

THE USP₂₃ NF₁₈ AND DRUGS STABILITY TESTING

RAFAEL A. SALAMANCA FLÓREZ* +
DIANA P. CARDONA S.** +

RESUMEN

La USP, últimamente publicada como USP₂₃ NF₁₈, es una farmacopea aceptada por la legislación colombiana. Aunque, en este no se incluyen secciones específicas acerca de los protocolos para los ensayos de estabilidad de los diferentes principios activos y productos farmacéuticos, cada una de sus monografías tiene información valiosa que es necesario identificar e interpretar con el propósito de diseñar y realizar un ensayo de estabilidad fiable.

PALABRAS CLAVES USP₂₃ NF₁₈, ensayos de estabilidad, estabilidad de medicamentos.

ABSTRACT

The USP₂₃ NF₁₈ is a pharmacopeia accepted by the legislation of Colombia. Although, it doesn't include specific sections that deal about stability testing protocols of the different active drugs and pharmaceutical products, every monograph has valuable information that is necessary to identify and interpret on purpose to design a reliable stability testing.

KEY WORDS

USP₂₃ NF₁₈, stability testing, drugs stability.

LA USP₂₃ NF₁₈ Y LOS ENSAYOS DE ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS

Los ensayos de estabilidad se hacen con el fin de asegurar que los productos medicamentosos retienen su eficacia hasta el final de la fecha de expiración. Son así una herramienta que permite el seguimiento del diseño y producción de productos farmacéuticos que durante su periodo de vida útil conservarán en un nivel preestablecido, sus condiciones de calidad, seguridad, eficacia y aceptabilidad. Razonablemente esos ensayos son reseñados por los compendios oficiales (USP₂₃ NF₁₈ p., ej.), y las autoridades sanitarias los exigen cuando realizan la evaluación farmacéutica de un producto¹.

La USP₂₃ NF₁₈² no presenta procedimientos detallados para ensayos de estabilidad y en su prefacio advierte, que en las monografías no presenta una sección acerca de estabilidad química o física; sin embargo a renglón seguido establece que ese tema se ha tenido en cuenta en la formulación de los requisitos generales para la fijación de fechas de vencimiento, definición de envases, requisitos para empaque y almace-

* Profesor Departamento de Farmacia, Facultad de Química Farmacéutica, Universidad de Antioquia, Ap. Aéreo 1226, Medellín Colombia (rsal@muiscas.udea.edu.co)

** Estudiante Programa de Química Farmacéutica, Universidad de Antioquia, Ap. Aéreo 1226, Medellín-Colombia, (dcardonis@muiscas.udea.edu.co)

+ Grupo de Estudio e Investigación de Estabilidad de Productos Farmacéuticos, Facultad de Química Farmacéutica, Universidad de Antioquia.

namiento, definición de estándares para materiales de envase y empaque, límites en las pruebas para productos de descomposición, ensayos para estabilidad fisicoquímica mostrados por disolución y liberación de principio activo.

De otro lado, la USP₂₃ NF₁₈ en sus monografías <1191>, <1196> y <1225> directamente alude al tema de estabilidad. En la <1191>, fija las responsabilidades del farmacéutico en lo referido a la información y educación para el paciente, la dispensación farmacéutica, la inspección de inestabilidad en diferentes formas farmacéuticas, y establece los criterios de estabilidad a tener en cuenta en producto terminado: microbiológicos, físicos, químicos, terapéuticos y toxicológicos. La <1196> es novedosa, pues no aparece en la USP₂₂ NF₁₇; se desarrolló en el ámbito de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) y en ella se desglosa la información requerida para el registro de nuevos principios activos y nuevos productos farmacéuticos.

Los ensayos para determinación de estabilidad química aparte de cuantificar el principio activo sin interferencia de los productos de descomposición³ o de reacción; deben ser validados. En la <1225> se citan los parámetros típicos que deben ser considerados en la validación de métodos analíticos. Se proveen indicaciones generales y condiciones especiales que es preciso observar al realizar estudios de estabilidad química tanto para nuevos principios activos como para productos farmacéuticos genéricos. Adicionalmente en la <1151> establece que desde el punto de vista de la forma farmacéutica de los medicamentos, el término estabilidad se refiere a la integridad física y química de la unidad de dosis; y cuando sea el caso, a

la habilidad de ésta para retener protección contra la contaminación microbiana. Aceptando la propuesta de temperaturas virtuales formulada por Haynes⁴, establece las condiciones de temperatura - temperatura cinética media-, humedad y presión características de las cuatro zonas climáticas⁵ en que metodológicamente ha sido segmentado el mundo, importantes para tener en cuenta en el almacenamiento de medicamentos y en el diseño de los estudios de estabilidad a largo plazo.

Cinco monografías radicadas en la sección de "Información General" y una alusión en el prefacio, destacan la importancia del tema de la estabilidad desde el punto de vista regulatorio y el carácter complementario que el mismo tiene con los preceptos fundamentales desarrollados por la USP₂₃ NF₁₈ en cada una de sus monografías: identidad, pureza y potencia. En este artículo veremos que aparte de la normatividad ya plantada, en cada una de esas monografías existe información valiosa que es preciso reconocer e interpretar para racionalizar el ensayo de estabilidad de un principio activo o de un producto farmacéutico.

Luego de una revisión exhaustiva de las monografías contenidas en la USP₂₃ NF₁₈, se han identificado dos campos de los cuales es posible derivar información relevante:

- 1- Información relacionada con características del estado sólido.
- 2- Información relacionada con las pruebas de pureza y potencia.

1. INFORMACIÓN RELACIONADA CON CARACTERÍSTICAS DEL ESTADO SÓLIDO

Referido a la estabilidad física de un principio activo, las características del estado sólido son de máxima importancia en farmacia⁷; se describen en términos de variabilidad del mismo, están directamente relacionadas con polimorfos^a, seudopolimorfos^b (solvatos y solvatos desolvatados^c), amorfos^d, y atañen tanto al principio activo como a los excipientes en formas farmacéuticas sólidas, semisólidas y algunos sistemas dispersos. Cambios en las propiedades del estado sólido provocan variaciones de solubilidad, punto de fusión, color, reactividad química⁸, compresibilidad y biodisponibilidad⁹.

Si tenemos en cuenta los progresos que ha habido en cuanto a las técnicas experimentales para el estudio de estas propiedades, tales como las espectrales: (IR medio, FTIR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, ³¹P-NMR¹⁰, IR cercano¹¹, espectroscopia dieléctrica¹²) y las térmicas: (DSC de temperatura modulada), es razonable afirmar que la USP²³ en un futuro próximo actualizará sus especificaciones y metodologías al respecto. En lo concerniente con excipientes, ya se están desarrollando protocolos para características físicas básicas como tamaño de partícula, densidad y área superficial con el objeto de incluirlos en la USP, y lo propio ocurre con el National Formulary (NF): en el Suplemento 2 del NF 18 se revisó la monografía para celulosa microcristalina¹³ y como

resultado ya se cuenta con procedimientos que permiten diferenciar entre 11 tipos diferentes de esta sustancia, que comparten las mismas características de identidad y pureza.

Existen tres ensayos farmacopeicos que además de servir para evaluar pureza, revelan información respecto a la estabilidad física: cristalinidad, difracción de rayos X-polvo y termogravimetría.

Cuando en una monografía aparecen requerimientos para cualquiera de estos ensayos, muy probablemente estamos frente a una sustancia con potencial actividad polimórfica o pseudopolimórfica y puesto que en el ámbito de la farmacopea estos ensayos son únicos, imprescindiblemente no sólo deben hacer parte del protocolo para el estudio de estabilidad sino que deben ser satisfechos en los términos de la monografía respectiva.

En el ensayo de cristalinidad <695> que establece la USP²³, NF¹⁸ en 87 de sus monografías (ver tabla 1); se utiliza el microscopio de luz polarizada, y tiene como fundamento el establecimiento de un patrón de birrefringencia el cual puede ser comparado con el de un estándar de referencia. La birrefringencia es una propiedad de las sustancias anisotrópicas, donde se encuentran la mayoría de los principio activos, que consiste en la capacidad de en estado cristalino, dividir la luz refractada en dos rayos, cada uno con su propio índice de refracción¹⁴. Cambios en la orientación del cristal o en el hábito cristalino se traducen en modificaciones del patrón de birrefringencia, razón por la cual este método

a. Formas con la misma composición química pero con diferente estructura cristalina.
b. Formas que incluyen moléculas de solvente dentro de su estructura cristalina: hidratos p. ej.
c. Solvatos a los que se les ha retirado el solvente y retienen la estructura cristalina original.
d. Sólidos que no tienen orden molecular.

no solo permite ser utilizado en ensayos de pureza, sino también en ensayos de identificación, selección de la materia prima apropiada y en el seguimiento de cambios polimórficos durante el almacenamiento de un fármaco.

Cuando se formulan productos farmacéuticos, se suele estar tentado a hacerlo con formas moleculares estables, bajo el supuesto de que la modificación sufrida durante el proceso farmacéutico y el almacenamiento, sea poca y tolerable, procurando así un tiempo de vida útil aceptable. Eventualmente esto no es así y se formula con especies moleculares inestables -metastables-, como en el caso de barbital, progesterona, sulfatiazol, novobiosina y cefuroxima axetil, pues dichas formas favorecen parámetros de biodisponibilidad. Así, novobiosina sódica se presenta tanto en forma cristalina como amorfa¹⁵; se debe formular con la segunda, y para asegurarse de ello, el ensayo de cristalinidad es esencial ya que la forma

cristalina presenta patrón de birrefringencia; la amorfa no, pues es isotrópica. Igualmente, de cloranfenicol palmitato se han reportado cuatro formas polimórficas: 3 cristalinas A,B,C¹⁶ y una amorfa¹⁷, de las cuales la que mejor se absorbe es la B. De los requerimientos farmacopeicos para esta sustancia, sólo la prueba de cristalinidad nos permite asegurar no solo la selección correcta de la forma B sino garantizar que la misma no ha sufrido un cambio polimórfico hacia una forma mas estable.

Las cefalosporinas tienen alta capacidad de hidratación; por esa razón los estándares de referencia vienen con su respectiva agua de hidratación y se deben usar sin previa desecación: cefazolina sódica se debe formular como heptahidrato, sin embargo ante almacenamiento deficiente, la humedad favorece un cambio pseudopolimórfico hacia la forma sesquihidrato, más estable y menos soluble¹⁸. La única forma de monitorear esa inestabilidad física es a través del ensayo de cristalinidad.

CENTRO DE INFORMACION Y DOCUMENTACION
DE MEDICAMENTOS, PRODUCTOS NATURALES
Y ALIMENTOS DE LA UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA

(C I D U A)

Ofrece información actualizada, científica y especializada
sobre medicamentos, productos naturales y alimentos,
a los profesionales o entidades que forman parte del área
de la salud y a todas las personas interesadas.

INFORMES: 210 54 55

Tabla 1

Monografías en las cuales se requiere el ensayo de Cristalinidad < 695 >

AMDINOCILLIN ESTERIL	DOXICICLINA HICLATO
AMIKACINA	DOXORUBICIN CLORHIDRATO
AMIKACINA SULFATO	ERITROMICINA
AMOXICILINA	ERITROMICINA ESTEARATO
AMPICILINA	ERITROMICINA ETILSUCCINATO
AMPICILINA SÓDICA	ESPECTINOMICINA CLORHIDRATO
AZITROMICINA	GRAMICIDINA
CEFACLOR	GRISEOFULVINA
CEFADROXILO	HETACILINA POTASICA
CEFALEXINA	IDARUBICINA CLORHIDRATO
CEFALEXINA	CLORHIDRATO IMIPINEM
CEFAPIRINA SODICA ESTERIL	KANAMICINA SULFATO
CEFALOTINA SODICA	LINCOMICINA CLORHIDRATO
CEFIXIME	LORACARBEF CLORHIDRATO
CEFMENOXIMA CLORHIDRATO ESTERIL	MECLOCICLINA SULFOSALICILATO
CEFOPERAZONA SODICA	METACILINA CLORHIDRATO
CEFOXITINA SODICA	METACILINA POTASICA
CEFTIRAMIDE	METICILINA SODICA ESTERIL
CEFOTIAM CLORHIDRATO ESTERIL	MINOCICLINA CLORHIDRATO
CEFTAZIDIM	MITOMICINA
CEFTIZOXIMA SODICA	MUPIROCINA
CEFUROXIMA AXETIL	NAFCILLIN SÓDICO
CEFTRIAXONA SODICA	NATAMICINA
CICLACILINA	NISTATINA
CICLOSERINA	NOVOBIOCINA SODICA
CISPLATINO	OXACILINA SODICA
CLARITROMICINA	OXITETRACICLINA
CLINDAMICINA CLORHIDRATO	OXITETRACICLINA CALCIUM
CLINDAMICINA FOSFATO	OXITETRACICLINA CLORHIDRATO
CLORAMFENICOL	PENICILINA G BENZATINICA
CLORAMFENICOL PALMITATO	PENICILINA G POTASICA
CLORTETRACICLINA BISULFATO	PENICILINA G SODICA
CLORTETRACICLINA CLORHIDRATO	PENICILINA G PROCAINICA
CLOXACILINA BENZATINA	PENICILINA V
CLOXACILINA SÓDICA	PENICILINA V BENZATINICA
DACTINOMICINA	PENICILINA V POTASICA
DAUNORUBICINA CLORHIDRATO	PLICAMICIN
DEMECLOCICLINA	RIFAMPIN
DEMECLOCICLINA CLORHIDRATO	ESPECTINOMICINA CLORHIDRATO
DIHIDROESTREPTOMICINA SULFATO	SULBACTAM SODICO
DICLOXACILINA SODICA	TETRACICLINA
DOXICICLINA	TETRACICLINA FOSFATO-COMPLEJO
	TICARCILINA MONOSODICA

La determinación que establece la USP₂₃NF₁₈ por medio de difracción de rayos-X <941> en algunas de sus monografías puede ser utilizado para realizar análisis tanto cualitativos como cuantitativos de sustancias cristalinas y diferenciar entre sustancias cristalinas y amorfas, entre polimorfismo y pseudo-polimorfismo. Esto se atribuye a que cada polimorfo y/o pseudopolimorfo, posee una disposición geométrica de sus átomos-látice-, y por consiguiente un patrón de difracción característico. En el caso de sustancias cristalinas, las cuales presentan una organización tridimensional, se obtienen modelos de difracción bien definidos, lo cual permite diferenciarlas de las sustancias amorfas, porque no presentan este tipo de organización, y por ende presentan un modelo de difracción amplio y difuso^{19,20}.

La USP₂₃NF₁₈ indica esta metodología para cuatro principios activos (ver tabla 2). En el caso de carbamazepina p. ej. este ensayo es fundamental, pues es la única forma de distinguir entre la forma anhidra (biodisponible), y el dihidrato.

La termogravimetría (TGA) es una técnica reseñada por la USP₂₃NF₁₈ en la

monografía <891> que puede también ser usada en el estudio de la estabilidad física de principios activos. Es requerida en sólo cinco monografías como una alternativa al ensayo de "pérdida por secado" <731>, para sustancias fácilmente oxidables y costosas, vinblastina p. ej. A ella no haremos mayor alusión puesto que en lo que a estabilidad se refiere, ha sido superada por otras técnicas de análisis térmico tales como: DTA y DSC.

2. INFORMACIÓN RELACIONADA CON LAS PRUEBAS DE PUREZA Y POTENCIA

La USP₂₃NF₁₈ en su monografía <1086>: "Impurezas en artículos oficiales", establece tres clases diferentes de pruebas de pureza. El primer tipo consiste en una prueba de pureza cromatográfica asociada a un ensayo no específico que generalmente es por TLC (cromatografía en capa fina). En la tabla 3 se recogen 76 monografías para las cuales se fija ese requerimiento. De ellas podemos obtener la fase estacionaria, el sistema de revelado y un buen punto de partida para determinar la composición de la fase móvil idónea que nos permita separar la molécula íntegra de los productos de descomposición.

Tabla 2.

Monografías en las cuales se requiere ensayo de difracción de rayos X-polvo <941>

CARBAMAZEPINA
ERITROMICINA ETILSUCCINATO
INDOMETACINA
PARAMETASONA ACETATO

Tabla 3.

Monografías para las cuales se requiere ensayo de "pureza cromatográfica"
(En todos los casos la técnica es TLC y el límite está incluido en cada monografía)

ALCLOMETASONA DIPROPIONATO	MEPROBAMATO
ALBUTEROL	METRONIDAZOL
ACIDO NALIDIXICO	METIRAPONE
ALPRAZOLAM	MEXILETINA CLORHIDRATO
AMODIAQUINA	MICONAZOL
BUMETANIDA	MINOCICLINA CLORHIDRATO
BUTABARBITAL	MINOXIDIL
BUTABARBITAL SÓDICO	NADOLOL
BUTALBITAL	NAPROXEN
BUTORFANOL TARTRATO	NITROGLICERINA DILUIDA
CARBAMAZEPINA	NORETINDRONA
COLCHICINA	NORFLOXACINA
CICLOBENZAPRINA CLORHIDRATO	NORGESTREL
DANAZOL	ORFENADRINA TARTRATO
DIBUCAINA	OPRENOLOL CLORHIDRATO
DIFLUNISAL	OXICODONA CLORHIDRATO
DIPIRIDAMOL	PINDOLOL
DISÓPIRAMIDA CLORHIDRATO	PROMAZINA CLORHIDRATO
DOPAMINA CLORHIDRATO	QUINIDINA GLUCONATO
DOXORUBICINA CLORHIDRATO	QUINIDINA SULFATO
ESTANOZOLOL QUININA	SULFATO
ETCLORVINOL	RANITIDINA CLORHIDRATO
FENDIMETRAZINA TARTRATO	SALICILAMIDA
FENTERMINA CLORHIDRATO	SULFADOXINA
FENTOLAMINA MESILATO	SULFASALAZINA
FENILEFRINA CLORHIDRATO	SULINDAC
FENTERMINA CLORHIDRATO	TETRACAINA
GENCIANA VIOLETA	TETRACAINA CLORHIDRATO
HALCINONIDE	TIMOLOL MALEATO
HIDROXICINA CLORHIDRATO	TIORIDAZINA
KANAMICINA SULFATO	TIORIDAZINA CLORHIDRATO
KETAMINA CLORHIDRATO	TOLAZOLINA CLORHIDRATO
LABETALOL CLORHIDRATO	TOCAINIDA CLORHIDRATO
LEVONORDEFTRIN	TOLMETIN SÓDICO
MAPROFILINA CLORHIDRATO	TRIAZOLAM
MAZINDOL	TRIHEXIFENIDIL CLORHIDRATO
MECLIZINA CLORHIDRATO	TRIMETOPRIM
MEFENITOINA	XILOSA

El tipo 3 de las pruebas de pureza supone un test específico y límites permitidos para una impureza conocida y por lo general demandan el uso de un estándar de referencia para la misma. En esta clase encontramos cuatro categorías: "productos relacionadas", "otros productos", "productos libres" y "productos concomitantes". Estas categorías excepto la última, aparte de servir el propósito farmacopeico, ofrecen información relacionada con el ensayo de estabilidad química.

Por definición, los "productos relacionadas" son impurezas estructuralmente relacionadas con un principio activo y pueden ser productos de degradación identificados o no que se han producido durante el proceso de manufactura o durante el almacenamiento.

Desde el punto de vista del ensayo de estabilidad, es procedente asegurarse de que efectivamente lo sean, para lo cual aparte de la pesquisa bibliográfica, es recomendable precisar si se trata de intermediarios de síntesis o bien, identificar dominios químicamente reactivos en la estructura del principio activo y predecir lógicamente el mecanismo de descomposición.

La tabla 4 recoge 18 principios activos farmacopeicos en cuyas monografías, bajo el subtítulo de "productos relacionados", aparecen productos de descomposición -indicados con asterisco-, límites permitidos y la técnica de análisis para su determinación. Igual tipo de información ha sido acopiada en las tablas 5 y 6 referidas a "otros productos" y "productos libres" respectivamente.

Las metodologías TLC que allí se presentan, son particularmente intere-

santes durante la fase exploratoria del ensayo de estabilidad cuando se trata de determinar aquellos factores físicos o químicos que efectivamente deterioran un principio activo, monitorear la descomposición de un fármaco, o de preparar productos de reacción. Así p. ej., el protocolo para el clordiazepóxido separa el principio activo de sus productos de degradación.

De los ensayos de potencia presentados por la farmacopea, podemos obtener la propiedad relevante -física o química- con base en la cual se determina el principio activo en el ensayo de estabilidad.

Al igual que para las metodologías UV de uso en soluciones estériles que contienen glucosa, los métodos HPLC y GC representan un buen punto de partida para otorgar la especificidad al ensayo de estabilidad química, mediante modificaciones del mismo que resultan de la comparación del perfil cromatográfico del principio activo y sus productos de descomposición o de reacción. Los productos de descomposición pueden ser obtenidos como estándar de referencia USP; o bien, se producen en el laboratorio sometiendo el principio activo a condiciones de estrés.

Adicionalmente, los ensayos para producto terminado presentan la preparación de la muestra y si necesario, el estándar interno -o externo-. Esta es una información sumamente útil para tener en cuenta cuando a un ensayo de estabilidad estandarizado en etapas recientes del desarrollo farmacéutico, se le da la idoneidad para ser aplicado en producto terminado y se ajusta para corregir el efecto de matriz.

Tabla 4. "productos relacionados" según monografía <1086>

PRODUCTO	PRODUCTOS RELACIONADOS	TLC	HPLC	CG	LIMITE
ACIDO SALICÍLICO	Acido 4-hidroxi benzoico		X		≤ 0.1
	Acido 4-hidroxi softálico		X		≤ 0.05
	Fenol*		X		≤ 0.02
	Otra impureza		X		≤ 0.05
	Total de productos relacionados e impurezas		X		≤ 0.2
CAPTOPRIL (tab.)	Captopril disulfuro*			X	≤ 3.0
CLONAZEPAM	2-amino-2'-cloro-5-nitrobenzofenona.*	X			≤ 0.5
	3-amino-4-(2-clorofenil)-6-nitrocarbostirilo.*	X			≤ 0.5
CLORAZEPATE DIPOTÁSICO	2-amino-5-clorobenzofenona.*	X			≤ 0.1
CLORDIA-ZEPÓXIDO	2-amino-5-clorobenzofenona.*	X			≤ 0.01
	7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona 4 óxido.*	X			≤ 0.01
DIAZEPAM	2-metilamino-5-clorobenzofenona.*	X			≤ 0.01
	3-amino-6-cloro-1-metil-4-fenilcarbostirilo.*	X			≤ 0.1
	7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.*	X			≤ 0.3
DIFENHIDRAMINA Y PSEUDOEFEDRINA	la suma de las cantidades de benzidrol y benzofenona*		X		≤ 2.0
FLURAZEPAM CLORHIDRATO	C: [5-cloro-2-(2-dietilaminoetil(amino)-2'-fluorobenzofenona clorhidrato)*		X		≤ 0.1
	F: [7-cloro-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.*		X		≤ 0.1
LACTULOSA	Galactosa		X		16
	Lactosa		X		12
	Fructosa		X		1
	Límite de Epilactosa relativo a lactulosa		X		8
LORAZEPAM	2-amino-2'-5-diclorobenzofenona.*	X			≤ 0.01
NIFEDIPINO	Nitrofenilpiridina*		X		≤ 0.2
	Nitrosofenilpiridina*		X		≤ 0.2
PILOCARPINA	Isopilocarpina*		X		≤ 2

Cont. Tabla 4. "productos relacionados" según monografía <1086>

PRODUCTO	PRODUCTOS RELACIONADOS	TLC	HPLC	CG	LIMITE
PRAZEPAM	2-ciclopropilmetilamino-5-cloro-benzofenona.* 7-cloro-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4 benzodiazepin-2-ona.*	X			≤ 0.1
		X			≤ 0.3
PROPOXIFENO CLORHIDRATO	a-d-4-dimetilamino-1,2-difenil-3-metil-2 butanol*(Carbinol)			X	≤ 0.5
PROPOXIFENO NAPSILATO	a-d-4-dimetilamino-1,2-difenil-3-metil-2- butanol*(Carbinol)			X	≤ 0.5
RIFAMPIN	Rifampin quinona* Otros		X		≤ 1.5
			X		≤ 1.0
SULFAMETOXAZOL Y TRIMETOPRIM	Ensayo A(para el producto de degradación del Trimetoprim)* Trimetoprim Rf 0.5 Producto de degradación Rf 0.6-0.7 Cualquier mancha en el test de preparación alrededor de un Rf 0.6-0.7 no es más intensa que la producida por el estándar de Trimetoprim alrededor de un Rf de 0.5, correspondiente a:	X			0.5
TRIAMTERENO E HIDROCLO- ROTHIAZIDA	4-amino-6-cloro-1,3-bencendisulfonamida*		X		≤ 1.0

RAFAEL A. SALAMANCA FLOREZ - DWANA P. CAJUDANA S.

LABORATORIO ESPECIALIZADO DE ANALISIS
(L E A)

Presta el servicio de verificación de la calidad
a materias primas, medicamentos, alimentos,
cosméticos y similares.

MAYORES INFORMES: TELEFAX 210 54 56

Tabla 5. "otros productos" según monografía <1086>

PRODUCTO	OTROS PRODUCTOS	TLC	HPLC	UV	LIMITE (%W,V)
AZATIOPRINA	Mercaptopurina*	X			≤ 0.1
AZUCAR INVERTIDO INYECCIÓN	5-hidroximetilfurfural* y productos relacionados.			X	≤ 0.25Abs
CLORPROMAZINA CLORHIDRATO	Clorpromazina sulfóxido*	X			≤ 5.0
CLOROTIAZIDA	4-amino-6-cloro-1,3-bencendisulfonamida*		X		≤ 1.0
CLORURO DE POTASIO EN DEXTROSA	5-hidroximetilfurfural* y productos relacionados.			X	≤ 0.25Abs
DEXTROSA INYECCIÓN	5-hidroximetilfurfural* y productos relacionados.			X	≤ 0.25Abs
EPITETRACICLINA CLORHIDRATO	4-epianhidrotetraciclina*(cromatografía columna)				≤ 2.0
FENILPROPANOLAMINA CLORHIDRATO	a-aminopropiofenona clorhidrato*			X	≤(0.1%w/v)
FENTOINA	Benzofenona*		X		≤ 0.1
FERFENAZINA	Ferfenazina sulfóxido*		X		≤ 5.0
HIDROCLOROTIAZIDA	4-amino-6-cloro-1,3-bencendisulfonamida*		X		≤ 1.0
ISOPROTERENOL	Isoproterenona*		X		≤(0.2%w/v)
METILFENIDATO CLORHIDRATO	Acido a-fenil-2-piperidinacético*	X			≤ 0.6
MINOCICLINA CLORHIDRATO ESTÉRIL	Epiminociclina*		X		≤ 6.0
PARALDEHIDO	Acetaldehído*(Titrimetrico)				≤(0.4%w/v)
RIBOFLAVINA	Lumiflavina*			X	≤ 0.25Abs
SALSALATO	Acido salicílico*		X		≤ 3.0
SULFAME-TOXAZOL	Sulfanilamida	X			≤ 0.2
	Acido sulfanílico*	X			≤ 0.2
TETRACICLINA	4-epianhidrotetraciclina*		X		≤ 2.0

NOTA: No se incluye la prueba de "contenido de desamido insulina" que aparece en la monografía para insulina humana, porque si bien la forma desamido es un producto de degradación, en forma aislada no es suficiente ni la más relevante para valorar la estabilidad del principio activo.

Tabla 6. "Productos libres" según monografía <1086>

PRODUCTO	PRODUCTOS LIBRES	LÍMITE (%W,V)
ACETAMINOFEN	p-aminofenol*(UV)	≤ 0.005
ASPIRINA	Acido salicílico*(colorimetría)	≤ 0.1
ASPIRINA cápsula	Acido salicílico*(cromatografía en columna y espectrofotometría)	0.75

Finalmente, se puede anotar, que son muchos los principio activo que según la USP²³,NF¹⁸, se deben conservar en recipientes herméticamente cerrados y protegidos de la luz; sin embargo para algunos, en su monografía respectiva y bajo el subtítulo de "nota" se ordena manipularlos con vidriería que los proteja de la luz. Se trata de 40 monografías, que se presentan en la tabla 7. Seguramente cuando se formulan las condiciones de estrés en la etapa exploratoria del ensayo de estabilidad, necesariamente se debe incluir una prueba de fotosensibilidad, esta servirá no solo para confirmar la hipótesis de fotolabilidad del principio activo, sino para disponer de productos de fotorreacción que posteriormente se utilizarán para darle idoneidad al ensayo de estabilidad.

CONCLUSIÓN

Junto con otras farmacopeas, la de los Estados Unidos es aceptada en Colombia²⁴, e indudablemente cuando se trata del ensayo de estabilidad de productos farmacéuticos oficiales, es una fuente de información de mucho valor, que bien vale la pena tener en cuenta.

Fecha de recepción: 7 - 9 - 98

Fecha de aceptación: 12 - 11 - 98

- 1 Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos-INVIMA- Res.2514(1995).
- 2 United States Pharmacopeia XXIII, United States Pharmacopoeial Convention Inc., Rockville, MD, 1994.
- 3 Chafetz L., J.Pharm. Sci., 60, 3, 335-45(1971).
- 4 Haynes J. D., J. Pharm. Sci., 60, 6, 627-29(1971).
- 5 Grimm W., Drugs made in Germany, 29, 1, 39-47(1965).
- 6 Halebian J., McCrone W., J. Pharm. Sci., 58, 8, 911-29(1969).
- 7 Stahl P. H., Stability Testing in the EC, Japan and the USA, W. Grim, K. Krummen Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart; ed Wissenschaftliche, 1993, Pp 45-65.
- 8 Cartensen J. T., Drug Stability, Principles and Practices, 2nd, N. Y.; Revised Ed., Marcel Dekker, 231-80(1985).
- 9 York P., Pharm. Tech. Eur., June, 17-23(1994).
- 10 Brittain H. G., J. Pharm. Sci., 86, 4, 405-12(1997).
- 11 Aldridge P. K., et al. Anal. Chem., 68, 8, 997-1002(1996).
- 12 Craig D. Q. M., J. Pharm. Pharmacol., 49, 119-25(1997).
- 13 VonBehren D. A., Lat. Amor. Pharm. Technol., 1, 2, 22-24(1997).
- 14 FDA by Lines, 6, 1, 20-50 (1975).
- 15 Mullins J. D., Macek T. J., J. Pharm. Sci., 49, 245(1960).
- 16 Aguilar A. J., et al., J. Pharm. Sci., 56, 200(1967).
- 17 Tamura G., Kawano H., J. Pharm. Soc. Japan 81, 755(1961).
- 18 Banker G. S., Rhodes C. T., Modern Pharmaceutics, 3th. Ed., Marcel Dekker, Inc., 441-487(1998).
- 19 United States Pharmacopeia XXIII, United States Pharmacopoeial Convention Inc., Rockville, MD, 1843-4(1994).
- 20 Jenkins R., Snyder R. L. Introduction to X-Ray Powder Diffractometry, NY: Ed. John Wiley & Sons, 1996.
- 21 Schimer R. E., Modern methods of Pharmaceutical analysis, 2 Ed., CRC press, Vol 1, 355-370(1991).
- 22 United States Pharmacopeia XXIII, United States Pharmacopoeial Convention Inc., Rockville, MD, 1994.
- 23 Beaulieu N., Lacroix P. M., Sears R. W., Lovering E. G., J. Pharm. Sci., 77, 10, 889-92(1988).
- 24 Ministerio de Salud de Colombia, Decreto 677, (1995)

Tabla 7. Monografías de sustancias fotolábiles según USP₂₃ NF₁₈

PRINCIPIO ACTIVO	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
ACEPROMAZINA MALEATO	X	X						X			
ACIDO FÓLICO										X	X
β-CAROTENO									X	X	X
BIOTINA										X	X
CIANOCOBALAMINA								X	X		
CLORPROMAZINA	X					X					
CLORPROMAZINA CLORHIDRATO				X	X					X	
DEXPANTENOL O PANTENOL									X		
FERFENAZINA			X	X	X		X			X	
FITONADIONA								X	X	X	
FLUFENAZINA CLORHIDRATO	X	X						X			
FLUFENAZINA DECANOATO	X										
FLUFENAZINA ENANTATO	X	X									
ISOTRETIÓN			X								
MESORIDAZINA BESILATO	X	X			X		X				
METHILAZINA			X		X				X		
METHILAZINA CLORHIDRATO	X						X				
METOTRIMEPAZINA			X	X							
NIACINA(NIACINAMIDA)										X	X
NIFEDIPINO			X							X	
PIRIDOXINA CLORHIDRATO								X		X	
PROCLORPERAZINA			X					X			
PROCLORPERAZINA EDISILATO			X	X	X	X					
PROCLORPERAZINA MALEATO			X					X			
PROMAZINA CLORHIDRATO	X	X	X	X			X				
PROMETAZINA CLORHIDRATO	X	X	X			X	X				
PROPIOMACINA CLORHIDRATO			X		X						
RIBOFLAVINA										X	X
TIAMINA										X	X
TIETILPERAZINA MALATO			X	X							
TIETILPERAZINA MALEATO	X	X				X	X				
TIORIDAZINA			X							X	
TIORIDAZINA CLORHIDRATO	X			X				X			
TRETINOIN			X							X	
TRIFLUPROMAZINA	X									X	
TRIFLUPROMAZINA CLORHIDRATO	X	X						X			
TRIMEPAZINE TARTRATO	X		X					X			
VITAMINA A											X
VITAMINA D								X	X		
VITAMINA E								X	X		

1. Principio activo 2. Inyectable 3. Jarabe 4. solución oral 5. supositorios 6. Tabletas 7. vitaminas hidrosolubles(cápsula) 8. vitaminas liposolubles(cápsula) 9. vitaminas liposolubles(Tabletas) 10. vitaminas lipó e hidrosolubles (cápsula) 11. Otros(cápsula, crema, elixir, gel, solución tópica, suspensión oral).