

24.7



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Escuela Nacional de Estudios Profesionales  
"ZARAGOZA"

ESTUDIO DE ESTABILIDAD DEL ACIDO-d-2-(6  
METOXI-2-NAFTIL) PROPIONICO EN  
TABLETAS

T E S I S  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO  
P R E S E N T A :  
EDUARDO CASTILLO MORA

Directora de Tesis: Q.F.B. Mirna Irene Flores Galaz



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## **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

	página
I. <u>INTRODUCCION</u>	1
II. <u>FUNDAMENTACION DEL TEMA</u>	4
II.1 ESTABILIDAD FISICA	4
II.2 ESTABILIDAD QUIMICA	8
II.3 CARACTERISTICAS DE EXCIPIENTES MAS COMUNES EN TABLETAS	13
II.4 ELEMENTOS DE CINETICA QUIMICA	16
II.5 ESTABILIDAD Y DEGRADACION ACELERADA	25
III. <u>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</u>	33
IV. <u>OBJETIVO</u>	35
V. <u>HIPOTESIS</u>	35
V. <u>DESARROLLO</u>	37
VI.1 CONSIDERACIONES PREVIAS	37
VI.2 DESARROLLO EXPERIMENTAL	40
VII. <u>RESULTADOS</u>	44
VIII. <u>DISCUSION</u>	62
IX. <u>CONCLUSIONES</u>	64
X. <u>RECOMENDACIONES</u>	65
XI. <u>BIBLIOGRAFIA</u>	66

## I. INTRODUCCION

La industria farmacéutica en nuestro país esta constituida por laboratorios nacionales y transnacionales, en los cuales se elaboran los medicamentos que ayudan a la prevención, alivio y curación de las enfermedades de nuestra población.

Esto significa una gran responsabilidad por parte de la industria farmacéutica, en donde el Q.F.B. desempeña un papel importante que debe realizar con ética profesional para elaborar medicamentos útiles, de acuerdo a los lineamientos de las Buenas Prácticas en la Fabricación y Control de la Calidad de los Medicamentos.

Así en el mercado nacional, existen formas farmacéuticas que no cumplen los requisitos de calidad, lo que se ha demostrado de varias maneras, tales como estudios de bioequivalencia. (1,2) Esta situación - esta influenciada por diferentes factores: tecnológicos y políticos, la actual crisis económica por la que atraviesa el país limita los insumos para la producción de medicamentos, originando a veces, cambios de excipientes en las formulaciones que pueden alterar las propiedades físicas, químicas y terapéuticas del medicamento, que no se detectan de inmediato pero sí con el tiempo. Por lo anterior se hace necesario realizar medidas evaluativas a corto plazo de la calidad física, química y terapéutica del medicamento.

Una forma de realizar dichas medidas evaluativas, es mediante los estudios de estabilidad acelerada, que son de relevante importancia, debido a que nos proporciona información a corto plazo de los cambios físicos, químicos y algunas veces de la acción farmacológica que pueden sufrir los medicamentos al modificarsele algún componente de la fórmula original.

Ahora bien, existen diferentes motivos por los cuales el farmacéutico lleva a cabo los estudios de estabilidad, (3,4) la primera razón es de tipo legal, ya que existe una ley que exige que todos los medicamentos cumplan con los requerimientos de identidad, efectividad, contenido de fármaco e inocuidad, durante el período que se encuentre en el mercado para su consumo.

También existen razones económicas y competitivas. Así un medicamento en malas condiciones, sea porque no contiene la dosis establecida en su marbete y por ello no se logren los efectos terapéuticos deseados, o porque sus características organolépticas no son óptimas y el paciente lo rechaza, ocasionará una baja en las ventas del laboratorio que los produce.

Pero existe una razón de mayor importancia que debe tener todo profesional farmacéutico para producir un medicamento de calidad, dicha razón es de tipo moral, si consideramos que un fármaco sea inocuo, no significa necesariamente que su producto de degradación también lo sea, y por lo tanto, si el paciente recibe un producto determinado que no contiene la dosis necesaria, no se logrará un efecto terapéutico.

Es evidente que la responsabilidad de un laboratorio farmacéutico debe ser la de asegurar la estabilidad del medicamento, hasta el momento de su uso por lo que es preciso que se realicen controles de la estabilidad de la forma farmacéutica en su envase como será puesto a la venta, con el fin de establecer las condiciones de conservación y su período de vida útil.

Así, en nuestro país existen una serie de medicamentos que conforman el cuadro básico (5) y que a últimas fechas ha sufrido bastantes cambios en cuanto a medicamentos.

Un fármaco de reciente inclusión es el Naproxén, el cual posee -

propiedades antiinflamatorias y antirreumáticas (6) y que generalmente se presenta en la forma farmacéutica de tabletas. Debido a su reciente inclusión en el cuadro básico, pocos laboratorios lo manejan y se sabe también que existen problemas en su fabricación (esto referido a la ob<sup>te</sup>n<sup>ci</sup>ón de tabletas que cumplan con los requerimientos de calidad marca dos).

Relacionado con lo anterior, los medicamentos del cuadro básico se canalizan y se distribuyen a través del Instituto Mexicano del Seguro Social, institución ampliamente reconocida en nuestro país y que en los últimos años ha marcado las pautas a seguir en lo que toca a la calidad de los medicamentos. Ahora bien el Instituto Mexicano del Seguro Social, no fabrica las formas farmacéuticas, sino que las compra a los diversos laboratorios y distribuye al paciente, esto quizá sea muy cómodo, ya que comprar medicamentos y distribuirlos si se cuenta con un poder económico considerable no sería demasiado problema, pero el Instituto Mexicano del Seguro Social como buen comprador, necesita asegurarse de que lo comprado sea de buena calidad y que el producto llegará en buen estado al paciente, debido a esto se exige como requisito indispensable que un laboratorio que desee vender productos farmacéuticos al Cuadro Básico del Instituto Mexicano del seguro Social, presente pruebas de estabilidad ya que con esto se asegura en buena parte que el medicamento no sufrirá alteración alguna y llegará en un estado aceptable al paciente que lo consume.

Así el propósito principal de este trabajo es que debido a un cambio en la formulación (reformulación) de las tabletas de Naproxén se llegue a establecer el período de vida útil de dichas tabletas, mediante la realización de un estudio de estabilidad acelerada, para lograr la inclusión de este producto en el cuadro básico de medicamentos del Instituto Mexicano del Seguro Social.

## II. FUNDAMENTACION DEL TEMA

Dentro de la elaboración de este trabajo, existe una serie de consideraciones encontradas en la bibliografía que conviene detallar y se presentan en el siguiente orden:

- II.1 ESTABILIDAD FISICA
- II.2 ESTABILIDAD QUIMICA
- II.3 CARACTERISTICAS DE EXCIPIENTES MAS COMUNES EN TABLETAS
- II.4 ELEMENTOS DE CINETICA QUIMICA
- II.5 ESTABILIDAD Y DEGRADACION ACELERADA

### II.1 ESTABILIDAD FISICA

Durante la elaboración de un producto farmacéutico, generalmente se siguen dos parámetros definidos; el físico y el químico, ambos están relacionados ya que un cambio físico puede desencadenar un cambio químico. En este punto analizaremos los detalles involucrados en la estabilidad física.

La estabilidad física en una formulación es importante por tres - razones principales, (7,8)

A) Apariencia: Un producto farmacéutico se espera que sea reciente y elegante durante su existencia en el almacén. Cualquier cambio - pequeño en la apariencia, tales como una pérdida gradual del color de una tableta o una cristalización en una solución farmacéutica, puede - causar una pérdida o incompetencia dentro del mercado de la formulación.

B) Uniformidad de Contenido: Si consideramos que el paciente debe recibir la misma cantidad de ingrediente activo en cada dosis y esta - se afecta por problemas de formulación o tecnológicos, así tenemos por ejemplo que algunas preparaciones farmacológicas pueden sufrir cambios que provoquen

productos de degradación que no solamente ocasionan dosis incorrectas, sino que también pueden provocar intoxicaciones al paciente debido a una dosis alta o baja con respecto a la registrada en el marbete del producto.

C) Biodisponibilidad: La responsabilidad del farmacéutico ético - hacia el paciente no finaliza con proporcionar una dosis uniforme. Si el ingrediente no se absorbe será lo mismo que dar un placebo (peligroso) al paciente. Por lo tanto el farmacéutico tiene que asegurar que el fármaco absorbe, aún cuando tenga dos o tres años de fabricado.

Dentro de la estabilidad física de las tabletas, hay ciertos parámetros evaluativos que se deben considerar en un estudio de estabilidad y éstos son:

A) Color: Es quizá la característica que se puede observar a primera vista, ya que nos percatamos inmediatamente de ello. La estabilidad del color de una tableta puede determinarse con un colorímetro adecuado o por simple inspección visual. (9) El calor, luz solar o artificial aceleran el deterioro del color, sin embargo hay que tener cuidado al hacer comparaciones de la forma farmacéutica a temperaturas elevadas con respecto a temperatura ambiente, ya que pueden seguir comportamientos distintos.

B) Resistencia a la abración (Friabilidad): Esta prueba mide la resistencia a la abración entre tabletas, lo que ocasiona una pérdida de polvo. (10) Su importancia radica debido a que el producto debe permanecer intacto físicamente, desde la fecha de su producción, hasta que el paciente lo consuma. Existen dos métodos para su evaluación; utilizando el fragilizador, aparato en el cual las tabletas son sujetas a choque. El segundo método consiste en empaquetar el producto y transportarlo a diferentes regiones donde será consumido, y retornarlo al lugar de origen, el producto se examina cuidadosamente y se hacen las inferen

cias del efecto del transporte con respecto a la resistencia del producto.

C) Dureza: Este parámetro nos dá una medida de la resistencia de la tableta a la ruptura. Debe ensayarse utilizando un sólo tipo de instrumento, que generalmente mide la fuerza requerida para romper la tableta, cuando la fuerza generada por un tornillo sin fin es aplicada diametralmente a la tableta, dicha fuerza se mide en kilogramos.

Su importancia radica en que a veces tabletas almacenadas durante dos o tres años se vuelven duras, con lo que se puede afectar su desintegración y por consiguiente también su absorción, o por otro lado tan blandas que no resisten el manejo, llegando al paciente deterioradas. Por lo tanto una dureza uniforme es muy importante.

D) Desintegración: Una vez que el farmacéutico está seguro de entregar una formulación intacta, también debe asegurar que será absorbida cuando el paciente la ingiera, y se ha demostrado que la absorción de un fármaco puede variar considerablemente dependiendo del tiempo de almacenaje del producto. Existen dos pruebas "invitro" que nos ayudan a detectar cambios en las características de absorción de una tableta, estos son el tiempo de desintegración y la velocidad de disolución. En este inciso comentaremos el tiempo de desintegración, el cual se toma como el tiempo en que la tableta se desintegra y las partículas pasan a través de una malla estandar, se utiliza el método de canastilla y el medio de inmersión generalmente utilizado es agua a 37°C, pero en algunas ocasiones también se utiliza jugo gástrico simulado.

La importancia de dicha prueba se basa en que la tableta es más fácilmente absorbida si está desintegrada.

E) Disolución: La disolución y/o la velocidad de disolución se define como el tiempo en que la sustancia activa está en un estado di-

suelto , (11,12) existen dos métodos descritos en la U.S.P.XX, (Método de canastilla referido como método 1, y el método de la paleta, conocido como método 2) en los cuales se utiliza un medio de disolución que puede ser agua, jugo gástrico y/o intestinal simulado a una temperatura de 37°C, o bien se utiliza otro medio de disolución especificado para cada producto.

Es importante que la velocidad de disolución del ingrediente activo es la que frecuentemente determina la velocidad de absorción del fármaco y dicha prueba puede ensayarse periódicamente y si no hay cambios físicos (polimorfismo, cambio de tamaño de partícula, etc.) y se presenta una velocidad de absorción uniforme, puede tomarse como una medida de la biodisponibilidad uniforme "invitro".

## II.2 ESTABILIDAD QUIMICA

La estabilidad química de un producto está íntimamente ligada a la naturaleza de la estructura química del principio activo, su importancia casi sale sobrando decirlo, ya que si el principio activo no se encuentra como tal el producto es menos que inservible. Por otra parte el principio activo puede sufrir, dependiendo de sus características o de las condiciones de almacenamiento una serie de reacciones de descomposición, las que generalmente se clasifican en: (13,14)

A) Oxidación: La degradación oxidativa es una causa principal de la estabilidad del producto. Así la descomposición de la epinefrina, norepinefrina, sales ferrosas, esteroides, antibióticos, vitaminas, aceites y grasas, han sido atribuidas a este mecanismo. Frecuentemente, pero no siempre, la adición de oxígeno o la eliminación de hidrógeno se presenta en el sistema. La reacción conocida como autooxidación puede ser catalizada por iones metálicos como cúprico, crómico, ferroso y férrico. Dicho problema puede evitarse utilizando agua libre de metales pesados o mediante la utilización de agentes quelantes.

La velocidad de las reacciones de oxidación es afectada por factores como radiaciones, oxígeno, concentración de fármaco, catalizadores y la temperatura. Este último es capaz de proporcionar la actividad necesaria para una reacción oxidativa ya que se ha comprobado que un incremento en la temperatura, lleva a un incremento en la oxidación. De manera semejante la radiación puede proporcionar la energía para la reacción de oxidación.

Por lo citado anteriormente se puede pensar que muchas reacciones oxidativas ocurridas en el ramo farmacéutico son probablemente autooxidativas así por ejemplo en las reacciones en cadena, es suficiente una pequeña cantidad de oxígeno para iniciar la reacción, por lo que a veces se utiliza

dióxido de carbono y nitrógeno para remplazar el aire de los contenedores farmacéuticos.

También los iones hidronio e hidróxilo pueden catalizar las reacciones de oxidación así la velocidad de descomposición es más rápida en soluciones neutras o alcalinas.

B) Hidrólisis: La hidrólisis es una causa frecuente de inestabilidad farmacéutica, y en general las sustancias que contienen enlaces ester o amida, son más propensas a la hidólisis.

Quando la hidrólisis ocurre, como en cualquier reacción de descomposición, la concentración de fármaco decrece, y éste fenómeno es altamente de pendiente de la cinética de reacción de descomposición.

Existen varios factores que afectan la cinética de reacciones hidrolíticas, así estas pueden ser catalizadas por iones hidróxilo y/o hidronio, por lo que el pH de una forma en especial debe cuidarse, ya que si no se tiene el pH adecuado habrá una mayor descomposición.

El agua también tiene un efecto profundo en la velocidad de la hidrólisis y cuando esta toma lugar rápidamente en agua, se pueden usar otros solventes como alcohol, propilenglicol, o combinaciones de ellos.

C) Racemización: El proceso de cambio de un producto ópticamente activo a una mezcla activa de la forma dextro (d) a la forma levo (l) se conoce como racemización. Este proceso es un factor importante en la estabilidad de preparaciones farmacéuticas, dado que varios compuestos ópticamente activos son usados terapéuticamente y el efecto de los isómeros ópticos frecuentemente no es el mismo.

Existen escasos conocimientos acerca de la causa de la racemización. En general, la racemización sigue una cinética de primer orden y depende de la temperatura, solventes, catalizadores y la presencia o ausencia de luz. La racemización parece depender de los grupos funcionales enlazados al car

bón asimétrico, con grupos aromáticos, tendiendo a acelerar los procesos de racemización.

D) Fotólisis: La reacción fotoquímica es una fuente de degradación importante, no solo en el tiempo de almacenamiento, sino también en el proceso de elaboración.

Una de las consideraciones para que la reacción fotoquímica se produzca es que la molécula tenga máximos de absorción en la zona de longitud de onda de la fuente de reacción. Existen muchas variables involucradas en la reacción fotoquímica que la vuelven muy compleja; la intensidad y la longitud de la fuente de luz, tipo de envase que contiene a la forma farmacéutica, así la mayoría de los frascos en la preparación de medicamentos tiene máximos de absorción en el ultravioleta, pero esta reacción no afecta demasiado debido al recipiente que contiene al producto. El vidrio natural es transparente a radiaciones por encima de 300 nm; en vidrio ámbar absorbe prácticamente todas las radiaciones hasta 400 nm.

Afortunadamente la actividad fotoquímica de las radiaciones disminuye al aumentar la longitud de onda, de modo que el recipiente puede considerarse como un protector bastante eficaz contra este tipo de deterioro.

Por otra parte se sabe que aquellas sustancias cuyo máximo de absorción se encuentra mas cercano al de luz visible son más fotolábiles y generalmente son medicamentos que tienen sustancias con moléculas que contienen oxígeno, nitrógeno y/o azufre. Así mismo los compuestos con grupos cromóforos, tales como nitro, nitroso, cetonas, sulfonas dobles o triples, enlaces conjugados son sensibles a la radiación.

Por último cabe señalar que las radiaciones actúan como catalizadores de ruptura de enlaces, oxidaciones, e isomerizaciones, polimeraciones, reordenamientos y racemizaciones.

E) Descarboxilación: La descarboxilación de ciertos compuestos es otra forma de inestabilidad química, aunque la degradación pirolítica normalmente no se presenta en los fármacos de uso común debido a que se requieren calores de activación muy elevados, normalmente de 25-30 Kcal. Así por ejemplo el ácido P-aminosalicílico sufre degradación pirolítica para producir m-aminofenol y dióxido de carbono, esta reacción sigue una cinética de primer orden y es dependiente del pH.

En esencia, para que se produzca la descarboxilación se necesita que el compuesto tenga un grupo carboxilo libre y valores de pH y temperatura muy extremos.

F) Radiaciones: Los medicamentos se ven afectados por dos tipos de radiaciones; ionizante y ultrasónica.

La radiación ionizante, particularmente los rayos ultravioleta han sido utilizados para la esterilización de algunos productos farmacológicos y siendo la dosis de esterilización usual 2.5 mrad, esta rara vez causa degradación química apreciable a la mayoría de los activos usados. Se puede afirmar que las formulaciones en el estado sólido o congelado son más resistentes a la degradación por la radiación ionizante que los que están en la formulación líquida. Por ejemplo, muchas vitaminas son afectadas en forma mínima por la irradiación en el estado sólido, pero sí apreciablemente cuando están en solución.

Con respecto a la energía ultrasónica, esta consiste de vibraciones y longitudes de onda con frecuencias mayores de 20,000 por segundo y su efecto en soluciones acuosas es muy similar a la radiación ionizante.

En el pasado las radiaciones se emplearon para esterilizar medicamentos, y se ha abandonado porque cambian las moléculas libres.

G) Incompatibilidades: Una fuente obvia de la inestabilidad de medicamentos es la incompatibilidad, la cual es una reacción indeseable entre dos o más sustancias dentro de una formulación. En la literatura existen varios ejemplos, sin embargo hay ciertas pautas generales que nos pueden ayudar para evitar la incompatibilidad, así por ejemplo las reacciones de hidrólisis y de solvólisis en general son catalizadas por ácidos y bases - de modo que debe evitarse formular un fármaco fácilmente hidrolizable con otro fármaco o excipientes de naturaleza ácida o básica, por otro lado las consideraciones son válidas para las sustancias oxidables mezcladas con oxidantes, tal es el caso de la combinación común de antaño de ácido ascórbico con ión férrico, y las vitaminas A, D y C, con agua oxigenada u óxido de zinc.

De la misma manera las sustancias que se descarboxilan fácilmente no deben usarse con aceptores de anhídrido carbónico como las aminas.

Las sustancias de carácter ácido interaccionan fácilmente con las sustancias básicas y por lo tanto su combinación debe evitarse, sea como principio activo y excipiente o como principios activos, en el caso de polifármacos. También se evitará la formulación de fármacos que poseen grupos cetónicos con sustancias que tienen grupos funcionales capaces de combinarse con ellos, como sulfatos, hidracinas, etc.

Por lo tanto, es importante considerar la estructura del fármaco relacionándola con los demás componentes de la fórmula.

### 11.3 CARACTERISTICAS DE EXCIPIENTES MAS COMUNES EN TABLETAS

Dentro de la literatura se encuentra un cúmulo de excipientes de uso común en la industria farmacéutica, algunos tienen propiedades parecidas y otros no tanto, pero su elección de uso se basa en sus propiedades (15.16) Las características principales de los excipientes usados en la formulación del producto en estudio son los siguientes:

**Lactosa:** Esta sustancia también conocida como azúcar de la leche, es quizás el diluyente de más uso en la formulación de tabletas. La forma más utilizada es la  $\beta$ -lactosa micronizada, aunque la forma  $\alpha$ -anhídrica también se usa pero en menor proporción.

Si bien la lactosa tiene muy pocas incompatibilidades y puede utilizarse con muchos fármacos, tiende a decolorarse en la presencia de sales o bases amfónicas y lubricantes alcalinos. Entre las ventajas que nos ofrece la lactosa en una formulación, tenemos una facilidad a secarse rápidamente en una granulación húmeda, ser insensible a variaciones moderadas en la dureza de las tabletas sobre la compresión y ofrecer tabletas con buenas velocidades de liberación de medicamentos. Por otra parte el costo de la lactosa es relativamente menor a muchos otros diluyentes.

**Almidón:** La composición del almidón generalmente consiste en un 20 por ciento de una fracción soluble en agua, llamada amilosa y un 80 por ciento de una insoluble denominada amilopectina. Ambas fracciones parecen corresponder a dos carbohidratos diferentes de peso molecular elevado y fórmula  $(C_6H_{10}O_5)_n$ .

El almidón puede obtenerse de diferentes fuentes; granos de maíz, arroz y papa. El más utilizado es el almidón de maíz, dicho producto es muy versátil dependiendo de como se adiciona a una formulación: puede actuar como diluyente, pero debido a que tiene una compatibilidad pobre, pa-

ra lograr una buena dureza y que tiende a expandirse después de una compresión, no es muy usado como tal.

El almidón tiene más aceptación como desintegrante en una concentración de 5-20 %, la cual se adiciona en forma de polvo ya sea previa a la granulación húmeda o después de secar.

Otra de sus aplicaciones es la de aglutinante en forma de pasta, en concentraciones de 5-10 %. La pasta de almidón es un aglutinante versátil produciendo gránulos y tabletas que desintegran rápidamente.

A pesar de que el almidón es una sustancia neutra, no reactiva y que puede utilizarse con muchos fármacos, no debe usarse con compuestos fuertes ácidos, dado que puede hidrolizarse parcialmente al secarse o al preparar la pasta aglutinante.

Avicel PH (17): Este compuesto es un purificado que consiste de alfa celulosa despolimerizada, obtenida a partir de plantas fibrosas y que ha impactado en las últimas décadas en la fabricación de tabletas debido a que actúa como aglutinante, desintegrante, diluyente y deslizante. Generalmente en la obtención de tabletas se utiliza en dos grados; Avicel pH 101, en forma de polvo y Avicel pH 102 en forma granular.

El avicel pH 101, generalmente es recomendable para un proceso de compresión directa, sin embargo, cuando en una formulación existe más de 20 % del fármaco y excipiente es necesario adicionar un lubricante.

Con respecto al avicel pH 102, si éste se utiliza combinado con el almidón en el proceso de fabricación de tabletas por vía húmeda, es posible la obtención de tabletas con desintegración rápida, si ésta es deseada.

Entre las ventajas del avicel pH 101, podemos citar que prácticamente reúne todas las cualidades de los demás excipientes, por lo que puede usarse solo. En cuanto al avicel pH 102, tiene las características de sopor-

tar un sobre humedecimiento en una granulación.

Las desventajas del avicel, residen en que si el contenido de humedad del producto rebasa el 3 por ciento, tiende a producir cargas estáticas durante el mezclado y la compresión. Por otra parte su relativo alto costo con respecto a los demás excipientes, en algunas ocasiones impide su uso.

Estearato de magnesio: Este compuesto se utiliza como lubricante en la elaboración de tabletas, en concentración máxima de 1 por ciento (18).

El estearato de magnesio es un compuesto de magnesio con una mezcla de ácidos orgánicos sólidos obtenidos a partir de grasas y consiste principalmente de proporciones variables de estearato y palmitato de magnesio.

Si bien el estearato de magnesio es considerado como uno de los lubricantes más eficientes. no debe usarse en productos que contengan aspirina, algunas vitaminas y sales alcaloides, debido a que el estearato de magnesio en reacción es alcalino.

Talco: Esta sustancia es un silicato nativo purificado de magnesio con una fórmula aproximada de  $Mg_6(Si_5)_4(OH)_4$ , algunas veces contiene una pequeña proporción de silicato de aluminio.

El talco se utiliza ampliamente en la industria farmacéutica como deslizante y antiadherente en una concentración de 1-5 % (18).

Tanto el talco como el estearato de magnesio se adiciona previa a la compresión y generalmente en forma de polvo fino (malla 60-80) y debe tenerse especial cuidado en el tiempo de mezclado con los demás componentes de la formulación, ya que pueden afectar de manera significativa las propiedades de flujo del granulado.

#### 11.4- ELEMENTOS DE CINETICA QUIMICA

Todos los métodos aplicables a la predicción de un periodo útil tienen una base fisicoquímica, ya que la degradación comprende una o más reacciones cuya velocidad puede calcularse cinéticamente (19,20,21). Así existen varias definiciones que nos ayudan a comprender lo anterior.

**Velocidad de reacción:** Esto está definido como la velocidad en la cual cambia la concentración de una sustancia que interviene en una reacción. La sustancia en reacción puede ser un reactivo (Sustancia o sustancias de las cuales se parte) o un producto de la reacción (Sustancias que se forman).

La concentración de determinada sustancia suele relacionarse proporcionalmente con alguna propiedad de fácil medición como presión, absorción de radiación, rotación óptica, etc. y entonces la reacción es susceptible de medir por el aumento o disminución de la presión (Cuando se forman o se consumen gases), de la absorción de la luz (Cuando se producen o se descomponen productos coloreados), de la rotación óptica (cuando se forman o se consumen productos ópticamente activos), etc.

Matemáticamente lo antes expuesto puede definirse de la siguiente manera en la reacción  $A + B \longrightarrow C$ . A y B son reactivos y C es el producto. La velocidad de reacción puede definirse como la velocidad de desaparición de A (por ejemplo, como disminuye la concentración de A, a medida que transcurre el tiempo, lo que matemáticamente está dado por  $-\frac{d(A)}{dt}$ ) la velocidad de desaparición de B o la velocidad de aparición de C.:

$$v = -\frac{d(A)}{dt} = -\frac{d(B)}{dt} = \frac{d(C)}{dt}$$

**Orden y molecularidad:** Para que una reacción tenga lugar, es necesario que se produzca un choque, una colisión entre las moléculas que inter-

vienen en esa reacción. En la ecuación del inciso anterior, si de algún modo A y B se mantienen a cierta distancia, separadas entre sí, no existe ninguna probabilidad de reacción entre ambas.

Es condición indispensable aunque no suficiente, la colisión de A y B, y entendemos por molecularidad el número de moléculas cuya colisión es necesaria para que se produzca la reacción. Así para una reacción del tipo  $A + B \longrightarrow C$ , se dice que la molecularidad es 2 o que se trata de una reacción bimolecular.

Una reacción de descomposición es generalmente molecular, así sería la descarboxilación:



Orden de reacción: Este concepto se basa en mediciones cinéticas, así el orden de reacción es el número de moléculas de cuya caracterización depende la velocidad de reacción.

Así tenemos que en una reacción de orden cero, la velocidad de reacción es independientemente de la concentración de reactivos. Por ejemplo: La velocidad de degradación del ácido ascórbico en condiciones anaeróbicas es la misma según se trate de una solución 0.1 N ó 5.0 N.

La ecuación matemática que expresa esta independencia es:  $v = k$  ó según la reacción  $A + B \longrightarrow C$ .

$$v = -\frac{d(A)}{dt} = -\frac{d(B)}{dt} = \frac{d(C)}{dt} = k$$

Si llamamos x a la concentración inicial de la sustancia reactiva, puede abreviarse diciendo que la velocidad de disminución de x es independiente de ésta o sea constante.

$$\frac{-dx}{dt} = k$$

$$-dx = k(dt)$$

Para obtener la forma integrada, generalmente se utiliza como límites la concentración inicial ( $C_0$ ) y la concentración al tiempo  $t$  ( $C$ ) que se llama actual.

$$-\int_{C_0}^C dx = k \int_0^t dt$$

$$-x \Big|_{C_0}^C = k \Big|_0^t$$

$$c = C_0 - kt$$

$$k = \frac{C_0 - C}{t}$$

La representación de la concentración en función del tiempo, en una reacción de orden cero, es una recta cuya pendiente es una constante de velocidad de reacción ( $-k$ ), y la ordenada al origen, la concentración inicial ( $C_0$ ). Cabe mencionar que esta va a ser siempre una recta de pendiente negativa ( $k$ ) de modo que la constante de velocidad de reacción ( $k$ ) será invariablemente positiva.

En una reacción de primer orden, la velocidad de reacción es proporcional a la concentración de uno de sus reactivos. En el ejemplo  $A + B \rightarrow C$ , la reacción puede ser de primer orden con respecto a A.

$$\frac{-d[A]}{dt} = k[A]$$

O de primer orden con respecto a B.

$$\frac{-d[B]}{dt} = k[B]$$

En forma más general, la expresión de velocidad de una reacción de primer orden sería:

$$\frac{-dx}{dt} = k(x)$$

$$\frac{-dx}{x} = k(dt)$$

$$-\int_{C_0}^x \frac{dx}{x} = k \int_0^t dt$$

$$\ln \frac{C}{C_0} = -k \left[ \frac{t}{0} \right]$$

$$\ln C = \ln C_0 - Kt$$

La representación del logaritmo natural de la concentración actual en función del tiempo, es una recta de pendiente igual a  $-K$ .

Generalmente se representa el logaritmo decimal.  $\log a$ , cuya equivalencia con el neperiano puede escribirse.

$$\log a = \frac{\ln a}{2,303}$$

de modo que en caso de representarse el logaritmo decimal de las concentraciones en función del tiempo, la pendiente será:

$$-\frac{K}{2,303}$$

Al mismo tiempo el orden de la reacción puede considerarse calculando numéricamente  $K$ :

$$K = \frac{1}{t} \ln \frac{C_0}{C}$$

Si se reemplaza a  $C$  y  $t$  por valores sucesivos obtenidos experimentalmente y el valor  $k$  se mantiene sensiblemente constante, se concluye que la reacción es de primer orden

En una reacción de segundo orden, la velocidad de reacción es proporcional a la concentración de los reactivos o a la segunda potencia de uno de ellos. Por ejemplo en la reacción:  $A + B \longrightarrow C$   $v = k [A] \cdot [B]$

En el caso más simple en que las concentraciones de A y B, sean iguales  $[A] = [B]$ .

$$v = k [A]^2$$
$$-\frac{dx}{dt} = k \cdot x^2$$

$$-\int_{C_0}^C \frac{dx}{x^2} = k \int_0^t dt$$

$$\left| \frac{1}{x} \right|_{C_0}^C = k \left| t \right|_0^t$$

$$\frac{1}{C} = \frac{1}{C_0} + Kt$$

La representación gráfica de la inversa de la concentración, en función del tiempo es una recta de pendiente K y ordenada al origen  $\frac{1}{C_0}$ .

Este también es el caso cuando la velocidad de reacción depende de la segunda potencia de la concentración de uno de los reactivos, por ejemplo:



$$v = k [A]^2$$

Y siguiendo el mismo razonamiento que en la penúltima ecuación, tenemos que el orden de la reacción puede obtenerse calculando  $k$  para distintos pares de valores de  $C$  y  $t$ :

$$k = \frac{1}{t} \left( \frac{1}{C} - \frac{1}{C_0} \right)$$

La repetibilidad de los  $k$  obtenidos confirmará una reacción de segundo orden.

Si las concentraciones de A y B no son iguales y llamamos  $a$  y  $b$  a las concentraciones iniciales de A y B respectivamente, y  $x$  representa la concentración de C, la velocidad de reacción será proporcional a la concentración actual de A y B. Así para  $A + B \longrightarrow C$ .

$$v = \frac{dx}{dt} = k (a - x) (b - x)$$

La forma integrada de la ecuación es:

$$\frac{1}{b-a} \ln \frac{a(b-x)}{b(a-x)} = kt$$

o bien:

$$\frac{1}{-a-b} \ln \frac{b(a-x)}{a(b-x)} = kt$$

En estos casos se calcula  $k$  numéricamente para pares de valores de  $(a,b)$  y  $t$ , y se observa su repetibilidad.

Tiempo de vida media y  $t_{90\%}$ : Es común encontrar como dato en los estudios de estabilidad, en lugar del valor de la constante de velocidad de reacción, el llamado tiempo de vida media,  $t_{1/2}$ , en que la concentración del activo ha bajado a la mitad; o el tiempo en que la concentración del activo es el 90% del valor inicial,  $t_{90\%}$ , también llamado  $t_{10\%}$  (cuando la reacción ha avanzado un 10%), por ejemplo, para una reacción de orden cero:

$$C - C_0 = -kt$$

$$\frac{C_0}{2} - C_0 = -kt_{1/2}$$

$$\therefore t_{1/2} = \frac{C_0}{2k}$$

Del mismo modo puede deducirse:

$$t_{90\%} = \frac{0,1 C_0}{k}$$

Para una reacción de primer orden:

$$\ln \frac{C_0}{C} = kt$$

$$\ln \frac{C_0}{C_0/2} = kt_{1/2} \therefore t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k}$$

$$\ln \frac{C_0}{0,9 C_0} = kt_{90\%} \therefore t_{90\%} = \frac{0,106}{k}$$

Para una reacción de segundo orden:

$$\frac{1}{c} - \frac{1}{c_0} = kt$$

$$\frac{1}{c_0/2} - \frac{1}{c_0} = k t_{1/2} \quad \therefore \quad t_{1/2} = \frac{1}{k c_0}$$

$$\frac{1}{0,9 c_0} - \frac{1}{c_0} = k t_{90\%} \quad \therefore \quad t_{90\%} = \frac{1}{9k c_0}$$

Es importante observar que una reacción de primer orden, tanto en el tiempo de vida media ( $t_{1/2}$ ), como el  $t_{90\%}$  son independientes de la concentración inicial.

## II.5 ESTABILIDAD Y DEGRADACION ACELERADA

Hasta el momento se ha mencionado la palabra estabilidad sin definirla exactamente, una definición encontrada caracteriza la estabilidad de un producto farmacéutico como el tiempo de almacenaje y manipuleo en el cual la formulación en el interior de su empaque se encuentra dentro de especificaciones físicas, químicas y toxicológicas y de biodisponibilidad (22). Por otra parte, como ya se mencionó, existen métodos por los cuales se puede predecir la estabilidad de un producto por almacenamiento del mismo, bajo condiciones que aceleren de manera definitiva un cambio (23,24,25). Las condiciones que pueden acelerar un cambio se pueden agrupar en temperatura, luz, humedad, gravedad, agitación, empaque y método de manufactura.

El factor que generalmente se maneja es la temperatura debido a que acelera la mayoría de los procesos que producen la degradación de los activos en las formas farmacéuticas. Por otro lado existen distintos criterios para evaluar la relación entre temperatura y velocidad de reacción; éstas se clasifican en:

Método de Arrhenius: El método de Arrhenius es el utilizado comúnmente y también se denomina de Garrett, por el hecho de que éste investigador fué quien desarrollo su aplicación al cálculo de estabilidad de productos farmacéuticos. La relación cuantitativa entre la velocidad de reacción y temperatura dada por la ecuación de Arrhenius es:

$$K = A e^{-\frac{\Delta H^\ddagger}{RT}}$$

$$\ln K = \ln A - \frac{\Delta H^\ddagger}{RT}$$

En donde  $\Delta H^\ddagger$  es la entalpía de activación, A una constante, R la constante de los gases y T la temperatura absoluta. De la ecuación se deduce que si se representa  $\ln K$  en función de  $1/T$  se obtiene una recta de pendiente  $-\Delta H_a/RT$ .

Así mismo si se conocen  $A$  y  $\Delta H^\ddagger$  se puede calcular la velocidad de reacción a la temperatura que se desee. Es importante señalar que para muchas reacciones la entalpía de activación está tabulada; de modo que determinando la velocidad de reacción a una temperatura y conociendo el  $\Delta H$ , se puede calcular el valor de la constante  $A$  con la ecuación de Arrhenius, y con este dato recalcular el valor de la constante de velocidad de reacción a otra temperatura.

Lo anterior es importante cuando se hacen pequeñas modificaciones en la formulación, ya que se sabe que una leve variación en las concentraciones de los excipientes o en el contenido del activo no modifica apreciablemente el valor de  $\Delta H$ , aunque sí el de  $A$ . De modo que si por ejemplo se tiene el valor de  $\Delta H$  para determinada formulación y se quiere saber la estabilidad del producto con ligeras variantes con respecto a la inicial, no es necesario realizar el estudio de envejecimiento acelerado a tres temperaturas, solo bastará ensayar la más elevada compatible con la muestra y obtener el valor de  $K$ . con éste se calcula  $A$ , y con  $\Delta H$  se obtiene el valor de  $K$  a  $25^\circ$ , mediante el cual se calcula luego el período útil en la muestra conocida.

Por otro lado existen ciertas consideraciones que deben tomarse en cuenta para la aplicación correcta del método de Arrhenius: 1) Seguridad sobre el orden de reacción. Para ello es necesario que la reacción haya avanzado lo suficiente, ya que en el primer 10% de la reacción es muy difícil distinguir un orden de otro. Una descomposición del 50% es adecuada, aunque en algunos casos pueden obtenerse buenos datos con 30 o 35%, pero no con un porcentaje menor. 2) Exactitud de la reacción de las temperaturas. Esto es tanto más necesario cuanto menor sea la diferencia entre una y otra. El error en la medición del tiempo es menos común, ya que generalmente se trata de valores más altos y no es difícil equivocarse en más o menos un día, sin embargo puede suceder que se traiga una muestra de la estufa y no se analice inmediatamente. Si la reacción no se ha detenido por algún procedimiento, seguirá avanzando a la temperatura ambiente, que den-

tro de un laboratorio puede llegar a los 30°C., tenemos entonces un error en la medida del tiempo y el valor de degradación que se obtenga no corresponderá exactamente al tiempo de almacenamiento a temperatura elevada, sino a un tiempo algo mayor. En consecuencia, la muestra debe ser analizada en el momento en que se extrae de la estufa o de lo contrario deberá congelarse la reacción hasta el momento del análisis.

Método empírico: Este método establece que por cada 10°C de aumento en la temperatura, se duplica el valor de la reacción (velocidad). Es decir que si una reacción a 45°C tiene un tiempo de vida media de 100 días, a 55°C, el  $t_{50\%}$  será de 50 días aproximadamente.

Este criterio es útil para programar tiempos de análisis de muestras, pero es muy peligroso si con él se quieren hacer predicciones no corroboradas por experiencias: es decir, si siguiendo el método empírico, con el único dato de velocidad de reacción a 60°C se quiere calcular cual sería la velocidad de reacción en condiciones normales.

Método de Tootill: Este método fué desarrollado en el laboratorio - Glaxo por J.P.R. Tootill (26) y consiste en determinar el valor inicial y luego medir el contenido de principio activo para dos combinaciones de tiempo-temperatura. Las temperaturas se eligen de modo que la recíproca de sus valores absolutos esté en progresión aritmética:

$$\frac{2}{T_1 + 273} = \frac{1}{T_0 + 273} + \frac{1}{T_2 + 273}$$

Por datos de la literatura o por experiencias preliminares a dos temperaturas, se hace una estimación de la razón (C) en las pendientes de una gráfica de porcentaje de principio activo en función del tiempo, y al representar los datos, se obtendrán las rectas que se muestran en la figura # 1.

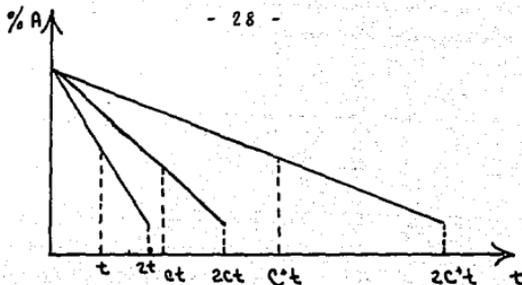


Figura # 1. Representación del porcentaje de activo en función del tiempo.

Si se cumple la relación de Arrhenius, las pendientes estarán en progresión geométrica:

$$\frac{b_2}{b_1} = \frac{b_1}{b_2} = C$$

Como puede apreciarse en la figura anterior, las escalas del tiempo se escogen también en progresión geométrica, y si el valor estimado de  $C$  es bastante aproximado, se tendrá a esos tiempos el mismo porcentaje de degradación y el error en las valoraciones será aproximadamente igual.

Para preparar el ensayo deben analizarse  $n$  muestras al tiempo inicial. Se colocan después  $2n$  muestras en cada estufa, sacándose  $n$  muestras en cada uno de los tiempos siguientes:

$t$  (para el ensayo de la temperatura  $T_2$ )

$Ct$  (para el ensayo de la temperatura  $T_1$ )

$C^2t$  (para el ensayo de la temperatura  $T_0$ )

Luego se extraen las  $n$  muestras restantes en los tiempos  $2t$  (a  $T_2$ ),  $2Ct$  (a  $T_1$ ) y  $2C^2t$  (a  $T_0$ ). Así cada pendiente  $b_0$ ,  $b_1$  y  $b_2$  resulta calculada con igual precisión aproximadamente.

Es esencial que la temperatura sea estrictamente cuidada en cada caso.

En teoría, cuanto más espaciadas estén las temperaturas, mayor será la precisión de los datos, pero la máxima temperatura será determinada por la naturaleza de la muestra y la mínima por el tiempo que se le quiera dedicar a la prueba total.

Para calcular la velocidad de reacción a cualquier temperatura  $T$ , se calcula:

$$y = \frac{(273 + T_1) (T_0 - T_1)}{(273 + T) (T_1 - T_0)}$$

La pendiente está dada por  $\log \beta_y = \log \beta_0 - y \log C_x$  y nos da la velocidad de reacción a  $T^{\circ}\text{C}$  (donde  $x$  es la corrección necesaria para el valor de  $C$  que se había estimado).

Este método resulta muy útil cuando el error en la valoración es grande y entonces es preferible tener varios valores a un mismo tiempo que puede asegurar mejor la valoración y tener idéntico error en todos los datos.

Método de la Tabla de Estabilidades: Este método ha sido propuesto por Lordi y Scott (27) y es valioso para la predicción aproximada de períodos útiles, incluso con un solo dato cinético.

El dato está basado en la representación nomográfica de la ecuación de Arrhenius, que relaciona la estabilidad a temperatura ambiente ( $T_0$ ) con datos de degradación a dos temperaturas elevadas ( $T_1$  y  $T_2$ ). La relación entre estas temperaturas está dada por:

$$\alpha = \frac{T_2}{T_0} \frac{(T_1 - T_0)}{(T_2 - T_1)}$$

Cuando  $\alpha = 1.0$ , la relación de la tabla de estabilidades es mucho más simple y entonces se opta por trabajar con temperaturas que permitan mantener esa relación.

En la figura # 2, se muestra un diagrama construido para  $T_1 = 41.5^{\circ} \text{C}$  (derecha) y  $T_2 = 60^{\circ} \text{C}$  (izquierda). Las líneas verticales representan distintos valores del tiempo en que se alcanza el 90% de la reacción ( $t_{90\%}$ ) a cada temperatura. La línea horizontal tiene igual significado a temperatura ambiente y está dividida entre 9 y 36 meses. Las líneas de punto representan las entalpías de activación ( $\Delta H_a$ ) y están espaciadas en intervalos de 5 Kcal/mol.

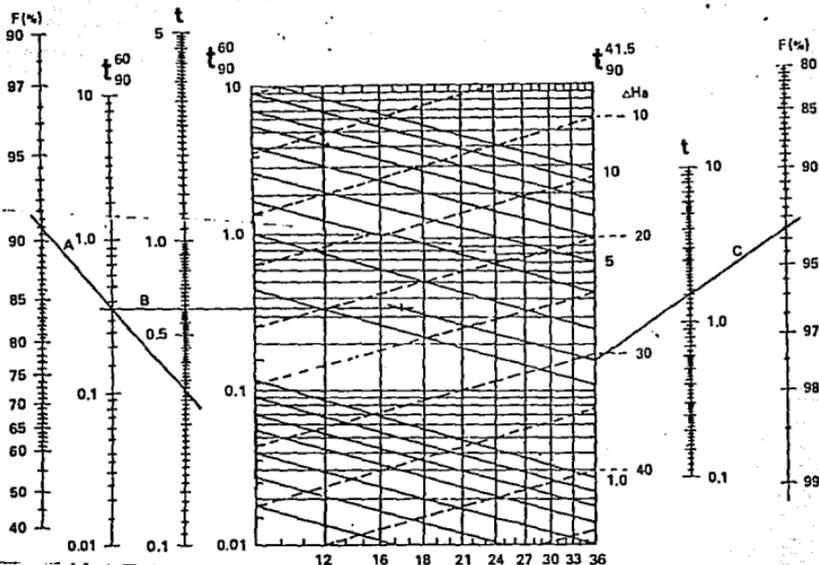


Figura # 2. Diagrama de estabilidades de Lordi-Scott para una reacción de primer orden, a las temperaturas de  $60$  y  $41.5^{\circ} \text{C}$ .

La posición de estas líneas dependen de las temperaturas elegidas (la que se muestra en la figura # 2, está hecha para  $T_1 = 41.5^\circ$  y  $T_2 = 60^\circ\text{C}$ ). pero si se utiliza otro par, solo habrá que desplazar las rectas en forma paralela. Por ejemplo, la línea correspondiente a 25 kcal/mol del diagrama - pasará a ser 20 kcal/mol si se utilizan  $T_1 = 46^\circ$  y  $T_2 = 70^\circ$ .

A ambos lados se encuentran nomogramas que dan el valor de  $t_{90\%}$  conociendo el tiempo en que se obtiene cualquier otro porcentaje. Así el nomograma F(%) contiene los valores de 40 a 98 % y el t, fracciones de tiempo que van de 0.1 a 5 meses.

En la figura # 2, se dibuja la recta A, que indica que a  $60^\circ$  se obtuvo una concentración del 91 % después de 0.32 meses. Esta línea corta el nomograma  $t_{90}^{60}$  en 0.35 meses. Este es el valor de  $t_{90\%}$  con el cual se entra al diagrama mediante la recta horizontal B. En la misma forma se tiene la recta C.

Dentro del punto en que C corta el nomograma  $t_{90}^{41.5}$  se traza una paralela al enrejado de líneas oblicuas llenas y el punto de intersección con la línea B da en la horizontal el tiempo al cabo del cual la concentración llega a 90% a  $25^\circ$ . El diagrama puede utilizarse para reacciones cuya entalpía de activación esté comprendida entre 10 y 30 kcal/mol.

Entre las ventajas de éste método pueden mencionarse la obtención de - datos de estabilidad a partir de un único dato experimental a cada temperatura elevada (tanto más preciso como más avanzada esté la reacción y más semejantes a la normal sean las temperaturas experimentales), la eliminación de cálculos una vez construido el nomograma, el cálculo aproximado de  $\Delta H_a$  del mismo diagrama y una representación gráfica de los límites de confianza de los resultados sin necesidad de cálculos adicionales. Entre las desventajas se encuentran los errores que provienen de una estimación incorrecta del orden de reacción y las que podrían cometerse si se usara el nomograma para reacciones cuyas entalpías de activación no estén comprendidas en el orden de 10 - 30 kcal/mol.

Método de coeficiente de temperatura: El coeficiente de temperatura  $Q_{10}$ , se define como el cociente entre la velocidad de reacción a una temperatura y la velocidad de reacción a  $10^{\circ}$  inferior de la misma. Por cálculos sucesivos se puede llegar a obtener la velocidad de reacción a la temperatura deseada y en consecuencia el  $t_{90\%}$  a  $25^{\circ}$ .

El fundamento del método supone que el coeficiente de temperatura es constante en un límite amplio, pero actualmente se sabe que no es así y que disminuye al aumentar la temperatura, razón por la cual se obtienen generalmente valores de vida media inferiores al dato real. Es un método sujeto a variaciones y no se recomienda su uso si se consideran los datos más aproximados que se logran por otros métodos.

### III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Es evidente que en todas las facetas de este planeta, existe una evolución perpetua: las especies evolucionan, las ideologías cambian, la ciencia se desarrolla a pasos agigantados, etc. En lo que se refiere a la fabricación y conservación de medicamentos, esto no ha escapado a tal evolución, así observamos que el farmacéutico ancestral (boticario) preparaba sus remedios en la botica para su uso inmediato o a corto plazo (30) no considerando la conservación de sus preparadas a través del tiempo (estabilidad).

Cuando el boticario tuvo necesidad de preparar cantidades mayores de medicamentos y por consiguiente almacenar parte de ellos durante un periodo de tiempo variable, observó problemas de cambios físicos que lo condujeron a pensar en inestabilidades de los medicamentos.

Por otra parte el progreso de la ciencia química permitió aislar - diversos principios activos de las plantas medicinales, en forma pura - cristalizada mucho más estable que en su estado natural, con lo que fué posible obtener respuestas biológicas de mayor seguridad, lo que ocasionó la declinación en la utilización de las plantas medicinales.

En el siglo XIX surgen los primeros medicamentos de patente forman - dose los laboratorios farmacéuticos y el fabricante comienza a preocupar - se por lo que pueda ocurrir a sus productos durante el tiempo que permanezcan en los almacenes y estanterías, surgiendo la necesidad de estudios de estabilidad de formulaciones farmacéuticas.

Dichos estudios, hasta antes de la década de los 50, eran totalmente empíricos: consistían en examinar el estado físico de conservación y se registraba la actividad química de las sustancias durante un periodo variable de tiempo, así por ejemplo, antes de que el medicamento llegara

al mercado era necesario una prueba evidente de la estabilidad durante el tiempo estimado que permanecería a la venta. Este estudio duraba tres o cuatro años y si al finalizar el período de observación el producto no satisfacía las especificaciones requeridas de calidad, era necesario formular de nuevo, con lo cual se extendía más la salida del producto al mercado. De esta manera no solamente el público se veía privado durante este tiempo de una preparación útil, sino que también aumentaban los costos, tanto para el productor, como para el paciente.

Por todo lo anterior era urgente la necesidad de métodos para evaluar anticipadamente o predecir la estabilidad de medicamentos, y fué a partir de la segunda mitad de este siglo que los estudios de estabilidad se desarrollaron gradualmente gracias a la aplicación de los principios básicos de la cinética química y de la química orgánica al estudio cuantitativo de la degradación de los fármacos en función del tiempo en distintas condiciones ambientales.

Por las citadas razones, el farmacéutico actual, ya no desempeña un papel de empírico, sino del científico que debe actuar sobre bases sólidas que le permitan efectuar estudios que garanticen la estabilidad física, química y terapéutica de los medicamentos. Y así como se mencionó en la introducción, el propósito del presente trabajo fué establecer - el período de vida útil de una formulación de tabletas de Naproxén mediante un estudio de estabilidad acelerada.

#### IV. OBJETIVO

Determinar el periodo de vida útil de una formulación de tabletas de ácido d-2-(6-metoxi-2-naftil)propionico, mediante un estudio de estabilidad acelerada del producto terminado.

#### V. HIPOTESIS

Si se considera la estructura del fármaco, excipientes utilizados en las tabletas de ácido d-2-(6-metoxi-2-naftil)propionico, así como el envase primario se espera que no haya una degradación del producto, por lo tanto el medicamento tendrá un periodo de vida útil de cinco años.

EQUIPO, REACTIVOS Y MATERIALES

EQUIPO:

Espectrofotómetro, marca BECKMAN, modelo "DB-GT".

Disclutor de sis unidades, marca "ELECSA"

Aparato desintegrador de tabletas, marca "BG"

Fragilizador, marca "ELECSA"

Durómetro manual, marca "STOKES"

Balanza analítica, marca "SARTORIUS"

REACTIVOS:

Metanol, R.A.

Tolueno, R.A.

Tetrahidrofurano, R.A.

Solución 6 M de ácido acético

Fosfato de sodio monobásico, R.A.

Fosfato de sódio dibásico, R.A.

Gel de sílice 60 GF-254

MATERIALES:

El material de vidrio del laboratorio fué el usual, tales como: pipetas, probetas, matraces aforados, etc.

## VI. D E S A R R O L L O

### VI.1 CONSIDERACIONES PREVIAS

Antes de efectuar la parte experimental del trabajo, (así como en todo proyecto) se necesita tener en cuenta ciertos aspectos con el fin de obtener lo deseado, en este caso durante la investigación del estudio de envejecimiento acelerado, se consideraron los siguientes puntos:

- A) Número y tamaño de lote
- B) Envase
- C) Temperaturas de prueba
- D) Duración de la prueba
- E) Tiempo de análisis
- F) Número de tabletas para analizar por lote y temperatura
- G) Muestreo de las tabletas
- H) Monografía de producto terminado

A) Número y tamaño de lote: El estudio se efectuó a tres lotes - de tabletas de 3,000 piezas cada uno.

B) Envase: El empaque primario de las tabletas fué el denominado papel celopolial plata, el cual está constituido de aluminio, celofán y termosello.

C) Temperaturas de prueba: Se colocaron muestras de cada lote - en su envase primario a tres temperaturas diferentes, 37<sup>o</sup>, 45<sup>o</sup> y 80<sup>o</sup> C.

D) Duración de la Prueba: El tiempo que permanecieron las mues - tras a las distintas temperaturas fué de 90 días efectivos para cada lo - te.

E) Tiempo de análisis: Las fechas de análisis para cada muestra se realizaron de acuerdo a la siguiente tabla:

	TEMPERATURA ° C		
	37 <sup>o</sup>	45 <sup>o</sup>	80 <sup>o</sup>
TIEMPO DE ANALISIS (DIAS)	0	0	0
	30	30	15
	60	60	30
	75	75	60
	90	90	90

F) Número de tabletas para analizar por lote y temperatura:

Principio Activo .....	40
Dureza .....	las anteriores
Friabilidad .....	20
Desintegración .....	12
Disolución .....	12
Aspecto físico .....	las anteriores
Total .....	84

Se sumaron 42 tabletas para un posible tercer análisis y se multiplicó por cuatro:

subtotal de tabletas  
por temperatura = 504 (3) = 1,512.

G) Muestreo de las tabletas: la toma de muestras de tabletas para los análisis se realizó al azar, esto es, se utilizó para cada prueba tabletas de distintos envases de cada temperatura y lote.

H) Monografía de producto terminado: Las especificaciones del producto terminado se presentan en seguida:

ESPECIFICACIONES DE PRODUCTO TERMINADO

Nombre Genérico            NAPROXEN  
 Forma Farmacéutica      TABLETAS

DETERMINACIONES	ESPECIFICACIONES	REFERENCIA BIBLIOGRAFICA
Apariencia	Tableta plana ranurada	Norma Interna
Color	Blanco	Norma Interna
Olor	Inodoro	Norma Interna
Diámetro	11.00 mm $\pm$ 5.00 %	British Pharmacopeia (1980) Apéndice XII E.
Peso Promedio	400.00 mg $\pm$ 5.00 %	Third Supplement U.S.P. XX, NF XV (1982)
Dureza	5.00 - 8.00 Kg	Norma Interna
Friabilidad	Máximo 1.50 % a 30 r.p.m. en 3.50 minutos	Norma Interna
Desintegración	Máximo 30.0 minutos en agua a 37°C	Third Supplement U.S.P. XX, NF XV (1982).
Disolución	Q = 70.00 %	Norma I.M.S.S. Tabletas de Naproxén 01/M1.721.3407.
Identificación y Sustancias Relacionadas.	Conforme al patrón de referencia	Norma I.M.S.S. Tabletas de Naproxén 01/M1.721.3407
Valoración	90.00 - 110.00 % 237.5 - 262.5 mg/tab.	British Pharmacopeia (1980)
Conservación	Las tabletas de Naproxén deben ser protegidas de la luz.	British pharmacopeia (1980)

## VI.2 DESARROLLO EXPERIMENTAL

Dentro de este inciso se muestra la manera experimental de las variables de respuesta, cabe mencionar que cada prueba fué trabajada por duplicado.

- A) Aspecto físico de la tableta
- B) Dureza
- C) Friabilidad
- D) Desintegración
- E) Disolución
- F) Reacción de identidad y sustancias relacionadas
- G) Valoración de principio activo (Naproxén)

A) Aspecto físico de la tableta: En este punto se observaron las características organolépticas de la tableta como son; color y olor, esto se efectuó mediante los sentidos de la vista y del olfato.

B) Dureza: Se determinó la dureza de 20 tabletas con un durómetro manual marca Stokes.

C) Friabilidad: Se limpió perfectamente el polvo adherido a 10 tabletas y se pesaron, se colocaron en el fragilizador durante 3.5 minutos a una velocidad de 30 r.p.m., se sacaron del fragilizador, se quitó el polvo adherido y se pesaron. El porcentaje de friabilidad se determinó mediante la fórmula siguiente:

$$\% \text{ Friabilidad} = \frac{(P_i - P_f)}{P_i} \times 100$$

EN LA CUAL:

P<sub>i</sub> = Peso inicial

P<sub>f</sub> = Peso final

D) Desintegración: Se colocó una tableta en cada uno de los seis tubos de la canastilla y se adicionó un disco a cada uno, se accionó el aparato utilizando agua desionizada como líquido de inmersión a  $37^{\circ} \text{C} \pm 0.5^{\circ} \text{C}$  y se observó el tiempo en el cual las tabletas se desintegraron.

E) Disolución: El método utilizado en esta prueba fué el método II U.S.P. XX.

Preparación de medio de disolución: Se pesaron 11.5 g de fosfato de sodio dibásico anhídrido y 2.62 g de fosfato de sodio monobásico y se colocaron en un matraz volumétrico, se disolvió y se llevó a volúmen con agua. Se ajustó el pH de la solución a 7.4 con una solución 0.1 N de hidróxido de sodio.

Preparación de la solución de referencia: Se pesaron 50.0 g de sustancia de referencia y se colocaron en un matraz volumétrico de 50.0 ml se disolvió y se llevó a volúmen con el medio de disolución. Se tomó una alícuota de 5.0 ml de la solución anterior y se colocó en un matraz volumétrico de 100.0 ml y se aforó con el medio de disolución.

Procedimiento: Se colocaron 600.0 ml del medio de disolución en cada vaso del aparato de disolución (método II; Aparato paleta) y se adicionó una tableta en cada uno de los vasos, se accionó el aparato a 120 r.p.m. durante 30 minutos, se filtró inmediatamente una porción del medio de disolución utilizando papel filtro de poro mediano y se paso una alícuota de 3.0 ml del filtrado a un matraz volumétrico de 25.0 ml, se llevó a volúmen con el medio de disolución y se mezcló. Se determinaron las absorbancias de la solución problema y de la solución de referencia en un espectrofotómetro BECKMAN "DB-GT" a una longitud de onda de 332 nm, utilizando el medio de disolución como blanco.

Se determinó el porcentaje de disolución para cada tableta utilizando la siguiente fórmula:

$$Q = \frac{\text{Absorbancia de la solución problema}}{\text{Absorbancia de la solución de referencia}} \times 100$$

F) Reacción de identidad y Sustancias relacionadas:

Soporte: Se prepararon placas con gel de sílice 60 GF-254 de 20 X 20 cm.  
Fase móvil: Se efectuó una mezcla de tolueno, tetrahidrofurano y solución 6M de ácido acético (30:3:1).

Preparación de la solución de la sustancia de referencia: Se pesaron 20 mg de sustancia de referencia y se disolvió en 1.0 ml de metanol.

Preparación de la muestra: Se trituraron hasta polvo fino 20 tabletas y se pesó una cantidad de polvo equivalente a 500.0 mg de Naproxén y se colocó el polvo en un matraz cónico y se adicionaron 25.0 ml de metanol, - se agitó durante 30 minutos y se filtró.

Preparación de la solución muestra diluida: Se colocó 1.0 ml de la solución del párrafo anterior en un matraz volumétrico de 200.0 ml, se llevó a volúmer con metanol y se mezcló.

Procedimiento: Se aplicaron separadamente en la placa 10.0 mcl de las - soluciones y se desarrolló el cromatograma hasta que la fase móvil recorrió tres cuartas partes de la línea de aplicación. Se sacó la placa de la cámara y se marcó el frente del solvente, se dejó evaporar el mismo - con aire y se observó la placa bajo la exposición de luz ultravioleta de onda corta.

Interpretación: Los resultados obtenidos se interpretaron de la siguiente manera; "la mancha principal obtenida en el cromatograma de la solu - ción muestra debe corresponder en tamaño, color y  $R_f$  a la mancha obtenida en el cromatograma de la solución de la sustancia de referencia, y - cualquier mancha obtenida en el cromatograma de la solución muestra, diferente de la mancha principal, no debe ser mas grande ni mas intensa que la mancha obtenida en el cromatograma de la solución muestra diluida, lo que corresponde a no más de 0.5 % de sustancias relacionadas".

G) Valoración del principio Activo (Naproxén):

Preparación de la sustancia de referencia: Se pesó con exactitud 50.0 - mg de una sustancia de referencia de Naproxén y se colocó en un matraz volumétrico de 100.0 ml, se disolvió y se llevó a volumen con metanol. Se tomó una alicuota de 5.0 ml de la solución anterior y se colocó en un ma

traz volumétrico de 50.0 ml y se llevó a volumen con el mismo solvente. Preparación de la muestra: Se pesaron 20 tabletas y se determinó su peso promedio, se trituraron hasta polvo fino y se pesó una cantidad de polvo equivalente a 50.0 mg de Naproxén y se colocó en un matraz volumétrico de 50.0 ml, se adicionó 60.0 ml de metanol, se tapó el matraz y se agitó magnéticamente durante 30 minutos. Se llevó a volumen con metanol, se mezcló y se filtró utilizando papel filtro de poro mediano. Se tomó una alícuota de 5.0 ml del filtrado y se colocó en un matraz volumétrico de 50.0 ml y se llevó a volumen con metanol.

Procedimiento: Se determinaron las absorbancias de la solución de la sustancia de referencia y de la muestra a una longitud de onda de 332 nm, en un espectrofotómetro BECKMAN "BD-GT" utilizando metanol como blanco.

La cantidad de mg de Naproxén de la porción tomada de tabletas, se determinó mediante la siguiente fórmula:

$$\text{mg de Naproxén} = \frac{A_m (\text{p.p.}) (50)}{A_s \text{ Ref (P.m.)}}$$

EN LA CUAL:

$A_m$  = Absorbancia de la solución muestra

$A_s \text{ Ref}$  = Absorbancia de la solución de referencia

$P.p$  = Peso promedio de la tableta

$P.m$  = Peso de polvo utilizado en la prueba

## VII. RESULTADOS

Los resultados obtenidos en la parte experimental, se anotan en forma de tablas para cada parámetro evaluativo de la estabilidad acelerada y por cada parámetro se efectúan dos tablas; una en la cual se anotan los resultados de los tres lotes y en la segunda se anota el promedio de los tres lotes. También se efectuó una gráfica para cada parámetro, en el cual se anota en el eje de las "Y", la variable de respuesta (En este caso se tomó el promedio) y en el eje de las "X", se colocó el tiempo en días. Se hacen las curvas para las tres temperaturas, anotando los puntos con un  $\Delta$  37°, con un  $\square$  55° y con un  $\circ$  80°C.

T I E M P O D I A S	LOTE 1			LOTE 2			LOTE 3		
	VALOR INICIAL	COLOR BLANCO		VALOR INICIAL	COLOR BLANCO		VALOR INICIAL	COLOR BLANCO	
	37°	55°	80°	37°	55°	80°	37°	55°	80°
5	-----	CAFE		-----	CAFE		-----	CAFE	
30	BLANCO	BLANCO	CAFE	BLANCO	BLANCO	CAFE	BLANCO	BLANCO	CAFE
60	BLANCO	BLANCO	CAFE	BLANCO	BLANCO	CAFE	BLANCO	BLANCO	CAFE
75	BLANCO	BLANCO	CAFE	BLANCO	BLANCO	CAFE	BLANCO	BLANCO	CAFE
90	BLANCO	BLANCO	CAFE	BLANCO	BLANCO	CAFE	BLANCO	BLANCO	CAFE

TABLA A.

Resultados de Aspecto Físico de los tres lotes de Naproxén Tabletas, analizados a las temperaturas de 37°, 55° y 80°C. El valor inicial del ensayo se anota arriba.

T I E M P O D I A S	LOTE 1			LOTE 2			LOTE 3		
	VALOR INICIAL	6.0 Kg	6.0 Kg	VALOR INICIAL	5.5 Kg	5.5 Kg	VALOR INICIAL	5.0 Kg	5.0 Kg
	37 <sup>o</sup>	55 <sup>o</sup>	80 <sup>o</sup>	37 <sup>o</sup>	55 <sup>o</sup>	80 <sup>o</sup>	37 <sup>o</sup>	55 <sup>o</sup>	80 <sup>o</sup>
15	- - - - -	6.0 Kg		- - - - -	5.5 Kg		- - - - -	5.0 Kg	
30	6.0 Kg	6.0 Kg	6.0 Kg	5.0 Kg					
60	6.0 Kg	6.0 Kg	6.0 Kg	5.5 Kg	5.0 Kg	5.0 Kg	5.5 Kg	5.5 Kg	5.5 Kg
75	6.0 Kg	6.0 Kg	- - -	5.5 Kg	5.0 Kg	- - -	6.0 Kg	6.0 Kg	- - -
90	6.0 Kg	6.0 Kg	6.0 Kg	5.5 Kg	5.5 Kg	5.0 Kg	6.0 Kg	6.0 Kg	5.5 Kg

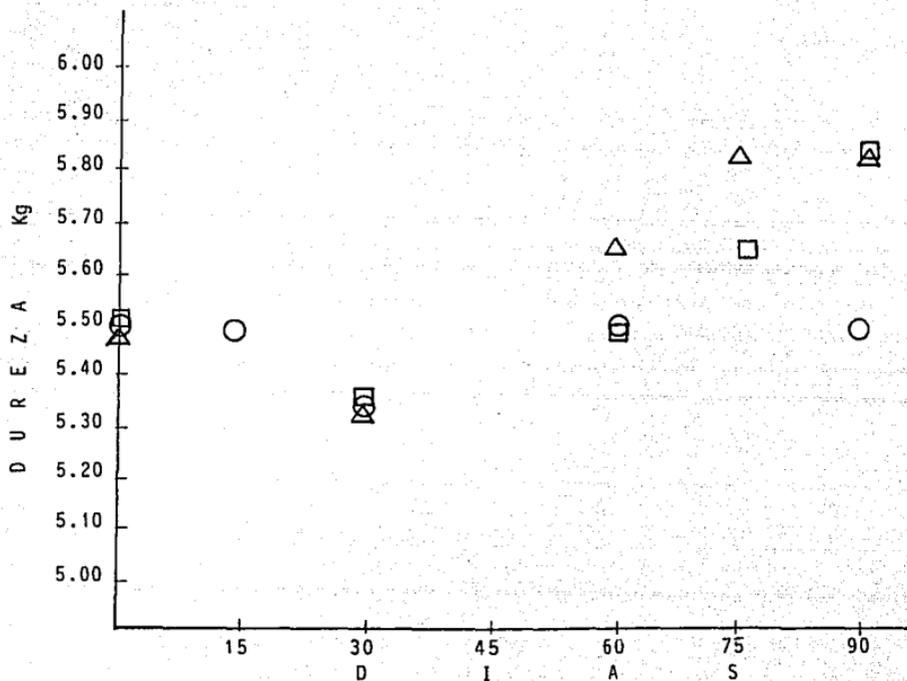
TABLA B.

Resultados de Dureza de los tres lotes de Naproxén Tabletas, analizados a las temperaturas de 37<sup>o</sup>, 55<sup>o</sup> y 80<sup>o</sup>C.

TIEMPO DIAS	VALOR INICIAL		
	37°	55°	80°
15	-----	-----	5.50 Kg
30	5.33 Kg	5.33 Kg	5.33 Kg
60	5.66 Kg	5.50 Kg	5.50 Kg
75	5.83 Kg	5.66 Kg	-----
90	5.83 Kg	5.83 Kg	5.50 Kg

TABLA B.1

Resultados de Dureza del promedio de los tres lotes de Napróxén Tabletetas analizados a las temperaturas de 37°, 55° y 80°C.



GRAFICA B

Gráfica de Dureza del promedio de los tres lotes de Naproxén tabletas analizados a las temperaturas de 37°  $\Delta$ , 55°  $\square$  y 80°  $\circ$  C.

T I E M P O D I A S	LOTE 1 VALOR INICIAL 0.32 %			LOTE 2 VALOR INICIAL 0.34 %			LOTE 3 VALOR INICIAL 0.37 %		
	37°	55°	80°	37°	55°	80°	37°	55°	80°
15	- - -	- - -	0.23 %	- - -	- - -	0.21 %	- - -	- - -	0.19 %
30	0.38 %	0.37 %	0.40 %	0.48 %	0.49 %	0.42 %	0.46 %	0.51 %	0.45 %
60	0.49 %	0.48 %	0.43 %	0.55 %	0.50 %	0.50 %	0.57 %	0.56 %	0.50 %
75	0.50 %	0.68 %	- - -	0.56 %	0.56 %	- - -	0.61 %	0.59 %	- - -
90	0.51 %	0.50 %	0.43 %	0.62 %	0.60 %	0.55 %	0.56 %	0.61 %	0.50 %

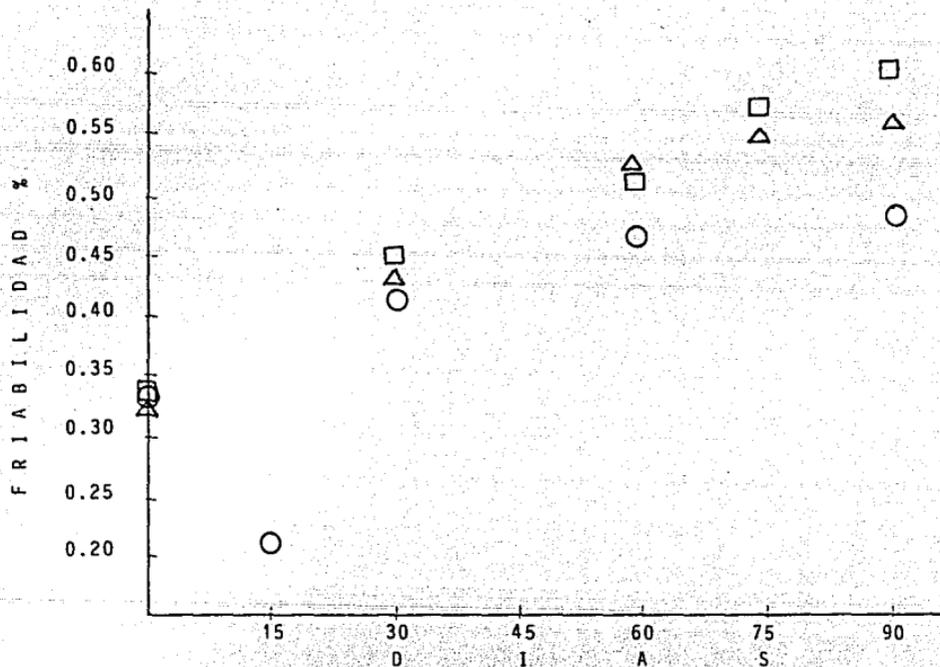
TABLA C.

Resultados de Friabilidad de los tres lotes de Naproxén Tabletas analizados a las temperaturas de 37°, 55° y 80°C.

TIEMPO DIAS	VALOR INICIAL		
	37°	55°	80°
		0.34 %	
15	- - - -	- - - -	0.21 %
30	0.44 %	0.45 %	0.42 %
60	0.53 %	0.51 %	0.47 %
75	0.55 %	0.57 %	- - - -
90	0.56 %	0.60 %	0.49 %

TABLA C.1

Resultados de Friabilidad del promedio de los tres lotes de Naproxén Tabletetas analizados a las temperaturas de 37°, 55° y 80°C.



GRAFICA C

Gráfica de Friabilidad del promedio de los tres lotes de Naproxén tabletas analizados a las temperaturas de 37° Δ , 55° □ y 80° ○ C.

T I E M P O D I A S	LOTE 1			LOTE 2			LOTE 3		
	VALOR INICIAL	17.5 min		VALOR INICIAL	17.5 min		VALOR INICIAL	17.5 min	
	37°	55°	80°	37°	55°	80°	37°	55°	80°
15	----- 20.0 min			----- 19.5 min			----- 19.0 min		
30	16.5 min	18.5 min	27.5 min	17.5 min	19.0 min	28.0 min	17.0 min	19.5 min	29.0 min
60	18.0 min	17.5 min	29.0 min	17.5 min	17.0 min	28.0 min	18.5 min	17.5 min	28.0 min
75	18.0 min	15.5 min	---	16.0 min	16.0 min	---	17.0 min	16.5 min	---
90	17.5 min	16.0 min	27.5 min	18.5 min	16.0 min	28.5 min	18.0 min	16.0 min	28.0 min

TABLA D.

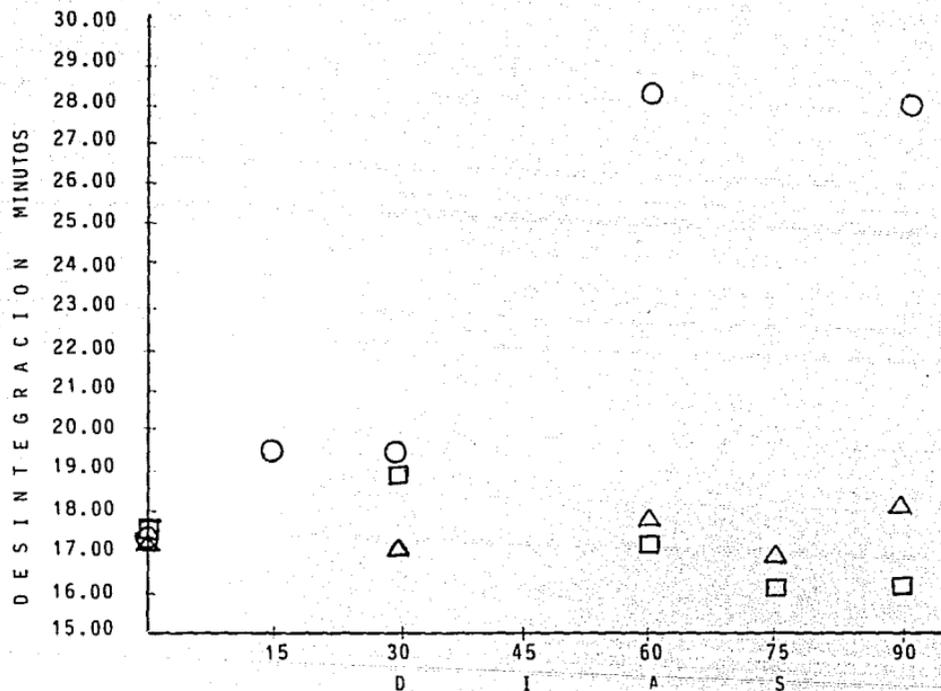
Resultados de Desintegración de los tres lotes de Naproxén Tabletas analizados a las temperaturas de 37°, 55° y 80°C.

TIEMPO DIAS	VALOR INICIAL		
	37°	55°	80°
		17.3 MIN.	
15	-----	-----	19.5 min
30	17.0 min	19.0 min	19.5 min
60	18.0 min	17.3 min	28.3 min
75	17.0 min	16.0 min	-----
90	18.0 min	16.0 min	28.0 min

- 53 -

TABLA D.1

Resultados de Desintegración del promedio de los tres lotes de Naproxén Tabletas analizados a las temperaturas de 37°, 55° y 80°C.



GRAFICA D

Gráfica de Desintegración del promedio de los tres lotes de Naproxén tabletas analizados a las temperaturas de 37° Δ , 55° □ y 80° ○ C.

T I E M P O D I A S	LOTE 1			LOTE 2			LOTE 3		
	VALOR INICIAL	98.00 %		VALOR INICIAL	96.50 %		VALOR INICIAL	98.99 %	
	37°	55°	80°	37°	55°	80°	37°	55°	80°
15	---	---	60.15 %	---	---	95.00 %	---	---	58.00 %
30	96.96 %	95.69 %	47.36 %	94.86 %	95.00 %	37.12 %	99.99 %	98.93 %	33.33 %
60	97.00 %	95.50 %	40.10 %	95.00 %	96.00 %	30.74 %	99.49 %	98.03 %	28.81 %
75	94.06 %	94.35 %	---	94.50 %	95.30 %	---	97.50 %	98.49 %	---
90	95.00 %	95.80 %	37.73 %	96.00 %	95.23 %	27.74 %	99.99 %	98.56 %	26.07 %

TABLA E.

Resultados de Disolución de los tres lotes de Naproxén Tabletas analizados a las temperaturas de 37°, 55° y 80°C.

T I E M P O D I A S	LOTE 1			LOTE 2			LOTE 3		
	VALOR INICIAL	98.00 %		VALOR INICIAL	96.50 %		VALOR INICIAL	98.99 %	
	37°	55°	80°	37°	55°	80°	37°	55°	80°
15	---	---	60.15 %	---	---	95.00 %	---	---	58.00 %
30	96.96 %	95.69 %	47.36 %	94.86 %	95.00 %	37.12 %	99.99 %	98.93 %	33.33 %
60	97.00 %	95.50 %	40.10 %	95.00 %	96.00 %	30.74 %	99.49 %	98.03 %	28.81 %
75	94.05 %	94.35 %	---	94.50 %	95.30 %	---	97.50 %	98.49 %	---
90	95.00 %	95.80 %	37.73 %	96.00 %	95.23 %	27.74 %	99.99 %	98.56 %	26.07 %

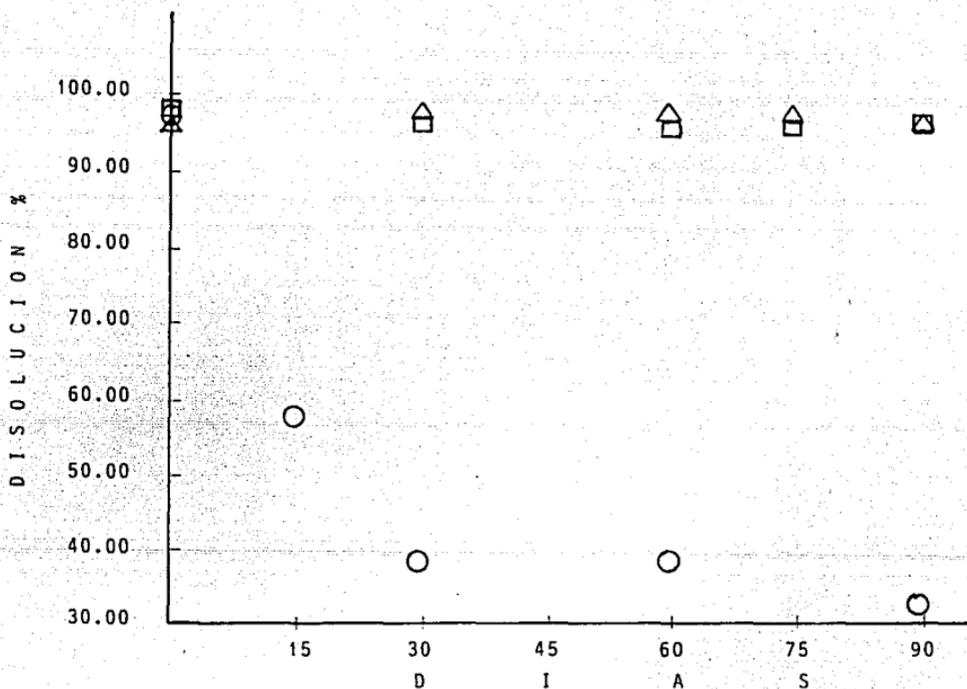
TABLA E.

Resultados de Disolución de los tres lotes de Naproxén Tabletas analizados a las temperaturas de 37°, 55° y 80°C.

TIEMPO D I A S	VALOR INICIAL		
	37°	55°	80°
15	- - - -	- - - -	57.74 %
30	97.27 %	96.54 %	39.27 %
60	97.16 %	96.51 %	39.27 %
75	97.16 %	96.04 %	- - - -
90	96.99 %	96.86 %	30.51 %

TABLA E.1

Resultados de Disolución del promedio de los tres lotes de Naproxén Tabletas analizados a las temperaturas de 37°, 55° y 80°C.



GRAFICA E

Gráfica de Disolución del promedio de los tres lotes de Nanroxén tabletas analizados a las temperaturas de 37° Δ , 55° □ y 80° ○ C.

T I E M P O D I A S	LOTE 1			LOTE 2			LOTE 3		
	VALOR INICIAL	Rf St = Rf Pb	80°	VALOR INICIAL	Rf St = Rf Pb	80°	VALOR INICIAL	Rf St = Rf Pb	80°
15	Rf	St =	Rf Pb	Rf	St =	Rf Pb	Rf	St =	Rf Pb
30	"	"	"	"	"	"	"	"	"
60	"	"	"	"	"	"	"	"	"
75	"	"	"	"	"	"	"	"	"
90	"	"	"	"	"	"	"	"	"

TABLA F.

Resultados de Reacción de Identidad de los tres lotes de Naproxén Tabletetas analizados a las temperaturas de 37°, 55° y 80°C.

T I E M P O D I A S	LOTE 1			LOTE 2			LOTE 3		
	VALOR INICIAL	101.00 %		VALOR INICIAL	99.60 %		VALOR INICIAL	100.50 %	
	37°	55°	80°	37°	55°	80°	37°	55°	80°
15	---	---	100.00 %	---	---	99.00 %	---	---	100.80 %
30	100.50 %	100.75 %	100.00 %	100.00 %	99.80 %	100.00 %	100.43 %	100.08 %	100.50 %
60	100.86 %	101.00 %	100.38 %	99.65 %	100.50 %	100.00 %	99.50 %	98.88 %	100.48 %
75	100.55 %	99.73 %	---	99.00 %	100.50 %	---	99.59 %	99.70 %	---
90	99.18 %	99.74 %	99.76 %	100.20 %	99.00 %	98.50 %	100.46 %	100.80 %	100.50 %

TABLA G.

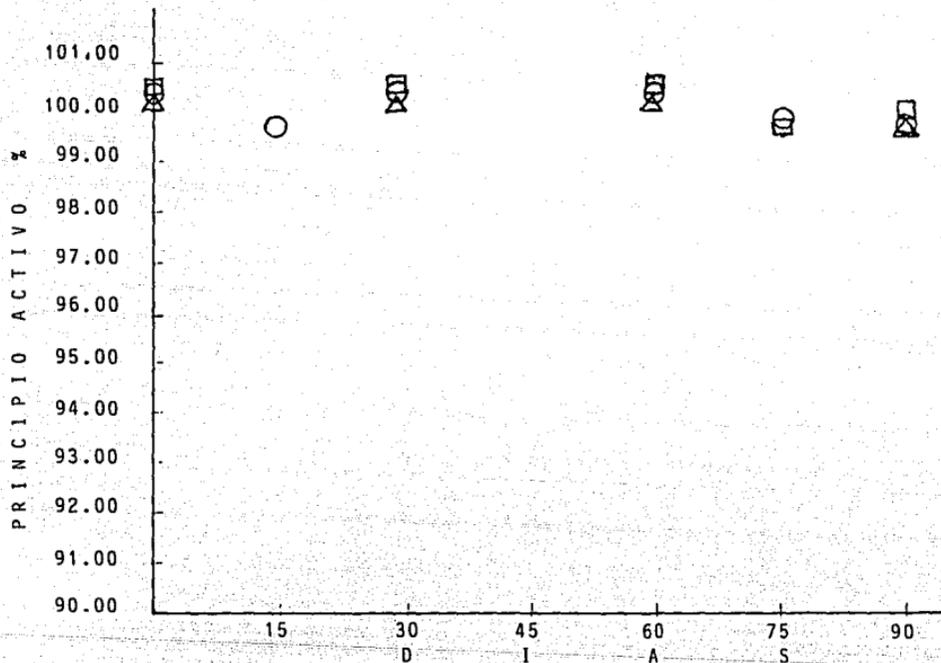
Resultados de Principio Activo de los tres lotes de Naproxén Tabletas analizados a las temperaturas de 37°, 55° y 80°C.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

TIEMPO DIAS	VALOR INICIAL		
	37°	100.38 % 55°	80°
15	-----	-----	99.83 %
30	100.31 %	100.21 %	100.16 %
60	100.00 %	100.12 %	100.28 %
75	99.71 %	99.97 %	-----
90	99.98 %	99.84 %	99.58 %

TABLA G.1

Resultados de Principio Activo del promedio de los tres lotes de Naproxén Tabletadas analizados a las temperaturas de 37°, 55° y 80°C.



GRAFICA G

Gráfica de Principio Activo del promedio de los tres lotes de Naproxén tabletas analizados a las temperaturas de 37°  $\Delta$  , 55°  $\square$  y 80°  $\circ$  C.

### VIII. D I S C U S I O N

De los resultados obtenidos en la parte experimental, se observa que los parámetros químicos como son el principio activo y sustancias relacionadas, no existe variabilidad y las fluctuaciones o variaciones de resultados se encuentran dentro de los límites establecidos en la monografía de producto terminado.

En lo que se refiere a los parámetros físicos: dureza y friabilidad, tampoco existen variaciones en los resultados encontrados a las tres temperaturas.

Como se mencionó en los dos párrafos anteriores, a lo largo de las tres temperaturas y del tiempo ensayado, no existe cambio alguno, pero en la temperatura de 80°C se encontró un cambio en las características organo lépticas, se puede considerar que es debido a una reacción de caramelización de uno de los excipientes de la formulación ya que la tableta se obscureció (materia quemada).

Con respecto al tiempo de desintegración y al porcentaje de disolución de la tableta, existe un aumento en el tiempo de desintegración y una disminución en el porcentaje de disolución; esto pudo suceder debido a que el desintegrante utilizado en la formulación perdió todas sus propiedades inherentes, esto es que pudo perder su capacidad de hinchamiento y no romper la tableta, o porque perdió demasiada humedad formando una capa que al momento en que la tableta entró en contacto con el medio líquido, éste no penetró al seno de la tableta quedando esta intacta. Todo lo anterior es factible también a una hidrólisis como se mencionó anteriormente o por una reacción del tiempo de caramelización del desintegrante.

Así considerando lo antes expuesto, no es factible realizar un estudio cinético del tipo Arrhenius, ya que no existe una degradación en el principio activo, y en donde quizá se pudiera aplicar una cinética, sería

en el caso de la disolución (predecir el cambio que pudiera sufrir la disolución con respecto al tiempo), sin embargo solo existe un punto en el - cual existe una baja de los valores de disolución por lo cual la posibilidad queda descartada.

## IX. C O N C L U S I O N E S

Del trabajo experimental realizado, se desprenden los siguientes puntos.

A) No existe degradación del principio activo en ninguna de las tres temperaturas ensayadas, por lo que se deduce que la temperatura no influye en la estabilidad del producto.

B) En los parámetros afectados por la temperatura de 80°C son el porcentaje de disolución y el tiempo de desintegración lo cual se puede deber a la descomposición o anulación del desintegrante, lo que puede corroborarse debido al estado final (propiedades organolépticas) de la tableta.

C) Los valores de los parámetros físicos y químicos que no se afectan ni por la temperatura de 80°C, se encuentran dentro de los límites especificados, por lo cual se establece una relación de "todo o nada" (existen cambios o no existen), quedando invalidada una evaluación del tipo - - Arrhenius para predecir la estabilidad del producto.

D) Por último y lo más interesante, es que el producto se mantendrá estable (debido a que como se mencionó anteriormente, no existen cambios - en los parámetros) y no es necesario que la leyenda del producto presente una fecha de caducidad, debido a que si se cumplen las instrucciones del marbete "Consérvese el producto en un lugar seco, fresco y protegido de la luz", el producto no sufrirá cambios físicos y/o químicos, aunque quizá to dos los medicamentos por ley deberán incluir, si no bién una fecha de cadu cidad fija, debido a que en algunos casos como en el presente estudio, el producto es sumamente estable, sí un indicativo de la fecha de fabrica ción como una guía al paciente de qué tan añejo es el producto.

## X. RECOMENDACIONES

Dentro de este inciso, se hacen las siguientes recomendaciones con el ánimo de contribuir de manera indirecta a la mejora del producto en estudio

1.- Con el objetivo de reafirmar los resultados y conclusiones encontradas, es necesario efectuar una evaluación del producto através del tiempo, estabilidad a temperatura ambiente y a largo plazo.

2.- Es conveniente ensayar otro tipo de factores tales como luz, ya sea solar o artificial, ya que se ha demostrado que la mayoría de las sustancias que presentan actividad farmacológica, son fotosensibles, pues si bien, el producto final está protegido por el envase primario, los resultados se pueden utilizar en consideraciones de manufactura del producto.

3.- Es recomendable realizar en forma periódica (por decir un periodo aproximado de seis años) volver a efectuar pruebas de estabilidad acelerada con el objetivo de verificar si existe alguna anomalía, ya sea en la materia prima trabajada, método de manufactura y lo más interesante, actualizar se en el caso de que surjan nuevos lineamientos en las pruebas de estabilidad.

XI. B I B L I O G R A F I A

- 1.- Dr. Miguel Angel Montoya Cabrera. "La Biodisponibilidad de los Medicamentos, Conceptos y Proyectos de Investigación" Curso de Control de Calidad y las Buenas Prácticas de Manufactura - en la Industria Farmacéutica. Instituto Mexicano del Seguro Social, México, D.F., Noviembre 1985.
- 2.- Jung. H, Et Al. "Bioequivalencia de Productos Comerciales que contienen Acido Acetil Salicílico" Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, 14, Febrero 1984.
- 3.- Lintner J.C. "Pharmaceutical Product Stability" Quality - Control in the Pharmaceutical Industry. Ed Cooper Murray, Academic Press, 1973.
- 4.- Sbarbati F.N. "Estabilidad de Medicamentos" Ed El Ateneo, Buenos Aires, Argentina, 1975.
- 5.- Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico de Insumos del Sector Salud. "Cuadro Básico de Medicamentos del Sector Salud", México, D.F., 1984.
- 6.- Goodman G.A, Gilman A. "Las Bases Farmacológicas en la Terapéutica" Ed. Médica Panamericana, S.A., México, D.F., 1984.

- 7.- Tingstad B.J. "Physical Stability Testing of Pharmaceuticals" Journal of Pharmaceutical Sciences. 53, 955-62, Agosto - 1964.
- 8.- Rhodes, C.T. "Physical Stability of Pharmaceutical Products" Drug Develop, Ind. Pharmacy 5, 573-87, Noviembre 1976.
- 9.- Carstensen T. "Extrapolation of Appearance of Tablets and Powders From Accelerated Storage Tests" Journal of Pharmaceutical Sciences, 53, 1050-54, Septiembre 1964.
- 10.- Gold G, Pandya H.B. "A Novel Method for Evaluating the Mechanical Strength of Tablets" 7, 30-38, Diciembre 1983.
- 11.- D.Boer, Y. Et. Al. "Guidelines for Dissolution testing of Solid - oral Producty" Drugs Made in Germany, 24, 90-105, 1981.
- 12.- Hanson A.W. "Hand Book of Disolution Testing" Pharmaceuti cal Technology Publications. Springfield, Oregon, 1982.
- 13.- Mollica J.A., Ahuja, S. Cohen, J. "Stability of Pharmaceu- ticals" Journal Pharmaceutical Sciences, 67, 443-65, 1978.
- 14.- In Remington's Pharmaceuticals Sciences. "Lintner, C.J.Sta- bility of Pharmaceutical Products" (16 thed) Mack Publishing - Company Easton Pennsylvania, U.S.A., 1980.

15.- Wallace, J.W. "Performance of Pharmaceutical Filler/Binders as Related to Methods of Powder Characterization" *Pharmaceutical Technology* 7, 94-104, Septiembre 1983.

16.- Seugling, E.W. "The Contribution of Tableting Aids to Pharmaceutical Development" *Pharmaceutical Technology*, 4, 27-35, 62 Julio 1980.

17.- Reier, G. Shangraw R. "Microcrystalline Cellulose in Tableting" *Journal of Pharmaceutical Sciences* 55, Mayo 1966.

18.- Schrauk, H., Junghani, H.P. "Studies in Quantitative Determination of Lubricant Properties for Tableting Processes" *Pharmaceutical Technology* 7, 71-79, Septiembre 1983.

19.- Lachman L. "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy" Ed. Lea Febiger Philadelphia, 1970.

20.- Connors, K., Amidon G., Kennon L. "Chemical Stability of Pharmaceuticals a Handbook for Pharmacists" Ed. John Wiley Sons New York, 1979.

21.- Drug Development and Industrial Pharmacy. "An Overview of Kinetics for the Evaluation of the Stability of Pharmaceutical Systems Rhodes C.T." Special Issue on Expiration Dating for Pharmaceuticals, 10, 1984.

22.- Pope D.G. "Accelerated Stability Testing for Prediction of - Drug Product Stability" Drug And Cosmetic Ind. 127, 54 + 116, - Noviembre 1980.

23.- Pope G.D. "Accelerated Stability Testing for Prediction of - Drug Product Stability" Drug and Cosmetic Ind. 127, 48 + 116, Diciembre 1980.

24.- Kennon L. "Use of Models in Determining Chemical Pharmaceu- tical Stability" Journal of Pharmaceutical Sciences 53, 815-18, Julio 1964.

25.- Buddle G.C. Et Al. "Solubility Testing of Drug Substances at the Pre-Development Stage" Journal Pharmaceutical Technol, 2, - 28-31, Octubre 1981.

26.- Tootill P.R. "A Slope - Ratio Design for Acelerated Storage Tests" Journal Pharmaceutical Pharmacol 13, 757-867, Mayo 1961.

27.- Lordi G.N., Scott W.M. "Stability Charts Desing and Aplica- tion to Acelerated Stability Testing of Pharmaceuticals" Journal of Pharmaceuticals Sciences 54, 531-37, Abril 1965.

28.- Garret, E. "Prediction of Stability of Drogs and Pharmaceu- tical Preparations" Journal Pharmaceutical Sciences 51, 811-33, - 1962.

29.- Garret, E. "Kinetics and Mechanisms in Stability of Drugs".  
Ad Vance Pharmaceutical Sciences, 2,1, 1967.

30.- Graner, R.F. "Control de Conservación de Especialidades Far-  
maceuticas" Ciencia e Industria Farmacéutica, I, 340-47, Noviem-  
bre 1982.