

Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE QUIMICA

**ESTABILIDAD DE FUROSEMIDA EN
COMPRIMIDOS**

T E S I S

REBECA EVANGELINA JIMENEZ VILLADA

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

1985



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

	HOJA
CAPITULO I. INTRODUCCION	1
CAPITULO II. MONOGRAFIA DE LA FUROSEMIDA	3
CAPITULO III. METODOS DE VALORACION EN LA FUROSEMIDA (MATERIA PRIMA) Y EN COMPRIMIDOS.	6
CAPITULO IV. CALIBRACION DE LOS METODOS Y ESTUDIO - ESTADISTICO	8
CAPITULO V. EFECTO DE LA TEMPERATURA Y LA LUZ SOBRE LA FUROSEMIDA COMO MATERIA PRIMA.	12
CAPITULO VI. IDENTIFICACION DE LA IMPUREZA	13
CAPITULO VII. EFECTO DE LA TEMPERATURA Y LA LUZ SOBRE LA FUROSEMIDA EN LA FORMA FARMACEUTICA- DE COMPRIMIDOS.	22
CAPITULO VIII. COMENTARIOS	24
CAPITULO IX. CONCLUSIONES	25
CAPITULO X. BIBLIOGRAFIA	28

I N T R O D U C C I O N

Un medicamento cumple el propósito para el cual fue desarrollado, si al llegar al organismo se encuentra inalterada la composición física, química y - microbiológica del principio activo que contiene también, ya que, desde el momento de su fabricación hasta que llega al paciente estará sujeto a una serie de factores físicos y químicos que van a determinar su estabilidad; tomando en cuenta que algunos no llegarán de inmediato al paciente y permanecerán almacenados en donde fueron fabricados o donde serán puestos al alcance del paciente.

Una gran gama de consideraciones se toman en cuenta al desarrollar un - producto nuevo: su efecto farmacológico, dosis, vía de administración, etc; y - aún cuando ya se tiene la forma farmacéutica deseada, el que sea biodisponible va a depender de la estabilidad del principio activo así como la del producto - terminado, pues si se afecta física o químicamente cualquiera de ellos, ya no - se tendrán los efectos esperados.

El estudio de las velocidades de descomposición dará una idea razonada - de como y cuanto tiempo los productos farmacéuticos pueden ser almacenados an - tes de usarlos y durante su uso . Asimismo, el estudio de la cinética de la es - tabilidad; proporciona los conocimientos de posibles incompatibilidades produ - cidas por las mezclas de fórmulas debido a un cambio de pH, disolvente, exci - pientes , etc. (14)

Muchas veces los contaminantes que se notan en los productos, no corres - ponden al principio activo en sí, que no se modifica, sino a residuos prove -- nientes de la síntesis, que acompañan dentro de límites permitidos al producto.

Es importante para el químico considerar lo anterior, porque él es responsable del producto desde el momento de la fabricación hasta el último día de la fecha de caducidad. Cuando un fármaco se ha deteriorado, con el tiempo éste puede tener efectos tóxicos y, por lo tanto, ser peligroso para el paciente. Además, -- puede constituir también un fraude al no cumplir las especificaciones de identidad, efectividad, potencia, pureza o inocuidad requeridas.

De ahí, el interés que han adquirido los estudios sobre estabilidad para predecir el tiempo y condiciones en que un medicamento puede estar en el mercado sin sufrir tales alteraciones que minen su efecto farmacológico y terapéutico, así como, presentar características organolépticas desagradables que afecten su valor económico o comercial, por lo tanto, es indispensable que durante la preformulación y formulación, se realicen dichos estudios dada su importancia; en todos aquellos productos que tengan la posibilidad de ser lanzados al mercado.

Debido a que los comprimidos de furosemda modifican su color al ser expuestos a la luz, es nuestro interés investigar a cual de los componentes se debe esta alteración observada.

Además, deseamos conocer que tan estables son los comprimidos de furosemda en diferentes materiales de empaque tales como: frasco de vidrio ámbar con tapa hermética y polilaminados de acetato de celulosa, polietileno y aluminio (cellopolial) , para determinar cual será la presentación adecuada del producto.

MONOGRAFIA DE LA FUROSEMIDA (USP XX. Pág.344; BP. 1980 Pág. 205).

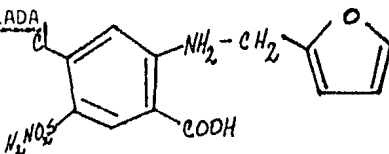
Se menciona esta referencia bibliográfica porque de esta monografía se hacen varias determinaciones para analizar la furosemda en el laboratorio -- donde se realizó este trabajo.

Siempre que se mencione el término solución, me estaré refiriendo a solución acuosa, cuando se trate de otro tipo de solución lo indicaré.

NOMBRE QUIMICO.- Acido-4-cloro-N-furfuril-5-sulfamoil-antranílico .

FORMULA ABREVIADA: $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$ P.M.= 330.7

FORMULA DESARROLLADA



No contiene menos de 98.5% y no más de 101% equivalente a $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$ calculada sobre base seca.

DESCRIPCION: Polvo cristalino, blanco o ligeramente blanco e inodoro.

SOLUBILIDAD: Insoluble en agua y cloroformo; soluble en 75 partes de etanol al 96% y en 850 partes de éter; soluble en soluciones de hidróxidos alcalinos.

IDENTIFICACION:

a) La absorción de luz, en el intervalo de 220 a 400 nm, de una solución de furosemda al 0.0005% p/v en hidróxido de sodio 0.1 M exhibe tres bandas: a 228nm, 271nm y 333nm.

b) Disolver 25 mg de furosemda en 10 ml de etanol al 96% y diluir 5ml con 10 ml de agua; la solución es ácida.

c) Hervir a reflujo 0.2ml de la solución diluida, obtenida en el ensayo--
(b) con 10ml de solución 2M de ácido clorhídrico durante 15 minutos. Enfriar,
adicionar 18ml de solución aproximadamente molar de hidróxido de sodio y 1ml de -
solución al 0.5% p/v de nitrito de sodio, agitar y dejar reposar por 3 minutos.
Enseguida, adicionar 2ml de solución al 0.5% p/v de clorhidrato de N-(-1-naftil)
-etilen-1,2-diamina; se desarrolla un color rojo-violeta.

d) Punto de fusión.-cerca de 206^oC con descomposición. Para el procedimi-
ento ver el apéndice V A, Método I.

CLORO.-Agitar 0.5 g de furosemda por 5 minutos con una mezcla de 30 ml -
de agua y 0.2 ml de ácido nítrico concentrado; agitar y dejar reposar por 15 mi-
nutos y filtrar; 15 ml de filtrado deben cumplir con el límite de ensayo para --
cloro (200ppm). Para el procedimiento ver el apéndice VIII.

SULFATO.- Agitar un g de furosemda por 5 minutos con una mezcla de 30ml
de agua y 0.2 ml de solución 5M de ácido acético, agitar y dejar reposar por 15
minutos y filtrar; 15 ml del filtrado cumplen con el límite de ensayo para sulfa-
tos (300 ppm). Para el procedimiento ver el apéndice VII.

AMINAS PRIMARIAS AROMATICAS LIBRES: Disolver 0.1 g de furosemda en 25ml-
de metanol; a 1 ml de la solución resultante adicionar 3 ml de dimetilformamida,
12ml de agua y 1ml de solución molar de ácido clorhídrico. Enfriar y adicionar 1
ml de solución al 0.5% de nitrito de sodio, agitar y dejar reposar 5 minutos, adi-
cionar 1 ml de solución al 2.5% de sulfamato de amonio, agitar y dejar reposar 3
minutos. Posteriormente, adicionar 1 ml de solución al 0.5% de naftiletildiami-
na y diluir a 25ml con agua. Medir la absorbancia a 530 nm usando un blanco; tra-
tando 1 ml de metanol y 3ml de dimetil formamida de la misma forma que el proble-
ma. La absorbancia no es mayor que 0.12 .

PERDIDA AL SECADO: Cuando es secada a peso constante entre 100^o-105^oC, no
pierde más de 0.5% de su peso.

SENLIZAS SULFATADAS.- No más de 0.1%. Para el procedimiento ver el apéndice IX A; método II, usando 1 g de furosemida.

VALORACION.- Disolver 0.25 g de furosemida en 20 ml de dimetil formamida, adicionar 0.2ml de solución al 1% p/v de azul de bromotimol en dimetilformamida y titular con solución 0.4M de hidróxido de sodio hasta color azul. Repetir el procedimiento con un blanco. Cada ml de solución 0.4M de hidróxido de sodio es equivalente a 0.03307g de $C_{12}H_{14}ClM_2O_5S$.

CONSERVACION.- La furosemida debe estar protegida de la luz.

PRESENTACION.- Solución inyectable y comprimidos .

USO.- Diurético.

DOISIS.- Por vía oral 40 a 120 mg diariamente; por vía intramuscular o intravenosa de 20 a 400 mg.

III

MÉTODOS DE VALORACION EN LA FUROSEMIDA MATERIA PRIMA Y EN COMPRIMIDOS

Algunos de los diferentes métodos de valoración que hay para la furosemida materia prima y en comprimidos se mencionan a continuación.

MÉTODOS PARA MATERIA PRIMA:

a) FARMACOS 73.- Método colorimétrico con solución de diclorhidrato de N-(1-naftil)-etilendiamina a 545 nm.

(4)

b) FARMACOS 73.- Método fluorimétrico en solución 0.1M de ácido clorhídrico para el procedimiento analítico de Hajdú-Haussler a 410nm.(4)

c) CLARCKE.- Método espectrofotométrico, seguido de una hidrólisis ácida y diazoación.

(Drugs of Today, 1965, 1, 8) (5)

d) USP XIX

USP XX

USP XXI

BP 1968

BP 1973

BP 1980.- Método volumétrico ácido-base acuoso con dimetilformamida como disolvente y con solución 0.1 N de hidróxido de sodio como

titulante. (3) (6) (7) (8) (9) (15).

- e) FNEUM 1974.- Método volumétrico ácido base acuoso con metanol como disolvente y solución 0.1 N de hidróxido de sodio como titulante.(10)

MÉTODOS PARA COMPRIMIDOS:

- a) FNEUM 1974.- Método espectrofotométrico en metanol; -- muestra y patrón de referencia a 274 nm.
(10)

b) BP 1968

BP 1973

BP 1980.- Método espectrofotométrico en solución -- aproximadamente 0.1 N de hidróxido de sodio a 271 nm y considerando que $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ a 271 nm es de 595. (7) (8) (9)

c) USP XIX

USP XX

USP XXI.- Método espectrofotométrico, considerando -- absorbancias de sustancia de referencia y problema.

(3) (6) (15)

CALIBRACION DE LOS METODOS Y ESTUDIO ESTADISTICO.

1.- METODO ESPECTROFOTOMETRICO U.V.

Se utilizó el priemr lote de comprimidos de furosemda fabricado por los laboratorios RUDEFSA en el año de 1980.

a) MATERIALES Y REACTIVOS

2 matraces aforados de 100 ml

1 pipeta volumétrica de 2 ml

1 frasco lavador con agua destilada

2 vasos de precipitado de 250 ml

1 espectrofotómetro con celdas de sílica de 1 cm

Solución aproximadamente 0.1 N de hidróxido de sodio

b) PROCEDIMIENTO. (BP. 1980. pág. 205)

Moler 20 comprimidos de furosemda y de este polvo tomar una muestra exactamente pesada que contenga aproximadamente 40 mg de furosemda, adicp nar 50 ml de solución aproximadamente 0.1 N de hidróxido de sodio y agitar par- 10 minutos, filtrar y llevar a 100 ml en un matraz aforada.

Tomar 2 ml de esta solución y llevarlos nuevamente a 100 ml con su solución aproximadamente 0.1 N de hidróxido de sodio; medir la extinción en cel- las de sílica de 1 cm a 271 nm. Tomando en cuenta para calcular la concentra- ción de furosemda por comprimido que $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ a 271 nm es de 595.

c) CALCULOS.

$$\frac{A \times 10 \times 10,000 \times \text{peso medio}}{595 \times \text{peso muestra} \times 2} \times 100 = \text{mg de furosemda/comprimido.}$$

DONDE:

A= absorbancia del problema

10= concentración equivalente a $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ empleada en mg.

10,000= factor de dilución

595= $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ a 271 nm

2= Alícuota

2.- METODO ACIDO-BASE ACUOSO.

Se utilizó materia prima de furosemda analizada previamente con el número de análisis 287/78.

a) MATERIALES Y REACTIVOS.

2 matraces erlenmeyer de 250 ml

1 bureta de 25ml

Solución aproximadamente 0.1 N de hidróxido de sodio.

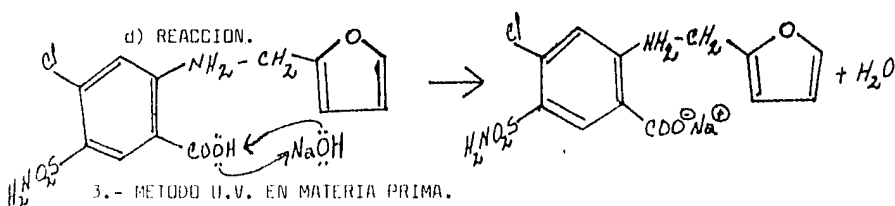
Azul de bromotimol S.R.

b) PROCEDIMIENTO.

Se pesan exactamente alrededor de 250 mg de furosemda; disolver en 40ml de dimetilformamida; titular con solución 0.1N de hidróxido de sodio, usando solución de azul de bromotimol como indicador. Llevar un blanco en las mismas condiciones, la diferencia entre las dos titulaciones representa el volumen de solución 0.1 N de hidróxido de sodio consumido por la furosemda. Cada ml de solución 0.1 N de hidróxido de sodio es equivalente a 0.03307 g de furosemda.

c) CALCULOS

$$\frac{(V_1 - V_2) N_{\text{NaOH}}}{\text{peso muestra}} \times 33.07 \text{ mg} \times 100 = \% \text{ de furosemda.}$$



Se usó también la furosemda materia prima, del método anterior y se siguió la misma técnica de valoración; pesando exactamente alrededor de 40 mg de furosemda, en este caso no se filtró ya que no hay interferencia de excipientes.

Los resultados de las determinaciones de los tres métodos anteriores se trataron estadísticamente (tabla No.1) para calcular los siguientes parámetros: media, varianza, desviación estándar, coeficiente de variación y error estándar; de esta forma conocer la confiabilidad al utilizarlos.

	Método	n	\bar{X}	V	S	C.V.	E
		$\sum X_i$	$\frac{\sum X_i}{n}$	$\frac{\sum (X_i - \bar{X})^2}{n-1}$	\sqrt{V}	$\frac{S}{\bar{X}} \times 100$	$\frac{S}{n}$
Comp.	U.V.	20	101.8	8.74	2.95	2.9	0.66
m.p.	U.V.	15	102.3	3.78	1.95	1.9	0.50
m.p.	ácido base acuoso	25	97.9	0.71	0.84	0.86	0.16

Tabla No.1.- Resultados obtenidos del estudio estadístico de los métodos de valoración de la furosemda en comprimidos y materia prima.

DONDE:

Comp. = comprimidos

m.p. = materia prima

n = número de determinaciones

\bar{X} = Media

V = Varianza

S = Desviación estándar

C.V. = Coeficiente de variación

E = Error estándar.

EFECTO DE LA TEMPERATURA Y LA LUZ EN LA FUROSEMIDA MATERIA PRIMA

La furosemida materia prima se sometió:

- 1.- Luz directa y
- 2.- Luz indirecta del sol.

Estuvo bajo observación durante 4 meses. La muestra que recibió luz indirecta del sol; fué tomando una coloración amarillenta, muy lenta en relación a la que estuvo expuesta directamente. La técnica de valoración fué la misma que se usó en comprimidos.

En seguida se reporta el promedio de los resultados de las determinaciones (Tab. No. 2.), donde se observa que los factores físicos como la temperatura y la luz no afectan a la furosemida, ya que, -- los promedios de concentración se encuentran dentro de los límites normales mencionados en la monografía.

	METODO	n $\sum X_i$	\bar{X} $\frac{\sum X_i}{n}$
1) M.P.	U.V.	29	100.63
2) M.P.	U.V.	29	99.00

Tabla No.2.- Promedio de los resultados de las determinaciones:

- 1) Materia prima expuesta a la luz directa del sol.
- 2) Materia prima expuesta a la luz indirecta del sol.

DONDE:

mp= Materia prima.

n= Determinaciones

\bar{X} = Media.

IDENTIFICACION DE LA IMPUREZA.

a) ESPECTROSCOPIA DE LUZ U.V.

Se utilizó furosemida materia prima, con número de análisis previo 287/78, la cual se expuso a la luz directa e indirecta del sol, de acuerdo a un calendario de valoración. (tablas No. 3 y 4).

El polvo blanco se fué poniendo amarillento a medida que fueron transcurriendo los días, con mayor rapidez en la luz directa del sol, en la indirecta -- fué muy ligero el cambio de color. Las muestras se prepararon de la misma manera como se hizo para determinar la concentración en la materia prima. La concentración se determinó por medida de la absorbancia en U.V. (tablas No.3 y 4).

MUESTRA	DIAS DE EXPOSICION	INTERVALO	n	\bar{x}
			$\sum x_i$	$\frac{\sum x_i}{n}$
1	0	0	4	98.53
2	3	3	5	100.62
3	6	3	3	100.65
4	10	4	3	101.00
5	14	4	3	100.90
6	20	6	3	101.50
7	24	4	3	101.35
8	31	7	3	102.00
9	40	50	3	98.25
10	55	15	3	100.97

Tabla No.3.- Calendario de valoración y promedio de concentración de furosemida en las valoraciones por U.V. de las muestras expuestas a la luz directa del sol para identificar la impureza.

MUESTRA	DIAS DE EXPOSICION	INTERVALO	n xi	\bar{x} $\frac{x_i}{n}$
1	0	0	3	98.53
2	2	2	3	98.10
3	4	2	3	99.81
4	7	3	3	99.10
5	11	4	3	98.60
6	16	5	3	99.36
7	21	5	3	99.78
8	28	7	3	99.95
9	38	10	3	99.34
10	57	19	3	99.67

Tabla No. 4.- Calendario de valoración y promedio de concentración de furose-
mida en las valoraciones por U.V. de las muestras expuestas a-
la luz indirecta del sol, para identificar la impureza.

DONDE:

n = determinaciones

\bar{x} = media.

b) ESPECTRO DE ABSORCION EN LUZ U.V.

Se pesó 39.6 mg de furosemida materia prima en condiciones normales, se disolvió en solución aproximadamente 0.1 N de hidróxido de sodio, se aforó a 100ml, de esta solución se tomó una alícuota de 2ml y se aforó nuevamente -- con solución aproximadamente 0.1 N de hidróxido de sodio, procediendo a correr su espectro de absorción en un intervalo que comprendiera a 271 nm su máxima extinción. Al mismo tiempo, se preparó otra muestra de furosemida materia prima que estuvo expuesta a la luz directa del sol durante 55 días , la cantidad de muestra fué de 40mg y se preparó de la misma forma que la anterior.(Gráf.1)

c) ESPECTRO DE ABSORCION EN EL VISIBILE.

Tres muestras diferentes en tiempo de exposición a la luz directa del sol se corrieron en el intervalo del visible.(Gráf,No.2).

d) CROMATOGRAFIA EN CAPA FINA

Se probaron 4 sistemas de disolventes para elegir el más adecuado para correr las placas, de los cuales el de acetato de etilo-Benceno 95:5 fué el indicado.

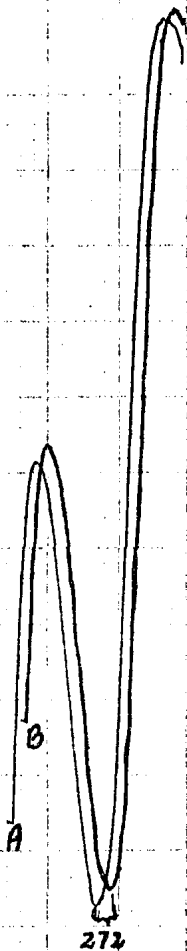
Se usaron placas de vidrio de 20 x 20 cm y sílica G/F₂₅₄ (Tipo 60 G) y secadas en la estufa a 100^o-110^oC. Las muestras aplicadas fueron: furosemida-sustancia de referencia y furosemida con 55 días de exposición a la luz directa del sol.

Se saturó la cámara cromatográfica durante 1 h con el sistema mencionado, se corrieron 34 placas; el tiempo recorrido fué de 45 a 55 min con un promedio de 9.5cm de migración y 0.7 de Rf. Corridas las placas, se observaron con -- lámpara de luz U.V. y se observó que la impureza no ascendía sino que se quedaba en el punto de aplicación, y se procedió a raspar la zona de aplicación.

Con la furosemida pura ya no se trabajó, pues lo que interesaba era la separación de la coloración amarillenta.

ABSORCIÓN

LONGITUD DE ONDA (nm)

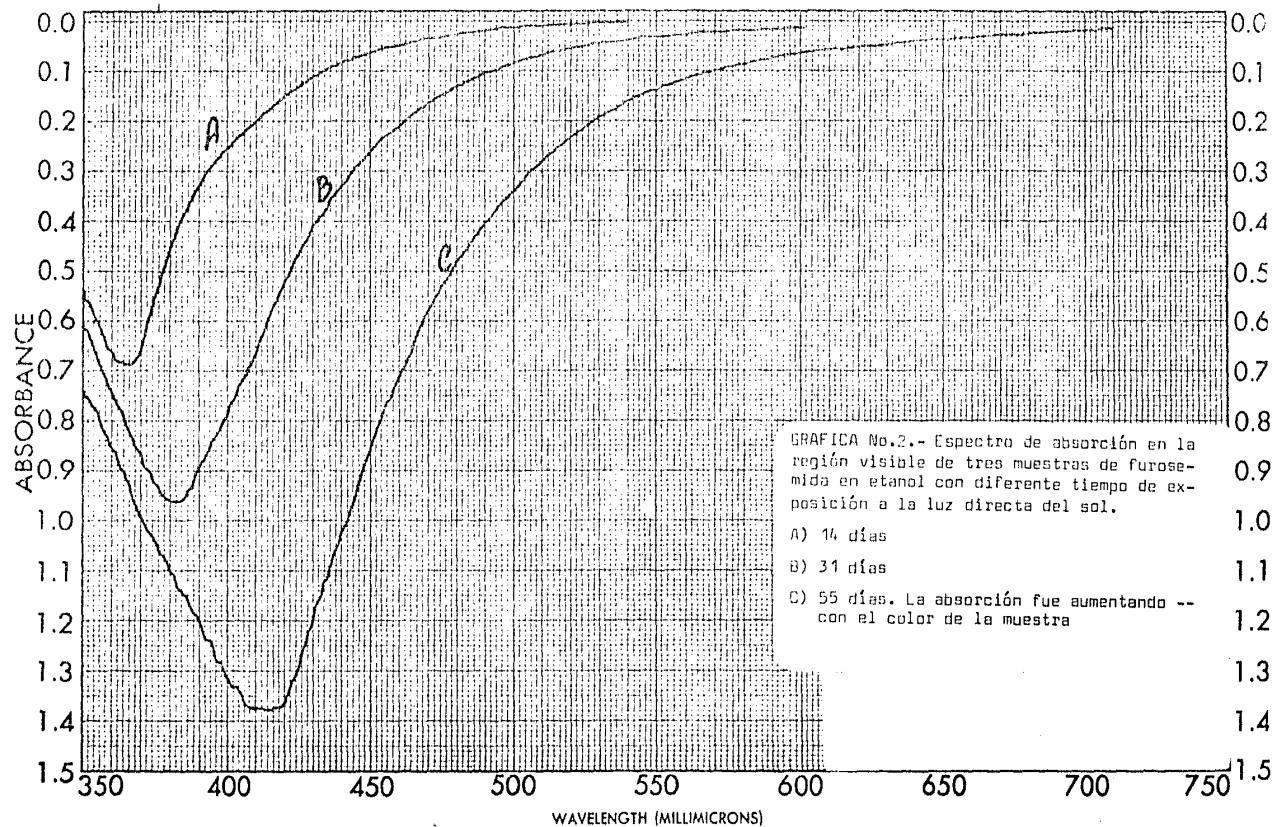


GRAFICA No.1.- Espectro de absorción U.V. de de la furosemida (materia prima).

A) Expuesta al sol durante 55 días.

B) Condiciones normales. La absorción de las dos fue a 272 nm;

Se corrió el papel para ver si había alguna-diferencia.



e) VALORACION DE LA IMPUREZA EN DIFERENTES LOTES DE MATERIA PRIMA COMO AMINA LIBRE.

La furosemda materia prima en estudio cumple con las -- normas de la USP y BP donde especifican una prueba de pureza denominada amina libre. Se realizó esta determinación en 9 muestras de retención diferentes. Los resultados están reportados en la tabla No.5.

La técnica utilizada fué la de la BP. 1980, pág: 205; se utilizó esta técnica porque indica acidificar el medio de reacción; que es necesario para efectuarse la diazoación (En la USP XX, no se hace esta indicación).

Disolver 0.1 g de furosemda en 25ml de metanol, a 1ml de la solución resultante adicionar 3ml de dimetilformamida, 12ml de - agua y 1ml de solución molar de ácido clorhídrico. Enfriar y adicio- nar 1ml de solución al 0.5% de nitrito de sodio, agitar y dejar re- posar 5 minutos adicionar 1ml de solución al 2.5% de sulfamato de - amonio, agitar y dejar reposar 3 minutos. Posteriormente, adicionar 1ml de solución al 0.5% de naftiletildiamina y diluir a 25ml con agua. Medir la absorbancia a 530 nm usando un blanco; tratando 1ml de metanol y 3ml de dimetilformamida de la misma forma que el pro- blema. La absorbancia no es mayor de 0.12.

f) EXTRACCION E IDENTIFICACION DE LA IMPUREZA CON PREVIA HI- DROLISIS.

Se extrajo la impureza en medio ácido con éter (16) (17), se evaporó y con el residuo se preparó una pastilla con KBr, obte- niéndose el espectro I. R. donde se identificaron los grupos corres-

pendientes a la sulfonamida. (Gráfica No.3) que ya había sido reportada por Dobrecky, J., y González, B., (12) y que corresponde a un residuo de la síntesis; sustancia relacionada con la furosemda.

MUESTRA	LOTE	DETERMINACIONES	ABSORBANCIA PROMEDIO
1	220/80	3	0.179
2	263/80	11	0.051
3	306/80	4	0.041
4	481/80	5	0.013
5	499/81	3	0.029
6	160/84	3	0.034
7	212/84	3	0.037
8	286/84	3	0.045
9	436/84	3	0.034

Tabla No.5.- Resultados de absorbancia obtenidas en la determinación de amina libre, en las muestras de retención de los comprimidos de furosemda.


WAVELENGTH IN MICRONS

2.5 3 3.5 4 4.5 5 5.5 6 6.5 7 7.5 8 9 10 11 12 14 16

GRAFICA No.3.- Espectro de absorción I.R. extracción de la sulfonamida en medio ácido -- con éter. El residuo en pastilla de KBr. Las bandas correspondientes a los grupos de la - sulfonamida son:

3395 cm^{-1} -- NH_2

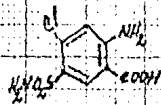
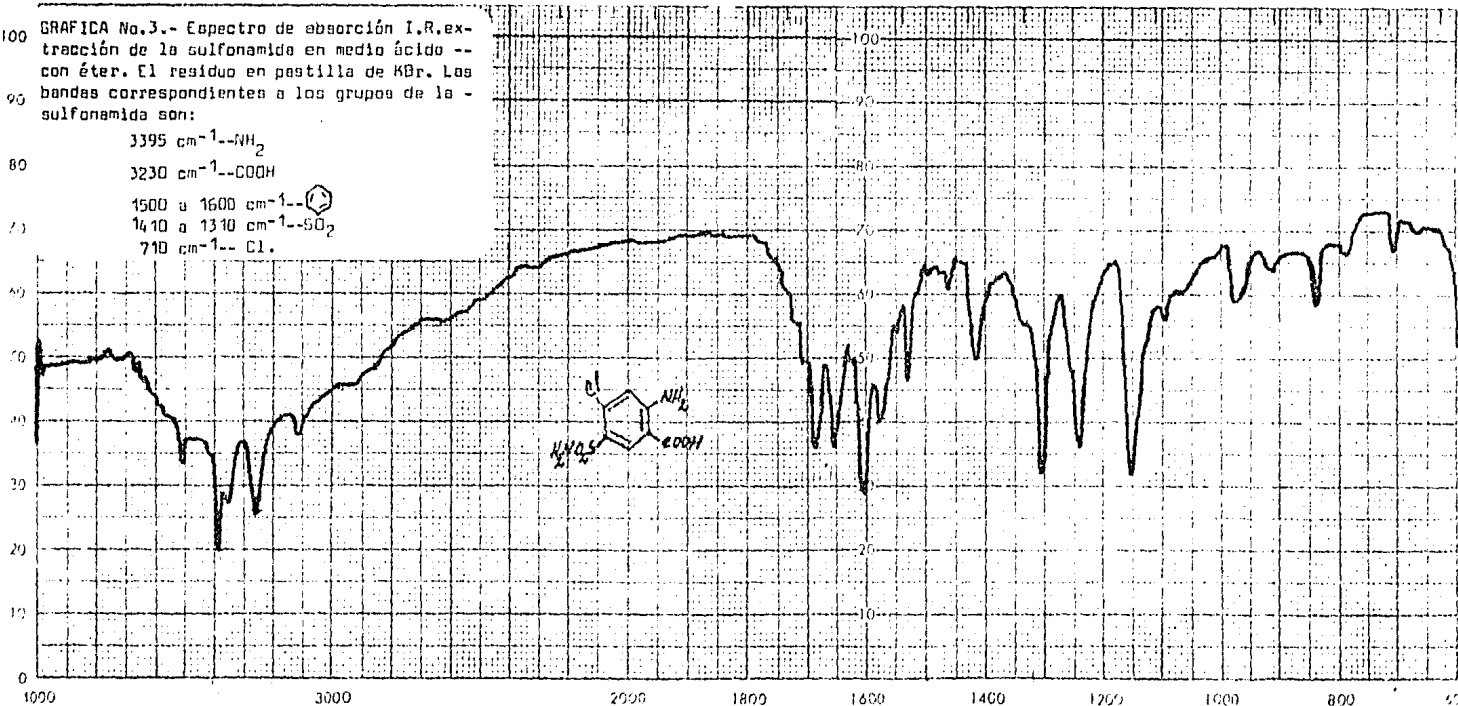
3230 cm^{-1} -- COOH

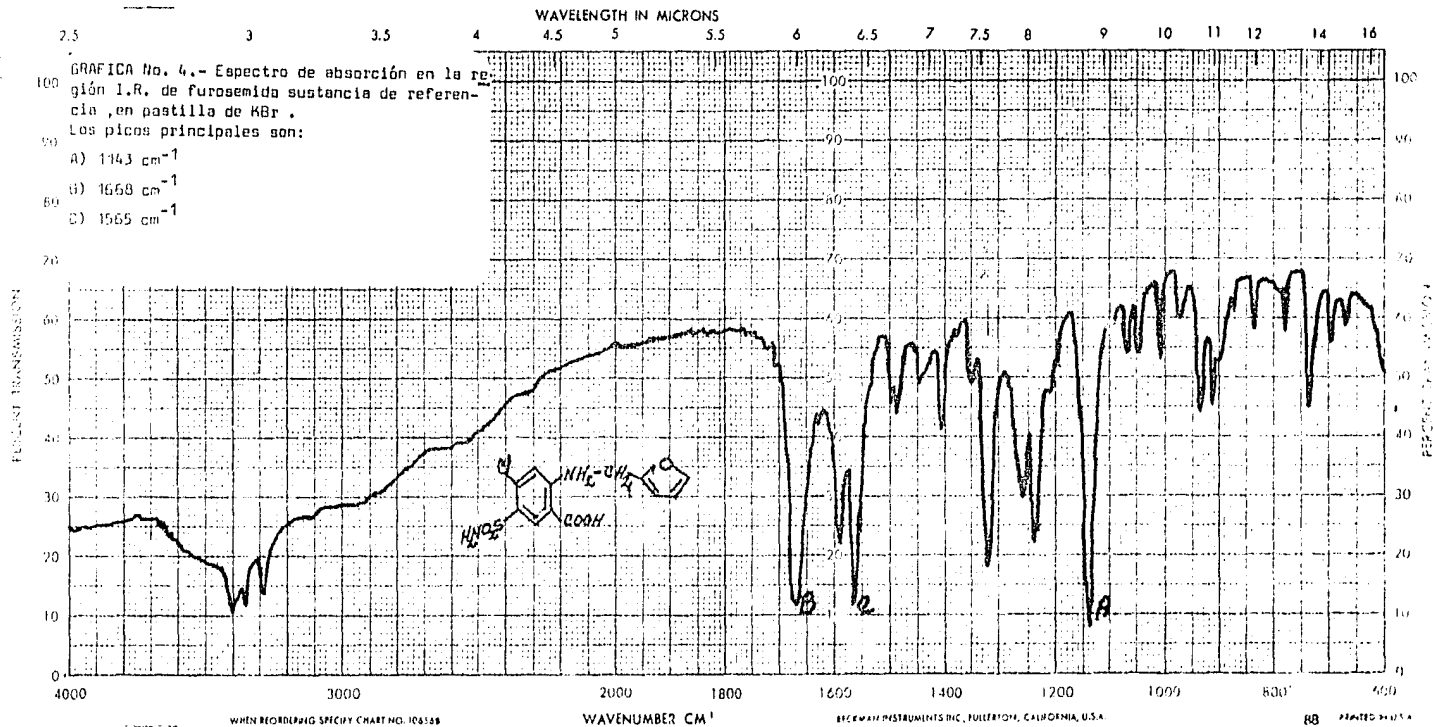
1500 a 1600 cm^{-1} -- 

1410 a 1310 cm^{-1} -- SO_2

710 cm^{-1} -- Cl.

PERCENT TRANSMISSION





V I I

EFFECTO DE LA TEMPERATURA Y LA LUZ SOBRE LA FUROSEMIDA EN LA FORMA FARMACEUTICA DE COMPRIMIDOS.

Se trabajó con 7 lotes de comprimidos de furosemida; muestras de retención en su envase final; fabricadas por los laboratorios RUDEFSA durante 1978-1980. Los números correspondientes al previo análisis hecho en el laboratorio, fueron los siguientes: 2/78, 3/78, 4/78, 1/79, 2/79, 3/79 y 1/80.

a) Las 6 primeras muestras de retención en su envase final, estuvieron en condiciones normales de almacenaje y se les sometió a 4 meses a las pruebas que se mencionan a continuación: dureza, tiempo de desintegración, peso medio, variación de peso y valoración.

b) Los comprimidos del lote 1/80, se pusieron en sobres de polilaminado de acetato de celulosa, polietileno y aluminio (celopolial) y se colocaron bajo condiciones especiales durante 90 días, una parte se sometió al efecto de la temperatura a 40°C, otra parte se colocó en condiciones húmedas, una parte más en condiciones normales de laboratorio 25°C aproximadamente y la última parte fué sometida a la luz indirecta del sol.

Las distintas determinaciones se fueron realizando cada 30 días, utilizando para las valoraciones de la furosemida, la misma técnica anteriormente mencionada.

Los resultados están concentrados en la tabla No.6; donde se puede observar que dichos resultados de las pruebas mencionadas, se mantienen uniformes durante el período de prueba que fué de 4 meses.

LOTE	DETERMINACIONES	CONDICIONES	DUREZA kg/cm ²	TIEMPO DE DESINTEGRACION	PESO MEDIO g/Comp.	VARIACION DE PESO %	\bar{x} %
2/78	13	AMBIENTE	4.44	1' 18"	0.1641	4.42	99.50
3/78	13	AMBIENTE	4.11	15' 43"	0.1625	6.34	103.45
4/78	13	AMBIENTE	4.56	4' 35"	0.1622	5.61	101.35
1/79	13	AMBIENTE	3.92	1' 44"	0.1635	4.05	103.45
2/79	13	AMBIENTE	4.19	3' 14"	0.1632	6.41	100.52
3/79	13	AMBIENTE	5.09	6' 35"	0.1615	6.44	102.12
1/80	13	AMBIENTE	4.50	2'	0.1640	5.35	100.25
1/80	13	HUMEDAS	4.13	2' 39"	0.1644	5.30	100.50
1/80	13	40 ^o C APROX.	4.18	2' 53"	0.1644	5.52	101.45
1/80	13	LUZ	4.86	2' 44"	0.1649	5.70	101.00

Tabla No.6.- Comparación de los resultados obtenidos de las determinaciones en las cuatro condiciones a las que fueron sometidos los comprimidos de furosemida.

DONDE:

\bar{x} = media del porciento de concentración.

V I I I

COMENTARIOS

El trabajo se llevó a cabo suponiendo que las alteraciones de los comprimidos se debían a degradación de la furosemida. Estas alteraciones no pudieron ser comprobadas, porque la valoración desde el principio hasta el final de los estudios de estabilidad se mantuvo uniforme llegándose a la conclusión de que el producto (principio activo) es estable.

Procedí entonces a buscar la causa de las modificaciones de la coloración de los comprimidos. Como la misma modificación del color se presentó en las muestras de furosemida (materia prima) como en los comprimidos cuando fueron expuestos a la luz solar directa, consideré que estas modificaciones estaban relacionadas con la presencia de alguna impureza permitida, pero indeseable para fabricar medicamentos en forma de comprimidos.

Las impurezas permitidas sólo se refieren en la farmacopea a una prueba - límite de amina libre; por lo que procedí a extraerla y a identificarla por espectrofotometría I.R. Esta sulfonamida (4-cloro-3-sulfamiloil-benzamida) ya había sido reportada Dobrecky, J., y González, B., (12) el método utilizado para identificarla corresponde también a una prueba colorimétrica que aparece en la BP y el I.R. que confirma la presencia de los grupos característicos.

Aunque se recomienda que el límite de amina libre presente en la furosemida (materia prima) sea disminuido del valor marcado en la farmacopea Británica; se hace notar que la coloración amarilla se presentara en la materia prima y como consecuencia en los comprimidos.

CONCLUSIONES.

1.- Para la valoración de materia prima el método ácido-base acuoso es el más conveniente, porque los resultados de desviación estándar, coeficiente de variación y error estándar son menores que para el método U.V. (tabla No.1) aunque los valores de éste último están también dentro de los límites de confiabilidad; pero en el método por titulación ácido-base acuoso, se evita el error de dilución y se titula directamente el grupo carboxilo presente en la molécula de furosemida.

Hago la aclaración de que en este trabajo no se pudo utilizar este método, porque las muestras de furosemida (materia prima) fueron tomando coloración amarillenta con el transcurso de los días.

2.- En la determinación del principio activo en comprimidos; el método más recomendable es por espectrofotometría U.V. Los resultados de desviación estándar, coeficiente de variación y error estándar nos indican que es confiable esta técnica de análisis. Aquí no se puede realizar una titulación directa ácido-base acuosa pues hay el inconveniente de los excipientes que interfieren en el punto final de la titulación y es difícil apreciar el vire del indicador.

3.- La furosemida es muy estable, lo demuestran los resultados obtenidos en las determinaciones realizadas en los diferentes lotes de comprimidos y en el que fué sometido a diferentes condiciones (tabla No.6) donde se puede apreciar uniformidad en dichos resultados. También se observa que la furosemida (materia prima) no se afectó por la acción de factores físicos como la luz y la temperatura (tabla No.2) aquí se obtuvieron resultados de concentraciones dentro de los límites establecidos en la monografía, si se hubiese alterado la molécula, su espectro U.V. (Gráfica No.1) nos lo indicaría.

La gráfica nos muestra la misma absorbancia a igual longitud de onda de 2 muestras diferentes; una en condiciones normales y otra con exposición a la luz directa del sol durante 55 días. Además de la molécula de furosemina es difícil que haya aumento de resonancia; excepto si se rompe bajo condiciones difíciles por ejemplo en medio ácido (16) (17) y al quedar la sulfonamida libre hay posibilidad de formar una quinona, lo que ocasionaría una absorbancia diferente a la de la furosemina.

4.- Se presentó una ligera coloración amarillenta en los comprimidos que estuvieron expuestos a la luz indirecta del sol y a medida que el tiempo transcurrió, dicha coloración fué en aumento en la cara que estaba expuesta a la luz. Las alteraciones observadas se presentan solamente en la superficie que ha quedado expuesta a la luz.

5.- Se puede asegurar que esa coloración amarillenta que presentan los comprimidos no es provocada por los excipientes; porque también fueron sometidos a las mismas condiciones de la furosemina (materia prima) luz directa e indirecta del sol y permanecieron inalterados, no así la furosemina que adquiere la coloración mencionada.

6.- Se llegó a la conclusión de que tal cambio se presenta debido a la sulfonamida libre que se encuentra en la materia prima como residuo de síntesis así lo mencionan los autores Dobrecky, J., y González, B. (12). Entonces, la sulfonamida libre es un quinona en potencia, lo que ocasiona la coloración mencionada.

7.- Se recomienda que el límite de amina libre en la materia prima sea disminuído del valor marcado por la farmacopea Británica que es de 0.12, se ha estado mencionando (12) y en el estudio realizado se comprobó que esta amina es la responsable de la coloración amarillenta en los comprimidos.

8.- La presentación del producto puede ser cambiada, cuidando que esté completamente protegido de la luz. Este cambio puede ser ventajoso en que reduciría el costo y tiempo de acondicionamiento.

9.- Los productos en forma de comprimidos deben ser protegidos de la luz por lo que se recomienda presentarlos en polilaminado de acetato de celulosa, aluminio y polietileno (celopolial).

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Lachman, L., Lieberman, H., and Kaning, J.
The Theory and Practice of Industrial Pharmacy.
First Edition; Lea & Febiger; Philadelphia (1970)
- 2.- Sbarbati de N.N.E
Estabilidad de Medicamentos, Primera Edición, Ed.El Ateneo, -
Buenos Aires (1980)
- 3.- The United States Pharmacopeia XX.
Mack Printing Company, Easton Pa. U.S.A. (1980)
- 4.- Fármacos.
Cámara Nacional de la Industria de Laboratorios Químico-Farma-
céuticos, México (1973)
- 5.- Clarcke, E.G.C., and Berle J.
Isolation and identification of drugs in pharmaceuticals, body
fluids and post-mortem material, First Edition, The Pharmaceu-
tical Press, Vol. 1, London (1969).
- 6.- The United States Pharmacopeia XIX.
Marck Printing Company, Easton Pa. U.S.A. (1975).
- 7.- British Pharmacopeia.
Her Majesty's Stationery Office, London (1968).
- 8.- British Pharmacopeia
Her Majesty's Stationery Office, London (1973).
- 9.- British Pharmacopeia.
Her Majesty's Stationery Office, London (1980)

- 10.- Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos, Secretaría de Salubridad y Asistencia, Dirección de Control de Alimentos, Bebidas y Medicamentos, Cuarta Edición, México (1974).
- 11.- Index Merck
Eight edition, Merck and Co. Inc.,
Rahway, N.J. U.S.A. (1968)
- 12.- Debrecky, J., y González, G.
Estudio de la estabilidad de diuréticos derivados de las tiazidas, Revista Farmacéutica, 114, 3-4: 34-36, Buenos Aires (1972)
- 13.- Nakanishi, K., and Solomon, P.
Infrared Absortion Spectroscopy, Second edition, Holden-Day, Inc. San Francisco and Nakodo Company Limited, Tokyo (1964).
- 14.- Reinstein, J.A.
Curso: Bases químico-cinéticas para predecir la estabilidad de los medicamentos; Apuntes; Sociedad Química de México, Producción Química -- Farmacéutica y Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del -- I.P.N.; México (1966)
- 15.- The United States Pharmacopeia XXI.
Merck Printing Company, Easton Pa., U.S.A. (1985)
- 16.- Mandak, M.; Haronikova, K.; Soviar, K.; and Moravkova, O.
Effects of U.V. radiation on the stability of injectable preparations, furosemide/spofa as an example. Zentralblatt fur Pharmazie, Pharmakotherapie Laboratoriumsdiagnostik., 117, 9:998-1001 Bratislava, -- Checoslovaquia (1978)
- 17.- Kovar, K.; Wojtovicz, G.; and Auterhoff, H.
Hidrolisis of diuretic sulfonamides. Srchiv der Pharmazie 307: -- 657-662; Germany (1974)