



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTILÁN

**“ELABORACIÓN DE PROGRAMAS INTERACTIVOS  
EN MULTIMEDIA PARA LA ENSEÑANZA DE  
LA TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA”  
“DESARROLLO DE UN PROGRAMA EN  
AMBIENTE MULTIMEDIA PARA LA ESTABILIDAD  
DE FÁRMACOS Y MEDICAMENTOS”**

**INFORME DE SERVICIO SOCIAL-TITULACIÓN**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

P R E S E N T A :

MIRIAM SARABIA MARTÍNEZ

ASESORES: DRA. RAQUEL LÓPEZ ARELLANO  
D.A.R. JUAN JOSÉ DÍAZ ESQUIVEL  
M. EN C. PATRICIA RIVERA GARCIA

CUAUTILÁN IZCALLI, EDO. DE MÉXICO.

2002

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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 esta 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.

PAGINACIÓN

DISCONTINUA

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN  
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR  
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES



Unidad de la Administración Escolar  
Cuautilán  
México

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS



DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN  
P R E S E N T E

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares  
Jefe del Departamento de Exámenes  
Profesionales de la FES Cuautilán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos:

El Informe de Seguimiento Social Titulación: Elaboración de Programas Interactivos en Multimedia para la Enseñanza de la Tecnología Farmacéutica.  
Desarrollo de un Programa en Ambiente Multimedia para la Estabilidad de Fármacos y Medicamentos.  
que presenta la pasante Miriam Sarabia Martínez  
con número de cuenta 9656556-6 para obtener el título de Química Farmacéutica Biológica

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

AT E N T A M E N T E  
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautilán Izcalli, Méx. a 14 de Junio del 2001

PRESIDENTE	<u>D.A.R. Juan José Díaz Escquivel</u>	
VOCAL	<u>D.O.L. Guadalupe Sevilla Díaz</u>	
SECRETARIO	<u>D.E.S.S. Rodolfo Cruz Rodríguez</u>	
PRIMER SUPLENTE	<u>DR. ESTER Arocena Yaldés</u>	
SEGUNDO SUPLENTE	<u>DR. Gabriela Vargas Martínez</u>	



# **DEDICATORIAS**

### **A Eulalia y Filiberto, mis padres.**

Por la vida. Por todo su amor y porque sin escatimar esfuerzo alguno han sacrificado gran parte de su vida para formarme y educarme. Gracias a ustedes he logrado ser lo que ahora soy. Los amo.

### **A Pablo, mi hermano.**

Porque aunque no lo hagas patente sé que siempre estás conmigo, brindándome tu apoyo y cariño. Espero que esto te motive a realizar grandes cosas en tu vida. Que Dios ilumine tu camino.

### **A mi abuelo Mario (†)**

Por todo tu amor, apoyo y sabios consejos. Pero sobre todo, porque no te dejaste vencer ante las adversidades de la vida, por los valores que nos inculcaste y el ejemplo a seguir que siempre fuiste y serás para mí. Donde quiera que estés, este logro también es tuyo.

### **A mis tíos, Silvia y José Luis**

Por su confianza y cariño. Su apoyo ha sido muy importante para la culminación de mi carrera. No tengo con que pagarles todo lo que han hecho por mí.

### **A Juan**

Con amor y admiración. Por todo tu apoyo, comprensión y paciencia.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65  
66  
67  
68  
69  
70  
71  
72  
73  
74  
75  
76  
77  
78  
79  
80  
81  
82  
83  
84  
85  
86  
87  
88  
89  
90  
91  
92  
93  
94  
95  
96  
97  
98  
99  
100

# AGRADECIMIENTOS

### **A Dios**

Por mi oportunidad de existir, por iluminar mi camino y permitirme alcanzar una de mis más grandes metas.

### **A mis padres**

Por todo su apoyo, por respetar mis decisiones y por su confianza pero sobre todo por infundir en mí ese espíritu de lucha que siempre me acompaña.

### **A mi hermano**

Porque a veces sin decir nada y sin saberlo fuiste el motor que me impulso a alcanzar esta meta y la fortaleza para seguir adelante. Gracias por ser además de mi hermano, mi amigo.

### **A toda mi familia, en especial a mi tío Mario y a mi abuelita Margarita**

Por su apoyo y cariño. Por creer en mí. Sin ustedes no hubiera sido posible alcanzar esta meta. Este logro también es suyo.

### **A mi primo, Mario González**

Con admiración y respeto. Por tu amistad, apoyo y ayuda incondicional. Por tu ejemplo de superación y por ser, además de mi primo, mi amigo.

### **A Liztli**

Por tu amistad, apoyo y paciencia. Por los momentos compartidos, buenos y malos, que nos han permitido llegar a ser las grandes amigas que ahora somos.

## **A la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán (UNAM)**

Mi segundo hogar, por la formación recibida. Es un gran orgullo ser universitaria.

**A mis asesores,**

**Dra. Raquel López Arellano, D.A.R. Juan José Díaz Esquivel y M. en C. Patricia Rivera García.**

Por todo su apoyo, confianza y valiosas sugerencias para la realización de esta tesis. Gracias por permitirme ser parte de su equipo de trabajo.

**A mis sinodales,**

**D.A.R. Juan José Díaz Esquivel, D.E.S.S. Rodolfo Cruz Rodríguez, I.Q.I. Guadalupe Sevilla Díaz, Dra. Esther Agacino Valdés y Dra. Gabriela Vargas Martínez.**

Por sus valiosas aportaciones y sugerencias para el mejoramiento de esta tesis.

**Al M. en C. Armando Cervantes Sandoval**

Por todo su apoyo, sugerencias y comentarios, especialmente todo lo relacionado con el sistema computacional desarrollado.

**Al Q.F.B. Enrique Amador González**

Por todo su apoyo y consejos. Pero sobre todo por brindarme su amistad.

## AVANZARÉ

En medio de borrascas,  
bordeando los abismos,  
a través de la noche impenetrable,  
persistiré.

Dueño de mi destino  
y mi esperanza,  
no cederé a las sombras,  
no cederé al fracaso,  
no cederé al cansancio  
ni cederé al temor.

Afirmado en mi fé  
y en mi espíritu indómito,  
llegaré hasta la cumbre.  
Y tocarán mis manos  
la luz de las estrellas  
y bañara mi alma,  
la luz de la excelencia.

# ÍNDICE GENERAL

<b>ÍNDICE GENERAL</b>	<b>Pág.</b> I
<b>ÍNDICE DE FIGURAS</b>	VI
<b>ÍNDICE DE TABLAS</b>	VII
<b>ÍNDICE DE CUADROS</b>	VIII
<b>ÍNDICE DE ESQUEMAS</b>	IX
<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b>	X
<b>RESUMEN</b>	1
<b>OBJETIVOS</b>	2
<b>INTRODUCCIÓN</b>	3
<b>SECCIÓN 1: ASPECTOS FARMACÉUTICOS</b>	
<b>CAPÍTULO 1: GENERALIDADES</b>	
1.1. Historia	7
1.2. Definición de estabilidad	9
1.3. Objetivos de los estudios de estabilidad	11
1.4. ¿Por qué llevar a cabo estudios de estabilidad?	11
1.5. Definición e importancia del período útil y la fecha de caducidad	13
1.6. Ajustes en la formulación (sobredosis)	16
1.7. Normalización y regulación	17

**CAPÍTULO 2: FACTORES QUE INFLUYEN EN LA ESTABILIDAD DE UN PRODUCTO FARMACÉUTICO**

2.1.	Generalidades	20
2.2.	Factores ambientales	21
2.3.	Factores relacionados al producto	24
2.3.1.	Generalidades	24
2.3.2.	Propiedades físicas y químicas del fármaco y excipientes	25
2.3.3.	Forma farmacéutica y composición	33
2.3.4.	Proceso de fabricación	45
2.3.5.	Naturaleza del contenedor o envase	50
2.3.5.1.	Tipos de envases	51
2.3.5.2.	Sistema de cierre del recipiente	53
2.4.	Alteraciones químicas	55
2.4.1.	Generalidades	55
2.4.2.	Hidrólisis	56
2.4.2.1.	Introducción	56
2.4.2.2.	Mecanismo de reacción	56
2.4.2.3.	Protección contra la hidrólisis	60
2.4.3.	Oxidación	64
2.4.3.1.	Introducción	64
2.4.3.2.	Mecanismo de la oxidación	65
2.4.3.3.	Protección contra la oxidación	69
2.4.4.	Fotólisis	80
2.4.4.1.	Introducción	80
2.4.4.2.	Mecanismo de la reacción	81
2.4.4.3.	Uso del actinómetro	86
2.4.4.4.	Compuestos susceptibles a sufrir fotolíticas	87
2.4.4.5.	Efectos adversos atribuibles a la degradación fotolítica	88
2.4.4.6.	Protección contra la fotodegradación	89
2.4.5.	Catálisis	90
2.4.5.1.	Catálisis homogénea	91
2.4.5.2.	Catálisis heterogénea	92
2.4.5.3.	Catálisis ácido-base específica	93
2.4.5.4.	Catálisis ácido-base general	95
2.4.5.5.	Utilidad de los perfiles de pH	96
2.4.6.	Pirólisis	97
2.4.7.	Racemización	99
2.5.	Alteraciones físicas	100
2.5.1.	Alteraciones de la estructura cristalina	100
2.5.2.	Alteraciones de la homogeneidad de la distribución	101
2.5.3.	Alteración de la consistencia o del estado de agregación	101
2.5.4.	Alteración del comportamiento en cuanto a solubilidad	101
2.5.5.	Alteración de las proporciones de hidratación	102

2.5.6.	Medidas de estabilización	102
2.6.	Alteraciones microbiológicas	103
2.6.1.	Generalidades	103
2.6.2.	Conservadores	104

### CAPÍTULO 3: TIPOS DE ESTABILIDAD

3.1.	Estabilidad física	108
3.2.	Estabilidad química	109
3.3.	Estabilidad microbiológica	110
3.4.	Estabilidad biológica	111
3.5.	Criterios básicos para niveles aceptables de estabilidad	111

### CAPÍTULO 4: CINÉTICA QUÍMICA EN ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

4.1.	Importancia	112
4.2.	Objetivos de la cinética en estabilidad	113
4.3.	Algunas definiciones importantes	114
4.3.1.	Cinética	114
4.3.2.	Velocidad de reacción	114
4.3.3.	Constante de velocidad	117
4.3.4.	Ley de velocidad	118
4.3.5.	Orden y molecularidad	120
4.3.6.	Ordenes de reacción	121
4.3.7.	Métodos para determinar el orden de reacción	137
4.4.	Efecto de la temperatura en la velocidad de reacción	141
4.4.1.	Métodos para predecir la estabilidad	144
4.5.	Aplicación de la cinética a las diferentes formas farmacéuticas	152

### CAPÍTULO 5: METODOLOGIAS EMPLEADAS EN ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

5.1.	Definición de estudios de estabilidad.	156
5.2.	¿Cuándo llevar a cabo estudios de estabilidad?	156
5.3.	Tipos de estudios de estabilidad	157
5.3.1.	Métodos de vida de estante o de anaquel	157
5.3.2.	Métodos cinéticos isotérmicos	158
5.3.2.1.	Estudios de estabilidad acelerada	159
5.3.2.2.	Pruebas específicas por forma farmacéutica	175

5.3.2.3	Casos especiales en que no son aplicables las técnicas comunes.	177
5.3.2.4	Temperatura cinética promedio	181
5.3.2.5	Zonas climáticas	183
5.3.2.6	Reporte de los datos de estabilidad	189
5.3.2.7	Equipos empleados en los estudios de estabilidad	197
5.3.2.8	Estudios de estabilidad para productos biológicos.	200
5.3.2.9	Estudios de estabilidad a la luz	210
5.3.3.	Métodos cinéticos no isotérmicos	222
5.3.3.1.	Estudios de ciclado	228
5.4.	Protocolo de estabilidad	231
5.5.	Aplicación de los estudios de estabilidad a las diferentes formas farmacéuticas	233

## CAPÍTULO 6: MÉTODOS ANALÍTICOS INDICADORES DE ESTABILIDAD

6.1.	Definición de método analítico indicador de estabilidad (MAIE)	236
6.2.	Objetivos de un MAIE	237
6.3.	Características de un MAIE	237
6.4.	¿Cómo elegir un método analítico indicativo de estabilidad?	243
6.5.	Métodos analíticos indicadores de estabilidad	245
6.5.1.	Métodos espectrofotométricos.	245
6.5.1.1.	Espectrofotometría UV/VIS indirecta (Colorimetría)	245
6.5.1.2.	Espectrofotometría UV/VIS directa	245
6.5.1.3.	Espectrofotometría de infrarrojo	248
6.5.1.4.	Espectrofotometría de absorción atómica	254
6.5.1.5.	Espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN)	256
6.5.2.	Métodos cromatográficos.	258
6.5.2.1.	Cromatografía en capa fina	260
6.5.2.2.	Cromatografía de gases.	261
6.5.2.3.	Cromatografía de líquidos de alta resolución (CLAR ó HPLC)	263
6.5.3.	Métodos térmicos.	266
6.5.3.1.	Análisis termogravimétrico	266
6.5.3.2.	Análisis térmico diferencial	268
6.5.4.	Métodos electroforéticos.	270
6.5.4.1.	Electroforesis capilar	270
6.6.	Ventajas y desventajas de los métodos analíticos indicadores de estabilidad	274

## SECCIÓN 2: ASPECTOS COMPUTACIONALES

### CAPÍTULO 7: MARCO TEÓRICO

7.1.	Las computadoras en la educación	278
7.2.	Breve historia del <i>software</i> educativo	280
7.3.	Definición de multimedia	282
7.4.	Ventajas de multimedia	282
7.5.	Desventajas de multimedia	284
7.6.	Características de multimedia	284
7.7.	Aplicaciones de multimedia	286
7.8.	Apoyo de multimedia a la enseñanza	288
7.9.	Desarrollo de sistemas multimedia en el área de Farmacia	289
7.10.	Requerimientos de <i>hardware</i> y <i>software</i> para el uso de multimedia	298
7.11.	Diseño del sistema informático computacional FARMEDEST	308
7.11.1.	Método para el desarrollo del sistema computacional FARMEDEST	309

### CAPÍTULO 8: RESULTADOS

8.1.	Descripción del sistema informático computacional FARMEDEST	313
8.1.1.	Descripción de las pantallas tipo de FARMEDEST (Manual de Usuario)	321
8.2.	Guía de instalación	325
8.3.	Pantallas que conforman a FARMEDEST	327

## DISCUSIÓN

347

## CONCLUSIONES

352

## REFERENCIAS

354

# ÍNDICE DE FIGURAS

FIG.	DESCRIPCIÓN	PÁG.
1	Dependencia de la velocidad de reacción con la fuerza iónica	40
2	Sorción de Thiomersal por polietileno a 50°C	44
3	Efecto de la catálisis en la secuencia de la reacción	91
4	Esquema de la posible variación del logaritmo de la constante de velocidad con el pH para un fármaco que se descompone por ácidos y por bases	94
5	Influencia del pH sobre la velocidad de degradación del ácido acetilsalicílico	97
6	Indicación de dos de los caminos por los cuales se puede pasar del estado inicial (E.I.) al estado final (E.F.)	115
7	Expresión gráfica para reacciones de orden cero	122
8	Expresión gráfica para reacciones de primer orden	124
9	Expresión gráfica para reacciones de segundo orden	127
10	Expresión gráfica para una reacción reversible	132
11	Representación gráfica de la concentración en función del tiempo para una reacción de orden cero	138
12	Gráfica de la energía de activación	143
13	Gráfica de Arrhenius	148
14	Análisis estadístico de los datos de estabilidad a largo plazo	171
15	Mapa de las 4 zonas climáticas	186
16	Cámara para pruebas de estabilidad LUNAIRE™	197
17	Cámara para pruebas de estabilidad CARON™	197
18	Cámara para pruebas de estabilidad LUNAIRE™	197
19	Cámara para pruebas de estabilidad LUNAIRE™	199
20	Cámara para pruebas de estabilidad LUNAIRE™	199
21	Diagrama del actinómetro de quinina	219
22	Programa de temperatura para estudios de estabilidad no isotérmicos	225
23	Análisis de la hidrólisis de la sacarosa mediante cinética de reacción no isotérmica	227
24	Fluctuaciones de temperatura diarias de acuerdo a la ecuación (5.8)	230
25	Espectro ultravioleta de un derivado del benceno	246
26	Componentes de un espectrofotómetro de absorción UV/VIS	247
27	Espectrofotómetro UV/VIS de HITACHI	247
28	Espectro infrarrojo del alcohol bencílico y el acetileno	249
29	Tipos de vibraciones moleculares	252
30	Espectrofotómetro de infrarrojo cercano (NIR) de BOM-JENK®	254
31	Esquema del funcionamiento de un espectrofotómetro de absorción atómica	255
32	Espectrofotómetro de absorción atómica de IETLTD®	256
33	Espectro NMR del etilbenceno	257

**CONTINUACIÓN...**

<b>FIG.</b>	<b>DESCRIPCIÓN</b>	<b>PÁG.</b>
34	Espectrofotómetro NMR de HITACHI	258
35	Aparato para cromatografía en capa fina	261
36	Esquema general de un cromatógrafo para fase gaseosa	262
37	Cromatógrafo de gases de SHIMADZU	263
38	HPLC de SHIMADZU	266
39	Termograma para el oxalato de calcio	267
40	Componentes de una balanza térmica METTLER	268
41	Diagrama del sistema de análisis térmico diferencial	269
42	Curva de un ATD	269
43	Calorímetro diferencial de barrido SHIMADZU	270
44	Diagrama esquemático de un sistema de electroforesis capilar	272
45	Ejemplo de un electroferograma	273
46	Equipo para electroforesis de BECKMANCOULTER	273
47	Elementos que constituyen un libro en <i>ToolBook II Instructor</i>	302
48	Niveles que constituyen a <i>ToolBook II Instructor</i>	306
49	Ejemplo de una pantalla de FARMEDEST	316
50	Tipos de <i>hotivords</i> encontrados en FARMEDEST	317
51	Ejecución del archivo <b>instalar.exe</b>	325

**ÍNDICE DE TABLAS**

<b>TABLA</b>	<b>DESCRIPCIÓN</b>	<b>PÁG.</b>
1	Tipos de vidrio empleados en la fabricación de envases para uso farmacéutico	51
2	Grupos funcionales susceptibles a hidrólisis	59
3	Grupos funcionales sensibles a la oxidación	68
4	Compuestos sensibles a reacciones fotoquímicas	88
5	Ecuaciones diferenciales de la ley de velocidad	119
6	Ecuaciones para determinar el $t_{1/2}$ y el $t_{90\%}$ para cada orden de reacción	140
7	Energía de activación para diferentes tipos de reacciones	142
8	Condiciones de almacenamiento para pruebas aceleradas de acuerdo a la NOM-073-SSA1-1993	161

**CONTINUACIÓN...**

<b>TABLA</b>	<b>DESCRIPCIÓN</b>	<b>PÁG.</b>
9	Condiciones específicas de almacenamiento para fármacos según FDA	165
10	Condiciones de almacenamiento que no están definidas en la guía Q1A de la ICH	168
11	Zonas climáticas	184
12	Definición y condiciones de almacenamiento para las 4 zonas climáticas	185
13	Criterios y valores de referencia para asignar una ciudad a una zona climática correcta	185
14	Patrón anual de temperatura en las 4 zonas climáticas	187
15	Condiciones de almacenamiento postuladas para varios productos en las zonas climáticas I y II	188
16	Condiciones de almacenamiento postuladas para varios productos en las zonas climáticas III y IV	189
17	Ejemplos de sales para mantener humedad constante	200
18	Datos cíclicos vs. la constante a 25°C	230
19	Regiones del espectro infrarrojo	248

**ÍNDICE DE CUADROS**

<b>CUADRO</b>	<b>DESCRIPCIÓN</b>	<b>PÁG.</b>
1	Procesos posibles (a, b y c) en sistemas biológicos, iniciados por moléculas de fármaco después de la absorción de energía luminosa	85
2	Criterios básicos para niveles aceptables de estabilidad	111

# ÍNDICE DE ESQUEMAS

ESQUEMA	DESCRIPCIÓN	PÁG.
1	Reacción de Schiff entre el sulfato de anfetamina y la dextrosa	26
2	Configuración de las moléculas de ácido graso en el estado cristalino	29
3	Estructura del cloruro de ambenonio	32
4	Reacción de degradación de la pilocarpina	58
5	Reacción de hidrólisis del metilparabeno	61
6	Autoxidación del ion bisulfito catalizada por cobre e inhibida por alcoholes	67
7	Oxidación catalítica del ácido ascórbico por iones $\text{Cu}^{2+}$	70
8	Esquema de la estructura quinoide	75
9	Mecanismo de reacción de la acción antioxidante de la hidroquinona	76
10	Reacción de oxidación del ácido ascórbico	80
11	Reacción de degradación del ácido p-aminosalicílico (PAS)	98
12	Isomerización de la adrenalina	100
13	Condiciones de almacenamiento para estudios de estabilidad acelerada y estudios a largo plazo	169
14	Diagrama de decisión para pruebas de fotoestabilidad	211
15	Representación esquemática del principio de un cromatógrafo para fase líquida	264

**ABREVIATURAS**

<b>ABREVIATURA</b>	<b>SIGNIFICADO</b>
BMP	Buenas Prácticas de Manufactura
CBER	Center of Biologics Evaluation and Research
CDER	Center for Drug Evaluation and Research
DL <sub>50</sub>	Dosis letal media
FDA	Food & Drug Administration
ICH	International Conference on Harmonization
ISO	International Standards Organization
Kps	Constante del producto de solubilidad.
kV	Kilovolts
nL	Nanolitros
nm	Nanómetros
ppm	Partes por millón.
SSA	Secretaría de Salubridad y Asistencia
USP	United States Pharmacopeia
UV/VIS	Ultravioleta / Visible

# RESUMEN

## RESUMEN

En este informe se presenta el diseño y desarrollo de un sistema informático computacional en ambiente multimedia, sobre la estabilidad de fármacos y medicamentos al cual se le denominó **FARMEDEST**.

**FARMEDEST** se elaboró tomando en cuenta la importancia que tiene el tema de la estabilidad de fármacos y medicamentos en la elaboración, desarrollo y en el control de calidad de los mismos asegurando así que el paciente reciba un medicamento efectivo y confiable. También resulta importante por el hecho de ser un tema que es bastante complejo y extenso, que lo hace difícil de enseñar y por lo tanto, difícil de aprender.

Para su desarrollo se recopiló, organizó, analizó, depuró y sistematizó la información relacionada con el tema que se incluyó en cada una de las pantallas que conforman el sistema multimedia. Dicha información se compiló de diversas fuentes (libros, revistas especializadas, cursos e Internet). Asimismo, se hizo uso de imágenes, animaciones, sonido y secuencias de vídeo para facilitar la comprensión de la información presentada. Todo lo anterior permitió obtener un sistema interactivo que hace el acceso a la información contenida en él fácil, ágil, grato y que a su vez permite al usuario personalizar el ritmo al cual desea consultar dicha información.

**FARMEDEST** está constituido por 6 capítulos, con un total de 160 pantallas, más de 200 *hotwords* o palabras clave, 166 imágenes, 24 animaciones, 5 secuencias de vídeo, 16 objetos gráficos (tablas, diagramas, formatos) y 5 archivos de sonido (4 de música y 1 de voz), donde se abordan temas como: una breve historia de los estudios de estabilidad, los objetivos y las razones por las cuales se deben realizar este tipo de estudios, aspectos regulatorios en los estudios de estabilidad, los factores que influyen en la estabilidad de un producto farmacéutico, la cinética química y su empleo en los estudios de estabilidad así como los diferentes tipos de estudios que pueden efectuarse a un producto farmacéutico y, finalmente, los métodos analíticos indicadores de estabilidad.

**OBJETIVOS**

## Objetivo académico

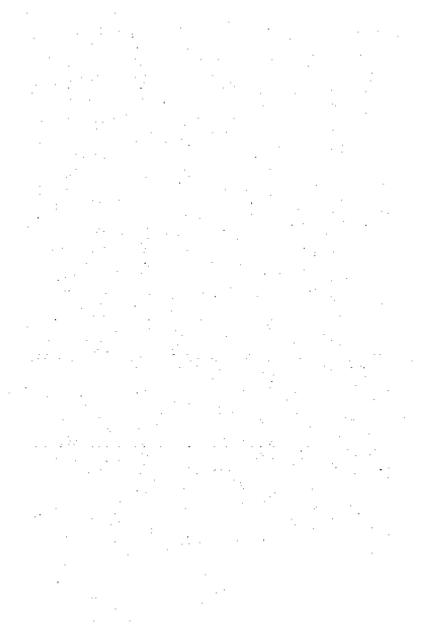
Retroalimentar el aprendizaje de los alumnos de séptimo semestre en adelante de la carrera de Químico Farmacéutico Biólogo de las asignaturas relacionadas con los temas que se presentan en el sistema computacional multimedia.

## Objetivo Social

Apoyar la enseñanza del Diseño y la Estabilidad de los Fármacos y Medicamentos a los estudiantes de la carrera de Químico Farmacéutico biólogo y la capacitación del personal involucrado con las áreas de fabricación, desarrollo farmacéutico y control de calidad de la Industria Farmacéutica.

## Objetivo General

Elaborar un sistema computacional en ambiente multimedia que explique los conceptos y los métodos para determinar la estabilidad de los fármacos y los medicamentos, con el fin de apoyar en la enseñanza del Diseño y Desarrollo de Medicamentos a los estudiantes de la carrera de Químico Farmacéutico Biólogo y al personal involucrado con las áreas de fabricación, desarrollo farmacéutico y control de calidad de la Industria Farmacéutica.



# **INTRODUCCIÓN**

Hoy en día el estudio y la determinación de la estabilidad<sup>1</sup> de los medicamentos<sup>2</sup> se han convertido en una necesidad de la Industria Farmacéutica moderna, a fin de poder asegurar la identidad, efectividad, potencia<sup>3</sup>, inocuidad y pureza<sup>4</sup> del medicamento hasta el momento de su uso.

El tema de la estabilidad ha cobrado tal importancia debido a que hace poco más de 40 años la evaluación de la estabilidad era un proceso completamente empírico, lo que ocasionaba que el tiempo que transcurría desde la preparación del medicamento hasta su lanzamiento al mercado fuera muy extenso (varios años), lo que privaba al público de un producto clínicamente útil, además de que incrementaba los costos, tanto para el fabricante como para el paciente. Se fue haciendo así cada vez más evidente la necesidad de métodos para evaluar anticipadamente la estabilidad del medicamento, así como también de un método científico con el que se pudieran predecir las condiciones óptimas para su máxima estabilidad.

Por lo anterior, a lo largo de las últimas cuatro décadas se ha generado mucha información acerca de los estudios de la estabilidad<sup>5</sup>, tanto a nivel nacional

---

<sup>1</sup> Es la propiedad de una forma farmacéutica y/o materia prima contenida en un determinado material de empaque para mantener dentro de límites especificados y dentro del tiempo de almacenamiento y uso, las características físicas, químicas, microbiológicas y terapéuticas que tenían en el momento de ser fabricados. (NOM-073-SSA1-1993, publicada en 1994, Pp.63)

<sup>2</sup> Toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas. (NOM-059-SSA1-1993, publicada en 1998, Pp.4)

<sup>3</sup> Se refiere a los límites de dosis a los cuales un fármaco produce respuestas progresivamente mayores. Los fármacos se diferencian en cuanto a potencia; cuanto más baja sea la dosis necesaria para producir el efecto terapéutico deseado, mayor será la potencia del fármaco. En general, la potencia para producir un efecto terapéutico dado se expresa en términos de miligramos por kilogramo de peso corporal (mg/kg) o miligramos por paciente para producir ese efecto. Por ejemplo, microgramos por kilogramo de un fármaco antipsicótico de «alta potencia» pueden ser efectivos, mientras que se necesitan cientos de miligramos de un fármaco de «baja potencia» para lograr el mismo efecto. (Katzung, 1984, Pp. 17; Smith, 1997, Pp.30, 31)

<sup>4</sup> Grado en el cual las materias primas, los productos intermedios y a granel, están exentos de materiales extraños. (NOM-059-SSA1-1993, publicada en 1998. Pp.5)

<sup>5</sup> Pruebas que se efectúan a un fármaco o medicamento para establecer el periodo de caducidad y las condiciones de almacenamiento en que sus características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas permanecen dentro de límites especificados, bajo la influencia de diversos factores ambientales como temperatura, humedad y luz. (NOM-073-SSA1-1993, publicada en 1996, Pp.60)

como internacional, y actualmente además de la información impresa (libros y revistas especializadas) también es posible obtenerla de otras fuentes como Internet lo que hace que sea un tema bastante complejo y de difícil aprendizaje, sobretodo por los modelos cinético-matemáticos que se emplean para la predicción de la estabilidad.

Si bien los avances tecnológicos han permitido optimizar los estudios de estabilidad mediante la reducción de los tiempos de análisis con la introducción de los sistemas computacionales a los métodos de análisis o ha facilitado la interpretación de los datos con la ayuda de un *software* estadístico, no se han desarrollado aún, a nivel educativo, herramientas que permitan a los estudiantes de carreras del área farmacéutica adentrarse en el tema de la estabilidad de fármacos<sup>6</sup> y medicamentos, de una manera directa pero sencilla que les ayude en su aprendizaje.

Lo anterior ha llevado a una incesante búsqueda de técnicas didácticas que permitan hacerlo más interesante y de fácil comprensión para el alumno. De esta manera y gracias a los avances tecnológicos, principalmente en el área de la computación e informática, se ha logrado desarrollar una metodología que permite la creación de programas computacionales interactivos como apoyo para la enseñanza, particularmente en el área farmacéutica.

Para la creación de FARMEDEST<sup>7</sup> se recopiló, organizó, analizó, depuró y sistematizó la información relacionada con el tema que se incluyó en cada una de las pantallas que conforman el programa multimedia. Asimismo, se digitalizaron imágenes y sonido, se elaboraron animaciones, dibujos y gráficos y se hizo uso del hipertexto<sup>8</sup> para facilitar la comprensión de la información presentada. Todos los

---

<sup>6</sup> Sustancia natural o sintética que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presente en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento. (NOM-059-SSA1-1993, publicada en 1998, Pp.4)

<sup>7</sup> Nombre asignado al sistema informático computacional en ambiente multimedia desarrollado.

<sup>8</sup> Según Vaughan, se tiene un sistema de hipertexto cuando ciertas palabras se convierten en claves o están indexadas a otras palabras, es decir, que en un texto dado usando el ratón o las flechas del teclado, al colocarse en alguna palabra del texto y oprimirla, el usuario puede obtener

medios antes mencionados se integraron mediante una herramienta de autoraje. (*ToolBook II Instructor*, V.5.0)

La información contenida en FARMEDEST es una síntesis de la información que se encuentra en el presente trabajo escrito. No obstante, en el programa computacional la información se presentó de manera más amena (acompañada de imágenes, dibujos o animaciones) y concreta.

Para alcanzar el objetivo planteado se desarrolló el presente trabajo que consta de los siguientes capítulos:

**Capítulo 1: Generalidades.** En este capítulo se describe brevemente la historia de los estudios de estabilidad, el objetivo y las razones para llevar a cabo un estudio de estabilidad. También se explican algunas definiciones importantes y se describe cuando se realizan ajustes en una formulación. Finalmente, se tratan algunos aspectos regulatorios relacionados con los estudios de estabilidad.

**Capítulo 2: Factores que influyen en la estabilidad de un producto farmacéutico.** Se explican los factores (ambientales y relacionados con el producto farmacéutico) que afectan la estabilidad, las posibles reacciones de degradación que pueden sufrir los fármacos así como las alteraciones físicas y microbiológicas que pueden presentar los productos farmacéuticos.

**Capítulo 3: Tipos de estabilidad.** Se mencionan los tipos de estabilidad que existen y los parámetros a tomar en cuenta en cada uno de ellos. Asimismo, se muestran los criterios básicos para niveles aceptables de estabilidad de acuerdo a la USP XXIV.

**Capítulo 4: Cinética química en estudios de estabilidad.** Aquí se hace mención de la importancia y utilidad de la cinética química en los estudios de

---

más información al respecto. De esta manera es posible obtener una rápida recuperación electrónica de datos de la información asociada. (Vaughan, 1995, Pp.229)

estabilidad. Se definen algunos términos importantes, se explican brevemente los métodos para determinar el orden de reacción y los métodos para predecir la estabilidad. Finalmente, se explica en que tipo de forma farmacéutica es aplicable el uso de la cinética química.

**Capítulo 5: Metodologías empleadas en los estudios de estabilidad.**

Se da una definición de estudios de estabilidad; se describe en qué casos es recomendable llevarlos a cabo y los tipos de estudios de estabilidad. Se detallan los estudios de estabilidad acelerada, los estudios de fotoestabilidad y los estudios de estabilidad para productos biológicos y biotecnológicos, de acuerdo a las guías de la ICH. Se describe un protocolo de estabilidad y las partes que lo conforman así como la aplicación de los estudios de estabilidad a las diferentes formas farmacéuticas.

**Capítulo 6: Métodos analíticos indicadores de estabilidad.** Se proporciona la definición de un método analítico indicador de estabilidad (MAIE), los objetivos de dichos métodos, las características que debe cumplir un método de este tipo y los puntos a tomar en cuenta para elegir un MAIE. Finalmente, se abordan los MAIE desde su descripción (de manera breve) hasta las ventajas y desventajas del empleo de cada uno de ellos en los estudios de estabilidad.

**Capítulo 7: Aspectos computacionales.** En este capítulo se abordan algunos conceptos importantes para el desarrollo del sistema informático computacional FARMEDEST como son: el uso de las computadoras en la educación, la multimedia, las aplicaciones de la multimedia y el apoyo de la multimedia en la enseñanza.

Finalmente, se dan las conclusiones y las referencias consultadas para la elaboración del presente trabajo.

**SECCIÓN 1:**  
**ASPECTOS**  
**FARMACÉUTICOS**

**CAPÍTULO 1 :**

**GENERALIDADES**

### 1.1. Historia

El problema de la estabilidad de los medicamentos<sup>9</sup> existe desde el comienzo mismo de su tecnología y en los últimos 50 años han variado muchos conceptos sobre el mismo, consecuencia del progreso científico.

En la era galénica oficial, el farmacéutico enfrentaba la elaboración de dos tipos de medicamentos, el magistral preparado en el momento para un enfermo determinado y respondiendo a una receta médica y el oficial, conservado en la farmacia<sup>10</sup> después de haber sido preparado igualmente por el farmacéutico, pero respondiendo a fórmulas codificadas escritas en las farmacopeas<sup>11</sup>.

Los medicamentos magistrales, salvo algunos preparados como gotas, jarabes, colirios<sup>12</sup>, no requerían condiciones especiales de conservación, pues se usaban en lapsos cortos de pocos días.

Los preparados oficiales se elaboraban en las farmacias en una cantidad grande para almacenar y, en este caso, era necesario darles las condiciones de estabilidad. Estos preparados se utilizaron durante mucho tiempo por una gran cantidad de farmacéuticos y médicos, lo que implicaba e implica una garantía de su estabilidad como de su actividad; pero además, en esa era galénica, tanto los preparados oficiales como los magistrales, se elaboraban con fármacos<sup>13</sup> muy

---

<sup>9</sup> Toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas. (NOM-059-SSA1-1993, publicada en 1998, Pp.4)

<sup>10</sup> El establecimiento que se dedica a la comercialización de especialidades farmacéuticas, incluyendo aquellas que contengan estupefacientes y psicotrópicos, insumos para la salud en general y productos de perfumería, belleza y aseo. (Ley General de Salud, 1995, Pp.33)

<sup>11</sup> Código oficial que contiene una lista seleccionada de fármacos y preparados farmacéuticos necesarios o útiles en la práctica médica, en la que los mismos son descritos y definidos con respecto a su origen, propiedades físicas y químicas, identificación, potencia, pureza, valoración, conservación y dosis, con lo que dichos fármacos y preparados quedan estandarizados, asegurándose su uniformidad (Litter, 1980, Pp.139)

<sup>12</sup> Aquella solución que en medio acuoso contiene uno o mas principios activos y cuya finalidad es la aplicación tópica en los ojos en forma de gotas. Algunos ejemplos de colirios son: baños oculares, soluciones oleosas y formas solidas. (Helman, 1982, Pp.1956)

<sup>13</sup> Sustancia natural o sintética que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se

conocidos y estudiados y cuya obtención u origen estaban definidas por la farmacopea, la que señalaba al mismo tiempo sus propiedades. Estas materias primas<sup>14</sup> se habían experimentado durante largo tiempo y fueron aceptadas porque la prueba de estabilidad se hacía en las condiciones normales de conservación, de manera que daban una seguridad muy grande, y lo único que debía hacer el farmacéutico era asegurarse de su buen origen y buena conservación, sin inquietarse por la realización de ensayos de laboratorio para verificar la estabilidad de los fármacos ni del producto resultante.

Se decía que todos los medicamentos inestables debían conservarse al abrigo de la luz, del calor y humedad. Su control se hacía sobre la base de los caracteres organolépticos<sup>15</sup> y, por ello, en la formación profesional de los farmacéuticos desempeñaban una función importante los "reconocimientos" de los fármacos. Se exigía que cada vez que un farmacéutico procesara un medicamento o un fármaco, debía examinarlos para ver si su aspecto, color, olor o sabor eran normales, lo que exigía de él una completa familiaridad con todas las materias primas habitualmente utilizadas en farmacia y con los principales preparados galénicos. (Helman, 1981, Pp.2354)

A partir de la primera guerra mundial comienza otra era, que se puede denominar de "la especialidad farmacéutica industrial". El farmacéutico poco a poco deja la farmacia para establecer una fábrica de preparados oficiales estandarizados o algunas fórmulas de su propiedad, que convenientemente envasadas son distribuidas en las farmacias. En este momento es cuando comienza a preocupar el problema de la estabilidad del medicamento. Ya no se puede hablar de escasos días entre la preparación del medicamento y su administración al enfermo.

---

presenten en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento. (NOM-059-SSA1-1993, 1998, Pp.4)

<sup>14</sup> Sustancia de cualquier origen que se use para la elaboración de medicamentos o fármacos, naturales o sintéticos.(NOM-059-SSA1-1993, publicada en 1998, Pp.4)

<sup>15</sup> Los caracteres organolépticos son aquellas propiedades físicas que pueden ser percibidas a través de los sentidos tales como el color, el sabor o el olor.

Junto con la profundización de los estudios correspondientes, se produce el desarrollo espectacular de la industria farmacéutica, con lo que se constituyen empresas, cuyo campo de acción excedía los límites nacionales. Esto obligó a asegurar la estabilidad de los medicamentos por dos, tres o más años, y a diferentes condiciones climáticas.

Así entonces, el problema de la estabilidad de los medicamentos queda vinculado de un modo absoluto a la elaboración de la especialidad medicinal<sup>16</sup>; el responsable debe estar en condiciones de proveer la prueba de la constancia de tener un fármaco en un intervalo adecuado de tiempo. Se admite, en general, que este intervalo puede ser de 5 años; si la fecha límite de utilización es menor, queda obligado el fabricante a establecerla en el envase, y el farmacéutico que dispensa el producto no debe expendirlo después de ella.

De este modo, el problema de la estabilidad se vincula tanto a los fármacos como al producto elaborado<sup>17</sup>. (Helman, 1981, Pp. 2355)

## 1.2. Definición de estabilidad

Es la propiedad de una forma farmacéutica<sup>18</sup> y/o materia prima<sup>19</sup> contenida en un determinado material de empaque para mantener dentro de límites especificados y dentro del tiempo de almacenamiento y uso, las características físicas, químicas, microbiológicas y terapéuticas que tenían en el momento de ser fabricados. (NOM-073-SSA1-1993, publicada en 1994, Pp.63)

---

<sup>16</sup> Las especialidades medicinales o farmacéuticas son los preparados que se encuentran en el comercio, de composición declarada, envasados uniformemente, que poseen un nombre convencional patentado y protegido legalmente. (Litter, 1980, Pp. 140)

<sup>17</sup> Es el medicamento en su presentación final. (NOM-059-SSA1-1993, publicada en 1998, Pp.5)

<sup>18</sup> Forma farmacéutica, forma medicamentosa o forma de dosificación, es la mezcla de uno o más fármacos con o sin excipientes, que presentan ciertas características físicas para su adecuada dosificación, conservación y administración al paciente.

<sup>19</sup> Sustancia de cualquier origen que se use para la elaboración de medicamentos o fármacos, naturales o sintéticos. (NOM-059-SSA1-1993, publicada en 1998, Pp.4)

Es la capacidad de un fármaco o medicamento para permanecer dentro de las especificaciones<sup>20</sup> establecidas, para asegurar su identidad, potencia<sup>21</sup>, calidad<sup>22</sup> y pureza<sup>23</sup>, durante el período de reanálisis<sup>24</sup> o de caducidad. (ICH Q1A, 1994, Pp.1)

La estabilidad también se puede definir como el lapso de tiempo desde la preparación inicial hasta el acondicionamiento<sup>25</sup> del producto, durante el cual la forma dosificada continua cumpliendo con las especificaciones presentadas en la monografía<sup>26</sup> con respecto a la identidad, pureza, calidad y potencia. (Valdés, Pp.2)

Bajo el concepto de estabilidad, referido al medicamento, se entiende que éste último, mantenido bajo condiciones definidas de almacenamiento en los envases destinados a este fin y a su comercialización, no muestra alteración en sus características esenciales de calidad, o su alteración alcanza sólo un grado admisible. (Voight, 1982, Pp.528)

---

<sup>20</sup> Descripción de un material, sustancia o producto, que incluye los parámetros de calidad, sus límites de aceptación y la referencia de los métodos a utilizar para su determinación. (NOM-059-SSA1-1993, publicada en 1998, Pp.4)

<sup>21</sup> Se refiere a los límites de dosis a los cuales un fármaco produce respuestas progresivamente mayores. Los fármacos se diferencian en cuanto a potencia; cuanto más baja sea la dosis necesaria para producir el efecto terapéutico deseado, mayor será la potencia del fármaco. En general, la potencia para producir un efecto terapéutico dado se expresa en términos de miligramos por kilogramo de peso corporal (mg/kg) o miligramos por paciente para producir ese efecto. Por ejemplo, microgramos por kilogramo de un fármaco antipsicótico de <alta potencia> pueden ser efectivos, mientras que se necesitan cientos de miligramos de un fármaco de <baja potencia> para lograr el mismo efecto. (Katzung, 1984, Pp. 17; Smith, 1997, Pp.30)

<sup>22</sup> Cumplimiento de especificaciones establecidas para garantizar la aptitud de uso. En el caso de un medicamento, su calidad estana determinada por su identidad, pureza, contenido o potencia y cualquier otra propiedad química, física, biológica o del proceso de fabricación que influyen en su aptitud para producir el efecto al cual se destina

<sup>23</sup> Grado en el cual las materias primas, los productos intermedios y a granel, están exentos de materiales extraños. (NOM-059-SSA1-1993, 1998, Pp.5)

<sup>24</sup> Intervalo de tiempo durante el cual el fármaco o medicamento puede considerarse que permanece dentro de las especificaciones y aceptable para su uso, ya que ha sido almacenando bajo condiciones definidas. Después de este periodo el lote debe ser reanalizado para verificar que aún cumple con las especificaciones, después de lo cual debe ser usado inmediatamente. (CDER, 1998, Pp.107)

<sup>25</sup> Son las operaciones por las que un producto a granel tiene que pasar para llegar a ser un producto terminado. (NOM-059-SSA1-1993, publicada en 1998, Pp.3)

<sup>26</sup> Lista de pruebas, referidas a procedimientos analíticos, los cuales corresponden a límites numéricos, rangos u otros criterios para las pruebas descritas. (Costales, 2000 Pp.2)

La estabilidad de una preparación farmacéutica también se puede definir como el grado de resistencia a los cambios químicos y físicos. La eficacia de la preparación debe permanecer constante (o cambiar sólo dentro de límites especificados) hasta la fecha de expiración<sup>27</sup>. (RácZ, 1989, Pp 28)

### 1.3. Objetivo de los estudios de estabilidad

El objetivo de los estudios de estabilidad, es proveer evidencia documentada de cómo las características físicas, químicas, fisicoquímicas, microbiológicas y biológicas del medicamento varían con el tiempo bajo la influencia de factores ambientales tales como: temperatura, humedad y luz, y establecer las condiciones de almacenamiento adecuadas y el periodo de caducidad<sup>28</sup>. (NOM-073-SSA1-1993, publicada en 1994, Pp. 60; ICH, 1994, Pp.2)

### 1.4. ¿Por qué llevar a cabo estudios de estabilidad?

Hoy en día, el estudio y la determinación de la estabilidad de los medicamentos se ha convertido en una necesidad de la Industria Farmacéutica moderna, a fin de poder garantizar la venta de los productos en el mercado, con una vida útil adecuada que permita permanecer al mismo en la red de distribución con la potencia requerida. (Valdés, Pp.1)

Podríamos decir que existen tres razones importantes por las cuales se deben realizar estudios de estabilidad a fármacos y medicamentos.

---

<sup>27</sup> Sinónimo de fecha de caducidad.

<sup>28</sup> Sinónimo de periodo de vencimiento o periodo útil.

### 1.4.1. Razón sanitaria

El hecho de que un fármaco sea inocuo<sup>29</sup>, no significa necesariamente que sus productos de degradación<sup>30</sup> también lo sean, de ahí que sea necesario conocer si durante el proceso de envejecimiento del medicamento aparecen o no productos tóxicos de descomposición que pudieran afectar la salud del paciente que lo reciba (Sbarbati, 1975, Pp.1; Valdés, Pp.1)

### 1.4.2. Razón legal

Hay una razón legal, que exige que todos los medicamentos cumplan con las condiciones de identidad, efectividad, potencia, pureza e inocuidad durante el período que se encuentran en el mercado y hasta el momento de ser usado. Esto debido a que el medicamento puede sufrir modificaciones o descomposición con el tiempo, dando como resultado una pérdida en la actividad biológica o terapéutica, en su aceptación o aumentar la posibilidad de producir efectos adversos<sup>31</sup>. (Sbarbati, 1975, Pp.1; Román, 1990, Pp.83)

### 1.4.3. Razón económica

Un medicamento en malas condiciones, sea porque no tiene las dosis<sup>32</sup> rotuladas, y entonces el médico no logra el efecto esperado, o porque sus

---

<sup>29</sup> Que no daña, inofensivo. (Diccionario Terminológico de Ciencias Médicas, 1994, Pp.654)

<sup>30</sup> Molécula resultante de un cambio en el fármaco que se da a través del tiempo. Dichos cambios pueden ocurrir como resultado del almacenamiento o tratamiento (por ejemplo, deamidación, oxidación, agregación, etc.). Para productos biológicos / biotecnológicos, algunos productos de degradación pueden ser activos. (CDER/CBER, 1998, Pp.103)

<sup>31</sup> También denominados reacciones adversas o indeseables, son las reacciones producidas por un fármaco y que no es la que el médico busca y, por el contrario, son perjudiciales para el paciente. (Litter, 1980, Pp. 118)

<sup>32</sup> Cantidad de fármaco que debe administrarse a un ser vivo para producir un efecto determinado. Dicha cantidad depende de una serie de factores, especialmente el peso corporal, la edad y el sexo. (Litter, 1980, Pp. 49)

características organolépticas no son óptimas y el mismo paciente lo rechaza, no es, ciertamente, una buena promoción para el producto. (Sbarbati, 1975, Pp.1)

Se hace, pues, necesaria una evaluación de la estabilidad de cada forma farmacéutica que esté a la venta, a fin de asegurar la identidad, efectividad, potencia, inocuidad y pureza del medicamento hasta el momento de uso. Además, es preciso que se realicen controles de la estabilidad de la forma farmacéutica, tal cual sale a la venta, así como también del preparado a fin de establecer las condiciones de preparación y el período útil de ambas formas. Esto último debido a que muchos fármacos que se administran por vías parenterales<sup>33</sup> son liofilizados<sup>34</sup> ya que tienen estabilidad limitada en solución acuosa. Por lo tanto, al ser reconstituidos con agua estéril u otros disolventes empleados comúnmente o cuando son adicionados a fluidos biológicos intravenosamente, generalmente se degradan. Por ello deben llevarse a cabo estudios de estabilidad detallados en las preparaciones reconstituidas para evaluar el efecto del tiempo y las condiciones de almacenamiento. (Mollica, 1978, Pp.449)

### 1.5. Definición e importancia del período útil y la fecha de caducidad

Además de las razones, el propósito y la necesidad de un estudio de estabilidad, surge inmediatamente otro punto: la necesidad de un período útil claramente indicado en la etiqueta<sup>35</sup>, es decir, lo que se conoce como fecha de

<sup>33</sup> La vía parenteral se refiere a la administración de un medicamento, por medio de inyección, a través de la piel o membranas mucosas. Se realiza fuera del tracto gastrointestinal y se efectúa al forzar a un medicamento a pasar a través del hueco de una aguja fina, introducida en alguno o varios sitios del cuerpo y a distintas profundidades. Las tres rutas más importantes de administración parenteral son: subcutánea, intramuscular e intravenosa. (Lachman, 1984, Pp.10; Narvaez, 2000, Pp.2)

<sup>34</sup> La liofilización es una técnica de eliminación de agua de materiales biológicos. Primeramente, se congela el material y luego se coloca en un vacío elevado para que el agua (hielo) se vaporice en el vacío sin fundir, y los compuestos no acuosos se quedan sin perder sus propiedades. Este proceso se usa con el plasma sanguíneo, ciertos antibióticos, vacunas, preparados hormonales, productos alimenticios y otros materiales sensibles al calor. (Hawley, 1975, Pp.519)

<sup>35</sup> Cualquier marbete, rótulo, marca o imagen gráfica escrita, impresa, estarcida, marcada en relieve o hueco grabado, adherido o precintado en cualquier material susceptible a contener el

caducidad. Para ser precisos, se debe establecer primeramente qué se entiende por periodo de vencimiento.

El período de vencimiento o periodo útil es el tiempo estimado durante el cual el lote<sup>36</sup> del producto permanecerá dentro de las especificaciones si se conserva bajo las condiciones de almacenamiento normales<sup>37</sup> o particulares<sup>38</sup>. (Sbarbati, 1975, Pp.2; NOM-073-SSA1-1993, publicada en 1994, Pp.63)

Muchas veces el periodo útil es definido como el tiempo en el cual el producto no ha perdido más de un 10% de fármaco, sin embargo esto no aplica cuando la dosis letal media<sup>39</sup> (DL<sub>50</sub>) del o los productos de degradación es mayor a la DL<sub>50</sub> del fármaco. En este caso se debe realizar una evaluación adecuada para determinar el porcentaje de degradación que se aceptará. (Sbarbati, 1975, Pp.3)

Para sustancias que son efectivas en pequeñas cantidades, como para las vitaminas, se permite una adición extra de fármaco para compensar la falta de estabilidad del preparado. Esto recibe el nombre de *sobredosis*. La posibilidad de una sobredosis permitirá una durabilidad mayor de estas soluciones. (Villafuerte, Pp. 42)

Por otro lado, la *fecha de expiración, fecha de vencimiento o fecha de caducidad* es la fecha que se indica en el material de envase primario<sup>40</sup> y/o

medicamento, incluyendo el envase mismo, en caracteres legibles e indelebles. (NOM-059-SSA1-1993, publicada en 1998, Pp.4)

<sup>36</sup> Cantidad de un fármaco o medicamento que se produce en un ciclo de fabricación y cuya característica esencial es su homogeneidad. (NOM-073-SSA1-1993, publicada en 1996, Pp.61)

<sup>37</sup> La conservación de los medicamentos en locales secos (no más de 65% de humedad relativa), bien ventilados a temperatura ambiente (entre 15 y 30°C), al abrigo de la luz intensa y de olores extraños u otras formas de contaminación. (NOM-073-SSA1-1993, publicada en 1996, Pp.60)

<sup>38</sup> Las condiciones de almacenamiento específicas y diferentes a las condiciones normales de almacenamiento, las cuales se indican en el marbete del medicamento. (NOM-073-SSA1-1993, publicada en 1996, Pp.60)

<sup>39</sup> Es la medida más común de la toxicidad aguda de un fármaco. Se determina administrando varias dosis del fármaco a diversos grupos de animales. Ordinariamente se da una sola dosis a cada animal. El porcentaje de animales que mueren en cada grupo dentro de un periodo seleccionado, por ejemplo 24 horas, se representa gráficamente en función de la dosis. A partir de esta curva se determina la dosis que mata al 50% de los animales, y se la designa como DL<sub>50</sub>. Se escoge este valor de dosis-mortalidad porque puede determinarse con más precisión; la curva es casi una recta a nivel de la DL<sub>50</sub>. (Goth, 1984, Pp.38)

<sup>40</sup> Recipiente o material que está en contacto con el medicamento. (NOM-073-SSA1-1993, publicada en 1996, Pp.61)

secundario<sup>41</sup> y que determina el periodo de vida útil del medicamento. Se calcula a partir de la fecha de fabricación y se toma en cuenta el periodo de caducidad. (NOM-073-SSA1-1993, publicada en 1996, Pp.61)

La fecha de caducidad del producto es un atributo de calidad valioso y debe estar acompañada preferiblemente por las condiciones de almacenamiento previstas por el fabricante del producto o por las especificaciones de la farmacopea. (Valdés, Pp.2)

Queda pues perfectamente establecido que durante el período útil del medicamento deben conservarse, en general, las siguientes condiciones (Sbarbati, 1975, Pp.3):

- a) una concentración<sup>42</sup> de principio activo no inferior al 90%;
- b) la eficacia terapéutica;
- c) la inocuidad;
- d) las características farmacotécnicas, y
- e) los caracteres organolépticos.

De acuerdo a las Buenas Prácticas de Manufactura<sup>43</sup> (BMP), la fecha de caducidad proporcionada "asegura que los medicamentos susceptibles a deterioro satisfacen estándares apropiados de identidad, potencia, calidad y pureza al tiempo de uso".

---

<sup>41</sup> Material de empaque dentro del cual se coloca el envase primario. (NOM-073-SSA1-1993, publicada en 1996, Pp.61)

<sup>42</sup> Cantidad de fármaco presente en el medicamento expresada como peso / peso, peso / volumen o unidad de dosis / volumen. (NOM-059-SSA1-1993, publicada en 1998, Pp.3)

<sup>43</sup> Las Buenas Prácticas de Manufactura de productos farmacéuticos, es un conjunto de procedimientos y normas destinadas a garantizar en todo momento, la producción uniforme de lotes de medicamentos que satisfagan las normas de identidad, actividad y pureza. Las Buenas Prácticas de Manufactura se dirigen antes que nada a disminuir los riesgos inherentes en cualquier fabricación farmacéutica. Tales riesgos son esencialmente de dos tipos: contaminación cruzada (la presencia de un producto de entidades físicas, químicas o biológicas ajenas, procedentes de otros procesos de fabricación) y mezclas equivocadas, ocasionadas por un error en el etiquetado de los envases. (Jiménez, 1998, Pp.5)

Cuando el fármaco es comercializado en estado seco para su uso posterior en la preparación de un producto líquido, la etiqueta debe llevar información de la caducidad para el producto seco así como para el producto reconstituido. (Mollica, 1978, Pp.459)

### 1.6. Ajustes en la formulación (sobredosis)

La sobredosis es una cantidad adicional, declarada, de fármaco que se coloca deliberadamente con el único objeto de prolongar el periodo útil del producto.

En cambio, hay límites para la sobredosis en el producto terminado<sup>44</sup>. Una sobredosis del 10% es aceptable en todos los casos, salvo ciertas excepciones. Un ejemplo de éstas es el ácido p-aminosalicílico (PAS), en que el producto de degradación (m-aminofenol) es mucho más tóxico que el fármaco, y entonces no puede admitirse más que el 1% de producto degradado y, lógicamente, no se puede aceptar ninguna sobredosis.

Para decidir la sobredosis hay que tener presente algunos puntos:

- 1) Si en dosis más elevadas el producto cambia sus características farmacológicas (por ejemplo, los antihistamínicos<sup>45</sup> pueden tener efectos hipnóticos).
- 2) Si un aumento de la dosis puede generar aparición de efectos adversos<sup>46</sup> (por ejemplo, esteroides anticonceptivos, etc.).
- 3) Si los productos de degradación son más tóxicos que el fármaco original (por ejemplo, PAS, tetraciclinas, etc.). Para la gran mayoría de los medicamentos los productos de degradación son inactivos (por ejemplo,

<sup>44</sup> Medicamento en su presentación final.

<sup>45</sup> Fármaco que bloquea la acción del neurotransmisor histamina. (Litter, 1980, Pp. 602)

<sup>46</sup> También denominados reacciones adversas o indeseables, son las reacciones producidas por un fármaco y que no es la que el médico busca y, por el contrario, son perjudiciales para el paciente. (Litter, 1980, Pp. 118)

vitaminas) o tienen un efecto similar (por ejemplo, ácido salicílico y ácido acetilsalicílico).

- 4) Si el fármaco va a ser usado en un amplio rango de dosificación individual o en tratamientos relativamente prolongados (por ejemplo, insulina, cardiotónicos<sup>41</sup>, etc.).

En general, puede decirse que la aplicación de sobredosis se justifica cuando:

- 1) No es posible estabilizar productos farmacéuticos que contienen fármacos inestables.
- 2) Permite una concentración del fármaco entre límites aceptados.
- 3) No hay limitaciones posológicas<sup>4h</sup> precisas que puedan hacer peligroso al medicamento en la primera parte del período de validez del producto.
- 4) Se haya probado la falta de toxicidad de la dosis elevada, así como también la de los productos de degradación.

Cualquier sobredosis superior al 10% deberá justificarse en cada caso de acuerdo a estos u otros puntos. (Sbarbatu, 1975, Pp.53,54)

### 1.7. Normalización y regulación

Actualmente, cada país posee cierta legislación referente a la estabilidad de los medicamentos; la cual generalmente se encuentra regulada por agencias gubernamentales asociadas con la industria farmacéutica de esos países, encargándose de establecer los requerimientos mínimos que deben considerarse en los estudios de estabilidad.

---

<sup>41</sup>Un cardiotónico o tónico cardíaco es aquella sustancia que permite realizar al corazón insuficiente el mismo trabajo con menor volumen, o sea menor consumo de oxígeno, o bien mayor trabajo con el mismo gasto de energía, aumentando así la eficiencia mecánica o tono del miocardio. A esto debe agregarse la propiedad fundamental que tienen esos fármacos de aumentar la fuerza de contracción y la eficiencia mecánica o tono del músculo cardíaco. (Litter, 1980, Pp. 644)

Todos los medicamentos que se producen y circulan en México deben apegarse de igual forma a una legislación que dictamine todo lo referente a estabilidad de productos farmacéuticos para que puedan ser comercializados. Tal legislación está establecida por la Secretaría de Salud (SSA) y, en el caso particular de estabilidad de medicamentos, a través de la Norma Oficial Mexicana<sup>49</sup> NOM-073-SSA1-1993.

Sin embargo, existen diferencias en los estudios de estabilidad que se realizan entre uno y otro país, lo que origina conflictos para la importación o exportación de medicamentos.

Para solucionar esta problemática, en noviembre de 1992, en Bruselas, se organizó la primera Conferencia Internacional sobre Armonización (I.C.H. por sus siglas en inglés) de los requerimientos técnicos sobre estudios de estabilidad de fármacos y medicamentos en la que participaron la Comunidad Económica Europea, la FDA<sup>50</sup> y la Koseisho<sup>51</sup> japonesa, mostrando además que una armonización<sup>52</sup> incrementa el control sobre regulaciones farmacéuticas. El propósito de la ICH es buscar las maneras de armonizar los requerimientos técnicos para la evaluación de fármacos y la recolección de datos en Europa, los

---

<sup>48</sup> La Posología es la parte de la Farmacología que se encarga de la correcta dosificación de los fármacos.

<sup>49</sup> Conjunto de reglas científicas o tecnológicas de carácter obligatorio emitidas por la SSA que establece los requisitos a satisfacer en la organización y prestación de servicios así como en el desarrollo de actividades en materia de salubridad general, con el objeto de uniformar criterios, principios, políticas y estrategias. (Jiménez, 1998)

<sup>50</sup> Food & Drug Administration. Agencia federal regulatoria con sede en Estados Unidos. Se formó en 1906 con el fin de regular y controlar todos aquellos parámetros y procesos inherentes a los alimentos y los medicamentos, tales como especificaciones analíticas, características químicas, físicas y fisicoquímicas, condiciones de envasado, etc. (Jiménez, 1998)

<sup>51</sup> Ministro de Salud y Asistencia Social. Se estableció el 10. de julio de 1994. Es subsidiada por el Departamento de Asuntos Farmacéuticos (Pharmaceutical Affairs Bureau) y es responsable de una serie de actividades administrativas, como son: asistencia social para ancianos, rehabilitación y ayuda psicológica para discapacitados, asistencia pública, seguro médico y pensiones, prevención y tratamiento de enfermedades, control de calidad de suministros médicos, etc. (<http://www.mhw.go.jp/english/index.html>)

<sup>52</sup> Uno de los objetivos de la armonización es identificar y reducir las diferencias entre agencias regulatorias en los requerimientos técnicos para el desarrollo de fármacos. (Federal Register, 1997, Pp.27116)

Estados Unidos y Japón. (Wechsler, 1992, Pp.22)

La FDA, a través del Acta Federal para Alimentos, Fármacos y Cosméticos, establece que "los fabricantes deben establecer controles para la elaboración, procesamiento, acondicionamiento y almacenamiento de medicamentos, para garantizar su seguridad, identidad, potencia, calidad y pureza". Los requerimientos para estos controles, también conocidos como Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) son establecidos y monitoreados por la FDA. (CDER, 1997, Pp.1.)

Las Buenas Prácticas de Manufactura (BMP) especifican que se emprende un programa documentado de pruebas encaminadas a establecer las características de estabilidad de los productos farmacéuticos. Los resultados de tales pruebas de estabilidad se usan para determinar las condiciones apropiadas de almacenamiento y la fecha de caducidad. (Isidro S., 1998, Pp.1)

## **CAPÍTULO 2 :**

# **FACTORES QUE INFLUYEN EN LA ESTABILIDAD DE UN PRODUCTO FARMACÉUTICO**

## 2.1. Generalidades

Las causas que condicionan la inestabilidad de los medicamentos son de dos naturalezas. Por una parte, está la labilidad propia de las sustancias activas<sup>53</sup> y de los excipientes<sup>54</sup> ó coadyuvantes, que viene condicionada en último término por su estructura y propiedades químicas y fisicoquímicas. Por otra parte, están los factores externos, como temperatura, humedad, aire y luz, que inducen o aceleran reacciones que devalúan la calidad o la actividad del medicamento. (Voight, 1982, Pp.528)

De lo anterior se desprende que, "los factores que más pueden influir en la intensidad y velocidad de deterioro de un producto farmacéutico son los siguientes:

### I. Factores ambientales:

- Calor
- Humedad
- Luz
- Oxígeno
- Otras condiciones físicas (por ejemplo, vibraciones o congelación).

### II. Factores relacionados con el producto, entre los que pueden figurar:

- a) Las propiedades químicas y físicas del fármaco y de los elementos auxiliares (como excipientes) utilizados (por ejemplo, la presencia de ciertas impurezas, la forma particular polimórfica o cristalina, el tamaño

---

<sup>53</sup> Sinónimo de fármaco o principio activo

<sup>54</sup> Tradicionalmente, los excipientes han sido definidos como inertes, es decir, que no ejercen actividad farmacológica. Sin embargo, desarrollos recientes, particularmente el concepto de liberación controlada, han mostrado que esta definición tradicional es inadecuada. La IPEC-América define a los excipientes como: sustancias diferentes del fármaco o profármaco que han sido evaluadas apropiadamente respecto de su seguridad y que se incluyen en un sistema de liberación para: ayudar al procesamiento del sistema durante la manufactura, proteger, soportar o incrementar la estabilidad, biodisponibilidad o la aceptabilidad por parte del paciente; ayudar a la identificación del producto, aumentar cualquier otro atributo de la seguridad y efectividad total del medicamento durante su almacenamiento o uso. (Moreton, 1996, Pp.12)

- de las partículas y la posible presencia de agua o de otro solvente).
- b) La forma farmacéutica y su composición.
  - c) El proceso de fabricación utilizado (inclusive condiciones ambientales y procesos tecnológicos).
  - d) La naturaleza del contenedor o de los envases con los que el producto puede entrar en contacto directo o que de cualquier otra forma puede influir sobre la estabilidad.

Así, se deben tener en cuenta todos los factores mencionados cuando se determine el periodo de conservación de un producto." (Aguilar, 1998, Pp.11)

## **2.2. Factores ambientales**

Los factores ambientales (calor, luz, humedad), pueden influir en la estabilidad de los fármacos y de los medicamentos debido a que "cuando un paquete y su contenido llegan al mercado, dejan de estar en un ambiente controlado. La exposición al calor, el frío, la luz, la humedad, los golpes y la vibración pueden afectar de manera adversa al producto, especialmente cuando las condiciones exceden los límites de protección señalados en el empaque". (Forcinio, 1999, Pp.26)

### **2.2.1. Luz**

Este parámetro debe ser considerado ya que la energía luminosa es capaz de proporcionar la actividad necesaria para que se produzca una reacción química siendo numerosos los casos de medicamentos cuya estabilidad va depender del efecto de la luz. (Valadés, 1969, Pp.20)

### 2.2.2. Condiciones físicas

Cualquiera que sea el transporte, por tierra, aire o mar, el producto se halla expuesto a varios riesgos:

El estacionamiento mientras se espera la carga o descarga, puede exponer los productos a la humedad, la acción solar, la lluvia, etc. Se ha comprobado el deterioro de comprimidos de sulfato de neomicina (aparición de coloración), de grageas<sup>55</sup> de sulfato ferroso (formación de una superficie pegajosa, indicadora de una fusión o ablandamiento del recubrimiento<sup>56</sup>), de comprimidos de mandelato de metenamina (olor irritante, desagradable) y de inyectables de progesterona (aparición de copioso material cristalino).

Cabe aclarar que en ninguno de los productos mencionados se había excedido el período útil, y que las muestras conservadas en condiciones óptimas de almacenamiento no sufrieron descomposición. (Sbarbati, 1975, Pp.110)

#### 2.2.2.1. Choques entre los envases de medicamento

Los choques repetidos pueden ocasionar modificaciones fisicoquímicas que no se pudieron advertir en las muestras que no pasaron por este tratamiento, como cristalizaciones, sedimentaciones, ruptura de emulsiones<sup>57</sup>, etc.

---

<sup>55</sup> Forma sólida que contiene el o los fármacos y excipientes recubiertos con una película a base de azúcar.

<sup>56</sup> Capa de material depositada de manera externa alrededor de una forma farmacéutica (por lo general una tableta). Dicha capa se compone de terminados materiales diseñados para ejercer alguna de las siguientes funciones: mejorar el aspecto final (acabado), proteger al fármaco o modificar la liberación del mismo.

<sup>57</sup> Sistema homogéneo constituido por dos líquidos no miscibles entre sí, en el que la fase dispersa está compuesta de pequeños glóbulos distribuidos en el vehículo en el cual son inmiscibles. La fase dispersa se conoce también como interna y el medio de dispersión se conoce como fase externa o continua. Existen emulsiones del tipo agua en aceite o aceite en agua y pueden presentarse como semisólidos o líquidos. El o los fármacos pueden estar en la fase externa o en la fase interna.

### 2.2.2.2. Grandes variaciones de temperatura

El grupo más grande de casos de inestabilidad de medicamentos se debe al efecto de la temperatura, ya que hoy en día la mayoría de los medicamentos son preparados y empacados en un determinado laboratorio, y de ahí enviados a lugares con muy diversos climas, que si no han sido consideradas las diferentes temperaturas que en ellos se registran, los medicamentos están expuestos a inestabilidad, por lo cual es conveniente considerar las temperaturas de las diferentes regiones.

Por ejemplo, la exposición al sol de un vehículo puede elevar su temperatura hasta 60 ó 70°C. Además, un vagón expuesto un día a pleno sol, demora una semana en volver a la temperatura ordinaria. También, el transporte por camión, somete a la carga a temperaturas elevadas (se han encontrado temperaturas de hasta 60° en la parte superior de la carga), de la misma manera que el transporte por barco (a veces hay una temperatura superior a los 70° en el interior de la bodega). (Valades, 1969, Pp.20; Helman, 1981, Pp.2391; Sbarbati, 1975, Pp.110)

### 2.2.2.3. Variaciones de presión

El transporte por vía aérea provoca en cada escala una depresión al decolar, que se mantiene durante el vuelo, para retomar la presión normal al aterrizar. Esto puede incidir sobre el cierre de los envases.

Las pruebas utilizando este transporte en la realidad, pueden reemplazarse por pasajes sucesivos de los productos por una campana de vacío durante una hora a presión de 600 mm y sacándolos por media hora. Esto suele repetirse 5 veces. La presión indicada corresponde a la de un avión moderno, que vuela a 8000 m, cuya atmósfera en la cabina es llevada a las condiciones de presión de 2000 m de altura. (Helman, 1981, Pp.2392)

Los factores antes expuestos pueden desencadenar reacciones de

degradación, que en base al agente atacante se pueden clasificar como: solvólisis<sup>58</sup> (agua u otros solventes), oxidación (oxígeno), fotólisis (luz), pirolisis<sup>59</sup> (calor), etc.

Una explicación más detallada sobre cada una de estas reacciones se dará en la parte correspondiente a alteraciones químicas así como la manera en que pueden evitarse o disminuirse los efectos nocivos de éstas sobre el producto.

## 2.3. Factores relacionados con el producto

### 2.3.1. Generalidades

Hace relativamente poco tiempo que se tiene en cuenta la importancia de los diluentes<sup>60</sup>, lubricantes<sup>61</sup>, aglutinantes<sup>62</sup> y desintegrantes<sup>63</sup> sobre la estabilidad de los comprimidos, así como también la influencia de los excipientes considerados inertes sobre la estabilidad de otras formas farmacéuticas: soluciones, emulsiones,

<sup>58</sup> La solvólisis puede definirse en términos muy generales como la adición de una molécula del solvente o de constituyentes de moléculas a una molécula de sustrato que es el soluto, con la subsiguiente descomposición de esta molécula de sustrato. Teniendo en cuenta que las formulaciones farmacéuticas el solvente más utilizado es el agua, puede comprenderse que la degradación solvólítica será fundamentalmente un proceso de hidrólisis.

<sup>59</sup> Descomposición de un compuesto químico por acción del calor.

<sup>60</sup> Excipientes que poseen la capacidad para diluir la cantidad de activo y para que la tableta producida sea de un tamaño adecuado para ser manipulado. También se espera que dichos excipientes sean capaces de "englobar" el activo en tabletas lo suficientemente fuertes para resistir procesos y manipulación adicionales y sin embargo, normalmente se deben desintegrar lo suficientemente rápido en contacto con el fluido gastrointestinal para posteriormente poner al activo en solución. Algunos ejemplos de este tipo de excipientes son: almidón, celulosa microcristalina, carbonato de calcio, etc. (Amador, 1995, Pp.14)

<sup>61</sup> Excipiente que disminuye las fuerzas friccionales que operan durante la formación de la tableta y durante la eyección de la misma. Ejemplos de estos son: estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, etc. Amador, 1995, Pp.16)

<sup>62</sup> El aglutinante es fundamental para la uniformidad de tamaño de partícula del granulo, y la adecuada dureza de éste, facilidad de compresión y calidad general de la tableta. Los aglutinantes generalmente son azúcares o materiales poliméricos. Por ejemplo: almidón, polivinilpirrolidona (PVP), etc.(Amador, 1995, Pp.15)

<sup>63</sup> El desintegrante en una formulación para tabletas debe ser considerado como un agente dispersante del compacto en el medio gástrico. Idealmente debe causar que la tableta se destruya no sólo en los gránulos a partir de los cuales fue comprimida, sino también en las partículas de polvo a partir de las cuales la granulación fue preparada. La función del desintegrante es, en efecto, contrarrestar la acción del aglutinante y las fuerzas físicas de compresión necesarias para formar la tableta. Algunos desintegrantes empleados son: almidón USP, Goma Guar, Bentonita, Explotab®, etc. (Amador, 1995, Pp.17)

pomadas, etc.

Se ha comprobado que estos "componentes inertes" aceleran a menudo la degradación química del principio activo; causan modificación de sus características farmacotécnicas, como el tiempo de disgregación, tiempo de disolución, friabilidad, dureza, etc.; influyen de otra forma sobre la disponibilidad biológica del medicamento modificando sus posibilidades de absorción, o provocan cambios organolépticos indeseables. (Sbarbati, 1975, Pp.93)

## **2.3.2. Propiedades físicas y químicas del fármaco y excipientes**

### **2.3.2.1. Influencia del excipiente**

#### **2.3.2.1.1. Carácter higroscópico del excipiente**

La higroscopicidad<sup>64</sup> del excipiente es un factor de importancia. Cuando el excipiente no es higroscópico, su influencia en distintas condiciones de humedad resulta prácticamente despreciable. Lo que ocurre cuando la solubilidad<sup>65</sup> de los excipientes en agua es baja, como con el carbonato de calcio, ya que en esos casos la humedad es absorbida solamente por el principio activo, el cual se encuentra en menor cantidad. Pero con excipientes muy solubles en agua o muy higroscópicos (sacarosa, glucosa, cloruro de sodio), el principio activo queda prácticamente disuelto en una solución saturada del excipiente y se observa una gran caída de la estabilidad de aquél, y gran sensibilidad a la humedad ambiente. (Sbarbati, 1975, Pp.93)

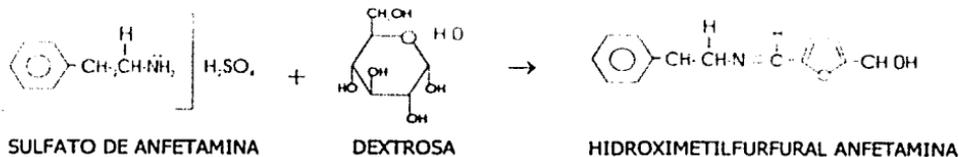
---

<sup>64</sup> Capacidad de las sustancias cristalinas y amorfas para tomar agua del ambiente y humedecerse.

<sup>65</sup> Máxima concentración del sólido (soluta) que puede estar disuelto en el medio disolvente, el cual llega a ser una solución saturada y el cual está en equilibrio con el sólido a una temperatura y presión definidas. En otras palabras, la solubilidad es la cantidad de soluto que puede estar molecularmente disperso en una cantidad determinada de solvente, a una temperatura y en un solvente específicos. La solubilidad es una constante termodinámica, que depende de la forma física del sólido, la naturaleza y composición del medio solvente, la temperatura y la presión.

### 2.3.2.1.2. Naturaleza química

La naturaleza química del excipiente tiene mucha importancia, y pueden producirse reacciones entre éste y el principio activo. Así, se ha observado interacción entre el sulfato de anfetamina y la dextrosa en solución. El producto responsable del oscurecimiento de la solución se identificó como hidroximetilfurfural-anfetamina, que resulta de una reacción de Schiff<sup>66</sup> entre la amina y el grupo aldehído del hidrato de carbono.



Esquema 1. Reacción de Schiff entre el sulfato de anfetamina y la dextrosa.

Además, como se verá más adelante, la mayoría de las reacciones de hidrólisis son susceptibles a catálisis ácida o básica y en consecuencia, compuestos que son fácilmente hidrolizables serán más estables en excipientes neutros que en ácidos o alcalinos. En un estudio de la aspirina<sup>67</sup> con distintos excipientes se encontró muy buena estabilidad con los compuestos neutros como el almidón o el talco, mientras que los excipientes básicos, como el bicarbonato de sodio, trisilicato de magnesio o fosfato disódico, aceleran notablemente la degradación, y en un año a la temperatura ambiente, aquella se convierte totalmente en ácido salicílico libre. (Sbarbati, 1975, Pp.95)

<sup>66</sup> Reacción de adición de aminas primarias a aldehídos y cetonas dando como producto una imina (estas aminas N-sustituidas se llaman bases de Schiff).

### 2.3.2.2. Características del fármaco

#### 2.3.2.2.1. Efecto de la cristalinidad en la absorción de agua

La higroscopicidad de los materiales es una característica que para algunos productos es de temerse, debido a la posibilidad de atracción de humedad que podría afectar la estabilidad de los productos.

En muestras de celulosa (Elcema\*, Rehocel\*, Avicel\*) se encontró que a mayor cristalinidad había una menor capacidad de absorción del agua que se encontraba en el aire; de igual manera se estudiaron dos muestras de azúcar, una cristalina y la otra más o menos amorfa<sup>68</sup> (vidrio) encontrándose que la muestra cristalina, hasta una humedad relativa<sup>69</sup> del 70%, no tomaba humedad manteniéndose su peso constante, mientras que la muestra amorfa a la misma humedad relativa, ya había absorbido agua en una cantidad de 300 mg/cm<sup>3</sup>. Dados los ejemplos anteriores es claro que a mayor cristalinidad menor será la capacidad de absorción de agua. (Villafuerte, Pp.77)

#### 2.3.2.2.2. Efecto del polimorfismo y los solvatos

Algunas sustancias, tales como el carbono elemental y el fósforo existen en más de una forma cristalina y se dice que son polimórficos. Los polimorfos se distinguen entre ellos por diversos criterios: temperatura de fusión<sup>70</sup>, densidad, propiedades ópticas, eléctricas, estructura cristalina y solubilidad. Estas diferencias de propiedades físicas son tales que a cada forma le confieren un comportamiento característico. Casi todos los compuestos orgánicos de cadenas largas exhiben

<sup>67</sup> Ácido acetilsalicílico.

<sup>68</sup> Describe a un material o sustancia sólida que no tiene estructura cristalina. El vidrio, el caucho y la mayoría de los plásticos son amorfos.

<sup>69</sup> La relación (porcentaje) entre la cantidad real de vapor de agua en un volumen dado de aire a una temperatura determinada y la cantidad máxima de vapor de agua que habría si el aire estuviera saturado de vapor de agua a aquella temperatura. (Hawley G., 1975, Pp.474)

<sup>70</sup> La forma cristalina que tiene la temperatura de fusión mayor es generalmente la más estable.

polimorfismo<sup>71</sup>.

Dependiendo del solvente, temperatura y pH, estos compuestos pueden cristalizar<sup>72</sup> en varios estados (formas inestables, semiestables o estables). Bajo ciertas condiciones, la transformación de un estado a otro puede ocurrir muy lentamente, así que pueden presentarse simultáneamente diferentes polimorfos en las preparaciones farmacéuticas. Las diferentes solubilidades y velocidades de absorción de los polimorfos pueden influir en el efecto terapéutico del medicamento. (Pradeau, 2001, Pp.194; Rácz, 1989, Pp.32)

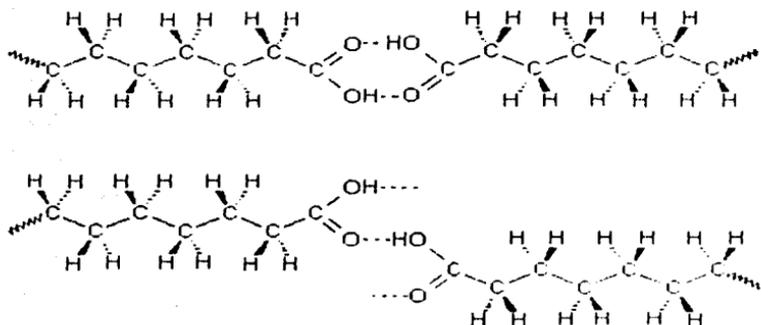
Por ejemplo, la manteca de cacao (aceite de Teobroma) es una grasa natural polimórfica. Consiste principalmente de un glicérido y funde en un estrecho rango de temperatura (34-36°C). Puede existir en cuatro diferentes formas polimórficas de las cuales sólo una es estable. Esto es importante en la preparación de supositorios<sup>73</sup>. Si se calienta a un punto donde esté completamente licuada (cerca de 35° C), los cristales del polimorfo estable se destruyen y la masa no cristaliza hasta que se enfría a 15°C. Los cristales que forma son inestables y los supositorios funden a 25°C. Los supositorios de manteca de cacao deben además prepararse a menos de 35°C. Cuando el líquido formado se enfría, el sólido es más estable y funde a 34°C. De ahí que actualmente ya no sea utilizada la manteca de cacao en la elaboración de supositorios. (Cursos Farmacia, Sección Polimorfismo, <http://www.ccp.ufl.edu/safezone/prokai/pha5110/pha5110.htm>, Octubre 2000).

A continuación se muestra la configuración de moléculas de ácido graso en el estado cristalino. Las líneas punteadas indican enlaces por puentes de hidrógeno.

<sup>71</sup> El polimorfismo define un cuerpo sólido que tiene al menos dos arreglos moleculares diferentes, lo que da lugar a dos estructuras cristalinas distintas. (Pradeau, 2001, Pp.194)

<sup>72</sup> La cristalización es el fenómeno de formación de cristales por nucleación o aumento. Consiste en provocar la separación de un sólido que se encuentra disuelto en una solución, finalmente el sólido queda como cristal y el proceso involucra cambios de temperatura, agitación, eliminación de solvente, etc.

<sup>73</sup> Forma farmacéutica sólida, de varios pesos y formas, para su inserción en el recto, vagina o uretra. Después de la inserción, los supositorios se funden o disuelven en los fluidos de la cavidad. (Gennaro R., 1985, Pp. 1580)



Esquema 2. Configuración de moléculas de ácido graso en el estado cristalino.

El polimorfismo es frecuente en química farmacéutica (63% de los barbitúricos<sup>74</sup>, 40% de las sulfonamidas y 67% de los esteroides (cortisona, metilprednisolona, prednisolona) son polimorfos). (Pradeau, 2001, Pp.194)

Los diferentes polimorfos pueden tener diferentes velocidades de absorción en el organismo, lo que lleva a una disminución o aumento de la actividad biológica. En casos extremos, un polimorfo puede ser tóxico. La ocurrencia de una forma polimórfica desconocida durante el proceso de manufactura puede tener un gran impacto para la compañía productora ya que la FDA no permite la comercialización de una nueva forma cristalina si no se establecen previamente las características exactas de la dicha forma cristalina.

El palmitato de cloranfenicol (CAPP) es un ejemplo de cómo el polimorfismo puede afectar el comportamiento de los fármacos. CAPP es un antibiótico de amplio espectro que cristaliza en al menos tres formas polimórficas y una amorfa. La forma A es la más estable y es la que se comercializa. Sin embargo, la forma B,

es más activa que la forma A y puede ser peligroso administrarlo. La forma polimórfica B puede originarse durante el proceso o por las condiciones de almacenamiento. (Bernstein, 1989, Pp.203)

Por lo anterior, es vital que los investigadores involucrados en la formulación de productos cristalinos sean capaces de seleccionar el polimorfo con las características correctas y así poder anticipar problemas tales como la cristalización de polimorfos indeseados. Para ello, deben establecerse las formas polimórficas probables. (Knapman, 2000, Pp.54)

En referencia a los solvatos<sup>75</sup>, en los Estados Unidos fue otorgada una patente para cristales de vitamina B<sub>12</sub> en forma de coenzima, la cual se presenta en forma de hidrato<sup>76</sup> y con la propiedad de ser estable a la luz y al calor. En un experimento en que se sometió a la forma estándar y el hidrato A, a 3 horas de la acción directa de la luz solar; se observó que el hidrato A se mantenía estable mientras que el preparado estándar se degradaba en 25%.

Para medir el efecto de la temperatura se sometieron ambos productos a 85°C durante una hora, encontrándose otra vez que mientras el hidrato A llegaba a una concentración del 73%, el producto estándar se veía degradado hasta 24%.

Aquí es conveniente señalar también que los productos amorfos, por ejemplo la penicilina G, tanto sódica como potásica, en su presentación amorfa, son menos estables químicamente que los correspondientes cristales. La penicilina potásica cristalina puede soportar sin descomposición el calor seco durante varias horas, mientras que bajo las mismas condiciones la presentación amorfa perdió considerablemente su actividad. (Villafuerte, Pp. 82)

---

<sup>74</sup> Los barbitúricos ejercen notables acciones farmacológicas y sobre todo tienen propiedades toxicológicas, además, poseen importantes aplicaciones terapéuticas como anestésicos generales, como anticonvulsivos y antiepilépticos.

<sup>75</sup> Inclusión de una molécula de disolvente en una malla cristalina. (Pradeau, 2001, Pp. 194)

<sup>76</sup> Inclusión de una molécula de agua en una malla cristalina. (Pradeau, 2001, Pp.194)

### 2.3.2.2.3. Efecto de los sustituyentes

Los efectos de los sustituyentes sobre la velocidad de degradación pueden dividirse fundamentalmente en dos tipos: efectos polares y efectos estéricos. Los primeros dependen de la clase de los respectivos orbitales electrónicos, y los segundos del tamaño o volumen que éstos ocupan en el espacio.

Los *efectos polares* se dividen, a su vez, en efectos inductivos y de campo (cuando intervienen electrones involucrados en uniones simples: orbitales  $\sigma$ ) y efectos de resonancia (cuando intervienen electrones de uniones dobles: orbitales  $\pi$ , más móviles que los anteriores).

Las reacciones heterolíticas<sup>77</sup>, puesto que dan lugar a iones, son mucho más sensibles a los efectos polares de los sustituyentes que las reacciones homolíticas<sup>78</sup>.

Hammert ha hecho una interesante correlación de los efectos polares de los sustituyentes en compuestos aromáticos, definiendo un valor constante ( $\sigma$ ) para cada uno de ellos. Ese valor es distinto según se encuentre el sustituyente en posición *-para*,  $\sigma_p$ , o *-meta*,  $\sigma_m$ , con respecto al centro de reacción. Su ecuación:

$$\log k = \sigma_p \quad (2.1.)$$

(donde  $\rho$  es la constante de velocidad de la reacción e indica la susceptibilidad de ésta al efecto de la sustitución), es aún de gran utilidad en la formulación de series de fármacos con determinado efecto farmacológico, y su aplicabilidad también ha sido confirmada en la correlación de la estabilidad de ésteres benzoicos.

Taft, modificó la ecuación de modo que fuese útil para compuestos alifáticos

<sup>77</sup> Los enlaces covalentes están constituidos por un par de electrones. Si al producirse una reacción ese enlace se rompe y deja el par de electrones sobre uno de los átomos que lo formaban, se trata de una ruptura heterolítica que da lugar a iones. Casi siempre se produce este tipo de ruptura en reacciones de hidrólisis y en sustituciones. (Sbarbati, 1975, Pp.25)

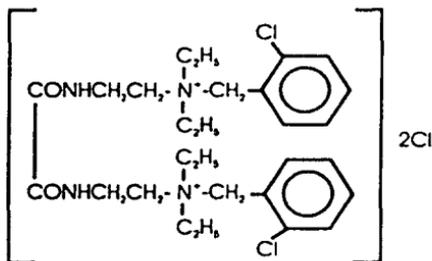
<sup>78</sup> La ruptura de un enlace covalente se dice que es homolítica cuando ésta tiene lugar dejando un electrón sobre cada átomo, con formación de radicales libres. (Sbarbati, 1975, Pp.25)

y aromáticos *o*-sustituídos. Se ha encontrado que la estabilidad de ciertos ésteres fenilacéticos y de anillos  $\beta$ -lactámicos frente a la solvólisis puede correlacionarse por la ecuación de Taft.

Estos hechos significan que conociendo las constantes  $\sigma$  y  $\rho$  de valores de la literatura, se puede deducir el sustituyente que dará mayor estabilidad. O, en caso de no hallar el valor de  $\rho$ , éste se determina fácilmente estudiando la estabilidad de unos pocos sustituyentes y ubicando luego con el valor tabulado de  $\sigma$  la sustitución más adecuada. (Sbarbati, 1975, Pp.39, 40)

Los *efectos estéricos o de volumen* también son importantes. Así, los compuestos de amonio cuaternario o los del tipo del ambenonio serán tanto más fácilmente hidrolizables cuanto mayor sea el tamaño de los grupos alquilo.

A continuación se muestra la estructura del cloruro de ambenonio (Esquema 3), que dado el tamaño de sus grupos alquilo es fácilmente hidrolizable.



Esquema 3. Estructura del cloruro de ambenonio.

En los reordenamientos, condensaciones y descomposiciones catalizadas por la luz, los efectos estéricos suelen ser los más importantes, si bien ambos pueden actuar.

Finalmente, frente a dos posibles reacciones de degradación en una misma molécula, la presencia de determinados sustituyentes puede favorecer una reacción u otra, y a veces hacer más lábil un grupo que en ausencia de sustitución sería relativamente estable frente a otro. Por ejemplo, en el caso de derivados del 2,2-difenilacetato de dietilamina (Trasentín) puede producirse la hidrólisis del éster o de la amina, y se han estudiado los efectos de los grupos en  $R_1 (CH_2)_nO-CO-R_2$ . (Sbarbati, 1975, Pp.40)

### **2.3.3. Forma farmacéutica y composición**

#### **2.3.3.1. Formulaciones sólidas**

##### **2.3.3.1.1. Influencia del lubricante**

Cuanto más neutro sea su carácter, menos nocivo será su efecto. Se ha encontrado, por ejemplo, que el estearato de calcio, el ácido esteárico y el estearato de magnesio son inconvenientes para la aspirina<sup>79</sup>, y tienen una acción proporcional a su concentración; por su parte, los aceites minerales y los ésteres glicéricos prácticamente causan descomposición.

Un lubricante ácido, en cambio, puede utilizarse para formulaciones con un fármaco de naturaleza ácida. Usando ácido esteárico como lubricante de grageas de sulfato de anfetamina no se produjo decoloración por envejecimiento, pero esto ocurrió cuando aquél fue reemplazado por lubricantes alcalinos, como estearato de magnesio o estearato de sodio. La alcalinidad del medio convierte parte de la sal en la base libre, la cual reacciona con la lactosa de la formulación, decolorándose. (Sbarbati, 1975, Pp.96)

---

<sup>79</sup> Ácido acetilsalicílico.

### 2.3.3.1.2. Influencia del recubrimiento

La función del recubrimiento es proteger al medicamento de la acción de los agentes externos, sea durante el almacenamiento (humedad, oxígeno, otros gases) o la administración (saliva, jugo gástrico, etc.), y su elección debe basarse en las propiedades del principio activo y en la función que ha de cumplir. Se ha informado, por ejemplo, que los supositorios que contienen vitamina B<sub>12</sub> son estables unos pocos meses, mientras que el período útil puede extenderse a dos años si se protege la vitamina por microencapsulación<sup>80</sup>.

A fin de evitar reacción en el estómago y disolución en el intestino delgado, unas cápsulas de gelatina se trataron con formaldehído para disminuir su disolución. Las cápsulas frescas fueron muy efectivas, pero como el formaldehído seguía reaccionando con la gelatina, al pasar el tiempo, las cápsulas resultaban tan resistentes a la humedad y al ataque enzimático que se excretaban intactas.

De lo dicho se deduce la importancia de analizar la acción del recubrimiento desde los puntos de vista químico y físico. (Sbarbati, 1975, Pp.97)

### 2.3.3.1.3. Influencia de los conservadores

La efectividad de un conservador<sup>81</sup> es importante en la selección de una fecha de vencimiento<sup>82</sup>. Varios son los factores que influyen. Para la gran mayoría de los ácidos orgánicos usados (ácido benzoico, ácido sórbico, etc.), la efectividad depende de la concentración del ácido no disociado, y ésta será mayor cuanto menor sea el pH.

---

<sup>80</sup> Consiste en la aplicación de una cubierta delgada sobre pequeñas partículas de sólido, gotitas de líquido o de dispersiones con el objeto de proteger algunos materiales, separarlos o facilitar su almacenamiento y manipulación. También puede tener como finalidad provocar la cesión de la sustancia recubierta en condiciones particulares o en forma diferida o prolongada. Estas condiciones necesarias para la cesión pueden ser la humedad, el pH, la fuerza física o la combinación de ellos. (Helman, 1981, Pp.1973)

<sup>81</sup> Sustancia que previene o inhibe el crecimiento microbiano. (Gennaro, 1985, Pp.1278)

La estabilidad del conservador también es función del pH. Por ejemplo, el clorobutanol se hidroliza fácilmente a valores de pH altos y, en consecuencia, no podría usarse en medios alcalinos. A pH 7.5 llega al 90% en sólo 11 días a la temperatura ambiente, y no se recomienda su uso a valores de pH mayores que 5.0.

El conservador puede interactuar asimismo con otros excipientes o con el fármaco, por ejemplo, el metil y el propilparabeno interactúan con macromoléculas hidrofílicas como las de los derivados de la celulosa (metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa), el PVP, los alginatos, etc., los compuestos fenólicos pierden parte o la totalidad de su capacidad antiséptica.

Tanto la eficacia como la estabilidad de los agentes conservadores son muy sensibles a diversos factores y deberían controlarse en todos los estudios de estabilidad. (Sbarbati, 1975, Pp.100)

### 2.3.3.2. Formulaciones líquidas

Hay diversos factores dentro de la formulación<sup>83</sup> susceptibles de acelerar o disminuir la velocidad de las reacciones e incluso, a veces, de inhibirlas. En el caso de las formas farmacéuticas líquidas, como inyectables, soluciones, emulsiones, colirios<sup>84</sup>, jarabes, etc., el pH del vehículo y su capacidad de regularlo son fundamentales. También influyen conjuntamente la fuerza iónica del medio y su constante dieléctrica, de modo que puede modificarse absolutamente la estabilidad de una formulación con un cambio en el excipiente que aumente o disminuya el pH, la fuerza iónica o la constante dieléctrica en la forma deseada para lograr una

---

<sup>82</sup> Sinónimo de fecha de caducidad.

<sup>83</sup> Una "receta" de ingredientes, compuesta de uno o varios fármacos o principios activos y tantos excipientes como sea necesario para proporcionar al sistema de entrega del fármaco los atributos necesarios.

<sup>84</sup> Aquella solución que en medio acuoso contiene uno o más principios activos y cuya finalidad es la aplicación tópica en los ojos en forma de gotas. Algunos ejemplos de colirios son: baños oculares, soluciones oleosas y formas sólidas. (Helman, 1981, Pp. 1956)

atenuación en la velocidad de degradación.

No siempre estos parámetros son variables a voluntad (el pH, por ejemplo, está muy condicionado a la forma de administración), pero es útil conocer a fondo su influencia sobre la estabilidad del principio activo a fin de lograr la formulación más estable, compatible con el resto de los requerimientos. (Sbarbati, 1975, Pp. 44, 97).

### 2.3.3.2.1. pH

La velocidad de degradación de muchos fármacos está estrechamente ligada al pH y quizá sea el factor más importante a tener en cuenta para asegurar su máxima estabilidad. Determinados fármacos pueden ser estables a un pH dado, pero en contacto con otros valores de pH pueden decomponerse. Se han publicado muchos perfiles de pH en función de la velocidad de degradación y pueden ser usados para determinar el pH de máxima estabilidad<sup>85</sup> de un fármaco. Después de que se determina el rango de pH donde es estable el fármaco, pueden prepararse soluciones amortiguadoras<sup>86</sup> para mantener dicho pH durante la vida de anaquel esperada o durante el tiempo que dure la terapia en la cual sea utilizado. (Helman, 1981, Pp. 2359; Loyd, 2000, Pp.4)

---

<sup>85</sup> Al pH de máxima estabilidad se le denomina también punto isocatalítico, es decir, el pH correspondiente a la velocidad de degradación mínima. Esta pH tiene una importancia práctica grande ya que si, por ejemplo, el pH de máxima estabilidad concuerda con el pH fisiológico, se habrá conseguido la condición ideal para un medicamento parenteral.

<sup>86</sup> Las soluciones amortiguadoras, también llamadas reguladoras, buffer o tampón, pueden regular cantidades relativamente grandes de ácido o base, casi sin alterar el pH. Cualquier par, ácido o base débil, puede utilizarse para formar una solución amortiguadora, siempre y cuando cada uno de ellos pueda generar en solución acuosa su ácido o base conjugado. La solución amortiguadora típica contiene un ácido débil y una sal del mismo ácido, o bien, una base débil y una sal de la misma base. (Ocampo, 1992, Pp.78)

### 2.3.3.2.2. Constante dieléctrica

Si la reacción en estudio es entre iones, las interacciones electrostáticas contribuyen de manera importante en la constante de velocidad de reacción ( $k$ ). La relación de  $k$  con la constante dieléctrica  $D$  está dada por:

$$\log k = \log k' - \frac{Z_A Z_B e^2}{2.3RT r} \cdot \frac{1}{D} \quad (2.2)$$

donde  $k'$  es la velocidad de reacción en un medio de constante dieléctrica infinita<sup>87</sup>,  $Z_A$  y  $Z_B$  son las cargas de los iones,  $r$  es la distancia entre estos,  $T$  la temperatura y  $N$ ,  $e$  y  $R$  son constantes conocidas.

Un gráfico de  $\log k$  vs.  $1/D$  (siendo  $D$ , la constante dieléctrica del solvente) da una línea recta de pendiente negativa para iones de igual signo, y de pendiente positiva para iones de signo distinto. En consecuencia, el uso de solventes orgánicos miscibles con agua, en los cuales la constante dieléctrica disminuye al aumentar la concentración de solvente orgánico, aumenta la estabilidad del fármaco si la etapa determinante de su degradación implica reactivos de igual carga. Puede predecirse que el uso de mezclas alcohol-agua, azúcar-agua, glicerol-agua, etc., tienden a aumentar la inestabilidad de fármacos protonados (como, por ejemplo, la isopropamida), sujetos a catálisis básica general o específica en presencia de soluciones amortiguadoras aniónicas, si ésta es la mayor especie catalítica. Casi todos los alcaloides, en cambio, tienen funciones aminas protonizadas y son susceptibles a hidrólisis ácida; en consecuencia, puede aumentarse su estabilidad disminuyendo la constante dieléctrica.

Si se considera el ataque de un ion sobre una molécula dipolar, la ecuación que se aplica es:

$$\log k = \log k' + \frac{kZ\mu}{D} \quad (2.3)$$

<sup>87</sup> Se dice que el medio tiene una constante dieléctrica infinita cuando no existen interacciones electrostáticas entre sus componentes.

Así, con el aumento de la constante dieléctrica, la velocidad de reacción disminuye para un ion positivo y viceversa.

Si la reacción se produce entre dos moléculas dipolares, la ecuación que se aplica es:

$$\log k = \log k' \frac{k}{D} \quad (2.4.)$$

y una disminución en la constante dieléctrica tiende a disminuir la velocidad de reacción, como en el caso de la cobamida, cuya estabilidad es mayor en un vehículo oleoso que en uno acuoso. (Sbarbati, 1975, Pp. 48, 49)

### 2.3.3.2.3. Fuerza iónica

Otro factor muy importante es la fuerza iónica. La fuerza iónica se define como la semisuma del término obtenido multiplicando la concentración de las especies iónicas presentes en la solución por su valencia elevada al cuadrado. La expresión general, en una primera aproximación, que relaciona la velocidad de reacción con la fuerza iónica está dada por la ecuación de Debye-Huckel:

$$\log k_i = \log k' + \frac{Z_A Z_B A \mu}{1 + \beta a} \quad (2.5.)$$

donde  $\mu$  es la fuerza iónica,  $k'$  es la constante de velocidad de reacción en un medio de fuerza iónica nula (solución infinitamente diluida),  $Z_A$  y  $Z_B$  son las cargas de los iones, y  $A$  y  $\beta$  son funciones de la solución (constante dieléctrica, temperatura, etc.). Una simplificación, aplicable en soluciones diluidas es:

$$\log k_i = \log k' + Z_A Z_B A \mu \quad (2.6.)$$

Representando  $\log k_t$  en función de la raíz cuadrada de la fuerza iónica, se obtiene una línea recta de pendiente positiva para reacciones de iones de igual signo, y negativa para reacciones de iones de signo opuesto. En este último caso, la estabilidad puede ser aumentada sólo con incrementar la fuerza iónica mediante el agregado de sales inertes, mientras que lo contrario se tiene, por ejemplo, en la degradación del clorhidrato de papaverina por iones cúpricos.

Como puede verse en la Fig.1, es posible determinar si un incremento en la fuerza iónica aumenta, reduce o no tiene efecto en la velocidad de degradación.

La concentración de la sal empleada en la preparación líquida puede incrementar o disminuir la velocidad de degradación del fármaco en solución o no tener efecto. Cuando el fármaco se carga positivamente y está bajo los efectos de la catálisis de iones  $H^+$ , se produce un incremento en la fuerza iónica causada por el agregado de una sal, tal como el NaCl, que produce un incremento en la velocidad de degradación (recta 1, Fig.1). Se produce una disminución en la velocidad de degradación si está catalizada por iones  $OH^-$  y el fármaco se encuentra cargado positivamente y la fuerza iónica se incrementa por el agregado de una sal (recta 3, Fig.1). Si el fármaco que sufre la degradación es una molécula neutra, cambia su fuerza iónica por el agregado de una sal, pero podría no tener efecto en la velocidad de degradación, (recta 2, Fig.1). (Helman, 1981, Pp.2370; Sbarbati, 1975, Pp.48)

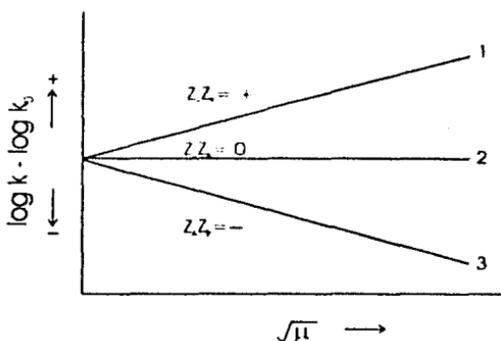


Fig.1. Dependencia de la velocidad de reacción con la fuerza iónica.

### 2.3.3.3. Formulaciones sólidas y líquidas

#### 2.3.3.3.1. Incompatibilidades e interacciones

Es atractivo pensar en una tableta como una aglomeración de partículas individuales, independientes unas de otras. Sin embargo, esto en realidad no es así. Por su naturaleza, las partículas están fundidas entre sí (por fracturas o deformaciones plásticas) y si el área de contacto creada se encuentra entre dos componentes diferentes de la tableta (uno es el fármaco), entonces hay posibilidad de interacción. (Cartensen, 1990, Pp.147)

Por *interacción* se entiende cualquier efecto que se produce recíprocamente, entre dos o más componentes de un sistema y que pueden afectarlo, ya sea de forma positiva o negativa. Las interacciones que pueden conducir a *incompatibilidades* se producen por:

- Principios activos entre sí.
- Principios activos y excipientes.
- Excipientes entre sí.
- Principios activos y excipientes con los materiales de empaque.
- Contaminantes de las sustancias utilizadas con principios activos y excipientes. (Wells, 1988, Pp.219)

La *incompatibilidad* se define como una alteración degradativa de una forma farmacéutica, que puede ser provocada por interacciones entre dos o más componentes, durante un proceso que ocurre relativamente rápido. (Reyes, 1998, Pp.9)

Las incompatibilidades se clasifican en:

- Incompatibilidades manifiestas: Son las alteraciones que se perciben con los sentidos, como ocurre con las alteraciones de solubilidad y dispersión (por ejemplo, turbidez, precipitación, coagulación, agregación, etc.), alteraciones de la viscosidad y la consistencia (por ejemplo, solidificación, fluidificación, etc.) y alteraciones de color, olor y sabor (por ejemplo, desarrollo de gases, cambios de color, etc.).
- Incompatibilidades invisibles u ocultas: Son alteraciones no perceptibles por los órganos de los sentidos. Su investigación sólo es posible mediante ensayos adecuados de actividad y liberación. Sobre todo, los fenómenos fisicoquímicos que perjudican el valor del medicamento (como la formación de complejos solubles y asociados, o las adsorciones). Dos sustancias que sean incompatibles a concentraciones elevadas, pueden ser compatibles a concentraciones más bajas. Por otra parte, hay que tener en cuenta que al disminuir la concentración de las sustancias, algunas incompatibilidades manifiestas pueden transformarse en incompatibilidades invisibles u ocultas. (Voight, 1982, Pp.575)

### 2.3.3.3.2. Interacción fármaco-agua

El tipo más común de interacción en las formas farmacéuticas sólidas es entre el fármaco y el agua.

Esto es muy importante en el caso de los medicamentos efervescentes, tal como lo demuestra el ejemplo siguiente:

"El ácido tartárico y el bicarbonato de sodio son la combinación común en tabletas efervescentes. Cuando la tableta se adiciona al agua, el ácido y la base reaccionan formando dióxido de carbono, el cual produce el efecto de burbujas deseado.



(Siendo estrictamente correctos, del lado izquierdo de la reacción también debe escribirse en forma iónica)

Esta reacción no debe tener lugar antes de que la tableta llegue al consumidor, ya que si esta reacción ocurre en el estado sólido, entonces: (a) el dióxido de carbono se formará en el contenedor, (b) la tableta se volverá blanda, y (c) al "reconstituirla" el efecto de burbujas se verá disminuido, debido a que el dióxido de carbono se perdió durante el almacenamiento". (Cartensen, 1990, Pp.148)

De lo anterior se desprende que este tipo de medicamentos deben guardarse en envases herméticamente sellados (el aluminio es muy popular para este efecto). No obstante, si la humedad no es lo suficientemente baja, entonces ocurrirá la reacción y, en este caso, la presión interna provocará que la envoltura de papel aluminio se "infle".

### 2.3.3.3.3. Interacciones fármaco-excipiente

La interacción entre el fármaco y los excipientes puede influir adversamente en la estabilidad de la forma farmacéutica, por ello debe hacerse un estudio de preformulación para evaluar las posibles interacciones y evitar el uso de excipientes "problema". (Mitchner, 1979, Pp. 676)

La degradación del principio activo es un fenómeno resultante de la interacción fármaco-excipiente. Hay otro fenómeno importante de interacción con el excipiente, que es la formación de complejos. Si bien esto no altera el contenido químico del fármaco en sí, puede modificar su disponibilidad biológica. Tal es el caso, por ejemplo, del polietilenglicol 4000, que forma con el fenobarbital un complejo poco soluble y reduce así la velocidad de absorción del barbitúrico<sup>68</sup>. En otras ocasiones, la acción del excipiente es beneficiosa, como en los complejos acetato de sodio-teofilina y riboflavina-urea, o los compuestos de amonio cuaternario, en los cuales un salicilato o tricloroacetato aumenta su absorción gastrointestinal. (Sbarbati, 1975, Pp.95)

El efecto de las interacciones fármaco-excipiente sobre la metodología analítica no puede ser ignorado. Frecuentemente, estas interacciones no sólo llevan a valores bajos en los estudios sino que también afectan la disponibilidad del fármaco para el paciente. (Mollica, 1978, Pp. 451)

---

<sup>68</sup> Los barbitúricos ejercen notables acciones farmacológicas y sobre todo tienen propiedades toxicológicas; además, poseen importantes aplicaciones terapéuticas como anestésicos generales, como anticonvulsivos y antiepilépticos.

### 2.3.3.3.4. Interacción fármaco-envase

El álcali de los envases de vidrio, los metales pesados de los envases metálicos, varios componentes de los tapones de los envases, etc., pueden penetrar en las preparaciones e inducir o acelerar reacciones de descomposición. (Rác, 1989, Pp.31)

Muchos plásticos son capaces de ligarse por adsorción<sup>89</sup> a medicamentos y excipientes (por ejemplo, conservadores y antioxidantes). Por este motivo, pueden dar lugar a notables disminuciones de la actividad de medicamentos y excipientes, lo que, frecuentemente, equivale a la pérdida total de sus efectos. Como ejemplo, puede citarse la adsorción del *Thiomersal* (conservador) en diversos tipos de polietileno (ver Fig.2). En los casos desfavorables (curva II) al cabo de mes y medio, aproximadamente, se ha perdido ya completamente la protección conservadora de dicha sustancia. De igual manera desfavorable se comportan las jeringuillas desechables de Nylon<sup>®</sup>. (Voight, 1982, Pp. 591)

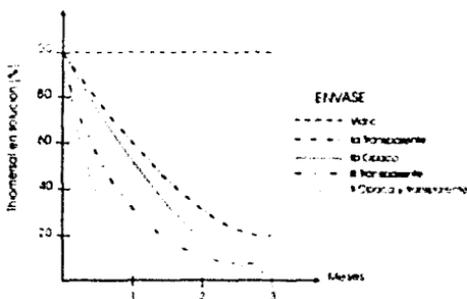


Fig. 2. Sorción de Thiomersal por polietileno a 50°C  
(Thiomersal 0.002% en solución isotónica, pH = 6.4)

<sup>89</sup> Bajo el concepto de adsorción se entiende el acumulamiento sobre la superficie de los recipientes de plástico de gases, vapores o sustancias disueltas. La adsorción está influida por: la estructura del material plástico, el tamaño de la superficie interna del recipiente, la concentración, el tipo de componentes y el pH de la solución; y, la temperatura. La causa determinante de este fenómeno es la difusión. (Voight, 1982, Pp.612)

En el caso de las jeringuillas de un solo uso se averiguó que por el empleo de émbolos de Nylon<sup>®</sup> se había adsorbido ya el remanente de seguridad del conservador al cabo de una semana de almacenamiento. Por el contrario, reemplazando el Nylon<sup>®</sup> por polietileno o poliestirol no se producían pérdidas con el mismo agente conservador.

Junto con la inactivación condicionada por adsorción, la aparición de incompatibilidades e inestabilidades puede atribuirse también a sustancias extractivas que, a partir de materiales plásticos, puedan pasar a las soluciones medicamentosas. (Voight, 1982, Pp.591)

### **2.3.4. Proceso de fabricación**

#### **2.3.4.1. Condiciones ambientales y procesos tecnológicos**

##### **2.3.4.1.1. Efecto sobre el estado cristalino**

Los materiales sólidos, en lo que se relaciona con su grado de orden<sup>90</sup>, puede dividirse en tres grupos: materiales con regularidad y periodicidad en la orientación de las moléculas corresponden al estado cristalino de la materia; materiales que demuestran nada más una periodicidad parcial corresponden al estado semicristalino o parcial-cristalino; finalmente, los materiales sin regularidad o sea aquellos sin un orden intermolecular serán catalogados en el estado amorfo. (Villafuerte, Pp. 59)

Un nuevo concepto, en relación al grado de orden, que fue derivado de la termodinámica es la *activación*. Por activación se debe entender la transmisión de energía a un material a través de un procedimiento mecánico, proceso del cual resultará una estructura cristalina con un determinado grado de destrucción en su

---

<sup>90</sup> Es una característica estructural de los materiales sólidos, es decir, es el conocimiento sobre los defectos de las estructuras cristalinas o falta de orden en la construcción interna de los materiales sólidos. Su importancia está determinada por la medida en la cual los diferentes grados de orden alteren o modifiquen el contenido energético total de un material o el comportamiento de los materiales durante la formulación farmacéutica. (Villafuerte, Pp.59)

orden interno, estructura que por consiguiente tendrá más energía interna y será menos estable.

Para este proceso de activación deberá comprobarse si la modificación en las propiedades de los materiales tratados mecánicamente, se debe a un aumento o modificación de la superficie de las partículas o si realmente se debe a una activación (deterioro de la estructura cristalina), de los materiales.

Los cambios en la cristalinidad o grado de orden se han reconocido a través de la determinación de la densidad<sup>91</sup>, del uso de la difracción de rayos X<sup>92</sup>, de la espectroscopia infrarroja<sup>93</sup>, de la obtención de fotografías con un microscopio electrónico, con el análisis térmico diferencial<sup>94</sup> o calorimetría diferencial y también a través de métodos fisicoquímicos<sup>95</sup> como la velocidad de hidrólisis y absorción de agua.

Entre los procedimientos que pueden generar una destrucción de la estructura cristalina se mencionan: la cristalización, el secado y la molienda.

### 2.3.4.1.1.1. Efecto de la cristalización

Con la cristalización<sup>96</sup> se generan forzosamente defectos en la estructura cristalina, debido a la presencia de impurezas y cambios tanto en el proceso de enfriamiento como en la relación de las sobresaturaciones que se utilicen.

<sup>91</sup> Medición de la diferencia de densidad entre el estado cristalino puro y el estado amorfo puro. Densidad relativa mayor corresponde a mayor cristalinidad. (Villafuente, Pp.67)

<sup>92</sup> Los materiales cristalinos dan un modelo o espectro característico con la difracción de rayos X, lo que comprende una serie de picos en determinadas posiciones y con intensidad variable. Mayor definición de los picos corresponde a una mayor cristalinidad. (Villafuente, Pp.67)

<sup>93</sup> Medición a determinadas bandas en el espectro infrarrojo. Las intensidades cambian con la cristalinidad. (Villafuente, Pp.67)

<sup>94</sup> Determinación del calor específico de fusión o de disolución. El calor específico aumenta con la cristalinidad. (Villafuente, Pp.67)

<sup>95</sup> Inferencia de la cristalinidad a través de la medición de absorción isotérmica de agua. A mayor absorción de agua corresponde una cristalinidad menor. (Villafuente, Pp.67)

<sup>96</sup> Fenómeno de formación de cristales por nucleación o aumento. Consiste en provocar la separación de un sólido que se encuentra disuelto en una solución; finalmente, el sólido queda como cristal y el proceso involucra cambios de temperatura, agitación, eliminación de solvente, etc.

La cristalización de partículas en suspensión puede resultar en una distribución del tamaño de partícula diferente. Esto ocurre a menudo por fluctuaciones en la temperatura; incrementar la temperatura resulta en una gran solubilidad (a menudo con partículas pequeñas que se disuelven muy rápido) y disminuir la temperatura resulta en la cristalización del fármaco en solución en partículas que ya están presentes. (Loyd, 2000, Pp.5)

#### **2.3.4.1.1.2. Efecto del secado**

Durante el secado<sup>97</sup> por la evaporación de agua se pueden generar defectos en la estructura cristalina, en especial al evaporar agua de cristalización<sup>98</sup>, con lo cual se logra destruir de una manera considerable la estructura interna de los sólidos.

#### **2.3.4.1.1.3. Efecto de la molienda**

Durante la molienda<sup>99</sup> se presenta una cierta destrucción de la estructura interna, debido a fenómenos de fricción, lo cual va acompañado por un aumento de volumen; la profundidad de este efecto es en gran parte dependiente del material en sí, y será pequeña al principio, pero mayor cuando la molienda o tratamiento mecánico es más intenso.

---

<sup>97</sup> Operación unitaria que consiste en la remoción de un líquido a partir de un sustrato sólido por medio de la aplicación de calor.

<sup>98</sup> Algunos cristales son hidratos lo cual significa que poseen moléculas de agua atrapadas en su seno. Por ejemplo, si se calientan cristales de sulfato de cobre (es de color azul) se permite que escape el agua de cristalización dejando tras de sí cristales blancos llamados anhidros. La adición de agua vuelve otra vez azules a los cristales anhidros.

<sup>99</sup> Operación unitaria, la cual tiene como objetivo uniformar el tamaño de partícula de los ingredientes, con el fin de: disminuir la segregación de polvos finos, aumentar la velocidad de flujo. Es importante tener cuidado cuando se realiza esta operación ya que es factible que ocurra un cambio en la forma polimórfica del fármaco, dando lugar a inestabilidad o inactividad total, o bien a una degradación del fármaco provocada por la producción de calor durante la operación.

Cuando hablamos de molienda, cabe hacer la aclaración que en general es más conveniente hablar de tratamiento mecánico; entendiéndose bajo tratamiento mecánico no sólo la molienda sino también otros procesos como la compresión. (Villafuerte, Pp. 59-61)

La molienda es una operación en la cual se aplica una fuerza mecánica sobre un lecho o capa de polvos, la cual provoca frotamiento o fricción, procesos de ruptura y deformaciones. La ocurrencia de estos fenómenos conduce a la creación, multiplicación, corrimiento y transformación de los defectos en la red cristalina, en una escala microscópica. Smekal denominó esto como "fusión atérmica" y realizó de esta manera la analogía entre presión, destrucción mecánica y amorfización térmica (pérdida de la estructura cristalina por fusión). (Citado por Villafuerte, Pp. 61)

Los efectos de la molienda sobre las propiedades físicas de los polvos han sido estudiados por algunos autores desde hace muchos años. Así por ejemplo, Bacon observó la amorfización o deterioro de la red cristalina del grafito durante la molienda, a través del análisis de rayos X. Gundermann reportó que el azúcar y la celulosa también mostraban amorfización después de largos períodos de molienda.

Junginger observó una transformación de sulfanilamida a través de la molienda, partiendo del polimorfo I. Llegó a obtener el polimorfo II en un 95% de rendimiento, o sea que en el equilibrio de la molienda quedó un 5% del polimorfo I, este equilibrio (95%-II con 5%-I) lo denominó equilibrio tribomecánico. En otro experimento con la misma sustancia en su forma polimórfica III, se demostró que con la molienda, había una transformación en un 100% hacia el polimorfo II. En este caso, los números, I, II y III significan que el polimorfo I tiene el punto de fusión más alto que las demás, le sigue el polimorfo II y el polimorfo III es el que tiene el más bajo punto de fusión. (Citados por Villafuerte, Pp. 62, 63)

Resumiendo, el resultado del tratamiento mecánico de un material sólido presenta por un lado la alternativa de una transformación polimórfica y por el otro lado la posibilidad de la activación o amorfización.

**2.3.4.1.2. Influencia de la esterilización** (Sbarbati, 1975. Pp.105-109)

Ante todo, debemos aclarar que, en lo que a estabilidad concierne, consideramos como producto terminado al medicamento envasado y esterilizado. En el desarrollo de un producto puede suceder que se hagan preparaciones piloto para los estudios de estabilidad y se envíen las muestras sin someterlas al proceso de esterilización, pensando que no es importante para los objetivos de ese estudio. Pero se debe tener presente que tanto las características químicas como las características físicas de un producto pueden variar después de someterlo a esterilización<sup>100</sup>. Se ha encontrado, por ejemplo, que la esterilización por calor disminuía en 1.5 unidades el pH de una formulación de un antidepresivo. De modo que si se estudiaba la estabilidad sin esterilizarlo, se lo hacía a pH 4.0 en lugar de a pH 2.5 que era el obtenido después de la esterilización. Por lo cual debe comprenderse que los datos que se obtendrán en ambos casos no serán los mismos.

También la esterilización en frío por *filtración aséptica* se ha de efectuar antes del estudio de estabilidad, puesto que los agentes filtrantes pueden retener material susceptible de producir reacciones de precipitación o adsorber ingredientes de la formulación. Asimismo, la filtración por membrana debe ser previa al estudio de estabilidad, ya que ésta impedirá la presencia de microorganismos, que pueden no solo contaminar, sino hasta provocar reacciones que no ocurrirían en la formulación estéril.

Al elegir el proceso de esterilización es preciso tener en cuenta el o los principios activos que componen el medicamento y la forma farmacéutica en que se encuentran.

Es sabido que las reacciones de hidrólisis se aceleran por aumento de la temperatura, de manera que los fármacos muy sensibles a hidrólisis no podrán esterilizarse por calor cuando se encuentren en solución, si no están protegidos.

---

<sup>100</sup> Proceso por el cual se libera a cualquier objeto, superficie o medio de todos los microorganismos que se encuentren contaminándolo ya sea en estado vegetativo o esporulado, por remoción o muerte de éstos.

Por ejemplo: vitamina B<sub>12</sub>, tetracina, etc.

Además de la influencia de la temperatura sobre la degradación del fármaco en sí, la esterilización por calor puede modificar otros parámetros que, finalmente, influirán sobre la estabilidad del principio activo. Los valores de pH, fuerza iónica, la constante dieléctrica, etc., son susceptibles de modificarse notablemente. Como dato, se puede mencionar que la ionización del agua a 120°C es 560 veces mayor que a la temperatura ambiente.

Otro método que se utiliza, la *esterilización por irradiación*, exige especial cuidado, no sólo por el problema de la estabilidad, sino también por el aumento de la toxicidad. Se ha informado, por ejemplo, que la estructura de la penicilina se altera y que la actividad de la insulina prácticamente se destruye por esterilización por irradiación, aún a la temperatura ambiente.

Finalmente, merece especial atención la esterilización del agua usada para inyectables, ya que representa el componente mayor en gran número de formulaciones. Las condiciones en que el agua estéril es almacenada y manipulada, determinarán la naturaleza y la magnitud de la contaminación inorgánica, orgánica y bacteriana. Por ejemplo, el agua envasada en tanques de acero inoxidable contendrá vestigios de óxidos de hierro, cromo y níquel. A medida que se retira el agua, va entrando aire, y sus gases son solubles en agua destilada; y además, está exponiéndose a la contaminación orgánica y microbiana.

La existencia de material inorgánico, orgánico o microbiano altera también las propiedades físicas y químicas del agua. Se encontrarán entonces diferencias en la estabilidad de las formulaciones según que estén preparadas con agua recién destilada o con agua destilada y almacenada por distintos períodos.

### **2.3.5. Naturaleza del contenedor o envase**

La finalidad del envase es proteger eficazmente el contenido de los factores degradantes externos e, indirectamente, también de los internos. En los casos en

que se liberan componentes volátiles<sup>101</sup> que aceleran o catalizan la degradación, un envase que permita su eliminación será más eficaz para prolongar la estabilidad del producto que un recipiente hermético.

El envase así como también el proceso de envasado, condicionan la estabilidad y, en consecuencia, los estudios al respecto deben hacerse con el producto envasado en el mismo recipiente y con el mismo procedimiento de envase que será usado en escala industrial.

### 2.3.5.1. Tipos de envase

#### 2.3.5.1.1. Recipientes de vidrio

A causa de sus características técnicas el vidrio es el material de elección, siempre que se use el tipo adecuado para la formulación.

A continuación se muestra una tabla con los diferentes tipos de vidrio empleados en la fabricación de envases.

TIPO DE VIDRIO	DESCRIPCIÓN
I	Altamente resistente, vidrio de borosilicato.
II	Vidrio de carbonato de calcio con un tratamiento en la superficie.
III	Vidrio de carbonato de calcio.
IV	Vidrio de carbonato de calcio, todo propósito.

Tabla 1. Tipos de vidrio empleados en la fabricación de envases para uso farmacéutico. (USP 24/NF 19, 2000, Pp.1931)

<sup>101</sup> Describe un líquido que se vaporiza (convertirse el líquido en vapor a una temperatura menor que la de ebullición) fácilmente.

La mayor interacción química proviene de la alcalinidad de algunos tipos de vidrio, y en algunos casos, se recomienda el depósito de una película de óxido de titanio u óxido de circonio en su superficie interior para prevenir el ataque químico. Mejor solución ofrece, por cierto, el vidrio neutro o borosilicato, que es el que se recomienda para todos los inyectables.

Hay vidrios que reciben un tratamiento especial para conferirles ciertas características, y en este caso las interacciones químicas con el producto envasado suelen ser distintas. El tratamiento con titanio, por ejemplo que se efectúa para aumentar la resistencia a los choques, incorpora titanio a la red cristalina (un vidrio neutro común contiene habitualmente silicio, calcio, sodio, aluminio, boro y bario en distintas proporciones). Para proporcionarle color, se añaden al vidrio óxidos metálicos, que pueden ser de hierro, níquel, cobalto o manganeso, o metales como oro, plata y cobre. A fin de modificar la tensión superficial para facilitar el deslizamiento del líquido, suele aplicarse una capa de siliconas sobre la superficie.

Estos elementos son susceptibles de reaccionar con el producto envasado, especialmente si éste se encuentra en solución. Una solución ácida puede provocar la cesión de iones metálicos; una alcalina es capaz de atacar la red de sílice y producir pajuelas de vidrio, que pueden provocar lesiones graves cuando se encuentran en soluciones de inyectables. Para evitar esto se aconseja incluir circonio en la composición del vidrio. Es recomendable el uso de sistemas tampones en las soluciones a fin de prevenir cambios de pH por interacción con el envase, ya que una solución neutra puede volverse alcalina por la liberación de iones de sodio. (Sbarbati, 1975, Pp 100, 101)

#### **2.3.5.1.2. Recipientes de plástico**

Como consecuencia de la creación de más y mejores materiales (polietileno, poliestireno, cloruro de polivinilo, etc.), la tendencia actual se orienta hacia el uso de recipientes de plástico. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que

muchos plásticos contienen componentes que se han añadido al producto por polimerización, como agentes plastificantes o estabilizantes, lubricantes, moldeantes, antiestáticos, etc., y pueden pasar al contenido del recipiente. Además de estas sustancias, el plástico tiene componentes de bajo peso molecular que son consecuencia del proceso de polimerización incompleto.

Todos los recipientes de plástico deben ser sometidos a una serie de ensayos físicos que permitan evaluar la interacción de sus componentes con los del preparado farmacéutico. (Sbarbati, 1975, Pp.102)

### **2.3.5.1.3 Recipientes metálicos**

Los envases de aluminio, estaño, plomo, etc., deben ser muy controlados en lo que atañe a su interacción; por lo general, su superficie interior se cubre con una película de material inerte. La desventaja del aluminio es su sensibilidad al ataque por ácidos y álcalis, por sales metálicas que son reducidas, o por el yodo, que reacciona con el aluminio en presencia de agua.

### **2.3.5.2. Sistema de cierre del recipiente**

Tan importante como la calidad del material del recipiente es la del cierre o tapa y muchas veces se ha olvidado que con respecto a la estabilidad, además del recipiente, hay que considerar su cierre, el cual forma parte de aquél.

En este aspecto, la ampollita cerrada a la llama ofrece la máxima protección, pero se deben tener en cuenta los otros tipos de cierre. Es importante que no permita ninguna pérdida del producto, que impida en el mayor grado posible el intercambio con los agentes atmosféricos (humedad, oxígeno, anhídrido carbónico), y que no interaccione con ninguno de los componentes del producto. Puede ser de goma, plástico, corcho, metal, papel, etc., y frecuentemente tiene un recubrimiento laminar que está en contacto directo con el preparado.

La goma tiene el problema de la posible interacción química con el producto envasado, hecho que puede ser muy grave en el caso de inyectables.

La estabilidad del conservador depende también del tipo de cierre y se han encontrado pérdidas totales en soluciones que contenían clorobutanol o alcohol bencílico, envasadas en recipientes cerrados con tapones de goma. El recubrimiento con politetrafluoretileno (teflón) aumenta la estabilidad, y ciertos productos que en 24 meses presentaban una pérdida superior al 30% de alcohol bencílico, mantenían prácticamente constante la concentración de éste cuando el cierre se protegía con teflón.

Algunas veces, el envase estrictamente cerrado ofrece menos protección al producto; son los casos en que se produce desprendimiento de agua o de otros componentes volátiles que facilitan la degradación. Se procura entonces que el cierre no sea hermético a fin de favorecer la eliminación de los vapores deletéreos. (Sbarbati, 1975, Pp.103, 104)

### **2.3.5.3. Proceso de envasado**

Con respecto al proceso de envasado, interesa el control del contenido de humedad, de oxígeno, etc., ya que éstos son los agentes que condicionan la estabilidad.

En cuanto al contenido de humedad, éste suele ser fundamental, especialmente para ciertos antibióticos y, en estos casos, deberían realizarse controles de la estabilidad de cada lote<sup>102</sup> cuando no puede asegurarse una reproducibilidad bastante ajustada en el porcentaje de humedad del producto envasado. La liofilización es un proceso utilizado para la anhidración, y aunque se trata de un procedimiento suave, debe cuidarse de que no se produzcan alteraciones como racemización, cambios de forma cristalina, etc., durante su ejecución. (Sbarbati, 1975, Pp.104, 105)

---

<sup>102</sup> Cantidad de un fármaco o medicamento que se produce en un ciclo de fabricación y cuya característica esencial es su homogeneidad. (NOM-073-SSA1-1993, publicada en 1996, Pp.61)

## 2.4. Alteraciones químicas

### 2.4.1. Generalidades

Las reacciones químicas que perjudican la conservación, como la hidrólisis, oxidaciones, reducciones, esterificaciones, descarboxilaciones, polimerizaciones, etc., pueden presentarse en sistemas homogéneos (por ejemplo, soluciones) o en sistemas heterogéneos (sistemas multifase como por ejemplo, emulsiones, suspensiones y pomadas). En tanto que en las primeras son accesibles las investigaciones de cinética de reacción, en los sistemas multifase, a no ser que de trate de descomposiciones por mecanismos comprensibles a primera vista, el curso de las reacciones no es asequible o sólo condicionalmente. En estos casos, se recurre a procedimientos empíricos (observación de las alteraciones que se presenten durante el almacenamiento) para sacar conclusiones sobre la conservación.

No obstante, la degradación de medicamentos en los sistemas homogéneos constituye también con frecuencia un proceso complejo de diversos tipos de reacciones que cursan como etapas sucesivas o como reacciones simultáneas (reacciones en paralelo). (Voight, 1982, Pp.538)

La mayor parte de las alteraciones de los principios activos se pueden clasificar en dos grandes grupos: la *hidrólisis* y la *oxidación*. Otro grupo que tiene importancia es la *isomerización*, especialmente la *racemización*. La última comúnmente puede tratarse como cualquier reacción térmica de primer orden, mientras otros tipos de isomerización son más difíciles de tratar. La *descarboxilación* hay que tomarla en consideración debido mayormente a que esa reacción de descomposición es el tipo de descomposición de los ácidos p-amino salicílico y p-amino benzoico.

## 2.4.2. Hidrólisis

### 2.4.2.1. Introducción

La hidrólisis es uno de los procesos de descomposición más frecuentemente encontradas. De hecho, solvólisis<sup>103</sup> debería ser una terminología más apropiada, debido a que la descomposición también puede ocurrir en sistemas de solventes no acuosos, usualmente a diferentes velocidades. Algunos ejemplos de estos solventes son el alcohol y la glicerina.

La presencia de un solvente, como residuo de una granulación o como una inclusión<sup>104</sup>, puede remover moléculas de los cristales y contribuir a su degradación solvolítica. En este caso los aspectos limitantes pueden ser la transferencia de humedad sobre o dentro del cristal.

Estos solventes actúan como agentes nucleofílicos y atacan centros electropositivos en la molécula del fármaco. Las reacciones de solvólisis más comúnmente encontradas en la inestabilidad de los fármacos son aquellas que involucran compuestos carbonilo lábiles tales como ésteres, lactonas y lactamas. En la tabla 2 se muestran algunos ejemplos de fármacos que contienen estos grupos funcionales<sup>105</sup>. (Rodhes, 1979, Pp.229; Villafuerte, Pp.42; Rácz, 1989, Pp. 33)

### 2.4.2.2. Mecanismo de reacción

Las reacciones hidrolíticas de degradación cursan, más o menos, según los mismos mecanismos de reacción. La hidrólisis de ésteres se produce por ruptura de la unión covalente de un átomo de carbono con

<sup>103</sup> La solvolisis puede definirse en términos muy generales como la adición de una molécula del solvente o de constituyentes de moléculas a una molécula de sustrato que es el soluto, con la subsiguiente descomposición de esta molécula de sustrato. Teniendo en cuenta que en las formulaciones farmacéuticas el solvente más utilizado es el agua, puede comprenderse que la degradación solvolítica será fundamentalmente un proceso de hidrólisis (Helman, 1982, Pp.2454).

<sup>104</sup> Penetración en un sólido de elementos sólidos, líquidos o gaseosos extraños a él y que alteran su homogeneidad. (Barcelo, 1982, Pp.418)

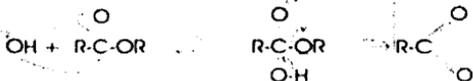
<sup>105</sup> Átomo o grupo de átomos que define la estructura de una familia particular de compuestos orgánicos y, al mismo tiempo, determina sus propiedades. (Morrison, 1990, Pp.166)

otro de oxígeno. Este proceso que se cumple espontánea e inexorablemente, aunque casi siempre en forma lenta, es acelerado por la presencia de catalizadores<sup>106</sup> (ver catálisis). Se distingue principalmente entre hidrólisis catalizada ácida y básica.

a) Hidrólisis de éster catalizada por ácido:



b) Hidrólisis de éster catalizada por base:



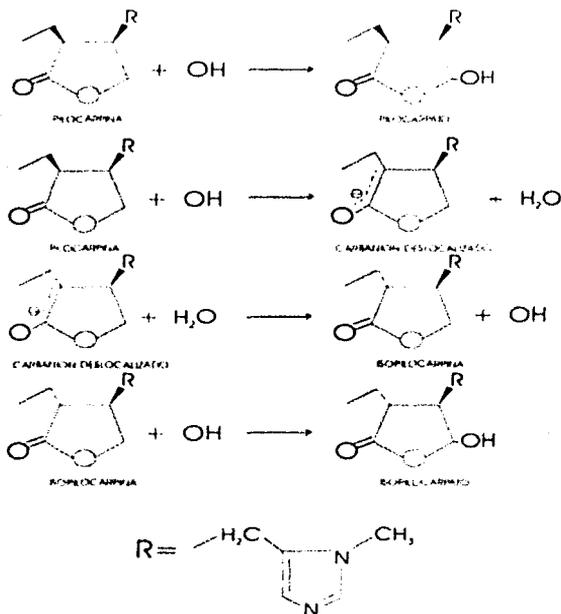
En tanto que la hidrólisis ácida constituye una reacción de equilibrio, las hidrólisis catalizadas por base cursan en un sentido solamente, debido a la formación de un anión ácido de carga estabilizada. (Voight, 1982, Pp.539; Helman, 1981, Pp.2378)

Un ejemplo de este tipo de reacciones es la degradación de la pilocarpina<sup>107</sup>. La

<sup>106</sup> Un catalizador es una sustancia que influye en la velocidad de una reacción sin ser cambiado químicamente por ella. Cuando un catalizador disminuye la velocidad de una reacción, se denomina catalizador negativo.

<sup>107</sup> La pilocarpina es el alcaloide principal de las hojas del *Pilocarpus jaborandi*. Es una lactona derivada del imidazol y posee cierta semejanza en su estructura con la muscarina. La pilocarpina estimula las estructuras innervadas por fibras colinérgicas posganglionares; posee la acción

pilocarpina puede hidrolizarse a ácido pilocárpico o epimerizarse a isopilocarpina. Ambos procesos llevan a la pérdida de la actividad farmacológica. En este caso, la reacción de hidrólisis es catalizada por  $H^+$  y  $OH^-$ . El esquema de la reacción se muestra a continuación. (Nunes, 1974, Pp.716)



Esquema 4. Reacción de degradación de la pilocarpina. (Nunes, 1974, Pp.719)

muscarínica de la acetilcolina, por lo que sus efectos son antagonizados por la atropina. La acción muscarínica de la pilocarpina se revela especialmente por una potente estimulación de las secreciones glandulares.

TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN

**CAPITULO 2: FACTORES QUE INFLUYEN EN LA ESTABILIDAD DE UN PRODUCTO FARMACÉUTICO**

GRUPO FUNCIONAL	REACCION GENERAL	PRODUCTOS	EJEMPLOS DE FÁRMACOS
ÉSTERES	<p>Ac. acetilsalicílico + H<sub>2</sub>O → Ac. salicílico + Ac. acético</p>	El ácido y el alcohol correspondientes.	Anestésicos locales (procaína, benzocaina, tetracaina), salicilatos (ác. Acetilsalicílico), alcaloides, nitroglicerina.
AMIDAS	<p>Cloranfenicol + H<sub>2</sub>O → Ácido aminopropanoico + 1-[4-nitrofenil]-2</p>	El ácido y la amina respectivos.	paracetamol, glutamina, proteínas, tiacina, cloranfenicol.
IMIDAS	$R-CO-NH-CO-R' + H_2O \rightarrow R-COOH + R'-CO-NH_2$ <p>Imida + H<sub>2</sub>O → Ac. Carboxílico + Amida</p>	El ácido y la amida de los cuales provienen.	Cicloheximida, glutetrimida, etoximida
HALOGENUROS DE ALQUILO	$R_1R_2R_3C-X + H_2O \rightarrow R_1R_2R_3OH + HX$ <p>Halogenuro de alquilo + H<sub>2</sub>O → Alcohol + HX</p>	El alcohol derivado de la sustitución del halogeno por radical oxidrido.	Gas de mostaza, clorotriseno, cloranfenicol.
COMPUESTOS DE AMONIO CUATERNARIO	$R_1R_2R_3R_4N^+X^- + H_2O \rightarrow R_1R_2R_3N + R_4OH + HX$ <p>Compuesto de Amonio cuaternario + H<sub>2</sub>O → Amina + Alcohol + HX</p>	Una amina y un alcohol.	Cloruro, bromuro y yoduro de succinilcolina.
SULFAMIDAS	$R-SO_2NHR' + H_2O \rightarrow R-SO_3H + R'NH_2$ <p>Sulfamida + H<sub>2</sub>O → Ac. Sulfónico + Amina</p>	El ácido sulfónico y la amina de los cuales provienen.	Disulfonamida
SULFONILUREAS	$R-SO_2NH-CO-NHR' + H_2O \rightarrow R-SO_2NH_2 + R'NH_2 + CO_2$ <p>Sulfonilurea + H<sub>2</sub>O → Sulfamida + Amina + CO<sub>2</sub></p>	La sulfamida y la amina correspondientes.	Clorpropamida.
COMPUESTOS HETEROCICLICOS	<p>Diazepam + H<sub>2</sub>O → N-metil-2-amino-5-clorobenzamida</p>	Esta en función de si es aromático o no, o si el ciclo es resultado de la condensación (deshidratación) de grupos funcionales.	Naloxona, tiamina, lactonas (plucarpina, espirolactona) y lactamas, (cefalosporinas, penicilinas).

Tabla 2. Grupos funcionales susceptibles a hidrólisis.  
(Sbarbati, 1975, Pp 23; Banker, 1979, Pp 230; Lachman, 1984, Pp.121)

Desde un punto de vista cinético, las reacciones hidrolíticas son de segundo orden, ya que las velocidades de reacción son proporcionales a la concentración de los dos compuestos reaccionantes. Sin embargo, en soluciones, el agua está presente en gran exceso y se mantiene a una concentración relativamente constante. Experimentalmente, las reacciones en éstos tipos de soluciones pueden ser tratadas usualmente como reacciones monomoleculares, también referidas como reacciones de primer orden. Usando esta simplificación, es posible calcular el grado de descomposición bajo condiciones experimentales. (Rácz, 1989, Pp.3)

### 2.4.2.3. Protección contra la hidrólisis

#### 2.4.2.3.1. Ajuste del pH

Una de las medidas más importantes de estabilización de los sistemas susceptibles de hidrólisis consiste en el ajuste de un valor óptimo de pH. Es decir, a un pH donde se encuentra experimentalmente el valor menor de la constante de velocidad para su descomposición.

El ajuste del pH se lleva a cabo siempre con soluciones amortiguadoras<sup>106</sup>. Para su elección, hay que tener en cuenta que las reacciones de hidrólisis pueden experimentar una catálisis ácido-básica general por las sustancias amortiguadoras. En estos casos, la expresión de velocidad contendrá términos cinéticos adicionales que describan las reacciones aplicables entre diferentes especies moleculares del fármaco y los componentes de la solución amortiguadora. La eficiencia de la catálisis ácido o base general por los componentes de la solución amortiguadora se describe por la relación de Brønsted:

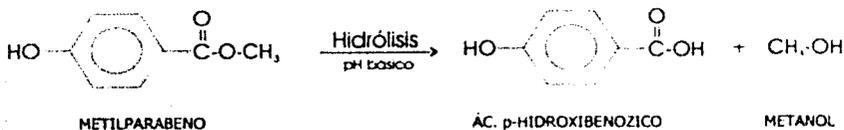
$$k_a = G_a K_a^x \quad \text{y} \quad k_b = G_b K_b^y$$

<sup>106</sup> Las soluciones amortiguadoras, también llamadas reguladoras, buffer o tampón, puede regular cantidades relativamente grandes de ácido o base, casi sin alterar el pH. Cualquier par, ácido o base débil, puede utilizarse para formar una solución amortiguadora, siempre y cuando cada uno de ellos pueda generar en solución acuosa su ácido o base conjugado. La solución amortiguadora típica contiene un ácido débil y una sal del mismo ácido, o bien, una base débil y una sal de la misma base. (Ocampo, 1992, Pp.78)

donde  $k_A$  y  $k_B$  son las constantes para la catálisis ácida o básica general respectivamente,  $K_A$  y  $K_B$  son las constantes de ionización ácido o básica,  $G_A$ ,  $G_B$ ,  $\alpha$  y  $\beta$ , son constantes características de la reacción, el solvente y la temperatura.

Para seleccionar el pH óptimo, usualmente será necesario tener disponible una curva experimental de pH contra la velocidad de reacción para encontrar gráficamente el pH para la máxima estabilidad. Sin embargo, esto no siempre es posible, por otras razones. La solubilidad del fármaco, que usualmente es pH dependiente, puede limitar el rango de pH a ser utilizado y entonces debe seleccionarse un pH comprometido, al cual la solubilidad y la estabilidad son aceptables. O el pH de máxima estabilidad<sup>109</sup> puede quedar fuera del límite fisiológico aceptable. (Voight, 1982, Pp. 541; Villafuerte, Pp. 5; Connors, 1979, Pp.74; Banker, 1979, Pp.258).

Por ejemplo, el metilparabeno a 25°C tiene una vida media de 6,675 días a pH 6.0, 892 días a pH 8.0 y 412 días a pH 9.0. Si mantiene el pH entre 3.0 y 6.0 no muestra descomposición cuando se calienta dos horas a 100°C ó 30 minutos a 120°C. La estabilidad de este éster se incrementa por la resonancia en el grupo hidroxilo de la posición *-para*. (Banker, 1979, Pp.230)



Esquema 5. Reacción de hidrólisis del metilparabeno.

<sup>109</sup> Al pH de máxima estabilidad se le denomina también punto isocatalítico, es decir, el pH correspondiente a la velocidad de degradación mínima. Este pH tiene una importancia práctica grande ya que si, por ejemplo, el pH

#### 2.4.2.3.2. Solubilidad del principio activo

Para retardar la hidrólisis se puede modificar la estructura química. En general, como sólo se hidroliza la fracción del fármaco que está en solución, se puede estabilizar un compuesto reduciendo su solubilidad<sup>110</sup>. Esto se puede hacer agregando diversos sustituyentes<sup>111</sup> a la cadena alquilo o acilo de los ésteres alifáticos o aromáticos o al anillo de un éster aromático.

De este modo, puede disminuirse la solubilidad de un principio activo mediante la formación de sales o derivados orgánicos poco solubles. Ejemplo de esto son: penicilina G benzotínica (sal), diterramicina de calcio (quelato), laurilsulfato de ilosona (sal y éster).

Estos compuestos poco solubles sirven también para disminuir el sabor amargo del principio activo, porque disminuye la concentración de la solución. (Remington, 1987, Pp.2007; Villafuerte, Pp.5)

#### 2.4.2.3.3. Reducción de la concentración de agua

Cuando la descomposición de un fármaco es resultado de una reacción de hidrólisis, un medio obvio y efectivo de estabilización es limitar el acceso del fármaco al agua. Esto es fácil de hacer empleando una forma de dosificación sólida, como por ejemplo con la aspirina<sup>112</sup>, la cual normalmente está disponible en tabletas y cápsulas, precisamente porque es muy inestable en formulaciones líquidas.

Cuando lo anterior no es posible, el hacer cambios en la composición del solvente de las formulaciones puede tener efectos significantes en la velocidad de reacción, aunque no pueden hacerse predicciones confiables. Para disminuir la velocidad de hidrólisis, por ejemplo, parece razonable reemplazar el agua con un solvente alcohólico. Puede ser un método

---

de máxima estabilidad concuerda con el pH fisiológico, se habrá conseguido la condición ideal para un medicamento parenteral.

<sup>110</sup> Máxima concentración del sólido (soluto) que puede estar disuelto en el medio disolvente, el cual llega a ser una solución saturada y el cual esté en equilibrio con el sólido a una temperatura y presión definidos.

<sup>111</sup> Átomo o radical que sustituye a otro en una molécula como resultado de una reacción. (Hawley, 1975, Pp.801)

<sup>112</sup> Ácido acetilsalicílico.

exitoso pero uno debe estar conciente de las posibles complicaciones (por ejemplo, alcoholólisis, en lugar de una reacción de descomposición hidrolítica).

Como ya se mencionó, se puede reducir la concentración de agua mediante otros solventes como el sorbitol, alcohol, glicerina, propilenglicol; pero también, la adición de sales tales como gluconatos y tartratos, los cuales se hidratan bastante, reducen la concentración efectiva de agua en la solución, puesto que la parte del agua que ha hidratado las sales, no está libre para que pueda tomar parte en una reacción de hidrólisis. (Connors, 1979, Pp.74; Villafuerte, Pp.5).

#### **2.4.2.3.4. Control de la temperatura de almacenamiento**

La estabilidad siempre puede incrementarse por disminución de la temperatura, pero la formulación no debe ser congelada, a menos de que una previa experimentación demuestre que el congelamiento no es perjudicial. Por otro lado, además de los posibles efectos físicos (por ejemplo, en las características de las emulsiones), algunas reacciones en realidad toman lugar más rápidamente en el estado sólido que en soluciones súper enfriadas, a la misma temperatura. (Connors, 1979, Pp.74)

#### **2.4.2.3.5. Efecto de los tensoactivos**

La adición de sustancias tensoactivas<sup>113</sup> ocasiona comúnmente una mejora en la estabilidad de las preparaciones farmacéuticas que sufren hidrólisis. Se puede imaginar que los fármacos van envueltos por las micelas<sup>114</sup> del tensoactivo y así estéricamente impidan o

---

<sup>113</sup> También denominados surfactantes o agentes tensoactivos, son sustancias capaces de disminuir la tensión superficial. (Voight, 1982, Pp.369)

<sup>114</sup> Las micelas son agregados moleculares formados por agentes tensoactivos, también denominados surfactantes, en solución. Los surfactantes en soluciones acuosas diluidas existen inicialmente como monómeros, pero a elevadas concentraciones las moléculas de surfactante pueden agregarse para formar micelas, las cuales son frecuentemente idealizadas como entidades esféricas o estructuras lamelares perfectas con los grupos

dificulten su degradación. Fármacos que se degradan por catálisis alcalina se ven mejor protegidos por tensoactivos aniónicos. Parece ser que las micelas cargadas negativamente construyen una barrera electrostática para los iones OH<sup>-</sup>, aunque la protección del fármaco pudiera también explicarse por la formación de un complejo entre el fármaco y la fase micelar.

Cuando la concentración de tensoactivo es mayor será más estable el fármaco, aunque también es conveniente saber que existe una concentración límite sobre la cual ya no se observa ninguna mejoría apreciable. (Villafuente, Pp.45)

### 2.4.3. Oxidación

#### 2.4.3.1. Introducción

El oxígeno es el más abundante de los elementos. Este causa muchos de los problemas farmacéuticos. Con tanto oxígeno alrededor no es asombroso que reacciones de oxidación, completas y potenciales, estén presentes. Irónicamente, todos los fármacos útiles existen en forma reducida, no en su forma oxidada.

Uno de los principales problemas encontrados con las reacciones de oxidación es que algunos reactivos, tales como el oxígeno o los iones metálicos sólo requieren estar presentes en cantidades trazas para provocar problemas significativos en la estabilidad.

Otro aspecto importante de la descomposición oxidativa es la tendencia de muchos fármacos a formar productos coloreados o producir olores desagradables. No obstante, si ocurre un muy bajo nivel de degradación oxidativa, ésta puede ser química y terapéuticamente insignificante, pero el medicamento puede ser rechazado y no utilizado. (Connors, 1979, Pp.81)

El problema de la oxidación se presenta mayormente con fármacos que son fenoles, aldehídos, olefinas y ésteres (ver Tabla 3). Químicamente, la oxidación involucra la pérdida de electrones de un átomo o molécula. Cada electrón perdido es aceptado por alguna otra

---

polares del surfactante orientados hacia el agua, mientras que la cadena hidrocarbonada forma el núcleo de la estructura. (Lieberman, 1988, Pp.315)

molécula o átomo causando la reducción de dicho átomo o molécula. En química inorgánica, la oxidación es acompañada por un incremento en la valencia positiva de un elemento<sup>115</sup>, por ejemplo, fierro (2+) se oxida a fierro (3+). En química orgánica, la oxidación es considerada frecuentemente como sinónimo de la pérdida de hidrógeno (deshidrogenación) de una molécula. La reacción con oxígeno molecular se llama autooxidación. Por ejemplo, compuestos con dobles enlaces generalmente captan oxígeno, como grasas no saturadas y vitamina A (la vitamina A tiene 5 dobles enlaces conjugados y por consiguiente es muy sensible a la oxidación). (Villafuerte, Pp.5; Loyd, 2000, Pp.3).

#### 2.4.3.2. Mecanismo de la oxidación

La oxidación, como lo indica la palabra, es una interacción entre el fármaco A y el oxígeno, y la reacción neta es:



Sin embargo, las reacciones de oxidación son usualmente la suma de una serie de reacciones (reacciones en cadena). Frecuentemente las oxidaciones son catalizadas por iones metálicos  $M^{2+}$ . (Cartensen, 1990, Pp. 83)

La forma más común de descomposición oxidativa que ocurre en fármacos es la autooxidación a través de un mecanismo de radicales libres<sup>116</sup>. La autooxidación se produce espontáneamente y en condiciones ordinarias aunque también pueden actuar factores externos como luz, calor, radiaciones y agentes catalíticos que la aceleran.

<sup>115</sup> Número de oxidación.

<sup>116</sup> Especies intermedias inestables con un electrón no compartido. Los radicales libres son producidos por ruptura homolítica de un enlace covalente. Son especies muy reactivas que fácilmente se combinan entre sí y

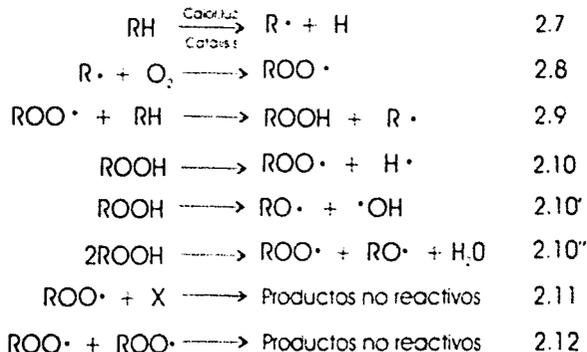
El mecanismo de la autoxidación se lleva a cabo mediante reacciones en cadena, mismas que comprenden los siguientes pasos:

El primer paso de la autoxidación se denomina *iniciación* y toma un periodo de tiempo llamado periodo de inducción. La duración de este periodo depende de la reacción y de las condiciones de la misma (ecuación 2.7).

El segundo paso es la propagación; ocurre la formación de hidroperóxidos y, como en el primer paso, puede ocurrir catálisis por metales pesados tales como hierro y cobre, provenientes de impurezas en las materias primas (ecuaciones 2.8, 2.9 y 2.10).

El paso final es la terminación. Las reacciones ocurren hasta que se rompe la cadena. La X en la ecuación 2.11 representa un inhibidor de radicales libres tal como sulfito, tiourea, una amina aromática o un fenol. La terminación también puede ocurrir por acoplamiento (dos radicales se combinan para formar un no radical). (Connors, 1979, Pp.84; Helman, 1981, Pp.:511; Mollica, 1978, Pp.447).

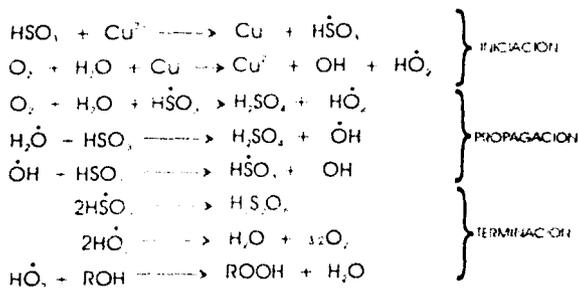
El proceso en cadena de autoxidación, por radicales libres, puede describirse por las reacciones siguientes:



con moléculas neutras.

Los metales pesados (cobre, hierro, cobalto y níquel) catalizan la oxidación por acortamiento del periodo de inducción y también afectan la velocidad de oxidación por favorecer la formación de radicales libres. (Mollica, 1978, Pp.447; Donbrow, Pp.1677).

Un ejemplo de este tipo de reacciones es la autooxidación del ion bisulfito catalizada por cobre e inhibida por alcoholes. (Banker, 1979, Pp.232).



Esquema 6. Autooxidación del ion bisulfito catalizada por cobre e inhibida por alcoholes.

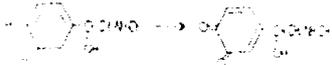
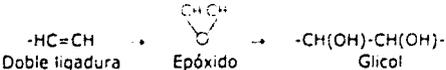
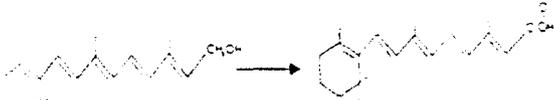
GRUPO FUNCIONAL	REACCION GENERAL	PRODUCTOS	EJEMPLOS DE FÁRMACOS
ALCOHOLES	 <p>Ác. ascórbico <math>\xrightarrow{O_2/Cu^{2+}}</math> Ác. dehidroascórbico</p>	El aldehído (alcoholes primarios) o la cetona (alcoholes secundarios)	Ácido ascórbico, hidrocortisona.
FENOLES (ESPECIALMENTE POLIFENOLES)	 <p>Adrenalina <math>\rightarrow</math> o-quinona sustituida</p>	o- y p- quinonas	Adrenalina o epinefrina
DOBLES Y TRIPLES LIGADURAS	 <p>Doble ligadura <math>\rightarrow</math> Epóxido <math>\rightarrow</math> Glicol</p>	Las dobles ligaduras se oxidan al epóxido y la hidrólisis posterior de éste produce el glicol.	Vitamina A, vitamina D, corticosteroides.
ALDEHIDOS	 <p>Vitamina A <math>\rightarrow</math></p>	El ácido carboxílico correspondiente.	Estreptosa (azúcar aldehídico de la estreptomcina), retinal(vitamina A aldehído), ácido fólico.

Tabla 3. Grupos funcionales sensibles a la oxidación (Sbarbati, 1975, Pp. 25; Rodhes, 1992, Pp.23)

Son numerosas las sustancias químicas (materias primas, mezclas y productos terminados) susceptibles de alterarse por acción del oxígeno contándose en primer lugar, a las grasas y aceites. En éstas el fenómeno se ha designado con el nombre de rancidez o enranciamiento y por los inconvenientes que origina, sigue justificando el estudio de procedimientos para evitarlo, mediante el empleo de inhibidores o antioxidantes y de rigurosas condiciones de almacenamiento. (Helman, 1981, Pp.1511)

Como consecuencia de las reacciones oxidativas se forman productos de degradación que, por lo general, carecen de actividad o la presentan muy reducida y que, además, pueden ser de naturaleza tóxica. Las sustancias de degradación producidas dan lugar a alteraciones de las características organolépticas, como sabor, olor y aspecto. Esto son, generalmente, monómeros de cadena corta que se crean por ruptura del hidroperóxido no volátil, primer producto de la oxidación (Voight, 1982, Pp 544; Helman, 1981, Pp.2376)

### 2.4.3.3. Protección contra oxidaciones

#### 2.4.3.3.1. Ajuste del pH

Para la estabilización de los medicamentos susceptibles a la oxidación, tiene también una gran importancia el ajuste del pH a un valor lo más bajo posible. Cuanto más alto sea el pH de la solución, tanto más alto será el potencial redox de oxidación, según la ecuación de Nerst, es decir, tanto más espontáneamente cursarán las reacciones de oxidación. (Voight, 1982, Pp.347)

$$E_m = E_n + \frac{0.059}{n} \log \frac{[Ox][H^+]}{[Red]} \quad (2.13)$$

donde:

$E_m$  = potencial redox de oxidación (Volts)

$E_n$  = potencial normal (Volts)

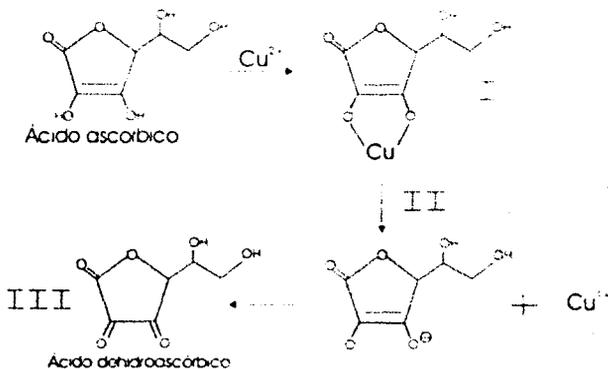
$n$  = número de iones trasladados

$m$  = número de protones

### 2.4.3.3.2. Exclusión de iones metálicos

Los iones de metales pesados, sobre todo los iones  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+/3+}$  y  $\text{Mn}^{2+}$ , poseen un marcado efecto catalítico prooxidativo, que ya se produce en presencia de trazas ( $<10^{-10}$  mol/L). Los iones de metales pesados hacen su aparición en los medicamentos por venir acompañando a los fármacos y/o excipientes, por estar presentes en los aparatos de trabajo o en los recipientes utilizados. Es difícil obtener los excipientes o principios activos libres de trazas metálicas, su concentración es, en general, de algunas ppm<sup>117</sup>. Para evitar esto, pueden utilizarse aparatos de vidrio o de acero inoxidable.

Por ejemplo, el ácido ascórbico es destruido totalmente por iones cobre a los 30 minutos. En este caso, se forma un quelato<sup>118</sup> (I) de estructura quinónica; luego se desdobra por la escasa afinidad del cobre monovalente por los donadores de oxígeno (II). Por último, el  $\text{Cu}^+$  y el compuesto quinónico son oxidados por el oxígeno (III). (Helman, 1981, Pp.2368)



Esquema 7. Oxidación catalítica del ácido ascórbico por iones  $\text{Cu}^{2+}$ .

<sup>117</sup> Partes por millón.

<sup>118</sup> Tipo de compuesto de coordinación en el cual un átomo central (generalmente un metal) se une por enlaces covalentes a uno o más átomos distintos de una o más moléculas distintas o iones (llamados ligandos) de modo que forman anillos heterocíclicos con el átomo central (metal) como parte de cada anillo. (Hawley, 1975, Pp.725)

Para la eliminación de trazas de iones metálicos no son adecuadas las reacciones de precipitación que se utilizan corrientemente en los análisis inorgánicos. Su inactivación se consigue acomplejando los metales en forma de "quelatos". Como secuestrantes de iones metálicos pesados, de importancia farmacéutica, que son capaces de abolir el carácter ionógeno de estas combinaciones, citaremos el ácido tartárico, ácido cítrico, 8-hidroxiquinolina, fosfatos y polifosfato, y el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA). Sobre todo, la sal disódica del EDTA, se ha mostrado especialmente como activo anticatálico.

El EDTA se usa como estabilizador en los casos en que metales pesados (cobre, manganeso, hierro) causan o aceleran catalíticamente la oxidación de los principios activos en solución.

Como cada preparación presenta múltiples posibilidades de reaccionar, la adición de una cantidad apropiada de EDTA no puede calcularse y se determina por ensayos a concentraciones crecientes. (Voight, 1982, Pp.549; Helman, 1981, Pp.2367)

#### **2.4.3.3.3. Exclusión del oxígeno**

Salvo escasas excepciones, el desarrollo de las reacciones de descomposición oxidativa está relacionado con la presencia de oxígeno. Una protección eficaz consiste, pues, en la exclusión o restricción del acceso del aire.

Dentro de los métodos utilizados, la ebullición del agua es poco efectiva, pues más de la mitad del oxígeno del aire se disuelve reversiblemente durante el proceso de enfriamiento. La creación de una atmósfera de gas inerte sobre el preparado medicamentoso, o en el interior de su masa, da resultados satisfactorios. Como gases protectores se utilizan sobre todo el dióxido de carbono y el nitrógeno.

El dióxido de carbono se considera más favorable que el nitrógeno, pues posee una solubilidad en agua sensiblemente mayor y, en consecuencia, puede desplazar rápidamente al aire que se encuentra en la solución. También puede considerarse como ventaja su mayor densidad en relación con el aire, por lo que puede desalojar fácilmente al aire de las ampollas. Desafortunadamente, el dióxido de carbono confiere reacción ácida a las

soluciones acuosas, pudiendo producirse, a consecuencia de ello, descomposiciones y precipitados. Finalmente, hay que recordar que las soluciones parenterales ácidas sólo deben utilizarse al pH fisiológico de la sangre (pH =7.4). Por este motivo, solamente se utiliza el dióxido de carbono, por lo general, en el caso de soluciones inyectables que deban aplicarse únicamente en pequeños volúmenes (pocos mililitros) .

Para disminuir en lo posible el efecto del aire atmosférico, las combinaciones autooxidables (grasas, aceites etéreos y geles-pomadas de carácter lipídico) se conservan en recipientes herméticamente cerrados y llenos hasta el borde. Por el mismo motivo, la superficie libre debe ser lo más pequeña posible. (Voight, 1982, Pp.550)

#### **2.4.3.3.4. Protección contra la luz**

Para excluir la luz están disponibles cuatro técnicas principales:

- envolver el envase con la etiqueta,
- emplear envases recubiertos (algunos pueden incorporar materiales que absorban la radiación ultravioleta),
- empacar los envases en cajas de cartón,
- el uso de contenedores resistentes a la luz. (Connors, 1979, Pp.89)

La desventaja de los envases de vidrio es su transparencia a la radiación visible y UV<sup>119</sup> cercana. Si bien puede reducirse usando vidrio ámbar, ello no ofrece una protección total y los fármacos fotosensibles deben ser envasados siempre en recipientes opacos. Esto se consigue con el estuche exterior de cartulina, en cuya etiqueta deberá constar la recomendación: "Protéjase de la luz", la que también deberá ser colocada sobre la etiqueta del recipiente para asegurar la conservación del producto hasta el momento de su uso.

<sup>119</sup> Remitirse a la lista de abreviaturas.

Los recipientes de plástico opalescente ofrecen mejor protección que el vidrio, y en algunos casos de fármacos fotosensibles, puede recomendarse su uso, especialmente si se trata de formulaciones sólidas. (Sbarbati, 1975, Pp.102)

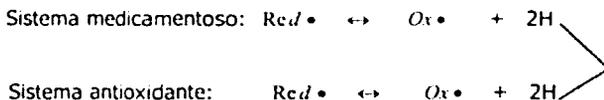
### 2.4.3.3.5. Antioxidantes

#### 2.4.3.3.5.1. Mecanismo de acción

La protección más poderosa (pero también la más problemática) de los sistemas sensibles a la oxidación, consiste en la adición de antioxidantes.

Los antioxidantes retardan la oxidación pero no la evitan, de ahí que sólo inhiban los procesos de oxidación. Estos antioxidantes reciben el nombre de inhibidores. Los inhibidores de la oxidación actúan al ceder electrones y átomos de hidrógeno, los cuales pueden ser tomados por radicales libres<sup>120</sup>, impidiendo o rompiendo la reacción en cadena. (Villafuerte, Pp.10).

Los antioxidantes añadidos para la estabilización deben tener un potencial redox sensiblemente inferior al del sistema medicamentoso que se pretende escoger. Por su bajo potencial redox es evidente que son preferentemente oxidados, de ahí que funcionen como donadores de hidrógeno, por lo que, de acuerdo con la ley de acción de masas, el equilibrio del sistema medicamentoso se desplaza hacia la izquierda. (Voight, 1982, Pp.550)



<sup>120</sup> Especies intermedias inestables con un electrón no compartido. Los radicales libres son producidos por ruptura homolítica de un enlace covalente. Son especies muy reactivas que fácilmente se combinan entre sí y con moléculas neutras.

La condición fundamental de los antioxidantes es actuar no sólo ante el oxígeno presente sino también ante los agentes sensibilizadores. Esta sensibilidad se explica porque la poseen los hidrógenos del antioxidante que son más fácilmente captados por los factores energéticos que por los hidrógenos de la sustancia autooxidable. La energía necesaria para formar radicales libres en la sustancia antioxidante es menor que la que se requiere para el mismo fin en la sustancia autooxidable. Es decir, se trata de una reacción similar que se manifiesta en la sustancia protectora en lugar de la protegida, por ser aquella más lábil.

Puede representarse de la siguiente manera:

a) Energía e + AH (antioxidante) → A• en lugar de:

b) Energía E + RH<sub>2</sub> (autooxidable) → RH•

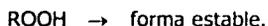
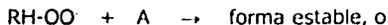
teniendo en cuenta que E es mayor que e.

Los radicales libres A• de la reacción a), absorben oxígeno para originar formas más estables que las que pueden originar las sustancias autooxidables (radicales peroxílicos):

A• + O → AO (forma estable), en lugar de:

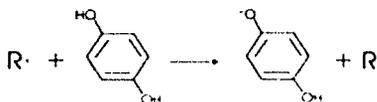
RH• + O<sub>2</sub> → RH-OO (forma inestable)

y finalmente, los radicales libres, provenientes de los antioxidantes, se combinan con los que provienen de la o de las sustancias autooxidables para dar las formas estables:



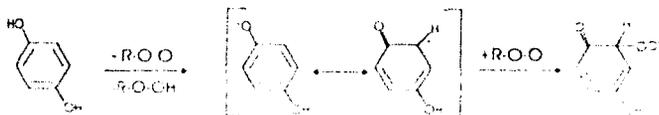
Es importante destacar que las formas peroxilicas que resultan de la fijación de oxígeno por los radicales libres del antioxidante, son mucho más estables que las que provienen de la sustancia autooxidable. (Helman, 1981, Pp. 1518)

Los antioxidantes son sustancias con grupos OH y NH como pirogalol y otras aminas. Los compuestos polihidroxifenólicos sólo funcionan como antioxidantes cuando tienen los grupos OH en posición *orto* y *para* y no los que están en posición *meta* debido a que estos no pueden adquirir la estructura quinoide (esquema 8). (Villafuerte, Pp.10)



Esquema 8. Estructura quinoide.

En el esquema 9 se representa el mecanismo de acción antioxidante de la hidroquinona.



Esquema 9. Mecanismo de reacción de la acción antioxidante de la hidroquinona.

El primer paso consiste en la formación de un radical semiquinona que reacciona con otro radical alquilperóxido dando un producto estable. El efecto de los antioxidantes es específico para las sustancias y condicionado por el medio. Por lo tanto, el antioxidante óptimo adecuado debe ser buscado experimentalmente para cada sistema medicamentoso en particular. En el empleo de antioxidantes hay que tener en cuenta que se consumen en el curso de la oxidación. (Voight, 1982. Pp.551)

#### 2.4.3.3.5.2. Características de un buen antioxidante (Helman, 1981, Pp. 2377)

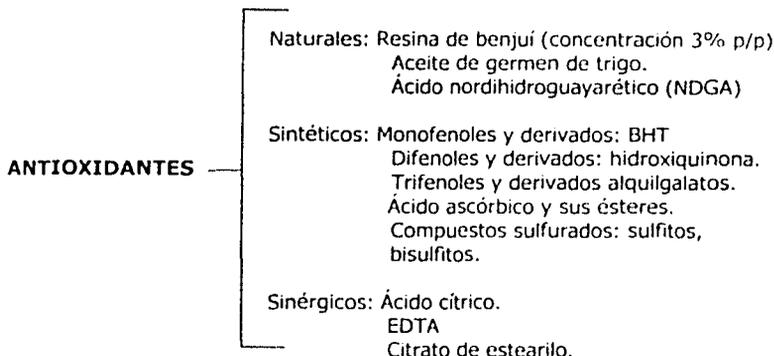
- ✓ El antioxidante no debe ejercer influencia nociva alguna sobre la salud, aún cuando el producto que lo contiene se use en forma prolongada.
- ✓ No debe influir en el color, aroma o gusto del medicamento o alimento.
- ✓ Debe ser efectivo a bajas concentraciones.
- ✓ Debe ser fácil de incorporar. Por ejemplo, para el caso del aceite de hígado de bacalao o preparados de vitamina A, suelen adicionarse 300 mg de galato de octilo (0.03%) por kilogramo de aceite preparado. El galato se disuelve en una pequeña cantidad de aceite que se calienta y luego se mezcla con el resto del aceite.

Según Voight, los antioxidantes deben ser física y químicamente inertes y carecer de acciones fisiológicas secundarias. Según el fin previsto para su utilización, deberían cumplir diversos requisitos en cuanto a sus propiedades organolépticas (aspecto, olor, sabor).

**2.4.3.3.5.3. Clasificación de los antioxidantes.** (Voight, 1982, Pp.553)



Según Jaminet, los antioxidantes pueden clasificarse de la siguiente manera (Helman, 1981, Pp.1518-1523):



#### 2.4.3.3.5.4. Condiciones para el uso de antioxidantes (Helman, 1981, Pp.1514)

- Ser inocuos por sí o a través de su acción.
- Deben figurar en la lista de excipientes autorizados.
- Deben emplearse en los productos específicamente mencionados.
- Deben responder a las condiciones de designación, composición, identificación y pureza.

#### 2.4.3.3.5.5. Pueden agregarse antioxidantes para (Helman, 1981, Pp.1514):

- Mantener o mejorar el valor nutritivo.
- Aumentar la estabilidad o asegurar la conservación.
- Incrementar la aceptabilidad.
- Facilitar la elaboración económica de productos con composición y calidad constantes.

**2.4.3.3.5.6. No pueden agregarse antioxidantes para** (Helman, 19891, Pp.1518):

- Enmascarar técnicas o procesos defectuosos.
- Reducir el valor del producto.
- Engañar al consumidor.

**2.4.3.3.6. Efecto de los tensoactivos**

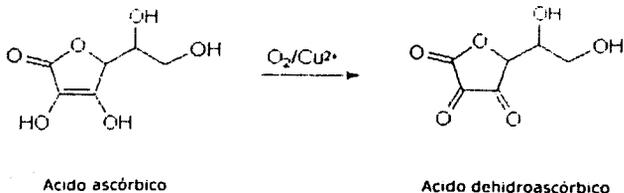
Blaug y Hajratwala(7) estudiaron la oxidación del ácido ascórbico catalizada por cobre en la presencia de polisorbato 20 y 80 y encontraron lo siguiente.

Cuando se usaban soluciones saturadas de ácido ascórbico conteniendo varias concentraciones de polisorbato 20, la velocidad de oxidación disminuía rápidamente con concentraciones de surfactante entre el 40 y 75%. La disminución en la velocidad de oxidación a elevadas concentraciones de surfactantes<sup>121</sup> se atribuyó a que la difusión del oxígeno hacia el sitio de la oxidación disminuía debido a la alta viscosidad de la solución.

En presencia de polisorbato 80, también se encontró una disminución en la velocidad de oxidación del ácido ascórbico en soluciones que contenían hasta el 20% de surfactante, mientras que la velocidad de oxidación permanecía constante a concentraciones de surfactante entre 10 y 30%. En este caso, la disminución en la velocidad de oxidación se atribuyó a un incremento en la concentración de micelas y en el número de agregación de las mismas. Finalmente, el aumento en la viscosidad producido por una alta concentración de polisorbato 80 no tuvo efecto significativo sobre la velocidad de oxidación del ácido ascórbico. A continuación se muestra en forma esquemática la reacción de oxidación del ácido ascórbico.

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

<sup>121</sup> También denominados agentes tensoactivos, son sustancias capaces de disminuir la tensión superficial.



Esquema 10. Reacción de oxidación del ácido ascórbico.

## 2.4.4. Fotólisis

### 2.4.4.1. Introducción

La reacción fotoquímica es una fuente de degradación muy importante, no sólo en el tiempo de almacenaje, sino también en el proceso de elaboración. Consideraremos la luz (natural y artificial) como única fuente de radiación ultravioleta y visible.

Si la molécula que absorbe la radiación reacciona, se dice que la reacción es fotoquímica. Cuando las moléculas absorbentes no participan de modo directo en la reacción sino que transfieren su energía a otras moléculas que reaccionan, se dice que la sustancia absorbente es fotosensibilizante. (Remington, 1987, Pp.2007)

Una de las condiciones 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 radiación.

La descomposición de los productos farmacéuticos resultante de la absorción de la energía radiante en forma de luz ha adquirido importancia debido a la estructura química compleja de los nuevos fármacos.

De acuerdo a la ecuación:

$$E = \frac{hc}{\lambda} \left[ = \right] \frac{Kcal}{mol} \quad (2.14)$$

donde h es la constante de Planck ( $h = 6.626 \times 10^{-34}$  Joule seg.) y c la velocidad de la luz en el vacío ( $c = 2.9979 \times 10^8$  m/s), la energía absorbida por mol es mayor a cortas longitudes de onda ( $\lambda$ ) de la luz. Por lo tanto, las radiaciones absorbidas en la zona del ultravioleta y del violeta son más activas para iniciar una reacción química que las de mayor longitud de onda. (Sbarbati, 1975, pág.36; Helman, 1981, Pp.2371)

#### 2.4.4.2. Mecanismo de reacción

En la fotólisis, la luz ( $h\nu$ ) es absorbida por la solución y activa a las especies en ésta. El término ( $h\nu$ ) representa un cuanto<sup>122</sup> de luz, donde h es la constante de Planck ( $h = 6.626 \times 10^{-27}$  erg seg.) y  $\nu$  (en unidades de  $\text{seg}^{-1}$ ) es la frecuencia de la luz. Las especies activadas (denotadas por [\*]) entonces regresan al estado inicial por (a) emisión de luz de una frecuencia diferente  $\nu'$  (referida como fluorescencia<sup>123</sup> o fosforescencia<sup>124</sup>) o (b) causando que las especies activadas se

<sup>122</sup> Unidad de radiación electromagnética.

<sup>123</sup> Tipo de luminiscencia en la que un átomo o molécula emite radiación visible pasando del estado electrónico alto a otro más bajo. El término se reduce al fenómeno en el que el intervalo de tiempo entre la absorción y emisión de la energía es extremadamente corto ( $10^{-8}$  a  $10^{-1}$  segundos). Esto distingue a la fluorescencia de la fosforescencia, en la que el intervalo de tiempo se puede extender a varias horas. Los materiales fluorescentes pueden ser líquidos o sólidos, orgánicos e inorgánicos. Los cristales fluorescentes tales como el sulfuro de zinc o el sulfuro de cadmio se utilizan en tubos de luz, pantallas de televisión, etc. Colorantes fluorescentes son utilizados para marcar moléculas en investigación bioquímica. (Hawley, 1975, Pp.409)

<sup>124</sup> Tipo de luminiscencia en la que la emisión de radiación debida a la excitación de un material cristalino o líquido tiene lugar después de la incidencia de la radiación. Se distingue de la fluorescencia por el intervalo de tiempo que separa la excitación de la emisión de la radiación, este intervalo puede oscilar entre una fracción de segundo y una hora o más. Este fenómeno es característico de algunos compuestos orgánicos, como en la luciérnaga, y también de un cierto número de sustancias sólidas inorgánicas, tanto naturales como sintéticas. (Hawley, 1975, Pp.414)

descompongan (referida como fotólisis). Las secuencias más simples en fotólisis son:



Algunas veces un segundo componente del sistema, B, preferencialmente absorberá luz, en tal caso la fotosensibilización debe ocurrir:



entonces B es llamado un agente "protector"; en el último caso B no disminuirá con el tiempo y protegerá a otros compuestos fotosensibles de la preparación durante la vida de anaquel del producto. (Cartesen, 1990, Pp.99)

Para reacciones de descomposición fotoquímica, la luz debe tener una frecuencia mínima. Cuando  $h\nu$  es muy pequeña, la reacción no tomará lugar, pero cuando  $h\nu$  es lo suficientemente grande para inducir la reacción (luz ultravioleta y visible), se supone que la molécula absorbe cuantos de energía luminosa lo que puede inducir la ruptura de enlaces.

Así, en el caso del gas cloro:



Los cuantos necesarios para la disociación pueden estar dados por el valor umbral de  $h\nu$ . Cuando la molécula de cloro absorbe un cuanto de energía, los electrones son transferidos a un nivel de energía más alto. Este proceso es

acompañado por un cambio en la distancia entre los núcleos de los átomos de cloro en la molécula de  $Cl_2$ , resultado de la vibración aumentada de la molécula. Cuando  $h\nu$  es más pequeña que el valor umbral de  $h\nu$ , la vibración será muy débil para la separación de los dos átomos de cloro, pero cuando se excede el valor umbral, los dos átomos de cloro se separarán y el exceso de energía aparecerá en forma de energía cinética. De acuerdo a la ley de Einstein de equivalencia fotoquímica, cada molécula reaccionante absorbe un cuanto de energía, de esto se puede concluir que el número de moléculas activadas es igual al número de cuantos absorbidos. (Rácz, 1989, Pp.110)

Una reacción fotoquímica puede estar acompañada de una reacción térmica en el mismo sentido que la primera u opuesta a ella o totalmente diferente.

Una reacción térmica, como primer paso, puede continuar después que la irradiación termina. La energía necesaria para una reacción fotoquímica es mayor que la necesaria para una reacción térmica.

Como en una reacción fotoquímica pueden intervenir muchas variables, la cinética puede ser muy compleja y pueden influir sobre la velocidad de la reacción la intensidad y longitud de onda de la luz y el tamaño, forma, composición y color del recipiente. (Helman, 1981, Pp. 2371; Remington, 1967, Pp.2007)

Después de que la molécula ha sido activada por absorción de energía, esta puede liberarla en varias formas. El método más simple de desactivación es por emisión de luz. La energía acumulada también puede ser liberada por colisión con otra molécula. Entonces estas dos moléculas pueden reaccionar de tal manera que el valor de la energía es suficientemente grande.

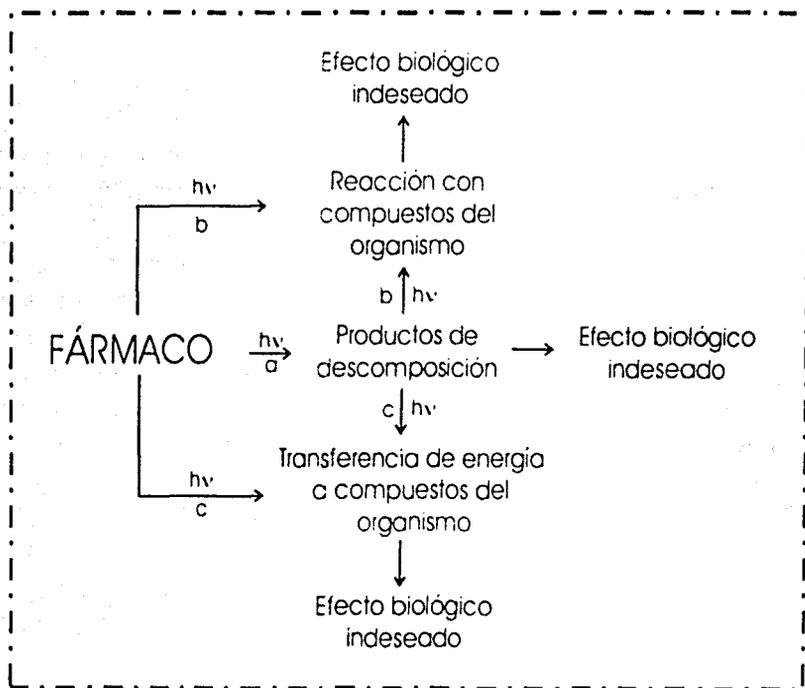
#### **2.4.4.3. Efecto de las moléculas de fármaco, después de la absorción de energía luminosa, sobre los sistemas biológicos**

Los productos de descomposición pueden tener un efecto fotosensibilizante. Este efecto ha sido demostrado para ciertos compuestos (clordiazepóxido,

nitrazepam, etc.). La fototoxicidad es debida a un efecto biológico indeseado que ocurre cuando el fármaco es administrado en presencia de luz.

Esta reacción es inducida por moléculas que entran en estado excitado por radiación. De acuerdo al diagrama (ver cuadro 1) las reacciones inducidas pueden ser como sigue: (a) la molécula se disocia o isomeriza dando los productos de descomposición, (b) reacción con otra molécula, (c) reacción en la cual la molécula donante transfiere la energía absorbida a otra molécula que entonces es excitada. La molécula aceptora excitada, junto con la molécula donadora, es capaz de reaccionar.

Los productos de descomposición de la fotólisis pueden causar efectos biológicos indeseados. Es posible que los productos de descomposición formados en bajas concentraciones pueden tener una actividad biológica mayor que el compuesto original. Consecuentemente, los productos de descomposición formados bajo la influencia de la radiación deben ser investigados completamente y definirse sus estructuras tan exactamente como sea posible. (Rácz, 1989, Pp.110)

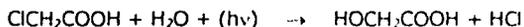


Cuadro 1. Procesos posibles (a, b y c) en sistemas biológicos, iniciados por moléculas de fármaco después de la absorción de energía luminosa. El término  $h\nu$  representa un cuanto de luz.

(Rácz, 1989, Pp.111)

#### 2.4.4.4. Uso del actinómetro

Cuando se lleva a cabo un experimento de fotólisis, uno debe saber el rendimiento por cuanto (por ejemplo, el número de moléculas descompuestas como una función del número de cuantos absorbidos). El rendimiento del cuanto es medido con un actinómetro (un sistema fotosensible con un rendimiento de cuanto conocido). Un actinómetro simple y confiable es el actinómetro de ácido cloroacético<sup>125</sup>, donde la reacción es:



Este actinómetro es fácil de usar. El producto se coloca en un contenedor (por ejemplo, una ampollita transparente) o en un aparato diseñado especialmente (una solución de ácido cloroacético será estudiada bajo las mismas condiciones), entonces la solución se irradia por un período de tiempo dado  $t$  (por ejemplo, 5 minutos). El ácido clorhídrico formado en la solución de ácido cloroacético es titulado, y se calcula el número de moles para convertirlo después a número de moléculas  $N$ . Si el medicamento es radiado subsecuentemente por  $t^*$  minutos, entonces el número de cuantos absorbidos (considerando que las absorbancias de la preparación y el actinómetro son las mismas) es:

$$(h\nu) = t^*N/t \quad (2.15)$$

Si el espectro UV<sup>126</sup> de la sustancia y la distribución espectral de la fuente de luz son conocidas, la absorbancia (fracción  $f$ ) de la solución del medicamento en relación a la solución de ácido cloroacético puede ser calculada, y el número de cuantos es:

<sup>125</sup> Este tiene un rendimiento de cuanto de 1.0 a concentraciones de 0.3-0.5 M.

<sup>126</sup> Remitirse a la lista de abreviaturas.

$$(h\nu) = ft \cdot N/t \quad (2.16)$$

En sistemas farmacéuticos, las fotólisis más reportadas han sido de primer orden. (Cartensen, 1990, Pp. 99, 100)

#### 2.4.4.5. Compuestos susceptibles a sufrir reacciones fotoquímicas

Los compuestos con grupos cromóforos<sup>127</sup>, tales como nitro, nitroso, cetonas, sulfonas, dobles o triples enlaces conjugados, etc., son sensibles a la radiación, tanto más cuanto mayor sea el número de esos cromóforos en la molécula y especialmente si están conjugados, o sea, si es posible la interacción entre los electrones móviles de cada grupo.

Las radiaciones catalizan: ruptura de enlaces, oxidaciones, isomerizaciones, polimerizaciones, reordenamientos y racemizaciones. Un ejemplo notable de la acción de la luz lo proporciona la cobamida, que se destruye completamente en muy corto tiempo de exposición. (Sbarbati, 1975, Pp.36, Villafuerte, Pp.42)

En la tabla 4 se muestran algunos ejemplos de fármacos susceptibles a reacciones fotoquímicas.

---

<sup>127</sup> Grupo químico que cuando está presente en un compuesto aromático (el cromógeno) da color al compuesto al causar un desplazamiento o aparición de bandas absorbentes en el espectro visible. Los colorantes se clasifican algunas veces, basándose en su cromóforo principal. Ejemplo: -NO colorantes nitrosos; -N=N- azocolorantes, etc. (Hawley, 975, Pp.249)

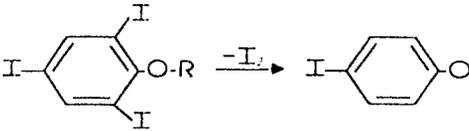
COMPUESTO	TIPO DE REACCIÓN	REACCIÓN	EJEMPLOS
Heterocíclicos (pequeños)	Apertura del anillo	 $\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ / \quad \backslash \\ \text{HC} \\ \backslash \quad / \\ \text{CH}_2 \end{array} \longrightarrow \cdot\text{CH}\cdot\text{CH}\cdot\text{CH}$	Prazepán. Escopolamina.
Polihalogenados (especialmente poliyodados)	Fotólisis		Ácido triyodofenoxibutírico
Heterocíclicos	Reordenamiento	 <p style="text-align: center;">Benzopirrazol <span style="margin-left: 150px;"></span> Benzoimidazol</p>	Benzo-pirrazol.

Tabla 4. Compuestos sensibles a reacciones fotoquímicas. (Sbarbati, 1975, Pp.38)

#### 2.4.4.6. Efectos adversos atribuibles a la degradación fotolítica

Los efectos adversos que pueden atribuirse a la degradación fotolítica de los sistemas sólidos deben ser consideradas con mucho cuidado. Esta degradación es esencialmente un fenómeno de superficie. A los colorantes incorporados en los comprimidos puede sólo afectarles la luz incidente, pero estos cambios de color inducidos, sólo se producen sobre una pequeña fracción de la superficie. En el caso de comprimidos de cobertura con colorante, el mismo puede destruirse por exposición a los rayos luminosos. Los envases de polietileno no protegen a estas

formas farmacéuticas del mismo modo que en vidrio ámbar. Si un nuevo compuesto es sensible a la luz al estado sólido, requiere, sin duda, una cubierta protectora si se trata de comprimidos o una capa opaca de gelatina si va en cápsulas. Se hace así, porque el cambio de color que se produce no es índice de una degradación significativa, sino que torna inaceptable su presentación. Esto último es importante debido a que, "al estudiar la estabilidad de un medicamento, en ocasiones se centra la atención en el contenido del principio activo y otros parámetros físicos y fisicoquímicos tales como dureza, desintegración y/o disolución. Sin embargo, el color es un atributo fácilmente evaluable por el consumidor, por lo cual variaciones en este aspecto pueden provocar el rechazo de un medicamento por el paciente, aún cuando sus otros parámetros permanezcan dentro de límites permisibles". (Helman, 1981, Pp.2372; Cabrera, 1993, Pp.19)

#### **2.4.4.7. Protección contra la fotodegradación**

Prácticamente todos los fármacos usados en la preparación de productos farmacéuticos tienen máximos de absorción en el ultravioleta (sea lejano o cercano), pero esta radiación es interferida por el recipiente que contiene el fármaco. El vidrio común es transparente a radiaciones por encima de 300 nm<sup>126</sup>; el 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 ser un protector bastante eficaz contra este tipo de deterioro. Por ejemplo, la radiación infrarroja tiene gran longitud de onda y energía pequeña, por eso no origina reacciones fotoquímicas.

Las sustancias cuyo máximo de absorción se encuentra más cercano al de la luz visible, serán más fotolábiles en un preparado farmacéutico. Generalmente son moléculas que contienen oxígeno, nitrógeno y/o azufre. (Sbarbati, 1975, Pp. 36; Villafuerte, Pp. 42)

Por ejemplo, la infusión de nitroprusiato de sodio ( $\text{Na}_2\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ) que se emplea para el tratamiento de la hipertensión aguda, si se expone a la luz artificial normal, tiene una vida media<sup>129</sup> de tan sólo 4 horas. Sin embargo, si la solución se protege de la luz, es estable por al menos 1 año. (Frank, 1976, Pp.44)

#### 2.4.5. Catálisis

La velocidad de una reacción química es frecuentemente acelerada por la presencia de sustancias que se llaman *catalizadores*. Un *catalizador* es una sustancia que influye en la velocidad de una reacción sin ser cambiado químicamente por ella. Cuando un catalizador disminuye la velocidad de una reacción, se denomina *catalizador negativo*. En realidad, un catalizador negativo a menudo puede cambiar permanentemente durante una reacción, por lo cual deben llamarse inhibidores en lugar de catalizadores. (Villafuerte, Pp.37; Martin, 1983, Pp.378)

Se considera que la catálisis opera de la siguiente manera. El catalizador se combina con el reactivo, conocido como sustrato y forma un intermediario conocido como complejo activado, el cual entonces se descompone para regenerar el catalizador y dar los productos. De este modo el catalizador disminuye la energía de activación<sup>130</sup> cambiando el mecanismo del proceso y la velocidad, por consiguiente, se ve aumentada. Esta secuencia se encuentra esquematizada en la Fig.3. (Martin, 1983, Pp.378; Pecsok, 1973, Pp.448)

<sup>128</sup> Remitirse a la lista de abreviaturas.

<sup>129</sup> Vida media es sinónimo de tiempo de vida media y es el tiempo en que la concentración del fármaco ha disminuido a la mitad. (Sbarbati, 1975, Pp.11)

<sup>130</sup> Energía necesaria para que se lleve a cabo una reacción química.

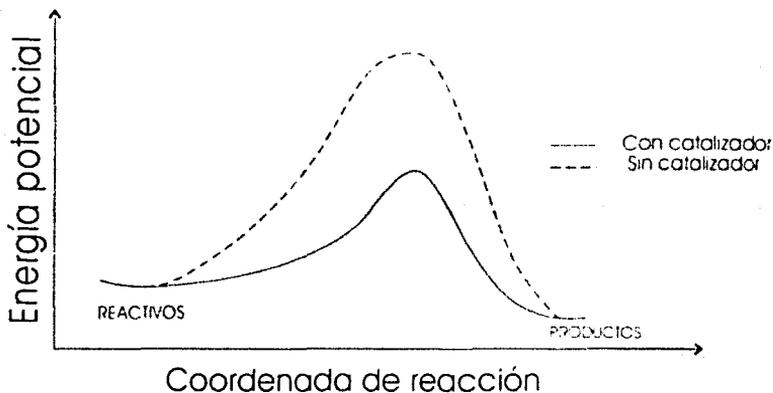


Fig.3 Efecto de la catálisis en la secuencia de la reacción (Pecsok, 1973, Pp.448),

Como un catalizador permanece inalterable al final de una reacción, no cambia  $\Delta G^\circ$  de la reacción;  $\Delta G^\circ$  de una reacción puede expresarse como:

$$\Delta G^\circ = -RT \ln k \quad (2.17)$$

Como no cambia  $\Delta G^\circ$  (el cambio de la energía libre de Gibbs), tampoco cambia la constante de equilibrio. Por consiguiente, aunque la velocidad a la cual se establece el equilibrio aumente, la posición de equilibrio, la cual está indicada por la constante de equilibrio, no cambia.

Ahora bien, como:

$$K = \frac{k_{\text{progresiva}}}{k_{\text{regresiva}}} \quad (2.18)$$

y K no cambia, esto quiere decir que el catalizador aumenta la velocidad de las reacciones regresivas y progresivas en el mismo grado. (Villafuerte, 1987, Pp.37)

#### 2.4.5.1. Catálisis homogénea

Es aquella donde el catalizador y los reactivos están en la misma fase, por ejemplo: catálisis ácido-base.

#### 2.4.5.2. Catálisis heterogénea

Es aquella donde el catalizador y los reactivos forman fases separadas en la mezcla. El catalizador puede ser un sólido finamente dividido tal como platino y níquel, o puede ser la pared del contenedor. La catálisis ocurre en la superficie del sólido y a veces se denomina *catálisis de contacto*. Las moléculas reaccionantes son adsorbidas en varios puntos o centros activos sobre la superficie del catalizador. La adsorción de las moléculas reaccionantes por el catalizador debilita los enlaces químicos de éstas y disminuye la energía de activación. Las moléculas activadas entonces reaccionan y los productos de dicha reacción difunden lejos de la superficie del catalizador.

Los catalizadores pueden ser "envenenados" con sustancias extrañas que son adsorbidas fuertemente en los centros activos de la superficie del catalizador donde estarían normalmente los reactivos durante la reacción. Se sabe que el monóxido de carbono envenena la acción catalítica del cobre en la hidrogenación

del etileno. Otras sustancias, conocidas como promotores, incrementan la actividad del catalizador. Por ejemplo, los iones cúpricos promueven la acción catalítica de los iones férricos en la descomposición del peróxido de hidrógeno. El mecanismo exacto de los promotores no está bien entendido, aunque se piensa que cambian las propiedades de la superficie e incrementan la adsorción de los reactivos. (Martin, 1983, Pp.378)

### 2.4.5.3. Catálisis ácido-base específica

Muchas reacciones en solución son catalizadas por iones hidrógeno u oxidrilo y muchos principios activos no son estables fuera de un margen estrecho de pH. La relación entre el pH y la estabilidad tiene que ser estudiada para cada sistema. La catálisis de una reacción química por iones hidrógeno y oxidrilo es conocida como catálisis ácido-base específica.

El esquema de abajo muestra la variación del  $\log k$  con el pH para una reacción del tipo más general, en la cual hay una región ácida en donde la catálisis se realiza principalmente por acción del  $H^+$  y una región alcalina en donde la catálisis se realiza principalmente por acción del  $OH^-$ , separadas por una región en la cual la cantidad de catálisis es despreciable comparada con la reacción espontánea (no catalizada).

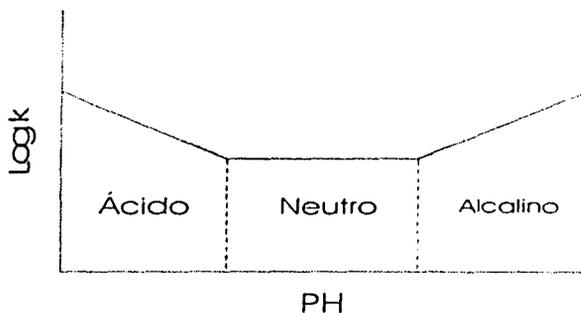


Fig.4. Esquema de la posible variación del logaritmo de la constante de velocidad con el pH para un fármaco que se descompone por ácidos y por bases.

Tomemos como ejemplo la hidrólisis de un éster a un pH definido en la región en donde la catálisis se realiza principalmente por iones hidrógeno:

$$\text{Velocidad} = k_{H^+} [H^+][\text{éster}] \quad (2.19)$$

$$k_{OB} = k_{H^+} [H^+] \quad (2.20)$$

en donde  $k_{H^+}$  es la constante de velocidad de la catálisis ácida, a un pH definido,  $k_{H^+} [H^+]$  también es constante y la constante total de la reacción es  $k_{OB}$

$$\log k_{OB} = \log [H^+] + \log k_{H^+} \quad (2.21)$$

y puesto que:

$$\log [H^+] = -pH \quad (2.22)$$

$$\log k_{OB} = \log k_{II} - pH \quad (2.23)$$

La ecuación (2.23) es la de una línea recta. Si elaboramos una gráfica del  $\log k$  en función de  $pH$ , la pendiente es igual a  $-1$ , como se ve en el esquema para la región ácida. De la misma manera, la pendiente de la línea de la región alcalina es  $+1$ , que indica la dependencia directa de la velocidad de reacción con la concentración de hidroxilos ( $OH^-$ ). En la región neutra de nuestro ejemplo la reacción de catálisis es despreciable y no observamos ninguna variación de la constante de velocidad con el  $pH$ . La velocidad en esta región intermedia es:

$$\text{Velocidad} = k_0 [\text{éster}] \quad (2.24)$$

en donde  $k_0$  es la constante de velocidad de la reacción espontánea, y la cual se determina directamente en la gráfica. (Villafuerte, Pp.40)

La velocidad de degradación, a temperatura constante, en soluciones acuosas depende de dos factores:

- ♦ del grado de ionización del principio activo en solución y,
- ♦ de la concentración de los iones  $H^+$  y  $OH^-$  que participan en la descomposición catalítica del principio activo. (Helman, 1981, Pp.2366)

#### 2.4.5.4. Catálisis ácido-base general

Se sabe actualmente que no sólo los iones  $H^+$  y  $OH^-$ , sino toda clase de ácidos y bases en el sentido de la teoría de Brønsted-Lowry, pueden actuar como catalizadores. Por ejemplo, la molécula de ácido acético como ácido y el ion acetato como base.

Los amortiguadores actúan a veces como catalizadores ácido-base generales y por ello hay que tomar en cuenta esto en un estudio de catálisis ácido-base, donde se use un amortiguador para mantener constante el pH de la solución. (Villafuerte, Pp.42)

#### 2.4.5.5. Utilidad de los perfiles de pH (Helman, 1981, Pp.2362)

Se han publicado muchos perfiles de pH:estabilidad que pueden ser usados para determinar el pH de máxima estabilidad de un fármaco (punto isocatalítico)<sup>131</sup>. Después de que se determina el rango de pH donde es estable el fármaco, pueden prepararse soluciones amortiguadoras<sup>132</sup> para mantener dicho pH durante la vida de anaquel esperada o durante el tiempo que dure la terapia en la cual sea utilizado. (Loyd, 2000, Pp.4)

Para la estabilización, el punto isocatalítico tiene una importancia práctica grande. Si este pH óptimo de estabilidad concuerda con el pH fisiológico, Se habrá conseguido la condición ideal para un medicamento parenteral. Desgraciadamente, el pH de máxima estabilidad pocas veces coincide con las exigencias fisiológicas. Sin embargo, es preciso, elegir un pH que pueda soportarlo el organismo y que asegure a la vez una adecuada estabilidad del producto.

El ácido acetilsalicílico tiene un intervalo isocatalítico muy amplio (entre pH 3 y pH 9) con una velocidad de hidrólisis mínima. La catálisis producida por los iones  $H^+$  es muy fuerte por debajo de  $pH = 3$ . La catálisis producida por los iones  $OH^-$  no comienza hasta un pH superior a 9 (ver Fig.5).

<sup>131</sup> Al pH de máxima estabilidad se le denomina también punto isocatalítico, es decir, el pH correspondiente a la velocidad de degradación mínima (Helman, 1981, Pp.2362).

<sup>132</sup> Las soluciones amortiguadoras, también llamadas reguladoras o tampón, pueden regular cantidades relativamente grandes de ácido o base, casi sin alterar el pH. Cualquiera par, ácido o base débil, puede utilizarse para formar una solución amortiguadora, siempre y cuando cada uno de ellos pueda generar en solución acuosa su ácido o base conjugado. La solución amortiguadora

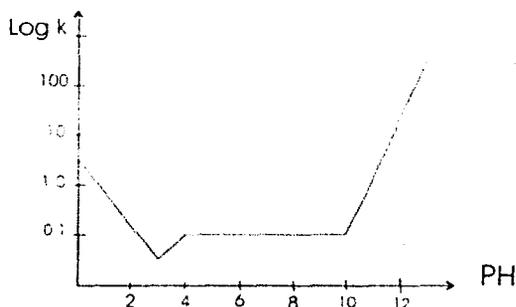
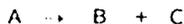


Fig.5. Influencia del pH sobre la velocidad de degradación del ácido acetilsalicílico.

La estabilidad de los anestésicos locales y de casi todos los ésteres y amidas, depende fundamentalmente del pH y a veces hay que transigir entre el pH óptimo para la estabilidad y el óptimo para la actividad farmacológica. Por ejemplo, varios anestésicos locales son más estables a un pH francamente ácido pero para que desplieguen su actividad máxima deben estar en solución neutra o ligeramente alcalina. (Helman, 1981, Pp.2362; Remington, 1987, Pp.2007)

#### 2.4.6. Pírolisis (Voight, 1982, Pp.557; Sbarbati, 1975, Pp.35)

Se entiende por tal la ruptura de una molécula por acción del calor, de manera que en los productos resultantes no aparece ningún grupo adicional.



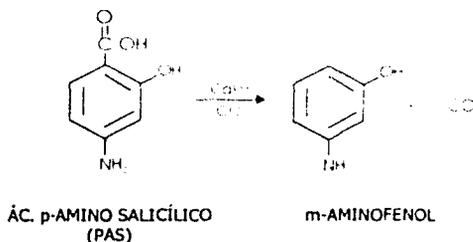
Las reacciones más comunes son la *descarboxilación* y la *deshidratación*.

típica contiene un ácido débil y una sal del mismo ácido, o bien, una base débil y una sal de la

### 2.4.6.1. Descarboxilación

La descarboxilación consiste en la pérdida de dióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ ) de una sustancia química, tales como ácidos carboxílicos. La descarboxilación ocurrirá más fácilmente si el grupo R ( $\text{RCOOH}$ ) es un electroatrayente tal como -fenil,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CCl}_3$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{C}=\text{O}$ . (Lachman, 1984, Pp.121)

La degradación pirolítica en estado sólido mediante descarboxilación no suele verse en farmacia porque esta reacción requiere calores de activación relativamente grandes (25 a 30 Kcal), pero el ácido p-amino salicílico (PAS) sólido experimenta degradación pirolítica a m-aminofenol y dióxido de carbono. La reacción, que sigue una cinética de primer orden, depende mucho del pH y es catalizada por los iones hidronio. El esquema de la reacción se muestra a continuación.



Esquema 11. Reacción de degradación del ácido p-aminosalicílico (PAS). (Lachman, 1984, Pp.122)

Las descarboxilaciones dependen del pH. La estabilización es posible por ajuste de la solución a un valor de pH correspondiente a la degradación mínima, por protección contra la luz y evitando todo efecto térmico (reemplazando la esterilización habitual por una esterilización por filtración). Las descarboxilaciones

misma base. (Ocampo, 1992, Pp.78)

son de gran importancia, sobre todo, como reacciones sucesivas a los fenómenos de degradación hidrolítica (por ejemplo, ácido acetilsalicílico, derivados del ácido p-amino benzoico, derivados del ácido barbitúrico).

#### 2.4.6.2. Deshidratación

Como ilustración de la *deshidratación* podemos mencionar la tetraciclina, que por pérdida de agua se transforma en la anhidrotetraciclina.

La transferencia de fases del principio activo en el estado sólido puede alterar dramáticamente las propiedades farmacéuticas de la formulación. La fase sólida del fármaco administrada puede influir en propiedades importantes tales como la biodisponibilidad<sup>133</sup>.

#### 2.4.7. Racemización

La racemización o la acción o proceso de pasar de un compuesto ópticamente activo a un compuesto racémico o mezcla ópticamente inactiva de las respectivas formas dextrógira (*d*) y levógira (*l*) es un factor primordial en estabilidad farmacéutica. Muchas veces la forma *l* posee mayor actividad farmacológica que la *d*. Por ejemplo, la *l*-adrenalina es 15 a 20 veces más activa que la *d*-adrenalina, en tanto que la actividad de la mezcla racémica es apenas mayor de la mitad en comparación con la forma *l*. Como en la nomenclatura actual se utiliza (+) para *d* y (-) para *l*, la *l*-adrenalina se designaría (-)-adrenalina.

---

<sup>133</sup> Valor numérico, por lo general expresado en porcentaje, el cual indica la proporción de fármaco que se absorbe y alcanza la circulación general y el tiempo que se requiere para hacerla, después de la administración dentro de un medicamento. La biodisponibilidad puede ser absoluta (cuando está referida a un medicamento de administración por vía intravenosa) o relativa (cuando está referida a cualquier otra forma farmacéutica).

En general, la racemización sigue una cinética de primer orden y depende de la temperatura, del disolvente, del catalizador y de la presencia o no de luz. La racemización dependería del enlace del grupo funcional con el átomo de carbono asimétrico y los grupos aromáticos tienden a acelerar el proceso. (Remington, 1987, Pp.2007)

A continuación se muestra la reacción de isomerización (racemización) de la adrenalina. (<http://www.cop.ufl.edu/safezone/prokar/pha5110/pha5110.htm>)



Esquema 12. Isomerización de la adrenalina.

## 2.5. Alteraciones físicas (Voight, 1982, Pp.536)

### 2.5.1. Alteración de la estructura cristalina

Como ya se mencionó anteriormente, diversas sustancias medicamentosas muestran polimorfismo<sup>134</sup>. Durante su almacenamiento, y como consecuencia de variaciones ambientales, pueden producirse transformaciones polimórficas no perceptibles organolépticamente, pero que implican casi siempre alteraciones de los procesos de liberación y resorción. Como ejemplo de sustancias en las cuales es posible que se produzcan alteraciones de la estructura cristalina, tenemos: derivados del ácido barbitúrico, esteroides (cortisona y prednisolona) y antibióticos (cloranfenicol, rifampicina).

### 2.5.2. Alteración de la homogeneidad de la distribución

Por efecto de la gravedad puede producirse desmezclado en los sistemas líquidos multifásicos que, al principio, sólo pueden comprobarse microscópicamente por un cierto grado de irregularidad de la dispersión, pero pasado el tiempo llegan a hacerse visibles macroscópicamente como *sedimentación*<sup>135</sup> o *separación de fases*. Son ejemplos conocidos la ruptura de emulsiones y la aparición de sedimento en las suspensiones. Debido a estas alteraciones se pierde la posibilidad de hacer dosificaciones exactas de las sustancias activas.

### 2.5.3. Alteración de la consistencia o del estado de agregación

Los medicamentos de consistencia plástica, como pomadas y pastas, sufren durante el almacenaje un endurecimiento que, en casos extremos, da lugar a su solidificación y, en consecuencia, a la pérdida o disminución de su posibilidad de aplicación. Pero también, los sistemas medicamentosos sólidos, como tabletas, grageas y supositorios, experimentan un progresivo endurecimiento que dificulta su ulterior degradación o solución, produciéndose así una alteración de actividad no controlable.

### 2.5.4. Alteración de comportamiento en cuanto a solubilidad

En los sistemas de dispersión molecular (por ejemplo, soluciones medicamentosas) pueden producirse alteraciones de la concentración debidas a pérdidas del disolvente (recipientes insuficientemente cerrados o permeables a los

---

<sup>134</sup> El polimorfismo define un cuerpo sólido que tiene al menos dos arreglos moleculares diferentes, lo que da lugar a dos estructuras cristalinas distintas.

<sup>135</sup> Decantación por gravedad de las partículas sólidas de una suspensión.

gases) o, por variaciones de temperatura, puede sobrepasarse el límite de solubilidad y dar lugar con ello a la separación de las sustancias disueltas (cristalización, precipitación). Este peligro se presenta especialmente en el caso de soluciones cercanas al grado de saturación.

### **2.5.5. Alteración de las proporciones de hidratación**

Por toma o cesión del líquido, pueden resultar influidas decisivamente las proporciones de hidratación de las sustancias y, con ello, sus propiedades. El ejemplo más destacado es el de la fluidificación de los extractos secos, que se hacen untuosos debido a la marcada higroscopicidad de este tipo de preparados. Pero también muchos otros medicamentos y coadyuvantes son más o menos higroscópicos<sup>136</sup> y muestran diverso contenido en agua, en función de la humedad ambiental existente.

### **2.5.6. Medidas de estabilización**

Para la estabilización de sistemas físicamente inestables, se utilizan métodos físicos y estabilizadores, también físicos. Así, por ejemplo, se puede evitar o retrasar la sedimentación de suspensiones mediante una disgregación extremadamente fina de las sustancias, igualando la densidad de ambas fases o por adición de sustancias que aumenten la viscosidad; la ruptura de emulsiones puede disminuirse por homogenización y adición de agentes emulsificantes adecuados en concentraciones óptimas, etc.

---

<sup>136</sup> Sustancias cristalinas y amorfas que toman agua del aire y se humedecen, por ejemplo el cloruro de sodio.

Las medidas de estabilización se eligen de acuerdo al tipo de medicamento, de la forma galénica y del destino de su utilización.

## **2.6. Alteraciones microbiológicas** (Voight, 1982, Pp.558, 559)

### **2.6.1. Generalidades**

Los medicamentos se contaminan por la presencia constante de microorganismos (bacterias, hongos inferiores y virus) en el ambiente, en los propios fármacos y excipientes y en los aparatos de trabajo utilizados. En el caso de medicamentos multidosis esterilizados (colirios<sup>13/</sup>, gotas nasales y gotas para los oídos) también hay la posibilidad de una recontaminación durante el periodo de empleo de tales productos.

Según sea la composición y estado físico o coloide-físico, las formas de presentación medicamentosa simples están distintamente predestinadas a sufrir contaminación microbiana. Así, las formas medicamentosas líquidas y semisólidas, sobre todo los sistemas que contienen agua, son especialmente propicias a una contaminación por microorganismos favorecida por la inevitable presencia de coadyuvantes necesarios para la formulación y que, frecuentemente, constituyen un buen medio de cultivo. Como ejemplo pueden citarse: jarabes, emulsiones, cremas, geles, gotas orales, nasales y oftálmicas, y medicamentos de aplicación parenteral. Los microorganismos dan lugar a diversas alteraciones indeseables en las formas medicamentosas.

Junto con la aparición de mohos, turbidez, malos olores y fermentaciones, se presenta el peligro de una infección directa por

---

<sup>13/</sup> Aquella solución que en medio acuoso contiene uno o más principios activos y cuya finalidad es la aplicación tópica en los ojos en forma de gotas. Algunos ejemplos de colirios son: baños oculares, soluciones oleosas y formas sólidas. (Helman, 1982, Pp.1956)

microorganismos patógenos y la producción de sustancias metabólicas tóxicas (pirógenos). Además, las bacterias y hongos son capaces de producir alteraciones químicas en las sustancias medicamentosas y coadyuvantes, o, por lo menos, inducir las o fomentarlas (por ejemplo, enranciamientos), lo cual puede conducir igualmente a una disminución o pérdida de la estabilidad.

### 2.6.2. Conservadores

La medida antimicrobiana más eficaz que puede tomarse consiste en la esterilización<sup>138</sup> y conservación del medicamento en recipientes de dosis unitaria, herméticamente cerrados o impermeables a los microorganismos, a prueba de recontaminación. En el caso de medicamentos multidosis esterilizados (gotas y pomadas oftálmicas) se requiere la presencia de agentes conservadores<sup>139</sup>, para el mantenimiento del estado microbiano dentro de los límites aceptables, durante la conservación y empleo de tales medicamentos. Y lo mismo puede decirse para el caso de preparaciones de dudosa o escasa pureza microbiológica (que ofrecen a los microorganismos condiciones adecuadas para su crecimiento) como ocurre con las pomadas que contienen agua, las lociones, las emulsiones, etc.

#### 2.6.2.1. Mecanismo de acción de los conservadores

La capacidad de las sustancias químicas para combatir a los microorganismos se basa en su toxicidad primaria, es decir, en su actividad citotóxica general, que se desarrolla en la pared celular, o también, en el interior

---

<sup>138</sup> Proceso por el cual se libera a cualquier objeto, superficie o medio de todos los microorganismos que se encuentren contaminándolo, ya sea en estado vegetativo o esporulado, por remoción o muerte de éstos.

<sup>139</sup> Sustancia que previene o inhibe el crecimiento microbiano. (Gennaro, 1985, Pp.1278)

de la célula. Según sea la concentración existente del conservador, pueden distinguirse diversas etapas.

1. A concentraciones muy pequeñas, tiene lugar una acumulación de la sustancia en la membrana celular, lo cual aumenta la permeabilidad de la barrera citoplasmática sin que se presente un efecto perjudicial aún para la célula. Incluso, con frecuencia, puede quedar aumentada la vitalidad de los microorganismos, al resultar mejorada la permeabilidad de la membrana.
2. A concentraciones microbiostáticas, es decir, a concentraciones que bloquean el desarrollo, las alteraciones de la membrana celular son de naturaleza tóxica. Obviamente, el incremento de la permeación da lugar a una acumulación mucho mayor de la sustancia antimicrobiana en la membrana celular y, eventualmente, también en el interior de la célula.
3. A concentraciones microbicidas, es decir, a concentraciones que originan la muerte celular, la permeabilidad de las membranas celulares ha aumentado de tal manera que el agente conservador, pasando al interior de la célula produce una desorganización del sistema coloide-físico (desemulsificación, coagulación, precipitación) que, en casos extremos, provoca autólisis (con la consiguiente liberación y salida de los componentes intracelulares).

A estos mecanismos de acción, válidos para todos los conservadores, hay que añadir además determinadas reacciones específicas como, por ejemplo, en el caso de los conservadores que contienen mercurio, el bloqueo de sistemas de fermentos de importancia vital.

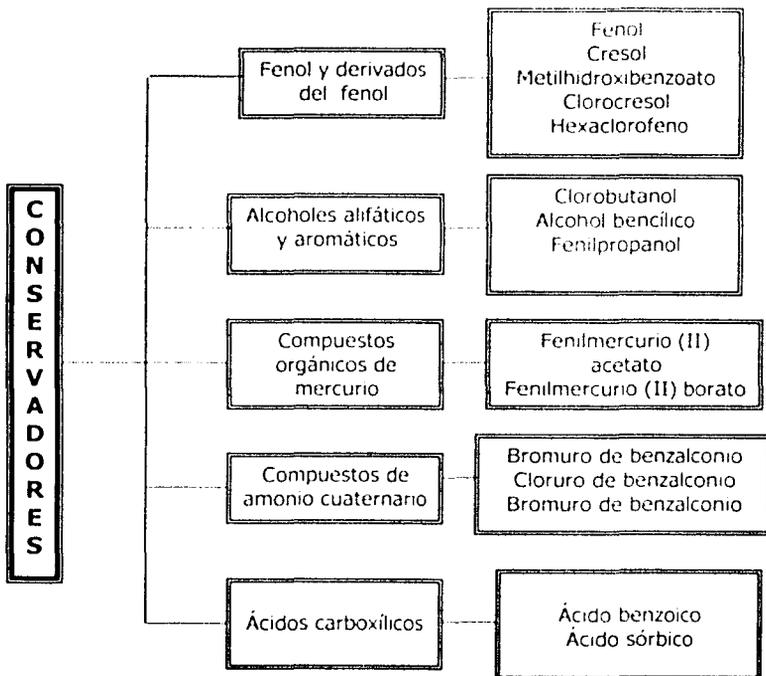
### 2.6.2.2. Requisitos que debe cumplir un conservador (Voight, 1982, Pp.560)

Para las sustancias químicas utilizadas para la estabilización microbiana de medicamentos, se han establecido los siguientes requisitos:

- ✓ Tolerancia fisiológica. A las concentraciones utilizadas, no deben presentar signo tóxicos, alérgicos o de sensibilización.
- ✓ Compatibilidad con los principios activos y coadyuvantes. Dentro de este requisito se considera también la exigencia de que no se produzca inactivación o sólo insignificadamente, por los materiales de envasado, inclusive micelas tensoactiva-dependientes.
- ✓ Estabilidad química. Es deseable una cierta estabilidad frente al calor.
- ✓ Olor y sabor. Los conservadores utilizados en preparaciones destinadas a uso oral deben ser insípidos e inodoros.
- ✓ Espectro activo. Los conservadores deben ser activos como bacteriostáticos o bactericidas y como fungistáticos o fungicidas. La actividad debe presentarse en breve y depender poco del pH.

2.6.2.3. Clasificación (Voight, 1982, Pp.560)

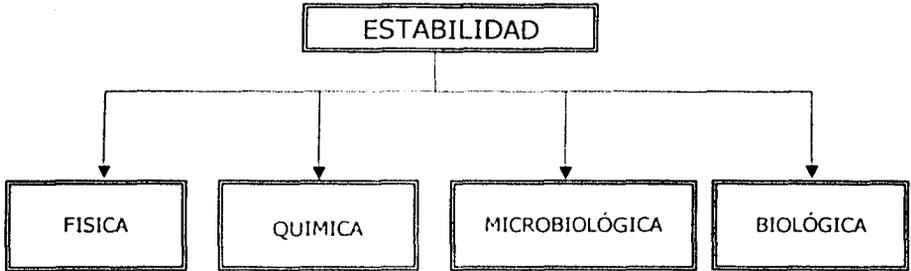
Según su estructura química, los conservadores utilizados en farmacia se clasifican en 5 grupos:



# **CAPÍTULO 3 :**

## **TIPOS DE ESTABILIDAD**

Tomando en cuenta los factores que afectan la estabilidad de un producto, ésta puede clasificarse de la manera siguiente:



### 3.1. Estabilidad física

En este caso se estudia si ha ocurrido algún cambio en las propiedades físicas tales como color, uniformidad, resuspendibilidad, transparencia, solubilidad, etc.

Estas modificaciones, que aparentemente son inofensivos cambios físicos, pueden tener importancia fundamental en la efectividad terapéutica del medicamento.

En este tipo de estudio se consideran algunas de las propiedades físicas mensurables que cambian en función, del tiempo, de la temperatura o de algún otro factor de modificación. Interesa fundamentalmente determinar los parámetros factibles de ser tratados cinéticamente, a fin de poder predecir su estabilidad una vez que se observe la forma en que son modificados por valores extremos del factor o los factores de alteración. (Valdés, Pp.3; Sbarbati, 1975, Pp.113)

El conocimiento de la estabilidad física de una fórmula es muy importante por tres razones primordiales. Primero, un producto farmacéutico tiene que tener un aspecto agradable, elegante y profesional todo el tiempo que permanezca en

los estantes. Toda alteración del aspecto físico, como pérdida del color o turbiedad, puede hacer que el paciente o el consumidor pierda su confianza en el producto. Segundo, como algunos productos se expenden en recipientes de dosis múltiples, hay que asegurar la uniformidad del contenido de componente activo<sup>140</sup> en función del tiempo. La solución turbia o una emulsión con separación de fases puede acarrear un patrón posológico disparatejo<sup>141</sup>. Tercero, el producto farmacéutico debe cumplir con la vida de almacenamiento para que el paciente pueda recibirlo. Toda alteración del sistema físico puede hacer que el medicamento pierda su disponibilidad para el paciente. (Isidro S., 1998, Pp.9)

### 3.2. Estabilidad química

Las alteraciones químicas, atañen tanto a los fármacos como a los excipientes, a pesar de que los estudios de estabilidad se dirijan exclusivamente al contenido en principios activos, las alteraciones químicas son provocadas por hidrólisis, oxidación, reducción, descarboxilación, des- y esterificación, polimerización, despolimerización, etc. Es la más generalmente estudiada, y se basa en la determinación a través del tiempo del mantenimiento de la integridad química del medicamento, así como su potencia establecida en la etiqueta durante el tiempo de vencimiento señalado, empleado para ello métodos de análisis químico-físicos específicos. Puede contemplar el aislamiento, purificación y determinación de productos de descomposición. (Villafuerte, Pp.1; Valdes, Pp.3)

---

<sup>140</sup> Sinónimo de fármaco o principio activo.

<sup>141</sup> Se refiere a que las dosis no serían homogéneas en cuanto a contenido de principio activo.

### 3.3. Estabilidad microbiológica

Debido a la presencia constante de microorganismos (bacterias, hongos y virus) los preparados farmacéuticos pueden ser siempre contaminados a través del aire, por los fármacos y excipientes, así como de los equipos que en su preparación se utilicen.

Dependiendo de la composición y del estado físico de los preparados farmacéuticos, la contaminación microbiana será más o menos probable. Así encontramos que las formas farmacéuticas líquidas y semisólidas son más propensas al ataque microbiano, sobre todo por su contenido en agua, así como por la presencia de excipientes que a menudo son buenos medio de cultivo. Como ejemplos se encuentran los jarabes, emulsiones, cremas, geles, gotas orales, nasales y oculares, así como las formas farmacéuticas de aplicación parenteral<sup>142</sup>.

Los microorganismos provocan varias alteraciones no deseadas en las formas farmacéuticas, entre las cuales se encuentran: la turbidez de las soluciones, los malos olores, la posibilidad de una infección directa por microorganismos patógenos, una elevada toxicidad generada por los desechos metabólicos de los microorganismos, la pérdida de actividad farmacológica por la degradación microbiana de los fármacos, la inestabilidad de las formas farmacéuticas por la degradación microbiana de los excipientes, etc.

En resumen, podemos decir que la estabilidad microbiológica, estudia si la esterilidad o resistencia al crecimiento microbiano establecida en la formulación es efectiva durante el período de vigencia señalado. Puede incluir la determinación de la potencia de los antibióticos a fin de comprobar su caducidad. Villafuerte, Pp.45, 46; Valdés, Pp.4)

<sup>142</sup> La vía parenteral se refiere a la administración de un medicamento, por medio de inyección, a través de la piel o membranas mucosas. Se realiza fuera del tracto gastrointestinal y se efectúa al forzar a un medicamento a pasar a través del hueco de una aguja fina, introducida en alguno o varios sitios del cuerpo y a distintas profundidades. Las tres rutas más importantes de administración parenteral son: subcutánea, intramuscular e intravenosa. (Lachman, 1984, Pp.10; Narvaez, 2000, Pp.2)

### 3.4. Estabilidad biológica

Está relacionada principalmente con aquellos productos de fuerte actividad biológica tales como enzimas, hormonas, etc.

Puede también relacionarse con la estabilidad química en el estudio de la toxicidad de determinados productos de descomposición a fin de establecer límites adecuados para los mismos. (Valdés, Pp.4)

### 3.5. Criterios básicos para niveles aceptables de estabilidad

En suma, la USP<sup>143</sup> XXIV define los criterios básicos para niveles aceptables de estabilidad pertenecientes a parámetros químicos, físicos, microbiológicos, terapéuticos y toxicológicos, mismos que se detallan a continuación (USP XXIV, 1999, Pp. 2128):

TIPO DE ESTABILIDAD	CONDICIONES MANTENIDAS DURANTE LA VIDA DE ANAQUEL DEL MEDICAMENTO.
Química	Cada ingrediente activo mantiene su integridad química y potencia descrita dentro de límites especificados.
Física	Las propiedades físicas originales, incluyendo apariencia, aceptabilidad, uniformidad, disolución y resuspendibilidad se mantienen.
Microbiológica	Se mantiene la esterilidad o resistencia al crecimiento microbiano de acuerdo a los requerimientos especificados. Los conservadores presentes mantienen su efectividad dentro de límites especificados.
Terapéutica	Los efectos terapéuticos se mantienen sin cambio.
Toxicológica	No ocurre incremento significativo en la toxicidad.

Cuadro 2. Criterios básicos para niveles aceptables de estabilidad.

<sup>143</sup> Ver lista de abreviaturas.

# **CAPÍTULO 4:**

## **CINÉTICA QUÍMICA EN LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD**

#### 4.1. Importancia de la cinética química y justificación para su uso en los estudios de estabilidad

Es innegable que el desarrollo de la estabilidad de los medicamentos como una especialidad independiente dentro del campo de las Ciencias Farmacéuticas ha aportado un sólido basamento científico a la tecnología y al control de calidad de los mismos, pudiendo situarse como una línea fronteriza entre estas dos últimas especialidades.

Su importancia ha aumentado al punto de que actualmente se considera como requisito indispensable en la mayoría de los países productores de fármacos para su registro y venta, y es tema obligado en las principales farmacopeas<sup>144</sup>.

Un firme paso de avance fue dado con la aplicación de los conceptos de la cinética química a los procesos de descomposición de los fármacos por Garret y Carper en la década de los años 50, viniendo a enriquecer así el carácter multidisciplinario de esta actividad, estableciendo de esta forma lo que se conoce como análisis acelerado de la estabilidad lo cual ofreció la posibilidad de conocer de una manera bastante precisa el tiempo de vida útil<sup>145</sup> de una forma medicamentosa en un período de tiempo razonablemente corto, así como realizar ajustes tecnológicos de diferentes condiciones a fin de encontrar la combinación óptima mediante estudios de preformulación y/o conocer de una manera más precisa los principales parámetros que pueden afectar la integridad química del principio activo. (Valdés, Pp.54)

Lo anterior es posible debido a que "generalmente, los procesos de degradación son reacciones químicas que consumen energía y que pueden acelerarse por medio de la temperatura. La mayoría de los métodos de envejecimiento acelerado toman en cuenta esto y se basan en mediciones de la

<sup>144</sup> Código oficial que contiene una lista seleccionada de fármacos y preparados farmacéuticos necesarios o útiles en la práctica médica, en la que los mismos son descritos y definidos con respecto a su origen, propiedades físicas y químicas, identificación, potencia, pureza, valoración, conservación y dosis, con lo que dichos fármacos y preparados quedan estandarizados, asegurándose su uniformidad. (Litter, 1980, Pp.139)

velocidad de degradación a temperaturas superiores a la normal, para luego sacar inferencias de lo que sucedería a temperatura ambiente. Están basados en principios fisicoquímicos y por ello se hace necesario tener conocimientos básicos de la cinética química a fin de poder interpretar los resultados” (Aguilar, 1998, Pp.13)

Aunque indiscutiblemente el uso de la cinética como herramienta de trabajo en estos estudios permite en innumerables oportunidades ahorrar tiempo y esfuerzo de investigador, siendo por tanto de gran valor; es necesario destacar que no siempre la misma puede ser empleada y que debe ser usada con precaución y sabiduría por parte del especialista, pues en algunos casos nos puede apartar de la realidad objetiva, ofreciéndonos datos que no representan acertadamente esta realidad. (Valdés, Pp.54)

#### 4.2. Objetivos de la cinética en estabilidad

Todos los métodos aplicables a la predicción de un período caducidad tienen una base fisicoquímica, ya que la degradación comprende una o más reacciones cuya velocidad puede calcularse cinéticamente. La cinética es una disciplina fundamental para el estudio de la estabilidad de preparados farmacéuticos.

Desde el punto de vista técnico, tiene varios objetivos:

- 1) Obtener experimentalmente los datos cinéticos.
- 2) Correlacionarlos mediante modelos matemáticos.
- 3) Proponer el mecanismo de la reacción o reacciones.
- 4) Diseñar las experiencias necesarias para confirmar la hipótesis o las hipótesis propuestas.
- 5) Establecer las condiciones para acelerar o disminuir la velocidad de la reacción según requerimientos preestablecidos. (Sbarbati, 1975, Pp.5)

---

<sup>45</sup> Sinónimo de período de caducidad.

### 4.3. Algunos conceptos importantes

#### 4.3.1. Cinética

La palabra cinética se utilizó originalmente para representar "lo relativo al movimiento". En las reacciones químicas no existe movimiento aparente, pero se producen cambios en las concentraciones.

La frase "cinética química", se emplea para describir el estudio cuantitativo del cambio en la concentración, presión o de alguna propiedad que se relacione con la composición del sistema provocada por una reacción química, en función del tiempo. (Latham, 1980, Pp.1)

A partir de lo mencionado, se dice que existe cierta similitud entre cinética, movimiento y velocidad, esta última implícita del tiempo.

#### 4.3.2. Velocidad de reacción

La termodinámica puede predecir el hecho de que una reacción pueda tener lugar o no bajo cierto conjunto de condiciones. Pero en caso de que según la termodinámica ocurra una reacción, ella no indica el tiempo que tardará en efectuarse, esto corresponde al estudio de cinética de reacción y específicamente al tema de velocidad de reacción. (Latham, 1980, Pp.2)

La velocidad de reacción es la velocidad con la cual cambia la concentración de una sustancia que interviene en esa reacción<sup>14b</sup>. La sustancia en cuestión puede ser un reactivo o un producto de la reacción. Se entiende por *reactivo* la sustancia o las sustancias de las cuales se parte, lo que llamaríamos en termodinámica estado inicial (E.I.); mientras que *producto* es la sustancia o sustancias que se forman, o sea, el estado final (E.F.). Es de interés para la cinética determinar los caminos por los cuales se puede llegar del estado inicial al estado final (Fig.6) (Sbarbati, 1975, Pp. 6 )

<sup>14b</sup> También podemos definir a la velocidad de reacción como la velocidad a la cual un reactivo o reactivos sufre un cambio químico. (<http://www.cop.ufl.edu/safezone/prokai/phaS110/phaS110.htm>)

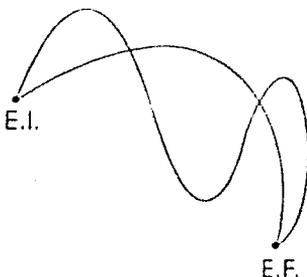


Fig.6. Se indican dos de los varios caminos por los cuales se puede pasar del estado inicial (E.I.) al estado final (E.F.).

Por consiguiente, la velocidad de reacción se refiere a la velocidad con que un sistema reaccionante se acerca a un estado de equilibrio, en el que existe la masa de producto formado en un tiempo dado bajo condiciones establecidas. Sin embargo, lo anterior no contempla que:

- La concentración de reactivos se modifica conforme procede la reacción, de ahí que no puedan mantenerse condiciones constantes.
- La cantidad de producto formado depende de la cantidad inicial de reactivos, así como de sus características y reactividades químicas.

Las concentraciones dentro de la cinética química se expresan comúnmente en moles por litro (moles/L) y el tiempo se expresa en segundos. (Guerasimos, 1977, Pp 16)

Tal definición se puede representar matemáticamente por la siguiente ecuación:

$$r = -\frac{d[A]}{dt} \quad (4.1)$$

en la que  $V$  = velocidad,  $dA$  es el cambio que ocurre en la propiedad de un componente A, en este caso la concentración del reactivo A, en un intervalo de tiempo  $dt$ , el signo negativo se refiere a que la concentración del reactivo disminuye al aumentar el tiempo. (Latham, 1980, Pp.3)

En la reacción  $A + B \rightarrow C$ , 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, cómo disminuye la concentración de A a medida que transcurre el tiempo, lo que matemáticamente está dado por  $-d[A]/dt$ ), la velocidad de desaparición de B o la velocidad de aparición de C:

$$r = -\frac{d[A]}{dt} = -\frac{d[B]}{dt} = \frac{d[C]}{dt} \quad (4.2)$$

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 velocidad de la reacción es susceptible de medirse por el aumento o disminución de la presión (cuando se forman o consumen gases), de la absorción de luz (cuando se producen o se descomponen productos coloreados), de la rotación óptica (cuando se forman o se consumen compuestos ópticamente activos), etc. (Sbarbati, 1975, Pp.6)

Las reacciones químicas rara vez transcurren en una sola etapa tal y como se suele designar. En una expresión común de una sola etapa, las reacciones químicas presentan solamente los estados inicial y final. Esta designación se puede considerar como la expresión de balance de materia (ley de la conservación de la materia). En realidad la reacción se desarrolla a través de una serie de etapas intermedias. En la mayoría de los casos no se conoce el mecanismo detallado del desarrollo de la reacción, debido a las grandes dificultades que surgen al tratar de revelar los productos intermediarios que se forman en el curso de la misma. (Latham, 1980, pág. 3,4)

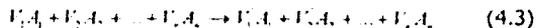
### 4.3.3. Constante de velocidad

La constante de velocidad es una medida de la velocidad de una reacción química dada en condiciones específicas. Se puede definir a la *constante de velocidad* como la rapidez del cambio de la concentración de reactivo a producto para una reacción en la cual todos los reactivos se hallan a una concentración unitaria. La definición es de utilidad en cuanto a que proporciona cierto significado físico a la constante de velocidad.

La definición anterior no puede utilizarse siempre en forma cuantitativa debido a que:

- En general, las reacciones químicas, no suelen efectuarse con todos los reactivos a una concentración de un mol por litro, de hecho muchos reactivos no alcanzan semejante solubilidad;
- Aún si el sistema estuviera inicialmente a una concentración unitaria, tan pronto se produjera la reacción, la concentración se alteraría y se modificaría la velocidad de reacción;
- La presión, fuerza iónica, etc., que en dicha reacción se suponen constantes afectan ligeramente a la constante de velocidad. (Latham, 1980, Pp. 4)

Cabe mencionar que a temperatura constante, la velocidad de reacción química es directamente proporcional a las concentraciones de los reactivos, tal como lo expresa la siguiente reacción:



Expresando, velocidad de reacción como: una constante (factor de proporcionalidad), multiplicada por una función de las concentraciones de reactivos elevados a una potencia. O bien,

$$\frac{d[A_i]}{dt} = k_f [C_{A_i}^{n_1} C_{A_j}^{n_2} \dots C_{A_k}^{n_k}] \quad (4.4)$$

donde:

$C_{A_i}$  = corresponde a las concentraciones de los reactivos.

$k$  = es la constante de la velocidad de la reacción.

$n_i$  = corresponde al orden de reacción por la sustancia dada.

Esta función sólo involucra a las concentraciones de las sustancias reaccionantes, cada una elevada a una determinada potencia, que equivale a la unidad cuando todos los reactivos poseen una concentración unitaria, ya que  $1^n = 1$ . Por tanto, en estas condiciones  $d[A_i]/dt = k$ ; que equivale a la constante de velocidad, en concordancia con la primera definición. (Latham, 1980, Pp.5)

Para cualquier reacción en particular, el valor de  $k$  es constante a una temperatura y presión dadas, y resulta una medida cuantitativa conveniente de reactividad química. Sin embargo, debe insistirse, que  $k$  aumenta rápidamente con la temperatura y, en consecuencia, las ecuaciones como la ecuación (4.4) sólo son válidas cuando la temperatura se mantiene constante (Isidro S., 1998, Pp 20).

#### 4.3.4. Ley de velocidad

En las reacciones sencillas, la ley de velocidad adopta una de las formas que se muestran en la tabla 5. En las reacciones complejas, la ley de velocidad suele adoptar una forma más complicada, pudiendo aparecer exponentes fraccionarios.

Ley de Velocidad	Orden de Reacción
$\frac{d[A]}{dt} = k(A)^0 = k$	0
$\frac{d[A]}{dt} = kA$	1
$\frac{d[A]}{dt} = k(A)^2$	2
$\frac{d[A]}{dt} = k(A)(B)$	2
$\frac{d[A]}{dt} = k(A)(B)^2$	3
$\frac{d[A]}{dt} = k(A)(B)(C)$	3

Tabla 5. Ecuaciones diferenciales de la ley de velocidad.

Las leyes de velocidad que se presentan en la tabla 6, son ecuaciones diferenciales y son conocidas como la forma diferencial de la ley de velocidad.

El hecho de establecer la ley de velocidad cumple tres propósitos:

1. Permite la predicción de la velocidad dada la composición de la mezcla y el valor experimental de la constante de velocidad.
2. La explicación de la ley de velocidad involucra el establecer un mecanismo para la reacción, y un mecanismo aceptable debe estar de acuerdo con la ley de velocidad observada.
3. Permite clasificar las reacciones en varios "órdenes". El orden de una reacción es la potencia a la cual se eleva la concentración de un componente, en la ley de velocidad, y el orden global es la suma de las potencias de las concentraciones.

En muchos casos se observa que la ley de velocidad refleja la estequiometría de la reacción, pero es importante notar que este no es siempre el caso: la ley de velocidad es algo a lo que se llega experimentalmente, y no se puede inferir simplemente viendo la ecuación de la reacción. (Latham, 1980, Pp. 6)

#### 4.3.5. Orden y molecularidad

Para que una reacción tenga lugar, es preciso que se produzca un choque, una colisión entre las moléculas que intervienen en esa reacción. Si, por cualquier medio las moléculas A y B se mantienen a cierta distancia, separadas entre sí, no existe ninguna posibilidad de reacción entre ambas.

Es condición indispensable, aunque no suficiente, la colisión de A y de B, y entendemos por *molecularidad* el número de especies químicas (iones libres, moléculas, átomos o radicales) cuya colisión es necesaria para que se produzca la reacción. Así, para una reacción del tipo escrito antes ( $A + B \rightarrow C$ ), se dice que la molecularidad es de 2, o que se trata de una reacción bimolecular: por ejemplo, una reacción de hidrólisis de éster:



Una reacción de descomposición es generalmente monomolecular<sup>147</sup>, como sería la descarboxilación:



Por otro lado, *orden de reacción* es el número de moléculas de cuya concentración depende la velocidad de reacción. Se trata de un concepto distinto al de molecularidad y está basado en mediciones cinéticas. (Starrati, 1975, Pp. 6)

<sup>147</sup> En una reacción monomolecular, una molécula se transforma espontáneamente en uno o más productos diferentes (Rác, Pp.47).

**4.3.6. Ordenes de reacción** (Sbarbati, 1975, Pp. 9-13; Rácz, Pp.48, 52)**4.3.6.1. Reacciones de orden cero**

En una reacción de *orden cero*, la velocidad de reacción (V) es independiente de la concentración de los reactivos, pero no de otros factores tales como la cantidad de luz absorbida en ciertas reacciones fotoquímicas o la cantidad de catalizador en reacciones catalíticas. La ecuación matemática que expresa esa independencia es  $V = k$ , o, según la definición de velocidad que se dio antes para la reacción:



$$V = -\frac{d[A]}{dt} = -\frac{d[B]}{dt} = \frac{d[C]}{dt} = k \quad (4.5)$$

Si llamamos  $C_0$  a la concentración inicial de sustancia reactiva, puede abreviarse diciendo que la velocidad de disminución de  $C_0$  es independiente de ésta, o sea, constante

$$-\frac{d[C_0]}{dt} = k \quad (4.6)$$

$$-d[C_0] = k \cdot dt \quad (4.7)$$

Integrando la ecuación anterior, entre los límites  $C_0$  y  $C$ , tenemos:

$$C = C_0 - kt \quad (4.8)$$

$$k = \frac{(C_0 - C)}{t} \quad (4.9)$$

La representación de la concentración en función del tiempo, en una reacción de *orden cero*, es una recta cuya pendiente es la constante de velocidad de reacción (-k) cuyas dimensiones son mol litro<sup>-1</sup> seg<sup>-1</sup>, y la ordenada al origen, la concentración inicial (C<sub>0</sub>). Cabe destacar que ésta va a ser siempre una recta de pendiente negativa (-k), de modo que la constante de velocidad de reacción (k) será invariablemente positiva.

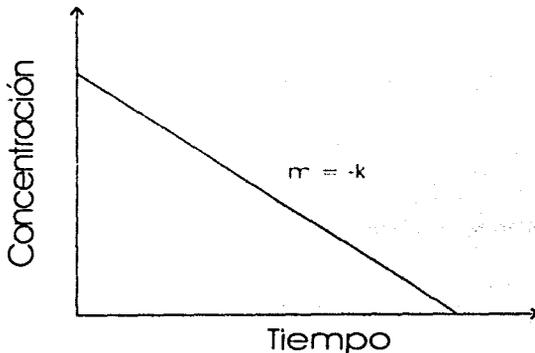


Fig.7. Expresión gráfica para reacciones de orden cero.

#### 4.3.6.2. Reacciones de primer orden

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

$$-\frac{d[A]}{dt} = k[A] \quad (4.10)$$

o de primer orden con respecto a B:

$$-\frac{d[B]}{dt} = k[B] \quad (4.11)$$

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

$$-\frac{d[C]}{dt} = k \cdot C \quad (4.12)$$

donde C es la concentración. Integrando la ecuación anterior se obtiene:

$$\ln C = \ln C_0 - kt \quad (4.13)$$

que también puede expresarse como:

$$\ln \frac{C}{C_0} = -kt \quad (4.14)$$

$$C = C_0 e^{-kt} \quad (4.14^a)$$

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

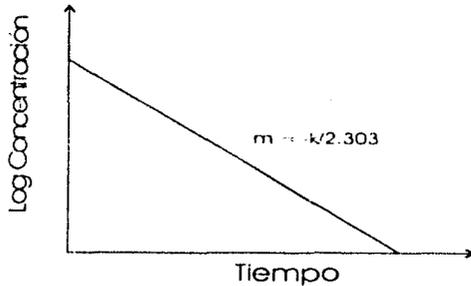


Fig. 8. Expresión gráfica para reacciones de primer orden.

Generalmente se representa el logaritmo decimal,  $\log a$ , cuya equivalencia con el neperiano<sup>148</sup> puede escribirse:

$$\log a = \frac{\ln a}{2.303} \quad (4.15)$$

de modo que en el caso de representarse el logaritmo decimal de las concentraciones en función del tiempo la pendiente será  $-k/2.303$ .

Al mismo tiempo, el orden de la reacción puede controlarse calculando numéricamente  $k$ :

$$k = \frac{\ln C - \ln C_0}{t} \quad (4.16)$$

Si se reemplaza a  $C$  y a  $t$  por valores sucesivos obtenidos experimentalmente y el valor de  $k$  (las dimensiones de  $k$  son el recíproco del tiempo, es decir,  $\text{seg}^{-1}$ ) se mantiene sensiblemente constante, se concluye que la reacción es de primer orden.

<sup>148</sup> Logaritmo natural.

### 4.3.6.3. Reacciones de segundo orden

En una reacción de *segundo orden*, la velocidad de reacción es proporcional a la concentración de dos reactivos o a la segunda potencia de uno de ellos. Por ejemplo, en la reacción  $A + B \rightarrow C$ ,

$$V = k[A][B] \quad (4.17)$$

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

$$V = k[A]^2 \quad (4.18)$$

$$-\frac{dC}{dt} = k \cdot C^2 \quad (4.19)$$

Integrando la ecuación (4.19), entre los límites  $C_0$  y  $C$ , se obtiene:

$$\frac{1}{C} = \frac{1}{C_0} + kt \quad (4.20)$$

La representación gráfica de la inversa de la concentración en función del tiempo es una recta de pendiente  $-k$  (las dimensiones de  $k$  son  $\text{litro mol}^{-1} \text{seg}^{-1}$ ) y ordenada al origen  $1/C_0$ .

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,  $2A \rightarrow C$ ,

$$V = k[A]^2 \quad (4.21)$$

El tratamiento es el mismo, obteniéndose la ecuación (4.20). El orden de la reacción puede controlarse calculando  $k$  para distintos pares de valores de  $C$  y  $t$ :

$$k = \frac{1}{t} \left( \frac{1}{C} - \frac{1}{C_0} \right) \quad (4.22)$$

La constancia 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 de B. Luego, para  $A + B \rightarrow C$

$$V = \frac{dx}{dt} = k(a-x)(b-x) \quad (4.23)$$

La forma integrada de esta ecuación es:

$$\frac{1}{(b-a)} \ln \frac{a(b-x)}{b(a-x)} = kt \quad (4.24)$$

$$\frac{1}{(a-b)} \ln \frac{b(a-x)}{a(b-x)} = kt \quad (4.25)$$

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

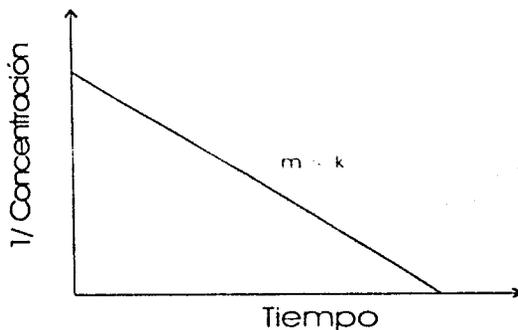


Fig. 9. Expresión gráfica para reacciones de segundo orden.

#### 4.3.6.4. Reacciones de pseudo-primer orden

Una reacción puede ser de *pseudo-primer orden* si, siendo de segundo orden, la concentración de uno de los reactivos es muy elevada. Si uno de los reactivos es el agua y está presente en exceso, su concentración permanece prácticamente sin cambio y además considerarse que tiene un valor constante durante la reacción. Casi todas las reacciones de solvólisis y de oxidación son de este tipo. Por ejemplo,  $A + H_2O \rightarrow C$ ,

$$v = k[A] \cdot [H_2O]$$

$$\frac{dx}{dt} = k(a-x) \cdot (b-x) \quad (4.26)$$

Como  $x$  es muy pequeño respecto de  $b$ , puede escribirse:

$$\frac{dx}{dt} = k(a - x) \cdot b = k'(a - x) \quad (4.27)$$

y la velocidad de reacción depende solo de la concentración actual de A.

En la práctica, siempre se trata en lo posible de trabajar en condiciones de pseudo-primer orden, ya que los errores son menores y el tratamiento de una reacción de primer orden es más sencillo que el de una de segundo orden.

#### 4.3.6.5. Reacciones de orden cero aparente

También una reacción puede ser de *orden cero aparente*, si siendo de primer orden, transcurre en solución saturada:

$$-\frac{dx}{dt} = kx = kC_s = k' \quad (4.28)$$

donde  $C_s$  representa la solubilidad de la sustancia.

Las suspensiones son un ejemplo de este tipo de cinética, en la cual la concentración en solución depende de la solubilidad del fármaco. Como el fármaco se descompone en solución, se libera más fármaco a partir de las partículas suspendidas, así que la concentración de fármaco permanece constante. Esta concentración es la solubilidad del fármaco, en un solvente particular y a una temperatura dada.

La ecuación para una solución ordinaria, sin reservorio de fármaco que reemplace el agotado, es de primer orden:

$$-\frac{d[A]}{dt} = k[A] \quad (4.29)$$

donde A es la concentración de fármaco que permanece sin descomponerse a un tiempo t, y k es la constante de velocidad de primer orden. Cuando la concentración de A ([A]) permanece constante, como en el caso de una suspensión, entonces:

$$k[A] = k_0 \quad (4.30)$$

así que la ley de velocidad de primer orden se convierte en:

$$- \frac{d[A]}{dt} = k_0 \quad (4.31)$$

ecuación que es de orden cero. Esta es denominada ecuación de orden cero aparente. Es de orden cero porque el reservorio de fármaco suspendido asegura una concentración constante. Una vez que todas las partículas suspendidas han sido convertidas a fármaco en solución, el sistema cambia a una reacción de primer orden. (Martín, 1983, Pp.358)

Es necesario que en las experiencias cinéticas las reacciones se sigan hasta un porcentaje avanzado de degradación (50% como mínimo), pues de lo contrario se obtendrán valores de la velocidad de reacción muy poco precisos y generalmente mayores que el valor real. Además, es prácticamente imposible decidir el orden de reacción cuando ésta sólo ha avanzado 10 ó 20%. Existen muchos trabajos que demuestran el error que se comete cuando se usan los datos de una reacción con el tratamiento de un orden que no es el que corresponde, como en el caso de una reacción de orden cero tratada erróneamente como una reacción de primer orden (Sbarbati, 1975, Pp.13)

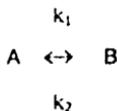
**4.3.6.6. Reacciones complejas** (Martin, 1983, Pp.363-366; Daniels, 1963, Pp.348-353)

Muchas reacciones no pueden ser expresadas por ecuaciones de primero, segundo o tercer orden. Ellas involucran más de un paso o reacción elemental y son conocidas como *reacciones complejas*. Sin embargo, las reacciones que se efectúan en pasos múltiples pueden comportarse igualmente que las de cero, primero, segundo o tercer orden. Dentro de este tipo de reacciones se encuentran las reacciones reversibles, paralelas y consecutivas.

En condiciones particulares, las reacciones complejas aparecen a menudo como si fueran de orden cero, primero, segundo o tercero, porque el paso que determina la velocidad es de orden cero, primero, segundo o tercero, y los otros pasos son muy rápidos.

**4.3.6.6.1. Reacciones reversibles**

La reacción reversible más simple es en la cual la reacción directa ( $k_1$ ) y la reacción inversa ( $k_2$ ) son procesos de primer orden:



Esta ecuación parece ser un equilibrio entre A y B, pero debe señalarse que esta situación de equilibrio requiere que las concentraciones de A y B no cambien con el tiempo. Debido a que esta expresión intenta describir un proceso cinético, debe comprenderse que la ecuación describe la aproximación al equilibrio. Así que, se representa que A disminuye para formar B y algo del producto B se revierte a A. De acuerdo a esta descripción, la velocidad neta a la cual A disminuye estará dada

por la velocidad a la cual A disminuye para formar B menos la velocidad a la cual A aumenta en el paso inverso.

$$-\frac{dA}{dt} = k_1 A - k_2 B \quad (4.32)$$

Esta ley de velocidad puede integrarse notando que:

$$A_0 - A = B \quad (4.33)$$

Substituyendo la ecuación (4.33) en la ecuación (4.32) e integrando tenemos:

$$\ln \left[ \frac{k_1 A_0}{(k_1 + k_2)A - k_2 A_0} \right] = (k_1 + k_2) \cdot t \quad (4.34)$$

La ecuación (4.34) puede simplificarse introduciendo una condición de equilibrio.

$$k_1 A_{\text{eq}} = k_2 B_{\text{eq}} \quad (4.35)$$

en la cual

$$A_0 - A_{\text{eq}} = B_{\text{eq}} \quad (4.36)$$

Las ecuaciones (4.35) y (4.36) pueden utilizarse para resolver la concentración en equilibrio en términos de la concentración inicial.

$$A_{\text{eq}} = \left[ \frac{k_2}{k_1 + k_2} \right] A_0 \quad (4.37)$$

Usando la ecuación (4.37) en la ecuación (4.34) permite obtener una forma simple de la ley de velocidad.

$$\ln \left[ \frac{(A_0 - A_{\infty})}{(A - A_{\infty})} \right] = (k_1 + k_2) \cdot t \quad (4.38)$$

ó

$$\log \left[ \frac{(A_0 - A_{\infty})}{(A - A_{\infty})} \right] = \left[ \frac{(k_1 + k_2)}{2.303} \right] \cdot t \quad (4.39)$$

La ecuación (4.39) tiene la ventaja que la aproximación de A al equilibrio puede seguirse en un amplio rango de concentración a diferencia de si se hace un intento para obtener la constante de velocidad de primer orden  $k_1$  en las etapas tempranas de la reacción cuando  $B \approx 0$ . La ecuación corresponde a una línea recta que tiene un intercepto de valor cero y una pendiente de  $(k_1 + k_2)/2.303$ . (Ver. Fig.10)

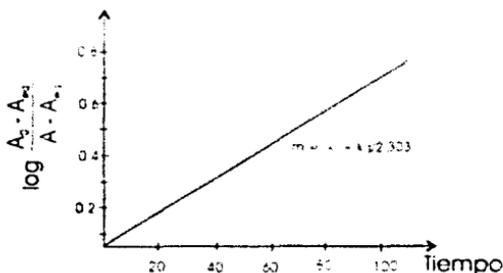


Fig.10. Representación gráfica para una reacción reversible.

Debido a que la constante de equilibrio de la reacción está dada por:

$$K = \frac{k_1}{k_2} = \frac{A_{\text{eq}}}{A_{\text{eq}}} \quad (4.40)$$

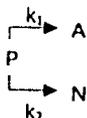
ambas constantes de velocidad pueden obtenerse una vez que la pendiente de la línea y la constante de equilibrio han sido determinadas.

Teóricamente, todas las reacciones son reversibles, por lo menos hasta cierto punto, pero muchas se efectúan completamente hasta donde alcanzan las determinaciones experimentales ordinarias.

#### 4.3.6.6.2. Reacciones paralelas

Para ilustrar este tipo de reacción se usará la degradación de la prednisolona<sup>149</sup> catalizada por base.

El mecanismo de la reacción puede representarse como:



en la cual P, A y N son las concentraciones de prednisolona, un producto ácido y un producto neutro respectivamente.

La ecuación de velocidad correspondiente es:

$$-\frac{dP}{dt} = k_1 P + k_2 P = kP \quad (4.41)$$

<sup>149</sup> Es un fármaco esteroide sintético análogo del cortisol y pertenece al grupo de compuestos conocidos como glucocorticoides. Tiene efecto anti-inflamatorio e inmunosupresivo.

en la cual  $k = k_1 + k_2$ . Integrando esta ecuación obtenemos:

$$\ln\left(\frac{P_0}{P}\right) = kt \quad \text{ó} \quad P = P_0 e^{-kt} \quad (4.42)$$

La velocidad de formación del producto ácido puede expresarse como:

$$\frac{dA}{dt} = k_1 P = k_1 P_0 e^{-kt} \quad (4.43)$$

Integrando:

$$A = A_0 + \frac{k_1}{k} P_0 (1 - e^{-kt}) \quad (4.44)$$

en la cual A es la concentración del producto ácido al tiempo t, y  $A_0$  y  $P_0$  son las concentraciones iniciales del ácido y la prednisolona respectivamente. En realidad,  $A_0$  es igual a cero debido a que no se forma ácido antes de que la prednisolona empiece a descomponerse. Además,

$$A = \frac{k_1}{k} P_0 (1 - e^{-kt}) \quad (4.44 \text{ a})$$

Del mismo modo, para el producto neutro:

$$N = \frac{k_2}{k} P_0 (1 - e^{-kt}) \quad (4.45)$$

Las ecuaciones (4.44a) y (4.45) sugieren que para la descomposición catalizada por base de la prednisolona un gráfico de la concentración de A ó N contra  $(1 - e^{-kt})$  debe dar una línea recta. A  $t = 0$ , la curva debe pasar por el origen y a  $t = \infty$ , la función debe tener un valor de uno. El valor de k, la constante

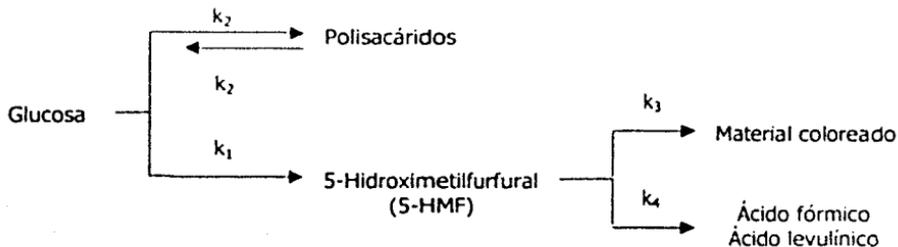
de velocidad de primer orden, se obtuvo a partir de un gráfico del logaritmo de la concentración de prednisolona contra el tiempo a varias concentraciones de hidróxido de sodio. Un gráfico del material ácido formado contra  $(1 - e^{-k_1t})$  dio una línea recta que paso a través del origen como lo predice la ecuación (4.27). El valor de  $k_1$ , la constante de velocidad de formación del producto ácido, se calculó a partir de la pendiente.

$$k_1 = \text{pendiente} \left( \frac{k}{P_1} \right) \quad (4.46)$$

y el valor de  $k_2$ , la constante de velocidad para la formación del producto de degradación neutro, se obtuvo sustrayendo  $k_1$  de  $k$ .

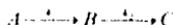
#### 4.3.6.6.3. Reacciones consecutivas

Tomaremos una versión simplificada del esquema de la degradación de la glucosa para ilustrar este tipo de reacciones. El agotamiento de la glucosa en solución ácida puede representarse de la siguiente manera:



parece involucrar todas las reacciones complejas (reversibles, paralelas y consecutivas).

El mecanismo en forma simplificada se escribe como una serie de reacciones:



en la cual A es glucosa, B es 5-HMF<sup>150</sup>, y C son los productos de degradación de B.

La velocidad de degradación de la glucosa está dada por:

$$-\frac{dA}{dt} = k_1 A \quad (4.47)$$

La velocidad de cambio en la concentración del 5-HMF es:

$$\frac{dB}{dt} = k_1 A - k_2 B \quad (4.48)$$

y la del producto de degradación de B es:

$$\frac{dC}{dt} = k_2 B \quad (4.49)$$

Cuando se integran estas ecuaciones y se hacen las sustituciones adecuadas se obtiene:

$$A = A_0 e^{-k_1 t} \quad (4.50)$$

$$B = \left( \frac{A_0 k_1}{k_2 - k_1} \right) (e^{-k_1 t} - e^{-k_2 t}) \quad (4.51)$$

<sup>150</sup> 5-Hidroximetilfurfural.

$$C = A_0 \left[ 1 + \frac{1}{k_1 - k_2} (k_2 e^{-k_1 t} - k_1 e^{-k_2 t}) \right] \quad (4.52)$$

Aplicando las ecuaciones (4.50), (4.51) y (4.52) pueden obtenerse las constantes de velocidad  $k_1$  y  $k_2$  y la concentración de los productos de degradación de B.

**4.3.7. Métodos para determinar el orden de reacción** (Sbarbati, 1975, Pp.14; Rácz, 1989, Pp.58; Martin, 1983, Pp.362; Daniels, 1963, Pp. 346)

Como ya se expresó, el orden de reacción es un concepto empírico y, en consecuencia, su determinación por métodos convencionales se reduce a un estudio de las concentraciones de los reactivos en función del tiempo. De ahí que el problema cinético pase a ser un problema de análisis cuantitativo "cronometrado".

Puede utilizarse cualquier procedimiento analítico, sea químico, físico o microbiológico, que permita determinar específica y cuantitativamente la concentración de uno de los reactivos.

#### 4.3.7.1. Método de sustitución

Los datos de los estudios de degradación pueden ser sustituidos en las fórmulas integradas de las ecuaciones para los diferentes órdenes de reacción. Si los valores de  $k$  son constantes, dentro de los límites del error experimental, la ecuación elegida indica el orden de reacción bajo investigación. Si los datos no se ajustan a cualquiera de estas ecuaciones, la ley de velocidad de reacción es más complicada.

### 4.3.7.2. Método gráfico

Se presupone que la velocidad es sólo función de la concentración del fármaco degradable y se determina ésta en función del tiempo. Luego se representan las tres funciones de concentración de A en función del tiempo, cada una de las cuales corresponde, respectivamente, a una reacción de orden cero (si se representa  $C$  vs  $t$ ), de primer orden ( $\log C$  vs  $t$ ) o de segundo orden ( $1/C$  vs  $t$ ). La función que de la curva más lineal, es decir, la que más se aproxime a una recta, decidirá el *orden de la reacción*. Esto es una aproximación, pero resulta útil para la mayoría de los casos.

En la Fig. 11 puede apreciarse lo que ocurre cuando los datos de concentración se representan en tres formas distintas en función del tiempo: concentración (reacción de orden cero), logaritmo de la concentración (reacción de primer orden) e inversa de la concentración (reacción de segundo orden).

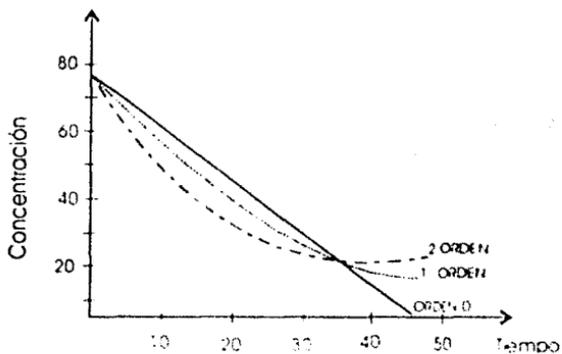


Fig. 11. Representación gráfica de la concentración en función del tiempo para una reacción de orden cero. (Sbarbati, 1975, Pp.15)

Como puede verse en la Fig.11, en este caso la reacción es de orden cero, ya que se obtuvo una línea recta.

### 3.7.3. Método de la vida media

En una reacción de orden cero, la vida media<sup>151</sup> es proporcional a la concentración inicial,  $C_0$  (a), como se observa en la tabla 6. La vida media de una reacción de primer orden es independiente de a; el tiempo de vida media para una reacción de segundo orden, en la cual  $a = b$ , es proporcional a  $1/a$ . La relación entre estos resultados muestra que, en general, la vida media de una reacción, en la cual las concentraciones de todos los reactivos son idénticas es:

$$t_{1/2} \propto \frac{1}{(a)^{n-1}} \quad (4.53)$$

en la cual, n es el orden de la reacción. Así, si dos reacciones ocurren a concentraciones iniciales diferentes,  $a_1$  y  $a_2$ , las vidas medias  $t_{1/2(1)}$  y  $t_{1/2(2)}$ , se relacionan como sigue:

$$\frac{t_{1/2(1)}}{t_{1/2(2)}} = \frac{(a_2)^{n-1}}{(a_1)^{n-1}} = \left( \frac{a_2}{a_1} \right)^{n-1} \quad (4.54)$$

o en forma logarítmica:

$$\log \frac{t_{1/2(1)}}{t_{1/2(2)}} = (n-1) \log \left( \frac{a_2}{a_1} \right) \quad (4.55)$$

<sup>151</sup> Vida media es sinónimo de tiempo de vida media y es el tiempo en que la concentración del fármaco ha disminuido a la mitad. (Sbarbati, 1975, Pp.11)

y finalmente,

$$n = \left[ \frac{\log \left( \frac{t_{1/2(1)}}{t_{1/2(2)}} \right)}{\log \left( \frac{a_2}{a_1} \right)} \right] + 1 \quad (4.56)$$

Las vidas medias se obtienen gráficamente a partir de gráficas trazadas con  $a$  vs.  $t$  a dos concentraciones iniciales distintas. Estos valores se sustituyen en la ecuación (4.56) y así se obtiene directamente el orden de reacción. Por ejemplo, si la reacción es de primer orden,  $t_{1/2(1)} = t_{1/2(2)}$  ya que la vida media es independiente de la concentración en una reacción de primer orden. Entonces  $\log t_{1/2(1)}/t_{1/2(2)} = \log 1 = 0$ , y al sustituir en la ecuación (4.56):

$$n = 0 + 1 = 1$$

En la tabla siguiente se muestran las ecuaciones para determinar el  $t_{1/2}$  y el  $t_{90\%}$ <sup>152</sup> para cada orden de reacción.

Orden de reacción	Ecuación integrada	Ecuación para $t_{1/2}$	Ecuación para $t_{90\%}$
0	$C - C_0 = -kt$	$t_{1/2} = \frac{C_0}{2k}$	$t_{90\%} = \frac{0.1C_0}{k}$
1	$\ln \frac{C_0}{C} = kt$	$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k}$	$t_{90\%} = \frac{0.106}{k}$
2	$\frac{1}{C} - \frac{1}{C_0} = kt$	$t_{1/2} = \frac{1}{kC_0}$	$t_{90\%} = \frac{1}{9kC_0}$

Tabla 6. Ecuaciones para determinar el  $t_{1/2}$  y  $t_{90\%}$  para cada orden de reacción.

<sup>152</sup> El  $t_{90\%}$  es el tiempo en que la concentración de fármaco es el 90% del valor inicial, también llamado  $t_{10\%}$  (cuando la reacción ha avanzado un 10%, es decir, el fármaco se ha degradado el 10%). (Sbarbati, 1975, Pp.11)

## 4.4. Efecto de la temperatura en la velocidad de reacción

### 4.4.1. Energía de activación

La velocidad de una reacción depende de dos factores, un factor de frecuencia y otro de la energía de activación. Las moléculas tienen que chocar antes de reaccionar. El factor preexponencial<sup>153</sup> representa la frecuencia de las colisiones entre las moléculas químicas. Entre mayor sea el número de colisiones la reacción es más rápida, de igual manera las reacciones más rápidas son aquellas en las que  $E_a$  es menor de 10000 cal/mol. (Connors, 1990, Pp. 20)

Para una reacción que ocurre a una velocidad que se puede medir, solamente una pequeña fracción de todas las moléculas posee la energía necesaria para sufrir una reacción química. La diferencia entre la energía necesaria para reaccionar y la energía promedio de las moléculas, se llama *energía de activación*<sup>154</sup> ( $E_a$ ). (Villafuerte, Pp. 29)

Las velocidades de reacción se espera que sean proporcionales al número de colisiones por unidad de tiempo. Aunque el número de colisiones se incrementa conforme se incrementa la temperatura. En general, al aumentar la temperatura se incrementa a su vez la constante de velocidad de la reacción, tal observación fue estudiada por Arrhenius, al postular que las moléculas químicas normales no participan en las reacciones químicas, sólo lo hacen aquellas que han adquirido un valor energético superior a determinado valor crítico (energía de activación). La ecuación empírica que representa esta relación es:

$$k = Ae^{-\frac{E_a}{RT}} \quad (4.57)$$

<sup>153</sup> El factor preexponencial "A" también se denomina factor de frecuencia.

<sup>154</sup> También se puede decir que la energía de activación es la energía necesaria para que se lleve a cabo una reacción química.

donde:

- k = Constante de velocidad de reacción de cualquier orden.
- A = Constante preexponencial o factor de frecuencia.
- R = Constante de los gases (1.987 cal/grado mol).
- T = Temperatura absoluta °K (Temperatura en °C + 273.15°C)
- Ea = Energía de activación de la reacción química.

La ecuación anterior (ecuación de Arrhenius) puede ser descrita en varias formas equivalentes, tales como:

$$\log k = \log A - \left( \frac{E_a}{2.303R} \right) \left( \frac{1}{T} \right) \quad (4.57a)$$

$$\ln k = \ln A - \left( \frac{E_a}{R} \right) \left( \frac{1}{T} \right) \quad (4.57b)$$

A continuación se muestra una tabla con las energías de activación (Ea) para diferentes tipos de reacciones.

Tipo de reacción	Ea (Kcal/mol)
Pirólisis	50-70
Transformación polimórfica en fase sólida (sulfatiazol)	56
Deshidratación (Teofilina)	33
Solvólisis	10-30
Oxidación (ácido ascórbico)	8-12
Fotólisis	2-3

Tabla 7. Energías de activación para diferentes tipos de reacciones. (Banker, 1979, Pp.247)

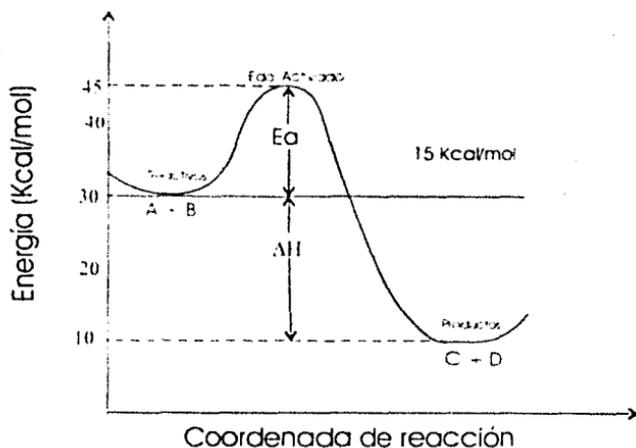


Fig.12. Gráfica de la energía de activación para una reacción exotérmica. (Villafuerte, Pp.31)

De una manera objetiva, se observa en la Fig.12, lo que pasa para que una reacción exotérmica se lleve a cabo. Las moléculas con baja energía (reaccionantes) necesitan activarse, o sea aumentar su energía (lo cual puede ser por aumento de temperatura) para hacer posible, de acuerdo al factor de frecuencia de choque, que se produzca la reacción, con una disminución total de energía ( $\Delta H$ ) y con una disminución notoriamente mayor si la consideramos desde el estado activado, pero lo que en el proceso realmente se ve, es el cambio total del sistema, o sea  $\Delta H$ . (Villafuerte, Pp.31)

#### 4.4.2. Métodos para predecir la estabilidad

La estabilidad de una formulación farmacéutica y sus ingredientes puede ser predicha con la ayuda de las ecuaciones cinéticas descritas anteriormente. Estas ecuaciones posibilitan el cálculo de la velocidad y grado de la descomposición mediante la sustitución de valores adecuados para temperatura, concentración inicial, presión, tiempo, pH, contenido de oxígeno, intensidad de luz, etc. Así, la estabilidad de una formulación farmacéutica puede ser caracterizada por la velocidad a la cual ocurre la descomposición. (Rácz, 1989, Pp.47)

##### 4.4.2.1. Método empírico

Establece que por cada 10°C de aumento de la temperatura se *duplica* el valor de la velocidad de reacción. Es decir, que si una reacción a 45°C tiene un tiempo de vida media ( $t_{1/2}$ ) de 20 días (o sea que en 20 días la concentración del fármaco ha llegado a la mitad), a 55°C el  $t_{1/2}$  será de 10 días aproximadamente.

Este criterio es muy práctico para programar las experiencias. Por ejemplo, si tenemos reacciones a 60°C, 50°C y 40°C, y la primera muestra sacada a los tres días a 60°C revelo 10% de degradación, es posible esperar que para el sexto día a 50°C se tendrá aproximadamente igual valor. Entonces la primera muestra a 40°C se tomará a los 12 días de iniciada la experiencia.

El método es, en cambio, muy peligroso si con él se quieren hacer predicciones no corroboradas por experiencias; es decir, si siguiendo el criterio empírico, con el único dato de la velocidad de reacción a 60°C se quiere calcular cual sería la velocidad de reacción en condiciones normales. O, peor aún, si con el único dato de que en tres días a 60°C se llega al 10% de degradación, se hacen cálculos y se deduce que a 25°C tardará 36 días en degradarse el 10%.

Se trata pues, de un criterio valioso en la programación de las experiencias, pero totalmente inaceptable para predecir períodos útiles. (Sbarbati, 1975, Pp.78)

#### 4.4.2.2. Método del coeficiente de temperatura ( $Q_{10}$ )

La regla Q establece que la velocidad de degradación de un producto disminuye por un factor constante  $Q_{10}$  cuando la temperatura de almacenamiento disminuye  $10^{\circ}\text{C}$ .

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

El método  $Q_{10}$  para estimar la vida de anaquel proporciona al formulador una herramienta para calcular rápidamente una fecha de uso posterior para un medicamento que será almacenado o empleado bajo diferentes condiciones que podrían ser las acostumbradas.

El método  $Q_{10}$ , basado en la energía de activación, es independiente del orden de reacción y se describe como:

$$Q_{10} = e^{\frac{E_a}{R} \left( \frac{1}{T} - \frac{1}{T+10} \right)} \quad (4.58)$$

donde  $E_a$  es la energía de activación,  $R$  es la constante de los gases y  $T$  es la temperatura absoluta. En realidad, la expresión  $Q_{10}$  es simplemente una razón de dos constantes de velocidad de reacción diferentes, definidas como sigue:  $K_T$  es la constante de velocidad de reacción a una temperatura específica,  $T$  y  $K_{(T+10)}$  es la constante de velocidad de reacción a una temperatura  $10^{\circ}\text{C}$  más alta. Los valores de "Q" que son usados comúnmente son 2, 3 y 4 y se relacionan con diferentes energías de activación, 12.2, 19.4 y 24.5 Kcal/mol, respectivamente. Para propósitos prácticos, si la energía de activación no es conocida, el valor medio de 3 ha sido empleado como un estimado razonable debido a que la energía de activación de muchos fármacos está en el rango de 18-20 Kcal/mol.

$$t_{90}(T_2) = \frac{t_{90}(T_1)}{Q_{10}^{\Delta T}} \quad (4.59)$$

La ecuación anterior donde  $t_{90}(T_1)$  es la vida de anaquel estimada,  $t_{90}(T_2)$  es la vida de anaquel a una temperatura dada  $T_2$  y  $\Delta T$  es la diferencia de temperatura entre  $T_1$  y  $T_2$ .

$$Q_{10} = \frac{K_{(T+10)}}{K_T} \approx 3 \text{ (valor típico, } E_a = 20 \text{ Kca/mol)} \quad (4.60)$$

Para grandes cambios de temperatura, los cambios en la constante de velocidad cambian exponencialmente con la temperatura, y es proporcional a  $(Q_{10})^n$ , donde  $n$  es el cambio de temperatura ( $^{\circ}\text{C}$ ) dividido entre 10. Este modelo asume falsamente que el valor de  $Q$  no varía con la temperatura.

Como ya se mencionó, 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: tanto más inferiores cuanto más alejadas sean las temperaturas experimentales de la del ambiente. Es un método sujeto a errores considerables y no puede recomendarse su uso, si se consideran los datos más aproximados que se logran por otros métodos.

La regla  $Q$  y las tablas de clasificación eran usadas anteriormente por algunos en la industria farmacéutica para la predicción de la vida de anaquel del producto. Estos métodos no son oficiales en las guías de estabilidad de la ICH<sup>155</sup> o la FDA<sup>156</sup>. (Kommanaboyina, 1999, Pp.861; Sbarbati, 1975, Pp.83; Loyd, 2000, Pp.8)

<sup>155</sup> Remitirse a la tabla de abreviaturas.

<sup>156</sup> Remitirse a la tabla de abreviaturas.

#### 4.4.2.3. Método de Arrhenius

El método de Arrhenius se denomina también de Garrett por el hecho de que este autor fue quien desarrolló su aplicación al cálculo de estabilidad de productos farmacéuticos. La relación cuantitativa entre velocidad de reacción y temperatura dada por la ecuación (4.57)

La ecuación de Arrhenius proporciona las bases que permiten la predicción de la estabilidad de los medicamentos por extrapolación de los datos de velocidad obtenidos a temperaturas elevadas.

Para la aplicación correcta del método de Arrhenius deben tomarse en cuenta algunas consideraciones:

- 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.
- 2) Exactitud en la medición de las temperaturas. Esto es tanto más necesario cuanto menor sea la diferencia entre una y otra; por ejemplo, si entre  $T_1$  y  $T_2$  hay solo 10°C (y esta es la mínima diferencia que puede usarse), un error de  $\pm 2^\circ\text{C}$  en la temperatura llevará a valores muy erróneos. Como máximo podrá admitirse una discrepancia de  $\pm 0.5^\circ\text{C}$ . El error en la medición del tiempo es menos común, ya que generalmente se trata de valores altos y no es fácil equivocarse en más o menos un día. Si la reacción no se ha detenido por algún procedimiento de frenado: congelamiento, agregado de reactivos, etc., seguirá avanzando a la temperatura ambiente, que dentro 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 del termostato o la estufa o de lo contrario, deberá congelarse la reacción hasta el momento de la valoración. (Mollica, 1978, Pp.444; Sbarbati, 1975, Pp.84)

#### 4.4.2.3.1. Gráfico de Arrhenius

La ecuación (4.57a) se utiliza para realizar un gráfico de  $\log K$  contra  $1/T$  obteniéndose una línea con una pendiente de  $-E_a/2.303R$ . Este tipo de gráfico es llamado gráfico de Arrhenius. La energía de activación se puede determinar a partir de dicho gráfico.

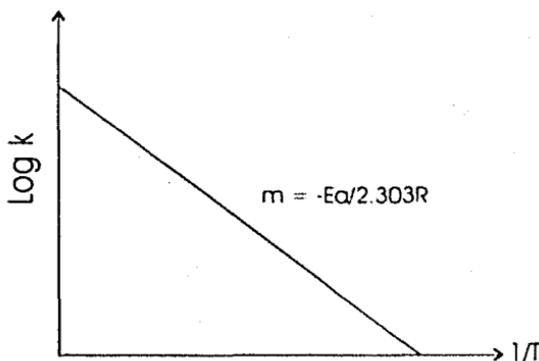


Fig.13. Gráfica de Arrhenius.

De la pendiente se puede conocer la energía de activación ( $E_a$ ), parámetro cinético importante, pues con él se puede tener una idea de la facilidad con que procede la reacción química y esto puede dar una idea de la estabilidad de la formulación. Además, en caso de que se hayan realizado estudios similares, esto permite comprobar en la literatura los resultados obtenidos. A medida que el valor de energía de activación aumenta, la reacción necesita más energía para vencer la barrera energética y esto hace que sea más lenta y más difícil de producir a las condiciones ambientales a las que se almacena el medicamento. (Connors, 1990, Pp.18)

Otra manera de calcular la energía de activación consiste en determinar los valores de las constantes de velocidad ( $k_1$  y  $k_2$ ) a dos diferentes temperaturas ( $T_1$  y  $T_2$ ), de acuerdo a la ecuación siguiente:

$$\log k = \log A - \left( \frac{Ea}{2.303R} \right) \left( \frac{1}{T} \right) \quad (4.61)$$

$$\log k_1 = \log A - \left[ \frac{Ea}{2.303R} \right] \left( \frac{1}{T_1} \right) \quad (4.62)$$

también,

$$\log k_2 = \log A - \left( \frac{Ea}{2.303R} \right) \left( \frac{1}{T_2} \right) \quad (4.63)$$

después de la resta de las ecuaciones (4.62) y (4.63):

$$\log \frac{k_2}{k_1} = \left( \frac{Ea}{2.303R} \right) \left[ \frac{(T_2 - T_1)}{(T_1 T_2)} \right] \quad (4.64)$$

Si  $k_1$  y  $k_2$  son conocidas, el valor de la energía de activación ( $Ea$ ) puede ser calculado. (Rácz, 1989, Pp.97)

Si se conocen  $A$  y  $Ea$  se puede calcular la velocidad de reacción a la temperatura que se desee. Es importante señalar que para muchas reacciones la energía de activación está tabulada<sup>157</sup>, de modo que, determinando la constante de velocidad de la reacción a una temperatura y conociendo la  $Ea$  se puede calcular el valor de la constante  $A$  con la ecuación (4.39) ó (4.39a), y con este dato recalculer el valor de la constante de velocidad de reacción a otra temperatura.

<sup>157</sup> Sabemos que el intervalo usual de las energías de activación es de 12 a 24 kcal/mol, con valores típicos de 19 a 20 kcal/mol. Observe que la  $Ea$  es positiva, frecuentemente se cometen errores aritméticos por no tomar en cuenta esta observación. (Valdes, Pp.13)

Esto es importante cuando se hacen pequeñas modificaciones en la formulación. Se sabe que una leve variación en las concentraciones de los excipientes o en el contenido de un fármaco no modifica apreciablemente el valor de la  $E_a$ , aunque sí el de  $A$ . De modo que si, por ejemplo, se tiene el valor de  $E_a$  para determinada formulación (sea porque esté publicado o porque el laboratorio lo ha determinado experimentalmente con anterioridad) y se quiere saber la estabilidad de un preparado con ligeras variantes con respecto a aquélla, no es necesario realizar el estudio de envejecimiento acelerado a tres temperaturas, sólo bastará ensayar una (por supuesto, será la más elevada compatible con la muestra) y obtener el valor de  $k$ . Con ésta se calcula  $a$ , y con  $A$  y  $E_a$  se obtiene el valor de  $k$  a 25°C mediante el cual se calcula luego el período útil, es decir, el  $t_{90\%}$ , en la forma conocida. (Sbarbati, 1975, Pp.8-4)

#### 4.4.2.3.2. Ventajas y limitaciones de la ecuación de Arrhenius

El método más satisfactorio para expresar la influencia de la temperatura sobre la velocidad de reacción es la relación cuantitativa expresada por Arrhenius.

La aplicación de la ecuación de Arrhenius constituye un paso fundamental en la determinación de la fecha de vencimiento de un medicamento ya que mediante ella se puede determinar la constante de velocidad a la temperatura de almacenamiento.

Pero el empleo de esta ecuación puede verse limitado en determinados casos. El más común se presenta cuando se aplican indiscriminadamente rangos de temperatura a determinados sistemas, en los cuales se puede exceder la energía de activación para reacciones que ocurren en el rango de temperaturas que incluye la ambiente, con lo que cabe la posibilidad de que se produzcan mecanismos muy diferentes a los que gobiernan el curso de una reacción a temperaturas más bajas.

Otra desviación que puede presentarse para esta ecuación es el caso de las reacciones en cadena. Este mecanismo, se encuentra en las reacciones de tipo fotoquímico y de oxidación, en las que por ser reacciones que proceden en su mayoría por radicales libres, son reacciones en cadena.

No es raro encontrarse en el estudio cinético de un fármaco que se generan vías de degradación que contienen reacciones reversibles consecutivas o paralelas. Cada paso del mecanismo poseerá constantes de velocidad específicas del mismo, que con una gran probabilidad difieren unas de otras. En tales casos, pueden ocurrir reacciones de tipo competitivo, las cuales poseen diferentes energías de activación. Esto produce una pérdida de la linealidad al graficar el logaritmo de  $k$  contra el inverso de la temperatura ( $1/T$ ). (Valdés, Pp.68, 69)

En los casos donde no se cumple la ecuación de Arrhenius es imposible realizar una predicción, pues la constante de velocidad extrapolada a la temperatura de almacenamiento deseada para el fármaco, estaría bastante alejada de la realidad y se encontraría que la predicción difiere mucho de la encontrada en la vida de anaquel del medicamento.

Es muy importante la aplicación de los tratamientos estadísticos en todo el procesamiento cinético-matemático de los datos obtenidos durante la experimentación.

El uso de tales procedimientos permite al investigador contar con un margen de seguridad basado en la teoría de probabilidad de que sus predicciones tendrán como mínimo el 95% de confianza sobre los valores predichos, lo que confirma la validez del estudio y de sus conclusiones. (Valdés, Pp.69)

## 4.5. Aplicación de la cinética química a las distintas formas farmacéuticas (Valdés, Pp.61-65)

### 4.5.1. Soluciones

De todas las formas donde mayor aplicación encuentran los ensayos cinéticos es en aquellos medicamentos que son dispensados en forma de soluciones, sean parenterales o no (colirios<sup>155</sup>, inyectables, inhalaciones).

Las razones de esto son obvias, ya que la uniformidad encontrada en un medio homogéneo permite que la reacción se realice a la misma velocidad en todos los puntos del mismo, debido a que la sustancia disuelta queda perfectamente distribuida en todas direcciones. Esto permite a su vez, que el muestreo que se realiza sea mucho más fácil y lo que es más importante, más representativo del proceso que está ocurriendo en el sistema. Ello asegura que la información que se obtiene, mediante el análisis realizado, sea mucho más objetiva.

El efecto de la temperatura ejerce una menor influencia sobre la distorsión de los valores de la velocidad de reacción, ya que la misma se distribuye de una manera uniforme, a través de todos los puntos.

### 4.5.2. Suspensiones y emulsiones

Ya en este caso, por ser un sistema heterogéneo, la aplicación de la cinética se puede ver limitada seriamente, debido a que nos encontramos en presencia de un sistema químico-físico bifásico, en el cual las reacciones se van a producir principalmente en la fase acuosa del mismo.

<sup>155</sup> Aquella solución que en medio acuoso contiene uno o más principios activos y cuya finalidad es la aplicación tópica en los ojos en forma de gotas. Algunos ejemplos de colirios son: baños oculares, soluciones oleosas y formas sólidas. (Helman, 1982, Pp.1956)

El punto principal reside, en que un sistema de este tipo, se produce un equilibrio de solubilidad entre el líquido y el sólido donde el principio activo se disolverá o floculará de acuerdo al producto de solubilidad<sup>159</sup> (Kps) del producto en cuestión.

Es conocido, que las reacciones en fase líquida o más correctamente en medios condensados, se producen a una mayor velocidad que en fase sólida, debido a la mayor facilidad que tienen las moléculas para colisionar entre sí, por lo que el producto disuelto se descompondrá a una velocidad superior que en el sólido, y que además, los mecanismos de descomposición se diferenciarán entre sí en la mayoría de los casos, ya que al disolverse, la molécula se ioniza y el solvente puede tener un efecto decisivo sobre la descomposición del fármaco.

Afortunadamente, el sólido se encuentra rodeado por el solvente y la degradación se produce principalmente en la fase líquida, pero aquí reside la dificultad, debido a que la Kps o producto de solubilidad es temperatura-dependiente, por lo que ir incrementando gradualmente la temperatura, aumentará también la concentración del fármaco disuelto, con lo que las mediciones no se realizarán en iguales condiciones en las diferentes isoterma, ya que además de la variación producida en la solubilidad del producto también influye el equilibrio de masa de la reacción, por lo que a medida que se descomponga parte del producto en la solución, se redisolverá más del sólido que se encuentra sin disolver de donde pueden encontrarse variaciones de una isoterma a otra.

Este efecto será mayor o menor de acuerdo a la variación que sufra el producto en cuestión de su solubilidad<sup>160</sup> con respecto a la temperatura, siendo mayor a medida que su solubilidad se acentúe con este parámetro.

<sup>159</sup> Es la constante de equilibrio para la reacción en la cual una sal sólida se disuelve liberando sus iones constituyentes en solución. (Harris, 1992, Pp.72)

<sup>160</sup> Máxima concentración de sólido (soluto) que puede estar disuelto en el medio disolvente, el cual llega a ser una solución saturada y el cual está en equilibrio con el sólido a una temperatura y presión definidas. En otras palabras, la solubilidad es la cantidad de soluto que puede estar molecularmente disperso en una cantidad determinada de solvente, a una temperatura y en un solvente específicos.

Una forma de solucionar esta situación es tener en cuenta el valor del producto de solubilidad en los cálculos cinéticos.

Otro aspecto que se debe tener en cuenta, es que la estabilidad física de las suspensiones puede verse afectada por la temperatura, ocurriendo procesos a temperaturas superiores que no ocurrirían a la temperatura ambiente.

En otros casos, la suspensión o emulsión, puede estar en contacto con el medio ambiente y puede desarrollar contaminaciones microbianas si las mismas no están debidamente protegidas por un agente conservador.

Estas contaminaciones pueden interferir seriamente con el buen desarrollo del estudio cinético.

#### **4.5.3. Tabletas, polvos para suspensiones, liofilizados, supositorios, etc.**

En el caso de las formas sólidas, la problemática de la aplicación de la cinética se vuelve un tanto más ineficiente debido a la ausencia, en la mayoría de los casos, de fases líquidas o en su defecto ser minoritarias.

Al hallarse ausente o en muy poca proporción esta fase, las reacciones más comúnmente encontradas como por ejemplo la hidrólisis, se imposibilitan o se hacen extremadamente lentas, realizándose solamente en ocasiones en una extensión, que está en dependencia del porcentaje de humedad que se encuentra en contacto con el producto terminado.

En muchas oportunidades, el recubrimiento a que es sometido el principio activo no permite que ni la humedad ni la luz lo alcance, produciéndose solamente una alteración en la superficie.

En otras, como es el caso de los supositorios, la humedad prácticamente no lo afecta.

Además, por estar el fármaco, disperso dentro de un polvo comprimido o no, o dentro de una fase oleosa, se impide que la reacción se realice homogéneamente, afectando solamente al fármaco que se encuentra en la superficie, no procediendo la reacción con igual velocidad a medida que se avanza en dirección longitudinal o vertical. Esto altera los valores reales de la constante de velocidad, y la naturaleza de los excipientes y/o soportes empleados, pueden variar drásticamente los mecanismos de reacción que se producen.

El efecto de la temperatura por sí mismo, no es sustancial en estos casos y en determinadas formas, como son los supositorios, un régimen programado de temperaturas muy por encima de lo normal es imposible, debido al bajo punto de fusión que poseen los componentes con los que se realiza.

**CAPÍTULO 5 :**

**METODOLOGÍAS  
EMPLEADAS  
EN LOS ESTUDIOS  
DE ESTABILIDAD**

### 5.1. Definición de estudios de estabilidad

Los estudios de estabilidad pueden definirse como "aquellas pruebas o ensayos que se le realizan a un medicamento o materia prima<sup>161</sup> para determinar como se modifican las características físicas, químicas y terapéuticas bajo la influencia de diversos factores ambientales como son temperatura, humedad y luz, con el objeto de determinar el período útil y las condiciones de almacenamiento en que sus características permanecen dentro de los límites especificados". (NOM-073-SSA1-1993, publicada en 1994, Pp. 60)

### 5.2. ¿Cuándo llevar a cabo estudios de estabilidad? (Matthews, 1999, Pp.847)

Los estudios de estabilidad deben realizarse si:

- Se hacen cambios en el proceso de manufactura del fármaco.
- Se modifica uno o más pasos de la misma ruta de síntesis.
- Se cambia la ruta sintética.
- Se hacen cambios en la composición del producto terminado<sup>162</sup>.
- Se hacen cambios del empaque inmediato del producto terminado.
- Se encuentra un nuevo fármaco o se desarrolla una nueva forma farmacéutica.

---

<sup>161</sup> Sustancia de cualquier origen que se use para la elaboración de medicamentos o fármacos, naturales o sintéticos. (NOM-059-SSA1-1993, publicada en 1998, pp.4)

<sup>162</sup> Es el medicamento en su presentación final. (NOM-059-SSA1-1993, publicada en 1998, Pp.5)

**5.3. Tipos de estudios de estabilidad** (López, 1995, Pp.2002; Rhodes, 1992, Pp. 2101-2103)

Los estudios de estabilidad están diseñados en diversas formas, pero básicamente todos estos estudios se pueden agrupar en tres metodologías generales:

- 1) Métodos de vida de estante; siendo aquellos estudios de estabilidad a largo plazo.
- 2) Métodos cinéticos isotérmicos; en el que se encuentran los estudios de estabilidad acelerada.
- 3) Métodos cinéticos no isotérmicos; entre los cuales se encuentran los estudios de ciclado, entre otros.

**5.3.1. Métodos de vida de estante o vida de anaquel**

Es el método más clásico, el cual ha sido empleado desde el comienzo mismo de los estudios de estabilidad. Para ello se seleccionan de la producción toda una serie de muestras<sup>163</sup> conocidas como lotes testigos, las cuales son almacenadas en las mismas condiciones prescritas por el productor.

Posteriormente, se selecciona un método analítico específico apropiado y las muestras son valoradas periódicamente organoléptica y química o microbiológicamente, siendo registrados estos resultados hasta que se observa una pérdida de potencia por debajo de lo establecido (10% en la generalidad de los casos), o hasta que las características organolépticas no permisibles o límites de productos de descomposición son alcanzados, no debiendo permanecer por más de 5 años en el mercado, bajo ninguna circunstancia.

---

<sup>163</sup> Parte o porción finita de un lote de producción o de una cantidad almacenada, transportada o en uso de un medicamento que se somete a ensayo, con vistas a comprobar las características de calidad y su adecuación para el uso. (Ferret, 2000, Pp.ii)

Al final del período en estudio se puede conocer mediante el análisis de varios lotes<sup>164</sup> la fecha de vencimiento del producto en cuestión.

Este tipo de estudio tiene como principal limitante la cantidad de tiempo necesario a emplear para poder conocer la fecha de vencimiento<sup>165</sup>, ya que solamente se puede ir alargando la misma de acuerdo al período analizado. Tiene también la desventaja de que si la fórmula no es suficientemente estable, esto sólo se conocerá al final del trabajo, lo que significaría una pérdida considerable de tiempo. (Valdés, Pp. 9, 10)

### 5.3.2. Métodos cinéticos isotérmicos

En este caso se aplican los principios de la cinética química, teniendo como premisa que la velocidad de reacción aumenta con la temperatura.

Los métodos cinéticos permiten realizar el estudio de estabilidad en un tiempo mucho más corto que el empleado en la vida de estante y así obtener resultados confiables en un período razonable.

Para ello se colocan las muestras en cámaras a diferentes temperaturas y se van realizando valoraciones en el tiempo hasta alcanzar una concentración del producto final cercana al 50% (la cual puede ser menor en dependencia del tiempo necesario para alcanzarla o de otros factores) y se obtiene una serie de datos de concentración contra tiempo. Las condiciones específicas de prueba se indicarán más adelante. (Valdés, Pp.10)

Dentro de los métodos cinéticos isotérmicos se encuentran los estudios de estabilidad acelerada, mismos que a continuación se detallan.

<sup>164</sup> Cantidad de fármaco o medicamento que se produce en un ciclo de fabricación y cuya característica esencial es su homogeneidad. (NOM-073-SSA1-1993, publicada en 1996, Pp.61)

<sup>165</sup> Sinónimo de fecha de caducidad.

### 5.3.2.1. Estudios de estabilidad acelerada

Son estudios diseñados para incrementar la velocidad de descomposición química o física de un principio activo o producto terminado (en una forma definida y predecible) mediante el uso de condiciones exageradas de almacenamiento (temperatura, luz, humedad). Su propósito principal es determinar parámetros cinéticos a fin de predecir el período de vencimiento tentativo del mismo.

Generalmente, los procesos de degradación son reacciones químicas que consumen energía y que pueden acelerarse por aumento de la temperatura. La mayoría de los métodos de envejecimiento acelerado toman en cuenta este hecho y se fundan en mediciones de la velocidad de degradación a temperaturas superiores a la normal, para luego sacar inferencias de lo que sucedería a temperatura ambiente. Están basados en principios fisicoquímicos, y por ello se hace imprescindible un conocimiento básico de cinética química a fin de poder interpretar los resultados.

Los estudios de estabilidad acelerada están basados en las leyes de la cinética química y su objetivo es el de producir la mayor cantidad de información en el menor tiempo posible. Para ello se someten las muestras a un programa de almacenamiento en condiciones de estrés que pueden incluir calor, humedad, luz, etc. Mediante ellos es posible lograr los siguientes propósitos:

- 1) Proveer al tecnólogo de la información inicial necesaria en la etapa de preformulación a fin de desarrollar la fórmula<sup>166</sup> final del medicamento.
- 2) Estudiar los posibles mecanismos de descomposición del fármaco y la forma de prevenirlos.
- 3) Predecir la fecha de vencimiento del medicamento o en su defecto la fecha tentativa de expiración del mismo.
- 4) Estudiar las variaciones probables que pueden producirse por cambios de materias primas en una fórmula ya desarrollada.

---

<sup>166</sup> También denominada formulación, es una "receta" de ingredientes, compuesta de uno o varios fármacos y tantos excipientes como sea necesario para proporcionar al sistema de entrega del fármaco los atributos necesarios.

- 5) Estudiar las condiciones de almacenamiento y envase óptimas para los excipientes, principios activos y/o productos terminados. (Valdés, Pp.2; Sbarbati, 1975, Pp.4)

Una vez llevados a cabo los estudios de estabilidad es necesario comenzar el procesamiento matemático de los datos a fin de verificar toda una serie de parámetros cinéticos como son:

- Orden de reacción<sup>167</sup>.
- Obtención del valor de la constante de velocidad en las diferentes isoterms.

A fin de obtener el valor del orden de reacción se puede emplear toda una serie de métodos siendo el más usado el método gráfico, aunque pueden ser usados el método de la vida media, el método de sustitución, etc. El orden de reacción es posible obtenerlo solamente a partir de la experimentación.

Los ensayos acelerados de conservabilidad no son utilizables universalmente para pronósticos de estabilidad. Sólo son idóneos cuando la degradación a temperaturas elevadas se produce por el mismo mecanismo responsable de la degradación a la temperatura habitual de almacenamiento y cuando la energía de activación alcanza aproximadamente  $42-126 \text{ kJ.mol}^{-1}$  ( $10 - 30 \text{ Kcal.mol}^{-1}$ ).

No obstante, estos importantes criterios no se cumplen en muchos casos. Puesto que las cinéticas de reacción sólo tienen validez rigurosa para sistemas homogéneos (por ejemplo, soluciones), su empleo no es posible, o sólo limitadamente, en sistemas multifásicos, como ocurre en la mayoría de las formas medicamentosas. Además, bajo la sobrecarga térmica necesaria, la mayoría de los medicamentos sufren alteraciones no aceptables (por ejemplo, alteración de la consistencia de pomadas y pastas, modificación del estado de dispersión de emulsiones y suspensiones). En tales casos, el estudio de la estabilidad o la

<sup>167</sup> El orden de una reacción es la potencia a la cual se eleva la concentración de un componente en la ley de velocidad y el orden global es la suma de las potencias de las concentraciones. (Latham, 1980, Pp.6)

determinación del período de conservabilidad sólo puede hacerse mediante el ensayo a largo plazo indicado anteriormente. (Valdés, Pp.10: Voight, 1982, Pp.536)

### 5.3.2.1.1. Condiciones de almacenamiento para estudios de estabilidad acelerada según la NOM-073-SSA1-1993

Para registro de un medicamento o modificaciones a las condiciones de registro se deben llevar a cabo en tres lotes piloto o de producción con la formulación y el material de envase sometidos a registro, de acuerdo a la tabla 8.

TIPO DE MEDICAMENTO	DURACIÓN DE LA PRUEBA	CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	ANÁLISIS
Medicamentos con fármacos nuevos	180 días	40°C ± 2°C con 75% ± 5% H.R. <sup>10b</sup> para formas farmacéuticas sólidas.	30, 60, 90 y 180 días
		40°C ± 2°C a Humedad Ambiente para formas farmacéuticas líquidas y semisólidas.	30, 60, 90 y 180 días
		30°C ± 2°C a Humedad Ambiente para todas las formas farmacéuticas.	Inicial, 90 y 180 días.
Medicamentos con fármacos conocidos	90 días	40°C ± 2°C con 75% ± 5% H.R. para formas farmacéuticas sólidas.	30, 60 y 90 días
		40°C ± 2°C a Humedad Ambiente para formas farmacéuticas líquidas y semisólidas.	30, 60 y 90 días
		30°C ± 2°C a Humedad Ambiente para todas las formas farmacéuticas.	Inicial y 90 días

Tabla 8. Condiciones de almacenamiento para pruebas aceleradas de acuerdo a la NOM-073-SSA1-1993

### 5.3.2.1.2. Especificaciones para pruebas aceleradas y a largo plazo establecidas por la ICH para fármacos y medicamentos

#### 3.2.1.2.1. Fármacos y Medicamentos

Las pruebas de estrés ayudan a determinar la estabilidad intrínseca de la molécula mediante el establecimiento de las rutas de degradación, la identificación de los productos de descomposición y confirmar la adecuación de los procedimientos analíticos propuestos. Asimismo, estas pruebas cubren las condiciones severas que pueden encontrarse durante la distribución del medicamento.

El diseño del protocolo de estabilidad para el medicamento debe basarse en el conocimiento obtenido sobre el comportamiento, propiedades y estabilidad del fármaco y la experiencia obtenida de estudios de formulación clínicos. Deben establecerse los cambios que probablemente ocurran durante el almacenamiento y la razón para la selección de los parámetros del medicamento que van a monitorearse. (CDER/CBER<sup>169</sup>, 1998, Pp.7)

#### 5.3.2.1.2.1.1. Selección de lotes

La información de estabilidad de pruebas aceleradas y a largo plazo es obtenida de al menos tres lotes.

Cuando se trate de medicamentos, estos 3 lotes deben ser de la misma formulación de la forma de dosificación en el contenedor y cierre propuestos para comercialización. Al menos 2 de los 3 lotes deben ser piloto. El tercer lote puede ser más pequeño (por ejemplo, 25,000 a 50,000 tabletas o cápsulas para formas sólidas de dosificación oral).

Los lotes fabricados a escala piloto, deben ser producidos por la misma ruta sintética y empleando un método de manufactura y procedimientos que simulen el

<sup>169</sup> Humedad relativa =  $(P_a/P_s) \times (100)$ , donde  $P_s$  es la presión de saturación del vapor de agua y  $P_a$  es la presión parcial del vapor de agua. (Grimm, 1993, Pp: 2799)

proceso que va a aplicarse a nivel industrial. La calidad de los lotes de fármaco sometidos al estudio de estabilidad debe ser representativa de la calidad del material usado en estudios preclínicos y clínicos y del material a ser producido a escala comercial, mientras que para medicamentos deben tener la misma calidad destinada para comercialización. La información de soporte debe obtenerse a partir de los datos de estabilidad de lotes de fármaco a escala de laboratorio.

#### **5.3.2.1.2.1.2. Procedimientos de prueba y criterios de prueba**

Las pruebas deben cubrir aquellas características susceptibles a cambiar durante el almacenamiento y que puedan influir en la calidad, seguridad y/o eficacia del fármaco o medicamento.

Los métodos analíticos deben validarse completamente y deben ser indicativos de estabilidad.

El período de prueba debe cubrir no sólo la estabilidad química y biológica sino también, la pérdida de conservador, propiedades físicas, propiedades organolépticas y, cuando se requiera, atributos microbiológicos. Deben realizarse pruebas para determinar el contenido y la eficacia de los conservadores.

#### **5.3.2.1.2.1.3. Especificaciones**

En el caso de fármacos, los límites de aceptación deben derivar de la información obtenida en lotes empleados en estudios preclínicos y clínicos. También se deben incluir límites individuales y totales para impurezas y productos de degradación.

---

<sup>169</sup> Remitirse a la tabla de abreviaturas.

Por otro lado, para medicamentos, cuando sea aplicable, los límites de aceptación se deben relacionar con los límites de liberación y derivar de la consideración de toda la información de estabilidad disponible. Las especificaciones para la vida de anaquel deben permitir desviaciones aceptables y justificables de las especificaciones de liberación basadas en la evaluación de la estabilidad y los cambios observados durante el almacenamiento. Se necesitará incluir límites superiores específicos para los productos de degradación justificados por los niveles observados en el material usado en estudios preclínicos y ensayos clínicos. La justificación para límites propuestos para pruebas como tamaño de partícula y/o velocidad de disolución, requerirán referencia para los resultados observados para lotes usados en estudios clínicos y/o de biodisponibilidad. Las diferencias entre las especificaciones de liberación y vida de anaquel para el contenido de conservadores deben ser soportadas por una prueba de eficacia del conservador.

#### **5.3.2.1.2.1.4. Condiciones de almacenamiento**

La duración de los estudios de estabilidad y las condiciones de almacenamiento deben ser suficientes para cubrir el almacenamiento, envío y uso subsecuente del producto. Ver la tabla 9 para las condiciones de almacenamiento recomendadas para pruebas aceleradas y a largo plazo.

Se admiten otras condiciones de almacenamiento sólo si son justificadas. En particular, fármacos y medicamentos sensibles a la temperatura deben almacenarse a una condición alternativa de temperatura más baja y a la cual se harán las pruebas a largo plazo. Debe tenerse una consideración especial para medicamentos que cambian física o químicamente a las más bajas temperaturas de almacenamiento (por ejemplo, suspensiones o emulsiones las cuales pueden sedimentar o formar "crema", preparaciones oleosas y semisólidas, las cuales pueden mostrar una viscosidad aumentada).

Cuando se use la condición más baja de temperatura, las pruebas aceleradas se deben llevar a cabo durante 6 meses a una temperatura de al menos 15°C por arriba de la temperatura designada para los estudios de estabilidad a largo plazo (junto con las condiciones adecuadas de humedad relativa (H.R.) para dicha temperatura). Las condiciones de prueba a largo plazo deberán aparecer en la etiqueta y en los datos de reanálisis<sup>170</sup>. (ICH<sup>171</sup>, 1994, Pp 3,4)

TIPO DE PRUEBA	CONDICIONES	TIEMPO MINIMO DE PRUEBA
A LARGO PLAZO	25°C + 2°C/60% H.R. + 5%	12 MESES
ACCELERADAS	40°C + 2°C/75% H.R. + 5%	6 MESES

Tabla 9. Condiciones específicas de almacenamiento para fármacos según FDA<sup>172</sup>.

El almacenamiento bajo condiciones de elevada humedad relativa se aplica particularmente a formas farmacéuticas sólidas. Para medicamentos tales como soluciones y suspensiones contenidas en envases diseñados para proporcionar una barrera permanente a la pérdida de agua, no es necesario utilizar condiciones de almacenamiento a elevada humedad relativa, pero debe aplicarse el mismo rango de temperatura. Baja humedad relativa (por ejemplo, 10-20% H.R.) puede afectar adversamente productos envasados en contenedores semipermeables (por ejemplo, soluciones en bolsas plásticas, gotas nasales en pequeños envases plásticos) y esto debe tomarse en cuenta para la prueba bajo estas condiciones.

Cuando ocurran *cambios significativos* durante los 6 meses de almacenamiento, bajo condiciones de prueba aceleradas (40°C ± 2°C/75% H.R. + 5%), se deben llevar a cabo pruebas adicionales a una

<sup>170</sup> El periodo de reanálisis es el intervalo de tiempo durante el cual el fármaco puede ser considerado que permanece dentro de las especificaciones y aceptable para su uso en la fabricación de un medicamento dado, con tal que ha sido almacenado bajo condiciones definidas. Después de este periodo el lote debe ser reanalizado para determinar si cumple con las especificaciones y entonces ser usado inmediatamente. (CDER/CBER, 1998, Pp. 107)

<sup>171</sup> Remitirse a la tabla de abreviaturas.

<sup>172</sup> Remitirse a la tabla de abreviaturas.

condición intermedia (tal como  $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\% \text{ H.R.} \pm 5\%$ ) para fármacos usados en la fabricación de formas farmacéuticas evaluadas en pruebas a largo plazo a  $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\% \text{ H.R.} \pm 5\%$  y esta información debe incluirse en la aplicación (solicitud) del fármaco<sup>173</sup>. Dicha aplicación inicial debe incluir mínimo 6 meses de datos obtenidos en un estudio de 12 meses.

*Cambio significativo* durante las condiciones de prueba aceleradas se definen como:

- 1) Pérdida de la potencia en un 5% del valor inicial del lote.
- 2) Algún producto de degradación que exceda los límites especificados.
- 3) El producto excede los límites de pH.
- 4) La disolución excede los límites de la especificación para 12 cápsulas o tabletas (USP, Etapa 2).
- 5) No se satisfagan las especificaciones<sup>174</sup> para apariencia y propiedades físicas; por ejemplo, color, separación de fases, resuspendibilidad, dureza, etc. (ICH, 1994, Pp.8)

*Cambios significativos* durante las pruebas aceleradas o a la condición intermedia se considera como falla frente a la especificación. Si falla algún parámetro durante el estudio de estabilidad acelerada, se debe llevar a cabo pruebas de estabilidad a una condición intermedia para todos los parámetros.

<sup>173</sup> El equipo debe ser capaz de controlar la temperatura en un rango de  $\pm 2^{\circ}\text{C}$  y la humedad relativa en  $\pm 5\%$ . Las temperaturas y humedades deben monitorearse durante el almacenamiento. El efecto debido a incursiones ocasionadas por fallas del equipo deben ser señaladas por el aspirante y reportar si tienen impacto sobre los resultados de estabilidad. Las incursiones que excedan estos rangos ( $\pm 2^{\circ}\text{C}$  y  $\pm 5\%$ ) por más de 24 horas deben ser descritas y evaluarse su impacto en el reporte del estudio. (CDER/CBER, 1998, Pp.5)

<sup>174</sup> Descripción de un material, sustancia o producto que incluye los parámetros de calidad, sus límites de aceptación y la referencia de los métodos a utilizar para su determinación. (NOM-059-SSA1-1993, publicada en 1998, Pp.4)

Si algún parámetro falla al criterio de *cambio significativo* durante el estudio de estabilidad acelerada, debe llevarse a cabo la evaluación de todos los parámetros durante el estudio de estabilidad intermedia.

Cuando ocurran *cambios significativos* durante 12 meses de almacenamiento a 30°C/60% H.R., no es apropiado etiquetar el producto para su almacenamiento a temperatura ambiente controlada<sup>175</sup> con el período de reanálisis propuesto (en el caso de fármacos) o el período de caducidad propuesto (en el caso de medicamentos) si los datos de estabilidad de los estudios a largo plazo son satisfactorios. En dichos casos, deben considerarse métodos alternativos durante el desarrollo del fármaco tales como: períodos de reanálisis más cortos, almacenamiento a temperatura de refrigerador o un envase y/o cierre más protector.

Los datos de pruebas aceleradas y/o a una condición intermedia pueden usarse para evaluar el impacto de incursiones a corto plazo fuera de las condiciones de almacenamiento indicadas en la etiqueta tal como podría ocurrir durante el transporte.

---

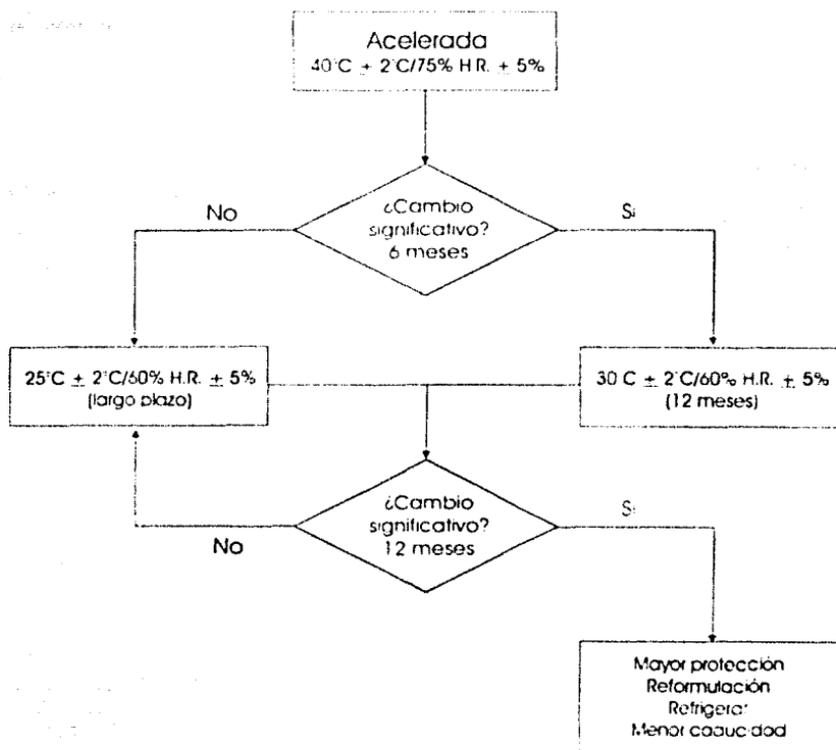
<sup>175</sup> Temperatura mantenida termostáticamente que abarca el ambiente de trabajo usual y el acostumbrado de 20°C a 25°C (68°F a 77°F) que resulta en una temperatura cinética promedio calculada de no más de 25°C y que permite incursiones entre 15°C y 30°C (59°F a 86°F) que son las experimentadas en farmacias, hospitales y almacenes. (CDER/CBER, 1998, Pp.102).

### 5.3.2.1.2.1.5. Condiciones de almacenamiento que no están definidas en la guía Q1A de la ICH (CDER/CBER, 1998, Pp.10,11)

TIPO DE MEDICAMENTO	CONDICION DE PRUEBA		
	ACELERADA	INTERMEDIA	LARGO PLAZO
Invasado en contenedores semipermeables (bolsas plásticas, envases de plástico semirígido, ampollitas, viales y botellas con o sin goteros).	40°C ± 2°C 15% ± 5% H.R.	30°C ± 2°C 40% ± 5% H.R.	25°C ± 2°C 40% ± 5% H.R.
Invasado en contenedores impermeables (botellas de vidrio, viales o ampollitas de vidrio selladas)	40°C Humedad Ambiente ó 40°C/75% H.R.	30°C/Humedad Ambiente ó 30°C/60% H.R.	25°C/Humedad Ambiente ó 25°C/60% H.R.
Para su almacenamiento a temperatura de refrigerador	25°C/60% H.R. (Se acepta humedad ambiente como alternativa para productos acuosos que no son afectados por las condiciones de humedad)	No hay condición intermedia.	5°C ± 3°C, (Monitoreando pero no controlando la humedad)
Para su almacenamiento a temperatura de congelador.	5°C ± 3°C Humedad Ambiente	No hay condición intermedia.	-15°C ± 5°C

Tabla 10. Condiciones de almacenamiento que no están definidas en la guía Q1A de la ICH.

Las condiciones de almacenamiento descritas anteriormente para los estudios de estabilidad acelerada y a largo plazo se presentan en el siguiente diagrama de flujo (García, 2000, Pp.4):



Esquema 13. Condiciones de almacenamiento para los estudios de estabilidad acelerada y a largo plazo.

#### 5.3.2.1.2.1.6. Frecuencia de análisis

La frecuencia de análisis debe ser suficiente para establecer las características de estabilidad del fármaco o medicamento. Para los estudios de estabilidad a largo plazo será cada 3 meses durante el primer año, cada 6 meses durante el segundo año y después anualmente.

Puede usarse el diseño matricial<sup>176</sup> o el diseño fraccional<sup>177</sup> para medicamentos si es justificado. Se recomiendan 4 puntos de prueba (por ejemplo, 0, 2, 4 y 6 meses) para los 6 meses del estudio de estabilidad acelerada.

#### 5.3.2.1.2.1.7. Materiales de empaque

Los envases usados en las pruebas de estabilidad a largo plazo y a tiempo real deben ser los mismos y/o simular el empaque a ser utilizado para su distribución y almacenamiento.

#### 5.3.2.1.2.1.8. Evaluación

El objetivo de los estudios de estabilidad es establecer, basado en un mínimo 3 lotes de fármaco y evaluando la información de estabilidad (cubriendo como sea necesario las características físicas, químicas y microbiológicas), un período de reanálisis<sup>178</sup> aplicable a todos los lotes futuros del fármaco fabricado bajo circunstancias similares. El grado de variabilidad de lotes individuales afecta la confianza de que la futura producción de un lote permanecerá dentro de las especificaciones hasta el período de reanálisis.

Un método aceptable para características cuantitativas que se espera disminuyan con el tiempo es determinar el tiempo al cual el intervalo unilateral al

<sup>176</sup> Diseño del programa de estabilidad donde sólo una fracción del número total de muestras son analizadas en un punto de muestreo específico. (Mathews, 1999, Pp.856)

<sup>177</sup> Diseño de un programa de estabilidad en el cual, a un determinado punto de muestreo, solo son evaluadas las muestras de los extremos, por ejemplo, del tamaño del envase y/o potencia. El diseño asume que la estabilidad de las muestras a la condición intermedia está representada por estos extremos. (Mathews, 1999, Pp. 856)

<sup>178</sup> Intervalo de tiempo durante el cual el fármaco o medicamento puede considerarse que permanece dentro de las especificaciones y aceptable para su uso, ya que ha sido almacenado bajo condiciones definidas. Después de este período el lote debe ser reanalizado para verificar que aún cumple con las especificaciones, después de lo cual debe ser usado inmediatamente. (CDER/CBER, 1998, Pp.107)

95% de confianza para la curva de degradación promedio intercepta el límite aceptable más bajo de la especificación. (Ver Fig.14)

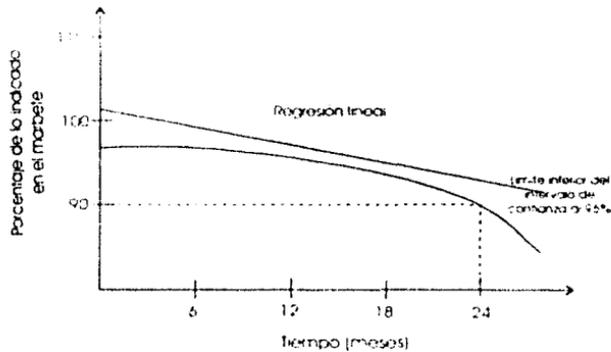


Fig. 14. Análisis estadístico de los datos de estabilidad a largo plazo.

En el ejemplo de la Fig.14, se asume que la curva estimada es lineal, basada en 24 meses de datos a tiempo real, y el límite más bajo de la especificación es el 90% de lo que indica el marbete, puede admitirse un período de caducidad de 24 meses.

Cuando se analiza un atributo con límites superiores e inferiores a la especificación se aplica un intervalo de confianza al 95% bilateral. Por ejemplo, en el caso que la degradación química del principio activo en solución cause una disminución en la concentración valorada o la evaporación del solvente en el producto (a través del sistema de cierre del recipiente) ocasione un incremento de la concentración. En este caso el patrón de degradación no será lineal y deben considerarse métodos estadísticos más complicados.

Si el análisis muestra que la variabilidad de lote a lote es pequeña, es ventajoso combinar los datos y así aplicar pruebas estadísticas apropiadas (por

ejemplo, valores de  $p$  para niveles de significancia de rechazo de más de 0.25) para las pendientes de las líneas de regresión y el intercepto a tiempo cero para lotes individuales. Si no es apropiado combinar datos de varios lotes, el periodo de reanálisis completo dependerá del tiempo mínimo al cual se espera el lote permanezca dentro de límites aceptables y justificables.

La naturaleza de la vía de degradación determinará la necesidad para la transformación de los datos mediante un análisis de regresión lineal. Usualmente la relación puede representarse por una función lineal, cuadrática o cúbica en una escala aritmética o logarítmica. Se deben emplear métodos estadísticos para probar la bondad del ajuste de los datos en todos los lotes y al combinar lotes (donde es apropiado) para inferir la línea o curva de degradación.

Los datos así tratados deben mostrar poca degradación y poca variabilidad. Bajo estas condiciones, normalmente no es necesario realizar el análisis estadístico formal, usualmente es suficiente proporcionar una justificación completa para la omisión. (ICH, 1994, Pp.5)

El uso de la extrapolación de los datos más allá de los rangos observados, debe ser justificado en términos de lo que se sabe acerca del mecanismo de degradación, la bondad de ajustarlos a un modelo matemático, tamaño de lote y la existencia de datos de apoyo.

#### **5.3.2.1.2.1.9. Etiquetado**

Un rango de temperatura de almacenamiento podría usarse en concordancia con los requerimientos relevantes regionales/nacionales.

El rango debe basarse en la evaluación de la estabilidad del fármaco. Cuando sea aplicable, deben establecerse requerimientos específicos, particularmente para fármacos que no toleran el congelamiento. Es inaceptable el uso de los términos condiciones ambiente o temperatura de cuarto.

**5.3.2.1.3. Comparación de los requerimientos establecidos por la ICH y la NOM-073-SSA1-1993 para los estudios de estabilidad** (García, 2000, Pp.13)

**3.2.1.3.1. Fármacos**

	ICH	NOM-073-SSA1-1993
<b>Lotes</b>		
Número de lotes	3	3
Escala <sup>179</sup>	Piloto	Piloto o de producción
Características del lote	Proceso de síntesis definitiva, que simule la escala industrial.	Fabricados por el mismo proceso.
<b>Criterio de almacenamiento</b>		
Empaque	Empaque definitivo, que simule el de comercialización.	Material de envase descrito en el registro.
Temp./H.R. Primarias	25°C+2°C/60% H.R. ±5% H.R.	Normales: 15°C y 30°C/ no más de 65% H.R.
Temp./H.R. Primarias	5°C ± 3°C	
Temp./H.R. Primarias	-20°C ± 5°C	
Temp./H.R. Aceleradas	40°C±2°C/75% H.R. ± 5% H.R.	Sólidos: 40°C±2°C/75% H.R. ± 5% H.R.
Temp./H.R. Aceleradas	25°C±2°C/60% H.R. ± 5% H.R.	Líquidos y semisólidos: 40°C±2°C/Humedad Ambiente 30°C±2°C/Humedad Ambiente
Temp./H.R. Largo Plazo	25°C±2°C/60% H.R. ± 5% H.R. 5°C ± 3°C	30°C ± 2°C o a condiciones particulares
Cambio significativo	Requiere prueba intermedia: 30°C±2°C/60% H.R. ± 5% H.R.	
Puntos de muestreo		
a) Acelerada	0, 3 y 6 meses	Fármacos nuevos: 1, 2, 3 y 6 meses Fármacos conocidos: 1, 2 y 3 meses
b) Intermedia	0, 6, 9 y 12 meses.	
c) Largo Plazo	3, 6, 9, 12, 18, 24 meses y después anualmente hasta la fecha de caducidad.	3, 6, 9, 12, 18, 24 meses y después anualmente hasta la fecha de caducidad tentativa.
Métodos de prueba	Método indicador de estabilidad (química, física y microbiológica)	Método indicador de estabilidad (análisis por duplicado)
Nivel de degradación	Determinada por la información preclínica y clínica.	Límites de aceptación justificados.
Evaluación	Límite de confianza: 95% unilateral.	Que cumpla con las especificaciones.

5.3.2.1.3.2. Medicamentos

	ICH	NOM-073-SSA1-1993
<b>Lotes</b>		
Número de lotes	3	3
Escala	2 Piloto y uno más pequeño	Piloto o de producción
Características del lote	Fórmula y proceso definitivos, misma calidad que el industrial, usar diferentes lotes de materia prima (no se aceptan a escala de laboratorio)	Fórmula sometida a registro.
<b>Criterio de almacenamiento</b>		
Empaque	Empaque para comercialización.	Material de envase descrito en el registro.
Temp./H.R. Primarias	25°C±2°C/60% H.R. ±5% H.R.	Normales: 15°C y 30°C/ no más de 65% H.R.
Temp./H.R. Primarias	5°C ± 3°C	
Temp./H.R. Primarias	-20°C ± 5°C	
Temp./H.R. Aceleradas	40°C±2°C/75% H.R. ± 5% H.R.	Sólidos: 40°C±2°C/75% H.R. ± 5% H.R.
Temp./H.R. Aceleradas	25°C±2°C/60% H.R. ± 5% H.R.	Líquidos y semisólidos: 40°C±2°C/Humedad Ambiente Todas las formas farmacéuticas: 30°C±2°C/Humedad Ambiente
Temp./H.R. Largo Plazo	25°C±2°C/60% H.R. ± 5% H.R.	
	5°C ± 3°C	30°C ± 2°C o a condiciones particulares
Cambio significativo	Requiere prueba intermedia: 30°C±2°C/60% H.R. ± 5% H.R.	
Puntos de muestreo		
a) Acelerada	0, 3 y 6 meses	Fármacos nuevos: 1, 2, 3 y 6 meses Fármacos conocidos: 1, 2 y 3 meses
b) Intermedia	0, 6, 9 y 12 meses.	
c) Largo Plazo	3, 6, 9, 12, 18, 24 meses y después anualmente hasta la fecha de caducidad.	3, 6, 9, 12, 18, 24 meses y después anualmente hasta la fecha de caducidad tentativa.
Métodos de prueba	Método indicador de estabilidad (química, física y microbiológica)	Método indicador de estabilidad (análisis por duplicado)
Nivel de degradación	Determinada por la información preclínica y clínica.	Limites de aceptación justificados.
Evaluación	Limite de confianza: 95% unilateral.	Que cumpla con las especificaciones.

<sup>176</sup> En Estados Unidos un lote piloto equivale a una décima parte de la producción a escala industrial. En México, son 2 Kg ó 3 Kg de fármaco o medicamento.

5.3.2.1.4. Pruebas específicas de estabilidad por forma farmacéutica

(García, 2000, Pp.6, 7)

TABLETAS Y GRAGEAS	CÁPSULAS Y OBLEAS	EMULSIONES	LIQUIDOS ORALES SOLUCIONES Y SUSPENSIONES	AEROSOL Y NEBULIZADORES
Apariencia <sup>3</sup>	Apariencia <sup>1</sup>	Apariencia <sup>2</sup>	Apariencia <sup>2</sup>	Apariencia <sup>1</sup>
Color <sup>2</sup>	Color <sup>2</sup>	Color <sup>2</sup>	Color <sup>2</sup>	Color <sup>2</sup>
Valoración <sup>2</sup>	Valoración <sup>2</sup>	Valoración <sup>2</sup>	Valoración <sup>2</sup>	Valoración <sup>2</sup>
Humedad <sup>2</sup>	Humedad <sup>2</sup>	Olor <sup>2</sup>	Olor <sup>2</sup>	Tamaño de partícula (suspensiones) <sup>2</sup>
Disolución <sup>2</sup>	Disolución <sup>2</sup>	Viscosidad <sup>2</sup>	Disolución (suspensiones) <sup>1</sup>	Esterilidad <sup>1</sup>
Dureza <sup>1</sup>	Fragilidad	pH <sup>1</sup>	pH <sup>2</sup>	pH <sup>1</sup>
Friabilidad <sup>1</sup>	Desintegración <sup>1</sup>	Esterilidad <sup>1</sup>	Claridad (solución) <sup>1</sup>	Patrón de aspersion <sup>2</sup>
Desintegración <sup>1</sup>		Límites microbianos <sup>3</sup>	Resuspendibilidad (suspensiones) <sup>1</sup>	Corrosión de válvula <sup>1</sup>
		Irritabilidad ocular/piel <sup>3</sup>	Límites microbianos <sup>1</sup>	Presión <sup>1</sup>
		Eficacia y/o valoración de conservadores <sup>3</sup>	Eficacia y/o valoración de conservadores <sup>1</sup>	Pérdida de propelente <sup>1</sup>
			Esterilidad <sup>1</sup>	Dosis entregada por acción de válvula <sup>2</sup>
			Pérdida de peso (envases de plástico) <sup>1</sup>	Límites microbianos <sup>1</sup>
			Irritabilidad ocular/piel <sup>1</sup>	Número de dosificaciones <sup>1</sup>
			Materia Particulada <sup>1</sup>	Claridad (soluciones) <sup>1</sup>

(1) Pruebas establecidas por la FDA.

(2) Pruebas comunes FDA y NOM-073-SSA1-1993.

(3) Pruebas indicadas en la NOM-073-SSA1-1993.

OFTÁLMICOS	PARENTERALES	POLVOS Y LIOFILIZADOS POLVOS ORALES	CREMAS, GELES, PASTAS Y UNGÜENTOS (POMADAS)	SUPOSITARIOS Y ÓVULOS
Apariencia <sup>1</sup>	Apariencia <sup>1</sup>	Apariencia <sup>2</sup>	Apariencia <sup>1</sup>	Apariencia <sup>1</sup>
Olor <sup>1</sup>	Color <sup>1</sup>	Color <sup>2</sup>	Color <sup>2</sup>	
Valoración <sup>1</sup>	Valoración <sup>1</sup>	Valoración <sup>2</sup>	Valoración <sup>2</sup>	Valoración <sup>1</sup>
Esterilidad <sup>1</sup>	Esterilidad <sup>1</sup>	Humedad <sup>2</sup>	Homogeneidad <sup>2</sup>	Temperatura de fusión <sup>2</sup>
Distribución de tamaño de partícula <sup>1</sup>	Pirógenos (LAL) <sup>1</sup>		Olor <sup>2</sup>	Disolución/ Tiempo de licuefacción <sup>2</sup>
pH <sup>1</sup>	pH <sup>1</sup>	pH (recons.) <sup>2</sup>	Penetrabilidad/ viscosidad <sup>2</sup>	
Consistencia <sup>1</sup>	Materia Particulada <sup>1</sup>	Esterilidad <sup>2</sup>	pH <sup>2</sup>	
Humedad (Lio) <sup>1</sup>		Dispersabilidad (recons.) <sup>1</sup>	Tamaño partícula <sup>1</sup>	
Homogeneidad (suspensiones) <sup>1</sup>	Volumen y extractables (envases de plástico para gran volumen) <sup>1</sup>	Eficacia y/o valoración de conservadores <sup>3</sup>	Esterilidad <sup>2</sup>	
			Irritabilidad ocular/piel <sup>2</sup>	
			Eficacia y/o valoración de conservadores <sup>1</sup>	
			Pérdida de peso (envases de plástico) <sup>2</sup>	
			Límites microbianos <sup>3</sup>	

- (1) Pruebas establecidas por la FDA.
- (2) Pruebas comunes FDA y NOM-073-SSA1-1993.
- (3) Pruebas indicadas en la NOM-073-SSA1-1993.

**5.3.2.1.5. Factores a evaluar en envases** (Sbarbati, 1975, Pp.119)

El material del envase debe someterse también a un mínimo de ensayos de estabilidad, especialmente cuando se trata de recipientes o tapones de materiales plásticos.

Entre otros factores, deberán tenerse en cuenta:

- a) Aspecto (especialmente la superficie interior).
- b) Migración del fármaco al plástico, goma, butadieno, etc.
- c) Migración del plastificante u otros aditivos a la forma farmacéutica.
- d) Penetración de humedad o gases atmosféricos perjudiciales.
- e) Integridad de los cierres.
- f) Cambios en la naturaleza física del material de envase.

Todos los ensayos que hemos indicado se realizan *in vitro*<sup>180</sup>.

**5.3.2.1.6. Casos especiales en que no son aplicables las técnicas comunes**

(Sbarbati, 1975, Pp.147-150)

Hay diversos productos en los que, por distintas razones, no pueden aplicarse las técnicas habituales de envejecimiento acelerado. Entre ellas, cabe mencionar los siguientes: a) fármacos de origen biológico; b) sustancias que sufren pirólisis; c) medicamentos de estructura desconocida; d) sustancias que sufren degradación en varias etapas; e) productos de contenido no reproducible exactamente.

### 5.3.2.1.6.1. Fármacos de origen biológico

Comprenden los sueros, vacunas, hormonas, etc. No pueden ser valorados químicamente, ya que ello no daría indicación alguna de su efectividad terapéutica, y se impone la valoración biológica. El envejecimiento no puede acelerarse a temperaturas elevadas porque éstas provocan transformaciones, a veces no detectables por el método de valoración, pero que modifican la efectividad terapéutica. Tal es el caso, por ejemplo, de cambios de conformación en las proteínas que forman parte del principio activo, de isomerizaciones en algunas hormonas, etc.

En estos casos, el único método aceptable es el envejecimiento natural. Como máximo, podría proponerse para algunos productos un tratamiento a 20°C, 29°C y 37°C, que permita una predicción de su estabilidad a temperaturas inferiores a las habituales de almacenamiento de estos productos.

### 5.3.2.1.6.2. Sustancias que sufren pirólisis

Son pocas las sustancias de interés farmacéutico que sufren pirólisis<sup>181</sup>.

Por lo general, son reacciones de superficie que tienen un alto período de inducción, logrado el cual, la descomposición se acelera y luego decae en velocidad (la velocidad de descomposición pirolítica es sigmoideal). Estas reacciones son controladas por el estado de la superficie, y comienzan generalmente en rayas, imperfecciones o grietas de esta, por lo que deben aparecer nuevos núcleos para que la reacción siga adelante.

<sup>180</sup> Se refiere generalmente a los procesos que se estudian fuera del cuerpo humano. *Vitro* significa vidrio, por lo que un proceso estudiado *in vitro* es aquel que se estudia en un tubo de ensayo, es decir, que el proceso se simula y se estudia en el laboratorio.

<sup>181</sup> Se entiende por tal la degradación de una sustancia por acción del calor.

Las temperaturas elevadas pueden acortar el período de inducción y nucleación a valores medibles y dar altos porcentajes de descomposición; la extrapolación a la temperatura ambiente suministrará valores erróneos.

#### **5.3.2.1.6.3. Medicamentos de estructura desconocida**

Algunas veces, la eficacia y la toxicidad de ciertos fármacos se conocen bastante antes de que sea posible identificarlos, purificarlos y determinar sus características fisicoquímicas. No obstante, la importancia de su acción terapéutica puede ser tal que su uso se imponga a pesar de no conocerse su estructura con exactitud.

La predicción de la estabilidad se hace entonces difícil porque no se puede saber qué propiedad fisicoquímica se correlaciona con la molécula intacta, puesto que muchas veces la actividad terapéutica se modifica sin que se observen cambios en gran número de propiedades físicas y químicas.

Se tratará siempre de buscar una propiedad física o química que cambie cuando se modifica la actividad biológica; de lo contrario, habrá que realizar valoraciones biológicas del medicamento y no se aconseja envejecimiento acelerado, ya que no se sabe que perturbaciones se pueden provocar. No obstante, los estudios de estabilidad suelen ser muy útiles para informar el tipo de protección del estado, los excipientes, el envase, etc., que deben usarse.

#### **5.3.2.1.6.4. Sustancias que sufren degradación en varias etapas**

Las reacciones pueden ser o no autocatalíticas y liberarse o no productos volátiles. En estos casos es posible que los datos extrapolados de mediciones a temperaturas elevadas sean distintos de los que se obtienen en el envejecimiento natural.

Puede suceder que una reacción ocurra en tres etapas y se dosifique el producto final a temperaturas elevadas; si a la temperatura del medio prácticamente sólo ocurre la primera etapa de la degradación, se tendrá muy poco del producto final y los datos no podrán correlacionarse. De la misma manera, si hay liberación de productos volátiles y se eliminan a altas temperaturas, los resultados predichos pueden no ser comparables con lo que se registra a la temperatura ambiente, ya que en estas condiciones los productos mencionados permanecen en la atmósfera circundante.

Si se tiene un problema de este tipo y la temperatura inferior del estudio es bastante cercana a la del ambiente, es común que no se cumpla la relación de Arrhenius: en estas circunstancias, el envejecimiento acelerado detectará la diferencia en los mecanismos de degradación a las temperaturas extremas.

#### **5.3.2.1.6.5. Productos de contenido no reproducible exactamente**

Deliberadamente, no se denominan medicamentos a estos productos, por cuanto un medicamento debe poseer una fórmula definida, controlable y reproducible de un lote a otro. No obstante, existen productos comerciales de acción terapéutica más o menos probada, cuyo contenido porcentual de principios activos no es uniforme. Por lo general se trata de extractos vegetales o de distintos órganos o tejidos animales. En estos casos, ya que la calidad del producto recién elaborado no puede ser asegurada en cuanto al contenido de principio activo, tampoco podrá serlo su conservación y no hay método que pueda predecirla, ya que falta uniformidad entre un lote y otro.

### 5.3.2.1.7. Temperatura cinética promedio ( $T_{CM}$ ) (Kommanaboyina, 1999, Pp.861, 862; CDER/CBER, 1998, Pp.35)

Debido a que las constantes de velocidad de degradación son dependientes de la temperatura, la cantidad de degradación varía con la temperatura durante el periodo de almacenamiento.

El uso de la  $T_{CM}$  ha sido generalmente aceptada como un método conveniente para cuantificar como se relacionan las temperaturas de almacenamiento con la degradación.

La  $T_{CM}$  es la temperatura calculada a la cual la cantidad total de degradación, durante un periodo particular, es igual a la suma de las degradaciones individuales que ocurrirían a varias temperaturas. Así, la  $T_{CM}$  puede ser considerada como una temperatura de almacenamiento isotérmica que simula los efectos de la variación de la temperatura de almacenamiento. No es una simple media aritmética. Esta es siempre más alta que la temperatura promedio.

#### 5.3.2.1.7.1. Cálculo de la $T_{CM}$

Aunque en Norteamérica, la Unión Europea y Japón se ha reconocido la utilidad del concepto de la  $T_{CM}$ , aún existe debate acerca del método exacto por el cual este valor puede ser calculado, aunque en muchos casos las diferencias en la manera de calcularla tendrían un efecto poco significativo sobre el valor numérico obtenido.

##### 5.3.2.1.7.1.1. Método USP

La  $T_{CM}$  se calcula del promedio de las temperaturas de almacenamiento registradas en un periodo de un año y el promedio calculado del promedio de las temperaturas semanales, más alta y más baja, registradas durante las 52 semanas

previas. Si la exposición del producto es por un corto período (como en el automóvil del médico, en el automóvil del paciente, en el automóvil de los representantes médicos, etc.), entonces se aconseja calcular la  $T_{CM}$  con el registro frecuente del perfil de temperatura.

La  $T_{CM}$  se calcula por la ecuación de Haynes:

$$T_{CM} = \frac{\Delta H / R}{-\ln \left[ \frac{e^{-\Delta H / RT_1} + e^{-\Delta H / RT_2} + \dots + e^{-\Delta H / RT_n}}{n} \right]}$$

donde,  $T_{CM}$  = Temperatura cinética promedio,  $\Delta H$  = Energía de activación = 83.144 KJ/mol,  $R$  = Constante universal de los gases =  $8.3144 \times 10^{-3}$  KJ/mol/°K,  $T_1$  = Media aritmética de la temperatura más alta y más baja registradas durante el primer período (por ejemplo, la primer semana),  $T_2$  = Media aritmética de las temperaturas más alta y más baja registradas durante el segundo período (por ejemplo, la segunda semana),  $T_n$  = Media aritmética de la temperatura más alta y más baja registradas durante el período  $n$  (por ejemplo, la  $n$  semana),  $n$  = Es el número total de promedios de las temperaturas de almacenamiento registradas durante el período de observación de un año; y todas las temperaturas  $T$  están dadas como temperaturas absolutas en °K.

### 5.3.2.1.7.1.2. Método FDA

La FDA<sup>182</sup> recomienda introducir las temperaturas individuales más alta y más baja (en lugar del promedio) en la ecuación de Haynes. Eso resultaría en el manejo de 104 datos, en contraste con los 52 puntos de la USP<sup>183</sup>.

<sup>182</sup> Remitirse a la tabla de abreviaturas.

<sup>183</sup> Remitirse a la tabla de abreviaturas.

Algunas veces la  $T_{CM}$  anual en una instalación se aproxima a los 25°C, lo cual debe documentarse, investigarse la causa de dicho fenómeno y tomarse las acciones correctivas para asegurarse que la instalación se mantenga dentro de las condiciones establecidas para el almacenamiento del medicamento. La FDA reconoce que, cuando la  $T_{CM}$  de una instalación excede los 25°C, esto no tiene impacto en los productos que han sido almacenados por menos de un año, pero debe ser una advertencia de que la instalación no está bajo un control adecuado.

En suma, siempre que la temperatura registrada (opuesta a la  $T_{CM}$  calculada) exceda las incursiones permitidas de 15-30°C en una instalación que contenga fármacos etiquetados para su almacenamiento a temperatura ambiente controlada<sup>184</sup>, debe documentarse el suceso, investigar su causa y tomar las acciones correctivas que aseguren que la instalación se mantiene dentro de las condiciones establecidas para el almacenamiento del medicamento. La FDA reconoce que breves variaciones fuera del rango de 15-30°C pueden presentarse de vez en cuando en el mundo real y no necesariamente tener impacto sobre la calidad del producto. Sin embargo, dependiendo de la duración y grado de exposición así como de la forma farmacéutica, puede ser necesario determinar si la calidad del producto ha sido afectada adversamente.

### 5.3.2.1.8. Zonas Climáticas (Grimm, 1993, Pp.2297)

A menudo se subestiman las condiciones climáticas de la ciudad o área donde vivimos lo que resulta en la elección errónea de las condiciones de almacenamiento empleadas en los estudios de estabilidad. Si los lotes son almacenados bajo condiciones incorrectas, entonces los resultados de estas

<sup>184</sup> Temperatura mantenida termostáticamente que abarca el ambiente de trabajo usual y el acostumbrado de 20°C a 25°C (68°F a 77°F) que resulta en una temperatura cinética promedio calculada de no más de 25°C y que permite incursiones entre 15°C y 30°C (59°F a 86°F) que son las experimentadas en farmacias, hospitales y almacenes. (CDER/CBER, 1998, Pp.102).

pruebas son incorrectos y se llega a conclusiones falsas. Por ejemplo, sacar al mercado un producto inestable o, más comúnmente, descartar productos que son estables.

Es necesario tener precaución cuando se investigan las condiciones climáticas en un país para derivar las condiciones de almacenamiento correspondientes.

Los valores de la tabla 11 se basan en las temperaturas y humedades relativas medidas, dentro y fuera de las instalaciones, para las cuales se han calculado la temperatura cinética promedio ( $T_{CM}$ ) y la humedad promedio. (Matthews, 1999, Pp.854)

ZONA CLIMÁTICA	CLIMA	DATOS MEDIDOS				DATOS CALCULADOS		DATOS DERIVADOS	
		AIRE LIBRE		ALMACÉN		$T_{CM}$ (°C)	% H.R.	T (°C)	% H.R.
		T(°C)	% H.R.	T (°C)	% H.R.				
I	Templado	10.9	75	18.7	45	20	42	21	45
II	Mediterráneo, subtropical.	17	70	18.7	52	21.6	52	25	60
III	Caluroso seco	24.4	39	26	54	26.4	35	30	35
IV	Caluroso húmedo	26.5	77	28.4	70	26.7	76	30	70

Tabla 11. Zonas climáticas.

La temperatura y la humedad determinan las condiciones de almacenamiento. Ambos factores afectan grandemente la estabilidad de un producto. Cuando un producto está pensado para ser comercializado en diferentes países deben considerarse las condiciones climáticas de dichos países. Por esta razón, el mundo ha sido dividido en 4 zonas climáticas<sup>185</sup> (ver tabla 12). Dichas zonas están caracterizadas por ciertas condiciones de almacenamiento.

<sup>185</sup> Zonas climáticas se refiere al concepto de dividir al mundo en cuatro zonas basándose en las condiciones climáticas que prevalecen durante el año.

ZONA CLIMÁTICA	DEFINICIÓN	CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO
I	Clima Templado	21°C/45% H.R.
II	Clima subtropical/mediterráneo	25°C/60% H.R.
III	Clima caluroso seco	30°C/35% H.R.
IV	Clima caluroso húmedo	30°C/70% H.R.

Tabla 12. Definición y condiciones de almacenamiento para las 4 zonas climáticas.

En la Fig.15 se muestra un mapa donde se muestran las cuatro zonas climáticas en que se divide al mundo.

La selección de las diferentes ciudades para las cuatro zonas climáticas está hecha tomando en cuenta los criterios y valores de referencia en la tabla 13.

CRITERIO	VALORES DE REFERENCIA POR ZONA CLIMÁTICA			
	I	II	III	IV
Temperatura promedio anual medida al aire libre	Hasta 15°C	-15-22°C	>22°C	>22°C
Temperatura promedio anual calculada. (Temp. - 19°C ajustada a 19°C)	Hasta 20.5°C	-20.5-24°C	-24°C	-24°C
Promedio anual de la presión parcial del vapor de agua	Hasta 11 mbar	>11-18 mbar	Hasta 15 mbar	>15 mbar

Tabla 13. Criterios y valores de referencia para asignar una ciudad a una zona climática correcta.

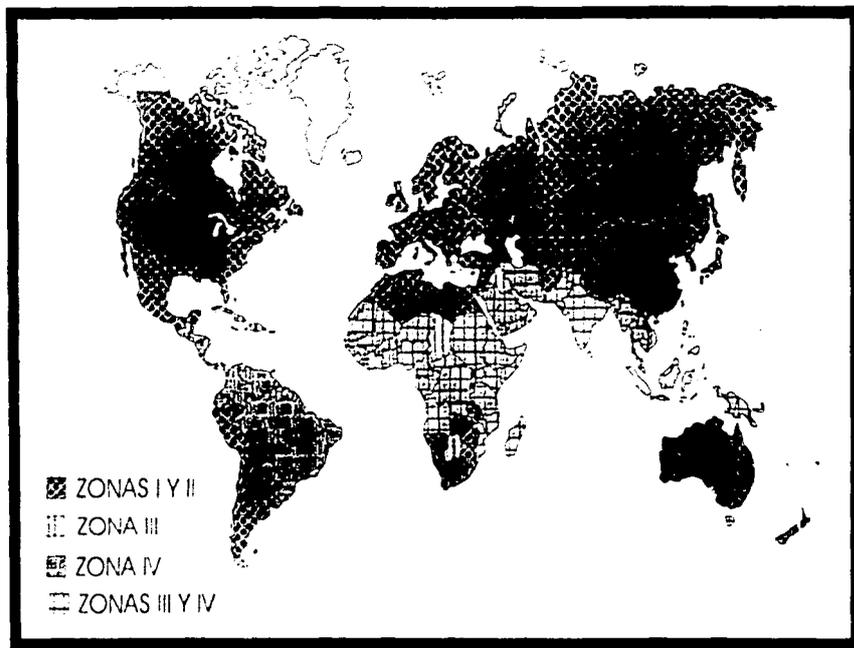


Fig 15 Zonas Climaticas

186

Las variaciones de temperatura estacionales en las cuatro zonas climáticas pueden describirse como sigue:

ZONA CLIMÁTICA	PATRÓN ANUAL DE TEMPERATURA	T <sub>CM</sub> (°C)
I	19°C/8 meses; 23°C/3 meses; 25°C/1 mes	20.8
II	21°C/6 meses; 26°C/4 meses; 30°C/2 meses	25.1
III	25°C/4 meses; 30°C/4 meses; 34°C/4 meses	30.3
IV	27°C/4 meses; 29°C/4 meses; 31°C/4 meses	29.1

Tabla 14. Patrón anual de temperatura en las 4 zonas climáticas.

En base a lo anterior, Grimm concluyó que los estudios de estabilidad en la Comunidad Económica Europea, Japón y los Estados Unidos pueden realizarse a las mismas condiciones de almacenamiento.

Finalmente se muestran las condiciones de almacenamiento recomendadas para varios productos en las 4 zonas climáticas.

Tabla 15. Condiciones de almacenamiento postuladas para varios productos en las zonas climáticas I y II. (Singh, 1999, Pp.77)

PRODUCTO	TIPO DE ESTUDIO		
	ACELERADO	INTERMEDIO	LARGO PLAZO
Formas farmacéuticas sólidas, sólidos para reconstitución, polvos secos y liofilizados en viales de vidrio.	40°C/75 % H.R.	30°C/60% H.R.	25°C/60% H.R.
Líquidos en botellas de vidrio, viales o ampollitas de vidrio selladas que proporcionan una barrera impermeable a la pérdida de agua.	40°C/Humedad Ambiente	30°C/Humedad Ambiente	25°C/Humedad Ambiente
Medicamentos en envases semipermeables (*)	40°C/15% H.R.	30°C/40% H.R.	25°C/40% H.R.
Medicamentos para ser almacenados a temperatura de refrigerador.	25°C/60% H.R. ó 25°C/Humedad Ambiente (para productos líquidos)	No hay condición intermedia.	5 ± 3°C monitoreando pero no controlando la humedad.
Medicamentos para ser almacenados a temperatura de congelador.	5 ± 3°C Humedad Ambiente	No hay condición intermedia.	-15 ± 5°C
Algunos productos para inhalación.	**	**	**

\* Se incluyen parenterales de gran y pequeño volumen, oftálmicos,óticos y sprays nasales en envases semipermeables tales como bolsas de plástico, envases de plástico semirígido, ampollitas, viales y botellas con o sin goteros que pueden ser susceptibles a la pérdida de agua.

\*\* Podrían aplicar condiciones de almacenamiento a polvos para inhalación y aerosoles con suspensiones para inhalación si ocurren cambios significantes en la distribución aerodinámica del tamaño de partícula o en la uniformidad de contenido de dosis a condiciones aceleradas (40°C/75% H.R.)

Tabla 16. Condiciones de almacenamiento postuladas para varios productos en las zonas climáticas III y IV. (Singh, 1999, Pp.78)

PRODUCTO	TIPO DE ESTUDIO	
	ACELERADO	LARGO PLAZO
Formas farmacéuticas sólidas, sólidos para reconstitución, polvos secos y liofilizados en viales de vidrio.	40°C/75% H.R.	30°C y 35°C 70% H.R. (Zona III/IV)
Líquidos en botellas de vidrio, viales o ampollitas de vidrio selladas que proporcionan una barrera impermeable a la pérdida de agua.	40°C Humedad Ambiente	30°C Humedad Ambiente
Medicamentos en envases semipermeables y permeables	40°C/15% H.R.	30°C/40% H.R.
Medicamentos para ser almacenados a temperatura de refrigerador.	30°C y 35°C 75% H.R. (Zona III/IV) ó 30°C/Humedad ambiente para productos líquidos	5 ± 3°C (monitoreando pero no controlando la temperatura)
Medicamentos para ser almacenados a temperatura de congelador.	5 ± 3°C Humedad Ambiente	-15 ± 5°C

### 5.3.2.1.9. Reporte de los datos de estabilidad. (CDER/CBER, 1998, Pp.28-32)

Los datos deben presentarse en un formato organizado, comprensible y acumulativo.

Se sugiere que los reportes de estabilidad incluyan la siguiente información y datos para facilitar las decisiones concernientes a la estabilidad del medicamento.

**1. Información general del producto:**

- ◆ Nombre, origen, lugar de manufactura y fecha de fabricación del fármaco, medicamento o producto biológico.
- ◆ Forma de dosificación y potencia, incluyendo formulación.
- ◆ Composición, tipo, origen, tamaño y descripción del contenedor/cierre. Materiales, sellos y desecantes también deben identificarse.

**2. Especificaciones e información de la metodología de prueba.**

- ◆ Atributos físicos, químicos y microbiológicos y especificaciones regulatorias.
- ◆ Metodología de prueba utilizada para cada muestra analizada.
- ◆ Información sobre la exactitud, precisión y adecuación de la metodología.
- ◆ Donde sea aplicable, una descripción de la prueba de potencia para medir la actividad biológica, incluyendo especificaciones para la determinación de la potencia.

**3. Diseño y condiciones del estudio.**

- ◆ Descripción del plan de muestreo, incluyendo:
  - Lotes y número seleccionado.
  - Envases y cierres y número seleccionado.
  - Número de unidades de dosis seleccionadas y, si se realizan pruebas en unidades individuales o en compositum de unidades individuales.
  - Intervalos de muestreo.
  - Evaluación de medicamentos o productos biológicos para reconstitución al momento de su reconstitución (como se indica en la etiqueta) así como a través de los periodos de uso recomendados.
- ◆ Duración esperada del estudio.
- ◆ Condiciones de almacenamiento del producto en estudio (temperatura, humedad, luz, orientación del envase).

4. Datos e información de estabilidad.

- ◆ Número de lotes (investigación, piloto, producción) y fecha de fabricación asociada.
- ◆ Para antibióticos, la "edad" del fármaco usado en la fabricación del lote.
- ◆ Datos analíticos, origen de cada punto y fecha de análisis (por ejemplo, envase, lote, etc.).
- ◆ Datos individuales así como la media y la desviación estándar.
- ◆ Datos tabulados por condición de almacenamiento.
- ◆ Resumen de la información de formulaciones previas durante el desarrollo del producto. Dicho resumen debe mencionarse (si previamente ha sido propuesto) y debe incluir otros envases y cierres investigados.

5. Análisis de los datos.

- ◆ Evaluación de los datos, diagramas y/o gráficos.
- ◆ Documentación de métodos estadísticos apropiados y fórmulas empleadas.
- ◆ Resultados del análisis estadístico y el período de caducidad estimado.
- ◆ Resultados de las pruebas estadísticas usadas en la estimación de la potencia microbiológica.

6. Conclusiones.

- ◆ Período de caducidad propuesto y su justificación.
- ◆ Especificaciones regulatorias (establecimiento de una potencia mínima aceptable del tiempo de liberación inicial para que sea garantizado el período de caducidad completo).

**5.3.2.1.9.1. Formato de los reportes de estabilidad.**

La información debe ser acumulativa y en forma de tabla.

**5.3.2.1.9.1.1. Ejemplo 1** (CDEP/CBER, 1998, Pp.32)Datos crudos de estabilidad para un medicamento "X", lote "Y"

Nombre producto/Potencia	No. estudio	Propósito del estudio
No. Lote	Tamaño lote	Fecha de inicio del estudio
Fecha fabricación	Fabricante/Lugar	Contenedor/Tamaño/Proveedor
Fecha de empaque	Empacador/Lugar	Proveedor del cierre
Condic. Almacenamiento	Orientación del almac.	Proveedor del sello

Fabricante del fármaco/Lugar/No. Lote  
Periodo de caducidad aprobado/propuesto.

ATRIBUTOS	MÉTODO PEO #	ESPECIFICACIÓN (Baja/Alta)	TIEMPO (meses)							
			0	3	6	9	12	18	24	ETC.
Apariencia										
Ensayo										
Producto degradación A										
Producto degradación B										
Producto degradación C										
Etc.										

**3.2.1.9.1.2. Ejemplo 2** (Matthews, 1999, Pp.854)

Estudios acelerados/Tiempo real

Nombre del medicamento: \_\_\_\_\_  
 Fabricante: \_\_\_\_\_  
 Dirección: \_\_\_\_\_  
 Principio activo: \_\_\_\_\_  
 Forma farmacéutica: \_\_\_\_\_  
 Empaque: \_\_\_\_\_

	No. lote	Fecha de fabricación	Fecha de expiración
1	_____	_____	_____
2	_____	_____	_____
3	_____	_____	_____

Vida de anaquel: \_\_\_\_\_ Años: \_\_\_\_\_ Meses: \_\_\_\_\_

	Tamaño de lote	Tipo de lote (experimental, piloto, producción)
1	_____	_____
2	_____	_____
3	_____	_____

Muestras analizadas por lote: \_\_\_\_\_

Condiciones de almacenamiento/prueba:

Temperatura \_\_\_\_\_ °C      Humedad \_\_\_\_\_ %H.R.

Luz \_\_\_\_\_ [lux hora]      Presión \_\_\_\_\_ [bar]

**RESULTADOS**

1. Hallazgos químicos: \_\_\_\_\_
2. Hallazgos biológicos y microbiológicos: \_\_\_\_\_
3. Hallazgos físicos: \_\_\_\_\_
4. Conclusiones: \_\_\_\_\_

Responsable: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

**5.3.2.1.9.1.3. Ejemplo 3** (Singh, 1999, Pp.82)

DATOS CRUDOS DE ESTABILIDAD

Nombre del producto/potencia: \_\_\_\_\_

No. Estudio: \_\_\_\_\_ Fecha de inicio del estudio: \_\_\_\_\_

No. Lote: \_\_\_\_\_ Tamaño lote: \_\_\_\_\_

Fecha de fabricación: \_\_\_\_\_ Lugar de fabricación: \_\_\_\_\_

Envase/Tamaño/Proveedor: \_\_\_\_\_

Comp.envase/Proveedor: \_\_\_\_\_ Proveedor del sello: \_\_\_\_\_

Fecha de empaque: \_\_\_\_\_ Empacador/Lugar: \_\_\_\_\_

Condic. Almac.: \_\_\_\_\_ Orientación en el almac.: \_\_\_\_\_

Cámara # \_\_\_\_\_ Anaquel # \_\_\_\_\_ Ubicación: \_\_\_\_\_

Atributos	Mét. PEO#	(Bajo/Alto)	Tiempo (meses)							
			0	3	6	9	12	18	24	etc.
Apariencia	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Ensayo	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Prod. Deg. A	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Prod. Deg. B	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Etc.										



A. Estabilidad.										
No. Programa	Lote No.	No. Lotes previos	Clase	Fórmula	No. Proyecto	Motivo de Estabilidad				
Fabricado	Empacado	Montado	Elaboro	Aprobo	Origen					
Nombre genérico/Concentración/ Forma farmacéutica		Via de administración		Cantidad de muestra						
Activó(s):	Conc.	U	Excipientes:	Conc.	U	Descripción del producto				
						Antecedentes				
						Descripción del material de empaque				
B. Determinaciones.										
No.	Ingredientes para analizar	U	Exceso %	Método	No.	Determinaciones físicas	U	Método	Observaciones	
Total de determinaciones										
C. Reporte de resultados.										
Fecha	Análisis	Determinación 1	Determinación 2	Determinación 3	Determinación 4	Determinación 5	Analista	H/H	Aprobación	

961

### 5.3.2.1.10. Equipos empleados en los estudios de estabilidad (Valadés, 1969, Pp.23)

Para el propósito de los estudios de estabilidad acelerada se presenta diferente equipo que puede ser usado según el parámetro frente al cual se va a seguir el estudio. Desde el equipo más sencillo (estufas a temperaturas diferentes o el empleo de desecadores conteniendo soluciones acuosas saturadas de sales diferentes con exceso definitivo de fase sólida (ver Tabla 17) que permiten la humedad constante deseada en los cuales se colocan las muestras y se llevan a las estufas lográndose bajo esta forma, control de humedad y temperatura) hasta equipo más complicado (cámaras climáticas) que ha sido fabricado expreso y con los cuales se pueden seguir diferentes estudios. Incluyen diferentes fuentes de luz, como solar, directa, difusa, ultravioleta, etc.

A continuación se muestran algunas imágenes de cámaras climáticas usadas actualmente.

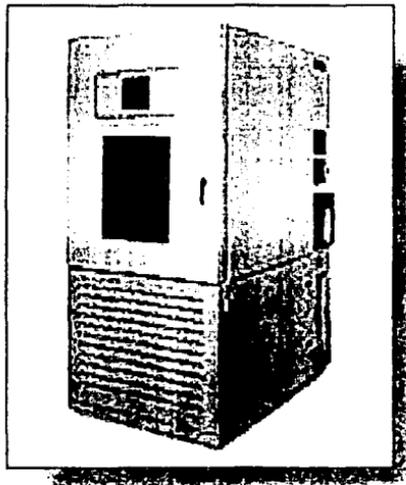


Fig. 16. Cámara para pruebas de estabilidad LUNAIPE (<http://www.lunaipe.com>)

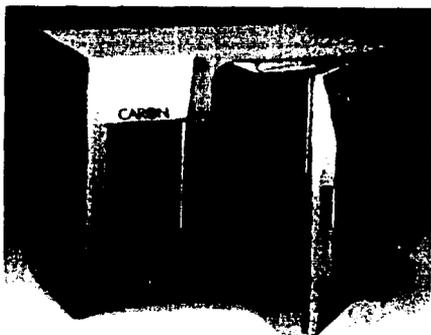


Fig. 17. Cámara para pruebas de estabilidad CARON® (<http://www.caronproducts.com>)

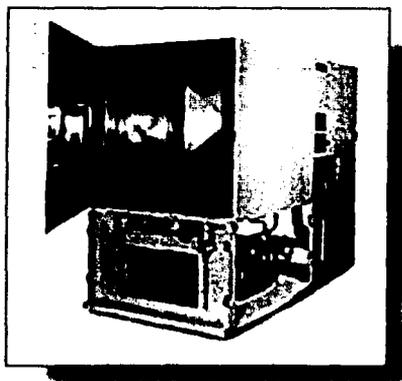


Fig. 18. Cámara para pruebas de estabilidad LUNAIRE® (<http://www.lunaire.com>)

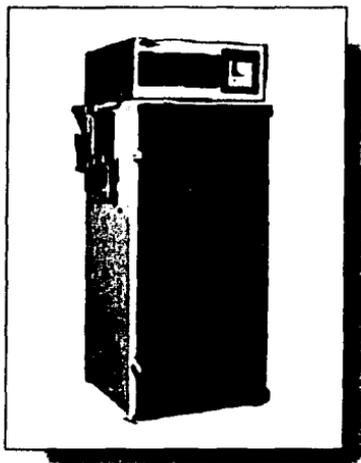


Fig. 19. Cámara para pruebas de estabilidad LUNAIRE<sup>®</sup> de 17 pies cúbicos de capacidad con control de temperatura y humedad. (<http://www.lunaire.com>)

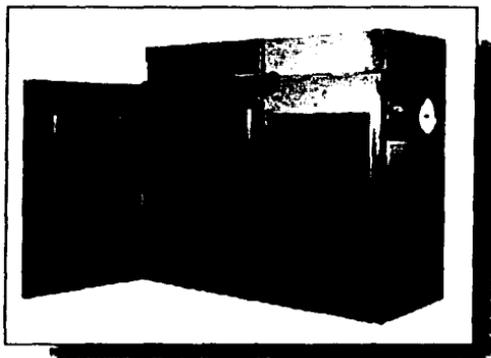


Fig. 20. Cámara para pruebas de estabilidad LUNAIRE<sup>®</sup> de 58 pies cúbicos de capacidad con control de temperatura y humedad. (<http://www.lunaire.com>)

FASE SÓLIDA	TEMPERATURA (°C)	HUMEDAD (%)	FASE SÓLIDA	TEMPERATURA (°C)	HUMEDAD (%)
TiCl <sub>4</sub>	100.097	99.7	ZnCl <sub>2</sub> · 1 1/2 H <sub>2</sub> O	20.0	10.0
Pb(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	20.0	98.0	KBr	20.0	84.0
NaF	100.0	96.6	(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	20.0	81.0
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> · 7H <sub>2</sub> O	20.00	95.0	Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>5</sub> · 5H <sub>2</sub> O	20.0	78.0
ZnSO <sub>4</sub> · 7H <sub>2</sub> O	5.0	94.7	(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	108.2	75.0
NH <sub>4</sub> H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	25.0	93.0	NH <sub>4</sub> Cl + KNO <sub>3</sub>	20.0	72.6
K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	20.0	92.0	NH <sub>4</sub> Cl + KNO <sub>3</sub>	30.0	68.6
Pb(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	103.5	88.4	NaNO <sub>2</sub>	20.0	66.0
KHSO <sub>4</sub>	20.0	86.0	KI	100.0	56.2
NaHSO <sub>4</sub> · H <sub>2</sub> O	20.0	52.0	NaClO <sub>3</sub>	100.0	54.0
NaI	100.0	50.4	Mg(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> · 6H <sub>2</sub> O	24.5	52.0
KSCN	20.0	47.0	NaCl + KNO <sub>3</sub> + NaNO <sub>2</sub>	16.39	30.49
KNO <sub>2</sub>	20.0	45.0	KF	100.0	22.9
CaCl <sub>2</sub> · 6H <sub>2</sub> O	5.0	39.8	K <sub>2</sub> C <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	20.0	20.0
CrO <sub>3</sub>	20.0	35.0	LiCl · H <sub>2</sub> O	20.0	15.0

Tabla 17. Ejemplos de sales para mantener humedad constante.

### 5.3.2.2. Estudios de estabilidad para productos biológicos / biotecnológicos

#### 5.3.2.2.1. Introducción (ICH (Q5C), 1996, Pp.1-9)

Los productos biológicos/biotecnológicos tienen características muy particulares que deben tenerse en consideración para el diseño de un programa de evaluación para confirmar su estabilidad durante el periodo de almacenamiento propuesto. Para dichos productos, en los cuales los componentes activos<sup>186</sup> son típicamente proteínas y/o polipéptidos, el mantenimiento de la conformación molecular y, por lo tanto, de la actividad biológica, depende de enlaces covalentes y no covalentes. Los productos son particularmente sensibles a factores ambientales tales como: cambios de temperatura, oxidación, luz, etc. Para asegurar el mantenimiento de la actividad biológica y evitar la degradación se requieren condiciones estrictas para su almacenamiento.

<sup>186</sup> Sinónimo de fármaco o principio activo.

La evaluación de la estabilidad puede requerir metodologías analíticas complejas. Los ensayos para la actividad biológica, siempre que sean aplicables, deben ser parte de los estudios de estabilidad básicos. También deben ser parte del programa métodos fisicoquímicos, bioquímicos e inmunoquímicos apropiados para el análisis de la entidad molecular y la detección cuantitativa de los productos de degradación, cuando la pureza y las características moleculares del producto permitan usar estas metodologías.

### **5.3.2.2.2. Selección de lotes**

#### **5.3.2.2.2.1. Fármacos**

Los datos de estabilidad deben obtenerse de al menos 3 lotes fabricados y almacenados bajo condiciones que representen las empleadas en la producción a gran escala. Se requiere un mínimo de 6 meses de datos de estabilidad para los casos en los cuales los periodos de almacenamiento sean mayores a los 6 meses requeridos. Para medicamentos con periodos de almacenamiento menores de 6 meses, la mínima cantidad de datos de estabilidad debe determinarse de acuerdo a cada caso particular.

La calidad de los lotes del fármaco sometidos al programa de estabilidad debe ser representativa de la calidad del material usado en estudios preclínicos y clínicos y la calidad del material a ser elaborado a escala comercial. Además, el fármaco fabricado a escala piloto debe ser producido y almacenado bajo condiciones representativas de las usadas a escala comercial.

#### **5.3.2.2.2. Productos intermedios**

Durante la fabricación de productos biológicos/biotecnológicos, la calidad y control de ciertos productos intermedios puede ser crítica para la elaboración del producto final. En general, el fabricante debe identificarlos y generar datos que aseguren su estabilidad dentro de los límites del desarrollo del proceso. Aunque el uso de datos a escala piloto está permitido, el fabricante debe establecer la aptitud de dichos datos para ser usados a escala comercial.

#### **5.3.2.2.3. Medicamentos (producto en el contenedor final)**

La información de estabilidad debe obtenerse de al menos tres lotes de producto en el contenedor final, representativo del que será utilizado a escala comercial. Cuando sea posible, éstos lotes deben derivar de diferentes lotes de producto a granel. Deben emplearse un mínimo de 6 meses de datos en los casos donde los períodos de almacenamiento sean mayores a los 6 meses requeridos y para medicamentos con períodos de almacenamiento menores de 6 meses, la cantidad mínima de datos de estabilidad debe determinarse de acuerdo a cada caso particular.

La calidad en el envase final debe ser representativa de la calidad del material usado en estudios preclínicos y clínicos. Los datos obtenidos a escala piloto del medicamento deben obtenerse al mismo tiempo que el expediente se envía a las agencias regulatorias, con el compromiso de someter al programa de estabilidad los tres primeros lotes de producción a escala comercial después de que el medicamento ha sido aprobado. Si los lotes a escala piloto se utilizan para establecer los datos para un producto y, en caso de que el producto fabricado a escala comercial no cumpla con las especificaciones de la estabilidad a largo plazo o no es representativo del material usado en estudios preclínicos y clínicos, el aspirante debe notificarlo a la autoridad regulatoria apropiada para determinar un modo de acción apropiado.

#### 5.3.2.2.4. Selección de muestras

Si un producto se distribuye en lotes que difieren en el volumen de llenado, (por ejemplo, 1 ml, 2 ml ó 10 ml), en las unidades (por ejemplo, 10 unidades, 20 unidades ó 50 unidades), o masa (por ejemplo, 1 mg, 2 mg ó 5 mg) las muestras inscritas dentro del programa de estabilidad pueden seleccionarse en base a un diseño matricial<sup>187</sup> y/o un diseño fraccional<sup>188</sup>.

El diseño matricial, por ejemplo, es el diseño estadístico de un estudio de estabilidad en el cual, fracciones diferentes de muestra son analizadas a diferentes puntos de muestreo. Debe aplicarse cuando se proporciona documentación apropiada que confirme la estabilidad de las muestras analizadas representa la estabilidad de todas las muestras. Las diferencias en las muestras para el mismo medicamento deben identificarse como, por ejemplo, diferentes lotes, diferentes potencias, diferentes tamaños del mismo tapón y, posiblemente, en algunos casos, diferentes sistemas de cierre.

El diseño matricial no debe aplicarse a muestras con diferencias que puedan afectar la estabilidad, tales como: diferentes potencias y diferentes sistemas de cierre donde no puede confirmarse que los productos responden en forma similar bajo las condiciones de almacenamiento.

Cuando se usa la misma potencia y sistema de cierre, para 3 o más productos, el fabricante puede elegir poner solamente, el contenedor más grande y el más pequeño dentro del programa de estabilidad; por ejemplo, *selección mediante un diseño fraccional*. El diseño de un protocolo que incorpore la selección por categorías, asume que la estabilidad de las muestras a condiciones intermedias, está representada por estos extremos. En ciertos casos, pueden

<sup>187</sup> Diseño del programa de estabilidad donde solo una fracción del número total de muestras son analizadas en un punto de muestreo específico. (Mathews, 1999, Pp.856)

<sup>188</sup> Diseño de un programa de estabilidad en el cual, a un determinado punto de muestreo, solo son evaluadas las muestras de los extremos, por ejemplo, del tamaño del envase y/o potencia. El diseño asume que la estabilidad de las muestras a la condición intermedia está representada por estos extremos. (Mathews, 1999, Pp. 856)

necesitarse datos para demostrar que todas las muestras son representadas apropiadamente por los datos obtenidos en ambos casos extremos.

#### **5.3.2.2.3. Perfil indicativo de estabilidad**

En general, no hay un solo ensayo indicativo de estabilidad o parámetro que describa las características de estabilidad de un producto biológico / biotecnológico. Por consiguiente, el fabricante debe proponer un perfil indicativo de estabilidad que proporcione garantía de que podrán detectarse los cambios en la identidad, pureza y potencia del producto.

En el tiempo de prueba, los aspirantes deben tener validados los métodos que comprendan el perfil indicativo de estabilidad y los datos deben estar disponibles para revisarlos. La determinación de las pruebas que debe incluirse será para un producto específico.

#### **5.3.2.2.3.1. Protocolo**

Debe incluir toda la información necesaria que demuestre la estabilidad del producto biológico/bioecnológico durante el periodo de expiración propuesto, incluyendo por ejemplo, especificaciones bien definidas e intervalos de prueba.

#### **5.3.2.2.3.2. Potencia**

Si el uso de un producto está ligado a una actividad biológica definible y medible, la evaluación de la potencia debe ser parte de los estudios de estabilidad.

*Potencia* es la capacidad específica o habilidad de un producto para lograr su efecto deseado. Esta se basa en la medición de algún atributo del producto y

está determinada por un método cuantitativo adecuado in vivo o in vitro. La potencia debe expresarse en relación a un material de referencia apropiado. Para tal propósito, debe incluirse en el ensayo un material de referencia calibrado directa o indirectamente, contra el correspondiente material de referencia nacional o internacional.

Los estudios de potencia deben realizarse a intervalos apropiados como está definido en el protocolo de estabilidad y los datos, deben reportarse en unidades de actividad biológica, calibradas siempre que sea posible contra estándares reconocidos nacional o internacionalmente.

En algunos productos biológicos/biotecnológicos, la potencia depende de la conjugación del (los) ingrediente (s) activo (s) con alguna sustancia o enlazado a un adyuvante. La disociación del ingrediente activo del acarreador usado debe evaluarse en estudios a tiempo y temperatura reales (incluyendo las condiciones empleadas durante el embarque). La valoración de la estabilidad de dichos productos puede ser difícil debido, en algunos casos, a que las pruebas in vivo para la actividad biológica y para la caracterización fisicoquímica son imprácticas o proporcionan resultados inexactos.

#### **5.3.2.2.3.3. Pureza y caracterización molecular**

La pureza es un término relativo. Debido al efecto de la glicosilación, deamidación u otras heterogeneidades, la pureza absoluta de un producto biológico / biotecnológico es extremadamente difícil de determinar. Así, la pureza de estos productos debe asegurarse típicamente por más de un método y el valor de ésta depende del método. Para propósito de la prueba de estabilidad, las pruebas de pureza deben enfocarse a métodos para la determinación de productos de degradación.

El grado de pureza así como de las cantidades individual y total de los productos de degradación que ingresan al estudio de estabilidad, deben ser

reportadas y documentadas siempre que sea posible. Los límites aceptables de productos de degradación deben derivar de los perfiles analíticos de lotes de fármaco y medicamento usados en estudios preclínicos y clínicos.

El uso de metodologías analíticas relevantes, bioquímicas e inmunoquímicas, deben permitir la caracterización total del fármaco y/o medicamento (por ejemplo, tamaño molecular, carga, hidrofobicidad) y la detección exacta de los cambios degradativos que pueden resultar de la deamidación, oxidación, sulfoxidación, agregación o fragmentación durante el almacenamiento. Algunos métodos empleados son: electroforesis (inmunolectroforesis, isoelectroenfoque), cromatografía de alta resolución (cromatografía en fase reversa, filtración por geles, intercambio iónico, cromatografía por afinidad) y trazado de péptidos.

Para sustancias que no pueden ser caracterizadas apropiadamente o productos para los cuales no puede determinarse un análisis exacto de la pureza a través de métodos analíticos de rutina, el aspirante debe proponer y justificar procedimientos de prueba alternativos.

### **5.3.2.2.3.3. Otras características del producto**

Las siguientes características no se relacionan específicamente a los productos biológicos/biotecnológicos pero deben monitorearse y reportarse para el medicamento en su contenedor final.

Apariencia (color y opacidad para soluciones y suspensiones; color, textura y tiempo de disolución para polvos), partículas visibles en soluciones o después de la reconstitución de polvos o liofilizados, pH y nivel de humedad de polvos y productos liofilizados.

La prueba de esterilidad u otras pruebas alternativas (por ejemplo, prueba de la integridad del sistema de cierre) deben llevarse a cabo como mínimo al inicio y al final de la vida de anaquel propuesta.

Los aditivos (estabilizantes, conservadores) o excipientes pueden degradarse durante el período de caducidad del medicamento. Si hay alguna indicación durante los estudios preliminares de estabilidad que la reacción o degradación de dichos materiales afecta adversamente la calidad del medicamento, ésta debe monitorearse durante el programa de estabilidad.

#### **5.3.2.2.4. Condiciones de almacenamiento**

##### **5.3.2.2.4.1. Temperatura**

Debido a que la mayoría de los productos biológicos/biotecnológicos terminados necesitan temperaturas de almacenamiento definidas con precisión, las condiciones de almacenamiento para los estudios de estabilidad a tiempo y temperatura reales, será la temperatura de almacenamiento propuesta.

##### **5.3.2.2.4.2. Humedad**

Los productos biológicos/biotecnológicos se distribuyen generalmente en contenedores que los protegen de la humedad. Además, cuando puede demostrarse que los contenedores propuestos (y condiciones de almacenamiento) permiten la protección suficiente contra humedad alta y baja, pueden omitirse las pruebas de estabilidad a diferentes humedades relativas. Si no se usan envases protectores contra la humedad, deben proporcionarse datos de estabilidad apropiados.

##### **5.3.2.2.4.3. Condiciones aceleradas y condiciones estrés**

Las condiciones para los estudios de estabilidad acelerada deben seleccionarse cuidadosamente de acuerdo a cada fármaco o medicamento.

Los estudios bajo condiciones aceleradas proporcionan datos útiles de soporte para establecer la fecha de expiración, para obtener información acerca de la estabilidad del producto o para el futuro desarrollo de productos, como auxiliar en la validación de métodos analíticos para el programa de estabilidad o para generar información que puede ayudar a elucidar el perfil de degradación del fármaco o medicamento.

Los estudios bajo condiciones estrés pueden ser útiles para determinar si exposiciones accidentales distintas a las propuestas (por ejemplo, durante el transporte) son nocivas para el producto y también para evaluar que parámetros de prueba específicos pueden ser los mejores indicadores de la estabilidad del producto.

#### **5.3.2.2.4.4. Contenedor y sistema de cierre del recipiente**

La calidad del producto puede cambiar debido a interacciones entre éste y el contenedor y sistema de cierre de éste último. Cuando no pueden excluirse interacciones en productos líquidos, los estudios de estabilidad deben incluir muestras mantenidas en posición invertida u horizontal (es decir, en contacto en el sistema de cierre del recipiente) así como en posición vertical, para determinar los efectos del sistema de cierre sobre la calidad del producto. Los datos deben ser proporcionados por todas las diferentes combinaciones de envase/cierre que serán comercializados.

Por otro lado, también deben demostrarse que un tapón usado con un vial de dosis múltiple es capaz de resistir las condiciones de repetidas inserciones de la jeringa y vaciamientos de tal manera que el producto conserve su potencia, pureza y calidad.

#### **5.3.2.2.4.5. Estabilidad después de la reconstitución de productos liofilizados**

La estabilidad de estos productos debe demostrarse para las condiciones y el máximo período de almacenamiento especificado en el envase.

#### **5.3.2.2.5. Frecuencia de prueba**

La vida de anaquel de los productos biológicos/biotecnológicos varía de algunos días a varios años. Por ello es difícil diseñar guías uniformes con respecto a la duración de los estudios de estabilidad y la frecuencia de prueba aplicable a todos los tipos de productos biológicos/biotecnológicos. Sin embargo, unas pocas excepciones de productos existentes y futuros, tendrán una vida de anaquel entre 0.5 y 5 años.

Cuando se proponen vidas medias de un año o menos, en los estudios de estabilidad a tiempo real deben realizarse análisis mensualmente durante los 3 primeros meses y después cada 3 meses. Para productos con vidas medias mayores a 1 año los estudios deben realizarse cada 3 meses durante el primer año de almacenamiento, cada 6 meses durante el segundo año y después anualmente.

#### **5.3.2.2.6. Especificaciones**

Cada producto debe mantener sus especificaciones dentro de límites establecidos para seguridad, pureza y potencia durante toda su vida de anaquel propuesta. Estos límites y especificaciones deben derivar de toda la información disponible usando métodos estadísticos apropiados.

#### **5.3.2.2.7. Etiquetado**

Se recomienda definir con precisión la temperatura de almacenaje para la mayoría de los fármacos y medicamentos biológicos/biotecnológicos, especialmente para aquellos que no toleran el congelamiento. Estas condiciones, y cuando sea apropiado, las recomendaciones para protección contra la luz y/o humedad, deben aparecer en el envase, empaque y/o insertos del empaque.

Dicho etiquetado debe estar de acuerdo con los requerimientos nacionales y regionales.

#### **5.3.2.3. Estudios de estabilidad a la luz** (Fed. Reg., 1997, Pp.27117-27120)

##### **5.3.2.3.1. Introducción**

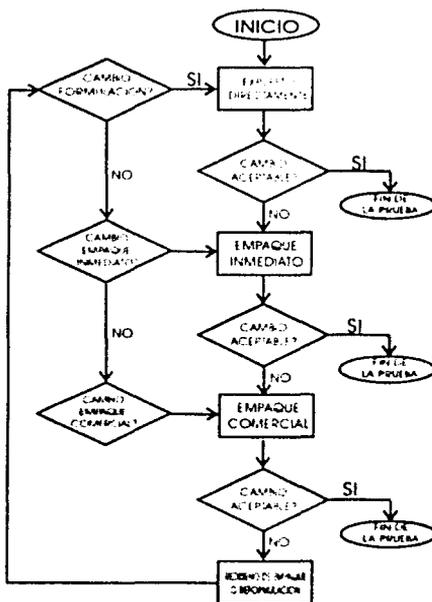
Las características intrínsecas de fotoestabilidad de nuevos fármacos y medicamentos deben evaluarse para demostrar que la exposición a la luz no ocasiona cambios inaceptables.

Bajo algunas circunstancias deben repetirse estos estudios si se hacen ciertos cambios y variaciones al producto (por ejemplo, formulación, empaque).

Se recomienda que un método para evaluar la fotoestabilidad cubra las siguientes pruebas:

- 1) Pruebas al fármaco.
- 2) Pruebas al medicamento expuesto sin el empaque inmediato; y, si es necesario,
- 3) Pruebas al medicamento en el empaque inmediato; y, si es necesario
- 4) Pruebas al medicamento en el empaque a comercializar.

### 5.3.2.3.2. Diagrama de decisión para pruebas de fotoestabilidad de medicamentos



Esquema 14. Diagrama de decisión para pruebas de fotoestabilidad.

### 5.3.2.3.3. Fuentes de luz

El aspirante debe mantener un adecuado control de la temperatura para minimizar el efecto de cambios de temperatura localizados o incluir un control de oscuridad en el mismo ambiente, a menos que se justifique de otra manera.

#### 5.3.2.3.3.1. Opción 1

Alguna fuente de luz que esté diseñada para producir una radiación de salida similar al estándar de emisión D65/ID65, tales como una lámpara fluorescente de luz diurna artificial combinando señales de radiación visible y ultravioleta (UV); lámparas de xenón o haluro metálico. D65 es el estándar reconocido internacionalmente para luz diurna en el exterior, tal como está definido en la ISO 10977 (1993). ID65 es el equivalente al estándar de luz diurna indirecta en el interior. Para una fuente de luz que emita radiación significativa por debajo de 320 nm debe colocarse un filtro apropiado para eliminar dicha radiación.

#### 5.3.2.3.3.2. Opción 2

La misma muestra debe exponerse a una lámpara de UV cercano y a una lámpara fluorescente de luz blanca fría. La primera debe tener una distribución espectral de 320 a 400 nm con un máximo de energía de emisión entre 350 y 370 nm; una proporción significativa de radiación UV debe estar en las bandas de 320 a 360nm y de 360 a 400 nm. Para la segunda lámpara, ésta debe producir una radiación de salida similar a la especificada en ISO<sup>189</sup> 10977.

<sup>189</sup>International Standard Organization. Federación mundial no gubernamental de cuerpos o agencias de más de 90 naciones con sede en Ginebra, Suiza, cuyo propósito es el desarrollo de

#### 5.3.2.3.4. Procedimiento

Para estudios confirmatorios, deben exponerse muestras a luz que proporcione una iluminación total de no menos de 1.2 millones de horas lux<sup>190</sup> y una energía UV cercana integrada de no menos de 200 watt horas/m<sup>2</sup> que permita comparaciones directas entre el fármaco y el medicamento.

Las muestras deben exponerse junto con un sistema químico actinométrico validado para asegurar que la exposición de luz especificada es la obtenida, o por la duración apropiada de tiempo cuando las condiciones se han monitoreado usando radiómetros o luxómetros calibrados.

Si se usan muestras protegidas (por ejemplo, envueltas en papel aluminio) como controles de oscuridad para evaluar la contribución de cambios inducidos térmicamente sobre el cambio total observado, deben colocarse al lado de las muestras originales.

---

estándares mundiales con el fin de mejorar la eficiencia en las operaciones y en la productividad así como reducir el costo. Estas normas aplican para cualquier industria que brinde un producto o servicio (no se limita a los regulados por FDA) e indica básicamente los elementos clave necesarios para la fundación de un sistema de calidad aceptable. (Jiménez, 1998)

<sup>190</sup> Un lux es la unidad métrica de iluminación. Es igual a la iluminación sobre una superficie de 1 m<sup>2</sup> en la cual hay un flujo luminoso de un lumen distribuido uniformemente, o la iluminación sobre todos los puntos de una superficie de una distancia de 1 m de una fuente de luz uniforme de una candela. (<http://www.fpm.gov.qa/standards/standards.htm>, 2000)

Un lumen (lm) es la cantidad total de energía luminosa que genera una fuente de luz. Por ejemplo, la flama de una vela genera cerca de 12 lúmenes. Una lámpara incandescente de 60 watts, como los focos, se estima en 890 lúmenes. ([http://www.dgc.com/customer\\_services/business/energy/SMART/illumina\\_measurement.html](http://www.dgc.com/customer_services/business/energy/SMART/illumina_measurement.html), 2000, Pp 1)

Una candela (cd) es la unidad de medida de la intensidad luminosa. Describe la intensidad de luz en una dirección particular. La flama de una vela genera una candela en todas direcciones y es actualmente la base para determinar lo que es una candela. ([http://www.dgc.com/customer\\_services/business/energy/SMART/illumina\\_measurement.html](http://www.dgc.com/customer_services/business/energy/SMART/illumina_measurement.html), 2000, Pp 2)

### 5.3.2.3.5. Fármacos y Medicamentos

Para los fármacos, la prueba de fotoestabilidad consiste en dos pruebas: prueba de degradación forzada y la prueba confirmatoria.

El propósito de las *pruebas de degradación forzada* es evaluar la fotosensibilidad del material para propósitos de desarrollo del método y/o elucidación del mecanismo de degradación. Estas pueden involucrar al fármaco solo y/o soluciones en simples o en suspensiones para validar los procedimientos analíticos. En estos estudios, las muestras deben estar en envases transparentes y químicamente inertes.

Bajo las condiciones forzadas es posible observar la formación de productos de degradación que no se originarían bajo las condiciones usadas en los estudios confirmatorios. Si en la práctica se ha demostrado que en los estudios confirmatorios no se han formado estos productos de degradación no es necesario investigarlos.

Los *estudios confirmatorios* se llevan a cabo para obtener información necesaria para el manejo, empaque y etiquetado del producto.

En el caso de medicamentos, los estudios deben realizarse en una manera secuencial iniciando con pruebas en el producto expuesto completamente y después procediendo como sea necesario para el producto en el empaque inmediato y finalmente en el empaque comercial. La evaluación debe llevarse a cabo hasta que los resultados demuestren que el medicamento está protegido adecuadamente de la exposición a la luz. El medicamento debe exponerse a las condiciones de luz descritas anteriormente.

Normalmente, sólo se evalúa un lote de fármaco o medicamento durante la fase de desarrollo, entonces las características de fotoestabilidad deben confirmarse en un solo lote seleccionado como se describe para un fármaco o medicamento que es fotoestable o fotolábil. Si los resultados de los estudios confirmatorios son equívocos, deben analizarse dos lotes adicionales.

Para algunos medicamentos donde se ha demostrado que el empaque inmediato es completamente impenetrable a la luz, tales como tubos o envases de

aluminio, las pruebas normalmente sólo deben realizarse en el producto expuesto directamente.

#### **5.3.2.3.5.1. Muestras**

Debe tenerse cuidado para asegurar que las características físicas de las muestras bajo estudio sean tomadas en cuenta y que los efectos de los cambios en el estado físico como sublimación, evaporación o fusión, sean minimizados a través de enfriar y/o colocar las muestras en contenedores sellados de tal forma que se proporcione la mínima interferencia al irradiar las muestras. También deben considerarse y eliminarse, siempre que no sean relevantes para el estudio que se esté realizando, las posibles interacciones entre las muestras y algún material usado para los envases o para protección general de la muestra.

Para muestras de fármacos sólidos, debe tomarse una cantidad apropiada de muestra, colocarla en un vidrio de reloj o plato de plástico (extenderlo formando una capa de no más de 3 mm de espesor) y protegerla con una cubierta transparente adecuada si se considera necesario. Los fármacos líquidos deben ser expuestos en envases transparentes y químicamente inertes.

En el caso de medicamentos, las muestras deben colocarse de tal manera que proporcionen la máxima área de exposición a la fuente de luz. Por ejemplo, tabletas, cápsulas, etc., deben extenderse de tal manera que se forme una sola capa.

Si no es práctica la exposición directa del medicamento (por ejemplo, debido a oxidación del producto), la muestra debe colocarse en un envase inerte, transparente y protector (por ejemplo, cuarzo).

#### **5.3.2.3.5.2. Análisis de las muestras**

Al final del período de exposición, las muestras deben ser examinadas para algunos cambios en las propiedades físicas (por ejemplo, apariencia, claridad o color de la solución, disolución/desintegración de las formas farmacéuticas tales como cápsulas) y analizar los productos que pudieran originarse a partir de un proceso de degradación fotoquímica mediante métodos validados adecuadamente.

Cuando se involucran muestras de fármacos sólidos, el muestreo debe asegurar que una se usa una porción representativa en las pruebas individuales. Para formas farmacéuticas sólidas de dosificación oral, el muestreo debe realizarse a partir de, por ejemplo, 20 tabletas o cápsulas. Deben hacerse consideraciones similares de muestreo, como homogeneización o solubilización de la muestra completa, en el caso de materiales que no puedan permanecer homogéneos después de la exposición (por ejemplo, cremas, ungentos, suspensiones).

El análisis de la muestra expuesta debe llevarse a cabo conjuntamente con algunas muestras protegidas, usadas como control de oscuridad, si éstas últimas se usan en la prueba.

#### **5.3.2.3.5.3. Juicio de los resultados**

Los estudios de degradación forzada deben diseñarse para proporcionar información adecuada para desarrollar y validar métodos de análisis para los estudios confirmatorios. Estos métodos de análisis deben ser capaces de resolver y detectar degradantes fotolíticos que aparecen durante los estudios confirmatorios. Cuando se evalúan los resultados de estos estudios es importante reconocer que forman parte de las pruebas estrés y, por lo tanto, no están diseñadas para establecer límites cualitativos o cuantitativos de cambios.

Los estudios confirmatorios deben identificar medidas preventivas necesarias en la fabricación o en la formulación del medicamento y, si es necesario, un empaque resistente a la luz. Cuando se evalúan los resultados de los

estudios confirmatorios para determinar si los cambios debidos a la exposición a la luz son aceptables, es importante considerar los resultados de otros estudios de estabilidad formales para asegurar que el fármaco estará dentro de los límites especificados al tiempo de uso.

#### **5.3.2.3.6. Actinómetro de quinina** (Yoshioka, 1994, Pp.2050)

Se han empleado varios tipos de actinómetros para medir la intensidad de radiación. Los actinómetros físicos, usando radiómetros o fotómetros, a menudo producen diferencias en los resultados, dependiendo de las características espectrales así como del método de calibración de los medidores. En contraste, el actinómetro químico, que emplea un estándar fotosensible, se considera que es un método exacto y reproducible para medir la intensidad de radiación a la cual los productos farmacéuticos son expuestos en las pruebas de estabilidad. Los actinómetros químicos miden el número de cuantos absorbidos por el estándar. Además, la cantidad total de exposición a la luz medida por los actinómetros químicos no es afectada por fluctuaciones en la intensidad o distribución espectral de la emisión de la lámpara lo cual podría resultar de cambios en variables tales como el voltaje o la edad de la lámpara durante el curso del estudio.

El actinómetro de quinina sólo mide la intensidad de luz en la región ultravioleta (UV), alrededor de los 330 nm y no determina la intensidad de radiación total responsable de la degradación de los fármacos que tengan un espectro de absorción diferente del de la quinina.

Yoshioka y colaboradores mencionan que la linealidad observada entre la absorbancia y la energía UV integrada indica que el actinómetro de quinina puede usarse para medir la intensidad de radiación UV a longitudes de onda de alrededor de 300 nm.

**5.3.2.3.6.1. Procedimiento para el uso del actinómetro de quinina**

(Fed. Reg., 1997, Pp.27120)

El siguiente procedimiento corresponde al monitoreo de la exposición de una lámpara fluorescente de UV cercano. Cada sistema actinométrico debe ser calibrado para la fuente de luz a ser utilizada.

Prepare una cantidad suficiente de una solución acuosa de cloruro de quinina dihidratada al 2% (p/v) (si es necesario disuelva por calentamiento).

**OPCIÓN 1:**

- 1) Coloque 10 ml de la solución dentro de una ampollita incolora de 20 ml, séllela herméticamente y utilícela como muestra.
- 2) Separadamente, coloque 10 ml de la solución dentro de un ampollita<sup>191</sup> transparente de 20 ml, séllela herméticamente y envuélvala en papel aluminio para protegerla completamente de la luz y úsela como control.
- 3) Exponga la muestra y el control a la fuente de luz durante un número adecuado de horas.
- 4) Después de la exposición determine las absorbancias de la muestra ( $A_T$ ) y el control ( $A_0$ ) a una longitud de onda de 400 nm, usando celdas de longitud de paso óptico de 1 cm.
- 5) Calcule el cambio en la absorbancia:  $\Delta T = A_T - A_0$ . La duración de la exposición debe ser suficiente para asegurar un cambio en la absorbancia de al menos 0.9.

<sup>191</sup> Forma y dimensiones de la ampollita, ver Industria Japonesa de Estándares (JIS = Japanese Industry Standard).

## OPCIÓN 2:

- 1) Llene una celda de cuarzo de 1 cm y úsela como muestra.
- 2) Separadamente, llene una celda de cuarzo de 1 cm, envuélvala con papel aluminio para protegerla completamente de la luz y úsela como control.
- 3) Exponga la muestra y el control a la fuente de luz por un número adecuado de horas.
- 4) Después de la exposición determine las absorbancias de la muestra ( $A_T$ ) y el control ( $A_0$ ) a una longitud de onda de 400 nm, usando celdas de longitud de paso óptico de 1 cm.
- 5) Calcule el cambio en la absorbancia:  $\Delta T = A_T - A_0$ . La duración de la exposición debe ser suficiente para asegurar un cambio en la absorbancia de al menos 0.5.

En la Fig.21 se muestra un esquema el actinómetro de quinina.

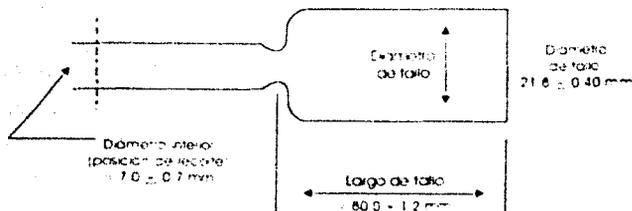


Fig. 21. Diagrama del actinómetro de quinina.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**5.3.2.4. Estabilidad de medicamentos de preparación extemporánea**

(Sbarbati, 1975, Pp. 120, 121)

Gran número de fármacos son relativamente estables en estado sólido y en ausencia de humedad, pero muy inestables en solución.

Cuando estos medicamentos deben ser administrados en solución o en suspensión, es común su expendio en forma sólida, acompañados (o no) del vehículo para ser usado en el momento de la administración, sea por vía oral o parenteral<sup>192</sup>.

En estos casos, se imponen dos estudios de estabilidad: el correspondiente a la forma de expendio (liofilizado<sup>193</sup>, granulado, polvo, etc.) y el de la forma en que será usado (solución acuosa, oleosa u otro vehículo más complejo, suspensión, etc.).

El primero se encara como el de cualquier otro medicamento y de él se deducirá la fecha de vencimiento o período útil, que será impreso en el rótulo, acompañado de las indicaciones de almacenamiento, si las hubiere. Los fármacos de estas formas farmacéuticas suelen ser muy sensibles a la acción de la humedad y, en este caso, es preciso establecer el contenido máximo de agua aceptable y estudiar la estabilidad de distintos lotes a fin de observar la reproducibilidad de los períodos útiles dentro de márgenes establecidos, ya que puede haber una considerable diferencia en la estabilidad de lote a lote si no se observan condiciones de elaboración estrictas.

<sup>192</sup> La vía parenteral se refiere a la administración de un medicamento, por medio de inyección, a través de la piel o membranas mucosas. Se realiza fuera del tracto gastrointestinal y se efectúa al forzar a un medicamento a pasar a través del hueco de una aguja fina, introducida en alguno o varios sitios del cuerpo y a distintas profundidades. Las tres rutas más importantes de administración parenteral son: subcutánea, intramuscular e intravenosa. (Lachman, 1984, Pp.10)(Narvaez, 2000, Pp.2)

<sup>193</sup> La liofilización es una técnica de eliminación de agua de materiales biológicos. Primeramente, se congela el material y luego se coloca en un vacío elevado para que el agua (hielo) se vaporice en el vacío sin fundir, y los compuestos no acuosos se quedan sin perder sus propiedades. Este proceso se usa con el plasma sanguíneo, ciertos antibióticos, vacunas, preparados hormonales, productos alimenticios y otros materiales sensibles al calor. (Hawley, 1975, Pp.519)

El segundo estudio que comprende la estabilidad de la formulación preparada, se realiza en dos etapas: la exploratoria y la de control.

La primera tiene por finalidad determinar el vehículo más adecuado para la estabilidad del principio activo o de los principios activos, dentro de los compatibles con la forma de administración del producto. En esta etapa podría hacerse envejecimiento acelerado, pero por lo general la degradación es tan rápida, incluso a la temperatura ambiente, que se analiza su envejecimiento natural en corto tiempo.

La segunda etapa es la de control de la estabilidad del medicamento preparado, conforme se indica en el envase (rótulo y etiqueta). En este caso, el estudio de estabilidad se deberá efectuar valorando periódicamente y con métodos específicos el contenido del principio activo en solución o suspensión preparada y almacenada en condiciones normales de temperatura, luz, etc.

De los resultados que se obtengan, se inferirán las conclusiones que permitirán establecer un período útil después de preparado e indicar las condiciones óptimas de consumo, por ejemplo: "útese antes de los diez días después de preparado", "prepárese al abrigo de la luz natural", etc. En algunos casos se impone la recomendación: "útese inmediatamente después de preparado y descártese el remanente".

Otro caso de preparación extemporánea es aquel en que deben administrarse principios activos relativamente incompatibles entre sí desde el punto de vista de su estabilidad. Así ocurre con las vitaminas (incompatibilidad de riboflavina y ácido fólico; de vitamina B<sub>12</sub> con tiamina; de A y D, etc.); vitaminas y minerales (ácido ascórbico con sales de hierro, calcio, etc.; vitamina B<sub>12</sub> con cobre, hierro, etc.); antibióticos entre sí (novobiocina y tetraciclina); y otros casos de incompatibilidades químicas.

Se han citado sólo unos pocos ejemplos de los muchos que hay de incompatibilidades relacionados con la estabilidad, en los que se impone la preparación extemporánea; de éstos el más común y difundido es el de polivitamínicos y minerales.

### 5.3.3. Métodos cinéticos no isotérmicos

#### 5.3.3.1. Generalidades

Estos métodos son de reciente aplicación y se diferencian en que, en este caso, se aplica un aumento constante de temperatura en el tiempo a la misma muestra, según un programa de tiempo predeterminado de acuerdo a una relación matemática que puede ser lineal, cóncava o convexa.

Con la aplicación de este aumento programado de temperatura, se hace una corrida extrayendo las muestras a intervalos de tiempo programado, lo que permite construir posteriormente las curvas de concentración vs. tiempo.

El tratamiento cinético-matemático de los datos es en general bastante complejo, por lo que actualmente se busca la forma de realizarlo a través de computación lo que permite una mayor flexibilidad y confiabilidad en los resultados obtenidos.

Hay numerosas variantes de éstos métodos en la literatura, pero son más imprecisos que los dos anteriores y requieren de una mayor habilitación experimental, por lo que actualmente se le presta más atención a los métodos de vida de estante y los métodos isotérmicos por su mayor precisión.

No obstante, es importante señalar que estos métodos pueden ser sumamente útiles durante la etapa del estudio de preformulación donde es necesario analizar toda una serie de variantes tecnológicas con el fin de seleccionar la mejor en el menor tiempo posible.

Esta metodología permite dar respuesta a esas interrogantes muy rápidamente, ya que los ensayos pueden realizarse en ocasiones desde su inicio hasta el final en una sola jornada de trabajo. (Valdés, Pp. 13,14)

**5.3.3.2. Principios cinéticos involucrados** (Rácz, 1989, Pp.105, 106)

El principio básico de estas pruebas es el estudio de la relación entre la concentración, el tiempo y la temperatura del experimento, de acuerdo a un programa previamente establecido de temperatura creciente. De esta manera es posible reunir la información requerida para el cálculo de los parámetros cinéticos de las reacciones de descomposición durante menos tiempo que el requerido para el método clásico. Cuando los resultados analíticos son obtenidos a intervalos de tiempo regulares y se hace una gráfica, la energía de activación puede ser calculada y la constante de velocidad de descomposición a una temperatura apropiada. En el caso de los métodos no isotérmicos la temperatura no es constante. Este hecho ha sido tomado en consideración para calcular la velocidad de reacción. Muchos autores han tomado esto en cuenta, sin embargo, el método de Rogers es el más simple. Este es como sigue:  $t$ , representa el tiempo,  $C$  la concentración del material sujeto a descomposición y  $T_0$  la temperatura (en grados Kelvin) al inicio del experimento,  $T_t$  la temperatura después del tiempo  $t$ ,  $k_0$  y  $k_t$  las correspondientes constantes de velocidad de descomposición.

Durante el experimento la temperatura debe incrementarse de tal manera que su valor recíproco sea una función logarítmica del tiempo:

$$2.303(B) \log(1 + t) = \frac{1}{T_0} - \frac{1}{T_t} \quad (5.1)$$

donde el coeficiente  $B$  determina la velocidad del incremento de temperatura. (Ver Fig.22).

Asumiendo que en el proceso de descomposición bajo investigación la constante de velocidad de descomposición ( $k$ ) es función de la temperatura ( $T$ ), puede ser descrita por la ecuación de Arrhenius:

$$\frac{d(\log k)}{d\left(\frac{1}{T}\right)} = -\frac{Ea}{2.303R} \quad (5.2)$$

Integrando entre los límites  $T_0$  y  $T_1$  se obtiene:

$$\log k_1 = \log k_0 + \frac{Ea}{2.303R} \log\left(\frac{1}{T_0} - \frac{1}{T_1}\right) \quad (5.3)$$

$$\log k_1 = \log k_0 + \frac{Ea \cdot B}{R} \log(1 + T) \quad (5.4)$$

$$k_1 = k_0(1 + t)^{\frac{Ea \cdot B}{R}} \quad (5.5)$$

La ecuación general para reacciones de cualquier orden es:

$$\log f(C) = \log k_0 - \log\left(1 + \frac{Ea \cdot B}{R}\right) + \left(1 + \frac{Ea \cdot B}{R}\right) \log(1 + t) + \log\left[1 - \left(\frac{k_0}{k_1}\right)^{\frac{1+B}{Ea \cdot B}}\right] \quad (5.6)$$

para reacciones de orden cero el valor de  $f(C)$  es  $(C_0 - C_1)$ , para reacciones de

primer orden este es  $\left[2.303 \log \frac{C_0}{C_1}\right]$  y en el caso de reacciones de segundo orden

su valor es  $\left(\frac{1}{C_1} - \frac{1}{C_0}\right)$ .

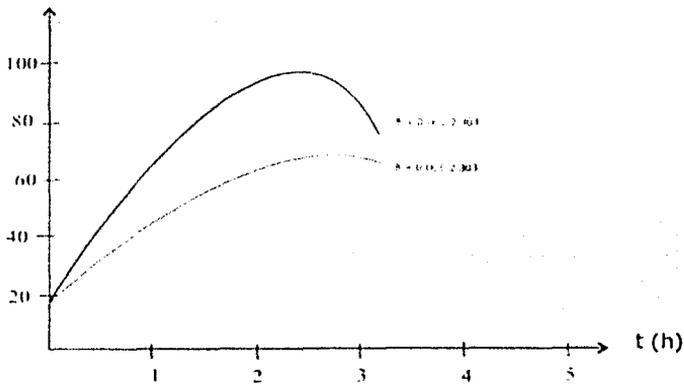


Fig. 22. Programa de temperatura para estudios de estabilidad no isotérmicos.

(Rácz, 1989, Pp.106)

### 5.3.3.3. Determinación de la fecha de caducidad

Para determinar la fecha de caducidad, se debe graficar el  $\log C$  en función del  $\log (1 + t)$ . Al hacer esto debe obtenerse una línea recta, ya que cuando el sistema se calienta a una temperatura adecuada, el valor de  $k_t$  será mucho más grande que el de  $k_0$ . La pendiente de la línea recta está dada por:

$$m = 1 + \frac{E_a \cdot B}{R} \quad (5.7)$$

como los valores de  $B$  y  $R$  son conocidos,  $E_a$  puede ser calculada. Debido a que  $k_t \gg k_0$ , entonces el último término de la ecuación (5.6) puede ser eliminado, así cuando  $\log (1 + t) = 0$ , la línea interceptará la ordenada en  $\log k_0 - \log (1 + E_a B / R)$ .

Usando esto junto con la ecuación (5.7), la constante de velocidad de descomposición  $k_0$ , a la temperatura  $T_0$ , puede ser calculada.

Una vez que la energía de activación y  $k_0$  son conocidas, puede ser obtenida la constante de velocidad de descomposición a cualquier temperatura a partir de la ecuación (5.3) y a su vez, de esta puede ser calculada la fecha de caducidad.

Cuando la descomposición del material bajo investigación procede lentamente, la determinación de la fecha de caducidad por medio del método isotérmico clásico proporciona resultados más exactos. (Rácz, 1989, Pp.107, 108)

#### 5.3.3.4. Ventajas del método (Rácz, 1989, Pp.107)

- ♦ Los datos necesarios para el cálculo de la estabilidad son obtenidos de experimentos simples que pueden realizarse en pocos días.
- ♦ El experimento puede terminarse con suficientes puntos que están disponibles para el cálculo de la pendiente y el intercepto con la exactitud adecuada.
- ♦ Normalmente no se requieren experimentos preliminares. Las temperaturas inicial y final del programa pueden elegirse de acuerdo con las condiciones del experimento y la elección de la velocidad de incremento de la temperatura B, dependerá del tiempo disponible para el experimento.
- ♦ Si al construir una gráfica de  $\log f(C)$  vs.  $\log(1+t)$ , se obtiene una línea recta, entonces desde el punto de vista matemático, se ha elegido el orden de reacción correcto para la reacción de descomposición. Este orden de reacción, al igual que la energía de activación, son independientes de la temperatura del programa experimental. Cualquier desviación en la linealidad, después del periodo inicial, indica que el orden de reacción elegido para la reacción es inadecuado o el mecanismo de la reacción cambió al cambiar la temperatura.

### 5.3.3.5. Limitaciones del método (Rácz, 1989, Pp.107)

- ♦ La descomposición debe proceder en una fase homogénea (líquida) debido a que la validez de la teoría ha sido probada sólo para estas condiciones.
- ♦ El compuesto inicial o el producto de descomposición deben ser determinados específicamente a fin de permitir el análisis de la reacción de descomposición. Asimismo, el producto de descomposición no debe someterse a transformaciones químicas adicionales bajo las condiciones experimentales.
- ♦ Todo el programa del experimento debe fijarse antes de calcular la energía de activación y la constante de velocidad de descomposición, por selección de la función que dé la línea recta más apropiada, sustituyendo los datos experimentales en la ecuación (5.6) (Fig.23). También es importante seguir la descomposición (cambios en la concentración) hasta el final (de 100 a cero por ciento). Esto aumentará la exactitud en el cálculo de la pendiente al graficar  $\log f(C)$  vs.  $\log(1+t)$ .

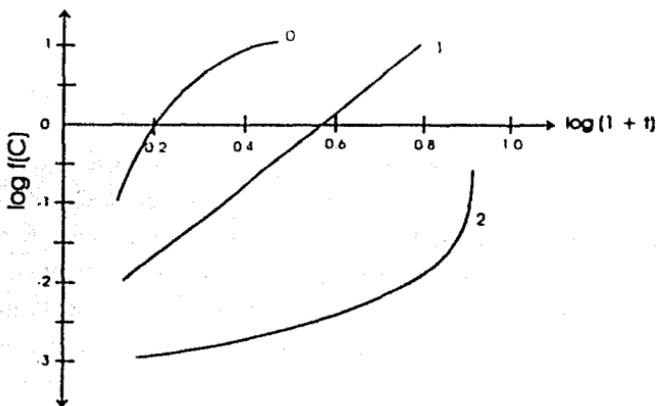


Fig.23. Análisis de la hidrólisis de la sacarosa mediante cinética de reacción no isotérmica. 0 = reacción de orden cero, 1 = reacción de primer orden, 2 = reacción de segundo orden. (Rácz, 1989, Pp.108)

**5.3.3.6. Estudios de ciclado** (Kommanaboyina, 1999, Pp.861, Carstensen, 1995, Pp 39-42)

Este método proporciona evidencia acerca de la inestabilidad de los fármacos o medicamentos cuando no hay pruebas isotérmicas disponibles. Es un componente muy útil dentro de la gama de pruebas disponibles para el farmacéutico para evaluar la estabilidad, usada en el desarrollo del producto pero no para pruebas de rutina del mismo.

Estas pruebas deben diseñarse basándose en el conocimiento del producto y simulando las condiciones de almacenamiento en el mercado. El período del ciclo<sup>194</sup> más preferido es de 24 horas, debido a que esta es la duración del día, y a que los productos farmacéuticos comercializados probablemente experimentarían dicho ciclo durante el almacenamiento.

Se propone que la temperatura máxima y mínima para las pruebas de ciclado se seleccionen de acuerdo al producto y tomando en cuenta factores tales como la temperatura de almacenamiento recomendada para el producto y las propiedades específicas de degradación químicas y físicas. También se recomienda que la prueba cubra alrededor de 20 ciclos.

Una ventaja de las pruebas a altas temperaturas es que es posible construir perfiles de descomposición a una temperatura que no es constante. Los estudios de estabilidad usualmente se llevan a cabo isotérmicamente<sup>195</sup>, por ejemplo, a 25°C. Un producto en el mercado nunca experimentará una temperatura de anaquel isotérmica, habrá fluctuaciones diarias en la temperatura. Este concepto fue investigado por Carstensen y Rhodes en 1986, quienes derivaron una ecuación que relaciona el cambio de temperatura con el tiempo, basada en una función seno, misma que a continuación se describe.

---

<sup>194</sup> Tiempo transcurrido de una temperatura máxima a través del mínimo y regresa al máximo.

<sup>195</sup> A temperatura constante.

Suponga un producto almacenado a 25°C con fluctuaciones diarias de  $\pm$  5°C. Esto quiere decir que la dependencia de T con el tiempo t, (en días, si el ciclo es de un día), está dada por:

$$T = T_0 + T_1 \sin(2\pi t) \quad (5.8)$$

Esto se muestra en la Fig.24.

También, si asumimos, que la reacción es de orden cero,

$$C = C_0 - kt \quad (5.9)$$

Usando la ecuación de Arrhenius y la ecuación (5.8), tenemos, en forma de diferencial:

$$dC = \left[ A e^{\left[ -\frac{E_a}{R} \left( \frac{1}{T_0 + T_1 \sin(2\pi t)} \right) \right]} \right] dt \quad (5.10)$$

así que para obtener la concentración después de un período de tiempo t de almacenamiento cíclico, donde  $0 < t < 1$  día, está dada por:

$$C = C_0 - \int_0^t \left[ A e^{\left[ -\frac{E_a}{R} \left( \frac{1}{T_0 + T_1 \sin(2\pi t)} \right) \right]} \right] dt \quad (5.11)$$

Este tipo de integrales puede ser resuelto mediante programas computacionales. La pérdida en, por ejemplo un año, será 360 veces la de un día, y así sucesivamente.

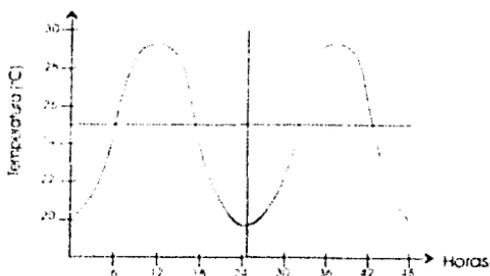


Fig.24. Fluctuaciones de temperatura diarias de acuerdo a la ecuación (5.8)

Los autores calcularon la pérdida después de 3 años de almacenamiento, usando diferentes energías de activación<sup>196</sup>,  $k_{25}$  (isotérmica) = 0.01% y usando un ciclo diario con una fluctuación de  $\pm 5^{\circ}\text{C}$ , obteniendo los resultados que se muestran a continuación.

Energía de activación (Kcal/mol)	Pérdida después de 3 años	Porcentaje de incremento en la pérdida
10	11.16	1.9
15	11.38	3.9
20	11.77	7.5
25	12.27	12.1
30	12.89	17.7

Tabla 18. Datos cíclicos vs. la constante a 25°C ( $k_{25}$  = 0.01% por día)

<sup>196</sup> Energía necesaria para que se lleve a cabo una reacción química.

Se observa que, si la energía de activación es menor de 22 Kcal/mol, el porcentaje de incremento en la cantidad perdida después de un período de almacenamiento dado es menor al 10%. Por ejemplo, si la forma de dosificación pierde el 5% después de 3 años de almacenamiento a temperatura ambiente constante, perderá el 5.5% después de 3 años a temperatura ambiente cíclica.

Los ciclos que pueden utilizarse son, por ejemplo, ciclos estacionales. El problema de los estudios de ciclado (para estabilidad química) aumenta de vez en cuando. No obstante, elegir un ciclo es difícil y es mucho más razonable usar los datos de los estudios de estabilidad acelerada para producir el perfil deseado.

Estas pruebas son de valor para productos farmacéuticos líquidos. En el caso de las emulsiones estas pruebas pueden ser especialmente útiles. Sin embargo, para tabletas envasadas en botellas de plástico problemas tales como pérdida de adhesión de la etiqueta, migración del plastificante dentro de la etiqueta causando que se "corra" la tinta, algunas veces son evidenciados más claramente con las pruebas cíclicas que con las isotérmicas. Las tabletas envasadas en blister pueden en algunos casos mostrar manchas en su superficie (causadas por condensación del vapor de agua) la cual no se observaría en una prueba isotérmica). (Rodhes, 1992, Pp.2102)

#### **5.4. Protocolo de estabilidad**

Es el conjunto de indicaciones relativas al manejo de las muestras, a las pruebas, métodos analíticos y condiciones del estudio de estabilidad (tiempo, temperaturas, humedad, luz, frecuencia de los análisis). (NOM-073-SSA1-1993, publicada en 1996, Pp.61)

Su diseño depende del tipo de fármaco o medicamento debido a que varían las condiciones de prueba basadas en la estabilidad inherente del compuesto, el tipo de forma farmacéutica y el envase/cierre propuesto. Además, puede depender de si el fármaco es nuevo o ya estaba en el mercado. El lugar de comercialización

es otro factor a considerar cuando se establece el protocolo de prueba debido a que las condiciones ambientales varían de lugar a lugar, lo que afecta la decisión sobre las condiciones de almacenamiento y otros parámetros de prueba. (Singh, 1999, Pp.72)

Se diseña para asegurar las características de estabilidad del fármaco o medicamento. Debe incluir la metodología para parámetros evaluados durante la prueba de estabilidad del fármaco y el medicamento. También debe incluir análisis y métodos para la evaluación de los resultados y la determinación del período de caducidad o el período de reanálisis. Los métodos indicativos de estabilidad deben estar validados por el fabricante y descritos detalladamente para permitir la validación y/o verificación por los laboratorios de la FDA.

Un protocolo de estabilidad diseñado apropiadamente, debe incluir la siguiente información:

- Grado técnico y fabricante del fármaco y excipientes.
- Tipo, tamaño y número de lotes<sup>197</sup>.
- Tipo, tamaño y fuente de los envases y cierres.
- Parámetros de prueba.
- Métodos de prueba.
- Criterios de aceptación.
- Calendario de pruebas.
- Condiciones de almacenamiento.
- Plan de muestreo.
- Métodos de análisis estadístico.
- Presentación de los datos.
- Período de caducidad o reanálisis<sup>198</sup> (propuesto o aprobado).

<sup>197</sup> Cantidad de un fármaco o medicamento que se produce en un ciclo de fabricación y cuya característica esencial es su homogeneidad. (NOM-073-SSA1-1993, publicada en 1996, Pp.61)

<sup>198</sup> Intervalo de tiempo durante el cual el fármaco o medicamento puede considerarse que permanece dentro de las especificaciones y aceptable para su uso, ya que ha sido almacenando bajo condiciones definidas. Después de este período el lote debe ser reanalizado para verificar que aún cumple con las especificaciones, después de lo cual debe ser usado inmediatamente. (CDER/CBER, 1998, Pp.107)

Puede ser apropiado el uso de diseños alternativos, tales como el diseño matricial o el diseño fraccional. (CDER/CBER, 1998, Pp.26)

### **5.5. Aplicación de los estudios de estabilidad a las diferentes formas farmacéuticas**

Aunque en todos los casos es importante conocer la vida útil de cada medicamento, la metodología a aplicar varía en dependencia de la forma terminada a que se le aplique el estudio ya que los fármacos no se comportan de igual forma en solución, que en forma sólida o en forma de suspensión.

Los métodos de vida de estante son aplicados en todos los casos, y deben tomarse como base para el resto de los estudios que se hagan, por lo que es imprescindible guardar muestras a temperatura ambiente con el fin de poder realizar las comprobaciones pertinentes de las predicciones realizadas en el caso de que se hayan aplicado estudios cinéticos.

A modo de orientación, separemos los medicamentos de acuerdo a su forma terminada y se discutirán las metodologías posibles.

#### **5.5.1. Soluciones (Inyectables, sueros, colirios, etc.)**

En estos casos, es posible el estudio de la estabilidad a través de métodos isotérmicos ya que se pueden hacer las predicciones con gran exactitud lo que ahorra tiempo y permite poner la formulación en el mercado en un periodo relativamente corto.

Es aconsejable estudiar toda una serie de parámetros tecnológicos como puede ser la influencia del pH, la fuerza iónica, el solvente empleado, etc., lo que permite al tecnólogo la modificación de esos parámetros sobre una base adecuada.

Esto es deseable, especialmente en los fármacos nuevos, en los cuales se encuentra muy poca información o en aquellos casos en que se desarrolla una nueva formulación.

### 5.5.2. Suspensiones

Ya en este caso los métodos cinéticos se vuelven algo ineficientes aunque pueden ser aplicados, debido a que este es un sistema heterogéneo, en el cual se encuentran partículas sólidas suspendidas en el medio, de donde se establecerá un equilibrio entre sustancia disuelta y no disuelta, lo que está en dependencia del producto de solubilidad<sup>199</sup> (Kps) del producto.

Como la constante de solubilidad es temperatura dependiente, al aumentar la temperatura (ya que las muestras se reparten en hornos a temperatura constante) también aumentará la cantidad de sólido disuelto y por tanto, los resultados obtenidos pueden encontrarse un poco dispersos, ya que el fármaco en solución no tendrá la misma velocidad de reacción que el que se encuentra en forma sólida suspendida en el medio dispersante. Esto puede complicar la interpretación de los resultados y si no se tienen en cuenta algunos factores como el anteriormente expuesto ello nos puede conducir a resultados erróneos.

### 5.5.3. Sólidos y semisólidos (tabletas, supositorios, cremas, ungüentos, etc.)

Aquí la aplicación de los métodos cinéticos es harto complicada y hacer predicciones es bastante difícil aunque no imposible y se encuentran trabajos reportados en la literatura a este fin, debido a que este es un sistema heterogéneo

---

<sup>199</sup> Producto de solubilidad. Es la constante de equilibrio para la reacción en la cual una sal sólida se disuelve liberando sus iones constituyentes en solución. (Harris, 1992, Pp.72)

en el cual los factores ambientales tales como luz, humedad, temperatura y aire no influyen uniformemente.

La luz es uno de los factores más importantes a considerar en las tabletas debido a que en muchos casos se producen reacciones fotoquímicas, las cuales siguen un mecanismo de radicales libres, siendo este mecanismo el más común a encontrar en los sólidos, por lo que debe de estudiarse su influencia en el producto terminado.

Otro factor que puede influir enormemente es la humedad. Para ello, se almacenan las tabletas e higrostatos que contienen soluciones de sales inorgánicas, que proporcionan humedad definidas a determinadas temperaturas.

Entonces, si se ponen higrostatos a temperatura ambiente y a temperatura de almacenamiento superiores, puede observarse acción combinada de la humedad y la temperatura, mediante el análisis del aumento de peso de las tabletas y el análisis del contenido desde el punto de vista cualitativo y cuantitativo por los métodos ya discutidos.

Para el caso de los supositorios, los métodos cinéticos se vuelven impracticables, ya que las bases de los mismos se funden rápidamente a temperaturas superiores a los 37°C, con la aplicación de regímenes de cargas térmicas superiores a la anterior no es posible. La ventaja que se tiene en estos casos es que estas formas terminadas presentan casi siempre una mayor estabilidad que el resto.

Es necesario destacar, que aún cuando los métodos cinéticos sean empleados, siempre que la ocasión lo permita, por las ventajas que representan en cuanto a tiempo y rapidez en la obtención de la información necesaria, es bueno tener en cuenta que no siempre pueden ser aplicados y que esta decisión debe ser tomada en base a un análisis serio y juicioso del trabajo que se desea realizar. (Valdés, Pp.14-16)

**CAPÍTULO 6 :**

**MÉTODOS  
ANALÍTICOS  
INDICADORES  
DE ESTABILIDAD**

En la industria farmacéutica, la disciplina principalmente involucrada con la estabilidad es el desarrollo de formulaciones. No se puede estudiar la estabilidad sin una medida analítica, por consiguiente, el formulador debe contar métodos que determinen cuantitativa y selectivamente el fármaco en presencia y/o ausencia de los posibles productos de degradación<sup>200</sup>. Por lo anterior, el método analítico a emplear, tiene como requisito fundamental su especificidad. Esto produce que sea poco común encontrar dichos métodos en las farmacopeas<sup>201</sup> de uso general y que en repetidas ocasiones se necesite desarrollarlo.

A lo anteriormente planteado se suma la condición de la exactitud y reproducibilidad del método, la que solamente debe variar entre ciertos límites, máximo cuando se va a realizar un estudio cinético, donde como es conocido es imprescindible aplicar ecuaciones matemáticas que implican una cierta idealidad. Es por esto, que es necesario conocer de antemano y previo a realizar este estudio estas dos variables. (Manzanarez, 1982, Pp.5; Valdés, Pp.55)

### 6.1. Definición de método analítico indicador de estabilidad (MAIE)

Son métodos analíticos cuantitativos que están basados en las características estructurales, químicas o propiedades biológicas de cada principio activo<sup>202</sup> de un medicamento, y que distinguirá a este último de sus productos de degradación, de modo que pueda ser medido con exactitud. (Cartensen, 1990, Pp. 9)

<sup>200</sup> Molécula resultante de un cambio en el fármaco que se da a través del tiempo. Dichos cambios pueden ocurrir como resultado del almacenamiento o tratamiento (por ejemplo, deamidación, oxidación, agregación, etc.). Para productos biológicos/biotecnológicos, algunos productos de degradación pueden ser activos. (CDER./CBER, 1998, Pp.103)

<sup>201</sup> Código oficial que contiene una lista seleccionada de fármacos y preparados farmacéuticos necesarios o útiles en la práctica médica, en la que los mismos son descritos y definidos con respecto a su origen, propiedades físicas y químicas, identificación, potencia, pureza, valoración, conservación y dosis, con lo que dichos fármacos y preparados quedan estandarizados, asegurándose su uniformidad. (Litter, 1980, Pp.139)

## 6.2. Objetivo de un MAIE

El objetivo de un método de prueba es generar datos confiables y exactos respecto a la aceptación, liberación y estabilidad<sup>203</sup> de un fármaco o medicamento o sobre los estudios farmacocinéticos. Los datos se generan durante el desarrollo y post-aprobación del medicamento, tanto para pruebas cualitativas como para pruebas cuantitativas. Dichas pruebas incluyen la aceptación de materias primas<sup>204</sup>, liberación de fármacos y medicamentos, pruebas en proceso para asegurar la calidad<sup>205</sup> del producto y el establecimiento del período de caducidad. (ICH, 1994, Pp.1)

## 6.3. Características de un MAIE (NOM-073, publicada en 1996, Pp. 61; Rev.Mex. 1991, Pp.54; Aguilar, 1998, Pp.37-39)

Los métodos analíticos a utilizar deben ser validados<sup>206</sup> adecuadamente. La validación de un método analítico<sup>207</sup> debe de cumplir con las características de linealidad, exactitud, precisión, reproducibilidad y/o repetibilidad y especificidad.

---

<sup>202</sup> Sinónimo de fármaco.

<sup>203</sup> Es la capacidad de un fármaco o medicamento para permanecer dentro de las especificaciones<sup>203</sup> establecidas, para asegurar su identidad, potencia, calidad y pureza, durante el período de reanálisis o de caducidad. (ICH (Q1A), 1994, Pp.1)

<sup>204</sup> Sustancia de cualquier origen que se use para la elaboración de medicamentos o fármacos, naturales o sintéticos.(NOM-059-SSA1-1993, 1998, Pp.4)

<sup>205</sup> Conjunto de propiedades y características de un producto o servicio que le confieren la aptitud para satisfacer las necesidades explícitas o implícitas de un cliente.(Feinberg, 1994, Pp 3,

<sup>206</sup> Es la acción de probar que cualquier material, proceso, procedimiento, actividad, equipo o mecanismo empleado en la fabricación o control debe lograr los resultados para los cuales se destina (NOM-073, 1996, Pp. 61).

### 6.3.1. Linealidad

La linealidad de un sistema o método analítico es su habilidad para asegurar que los resultados analíticos<sup>208</sup>, los cuales son obtenidos directamente o por medio de una transformación matemática bien definida, son proporcionales a la concentración<sup>209</sup> del analito<sup>210</sup> dentro de un intervalo determinado.

Los parámetros analíticos que se utilizan par su evaluación son:

- Coeficiente de determinación ( $r^2$ )
- Pendiente (m)
- Intercepto (b)

#### 6.3.1.1. Determinación

##### 6.3.1.1.1. Linealidad del sistema

Se determina, construyendo una curva de calibración<sup>211</sup> (concentración vs. respuesta<sup>212</sup> medida) utilizando cuando menos cinco diluciones preparadas a partir de una misma solución patrón y haciendo el análisis cuando menos por duplicado para cada dilución.

El intervalo entre las concentraciones a analizar depende del propósito del método y deberá estar incluida la concentración seleccionada como el 100%.

<sup>207</sup> La validación de métodos analíticos tiene como finalidad determinar, mediante una serie de pruebas sistemáticas, que el método reúne los requisitos para la aplicación analítica para la cual fue creado. (Aguilar, 1998, Pp.36)

<sup>208</sup> Resultado analítico es la expresión final de la composición de una muestra analizada. La composición puede expresarse como: potencia, cantidad por volumen, cantidad por unidad.

<sup>209</sup> Cantidad de fármaco presente en el medicamento expresada como peso/peso, peso/volumen o unidad de dosis/volumen. (NOM-059-SSA1-1993, publicada en 1998, Pp.3)

<sup>210</sup> Es el componente o componentes que se van a determinar en una muestra. (Skocog, 1995, Pp.1)

<sup>211</sup> Son datos conocidos de concentración y densidad óptica (absorbancia) de una muestra que permite conocer por interpolación o extrapolación la concentración de una muestra problema. Se construye graficando la absorbancia contra la concentración.

<sup>212</sup> Es la medida de la magnitud del cambio que proporciona la señal analítica.

Para métodos aplicados para seguir la estabilidad de un fármaco, el 100% corresponderá a la concentración del fármaco cuando la degradación del mismo es cero.

#### 6.3.1.1.2. Linealidad del método

Se determina a partir de placebos<sup>213</sup> adicionados de cuando menos 3 diferentes cantidades del analito (placebos cargados<sup>214</sup>), cada uno de manera independiente, haciendo el análisis por triplicado.

Las concentraciones de los placebos cargados a analizar deben estar dentro del intervalo propuesto en la linealidad del sistema incluyendo siempre la correspondiente al 100%. La linealidad del método deberá ser realizada por el mismo analista y bajo las mismas condiciones de operación.

#### 6.3.2. Exactitud

La exactitud de un método analítico es la concordancia entre un valor obtenido experimentalmente y el valor de referencia (normalmente es el 100%). Se expresa como el % de recobro obtenido del análisis de muestras<sup>215</sup> a las que se les han adicionado cantidades conocidas del analito.

---

<sup>213</sup> Un placebo está constituido por todos los componentes de la muestra, excepto el analito de interés.

<sup>214</sup> Mezcla de los constituyentes de la muestra con una concentración conocida del analito determinada con un mínimo de error.

<sup>215</sup> Parte o porción finita de un lote de producción o de una cantidad almacenada, transportada, o en uso de un medicamento que se somete a ensayo, con vistas a comprobar sus características de calidad y su adecuación para el uso. (Ferret, 2000, Pp.ii)

### 6.3.2.1. Determinación

Se determina con al menos 6 placebos cargados de manera independiente con la cantidad necesaria del analito de interés para la concentración del 100%, utilizando el método propuesto. El análisis se lleva a cabo en las mismas condiciones de operación y por el mismo analista.

### 6.3.3. Precisión

Grado de concordancia entre los resultados analíticos individuales, cuando el procedimiento se aplica repetidamente a diferentes muestreos<sup>216</sup> de una muestra homogénea del producto.

Se expresa en términos de:

- o Desviación estándar
- o Coeficiente de variación.

### 6.3.3.1. Determinación

#### 6.3.3.1.1. Precisión del sistema

Se determina por el análisis por sextuplicado de una solución preparada a partir de una misma solución estándar correspondiente al 100%.

---

<sup>216</sup> Proceso de remover un número apropiado de elementos de una población, para hacer inferencias acerca de la población entera. El objetivo del muestreo y la subsiguiente evaluación de la muestra, es proporcionar una revisión efectiva de la calidad del producto o sustancias que están siendo procesados. (Lachman, 1986, Pp.824)

#### **6.3.3.1.2. Precisión del método**

Se determina de al menos 6 placebos cargados de manera independiente, con la cantidad necesaria de la sustancia de interés para obtener la concentración del 100%. El análisis se debe realizar en las mismas condiciones de operación y por el mismo analista.

#### **6.3.4. Reproducibilidad**

Precisión de un método analítico expresada como la concordancia entre determinaciones independientes realizadas bajo condiciones diferentes (diferentes analistas, en diferentes días, en el mismo y/o diferentes laboratorios, utilizando el mismo y/o diferentes equipos<sup>217</sup>, etc.).

#### **6.3.4.1. Determinación**

Se determina de una muestra homogénea del producto cercana al 100% de la concentración teórica, analizada por lo menos por dos analistas, en dos días diferentes y por triplicado.

#### **6.3.5. Repetibilidad**

Es la precisión de un método analítico expresada como la concordancia obtenida entre determinaciones independientes realizadas bajo las mismas condiciones (analista, tiempo, aparato, laboratorio).

---

<sup>217</sup> Se consideran equipos todos aquellos aparatos necesarios para llevar a cabo los procesos pero que no proporcionan resultados cuantitativos para los mismos, como lo son: autoclaves, hornos, estufas, campanas de extracción de gases, bombas de vacío, etc. (Jiménez, 1998).

### 6.3.6. Especificidad del método

Al hablar del término especificidad queremos significar con ello que es necesario que el método sea capaz de medir selectivamente aquella parte de la molécula que sufre la descomposición. Es decir, un método analítico es específico para un compuesto particular sí y sólo si la respuesta medida es debida a ese compuesto y no a otras sustancias presentes en la muestra. También se puede definir a la especificidad como la habilidad de un método analítico para obtener una respuesta debida únicamente a la sustancia de interés y no a otro componente de la muestra. Los posibles compuestos interferentes pueden ser los excipientes, otros principios activos o impurezas. (Manzanarez, 1982, Pp.5)

La especificidad puede lograrse de dos maneras:

1. Midiendo solamente aquella parte del principio activo que no ha sufrido ninguna descomposición, sin que intervengan o interfieran los productos de degradación.
2. Midiendo solamente el o los productos de degradación que pudieran aparecer durante el curso de la degradación.

Esto se vuelve más complicado cuando están contenidos en el mismo varios procesos de descomposición como puede ser en el caso de las reacciones paralelas o consecutivas, debido a que cada paso tendrá su constante de velocidad específica que puede ser necesario conocer o por interferencia que pueden provocar en el método analítico utilizando los diferentes productos de las reacciones.

Esta problemática conduce a constantes de velocidad erróneas si el método no es capaz de poder medir selectivamente el producto descompuesto, debido a una desviación en la ecuación de Arrhenius<sup>218</sup>.

---

<sup>218</sup> No es raro encontrarse en el estudio cinético de un fármaco que se generan vías de degradación que contienen reacciones reversibles consecutivas o paralelas. Cada paso del mecanismo poseerá constantes de velocidad específicas del mismo, que con una gran probabilidad difieren unas de otras. En tales casos, pueden ocurrir reacciones de tipo competitivo, las cuales poseen diferentes energías de activación. Esto produce una pérdida de la linealidad al graficar el logaritmo de  $k$  contra el inverso de  $a$  temperatura ( $1/T$ ). (Valdés, 1985, Pp.68, 69)

Por otro lado, el método analítico también debe ser *sensible*<sup>219</sup> puesto que generalmente el porcentaje de fármaco degradado será muy bajo, en muchos casos, inferior al 10%.

Como norma general se puede decir que un buen método analítico para la estabilidad de los medicamentos no debe tener un error superior al  $\pm 2\%$ .

Esta problemática muchas veces puede ser resuelta realizando la medición del producto de descomposición en vez del producto sin decomponer, con lo que el error relativo con respecto al producto descompuesto disminuye por estar el mismo en menor concentración (Valdés, Pp.4, 9, 58; Sbarbati, 1975, Pp.55)

#### 6.3.6.1. Determinación (Aguilar, 1998, Pp.39)

En el caso de contar con los posibles productos de degradación, se prepara una muestra placebo que contenga estos y el analito de interés y se analiza con el método propuesto.

#### 6.4. ¿Cómo elegir un método analítico indicativo de estabilidad?

Para seleccionar un método apropiado, el analista debe tener conocimiento de las propiedades fisicoquímicas del fármaco y el o los productos de degradación, mecanismos de degradación y velocidad de las reacciones de degradación. Entonces uno puede desarrollar un método específico apropiado para monitorear la estabilidad de un fármaco o un medicamento.

Se sugiere que el analista se formule las siguientes preguntas cuando evalúe un método analítico, teniendo en mente un uso concreto del mismo. (Mollica, 1978, Pp.455; Connors, 1980, Pp.638, 639)

<sup>219</sup> La sensibilidad de un método analítico corresponde a la mínima cantidad de analito que puede producir un resultado significativo. (Quattrocchi, 1992, Pp.321)

1. ¿Posee este método la sensibilidad<sup>220</sup> requerida?
2. ¿Es suficientemente selectivo este método para uso directo sin interferencias de otros componentes de la muestra?
3. ¿El método está conforme con la información deseada de la seguridad y la precisión?
4. ¿Están los reactivos y equipos requeridos en este método disponibles u obtenibles a un costo razonable?<sup>221</sup>
5. ¿Es aceptable el tiempo requerido para llevar a cabo este método?<sup>222</sup>

---

<sup>220</sup> Es la magnitud del cambio en la respuesta analítica cuando existe un cambio en la concentración del analito presente.

<sup>221</sup> Es importante que el análisis resulte económico. La determinación del costo del uso de instrumentos y su mantenimiento y depreciación son factores que se han de tener en cuenta (Connors, 1980, Pp.638).

<sup>222</sup> El factor tiempo puede desdoblarse en "tiempo de operador" y "tiempo consumido". El tiempo de operador es el tiempo actual invertido por el analista para el análisis y el tiempo consumido es el tiempo total transcurrido entre la recepción de la muestra y la expresión del resultado analítico. Para algunos procedimientos, el tiempo consumido es mayor que el tiempo de operador a causa de largos periodos (para reflujos, disolución, etc.) que no requieren la atención del operador. Durante estos periodos pueden efectuarse otras tareas, tales como preparación de muestras adicionales para el análisis. Es bastante probable que el tiempo consumido por análisis sea prohibitivo si sólo se analizan unas pocas muestras, pero si se analizan muchas muestras, el tiempo por análisis puede ser razonable (Connors, 1980, Pp.638).

## 6.5. Métodos analíticos empleados en los estudios de estabilidad

A fin de lograr contar con los requisitos de precisión y especificidad se han usado varios métodos analíticos en los estudios de estabilidad como son:

### 6.5.1. Métodos espectrofotométricos

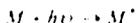
#### 6.5.1.1. Espectrofotometría UV/VIS indirecta (Aguilar, 1998, Pp.15)

La espectrofotometría UV/VIS indirecta (colorimetría) ha servido como método alternativo, ya que es posible obtener coloraciones a través de reacciones con determinados grupos estructurales en la molécula, que diferencien perfectamente el componente a medir, pero también se ha visto limitada por problemas similares a la espectrofotometría UV/VIS<sup>223</sup>, ya que pueden presentarse moléculas que también den coloraciones similares

#### 6.5.1.2. Espectrofotometría UV/VIS directa (Aguilar, 1998, Pp.15; Skoog, 1986, Pp.179)

Las medidas de absorción de radiación ultravioleta (UV) o visible (VIS) encuentran muchas aplicaciones en el análisis cuantitativo y cualitativo.

La absorción de radiación ultravioleta y visible por una especie M, puede considerarse como un proceso en dos etapas, la primera de las cuales corresponde a la excitación, indicada por la ecuación,

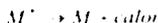


donde M\* representa la partícula atómica o molecular en su estado electrónico excitado que se produce como resultado de la absorción del fotón<sup>224</sup> hν. Este

<sup>223</sup> Remitirse a la tabla de abreviaturas.

<sup>224</sup> Unidad de radiación electromagnética.

estado excitado tiene un tiempo de existencia muy breve ( $10^{-8} - 10^{-9}$  seg), y desaparece a través de algunos de los diferentes procesos de relajación. Los tipos más comunes de relajación comprenden la conversión de la energía de excitación en calor; es decir,



También puede existir relajación por descomposición de  $M^*$  para formar nuevas especies químicas; un proceso de este tipo, se denomina reacción fotoquímica. La relajación también puede dar lugar a la reemisión de radiación fluorescente o fosforescente.

La absorción de radiación ultravioleta o visible, se produce por lo general como consecuencia de la excitación de los electrones de enlace; debido a esto, la longitud de onda de los picos de absorción se puede correlacionar con los tipos de enlace existentes en la especie que se estudia. También proporciona un método bastante selectivo para el análisis cuantitativo de compuestos con enlaces que producen absorción.

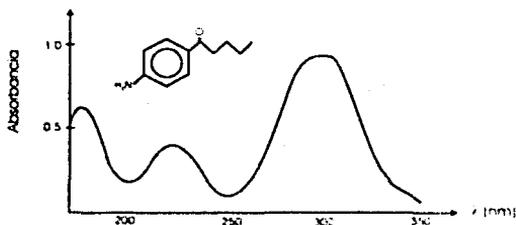


Fig.25. Espectro ultravioleta de un derivado del benceno.

Los métodos espectrofotométricos, la mayoría de las veces, permiten realizar estudios de estabilidad de manera fácil, rápida y precisa. Pero en muchas ocasiones carecen de especificidad, principalmente cuando los productos de degradación presentan un espectro idéntico al componente sin degradar.

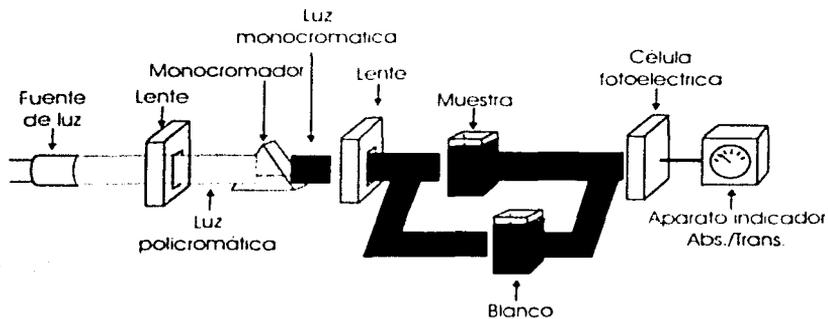


Fig.26. Componentes de un espectrofotómetro.

Enseguida se muestra un ejemplo de un espectrofotómetro UV/VIS.

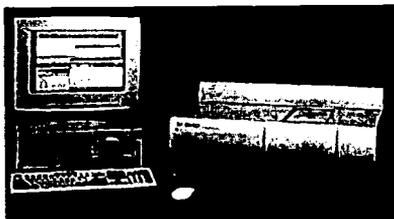


Fig.27. Espectrofotómetro UV/VIS de HITACHI.

(<http://www.hu-hitachi.com>, Nov.23, 2000)

**6.5.1.3. Espectrofotometría de infrarrojo** (Pradeau, 2001, Pp.592; Skoog, 1984, Pp 221)

La espectrofotometría infrarroja es un método físico que se basa en la absorción de fotones  $h\nu$  muy poco energéticos que permiten modificar la energía de vibración de las moléculas (de vibración-rotación para los compuestos en estado gaseoso). No hay transición electrónica, ionización ni disociación posibles. El infrarrojo no provoca reacción fotoquímica.

La región infrarroja abarca las regiones del espectro comprendidas entre los números de onda de  $12\ 800$  a  $10\ \text{cm}^{-1}$  aproximadamente, lo que corresponde a las longitudes de onda de  $0.78$  a  $1\ 000\ \mu\text{m}$ . Tanto desde el punto de vista de las aplicaciones como de los instrumentos conviene subdividir la región infrarroja del espectro en tres porciones denominadas infrarrojo *cercano*, *medio* y *lejano*. En la Tabla 20 se indican los límites de cada una de ellas; la gran mayoría de las aplicaciones analíticas se basan en el empleo de una parte del infrarrojo medio comprendida entre los  $4\ 000$  y los  $670\ \text{cm}^{-1}$  o sea entre las longitudes de onda de  $2.5$  y  $15\ \mu\text{m}$ .

Región	Intervalos Longitudes de onda ( $\lambda$ ) en $\mu\text{m}$	Intervalos en ( $\sigma$ ) números de onda $\text{cm}^{-1}$	Intervalo, en frecuencia en ( $\nu$ ) en Hz.
Cercano	0.78 a 2.5	12 800 a 4 000	$3.8 \times 10^{14}$ a $1.2 \times 10^{14}$
Medio	2.5 a 50	4 000 a 200	$1.2 \times 10^{14}$ a $6.0 \times 10^{12}$
Lejano	50 a 1 000	200 a 10	$6.0 \times 10^{12}$ a $3.0 \times 10^{11}$
Más utilizado	2.5 a 15	4 000 a 670	$1.2 \times 10^{14}$ a $2.0 \times 10^{13}$

Tabla 19. Regiones del espectro infrarrojo.

Las transiciones que se observan corresponden a vibraciones de grupos de átomos bien catalogados. Dan origen a rayas no separables que se agrupan en "bandas" (espectros de bandas): estos suelen permitir un análisis funcional.

A continuación se muestran algunos ejemplos de espectros de infrarrojo.

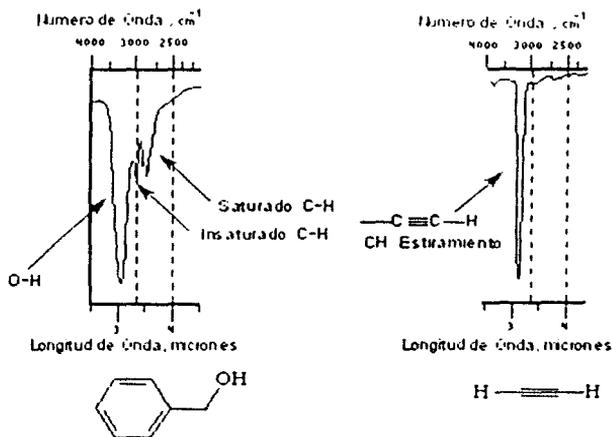


Fig.28 El espectro infrarrojo del alcohol bencílico, muestra una banda de vibración de estiramiento para el enlace -OH en la región  $\approx 3400 \text{ cm}^{-1}$ , una vibración de estiramiento para el enlace insaturado CH a cerca de  $3010 \text{ cm}^{-1}$  y una vibración de estiramiento para el enlace saturado CH a cerca de  $2900 \text{ cm}^{-1}$ ; las bandas son típicas para alcoholes y compuestos aromáticos conteniendo algunos carbonos saturados. El acetileno presenta una vibración de estiramiento típica para el alquino CH, como se muestra en el segundo ejemplo. (<http://chgo.chem.uc.edu/web1/oc08/su02/1rpeaks.htm>, Junio 8, 2001)

Numerosas vibraciones entre  $1000$  y  $600 \text{ cm}^{-1}$  no se pueden atribuir directamente a un grupo de átomos, pero son características de una sustancia. Así que se puede hacer una identificación y esta región se llama región de huellas o rasgos digitales.

**6.5.1.3.1. Teoría del infrarrojo** (Pradeau, 2001, Pp.593)

En estado gaseoso las moléculas se mueven como los átomos con una energía cinética no medida. Además, pueden girar sobre sí mismas alrededor de dos ejes (molécula lineal) o tres (caso general) pasando por su centro de gravedad: las rotaciones corresponden a energías cinéticas de rotación medidas.

Cuando se mide un cambio de estado de energía, corresponde a una transición perfectamente definida de frecuencia  $\nu$ :

$$E_1 - E_0 = \Delta E = h\nu = \frac{hc}{\lambda} \quad (6.1)$$

Los enlaces que se forman entre los átomos no son rígidos. Presentan cierta flexibilidad. A cualquier temperatura estos conjuntos vibran en todos sentidos con una energía medida. La energía de los fotones del infrarrojo permite el estudio de los estados de vibración y rotación para el estado gaseoso (las rotaciones están obstaculizadas en los estados sólido y líquido).

**6.5.1.3.2. Diferentes tipos de vibraciones** (Pradeau, 2001, Pp.594; Skoog, 1984, Pp.223, 224)

Las vibraciones se clasifican en dos tipos:

- ❖ Las vibraciones de valencia o de estiramiento que se efectúan de acuerdo con el eje de enlace. Pueden ser simétricas o asimétricas<sup>225</sup> según si el centro de simetría de la molécula se conserva o no durante la vibración.

<sup>225</sup> Las vibraciones asimétricas requieren más energía que las simétricas.

- ❖ Las vibraciones de deformación (variación de los ángulos) tienen lugar dentro del plano o fuera de él. Estas son de cuatro tipos: de tijeras, de oscilación, de sacudida y de torsión.

Los distintos tipos de vibraciones se representan esquemáticamente en la Fig. 29.

Las vibraciones de valencia ponen en juego mayor energía que las de deformación. Esquemáticamente, el espectro infrarrojo de una molécula se compone de dos regiones:

- Región de 4000 a 1000  $\text{cm}^{-1}$  correspondiente a las vibraciones de valencia.
- Región de 1000 a 600  $\text{cm}^{-1}$  correspondiente a las vibraciones de deformación.

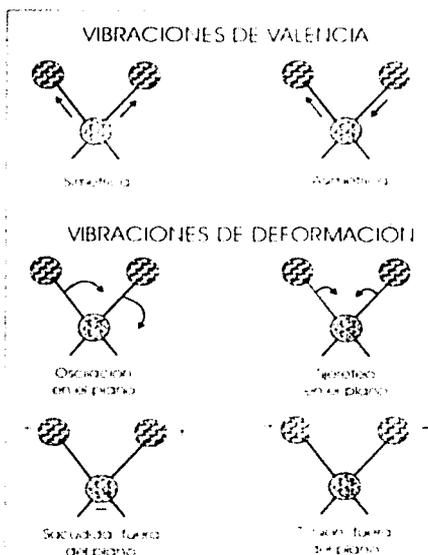
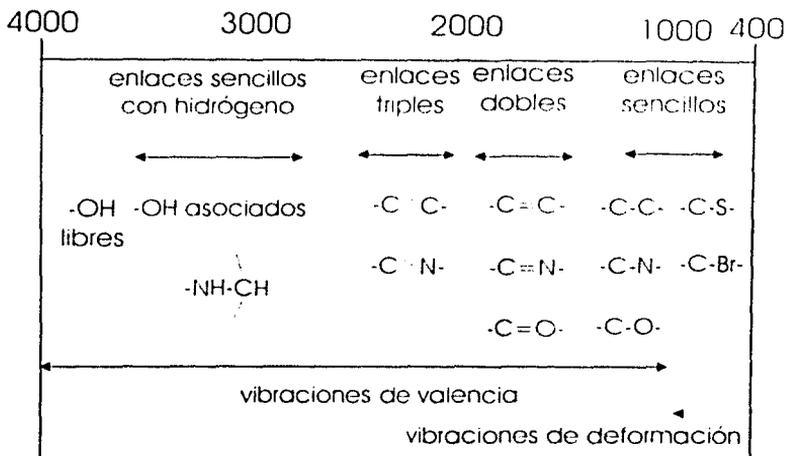


Fig.29. Tipos de vibraciones moleculares.

Nota: + indica movimiento del plano de la página hacia el lector;  
- significa movimiento del plano de la página alejándose del lector.

### 6.5.1.3.3. Principales regiones del espectro (Pradeau, 2001, Pp.596)

A continuación se muestra un esquema en el que aparecen las regiones aproximadas donde absorben energía los enlaces más comunes en compuestos orgánicos e inorgánicos. Obsérvese como la espectroscopia de infrarrojo permite identificar la presencia de grupos funcionales en la molécula.



**6.5.1.3.4. Instrumentación** (Pradeau, 2001, Pp.596)

Se trata de fotómetros comunes que se componen de un sistema óptico susceptible de proporcionar una luz monocromática en la región de 2.5 a 15  $\mu\text{m}$  ( $4000$  a  $600\text{ cm}^{-1}$ ) y medir su intensidad.

El espectro de la molécula se transcribe sobre el papel del registrador. En las abscisas está el número de onda y en las ordenadas, la transmisión.

Aparatos recientes y más costosos trabajan con el sistema de transformadas de Fourier y su empleo es principalmente útil en investigación.

La espectrofotometría infrarroja se aplica para sólidos, líquidos, eventualmente gases y, por último, a polímeros.



Fig.30. Espectrofotómetro de infrarrojo cercano (NIR) de BOM-JENK<sup>®</sup>.  
(<http://www.jenk.com>, Mayo, 2001)

#### 6.5.1.4. Espectrofotometría de absorción atómica (Pradeau, 2001, Pp.602)

Este método aprovecha los espectros de líneas que emiten átomos con una excitación suficientemente energética para obtener una variación de la energía de los electrones, esencialmente aquellos que están en las capas más externas (electrones de valencia<sup>226</sup>). La restitución de la energía que se absorbe ( $\Delta E$ ) requiere de las diferentes transiciones electrónicas posibles que constituyen el espectro de líneas. Estas últimas pueden ser pocas (sodio) o al contrario, numerosas (hierro). La transición más sencilla y la más energética es el paso de un nivel excitado  $E_1$  al nivel fundamental  $E_0$  y corresponde a la línea de resonancia. Las diferencias entre  $E_0$  y  $E_1$  son específicas para cada átomo. De ahí que la línea de resonancia suele utilizarse en las espectrometrías de absorción y emisión

<sup>226</sup> La valencia de un átomo designa el número de enlaces químicos que puede formar. Es el número de electrones que el átomo gana, pierde o comparte cuando forma enlaces. (Setford, 1996, Pp.53)

atómicas a la flama y en horno para la identificación o la determinación cuantitativa de los átomos.

$$\Delta E = h\nu = \frac{hc}{\lambda} \quad (6.2)$$

donde h es la constante de Planck, c la velocidad de la luz y  $\lambda$  la longitud de onda (nm).

El espectro de líneas del elemento que se analiza se envía dentro del vapor atómico del elemento. En este caso, únicamente los átomos (N) en el estado  $E_0$  pueden absorber la radiación y, más especialmente, la raya de resonancia.

La medición de la intensidad luminosa antes y después del paso dentro del vapor atómico permite determinar el porcentaje de absorción.

En casos bien determinados, ésta es función de la concentración del elemento que se analiza.

A continuación se muestra en forma esquemática el funcionamiento de un espectrofotómetro de absorción atómica.

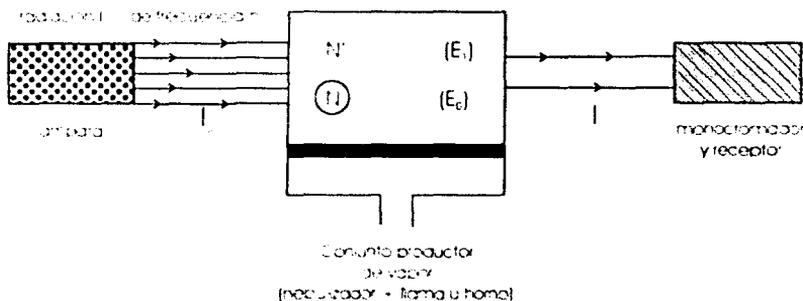


Fig. 31. Esquema del funcionamiento de un espectrofotómetro de absorción atómica.



Fig. 32. Espectrofotómetro de absorción atómica de IETLTD<sup>®</sup>  
(<http://www.ielttd.com>, Nov.28, 2000)

#### 6.5.1.5. Espectrometría RMN (Pradeau, 2001, Pp. 685)

La espectrometría de resonancia magnética nuclear (RMN) permite estudiar los núcleos atómicos que tienen un momento magnético. La resonancia magnética que se aplica en diversos campos: química analítica, biología, medicina, física de sólidos.

En particular, este método físico no destructivo permite el análisis estructural (y la identificación) de compuestos orgánicos y minerales, así como la determinación cuantitativa de una mezcla sin separar los componentes y sin tratamiento químico previo.

Un espectro RMN se compone de señales que corresponden a la resonancia de núcleos de la misma especie isotópica pero que se diferencian de su entorno químico y electrónico en la molécula.

Los parámetros notables en el espectro son:

- El desplazamiento químico  $\delta$ , separación (en partes por millón o ppm) entre una señal y la que representa una referencia, generalmente el tetrametilsilano (TMS). El desplazamiento químico proporciona información sobre la naturaleza química del grupo funcional.
- La multiplicidad de las señales (singlete, doblete, triplete y otras). En casos sencillos permite medir las constantes de acoplamiento  $J$  entre núcleos. Los acoplamientos informan sobre la proximidad de los núcleos.
- La intensidad de las rayas. Las intensidades están ligadas a los aspectos cuantitativos como a los parámetros de relajación  $T_1$ ,  $T_2$ , ENO (efecto nuclear Overhauser). Mide la cantidad de núcleos del mismo entorno químico.
- El ancho de las rayas. Lo determinan los efectos de relajación, los fenómenos de intercambio y las condiciones instrumentales (homogeneidad del campo magnético).

Como ejemplo considérese el espectro protónico del etilbenceno ( $C_6H_5CH_2CH_3$ ) que se presenta con la curva de integración de las señales:

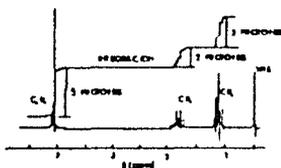


Fig. 33. Espectro de RMN para el etilbenceno.

Esta permite una determinación cuantitativa de los protones que corresponde a los picos de absorción. Tal información y las relaciones entre desplazamiento químico y estructura química, así como el aspecto de los

multipletes, garantizan la identificación del grupo etilo (tripleto metil, 3 protones y cuadrupleto metileno, 2 protones) y del grupo bencilo por el singlete (5 protones) de desplazamiento químico (7.2 ppm).

La distancia entre las rayas de los multipletes, expresada en hertz, mide la constante de acoplamiento <sup>3)</sup> (entre un protón del grupo metilo y un protón del metileno). El espectro es característico del etilbenceno.

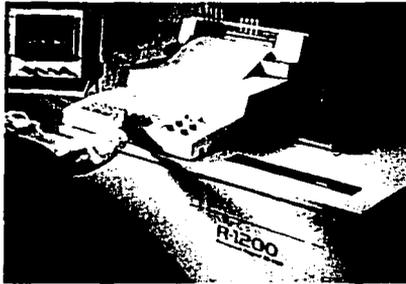


Fig. 34. Espectrofotómetro NMR de HITACHI.  
(<http://www.hu.hitachi.com>, Nov.23, 2000)

### 6.5.2. Métodos cromatográficos (Hernández, 2001, Pp.310; Aguilar, 1998, Pp.15)

La cromatografía es una técnica de separación que se basa en las diferencias de reparto de los solutos de una mezcla entre un fluido que se mueve, llamado fase móvil<sup>227</sup>, y una fase estacionaria<sup>228</sup> adyacente. La fase móvil puede ser un líquido, un gas o un fluido supercrítico, mientras que la fase estacionaria puede ser un líquido o un sólido.

<sup>227</sup> Medio fluido que se emplea en cromatografía para transportar una mezcla a través de la fase estacionaria; el flujo puede ser inducido por gravedad, presión o acción capilar. (Fox, 2000, Pp.6)

<sup>228</sup> Medio inmóvil (por lo general un sólido o un líquido muy viscoso) por el cual pasa una mezcla en cromatografía. (Fox, 2000, Pp.6)

Es indiscutible que el desarrollo impetuoso de la cromatografía en sus diferentes modalidades ha dotado al analista de una excelente herramienta para enfrentar esta problemática debido no solamente a la alta sensibilidad y exactitud, sino también debido a que en esencia es un método de separación, lo que permite lograr la separación de los componentes de una mezcla, con lo que pueden ser identificados y cuantificados, no sólo los diferentes principios activos, sino también los productos de descomposición.

La complejidad de los métodos cromatográficos va desde el más simple, como la *cromatografía en capa fina y papel*, hasta los más sofisticados, como la *cromatografía de líquidos de alta resolución* (CLAR). Los métodos en capa fina han recibido principal atención en la problemática de la estabilidad debido a su rapidez y sencillez, así como en su bajo costo, lo que conjugado con la gran cantidad de información que nos brinda, lo hace muy útil y aconsejable.

Estos métodos han sido empleados solos y en combinación con otros como la espectrofotometría o la colorimetría.

El desarrollo de técnicas sofisticadas como la *cromatografía de gases* y la *cromatografía líquida de alta resolución*, han permitido ampliar las posibilidades analíticas aún mucho más que los métodos espectrofotométricos o la cromatografía en capa fina usuales, ya que con ellos es posible la cuantificación de cantidades que pueden caer en ocasiones en niveles de los picogramos, con lo cual el enfoque del estudio de estabilidad puede ser mucho más preciso y real.

El uso de las técnicas cromatográficas en una forma combinada o individual, las ha convertido en la selección por excelencia en la mayoría de los laboratorios donde se realizan estudios de estabilidad por las ventajas que presentan y sería difícil contar con un departamento de estabilidad moderno donde dichas técnicas no sean empleadas.

**6.5.2.1. Cromatografía en capa fina** (Pradeau, 2001, Pp.413)

La cromatografía en capa fina (CCF) es probablemente el método cromatográfico más fácil de usar y para el cual sólo se necesita una placa, el disolvente, un recipiente que contenga a los dos elementos precedentes para realizar el revelado.

La evaluación de la placa puede hacerse enseguida con ayuda de un medio también poco sofisticado que es la inspección visual, misma que se puede apoyar en la aplicación del reactivo más adecuado entre los cientos de posibilidades potenciales (con diferentes grados de especificidad) que se han descubierto desde que se utilizó la técnica por primera vez.

Este tipo de cromatografía es en esencial sencillo, sólido, rápido, tiene una gran capacidad potencial de muestras y necesita solamente de equipo sencillo, pocos recursos y personal calificado.

En realidad, para el análisis cuantitativo y semicuantitativo, es difícil vislumbrar un mejor método que la CCF cuando ésta se combina con detectores adecuados.

De manera contradictoria, es probable que debido a que se realiza tan fácilmente, la CCF tiene el estigma de ser un método de poca resolución, poca sensibilidad e incapaz de resolver el problema de ajuste de métodos precisos, exactos y específicos. No obstante cuando se automatiza el proceso y se emplean detectores apropiados (HPTLC<sup>229</sup>) el método es más sensible.

---

<sup>229</sup> Cromatografía en capa fina de alta resolución ó HPLTC (por sus siglas en inglés High Performance Thin Layer Chromatography)

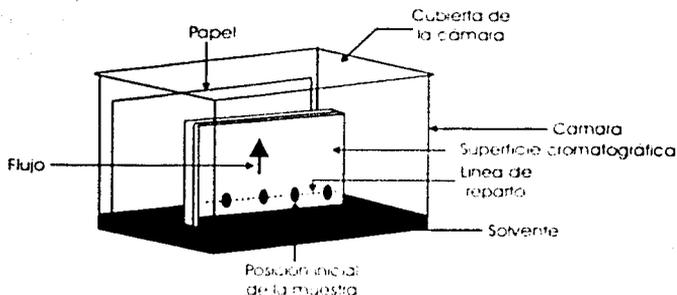


Fig. 35. Aparato para cromatografía en capa fina.

### 6.5.2.2. Cromatografía de Gases (Pradeau, 2001, Pp.436, 437)

La cromatografía en fase gaseosa es un método de separación sobre columna de sustancias volátiles<sup>230</sup> (o derivatizadas para hacerlas más volátiles) que se transportan con un gas inerte que se conoce como gas vector. La naturaleza de la columna condiciona el tipo de cromatografía que puede ser:

- Cromatografía de partición entre la fase estacionaria de la columna y el gas vector.
- Cromatografía de adsorción<sup>231</sup> sobre la fase estacionaria.
- 

<sup>230</sup> Describe un líquido que se vaporiza (convertirse el líquido en vapor a una temperatura menor que la de ebullición) fácilmente.

<sup>231</sup> Retención de una especie química en los sitios activos de la superficie de un sólido, quedando delimitado el fenómeno a la superficie que separa a las fases o superficie interfacial. Esta retención superficial puede ser física o química. La adsorción depende de la naturaleza y estado de subdivisión del adsorbente y la concentración. (Hernández, 2001, Pp.4)

La elección del tipo de columna es función de las propiedades fisicoquímicas de los compuestos a separar. La separación de los compuestos se realiza en función de sus diferentes presiones de vapor<sup>232</sup>.

La fase móvil sólo interviene como un transportador y sólo interviene por su velocidad en la expresión de la eficiencia.

En la Fig. 36 se representan los principales componentes de un cromatógrafo para fase gaseosa.

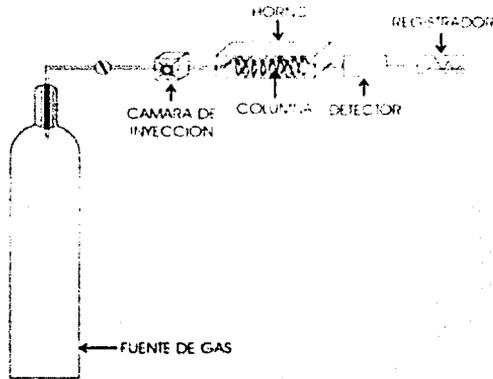


Fig.36. Esquema general de un cromatógrafo para fase gaseosa.

<sup>232</sup> La presión de vapor  $P$  de un compuesto se define por la relación  $P = xP_0$ , donde  $x$ ,  $P_0$  y  $\gamma$  representan respectivamente la fracción mol del compuesto presente en la fase estacionaria en el equilibrio (proporcional a la temperatura), la presión de vapor del compuesto puro y el coeficiente de actividad del compuesto en la fase estacionaria. El coeficiente de actividad representa la intensidad de las interacciones compuesto-fase estacionaria (fuerzas de dispersión, enlaces por puentes de hidrógeno, etc.).

Enseguida se muestra un ejemplo de un cromatógrafo de gases.

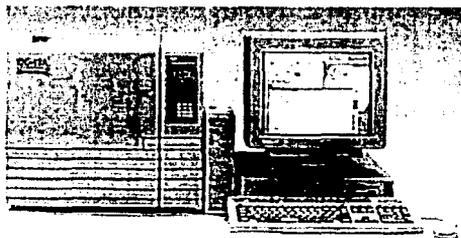


Fig. 37. Cromatógrafo de gases SHIMADZU.  
(<http://www.shimadzu.com>, Nov. 27, 2000)

La *cromatografía de gases* también ha sido empleada con éxito combinada con otros métodos, como por ejemplo la espectrofotometría de masas, en los estudios de estabilidad.

### 6.5.2.3. Cromatografía de líquidos de alta resolución (CLAR ó HPLC)

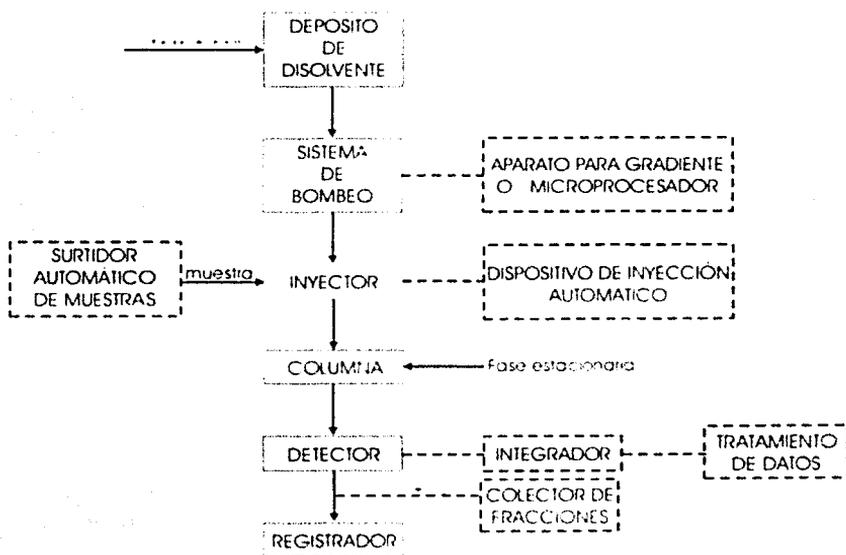
En la cromatografía en fase líquida (CFL) la separación se basa en la diferencia de partición o reparto dinámico de los compuestos que están en una muestra (solución) entre una fase estacionaria y una fase móvil.

Enseguida se muestra esquemáticamente el principio de un cromatógrafo para fase líquida. En trazos continuos se representan los módulos de base para un funcionamiento isocrático<sup>233</sup>. Puede añadirse un dispositivo de gradiente por medio de una segunda bomba y una cámara de mezcla o por un microprocesador que

<sup>233</sup> Misma composición del solvente en función del tiempo.

controla una válvula proporcional con varios conductos y que, de esta manera, define el volumen de admisión de los disolventes de la cámara de mezcla.

La naturaleza de la solución que se analiza puede implicar una termostatación de la columna, del detector o de los dos. Las diferentes partes del equipo en contacto con la fase móvil se fabrican con acero inoxidable y son objeto de un recubrimiento especial que da buena resistencia a la corrosión, lo que amplía el campo de aplicación de algunos detectores (electroquímicos). (Pradeau, 2001, Pp.505)



Esquema 15. Principio de un cromatógrafo para fase líquida.

En especial la Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución es hoy día una de las herramientas más empleadas por los especialistas de estabilidad, ya que posee múltiples ventajas como son (Aguilar, 1998, Pp.15):

- 1) La introducción de la muestra en el sistema se puede realizar con solventes orgánicos y acuosos, lo que elimina y simplifica en muchas ocasiones toda una serie de pasos innecesarios para realizar la extracción de muestras.
- 2) Debido a que el proceso cromatográfico se realiza generalmente a temperatura ambiente, la ruptura de compuestos termolábiles dentro de la columna es poco frecuente, lo que hace innecesaria la preparación de derivados que permitan estabilizar el compuesto, ya que cuando se usa cromatografía de gases es necesario la preparación de derivados (compuestos derivados del silano) que permitan aumentar la volatilidad del componente, así como la estabilidad térmica en aquellos compuestos termolábiles para que pueda efectuarse la separación dentro de la columna a temperaturas elevadas sin provocar su descomposición.
- 3) Los detectores empleados son generalmente detectores no destructivos, por lo que este método puede ser empleado no sólo para la cuantificación de los productos sin degradar y/o degradados, sino que puede servir para el aislamiento e identificación de los mismos.
- 4) Aunque el costo inicial del equipo y solventes son altos, la rapidez del análisis, la cantidad de información obtenida, la pequeña cantidad de muestra y el número de análisis que se puede realizar por jornada laboral, hace del mismo un método ideal para este tipo de estudios.
- 5) Pueden emplearse los cuatro tipos de cromatografía (partición, adsorción, intercambio iónico y exclusión) con lo que la gama de componentes posibles a analizar es prácticamente la totalidad de las posibilidades.

Lo anteriormente señalado no implica que la cromatografía en capa fina debe descartarse, ya que sirve como complemento de la Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución (CLAR).

A continuación de muestra un equipo HPLC.



Fig.38 Cromatografo de liquidos de alta resolución SHIMADZU.  
(<http://www.shimadzu.com>, Nov.27, 2000)

### 6.5.3. Métodos térmicos.

#### 6.5.3.1. Análisis termogravimétrico (Pradeau, 2001, Pp.197; Skoog, 1986, Pp.684)

La termogravimetría es la técnica que mide las pérdidas de masa de una sustancia por influencia de la temperatura.

En un análisis termogravimétrico, se registra en forma continua la masa de una muestra a medida que se aumenta su temperatura en forma lineal desde la temperatura ambiente hasta valores tan altos como 1 200°C. Una gráfica de la masa en función de la temperatura (un *termograma*) proporciona información tanto cuantitativa como cualitativa.

En la Fig. 39 se muestra un ejemplo de una curva termogravimétrica.

La curva obtenida expresa la velocidad a la cual se pierde masa (variaciones en la pendiente).

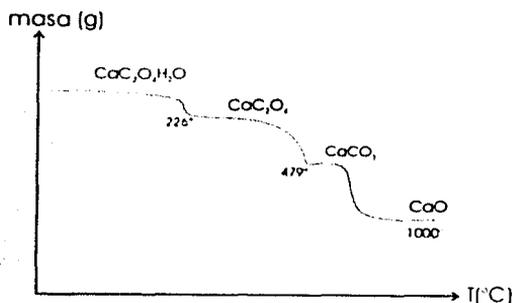


Fig.39. Termograma para el oxalato de calcio. (Pradeau, 2201, Pp.198)

Esta técnica permite:

- Determinar la temperatura de descomposición de una sustancia.
- Precisar la presencia o ausencia de un disolvente.
- Determinar la cantidad de agua en todas sus formas.
- Identificar los diferentes productos de descomposición cuando éstos existan.
- Estudiar las mezclas de sustancias y las reacciones susceptibles de intervenir.

La termogravimetría se realiza con ayuda de una balanza térmica.

El aparato necesario para realizar un análisis termogravimétrico incluye: una balanza analítica sensible, un horno, un mecanismo para controlar y programar la temperatura del horno; y un registrador que proporcione una gráfica de la masa de la muestra en función de la temperatura (ver Fig. 40). A menudo, se necesita equipo auxiliar para proporcionar una atmósfera inerte alrededor de la muestra.

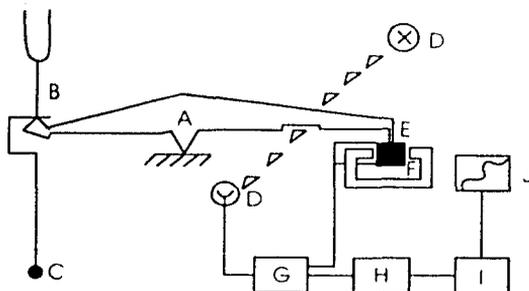


Fig. 40. Componentes de una balanza térmica Mettler<sup>®</sup>. A, brazo; B, portamuestras; C, contrapeso; D, lámpara y fotodiodos; E, bobina; F, imán; G, amplificador de control; H, calculador de la tara; I, amplificador; y J, registrador. (Skoog, 1986, Pp.684)

La precisión sobre la masa puede alcanzar 0.2%, lo cual es suficiente para cuantificar el agua o un disolvente.

### 6.5.3.2. Análisis Térmico Diferencial (ATD) (Pradeau, 2001, Pp.200)

El análisis térmico diferencial (ATD) o DSC (por sus siglas en inglés) permite detectar los fenómenos exo y endotérmicos relativos a los cambios de estado en que participan cantidades de calor: fusión, cambio de estructura cristalina, vaporización, deshidratación, reacción química, etc.

Los aparatos que tienen dos cámaras y dos termopares permiten obtener las curvas del ATD. En general, 50 mg de sustancia son suficientes para concluir bien el análisis.

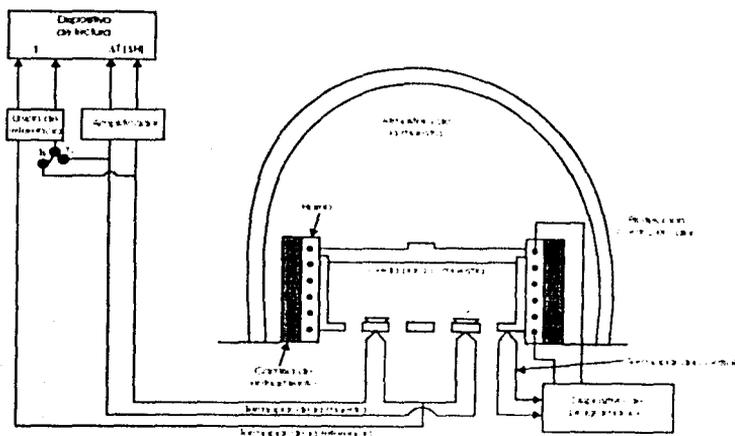


Fig. 41. Diagrama del sistema de análisis térmico diferencial Fisher modelo 300. (Skoog, 1986, Pp.686)

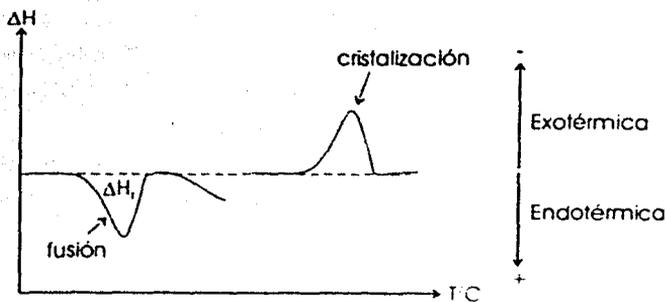


Fig.42. Curva de un ATD.

Actualmente los aparatos computarizados relacionan el ATD y la termogravimetría; con sólo de 2 a 5 mg se pueden efectuar los análisis.

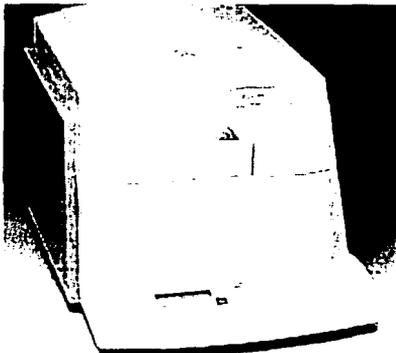


Fig.43. Calorimetro diferencial de barrido SHIMADZU.  
(<http://www.shimadzu.com>, Nov.27, 2000)

El ATD permite:

- Definir la pureza de una sustancia.
- Diferenciar las diversas variedades cristalinas (polimorfos) de una sustancia.

#### 6.5.4. Métodos electroforéticos (Skoog, 2001, Pp.844-853; Aguilar, 1990, Pp.130)

##### 6.5.4.1. Electroforesis capilar

La electroforesis capilar es un método de separación que se basa en la diferente velocidad de migración<sup>234</sup> de las especies cargadas, en el seno de una

<sup>234</sup> Movilidad.

disolución amortiguadora<sup>235</sup> a través de la cual se aplica un campo eléctrico constante.

La electroforesis se ha aplicado a un conjunto de problemas de separaciones analíticas dificultosas: aniones y cationes inorgánicos, aminoácidos, catecolaminas, fármacos, vitaminas, carbohidratos, péptidos, proteínas, ácidos nucleicos, nucleótidos, polinucleótidos y otras numerosas especies.

La electroforesis capilar da lugar a separaciones con volúmenes de muestra extraordinariamente pequeños (0.1 a 10 nL, en contraste con la electroforesis convencional en la cual se emplean volúmenes de muestra del orden de  $\mu\text{L}$ ) y con una elevada resolución y rapidez. Además, las especies separadas eluyen de uno de los extremos del capilar, pudiendo utilizarse detectores cuantitativos como los empleados en HPLC, en lugar de las incómodas técnicas de coloración de la electroforesis convencional.

Las separaciones por electroforesis capilar se llevan a cabo de distintas maneras, también llamadas modalidades. Es interesante destacar que estas modalidades se emplearon en primer lugar en la electroforesis convencional, y se adaptaron posteriormente a la electroforesis capilar. Estas modalidades son la *electroforesis capilar de zona*<sup>236</sup>, *electroforesis capilar en gel*<sup>237</sup>, *isoelectroenfoque capilar*<sup>238</sup> e *isotacoforesis capilar*<sup>239</sup>.

<sup>235</sup> Las soluciones amortiguadoras, también llamadas reguladoras o tampón, pueden regular cantidades relativamente grandes de ácido o base, casi sin alterar el pH. Cualquier par, ácido o base débil, puede utilizarse para formar una solución amortiguadora, siempre y cuando cada uno de ellos pueda generar en solución acuosa su ácido o base conjugado. La solución amortiguadora típica contiene un ácido débil y una sal del mismo ácido, o bien, una base débil y una sal de la misma base. (Ocampo, 1992, Pp.78)

<sup>236</sup> En la electroforesis capilar de zona, la composición de la solución amortiguadora es constante en toda la zona de separación. El potencial aplicado hace que los diferentes componentes iónicos de la mezcla migren cada uno según su propia movilidad. (Skoog, 2001, Pp.852)

<sup>237</sup> La electroforesis capilar en gel se lleva a cabo generalmente en una matriz polimérica con estructura de gel poroso, cuyos poros contienen una mezcla amortiguadora en la que se lleva a cabo la separación. (Skoog, 2001, Pp.854)

<sup>238</sup> El isoelectroenfoque capilar se utiliza para la separación de especies anfóteras como aminoácidos y proteínas, que presentan en su estructura un grupo carboxílico (ácido débil) y un grupo amino (base débil). (Skoog, 2001, Pp.856)

<sup>239</sup> En la isotacoforesis capilar las bandas de todos los analitos migran, finalmente, a la misma velocidad; por eso recibe este nombre de *iso*, igual, y *taco*, velocidad. En cualquier aplicación concreta, bien los cationes o bien los aniones pueden ser separados, pero no ambos al mismo

Como se muestra en la Fig.44, un sistema de electroforesis capilar de zona consiste en una columna de sílice fundida, que típicamente tiene de 20 a 200  $\mu\text{m}$  de diámetro interno y de 10 a 100 cm de longitud cuyos extremos se introducen en dos recipientes que contienen una disolución de un electrolito<sup>240</sup> y en los que se introducen dos láminas de platino muy delgadas que actúan como electrodos. Estos electrodos están conectados a una fuente de alta tensión que proporciona voltajes del orden de 1 a 100 kV. El sistema se completa con el detector, colocado generalmente en la columna capilar, que proporciona una respuesta que posteriormente pasa a un sistema de adquisición de datos. De esta forma se obtienen una serie de picos en función del tiempo de paso de la especie por el detector (tiempo de migración) que conocemos con el nombre de electroferograma.

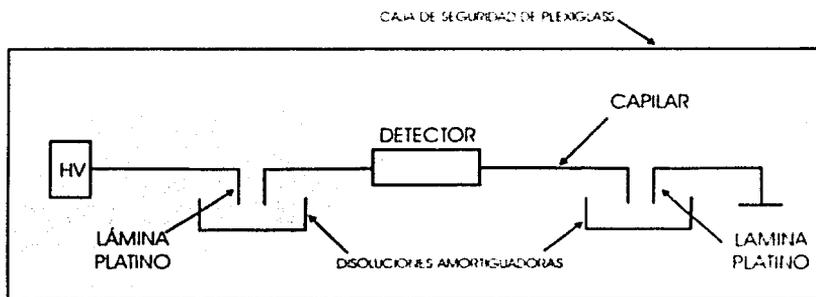


Fig.44. Diagrama esquemático que muestra los elementos esenciales de un sistema de electroforesis capilar de alta eficacia (HPCE).

tiempo. En una separación, la muestra se inyecta entre dos soluciones amortiguadoras; la frontal, que contiene los iones de mayor movilidad y el terminal en el que van los iones de menos movilidad que los iones de la muestra. (Skoog, 2001, Pp.855)

<sup>240</sup> Sustancia que cuando está en forma de solución o fundida, se disocia en iones, conduciendo entonces la corriente eléctrica. Generalmente, los ácidos, álcalis y las sales inorgánicas son electrolitos. Los ejemplos más corrientes son el cloruro de sodio y el ácido sulfúrico. (Hawley, 1975, Pp.340)

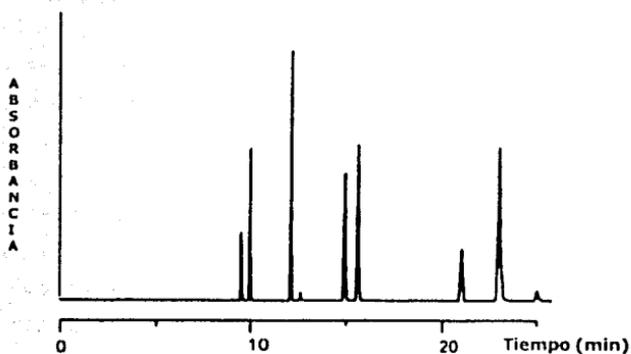


Fig.45 Ejemplo de un electroferograma.



Fig. 46. Equipo para electroforesis capilar BECKMANCOULTER®.  
(<http://www.beckmancoulter.com/LIMS>, Nov.27, 2000)

## 6.6. Ventajas y desventajas de algunas metodologías analíticas empleadas en los estudios de estabilidad

METODOLOGÍA	VENTAJAS	DESVENTAJAS
Espectrofotometría UV-VIS indirecta (Colorimetría)	Alta selectividad Alta exactitud Alta sensibilidad	Debe realizarse una reacción previa en la molécula para obtener compuestos coloreados
Espectrofotometría UV-VIS (directa)	Estudios fáciles y rápidos Excelente precisión	Carece de especificidad No adecuado para concentraciones por debajo del límite de sensibilidad del método o dentro de su error experimental
Análisis F	Identificación de productos de degradación Versátil Específico Cuantitativo Elucidación de estructura Identificación de materia prima y productos elaborados Técnica no destructiva Simple y rápido de analizar (30-60 seg dependiendo de la computadora utilizada) No se requiere preparación de la muestra Cantidad sumamente pequeña de muestra Análisis de gases, líquidos o sólidos Permite el estudio de estructuras químicas y biológicas en condiciones iguales o cercanas a las condiciones naturales Actualmente, no se requiere llevar físicamente el instrumento hasta el lugar de análisis	Sensibilidad limitada Poca aplicación cuantitativa en la evaluación de la estabilidad Los espectros infrarrojos son muy complicados y la interpretación teórica es difícil No existe para las cubetas ningún material de ventana resistente que sea transparente e inerte en la región del infrarrojo Las ventanas de las celdas se empañan fácilmente y es necesario pulirlas con frecuencia
Espectroscopia de absorción atómica	Rápido Sencillo Específico Identificación de compuestos	Posibilidad de interferencia espectral

\* Se mantiene la integridad de la muestra

METODOLOGÍA	VENTAJAS	DESVENTAJAS
Espectroscopia NMR	<p>Específico Rápido Simplicidad de operación No se necesitan curvas de calibración Posibilidad de ser utilizada como técnica analítica cuantitativa No requiere la separación de los constituyentes individuales (buena selectividad en el análisis de mezclas)</p>	<p>Carece de sensibilidad y precisión Se requiere bastante habilidad en el manejo de la muestra El oxígeno produce un aumento en las anchuras naturales de las líneas Debe encontrarse un solvente que disuelva la muestra pero que no produzca un espectro de RMN<sup>13</sup> que interfiera</p>
Cromatografía en papel	<p>Tiempo de operación muy corto Separación de muestras del orden de los microgramos y de mezclas de sustancias que químicamente son muy parecidas</p>	<p>Empiezo de muestras pequeñas (si la detección requiere técnica auxiliar) Variabilidad del papel La mayoría de los procesos son empíricos No hay posibilidad de automatización</p>
Cromatografía en placa fina (TLC)	<p>Versátil Reproducible Rápido Sencillo Bajo costo Detección de compuestos no coloreados naturalmente Más sensible que la cromatografía en papel Detección e identificación de mezclas complejas Poderoso instrumento para detectar impurezas Técnica piloto para investigación rápida de la complejidad de una muestra o para establecer las mejores condiciones para una cromatografía en columna en gran escala</p>	<p>Detección auxiliar si se quiere tener un método de alta sensibilidad</p>

METODOLOGÍA	VENTAJAS	DESVENTAJAS
HPTLC	Separación de cantidades mínimas de componentes (del orden de nanogramos y picogramos) a gran velocidad (entre 3 y 7 minutos) Posibilidad de cuantificación por elución <i>in situ</i> o raspando el soporte o aplicando densitometría	
Cromatografía de gases	Alta sensibilidad y especificidad Basta con microgramos de muestra para el análisis Alto poder de resolución	Sólo para muestras volátiles y estables a altas temperaturas Para compuestos de bajo peso molecular Puede ocurrir degradación del analito
Cromatografía de líquidos de alta resolución (CLAR ó HPLC)	Empleo de solventes orgánicos y acuosos No hay descomposición del fármaco en la columna Empleo de detectores no destructivos, lo que permite aislar, identificar y cuantificar el analito Pequeña cantidad de muestra Rapidez de análisis Pueden emplearse los cuatro tipos de cromatografía (partición, adsorción, intercambio iónico y exclusión molecular) Estudios detallados y profundos de sistemas cinéticos complejos Obtención de productos de degradación que permite identificar y elucidar su estructura Con una sola columna es posible separar sustancias polares, iónicas, ionizables y no polares, sólo modificando la composición de la fase móvil	Alta generación de residuos de solventes orgánicos
Análisis termogravimétrico (ATG)	Preciso. Aplicable a diversos materiales. Rápido.	
Calorimetría diferencial de barrido (DSC)	Cantidad de muestra pequeña	
Electroforesis capilar:	Equipo de fácil manipulación. Alta eficiencia en la separación. Tamaño de muestra pequeño (1-10 µl) Separación rápida (1-45 minutos) Posibilidad de automatización. Reproducibilidad. Selectivo. Muy baja generación de residuos.	

**SECCIÓN 2:**  
**ASPECTOS**  
**COMPUTACIONALES**

# **CAPÍTULO 7 :**

## **MARCO TEÓRICO COMPUTACIONAL**

## MARCO TEÓRICO COMPUTACIONAL

Este capítulo aborda algunos aspectos importantes de la multimedia que contribuyeron al desarrollo del programa computacional FARMEDEST.

Se menciona el uso de las computadoras en la educación y sus ventajas así como una breve historia del *software* educativo.

Posteriormente, se da la definición del término multimedia así como las ventajas y desventajas de la misma. También se describen las características que debe cumplir un programa para ser considerado como multimedia. Por otro lado, se mencionan las aplicaciones que tiene la multimedia y el apoyo que ésta puede brindar a la enseñanza, especialmente en el área de la tecnología farmacéutica.

Asimismo, se detallan los recursos computacionales (*hardware* y *software*) para el desarrollo de FARMEDEST.

Finalmente, se explican las etapas que permitieron el desarrollo del programa computacional multimedia. En esta parte, se describe el método que se siguió para la elaboración de FARMEDEST.

### 7.1. Las computadoras en la educación (Rafael, 1997, Pp.55; Estrada, 1992, Pp.33)

La computadora, al igual que cualquier instrumento con el que se auxilia el profesor para transmitir conocimientos, no es, por sí misma, ni buena ni mala en las aplicaciones pedagógicas. En todos los casos, sólo el desarrollo de materiales adecuados hace que éstos sean útiles para la enseñanza.

Para ello las computadoras son especialmente recomendadas porque:

#### □ Permiten la personalización del aprendizaje

Las computadoras, a través de distintos tipos de *software* diseñados para las más diversas materias y acciones, permiten que el usuario, en este caso el "aprendedor", maneje información, consulte y procese la misma, investigue, descubra y reciba inmediata respuesta a sus inquietudes.

#### □ Favorecen el trabajo grupal y el intercambio de ideas y experiencias entre los alumnos

Las computadoras facilitan el trabajo grupal. Ese famoso ideal de una computadora por alumno en la enseñanza no resulta lo más adecuado. La riqueza está en el intercambio de información e ideas entre los "aprendedores" ante cuestiones y problemas que plantean los distintos *software*, lo que hace que cada uno de los "aprendedores" discutan o planteen sus distintos puntos de vista, los expongan y determinen distintas soluciones que un problema tiene.

#### □ Amplían la atención activa del maestro

Este es un tema crucial porque el maestro es el guía del proceso de enseñanza-aprendizaje y los alumnos siempre deben tener la posibilidad de consultarlo cuando lo necesitan. A su vez, el docente, con adecuadas preguntas a los distintos grupos con los que trabaja, amplía y enriquece el proceso de aprendizaje. El maestro tiene la posibilidad, en el aula, de llevar a cabo las

actividades de los grupos que están trabajando activamente, porque cada uno trabaja "en algo" que le interesa. Ahí puede descubrir el grado de avance y de comprensión que cada grupo haya alcanzado. El maestro puede estar "en todos lados" al mismo tiempo y de una manera personalizada.

#### ☐ Proponen un trabajo interactivo

La misma naturaleza de las computadoras, que dan resultados inmediatos, efectúan acciones instantáneas, hacen posible que el usuario obtenga respuestas inmediatas, y que pueda, a su vez, realizar actividades con la computadora que lo convierte en partícipe de la acción. Esta es, quizás, la característica más distintiva y positiva de la aportación de las computadoras al proceso de enseñanza-aprendizaje.

#### ☐ Son una gran fuente de motivación

Además del "status tecnológico" que han cobrado las computadoras, su atractivo está en las posibilidades que ofrecen para emprender las más diversas tareas y funciones (enseñanza, dibujo, cálculo, multimedios y comunicaciones); su poder gráfico y sonoro son elementos que atraen a los usuarios.

#### ☐ Aumenta el grado y el tiempo de atención

Esto es cierto siempre y cuando las estrategias y los materiales con que se usen resulten significativos. Sin embargo, es indudable que por la misma naturaleza interactiva que implica el trabajar con las computadoras, se requiere un grado de atención mínimo imprescindible.

#### ☐ Ahorran tiempo de trabajo rutinario y, por ello, dejan más espacio para la creatividad y tiempo para reflexionar sobre lo esencial

Dado que las computadoras tienen herramientas poderosas de cálculo, graficación, archivo y procesamiento de la información que son tareas

rutinarias y tediosas, el usuario tiene más tiempo para pensar, comprender los problemas y dedicar más tiempo al descubrimiento y la creatividad.

La computadora es la herramienta física<sup>243</sup> que se eligió para desarrollar el sistema informático computacional<sup>244</sup> en ambiente multimedia para estabilidad de fármacos y medicamentos (FARMEDEST) considerando las ventajas de su uso en diversas áreas, entre ellas la educación.

## 7.2. Breve historia del *software* educativo (García, 1994, Pp.9)

La aparición del *software* educativo en el panorama de la educación mundial no aconteció súbitamente, por el contrario, éste hubo de atravesar un largo proceso.

Hace aproximadamente setenta años, antes de la invención de las computadoras, se fueron sentando las bases teóricas y prácticas del *software* educativo; para conformarlo, fue necesario descubrir métodos y diseñar máquinas, todo lo cual implicó una lucha contra aquellas tendencias conservadoras opuestas a las innovaciones educativas.

Enseguida se hace una revisión de los hechos que antecedieron a la aparición del *software* educativo y la evolución que dicho software ha sufrido hasta nuestros días.

---

<sup>243</sup> La computadora constituye uno de los elementos del *hardware* (lo que podemos tocar) que permite crear la interface usuario-computadora (medio por el cual el usuario interactúa con la computadora), de ahí que se le denomine herramienta física.

<sup>244</sup> Es aquel producto de informática educativa automatizado cuyo desarrollo se basa en la computadora como herramienta física. (Narvaez, 2000, Pp.131)

AÑO	ACONTECIMIENTO
1924	S. L. Pressey, profesor de Psicología, inventó una máquina autocorrectora (la <i>Pressey Drum Tutor</i> ) la cual podía medir, a través de diferentes pruebas, la inteligencia y cultura general de los alumnos. Se basaba en el principio de pregunta-respuesta a elección. Pressey descubrió que la eficiencia del aprendizaje aumentaba considerablemente con la ayuda de su máquina. Gracias a su invento, Pressey se puede considerar como el precursor de la <i>enseñanza programada</i> <sup>245</sup> .
1954	B. F. Skinner, Psicólogo, planteó por primera vez la enseñanza programada desde un punto de vista psicológico en un artículo titulado " <i>The Science of Learning and the Art of Teaching</i> ". Por ello es considerado como el <b>padre de la educación programada</b> . Skinner sistematizó el hallazgo de Pressey y usó las técnicas de Watson sobre psicología del conductismo <sup>246</sup> para elaborar un método de enseñanza. Posteriormente, diseñó una máquina para poder aplicar su método ( <i>máquina de enseñar</i> ). En esta máquina, a diferencia de la de Pressey, la respuesta quedaba sugerida en la pregunta una vez dada cierta cantidad de información.
1974	A partir de este año se empezó a generar <i>software educativo</i> basado en la <i>enseñanza programada</i> . Sin embargo, dicho <i>software</i> tenía una aplicación muy limitada, ya que en el mejor de los casos su elaboración se basaba en la enseñanza programada de tipo <i>Crowderiano</i> <sup>247</sup> , copiando en las pantallas las páginas de los libros programados. A este tipo de <i>software educativo</i> se le denominó como <i>tutoriales</i> <sup>248</sup> .
1980	A mediados de este año, en México se generaron programas (tutoriales) que se podían manipular con sólo una o dos teclas.
1980 en adelante	Durante las dos últimas décadas se ha generado una gran cantidad de <i>software educativo</i> . Dentro de este podemos considerar a la denominada <i>multimedia interactiva</i> , cuyo uso se ha ido extendiendo a partir de la década de los ochenta hasta la década de los noventa.

<sup>245</sup> Pedagógicamente hablando, [...] "la enseñanza programada es funda en la atomización de las nociones que se deben adquirir. Desde un punto de vista psicológico, el aprendizaje se traduce en términos de comportamiento. Así, el conocimiento se reduce a un conjunto de estímulos elementales que provocan respuestas instantáneas controladas inmediatamente; este control es el reforzamiento que induce al nuevo estímulo". (García, 1994, Pp.10)

<sup>246</sup> De manera muy simplificada puede describirse como: estímulo-respuesta-refuerzo.

<sup>247</sup> Sistema de enseñanza ramificada o polisequencial. Su diseño permite seguir varios caminos de acuerdo a la respuesta dada por el alumno. (García, 1994, Pp.10)

<sup>248</sup> Los tutoriales se asemejan a un libro, pero la diferencia con este es que se tiene acceso a la información por medio de la computadora. A pesar de ser *Crowderianos*, los tutoriales dirigen la

### 7.3. Definición de multimedia

Es difícil definir en pocas palabras el término multimedia<sup>249</sup>. Se puede decir que en un computador personal es la capacidad de mostrar gráfico, video, sonido, textos y animaciones<sup>250</sup> como forma de trabajo, e integrando todo en un mismo entorno llamativo para el usuario, que interactúa o no sobre él para obtener un resultado visible, audible o ambas cosas. (<http://ejercita.ubla.edu.com/tecnologia/default.htm>, Febrero 20, 2001)

La multimedia tiene una característica específica, la interacción entre el hombre y la máquina. No se trata de tener un receptor pasivo que observa, sino un receptor activo que participa interactuando. Multimedia hace que la información se transmita de una manera adecuada en el momento oportuno con solo apretar una tecla o apuntar el dedo a una pantalla. Al integrar los sentidos, especialmente la vista, el oído y el tacto, se logra conseguir una sensación de realidad: hace sentir al usuario su participación al utilizar la multimedia. (González, 1992, Pp.1)

### 7.4. Ventajas de multimedia (<http://infovision.com.mx/tefty6.htm#uno>, Febrero 20, 2001; Godina, 1996, Pp. )

- ☉ Ofrece la posibilidad de **controlar el flujo de la información**. Es decir, el emisor puede seleccionar la cantidad y el tipo de información que desea entregar así como la forma de transmitirla y el receptor puede elegir la información que quiere recibir y en el momento en que desea recibirla.

---

exploración de la información de acuerdo al criterio del programador y no de acuerdo a las necesidades del usuario. (Narvaez, 2000, Pp.135)

<sup>249</sup> Desde el punto de vista lingüístico, la palabra multimedia puede analizarse como sigue: *multi* se refiere a muchos (mínimo dos), y *medio* puede referirse a almacenamiento, transmisión, comunicación, representación, introducción, interacción y percepción. Por otro lado, *media* es la forma plural de *medio* (en inglés), por lo que multimedia se puede traducir al español como multimedios. Sin embargo, el término más comúnmente utilizado es multimedia. (Narvaez, 2000, Pp.136)

<sup>250</sup> La animación es una serie de imágenes fijas mostradas consecutiva y rápidamente, de tal forma que engañan al ojo humano creando una ilusión óptica de movimiento. (Vaughan, 1995, Pp. 561)

- ☺ **Flexibilidad**, ya que el material digital puede ser fácil y rápidamente actualizado y presentado a través de innumerables medios.
- ☺ Gracias a la enorme cantidad de información que se puede almacenar actualmente y a su confiabilidad, ofrecen **gran rapidez de acceso y durabilidad** (la información almacenada en un CD se puede preservar por más tiempo con respecto a la contenida en los libros).
- ☺ **Disponibilidad de la información en el momento necesario** (cuando y donde se le requiere).
- ☺ Es más fácil asimilar la información.
- ☺ **La información se muestra de una manera más atractiva.**
- ☺ Ambiente sin riesgos (simuladores<sup>251</sup>).
- ☺ Costo-beneficio, al aprovechar todos sus materiales existentes e incorporarlos a la presentación multimedia; utilizando la misma para múltiples finalidades y a través de diversos medios; ahorrando recursos en materiales impresos difíciles de actualizar y presentándola en innumerables ocasiones sin ninguna restricción.
- ☺ En el ámbito educativo, puede aumentar la motivación y el gusto por aprender y puede, eventualmente, reducir el tiempo de aprendizaje<sup>252</sup>.

---

<sup>251</sup> Cuando el *software* considera la modalidad de simulación, ésta se inicia con la presentación de un fenómeno siempre cambiante. Luego, se establecen las condiciones iniciales de la simulación o representación del fenómeno. El usuario debe tomar decisiones al respecto, lo que implica el requerimiento de una acción, para posteriormente emitir respuestas a dichas acciones. El usuario actúa y basándose en los cambios del sistema interno, la descripción o las condiciones del fenómeno cambian. Ante ello, el usuario se ve enfrentado a una situación levemente nueva y otra vez de tomar decisiones y ejecutar alguna acción. El fenómeno cambia y el ciclo se repite hasta que el usuario, o escoge finalizar la simulación o ésta es completada, con o sin éxito. (Sánchez, 1992, Pp.212)

En la computadora se puede efectuar todo tipo de experimento, éstos despiertan curiosidad y el interés en el estudiante, pues con ellos sí puede tomar decisiones y operar el medio ambiente, así como saber que pasa si ...?, sin riesgos y sin un elevado costo económico. (García, 1994, Pp.13)

### 7.5. Desventajas de multimedia

([http://www.utp.ac.pa\\_seccion/topicos/multimedia/antecedentes.html](http://www.utp.ac.pa_seccion/topicos/multimedia/antecedentes.html), Febrero 21, 2001)

- ⊗ Alto costo del material de los equipos y de la producción del material.
- ⊗ Falta de estandarización<sup>251</sup>.
- ⊗ El desarrollo de un producto multimedia requiere más habilidades creativas y tecnología refinada, por lo que su desarrollo no es sencillo y a la vez es laborioso.
- ⊗ Requiere muchos recursos para su elaboración.
- ⊗ Requiere mucho tiempo para su elaboración.
- ⊗ Falta de programas en cantidad y calidad en lengua castellana, aunque existan muchos en lengua inglesa.

### 7.6. Características de multimedia

(<http://www.utp.ac.pa/seccion/topicos/multimedia/antecedentes.html> Febrero 21, 2001;

<http://infovision.com.mx/lefty6.htm#uno>. Febrero 20, 2001)

Multimedia tiene cuatro características importantes:

#### □ Interactividad

Interactividad significa que el usuario tiene el control y puede acceder a la información precisa que está buscando, adentrándose en los tópicos que le son de interés e ignorando aquellos que conoce bien. Haciéndolo a su propio ritmo y en el momento que él lo decida. A diferencia de un video o una presentación convencional (diapositivas, acetatos, etc.) la interactividad

<sup>252</sup> La reducción en el tiempo de aprendizaje se atribuye a que: el alumno impone su ritmo de aprendizaje y mantiene el control, la información es fácilmente comprensible, la instrucción es personalizada y se adecua a cada estilo de aprender; el refuerzo es constante y eficaz.

<sup>253</sup> Hay una multiplicidad de marcas y estándares que tiende a reducirse a dos: Multimedia PC para compatibles y, por otro lado, Macintosh de Apple.

permite participar activamente, estimulando la curiosidad del usuario y permitiendo que éste imponga su voluntad.

□ Ramificación

Capacidad del sistema para responder a las preguntas del usuario encontrando los datos precisos entre una multiplicidad de datos disponibles. Gracias a esta, el usuario puede acceder a lo que le interesa, prescindiendo del resto de los datos que contenga el sistema, favoreciendo la personalización.

□ Transparencia

El alumno debe llegar al mensaje sin estar obstaculizado por la complejidad de la máquina. La tecnología debe ser tan transparente como sea posible, tiene que permitir la utilización de los sistemas de manera sencilla y rápida, sin que haga falta conocer como funcionan.

□ Navegación

En los sistemas multimedia se denomina navegación a los mecanismos previstos por el sistema para acceder a la información contenida realizando diversos itinerarios a partir de múltiples puntos de acceso, y que dependen de la organización lógica del material, elaborada en el diseño (secuencial, en red, en árbol de decisiones, etc.), las conexiones previstas entre los nodos y la interface diseñada para ser utilizada por el usuario.

Los sistemas multimedia permiten "navegar" sin extraviarse el usuario por la inmensidad del océano de la información, haciendo que la "travesía" sea grata y eficaz al mismo tiempo.

### 7.7. Aplicaciones de la multimedia

Los campos en que se desarrolla la multimedia son principalmente los siguientes (Casillas, 1992, Pp.1):

- En el área de los medios masivos de comunicación.
- En la educación y la capacitación de personal. Se concibe esta tecnología como esencial en el desarrollo de programas educativos (*software*) y sistemas de entrenamiento y, está siendo utilizada en México, este sentido, por la SEP y empresas como IBM.

En la actualidad existe un número creciente de programas educativos y de capacitación desarrollados en plataformas de microcomputación<sup>254</sup>, así como una serie de proyectos tanto de universidades públicas como de empresas de cómputo. Estos últimos destinados específicamente para los centros educativos, principalmente escuelas privadas.

- En el área del diseño y la ingeniería, como sistema para la generación de productos industriales, lo cual incluye la visualización de objetos de diseño, modelo tridimensional, interacción con sistemas CAD y otras actividades auxiliares para el desarrollo de nuevos productos, al igual que en el área de la arquitectura para la planeación de nuevos espacios. Se utiliza así en diversas industrias y despachos de diseño en Estados Unidos y Europa.
- Aplicaciones de oficina. Se utilizan por lo general para realizar presentaciones de negocios. Tanto para mostrar los resultados anuales de alguna gestión, como con el propósito de convencer a quienes proporcionarán los recursos para algún proyecto.

<sup>254</sup> Esto es, en aquellas computadoras personales o de escritorio que casi todo el mundo puede ver en sus oficinas o en sus casas. (Casillas, 1992, Pp.27)

Por otra parte, se han difundido recientemente manejadores de bases de datos con imágenes que permiten, por ejemplo, ver el rostro de la persona cuyos datos se presentan.

Por lo anterior y con la imaginación como única frontera, las aplicaciones de la multimedia son cuantiosas, tales como (<http://infovision.com.mx/lefty6.htm#uno>, Febrero 20, 2001):

- ↗ CD-ROM interactivo.
- ↗ Presentación corporativa.
- ↗ Material promocional.
- ↗ Páginas de Internet.
- ↗ Cursos de capacitación (C.B.T.-Computer Based Training).
- ↗ Presentación masiva.
- ↗ Comunicación interna y capacitación Intranets.
- ↗ Campañas de correo directo.
- ↗ Catálogo de productos o servicios.
- ↗ Lanzamiento de un nuevo producto.
- ↗ Módulo de información con *touchscreen*.
- ↗ Herramienta de ventas.
- ↗ Punto de venta electrónico.
- ↗ Módulos de demostración de productos.
- ↗ Memoria de un evento.
- ↗ Protectores de pantalla (*screen savers*).
- ↗ Índice interactivo para respaldo de información en CD.
- ↗ Manuales de usuario, de servicio o de referencia.
- ↗ Tutoriales.
- ↗ Paquetes de entrenamiento para el *staff* o franquicias.
- ↗ Reportes anuales o presentaciones de resultados.
- ↗ Publicaciones digitales.
- ↗ Módulos en stands para ferias y exposiciones.

- ↗ Simuladores.
- ↗ Visitas a lugares virtuales o remotos (Presencia Virtual).
- ↗ Realidad Virtual.
- ↗ Juegos y paquetes de entretenimiento.
- ↗ Programas educativos y de enseñanza.
- ↗ Prototipos interactivos.
- ↗ Recopilación de vida y obra.
- ↗ Demostradores electrónicos para agencias automotrices.
- ↗ Árboles genealógicos interactivos con imágenes, sonido y video.
- ↗ Archivo muerto de imágenes, sonidos, videos
- ↗ Y tantas otras como la imaginación lo permita.

### 7.8. Apoyo de la multimedia a la enseñanza

Al tomar en cuenta los estudios que se han realizado sobre el grado de efectividad en el proceso de retención de información de acuerdo con determinados medios, se llega a la conclusión de que a la información que se adquiere tan sólo por vía auditiva (por ejemplo, radio) se logra retener un 20%; la información que se adquiere audiovisual (por ejemplo, televisión) se retiene un 40%; mientras que la información que se adquiere vía audiovisual y con la cual es posible interactuar (como es el caso de Multimedia) se logra retener un 75%. Esto lleva a pensar que Multimedia es, por encima de cualquier otra cosa que se pueda decir sobre él "la herramienta de comunicación más poderosa que existe", y es plenamente aplicable en cualquier campo, desde la educación hasta los negocios, dándoles a cada uno una serie de beneficios no alcanzables fácilmente por otros medios ([http://www.utp.ac.pa/seccion\\_topicos/multimedia\\_antecedentes.html](http://www.utp.ac.pa/seccion_topicos/multimedia_antecedentes.html) Febrero 21, 2001)

Para que la multimedia responda a las necesidades didácticas en procesos de enseñanza y aprendizaje, debe determinarse el nivel educativo al que se va a aplicar y los temas o áreas del conocimiento que se trabajarán.

Saber elegir buenos recursos es un elemento básico en el diseño de una estrategia didáctica eficaz. Buenos recursos no generan mejores aprendizajes automáticamente, sino en función de su utilización adecuada. Los recursos son tan buenos como los entornos de aprendizaje que el docente es capaz de generar.

Según Bravo (<http://www.ciberedu.com/edu2000/edu2000.htm>, febrero 20, 2001), el sistema multimedia aumenta la motivación por la enseñanza al presentar estímulos que facilitan la autoactividad del alumno, la seguridad en el proceso de aprendizaje y el cambio de actividad. Este sistema muestra desde el primer momento una manera novedosa de presentar los conocimientos, apoyada en su forma, en la integración de medios y en las estructuras de navegación. Cada uno de ellos contribuye de forma efectiva a facilitar e incrementar el autoaprendizaje del estudiante en este sistema educacional. Esto último debido a que el sistema se adapta a sus características, se vuelven protagonistas de su aprendizaje, favoreciendo su participación y actividad e incrementando su grado de responsabilidad. Un mismo multimedia ofrece la variante de ser tan útil para el estudiante aventajado como para el que no lo es. El primero podrá ir más rápido, indagar en otras fuentes de información y sentir necesidad de aprender más, mientras que el segundo no se sentirá inferior ni marginado, sino que busca la vía para seguir desarrollándose aunque más lentamente.

El sistema multimedia viene a agrupar, integrar medios, de manera que tanto estudiantes como profesores puedan adentrarse en el texto escrito y reforzar la idea con una fotografía de lo que leen, con un video o una animación del fenómeno que estudian.

### 7.9. Desarrollo de sistemas multimedia en el área de Farmacia

Atendiendo a la problemática existente en el área de Tecnología Farmacéutica de la FES Cuautitlán, referente a la existencia de una cantidad extensa de información así como el corto periodo de tiempo en que los

profesores tienen que cubrir los cursos lo que a su vez lleva a que los alumnos no puedan profundizar en los temas de su interés, se planteó desarrollar una serie de sistemas multimedia que apoyen a los profesores en la enseñanza de diversos temas que se revisan en los últimos semestres de la carrera de Químico Farmacéutico Biólogo (a partir del 7° y hasta el 9° semestres), específicamente en el área de Farmacia.

Los sistemas que se han desarrollado hasta el momento son: PROYECTO MEZCLADO<sup>255</sup> (Mezclado de Polvos), BUPRAMA<sup>256</sup> (Buenas Prácticas de Manufactura), FLUIDIZA<sup>257</sup> (Fluidización), MACALI<sup>258</sup> (Manual de Calidad), DISPOLTAB<sup>259</sup> (Disolución de Polvos y Tabletas) y MACROMIL<sup>260</sup> (Manual de Operación para el Manejo del Cromatógrafo WATERS y del *Software Millenium* 2010). Estos sistemas multimedia son el antecedente inmediato, por lo menos en México, del sistema multimedia para estabilidad de fármacos y medicamentos, FARMEDEST.

A continuación se describe brevemente el contenido de cada uno de los sistemas multimedia arriba mencionados.

### 7.9.1. PROYECTO MEZCLADO

Este sistema está conformado por 98 páginas, 13 *hotwords*, 66 imágenes, 3 animaciones en tercera dimensión y 7 archivos de sonido.

Está dividido en 5 temas o módulos principales.

1. **Introducción.** Sección que hace una presentación del tema de mezclado de polvos farmacéuticos.

---

<sup>255</sup> Rafael M. M. (1997)

<sup>256</sup> Jiménez D. J. (1998)

<sup>257</sup> Bahena T. P. (1999)

<sup>258</sup> Ferret S. T. (2000)

<sup>259</sup> Narvaez A. M. (2000)

<sup>260</sup> Hernández S. B. (2001)

2. **Mecanismos.** Esta sección se ocupa de explicar cómo ocurre el mezclado y la segregación así como las causas y mecanismos de ambos procesos.
3. **Equipo.** Se muestran los equipos más representativos para esta operación unitaria, una clasificación de éstos y algunos criterios empleados para su selección.
4. **Factores farmacéuticos.** Sección que explica los factores que influyen sobre la operación unitaria y el modo en que lo hacen.
5. **Validación.** Se define a la validación y explica como realizarla en la operación del mezclado de polvos farmacéuticos.

"PROYECTO MEZCLADO" cuenta con una sección de *Ayuda*.

### 7.9.2. BUPRAMA

El sistema computacional "BUPRAMA" está constituido por 200 pantallas, 142 imágenes, 60 *hotwords*, 14 objetos gráficos (diagramas de flujo y formatos de procedimientos) y 4 animaciones vinculadas a archivos de sonido.

En "BUPRAMA" se abarcan los siguientes capítulos:

**Capítulo I. Introducción.** Se aborda qué son, qué función tienen, la importancia y la relación de las Buenas Prácticas de Manufactura, el Control de Calidad y el Aseguramiento de Calidad; se da una breve historia de cómo surgieron las Buenas Prácticas de Manufactura y se mencionan las características de forma general de la *Food and Drug Administration* (FDA), las normas ISO 9000 y las Normas Oficiales Mexicanas.

**Capítulo II. Documentación Técnica.** Se describen los documentos técnicos utilizados dentro de la industria farmacéutica, como son: Procedimientos Estándar de Operación, Procedimientos de Fabricación, entre otros; y se indica la importancia de contar con un sistema de documentación apropiado.

**Capítulo III. Instalaciones.** Se dan las características generales e individuales de las diferentes áreas que conforman un establecimiento farmacéutico como son: almacenes, producción, control de calidad y auxiliares.

**Capítulo IV. Personal.** Se mencionan los diferentes tipos y características del personal dentro de la industria farmacéutica, se describen los diferentes tipos de indumentaria y accesorios utilizados, entre otros.

**Capítulo V. Equipo.** Se abordan los aspectos de construcción, diseño, limpieza, mantenimiento y operación del equipo, y se mencionan de manera general las características del equipo utilizado en la producción de sólidos.

Además de estos capítulos se cuenta con una ayuda, la cual puede ser desplegada en cualquier parte del libro sin necesidad de salir de él, ya que forma parte del mismo libro y esta elaborada como una especie de *hotword*. Esta ayuda indica la forma de utilizar los botones, cuadros de texto, *hotwords* e imágenes.

### 7.9.3. FLUIDIZA

A este sistema lo conforman 178 páginas, 137 imágenes y 47 *hotwords*.

"FLUIDIZA" abarca los siguientes temas:

1. **Introducción.** Se describe brevemente de dónde viene la teoría de la fluidización así como su importancia en la industria farmacéutica.
2. **Fundamentos.** Se explica el fenómeno de la fluidización, los regímenes de fluidización, la velocidad mínima de fluidización, características importantes de los lechos fluidos y las variantes de los lechos fluidos.
3. **Equipos.** Se describen las características de los equipos de lecho fluido así como en que casos se utiliza cada uno de ellos y las características de producto terminado que se obtienen.
4. **Procesos.** Se explican los cuatro procesos que se pueden realizar en un lecho fluido.

5. **Escalamiento.** Se explican las consideraciones que deben tomarse en cuenta para llevar a cabo el escalamiento en lecho fluido. Se divide en escalamiento en el proceso de granulación y escalamiento en el proceso de recubrimiento.

En este caso, la ayuda es una sección más de "FLUIDIZA". Esta ayuda se divide en subtemas, que tienen un botón que los identifica y permite acceder a la información deseada directamente. Dichos subtemas son:

- Estructura del programa.
- Movimiento a través de páginas.
- Tipos de botones contenidos en imágenes.
- Tipos de botones utilizados para explicar las gráficas.
- Tipos de campos de texto.
- Palabras especiales.

#### 7.9.4. MACALI

Este sistema está formado por 120 pantallas, 45 imágenes, 37 *hotwords* o palabras clave, 12 archivos de sonido, 1 archivo de vídeo y 17 objetos gráficos (tablas y formatos).

Los temas que abarca MACALI son:

1. **Introducción.** Se describen el objetivo y el alcance del manual de calidad así como las responsabilidades sobre el mismo en cuanto a revisión.
2. **Responsabilidad Administrativa o Gerencial.** Aquí se detallan la declaración de la política de calidad, responsabilidad y autoridad, autoridad y representante de la dirección, las responsabilidades del área de aseguramiento de la calidad, autoridad del subdirector de aseguramiento de la calidad y la revisión del sistema de calidad.

3. **Sistema de Calidad.** Se explican el objetivo y el alcance del sistema de calidad y la matriz de funciones de aseguramiento de la calidad.
4. **Revisión del contrato.** Se da la definición y el objetivo de la revisión del contrato.
5. **Control de documentación.** Se detallan los documentos que se someten a control (manual de calidad, procedimientos generales y específicos, procedimientos normalizados de operación, documentación técnica y otros), el objetivo de un sistema de documentación y los procedimientos para realizar cada uno de dichos documentos.
6. **Aseguramiento de la calidad y de los suministros.** Se dan las generalidades del tema, se describe la planificación de las órdenes de compra y la evaluación y selección de proveedores.
7. **Identificación y rastreabilidad del producto.** Se explica todo lo referente a este rubro.
8. **Aseguramiento de la calidad durante el proceso.** Se describe la documentación, el control de la producción, higiene de la producción, el control y mantenimiento de los equipos tecnológicos y la validación de los procesos de producción.
9. **Inspección y ensayo.** Se explica la inspección de recepción, inspección al proceso de producción, los ensayos de laboratorio, la inspección final y los registros de inspección.
10. **Aseguramiento metrológico.** Se da una breve introducción al tema, se describe el control y la verificación de los medios de medición y el control de las mediciones así como las acciones correctivas.
11. **Control de las no conformidades.** Se describen las quejas y/o reclamaciones, las devoluciones, el tratamiento de las no conformidades y las acciones correctivas.
12. **Manipulación, envase, embalaje, almacenamiento y distribución del producto.** Aquí se describen cada una de estas etapas de manera breve.

**13. Estudios de estabilidad y vida de estante.** Se definen los estudios de estabilidad, los estudios de estante y las muestras de retención.

**14. Auditorías.** Se da una breve introducción al tema, las responsabilidades de la empresa para nombrar a la comisión auditora, la documentación necesaria para llevar a cabo la auditoria y las acciones correctivas oportunas para erradicar las deficiencias detectadas por los auditores.

**15. Capacitación del personal.** Aquí se dan las generalidades del tema; se describen las responsabilidades del Departamento de Personal, los conocimientos requeridos para capacitar al personal, la identificación de las necesidades de aprendizaje, la evaluación del personal y los registros de capacitación (expedientes de los trabajadores).

**16. Aplicaciones estadísticas.** Se explican las técnicas y métodos estadísticos que constituyen las herramientas básicas para el análisis y procesamiento de cualquier base de datos y tipo de información como son: diagramas de Pareto, diagrama causa-efecto, inspección de muestreo estadístico y los gráficos de control.

En "MACALI" también se tiene un modulo de ayuda en el cual se describe el funcionamiento de los botones y las palabras clave.

#### **7.9.5. DISPOLTAB**

Este sistema está constituido por un total de 140 pantallas, 45 *hotwords* o palabras clave, 50 imágenes y 46 objetos gráficos (figuras y diagramas).

En "DISPOLTAB" se abordan los siguientes temas:

**Capítulo 1. Generalidades.** Da un panorama general de la disolución, definiciones importantes y explica para qué sirve realizar un ensayo de disolución *in-Vitro*.

**Capítulo 2. Reseña histórica.** Da una visión retrospectiva de la disolución para entender como ha ido evolucionando hasta nuestros días y como ha cobrado cada vez más importancia.

**Capítulo 3. Disolución de formas farmacéuticas sólidas.** Describe cómo se lleva a cabo el proceso de disolución de polvos y tabletas en términos reales, no sólo desde el punto de vista teórico y modelístico.

**Capítulo 4. Teorías y mecanismos de disolución.** Abarca las teorías y mecanismos ideales que explican un determinado comportamiento de cinética de disolución de un fármaco sólido.

**Capítulo 5. Cinética de disolución.** Se dan los criterios generales para determinar el tipo de cinética que sigue la disolución de un fármaco así como el tratamiento e interpretación de los datos obtenidos durante el estudio de perfiles de disolución.

**Capítulo 6. Metodología de estudios de disolución.** Se explica la metodología general a seguir durante un estudio de disolución *in-Vitro*, ya sea como control de calidad o con otro fin. Se describen los aparatos oficiales que se usan para hacer pruebas de disolución de polvos y tabletas, explicando también el procedimiento que debe seguirse.

### 7.9.6. MACROMIL

"MACROMIL" está conformado por 9 libros con un total de 507 pantallas, todas con el mismo fondo (*backgrounds*) pero cada libro con un diferente color, los cuales son:

**Libro 1. Bienvenida con acceso al menú principal.** Es el primer libro al que se tiene acceso y por medio de él se puede entrar a los demás libros. Al abrir

el libro se ejecuta una animación y un video de bienvenida, posteriormente pasa al menú principal.

**Libro 2. Introducción a la cromatografía líquida de alta resolución (CLAR).** Este libro aborda los temas relacionados con las bases cromatográficas, un poco de historia, términos, definiciones, parámetros cromatográficos y la clasificación de la cromatografía líquida.

**Libro 3. Características del instrumental CLAR Waters.** Se describen las características y especificaciones del equipo cromatográfico Waters, el cual consta de un sistema conformado por un Controlador 600S, Bomba 616, Detector de Arreglo de Fotodiodos (PDA) 996 y un Automuestreador 717 Plus.

**Libro 4. Procedimientos para el manejo del instrumental CLAR Waters.** Aquí se describe desde como encender y apagar el sistema cromatográfico hasta como programar ciertas funciones, por ejemplo, programar tablas de gradiente desde el Controlador 600S para el flujo de la bomba. Este libro presente videos de cómo se maneja el Controlador, la Bomba, el Detector y el Automuestreador. Uno de los puntos importantes es la aplicación de simulaciones con las cuales el usuario podrá practicar el manejo del equipo sin necesidad de estar enfrente de él.

**Libro 5. Manejo del *software* Millenium 2010.** Se describen las características generales del *software*, se presentan los diferentes iconos, ventanas de acceso y el manejo en general, desde como crear una carpeta de proyecto hasta la creación de todo un conjunto de métodos.

**Libro 6. Columnas y Solventes.** Se mencionan las diferentes columnas y solventes que pueden ser empleados en CLAR. Las características que presentan, la selección de la columna, preparación de la fase móvil, etc.

**Libro 7. Preparación de muestras.** Se abordan los métodos de separación, el tratamiento previo que se les da a las muestras, la derivatización y el análisis cuantitativo.

**Libro 8. Problemas más comunes encontrados en CLAR.** Este libro abarca los problemas instrumentales y cromatográficos que se presentan con

mayor frecuencia en la cromatografía líquida de alta resolución, con las posibles soluciones y las fuentes que los causan.

**Libro 9. Glosario de terminología.** Aquí sólo se hace referencia a las palabras poco comunes y a las de mayor interés en cromatografía.

"MACROMIL" también cuenta con una sección de ayuda a la cual se tiene acceso desde cualquier parte del sistema.

### **7.10. Requerimientos de *hardware* y *software* para el uso de multimedia**

Los sistemas multimedia se pueden dividir en: (a) sistemas de desarrollo y (b) sistemas de reproducción. Los primeros requerirán invariablemente de elementos de captura y compresión de video adicionales a los sistemas de reproducción. El desarrollo de un sistema también involucra guiones, producción de video y musicalización. (Soto, 1992, Pp.16)

#### **7.10.1. *Hardware***

Las normas definidas como Multimedias PC (MPC) fueron establecidas en un inicio para determinar los elementos que tenían que componer un computador personal compatible para incluirlo dentro de la categoría "Multimedia". Los requerimientos mínimos fueron los siguientes:

- Procesador 80386 a 16 MHz.
- Lector de CD-ROM<sup>261</sup> de simple velocidad.
- Disco duro de 85 MB.

<sup>261</sup> Por su habilidad para almacenar información, animar películas, contener fotografías y reproducir música, este componente es de primera prioridad en sistemas multimedia. (Soto, 1992, Pp.17)

- ❑ Tarjeta gráfica VGA.
- ❑ Tarjeta de sonido de 8 bits.
- ❑ 4 MB de memoria RAM.

La configuración de esta máquina es francamente obsoleta (no podría ejecutar la mayoría de las aplicaciones recientes). Posteriormente se instauraron las normas MPC-2, que aumentaba el procesador a 80486 y 25 MHz, el CD-ROM a doble velocidad, la capacidad del disco duro a 170 MB y la capacidad gráfica a Súper VGA de 256 colores. Pero muy pronto estas especificaciones quedaron desfasadas, con lo que recientemente se han editado las normas MPC-3, que incluyen:

- ❑ Procesador Pentium de 75 MHz o superior.
- ❑ 8 MB de memoria RAM.
- ❑ Tarjeta de sonido de 16 bits.
- ❑ Lector de CD-ROM de cuádruple velocidad (4x).

Con esta configuración es posible asegurar que cualquier aplicación en la actualidad (y en un futuro próximo) funcionará a la perfección sin exceder la capacidad del sistema. (<http://www.utp.ac.pa/seccion/topicos/multimedia/antecedentes.html> Febrero 21, 2001)

Para la elaboración de FARMEDEST se requirió el equipo descrito por la norma MPC-3 y aunado a este, una tarjeta aceleradora de gráficos, tarjeta de video y tarjeta digitalizadora de imágenes (para conexión con el escáner).

### 7.10.2. *Software*

En adición al rápido avance del *hardware*<sup>262</sup> se tienen nuevas herramientas de *software*<sup>263</sup> que facilitan la integración de tareas para desarrolladores de sistemas multimedia. Este *software* incluye técnicas de compresión, lenguajes y ambientes de Programación Orientada a Objetos (POO), Bases de Datos Orientada a Objetos (BDOO) y Sistemas Integradores de Medios (*Authoring*), que facilitan el desarrollo de sistemas multimedia, aún para quienes poseen pocos conocimientos de programación.

A nivel de *software* lo más importante son los *Authoring*<sup>264</sup>, herramientas que permiten crear aplicaciones multimedia sin necesidad de utilizar la programación convencional. Estos sistemas incluyen elementos de Programación Orientada a Objetos y manejo de pantallas o *frames* donde pueden incorporarse varios objetos como: texto, gráficos, animación, audio y secuencias de video, de manera rápida y fácil.

Estas herramientas de desarrollo se dividen basándose en su tipo de presentación en (Jiménez, 1998, Pp 89):

- Herramientas basadas en tarjetas o páginas<sup>265</sup> (*Hypercard*, *Supercard*, *Asymetrix ToolBook* y *Visual Basic*).
- Herramientas basadas en iconos controlados por eventos<sup>266</sup> (*Autonware Profesional*, *Icon Author*, *HCS Interactive*).

<sup>262</sup> Funciona como equipo reproductivo de imágenes, sonido o video, con sus respectivas interfaces físicas de comunicación con la PC. (Rivera, 1994, Pp.2)

<sup>263</sup> Está constituido por cierto conjunto de rutinas de programación que enlazan al usuario con la información contenida en el sistema y los diferentes medios. (Rivera, 1994, Pp.2)

<sup>264</sup> Un *Authoring* es una herramienta integradora de medios para desarrollar aplicaciones multimedia, que brinda el marco esencial para organizar y editar los elementos multimedia (gráficos, textos, sonidos, animaciones y secuencias de video). Soporta muchos dispositivos de hardware y formatos de archivos. Además, proporciona una estructura de navegación para estos elementos, usualmente en forma de una especie de sistema de hiperenlaces. (Poor, 1992, Pp.223)

<sup>265</sup> En estos sistemas, los elementos se organizan como páginas de un libro o como una pila de tarjetas. Se puede disponer de miles de páginas o tarjetas en un libro, o pila, las cuales están ligadas en secuencias organizadas, para así poder "saltar" (si lo ordena) a cualquier página que desee dentro de un patrón estructurado. Estos sistemas permiten reproducir elementos de sonido, ejecutar animaciones y reproducir video digital.

<sup>266</sup> En estos sistemas, los elementos de multimedia y las señales de interacción (eventos) se organizan como objetos de un marco estructural, o proceso.

- Herramientas basadas en tiempo de presentación<sup>267</sup> (*Action y Animation Works Interactive*).

### 7.10.2.1. Sistema integrador de medios *ToolBook II Instructor*

*ToolBook* es de uso muy sencillo; maneja una interface gráfica *Windows* y un ambiente de programación orientada a objetos. Por medio de este *authoring* es posible presentar la información que deseemos como dibujos, imágenes digitalizadas a color, texto, sonidos y animaciones. (Narvaez, 2000, Pp.148)

*ToolBook* emplea la metáfora de un libro. Cada pantalla se describe como una página y al conjunto de todas las páginas, como un libro. Dentro de cada página, pueden tenerse objetos en múltiples niveles, las cuales además se dividen en dos capas, el *foreground* y el *background*.

El *foreground* puede contener gráficos, campos de texto, botones, imágenes y *hotwords*. Las *hotwords* son palabras que brindan la característica de hipertexto<sup>268</sup> en *ToolBook*. Por medio de ellas es posible, únicamente con dar un clic sobre ellas, tener acceso a más información relacionada con dicha palabra.

Las capas del *background* se emplean cuando se quiera crear una serie de páginas (pantallas) con elementos comunes, tales como una imagen o botones (Ver Fig.47). (Poor, 1992, Pp.249)

<sup>267</sup> En estos sistemas de desarrollo, los elementos y eventos se organizan a lo largo de una línea de tiempo con resoluciones tan altas como un treintavo de segundo.

<sup>268</sup> Según Vaughan, se tiene un sistema de hipertexto cuando ciertas palabras se convierten en claves o están indexadas a otras palabras, es decir, que en un texto dado usando el ratón o las flechas del teclado, al colocarse en alguna palabra del texto y oprimirla, el usuario puede obtener más información al respecto. De esta manera es posible obtener una rápida recuperación electrónica de datos de la información asociada [...] "El texto puede llamarse hipertexto porque las palabras, secciones e ideas están vinculadas y el usuario puede navegar a través de él en forma no lineal, rápida e intuitivamente. (Vaughan, 1995, Pp.229)

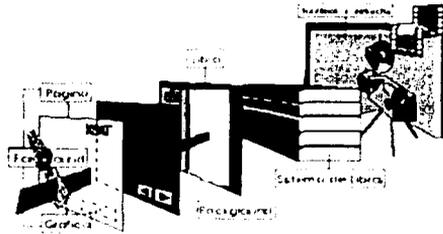


Fig. 47. Elementos que constituyen un libro en *ToolBook II Instructor*.

*ToolBook II Instructor* incorpora un lenguaje de *scripts*<sup>269</sup> denominado *OpenScript* que sirve para obtener el máximo rendimiento del programa al poder escribir código para realizar ciertas acciones especiales. *ToolBook* no exige tener experiencia en programación, sólo se requieren conocimientos básicos de inglés, ya que una de sus virtudes es que se programa de forma muy similar a como se habla en este idioma, de esta manera para mover un botón hacia cierta posición el código sería (Mota, 1999, Pp.5):

Move Button "Siguiente" to 300, 300

En muchas ocasiones *ToolBook* programa sin necesidad de escribir ni una sola línea de código gracias entre otras cosas a que posee una grabadora de tareas<sup>270</sup>.

<sup>269</sup> Los *scripts* son pequeños programas que definen el papel que cada objeto presenta en la aplicación.

<sup>270</sup> Al activar la grabadora *ToolBook* comienza a memorizar cada una de las acciones que se realizan (por ejemplo, mover un objeto de una posición a otra), de esta manera, cada una de las

Con la programación *OpenScript* es posible:

- ∴ Definir la apariencia<sup>271</sup> de los objetos.
- ∴ Definir el comportamiento<sup>272</sup> de los objetos.
- ∴ Ejecutar las tareas interactivas y de programación.
- ∴ Tener enlaces de tipo dinámico (DDLs)<sup>273</sup>.
- ∴ Tener acceso desde dentro de *OpenScript* al MCI (*Media Control Interfase*) de *Windows* para controlar dispositivos externos como CD-ROM (tanto para datos digitales como para audio libro rojo), reproductores de discos láser, programas de animación, tarjetas de audio de forma de onda, tarjetas de vídeo superpuesto y secuenciadores MIDI (*Musical Instrument Digital Interface*).
- ∴ Utilizar el teclado, mouse o pantallas de contacto (*Touch Screen*) para interactuar con los diferentes medios y controlar el aspecto y secuencia del sistema.

Este tipo de herramienta permite desarrollar aplicaciones de dos tipos: lineales o interactivos. (Rivera, 1994, Pp.7)

#### ■ Sistemas Multimedia Lineales

También conocidos como pasivos, consisten en aplicaciones donde el usuario simplemente recibe información, capacitación o entrenamiento, sin

---

acciones se ha convertido en código automáticamente, finalmente este código puede ser "pegado" dentro de un *script* con las órdenes necesarias para realizar una acción concreta.

<sup>271</sup> Se refiere al aspecto que tendrán los campos de texto, las imágenes, gráficos, etc., desde el punto de vista del usuario.

<sup>272</sup> Este término hace referencia a la manera en que se comporta cada uno de los objetos, es decir, a las órdenes que ejecutan de acuerdo a la programación que se les confiere.

<sup>273</sup> Los DDLs por sus siglas en inglés *Dynamic Link Library* (Bibliotecas de Enlace Dinámico) son códigos de programación que se cargan y descargan de la memoria Ram de acuerdo a la aplicación que se está utilizando.

tener control sobre la secuencia de la presentación. Este tipo de sistemas pueden compararse con una videograbación o un documental televisivo.

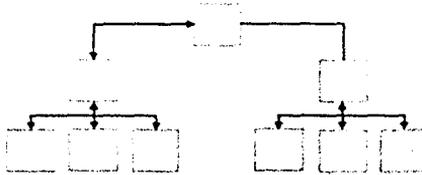
#### ■ Sistemas Multimedia Interactivos

Transmiten al usuario información, datos o conocimientos facilitando su participación activa en el proceso. Aquí se puede alterar la secuencia de la presentación, a la vez que se pueden realizar valoraciones estadísticas de las preferencias y respuestas del usuario.

El usuario puede elegir la secuencia en la que consulta la información dentro de un marco estructurado predeterminado, el cual puede basarse en tres tipos de navegación: jerárquica, no lineal y compuesta. (Narvaez, 2000, Pp.148)

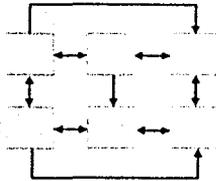
##### 1) Jerárquica

Navegación a través de las ramas de una estructura de árbol, la cual se forma de acuerdo a la lógica natural del contenido.



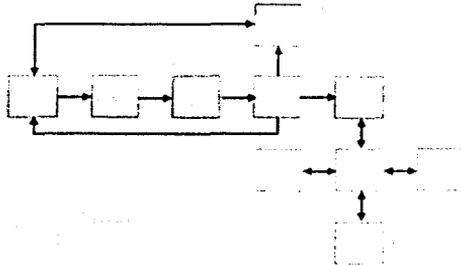
## 2) No lineal

Navegación a través del contenido sin restringirse a vías determinadas.



## 3) Compuesta

Navegación en forma libre y en algunos casos limitada por una organización con más lógica.



Por otra parte, es importante señalar que *ToolBook* cuenta con dos niveles de trabajo, a saber:

➤ **Nivel de lector o *reader***

En este nivel es donde se ejecuta la aplicación desarrollada.

➤ **Nivel de autor o *author***

En el cual es posible desarrollar las aplicaciones multimedia así como generar cambios y modificaciones en dichas aplicaciones, tales como generar nuevos libros, crear y modificar objetos en las páginas y escribir guiones. (Narvaez, 2000, Pp.148)

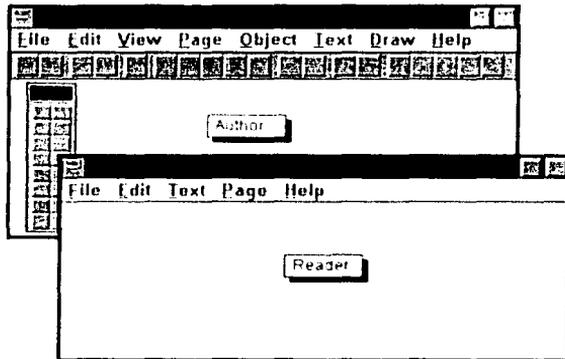


Fig. 48 Niveles que constituyen a *ToolBook II Instructor*.

También se utilizaron otros tipos de *software* como son:

- Microsoft Word.
- Corel Draw V.9.0
- Corel Photo-Paint V.9.0
- Paint.
- CD Adaptec.
- Nero Burning Room
- HP DeskScan II
- Adobe Acrobat Reader
- WinZip

Con estos ambientes de *hardware* y *software* se elaboraron los 6 capítulos del sistema computacional FARMEDEST.

### 7.11. Diseño del programa en ambiente multimedia FARMEDEST

Como primer paso, cabe mencionar que para el diseño de FARMEDEST se consideraron los sistemas multimedia ya elaborados descritos anteriormente, especialmente la manera en que fueron desarrollados, encontrándose que existen diversas etapas o fases para la elaboración de sistemas multimedia, las cuales varían de acuerdo a cada autor.

Según Marton (1996), la producción de Sistemas de Aprendizaje Multimedia (SAMI), siguen las etapas del proceso con un enfoque pedagógico, de tal manera que se estructuran mensajes audio-escrito-visuales con miras a una situación precisa de aprendizaje. Sin embargo, este proceso está adaptado a la situación, y se divide en cinco grandes partes, cada una con sus etapas y operaciones.

#### ▣ PLANIFICACIÓN

En esta parte se precisan las necesidades, el contenido, los objetivos, las características de la población definida, el cronograma y las previsiones propuestas para la realización del proyecto. Se necesita mucha atención, precisión y experiencia para determinar los datos del proyecto.

#### ▣ CONCEPCIÓN

Es la etapa de la elaboración del diseño y organización pedagógica, que incluye la selección y articulación de los recursos y métodos, así como la puesta en escena de los diversos mensajes pedagógicos en función de las posibilidades que ofrece el medio tecnológico.

#### ▣ DESARROLLO

Se refiere al desarrollo progresivo del sistema a partir del diseño elaborado. Dicha etapa está punteada con muchas evaluaciones formativas, según el desarrollo de las partes de diseño pedagógico.

#### ▣ DEPURACIÓN Y CORRECCIÓN

Es el momento de realizar los ajustes y correcciones. Por lo común esta etapa va seguida de otro ensayo para fines de verificación.

### **7.11.1. Método de desarrollo del programa en ambiente multimedia FARMEDEST**

Las etapas para el desarrollo de FARMEDEST se establecieron tomando como base las descritas por Marton y la experiencia adquirida con los sistemas multimedia desarrollados anteriormente.

#### **ETAPA 1**

##### **JUSTIFICACIÓN**

Se decidió elaborar el programa multimedia FARMEDEST por las siguientes razones:

1. La estabilidad de fármacos y medicamentos es un tema de suma importancia para el desarrollo y evaluación de productos farmacéuticos.
2. Dado el desarrollo que ha experimentado la industria farmacéutica en las últimas décadas es un tema de gran interés para el área de la Tecnología Farmacéutica.
3. La información generada respecto a la estabilidad de fármacos y medicamentos es muy extensa lo que hace que su estudio se aborde de manera muy somera.

Por lo anterior, se estimó desarrollar un programa en ambiente multimedia que abarcara los aspectos más relevantes de la estabilidad de fármacos y medicamentos y que además presentará dicha información de manera sencilla, concreta y amena.

Lo que se pretende con la elaboración de este programa es proporcionar al estudiante una herramienta de apoyo para su aprendizaje, de tal manera que obtenga la información referente al tema recopilada de diversas fuentes y sintetizada, para que refuerce lo aprendido en las clases.

## ETAPA 2

### PLANEACIÓN

En esta etapa se establecieron los temas a incluir en FARMEDEST, tomando en cuenta todos los aspectos que abarca la estabilidad de fármacos y medicamentos y los objetivos que cumpliría el sistema. Posteriormente, se procedió a realizar la búsqueda de la información a tratar en el sistema. Cabe mencionar que el recopilar dicha información constituyó un gran esfuerzo ya que fue necesario compilarla a partir de diversos medios (libros, revistas especializadas, Internet) y era difícil el acceso a alguna de ésta. Además, la información se organizó y clasificó para verificar que se tocarían los aspectos más relevantes de la estabilidad de fármacos y medicamentos. Posteriormente, se sintetizó en fichas de trabajo a fin de que la información a incluir en el sistema fuese lo más clara y sencilla posible.

En esta etapa también se elaboró un diagrama de flujo de datos que sirvió de base para el desarrollo del sistema ya que en él se muestra la manera en como se presenta la información en el sistema computacional.

Del mismo modo, se evaluaron las necesidades computacionales (en cuanto a hardware y *software*) mismas que se cubrieron con el equipo y programas con que cuenta la sala de cómputo del LEM Farmacia.

En esta fase se seleccionaron los colores que tendrían las pantallas para cada capítulo y se decidió que cada capítulo tuviera un color diferente para que el usuario rápidamente sepa dentro de qué tema está.

También se determinó la ubicación que tendrían los títulos, subtítulos, botones y campos de texto (la cual siempre sería la misma en todo el programa) tomando en cuenta la experiencia de otros desarrolladores de multimedia.

El tipo y tamaño de letra se eligió tomando en cuenta aspectos como la legibilidad y procurando que fuese el mismo en todo el sistema.

### ETAPA 3

#### DESARROLLO

Una vez definidos los puntos respecto al diseño del sistema el paso siguiente fue la captura de la información de cada tema en la computadora, creando las pantallas y libros necesarios para tal fin. En este punto, la información a incluir se depuró para verificar que fuera lo más exacta, completa y pertinente posible.

Al mismo tiempo que se crearon las pantallas se fueron elaborando las *hotwords* o palabras clave, las cuales proporcionan la definición de algunos términos importantes o proporcionan más información acerca de un tema. Asimismo, se buscaron imágenes, dibujos, tablas y diagramas que apoyaran lo explicado en los textos. También se elaboraron animaciones y digitalizó sonido, mismos que se incluyeron en el sistema.

### ETAPA 4

#### DEPURACIÓN Y CORRECCIÓN

La depuración de FARMEDEST se llevó a cabo en los aspectos farmacéuticos y los aspectos computacionales.

##### *Depuración Farmacéutica*

Aquí se revisó la información escrita a fin de confirmar que cumple con las características de ser exacta y completa en la medida de lo posible. Es decir, que no hubiese variaciones, de un autor a otro, en los conceptos presentados y que se abordaran los aspectos más relevantes de la estabilidad de fármacos y medicamentos, tanto los básicos como los especializados. Se detectó la falta de imágenes y ejemplos específicos para cierto tipo de reacciones así como la falta de algunas definiciones utilizadas como *hotwords* en el sistema.

### *Depuración computacional*

En esta fase se verificaron los enlaces entre páginas, libros y objetos, lo que permite la interactividad en el sistema. También se realizó esta depuración para comprobar que los botones de navegación funcionaran de manera eficiente y los objetos, *hotwords* e *hipermedia*<sup>274</sup> realizaran las acciones previstas. Es decir, retar al sistema para asegurar que no se va a "caer" cuando se esté ejecutando.

Posteriormente se hicieron las correcciones necesarias tanto a la información farmacéutica como al sistema computacional para el correcto funcionamiento y ejecución de FARMEDEST.

## ETAPA 5

### EMPAQUETAMIENTO

En esta etapa el sistema se guarda en un disco compacto como archivo ejecutable de tal manera que el sistema "corra" en la computadora sin necesidad de tener el *authoring* de diseño, en este caso particular el *ToolBook II Instructor*.

Finalmente, el sistema una vez empaquetado será entregado a las instancias correspondientes.

---

<sup>274</sup> Es la vinculación de palabras e imágenes, secuencias de video, sonidos y otras ilustraciones, a través de las cuales se puede navegar de manera no lineal. Asimismo, la manera más sencilla de navegar a través de estructuras de hipermedia es con botones que permiten acceder dicha información vinculada. Es posible afirmar que "la hipermedia no es más que hipertexto con capacidad gráfica y fotografía integradas". (Grice, 1993, Pp.429)

**CAPÍTULO 8 :**

**RESULTADOS**

## **8.1. Descripción del sistema informático computacional FARMEDEST**

FARMEDEST está formado por 6 capítulos, con un total de 160 pantallas. Cada capítulo tiene un color de fondo (*background*) diferente.

La información contenida en él es el resultado de una intensa búsqueda en distintas fuentes (libros, revistas especializadas, cursos e internet). Dicha información se divide en los capítulos que se describen a continuación:

### **Capítulo 1: Generalidades**

En este capítulo se muestra una breve historia de los estudios de estabilidad, el objetivo que persiguen y las razones por las cuales deben llevarse a cabo este tipo de estudios. También se definen algunos términos importantes, mismos que son mencionados en varias ocasiones dentro del programa. Del mismo modo se mencionan algunos aspectos importantes en lo que a regulación en los estudios de estabilidad se refiere.

### **Capítulo 2: Factores que influyen sobre la estabilidad de un producto farmacéutico**

Aquí se explica cuáles son los factores (ambientales y relacionados con el producto farmacéutico) que afectan la estabilidad, las posibles reacciones de degradación que pueden sufrir los fármacos (hidrólisis, oxidación, fotólisis, catálisis) así como las alteraciones físicas y microbiológicas que pueden presentar los productos farmacéuticos.

### **Capítulo 3: Tipos de estabilidad**

Se mencionan los tipos de estabilidad que existen y los parámetros a tomar en cuenta en cada uno de ellos. Asimismo, se muestran los criterios básicos para niveles aceptables de estabilidad de acuerdo a la USP XXIV.

#### **Capítulo 4: Cinética química en estudios de estabilidad**

Aquí se hace mención de la importancia y utilidad de la cinética química en los estudios de estabilidad. Se definen algunos términos importantes, se explican brevemente los métodos para determinar el orden de reacción y los métodos para predecir la estabilidad. Finalmente, se explica en que tipo de forma farmacéutica es aplicable el uso de la cinética química.

#### **Capítulo 5: Metodologías empleadas en los estudios de estabilidad**

Se describe en qué casos es recomendable llevar a cabo los estudios de estabilidad y los tipos de estudios de estabilidad que pueden realizarse. Se describen, de manera muy esquemática, los estudios de estabilidad acelerada, los estudios de fotoestabilidad y los estudios de estabilidad para productos biológicos y biotecnológicos de acuerdo a las guías de la ICH. También se detalla un protocolo de estabilidad y las partes que lo conforman así como la aplicación de los estudios de estabilidad a las diferentes formas farmacéuticas.

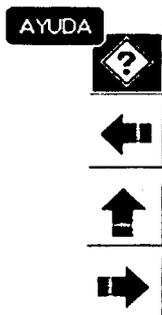
#### **Capítulo 6: Métodos analíticos indicadores de estabilidad**

Se proporciona la definición de un método analítico indicador de estabilidad (MAIE), los objetivos de dichos métodos, las características que debe cumplir un método de este tipo y los puntos a tomar en cuenta para elegir un MAIE. Finalmente, se abordan los MAIE desde su descripción (de manera breve) hasta las ventajas y desventajas del empleo de cada uno de ellos en los estudios de estabilidad.

### 8.1.1. Elementos comunes de las pantallas de FARMEDEST

El programa multimedia FARMEDEST cuenta con los siguientes botones de navegación y algunos elementos que permiten al usuario ubicarse en qué parte del programa se encuentra.

1. En la parte inferior derecha se encuentran los botones que permiten viajar a través de las páginas que constituyen al programa así como el botón que permite tener acceso a la página de ayuda. Dichos botones permiten avanzar y retroceder páginas dentro de un mismo tema así como regresar a la página de la cual se partió.



Botón de acceso a la página de ayuda.

Avanza una página hacia atrás.

Regresa a la página de la cual se partió (inicio de subtema).

Avanza una página hacia adelante.

2. En la parte superior derecha se encuentra el nombre del capítulo o tema principal que se está consultando.
3. En la parte central superior se encuentra el nombre del subcapítulo o subtema que se está consultando.
4. En la primer página de cada subtema se encuentra el botón con el cual puede regresarse a la página donde se encuentra el menú (aquí están contenidos los capítulos o temas principales que conforman el programa)

Los botones de navegación están disponibles para el usuario durante la exploración de todo el sistema y siempre ubicados en el mismo lugar.

Por otro lado, también pueden encontrarse *hotwords* o palabras clave en las pantallas de FARMEDEST. Se tienen 3 diferentes tipos de *hotwords*:

Proporcionan más información acerca del tema

Proporcionan la definición de un término

Muestra una imagen

Para una explicación gráfica de los elementos antes descritos remitirse a la figura 49 y 50.

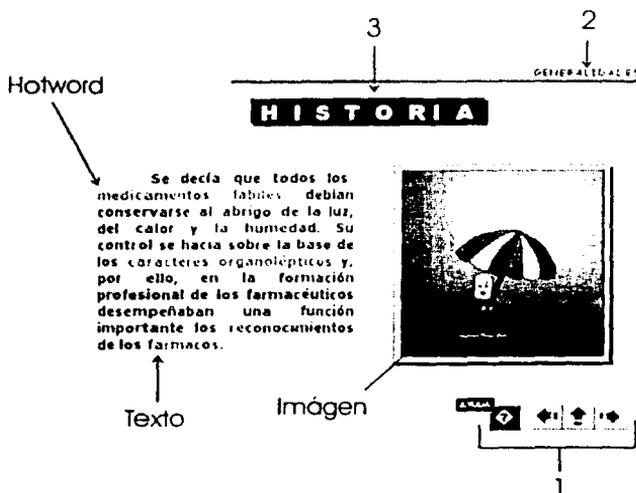


Fig.49 Ejemplo de una pantalla de FARMEDEST.

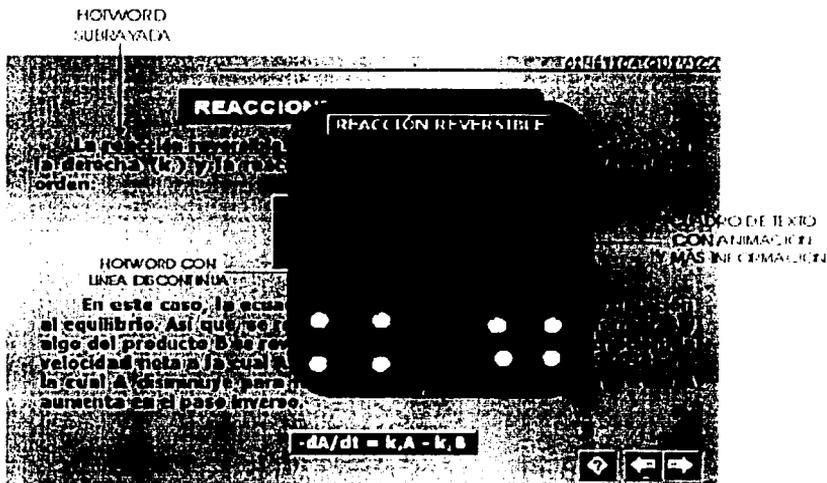


Fig. 50 Tipos de *hotwords* de FARMEDEST.

En FARMEDEST también se pueden encontrar los siguientes botones:



Botón para escuchar música



Botón para ver un video o animación.



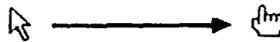
Botón para ver un video o animación.

Finalmente, cabe mencionar que el cursor del *mouse* cambia, indicando lo que a continuación se describe:

1. Si el cursor cambia de flecha a reloj de arena, indica que el usuario tiene que esperar antes de poder seguir explorando el sistema hasta que el cursor vuelva a cambiar a flecha.



2. Si el cursor cambia de flecha a manita, indica que el usuario debe hacer clic sobre el objeto. Este último puede ser una palabra (*hotword*), imagen o botón.



### 8.1.1. Elementos que contienen las pantallas de FARMEDEST

Las pantallas de FARMEDEST pueden contener uno o más de los siguientes elementos:

#### ✍ **Pantallas**

Son semejantes a las páginas de un libro, pueden contener texto, imágenes, animaciones, vídeo, sonido o diagramas.

#### ✍ **Campos de texto**

Estos contienen la información resumida relacionada con cada tema.

#### ✍ **Imágenes**

Sirven como apoyo a la información escrita. Al pasar el cursor del mouse sobre ellas se muestra un campo de texto que indica la referencia de donde fue tomada dicha imagen.

#### ✍ **Hotwords**

Son palabras clave que sirven para dar más información (son las de color rojo subrayadas), definir un término (de color rojo subrayadas con línea discontinua) o mostrar una imagen (de color rojo sin subrayar).

#### ✍ **Gráficas y tablas**

Son útiles para ejemplificar conceptos descritos en las pantallas.

---

### **Botones**

Sirven para navegar dentro del programa, desplegar imágenes, sonido, animaciones, vídeo, mostrar más información o tener acceso a la página de ayuda. Puede anticiparse la función que desempeñan por el icono que se ha incluido en cada uno. Por ejemplo, si tiene el icono de una bocina, indica que al hacer click sobre él puede escuchar un sonido, ya sea música o voz.

### **Animaciones**

Sirven para comprender con mayor claridad la información que se presenta en los campos de texto o para llamar la atención del usuario en aspectos importantes.

### **Vídeo**

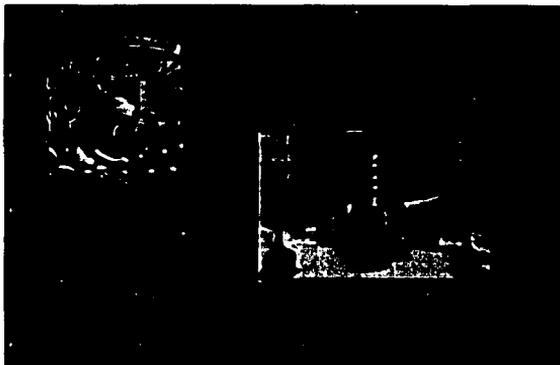
Son un apoyo a lo escrito en el texto.

### **Audio**

Es posible escuchar música al entrar al sistema, al ingresar a la página de bienvenida y a la página del menú. En la página de bienvenida también se puede escuchar voz.

### 8.1.3. Descripción de las pantallas tipo de FARMEDEST (manual de usuario)

Al entrar a FARMEDEST se muestra una pantalla en la cual se encuentra el escudo de la UNAM y una animación<sup>1</sup> que da la bienvenida al sistema y al terminar dicha animación se muestra la pantalla principal de FARMEDEST.



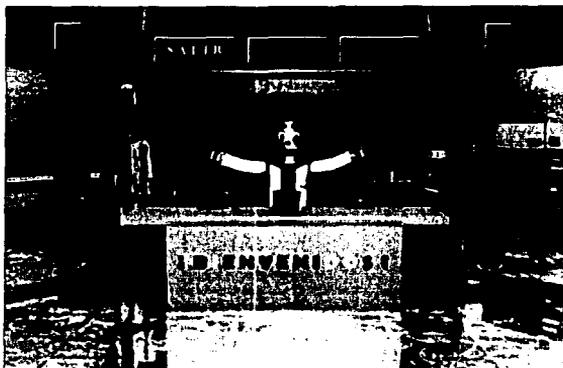
Animación que da la bienvenida al sistema

En la página principal se encuentran los siguiente botones: el que permite al usuario empezar a revisar la información que contiene FARMEDEST, el botón de acceso a la página de los créditos donde se muestran los nombres de la autora del sistema así como de los colaboradores que hicieron posible su creación, el botón de salida del sistema, un botón para apagar la música y un botón que permite escuchar un archivo de sonido donde se explica brevemente el contenido de FARMEDEST y cómo empezar a navegar a través del sistema.

<sup>1</sup> La animación se realizó con ayuda del software 3D Studio Max V.2.5.

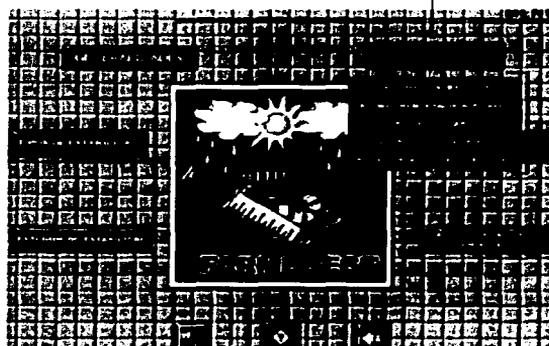
Voz

Música



Después viene la página que contiene los 6 temas principales que pueden consultarse en el programa. La pantalla se muestra a continuación.

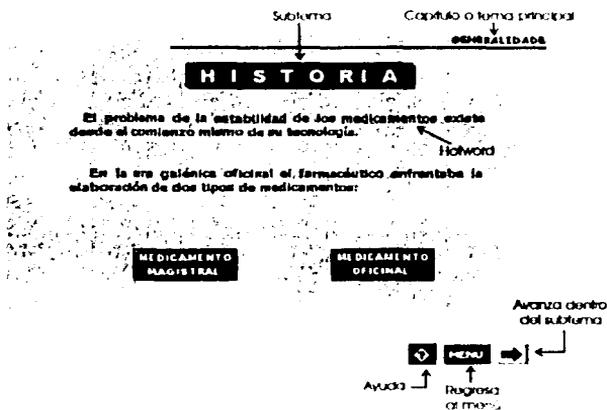
Copias de tema principal



Música

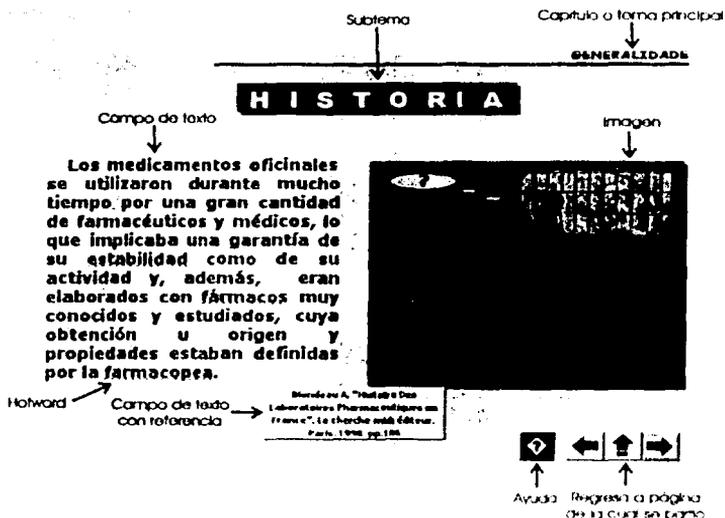
Acceso a  
la ayudaRegreso a  
Inicio

Una vez elegido el subtema a consultar las pantallas contienen los siguientes elementos.

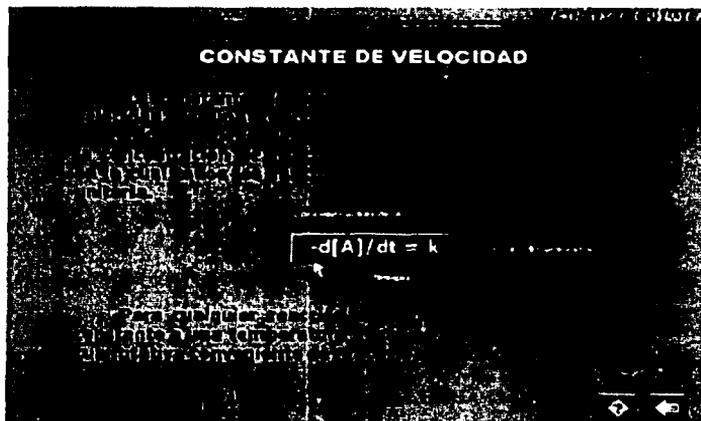


Además, se cuenta con una pantalla de ayuda a la cual se puede tener acceso desde cualquier parte del programa sin necesidad de salir de él. En ella se indica la manera de utilizar los botones de navegación y los objetos que contienen las pantallas tales como hotwords, imágenes, etc.

Una vez que ingresa a cada uno de los subtemas sólo es posible navegar dentro de dicho subtema y para ingresar a un subtema diferente es necesario regresar al menú principal. Cabe mencionar que todas las pantallas de cada subtema tienen un botón para regresar a la página de la cual se partió que es la única que contiene el botón para regresar al menú. A continuación se muestra un ejemplo de esta pantalla.



Finalmente, cuando en la pantalla se muestren ecuaciones matemáticas, al pasar el cursor del *mouse* sobre ellas, se observa a qué corresponde cada término.



## 8.2. Guía de instalación de FARMEDEST

Para instalar FARMEDEST se debe ejecutar el archivo **instalar.exe** que viene en el disco de instalación.

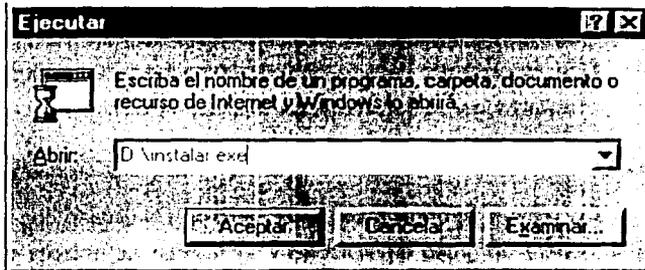


Fig. 51 Ejecución del archivo **instalar.exe**.

La rutina de "empaquetamiento" se realizó con una utilería en inglés, por lo que la mayoría de los mensajes que aparecen durante la instalación se despliegan en este idioma.

Los pasos que siguen son:

1. Despliegue del mensaje:

**Please wait.**

**Copying files to temporary directory.**

2. Aparece una caja de diálogo para seleccionar la forma en que se desea instalar FARMEDEST. Para usuarios poco experimentados se recomienda seleccionar la opción **Full** (instalación completa). Esta opción copia en el subdirectorio **C:\FARMEDEST** todos los archivos que conforman el sistema.

Los archivos que conforman el sistema son aquellos con extensión **EXE**, los cuales pueden ejecutarse por sí solos y los archivos de *runtime* en el subdirectorio **C:\RUNMTB**, archivos que pueden ser compartidos con otras aplicaciones realizadas en *ToolBook II Instructor*, siempre y cuando se dirija al subdirectorio **C:\RUNMTB** como el subdirectorio común de todas estas aplicaciones.

3. Se muestra una caja de información donde se indica qué archivo se está instalando y su porcentaje de copiado, así como el porcentaje total de la instalación.

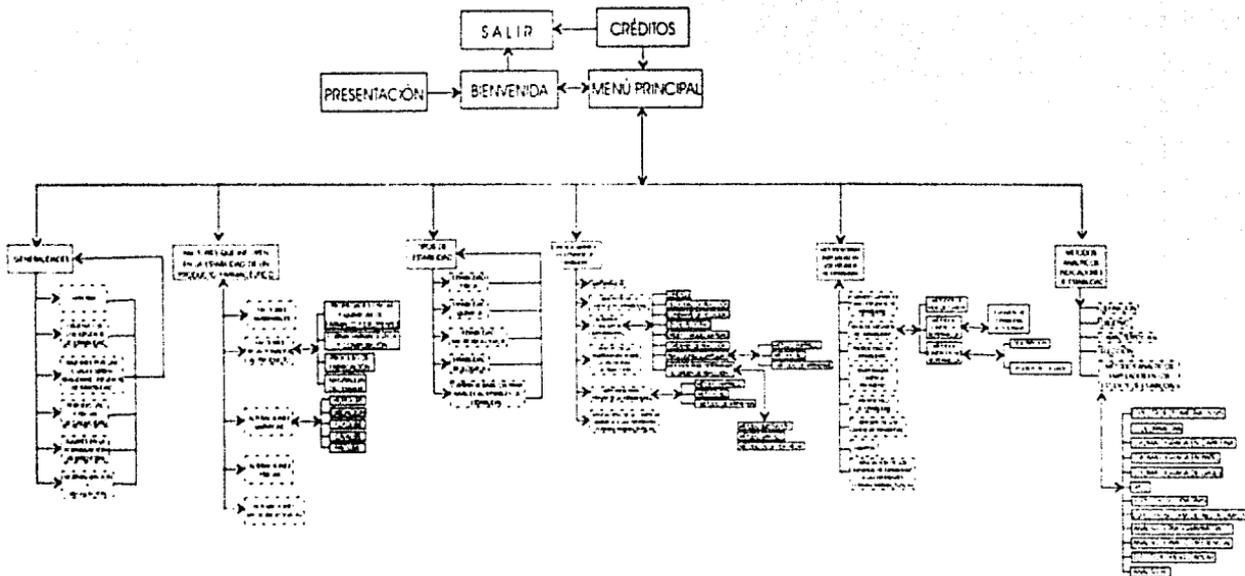
Una vez que se termina de copiar, se le pide al usuario que indique si quiere que se genere un grupo en *windows* y se realicen los enlaces correspondientes para que se ejecute el archivo de arranque de FARMEDEST.

Al finalizar, se despliega un mensaje que indica el final de la instalación. Ahora se puede ejecutar FARMEDEST desde el menú INICIO

En la instalación personalizada, el usuario puede seleccionar qué archivos instalar y cuales no, así como seleccionar el directorio donde se quiere instalar los archivos de *runtime*, archivos útiles para cualquier otra aplicación en *ToolBook II Instructor*, con el simple hecho de indicarle cada una de las aplicaciones donde encontrar los archivos de *runtime*.



# MAPA DE NAVEGACIÓN



CAPÍTULO

SUBTEMA

NOTA A LAS PÁGINAS DE AYUDA. DEFINICIÓN DE ESTABILIDAD Y DEFINICIÓN DE ENERGÍA DE ACTIVACIÓN SE TIENE ACCESO DESDE CUALQUIER PARTE DEL SISTEMA.

# **PANTALLAS DEL SISTEMA COMPUTACIONAL MULTIMEDIA**





El problema de la **farmacia** de los años 50 era el de servir desde el laboratorio de la tecnología y en los últimos 50 años han ocurrido muchas cosas que nos muestran, concretamente el progreso científico.

En la era genérica oficial de la farmacia enfrentaba la saturación de dos tipos de medicamentos:

**Medicamentos**  
Medicamentos

**Medicamentos**  
Medicamentos

Medicamentos



También **medicamentos** preparados magistralmente, son los elaborados por el farmacéutico pero en cada caso, según las instrucciones del médico, que indicará los cuidados a seguir y las dosis de medicación que debe.



Medicamentos



Medicamentos

Los **medicamentos** oficiales se utilizan durante mucho tiempo por una gran cantidad de farmacéuticos y médicos, lo que garantiza una garantía de su calidad y, además, una elaboración con **medicamentos** muy conocidos y estudiados, cuyo origen y propiedades son bien conocidos por la **farmacia**.



A **farmacia**

Medicamentos

Medicamentos

Se **debe** que todos los **medicamentos** deben conservarse al abrigo de la luz, del calor y la humedad. Su control se hace sobre la base de los **medicamentos** oficiales y, por ello, en la **farmacia** profesional de los **medicamentos** desempeñaban una función importante las **medicamentos** de los **medicamentos**.



Medicamentos

A **partir** de la **primera** **Guerra** **Mundial** cambió la era de la **farmacia** **farmacéutica** **industrial**. El **farmacéutico** pasó a **partir** de la **primera** **Guerra** **Mundial** para **establecer** una **farmacia** de **preparados** **oficiales** **medicamentos** o **algunos** **medicamentos** de su **propiedad**, que **convenientemente** **preparados** **medicamentos** **distribuidos** **en** **la** **farmacia**.



A **farmacia**



Medicamentos



Junto con la profundización de los estudios correspondientes, se produce el desarrollo espectacular de la industria farmacéutica, constituyéndose empresas cuyo campo de acción abarca los límites de su país de origen. Esto obedece a la estabilidad del dólar, en particular, tres o más años y a diferentes condiciones climáticas.



Al entonces, el problema de la estabilidad de los mercados se queda vinculado de un modo absoluto, tanto a los países como al dólar. También denominados...



**OBJETIVO DE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD**

**RAZONES PARA REALIZAR ESTUDIOS DE ESTABILIDAD**

**SANITARIA**

**LEGAL**

**ECONÓMICA**



**OBJETIVO**

**RAZONES**

Se tienen a cabo ajustes en la formulación cuando se trata de factores variables que tienen un período de caducidad muy corto. A estos ajustes también se los denomina ajustes de estabilidad o ajustes de estabilidad.



Es aceptable una reducción del 10% en todos los casos, salvo ciertas excepciones. Por ejemplo, cuando el producto es de alta calidad o de alta...

**OBJETIVO**

En los casos de ajuste de estabilidad...

En los casos de ajuste de estabilidad...

**RAZONES**

Actualmente cada país posee cierta legislación referente a la estabilidad de los productos. En la mayoría de los casos, la ley es general y se aplica a todos los productos. Sin embargo, algunas autoridades sanitarias de ciertos países, encorajadas por el establecimiento de relaciones comerciales que deben considerarse en los...



Podríamos hablar en términos de regulación a nivel nacional e internacional como se describe a continuación.

**OBJETIVO**

**NACIONAL**



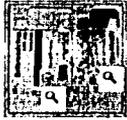
Podría definirse como una y otra parte de los requisitos de estabilidad de los productos. En los casos de ajuste de estabilidad, se debe considerar el período de caducidad de los productos.

Para determinar la estabilidad de los productos, se requiere la participación de las autoridades sanitarias de los países. En los casos de ajuste de estabilidad, se debe considerar el período de caducidad de los productos.

**RAZONES**

**FACTORES DE ANCIANIA ESTABILIDAD**

Se tiene a cargo un producto para establecer el grado de capacidad y las condiciones de almacenamiento adecuado para el producto. Dicho periodo allí debe estar indicado claramente.



1. [Redacted]

**FACTORES DE ANCIANIA ESTABILIDAD**

Dentro de estos factores se encuentran los

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]



2. [Redacted]

**FACTORES DE ANCIANIA ESTABILIDAD**

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]



3. [Redacted]

**FACTORES DE ANCIANIA ESTABILIDAD**

- [Redacted]
- [Redacted]



4. [Redacted]

Los factores ambientales (como la humedad) pueden influir en la vida útil de los productos y éstos se ven afectados por el tiempo que pasan en el mercado, dejando de estar en un ambiente controlado. La exposición al calor, al frío, la luz, la humedad, los golpes y la vibración pueden afectar de manera adversa al producto, especialmente cuando las condiciones exceden las límites de protección señalados en el



5. [Redacted]

**FACTORES DE ANCIANIA ESTABILIDAD**

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]



6. [Redacted]

**FACTORES DE ANCIANIA ESTABILIDAD**

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]



7. [Redacted]

**FACTORES DE ANCIANIA ESTABILIDAD**

La finalidad del usuario es proteger eficazmente su producto de los factores degradantes externos e, indirectamente, también de los internos.

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]



8. [Redacted]

FACITORES QUE AFECTAN LA ESTABILIDAD

Las reacciones químicas que perjudican la conservación de los productos farmacéuticos pueden presentarse en sistemas homogéneos (por ejemplo, soluciones) o en sistemas heterogéneos (emulsiones, suspensiones, etc.)

Estas reacciones pueden ser:



FACITORES QUE AFECTAN LA ESTABILIDAD

Las reacciones de... más comúnmente encontradas son la inestabilidad de los... son aquellas que involucran compuestos carbonilo labiles tales como ésteres, lactonas y lactamas

Las reacciones hidrolíticas de degradación cursan, más o menos, según los mismos mecanismos de reacción. La hidrólisis de ésteres se produce por ruptura de la unión covalente de un átomo de carbono con otro de oxígeno. Este proceso es acelerado por la presencia de...

Se distingue principalmente en hidrólisis catalizada ácida y básica

FACITORES QUE AFECTAN LA ESTABILIDAD

Un aspecto importante de la descomposición química es la tendencia de muchos... a formar peróxidos volátiles o producir otros degradables. No obstante, si ocurre un muy bajo nivel de degradación oxidativa, esta puede ser química y terapéuticamente insignificante, pero el producto puede ser rechazado y no utilizado

El problema de la oxidación se presenta mayormente con fármacos que son fenoles, aldehídos, alifáticos y saturados

La forma más común de descomposición oxidativa que ocurre en fármacos es... con a través de un proceso de radicales libres. Este puede producirse espontáneamente y en condiciones ordinarias, aunque también pueden actuar factores externos como luz, calor, radiaciones y agentes catalíticos que lo...

FACITORES QUE AFECTAN LA ESTABILIDAD

El proceso en cadena de autooxidación se lleva a cabo en tres etapas:

- 1
2
3

Los metales pesados (cobre, hierro, cobalto y níquel) catalizan la oxidación por descomposición del peróxido de hidrogeno y también afectan la velocidad de oxidación al favorecer la formación de radicales...

FACITORES QUE AFECTAN LA ESTABILIDAD

La hidrólisis es uno de los procesos de descomposición más frecuentemente encontrados. De hecho, siempre debería ser una terminología más apropiada, debido a que la descomposición también puede ocurrir en sistemas de solventes no acuosos usualmente a diferentes velocidades. Algunos de estos solventes son el alcohol y la glicerina

La presencia de un solvente como reactivo de una... puede conservar moléculas de los cristales y contribuir a su degradación solvente. En este caso los aspectos limitantes pueden ser la transferencia de humedad sobre y dentro del cristal

FACITORES QUE AFECTAN LA ESTABILIDAD

Para proteger de la hidrólisis a los sistemas susceptibles a ella se han empleado algunos de los siguientes métodos:

- Blank lines representing methods to protect against hydrolysis.

FACITORES QUE AFECTAN LA ESTABILIDAD

Para proteger de la oxidación a los sistemas susceptibles a ella se han empleado algunos de los siguientes métodos:

- Blank lines representing methods to protect against oxidation.

FACITORES QUE AFECTAN LA ESTABILIDAD

La... es una fuente de degradación muy importante, no sólo durante el tiempo de almacenamiento, sino también durante el proceso de elaboración.

La descomposición de los productos farmacéuticos resultante de la absorción de la energía radiante en forma de luz ha adquirido importancia debido a la estructura química compleja de los nuevos fármacos.

**FACTORES QUE AFECTAN LA ESTABILIDAD**

De acuerdo a la ecuación

la energía absorbida por mol es mayor a ciertas longitudes de onda y de la luz. Por lo tanto, las radiaciones absorbidas en la zona del ultravioleta y del visible son más eficaces para iniciar una reacción química que las de mayor longitud de onda.

**FACTORES QUE AFECTAN LA ESTABILIDAD**

Se entiende por tal la ruptura de la molécula por acción del calor.

Las reacciones más comunes son

**FACTORES QUE AFECTAN LA ESTABILIDAD**

Las reacciones más comunes por la presencia constante de los rayos cósmicos en el ambiente en las zonas tropicales y en los países de menor altitud. En el caso de materiales sintéticos, especialmente plásticos, gomas, resinas y otros, para los cuales también hay la posibilidad de una contaminación durante el periodo de tiempo de fabricación.

Los microorganismos dan lugar a diversas alteraciones indeseables en los productos. Entre ellas, la que puede conducir a una disminución o pérdida de la actividad. Por ejemplo, en el caso de aceites, aceites de semillas, burbujas, etc.

**Tipo de Estabilidad**

En este caso se estudia si ha ocurrido algún cambio en las propiedades físicas del producto. Tales como: color, uniformidad, reactividad, transparencia, solubilidad, etc.

De las propiedades físicas deben ser medibles y cambiar con función del tiempo, de la temperatura o de algún otro factor de modificación.

**FACTORES QUE AFECTAN LA ESTABILIDAD**

La velocidad de una reacción química es frecuentemente acelerada por la presencia de sustancias llamadas catalizadores.

Se considera que la catálisis opera de la siguiente manera: El catalizador se combina con el reactivo formando un complejo intermedio conocido como complejo activado el cual entonces se desmenuza para regenerar el catalizador y dar los productos. De este modo el catalizador acelera la velocidad de activación de la reacción y disminuye la energía de activación.

**FACTORES QUE AFECTAN LA ESTABILIDAD**

Dentro de las alteraciones físicas que puede sufrir un producto farmacéutico se encuentran las siguientes:



**FACTORES QUE AFECTAN LA ESTABILIDAD**

La medida antimicrobiana más eficaz que puede tomarse consiste en la esterilización y conservación del medicamento en recipientes de doble selladura, herméticamente sellados e impermeables a los microorganismos a prueba de recontaminación. En el caso de medicamentos multidosas esterilizados (gotas y jeringas prefabricadas) se requiere la presencia de agente conservante, para el mantenimiento del estado microbiano dentro de los límites aceptados, durante la conservación y empleo de tales medicamentos. Y lo mismo puede decirse para el caso de preparados de dióxido de oxígeno peróxido microbiano (que ofrecen a las microorganismos condiciones adversas para su crecimiento) como ocurre con las p.p.v. (1) que contienen

**Tipo de Estabilidad**

El conocimiento de la estabilidad forma a una fundamentación es muy importante por tres razones principales:





Es la más generalmente estudiada y se basa en la determinación a través del tiempo del mantenimiento de la integridad química del **producto** así como su estabilidad en la **solución** durante el **tratamiento** empleado para **los métodos de análisis químico** fijos específicos.

Puede contener el aislamiento, purificación y determinación de **impurezas**.



Los microorganismos provocan **varias alteraciones** no deseadas en las **soluciones** entre las cuales se encuentran la **formación de los sedimentos**, los **mayores cambios** en la **viscosidad** generada por los **desahios metabólicos** de los microorganismos, la **perdida de actividad farmacológica** por la **adsorción** en **partículas** de **microorganismos** o en **formas farmacológicas** por la **adsorción** en **membranas** de los **microorganismos**.



La estabilidad microbiológica **estudia** la **resistencia** al **crecimiento** microbiano **establecida** en la **formulación** es **eficaz** durante el **tratamiento**.

Puede incluir la **determinación** de la **vida útil** de los **productos**.



Está relacionada principalmente con **algunos productos** de **fuerte actividad biológica** tales como **enzimas**, **hormonas**, etc.

Puede también relacionarse con la **estabilidad química** en el estudio de la **toxicidad** de **determinados** **productos** a **fin** de **establecer** **límites** **adecuados** para **su uso**.



CRITERIOS BÁSICOS PARA NIVELES ACEPTABLES DE ESTABILIDAD

GRUPO	CRITERIO
1	...
2	...
3	...
4	...
5	...
6	...
7	...
8	...
9	...
10	...
11	...
12	...
13	...
14	...
15	...
16	...
17	...
18	...
19	...
20	...
21	...
22	...
23	...
24	...
25	...
26	...
27	...
28	...
29	...
30	...
31	...
32	...
33	...
34	...
35	...
36	...
37	...
38	...
39	...
40	...
41	...
42	...
43	...
44	...
45	...
46	...
47	...
48	...
49	...
50	...



IMPORTANCIA DE LA QUÍMICA QUÍMICA

IMPORTANCIA DE LA QUÍMICA QUÍMICA

IMPORTANCIA DE LA QUÍMICA QUÍMICA

**ALGUNOS CONCEPTOS IMPORTANTES**

**CINÉTICA**

- VELOCIDAD DE REACCIÓN
- LEY DE VELOCIDAD
- ORDENES DE REACCIÓN
- REACCIONES COMPLEJAS

**CINÉTICA**

La palabra cinética se utiliza originalmente para representar "lo relativo al movimiento". En las reacciones químicas no existe movimiento aparente, pero sí cambios en las concentraciones.

La frase "cinética química" es empleada para describir el estudio cuantitativo del cambio en la concentración de alguna propiedad que es resultado de la composición del sistema provocado por una reacción química en función del tiempo.



**VELOCIDAD DE REACCIÓN**

La velocidad de reacción es la velocidad con la cual cambia la concentración de una sustancia que interviene en dicha reacción. La sustancia en cuestión puede ser un reactivo o un producto de la reacción.

Se entiende por reactivo la sustancia o sustancias de las cuales se parte, mientras que producto es el sustancia o sustancias que se forman.



**VELOCIDAD DE REACCIÓN**

La velocidad de reacción puede expresarse matemáticamente

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

donde:

- v = Velocidad de reacción.
- d[A] = Cambio que ocurre en la concentración del reactivo A.
- dt = Intervalo de tiempo durante el cual ocurre el cambio.

**CONSTANTE DE VELOCIDAD**

La constante de velocidad (k) es un resultado de la velocidad de una reacción química dada, en condiciones específicas y puede derivarse como la razón del cambio de la concentración de reactivo o producto, para una reacción en la cual todas las reacciones dependen de una concentración constante.

$$-d[A]/dt = k$$

Para cualquier reacción que ocurra al variar de 1 a 3, constante a una temperatura y presión dadas, y en un medio cuantitativo convenientemente de reactividad química.

**LEY DE VELOCIDAD**

En las reacciones químicas, la ley de velocidad describe una de las formas que se manifiestan en la acción. En las reacciones químicas, la ley de velocidad puede adoptar una forma más complicada, pudiendo aparecer exponentes fraccionarios.

**Ecuaciones Diferenciales de la Ley de Velocidad**

LEY DE VELOCIDAD

1. Ley de velocidad	
2. Ley de velocidad	
3. Ley de velocidad	
4. Ley de velocidad	
5. Ley de velocidad	

**LEY DE VELOCIDAD**

El establecer la ley de velocidad depende de las propiedades

- 1
- 2
- 3

**REACCIONES DE ORDEN CERO**

En una reacción de orden cero, la velocidad de reacción es independiente de la concentración de los reactivos, pero sí depende de la constante de velocidad. La ley de velocidad de estas reacciones es independiente de la concentración de los reactivos.

El término C<sub>0</sub> es la concentración inicial del reactivo, y la constante de velocidad que depende de la temperatura del sistema.

### REACCIONES DE ORDEN CERO

La representación gráfica de la concentración de función del tiempo, en una reacción de orden cero, es una recta cuyo pendiente es la constante de velocidad de reacción ( $k$ ) y cuyo ordenado al origen, es la concentración inicial ( $C_0$ ). Cabe destacar que dada  $k$  o  $C_0$  siempre una recta de pendiente negativa ( $-k$ ) da a conocer la constante de velocidad de reacción ( $k$ ) o  $C_0$ .

$$k = -\frac{dC}{dt} \text{ mol litro}^{-1} \text{ tiempo}^{-1}$$



### REACCIONES DE PRIMER ORDEN

En una reacción de primer orden, la velocidad de la reacción es proporcional a la concentración de uno de los reactivos.

Integrando la ecuación anterior se obtiene:

Que también puede expresarse como:

### REACCIONES DE PRIMER ORDEN

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

Si se representa el logaritmo decimal de las concentraciones en función del tiempo, la pendiente será  $-k/2.303$  ya que la equivalencia del logaritmo decimal con el neperiano es:

$$\log a = \ln a / 2.303$$

$$k = -2.303 \frac{d \log C}{dt}$$



### REACCIONES DE SEGUNDO ORDEN

En una reacción de segundo orden, la velocidad de la reacción es proporcional a la concentración ( $C$ ) de dos reactivos o a la segunda potencia de uno de ellos.

En el caso más simple en que las concentraciones de ambos reactivos ( $A$  y  $B$ ) sean iguales,  $[A] = [B]$ :

Integrando la ecuación anterior se obtiene:

### REACCIONES DE SEGUNDO ORDEN

La representación gráfica del inverso de la concentración en función del tiempo es una recta de pendiente igual a  $-k/C_0$  y ordenado al origen  $1/C_0$ .

$$k = \frac{d(1/C)}{dt}$$



### REACCIONES DE ORDEN CERO APARENTE

En una reacción de segundo orden, la velocidad de la reacción es proporcional a la concentración ( $C$ ) de dos reactivos o a la segunda potencia de uno de ellos.

En el caso más simple en que las concentraciones de ambos reactivos ( $A$  y  $B$ ) sean iguales,  $[A] = [B]$ :

La velocidad de la reacción en un tiempo  $t$  es igual a  $kC^2$ , en el caso de una reacción de segundo orden, la velocidad de la reacción es proporcional a la concentración ( $C$ ) de dos reactivos o a la segunda potencia de uno de ellos. En el caso más simple en que las concentraciones de ambos reactivos ( $A$  y  $B$ ) sean iguales,  $[A] = [B]$ :

### REACCIONES DE ORDEN CERO APARENTE

En una reacción de primer orden, la velocidad de la reacción es proporcional a la concentración ( $C$ ) de uno de los reactivos.

En el caso más simple en que las concentraciones de ambos reactivos ( $A$  y  $B$ ) sean iguales,  $[A] = [B]$ :

En el caso más simple en que las concentraciones de ambos reactivos ( $A$  y  $B$ ) sean iguales,  $[A] = [B]$ :

En el caso más simple en que las concentraciones de ambos reactivos ( $A$  y  $B$ ) sean iguales,  $[A] = [B]$ :

En el caso más simple en que las concentraciones de ambos reactivos ( $A$  y  $B$ ) sean iguales,  $[A] = [B]$ :

### REACCIONES DE PSEUDO-PRIMER ORDEN

En una reacción de primer orden, la velocidad de la reacción es proporcional a la concentración ( $C$ ) de uno de los reactivos.

En el caso más simple en que las concentraciones de ambos reactivos ( $A$  y  $B$ ) sean iguales,  $[A] = [B]$ :

En el caso más simple en que las concentraciones de ambos reactivos ( $A$  y  $B$ ) sean iguales,  $[A] = [B]$ :

En el caso más simple en que las concentraciones de ambos reactivos ( $A$  y  $B$ ) sean iguales,  $[A] = [B]$ :

En el caso más simple en que las concentraciones de ambos reactivos ( $A$  y  $B$ ) sean iguales,  $[A] = [B]$ :

### REACCIONES COMPLEJAS

Muchas reacciones no pueden ser expresadas por ecuaciones de primer, segundo o tercer orden.

Elas involucran más de un paso o reacción elemental y son conocidas como reacciones complejas.

1.   $k_1$

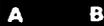
2.   $k_2$

3.   $k_3$

1000

### REACCIONES REVERSIBLES

Una reacción reversible más simple es en la cual la reacción directa (1) y su reversa (2) son procesos de primer orden.



En este caso, la ecuación de velocidad describe la aproximación al equilibrio. Así que, se representa que A disminuye para formar B y algo del producto B se convierte a A. De acuerdo a esta descripción, la velocidad con la cual A disminuye estará dada por la velocidad a la cual A disminuye para formar B, menos la velocidad a la cual A aumenta en el paso inverso.

1.   $k_1$

2.   $k_2$

### REACCIONES REVERSIBLES

Al integrar la ecuación de velocidad para una reacción reversible se obtiene:

$$\ln \frac{[A]_0 - [B]_0 + [A]_t}{[A]_0 - [B]_0 + [B]_t} = (k_1 + k_2)t$$

La ecuación anterior puede simplificarse utilizando una condición de equilibrio:

$$k_1[A]_{eq} = k_2[B]_{eq}$$

en la cual,

$$[A]_{eq} = \frac{[B]_{eq} k_2}{k_1}$$

entonces,

$$\ln \frac{[A]_0 - [B]_0 + [A]_t}{[A]_0 - [B]_0 + [B]_t} = \frac{k_1 k_2}{k_1 + k_2} t$$

1000

### REACCIONES REVERSIBLES

Al usar la condición de equilibrio entre reacciones, podemos obtener una forma simple de la ley de velocidad:

$$\frac{d[A]}{dt} = -k_1[A] + k_2[B]$$

La ecuación de la ley de velocidad en forma diferencial decimal corresponde a una línea recta que tiene un intercepto de valor cero y una pendiente de  $(k_1 + k_2) \ln 2$ . Definido a una constante de equilibrio de la reacción.  $K_{eq} = \frac{k_2}{k_1}$

### LEY DE VELOCIDAD

ambas constantes de velocidad pueden obtenerse una vez que la pendiente de la línea y la constante de equilibrio han sido

1000

### REACCIONES PARALELAS

Tomemos como ejemplo la reacción de degradación de la penicilina catalizada por la enzima. Si las acciones de la reacción pueden representarse como:



La ecuación de velocidad correspondiente es:

$$\frac{dP}{dt} = -k_1 P$$

La ecuación de velocidad correspondiente es:

$$\frac{dE}{dt} = k_1 P - k_2 E$$

La ecuación de velocidad correspondiente es:

$$\frac{dN}{dt} = k_2 E$$

1000

### REACCIONES PARALELAS

La forma integral de la ecuación de velocidad es:

$$\ln \frac{[A]_0 - [A]_t}{[A]_0} = k_1 t$$

que se puede representar como una línea recta que tiene un intercepto de valor cero y una pendiente de  $k_1$ .

La ecuación de velocidad correspondiente es:

$$\frac{d[A]}{dt} = -k_1[A]$$

La ecuación de velocidad correspondiente es:

$$\frac{d[B]}{dt} = k_1[A]$$

La ecuación de velocidad correspondiente es:

$$\frac{d[C]}{dt} = k_2[B]$$

La ecuación de velocidad correspondiente es:

$$\frac{d[D]}{dt} = k_3[C]$$

La ecuación de velocidad correspondiente es:

$$\frac{d[E]}{dt} = k_4[D]$$

La ecuación de velocidad correspondiente es:

$$\frac{d[F]}{dt} = k_5[E]$$

La ecuación de velocidad correspondiente es:

$$\frac{d[G]}{dt} = k_6[F]$$

La ecuación de velocidad correspondiente es:

$$\frac{d[H]}{dt} = k_7[G]$$

La ecuación de velocidad correspondiente es:

$$\frac{d[I]}{dt} = k_8[H]$$

La ecuación de velocidad correspondiente es:

$$\frac{d[J]}{dt} = k_9[I]$$

La ecuación de velocidad correspondiente es:

$$\frac{d[K]}{dt} = k_{10}[J]$$

La ecuación de velocidad correspondiente es:

$$\frac{d[L]}{dt} = k_{11}[K]$$

La ecuación de velocidad correspondiente es:

$$\frac{d[M]}{dt} = k_{12}[L]$$

La ecuación de velocidad correspondiente es:

$$\frac{d[N]}{dt} = k_{13}[M]$$

### REACCIONES CONSECUTIVAS

Tomemos como ejemplo un proceso simplificado de conversión de la degradación para pasar por medio con tres reacciones:



La ecuación de velocidad correspondiente es:

$$\frac{d[CLMOSA]}{dt} = -k_1[CLMOSA]$$

La ecuación de velocidad correspondiente es:

$$\frac{d[POLIMERIZADOR]}{dt} = k_1[CLMOSA] - k_2[POLIMERIZADOR]$$

La ecuación de velocidad correspondiente es:

$$\frac{d[\dots]}{dt} = k_2[POLIMERIZADOR] - k_3[\dots]$$

La ecuación de velocidad correspondiente es:

$$\frac{d[\dots]}{dt} = k_3[\dots]$$

1000

### REACCIONES CONSECUTIVAS

La ecuación de velocidad correspondiente es:

$$\frac{d[A]}{dt} = -k_1[A]$$

La ecuación de velocidad correspondiente es:

$$\frac{d[B]}{dt} = k_1[A] - k_2[B]$$

La ecuación de velocidad correspondiente es:

$$\frac{d[C]}{dt} = k_2[B] - k_3[C]$$

La ecuación de velocidad correspondiente es:

$$\frac{d[D]}{dt} = k_3[C]$$

La ecuación de velocidad correspondiente es:

$$\frac{d[E]}{dt} = k_4[D]$$

La ecuación de velocidad correspondiente es:

$$\frac{d[F]}{dt} = k_5[E]$$

La ecuación de velocidad correspondiente es:

$$\frac{d[G]}{dt} = k_6[F]$$

La ecuación de velocidad correspondiente es:

$$\frac{d[H]}{dt} = k_7[G]$$

La ecuación de velocidad correspondiente es:

$$\frac{d[I]}{dt} = k_8[H]$$

### MÉTODOS PARA DETERMINAR EL ORDEN DE REACCIÓN

Cuando se integran las ecuaciones de velocidad y se hacen las sustituciones adecuadas se obtiene:

$$\ln \frac{a-x}{a-bx} = (a-b)kt$$
$$\ln \frac{a-x}{a-bx} = (a-b)k \int_0^t dt$$

Aplicando las ecuaciones anteriores pueden obtenerse las constantes de velocidad  $k$ ,  $y$   $t$ , y la concentración de los productos

### MÉTODOS PARA DETERMINAR EL ORDEN DE REACCIÓN

Para la determinación del orden de reacción puede utilizarse cualquier procedimiento analítico, sea químico, físico o microbiológico, que permita determinar específicamente y cuantitativamente la concentración de uno de los reactivos.

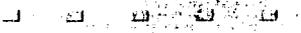
Entre los métodos para determinar el orden de reacción tenemos los siguientes:

- 1. Método de sustitución
- 2. Método gráfico
- 3. Método de la vida media

### MÉTODOS PARA DETERMINAR EL ORDEN DE REACCIÓN

Los datos de las curvas de degradación pueden ser verificadas en las fórmulas integradas de las ecuaciones para los diferentes órdenes de reacción.

Si los valores de la constante de velocidad ( $k$ ) son constantes, dentro de los límites del error experimental, la ecuación elegida indica el orden de reacción bajo investigación.



### MÉTODOS PARA DETERMINAR EL ORDEN DE REACCIÓN

Se presupone que la velocidad es una función de la concentración del sustrato ( $C$ ) de grado  $n$  y se determina ésta a un tiempo dado. Luego se repiten las mediciones de concentración de  $C$  en función del tiempo, cada una de las cuales corresponde, respectivamente, a una reacción con los  $n$  varían  $n$  (depende de  $n$ ).

La función que de la curva más rápida, se dice, la que más se aproxima a una recta, denota el orden de la reacción.

Esto es una aproximación, pero resulta útil para mayoría

### MÉTODOS PARA DETERMINAR EL ORDEN DE REACCIÓN

Las ecuaciones para determinar  $k$ ,  $y$  el  $n$ , se muestran a continuación, donde  $k$  es la constante de velocidad de la reacción y  $C_0$  es la concentración inicial de los reactivos.

$$C = C_0 e^{-kt}$$
$$\ln C = \ln C_0 - kt$$

En este método, la relación entre el tiempo de vida media ( $t_{1/2}$ ) y la concentración de los reactivos está dada por:

en la cual  $n$  es el orden de

### MÉTODOS PARA DETERMINAR EL ORDEN DE REACCIÓN

Si dos reacciones ocurren a concentraciones iniciales diferentes,  $k_1$  y  $k_2$ , los valores resultan  $k_1$  y  $k_2$  en unidades como sigue:



### MÉTODOS PARA DETERMINAR EL ORDEN DE REACCIÓN

A partir de las ecuaciones anteriores pueden ser obtenidos valores de  $k$  y del orden de reacción ( $n$ ).



Los valores obtenidos se verifican generalmente a partir de graficar  $\ln C$  con la concentración de sustrato en función del tiempo a dos concentraciones iniciales diferentes.

### EFFECTO DE LA TEMPERATURA SOBRE

La velocidad de reacción aumenta con la temperatura y también con la concentración de los reactivos.

Las moléculas tienen que chocar para que ocurra la reacción. El factor de frecuencia ( $f$ ) de los choques depende de la temperatura de los colisionantes como se muestra en la siguiente ecuación:  $f = A e^{-E/RT}$

El número de colisiones es proporcional a  $f$  y a la concentración de los reactivos.

En general, al aumentar la temperatura se incrementa a lo vez la constante de velocidad de la reacción, tal como se muestra en

### ECUACION DE ARRHENIUS

Arrhenius postuló que las velocidades químicas normales de reacción en las reacciones elementales, sólo subsalen aquellas que han adquirido un valor energético superior a determinado valor crítico ( $E_a$ ).

La ecuación empírica que representa esta relación es:

La ecuación anterior puede ser descrita en varias formas:

$$\log k = \log A - \frac{E_a}{2.303RT}$$

### ECUACION DE ARRHENIUS

Las ecuaciones empíricas se utilizan para trazar gráficas a partir de los cuales puede obtenerse la parámetro cinético importante para con él se puede tener una idea de la facilidad con que procede una reacción química y de la de una formación.



### MÉTODOS PARA PREDICIR LA ESTABILIDAD



La  $E_a$  de una formación termodinámica y sus logaritmos pueden ser predichos con la ayuda de ecuaciones empíricas.

Estas ecuaciones permiten el cálculo de la velocidad y el grado de descomposición mediante la determinación de valores adecuados para  $E_a$ , temperatura, concentración inicial, presión,  $P_{H_2}$ , etc.

### MÉTODOS EMPÍRICOS

Estados que por cada 10°C de aumento de la temperatura se duplica el valor de la velocidad de reacción de degradación.

Notándose en términos de tiempo de vida media ( $t_{1/2}$ ), se puede decir que al aumentar en 10°C la temperatura, ésta disminuye en aproximadamente 1/2 la mitad.

Es un criterio muy práctico para programar los intervalos de muestreo, pero de totalmente inapropiado para producir el punto de deterioración ya que puede llevar a resultados erróneos. Por ejemplo, si con el único dato de la velocidad de reacción a 50°C se quiere calcular cuál será la velocidad de reacción a 60°C.

### MÉTODOS DEL COEFICIENTE DE TEMPERATURA

Es un método empírico para predecir la vida de un producto cuando hay variaciones en la temperatura de almacenamiento.

El fundamento del método consiste en que el coeficiente de temperatura es constante en un intervalo, pero diferente en otros que se usen. Es un método empírico para predecir la vida de un producto cuando hay variaciones en la temperatura de almacenamiento.

### MÉTODOS DEL COEFICIENTE DE TEMPERATURA

Es un método empírico para predecir la vida de un producto cuando hay variaciones en la temperatura de almacenamiento.



### MÉTODOS DE ARRHENIUS

El método de Arrhenius se utiliza para predecir la vida de un producto cuando hay variaciones en la temperatura de almacenamiento.

La relación entre la velocidad de reacción y la temperatura puede ser descrita por la ecuación de Arrhenius.

La ecuación de Arrhenius proporciona los datos que permiten la predicción de la estabilidad de los productos que se encuentran en los datos de velocidad de reacción y temperatura.

### MÉTODOS DE ARRHENIUS

El método de Arrhenius se utiliza para predecir la vida de un producto cuando hay variaciones en la temperatura de almacenamiento.

La relación entre la velocidad de reacción y la temperatura puede ser descrita por la ecuación de Arrhenius.

La ecuación de Arrhenius proporciona los datos que permiten la predicción de la estabilidad de los productos que se encuentran en los datos de velocidad de reacción y temperatura.

## APLICACIÓN DE LA CINÉTICA QUÍMICA A LAS DIFERENTES FORMAS FARMACÉUTICAS

2.1.1.1.1

2.1.1.1.2



2.1.1.1.3

Los estudios de estabilidad deben llevarse a cabo si se presenta alguna de las siguientes situaciones:

Los métodos, para básicamente todos estos estudios se pueden agrupar en tres metodologías generales:

METODOLOGÍAS

De manera general en los estudios de estabilidad a largo plazo, el procedimiento a seguir es el siguiente:

1. 2. 3. 4. 5. 6.

Sin embargo, es el modo más seguro de conocer con exactitud

Los estudios diseñados para incrementar la velocidad de descomposición química a fin de un  $t_{90}$  con una forma definida y probar dicho incremento en un de cada cinco experimentos de almacenamiento, temperatura, humedad.

Respecto los estudios de estabilidad acelerada es posible lograr los siguientes propósitos:

1. 2. 3. 4.

Una vez llevados a cabo los estudios de estabilidad se debe tener en cuenta el análisis de los datos y no de modificar los siguientes parámetros cruciales:

Los estudios de estabilidad acelerada no son utilizados únicamente para predicciones de estabilidad, sino también cuando:

Los requerimientos a seguir para la realización de los ensayos de estabilidad, a nivel internacional por la Conferencia Internacional de Armonización (ICH por sus siglas en inglés). Las Comisiones de armonización de los estándares de los países de la ICH, para ensayos de estabilidad acelerada y a largo plazo, se basaron en un documento elaborado en la Secretaría de Salud y Bienestar de la Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-1993, la que establece los requerimientos para los ensayos de estabilidad.

La comparación entre los requerimientos que establece la ICH y la NOM-073-SSA1 1993 para pruebas de estabilidad, se presenta en forma de Tabla.

Tabla 1. Comparación de los requerimientos de estabilidad de la ICH y la NOM-073-SSA1 1993.

Requisito de la ICH	Requisito de la NOM-073-SSA1 1993
Temperatura de almacenamiento	Temperatura de almacenamiento
Humedad relativa	Humedad relativa
Fluctuación de temperatura	Fluctuación de temperatura
Fluctuación de humedad	Fluctuación de humedad
Exposición a la luz	Exposición a la luz
Exposición a vibración	Exposición a vibración
Exposición a contaminación	Exposición a contaminación
Exposición a ruido	Exposición a ruido
Exposición a campos magnéticos	Exposición a campos magnéticos
Exposición a campos eléctricos	Exposición a campos eléctricos
Exposición a radiación	Exposición a radiación
Exposición a otros factores	Exposición a otros factores

Requisito de la ICH	Requisito de la NOM-073-SSA1 1993
Temperatura de almacenamiento	Temperatura de almacenamiento
Humedad relativa	Humedad relativa
Fluctuación de temperatura	Fluctuación de temperatura
Fluctuación de humedad	Fluctuación de humedad
Exposición a la luz	Exposición a la luz
Exposición a vibración	Exposición a vibración
Exposición a contaminación	Exposición a contaminación
Exposición a ruido	Exposición a ruido
Exposición a campos magnéticos	Exposición a campos magnéticos
Exposición a campos eléctricos	Exposición a campos eléctricos
Exposición a radiación	Exposición a radiación
Exposición a otros factores	Exposición a otros factores

El principio básico de estos procesos de estudio de la relación entre la temperatura y el tiempo y la temperatura del experimento, de acuerdo a un programa previamente establecido de temperatura constante. De este manera se puede tener la información requerida para el cálculo de los parámetros cinéticos de las reacciones de descomposición en un mismo tiempo que el requerido para el método clásico.

En los estudios de estabilidad la temperatura no es constante y este efecto se tiene en cuenta de la constante de velocidad de descomposición. El método de Arrhenius es el más común.

Durante el experimento la temperatura debe incrementarse de tal manera que su valor alcance a ser una función lineal del tiempo.

Assuming que en el proceso de descomposición hay una reacción de primer orden la constante de velocidad de descomposición ( $k$ ) es función de la temperatura. Esta puede ser descrita por la ecuación de Arrhenius. La ecuación general para reacciones de cualquier orden es:

Este método proporciona evidencia acerca de la estabilidad de los productos de cambio no hay pruebas experimentales disponibles. Es un procedimiento muy útil dentro de la gama de métodos disponibles para el farmacéutico para evaluar la estabilidad, tanto en el desarrollo del producto como para pruebas de rutina del mismo.

Estos pruebas se diseñan basándose en el conocimiento del producto y simulan las condiciones de almacenamiento en el mercado. El período del más prolongado es de 24 horas. Antes a que se la duración de un día y no el ciclo que experimentamos los productos farmacéuticos en el mercado. Un producto en el mercado nunca experimentará una temperatura de almacenamiento. Por lo tanto, los requerimientos de la temperatura se recomienda que la prueba cubra al menos de 20 ciclos.

Carstensen y Brubaker en 1986, describen una ecuación que relaciona el cambio de temperatura con el tiempo basando en una función sinusoidal que a continuación se muestra:

Suponiendo que se almacena un producto a 25°C (con fluctuaciones diarias de  $\pm 3^\circ\text{C}$ ). Esto quiere decir que la dependencia de  $k$  con el tiempo es dada por la ecuación de un día, una sola vez por

Usando la ecuación de Arrhenius y la ecuación anterior, se puede obtener una ecuación diferencial a partir de la cual puede obtenerse la concentración con respecto a un período de tiempo de almacenamiento (1 día).

En los específicos para cada se realizan ciertas pruebas

Tabla 1

Tabla 2

Tabla 3

Tabla 4

Tabla 5

Tabla 6

Tabla 7

Tabla 8

Tabla 9

Tabla 10

Tabla 11

Tabla 12

Tabla 13

Tabla 14

Tabla 15

Tabla 16

Tabla 17

Tabla 18

Tabla 19

Tabla 20

Tabla 21

Tabla 22

Tabla 23

Tabla 24

Tabla 25

Tabla 26

Tabla 27

Tabla 28

Tabla 29

Tabla 30

Tabla 31

Tabla 32

Tabla 33

Tabla 34

Tabla 35

Tabla 36

Tabla 37

Tabla 38

Tabla 39

Tabla 40

Tabla 41

Tabla 42

Tabla 43

Tabla 44

Tabla 45



El ensayo debe someterse también a un momento de estabilidad respectivamente cuando se trata de recipientes o tapones de materiales plásticos. Estos ensayos se realizan



Hay diversos productos en los que, por distintas razones, no pueden aplicarse las técnicas habituales de envejecimiento acelerado

Entre ellas, cabe mencionar los siguientes.

Debido a que las constantes de velocidad de degradación son dependientes de la temperatura la cantidad de degradación varía con la temperatura durante el periodo de almacenamiento.

El uso de la (1) ha sido generalmente aceptada como un método conveniente para cuantificar como se relacionan las temperaturas de almacenamiento con la degradación.

Así como en Norteamérica, la Unión Europea y Japan se ha respaldado la utilidad del concepto de la T<sub>0</sub>, aun cuando debate acerca del método usado para el cual está validado cuando se ha usado aunque en otros casos se han observado en la literatura de la Unión Europea en donde se ha utilizado el método de la T<sub>0</sub> para la determinación de la vida útil de los productos farmacéuticos.

La determinación de la vida útil de los productos farmacéuticos es un problema complejo que requiere de un enfoque multidisciplinario que involucre a la química, la física, la biología y la medicina. Este enfoque debe considerar tanto los factores de degradación intrínsecos como los factores de degradación extrínsecos que pueden afectar la estabilidad del producto.

La determinación de la vida útil de los productos farmacéuticos es un problema complejo que requiere de un enfoque multidisciplinario que involucre a la química, la física, la biología y la medicina. Este enfoque debe considerar tanto los factores de degradación intrínsecos como los factores de degradación extrínsecos que pueden afectar la estabilidad del producto.

La determinación de la vida útil de los productos farmacéuticos es un problema complejo que requiere de un enfoque multidisciplinario que involucre a la química, la física, la biología y la medicina. Este enfoque debe considerar tanto los factores de degradación intrínsecos como los factores de degradación extrínsecos que pueden afectar la estabilidad del producto.

La determinación de la vida útil de los productos farmacéuticos es un problema complejo que requiere de un enfoque multidisciplinario que involucre a la química, la física, la biología y la medicina. Este enfoque debe considerar tanto los factores de degradación intrínsecos como los factores de degradación extrínsecos que pueden afectar la estabilidad del producto.

La determinación de la vida útil de los productos farmacéuticos es un problema complejo que requiere de un enfoque multidisciplinario que involucre a la química, la física, la biología y la medicina. Este enfoque debe considerar tanto los factores de degradación intrínsecos como los factores de degradación extrínsecos que pueden afectar la estabilidad del producto.

La determinación de la vida útil de los productos farmacéuticos es un problema complejo que requiere de un enfoque multidisciplinario que involucre a la química, la física, la biología y la medicina. Este enfoque debe considerar tanto los factores de degradación intrínsecos como los factores de degradación extrínsecos que pueden afectar la estabilidad del producto.

La determinación de la vida útil de los productos farmacéuticos es un problema complejo que requiere de un enfoque multidisciplinario que involucre a la química, la física, la biología y la medicina. Este enfoque debe considerar tanto los factores de degradación intrínsecos como los factores de degradación extrínsecos que pueden afectar la estabilidad del producto.

La determinación de la vida útil de los productos farmacéuticos es un problema complejo que requiere de un enfoque multidisciplinario que involucre a la química, la física, la biología y la medicina. Este enfoque debe considerar tanto los factores de degradación intrínsecos como los factores de degradación extrínsecos que pueden afectar la estabilidad del producto.



- 1. Introducción
- 2. Objetivos
- 3. Metodología
- 4. Resultados
- 5. Conclusiones

Los datos deben presentarse en un formato organizado, comprensible y acumulativo.

Se sugiere que los reportes de estabilidad incluyan la siguiente información y datos para facilitar las decisiones concernientes a la estabilidad del:

La información en un reporte de estabilidad debe ser acumulativa y presentarse en forma de tabla.

Aquí se muestran algunos ejemplos de dichas tablas.

Es el conjunto de indicaciones relativas al manejo de las pruebas, métodos analíticos, condiciones del (tiempo, temperatura, humedad, luz, frecuencia de los análisis).

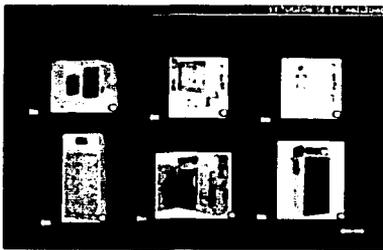
Su diseño depende del tipo de producto a que varían las condiciones de prueba basadas en la estabilidad inherente del compuesto, el tipo de envase/cierre propuesto. Además puede depender de si el fármaco es nuevo o ya existe en el mercado. El lugar de comercialización es otro factor a considerar debido a que las condiciones ambientales varían de lugar a lugar lo que afecta la decisión sobre las condiciones de almacenamiento y otros parámetros de

Un protocolo de estabilidad diseñado apropiadamente, debe incluir la siguiente información:

Para el propósito de los se presenta diferente tiempo que puede ser usado según el parámetro donde al cual se le a lugar el estudio.

El estudio más sencillo con niveles a temperaturas diferentes o al estudio de degradación (temperatura, humedad, luz) a diferentes de luz diferentes con exposiciones de fase única que permiten la humedad constante durante en los cuales se controla las muestras y se fuerza a las estudiar lográndose bajo esta forma, control de humedad y temperatura.

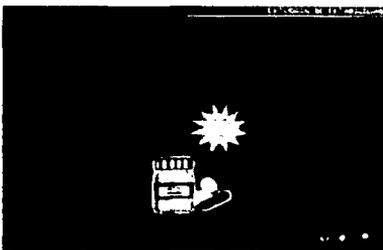
De este tipo se han hecho la más a mayor más complejidad. Cámaras remoladas que han sido fabricadas especiales y en las cuales se pueden seguir diferentes estudios.

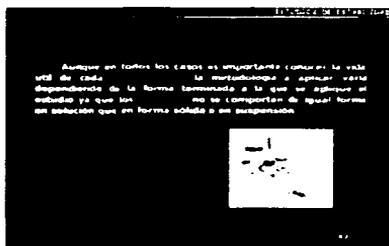
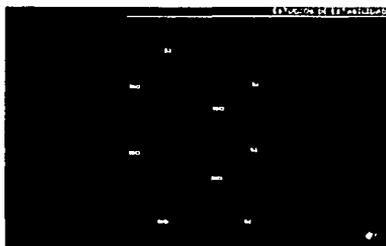


Las características intrínsecas de Robustabilidad de debe evaluarse para demostrar que la exposición a la luz no ocasiona cambios inesperados.

Se recomienda que un método para evaluar la Robustabilidad cubra las siguientes pruebas:

- 1) Pruebas al termico
  - 2) Pruebas al humedadiento expuesto con el
  - 3) Pruebas al irradiamiento en el compuesto inmediato.
  - 4) Pruebas al radiación en el compuesto inmediato.
- La elección de la prueba a seguir será la función del medicamento se hace en base a un diagrama de decisión.





### SELECCIONACION

En la Industria Farmacéutica, la disciplina principalmente involucrada con la es el desarrollo de formulaciones. No se puede estudiar la estabilidad sin una medida analítica, por consiguiente, el formulador debe contar con métodos que determinen y selectivamente el factor de presencia y/o ausencia de las posibles producciones de degradación.

Lo anterior hace que sea poco común encontrar dichos métodos en las áreas de uso general y que en repetidas ocasiones se necesite desarrollarlos.



▶ **ANALISIS**

### CARACTERÍSTICAS

Los métodos analíticos a utilizar deben ser válidos adecuadamente.

La selección de un método analítico debe de cumplir con las siguientes características:

- LINEALIDAD
- SENSITIVIDAD
- REPRODUCIBILIDAD
- ESPECIFICIDAD

▶ **ANALISIS**

### MÉTODOS ANALÍTICOS INGENIERIA DE ESTABILIDAD (M.A.I.E.)

A fin de lograr contar con los requisitos de precisión y exactitud se han usado varios métodos distintos en los estudios de estabilidad como son:

Método de estabilidad	Características de estabilidad	Método de estabilidad
1. Método de estabilidad	2. Método de estabilidad	3. Método de estabilidad
4. Método de estabilidad	5. Método de estabilidad	6. Método de estabilidad
7. Método de estabilidad	8. Método de estabilidad	9. Método de estabilidad

▶ **ANALISIS**

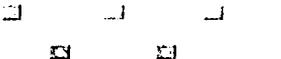
### OBJETIVO

GENERAR DATOS

### ¿CÓMO ELEGIR UN M.A.I.E.?

Para seleccionar un método apropiado el analista debe tener conocimiento de las propiedades fisicoquímicas del fármaco y el de los productos de degradación, mecanismos y velocidad de las reacciones de degradación.

Se sugiere que al analista se formule las siguientes preguntas cuando evalúe un método analítico, tomando en cuenta un uso concreto del mismo.

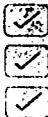


▶ **ANALISIS**

La colorimetría ha servido como método alternativo ya que es posible obtener coloraciones a través de reacciones con determinados grupos estructurales en la molécula, que ocurren perfectamente al ser sometida a reacción, pero también se ha visto limitada por problemas asociados a la espectrofotometría UV/VIS ya que pueden presentarse grupos funcionales que también dan coloraciones similares.

Los métodos que han tenido más utilidad son los de Acido color, ya que además de presentar una gran exactitud, en muchos casos poseen una gran selectividad.

▶ **ANALISIS**

**VENTAJAS****DESVENTAJAS**

Los métodos de absorción de radiación ultravioleta (UV) e visible (VIS) encuentran muchas aplicaciones en el análisis cualitativo y cuantitativo.

La absorción de radiación ultravioleta e visible se produce por la general como consecuencia de la excitación de los electrones de enlace; debido a esto, la longitud de onda de las líneas de absorción se puede correlacionar con los tipos de enlace existentes en la especie que se estudia.



Los métodos espectroscópicos, la mayoría de los veces, permiten realizar estudios de pureza de manera fácil, rápida y precisa.

Pero en muchas ocasiones existen de esperanzas, principalmente cuando los métodos de degradación por espectro idéntico al componente sin degradar.

**VENTAJAS****DESVENTAJAS**

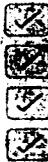
La termogravimetría es la técnica que mide las pérdidas de masa de una sustancia por influencia de la temperatura.

En un análisis termogravimétrico se calienta en forma controlada la muestra de masa conocida a medida que se aumenta la temperatura en forma lineal hasta la temperatura deseada hasta valores tan altos como 1200°C. Una gráfica de la masa en función de la temperatura (en temperatura) proporciona información tanto cualitativa como cuantitativa.

La técnica termogravimétrica se realiza con ayuda de una

El análisis termogravimétrico (ATG) o TGA (por sus siglas en inglés) permite detectar las transformaciones que ocurren durante el calentamiento a las muestras de estudio en que participan cambios de color, cambio de estructura cristalina, vaporización, deshidratación, oxidación química, etc.

Actualmente los aparatos comerciales relacionan el ATG y la termogravimetría. Con sólo 1 o 5 mg de muestra se pueden obtener los análisis.

**VENTAJAS**

El análisis espectroscópico es una técnica que permite detectar la presencia de una sustancia en una muestra de muestra y determinar su concentración.

El análisis espectroscópico se realiza con ayuda de un aparato que mide la intensidad de la luz que se absorbe en una muestra de muestra y se relaciona con la concentración de la sustancia en la muestra.

VENTAJAS	DESVENTAJAS
<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

La cromatografía planar es probablemente el método cromatográfico más fácil de usar y para el cual solo se necesita una placa, el disolvente y un recipiente que contenga a los dos elementos procedentes para realizar el análisis.

La evaluación de la placa puede hacerse enseguida con ayuda de un medio también poco sofisticado que es la inspección visual, incluso que se puede apoyar en la aplicación del reactivo más adecuada entre los reactivos de posibilidades potenciales (con diferentes grados de especificidad) que se han descrito desde que se utilizó la técnica por primera vez.

En realidad, para el análisis cuantitativo y

VENTAJAS		
<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

La cromatografía de gases es un método de separación sobre rellenos de sustancias sólidas (o hechas volátiles) que se transportan con gas inerte que es tratado como gas vector.



Cuando se introduce una muestra en la corriente del gas, esta se volatiliza por la elevada temperatura y de esta manera es transportada por el gas transportador a lo largo de la columna donde se distribuye entre las fases

VENTAJAS	DESVENTAJAS
<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

En la cromatografía de gases puede hacerse un análisis en función de la detección de partículas o reactivos adsorbidos en las columnas que están en una longitud (columna) sobre una fase portadora y una fase móvil.

La naturaleza de la solución que se analiza puede implicar una termorregulación de la columna, del detector o de los dos.

Es esencial la cromatografía de gases de alta resolución (GLC) o HPLC (por sus siglas en inglés) en los días que uno de los instrumentos más complejos por su costo, tamaño, sensibilidad, y otros factores involucrados.

La selección de la muestra que se analiza puede implicar datos desfavorables, lo que sirve como compensación de la cromatografía de alta resolución.

VENTAJAS		
<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

La espectrometría de infrarrojo es un método que se basa en la medición de la absorción de las radiaciones por la vibración de los grupos funcionales que caracterizan en el espectro infrarrojo de la muestra de análisis.

Los datos que se obtienen sobre los cambios en las vibraciones pueden ser utilizados a través de un sistema de procesamiento de datos para obtener información sobre la estructura química de las moléculas de las muestras de análisis.

Los transitorios que se obtienen durante el análisis de vibraciones de grupos de átomos en las moléculas de las muestras de análisis.

Tanto desde el punto de vista de las aplicaciones como de los instrumentos conviene subdividir la región infrarroja del espectro en tres porciones denominadas infrarrojo cercano, medio y lejano.

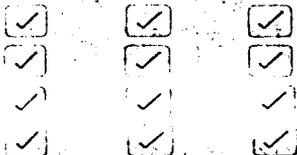


La gran mayoría de las aplicaciones analíticas se basan en el empleo de una parte del infrarrojo medio comprendida entre los 4 000 y los 670  $\text{cm}^{-1}$  o sea entre las longitudes de onda de 2.5 y 15  $\mu$ m.

La espectrofotometría infrarroja se aplica para sólidos, líquidos, eventualmente gases y, por último, a

EST

#### VENTAJAS



La espectrometría de resonancia magnética nuclear (NMR) es un método físico no destructivo que permite el análisis estructural (y la identificación) de compuestos orgánicos y minerales, así como la determinación cuantitativa de una muestra sin necesidad de separar los componentes y sin tratamiento

Las vibraciones se clasifican en dos

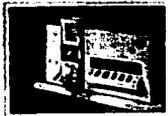
VIBRACIONES DE VALENCIA  
VIBRACIONES DE DEFORMACION

#### DESVENTAJAS



#### VENTAJAS

#### DESVENTAJAS

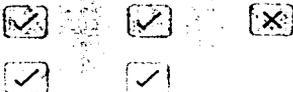


Este método se basa en la medición de la cantidad de energía absorbida o emitida por los átomos de un elemento metálico, al trabajar en condiciones determinadas.

La base de datos XRD puede utilizarse en espectrometría de absorción y emisión atómica o la base y en forma para la identificación o la determinación cuantitativa de

#### VENTAJAS

#### DESVENTAJAS





La electroforesis capilar es un método de separación que se basa en la diferente velocidad de migración de las especies cargadas, en el seno de una d. mixtura homogénea a través de la cual se aplica un campo eléctrico constante.

3

Atfda

Para moverte dentro de debes hacer uso de los elementos que se detallan a continuación.



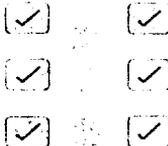
La energía de activación es la energía necesaria para que se lleve a cabo una reacción química.

Las moléculas con baja energía (reaccionantes) necesitan activarse, o sea, suministrarle energía (lo cual puede ser por aumento de la temperatura) para hacer posible, que se produzca la reacción.



4

### VENTAJAS



La estabilidad puede definirse de varias maneras.

VOLTIOS

VOLTIOS

AMPERES

### CREDITOS



DR. E. MORALES GARCIA MARTINEZ

DR. JUAN JOSÉ LOPEZ APOLIZAR

DR. JUAN JOSÉ LOPEZ APOLIZAR

DR. ENRIQUE MARTINEZ ALBA

JUAN ESPINOSA BUSTAMANTE

M. en C. PATRICIA BARRERA GARCIA  
M. en C. ARMANDO CERVANTES

SALTA EMPLEAR

# DISCUSIÓN

---

## DISCUSIÓN

FARMEDEST se elaboró tomando en cuenta dos aspectos: primero, la importancia que tiene el tema de la estabilidad de fármacos y medicamentos en el diseño, elaboración y en el control de calidad de los mismos para asegurar que el paciente recibe un medicamento efectivo y confiable; y, segundo, por ser un tema básico en la formación del Químico Farmacéutico Biólogo. Este tema es bastante complejo y extenso, por lo cual el profesor muchas veces no cuenta con el tiempo suficiente para ver este tema durante un curso de un semestre. Por lo anterior, se decidió desarrollar un sistema en ambiente multimedia (FARMEDEST) que explicara dicho tema de una manera amena y sencilla.

La información que contiene FARMEDEST se eligió basándose en los principales aspectos que se abordan en la literatura sobre la estabilidad de fármacos y medicamentos. Con el sistema se pretende apoyar la enseñanza de este tema a los estudiantes de la carrera de Químico Farmacéutico Biólogo así como la capacitación del personal de la industria farmacéutica relacionado con las áreas de fabricación, desarrollo farmacéutico y control de calidad.

La información presentada en FARMEDEST es la misma que la que se encuentra en el presente trabajo escrito. No obstante, en el sistema computacional la información se presentó de manera más amena (acompañada de imágenes, dibujos o animaciones) y concreta. De hecho, en el capítulo 5 (Estudios de estabilidad) la información se presenta de manera muy esquemática, por lo cual se hace necesario que en versiones posteriores se amplíe la información de esta parte del sistema y se realice la actualización de los requerimientos que establece la FDA y la norma oficial mexicana sobre los estudios de estabilidad.

Para el desarrollo de FARMEDEST se establecieron 4 etapas tomando como referencia las descritas por Marton pero adecuándolas de acuerdo a nuestras necesidades. Estas etapas fueron: justificación, planeación, diseño, depuración y corrección.

Lo que hizo posible la creación de FARMEDEST fue:

- Recopilación de la información de diversas fuentes (libros, revistas especializadas e Internet). Dicha información está enfocada a los aspectos más relevantes de la estabilidad de fármacos y medicamentos, de tal manera que el sistema fuera didáctico, no sólo para los usuarios de la carrera de Químico Farmacéutico Biólogo sino también para el personal relacionado de la industria farmacéutica.
- Selección cuidadosa y organización de la información. Esta selección se hizo tratando de cubrir los aspectos más importantes dentro de la estabilidad de fármacos y medicamentos y las necesidades de los usuarios a quienes va dirigido el sistema. Asimismo, se organizaron los temas en base a la experiencia del autor y lo que se pretendía que debía tratarse dentro del sistema, avalado esto por un experto en el área.
- Elaboración de fichas de trabajo con la información sintetizada. Esto permitió la elaboración de las pantallas de una manera más sencilla y rápida.
- Elaboración de un diagrama de flujo de datos como apoyo para el diseño FARMEDEST, particularmente la manera en como se presenta la información y la navegación dentro del sistema.
- Elección de las palabras clave. Las palabras clave se eligieron tomando en cuenta los conocimientos previos que debe tener el usuario que hará uso del sistema.

- La combinación de imágenes, animaciones, gráficas, etc. con el texto. Esto permite reforzar la idea expresada en el texto.
- El uniformar la apariencia de las pantallas, con los botones ubicados siempre en la misma posición. Con esto se evita que el usuario pierda tiempo o se distraiga buscándolos. Además se utilizó un color diferente para cada fondo (*background*) de tal manera que el usuario pueda ubicar su posición dentro del sistema y sepa que tema es el que está revisando.

FARMEDEST es interactivo ya que el usuario tiene la posibilidad de elegir el tema que desea consultar, en el momento que él lo decida y al ritmo que desee. Cabe mencionar que aquí la restricción será el momento de consulta ya que el usuario depende de la existencia de una computadora para tener acceso al sistema.

Según Bou (<http://www.ice.unia.es/edatext/2/edat2/1527.1.02.htm>, Febrero, 20, 2001) el usuario debe poder optar por toda o parte de la información y el sistema debe ofrecérsela de la forma más rápida. Bajo esta acepción, un sistema multimedia será tanto más útil, cuanto más permita al usuario, una libertad de acceso, desde cualquier punto del sistema hasta aquella información que desea obtener, prescindiendo del resto. Desde este punto de vista, FARMEDEST también puede considerarse interactivo.

En FARMEDEST la navegación se conceptualizó de tipo jerárquico pero durante el desarrollo del sistema ésta se convirtió en compuesta. Se parte de un menú principal en el cual pueden visualizarse los submenús o subtemas que se abordan en el sistema de tal manera que el usuario puede elegir el tema que desea consultar, personalizando así su aprendizaje.

El manejo de FARMEDEST es muy sencillo y de rápido acceso por lo cual el usuario sólo requiere tener conocimientos básicos de cómputo para hacer uso del sistema.

La navegación dentro de FARMEDEST se generó mediante el uso de botones y *hotwords* que llevan al usuario a través del sistema pero sobre un esquema de navegación preestablecido con ayuda del diagrama de flujo de datos. Esto último hace que la navegación en FARMEDEST sea rápida y permita al usuario moverse a través del sistema sin correr el riesgo de "perdersse". Además dicha navegación tiene una secuencia lógica. Cabe mencionar que al flujo de información propuesto en el diagrama de flujo de datos se le realizaron pequeñas modificaciones en la etapa de desarrollo del sistema.

Por todo lo anterior FARMEDEST trata el tema de la estabilidad de fármacos y medicamentos de una manera diferente a la tradicional, con fácil acceso a la información, de forma amena pero sobre todo, interactiva. Esto último debido a que integra información recopilada de diversas fuentes combinada con imágenes, animaciones, *hotwords*, etc. que refuerzan la idea de lo que se lee. Además, FARMEDEST es útil para el estudiante aventajado como para el que no lo es. El primero podrá ir más rápido, indagar en otras fuentes de información y sentir la necesidad de aprender más, mientras que el segundo no se sentirá inferior ni marginado, sino que buscará la vía para seguir desarrollándose pero a su propio ritmo.

FARMEDEST tiene la ventaja de que la información contenida en él puede ser mostrada no sólo a través de una computadora sino también mediante acetatos o diapositivas lo cual lo hace versátil y útil como herramienta de enseñanza.

FARMEDEST es una alternativa para revisar y/o consultar la información sobre la estabilidad de fármacos y medicamentos ya que integra la información de diversas fuentes y que por lo general se encuentra diseminada, permitiendo así al usuario consultarla tantas veces como considere necesario así como disminuyendo el tiempo empleado en la búsqueda de la información o el costo que implica para el usuario el trasladarse hacia donde se encuentra la información que requiere.

Por todo lo anterior, FARMEDEST se puede considerar como una herramienta útil de enseñanza y como auxiliar en la capacitación del personal relacionado con las áreas de fabricación y control de calidad de la industria farmacéutica.

Sin embargo, FARMEDEST tiene algunas desventajas. Por ejemplo, el hecho de requerir una computadora para tener acceso a la información contenida en él y que dicha computadora debe cumplir con ciertos requisitos mínimos para un óptimo desempeño del sistema.

Finalmente, para que FARMEDEST sea aprovechado al máximo, se requiere que el profesor sea el que motive a los alumnos a usar este sistema como un auxiliar para su aprendizaje. También es necesario que se adecuen las aulas para la utilización del sistema dentro de ellas como una herramienta más de la cual puede echar mano el profesor para hacer más atractiva y dinámica la transmisión del conocimiento.

**CONCLUSIONES**

## CONCLUSIONES

- ❑ La información recopilada se integró en un sistema computacional en ambiente multimedia, FARMEDEST, el cual aborda los aspectos más relevantes de la estabilidad de fármacos y medicamentos.
  
- ❑ Lo que dio pie al desarrollo de FARMEDEST fue la existencia de una gran cantidad de información relacionada con el tema, que se encuentra en diversas fuentes y diseminada, así como por ser un tema que se aborda en una de las asignaturas de noveno semestre de la carrera de Químico Farmacéutico Biólogo.
  
- ❑ Para el adecuado desarrollo de FARMEDEST fue importante la recopilación, organización y síntesis de la información así como la elaboración de un diagrama de flujo de datos. También fue importante la elección de las palabras clave, el material de apoyo (imágenes, animaciones, gráficas, etc.) y la correcta combinación de éstos últimos.
  
- ❑ FARMEDEST es un programa de fácil manejo y permite tener acceso a la información de manera amena, sencilla pero sobre todo, interactiva.
  
- ❑ FARMEDEST es interactivo ya que el usuario puede personalizar su aprendizaje al tener la posibilidad de elegir el tema que desea consultar, en el momento que él lo decida y al ritmo que desee.

- ❑ FARMEDEST puede ser un apoyo para los estudiantes de la carrera de Químico Farmacéutico Biólogo de 7º, 8º y 9º semestres, pero especialmente para los alumnos que cursen la materia de Diseño y Estabilidad de Medicamentos ya que la información contenida en él se muestra de una manera clara y concreta y asocia imágenes, animaciones o sonidos a lo que se lee lo que propiciará que le sea más sencillo al alumno retener lo que aprende o captar más fácilmente la idea expresada en el texto.
  
- ❑ FARMEDEST es versátil debido a que la información contenida en él puede ser mostrada no sólo a través de una computadora sino también mediante acetatos o diapositivas.
  
- ❑ FARMEDEST es una herramienta útil para la enseñanza de la estabilidad de fármacos y medicamentos. Es un producto innovador y diferente a los métodos de enseñanza tradicionales al permitir al usuario involucrar más de uno de sus sentidos en la adquisición del conocimiento.

# REFERENCIAS

## ASPECTOS FARMACÉUTICOS

1. Aguilar M. (1990) "Electroforesis Capilar de Alta Eficacia (HPCE), una Nueva Técnica de Separación en Desarrollo". *Sociedad Española de Química Analítica*. Vol.9 No.2. Pp.129-143.
2. Aguilar S. M. (1998) "Desarrollo de Métodos Analíticos y Estudios de Estabilidad para la Sulfametazina Sódica en materia prima y plasma. Desarrollo y Validación de un método analítico para evaluar la estabilidad de la sulfametazina sódica por CLAR". *Tesis de Licenciatura*. F.E.S. Cuautitlán. U.N.A.M. Cuautitlán Izcalli, Edo. de México. Pp. 11, 13, 15-17.
3. Amador G. E. (1995) "Caracterización Física y Mecánica de Lactosas para Compresión Directa". *Tesis de Licenciatura*. F.E.S. Cuautitlán. U.N.A.M. Cuautitlán Izcalli, Edo. de México. Pp.14-18.
4. Banker G. S., Rhodes C. T. (1979) "Modern Pharmaceutics". Marcel Dekker. USA. Pp. 227-262.
5. Barcelo J. R. (1982) "Diccionario Terminológico de Química". 2ª. Alhambra. España. Pp.418.
6. Bernstein J. (1989) "Polymorphism in Drug Design and Delivery". *Prog. Clin. Biol. Res.* Vol.289. Pp. 203-215.
7. Blaug S. M., Hajratwala B. (1974) "Kinetics of Aerobic Oxidation of Ascorbic Acid in the Presence of Nonionic Surfactants". *Journal of Pharmaceutical Sciences*. Vol.63 No.8 Pp.1240-1243.
8. Cabrera L., Yamilet R. C. (1993) "Influencia de Factores Ambientales en la Estabilidad de la Coloración de Tabletas Recubiertas". *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*. Vol.24 No.3. Pp. 19.
9. Carstensen J. T. (1990) "Drug Stability. Principles and Practices". Marcel Dekker, Inc. U.S.A. Pp. 9, 83, 99, 100, 147, 148.
10. Carstensen J. T. (1995) "Drug Stability. Principles and Practices". Marcel Dekker, Inc. U.S.A. Pp. 39-42.
11. Connors K. A. (1980) "Curso de Análisis Farmacéutico". Reverté. España. Pp.195, 216, 238, 266, 323, 451, 477, 638, 639.

12. Connors K. A., Amidon G. L., et al. (1978) "Chemical Stability of Pharmaceuticals". John Wiley and Sons. U.S.A. Pp. 8-60, 99-114, 238, 323, 477.
13. Costales G. T., Martínez de León J. (2000) "Selección y Validación de Métodos Indicadores de Estabilidad". *Seminario de Evaluación de Medicamentos. Curso 1: Estudios de Estabilidad. Asociación Farmacéutica Mexicana*. Pp.2.
14. Cowen D. L., Helfand W. H. (1990) "Pharmacy. An Illustrated History". Harry N. Abrams, Inc. Japan. Pp. 13, 35, 62, 89, 93, 96, 114, 131, 171, 224, 240.
15. Cursos de farmacia (2000). Secciones: polimorfismo, reacciones de descomposición, ordenes de reacción.  
<http://www.cop.ufl.edu/safezone/prokai/pha5110/pha5110.htm>
16. Daniels F., Alberty R. A. (1963) "Físicoquímica". Cía. Editorial Continental. México. Pp. 346, 348-353.
17. Demirdjian S., Savageot M. H., et al. (1998) "Lé médicament". Editions Nathan. Paris. Pp. 23, 72, 73, 82.
18. Diccionario Terminológico de Ciencias Medicas. (1994). 13ª. Salvat. México. Pp.654, 680, 715.
19. Dollery C. (1991) "Therapeutic Drugs". Vol.2. Churchill Livingstone. Great Britain. Pp. P199, P200.
20. Donbrow M., Azaz E., Pillersdorf A. (1978) "Autoxidation of Polysorbates". *Journal of Pharmaceutical Sciences*. Vol.67 No.12 Pp.1676-1681.
21. "Expiration Dating and Stability Testing of Solid Oral Dosage From Drugs Containing Iron". (1997) *U. S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (C.D.E.R.)* <http://www.fda.gov/cder/guidance.htm>
22. Febiger M. (1999) "L'assurance qualité dans les laboratoires agroalimentaires et pharmaceutiques". *Technique & Documentation*. Paris. Pp.3
23. Forcinio H. (1998) "Packaging materials, seal quality affect product shelf life". *Pharmaceutical Technology*. Vol.22 No.11 Pp.26.

24. Frank M. J., Johnson J. B., Rubin J. B.(1976) "Spectrophotometric Determination of Sodium Nitroprusside and its Photodegradation Products". *Journal of Pharmaceutical Sciences*. Vol.65 No.1. Pp.44-48.
25. García P. A. (2000) "Aspectos Regulatorios para Estudios de Estabilidad". *Seminario de Evaluación de Medicamentos. Curso 1: Estudios de Estabilidad. Asociación Farmacéutica Mexicana*. Pp.1, 4, 6, 7, 13-15.
26. Garrido V. (1991) "Breve Historia de NIRSYSTEM". 2ª. Parte. *Pharma News*. Vol.2 No.8 Pp.16.
27. Goth A. (1984) "Farmacología Médica. Principios y Conceptos". 11ª. Ediciones Doyma. España. Pp.38.
28. Grimm W. (1993) "Storage Conditions for Stability Testing in the EC, Japan and USA, The most Important Market for Drug Products". *Drug Development and Industrial Pharmacy*. Vol.19 No.20 Pp. 2795-2830.
29. Guerasimov Y. et al. (1979) "Curso de Química Física". 2ª. MIR. Moscú. Pp. 16.
30. "Guidelines for the Photo Stability Testing of New Drug substances and Products". (1997) *Federal Register*. Vol.62 No.95 Pp. 27114-27120. <http://www.fda.gov/cder/guidance.htm>
31. Harris D. C. (1992) "Análisis Químico Cuantitativo". Grupo Editorial Iberoamérica. México. Pp.72
32. Hawley G. (1975) "Diccionario de Química y Productos Químicos". Ediciones OMEGA. Barcelona. Pp.519, 725, 801.
33. Helman J. (1981) "Farmacotecnia Teórica y Práctica". Tomo VII. Cía. Editorial Continental. México. Pp. 1511, 1514,1518-1523, 1956.
34. Helman J. (1981) "Farmacotecnia Teórica y Práctica". Tomo VIII. Cía. Editorial Continental. México. Pp. 2354, 2355, 2359, 2370- 2372, 2376-2378,2362, 2367, 2368, 2391, 2392, 2454.

35. Isidro S. S., Nieto M. C. (1998) "Estabilidad del Metronidazol (materia prima) en solución acuosa a diferentes pH's y temperaturas". *Tesis de Licenciatura*. F.E.S. Cuautitlán. U.N.A.M. Cuautitlán Izcalli, Edo. De México. Pp. 1, 9, 20.
36. Jiménez D. J. R. (1998) "Manual de Buenas Prácticas de Manufactura en un Sistema Multimedia". *Tesis de Licenciatura*. F. E. S. Cuautitlán. UNAM. Cuautitlán Izcalli, Edo. de México. Pp. 5.
37. Jiménez M. F. (1992) "Un enfoque de sistemas para el diseño de medicamentos. La estabilidad" *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*. Vol. 23 No.2 Pp. 28-34.
38. Katzung B. G. (1984) "Farmacología Básica y Clínica". El Manual Moderno. México. Pp. 17.
39. Knapman K. (2000) "Polymorphic predictions". *Modern Drug Discovery* Vol.3 No.2 Pp. 53-57.
40. Kommanaboyina B., Rhodes C.(1999) "Trends in Stability Testing, with Emphasis on Stability during Distribution and Storage". *Drug Development and Industrial Pharmacy*. Vol.25 No.7 Pp. 857-868.
41. Lachman L. (1986) "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy". Lea & Febiger. USA. Pp.824.
42. Latham J. L. (1980) "Cinética de Reacciones". El Manual Moderno. México. Pp.1-10, 30-47, 48-68.
43. Ley General de Salud. (1995) 12ª. Porrúa. México. Pp.39.
44. Lieberman H. A., Rieger M. M., Banker G. S. (1988) "Pharmaceutical Dosage Forms. Disperse Systems". Volume 1. Marcel Dekker, Inc. U.S.A. Pp.315.
45. Litter M. (1980) "Farmacología Experimental y Clínica". 6ª. El Ateneo. Argentina. Pp.46, 47, 49, 118, 138-140, 602, 644.
46. López, M. (1995) "Estudios sobre Armonización Industrial". *Especializaciones en Farmacia Industrial*. F.E.S. Zaragoza. U.N.A.M. México. Pp.21, 2002.
47. Loyd V. A. "Compounding, Stability and Beyond-use dates"  
<http://www.paddocklabs.com/publications/secundum/secart73.html>

48. "Manufacture, Processing or Holding of Active Pharmaceutical Ingredients". (1996) *Discussion draft-not for implementation. U.S. Department of Health and Human Services. U.S. F.D.A., C.D.E.R., Center of Biologics Evaluation and Research (CBER). Center for Veterinary Medicine (CVM)* <http://www.fda.gov/cder/guidance.htm>
49. Manzanarez M. E. (1982) "Comparación de dos métodos cromatográficos específicos para el estudio de estabilidad de acetato de parametasona en dos presentaciones farmacéuticas". *Tesis de Licenciatura. F.E.S. Cuautitlán. UNAM. Cuautitlán Izcalli, Edo. de México. Pp.5, 7.*
50. Martin A. (1983) "Physical Pharmacy". Lea & Febiger. USA. Pp. 358, 362-366, 378.
51. Matthews B. R. (1999) "Regulatory Aspects of Stability Testing in Europe". *Drug Development and Industrial Pharmacy. Vol.25 No.7 Pp.831-856.*
52. Mitchner H. (1979) "What does the Pharmaceutical Industry Do to Assure the Safety, Quality and Efficacy of its Products?" *Pharm. Ind. Vol.41 No.7 Pp. 674-678.*
53. Mollica J. A., Ahuja S., et al. (1978) "Stability of Pharmaceuticals" *Journal of Pharmaceutical Sciences. Vol.67 No.4 Pp.443, 444, 447, 449, 451-453, 459, 465.*
54. Moreton R. C. (1996) "Tablet Excipients to the Year 2001: A Look into the Crystal Ball". *Drug Development and Industrial Pharmacy Vol.22 No.1. Pp.12*
55. Morrison R. T. (1990) "Química Orgánica" Addison Wesley Iberoamericana. USA. Pp. 166.
56. NOM-059-SSA1-1993. (1998) "Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la industria Farmacéutica dedicados a la Fabricación de medicamentos". *Diario Oficial de la Federación. México. Pp.3-5, 16-33.*
57. NOM-073-SSA1-1993 (1994). Estabilidad de Medicamentos. *Diario Oficial de la Federación. México. Pp.8, 60, 63.*
58. NOM-073-SSA1-1993 (1996). Estabilidad de Medicamentos. *Diario Oficial de la Federación. México. Pp. 59-66.*

59. Nunes M. A. (1974) "Hydrolysis and Epimerization Kinetics of Pilocarpine in Aqueous Solution". *Journal of Pharmaceutical Sciences*. Vol.63 No.5 Pp.716-721.
60. Ocampo G. A., Fabila G. F., et al. (1992) "Fundamentos de Química". Publicaciones Cultural. México. Pp.78
61. Pecsok R. L., Shields L. D. (1973) "Métodos Modernos de Análisis Químico". LIMUSA. México. Pp. 65, 126-128, 338, 448.
62. Pradeau, D. (2001) "Análisis Químicos Farmacéuticos de Medicamentos". LIMUSA. Pp.194, 197, 200.
63. "Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products". (1996). ICH. Q5C. <http://www.fda.gov/cder/guidance.htm>
64. Quattrocchi O., Abelaira S., Laba R. (1992) "Introducción a la HPLC. Aplicación y práctica". La Argentina. Argentina. Pp. 5, 91, 106, 138, 139, 177, 178.
65. "¿Qué tanto sabe usted acerca de ...?" (1991) *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*. Vol.22 No.4 Pp. 54, 55.
66. Rácz. I. (1989) "Drug Formulation". John Wiley & Sons. New York. Pp. 3, 28-130, 166-193, 217-243.
67. Remington A. (1987) "Farmacia". 17ª. Vol.2. Editorial Medica Panamericana. Argentina. Pp.2005, 2007.
68. Reyes, G. E. (1998) "Evaluación por calorimetría diferencial de barrido del efecto lubricante y diluyente sobre el comportamiento térmico en una formulación para tabletas de furosemida". *Tesis de Licenciatura*. F.E.S. Zaragoza. U.N.A.M. México. Pp. 9, 16.
69. Rodhes T., Carstensen J. T. (1992) "Cyclic Temperature Stress. Testing of Pharmaceuticals". *Drug Development and Industrial Pharmacy*. Vol.18 No.19 Pp. 2101-2103.
70. Román F. (1990) "Innovación y Desarrollo Farmacéutico". Editorial Farmacéutica Mexicana. México. Pp. 83
71. Sbarbati de Nudelman N. E. (1975) "Estabilidad de Medicamentos". El Ateneo. Argentina. Pp.1-6, 9-13, 25-35, 93-97, 100-109.

72. Schwedt G. (1993) "Atlas de Poche Des. Methodes D'Analyse". Médecine-Sciences. Paris. Pp. 7, 109, 115, 117, 149, 151, 161, 163, 175, 177, 183.
73. Setford S. (1996) "Mini Guía: La Ciencia". Consejo Nacional para la Cultura y las Artes. México. Pp. 56, 66.
74. Skoog D. A., West D. M. (1984) "Análisis Instrumental". 2ª. Nueva Editorial Interamericana. México. Pp.221-223.
75. Skoog D. A., Holler F. J., Nieman T. A. (2001) "Principios de Análisis Instrumental". 5ª. McGraw-Hill. Madrid. Pp.844-853.
76. Skoog D. A., West D. M. Holler F. J. (1995) "Química Analítica". 6a. McGraw-Hill. México. Pp.1
77. Singh S. (1999) "Drug Stability Testing and Shelf-Life Determination According to International Guidelines". *Pharmaceutical Technology*. Pp.69-86.
78. Smith C. M., Rynard A. M. (1997) "Farmacología". Editorial Medica Panamericana. México. Pp. 30, 31.
79. "Stability Testing of Drug Substances and Drug Products". (1998) *Draft Guidance not for Implementation*. CDER. CBER. <http://www.fda.gov/cder/guidance/1707dft.pdf>. Pp. 103, 107.
80. "Stability Testing of New Dosage Forms". (1996) *Guidance for Industry. Q1C. ICH*.
81. "Stability Testing of New Drug Substances and Products". (1994) *I.C.H. Q1A*. <http://www.fda.gov/cder/guidance.htm> Pp. 1, 2.
82. USP XXIII/NF 18. (1995) The United States Pharmacopeial Conv. .Rockville. Pp.1957.
83. USP XXIV/NF 19. (1999) The United States Pharmacopeial Conv. .Rockville. Pp.2128.
84. Valadés M. L., Olivera G. H. (1969) "Estabilidad de Medicamentos". *Revista de la Asociación Farmacéutica Mexicana*. Vol.1 No.4. Pp.20.
85. Valdés J. R. "Ventajas y Limitaciones de la Cinética Química en los Estudios de Estabilidad". *Industria Médico Farmacéutica*. Vol.3. No.1. Pp.54-75.

86. Valdés J. R. "La estabilidad de los Productos Farmacéuticos". *Industria Médico Farmacéutica. Aportación del autor a la Dra. Raquel López A.* Pp. 1-9.
87. "Validation of Chromatographic Methods". (1994). *Center for Drug Evaluation and Research (C.D.E.R.)* <http://www.fda.gov/cder/guidance.htm> Pp. 2-5.
88. Villafuerte R. L. "Durabilidad o Estabilidad de Medicamentos". *Escuela Nacional de Ciencias Biológicas. I. P. N.* Pp.1-10, 29-46, 59-63, 67, 77, 82.
89. Voight R., Bornschein M. (1982) "Tratado de Tecnología Farmacéutica". Tomo II. 3ª. ACRIBIA. España. Pp. 347, 367, 528, 536, 538-541, 544, 547, 549-551, 553, 557-560, 575, 591, 612.
90. Wechsler J. (1992) "Whiter harmonization?". *Pharmaceutical Technology.* Vol.9 Pp. 22-30
91. Wells, J. I. (1988) "Pharmaceutical Preformulation; the Physicochemical Properties of Drug Substances". John Wiley & Sons. U.S.A. Pp. 215-219.
92. Willard. H.H., Merrit L. (1978) "Métodos instrumentales de Análisis". C.E.C.S.A. México. Pp. 189-196, 235, 257.
93. Yoshioka S., Ishihara Y., et al. (1994) "Quinine actinometry as a method for calibrating ultraviolet radiation intensity in light-stability testing of pharmaceuticals". *Drug Development and Industrial Pharmacy.* Vol.20 No.13 Pp. 2049-2062.

## ASPECTOS COMPUTACIONALES

1. Bahena T. P. "Fluidiza. Desarrollo de un Sistema Computacional Multimedia para Explicar el Proceso de Fluidización Aplicado a la Farmacia Industrial". *Tesis de Licenciatura.* F.E.S. Cuautitlán. U.N.A.M. Cuautitlán Izcalli, Edo. de México. 1999.
2. Bravo R. C. (2001) "El Sistema Multimedia en el Proceso Pedagógico". [http://www.ciberaula.es/quaderns/html/sistema\\_multimedia.htm](http://www.ciberaula.es/quaderns/html/sistema_multimedia.htm)

3. Casillas L. G. (1992) "Desktop Multimedia, las diferentes plataformas". *Seminario Multimedia. Fundación Rosenbleuth.*
4. Estrada A. (1994) "Uso de las Computadoras en la Educación. Una Fundamentación Pedagógica". *Compilación Revista de Comunicación Educativa.* Coordinadora: Rocío Bautista. Nuevas Tecnologías. Tomo I. UNAM-CISE. México. Pp.261-276.
5. Ferret S. T. (2000) "Criterios Generales para la Elaboración de un Manual de Calidad para la Industria Farmacéutica en Ambiente Multimedia". *Tesis de Especialización en Procesos Farmacéuticos.* F.E.S. Zaragoza. U.N.A.M. México, D.F.
6. García B. M. (1994) "Breve Historia del Software Educativo". Pp.9, 10.
7. Godina S. L. (1996) "La Tecnología de Multimedios en la Educación". *Soluciones Avanzadas.* No.37. Facultad de Ciencias, UNAM.
8. González M. D. (1992) "Antología de Multimedia. Los medios electrónicos para la comunicación". UAM Azcapotzalco. Pp.I.
9. Grice, R.A. Ridgway L. S. (1993) "Usability and Hypermedia: Toward a Set of Usability Criteria and Measures". *Technical Communication.* Third quarter. Pp. 429-437.
10. Hernández S. B. (2001) "Manual de Operación para el Manejo del Cromatógrafo CLAR Waters y del Software Millenium 2010 en Ambiente Multimedia". *Tesis de Licenciatura.* F.E.S. Cuautitlán. U.N.A.M. Cuautitlán Izcalli, Edo. de México. Pp.318.
11. <http://ayura.udea.edu.com/tecnologia/defmulti.html> Febrero 20, 2001.
12. <http://infovision.com.mx/lefty6.htm#uno>. Febrero 20, 2001.
13. <http://www.geocities.com/CapeCanaverall/Hangar/6013.2.html> Febrero 20, 2001.
14. [http://www.ice.uma.es/edutec97/edu97\\_c5/2-5-02.htm](http://www.ice.uma.es/edutec97/edu97_c5/2-5-02.htm) Febrero 20, 2001.
15. Jiménez D. R. (1998) "Manual de Buenas Prácticas de Manufatura en un Sistema Multimedia". *Tesis de Licenciatura.* F.E.S. Cuautitlán. U.N.A.M. Cuautitlán Izcalli, Edo. de México. Pp.10, 89.

16. Marton P. (1996) "La Concepción Pedagógica de los Sistemas de Aprendizaje Multimedia Interactivo". *Perfiles Educativos*. Vol. 18. No.72 Pp. 49-60.
17. Mota G. J., Castillo G. J. (1999) "Enseñanza Asistida y Diseño de Sitios Web con ToolBook II". Alfaomega. México. Pp.5, 6.
18. Narváez A. M. (2000) "Elaboración de un Sistema Computacional Multimedia sobre Disolución de Polvos y Tabletas". *Tesis de Licenciatura*. F.E.S. Cuautitlán. U.N.A.M. Cuautitlán Izcalli, Edo. de México. Pp.131, 136, 148.
19. Nicholas V. L., Marc W.(1993) "The Multimedia Adventure". The Kippi Bookshelf. Pp.135.
20. Poor A. (1992) "Author! Author!" *PC Magazine*. Vol.II No.6. Pp.223-249.
21. Rafael M. M. (1997) "Proyecto Mezclado. Sistema Multimedia para Apoyar la Enseñanza de la Tecnología Farmacéutica". *Tesis de Licenciatura*. F.E.S. Cuautitlán. U.N.A.M. Cuautitlán Izcalli, Edo. de México. Pp. 55.
22. Riquelme A., G. M. L. (1995) "Informática y Métodos de Diseño de Productos Informáticos Computacionales". *Tesis de Maestría en Ciencias y Metodología de la Ciencia*. IPN. México. Pp.3.
23. Rivera G. P., Cervantes S. A., Landois P. L. (1994) "Multimedia, Texto, Animación, Sonido y Video en Computadoras Personales". *Tópicos de Investigación y Posgrado*. Vol. III. No. 4. Pp.1-7.
24. Sánchez I. J., Mallegas V. A., Astroza H. C. (1992) "Producción de Software Educativo para Asistir el Aprendizaje de la Ciencia". *ASC News Letters*. Vol.20 No.3. Pp.117-119.
25. Soto M. L. (1992) "Estándares en Multimedia". *Seminario de Multimedia Fundación Rosenbleuth*. Pp.16-20.
26. Vaughan T. (1995) "Todo el poder de Multimedia". McGraw Hill. México. Pp.229, 561
27. Victoria V. Multimedia y WebSite. <http://www.utp.ac.pa/seccion/topicos/multimedia/antecedetes.html> Febrero 21, 2001.