1 ± 0,4
	40	0	2,75 ± 0,13
6		4,68 ± 0,07	93,1 ± 0,7
13		4,84 ± 0,05	85,7 ± 0,5
21		5,06 ± 0,13	78,9 ± 0,2
27		5,12 ± 0,12	70,1 ± 0,6
33		5,19 ± 0,10	62,6 ± 0,4
42		5,35 ± 0,11	50,3 ± 0,3
54	0	2,75 ± 0,13	99,0 ± 0,5
	1	7,38 ± 0,11	83,3 ± 0,2
	2	7,43 ± 0,13	65,7 ± 0,6
	3	7,47 ± 0,09	56,6 ± 0,4
	4	7,50 ± 0,02	40,7 ± 0,2
	5	7,53 ± 0,14	27,3 ± 0,2

Tabla A-15: Datos obtenidos en los estudios realizados con la mezcla CLAV-SYL a 40°C (media ± DE).

HR (%)	Tiempo (horas)	Contenido en agua (%)	CLAV remanente (%)
74	0	2,64 ± 0,03	89,8 ± 0,1
	0,25	7,86 ± 0,02	83,2 ± 0,3
	0,5	9,76 ± 0,07	78,3 ± 0,9
	0,75	10,96 ± 0,10	72,4 ± 0,3
	1	12,20 ± 0,20	65,3 ± 1,1
	1,25	12,43 ± 0,13	50,4 ± 1,2
	1,5	12,68 ± 0,09	34,4 ± 0,1
	2	13,04 ± 0,05	1,3 ± 0,8

Tabla A-16: Datos obtenidos en los estudios realizados con la mezcla CLAV-SYL a 40°C (media ± DE).

HR (%)	Tiempo (días)	Agua consumida expresada en % sobre peso inicial de muestra (*)	Agua captada expresada en % sobre peso inicial de muestra
31	30	0,066	1,316
	63	0,198	1,908
	118	0,244	2,014
	187	0,391	2,271
	251	0,496	2,476
	317	0,616	2,686
42	30	0,190	2,330
	60	0,500	3,330
	90	0,717	3,607
	130	0,965	3,905
	200	1,388	4,487
	263	1,938	5,048
56	0,7	0,151	7,531
	1	0,271	7,861
	2	0,434	8,234
	3	0,733	8,582
	4	0,767	8,697
	7	1,419	9,399

*Se considera el proceso hidrolítico en proporciones equimoleculares

Tabla A-17: Valores de agua consumida y captada por el producto calculados para los estudios realizados con la mezcla CLAV-SYL a 25°C.

HR (%)	Tiempo (horas)	Agua consumida expresada en % sobre peso inicial de muestra (*)	Agua captada expresada en % sobre peso inicial de muestra
75	1	0,132	4,582
	2	0,267	8,467
	3	0,438	10,638
	4	0,589	12,489
	5	0,682	13,672
	6	0,860	14,700
	7	1,554	15,454
	8	2,349	16,309
*Se considera el proceso hidrolítico en proporciones equimoleculares			

Tabla A-18: Valores de agua consumida y captada por el producto calculados para los estudios realizados con la mezcla CLAV-SYL a 25°C.

HR (%)	Tiempo (días)	Agua consumida expresada en % sobre peso inicial de muestra (*)	Agua captada expresada en % sobre peso inicial de muestra
30	3	0,236	2,006
	10	0,395	2,265
	17	0,515	2,405
	23	0,628	2,567
	32	0,736	2,716
	38	0,860	2,880
	45	0,965	3,035
40	6	0,329	2,259
	13	0,616	2,706
	21	0,880	3,190
	27	1,221	3,591
	33	1,512	3,952
	42	1,988	4,588
54	1	0,609	5,239
	2	1,291	5,971
	3	1,643	6,364
	4	2,260	7,010
	5	2,779	7,559
*Se considera el proceso hidrolítico en proporciones equimoleculares			

Tabla A-19: Valores de agua consumida y captada por el producto calculados para los estudios realizados con la mezcla CLAV-SYL a 40°C.

HR (%)	Tiempo (horas)	Agua consumida expresada en % sobre peso inicial de muestra (*)	Agua captada expresada en % sobre peso inicial de muestra
74	0,25	0,256	4,476
	0,5	0,446	7,566
	0,75	0,674	8,994
	1	0,950	10,510
	1,25	1,527	11,317
	1,5	2,147	12,187
	2	3,430	13,830

*Se considera el proceso hidrolítico en proporciones equimoleculares

Tabla A-20: Valores de agua consumida y captada por el producto calculados para los estudios realizados con la mezcla CLAV-SYL a 40°C.

HR (%)	Tiempo (días)	Contenido en agua (%)	CLAV remanente (%)	AMOXI remanente (%)
31	0	9,29 ± 0,11	100,4 ± 1,0	101,2 ± 0,1
	30	9,95 ± 0,13	98,3 ± 1,2	100,2 ± 0,2
	64	10,27 ± 0,20	97,4 ± 0,2	99,9 ± 0,1
	119	10,36 ± 0,10	95,8 ± 2,1	99,4 ± 0,3
	188	10,39 ± 0,07	92,6 ± 0,5	99,2 ± 0,2
	251	10,42 ± 0,05	90,8 ± 0,9	101,2 ± 0,1
	307	10,43 ± 0,09	87,9 ± 1,3	100,6 ± 0,5
	352	10,46 ± 0,03	86,3 ± 3,2	100,1 ± 0,6
42	0	9,29 ± 0,13	100,1 ± 1,0	100,1 ± 0,1
	30	10,31 ± 0,03	95,2 ± 0,3	96,1 ± 1,4
	93	10,84 ± 0,04	81,4 ± 1,1	93,4 ± 1,0
	136	10,97 ± 0,18	73,2 ± 0,3	91,8 ± 0,3
	206	11,04 ± 0,11	58,6 ± 0,8	87,3 ± 1,2
	270	11,17 ± 0,02	47,8 ± 0,1	84,7 ± 0,5
	325	11,21 ± 0,04	40,2 ± 0,5	79,8 ± 0,6
56	0	9,01 ± 0,09	99,8 ± 0,2	99,3 ± 0,3
	1	11,01 ± 0,07	95,7 ± 0,4	99,3 ± 0,1
	3	11,35 ± 0,12	90,3 ± 1,1	98,2 ± 0,7
	7	11,45 ± 0,06	88,5 ± 2,4	96,7 ± 0,5
	14,1	11,66 ± 0,03	70,2 ± 0,9	94,3 ± 0,1
	17,1	11,69 ± 0,08	55,4 ± 0,3	92,0 ± 0,2
	21,1	11,72 ± 0,12	47,0 ± 0,2	88,9 ± 0,7

Tabla A-21: Datos obtenidos en los estudios realizados con CLX-SYL a 25°C (media ± DE).

HR (%)	Tiempo (horas)	Contenido en agua (%)	CLAV remanente (%)	AMOXI remanente (%)
75	0	10,30 ± 0,10	97,8 ± 0,2	100,0 ± 0,3
	3	12,88 ± 0,09	88,0 ± 0,2	100,7 ± 0,2
	5	13,65 ± 0,31	81,7 ± 1,5	99,0 ± 0,8
	8	14,26 ± 0,17	61,9 ± 2,1	98,1 ± 1,2
	12	14,51 ± 0,20	47,3 ± 0,2	94,4 ± 0,9
	16	14,82 ± 0,11	38,8 ± 1,1	93,3 ± 1,1
	18	14,80 ± 0,09	33,8 ± 0,5	92,9 ± 0,5
	22	15,03 ± 0,23	10,8 ± 0,4	89,4 ± 0,9
	25	15,16 ± 0,11	8,7 ± 0,8	87,2 ± 0,7

Tabla A-22: Datos obtenidos en el estudio realizado con CLX-SYL a 25°C (media ± DE).

HR (%)	Tiempo (días)	Contenido en agua (%)	CLAV remanente (%)	AMOXI remanente (%)
30	0	9,29 ± 0,12	99,3 ± 0,6	99,4 ± 0,1
	6	9,61 ± 0,09	96,5 ± 0,3	99,7 ± 0,3
	13	9,95 ± 0,12	93,5 ± 0,2	99,4 ± 0,1
	19	10,01 ± 0,07	90,5 ± 0,1	100,3 ± 0,2
	28	10,15 ± 0,03	86,1 ± 0,2	98,6 ± 0,1
	34	10,22 ± 0,04	83,3 ± 0,1	99,0 ± 0,2
	41	10,31 ± 0,09	80,3 ± 0,1	99,4 ± 0,2
	53	10,34 ± 0,23	72,3 ± 0,3	98,3 ± 0,3
40	0	9,29 ± 0,12	99,7 ± 0,2	99,9 ± 0,4
	6	10,15 ± 0,11	88,0 ± 0,4	98,2 ± 0,2
	13	10,29 ± 0,10	77,5 ± 0,6	96,0 ± 0,4
	21	10,35 ± 0,02	64,3 ± 0,2	95,4 ± 0,2
	27	10,41 ± 0,09	57,7 ± 0,3	94,4 ± 0,3
	33	10,50 ± 0,03	50,5 ± 0,4	92,5 ± 0,7
	42	10,57 ± 0,04	37,5 ± 0,3	90,8 ± 0,2
54	0	9,35 ± 0,10	94,9 ± 0,2	99,4 ± 0,1
	0,75	9,98 ± 0,08	90,1 ± 0,4	99,2 ± 0,5
	1,5	10,73 ± 0,04	85,4 ± 0,6	98,9 ± 0,3
	2	10,88 ± 0,03	80,1 ± 0,7	98,1 ± 0,4
	3	11,07 ± 0,06	69,1 ± 0,2	96,1 ± 0,7
	5	11,29 ± 0,07	46,1 ± 0,6	93,2 ± 0,3
	7	11,43 ± 0,02	28,4 ± 0,4	91,6 ± 0,2

Tabla A-23: Datos obtenidos en los estudios realizados con CLX-SYL a 40°C (media ± DE).

HR (%)	Tiempo (horas)	Contenido en agua (%)	CLAV remanente (%)	AMOXI remanente (%)
74	0	10,07 ± 0,12	96,1 ± 0,2	100,6 ± 0,1
	0,5	12,23 ± 0,05	88,1 ± 0,3	100,2 ± 0,2
	1,25	13,65 ± 0,07	73,9 ± 0,7	97,6 ± 0,2
	2	13,80 ± 0,23	59,4 ± 0,5	94,4 ± 0,1
	2,5	13,75 ± 0,08	35,8 ± 0,3	92,7 ± 0,5
	3	13,84 ± 0,08	28,9 ± 0,1	90,8 ± 0,3
	3,75	13,99 ± 0,02	17,8 ± 0,2	89,1 ± 0,1

Tabla A-24: Datos obtenidos en el estudio realizado con CLX-SYL a 40°C (media ± DE).

HR (%)	Tiempo (días)	Agua consumida expresada en % sobre peso inicial de muestra (*)		Agua captada expresada en % sobre peso inicial de muestra
		CLAV	AMOXI	
31	30	0,027	-----	0,687
	64	0,038	-----	1,018
	119	0,058	-----	1,128
	188	0,099	-----	1,199
	251	0,121	-----	1,251
	307	0,158	-----	1,298
	352	0,178	-----	1,348
42	30	0,062	0,110	1,192
	93	0,237	0,185	1,971
	136	0,340	0,229	2,249
	206	0,525	0,353	2,628
	270	0,662	0,425	2,966
	325	0,758	0,560	3,238
56	1	0,052	-----	2,052
	3	0,120	0,030	2,491
	7	0,143	0,072	2,655
	14,1	0,374	0,138	3,162
	17,1	0,562	0,201	3,443
	21,1	0,668	0,287	3,665

*Se consideran procesos hidrolíticos en proporciones equimoleculares

Tabla A-25: Valores de agua consumida y captada por el producto calculados para los estudios realizados con CLX-SYL a 25°C.

HR (%)	Tiempo (horas)	Agua consumida expresada en % sobre peso inicial de muestra (*)		Agua captada expresada en % sobre peso inicial de muestra
		CLAV	AMOXI	
75	3	0,124	-----	2,685
	5	0,204	0,028	3,581
	8	0,454	0,052	4,467
	12	0,639	0,154	5,003
	16	0,746	0,185	5,451
	18	0,810	0,196	5,505
	22	1,101	0,292	6,123
	25	1,127	0,353	6,340
*Se consideran procesos hidrolíticos en proporciones equimoleculares				

Tabla A-26: Valores de agua consumida y captada por el producto calculados para los estudios realizados con CLX-SYL a 25°C.

HR (%)	Tiempo (días)	Agua consumida expresada en % sobre peso inicial de muestra (*)		Agua captada expresada en % sobre peso inicial de muestra
		CLAV	AMOXI	
30	6	0,035	-----	0,355
	13	0,073	-----	0,733
	19	0,111	-----	0,831
	28	0,167	-----	1,027
	34	0,202	-----	1,132
	41	0,240	-----	1,260
	53	0,342	-----	1,391
40	6	0,148	0,039	1,047
	13	0,281	0,099	1,380
	21	0,448	0,116	1,624
	27	0,531	0,143	1,795
	33	0,622	0,196	2,028
	42	0,787	0,237	2,304
54	0,75	0,062	0,006	0,697
	1,5	0,120	0,014	1,514
	2	0,187	0,036	1,753
	3	0,326	0,091	2,137
	5	0,617	0,171	2,728
	7	0,841	0,215	3,136
*Se consideran procesos hidrolíticos en proporciones equimoleculares				

Tabla A-27: Valores de agua consumida y captada por el producto calculados para los estudios realizados con CLX-SYL a 40°C.

HR (%)	Tiempo (horas)	Agua consumida expresada en % sobre peso inicial de muestra (*)		Agua captada expresada en % sobre peso inicial de muestra
		CLAV	AMOXI	
74	0,5	0,101	0,011	2,272
	1,25	0,281	0,083	3,944
	2	0,464	0,171	4,365
	2,5	0,763	0,218	4,661
	3	0,850	0,270	4,890
	3,75	0,990	0,317	5,228
	*Se consideran procesos hidrolíticos en proporciones equimoleculares			

Tabla A-28: Valores de agua consumida y captada por el producto calculados para los estudios realizados con CLX-SYL a 40°C.

HR (%)	Tiempo (días)	Contenido en agua (%)	CLAV remanente (%)
31	0	1,68 ± 0,21	99,4 ± 0,1
	30	2,89 ± 0,12	96,0 ± 0,3
	57	3,14 ± 0,13	94,2 ± 0,2
	96	3,13 ± 0,11	88,9 ± 0,2
	145	3,15 ± 0,08	85,4 ± 0,1
	280	3,22 ± 0,06	80,9 ± 0,1
	359	3,24 ± 0,10	78,6 ± 0,2
	405	3,32 ± 0,11	76,2 ± 0,5
42	0	1,94 ± 0,10	99,7 ± 0,2
	10	2,86 ± 0,06	96,7 ± 0,8
	24	3,28 ± 0,05	93,6 ± 0,7
	28	3,39 ± 0,11	92,7 ± 0,2
	42	3,42 ± 0,03	81,4 ± 1,1
	55	3,59 ± 0,01	81,0 ± 0,6
	144	3,78 ± 0,02	62,0 ± 0,7
	192	3,97 ± 0,09	57,5 ± 0,3
56	0	1,39 ± 0,11	98,6 ± 0,5
	0,4	2,88 ± 0,08	97,3 ± 0,2
	0,8	3,32 ± 0,02	94,8 ± 0,1
	1	3,36 ± 0,11	94,2 ± 0,6
	1,75	3,54 ± 0,03	91,1 ± 0,2
	2	3,60 ± 0,01	90,2 ± 0,1
	3	3,74 ± 0,02	84,3 ± 0,3
	4	3,90 ± 0,07	81,6 ± 0,1
6	4,18 ± 0,12	72,8 ± 0,2	

Tabla A-29: Datos obtenidos en los estudios realizados con la mezcla CLAV-Avicel a 25°C (media ± DE).

HR (%)	Tiempo (horas)	Contenido en agua (%)	CLAV remanente (%)
75	0	1,96 ± 0,03	97,0 ± 0,2
	1	6,47 ± 0,07	74,8 ± 0,3
	2	8,10 ± 0,12	45,3 ± 1,0
	3	9,25 ± 0,21	32,1 ± 0,6
	4	9,61 ± 0,09	22,1 ± 1,2
	5	10,24 ± 0,05	6,9 ± 0,4

Tabla A-30: Datos obtenidos en los estudios realizados con la mezcla CLAV-Avicel a 25°C (media ± DE).

HR (%)	Tiempo (días)	Contenido en agua (%)	CLAV remanente (%)
30	0	1,39 ± 0,11	99,8 ± 0,1
	1	2,16 ± 0,10	99,6 ± 0,2
	2	2,14 ± 0,07	99,4 ± 0,3
	8	2,54 ± 0,05	96,7 ± 0,2
	21	3,05 ± 0,09	92,4 ± 0,2
	39	3,21 ± 0,03	88,9 ± 0,3
	110	3,43 ± 0,10	75,2 ± 0,1
40	0	1,39 ± 0,07	99,1 ± 0,1
	1	2,01 ± 0,03	98,0 ± 0,5
	2	2,23 ± 0,04	97,2 ± 0,3
	8	2,71 ± 0,08	92,8 ± 0,5
	21	3,14 ± 0,05	90,3 ± 0,9
	39	3,26 ± 0,02	80,9 ± 0,2
	110	3,98 ± 0,07	48,2 ± 0,6
54	0	0,96 ± 0,08	99,9 ± 0,2
	0,25	2,19 ± 0,07	97,3 ± 0,1
	0,70	2,91 ± 0,03	90,1 ± 0,2
	1	3,16 ± 0,06	84,7 ± 0,3
	2	4,15 ± 0,04	67,1 ± 0,5
	3	4,75 ± 0,02	45,7 ± 0,3
	4	5,33 ± 0,05	28,7 ± 0,2

Tabla A-31: Datos obtenidos en los estudios realizados con la mezcla CLAV-Avicel a 40°C (media ± DE).

HR (%)	Tiempo (horas)	Contenido en agua (%)	CLAV remanente (%)
74	0	2,06 ± 0,02	93,5 ± 0,2
	0,25	4,78 ± 0,11	84,2 ± 0,1
	0,50	6,69 ± 0,04	75,1 ± 0,8
	0,75	7,72 ± 0,11	58,0 ± 0,3
	1	8,42 ± 0,12	41,9 ± 0,4
	1,35	8,73 ± 0,03	26,8 ± 0,5
	1,75	9,54 ± 0,07	10,1 ± 0,3

Tabla A-32: Datos obtenidos en los estudios realizados con la mezcla CLAV-Avicel a 40°C (media ± DE).

HR (%)	Tiempo (días)	Agua consumida expresada en % sobre peso inicial de muestra (*)	Agua captada expresada en % sobre peso inicial de muestra
31	30	0,123	1,333
	57	0,188	1,648
	96	0,379	1,829
	145	0,505	1,975
	280	0,667	2,207
	359	0,750	2,310
	405	0,836	2,476
42	10	0,108	1,028
	24	0,220	1,560
	28	0,252	1,702
	42	0,660	2,140
	55	0,676	2,326
	144	1,359	3,199
	192	1,521	3,551
56	0,4	0,047	2,537
	0,8	0,137	2,067
	1	0,158	2,129
	1,75	0,270	2,240
	2	0,303	2,513
	3	0,516	2,865
	4	0,613	3,123
6	0,930	3,720	

*Se considera el proceso hidrolítico en proporciones equimoleculares

Tabla A-33: Valores de agua consumida y captada por el producto calculados para los estudios realizados con la mezcla CLAV-Avicel a 25°C.

HR (%)	Tiempo (horas)	Agua consumida expresada en % sobre peso inicial de muestra (*)	Agua captada expresada en % sobre peso inicial de muestra
75	1	0,800	5,310
	2	1,864	8,004
	3	2,340	9,630
	4	2,700	10,350
	5	3,248	11,528
*Se considera el proceso hidrolítico en proporciones equimoleculares			

Tabla A-34: Valores de agua consumida y captada por el producto calculados para los estudios realizados con la mezcla CLAV-Avicel a 25°C.

HR (%)	Tiempo (días)	Agua consumida expresada en % sobre peso inicial de muestra (*)	Agua captada expresada en % sobre peso inicial de muestra
30	1	0,007	0,777
	2	0,014	0,764
	8	0,112	1,262
	21	0,267	1,927
	39	0,393	2,213
	110	0,887	2,927
40	1	0,040	0,660
	2	0,068	0,909
	8	0,227	1,547
	21	0,317	2,067
	39	0,656	2,526
54	110	1,835	4,425
	0,25	0,094	1,324
	0,70	0,353	2,303
	1	0,548	2,748
	2	1,182	4,372
54	3	1,954	5,744
	4	2,567	6,937
	*Se considera el proceso hidrolítico en proporciones equimoleculares		

Tabla A-35: Valores de agua consumida y captada por el producto calculados para los estudios realizados con la mezcla CLAV-Avicel a 40°C.

HR (%)	Tiempo (horas)	Agua consumida expresada en % sobre peso inicial de muestra (*)	Agua captada expresada en % sobre peso inicial de muestra
74	0,25	0,335	3,055
	0,5	0,663	5,293
	0,75	1,280	6,940
	1	1,860	8,220
	1,35	2,404	9,074
	1,75	3,007	10,486
*Se considera el proceso hidrolítico en proporciones equimoleculares			

Tabla A-36: Valores de agua consumida y captada por el producto calculados para los estudios realizados con la mezcla CLAV-Avicel a 40°C.

HR (%)	Tiempo (días)	Contenido en agua (%)	CLAV remanente (%)	AMOXI remanente (%)
31	0	9,20 ± 0,08	99,4 ± 1,0	102,0 ± 0,1
	30	9,72 ± 0,09	97,1 ± 0,9	102,2 ± 0,3
	64	10,19 ± 0,12	96,1 ± 0,3	102,6 ± 0,1
	119	10,39 ± 0,11	92,6 ± 1,1	102,1 ± 0,2
	188	10,41 ± 0,06	90,4 ± 0,7	101,9 ± 0,3
	251	10,42 ± 0,04	86,6 ± 0,6	103,3 ± 0,2
	307	10,44 ± 0,02	83,4 ± 1,2	102,7 ± 0,3
42	0	9,25 ± 0,11	98,5 ± 1,0	104,9 ± 0,1
	30	9,88 ± 0,05	94,6 ± 0,2	104,1 ± 0,8
	93	10,56 ± 0,02	90,3 ± 1,0	101,6 ± 0,7
	136	10,67 ± 0,13	86,5 ± 0,4	102,9 ± 0,2
	206	10,74 ± 0,07	79,0 ± 0,7	101,8 ± 0,7
	270	10,76 ± 0,03	74,7 ± 0,2	100,4 ± 0,3
	325	10,75 ± 0,02	69,9 ± 0,3	99,9 ± 0,5
56	0	9,01 ± 0,10	100,2 ± 0,1	102,6 ± 0,2
	1	10,15 ± 0,06	97,3 ± 0,3	101,4 ± 0,2
	3	10,36 ± 0,15	92,3 ± 0,9	99,7 ± 0,6
	7	10,53 ± 0,07	69,7 ± 1,4	99,4 ± 0,7
	14	11,32 ± 0,04	38,6 ± 1,0	95,1 ± 0,2
	17	11,34 ± 0,06	22,6 ± 0,3	92,9 ± 0,5

Tabla A-37: Datos obtenidos en los estudios realizados con CLX-Avicel a 25°C (media ± DE).

HR (%)	Tiempo (horas)	Contenido en agua (%)	CLAV remanente (%)	AMOXI remanente (%)
75	0	9,13 ± 0,10	100,1 ± 0,2	104,7 ± 0,2
	3	10,92 ± 0,07	93,1 ± 0,1	103,9 ± 0,1
	5	12,02 ± 0,20	91,0 ± 0,5	103,6 ± 0,7
	8	12,98 ± 0,07	85,2 ± 1,1	101,8 ± 0,4
	11	13,11 ± 0,10	79,8 ± 0,3	100,2 ± 0,7
	14	13,39 ± 0,12	75,1 ± 1,0	99,3 ± 0,9
	17	13,65 ± 0,08	69,0 ± 0,6	97,9 ± 0,3
	20	13,81 ± 0,10	60,9 ± 0,5	95,5 ± 0,2

Tabla A-38: Datos obtenidos en el estudio realizado con CLX-Avicel a 25°C (media ± DE).

HR (%)	Tiempo (días)	Contenido en agua (%)	CLAV remanente (%)	AMOXI remanente (%)
30	0	9,01 ± 0,10	99,6 ± 0,3	101,6 ± 0,1
	6	9,58 ± 0,08	95,8 ± 0,2	102,4 ± 0,2
	13	9,98 ± 0,06	94,0 ± 0,2	101,8 ± 0,3
	19	10,19 ± 0,03	91,1 ± 0,3	102,4 ± 0,2
	28	10,26 ± 0,02	86,6 ± 0,1	101,5 ± 0,3
	34	10,34 ± 0,05	84,5 ± 0,2	101,5 ± 0,1
	41	10,33 ± 0,07	79,7 ± 0,2	101,4 ± 0,2
	53	10,40 ± 0,11	75,2 ± 0,1	101,2 ± 0,4
40	0	9,20 ± 0,08	100,0 ± 0,2	102,6 ± 0,3
	6	9,82 ± 0,12	92,9 ± 0,3	101,3 ± 0,1
	13	10,25 ± 0,09	81,6 ± 0,4	100,6 ± 0,3
	21	10,35 ± 0,03	71,2 ± 0,1	98,1 ± 0,2
	27	10,49 ± 0,05	61,6 ± 0,5	96,9 ± 0,5
	33	10,68 ± 0,04	58,3 ± 0,3	97,6 ± 0,3
	42	10,78 ± 0,03	45,0 ± 0,5	94,7 ± 0,2
54	0	9,23 ± 0,10	96,5 ± 0,2	102,0 ± 0,1
	0,75	9,78 ± 0,04	88,8 ± 0,5	100,8 ± 0,6
	1	9,88 ± 0,06	86,6 ± 0,7	99,1 ± 0,5
	1,75	9,95 ± 0,02	67,8 ± 0,5	96,7 ± 0,7
	2	10,05 ± 0,03	62,3 ± 0,3	97,0 ± 0,4
	4	10,49 ± 0,09	43,2 ± 0,4	93,3 ± 0,2
	5	10,92 ± 0,03	30,3 ± 0,2	89,4 ± 0,3

Tabla A-39: Datos obtenidos en los estudios realizados con CLX-Avicel a 40°C (media ± DE).

HR (%)	Tiempo (horas)	Contenido en agua (%)	CLAV remanente (%)	AMOXI remanente (%)
74	0	9,67 ± 0,10	98,5 ± 0,1	102,3 ± 0,1
	0,5	10,73 ± 0,03	91,2 ± 0,2	101,0 ± 0,3
	1	11,95 ± 0,05	82,9 ± 0,5	99,4 ± 0,2
	1,5	12,42 ± 0,10	77,3 ± 0,7	98,0 ± 0,3
	2,25	13,16 ± 0,07	65,8 ± 0,2	95,3 ± 0,1
	3,25	13,67 ± 0,05	45,9 ± 0,3	91,2 ± 0,2
	4,5	14,47 ± 0,03	28,1 ± 0,1	87,9 ± 0,1

Tabla A-40: Datos obtenidos en el estudio realizado con CLX-Avicel a 40°C (media ± DE).

HR (%)	Tiempo (días)	Agua consumida expresada en % sobre peso inicial de muestra (*)		Agua captada expresada en % sobre peso inicial de muestra
		CLAV	AMOXI	
31	30	0,029	-----	0,549
	64	0,041	-----	1,031
	119	0,084	-----	1,274
	188	0,111	-----	1,321
	251	0,158	-----	1,378
	307	0,198	-----	1,438
42	30	0,048	0,022	0,700
	93	0,102	0,089	1,501
	136	0,149	0,054	1,623
	206	0,241	0,084	1,815
	270	0,295	0,121	1,926
	325	0,354	0,135	1,989
56	1	0,036	0,032	1,208
	3	0,098	0,078	1,526
	7	0,378	0,086	1,984
	14	0,763	0,202	3,275
	17	0,961	0,262	3,553

*Se consideran procesos hidrolíticos en proporciones equimoleculares

Tabla A-41: Valores de agua consumida y captada por el producto calculados para los estudios realizados con CLX-Avicel a 25°C.

HR (%)	Tiempo (horas)	Agua consumida expresada en % sobre peso inicial de muestra (*)		Agua captada expresada en % sobre peso inicial de muestra
		CLAV	AMOXI	
75	3	0,087	0,021	1,898
	5	0,113	0,029	3,032
	8	0,185	0,078	3,913
	11	0,251	0,122	4,353
	14	0,310	0,146	4,716
	17	0,385	0,184	5,089
	20	0,485	0,248	5,413
*Se consideran procesos hidrolíticos en proporciones equimoleculares				

Tabla A-42: Valores de agua consumida y captada por el producto calculados para los estudios realizados con CLX-Avicel a 25°C.

HR (%)	Tiempo (días)	Agua consumida expresada en % sobre peso inicial de muestra (*)		Agua captada expresada en % sobre peso inicial de muestra
		CLAV	AMOXI	
30	6	0,047	-----	0,617
	13	0,069	-----	1,039
	19	0,105	-----	1,285
	28	0,161	-----	1,419
	34	0,187	-----	1,517
	41	0,246	-----	1,566
	53	0,302	-----	1,692
40	6	0,088	0,035	0,743
	13	0,228	0,054	1,332
	21	0,357	0,121	1,628
	27	0,475	0,154	1,919
	33	0,516	0,135	2,131
	42	0,681	0,213	2,474
54	0,75	0,095	0,032	0,678
	1	0,123	0,078	0,851
	1,75	0,355	0,143	1,218
	2	0,424	0,135	1,378
	4	0,660	0,235	2,155
	5	0,820	0,340	2,850
*Se consideran procesos hidrolíticos en proporciones equimoleculares				

Tabla A-43: Valores de agua consumida y captada por el producto calculados para los estudios realizados con CLX-Avicel a 40°C.

HR (%)	Tiempo (horas)	Agua consumida expresada en % sobre peso inicial de muestra (*)		Agua captada expresada en % sobre peso inicial de muestra
		CLAV	AMOXI	
74	0,5	0,090	0,035	1,186
	1	0,193	0,078	2,551
	1,5	0,262	0,117	3,129
	2,25	0,405	0,189	4,084
	3,25	0,651	0,300	4,951
	4,5	0,872	0,389	6,060

*Se consideran procesos hidrolíticos en proporciones equimoleculares

Tabla A-44: Valores de agua consumida y captada por el producto calculados para los estudios realizados con CLX-Avicel a 40°C.

Aspecto, color, forma n=20	Blancos, en forma de cápsula, biconvexos, ranurados en ambas facetas, con marca "C 500" visible en una de sus caras.
Dimensiones medias (mm) n=10 <i>Altura máxima</i> (H_{\max}) <i>Altura mínima</i> (H_{\min}) <i>Anchura</i> (A) <i>Longitud</i> (L)	$6,91 \pm 0,10$ (1,43)* $4,51 \pm 0,11$ (2,45)* $9,58 \pm 0,01$ (0,08)* $19,12 \pm 0,01$ (0,06)*
Peso medio (P) (mg) n=20	$1252,4 \pm 0,03$ (2,17)* Cumple ensayo de uniformidad
Resistencia a la rotura (N) n=10 <i>Valor medio</i> <i>Valores límites</i>	305,0 272,1 - 340,8
Friabilidad (%) n=10	0,092 Cumple ensayo de friabilidad
Tiempo de disgregación (min) n=6	9 Cumple ensayo de disgregación
()* Coeficiente de variación en %	

Tabla A-45: Características físicas iniciales obtenidas en los comprimidos de clavumox sin recubrimiento (COMP-S).

Tiempo (min)	Porcentaje de Dosis disuelta	
	CLAV	AMOXI
3	46,6 ± 0,1	27,4 ± 0,1
6	92,6 ± 0,2	65,2 ± 0,3
9	98,1 ± 0,3	82,5 ± 0,1
12	96,3 ± 0,2	90,0 ± 0,2
15	97,7 ± 0,2	92,2 ± 0,1
20	98,0 ± 0,1	95,1 ± 0,1
30	98,5 ± 0,1	97,0 ± 0,2
40	98,9 ± 0,2	98,2 ± 0,1
50	99,6 ± 0,1	99,8 ± 0,2
60	99,6 ± 0,1	99,9 ± 0,1

Tabla A-46: Datos medios obtenidos en los ensayos de disolución realizados con los COMP-S a tiempo cero.

HR (%)	Tiempo (días)	Dimensiones (mm) n=4				Peso medio (mg) n=4
		H _{max}	H _{min}	A	L	
31	16	6,91 ± 0,01	4,52 ± 0,01	9,59 ± 0,01	19,13 ± 0,02	1253,8 ± 0,1
	29	6,91 ± 0,01	4,53 ± 0,02	9,58 ± 0,01	19,15 ± 0,02	1252,9 ± 0,2
	55	6,95 ± 0,03	4,55 ± 0,01	9,60 ± 0,01	19,21 ± 0,01	1255,0 ± 0,1
	68	6,99 ± 0,02	4,56 ± 0,02	9,61 ± 0,01	19,26 ± 0,01	1253,8 ± 0,1
	84	7,03 ± 0,02	4,58 ± 0,02	9,60 ± 0,02	19,31 ± 0,02	1254,9 ± 1,8
	128	7,07 ± 0,02	4,61 ± 0,02	9,61 ± 0,02	19,33 ± 0,02	1255,6 ± 1,8
	184	7,11 ± 0,02	4,66 ± 0,02	9,63 ± 0,02	19,37 ± 0,02	1256,3 ± 1,9
	307	7,15 ± 0,02	4,67 ± 0,02	9,64 ± 0,02	19,40 ± 0,02	1256,1 ± 1,9
42	16	6,91 ± 0,02	4,55 ± 0,03	9,59 ± 0,01	19,13 ± 0,02	1254,3 ± 0,1
	29	6,95 ± 0,02	4,60 ± 0,03	9,58 ± 0,02	19,23 ± 0,02	1253,5 ± 0,1
	55	6,98 ± 0,02	4,61 ± 0,01	9,61 ± 0,01	19,31 ± 0,01	1255,3 ± 0,1
	68	7,01 ± 0,02	4,61 ± 0,02	9,62 ± 0,02	19,39 ± 0,02	1254,8 ± 0,1
	84	7,10 ± 0,01	4,65 ± 0,02	9,65 ± 0,02	19,42 ± 0,02	1256,1 ± 0,1
	128	7,15 ± 0,02	4,68 ± 0,01	9,68 ± 0,01	19,53 ± 0,01	1258,2 ± 0,1
	184	7,25 ± 0,02	4,70 ± 0,02	9,69 ± 0,01	19,57 ± 0,02	1260,5 ± 0,1
	303	7,35 ± 0,01	4,77 ± 0,02	9,72 ± 0,02	19,60 ± 0,02	1261,2 ± 0,1

Tabla A-47: Datos de caracterización física obtenidos en los ensayos de estabilidad realizados con los COMP-S a 25°C (media ± DE).

HR (%)	Tiempo (días)	Dimensiones (mm) n=4				Peso medio (mg) n=4
		H _{max}	H _{min}	A	L	
56	1	6,90 ± 0,02	4,56 ± 0,04	9,60 ± 0,01	19,15 ± 0,01	1255,6 ± 0,3
	2	6,93 ± 0,03	4,58 ± 0,04	9,61 ± 0,02	19,21 ± 0,02	1256,1 ± 0,2
	3	6,95 ± 0,03	4,60 ± 0,02	9,61 ± 0,01	19,23 ± 0,03	1256,7 ± 0,2
	4	6,99 ± 0,02	4,62 ± 0,01	9,65 ± 0,02	19,30 ± 0,02	1258,3 ± 0,2
	7	7,20 ± 0,01	4,63 ± 0,02	9,70 ± 0,01	19,33 ± 0,02	1259,6 ± 0,2
	9	7,41 ± 0,03	4,81 ± 0,03	9,72 ± 0,03	19,50 ± 0,01	1260,1 ± 0,1
	11	7,65 ± 0,02	4,90 ± 0,02	9,79 ± 0,03	19,68 ± 0,02	1260,9 ± 0,2
	13	7,82 ± 0,02	5,13 ± 0,02	9,88 ± 0,01	19,81 ± 0,03	1261,3 ± 0,5

Tabla A-48: Datos de caracterización física obtenidos en los ensayos de estabilidad realizados con los COMP-S a 25°C (media ± DE).

HR (%)	Tiempo (horas)	Dimensiones (mm) n=4				Peso medio (mg) n=4
		H _{max}	H _{min}	A	L	
75	2	7,05 ± 0,03	4,55 ± 0,05	9,60 ± 0,01	19,25 ± 0,01	1252,1 ± 0,2
	6	7,15 ± 0,03	4,70 ± 0,02	9,69 ± 0,02	19,35 ± 0,01	1255,1 ± 0,6
	23	7,40 ± 0,02	4,89 ± 0,04	9,73 ± 0,04	19,50 ± 0,06	1258,7 ± 0,5
	56	7,65 ± 0,02	4,95 ± 0,04	9,80 ± 0,01	19,70 ± 0,02	1260,6 ± 0,5
	82	7,80 ± 0,01	5,10 ± 0,02	9,91 ± 0,02	19,80 ± 0,01	1262,1 ± 0,3
	96	8,10 ± 0,01	5,20 ± 0,02	9,98 ± 0,04	19,90 ± 0,05	1265,9 ± 0,4
	114	8,22 ± 0,23	5,31 ± 0,22	10,06 ± 0,07	19,93 ± 0,12	1269,4 ± 18,1

Tabla A-49: Datos de caracterización física obtenidos en los ensayos de estabilidad realizados con los COMP-S a 25°C (media ± DE).

HR (%)	Tiempo (días)	Dimensiones (mm) n=4				Peso medio (mg) n=4
		H _{max}	H _{min}	A	L	
30	6	6,83 ± 0,02	4,50 ± 0,02	9,57 ± 0,02	19,13 ± 0,02	1253,4 ± 1,9
	14	6,85 ± 0,03	4,50 ± 0,03	9,60 ± 0,03	19,14 ± 0,03	1252,8 ± 2,1
	16	6,89 ± 0,03	4,55 ± 0,03	9,61 ± 0,03	19,17 ± 0,03	1252,4 ± 2,7
	21	6,92 ± 0,03	4,57 ± 0,03	9,63 ± 0,03	19,22 ± 0,03	1254,6 ± 3,2
	28	6,95 ± 0,02	4,58 ± 0,02	9,65 ± 0,02	19,27 ± 0,02	1255,5 ± 1,9
	40	6,97 ± 0,03	4,59 ± 0,03	9,66 ± 0,03	19,32 ± 0,03	1256,1 ± 2,1
	51	7,03 ± 0,03	4,62 ± 0,03	9,68 ± 0,03	19,41 ± 0,03	1256,8 ± 2,7
	57	7,12 ± 0,03	4,64 ± 0,03	9,71 ± 0,03	19,51 ± 0,03	1258,2 ± 3,2
40	5	6,95 ± 0,02	4,50 ± 0,02	9,61 ± 0,02	19,20 ± 0,02	1253,8 ± 1,9
	14	6,97 ± 0,03	4,52 ± 0,03	9,60 ± 0,03	19,22 ± 0,03	1255,2 ± 2,1
	16	6,96 ± 0,03	4,56 ± 0,03	9,60 ± 0,03	19,29 ± 0,03	1255,5 ± 2,7
	21	6,98 ± 0,03	4,57 ± 0,03	9,62 ± 0,03	19,35 ± 0,03	1256,1 ± 3,2
	28	6,99 ± 0,02	4,58 ± 0,02	9,65 ± 0,02	19,40 ± 0,02	1256,0 ± 1,9
	40	7,02 ± 0,03	4,60 ± 0,03	9,67 ± 0,03	19,56 ± 0,03	1257,1 ± 2,1
	51	7,11 ± 0,03	4,63 ± 0,03	9,70 ± 0,03	19,64 ± 0,03	1258,6 ± 2,7
	57	7,20 ± 0,03	4,65 ± 0,03	9,75 ± 0,03	19,70 ± 0,03	1257,9 ± 3,2

Tabla A-50: Datos de caracterización física obtenidos en los ensayos de estabilidad realizados con los COMP-S a 40°C (media ± DE).

HR (%)	Tiempo (días)	Dimensiones (mm) n=4				Peso medio (mg) n=4
		H _{max}	H _{min}	A	L	
54	0,29	6,93 ± 0,02	4,52 ± 0,02	9,59 ± 0,02	19,16 ± 0,02	1249,7 ± 1,9
	1	7,01 ± 0,03	4,59 ± 0,03	9,66 ± 0,03	19,43 ± 0,03	1252,1 ± 2,1
	1,29	7,11 ± 0,03	4,62 ± 0,03	9,70 ± 0,03	19,55 ± 0,03	1253,2 ± 2,7
	2	7,23 ± 0,03	4,70 ± 0,03	9,73 ± 0,03	19,62 ± 0,03	1254,9 ± 3,2
	3	7,50 ± 0,02	4,87 ± 0,02	9,82 ± 0,02	19,71 ± 0,02	1255,6 ± 1,9
	6	7,82 ± 0,03	5,12 ± 0,03	9,89 ± 0,03	19,81 ± 0,03	1258,5 ± 2,1

Tabla A-51: Datos de caracterización física obtenidos en los ensayos de estabilidad realizados con los COMP-S a 40°C (media ± DE).

HR (%)	Tiempo (horas)	Dimensiones (mm) n=4				Peso medio (mg) n=4
		H _{max}	H _{min}	A	L	
74	0,5	6,90 ± 0,02	4,52 ± 0,02	9,57 ± 0,02	19,13 ± 0,02	1251,6 ± 1,9
	1	6,95 ± 0,03	4,53 ± 0,03	9,60 ± 0,03	19,20 ± 0,03	1252,3 ± 2,1
	2	6,98 ± 0,03	4,58 ± 0,03	9,65 ± 0,03	19,40 ± 0,03	1253,2 ± 3,2
	3,5	7,10 ± 0,03	4,61 ± 0,03	9,76 ± 0,03	19,45 ± 0,03	1252,5 ± 2,1
	4,5	7,32 ± 0,03	4,72 ± 0,03	9,81 ± 0,03	19,60 ± 0,03	1256,7 ± 2,7
	6	7,46 ± 0,03	4,93 ± 0,03	9,92 ± 0,03	19,65 ± 0,03	1260,1 ± 3,2
	8	8,15 ± 0,02	5,26 ± 0,02	9,99 ± 0,02	19,80 ± 0,02	1262,3 ± 1,9
	19	8,50 ± 0,03	5,37 ± 0,03	10,07 ± 0,03	19,92 ± 0,03	1265,4 ± 2,1
	24	8,60 ± 0,03	5,41 ± 0,03	10,10 ± 0,03	20,05 ± 0,03	1270,3 ± 2,7

Tabla A-52: Datos de caracterización física obtenidos en los ensayos de estabilidad realizados con los COMP-S a 40°C (media ± DE).

HR (%)	Tiempo (días)	Modificaciones en dimensiones (%)				ΔV _{pris} (%)	ΔP (%)
		ΔH _{max}	ΔH _{min}	ΔA	ΔL		
31	16	-0,15	0,22	0,10	0,00	-0,15	0,10
	29	0,00	0,44	0,00	0,16	0,05	0,04
	55	0,58	0,89	0,21	0,47	1,16	0,21
	68	1,16	1,11	0,31	0,73	2,11	0,11
	84	1,74	1,55	0,21	0,99	2,85	0,20
	128	2,32	2,22	0,31	1,10	3,66	0,26
	184	2,89	3,33	0,52	1,31	4,67	0,31
	307	3,47	3,55	0,62	1,46	5,54	0,30
	42	16	0,00	0,89	0,10	0,05	0,16
29		0,58	2,00	0,00	0,57	1,16	0,09
55		1,01	2,22	0,31	0,99	2,34	0,23
68		1,45	2,22	0,42	1,41	3,31	0,19
84		2,75	3,10	0,73	1,57	5,12	0,30
128		3,47	3,77	1,04	2,14	6,79	0,46
184		4,92	4,21	1,15	2,35	8,62	0,65
303		6,37	5,76	1,46	2,51	12,14	0,70

Tabla A-53: Modificaciones sufridas por los COMP-S a 25°C, expresadas en porcentaje del valor inicial.

HR (%)	Tiempo (días)	Modificaciones en dimensiones (%)				ΔV_{pris} (%)	ΔP (%)
		ΔH_{max}	ΔH_{min}	ΔA	ΔL		
56	1	-0,15	1,11	0,21	0,16	0,22	0,26
	2	0,29	1,55	0,31	0,47	1,08	0,29
	3	0,58	2,00	0,31	0,58	1,47	0,34
	4	1,16	2,44	0,73	0,94	2,86	0,47
	7	4,20	2,66	1,25	1,10	6,66	0,57
	9	7,24	6,65	1,46	1,99	10,97	0,61
	11	10,71	8,65	2,19	2,93	16,45	0,68
	13	13,17	13,75	3,13	3,61	20,93	0,71

Tabla A-54: Modificaciones sufridas por los COMP-S a 25°C, expresadas en porcentaje del valor inicial.

HR (%)	Tiempo (horas)	Modificaciones en dimensiones (%)				ΔV_{pris} (%)	ΔP (%)
		ΔH_{max}	ΔH_{min}	ΔA	ΔL		
75	2	2,03	0,89	0,21	0,68	2,93	-0,02
	6	3,47	4,21	1,15	1,20	5,92	0,21
	23	7,09	8,43	1,57	1,99	10,93	0,50
	56	10,71	9,76	2,30	3,03	16,69	0,65
	82	12,88	13,08	3,44	3,56	20,92	0,77
	96	17,22	15,30	4,18	4,08	27,10	1,08
	114	18,96	17,74	5,01	4,24	30,21	1,36

Tabla A-55: Modificaciones sufridas por los COMP-S a 25°C, expresadas en porcentaje del valor inicial.

HR (%)	Tiempo (días)	Modificaciones en dimensiones (%)				ΔV_{pris} (%)	ΔP (%)
		ΔH_{max}	ΔH_{min}	ΔA	ΔL		
30	6	-1,16	-0,22	-0,10	0,05	-1,21	0,08
	14	-0,87	-0,22	0,21	0,10	-0,56	0,03
	16	-0,29	0,89	0,31	0,26	0,28	0,00
	21	0,15	1,33	0,52	0,52	1,19	0,18
	28	0,58	1,55	0,73	0,78	2,11	0,25
	40	0,87	1,77	0,83	1,05	2,77	0,29
	51	1,74	2,44	1,04	1,52	4,36	0,35
	57	3,04	2,88	1,36	2,04	6,57	0,46
40	5	0,58	-0,22	0,31	0,42	1,32	0,11
	14	0,87	0,22	0,21	0,52	1,61	0,22
	16	0,72	1,11	0,21	0,89	1,83	0,25
	21	1,01	1,33	0,42	1,20	2,65	0,30
	28	1,16	1,55	0,73	1,46	3,39	0,29
	40	1,59	1,99	0,94	2,30	4,91	0,38
	51	2,89	2,66	1,25	2,71	7,02	0,50
	57	4,19	3,10	1,77	3,03	9,26	0,44

Tabla A-56: Modificaciones sufridas por los COMP-S a 40°C, expresadas en porcentaje del valor inicial.

HR (%)	Tiempo (días)	Modificaciones en dimensiones (%)				ΔV_{pris} (%)	ΔP (%)
		ΔH_{max}	ΔH_{min}	ΔA	ΔL		
54	0,29	0,29	0,22	0,10	0,21	0,60	-0,22
	1	1,45	1,77	0,84	1,62	3,95	-0,02
	1,29	2,89	2,44	1,25	2,25	6,53	0,06
	2	4,63	4,21	1,56	2,62	9,05	0,20
	3	8,54	7,98	2,51	3,09	14,70	0,26
	6	13,17	13,52	3,24	3,61	21,05	0,49

Tabla A-57: Modificaciones sufridas por los COMP-S a 40°C, expresadas en porcentaje del valor inicial.

HR (%)	Tiempo (horas)	Modificaciones en dimensiones (%)				ΔV_{pris} (%)	ΔP (%)
		ΔH_{max}	ΔH_{min}	ΔA	ΔL		
74	0,5	-0,14	0,22	-0,10	0,05	-0,20	-0,06
	1	0,58	0,44	0,21	0,42	1,21	-0,01
	2	1,01	1,55	0,73	1,46	3,24	0,06
	3,5	2,75	2,22	1,88	1,73	6,49	0,01
	4,5	5,93	4,66	2,40	2,51	11,20	0,34
	6	7,96	9,31	3,55	2,77	14,89	0,61
	8	17,95	16,63	4,28	3,56	27,37	0,79
	19	23,01	19,07	5,11	4,18	34,71	1,04
	24	24,46	19,96	5,43	4,86	37,60	1,43

Tabla A-58: Modificaciones sufridas por los COMP-S a 40°C, expresadas en porcentaje del valor inicial.

Tiempos de disolución (min)	Tiempo de muestreo: 16 días		Tiempo de muestreo: 29 días		Tiempo de muestreo: 55 días		Tiempo de muestreo: 68 días	
	CLAV	AMOXI	CLAV	AMOXI	CLAV	AMOXI	CLAV	AMOXI
3	42,6 ± 0,1	39,9 ± 0,1	39,5 ± 0,1	39,7 ± 0,2	44,5 ± 0,1	41,0 ± 0,1	35,8 ± 0,1	37,6 ± 0,1
6	73,9 ± 0,2	75,5 ± 0,1	72,6 ± 0,1	73,4 ± 0,1	68,5 ± 0,1	73,1 ± 0,1	59,9 ± 0,1	68,7 ± 0,1
9	93,4 ± 0,1	95,9 ± 0,1	87,7 ± 0,1	84,2 ± 0,1	85,0 ± 0,1	90,8 ± 0,1	82,7 ± 0,1	95,8 ± 0,1
12	93,9 ± 0,1	99,4 ± 0,1	92,3 ± 0,1	92,6 ± 0,1	85,2 ± 0,1	95,4 ± 0,1	83,1 ± 0,1	97,2 ± 0,1
15	95,2 ± 0,2	99,3 ± 0,1	92,4 ± 0,2	95,2 ± 0,1	85,1 ± 0,1	98,4 ± 0,1	83,2 ± 0,1	97,6 ± 0,2
20	95,2 ± 0,1	99,2 ± 0,1	92,5 ± 0,1	97,4 ± 0,1	85,1 ± 0,2	98,3 ± 0,1	83,5 ± 0,1	98,2 ± 0,1
30	95,3 ± 0,2	99,3 ± 0,1	91,3 ± 0,1	98,7 ± 0,1	85,7 ± 0,2	98,7 ± 0,1	84,2 ± 0,1	98,3 ± 0,1
40	95,5 ± 0,1	99,6 ± 0,1	92,6 ± 0,1	99,3 ± 0,1	85,4 ± 0,1	98,4 ± 0,2	83,6 ± 0,1	98,2 ± 0,1
50	95,0 ± 0,1	99,7 ± 0,1	92,5 ± 0,1	99,4 ± 0,1	85,5 ± 0,1	98,4 ± 0,1	83,2 ± 0,1	98,2 ± 0,1
60	95,7 ± 0,1	99,4 ± 0,1	93,0 ± 0,1	99,3 ± 0,1	85,7 ± 0,1	98,6 ± 0,1	82,4 ± 0,1	98,3 ± 0,1

(continúa en la página siguiente)

Tiempos de disolución (min)	Tiempo de muestreo: 84 días		Tiempo de muestreo: 128 días		Tiempo de muestreo: 184 días		Tiempo de muestreo: 307 días	
	CLAV	AMOXI	CLAV	AMOXI	CLAV	AMOXI	CLAV	AMOXI
3	27,7 ± 0,1	33,3 ± 0,1	33,6 ± 0,1	37,6 ± 0,1	30,5 ± 0,1	33,3 ± 0,1	25,9 ± 0,1	31,2 ± 0,1
6	53,9 ± 0,1	67,1 ± 0,1	61,6 ± 0,1	73,8 ± 0,1	53,9 ± 0,1	60,6 ± 0,1	45,5 ± 0,1	58,9 ± 0,1
9	77,7 ± 0,1	85,7 ± 0,1	69,8 ± 0,1	85,1 ± 0,1	69,3 ± 0,1	76,9 ± 0,1	57,1 ± 0,1	73,9 ± 0,1
12	79,1 ± 0,1	91,7 ± 0,1	75,2 ± 0,1	94,3 ± 0,1	72,2 ± 0,1	86,1 ± 0,1	61,5 ± 0,1	81,5 ± 0,2
15	81,1 ± 0,1	94,2 ± 0,1	76,2 ± 0,1	97,7 ± 0,1	74,6 ± 0,1	91,1 ± 0,1	62,7 ± 0,1	88,6 ± 0,2
20	81,1 ± 0,1	96,5 ± 0,1	78,2 ± 0,1	97,8 ± 0,1	74,2 ± 0,2	96,3 ± 0,1	64,9 ± 0,1	93,8 ± 0,2
30	81,6 ± 0,1	97,9 ± 0,1	78,3 ± 0,1	97,7 ± 0,1	74,5 ± 0,2	96,3 ± 0,1	65,5 ± 0,1	96,3 ± 0,1
40	81,3 ± 0,1	97,9 ± 0,1	78,2 ± 0,1	97,6 ± 0,1	74,2 ± 0,1	96,4 ± 0,2	65,3 ± 0,1	96,1 ± 0,1
50	81,5 ± 0,1	97,8 ± 0,1	78,1 ± 0,1	97,7 ± 0,1	74,4 ± 0,1	96,6 ± 0,1	65,2 ± 0,1	96,2 ± 0,1
60	81,2 ± 0,1	97,9 ± 0,1	78,5 ± 0,1	97,5 ± 0,1	74,2 ± 0,1	96,8 ± 0,1	65,4 ± 0,1	96,6 ± 0,1

Tabla A-59: Porcentajes medios de dosis disuelta (\pm DE) obtenidos en los ensayos de disolución realizados con los COMP-S almacenados a 25°C y HR del 31%.

Tiempos de disolución (min)	Tiempo de muestreo: 16 días		Tiempo de muestreo: 29 días		Tiempo de muestreo: 55 días		Tiempo de muestreo: 68 días	
	CLAV	AMOXI	CLAV	AMOXI	CLAV	AMOXI	CLAV	AMOXI
3	31,3 ± 0,1	34,6 ± 0,1	16,3 ± 0,1	26,8 ± 0,1	21,0 ± 0,1	24,6 ± 0,1	22,6 ± 0,1	34,7 ± 0,1
6	50,9 ± 0,1	67,3 ± 0,1	31,7 ± 0,1	56,7 ± 0,1	36,4 ± 0,1	49,2 ± 0,1	44,0 ± 0,1	65,6 ± 0,1
9	62,1 ± 0,1	82,3 ± 0,1	49,5 ± 0,1	81,6 ± 0,1	52,6 ± 0,1	68,6 ± 0,1	60,2 ± 0,1	81,1 ± 0,1
12	72,3 ± 0,2	90,3 ± 0,1	69,1 ± 0,1	89,8 ± 0,1	68,2 ± 0,1	82,3 ± 0,1	66,5 ± 0,1	89,1 ± 0,1
15	77,4 ± 0,2	94,6 ± 0,1	80,1 ± 0,1	93,5 ± 0,1	71,7 ± 0,1	90,1 ± 0,1	68,2 ± 0,1	92,7 ± 0,1
20	81,9 ± 0,2	98,2 ± 0,1	83,8 ± 0,1	97,5 ± 0,2	72,9 ± 0,1	96,0 ± 0,1	68,2 ± 0,1	94,5 ± 0,1
30	82,6 ± 0,1	98,2 ± 0,1	83,8 ± 0,1	97,6 ± 0,1	73,0 ± 0,1	97,1 ± 0,1	67,9 ± 0,1	96,4 ± 0,1
40	82,7 ± 0,1	98,3 ± 0,2	83,9 ± 0,1	97,3 ± 0,1	73,0 ± 0,1	97,2 ± 0,2	67,9 ± 0,1	96,1 ± 0,1
50	82,6 ± 0,1	98,2 ± 0,1	83,7 ± 0,1	97,7 ± 0,1	73,1 ± 0,1	97,2 ± 0,1	68,2 ± 0,1	96,1 ± 0,1
60	82,7 ± 0,1	98,3 ± 0,1	83,7 ± 0,1	97,8 ± 0,1	73,1 ± 0,1	97,1 ± 0,1	68,0 ± 0,1	96,1 ± 0,1

(continúa en la página siguiente)

Tiempos de disolución (min)	Tiempo de muestreo: 84 días		Tiempo de muestreo: 128 días		Tiempo de muestreo: 184 días		Tiempo de muestreo: 303 días	
	CLAV	AMOXI	CLAV	AMOXI	CLAV	AMOXI	CLAV	AMOXI
3	21,3 ± 0,1	26,7 ± 0,1	18,1 ± 0,1	26,1 ± 0,1	9,7 ± 0,1	20,7 ± 0,1	5,4 ± 0,1	17,7 ± 0,1
6	41,0 ± 0,1	50,5 ± 0,1	27,4 ± 0,1	49,5 ± 0,1	19,4 ± 0,1	41,9 ± 0,1	16,3 ± 0,1	38,7 ± 0,1
9	50,2 ± 0,1	71,5 ± 0,1	36,1 ± 0,1	71,8 ± 0,1	25,4 ± 0,1	59,2 ± 0,1	22,3 ± 0,1	57,1 ± 0,1
12	61,1 ± 0,1	86,6 ± 0,1	46,8 ± 0,1	87,5 ± 0,1	34,5 ± 0,1	76,4 ± 0,1	27,9 ± 0,1	71,0 ± 0,1
15	63,0 ± 0,1	93,2 ± 0,1	53,6 ± 0,1	95,2 ± 0,1	45,0 ± 0,1	85,4 ± 0,1	31,1 ± 0,1	82,5 ± 0,1
20	65,3 ± 0,2	95,6 ± 0,1	57,1 ± 0,1	95,7 ± 0,1	47,1 ± 0,1	92,3 ± 0,1	35,1 ± 0,1	89,1 ± 0,1
30	65,5 ± 0,2	95,7 ± 0,1	56,5 ± 0,1	95,9 ± 0,1	47,6 ± 0,1	93,9 ± 0,1	34,7 ± 0,1	90,4 ± 0,1
40	65,4 ± 0,1	95,8 ± 0,2	56,3 ± 0,1	95,7 ± 0,1	47,1 ± 0,1	94,4 ± 0,1	34,8 ± 0,1	90,5 ± 0,1
50	65,4 ± 0,1	95,7 ± 0,1	56,5 ± 0,1	95,2 ± 0,2	47,7 ± 0,1	94,8 ± 0,1	35,1 ± 0,1	90,5 ± 0,1
60	65,3 ± 0,1	95,6 ± 0,1	56,7 ± 0,1	95,8 ± 0,1	47,1 ± 0,1	94,3 ± 0,1	35,1 ± 0,1	90,6 ± 0,1

Tabla A-60: Porcentajes medios de dosis disuelta (\pm DE) obtenidos en los ensayos de disolución realizados con los COMP-S almacenados a 25°C y HR del 42%.

Tiempos de disolución (min)	Tiempo de muestreo: 1 día		Tiempo de muestreo: 2 días		Tiempo de muestreo: 3 días		Tiempo de muestreo: 4 días	
	CLAV	AMOXI	CLAV	AMOXI	CLAV	AMOXI	CLAV	AMOXI
3	38,7 ± 0,1	42,5 ± 0,1	62,4 ± 0,1	55,7 ± 0,1	26,9 ± 0,1	43,5 ± 0,1	39,6 ± 0,1	36,1 ± 0,1
6	66,8 ± 0,1	83,3 ± 0,1	87,0 ± 0,1	87,3 ± 0,1	42,2 ± 0,1	78,5 ± 0,1	67,4 ± 0,1	67,6 ± 0,1
9	88,1 ± 0,1	92,3 ± 0,1	94,2 ± 0,1	98,1 ± 0,1	58,9 ± 0,1	89,3 ± 0,1	90,0 ± 0,1	92,1 ± 0,1
12	99,0 ± 0,1	98,9 ± 0,1	96,2 ± 0,1	98,4 ± 0,1	83,2 ± 0,1	94,6 ± 0,1	91,9 ± 0,1	94,6 ± 0,1
15	99,1 ± 0,1	99,0 ± 0,1	97,7 ± 0,1	98,2 ± 0,1	91,8 ± 0,1	96,0 ± 0,1	92,5 ± 0,1	95,6 ± 0,1
20	98,4 ± 0,1	98,6 ± 0,1	96,6 ± 0,1	97,8 ± 0,1	92,7 ± 0,2	97,3 ± 0,1	92,5 ± 0,1	96,6 ± 0,1
30	99,0 ± 0,1	98,5 ± 0,1	97,3 ± 0,1	98,5 ± 0,1	93,3 ± 0,2	97,4 ± 0,1	92,6 ± 0,1	97,4 ± 0,1
40	98,6 ± 0,1	98,2 ± 0,2	97,5 ± 0,1	98,1 ± 0,1	93,1 ± 0,1	97,4 ± 0,2	92,2 ± 0,1	97,5 ± 0,1
50	98,7 ± 0,1	99,1 ± 0,1	97,2 ± 0,1	98,0 ± 0,1	93,6 ± 0,1	97,4 ± 0,1	92,6 ± 0,1	97,4 ± 0,1
60	99,0 ± 0,1	98,5 ± 0,1	97,1 ± 0,1	97,9 ± 0,1	93,1 ± 0,1	97,5 ± 0,1	92,2 ± 0,1	97,6 ± 0,1

(continúa en la página siguiente)

Tiempos de disolución (min)	Tiempo de muestreo: 7 días		Tiempo de muestreo: 9 días		Tiempo de muestreo: 11 días		Tiempo de muestreo: 13 días	
	CLAV	AMOXI	CLAV	AMOXI	CLAV	AMOXI	CLAV	AMOXI
3	26,5 ± 0,1	28,6 ± 0,1	20,6 ± 0,1	26,9 ± 0,1	14,8 ± 0,1	32,1 ± 0,1	12,7 ± 0,1	27,1 ± 0,1
6	54,3 ± 0,1	59,0 ± 0,1	46,8 ± 0,1	56,4 ± 0,1	39,0 ± 0,1	60,2 ± 0,1	32,7 ± 0,1	53,1 ± 0,1
9	71,6 ± 0,1	70,1 ± 0,1	58,7 ± 0,1	74,0 ± 0,1	49,9 ± 0,1	80,8 ± 0,1	42,6 ± 0,1	74,1 ± 0,1
12	76,3 ± 0,1	83,2 ± 0,1	67,6 ± 0,1	82,8 ± 0,1	58,2 ± 0,1	88,7 ± 0,1	46,7 ± 0,1	84,8 ± 0,1
15	79,6 ± 0,1	86,1 ± 0,1	70,8 ± 0,1	86,4 ± 0,1	61,1 ± 0,1	90,9 ± 0,1	50,0 ± 0,1	90,7 ± 0,1
20	82,6 ± 0,1	89,9 ± 0,2	73,7 ± 0,1	90,8 ± 0,1	63,8 ± 0,1	91,2 ± 0,1	53,8 ± 0,1	91,3 ± 0,1
30	84,1 ± 0,1	93,7 ± 0,2	75,0 ± 0,1	91,8 ± 0,1	64,9 ± 0,1	93,7 ± 0,1	53,9 ± 0,1	92,0 ± 0,1
40	83,7 ± 0,1	96,5 ± 0,1	74,8 ± 0,1	92,9 ± 0,1	64,8 ± 0,1	94,3 ± 0,1	53,6 ± 0,1	92,4 ± 0,1
50	84,7 ± 0,1	96,3 ± 0,1	75,7 ± 0,1	95,2 ± 0,1	65,6 ± 0,1	94,4 ± 0,1	53,8 ± 0,1	92,9 ± 0,1
60	84,6 ± 0,1	96,1 ± 0,1	75,5 ± 0,1	95,3 ± 0,1	65,5 ± 0,1	94,2 ± 0,1	53,9 ± 0,1	93,1 ± 0,1

Tabla A-61: Porcentajes medios de dosis disuelta (\pm DE) obtenidos en los ensayos de disolución realizados con los COMP-S almacenados a 25°C y HR del 56%.

Tiempos de disolución (min)	Tiempo de muestreo: 2 horas		Tiempo de muestreo: 6 horas		Tiempo de muestreo: 23 horas		Tiempo de muestreo: 56 horas	
	CLAV	AMOXI	CLAV	AMOXI	CLAV	AMOXI	CLAV	AMOXI
3	50,8 ± 0,1	44,2 ± 0,1	46,8 ± 0,1	36,6 ± 0,1	48,7 ± 0,1	44,2 ± 0,1	35,2 ± 0,1	31,1 ± 0,1
6	85,2 ± 0,1	80,1 ± 0,1	78,6 ± 0,1	69,1 ± 0,1	82,9 ± 0,1	78,1 ± 0,1	63,0 ± 0,1	63,2 ± 0,1
9	93,1 ± 0,1	93,9 ± 0,1	93,9 ± 0,1	87,8 ± 0,1	88,2 ± 0,1	90,7 ± 0,1	78,4 ± 0,1	78,6 ± 0,1
12	96,9 ± 0,1	96,7 ± 0,1	98,1 ± 0,1	92,9 ± 0,1	91,2 ± 0,1	93,1 ± 0,1	77,6 ± 0,1	80,5 ± 0,1
15	99,1 ± 0,2	99,1 ± 0,1	98,3 ± 0,1	96,9 ± 0,1	91,6 ± 0,1	95,6 ± 0,1	79,2 ± 0,1	83,0 ± 0,1
20	99,0 ± 0,1	98,9 ± 0,1	98,6 ± 0,2	96,6 ± 0,1	92,6 ± 0,1	96,4 ± 0,1	78,0 ± 0,1	86,0 ± 0,2
30	99,2 ± 0,1	99,3 ± 0,1	98,5 ± 0,2	98,1 ± 0,1	91,5 ± 0,1	96,3 ± 0,1	77,1 ± 0,1	90,6 ± 0,2
40	98,8 ± 0,1	99,7 ± 0,1	98,2 ± 0,2	98,5 ± 0,2	91,2 ± 0,1	96,2 ± 0,1	77,1 ± 0,1	90,2 ± 0,1
50	99,8 ± 0,1	99,1 ± 0,1	98,8 ± 0,1	98,8 ± 0,1	91,7 ± 0,1	97,0 ± 0,1	78,7 ± 0,1	90,5 ± 0,1
60	99,6 ± 0,1	99,5 ± 0,1	97,8 ± 0,1	98,6 ± 0,1	91,9 ± 0,1	96,9 ± 0,1	78,1 ± 0,1	90,3 ± 0,1

(continúa en la página siguiente)

Tiempos de disolución (min)	Tiempo de muestreo: 82 horas		Tiempo de muestreo: 96 horas		Tiempo de muestreo: 144 horas	
	CLAV	AMOXI	CLAV	AMOXI	CLAV	AMOXI
3	28,0 ± 0,1	32,1 ± 0,1	10,3 ± 0,1	18,7 ± 0,1	2,0 ± 0,2	19,3 ± 0,1
6	51,4 ± 0,1	63,7 ± 0,1	24,6 ± 0,1	38,4 ± 0,1	9,3 ± 0,1	41,9 ± 0,1
9	57,4 ± 0,1	80,5 ± 0,1	26,2 ± 0,1	54,5 ± 0,1	5,3 ± 0,1	59,5 ± 0,1
12	60,9 ± 0,1	85,4 ± 0,1	37,6 ± 0,1	66,9 ± 0,1	6,3 ± 0,1	73,7 ± 0,1
15	61,7 ± 0,1	87,1 ± 0,1	39,2 ± 0,1	78,5 ± 0,1	6,1 ± 0,1	83,8 ± 0,1
20	64,4 ± 0,1	89,3 ± 0,1	40,1 ± 0,1	86,9 ± 0,2	8,0 ± 0,1	87,5 ± 0,1
30	66,4 ± 0,1	89,7 ± 0,1	40,8 ± 0,1	90,6 ± 0,1	8,5 ± 0,1	91,1 ± 0,1
40	66,6 ± 0,1	89,6 ± 0,1	41,1 ± 0,1	91,2 ± 0,2	8,3 ± 0,2	91,3 ± 0,1
50	66,5 ± 0,1	89,9 ± 0,1	43,2 ± 0,1	92,3 ± 0,1	8,5 ± 0,1	91,6 ± 0,1
60	66,6 ± 0,1	89,9 ± 0,1	42,5 ± 0,1	92,2 ± 0,1	8,5 ± 0,1	89,5 ± 0,1

Tabla A-62: Porcentajes medios de dosis disuelta (\pm DE) obtenidos en los ensayos de disolución realizados con los COMP-S almacenados a 25°C y HR del 75%.

Tiempos de disolución (min)	Tiempo de muestreo: 6 días		Tiempo de muestreo: 14 días		Tiempo de muestreo: 16 días		Tiempo de muestreo: 21 días	
	CLAV	AMOXI	CLAV	AMOXI	CLAV	AMOXI	CLAV	AMOXI
3	39,9 ± 0,1	30,7 ± 0,1	39,5 ± 0,1	35,2 ± 0,1	44,6 ± 0,1	37,7 ± 0,1	33,1 ± 0,1	30,2 ± 0,1
6	59,0 ± 0,1	53,2 ± 0,1	69,4 ± 0,1	58,5 ± 0,1	71,7 ± 0,1	62,0 ± 0,1	56,6 ± 0,1	54,4 ± 0,1
9	72,3 ± 0,1	73,7 ± 0,1	89,6 ± 0,1	81,7 ± 0,1	86,2 ± 0,1	84,5 ± 0,1	77,2 ± 0,2	72,9 ± 0,1
12	80,7 ± 0,1	78,5 ± 0,1	97,4 ± 0,1	94,1 ± 0,1	87,8 ± 0,1	88,0 ± 0,1	84,6 ± 0,2	81,0 ± 0,2
15	88,8 ± 0,1	88,7 ± 0,1	95,8 ± 0,1	97,2 ± 0,1	89,9 ± 0,1	92,4 ± 0,1	86,8 ± 0,1	88,6 ± 0,2
20	94,3 ± 0,1	92,1 ± 0,2	97,3 ± 0,1	98,2 ± 0,2	93,1 ± 0,1	94,8 ± 0,1	90,9 ± 0,1	94,1 ± 0,2
30	99,5 ± 0,1	98,5 ± 0,1	96,6 ± 0,1	98,3 ± 0,2	94,8 ± 0,1	97,6 ± 0,1	91,9 ± 0,1	97,1 ± 0,1
40	99,2 ± 0,1	99,4 ± 0,2	97,5 ± 0,2	98,8 ± 0,1	94,4 ± 0,2	97,6 ± 0,1	91,8 ± 0,1	97,1 ± 0,1
50	99,1 ± 0,1	100,3 ± 0,1	96,5 ± 0,1	98,8 ± 0,1	94,6 ± 0,1	97,6 ± 0,1	91,5 ± 0,1	97,2 ± 0,1
60	99,3 ± 0,1	99,7 ± 0,1	97,8 ± 0,1	99,2 ± 0,1	94,4 ± 0,1	97,5 ± 0,1	91,1 ± 0,1	97,2 ± 0,1

(continúa en la página siguiente)

Tiempos de disolución (min)	Tiempo de muestreo: 28 días		Tiempo de muestreo: 40 días		Tiempo de muestreo: 51 días		Tiempo de muestreo: 57 días	
	CLAV	AMOXI	CLAV	AMOXI	CLAV	AMOXI	CLAV	AMOXI
3	26,1 ± 0,1	27,5 ± 0,1	23,8 ± 0,1	25,1 ± 0,1	29,1 ± 0,1	30,8 ± 0,1	30,2 ± 0,1	32,4 ± 0,1
6	54,8 ± 0,1	54,3 ± 0,1	44,8 ± 0,1	54,6 ± 0,1	53,3 ± 0,1	60,3 ± 0,1	56,6 ± 0,1	54,8 ± 0,2
9	77,8 ± 0,1	79,6 ± 0,1	57,8 ± 0,1	78,8 ± 0,1	78,0 ± 0,1	78,4 ± 0,1	76,8 ± 0,1	84,7 ± 0,1
12	85,4 ± 0,1	88,2 ± 0,1	75,7 ± 0,1	91,7 ± 0,1	78,0 ± 0,1	90,2 ± 0,1	76,1 ± 0,1	92,2 ± 0,2
15	88,0 ± 0,1	94,8 ± 0,1	81,5 ± 0,1	92,8 ± 0,1	78,4 ± 0,1	92,1 ± 0,1	76,3 ± 0,1	96,3 ± 0,2
20	87,0 ± 0,1	96,2 ± 0,1	81,6 ± 0,1	94,0 ± 0,1	78,8 ± 0,1	95,7 ± 0,1	76,2 ± 0,1	96,2 ± 0,2
30	88,2 ± 0,1	97,0 ± 0,1	81,2 ± 0,1	96,7 ± 0,1	78,7 ± 0,1	96,6 ± 0,1	76,3 ± 0,1	96,2 ± 0,1
40	88,0 ± 0,2	97,1 ± 0,1	81,2 ± 0,1	96,7 ± 0,1	78,1 ± 0,1	96,7 ± 0,1	76,8 ± 0,1	96,3 ± 0,1
50	88,0 ± 0,1	97,0 ± 0,1	81,2 ± 0,1	96,6 ± 0,1	77,9 ± 0,1	96,7 ± 0,1	76,2 ± 0,1	96,2 ± 0,1
60	88,3 ± 0,1	97,1 ± 0,1	81,4 ± 0,1	96,8 ± 0,1	78,2 ± 0,1	96,5 ± 0,1	76,3 ± 0,1	96,3 ± 0,1

Tabla A-63: Porcentajes medios de dosis disuelta (\pm DE) obtenidos en los ensayos de disolución realizados con los COMP-S almacenados a 40°C y HR del 30%.

Tiempos de disolución (min)	Tiempo de muestreo: 5 días		Tiempo de muestreo: 14 días		Tiempo de muestreo: 16 días		Tiempo de muestreo: 21 días	
	CLAV	AMOXI	CLAV	AMOXI	CLAV	AMOXI	CLAV	AMOXI
3	42,5 ± 0,1	28,7 ± 0,1	42,4 ± 0,1	39,5 ± 0,1	33,9 ± 0,1	22,1 ± 0,1	29,6 ± 0,2	31,0 ± 0,1
6	57,5 ± 0,1	69,0 ± 0,1	58,9 ± 0,1	74,8 ± 0,1	56,6 ± 0,1	46,1 ± 0,1	56,9 ± 0,1	60,9 ± 0,1
9	84,9 ± 0,1	96,0 ± 0,1	73,5 ± 0,1	91,7 ± 0,1	67,9 ± 0,1	67,2 ± 0,1	72,6 ± 0,2	81,2 ± 0,1
12	91,2 ± 0,1	97,5 ± 0,1	78,6 ± 0,1	97,4 ± 0,1	72,6 ± 0,1	82,7 ± 0,1	77,2 ± 0,1	92,0 ± 0,2
15	91,5 ± 0,1	98,5 ± 0,1	85,2 ± 0,1	97,7 ± 0,1	77,9 ± 0,1	89,5 ± 0,1	78,3 ± 0,1	93,3 ± 0,2
20	92,2 ± 0,1	98,7 ± 0,2	84,8 ± 0,1	98,0 ± 0,1	83,9 ± 0,1	94,5 ± 0,1	78,8 ± 0,1	97,1 ± 0,2
30	91,6 ± 0,1	98,1 ± 0,2	86,1 ± 0,1	99,5 ± 0,1	84,5 ± 0,1	94,6 ± 0,1	78,7 ± 0,1	97,3 ± 0,1
40	92,4 ± 0,1	98,3 ± 0,1	85,9 ± 0,1	97,9 ± 0,1	84,4 ± 0,1	97,4 ± 0,1	78,0 ± 0,1	97,8 ± 0,1
50	92,1 ± 0,1	98,5 ± 0,1	85,3 ± 0,1	98,2 ± 0,1	82,8 ± 0,1	98,8 ± 0,1	79,1 ± 0,1	97,5 ± 0,1
60	92,4 ± 0,1	98,3 ± 0,1	85,7 ± 0,1	98,4 ± 0,1	84,2 ± 0,1	97,5 ± 0,1	78,9 ± 0,1	97,8 ± 0,1

(continúa en la página siguiente)

Tiempos de disolución (min)	Tiempo de muestreo: 28 días		Tiempo de muestreo: 40 días		Tiempo de muestreo: 51 días		Tiempo de muestreo: 57 días	
	CLAV	AMOXI	CLAV	AMOXI	CLAV	AMOXI	CLAV	AMOXI
3	23,0 ± 0,1	25,7 ± 0,1	14,8 ± 0,1	21,1 ± 0,2	17,0 ± 0,1	31,5 ± 0,1	13,7 ± 0,1	25,9 ± 0,1
6	41,8 ± 0,1	54,5 ± 0,1	33,5 ± 0,1	45,9 ± 0,1	29,4 ± 0,1	56,2 ± 0,1	22,9 ± 0,1	47,8 ± 0,2
9	64,4 ± 0,1	76,5 ± 0,1	43,3 ± 0,1	65,1 ± 0,2	37,6 ± 0,1	79,1 ± 0,1	35,3 ± 0,1	69,1 ± 0,1
12	70,0 ± 0,1	87,1 ± 0,1	54,4 ± 0,1	80,8 ± 0,1	46,6 ± 0,1	88,5 ± 0,1	39,9 ± 0,1	86,0 ± 0,1
15	73,4 ± 0,1	92,3 ± 0,1	61,3 ± 0,1	92,2 ± 0,1	51,7 ± 0,1	91,4 ± 0,1	45,8 ± 0,1	90,9 ± 0,2
20	73,1 ± 0,2	94,5 ± 0,1	64,6 ± 0,1	93,9 ± 0,1	51,4 ± 0,1	92,5 ± 0,2	46,4 ± 0,1	93,7 ± 0,1
30	74,0 ± 0,2	96,3 ± 0,1	64,1 ± 0,1	95,2 ± 0,1	51,8 ± 0,1	93,3 ± 0,2	46,6 ± 0,1	93,0 ± 0,1
40	74,5 ± 0,1	96,0 ± 0,1	65,7 ± 0,1	96,2 ± 0,1	52,4 ± 0,1	93,4 ± 0,2	46,4 ± 0,1	93,7 ± 0,1
50	73,0 ± 0,1	96,4 ± 0,1	64,9 ± 0,1	95,9 ± 0,2	52,1 ± 0,1	93,5 ± 0,2	46,9 ± 0,1	93,6 ± 0,1
60	73,8 ± 0,1	96,2 ± 0,1	64,5 ± 0,1	96,0 ± 0,1	52,2 ± 0,1	93,5 ± 0,1	46,5 ± 0,1	93,4 ± 0,1

Tabla A-64: Porcentajes medios de dosis disuelta (\pm DE) obtenidos en los ensayos de disolución realizados con los COMP-S almacenados a 40°C y HR del 40%.

Tiempos de disolución (min)	Tiempo de muestreo: 0,29 días		Tiempo de muestreo: 1 día		Tiempo de muestreo: 1,29 días		Tiempo de muestreo: 2 días	
	CLAV	AMOXI	CLAV	AMOXI	CLAV	AMOXI	CLAV	AMOXI
3	30,8 ± 0,1	28,9 ± 0,2	43,1 ± 0,1	35,0 ± 0,1	36,6 ± 0,1	32,9 ± 0,2	31,2 ± 0,2	33,0 ± 0,1
6	66,5 ± 0,1	59,5 ± 0,1	71,1 ± 0,1	66,1 ± 0,1	56,2 ± 0,1	63,5 ± 0,1	69,0 ± 0,1	62,5 ± 0,1
9	86,0 ± 0,1	78,6 ± 0,1	87,1 ± 0,1	82,4 ± 0,1	76,2 ± 0,1	90,9 ± 0,1	71,8 ± 0,1	80,3 ± 0,1
12	89,5 ± 0,1	85,2 ± 0,1	89,0 ± 0,1	88,7 ± 0,1	84,2 ± 0,1	93,9 ± 0,1	73,7 ± 0,1	88,8 ± 0,1
15	98,4 ± 0,1	88,7 ± 0,1	89,2 ± 0,1	90,5 ± 0,1	83,7 ± 0,1	94,0 ± 0,1	73,2 ± 0,1	91,4 ± 0,1
20	95,9 ± 0,1	91,2 ± 0,2	89,0 ± 0,2	93,6 ± 0,1	85,6 ± 0,1	94,2 ± 0,1	73,0 ± 0,1	91,0 ± 0,2
30	98,1 ± 0,1	94,6 ± 0,1	88,6 ± 0,2	93,5 ± 0,1	84,2 ± 0,1	94,3 ± 0,1	75,2 ± 0,1	91,4 ± 0,2
40	98,3 ± 0,1	96,8 ± 0,1	88,9 ± 0,1	93,8 ± 0,2	85,2 ± 0,1	93,3 ± 0,1	76,7 ± 0,1	91,5 ± 0,1
50	98,6 ± 0,1	96,5 ± 0,1	89,1 ± 0,1	94,5 ± 0,1	84,5 ± 0,1	93,5 ± 0,1	74,2 ± 0,2	91,9 ± 0,1
60	98,0 ± 0,1	98,1 ± 0,1	88,8 ± 0,1	95,0 ± 0,1	84,0 ± 0,1	94,3 ± 0,1	74,3 ± 0,2	91,9 ± 0,1

(continúa en la página siguiente)

Tiempos de disolución (min)	Tiempo de muestreo: 3 días		Tiempo de muestreo: 6 días	
	CLAV	AMOXI	CLAV	AMOXI
3	16,3 ± 0,1	19,5 ± 0,1	0,9 ± 0,1	8,9 ± 0,1
6	33,2 ± 0,1	40,2 ± 0,1	2,6 ± 0,1	19,3 ± 0,1
9	46,2 ± 0,1	63,2 ± 0,1	8,8 ± 0,1	33,6 ± 0,1
12	59,4 ± 0,1	82,6 ± 0,1	13,2 ± 0,1	49,9 ± 0,1
15	60,6 ± 0,1	90,1 ± 0,1	17,7 ± 0,1	79,1 ± 0,1
20	57,3 ± 0,2	91,4 ± 0,1	29,9 ± 0,1	84,5 ± 0,1
30	58,9 ± 0,2	91,4 ± 0,1	29,8 ± 0,1	90,1 ± 0,1
40	58,1 ± 0,2	91,1 ± 0,1	30,5 ± 0,2	89,9 ± 0,1
50	57,2 ± 0,2	91,5 ± 0,1	30,3 ± 0,1	90,0 ± 0,1
60	60,9 ± 0,1	89,4 ± 0,1	30,4 ± 0,1	89,9 ± 0,1

Tabla A-65: Porcentajes medios de dosis disuelta (\pm DE) obtenidos en los ensayos de disolución realizados con los COMP-S almacenados a 40°C y HR del 54%.

Tiempos de disolución (min)	Tiempo de muestreo: 0,5 horas		Tiempo de muestreo: 1 hora		Tiempo de muestreo: 2 horas		Tiempo de muestreo: 3,5 horas	
	CLAV	AMOXI	CLAV	AMOXI	CLAV	AMOXI	CLAV	AMOXI
3	46,7 ± 0,1	32,8 ± 0,1	45,7 ± 0,1	35,1 ± 0,1	41,3 ± 0,1	47,1 ± 0,1	43,4 ± 0,2	54,8 ± 0,1
6	57,6 ± 0,1	59,4 ± 0,1	54,2 ± 0,1	57,4 ± 0,1	59,1 ± 0,1	77,1 ± 0,1	72,4 ± 0,2	83,2 ± 0,1
9	70,8 ± 0,1	84,1 ± 0,1	67,3 ± 0,1	79,8 ± 0,1	71,2 ± 0,1	95,9 ± 0,1	86,1 ± 0,2	89,0 ± 0,1
12	83,9 ± 0,1	96,8 ± 0,1	80,3 ± 0,1	88,8 ± 0,1	82,7 ± 0,1	96,1 ± 0,1	92,1 ± 0,2	94,4 ± 0,2
15	92,3 ± 0,1	98,2 ± 0,1	90,5 ± 0,2	91,9 ± 0,1	88,4 ± 0,1	97,5 ± 0,1	93,0 ± 0,1	94,3 ± 0,2
20	97,6 ± 0,2	97,3 ± 0,2	96,9 ± 0,1	92,2 ± 0,1	93,9 ± 0,1	97,7 ± 0,1	93,0 ± 0,1	94,9 ± 0,2
30	98,7 ± 0,1	97,3 ± 0,2	97,8 ± 0,1	95,7 ± 0,1	93,8 ± 0,1	99,1 ± 0,1	93,0 ± 0,1	97,1 ± 0,1
40	99,1 ± 0,1	100,0 ± 0,1	98,5 ± 0,1	95,9 ± 0,1	94,8 ± 0,1	98,7 ± 0,1	93,0 ± 0,1	97,2 ± 0,1
50	98,1 ± 0,1	99,8 ± 0,1	98,6 ± 0,1	97,3 ± 0,1	95,1 ± 0,1	98,7 ± 0,1	93,0 ± 0,2	97,3 ± 0,1
60	98,8 ± 0,1	99,9 ± 0,2	99,1 ± 0,1	97,3 ± 0,1	95,1 ± 0,1	98,8 ± 0,1	93,0 ± 0,1	97,4 ± 0,1

(continúa en la página siguiente)

Tiempos de disolución (min)	Tiempo de muestreo: 4,5 horas		Tiempo de muestreo: 6 horas		Tiempo de muestreo: 19 horas		Tiempo de muestreo: 24 horas	
	CLAV	AMOXI	CLAV	AMOXI	CLAV	AMOXI	CLAV	AMOXI
3	37,7 ± 0,1	52,9 ± 0,1	40,9 ± 0,1	51,3 ± 0,2	23,2 ± 0,2	49,0 ± 0,2	3,8 ± 0,2	25,3 ± 0,1
6	63,4 ± 0,1	75,6 ± 0,1	70,6 ± 0,1	63,5 ± 0,2	31,5 ± 0,1	71,3 ± 0,1	4,7 ± 0,1	40,2 ± 0,2
9	81,3 ± 0,1	88,9 ± 0,1	82,6 ± 0,1	81,8 ± 0,2	31,0 ± 0,1	80,4 ± 0,1	5,1 ± 0,1	56,8 ± 0,1
12	86,7 ± 0,1	96,7 ± 0,1	85,3 ± 0,1	94,0 ± 0,2	31,6 ± 0,1	81,6 ± 0,1	6,5 ± 0,1	66,6 ± 0,2
15	88,0 ± 0,1	97,3 ± 0,1	87,4 ± 0,1	96,0 ± 0,2	32,1 ± 0,1	82,0 ± 0,1	6,0 ± 0,1	74,0 ± 0,2
20	90,7 ± 0,2	96,7 ± 0,1	88,4 ± 0,1	96,1 ± 0,1	31,5 ± 0,1	82,2 ± 0,1	5,8 ± 0,1	78,7 ± 0,2
30	92,4 ± 0,2	97,0 ± 0,1	88,2 ± 0,1	96,3 ± 0,1	32,0 ± 0,1	82,6 ± 0,1	6,8 ± 0,1	79,4 ± 0,1
40	92,3 ± 0,1	97,0 ± 0,2	90,0 ± 0,1	96,0 ± 0,1	31,7 ± 0,1	82,5 ± 0,2	6,0 ± 0,1	79,5 ± 0,1
50	93,1 ± 0,1	97,1 ± 0,1	90,1 ± 0,1	96,3 ± 0,2	31,0 ± 0,1	82,7 ± 0,2	6,1 ± 0,1	79,6 ± 0,1
60	92,9 ± 0,1	97,2 ± 0,1	90,0 ± 0,1	96,3 ± 0,1	31,7 ± 0,1	83,1 ± 0,1	6,7 ± 0,1	79,7 ± 0,1

Tabla A-66: Porcentajes medios de dosis disuelta (\pm DE) obtenidos en los ensayos de disolución realizados con los COMP-S almacenados a 40°C y HR del 74%.

HR (%)	Tiempo (días)	Contenido en agua (%)	CLAV remanente (%)	AMOXI remanente (%)
31	0	7,97 ± 0,07	99,8 ± 1,0	99,9 ± 0,1
	16	8,92 ± 0,08	95,4 ± 0,8	96,7 ± 0,4
	29	9,10 ± 0,11	92,0 ± 0,3	99,2 ± 0,1
	55	9,14 ± 0,12	85,1 ± 1,1	98,4 ± 0,2
	68	9,18 ± 0,05	83,0 ± 0,6	98,2 ± 0,5
	84	9,22 ± 0,06	81,2 ± 0,7	98,0 ± 0,3
	128	9,30 ± 0,05	78,4 ± 0,5	97,8 ± 0,3
	184	9,39 ± 0,03	74,4 ± 0,6	96,6 ± 0,2
	307	9,45 ± 0,04	65,3 ± 1,2	96,2 ± 0,3
42	0	7,97 ± 0,07	99,8 ± 1,0	99,9 ± 0,1
	16	8,98 ± 0,06	89,2 ± 0,3	98,2 ± 0,7
	29	9,58 ± 0,03	83,8 ± 1,0	97,7 ± 0,8
	55	9,82 ± 0,12	73,1 ± 0,9	97,2 ± 0,2
	68	10,05 ± 0,08	68,0 ± 0,7	97,1 ± 0,9
	84	10,24 ± 0,06	65,0 ± 0,6	96,1 ± 0,5
	128	10,58 ± 0,07	56,9 ± 0,5	95,9 ± 0,6
	184	10,70 ± 0,02	47,6 ± 0,3	94,5 ± 0,3
	303	11,12 ± 0,02	34,9 ± 0,3	91,3 ± 0,6
56	0	7,97 ± 0,07	99,8 ± 1,0	99,9 ± 0,1
	1	8,94 ± 0,08	98,7 ± 0,5	98,6 ± 0,3
	2	9,42 ± 0,11	96,8 ± 0,9	98,1 ± 0,7
	3	9,53 ± 0,09	93,4 ± 1,1	97,9 ± 0,5
	4	9,62 ± 0,07	92,3 ± 0,8	97,5 ± 0,6
	7	9,86 ± 0,09	84,0 ± 0,7	96,1 ± 0,7
	9	10,55 ± 0,07	75,4 ± 0,9	95,3 ± 0,9
	11	11,15 ± 0,03	65,5 ± 1,1	94,2 ± 0,2
	13	11,55 ± 0,06	54,5 ± 0,4	93,1 ± 0,5

Tabla A-67: Datos obtenidos en los estudios realizados con COMP-S a 25°C (media ± DE).

HR (%)	Tiempo (horas)	Contenido en agua (%)	CLAV remanente (%)	AMOXI remanente (%)
75	0	7,97 ± 0,07	99,8 ± 1,0	99,9 ± 0,1
	2	8,16 ± 0,07	99,7 ± 0,2	99,5 ± 0,1
	6	8,85 ± 0,10	97,6 ± 0,3	98,6 ± 0,7
	23	10,01 ± 0,09	92,0 ± 1,0	97,0 ± 0,5
	56	10,96 ± 0,10	78,1 ± 0,5	96,2 ± 0,7
	82	12,28 ± 0,11	66,7 ± 1,1	93,5 ± 0,8
	96	12,95 ± 0,08	42,5 ± 0,6	92,6 ± 0,3
	114	13,66 ± 0,11	8,5 ± 0,3	89,9 ± 0,5

Tabla A-68: Datos obtenidos en el estudio realizado con COMP-S a 25°C (media ± DE).

HR (%)	Tiempo (días)	Agua consumida expresada en % sobre peso inicial de muestra (*)		Agua captada expresada en % sobre peso inicial de muestra
		CLAV	AMOXI	
31	16	0,041	0,005	0,990
	29	0,071	0,015	1,209
	55	0,135	0,031	1,305
	68	0,154	0,034	1,364
	84	0,170	0,039	1,420
	128	0,197	0,042	1,527
	184	0,233	0,068	1,653
42	307	0,317	0,075	1,797
	16	0,097	0,034	1,141
	29	0,147	0,044	1,801
	55	0,245	0,054	2,149
	68	0,292	0,056	2,428
	84	0,320	0,076	2,666
	128	0,394	0,080	3,084
	184	0,479	0,108	3,317
56	303	0,596	0,172	3,918
	1	0,010	0,026	1,006
	2	0,028	0,036	1,514
	3	0,059	0,040	1,659
	4	0,069	0,048	1,767
	7	0,145	0,076	2,111
	9	0,224	0,092	2,896
	11	0,315	0,114	3,609
13	0,416	0,136	4,132	

*Se consideran procesos hidrolíticos en proporciones equimoleculares

Tabla A-69: Valores de agua consumida y captada por el producto calculados para los estudios realizados con COMP-S a 25°C.

HR (%)	Tiempo (horas)	Agua consumida expresada en % sobre peso inicial de muestra (*)		Agua captada expresada en % sobre peso inicial de muestra
		CLAV	AMOXI	
75	2	0,001	0,008	0,649
	6	0,020	0,026	0,926
	23	0,072	0,058	2,170
	56	0,199	0,074	3,263
	82	0,304	0,128	4,222
	96	0,526	0,146	5,352
	114	0,838	0,200	6,929
*Se consideran procesos hidrolíticos en proporciones equimoleculares				

Tabla A-70: Valores de agua consumida y captada por el producto calculados para los estudios realizados con COMP-S a 25°C.

HR (%)	Tiempo (días)	Contenido en agua (%)	CLAV remanente (%)	AMOXI remanente (%)
30	0	7,97 ± 0,07	99,8 ± 1,0	99,9 ± 0,1
	6	8,80 ± 0,07	99,2 ± 0,7	99,6 ± 0,3
	14	9,07 ± 0,10	97,0 ± 0,3	98,7 ± 0,2
	16	9,10 ± 0,11	94,6 ± 1,0	97,6 ± 0,1
	21	9,14 ± 0,07	91,0 ± 0,9	97,2 ± 0,4
	28	9,16 ± 0,06	88,1 ± 0,3	97,1 ± 0,2
	40	9,17 ± 0,04	81,7 ± 0,5	96,9 ± 0,3
	51	9,30 ± 0,03	78,0 ± 0,6	96,6 ± 0,1
	57	9,32 ± 0,02	76,4 ± 1,3	96,4 ± 0,3
40	0	7,97 ± 0,07	99,8 ± 1,0	99,9 ± 0,1
	5	9,02 ± 0,04	92,5 ± 0,3	98,9 ± 0,9
	14	9,39 ± 0,03	85,6 ± 0,9	98,6 ± 0,7
	16	9,47 ± 0,09	84,5 ± 0,8	98,1 ± 0,3
	21	9,48 ± 0,09	78,5 ± 0,5	97,5 ± 0,7
	28	9,59 ± 0,06	73,6 ± 0,6	96,5 ± 0,6
	40	9,71 ± 0,05	64,7 ± 0,6	96,2 ± 0,5
	51	9,85 ± 0,03	51,8 ± 0,2	93,6 ± 0,2
	57	9,94 ± 0,02	46,8 ± 0,3	92,9 ± 0,3
54	0	7,97 ± 0,07	99,8 ± 1,0	99,9 ± 0,1
	0,29	8,69 ± 0,06	98,0 ± 0,3	98,2 ± 0,5
	1	9,27 ± 0,10	89,0 ± 0,7	95,0 ± 0,5
	1,29	9,34 ± 0,09	84,0 ± 0,9	94,1 ± 0,7
	2	9,47 ± 0,06	73,3 ± 0,7	91,6 ± 0,3
	3	9,86 ± 0,03	60,2 ± 0,6	91,1 ± 0,8
	6	10,62 ± 0,02	30,0 ± 0,3	90,0 ± 0,3

Tabla A-71: Datos obtenidos en los estudios realizados con COMP-S a 40°C (media ± DE).

HR (%)	Tiempo (horas)	Contenido en agua (%)	CLAV remanente (%)	AMOXI remanente (%)
74	0	7,97 ± 0,07	99,8 ± 1,0	99,9 ± 0,1
	0,5	8,69 ± 0,06	98,9 ± 0,8	99,9 ± 0,3
	1	8,75 ± 0,11	97,2 ± 0,7	99,2 ± 0,7
	2	9,20 ± 0,10	95,1 ± 0,9	98,5 ± 0,4
	3,5	9,80 ± 0,09	93,1 ± 0,7	97,8 ± 0,7
	4,5	10,10 ± 0,10	92,9 ± 1,0	97,1 ± 0,9
	6	10,56 ± 0,10	90,0 ± 1,0	96,4 ± 0,9
	8	11,01 ± 0,11	86,6 ± 0,9	93,4 ± 0,9
	19	12,41 ± 0,09	31,4 ± 0,7	83,0 ± 0,5
	24	13,17 ± 0,10	6,4 ± 0,5	79,5 ± 0,7

Tabla A-72: Datos obtenidos en el estudio realizado con COMP-S a 40°C (media ± DE).

HR (%)	Tiempo (días)	Agua consumida expresada en % sobre peso inicial de muestra (*)		Agua captada expresada en % sobre peso inicial de muestra
		CLAV	AMOXI	
30	6	0,006	0,006	0,836
	14	0,026	0,024	1,126
	16	0,048	0,046	1,178
	21	0,081	0,054	1,251
	28	0,107	0,056	1,297
	40	0,166	0,060	1,366
	51	0,200	0,066	1,530
	57	0,215	0,070	1,565
40	5	0,067	0,020	1,137
	14	0,130	0,026	1,576
	16	0,140	0,036	1,676
	21	0,196	0,048	1,754
	28	0,240	0,068	1,929
	40	0,322	0,074	2,136
	51	0,441	0,126	2,447
	57	0,487	0,140	2,597
54	0,29	0,016	0,038	0,775
	1	0,099	0,098	1,457
	1,29	0,145	0,118	1,633
	2	0,243	0,116	1,909
	3	0,364	0,176	2,430
	6	0,641	0,198	3,489

*Se consideran procesos hidrolíticos en proporciones equimoleculares

Tabla A-73: Valores de agua consumida y captada por el producto calculados para los estudios realizados con COMP-S a 40°C.

HR (%)	Tiempo (horas)	Agua consumida expresada en % sobre peso inicial de muestra (*)		Agua captada expresada en % sobre peso inicial de muestra
		CLAV	AMOXI	
74	0,5	0,008	0,000	0,728
	1	0,024	0,014	0,818
	2	0,043	0,028	1,301
	3,5	0,062	0,042	1,936
	4,5	0,063	0,056	2,249
	6	0,090	0,070	2,750
	8	0,121	0,130	3,291
	19	0,628	0,338	5,406
	24	0,858	0,408	6,466

*Se consideran procesos hidrolíticos en proporciones equimoleculares

Tabla A-74: Valores de agua consumida y captada por el producto calculados para los estudios realizados con COMP-S a 40°C.

Aspecto, color, forma n=20	Blancos, con película brillante, en forma de cápsula, biconvexos, ranurados en ambas facetas, con marca "C 500" visible en una de sus caras.
Dimensiones medias (mm) n=10 <i>Altura máxima</i> (H_{\max}) <i>Altura mínima</i> (H_{\min}) <i>Anchura</i> (A) <i>Longitud</i> (L)	$7,08 \pm 0,10$ (1,35)* $4,43 \pm 0,09$ (2,06)* $9,62 \pm 0,02$ (0,11)* $19,14 \pm 0,03$ (0,15)*
Peso medio (P) (mg) n=20	$1229,3 \pm 0,03$ (2,77)* Cumple ensayo de uniformidad
Resistencia a la rotura (N) n=10 <i>Valor medio</i> <i>Valores límites</i>	322,1 311,9 - 334,0
Friabilidad (%) n=10	0,098 Cumple ensayo de friabilidad
Tiempo de disgregación (min) n=6	13 Cumple ensayo de disgregación
()* Coeficiente de variación en %	

Tabla A-75: Características físicas iniciales obtenidas en los comprimidos de clavumox con recubrimiento pelicular (COMP-R).

Tiempo (min)	Porcentaje de Dosis disuelta	
	CLAV	AMOXI
3	37,6 ± 0,1	14,2 ± 0,1
6	86,3 ± 0,1	47,9 ± 0,2
9	93,8 ± 0,2	94,9 ± 0,1
12	98,5 ± 0,3	96,0 ± 0,1
15	99,3 ± 0,1	95,1 ± 0,2
20	99,5 ± 0,1	97,8 ± 0,1
30	99,1 ± 0,2	99,4 ± 0,2
40	99,5 ± 0,2	101,7 ± 0,2
50	100,3 ± 0,2	99,2 ± 0,1
60	100,0 ± 0,1	99,9 ± 0,1

Tabla A-76: Datos medios obtenidos en los ensayos de disolución realizados con los COMP-R a tiempo cero.

HR (%)	Tiempo (días)	Dimensiones (mm) n=4				Peso medio (mg) n=4
		H _{max}	H _{min}	A	L	
31	16	7,09 ± 0,02	4,42 ± 0,02	9,60 ± 0,02	19,15 ± 0,03	1230,6 ± 0,1
	29	7,15 ± 0,03	4,51 ± 0,03	9,63 ± 0,03	19,19 ± 0,03	1230,3 ± 0,2
	55	7,27 ± 0,02	4,56 ± 0,02	9,68 ± 0,02	19,25 ± 0,02	1230,4 ± 0,3
	68	7,38 ± 0,02	4,63 ± 0,02	9,72 ± 0,02	19,34 ± 0,02	1231,0 ± 0,1
	84	7,49 ± 0,01	4,70 ± 0,01	9,73 ± 0,01	19,38 ± 0,01	1231,4 ± 1,9
	128	7,59 ± 0,03	4,77 ± 0,03	9,77 ± 0,03	19,42 ± 0,03	1231,6 ± 2,1
	184	7,67 ± 0,02	4,82 ± 0,02	9,79 ± 0,02	19,45 ± 0,02	1231,9 ± 2,1
	307	7,75 ± 0,02	4,93 ± 0,02	9,83 ± 0,02	19,46 ± 0,02	1232,0 ± 2,0
42	16	7,10 ± 0,01	4,45 ± 0,01	9,61 ± 0,01	19,15 ± 0,01	1229,9 ± 1,9
	29	7,30 ± 0,02	4,61 ± 0,02	9,72 ± 0,02	19,23 ± 0,02	1230,1 ± 2,1
	55	7,51 ± 0,03	4,73 ± 0,03	9,79 ± 0,03	19,32 ± 0,03	1230,8 ± 2,7
	68	7,58 ± 0,02	4,92 ± 0,03	9,81 ± 0,03	19,45 ± 0,03	1231,6 ± 3,2
	84	7,67 ± 0,01	5,11 ± 0,01	9,87 ± 0,01	19,51 ± 0,01	1232,5 ± 1,9
	128	7,70 ± 0,02	5,37 ± 0,02	9,93 ± 0,02	19,53 ± 0,02	1233,8 ± 2,1
	184	7,78 ± 0,02	5,72 ± 0,02	9,99 ± 0,02	19,58 ± 0,02	1234,6 ± 2,1
	303	7,90 ± 0,02	6,11 ± 0,02	10,11 ± 0,02	19,65 ± 0,02	1235,1 ± 2,0

Tabla A-77: Datos de caracterización física obtenidos en los ensayos de estabilidad realizados con los COMP-R a 25°C (media ± DE).

HR (%)	Tiempo (días)	Dimensiones (mm) n=4				Peso medio (mg) n=4
		H _{max}	H _{min}	A	L	
56	1	7,09 ± 0,01	4,46 ± 0,01	9,63 ± 0,01	19,15 ± 0,01	1231,2 ± 1,9
	2	7,20 ± 0,02	4,51 ± 0,02	9,65 ± 0,02	19,20 ± 0,02	1232,1 ± 2,1
	3	7,33 ± 0,03	4,65 ± 0,03	9,70 ± 0,03	19,27 ± 0,03	1232,4 ± 2,7
	4	7,41 ± 0,02	4,77 ± 0,03	9,76 ± 0,03	19,33 ± 0,03	1232,5 ± 3,2
	7	7,52 ± 0,01	5,21 ± 0,01	9,80 ± 0,01	19,38 ± 0,01	1233,2 ± 1,9
	9	7,64 ± 0,02	5,52 ± 0,02	9,83 ± 0,02	19,45 ± 0,02	1234,1 ± 2,1
	11	7,83 ± 0,02	5,89 ± 0,02	9,95 ± 0,02	19,52 ± 0,02	1234,3 ± 2,1
	13	7,98 ± 0,02	6,08 ± 0,02	10,02 ± 0,02	19,60 ± 0,02	1234,7 ± 2,1

Tabla A-78: Datos de caracterización física obtenidos en los ensayos de estabilidad realizados con los COMP-R a 25°C (media ± DE).

HR (%)	Tiempo (horas)	Dimensiones (mm) n=4				Peso medio (mg) n=4
		H _{max}	H _{min}	A	L	
75	2	7,12 ± 0,01	4,57 ± 0,01	9,68 ± 0,01	19,20 ± 0,01	1231,4 ± 1,9
	6	7,31 ± 0,02	4,80 ± 0,02	9,72 ± 0,02	19,28 ± 0,02	1232,3 ± 2,1
	23	7,48 ± 0,03	5,20 ± 0,03	9,83 ± 0,03	19,33 ± 0,03	1232,7 ± 2,7
	56	7,62 ± 0,02	5,61 ± 0,03	9,92 ± 0,03	19,51 ± 0,03	1233,1 ± 3,2
	82	7,91 ± 0,01	6,10 ± 0,01	10,12 ± 0,01	19,62 ± 0,01	1234,0 ± 1,9
	96	8,02 ± 0,02	6,42 ± 0,02	10,18 ± 0,02	19,71 ± 0,02	1236,9 ± 2,1
	114	8,13 ± 0,13	6,57 ± 0,08	10,31 ± 0,07	19,80 ± 0,11	1237,4 ± 3,1

Tabla A-79: Datos de caracterización física obtenidos en los ensayos de estabilidad realizados con los COMP-R a 25°C (media ± DE).

HR (%)	Tiempo (días)	Dimensiones (mm) n=4				Peso medio (mg) n=4
		H _{max}	H _{min}	A	L	
30	6	7,09 ± 0,01	4,40 ± 0,01	9,59 ± 0,01	19,13 ± 0,01	1230,1 ± 1,9
	14	7,12 ± 0,02	4,52 ± 0,02	9,61 ± 0,02	19,17 ± 0,02	1231,0 ± 2,1
	16	7,22 ± 0,03	4,69 ± 0,03	9,63 ± 0,03	19,23 ± 0,03	1231,4 ± 2,7
	21	7,27 ± 0,02	4,89 ± 0,03	9,66 ± 0,03	19,27 ± 0,03	1231,4 ± 3,2
	28	7,33 ± 0,02	5,09 ± 0,02	9,69 ± 0,02	19,32 ± 0,02	1231,6 ± 1,8
	40	7,41 ± 0,02	5,26 ± 0,02	9,71 ± 0,02	19,35 ± 0,02	1231,8 ± 2,1
	51	7,48 ± 0,02	5,52 ± 0,02	9,73 ± 0,02	19,38 ± 0,02	1232,4 ± 2,1
	57	7,51 ± 0,02	5,81 ± 0,02	9,80 ± 0,02	19,40 ± 0,02	1232,5 ± 2,0
40	5	7,12 ± 0,03	4,45 ± 0,01	9,63 ± 0,01	19,13 ± 0,01	1229,9 ± 1,9
	14	7,25 ± 0,02	4,62 ± 0,02	9,65 ± 0,02	19,20 ± 0,02	1231,3 ± 2,1
	16	7,39 ± 0,03	4,84 ± 0,03	9,71 ± 0,03	19,34 ± 0,03	1231,6 ± 2,7
	21	7,47 ± 0,02	5,10 ± 0,03	9,77 ± 0,03	19,42 ± 0,03	1232,5 ± 3,2
	28	7,59 ± 0,01	5,33 ± 0,01	9,84 ± 0,01	19,47 ± 0,01	1231,9 ± 1,9
	40	7,65 ± 0,02	5,56 ± 0,02	9,92 ± 0,02	19,52 ± 0,02	1232,7 ± 2,1
	51	7,72 ± 0,02	5,81 ± 0,02	9,99 ± 0,02	19,58 ± 0,02	1233,3 ± 2,1
	57	7,87 ± 0,02	6,02 ± 0,02	10,09 ± 0,02	19,60 ± 0,02	1233,7 ± 2,0

Tabla A-80: Datos de caracterización física obtenidos en los ensayos de estabilidad realizados con los COMP-R a 40°C (media ± DE).

HR (%)	Tiempo (días)	Dimensiones (mm) n=4				Peso medio (mg) n=4
		H _{max}	H _{min}	A	L	
54	0,29	7,15 ± 0,01	4,60 ± 0,01	9,65 ± 0,01	19,20 ± 0,01	1230,3 ± 1,9
	1	7,32 ± 0,02	4,69 ± 0,02	9,68 ± 0,02	19,32 ± 0,02	1232,5 ± 2,1
	1,29	7,48 ± 0,03	4,91 ± 0,03	9,72 ± 0,03	19,38 ± 0,03	1233,4 ± 2,7
	2	7,52 ± 0,02	5,23 ± 0,03	9,73 ± 0,03	19,43 ± 0,03	1233,6 ± 3,2
	3	7,57 ± 0,01	5,61 ± 0,01	9,77 ± 0,01	19,47 ± 0,01	1233,7 ± 1,9
	6	7,71 ± 0,02	5,82 ± 0,02	9,81 ± 0,02	19,50 ± 0,02	1234,7 ± 2,1

Tabla A-81: Datos de caracterización física obtenidos en los ensayos de estabilidad realizados con los COMP-R a 40°C (media ± DE).

HR (%)	Tiempo (horas)	Dimensiones (mm) n=4				Peso medio (mg) n=4
		H _{max}	H _{min}	A	L	
74	1	7,10 ± 0,02	4,50 ± 0,02	9,65 ± 0,02	19,12 ± 0,03	1230,5 ± 1,9
	2	7,21 ± 0,02	4,62 ± 0,02	9,71 ± 0,02	19,31 ± 0,02	1232,4 ± 2,1
	3	7,32 ± 0,03	4,81 ± 0,03	9,86 ± 0,03	19,40 ± 0,03	1232,9 ± 2,7
	4,25	7,45 ± 0,03	4,96 ± 0,03	9,98 ± 0,03	19,45 ± 0,02	1233,6 ± 3,2
	5	7,61 ± 0,01	5,12 ± 0,01	10,12 ± 0,01	19,61 ± 0,01	1233,7 ± 1,9
	15,3	7,89 ± 0,02	5,99 ± 0,02	10,33 ± 0,02	19,71 ± 0,02	1235,7 ± 2,1
	19	8,10 ± 0,02	6,43 ± 0,02	10,45 ± 0,02	19,82 ± 0,02	1235,6 ± 2,1
	24	8,15 ± 0,02	6,55 ± 0,02	10,50 ± 0,02	19,95 ± 0,02	1237,2 ± 2,0

Tabla A-82: Datos de caracterización física obtenidos en los ensayos de estabilidad realizados con los COMP-R a 40°C (media ± DE).

HR (%)	Tiempo (días)	Modificaciones en dimensiones (%)				ΔV _{pris} (%)	ΔP (%)
		ΔH _{max}	ΔH _{min}	ΔA	ΔL		
31	16	0,14	-0,22	-0,21	0,05	-0,02	0,11
	29	0,99	1,80	0,10	0,26	1,36	0,08
	55	2,68	2,93	0,62	0,57	3,92	0,09
	68	4,24	4,51	1,04	1,04	6,42	0,14
	84	5,79	6,09	1,14	1,25	8,34	0,17
	128	7,20	7,67	1,56	1,46	10,47	0,18
	184	8,33	8,80	1,77	1,62	12,03	0,21
	307	9,46	11,29	2,18	1,67	13,72	0,22
42	16	0,28	0,45	-0,10	0,05	0,23	0,05
	29	3,11	4,06	1,04	0,47	4,67	0,07
	55	6,07	6,77	1,77	0,94	8,96	0,12
	68	7,06	11,06	1,97	1,62	10,94	0,19
	84	8,33	15,35	2,60	1,93	13,30	0,26
	128	8,76	21,22	3,22	2,04	14,55	0,37
	184	9,89	29,12	3,85	2,30	16,74	0,43
	303	11,58	37,92	5,09	2,66	20,39	0,47

Tabla A-83: Modificaciones sufridas por los COMP-R a 25°C, expresadas en porcentaje del valor inicial.

HR (%)	Tiempo (días)	Modificaciones en dimensiones (%)				ΔV_{pris} (%)	ΔP (%)
		ΔH_{max}	ΔH_{min}	ΔA	ΔL		
56	1	0,14	0,68	0,10	0,05	0,30	0,15
	2	1,69	1,81	0,31	0,31	2,33	0,23
	3	3,53	4,97	0,83	0,68	5,10	0,25
	4	4,66	7,67	1,45	0,99	7,24	0,26
	7	6,21	17,61	1,87	1,25	9,56	0,32
	9	7,91	24,60	2,18	1,62	12,05	0,39
	11	10,59	32,96	3,43	1,98	16,66	0,41
	13	12,71	37,25	4,16	2,40	20,22	0,44

Tabla A-84: Modificaciones sufridas por los COMP-R a 25°C, expresadas en porcentaje del valor inicial.

HR (%)	Tiempo (horas)	Modificaciones en dimensiones (%)				ΔV_{pris} (%)	ΔP (%)	
		ΔH_{max}	ΔH_{min}	ΔA	ΔL			
75	2	0,57	3,16	0,62	0,31	1,51	0,17	
	6	3,25	8,35	1,04	0,73	5,08	0,24	
	23	5,65	17,38	2,18	0,99	9,03	0,28	
	56	7,63	26,64	3,12	1,93	13,13	0,31	
	82	11,72	37,70	5,19	2,51	20,48	0,38	
	96	13,28	44,92	5,82	2,98	23,44	0,62	
		114	14,83	48,31	7,17	3,45	27,31	0,66

Tabla A-85: Modificaciones sufridas por los COMP-R a 25°C, expresadas en porcentaje del valor inicial.

HR (%)	Tiempo (días)	Modificaciones en dimensiones (%)				ΔV_{pris} (%)	ΔP (%)
		ΔH_{max}	ΔH_{min}	ΔA	ΔL		
30	6	0,14	-0,68	-0,31	-0,05	-0,22	0,06
	14	0,56	2,03	-0,10	0,16	0,62	0,14
	16	1,98	5,87	-0,10	0,47	2,56	0,17
	21	2,68	10,38	0,41	0,67	3,81	0,17
	28	3,53	14,90	0,73	0,94	5,26	0,19
	40	4,66	18,74	0,93	1,10	6,80	0,20
	51	5,65	24,61	1,14	1,25	8,20	0,25
	57	6,07	31,15	1,87	1,36	9,53	0,26
40	5	0,57	0,45	0,10	-0,05	0,62	0,05
	14	2,40	4,29	0,31	0,31	3,04	0,16
	16	4,38	9,26	0,94	1,04	6,46	0,19
	21	5,51	15,12	1,56	1,46	8,72	0,26
	28	7,20	20,32	2,29	1,72	11,54	0,21
	40	8,05	25,51	3,12	1,99	13,63	0,28
	51	9,04	31,15	3,85	2,30	15,84	0,33
	57	11,15	35,89	4,89	2,40	19,39	0,36

Tabla A-86: Modificaciones sufridas por los COMP-R a 40°C, expresadas en porcentaje del valor inicial.

HR (%)	Tiempo (días)	Modificaciones en dimensiones (%)				ΔV_{pris} (%)	ΔP (%)
		ΔH_{max}	ΔH_{min}	ΔA	ΔL		
54	0,29	0,99	3,84	0,31	0,31	1,62	0,08
	1	3,39	5,87	0,62	0,94	5,01	0,26
	1,29	5,65	10,84	1,04	1,25	8,09	0,33
	2	6,21	18,06	1,14	1,52	9,06	0,35
	3	6,92	26,64	1,56	1,72	10,46	0,36
	6	8,90	31,38	1,97	1,88	13,14	0,44

Tabla A-87: Modificaciones sufridas por los COMP-R a 40°C, expresadas en porcentaje del valor inicial.

HR (%)	Tiempo (horas)	Modificaciones en dimensiones (%)				ΔV_{pris} (%)	ΔP (%)
		ΔH_{max}	ΔH_{min}	ΔA	ΔL		
74	1	0,28	1,58	0,31	-0,10	0,49	0,10
	2	1,84	4,29	0,94	0,89	3,70	0,25
	3	3,39	8,58	2,49	1,36	7,41	0,29
	4,25	5,23	11,96	3,74	1,62	10,93	0,35
	5	7,49	15,58	5,20	2,46	15,85	0,36
	15,3	11,44	35,21	7,38	2,98	23,23	0,52
	19	14,41	45,15	8,63	3,55	28,69	0,59
	24	15,11	47,86	9,15	4,23	30,96	0,64

Tabla A-88: Modificaciones sufridas por los COMP-R a 40°C, expresadas en porcentaje del valor inicial.

Tiempos de disolución (min)	Tiempo de muestreo: 16 días		Tiempo de muestreo: 29 días		Tiempo de muestreo: 55 días		Tiempo de muestreo: 68 días	
	CLAV	AMOXI	CLAV	AMOXI	CLAV	AMOXI	CLAV	AMOXI
3	27,9 ± 0,1	19,7 ± 0,1	28,4 ± 0,1	19,6 ± 0,2	25,8 ± 0,1	17,6 ± 0,1	30,3 ± 0,1	28,4 ± 0,1
6	63,8 ± 0,2	54,4 ± 0,1	50,4 ± 0,1	45,4 ± 0,1	59,7 ± 0,1	59,8 ± 0,1	56,0 ± 0,1	60,8 ± 0,1
9	88,3 ± 0,1	80,0 ± 0,1	75,9 ± 0,1	67,9 ± 0,1	82,3 ± 0,1	83,2 ± 0,1	84,3 ± 0,2	88,2 ± 0,1
12	97,1 ± 0,1	84,7 ± 0,1	93,8 ± 0,1	94,3 ± 0,1	87,4 ± 0,1	94,9 ± 0,1	86,5 ± 0,1	93,9 ± 0,1
15	97,7 ± 0,2	94,4 ± 0,1	94,5 ± 0,2	96,9 ± 0,2	88,5 ± 0,1	96,4 ± 0,1	86,7 ± 0,1	95,1 ± 0,2
20	97,6 ± 0,1	98,4 ± 0,1	94,4 ± 0,1	97,0 ± 0,1	89,1 ± 0,2	96,4 ± 0,1	86,5 ± 0,1	95,6 ± 0,1
30	97,9 ± 0,2	98,5 ± 0,1	94,3 ± 0,1	97,7 ± 0,1	89,6 ± 0,2	96,3 ± 0,1	86,9 ± 0,1	95,7 ± 0,1
40	97,8 ± 0,1	98,7 ± 0,1	94,4 ± 0,1	98,0 ± 0,1	88,6 ± 0,1	96,4 ± 0,2	86,8 ± 0,1	96,0 ± 0,1
50	97,5 ± 0,1	99,1 ± 0,1	94,4 ± 0,1	98,1 ± 0,1	89,1 ± 0,1	96,2 ± 0,1	86,7 ± 0,1	96,0 ± 0,1
60	97,9 ± 0,1	99,1 ± 0,1	94,6 ± 0,1	98,1 ± 0,1	88,9 ± 0,1	96,4 ± 0,1	86,9 ± 0,1	96,0 ± 0,1

(continúa en la página siguiente)

Tiempos de disolución (min)	Tiempo de muestreo: 84 días		Tiempo de muestreo: 128 días		Tiempo de muestreo: 184 días		Tiempo de muestreo: 307 días	
	CLAV	AMOXI	CLAV	AMOXI	CLAV	AMOXI	CLAV	AMOXI
3	26,6 ± 0,1	22,7 ± 0,1	24,9 ± 0,1	19,9 ± 0,1	15,0 ± 0,1	9,8 ± 0,1	19,3 ± 0,1	13,4 ± 0,1
6	53,8 ± 0,1	57,2 ± 0,1	51,3 ± 0,1	52,0 ± 0,1	37,3 ± 0,1	35,2 ± 0,1	48,5 ± 0,1	47,2 ± 0,1
9	69,2 ± 0,1	82,9 ± 0,1	79,4 ± 0,1	79,7 ± 0,1	57,1 ± 0,1	57,2 ± 0,1	62,2 ± 0,1	69,8 ± 0,1
12	83,0 ± 0,1	95,5 ± 0,1	79,6 ± 0,1	86,6 ± 0,1	67,9 ± 0,1	87,5 ± 0,1	66,0 ± 0,1	87,4 ± 0,2
15	83,7 ± 0,2	95,6 ± 0,1	80,0 ± 0,1	93,0 ± 0,1	74,8 ± 0,1	90,7 ± 0,1	69,0 ± 0,1	88,5 ± 0,1
20	84,0 ± 0,1	95,5 ± 0,1	80,4 ± 0,1	93,4 ± 0,1	78,2 ± 0,2	92,4 ± 0,1	69,7 ± 0,1	90,8 ± 0,1
30	84,0 ± 0,1	95,4 ± 0,1	81,3 ± 0,1	93,6 ± 0,1	78,1 ± 0,2	92,4 ± 0,1	69,9 ± 0,1	90,7 ± 0,1
40	84,2 ± 0,1	96,0 ± 0,1	81,7 ± 0,1	93,9 ± 0,1	78,1 ± 0,1	92,2 ± 0,2	69,9 ± 0,1	91,0 ± 0,1
50	84,3 ± 0,1	96,1 ± 0,1	81,4 ± 0,2	94,0 ± 0,1	78,1 ± 0,1	92,3 ± 0,1	69,8 ± 0,1	91,0 ± 0,1
60	84,3 ± 0,1	95,7 ± 0,2	81,6 ± 0,1	94,1 ± 0,1	78,2 ± 0,1	92,3 ± 0,1	70,0 ± 0,1	90,9 ± 0,1

Tabla A-89: Porcentajes medios de dosis disuelta (\pm DE) obtenidos en los ensayos de disolución realizados con los COMP-R almacenados a 25°C y HR del 31%.

Tiempos de disolución (min)	Tiempo de muestreo: 16 días		Tiempo de muestreo: 29 días		Tiempo de muestreo: 55 días		Tiempo de muestreo: 68 días	
	CLAV	AMOXI	CLAV	AMOXI	CLAV	AMOXI	CLAV	AMOXI
3	25,2 ± 0,1	12,5 ± 0,1	23,3 ± 0,1	12,7 ± 0,1	12,2 ± 0,1	6,7 ± 0,1	7,9 ± 0,1	4,0 ± 0,1
6	69,0 ± 0,1	50,4 ± 0,1	56,7 ± 0,1	51,8 ± 0,1	34,0 ± 0,1	32,3 ± 0,1	39,4 ± 0,1	44,6 ± 0,1
9	83,2 ± 0,1	81,0 ± 0,1	73,4 ± 0,1	81,5 ± 0,1	54,2 ± 0,1	53,2 ± 0,1	55,9 ± 0,1	76,8 ± 0,1
12	86,9 ± 0,2	91,1 ± 0,1	77,4 ± 0,1	90,4 ± 0,1	67,4 ± 0,1	74,4 ± 0,1	64,6 ± 0,1	84,8 ± 0,1
15	88,1 ± 0,1	91,7 ± 0,1	79,1 ± 0,1	95,5 ± 0,1	71,0 ± 0,1	79,1 ± 0,1	65,9 ± 0,1	91,0 ± 0,1
20	88,0 ± 0,2	94,0 ± 0,1	79,6 ± 0,2	95,6 ± 0,1	71,4 ± 0,2	87,8 ± 0,2	67,3 ± 0,2	92,0 ± 0,1
30	88,3 ± 0,1	97,7 ± 0,1	79,7 ± 0,1	96,2 ± 0,1	71,6 ± 0,1	92,1 ± 0,1	66,7 ± 0,1	92,4 ± 0,2
40	88,6 ± 0,1	97,7 ± 0,2	79,9 ± 0,1	96,1 ± 0,1	71,6 ± 0,1	93,0 ± 0,2	67,2 ± 0,1	92,4 ± 0,1
50	89,6 ± 0,2	97,6 ± 0,1	79,9 ± 0,1	96,0 ± 0,1	71,8 ± 0,1	93,1 ± 0,1	66,7 ± 0,1	92,8 ± 0,1
60	89,3 ± 0,1	97,8 ± 0,1	79,9 ± 0,1	96,2 ± 0,1	71,9 ± 0,1	93,1 ± 0,1	67,3 ± 0,1	92,1 ± 0,1

(continúa en la página siguiente)

Tiempos de disolución (min)	Tiempo de muestreo: 84 días		Tiempo de muestreo: 128 días		Tiempo de muestreo: 184 días		Tiempo de muestreo: 303 días	
	CLAV	AMOXI	CLAV	AMOXI	CLAV	AMOXI	CLAV	AMOXI
3	7,6 ± 0,1	4,0 ± 0,1	7,0 ± 0,1	3,7 ± 0,1	6,6 ± 0,1	8,8 ± 0,1	2,7 ± 0,1	2,9 ± 0,1
6	28,9 ± 0,1	39,4 ± 0,1	23,6 ± 0,1	26,8 ± 0,1	14,8 ± 0,1	29,0 ± 0,1	6,5 ± 0,1	10,0 ± 0,1
9	45,4 ± 0,1	70,9 ± 0,2	48,3 ± 0,1	56,8 ± 0,1	28,4 ± 0,1	53,4 ± 0,1	16,0 ± 0,1	24,5 ± 0,1
12	52,3 ± 0,1	86,6 ± 0,1	58,5 ± 0,1	80,2 ± 0,1	38,2 ± 0,1	66,6 ± 0,1	18,9 ± 0,2	37,3 ± 0,1
15	62,8 ± 0,1	90,1 ± 0,1	58,1 ± 0,1	84,9 ± 0,1	45,0 ± 0,1	77,4 ± 0,1	28,4 ± 0,1	52,0 ± 0,1
20	64,5 ± 0,2	91,5 ± 0,1	57,9 ± 0,1	87,2 ± 0,1	50,0 ± 0,1	80,1 ± 0,1	36,4 ± 0,1	70,5 ± 0,1
30	64,9 ± 0,2	91,5 ± 0,1	58,9 ± 0,1	88,6 ± 0,1	49,9 ± 0,1	81,6 ± 0,1	36,5 ± 0,1	77,3 ± 0,1
40	65,0 ± 0,1	91,7 ± 0,2	58,8 ± 0,2	88,6 ± 0,1	49,7 ± 0,1	82,0 ± 0,1	36,3 ± 0,1	77,4 ± 0,1
50	64,6 ± 0,1	91,6 ± 0,1	58,9 ± 0,1	88,6 ± 0,2	49,8 ± 0,1	81,9 ± 0,1	36,8 ± 0,1	77,6 ± 0,1
60	64,8 ± 0,1	91,6 ± 0,1	58,7 ± 0,1	88,7 ± 0,1	49,9 ± 0,1	81,9 ± 0,1	36,5 ± 0,1	77,5 ± 0,1

Tabla A-90: Porcentajes medios de dosis disuelta (\pm DE) obtenidos en los ensayos de disolución realizados con los COMP-R almacenados a 25°C y HR del 42%.

Tiempos de disolución (min)	Tiempo de muestreo: 1 día		Tiempo de muestreo: 2 días		Tiempo de muestreo: 3 días		Tiempo de muestreo: 4 días	
	CLAV	AMOXI	CLAV	AMOXI	CLAV	AMOXI	CLAV	AMOXI
3	27,2 ± 0,1	21,4 ± 0,1	35,3 ± 0,1	23,8 ± 0,1	29,2 ± 0,1	19,5 ± 0,1	32,2 ± 0,1	23,4 ± 0,1
6	65,9 ± 0,1	54,7 ± 0,2	60,4 ± 0,1	60,0 ± 0,1	68,2 ± 0,1	65,3 ± 0,1	59,3 ± 0,1	60,1 ± 0,1
9	89,2 ± 0,1	78,3 ± 0,1	77,5 ± 0,1	79,2 ± 0,1	98,2 ± 0,1	84,6 ± 0,1	74,6 ± 0,1	83,2 ± 0,1
12	98,6 ± 0,1	98,3 ± 0,1	91,2 ± 0,1	96,0 ± 0,1	98,9 ± 0,1	90,8 ± 0,1	89,2 ± 0,1	92,2 ± 0,1
15	99,3 ± 0,1	98,1 ± 0,1	94,9 ± 0,1	97,3 ± 0,2	99,5 ± 0,1	94,7 ± 0,1	91,5 ± 0,1	96,0 ± 0,1
20	99,8 ± 0,1	98,1 ± 0,1	97,3 ± 0,1	98,6 ± 0,1	99,8 ± 0,2	96,8 ± 0,1	93,8 ± 0,1	98,4 ± 0,1
30	100,0 ± 0,1	99,9 ± 0,1	99,0 ± 0,1	99,1 ± 0,1	99,2 ± 0,2	98,6 ± 0,1	93,6 ± 0,1	98,5 ± 0,1
40	99,5 ± 0,1	99,3 ± 0,2	99,8 ± 0,1	99,3 ± 0,1	99,2 ± 0,1	98,6 ± 0,2	94,2 ± 0,1	98,7 ± 0,1
50	100,1 ± 0,1	99,9 ± 0,1	99,7 ± 0,1	99,5 ± 0,1	99,7 ± 0,1	98,0 ± 0,1	93,7 ± 0,1	98,7 ± 0,1
60	99,4 ± 0,1	99,6 ± 0,1	99,7 ± 0,1	99,2 ± 0,1	99,2 ± 0,1	98,6 ± 0,1	93,7 ± 0,1	98,6 ± 0,1

(continúa en la página siguiente)

Tiempos de disolución (min)	Tiempo de muestreo: 7 días		Tiempo de muestreo: 9 días		Tiempo de muestreo: 11 días		Tiempo de muestreo: 13 días	
	CLAV	AMOXI	CLAV	AMOXI	CLAV	AMOXI	CLAV	AMOXI
3	16,9 ± 0,1	11,1 ± 0,1	10,2 ± 0,1	6,6 ± 0,1	13,9 ± 0,1	11,0 ± 0,1	11,0 ± 0,1	7,6 ± 0,1
6	51,3 ± 0,1	46,2 ± 0,1	34,5 ± 0,1	30,6 ± 0,1	37,6 ± 0,1	41,1 ± 0,1	30,1 ± 0,1	32,9 ± 0,1
9	76,1 ± 0,1	74,5 ± 0,1	56,1 ± 0,1	56,3 ± 0,1	54,9 ± 0,1	67,4 ± 0,1	48,6 ± 0,1	57,7 ± 0,1
12	85,3 ± 0,1	90,3 ± 0,1	64,0 ± 0,1	70,3 ± 0,1	64,2 ± 0,1	82,7 ± 0,1	56,8 ± 0,1	73,9 ± 0,1
15	86,9 ± 0,1	94,6 ± 0,1	71,6 ± 0,1	78,8 ± 0,1	65,8 ± 0,1	88,9 ± 0,2	57,0 ± 0,1	78,7 ± 0,1
20	86,7 ± 0,1	95,7 ± 0,2	73,3 ± 0,1	84,4 ± 0,1	65,9 ± 0,1	88,8 ± 0,1	57,1 ± 0,1	83,9 ± 0,1
30	87,0 ± 0,1	95,8 ± 0,2	75,9 ± 0,2	90,1 ± 0,1	65,8 ± 0,1	90,1 ± 0,1	56,8 ± 0,1	86,1 ± 0,1
40	87,0 ± 0,1	95,6 ± 0,1	75,2 ± 0,1	91,5 ± 0,1	65,9 ± 0,1	90,7 ± 0,1	57,2 ± 0,1	87,3 ± 0,1
50	86,9 ± 0,1	95,4 ± 0,1	74,6 ± 0,1	92,7 ± 0,1	65,8 ± 0,1	90,9 ± 0,1	57,1 ± 0,1	87,3 ± 0,1
60	86,9 ± 0,1	95,6 ± 0,1	74,1 ± 0,1	92,9 ± 0,1	65,9 ± 0,1	90,5 ± 0,1	57,4 ± 0,1	87,7 ± 0,1

Tabla A-91: Porcentajes medios de dosis disuelta (\pm DE) obtenidos en los ensayos de disolución realizados con los COMP-R almacenados a 25°C y HR del 56%.

Tiempos de disolución (min)	Tiempo de muestreo: 2 horas		Tiempo de muestreo: 6 horas		Tiempo de muestreo: 23 horas		Tiempo de muestreo: 56 horas	
	CLAV	AMOXI	CLAV	AMOXI	CLAV	AMOXI	CLAV	AMOXI
3	39,8 ± 0,1	29,3 ± 0,1	28,2 ± 0,1	17,5 ± 0,1	31,5 ± 0,1	22,2 ± 0,1	21,4 ± 0,1	18,5 ± 0,1
6	69,7 ± 0,2	65,6 ± 0,1	53,5 ± 0,1	44,2 ± 0,1	69,0 ± 0,1	60,8 ± 0,1	51,2 ± 0,1	45,2 ± 0,1
9	84,5 ± 0,1	89,9 ± 0,1	79,2 ± 0,1	69,0 ± 0,1	96,8 ± 0,2	87,2 ± 0,1	76,1 ± 0,1	72,1 ± 0,1
12	89,5 ± 0,1	94,8 ± 0,1	93,2 ± 0,1	86,5 ± 0,1	99,4 ± 0,1	93,3 ± 0,1	76,6 ± 0,1	86,6 ± 0,1
15	95,4 ± 0,2	95,3 ± 0,1	99,2 ± 0,1	93,6 ± 0,1	98,7 ± 0,1	97,1 ± 0,1	76,4 ± 0,1	92,0 ± 0,1
20	98,7 ± 0,1	95,6 ± 0,1	98,9 ± 0,2	95,8 ± 0,1	99,0 ± 0,1	98,2 ± 0,1	77,0 ± 0,1	97,2 ± 0,2
30	99,0 ± 0,1	99,9 ± 0,1	99,0 ± 0,2	98,9 ± 0,1	98,7 ± 0,1	99,5 ± 0,1	77,3 ± 0,1	96,2 ± 0,2
40	99,3 ± 0,1	99,6 ± 0,1	98,7 ± 0,2	99,0 ± 0,2	99,2 ± 0,1	99,5 ± 0,1	77,8 ± 0,1	96,5 ± 0,1
50	99,7 ± 0,1	100,1 ± 0,1	99,1 ± 0,1	99,7 ± 0,1	99,4 ± 0,1	99,4 ± 0,1	77,1 ± 0,1	96,4 ± 0,1
60	99,1 ± 0,1	99,9 ± 0,1	99,7 ± 0,1	99,5 ± 0,1	99,6 ± 0,1	99,5 ± 0,1	77,0 ± 0,1	96,5 ± 0,1

(continúa en la página siguiente)

Tiempos de disolución (min)	Tiempo de muestreo: 82 horas		Tiempo de muestreo: 96 horas		Tiempo de muestreo: 114 horas	
	CLAV	AMOXI	CLAV	AMOXI	CLAV	AMOXI
3	22,5 ± 0,1	28,0 ± 0,1	10,5 ± 0,1	19,1 ± 0,1	2,8 ± 0,2	16,7 ± 0,1
6	42,7 ± 0,1	58,8 ± 0,1	18,6 ± 0,1	41,3 ± 0,1	3,5 ± 0,1	36,6 ± 0,1
9	50,7 ± 0,1	73,8 ± 0,2	22,7 ± 0,1	57,3 ± 0,1	4,7 ± 0,1	51,4 ± 0,1
12	51,6 ± 0,1	78,9 ± 0,1	24,0 ± 0,1	69,6 ± 0,1	5,4 ± 0,1	62,5 ± 0,1
15	51,2 ± 0,1	82,3 ± 0,1	25,7 ± 0,1	76,3 ± 0,1	5,4 ± 0,1	67,1 ± 0,1
20	51,5 ± 0,1	85,8 ± 0,1	26,4 ± 0,1	80,6 ± 0,2	5,4 ± 0,1	71,3 ± 0,1
30	50,7 ± 0,1	86,6 ± 0,1	27,0 ± 0,1	82,5 ± 0,1	6,1 ± 0,1	72,2 ± 0,1
40	51,4 ± 0,1	86,5 ± 0,1	27,4 ± 0,2	82,6 ± 0,2	5,5 ± 0,2	72,3 ± 0,1
50	51,3 ± 0,1	86,6 ± 0,1	27,7 ± 0,1	82,8 ± 0,1	6,2 ± 0,1	72,5 ± 0,1
60	51,0 ± 0,1	86,6 ± 0,1	27,2 ± 0,1	82,9 ± 0,1	5,8 ± 0,1	72,4 ± 0,1

Tabla A-92: Porcentajes medios de dosis disuelta (\pm DE) obtenidos en los ensayos de disolución realizados con los COMP-R almacenados a 25°C y HR del 75%.

Tiempos de disolución (min)	Tiempo de muestreo: 6 días		Tiempo de muestreo: 14 días		Tiempo de muestreo: 16 días		Tiempo de muestreo: 21 días	
	CLAV	AMOXI	CLAV	AMOXI	CLAV	AMOXI	CLAV	AMOXI
3	27,4 ± 0,1	18,1 ± 0,1	19,3 ± 0,1	11,3 ± 0,1	17,5 ± 0,1	10,1 ± 0,1	25,5 ± 0,1	17,0 ± 0,1
6	64,6 ± 0,1	51,2 ± 0,1	55,6 ± 0,1	42,1 ± 0,1	46,2 ± 0,1	39,4 ± 0,1	68,1 ± 0,1	51,1 ± 0,1
9	85,4 ± 0,1	75,0 ± 0,1	85,2 ± 0,1	73,1 ± 0,1	74,1 ± 0,1	70,0 ± 0,1	81,3 ± 0,2	75,8 ± 0,1
12	97,8 ± 0,1	87,2 ± 0,1	92,4 ± 0,1	82,6 ± 0,1	85,3 ± 0,1	81,3 ± 0,1	88,4 ± 0,2	86,5 ± 0,2
15	98,4 ± 0,1	88,0 ± 0,1	95,2 ± 0,1	89,6 ± 0,1	90,9 ± 0,1	85,1 ± 0,1	90,5 ± 0,1	90,9 ± 0,2
20	98,6 ± 0,1	91,3 ± 0,2	96,2 ± 0,1	92,3 ± 0,2	94,8 ± 0,1	87,5 ± 0,1	90,9 ± 0,1	90,9 ± 0,2
30	98,7 ± 0,1	96,0 ± 0,1	97,4 ± 0,1	96,1 ± 0,2	94,9 ± 0,1	91,7 ± 0,1	93,5 ± 0,1	94,4 ± 0,1
40	98,9 ± 0,1	98,2 ± 0,2	97,2 ± 0,2	96,1 ± 0,1	95,3 ± 0,2	93,2 ± 0,1	93,4 ± 0,1	94,0 ± 0,1
50	98,9 ± 0,1	97,9 ± 0,1	97,0 ± 0,1	96,2 ± 0,1	96,4 ± 0,1	95,1 ± 0,1	92,1 ± 0,1	94,0 ± 0,1
60	98,7 ± 0,1	98,0 ± 0,1	97,0 ± 0,1	96,2 ± 0,1	96,1 ± 0,1	95,3 ± 0,1	93,3 ± 0,1	94,1 ± 0,1

(continúa en la página siguiente)

Tiempos de disolución (min)	Tiempo de muestreo: 28 días		Tiempo de muestreo: 40 días		Tiempo de muestreo: 51 días		Tiempo de muestreo: 57 días	
	CLAV	AMOXI	CLAV	AMOXI	CLAV	AMOXI	CLAV	AMOXI
3	7,4 ± 0,1	5,8 ± 0,1	31,4 ± 0,1	21,8 ± 0,1	16,2 ± 0,1	14,4 ± 0,1	12,4 ± 0,1	16,0 ± 0,1
6	35,3 ± 0,1	23,5 ± 0,1	49,0 ± 0,1	44,7 ± 0,1	37,1 ± 0,1	36,0 ± 0,1	32,5 ± 0,1	36,3 ± 0,2
9	56,8 ± 0,1	45,3 ± 0,1	76,9 ± 0,1	72,7 ± 0,1	56,2 ± 0,1	56,1 ± 0,1	50,5 ± 0,1	60,3 ± 0,1
12	78,0 ± 0,1	67,8 ± 0,1	83,6 ± 0,1	85,5 ± 0,1	69,3 ± 0,1	76,9 ± 0,1	63,4 ± 0,1	76,6 ± 0,2
15	89,1 ± 0,1	82,4 ± 0,1	83,8 ± 0,1	86,9 ± 0,1	72,4 ± 0,1	90,5 ± 0,1	71,4 ± 0,1	88,4 ± 0,2
20	90,1 ± 0,1	88,3 ± 0,1	84,1 ± 0,1	88,6 ± 0,1	77,3 ± 0,1	91,0 ± 0,1	72,2 ± 0,1	91,5 ± 0,2
30	89,3 ± 0,1	93,2 ± 0,1	84,4 ± 0,1	91,2 ± 0,1	78,9 ± 0,1	91,2 ± 0,1	74,1 ± 0,1	91,5 ± 0,1
40	89,8 ± 0,2	93,3 ± 0,1	84,5 ± 0,1	92,2 ± 0,1	78,4 ± 0,1	91,3 ± 0,1	73,3 ± 0,1	91,6 ± 0,1
50	90,2 ± 0,1	93,5 ± 0,2	84,1 ± 0,1	91,9 ± 0,1	78,9 ± 0,2	91,2 ± 0,1	74,3 ± 0,1	91,5 ± 0,1
60	89,4 ± 0,1	93,5 ± 0,1	84,5 ± 0,1	92,2 ± 0,1	78,9 ± 0,1	91,4 ± 0,1	73,2 ± 0,1	91,5 ± 0,1

Tabla A-93: Porcentajes medios de dosis disuelta (\pm DE) obtenidos en los ensayos de disolución realizados con los COMP-R almacenados a 40°C y HR del 30%.

Tiempos de disolución (min)	Tiempo de muestreo: 5 días		Tiempo de muestreo: 14 días		Tiempo de muestreo: 16 días		Tiempo de muestreo: 21 días	
	CLAV	AMOXI	CLAV	AMOXI	CLAV	AMOXI	CLAV	AMOXI
3	22,8 ± 0,1	18,3 ± 0,1	17,0 ± 0,1	12,9 ± 0,1	17,6 ± 0,1	15,4 ± 0,1	20,3 ± 0,2	17,0 ± 0,1
6	54,2 ± 0,1	50,1 ± 0,1	49,3 ± 0,1	44,6 ± 0,1	44,7 ± 0,1	43,7 ± 0,1	44,5 ± 0,1	39,6 ± 0,1
9	77,3 ± 0,1	80,6 ± 0,1	75,0 ± 0,1	76,5 ± 0,2	64,2 ± 0,1	73,2 ± 0,1	59,5 ± 0,2	63,6 ± 0,1
12	89,9 ± 0,1	93,2 ± 0,1	82,3 ± 0,1	88,1 ± 0,1	81,7 ± 0,1	87,4 ± 0,1	77,8 ± 0,1	80,4 ± 0,2
15	94,3 ± 0,1	98,1 ± 0,1	87,8 ± 0,1	92,4 ± 0,1	85,3 ± 0,1	91,5 ± 0,1	78,4 ± 0,1	86,3 ± 0,2
20	94,3 ± 0,1	98,3 ± 0,2	88,2 ± 0,1	94,4 ± 0,1	85,4 ± 0,1	93,9 ± 0,1	80,6 ± 0,1	90,8 ± 0,2
30	94,1 ± 0,1	98,0 ± 0,1	87,7 ± 0,1	95,7 ± 0,1	85,3 ± 0,1	95,6 ± 0,1	79,6 ± 0,1	93,0 ± 0,1
40	94,4 ± 0,1	98,2 ± 0,1	87,9 ± 0,1	96,5 ± 0,1	85,3 ± 0,1	95,6 ± 0,1	80,6 ± 0,1	93,1 ± 0,1
50	94,0 ± 0,1	98,0 ± 0,1	87,9 ± 0,1	96,2 ± 0,1	85,2 ± 0,1	95,6 ± 0,1	80,5 ± 0,1	93,0 ± 0,1
60	94,5 ± 0,1	98,2 ± 0,1	88,0 ± 0,1	95,9 ± 0,1	85,3 ± 0,1	95,6 ± 0,1	80,5 ± 0,1	93,2 ± 0,1

(continúa en la página siguiente)

Tiempos de disolución (min)	Tiempo de muestreo: 28 días		Tiempo de muestreo: 40 días		Tiempo de muestreo: 51 días		Tiempo de muestreo: 57 días	
	CLAV	AMOXI	CLAV	AMOXI	CLAV	AMOXI	CLAV	AMOXI
3	19,7 ± 0,1	14,7 ± 0,1	5,1 ± 0,1	4,5 ± 0,2	5,3 ± 0,1	5,2 ± 0,1	4,3 ± 0,1	4,9 ± 0,1
6	33,3 ± 0,2	38,9 ± 0,1	17,5 ± 0,1	21,3 ± 0,1	13,3 ± 0,1	15,9 ± 0,1	17,2 ± 0,1	24,9 ± 0,2
9	46,3 ± 0,1	61,4 ± 0,1	36,9 ± 0,1	47,1 ± 0,2	23,3 ± 0,1	32,4 ± 0,1	30,9 ± 0,1	47,7 ± 0,1
12	58,6 ± 0,1	78,8 ± 0,1	50,9 ± 0,1	68,3 ± 0,1	31,4 ± 0,1	50,4 ± 0,1	39,0 ± 0,1	66,4 ± 0,1
15	67,1 ± 0,1	86,9 ± 0,1	58,3 ± 0,1	80,9 ± 0,1	40,5 ± 0,1	63,5 ± 0,1	46,3 ± 0,1	78,7 ± 0,2
20	70,9 ± 0,1	90,2 ± 0,1	61,3 ± 0,1	87,1 ± 0,1	51,2 ± 0,2	79,1 ± 0,2	46,4 ± 0,1	84,1 ± 0,1
30	71,0 ± 0,2	92,3 ± 0,1	61,5 ± 0,1	90,6 ± 0,1	52,1 ± 0,1	83,6 ± 0,2	46,3 ± 0,1	84,6 ± 0,1
40	70,9 ± 0,1	92,1 ± 0,1	61,8 ± 0,1	90,2 ± 0,1	52,3 ± 0,1	84,0 ± 0,2	46,2 ± 0,1	85,1 ± 0,1
50	70,9 ± 0,1	92,2 ± 0,1	61,2 ± 0,1	90,5 ± 0,2	52,4 ± 0,1	84,5 ± 0,2	46,7 ± 0,1	84,9 ± 0,1
60	71,2 ± 0,1	92,6 ± 0,1	61,9 ± 0,1	91,1 ± 0,1	52,8 ± 0,1	84,7 ± 0,1	46,3 ± 0,1	85,3 ± 0,1

Tabla A-94: Porcentajes medios de dosis disuelta (\pm DE) obtenidos en los ensayos de disolución realizados con los COMP-R almacenados a 40°C y HR del 40%.

Tiempos de disolución (min)	Tiempo de muestreo: 0,29 días		Tiempo de muestreo: 1 día		Tiempo de muestreo: 1,29 días		Tiempo de muestreo: 2 días	
	CLAV	AMOXI	CLAV	AMOXI	CLAV	AMOXI	CLAV	AMOXI
3	24,1 ± 0,1	22,6 ± 0,2	32,5 ± 0,1	26,1 ± 0,1	11,6 ± 0,1	7,1 ± 0,2	8,9 ± 0,2	5,2 ± 0,1
6	44,2 ± 0,1	62,5 ± 0,1	63,1 ± 0,1	62,0 ± 0,1	44,1 ± 0,1	37,6 ± 0,1	31,5 ± 0,1	27,2 ± 0,1
9	69,7 ± 0,1	85,3 ± 0,1	87,9 ± 0,1	82,6 ± 0,1	75,8 ± 0,1	71,0 ± 0,1	65,8 ± 0,1	51,2 ± 0,1
12	90,3 ± 0,2	91,6 ± 0,1	89,0 ± 0,1	89,4 ± 0,1	83,4 ± 0,1	86,5 ± 0,1	72,8 ± 0,1	69,6 ± 0,1
15	94,3 ± 0,1	95,6 ± 0,1	89,6 ± 0,1	92,0 ± 0,1	83,6 ± 0,1	88,9 ± 0,1	75,5 ± 0,1	89,1 ± 0,1
20	94,3 ± 0,1	95,7 ± 0,2	89,1 ± 0,2	94,9 ± 0,1	83,7 ± 0,1	91,4 ± 0,1	77,2 ± 0,1	91,1 ± 0,2
30	93,9 ± 0,1	98,5 ± 0,1	89,1 ± 0,2	95,1 ± 0,1	83,7 ± 0,1	93,2 ± 0,1	77,2 ± 0,1	91,0 ± 0,2
40	94,1 ± 0,1	99,9 ± 0,1	89,4 ± 0,1	94,9 ± 0,1	83,5 ± 0,1	93,3 ± 0,1	77,3 ± 0,1	91,3 ± 0,1
50	94,5 ± 0,1	100,0 ± 0,1	88,8 ± 0,1	94,9 ± 0,1	83,7 ± 0,1	93,1 ± 0,1	77,5 ± 0,2	91,1 ± 0,1
60	94,9 ± 0,1	99,9 ± 0,1	89,3 ± 0,1	94,9 ± 0,1	83,6 ± 0,2	93,1 ± 0,1	77,4 ± 0,2	91,0 ± 0,1

(continúa en la página siguiente)

Tiempos de disolución (min)	Tiempo de muestreo: 3 días		Tiempo de muestreo: 6 días	
	CLAV	AMOXI	CLAV	AMOXI
3	6,7 ± 0,1	5,9 ± 0,1	1,3 ± 0,1	2,7 ± 0,1
6	17,4 ± 0,1	27,0 ± 0,1	0,8 ± 0,1	4,4 ± 0,1
9	34,5 ± 0,1	50,2 ± 0,1	4,5 ± 0,1	15,1 ± 0,1
12	40,9 ± 0,1	68,1 ± 0,1	12,3 ± 0,1	27,7 ± 0,2
15	52,7 ± 0,1	81,3 ± 0,1	14,4 ± 0,1	39,3 ± 0,1
20	58,4 ± 0,2	85,7 ± 0,1	19,7 ± 0,1	54,1 ± 0,1
30	58,9 ± 0,1	85,1 ± 0,1	21,3 ± 0,1	76,4 ± 0,1
40	58,2 ± 0,1	85,7 ± 0,1	21,3 ± 0,1	76,6 ± 0,1
50	58,3 ± 0,2	85,3 ± 0,1	20,7 ± 0,1	76,6 ± 0,1
60	58,8 ± 0,1	85,3 ± 0,1	21,5 ± 0,1	76,6 ± 0,1

Tabla A-95: Porcentajes medios de dosis disuelta (\pm DE) obtenidos en los ensayos de disolución realizados con los COMP-R almacenados a 40°C y HR del 54%.

Tiempos de disolución (min)	Tiempo de muestreo: 1 hora		Tiempo de muestreo: 2 horas		Tiempo de muestreo: 3 horas		Tiempo de muestreo: 4,25 horas	
	CLAV	AMOXI	CLAV	AMOXI	CLAV	AMOXI	CLAV	AMOXI
3	14,2 ± 0,1	30,3 ± 0,1	34,1 ± 0,1	31,3 ± 0,1	20,2 ± 0,1	35,8 ± 0,1	27,0 ± 0,2	20,2 ± 0,1
6	21,9 ± 0,1	52,6 ± 0,1	62,0 ± 0,1	47,6 ± 0,1	44,3 ± 0,1	59,2 ± 0,1	56,5 ± 0,2	54,9 ± 0,1
9	35,1 ± 0,1	73,5 ± 0,1	80,3 ± 0,1	80,9 ± 0,2	65,9 ± 0,1	73,0 ± 0,1	81,7 ± 0,2	73,8 ± 0,1
12	57,5 ± 0,1	83,3 ± 0,1	85,0 ± 0,1	89,2 ± 0,1	80,8 ± 0,1	84,4 ± 0,1	91,1 ± 0,2	88,0 ± 0,2
15	73,3 ± 0,1	93,6 ± 0,1	87,7 ± 0,1	97,6 ± 0,1	89,0 ± 0,1	92,7 ± 0,1	93,1 ± 0,1	93,3 ± 0,2
20	90,6 ± 0,2	99,7 ± 0,1	92,0 ± 0,1	98,5 ± 0,1	94,4 ± 0,1	97,4 ± 0,1	93,6 ± 0,1	93,3 ± 0,2
30	98,6 ± 0,1	99,2 ± 0,1	92,9 ± 0,1	99,0 ± 0,1	94,6 ± 0,1	97,6 ± 0,1	93,8 ± 0,1	93,1 ± 0,1
40	98,7 ± 0,1	99,6 ± 0,1	95,5 ± 0,1	98,4 ± 0,1	94,8 ± 0,1	97,7 ± 0,1	93,7 ± 0,1	93,4 ± 0,1
50	98,7 ± 0,1	99,3 ± 0,1	96,0 ± 0,1	98,8 ± 0,1	95,0 ± 0,1	97,6 ± 0,1	93,5 ± 0,2	93,5 ± 0,1
60	98,7 ± 0,1	99,6 ± 0,2	95,9 ± 0,1	98,9 ± 0,1	94,7 ± 0,1	97,7 ± 0,1	93,4 ± 0,1	93,4 ± 0,1

(continúa en la página siguiente)

Tiempos de disolución (min)	Tiempo de muestreo: 5 horas		Tiempo de muestreo: 19 horas		Tiempo de muestreo: 24 horas	
	CLAV	AMOXI	CLAV	AMOXI	CLAV	AMOXI
3	26,8 ± 0,1	19,8 ± 0,1	6,8 ± 0,1	18,5 ± 0,2	1,9 ± 0,2	12,7 ± 0,1
6	63,9 ± 0,1	45,9 ± 0,1	13,3 ± 0,1	41,4 ± 0,1	1,2 ± 0,1	23,0 ± 0,2
9	83,0 ± 0,1	80,1 ± 0,1	20,2 ± 0,1	57,5 ± 0,1	2,0 ± 0,1	38,3 ± 0,1
12	88,2 ± 0,1	87,3 ± 0,1	21,6 ± 0,1	70,7 ± 0,1	3,4 ± 0,1	47,5 ± 0,2
15	91,4 ± 0,1	90,5 ± 0,1	22,7 ± 0,1	75,1 ± 0,1	3,7 ± 0,1	60,0 ± 0,1
20	91,8 ± 0,1	91,4 ± 0,1	23,3 ± 0,1	76,6 ± 0,1	3,6 ± 0,1	64,3 ± 0,2
30	92,0 ± 0,2	92,0 ± 0,1	23,3 ± 0,1	76,3 ± 0,1	3,6 ± 0,1	69,2 ± 0,1
40	91,3 ± 0,1	92,9 ± 0,2	23,0 ± 0,1	75,9 ± 0,1	3,8 ± 0,1	71,6 ± 0,1
50	91,6 ± 0,1	92,9 ± 0,1	23,5 ± 0,1	76,3 ± 0,2	3,8 ± 0,1	71,6 ± 0,1
60	91,9 ± 0,1	93,5 ± 0,1	23,5 ± 0,1	76,4 ± 0,1	3,8 ± 0,1	71,6 ± 0,1

Tabla A-96: Porcentajes medios de dosis disuelta (\pm DE) obtenidos en los ensayos de disolución realizados con los COMP-R almacenados a 40°C y HR del 74%.

HR (%)	Tiempo (días)	Contenido en agua (%)	CLAV remanente (%)	AMOXI remanente (%)
31	0	7,19 ± 0,06	99,9 ± 1,0	99,4 ± 0,1
	16	8,23 ± 0,05	97,6 ± 0,8	99,1 ± 0,4
	29	8,61 ± 0,10	94,6 ± 0,3	98,0 ± 0,1
	55	8,72 ± 0,12	88,8 ± 1,1	96,2 ± 0,2
	68	8,81 ± 0,07	86,9 ± 0,2	96,0 ± 0,5
	84	8,89 ± 0,06	84,3 ± 0,7	95,6 ± 0,3
	128	8,95 ± 0,03	81,3 ± 0,5	94,1 ± 0,3
	184	9,07 ± 0,03	78,1 ± 0,6	92,2 ± 0,2
42	0	7,19 ± 0,06	99,9 ± 1,0	99,4 ± 0,1
	16	8,35 ± 0,06	90,0 ± 0,3	97,8 ± 0,7
	29	8,82 ± 0,03	80,6 ± 1,0	96,0 ± 0,7
	55	9,19 ± 0,12	71,5 ± 0,9	93,4 ± 0,2
	68	9,41 ± 0,07	67,1 ± 0,7	92,0 ± 0,7
	84	9,76 ± 0,06	64,6 ± 0,6	91,4 ± 0,5
	128	10,01 ± 0,05	58,8 ± 0,5	88,7 ± 0,6
	184	10,11 ± 0,02	49,8 ± 0,2	82,3 ± 0,3
56	0	7,19 ± 0,06	99,9 ± 1,0	99,4 ± 0,1
	1	8,01 ± 0,08	99,9 ± 0,5	99,3 ± 0,3
	2	8,72 ± 0,10	99,7 ± 0,9	99,5 ± 0,7
	3	8,98 ± 0,09	99,5 ± 1,0	99,5 ± 0,5
	4	9,12 ± 0,07	93,9 ± 0,8	97,6 ± 0,9
	7	9,45 ± 0,06	85,6 ± 0,7	95,5 ± 0,7
	9	9,77 ± 0,07	74,2 ± 0,9	92,9 ± 0,9
	11	10,21 ± 0,03	65,7 ± 1,1	91,1 ± 0,2
	13	10,62 ± 0,06	57,2 ± 0,4	88,1 ± 0,5

Tabla A-97: Datos obtenidos en los estudios realizados con COMP-R a 25°C (media ± DE).

HR (%)	Tiempo (horas)	Contenido en agua (%)	CLAV remanente (%)	AMOXI remanente (%)
75	0	7,19 ± 0,06	99,9 ± 1,0	99,4 ± 0,1
	2	8,48 ± 0,05	99,7 ± 0,2	99,9 ± 0,1
	6	8,61 ± 0,11	100,2 ± 0,4	99,9 ± 0,7
	23	9,70 ± 0,09	99,4 ± 1,0	99,6 ± 0,5
	56	10,51 ± 0,05	77,2 ± 0,5	97,3 ± 0,7
	82	11,58 ± 0,09	50,3 ± 1,0	87,1 ± 0,4
	96	12,70 ± 0,07	26,8 ± 0,6	83,2 ± 0,3
	114	13,67 ± 0,11	5,8 ± 0,3	72,3 ± 0,5

Tabla A-98: Datos obtenidos en el estudio realizado con COMP-R a 25°C (media ± DE).

HR (%)	Tiempo (días)	Agua consumida expresada en % sobre peso inicial de muestra (*)		Agua captada expresada en % sobre peso inicial de muestra
		CLAV	AMOXI	
31	16	0,021	0,006	1,061
	29	0,049	0,028	1,469
	55	0,102	0,064	1,632
	68	0,119	0,068	1,739
	84	0,143	0,076	1,843
	128	0,171	0,106	1,931
	184	0,200	0,144	2,080
	307	0,276	0,170	2,306
42	16	0,091	0,032	1,283
	29	0,177	0,068	1,875
	55	0,261	0,120	2,381
	68	0,301	0,148	2,669
	84	0,324	0,160	3,054
	128	0,377	0,214	3,412
	184	0,460	0,343	3,722
	303	0,583	0,454	4,398
56	1	-----	0,002	0,822
	2	0,002	-----	1,530
	3	0,004	-----	1,792
	4	0,055	0,036	2,021
	7	0,131	0,078	2,469
	9	0,236	0,130	2,946
	11	0,314	0,166	3,500
	13	0,392	0,226	4,048

*Se consideran procesos hidrolíticos en proporciones equimoleculares

Tabla A-99: Valores de agua consumida y captada por el producto calculados para los estudios realizados con COMP-R a 25°C.

HR (%)	Tiempo (horas)	Agua consumida expresada en % sobre peso inicial de muestra (*)		Agua captada expresada en % sobre peso inicial de muestra
		CLAV	AMOXI	
75	2	0,002	-----	1,281
	6	-----	-----	1,307
	23	0,005	-----	2,511
	56	0,208	0,042	3,570
	82	0,455	0,246	5,092
	96	0,671	0,324	6,506
	114	0,864	0,543	7,887
*Se consideran procesos hidrolíticos en proporciones equimoleculares				

Tabla A-100: Valores de agua consumida y captada por el producto calculados para los estudios realizados con COMP-R a 25°C.

HR (%)	Tiempo (días)	Contenido en agua (%)	CLAV remanente (%)	AMOXI remanente (%)
30	0	7,19 ± 0,06	99,9 ± 1,0	99,4 ± 0,1
	6	8,38 ± 0,04	98,7 ± 0,5	97,9 ± 0,2
	14	8,78 ± 0,09	97,0 ± 0,3	96,0 ± 0,1
	16	8,80 ± 0,10	96,0 ± 0,6	95,1 ± 0,2
	21	8,87 ± 0,04	93,1 ± 0,2	94,1 ± 0,4
	28	8,91 ± 0,05	89,9 ± 0,3	93,2 ± 0,3
	40	8,93 ± 0,03	84,3 ± 0,5	92,0 ± 0,1
	51	8,95 ± 0,02	78,8 ± 0,2	91,4 ± 0,2
	57	8,98 ± 0,03	73,4 ± 1,0	91,4 ± 0,3
40	0	7,19 ± 0,06	99,9 ± 1,0	99,4 ± 0,1
	5	8,45 ± 0,03	94,0 ± 0,3	97,2 ± 0,6
	14	8,89 ± 0,03	87,9 ± 0,9	96,2 ± 0,5
	16	8,92 ± 0,02	85,3 ± 0,9	95,7 ± 0,2
	21	9,15 ± 0,05	80,5 ± 0,7	92,9 ± 0,7
	28	9,19 ± 0,06	71,2 ± 0,3	92,2 ± 0,3
	40	9,33 ± 0,05	61,7 ± 0,5	89,8 ± 0,4
	51	9,57 ± 0,02	52,8 ± 0,2	85,2 ± 0,3
	57	9,70 ± 0,02	46,1 ± 0,2	84,7 ± 0,6
54	0	7,19 ± 0,06	99,9 ± 1,0	99,4 ± 0,1
	0,29	8,10 ± 0,04	94,3 ± 0,5	99,9 ± 0,3
	1	8,97 ± 0,03	89,1 ± 0,7	94,9 ± 0,8
	1,29	9,35 ± 0,07	83,5 ± 1,1	93,2 ± 0,5
	2	9,39 ± 0,07	77,5 ± 0,8	91,0 ± 0,6
	3	10,12 ± 0,06	58,9 ± 0,6	85,8 ± 0,5
	6	10,76 ± 0,05	21,1 ± 0,4	74,7 ± 0,3

Tabla A-101: Datos obtenidos en los estudios realizados con COMP-R a 40°C (media ± DE).

HR (%)	Tiempo (horas)	Contenido en agua (%)	CLAV remanente (%)	AMOXI remanente (%)
74	0	7,19 ± 0,06	99,9 ± 1,0	99,4 ± 0,1
	1	7,89 ± 0,03	98,1 ± 0,2	99,7 ± 0,2
	2	8,69 ± 0,07	95,9 ± 0,3	98,5 ± 0,6
	3	8,93 ± 0,05	94,8 ± 0,9	97,7 ± 0,6
	4,25	9,20 ± 0,05	92,9 ± 0,6	93,6 ± 0,8
	5	9,67 ± 0,07	91,9 ± 1,1	93,3 ± 0,5
	15,3	12,23 ± 0,06	47,5 ± 0,5	78,7 ± 0,3
	19	12,55 ± 0,07	22,8 ± 0,6	75,7 ± 0,5
	24	13,03 ± 0,06	3,8 ± 0,4	70,4 ± 0,3

Tabla A-102: Datos obtenidos en el estudio realizado con COMP-R a 40°C (media ± DE).

HR (%)	Tiempo (días)	Agua consumida expresada en % sobre peso inicial de muestra (*)		Agua captada expresada en % sobre peso inicial de muestra
		CLAV	AMOXI	
30	6	0,011	0,030	1,201
	14	0,027	0,068	1,597
	16	0,036	0,086	1,646
	21	0,062	0,106	1,742
	28	0,092	0,124	1,812
	40	0,143	0,148	1,883
	51	0,194	0,160	1,954
	57	0,243	0,160	2,033
40	5	0,054	0,044	1,358
	14	0,110	0,064	1,874
	16	0,134	0,074	1,938
	21	0,178	0,130	2,268
	28	0,263	0,144	2,408
	40	0,251	0,192	2,683
	51	0,432	0,284	3,097
	57	0,494	0,294	3,298
54	0,29	0,051	-----	0,951
	1	0,099	0,090	1,969
	1,29	0,151	0,124	2,435
	2	0,206	0,168	2,574
	3	0,377	0,272	3,579
	6	0,724	0,494	4,788

*Se consideran procesos hidrolíticos en proporciones equimoleculares

Tabla A-103: Valores de agua consumida y captada por el producto calculados para los estudios realizados con COMP-R a 40°C.

HR (%)	Tiempo (horas)	Agua consumida expresada en % sobre peso inicial de muestra (*)		Agua captada expresada en % sobre peso inicial de muestra
		CLAV	AMOXI	
74	1	0,016	-----	0,711
	2	0,037	0,018	1,555
	3	0,047	0,034	1,821
	4,25	0,065	0,116	2,191
	5	0,073	0,122	2,676
	15,3	0,481	0,414	5,936
	19	0,708	0,474	6,542
	24	0,882	0,581	7,303

*Se consideran procesos hidrolíticos en proporciones equimoleculares

Tabla A-104: Valores de agua consumida y captada por el producto calculados para los estudios realizados con COMP-R a 40°C.