

# ESTUDIOS DE INCOMPATIBILIDAD QUÍMICA DEL ALPRAZOLAM CON EXCIPIENTES USADOS EN LA PREPARACIÓN DE COMPRIMIDOS

## CHEMICAL INCOMPATIBILITY STUDIES OF ALPRAZOLAM WITH EXCIPIENTS USED IN TABLET FORMULATIONS

Cecilia GALLARDO<sup>1</sup>\*, Yeny A. TOBON C.<sup>1</sup>, Sandra M. LOPEZ C.<sup>1</sup>

### RESUMEN

Ciertas asociaciones de excipientes y principios activos pueden ocasionar inestabilidad de éstos últimos, nosotros hemos detectado que el alprazolam presenta incompatibilidades con algunos excipientes farmacéuticos. Se evalúa la incompatibilidad química del alprazolam con ocho excipientes que son usados en la formulación de comprimidos, en condiciones de estrés (temperatura y humedad). Cuatro de ellos presentan grupos carbonilo en su estructura química: ácido cítrico, carboximetilcelulosa, (PVPK15) y estearato de magnesio y los otros cuatro no lo presentan: almidón, metilcelulosa, talco, lactosa. La mayor degradación se obtiene con el primer grupo. El avance de la degradación se determina por la formación del principal producto de degradación del alprazolam: la triazolaminoquinoleina, el cual se cuantifica por espectrofotometría UV.

**Palabras clave:** *Alprazolam, incompatibilidad, excipientes, método indicador de estabilidad.*

### ABSTRACT

Some mixtures of pharmaceutical excipients and active principles can cause instability of the last ones. We have detected that the alprazolam presents incompatibilities with some pharmaceutical excipients. Chemical incompatibility of alprazolam is evaluated with eight excipients used in tablet formulations under stress conditions (temperature and humidity). Four of the evaluated excipients possess carbonyl group in their chemical structure: citric acid, carboxymethylcellulose, (PVPK15) and magnesium stearate; the other four excipients do not present such functional group: starch, methylcellulose, talc and lactose. The first group shows higher degradation. Degradation is determined by the formation of the principal alprazolam degradation product: the triazolaminoquinoline, which is measured by UV spectrophotometry.

**Key Words:** *Alprazolam, incompatibility, excipients, stability indicating method.*

---

<sup>1</sup> Facultad de Química Farmacéutica, Universidad de Antioquia, A. A 1226. Medellín-Colombia

\* Autora a quien se debe dirigir correspondencia: cgallardo@muiscas.udea.edu.co

## INTRODUCCIÓN

El alprazolam es una benzodiazepina que se utiliza en el tratamiento de la ansiedad, debido a su efecto sedante e inductor del sueño.<sup>1,2</sup>

En estudios previos donde se llevaron a cabo ensayos de degradación del alprazolam como droga pura y formulado como tableta se evaluó el efecto de la temperatura y de la humedad obteniéndose los resultados mostrados en la tabla 1<sup>3</sup> (véase tabla 1).

**Tabla 1.** Degradación de alprazolam en comprimidos y como droga pura.<sup>3</sup>

Condiciones de degradación:  
80 °C, 80 %RH<sup>a</sup>

	t, días	% Alprazolam	% Quinolina
Comprimidos A	16	15.6	65.6
Comprimidos C	16	5.9	75.0
Comprimidos D	8	24.1	34.4
Alprazolam puro	28	86.8	<1

<sup>a</sup> Muestras protegidas del efecto de la luz.

En la tabla 1 se observa una diferencia en la estabilidad de alprazolam como droga pura y cuando está bajo formulación; en las presentaciones comerciales se observa una degradación significativa en todas ellas, mientras que el

alprazolam en estado puro mostró un porcentaje de degradación mínimo bajo estas condiciones de estrés.

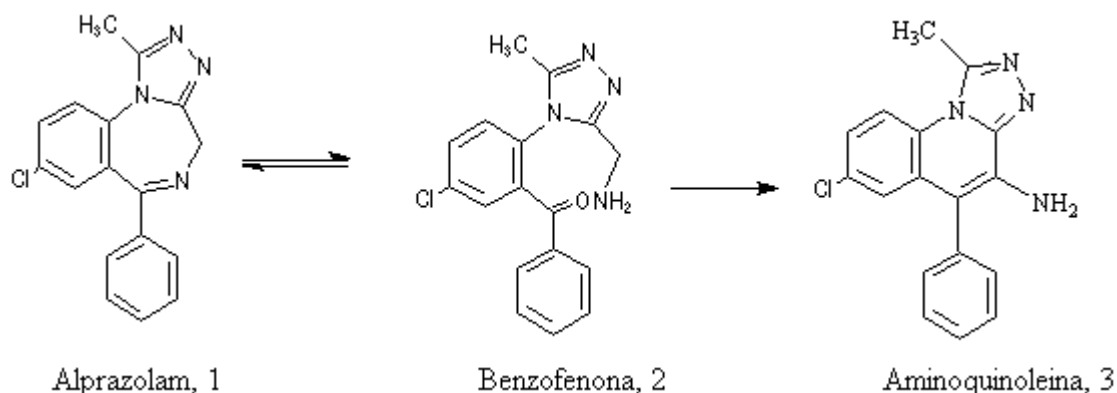
En estos estudios también se determinó que el alprazolam bajo esas condiciones se degrada por reacciones de reordenamiento para formar la triazolaminoquinoleína.<sup>3</sup> (Véase Figura 1). La triazolaminoquinoleína se aisló y caracterizó en estudios publicados anteriormente.<sup>4</sup>

De acuerdo a estos resultados surge la pregunta: ¿Están los excipientes promoviendo estas reacciones de degradación por efecto de superficie o por catálisis química?

Efectivamente, se ha observado que la dispersión del sustrato sobre superficies inertes tiene también un efecto denominado “catálisis por superficie”.

La naturaleza química del excipiente puede producir importantes interacciones entre éste y el principio activo. Se sabe que 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.

Entre otras asociaciones que pueden ocasionar inestabilidad o incompatibilidad se pueden mencionar las mezclas de sustancias de carácter ácido con sustancias de carácter básico, ya



**Figura 1.** Reacción de degradación del alprazolam en condiciones de humedad y temperatura y bajo la forma de tableta.<sup>3</sup>

que pueden dar lugar a la formación de sales; Sustancias catiónicas con aniónicas, sustancias oxidantes con sustancias reductoras, las aminas primarias e hidracinas con sustancias que poseen grupos carbonilo, sustancias fácilmente hidrolizables con ácidos o bases y dos o más sustancias con bajo punto de fusión.<sup>5,6</sup>

En estudios cualitativos realizados previamente usando cromatografía de capa fina, se observó que efectivamente se está presentando una catálisis química por los excipientes en la degradación de alprazolam.<sup>7</sup>

En estos estudios se observó que el principal producto de degradación es la triazolaminoquinoleína.

El objetivo del presente trabajo es verificar y analizar cuantitativamente el efecto de las incompatibilidades observadas entre alprazolam y algunos excipientes bajo condiciones de degradación forzada.

Es importante determinar los factores que influyen en esta incompatibilidad, debido a que no solo es un reto importante para la industria farmacéutica lograr minimizar las pérdidas producidas por la degradación de este principio activo, sino también que constituye un factor importante en la calidad del producto y en el efecto terapéutico que ejercerá sobre el paciente. No obstante, no se conocen los efectos posiblemente tóxicos que estos productos de degradación pueden causar, por lo cual se debe evitar al máximo su aparición.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### *Reactivos*

El alprazolam fue proporcionado por Laboratorios Lakor Farmacéutica S.A.

Los excipientes usados en el estudio, fueron proporcionados por la Planta Piloto de Producción de Medicamentos de la Facultad de Quí-

mica Farmacéutica de la Universidad de Antioquia.

### *Equipos:*

Espectrofotómetro: Espectronic GENESIS 2, los espectros se determinaron usando metanol como solvente.

Estufa Funkentstort de calor seco, ubicada en el laboratorio de farmacotecnia II.

### *Aislamiento y purificación del producto de degradación: Triazolaminoquinoleína*

Se preparó una mezcla de 1 gramo de alprazolam y 2 gramos de ácido cítrico, la cual se sometió a degradación forzada (80°C y 80% de humedad relativa) durante 15 días. Luego la mezcla se extrajo con metanol y se llevo a sequedad.

El producto de degradación se aisló del extracto aplicando cromatografía de columna usando como fase estacionaria silica gel 40H (MERCK) y como fase móvil metanol: isopropanol: cloroformo, 5:15:80. La identificación se realizó comparando con los Rf publicados.<sup>3</sup>

### *Curva de calibración*

Se prepararon cuatro curvas de calibración para cada día de lectura.

Para cada curva se prepararon soluciones con las siguientes concentraciones: 0.007mg/mL, 0.014mg/mL, 0.022 mg/ml y 0.028mg/mL de triazolaminoquinoleína en metanol, obteniéndose lecturas de absorbancia en un rango de 0.2 a 1.1 unidades de absorbancia.

Al evaluar la linealidad de la curva de calibración se obtuvo un coeficiente de correlación del 99%. Sin embargo, los resultados de la validación del método no son incluidos en este artículo, ya que se escapan de los objetivos del presente.

### **Preparación de las muestras para evaluar incompatibilidades:**

Se pesaron 10 mg de alprazolam y se adicionaron 90 mg de cada uno de los excipientes, excepto la mezcla con estearato de magnesio la cual contenía 10 mg de alprazolam y 20 mg del excipiente. Las mezclas así preparadas se envasaron en tubos de ensayo que se distribuyeron en 4 grupos diferentes, para facilitar la toma de muestras; luego se colocaron en recipientes herméticos que contenían una solución saturada de cloruro de amonio para proporcionar una humedad relativa de 77.5% aproximadamente a 70°C y se llevaron a la estufa Funkentstort de calor seco.

El porcentaje de degradación se monitoreo a los 0, 20, 40 y 60 días, en cada uno de estos días se tomaron dos muestras.

### *Análisis de las muestras*

Las muestras se extrajeron con 5 mL de metanol y se filtraron.

A la solución obtenida se le realizó una lectura de absorbancia inicial para aproximar la dilución que debía hacerse para obtener una absorbancia dentro del rango de la curva de calibración.

Obtenida la lectura de absorbancia, se calculó el porcentaje de triazolaminoquinoleína en cada muestra por interpolación.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

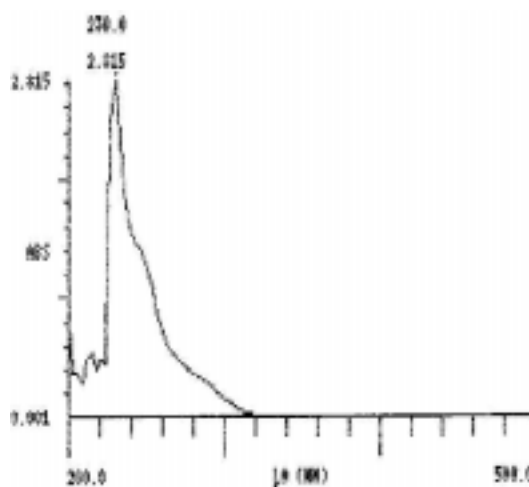
### *Selección del método*

En la revisión bibliográfica realizada solamente encontramos dos publicaciones de métodos indicadores de estabilidad para alprazolam, en ambos métodos aplican la técnica de HPLC.<sup>4,8</sup>

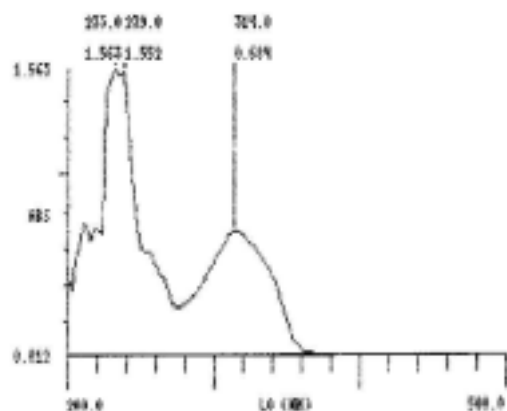
Dado que esta técnica no era de nuestra disponibilidad, uno de los objetivos de nuestro estudio es encontrar un método instrumental que sea selectivo para determinar triazolami-

noquinoleína cuando se encuentra en presencia de alprazolam.

Al comparar los espectros UV de alprazolam y triazolaminoquinoleína puros, (véase figuras 2 y 3), se observa que mientras el alprazolam presenta un único máximo de absorción a 230nm, la triazolaminoquinoleína presenta dos máximos a 230 nm y 314 nm, adicionalmente se observa que a longitudes de onda cercanas a 314 nm el alprazolam no absorbe.



**Figura 2.** Espectro ultravioleta del alprazolam.



**Figura 3.** Espectro ultravioleta de la triazolaminoquinoleína.

Estas observaciones indican que el contenido de triazolaminoquinoleína puede ser selectivamente medido a una longitud de onda de 314 nm.

### Análisis de incompatibilidades con los excipientes seleccionados

La tabla 2 muestra el avance de la reacción de degradación del alprazolam medida por la formación de su principal producto de degradación, durante 60 días, el cual es diferente para cada excipiente. (Véase tabla 2).

**Tabla 2.** Porcentaje de triazolaminoquinoleína obtenida en mezclas de alprazolam - excipiente y alprazolam puro. Condiciones de degradación: 70 °C, 77.5 %RH<sup>a</sup>

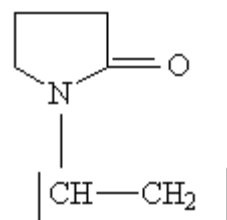
Excipientes	Porcentaje de triazolaminoquinoleína			
	0 días	20 días	40 días	60 días
Acido citrico	0	15.10	30.46	34.95
PVP K15	0	2.18	6.94	10.17
CMC	0	3.16	3.87	6.14
Estearato de magnesio	0	3.01	5.59	6.13
MC	0	3.87	4.85	6.50
Talco	0	3.17	2.76	4.29
Almidon	0	n.d	2.54	2.86
Lactosa	0	n.d	2.91	2.35
Alprazolam	0	2.59	2.63	4.67

N.D Valor no determinado por pérdida accidental de las muestras

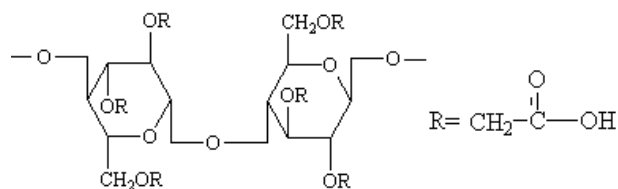
Las muestras que presentaron mayor porcentaje de degradación son las que contienen: ácido cítrico, PVP k15, estearato de magnesio, carboximetilcelulosa y metilcelulosa. El ácido cítrico provocó una degradación aproximada del 34.95% en 60 días, si se compara con un 4.66% de degradación del alprazolam en estado puro se observa un aumento de casi 10 veces la velocidad de degradación, sugiriendo que el ácido cítrico cataliza la reacción.

El PVPK15, la CMC y estearato de magnesio, los cuales presentan un grupo carbonilo en su estructura (véase figura 4)

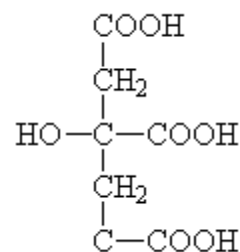
muestran una degradación en promedio de 10.17%, 6.14%, y 6.13% respectivamente, siendo mas altas que las obtenidas con los excipientes que no lo presentan: almidón 2.87%, talco 4.29%, lactosa 2.35% (véase figura 5), excepto para la metilcelulosa, en la cual se observó una degradación promedio de 6.5%.



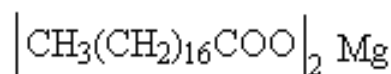
**POLIVINIL-PIRROLIDONA**



**CARBOXIMETILCELULOSA (CMC)**



**ÁCIDO CÍTRICO**



**ESTEARATO DE MAGNESIO**

**Figura 4.** Estructuras de los excipientes con grupo carbonilo evaluados.

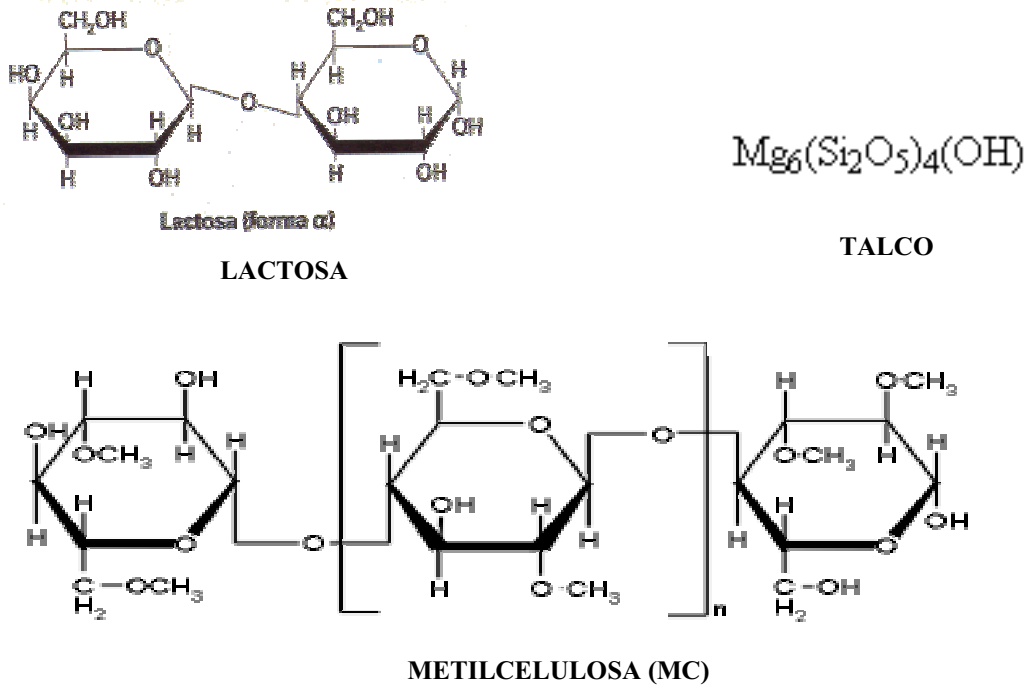


Figura 5. Estructuras de los excipientes sin grupo carbonilo evaluados

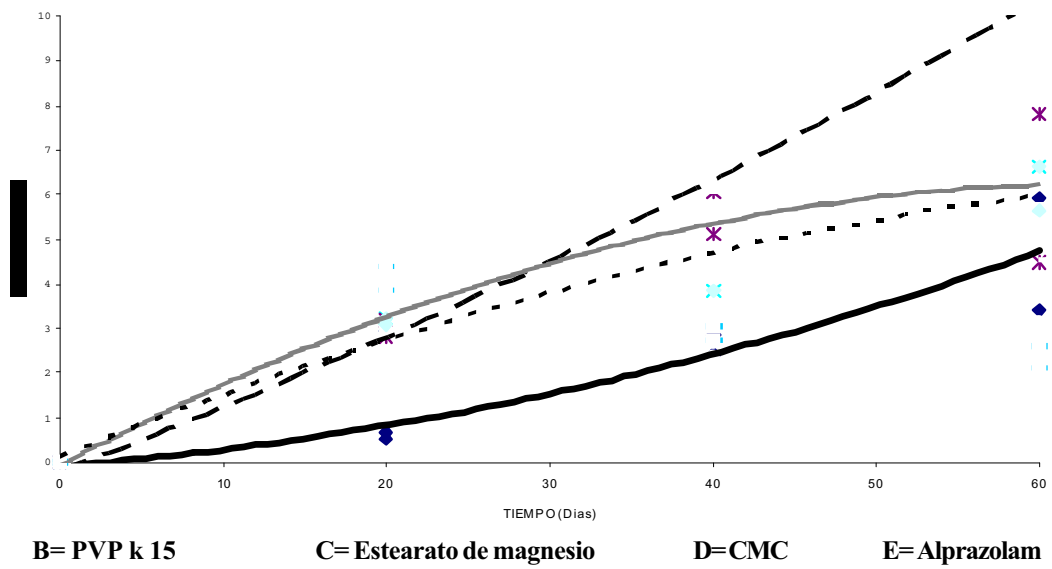
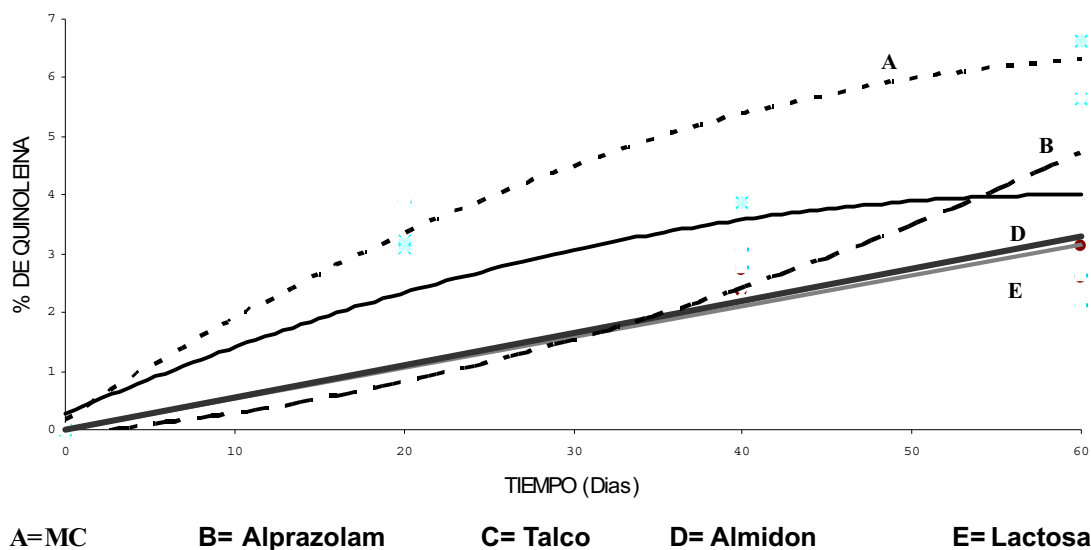
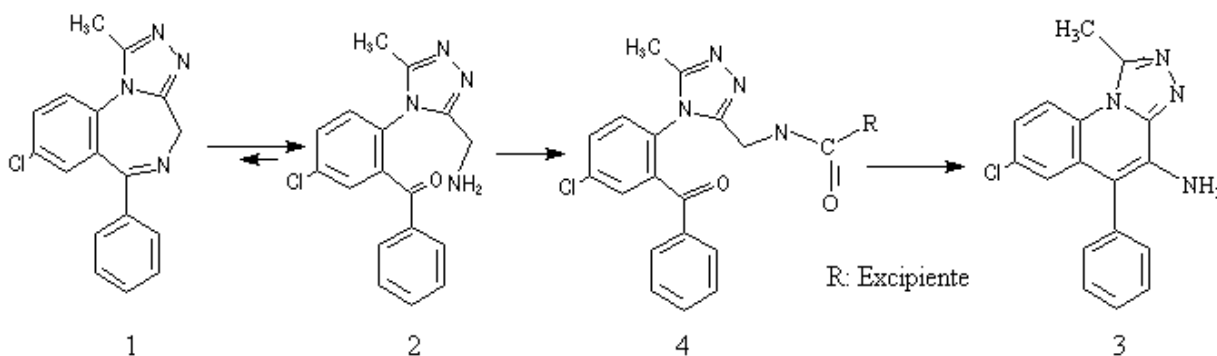


Figura 6. Tendencia de la degradación del alprazolam en condiciones de estrés con los excipientes con grupo carbonilo



**Figura 7.** Tendencia de la degradación del alprazolam en condiciones de estrés con los excipientes sin grupo carbonilo



**Figura 8.** Posible mecanismo de catálisis

En las figuras 6 y 7 se observa el diferente comportamiento que presentan los excipientes de acuerdo a la presencia o no del grupo carbonilo en sus estructuras. La figura 6 muestra que la degradación es superior a la alcanzada por el alprazolam en estado puro, lo cual nos sugiere que estos excipientes están catalizando la reacción de degradación del alprazolam, mientras que la figura 7 muestra que la degradación en presencia de este segundo grupo de excipientes es igual o menor a la del alprazolam en estado puro, excepto con la metilcelulosa donde es mayor.

Una manera de racionalizar estos resultados se muestran en la figura 8:

La benzofenona 2 es el producto de hidrólisis del alprazolam, pero esta hidrólisis es reversible.<sup>9,10</sup> En el posible mecanismo de catálisis propuesto, la función amina de la benzofenona, 2, reacciona con el carbonilo del carboxilo o derivados de ácido que presentan los excipientes mediante una reacción de sustitución, formando el intermediario, 4, en el cual se ha protegido la amina. Con la amina protegida se favorece la anelación a un anillo de seis miembros para obtener la triazolaminoquinoleína y se desfavorece la anelación a un anillo de siete miembros para obtener el alprazolam.

En la hemisíntesis de la triazolaminoquinoleína publicada<sup>4,11</sup> también se acetila la benzo-

fenona, 2, con anhídrido acético, lo cual podría ser una evidencia de que la formación de la triazolaminoquinoleína es favorecida por la protección de la función amina de la benzofenona.

Sin embargo se necesitan más evidencias para confirmar este mecanismo.

Otro factor que puede estar contribuyendo a la degradación es la higroscopicidad de los excipientes, así en mezclas con excipientes higroscópicos se esperaría un alto porcentaje de degradación debido a que las reacciones en fase líquida presentan una velocidad mayor que en fase sólida.

Sin embargo, revisando la higroscopicidad de los excipientes, vemos que todos tienen un grado de higroscopicidad de moderado a alto,

por lo tanto esto no explicaría la diferencia del porcentaje de degradación observada entre los excipientes estudiados.

El hecho que el ácido cítrico presente un porcentaje de degradación alto se puede explicar posiblemente:

- a la presencia de tres grupos carbonilo en su molécula.
- a la catálisis ácida que puede ejercer el ácido cítrico en la hidrólisis del alprazolam, que es el primer paso para la formación de la triazolaminoquinoleína.

El hecho que la metilcelulosa aumente la degradación del alprazolam, no se puede explicar a la luz de estos primeros estudios.

## CONCLUSIONES

Se ha encontrado un método de análisis para determinar el principal producto de degradación del alprazolam, aplicable en el análisis de formulaciones sólidas de este principio activo. El método presenta como ventajas ser selectivo y rápido para análisis de estabilidad.

Los excipientes con grupos carbonilos en su estructura, aparentemente aceleran la degradación del alprazolam en condiciones de estrés.

La higroscopicidad de los excipientes de acuerdo a los resultados no influye en la degradación del alprazolam.

Excipientes como almidón y lactosa, aparentemente muestran ser inertes con el alprazolam.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al grupo de investigación de sustancias Bioactivas GISB, al grupo de investigación de productos naturales y marinos, al laboratorio de bioquímica y farmacotecnia II por facilitar las instalaciones y los equipos para la realización de este proyecto; a la planta piloto de medicamentos de la Universidad de Antioquia y al laboratorio Lakor farmacéutica S.A por facilitar los excipientes y principio activo, y a todos los que de una u otra manera colaboraron para que este trabajo se realizara.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Goodman., Gilman. (1996) Las bases farmacológicas de la terapéutica. Novena edición. Editorial McGRAW-HILL. México. pp 448
2. Mohler, H., Crestani F., Rudolph U. (2001) GABAA-receptor subtypes: a new pharmacology. Current Opinion in Pharmacology, Feb.
3. Gallardo, C. Cecilia. (2001) Estudios de estabilidad de benzodiacepinas. Tesis presentada a la Universidad de Buenos Aires. Marzo,.
4. Nudelman, N. S., Gallardo, C. (2002) Isolation and Structural Elucidation of Degradation Products of Alprazolam. Photostability Studies of Alprazolam Tablets. J. Pharm. Sci. 91 (5) : 1274-1286.
5. Lund, Walter. (Editor) (1994) The pharmaceutical Codex: principles and practice of pharmaceutics. 12° ed. London.
6. Grimm, W., Krummen, K., (1993.) Stability Testing in the EC, Japan and the USA. Germany, Póag. pp 67-74.
7. Llano, Beatriz., Ruiz, Mónica. (2002) Informe de practicas en Diseño y Formulación, semestre 1/2002, Medellín.
8. Allen, L.V., Erickson, M.A. (1998) Stability of alprazolam, choloquine phosphate, cisapride, enalapril maleato and hidralazine hydrochloride in extemporaneous compounded oral liquids. Am. J. Health Syst Pharm. 5 (18) : 1915.
9. Cho, M. J., Scahill, T.A., Haynes, L. (1983) Kinetics and equilibrium of the reversible alprazolam ring-opening reaction J. Pharmaceutical Science. 72 : 356-362,
10. Jiménez, R.M., Domínguez, E., Bahia D., Vicent F. (1987) On the mechanism of hydrolysis of the triazolobenzodiazepine, triazolam, spéctroscopic study. J. Heterocycl. Chem. 24: 421-987
11. Konishi, M., Iria K, Mori, Y. (1982) Kinetics and mechanism of the equilibrium reaction or triazolam in aqueous solution. J. Pharmaceutical Science 71 : 1328-1334.

*Fecha de Recibo: Noviembre 12 de 2002*

*Fecha de Aceptación: Marzo 4 de 2003*



**New Stetic**  
Cr 53 No 50-09 Guarne, Antioquia - Colombia  
info@newstetic.com - www.newstetic.com

Somos una empresa colombiana que desde 1954 investiga y produce Dientes Acrílicos, además elabora Anestésicos para uso Odontológico, Aleaciones para Amalgama Dental, Resinas Acrílicas, Algodones absorbentes, Eyectores, Puntas de Papel y Gutapercha, insumos odontológicos seguros y eficaces, entregados a los clientes de los cinco continentes, con sellos de garantía en Calidad como ISO 9001:2000, BPM, BASC, reconocimientos de la ADA, FDA y sello de Comunidad Económica Europea.

New Stetic tiene una División de Investigación y Desarrollo orientada al servicio, para dar el soporte en investigación, mejoramiento, desarrollo, calidad, control y respaldo técnico, en concordancia con las exigencias de nuestros clientes y los avances tecnológicos en el ámbito internacional.

# SIMPOSIO INTERNACIONAL DISEÑO DE NUEVOS PRODUCTOS ALIMENTARIOS: PROPUESTA DE UN PROTOCOLO

La Facultad de Química Farmacéutica de la Universidad de Antioquia en el marco de la celebración de sus 60 años de labores ininterrumpidas, desea compartir estas efemérides con la comunidad en general y muy especialmente con sus egresados para lo cual convoca a participar activamente en el simposio "*Diseño de Nuevos Productos Alimentarios: Propuesta de un Protocolo*" que se desarrollará en la Universidad de Antioquia, sede central, los días 4, 5 y 6 de Agosto de 2003.

Para mayor información comunicarse al teléfono **210 54 56** ó al correo electrónico: **extfacqf@muiscas.udea.edu.co**

**Costo:** \$250.000 más IVA

**Descuento:** 20% del valor del simposio sin IVA, si cancela antes del 15 de julio.

## Programa:

1. Como definir el producto
  - 1.1 Estrategias para alcanzar objetivos
    - Desarrollo de productos regionales
    - Tendencias en el desarrollo de nuevos productos
    - Estandarizar, Definir y controlar las variables importantes
    - Tratamiento estadístico
    - Diseñar el empaque
    - Etiqueta como parte del diseño
2. Asegurar la calidad
  - 2.1. Usos y tendencias de los métodos de conservación
    - Elegir las materias primas
    - Los tratamientos térmicos letales, penetración del calor, campos eléctricos, deshidratación osmótica
    - Tecnología del empaque rígido y flexible.
  - 2.2. Controlar el resultado
    - Análisis microbiológicos
    - Análisis fisicoquímicos
    - Análisis sensoriales
    - Estabilidad del producto.
3. Predecir el resultado (Simulación y optimización de procesos)