

*Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua  
Unan – León  
Facultad de Ciencias Químicas Escuela de Farmacia*



*Estudio de Estabilidad de las Tabletas Losartan Potasico –  
Hidroclorotiazida HCl (5.0 – 12.5 mg) Fabricadas por Panzyna  
Laboratorios*

*Monografía para optar al título de:  
Licenciado Químico – Farmacéutico*

*Autores:*

*Bra. Mercedes del Carmen Méndez Sequeira.*

*Bra. Zenelia Mercedes Mendoza Calvo.*

*Bra. Maria Gabriela Pérez Mendieta.*

*Tutor:*

*Lic. Yáder Francisco Sánchez*

*Asesor:*

*Lucia N. Cáceres Antón*

*León, Nicaragua 2004.*

## *Agradecimiento:*

*A Dios nuestro Padre Celestial por darnos sabiduría, entendimiento, y por permitirnos haber culminado nuestros estudios.*

*A nuestros Padres por apoyarnos en todo momento de nuestra vida y por brindarnos sus buenos consejos y amor.*

*A nuestro tutor Lic. Yader Francisco Sánchez por su orientación, estímulo y confianza depositada en nosotras para la realización del estudio.*

*Al señor Eigil Hogöelli propietario del **Laboratorio Panzyna** por habernos facilitado los materiales y equipos necesarios para la realización de nuestro trabajo monográfico.*

*A Lic. Lucia Cáceres por ser nuestra asesora en la realización de nuestro trabajo monográfico.*

*Al señor Adolfo Cruz, Ismael Vega, Lic. Emma Bravo por habernos ayudado durante la realización práctica de nuestro trabajo en el Laboratorio Panzyna.*

*También queremos agradecer al Lic. Vernon Montenegro por habernos brindado su ayuda.*

## *Dedicatoria:*



*A Dios por darme la fortaleza necesaria para seguir adelante y culminar con mis estudios.*

*A mis Padres Mercedes Sequeira y Rodolfo Méndez por su apoyo incondicional durante toda mi vida.*

*A mis hermanos Emilio, Marlon Méndez Sequeira, Corina Méndez por estar siempre conmigo en todo momento.*

*A Doña Mercedes Alonso, Lic. María Eugenia Toruño Alonso y familia Toruño Alonso por abrirme las puertas de su casa por depositar su confianza en mi persona.*

*A todas mis amigas y compañeras por estar en los malos y buenos momentos de mi vida, especialmente a Zenelia y Ana Karina.*

*Mercedes del Carmen Méndez Sequeira.*

## *Dedicatoria:*



*A Dios mi padre celestial por ser el guía de mis pasos, por brindarme siempre su amor y sabiduría. Y por permitirme haber culminado mis estudios.*

*A mi Madre Tereza Mercedes Calvo Ruíz por su apoyo incondicional y por el sacrificio que ha hecho por mi para poder culminar mis estudios.*

*A mis Hermanas Valeria, Verónica, Jenny Mendoza Calvo y A mi Abuelo José Calvo Zapata por brindarme siempre su apoyo.*

*A mis sobrinas María Alejandra y Nohelia Vanessa por que han traído alegría a mi hogar.*

*A la Lic. María Eugenia Toruño Alonso, su Mamá Josefa Mercedes Alonzo H. y familia por brindarme siempre su ayuda durante los años de estudios.*

*A mis compañeros de estudio por todos estos años que pasamos juntos, a mis amigas Mercedes Méndez y Ana Karina Oviedo.*

***Zenelia Mercedes Mendoza Calvo.***

## *Dedicatoria:*



*A Mi Señor Jesucristo que siempre me acompaña y me da fuerza en la adversidad.*

*A mis Padres Dr. Bismarck Pérez y Lic. Cecilia Mendieta que desde que tengo conciencia me han apoyado en mis decisiones y me han enseñado el valor de llegar a ser un buen profesional siendo ellos grandes ejemplos.*

*A mis Hermanos Cecilia, Bismarck, Jessica y Karla Pérez Mendieta que junto con mis padre son las personas que Dios a puesto en mi camino como mis compañeros y amigos de por vida mientras estén conmigo en este mundo.*

*A mis queridos maestros, amigos y compañeros con los cuales viví momentos difíciles y otros felices en mi vida como estudiante.*

*A mi inolvidable Tía Teresita Rivera (que en paz descanse) quien me abrió las puertas de su casa y de su noble corazón que con su ejemplo me mostró que existen personas grandes de proezas y capaces de lograr lo que creemos imposible con perseverancia y esfuerzo.*

***María Gabriela Pérez Mendieta***

## INDICE

CONTENIDO	PAGINA
INTRODUCCIÓN.....	1
OBJETIVOS.....	3
MARCO TEORICO	
ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS.....	4
ASPECTOS DE CINÉTICA QUIMICA.....	13
DISOLUCIÓN.....	25
PERFILES DE DISOLUCIÓN.....	26
HIPÓTESIS.....	32
MATERIAL Y MÉTODO.....	33
RESULTADOS Y ANÁLISIS.....	38
CONCLUSIONES.....	72
RECOMENDACIONES.....	73
BIBLIOGRAFIA.....	74
ANEXOS.....	76

## Introducción

En la Industria Farmacéutica deben considerarse los estudios de estabilidad con la misma seriedad científica con la que se emprende cualquier investigación.

Por ello es necesario establecer de antemano la metodología y demás procedimientos que se aplicarán para alcanzar los objetivos del estudio de estabilidad, es decir, el protocolo del estudio de estabilidad que es un plan detallado que describe la forma como se pretende generar y analizar los datos de estabilidad para la sustentación de un período de validez. (1)

La normativa elaborada por el comité internacional de Armonización relativa a los estudios de estabilidad de medicamentos establece, en su directriz principal (ICH) “Relativa a los procedimientos los Estudios de Estabilidad de nuevos principios activos y Medicamentos Derivados”, la necesidad de aportar datos sobre estudios de estabilidad a largo plazo y estudios acelerados, para solicitar la autorización de la comercialización de un nuevo medicamento. (2)

Antes de la década de los 50 la evaluación de la estabilidad de las sustancias activas en las preparaciones Farmacéuticas era un proceso completamente empírico. Las nuevas preparaciones en estudio controlan la integridad funcional a lo largo del tiempo, de tal forma que un estudio de estabilidad podía haber tomado 3 ó 4 años.

Fue así que después de los años 50 logró observarse en las revistas científicas farmacéuticas la proliferación de publicaciones referentes a la aplicación de los principios básicos de la cinética química y de la química orgánica al estudio cuantitativo de la degradación de las drogas, en función del tiempo en diferentes condiciones de almacenamiento.(2)

La finalidad de los estudios de estabilidad es garantizar la integridad de la formulación durante un lapso de tiempo donde el medicamento y su materia prima, debe cumplir con los fines para los cuales fueron creados. Para ello se necesita desarrollar métodos que determinen cuantitativamente el fármaco en presencia de sus productos de degradación constituyendo la cromatografía líquida de alta resolución (CLAR) el método de elección para estos fines, no sólo por su alta sensibilidad y exactitud, sino también por su característica de método separativo.(3)

El objetivo del presente trabajo consiste en realizar el estudio de estabilidad acelerada a temperatura 40, 50, 60 °C con 75% de humedad relativa de las tabletas de Losartan potásico - Hidroclorotiazida HCl (50 – 12.5 mg) (Baspresan plus), fabricadas por Panzyna Laboratorios y comparando los perfiles de disolución con el de la formulación de referencia Hyzaar.

Las tabletas de Losartan potásico – Hidroclorotiazida HCl están indicadas para el tratamiento antagonista de los receptores de angiotensina II (Tipo AT<sub>1</sub>), (Hipertensión arterial) Losartan aprovecha el efecto natriurético de la Hidroclorotiazida HCl al mismo tiempo para minimizar sus efectos adversos (hipokalemia, alteración de lípidos, hiperuricemia). Esto causa una acción sinérgica aditiva y su efecto antihipertensivo es mayor que el esperable para cada uno de los principios activos. (4)



**Objetivo General:**

Estudiar la Estabilidad de las tabletas Losartan potásico – Hidroclorotiazida HCl (Baspresan plus).

**Objetivos Específico:**

1. Determinar el orden de la reacción de las tabletas Losartan potásico – Hidroclorotiazida HCl.
2. Determinar el tiempo de vida media y vida útil mediante los estudios de estabilidad acelerada de las tabletas Losartán potásico – Hidroclorotiazida HCl.
3. Evaluar los perfiles de disolución de las tabletas Losartan potásico e Hidroclorotiazida HCl.

## **Marco Teórico**

### **1. Estabilidad de Medicamentos:**

Entre los criterios básicos que hay que tener en cuenta para definir la calidad de los medicamentos, la estabilidad es objeto actualmente de una particular atención. Como consecuencia de ello, cuando se desarrolla una forma de dosificación, es necesario llevar a cabo una evaluación en profundidad de sus características de estabilidad para asegurarse de que no plantea problemas al respecto o, en caso de que así sea, poder acudir a recursos tecnológicos capaces de dotarla de un periodo de validez suficientemente prolongado a fin de que resulte útil desde un punto de vista práctico. (5)

#### **1.1 Requisitos de las BPM (6):**

Los requisitos legales de la Federación de Alimentos, drogas y cosméticos y los requisitos de las BMP fueron publicados en el registro Federal el 28 de Marzo de 1979, en el título 21 códigos de las regulaciones federales. La BPM debe de asegurar la estabilidad del producto terminado y apropiada fecha de vencimiento basado en estudios de estabilidad y especificando el lugar y condiciones de almacenamiento en la etiqueta. Los ensayos de estabilidad que se le realizan a las tabletas (en su respectivo empaque) listas para su comercialización deben ser métodos confiables y específicos. Efectivo el 28 de Septiembre de 1979 todas las etiquetas para tabletas, con o sin prescripción deben de informar la fecha de vencimiento de los productos, tiempo en el cual la droga no puede ser considerada dentro de las especificaciones potencialmente legales.

## **1.2 Requerimientos del Compendio:**

La Farmacopea de Estados Unidos Formulario Nacional (USP/NF) desde el 1 de Enero de 1976 exige la fecha de vencimiento en todas las monografías de las drogas.

El establecimiento de las temperatura de almacenamiento es proporcionado por el Formulario Nacional de los Estados; están propuesta varias condiciones de almacenamiento. Estas incluyen: almacenar en Freezer no excediendo -10 °c, almacenar en un refrigerador entre 2 y 8 °c, almacenar en un lugar frío entre 8 y 15 °c, almacenar en un cuarto controlando la temperatura este establecida en área de trabajo y protegerlo de la luz, protegerlo del congelamiento y protegerlo de la humedad o mantenerlo cerrado ligeramente.

## **1.3 Exigencias de la administración de drogas y alimentos de los Estados Unidos (FDA):**

En 1971 la FDA publicó una serie de guías: elaborado y controlado por IND's y NDA's, la cual definía en detalles la información requerida para los estudios de estabilidad de una droga (o medicamento) nuevo.

Las guías fueron subsecuentemente publicadas como parte del libro de la FDA "Introducción a la calidad de las drogas" en Noviembre de 1973. En Julio de 1976 la oficina de medicina veterinaria publicó una serie de propuestas de guías detalladas para los estudios de estabilidad. Como un ejemplo de tales requerimientos de estabilidad, los datos generados para una formulación de tabletas bajo condiciones aceleradas deben estar estadísticamente relacionados con las condiciones de almacenamiento. Podría ser deseable tener identificado cuantitativamente los productos de degradación. Los precursores y cinética de degradación presentada. Los parámetros recomendados para las pruebas de IND, en la fase 3, son: superficie aparente,

friabilidad, dureza, fragilidad, desintegración, color, variación de peso, olor, humedad y velocidad de disolución.

En Febrero de 1987, la FDA publicó “Guías para documentación de estabilidad de medicamentos Humanos y Biológica”. Estas guías recomendaban que el estudio de estabilidad de las tabletas debe incluir: apariencia, friabilidad, dureza, color, olor, humedad, fortaleza (fuerza) y disolución.

#### 1.4 Normativas de la ICH (5)

El 1° de Enero de 1998 entra en vigor una nueva normativa, elaborada por el comité internacional de Armonización (ICH), relativa a las condiciones en las que han de llevarse a cabo los estudios de estabilidad de nuevos principios activos y medicamentos, sin que en este momento se disponga de las normas relativas a Fármacos genéricos. Estas normas se desarrollaron para las zonas climáticas I y II (tabla 1) por lo que no cubre el registro ni la exportación a áreas de las zonas III y IV.

**Tabla1: Definición y condiciones de almacenamiento en las cuatro zonas climáticas.**

<b>Zona Climática</b>	<b>Definición</b>	<b>Condiciones de almacenamiento</b>
I	Clima templado	21 °C / 45% de HR
II	Clima subtropical y mediterráneo	25 °C / 60% de HR
III	Clima cálido y seco	30 °C / 35% de HR
IV	Clima cálido y húmedo	30 °C / 70% de HR

En el caso de Fármacos nuevos, las normas establecen que las investigaciones se inician con estudios de estabilidad acelerada empleando un lote de sustancia. Con ello se pretende determinar la estabilidad intrínseca de la molécula. El efecto de la temperatura se estudiará en distintas condiciones

con incrementos de 10 °C. La información de estabilidad debe incluir los resultados de los estudios acelerados, así como un estudio de estabilidad a largo plazo, realizados con al menos tres lotes elaborados a escala de planta piloto. Por otra parte, los primeros tres lotes obtenidos tras su aprobación por las autoridades deben someterse a un estudio de estabilidad a largo plazo. El periodo de almacenamiento, transporte y posterior uso en las condiciones que se indican a continuación:

- Estabilidad acelerada:  $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  / 75% de HR  $\pm 5\%$  Tiempo de análisis: 3 y 6 meses.
- Estabilidad a largo plazo:  $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  / 60% de HR  $\pm 5\%$  Tiempo de análisis: 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48 y 60 meses.

El reglamento para los Estudios de Estabilidad de medicamentos requeridos para el registro sanitario ante el ministerio de Salud tiene como objetivo establecer las directrices para los estudios de estabilidad de los medicamentos exigidos como requisito en el proceso de registro sanitario y renovación; para el establecimiento del período de validez, la fecha de vencimiento de cada lote y las condiciones de almacenamiento de cada producto. (1, 7).

Para efecto de este reglamento se adoptan las siguientes definiciones:

#### **1.4.1 Condiciones naturales de almacenamiento:**

Son las condiciones ambientales imperantes en la zona climática IV, que es representativa del clima de nuestro país. Estas condiciones son  $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  y  $70\% \pm 5\%$  de humedad relativa.

#### **1.4.2 Estabilidad:**

Es la capacidad que tiene un producto o un principio activo de mantener por determinado tiempo sus propiedades originales dentro de las especificaciones de calidad establecidas.

### **1.4.3 Estudio de Estabilidad:**

Son aquellos estudios cuyos resultados sustenten la proposición de aprobación. La comprobación y/o la modificación del período de validez o de las condiciones de almacenamiento rotuladas de un producto farmacéutico.

### **1.5 Estudios acelerados de Estabilidad:**

Estudios diseñados con el fin de aumentar la velocidad de degradación química o física de un medicamento, empleando condiciones extremas de almacenamiento en su empaque primario definitivo. Estos estudios tienen como objetivo determinar los parámetros cinéticos de los procesos de degradación y/o predecir el período de validez del medicamento en condiciones reales o naturales de almacenamiento. Los resultados de estudios acelerados de estabilidad deben ser sustentados por los estudios de estabilidad efectuados en las condiciones de almacenamiento naturales o reales. Los resultados de estudios acelerados de estabilidad casi nunca permiten predecir la evolución de los cambios físicos en el producto bajo condiciones naturales de almacenamiento.

Los estudios acelerados de estabilidad abarcan en realidad una gran diversidad de aplicaciones, pues no todos se diseñan para establecer un período de validez tentativo para el lanzamiento del producto. Algunos estudios acelerados se emplean en la etapa de desarrollo y permiten establecer comparaciones entre diferentes formulaciones, diferentes empaques primarios, diferentes proveedores de materias primas, cambios de equipos, condiciones de proceso, etc. Sin embargo, para fines del Reglamento, se consideran únicamente los estudios que aceleran los procesos de degradación química, física, biológica o microbiológica de un medicamento para establecer un período de validez tentativo máximo de 3 años. (1)

En este punto, se considera conveniente anotar que el hecho de que se solicite para un producto un período de validez menor de 3 años no exime al fabricante de realizar estudios acelerados de estabilidad o bajo condiciones naturales de almacenamiento que sustenten dicho período de validez. (1)

#### **1.6 Estudios de Estabilidad en condiciones naturales de almacenamiento: (1, 7)**

Son los estudios diseñados para determinar, a largo plazo, las características físicas, químicas y en los casos en que se requiera, microbiológicas y de actividad biológica de la formulación, envasada en empaque primario definitivo 60%  $\pm$  5% de humedad relativa o condiciones especiales de almacenamiento. El propósito de tales estudios es la fijación comprobación y/o extensión del período de validez de un producto. Las condiciones de humedad relativa, sin embargo, pueden adaptarse a requerimientos especiales de simulación o de prueba del efecto de la permeabilidad del empaque primario, siendo necesario justificar esta modificación. Lo mismo debe aplicarse a condiciones de simulación a largo plazo a temperaturas constantes superiores a 30°C, en cuyo caso, el período de vencimiento obtenido no permite extrapolaciones a las condiciones definidas como naturales, pero es válido determinar un periodo de vencimiento a una temperatura constante superior y aplicar el mismo período de validez a la temperatura de 30°C.

Entre los diferentes aspectos relativos a la estabilidad, algunos son especialmente relevantes en el ámbito de la tecnología Farmacéutica. El término “estabilidad farmacéutica” incluye los de mayor trascendencia en relación con los medicamentos y las formas de clasificación, (Tabla 2). (5)

**Tabla.2: Aspectos de interés y repercusiones potenciales de la inestabilidad de los medicamentos.**

<b>Estabilidad</b>	<b>Aspectos de interés</b>	<b>Problemas que plantean</b>
Química	Disolución Fase sólida	Disminución de dosis Formación de productos de degradación tóxicos
Física	Fase sólida	Modificación de características organolépticas y/o mecánicas
Biofarmacéutica	Formas de dosificación	Modificación de la biodisponibilidad del fármaco

### **1.7 Protocolo de Estabilidad (1)**

Los protocolos de estabilidad para cada producto deben establecerse de manera obligatoria para el uso interno de las Industrias Farmacéuticas. Constituyen un documento que respalda los resultados de los estudios de estabilidad presentados para fines de Registro Sanitario, y pueden ser exigidos para la inspección y control por parte de las Autoridades Sanitarias pertinentes.

Debe incluir entre otras cosas:

- Especificaciones de principios activos, excipientes y materiales de empaque.
- Tamaño, tipo y número de los lotes empleados para el estudio.
- Métodos de ensayo, métodos analíticos validados (cuando se requiera de acuerdo con la norma de validación de métodos analíticos vigentes).
- Especificaciones y criterios de aceptación para el producto terminado.
- Plan de muestreo.
- Condiciones y forma de almacenamiento.
- Pautas a seguir para el análisis estadístico y evaluación de los datos.



Dentro de las especificaciones de las materias primas se deben incluir propiedades Físico-químicas como:

- Estructura química.
- Solubilidad.
- pKa.
- Sustancias de degradación.
- Distribución granulométrica, si aplica.
- Densidad aparente, si aplica.
- Densidad bruta, si aplica.
- Estabilidad ante la luz, humedad y temperatura.
- Otras propiedades de interés para el estudio, según cada caso.

#### **1.8 Ensayos que deben realizarse en los estudios de estabilidad:**

Los ensayos a estudios de estabilidad tanto acelerados como en condiciones naturales de almacenamiento se muestran en tabla (3). El orden en que aparecen descritas las pruebas es el orden de prioridad sugerido. Todos los lotes de productos en estudios de estabilidad deben ser sometidos a las pruebas y análisis que exigen de rigor para el cumplimiento de las especificaciones de calidad del producto antes de su aprobación por control de calidad.

Es responsabilidad del fabricante dar seguimiento a la estabilidad de muestras seleccionadas de varios lotes de producción, especialmente en aquellos productos de fabricación frecuente. Los datos generados pueden ser valiosos, para un mejor conocimiento de la estabilidad del producto y como parte de los estudios de validación concurrente (validación llevada a cabo de forma permanente).

**Tabla 3: Ensayos que se le realizan a las tabletas en los estudios de estabilidad.**

<b>Forma Ética</b>	<b>Pruebas obligatorias inicio y final del estudio</b>	<b>Pruebas obligatoria en todos los tiempos de toma de muestra</b>
Tabletas de liberación inmediata o convencional	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pruebas organolépticas</li> <li>▪ Valoración</li> <li>▪ Sustancias relacionadas o productos de degradación si aplica</li> <li>▪ Disolución (ensayo oficial)</li> <li>▪ Desintegración si no se exige la disolución.</li> <li>▪ Uniformidad de dosis unitario solo exigible al inicio</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pruebas organolépticas</li> <li>▪ Valoración</li> <li>▪ Se recomienda efectuar el ensayo de disolución en todos los tiempos de toma de muestra aunque no es obligatorio. *</li> <li>▪ Desintegración si no hay disolución</li> </ul>
Tabletas de liberación modificada incluyendo tabletas con recubrimiento entérico.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pruebas organolépticas.</li> <li>▪ Valoración.</li> <li>▪ Sustancias relacionadas o productos de degradación si aplica.</li> <li>▪ Disolución.</li> <li>▪ Uniformidad de dosis.</li> <li>▪ Unitario solo al inicio.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pruebas organolépticas</li> <li>▪ Valoración</li> <li>▪ Disolución. *</li> </ul>

*\* Queda a criterio del fabricante el realizar perfiles de disolución en los diferentes tiempos de muestreo para asegurar la estabilidad biofarmacéutica del producto.*

**NOTA:** Los ensayos físico-mecánicos de tabletas como son la variación de peso, friabilidad y dureza se recomiendan como parámetros de estudio, pero no como indicadores de calidad.

## **2. Aspectos de Cinética Química:**

Cuando evaluamos la estabilidad de la formulación de unas tabletas, las propiedades físicas y químicas deben ser completamente consideradas. Las causas químicas del deterioro de una tableta son: incompatibilidad, oxidación, reducción, hidrólisis, racemización y deshidratación. Las reacciones químicas involucradas ocurren en porcentaje definido, estos porcentajes están influenciados por factores tales como: la luz, temperatura, pH, humedad, radiación y presión.

El estudio de los cambios de velocidad y los factores que influyen estas son llamadas Reacciones Cinéticas. Estudiando a forma en la cual el tipo de una reacción varía con la concentración de los reaccionantes, el orden de la reacción pueden ser definidas. Este proceso de la tableta, prediciendo su tiempo de vida y creando optimas condiciones de almacenamiento.

Las reacciones de cero orden, primer orden y pseudo-primer orden son las reacciones cinéticas más frecuentes encontradas en la degradación de las tabletas, aunque han sido observada reacciones más complejas. Además para calcular el tiempo de vida en los cuales la concentración cambia, es generalmente menor de 10 – 20 %, la diferencia entre los órdenes es relativamente importante. Por esta razón solamente serán estudiadas las reacciones de cero-orden, primer orden, segundo orden y pseudo-primer orden.

### **2.1 Estudios Cinéticos: (6)**

En las formas farmacéuticas sólidas las tabletas y cápsulas constituyen la gran mayoría de los productos farmacéuticos, pocos estudios cinéticos y estudios de la velocidad de degradación de las drogas en estado sólido han sido publicados.

La degradación de las drogas sólidas en ausencia de excipientes y humedad generalmente siguen una velocidad de reacción de nucleación química la cual puede aproximarse a la velocidad de la reacción de primer orden. En presencia de humedad y excipientes la velocidad de la reacción puede ser cero, primer o pseudo-primer orden. Esto debe notarse cuando hay una pequeña diferencia en las velocidades de degradación estimada por orden cero o reacciones de primer orden cuando la degradación ocurrida es menor del 15%. Cuando la cantidad degradada excede el 15% explica que la degradación debe ser controlada.

Los estudios de estabilidad en un cuarto con temperatura es el método más seguro para determinar el tiempo de vida de un producto. Desafortunadamente es difícil asegurar la predicción de la fecha de expiración hasta 2 o 3 años de datos generados, una situación la cual puede ser más complicada son los frecuentes cambios en la formulación de las tabletas las cuales requieren un estudio adicional del tiempo de vida útil en condiciones normales de almacenamiento para determinar el período de validez.

## 2.2 Reacción de orden cero: (5,6,8,9)

La velocidad de reacción es independiente de la concentración de los reactivos. La velocidad de la reacción vendrá dada por la expresión:



$$\frac{-dC_A}{dt} = K_0 \quad (\text{Ec. 1})$$

El perfil de variación de la concentración con el tiempo puede obtenerse a partir de las siguientes relaciones:

$$dC = -K_0 dt \quad (\text{Ec. 2})$$

$$\int_{C_0}^C dC = -K_0 \int_0^t dt \quad (\text{Ec. 3})$$

$$C - C_0 = -K_0 t \quad (\text{Ec. 4})$$

$$C = C_0 - K_0 t \quad (\text{Ec. 5})$$

Al representar la  $C$  vs  $t$  se obtiene una línea recta a partir de la cual es posible calcular el valor de la constante de degradación de orden cero ( $K_0$ ) que corresponderá con la pendiente de la recta (Fig. 1). Las unidades de  $K_0$  son concentración x tiempo, es decir, en el sistema internacional  $\text{mol.m}^3.\text{s}^{-1}$ .

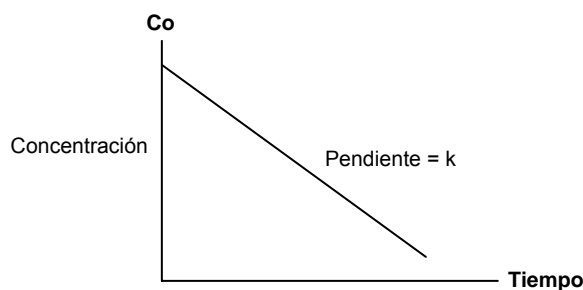


Fig. 1 Representación grafica de una cinética de orden cero.

K. A. y colaboradores, representa el gráfico del % de droga remanente  $100 \frac{C}{C_0}$  en función del tiempo ( $t$ ) (Fig. 2)

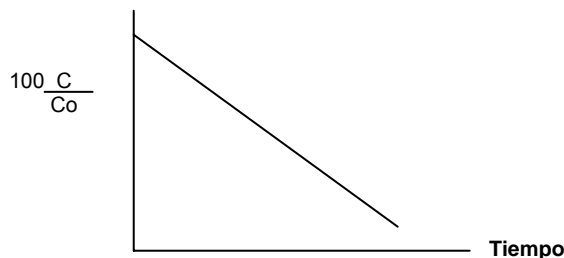


Fig. 2

Para los datos que siguen una reacción de cero orden, un descenso de la concentración contra el tiempo produce una línea recta, todo el descenso es

igual a  $K_0$  la cual representa la cantidad de droga que se ha degradado a la mitad de su concentración inicial. Para una reacción de orden cero, el  $t_{1/2}$ :

$$t_{1/2} = \frac{0.5 C_0}{K_0} \quad \text{Ec. 6}$$

y la ecuación de  $t_{90\%}$  (período de validez)

$$t_{90\%} = \frac{0.1 C_0}{K_0} \quad \text{Ec. 7}$$

### 2.3 Reacción de primer orden: (5,6,8,9)

Cuando la reacción depende de la concentración de uno de los reactantes y la descomposición de la droga entra directamente en uno o más productos, entonces la velocidad de reacción es directamente proporcional a la concentración del reaccionante y puede ser escrita matemáticamente.

$$-\frac{dC_A}{dt} = K_0 \quad (\text{Ec. 8})$$

Por integración la velocidad para  $t=0$  a  $t=t$  donde  $c$  en  $t=0$  es  $C_0$ .

$$\ln C_A = C_0 - kt \quad (\text{Ec. 9})$$

Al representar el logaritmo neperiano de la concentración,  $\ln C$ , frente al tiempo,  $t$ , se obtiene una línea recta (fig. 3) cuya pendiente en valor absoluto es la constante de velocidad de primer orden  $K_1$ . Sus unidades son  $\text{tiempo}^{-1}$  ( $\text{s}^{-1}$ ).

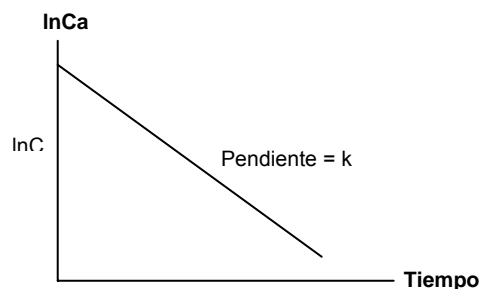


Fig. 3 Representación grafica de una cinética de primer orden

Convirtiendo el logaritmo natural (ln) produce: (6)

$$\log C = \log C_0 - \frac{kt}{2,303} \quad \text{Ec.10}$$

ó

$$k = \frac{2,303}{t} \left( \log \frac{C_0}{C} \right) \quad \text{Ec.11}$$

En el caso de representar el logaritmo decimal de las concentraciones en función del tiempo la pendiente será  $\frac{k_1}{2,303}$

La constante k, es la constante de velocidad de reacción de primer orden, la cual expresa la fracción de material que reacciona en una unidad de tiempo dado expresado en segundo, minutos u horas.

La ecuación de  $t_{1/2}$  (vida media) es:

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{k_1} \quad \text{Ec.12}$$

y la ecuación del período de validez ( $t_{90\%}$ ) es:

$$t_{90\%} = \frac{0.105}{k} \quad \text{Ec.13}$$

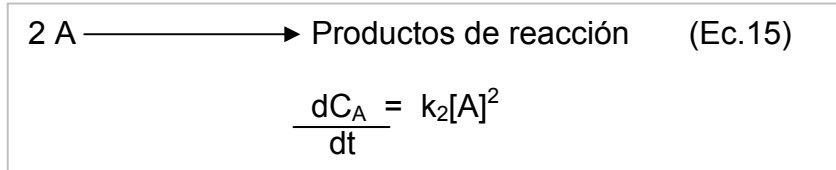
#### 2.4 Reacciones de segundo orden:

Es una reacción de segundo orden, si la velocidad de reacción depende de la concentración de dos especies reaccionantes. La velocidad de cambio en la concentración de productos y reactivos puede ser proporcional a la primera potencia de dos reactivos (Ec.13) o a la segunda potencia de la concentración de un reactivo único (Ec.14). (10)



$$\frac{-dC_A}{dt} = k_2 [A][B]$$

Si  $[A] = [B]$



Integrando:

$$\int_{C_0}^c \frac{dx}{x^2} = k_2 \int_0^t dt \quad (\text{Ec.16})$$

$$\left| \frac{1}{x} \right|_{C_0}^c = k_2 \left| t \right|_0^t \quad \text{Ec.17}$$

Ecuación integrada:

$$\frac{1}{C} = \frac{1}{C_0} + k_2 t \quad \text{Ec.18}$$

La representación gráfica de la inversa de la concentración en función del tiempo es una recta de pendiente  $k_2$  y de ordenada al origen  $1/C_0$  (Fig. 4)

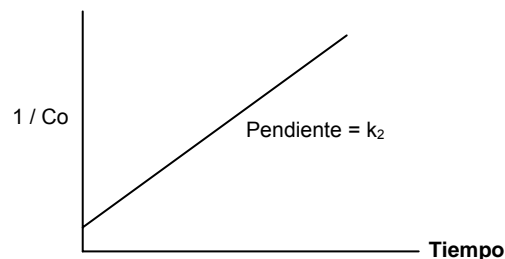


Fig. 4 Representación gráfica de una cinética de segundo orden.

El orden de la reacción puede controlarse calculando  $k_2$  para distintos pares de valores de  $c$  y  $t$ . Despejando de Ec.18 se obtiene:

$$K_2 = \frac{1}{t} \left( \frac{1}{C} - \frac{1}{C_0} \right) \quad \text{Ec.19}$$

La constancia de los  $k_2$  obtenidos confirmará una reacción de segundo orden. Las unidades para  $k_2$  será concentración<sup>-1</sup>, tiempo<sup>-1</sup> y unidades del sistema internacional,  $m^3 / mol^{-1} / s^{-1}$ .



El tiempo de vida media es:

$$T_{1/2} = \frac{1}{K_2 C_0} \quad \text{Ec.20}$$

La ecuación para el período de validez ( $t_{90\%}$ ) es:

$$t_{90\%} = \frac{1}{9k_2 C_0} \quad \text{ó} \quad t_{90\%} = \frac{0.111}{C_0 k} \quad \text{Ec.21}$$

## 2.5 Reacción de Pseudo – Primer orden (5,6,8,9)

Las reacciones de orden 2 pueden también comportarse como reacciones de primer orden. Cuando el tipo de reacción depende de la concentración de 2 reactantes o una reacción bimolecular que esta hecha como una reacción de primer orden entonces es llamada reacción *Pseudo-primer orden*, por ejemplo: cuando un reaccionante esta presente en cantidad más grande que otro, o cuando el primero mantiene una concentración constante en relación con el segundo. Bajo esta circunstancia un reaccionante aparece para controlar el tipo de reacción aunque los dos reaccionantes estén presentes porque la concentración del segundo reaccionante no cambia significativamente durante la degradación.

## 2.6 Determinación del orden de reacción

El método más directo consiste en determinar la cantidad de fármaco degradado a distintos tiempos y sustituir los datos obtenidos en la forma integrada de las correspondientes ecuaciones de orden cero, uno o dos. El mejor ajuste obtenido se corresponderá con el orden de reacción. La representación gráfica de las distintas ecuaciones también indicará el orden de reacción. Así, por ejemplo, si el mejor ajuste se obtiene al representar  $t$  frente a  $\log C$ , la reacción será de primer orden.

Sin embargo, este ajuste de los datos a las ecuaciones puede dar lugar a interpretaciones erróneas si la reacción se ajusta a un orden fraccionario.

Un procedimiento alternativo que evita este problema se basa en la siguiente ecuación mediante la cual puede calcularse la semivida de degradación:

$$\log t_{1/2} = \log \left( \frac{2^n - 1}{K(n-1)} \right) + (1-n) \log C_0 \quad \text{Ec.22}$$

En este procedimiento, la semivida de degradación se determina experimentalmente con diferentes concentraciones iniciales de fármaco,  $C_0$ , y el orden de reacción  $n$ , se calcula a partir de la pendiente de la representación de  $\log t_{1/2}$  frente a  $\log C_0$ .

## 2.7 Ecuación de Arrhenius (5)

La ecuación de Arrhenius es la relación existente entre la constante de velocidad,  $k$ , y la temperatura,  $T$ .

$$K = A \exp \left( - \frac{E_a}{RT} \right) \quad \text{Ec.23}$$

Tomando logaritmo en la Ec.23 se obtiene:

$$\ln K = \ln A - \frac{E_a}{R} \frac{1}{T} \quad \text{ó} \quad \log K = \log A - \frac{E_a}{2.303RT} \quad \text{Ec.24}$$

Donde:

$K$  = es la velocidad específica de degradación

$R$  = constante de gas ( $1.987 \text{ Cal deg}^{-1} \text{ mol}^{-1}$ )

$A$  = constante denominada Factor de frecuencia o factor  $A$  de arrhenius.

$T$  = temperatura absoluta ( $^{\circ}\text{K}$ )( $T \text{ } ^{\circ}\text{C} + 273.16 \text{ } ^{\circ}\text{C}$ )

$E_a$  = energía de activación de arrhenius de la reacción química. Las unidades de  $E_a$  se expresan en  $\text{Kcal/mol}$  o  $\text{KJ/mol}$ .

Si la ecuación de Arrhenius se cumple, una representación de  $\log K$  en función de  $1/T$  debe dar una línea recta de pendiente  $-\frac{E_a}{2.303R}$  y ordenada en el origen  $\log A$ .

Esto nos permite obtener  $E_a$  y  $A$ . Este tipo de gráfico es conocido como gráfico de Arrhenius. (Fig. 5)

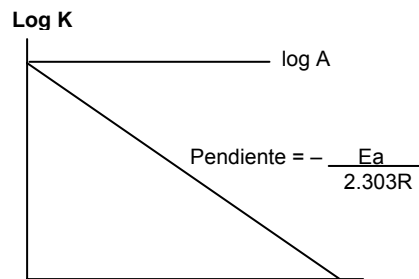


Fig. 5 Grafico de Arrhenius

Para la aplicación del método de Arrhenius se debe tomar algunas consideraciones.

- *Seguridad en el orden de la reacción.*

Para ello es necesario que la reacción haya avanzado suficiente, ya que en el primer 10% de reacción es muy difícil distinguir un orden de otro. Una descomposición del 50% es adecuada, aunque en algunos casos pueden obtenerse buenos resultados con 30%, o con 35% pero no con un porcentaje menor.

- *Exactitud en la medición de las temperaturas.*

Esto, es tanto más necesario cuando menor sea la diferencia entre una y otra, un error de más o menos 2 °C en la temperatura, llevará a valores muy erróneos como máximo puede admitirse una discrepancia de 0.50 °C.

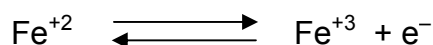
## 2.8 Mecanismos de degradación (5,6,8)

Por la gran variedad de estructuras activas en las formulaciones complejas de las tabletas se han encontrado muchos tipos de reacciones de degradación como son:

- Oxidación
- Hidrólisis
- Racemización
- Fotólisis

### 2.8.1 Oxidación:

La degradación oxidativa es una de las mayores causas de la inestabilidad de las tabletas. Una de las principales razones es que el O<sub>2</sub> no necesita más que un indicio de cantidad para producir una significativa degradación. Otro aspecto es que las reacciones oxidativas son influenciadas por los iones metálicos y la luz (cobre, yodo, cobalto y níquel). La oxidación no se da sin la reducción. Reacciones Oxidación/reducción implica la transferencia de uno o mas átomos de oxígeno e hidrógeno o transferencia de electrones.



La oxidación es gobernada por el número de enlaces de carbón a oxígeno. Entre más número de enlaces carbón – oxígeno más alta será oxidada la molécula.

### 2.8.2 Hidrólisis:

Aunque las formas sólidas de dosificación son estables a la hidrólisis por la limitación del agua. Los principios activos susceptibles de sufrir procesos de hidrólisis son aquellos que tiene en su estructura grupo éster, amidas o lactamas. La hidrólisis es un proceso frecuentemente catalizado por hidrogeniones (catálisis ácida) o hidroxilos (catálisis básica), así como por otras especies ácidas y básicas presentes en los sistemas reguladores.

### **2.8.3 Racemización:**

Es una reacción por la cual una droga o sustancia ópticamente activa cambia a una mezcla ópticamente inactiva de las correspondientes formas dextro y levorotatorio. Esta degradación es importante porque algunos activos son más efectivos terapéuticamente en algunos isómeros ópticos tienen diferentes efectos biológicos.

### **2.8.4 Fotólisis: (10)**

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. Prácticamente todas las drogas usadas en la preparación de productos farmacéuticos tienen máximos de absorción es interferida por el recipiente que contiene la droga.

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.

## **2.9 Factores que afectan la estabilidad de fármacos en fase – sólida.**

**Humedad:** El efecto de la humedad en la estabilidad de fármacos en fase sólida se visualiza habitualmente como que el agua se absorbe en las partículas originando una capa líquida que se encontrará saturada de fármacos.

**pH:** Las formas sólidas contienen a menudo compuestos sólidos de naturaleza ácida o básica y por ello, en algunos modelos se considera que la forma sólida esta tamponada y se obtienen perfiles pH – estabilidad que no coinciden con la disolución, a pesar de que la capa húmeda parece tener las propiedades de un disolvente.

**Temperatura:** Mediante la temperatura pueden acelerarse la mayoría de los procesos que producen la degradación de las drogas y preparados farmacéuticos, y esta es la base de gran parte de los métodos de envejecimiento acelerados se fundan en mediciones de la velocidad de degradación a temperaturas mayor que la normal, para luego sacar diferencias de lo que sucedería a temperatura ambiente.

Los objetivos de los estudios de estabilidad aceleradas pueden resumirse en los siguientes puntos:

- 1) La detección rápida de alteraciones en las diferentes formulaciones iniciales elaboradas del mismo producto para seleccionar aquella que tenga mejores características. (Fig. 6A)
- 2) La predicción de la caducidad, es decir, el tiempo, en el que el producto permanece estable almacenados en determinadas condiciones de temperatura. (Fig. 6B)
- 3) El conocimiento rápido de la calidad del producto lo que asegura que no se produzcan cambios inesperados durante el almacenamiento.

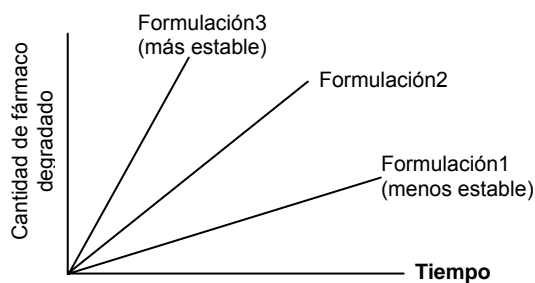


Fig.6A

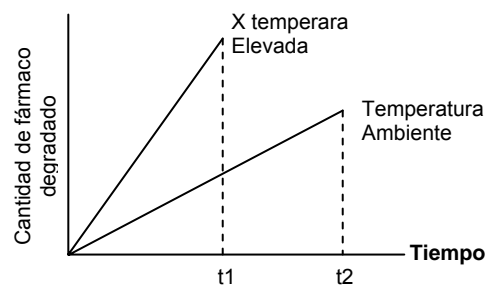


Fig. 6B

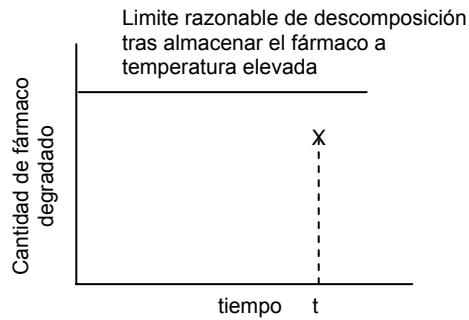


Figura 7. Distintos aspectos de los estudios acelerados de estabilidad.

### 3. Disolución: (11,12)

#### 3.1 Definición:

Disolución es el proceso mediante el cual una sustancia sólida entra en un solvente para dar como resultado una solución o simplemente es el proceso durante el cual una sustancia sólida se disuelve.

La disolución de un sólido en un líquido no reactivo puede ser considerada como el fenómeno inverso a la cristalización. Desde un punto de vista microscópico, la disolución de un sólido corresponde a la desintegración de la estructura cristalina bajo la acción del disolvente.

#### 3.2 Prueba de disolución:

Según la USP 26 esta prueba se emplea para determinar el cumplimiento de los requisitos de disolución en tabletas o cápsulas establecidos en la monografía individual, excepto cuando el marbete especifique que son tabletas masticables y a menos que se especifique lo contrario en la monografía. Cuando el marbete indique que se trata de formas farmacéuticas entericas, las pruebas de disolución o desintegración, no aplica, debiendo utilizar la prueba de liberación prolongada, a menos que la monografía individual especifique otra cosa.

En general, se tienen las siguientes afirmaciones:

- Es una prueba físico-química utilizada para evaluar la calidad de un lote farmacéutico.
- Se usa para evaluar el control de calidad de los diferentes lotes de producción.
- Las especificaciones de disolución permiten la liberación de nuevos lotes dentro del mercado de venta.

### Tabla de Aceptación

Niveles	Unidades Probadas	Criterio de Aceptación
S1	6	Si cada una de las tabletas no es menor que $Q + 5\%$ ( $Q = 80\%$ ) se aprueba, de lo contrario se repite la prueba.
S2	6	Si el promedio de 12 unidades ( $S1 + S2$ ) es igual o mayor que $Q$ y ninguna tableta es menor que $Q - 15\%$ ( $Q = 80\%$ ) se aprueba, de lo contrario se repite la prueba.
S3	12	Si el promedio de 24 unidades ( $S1 + S2 + S3$ ) es igual o mayor que $Q$ y no mas de 2 tabletas son menores que $Q - 15\%$ y ninguna unidad es menor que $Q - 25\%$ ( $Q = 80\%$ ) se aprueba, de lo contrario se rechaza la prueba.

#### 4. Criterios y requisitos para la evaluación de perfiles de disolución en formas farmacéuticas orales de liberación inmediata.

##### 4.1 Verificación y calibración del equipo de disolución.

4.1.1 El equipo de disolución utilizado debe cumplir con las dimensiones y especificaciones descritas en el método general de análisis MGA 0291 de la FEUM, así como con la normatividad aplicable.



4.1.2 Se deben realizar las pruebas de confiabilidad del equipo con tabletas calibradoras cuya certificación sea trazable y los resultados de estas pruebas deben estar dentro de los límites de aceptación.

4.1.3 Se debe evaluar la magnitud de la vibración del equipo de disolución en condiciones estáticas y dicha vibración no debe ser mayor que 0.1 mils (aproximadamente 0.025 mm).

#### *4.2. Perfil de disolución.*

4.2.1 Realizar los perfiles de disolución con 12 unidades, tanto del medicamento de prueba como del de referencia, en las mismas condiciones experimentales.

4.2.2 El método de evaluación del perfil de disolución se debe registrar por escrito antes de realizar el estudio, incluyendo las condiciones experimentales como medio de disolución, aparato utilizado, velocidad de agitación, método de análisis, tiempo de muestreo, forma de muestreo y fórmula de cálculo.

4.2.3 Las condiciones experimentales para realizar la comparación del perfil de disolución deben ser las establecidas por la FEUM. En caso de que las condiciones no existan en ésta, se aceptan las descritas en las farmacopeas reconocidas internacionalmente. En caso de que no exista información se deberá realizar la prueba de bioequivalencia.

4.2.4 Para realizar el perfil de disolución, deben seleccionarse por lo menos cinco tiempos de muestreo (excepto el tiempo cero) que permitan caracterizar apropiadamente la curva ascendente y la fase de meseta. Únicamente dos puntos estarán en la meseta de la curva y los otros tres distribuidos entre la fase ascendente y de inflexión. Cuando el 85% del fármaco se disuelve en un tiempo menor o igual a 15 minutos, no es necesario caracterizar la curva ascendente, pero los tiempos de muestreo deben estar suficientemente espaciados a lo largo del perfil de disolución.

4.2.5 Durante la realización del perfil de disolución, los muestreos deben realizarse, dentro de los tiempos establecidos en el método de evaluación (4.2.2) con una variación que no afecte los resultados de la prueba. Utilizar una curva de

calibración de la sustancia de referencia para calcular por interpolación la concentración del fármaco disuelto.

4.2.6 El volumen extraído puede o no reemplazarse. Cuando no se reemplace el volumen, no se debe extraer más del 10% del medio de disolución. En cualquier caso, para el cálculo de porcentaje disuelto se debe considerar el volumen de la alícuota y la cantidad extraída en cada muestreo.

#### 4.3. Evaluación de perfiles de disolución

4.3.1 El porcentaje disuelto debe calcularse con respecto a la dosis nominal de fármaco.

4.3.2 Se deben reportar los porcentajes disueltos a cada tiempo de muestreo en cada unidad de dosificación, así como los porcentajes disueltos promedio, los coeficientes de variación y los valores máximo y mínimo.

4.3.3 Se deben graficar los porcentajes disueltos promedio y los de cada unidad de dosificación contra el tiempo.

4.3.4 Si el coeficiente de variación del porcentaje disuelto es menor o igual que el 20 % para el primer tiempo de muestreo y menor o igual que el 10 % para los tiempos subsecuentes, se comparan con los perfiles de disolución usando el factor de similitud ( $f_2$ ) y el factor diferencial ( $f_1$ ) definido en la siguiente ecuación:

$$f_2 = 50 \text{ Log } \left\{ \left[ 1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - P_t)^2 \right] - 0.5 \right\} \times 100$$

$$f_1 (R_t) = \left[ 100 \times \frac{\sum_{t=1}^n (R_t - P_t)}{\sum_{t=1}^n R_t} \right]$$

Donde:

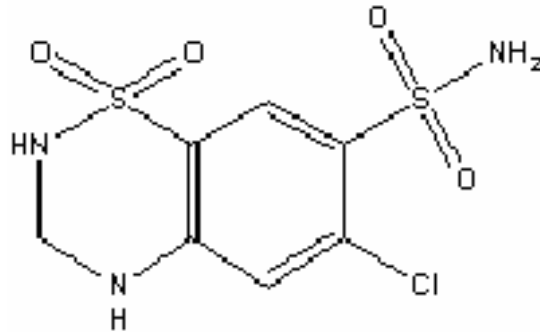
$n$  = número de tiempos de muestreo.

$R_t$  = Porcentaje disuelto promedio en el tiempo  $t$  del medicamento de referencia.

Pt = Porcentaje disuelto promedio en el tiempo t del disolución similares.  
Un factor de similitud entre 50 y 100 indica perfiles de disolución similares.

4.3.5 Si el coeficiente de variación del porcentaje disuelto en el medicamento de referencia es mayor que el establecido en el numeral 4.3.4 utilizar una prueba estadística científicamente sustentable.

## 5. Hidroclorotiazida HCl: (12)



**Nombre Químico:** 6 – cloro – 1,1 – dioxido – 3,4 – dihidro – 2H – 1, 2, 4 – benzotiadiazina – 7 sulfonamida.

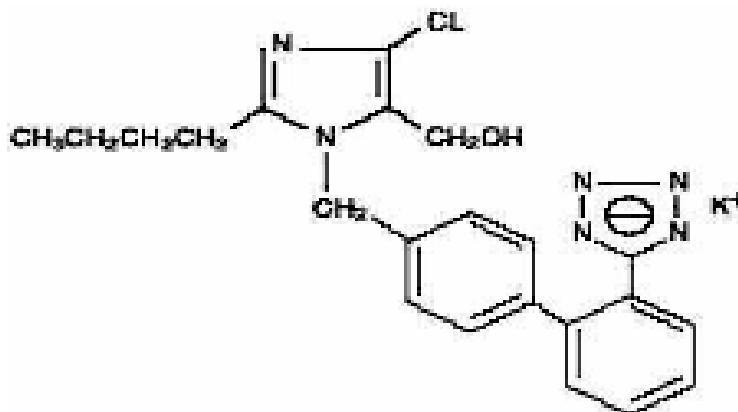
**Formula Molecular:** C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>

**Peso Molecular:** 297.73 g/mol

**Descripción:** Polvo cristalino blanco, inodoro

**Solubilidad:** Fácilmente soluble en solución de hidróxido de sodio, n-butilamina y en dimetilformamida; poco soluble en metanol; ligeramente soluble en agua; casi insoluble en éter dietílico, cloroformo y ácidos minerales diluidos.

**Losartan potásico:**



**Nombre Químico:** Sal potásica de 2 – butil – 4 – clo – 1 – [p – (O – 1H – tetrazol – 5 – ilfenil) bencil] imidazol – 5 – metanol.

**Formula Molecular:**  $C_{22}H_{22}ClKN_6O$

**Peso Molecular:** 461.01 g/mol

**Descripción:** Polvo cristalino, blanco, inodoro.

**Solubilidad:** Soluble en agua, metanol, alcohol, prácticamente insoluble en cloroformo.

**Usos:** Antihipertensivo con actividad diurética.

## **Hipótesis**

### **Disolución:**

H<sub>0</sub>: El porcentaje disuelto es  $Q \geq 80\%$

H<sub>1</sub>: El porcentaje disuelto es  $Q \leq 80\%$

### **Perfil de Disolución:**

H<sub>0</sub>: Los perfiles de disolución de las formulaciones son similares.

H<sub>1</sub>: Los perfiles de disolución de las formulaciones no son similares.

### **Estabilidad:**

H<sub>0</sub>: La formulación es estable durante los 3 años a temperatura ambiente.

H<sub>1</sub>: La formulación no es estable durante los 3 años a temperatura ambiente.

## I. MATERIAL

### 1.1 Reactivo (Solventes y Soluciones).

- Agua destilada
- Acetonitrilo (grado HPLC, UV Cutoff 190 nm) Fisher Chem Alert Guide Scientific. A 998-UN, 1648.
- Ácido orto-fosfórico 89% (Fisher Scientific company, made in USA).
- Fosfato de sodio monobásico grado reactivo HPLC Fisher Scientific.

### 1.2 Estándar y muestra.

- Estándar: Losartan potásico, Hidroclorotiazida HCl.
- Muestra: Tabletas de 50 mg de Losartan potásico y 12.5 mg de Hidroclorotiazida HCl producida por Panzyna Laboratories lote N° 25103.

## II. EQUIPOS

### 2.1 Equipo de cristalería.

- Matraz volumétrico de 500 ml, 1000 ml V° aprox. boro 3.3 marca Boeco GERMANY (perfectamente limpios y secos) .
- Mortero y pilón (COSS, USA II).
- Espátula (Fisher Brand, Stainless, USA).
- Beaker de 250 ml, 600 ml (Kimax, pyrer, USA) perfectamente limpios y secos.
- Sistema de microfiltración: membrana nylon 47 mm Cat.N° HWW PO4700, marca MILLIPORE
- Papel filtros 110 mm Cat.N° 1440110, marca WHATMAN Lot. D1295097.
- Filtros para jeringa 25 mm, 0.2  $\mu\text{m}$  ,nylon sterile Cat. N° 09-719C Lot.N°R3KN06025.Fisher Scientific
- Probetas 5 ml, 10 ml, 100 ml, 500 ml IN 20°C (DIN) marca LHS GERMANY.
- Pipetas 1 ml, 2 ml, 4 ml TOL  $\pm$  0.012 N°.37000 ID (EX) 11 SEC 20°C marca LHS GERMANY.

- Balones de 50 ml  $\pm 0.12$  (DIN) IN 20°C NS12 marca LHS GERMANY.
- Goteros.

## 2.2 Equipos instrumentales.

- Balanza analítica SARTORIUS previamente calibrada.
- pH metro Kent E $\pm$  L7015 (previamente calibrada) pH=3.
- Baño ultrasónico (Brasonic ultrasonic cleaner, EDP 000-951-005 branson ultrasonics corporation. Eagle Read, Danbury).
- Cromatografo líquido de alta resolución (Hewlett Packard, serie 1100).
- Columna ZORBAX 300SB C18 , 5  $\mu$ m, 250 x 4 mm marca (Hewlett Packard).
- Bomba Hewlett Packard, modelo 1100.
- Inyector manual 7725i.
- Horno Isotérmico Lindberg/Blue M, modelo G01305A, voltaje 120v, amperaje 4.6<sup>a</sup>, frecuencia 50/60 HERZ rango de temperatura minimo 40°C, máximo 60°C número de serie: 22057957, 22057972, 221076498.
- Disolutor Hanson Rescarch SR8 plus test station.
- Programa de estadísticas EXCEL.

## III Método

- Tipo de Estudio: Experimental
- Área de Estudio: El presente estudio fue realizado en el área de control de calidad de Panzyna Laboratories. Crucero, Managua Nicaragua.
- Población de Estudio: 3 ,000 tabletas de Losartan Potásico 50 mg, Hidroclorotiazida HCl 12.5 mg producidas por Panzymas Laboratories de los lotes N°25103, 25103/2, 25103/3.
- Muestra: 900 tabletas de Losartan Potásico, Hidroclorotiazida HCl.
- Unidad de Análisis: Tablet de Losartan Potásico, Hidroclorotiazida HCl (50 mg : 12.5 mg).



- Procedimiento: Este análisis se realizó en coordinación con el responsable de nuestro estudio monográfico y el responsable de control de calidad de Panzyna Laboratories.
- Plan de Análisis: Se empleó la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) según la técnica descrita en la USP(25). Este estudio se realizó utilizando el método de Estabilidad Acelerada con muestras de los lotes 25103, 25103/2, 25103/3 que fueron elaborados en el departamento de producción de medicamentos de Panzyna Laboratories a las que inicialmente se les realizó el ensayo de disolución. Las tabletas se distribuyeron y almacenaron en hornos de 40°C, 50°C y 60°C, 75% de humedad relativa, a las que se les realizaron valoraciones semanales durante 3 meses. Los valores obtenidos se procesaron con la ayuda de un programa de hoja de cálculo (Microsoft Excel) obteniendo de esta manera nuestros resultados.

#### **IV Metodología Analítica:**

##### **Preparación de Reactivos:**

- Fase móvil: Preparar una mezcla filtrada desgasificada de 450ml de Acetonitrilo, 550ml de Buffer fosfato de sodio 0.1 M en un volumétrico de 1000ml, ajustar a pH = 3 con ácido fosfórico.
- Buffer fosfato de sodio: pesar una cantidad de 13.79g de fosfato de sodio monobásico diluir en 1000ml de agua destilada. Filtrar.
- Ácido fosfórico diluido: diluir 10ml de ácido fosfórico y aforar con agua a 1000ml.

##### **Preparación de las Soluciones:**

- Solución Estándar: Transferir una cantidad previamente pesada de 46mg de Losartan Potásico y 11.5mg de Hidroclorotiazida HCl en un volumétrico de 50ml, adicionar un pequeño volumen de fase móvil para disolver el polvo y llevar a volumen con la misma fase móvil.

De la solución anterior tomar una alícuota de 2ml, 3ml y 4ml, colocarla en volumétricos de 50ml y llevar a volumen con fase móvil.

- Solución Muestra: Pesar una cantidad de polvo equivalente a 46mg de Losartan Potásico y 11.5 de Hidroclorotiazida HCl, transferir a un volumétrico de 50ml, diluir con fase móvil hasta completar el volumen, mezclar y filtrar.

Tomar una alícuota de 3ml, colocarla en un volumétrico de 50ml y aforar con fase móvil.

#### **Condiciones del Método:**

- Fase estacionaria: columna Zorbax, XDB C18, 5 µm 250 x 4mm.
- Fase móvil: acetonitrilo: buffer fosfato de sodio 0.1M (450:550) pH = 3
- Velocidad de Flujo: 1.5ml/min
- Detector de Longitud de onda: 254nm.
- Volumen de Inyección: 20 µL
- Modo de integración: Áreas
- Tiempo de retención Hidroclorotiazida HCl: 2.12 – 2.22 minutos
- Tiempo de retención Losartan Potásico: 3.5 – 3.6 minutos
- Tiempo total de análisis: 60 minutos
- Presión: 145 – 155 bar
- Tiempo de corrida cromatográfica: 4.6 minutos
- Acondicionar la columna con la fase móvil durante 30 minutos previos a su uso o hasta obtener una línea estable.
- Separadamente inyecte volúmenes iguales (20 µL) de la solución estándar y la solución muestra dentro del cromatógrama y determinar el contenido de Losartan Potásico e Hidroclorotiazida HCl.

#### **Cálculos:**

- Calcular el contenido en miligramos de Hidroclorotiazida HCl y Losartan Potásico de la muestra en ensayo a partir de:

$$\frac{46\text{mg}}{50\text{ml}} \times \frac{3\text{ml}}{50\text{ml}} \times 1000 = \text{Concentración}$$

$$\frac{11.5\text{mg}}{50\text{ml}} \times \frac{3\text{ml}}{50\text{ml}} \times 1000 = \text{Concentración}$$

- Criterio de Aceptación: el porcentaje de aceptación de es 90 – 110% de la cantidad declarada.

#### **4. Disolución:**

- Medio: Buffer fosfato pH = 6.8.
- Volumen: 900ml.
- Aparato: 2 (paletas).
- Revoluciones: 75 rpm
- Tiempo: 60 minutos.
- Tolerancia:  $Q \geq 80\%$ .

#### **Preparación del estándar:**

- Transferir una cantidad previamente pesada de 46mg de Losartan Potásico y 11.5mg de Hidroclorotiazida HCl en un volumétrico de 50ml, adicionar un pequeño volumen de fase móvil para disolver el polvo y llevar a volumen con el medio de disolución. Tomar una alícuota de 2ml, 3ml y 4ml.

#### **Preparación del medio de disolución**

- Pesar una cantidad de 54.44g de fosfato de potasio monobásico, diluir con agua destilada y llevar a un volumen de 2000ml.
- Transferir a un volumétrico 1500ml de fosfato de potasio monobásico, adicionar 612ml de NaOH 0.2M aforar a 6L con agua destilada.

#### **Preparación de la muestra:**

- Colocar una tableta en cada uno de los vasos de disolución conteniendo el medio. Tomar una alícuota de 5ml de la solución filtrada, analizarlos por medio de la técnica de cuantificación.

**TABLA 1**

PRODUCTO: <b>BASPRESAN PLUS. TABLETAS</b>													LOTE: 25103	
PRUEBAS	ESPECIFICACION	T° AMBT.	40°C			50°C			60°C			T° Ambiente 3 Meses		
			1 mes	2 meses	3 meses	1 mes	2 meses	3 meses	1 mes	2 meses	3 meses			
ASPECTO	Tabletas blancas biplanas, bordes lisos, ranura central en una cara y lisa la otra.	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple		
IDENTIFICACIÓN	El tiempo de retención de la muestra corresponde con el de Referencia	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple		
CONTENIDO	Hidroclorotiazida 90 - 110 %	101.29%	99.93%	98.02%	96.28%	99.74%	98.15%	96.21%	99.61%	98.05%	95.68%	101.16%		
	Losartan Potásico 90 - 110 %	101 %	99.97%	98.36%	95.67%	99.95%	98.19%	96.03%	99.89%	98.15%	95.89%	100.9 %		
DISOLUCIÓN Q ≥ 80 % 45 minutos	Hidroclorotiazida	97.46 %	-	-	102.45%	-	-	96.88%	-	-	98.47%	-		
	Losartan Potásico	90.74 %			99.44%			94.84%			94.84%			

Observación: En las tablas 1, 2, 3 se muestran las pruebas que se le realizaron a los tres lotes estudiados, como se observa en los resultados los parámetros de calidad del producto son satisfactorios.

**TABLA 2**

PRODUCTO: BASPRESAN PLUS TABLETAS													LOTE: 25103/2												
PRUEBAS	ESPECIFICACION	T° AMBT	40°C			50°C			60°C			T° Ambiente 3 Meses													
			1 mes	2 meses	3 meses	1 mes	2 meses	3 meses	1 mes	2 meses	3 meses														
ASPECTO	Tabletas blancas biplanas, bordes lisos, ranura central en una cara y lisa la otra.	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple												
IDENTIFICACION	El tiempo de retención de la muestra corresponde con el de Referencia	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple												
CONTENIDO	Hidroclorotiazida 90 - 110 %	101.5%	99.87%	98.34%	95.82%	99.71%	98.15%	96.21%	99.57%	98.05%	95.6%	101 %													
	Losartan Potásico 90 - 110 %	101.42%	99.95%	98.34%	95.26%	99.91%	98.19%	96.03%	99.89%	98.15%	95.84%	100.78%													
DISOLUCIÓN Q ≥ 80 % 45 minutos	Hidroclorotiazida	107.77%	-	-	102.2%	-	-	97.91%	-	-	99.06%	-													
	Losartan Potásico	92.41%			100.63%			96.34%			97.81%														

**TABLA 3**

PRODUCTO: BASPRESAN PLUS TABLETAS													LOTE: 25103/3												
PRUEBAS	ESPECIFICACION	T° AMBT.	40°C			50°C			60°C			T° Ambiente 3 Meses													
			1 mes	2 meses	3 meses	1 mes	2 meses	3 meses	1 mes	2 meses	3 meses														
ASPECTO	Tabletas blancas bipланas, bordes lisos, ranura central en una cara y lisa la otra.	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple													
IDENTIFICACIÓN	El tiempo de retención de la muestra corresponde con el de Referencia	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple													
CONTENIDO	Hidroclorotiazida 90 - 110 %	101.43%	99.86 %	98.27%	95.35%	99.71%	98.15%	96.02%	99.64%	98.13%	95.14%	100.75%													
	Losartan Potásico 90 – 110 %	100.74%	99.96%	98.33%	95.23%	99.91%	98.18%	95.88%	99.87%	98.2%	95.8%	100.53%													
DISOLUCIÓN Q ≥ 80 % 45 minutos	Hidroclorotiazida	107 %	-	-	98.1 %	-	-	98.09%	-	-	100.18%	-													
	Losartan Potásico	91.94 %			98.93%			96.79%			95.88%														

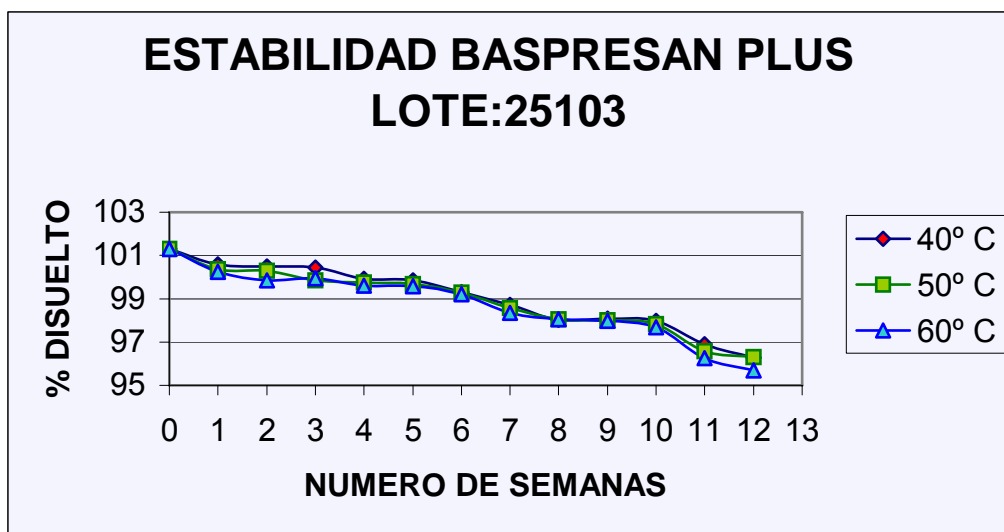
**TABLA 4**

**RESULTADOS ANALITICOS DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD  
ACELERADA DE BASPRESAN PLUS. LOTE: 25103**

**HIDROCLOROTIAZIDA**

TIEMPO SEMANAS	TEMPERATURAS		
	40	50	60
0	101,29	101,29	101,29
1	100,6	100,37	100,24
2	100,5	100,3	99,86
3	100,43	99,86	99,94
4	99,93	99,74	99,61
5	99,86	99,68	99,57
6	99,31	99,29	99,21
7	98,72	98,56	98,34
8	98,02	98,05	98,05
9	98,08	98,01	97,98
10	97,98	97,84	97,69
11	96,89	96,57	96,25
12	96,28	96,3	95,68

**GRAFICO 1:**

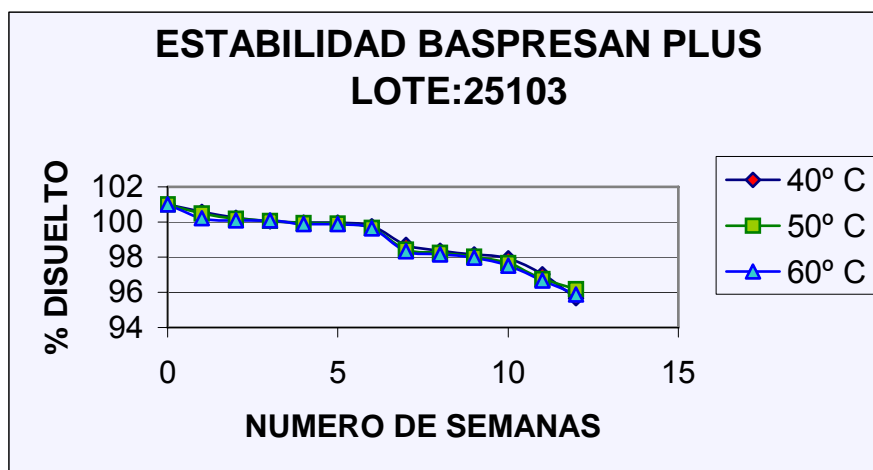


**TABLA 5:**  
**RESULTADOS ANALITICOS DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD**  
**ACELERADA DE BASPRESAN PLUS. LOTE: 25103**

**LOSARTAN POTASICO**

TIEMPO SEMANAS	TEMPERATURAS		
	40	50	60
0	101	101	101
1	100,58	100,5	100,22
2	100,25	100,19	100,1
3	100,02	100,05	100,09
4	99,97	99,95	99,89
5	99,96	99,91	99,87
6	99,77	99,66	99,64
7	98,69	98,43	98,34
8	98,36	98,25	98,15
9	98,15	98,03	97,97
10	97,95	97,68	97,52
11	97,03	96,76	96,67
12	95,67	96,18	95,89

**GRAFICO 2:**





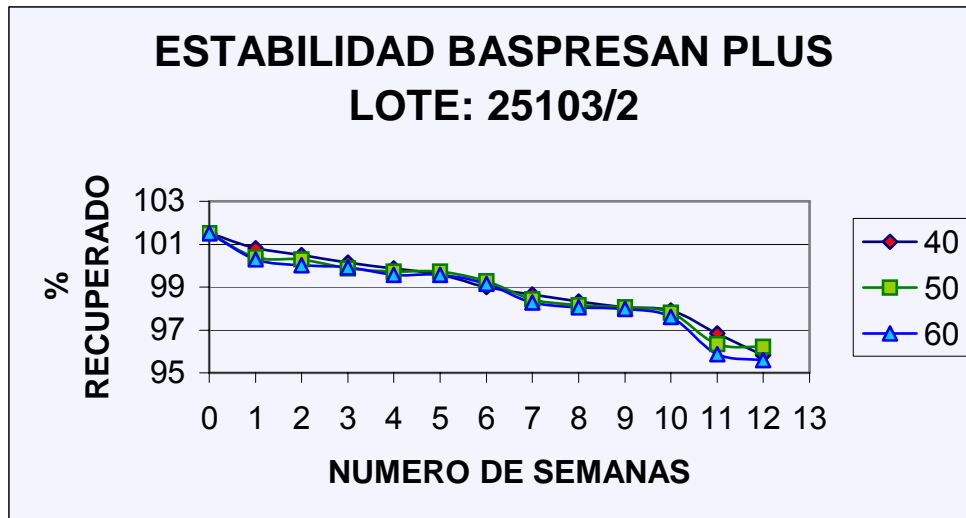
**TABLA 6**

**RESULTADOS ANALITICOS DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD  
ACELERADA DE BASPRESAN PLUS. LOTE: 25103/2**

**HIDROCLOROTIAZIDA**

TIEMPO SEMANAS	TEMPERATURAS		
	40	50	60
0	101,5	101,5	101,5
1	100,81	100,39	100,29
2	100,48	100,29	100,02
3	100,14	99,86	99,93
4	99,87	99,71	99,57
5	99,57	99,71	99,58
6	98,99	99,28	99,16
7	98,64	98,42	98,27
8	98,34	98,15	98,05
9	98,05	98,05	97,99
10	97,91	97,81	97,62
11	96,83	96,33	95,87
12	95,82	96,21	95,6

**GRAFICO 3:**



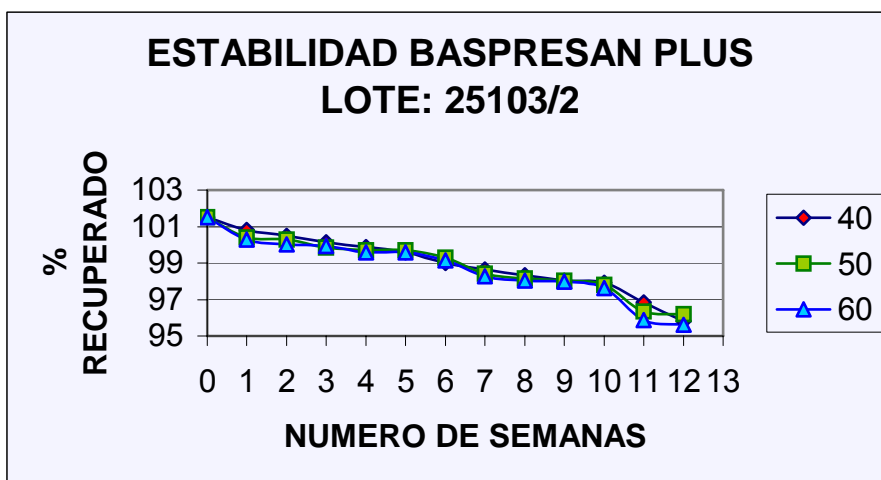
**TABLA 7:**

**RESULTADOS ANALITICOS DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD  
ACELERADA DE BASPRESAN PLUS. LOTE: 25103/2**

**LOSARTAN POTASICO**

TIEMPO SEMANAS	TEMPERATURAS		
	40	50	60
0	101,42	101,42	101,42
1	100,61	100,12	100,25
2	100,21	100,1	100,1
3	100,07	100	99,93
4	99,95	99,91	99,89
5	99,83	99,82	99,82
6	99,8	99,64	99,62
7	98,71	98,44	98,33
8	98,34	98,19	98,15
9	98,14	98,04	97,97
10	97,82	97,68	97,5
11	96,65	96,72	96,6
12	95,26	96,03	95,84

**GRAFICO 4:**



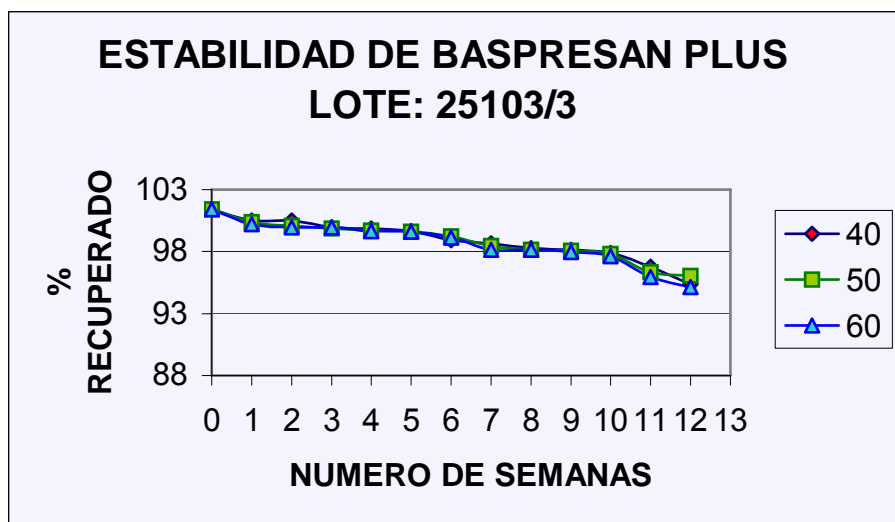
**TABLA 8:**

**RESULTADOS ANALITICOS DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD  
ACELERADA DE BASPRESAN PLUS. LOTE: 25103/3**

**HIDROCLOROTIAZIDA**

TIEMPO SEMANAS	TEMPERATURAS		
	40	50	60
0	101,43	101,43	101,43
1	100,5	100,36	100,22
2	100,5	100,07	99,96
3	99,93	99,88	99,93
4	99,86	99,71	99,64
5	99,65	99,6	99,61
6	98,92	99,21	99,14
7	98,65	98,45	98,13
8	98,27	98,15	98,13
9	98,13	98,05	97,98
10	97,87	97,79	97,62
11	96,77	96,33	95,97
12	95,35	96,02	95,14

**GRAFICO 5:**



## TABLA 9:

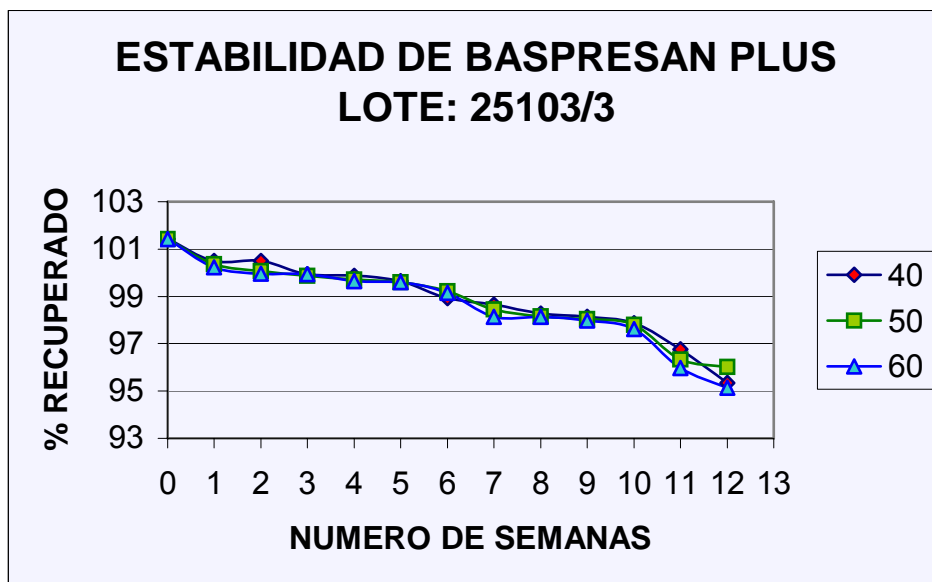
### RESULTADOS ANALITICOS DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD ACELERADA DE BASPRESAN PLUS. LOTE: 25103/3

#### LOSARTAN POTASICO

TIEMPO SEMANAS	TEMPERATURAS		
	40	50	60
0	100,74	100,74	100,74
1	100,56	100,14	100,1
2	100,13	100,11	100,09
3	100,07	99,98	99,93
4	99,96	99,91	99,87
5	99,88	99,84	99,82
6	99,76	99,62	99,61
7	98,63	98,45	98,36
8	98,33	98,18	98,2
9	98,13	98,04	97,95
10	97,79	97,63	97,32
11	96,83	96,69	96,44
12	95,23	95,88	95,8

**Observación:** Los resultados de la valoración periódica de las tabletas sometidas al estudio de estabilidad acelerada se reportan en las tablas de la (4-9). La valoración periódica de las tabletas demostró su resistencia a la degradación térmica ya que después de los 3 meses se mantienen los valores tanto para Losartan potásico como para Hidroclorotiazida HCl dentro de los rangos establecidos para este medicamento, con la misma actividad inicial.

GRAFICO 6:



Los gráficos de (1-6) muestran la evolución de la cantidad de Losartan potásico e Hidroclorotiazida HCl con el paso del tiempo en todas las condiciones de almacenamiento (40°C, 50°C, 60°C) y para todos los lotes.

**TABLA 10**

**COMPARACION DE PERFILES DE DISOLUCION EN HCl 0.1 N  
DEL HYZAAR Y BASPRESAN PLUS (HIDROCLOROTIAZIDA )**

TIEMPO	MEDIA REFERENCIA	MEDIA PRUEBA	$(R_t - T_t)^2$	$ R_t - T_t $	$f_2 = 50 \log_{10} [100 / (1 + 1/n * \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2)^{-0.5}]$	<b>61.79</b>
15	11.33	12.69	1.85	1.36	$100 / (1 + 1/n * \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2)^{-0.5}$	17.21
30	27.08	22.30	22.85	4.78	$(1 + 1/n * \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2)^{-0.5}$	0.17
45	44.96	36.62	69.56	8.34	$\sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2$	130.98
60	70.49	64.43	36.72	6.06	(n)	4
			0.00	0.00	$f_{1(Rt)} = [100 * (\sum_{t=1}^n  R_t - T_t ) / \sum_{t=1}^n R_t]$	<b>13.35</b>
					$\sum_{t=1}^n R_t$	153.86
					$\sum_{t=1}^n T_t$	136.04
					$\sum_{t=1}^n  R_t - T_t $	20.54

**TABLA 11**

**COMPARACION DE PERFILES DE DISOLUCION EN HCL 0.1 N  
DE HYZAAR Y BASPRESAN PLUS (LOSARTAN POTASICO)**

TIEMPO	MEDIA REFERENCIA	MEDIA PRUEBA	$(R_t - T_t)^2$	$ R_t - T_t $	$f_2 = 50 \log_{10} [100 / (1 + 1/n * \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2)^{-0.5}]$	<b>67.91</b>
15	8.96	9.31	0.12	0.35	$100 / (1 + 1/n * \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2)^{-0.5}$	22.81
30	21.51	18.91	6.76	2.60	$(1 + 1/n * \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2)^{-0.5}$	0.23
45	35.71	32.36	11.22	3.35	$\sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2$	72.87
60	56.28	48.88	54.76	7.40	(n)	4
			0.00	0.00	$f_{1(R)} = [100 * (\sum_{t=1}^n  R_t - T_t ) / \sum_{t=1}^n R_t]$	<b>11.19</b>
					$\sum_{t=1}^n R_t$	122.46
					$\sum_{t=1}^n T_t$	109.46
					$\sum_{t=1}^n  R_t - T_t $	13.70

**TABLA 12**

**COMPARACION DE PERFILES DE DISOLUCION EN BUFFER ACETATO PH= 4,5  
DE HYZAAR Y BASPRESAN PLUS (HIDROCLOROTIAZIDA )**

TIEMPO	MEDIA REFERENCIA	MEDIA PRUEBA	$(R_t - T_t)^2$	$ R_t - T_t $	$f_2 = 50 \log_{10} [100 / (1 + 1/n * \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2)^{-0.5}]$	<b>70.80</b>
15	35.77	36.55	0.61	0.78	$100 / (1 + 1/n * \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2)^{-0.5}$	26.07
30	68.28	72.62	18.84	4.34	$(1 + 1/n * \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2)^{-0.5}$	0.26
45	81.56	84.88	11.02	3.32	$\sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2$	54.87
60	94.99	99.93	24.40	4.94	(n)	4
			0.00	0.00	$f_{1(Rt)} = [100 * (\sum_{t=1}^n  R_t - T_t ) / \sum_{t=1}^n R_t]$	<b>4.77</b>
					$\sum_{t=1}^n R_t$	280.60
					$\sum_{t=1}^n T_t$	293.98
					$\sum_{t=1}^n  R_t - T_t $	13.38



**TABLA 13**

**COMPARACION DE PERFILES DE DISOLUCION EN BUFFER ACETATO PH= 4.5  
DEL HYZAAR Y BASPRESAN PLUS (LOSARTAN POTASICO)**

TIEMPO	MEDIA REFERENCIA	MEDIA PRUEBA	$(R_t - T_t)^2$	$ R_t - T_t $	$f_2 = 50 \log_{10} [100 / (1 + 1/n * \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2)^{-0.5}]$	55.55
15	32.50	40.62	65.93	8.12	$100 / (1 + 1/n * \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2)^{-0.5}$	12.91
30	70.17	79.50	87.05	9.33	$(1 + 1/n * \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2)^{-0.5}$	0.13
45	83.26	91.52	68.23	8.26	$\sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2$	235.96
60	96.67	100.51	14.75	3.84	(n)	4
			0.00	0.00	$f_{1(Rt)} = [100 * (\sum_{t=1}^n  R_t - T_t ) / \sum_{t=1}^n R_t]$	10.46
					$\sum_{t=1}^n R_t$	282.60
					$\sum_{t=1}^n T_t$	312.15
					$\sum_{t=1}^n  R_t - T_t $	29.55

**TABLA 14**

**COMPARACION DE PERFILES DE DISOLUCION EN BUFFER FOSFATO PH= 6.8  
DEL HYZAAR Y BASPRESAN PLUS (HIDROCLOROTIAZIDA )**

TIEMPO	MEDIA REFERENCIA	MEDIA PRUEBA	$(R_t - T_t)^2$	$ R_t - T_t $	$f_2 = 50 \log_{10} [100 / (1 + 1/n * \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2)^{-0.5}]$	<b>80.01</b>
15	63.06	61.24	3.31	1.82	$100 / (1 + 1/n * \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2)^{-0.5}$	39.83
30	88.87	87.90	0.94	0.97	$(1 + 1/n * \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2)^{-0.5}$	0.40
45	92.86	91.45	1.99	1.41	$\sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2$	21.22
60	101.28	97.41	14.98	3.87	(n)	4
			0.00	0.00	$f_{1(R)} = [100 * (\sum_{t=1}^n  R_t - T_t ) / \sum_{t=1}^n R_t]$	<b>2.33</b>
					$\sum_{t=1}^n R_t$	346.07
					$\sum_{t=1}^n T_t$	338.00
					$\sum_{t=1}^n  R_t - T_t $	8.07

**TABLA 15**

**COMPARACION DE PERFILES DE DISOLUCION EN BUFFER FOSFATO PH= 6.8 DEL HYZAAR Y BASPRESAN PLUS (LOSARTAN POTASICO)**

TIEMPO	MEDIA REFERENCIA	MEDIA PRUEBA	$(R_t - T_t)^2$	$ R_t - T_t $	$f_2 = 50 \log_{10} [100 / (1 + 1/n * \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2)^{-0.5}]$	52.12
15	72.86	56.17	278.56	16.69	$100 / (1 + 1/n * \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2)^{-0.5}$	11.03
30	93.75	87.83	35.05	5.92	$(1 + 1/n * \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2)^{-0.5}$	0.11
45	97.71	94.33	11.42	3.38	$\sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2$	325.07
60	100.62	100.42	0.04	0.20	(n)	4
			0.00	0.00	$f_{1(R)} = [100 * (\sum_{t=1}^n  R_t - T_t ) / \sum_{t=1}^n R_t]$	7.18
					$\sum_{t=1}^n R_t$	364.94
					$\sum_{t=1}^n T_t$	338.75
					$\sum_{t=1}^n  R_t - T_t $	26.19

**Observación:** Para la determinación del medio de disolución de las tabletas de Baspresan Plus se realizaron perfiles de disolución con los siguiente medios de disolución: HCl 0.1N, buffer acetato pH 4.5 y buffer fosfato pH 6.8. Los valores de F1 y F2 tanto de Losartan como de Hidroclorotiazida se reportan en las tablas de la 10 a la 15. Se logro observar que en los 3 medios presentan un  $F_2 > 50$  y  $F_1 < 15$ , seleccionando de esta forma el medio de disolución buffer fosfato pH 6.8 por presentar una mayor similitud y poca diferencia de Baspresan Plus con respecto a Izar. (ver anexos 3)

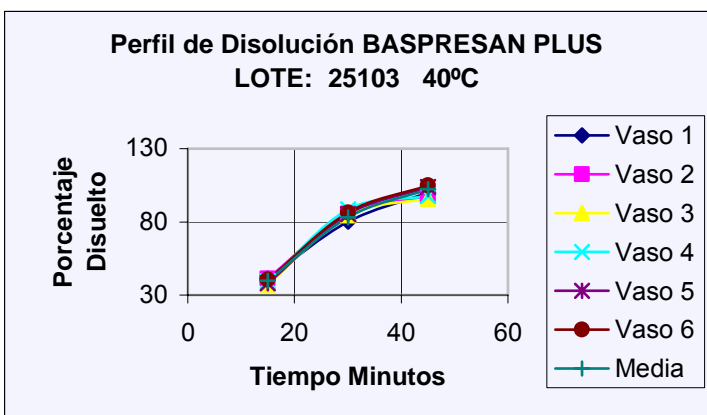
**TABLA 16**

**Perfil de Disolución BASPRESAN PLUS Lote 25103 40°C**

**HIDROCLOROTIAZIDA**

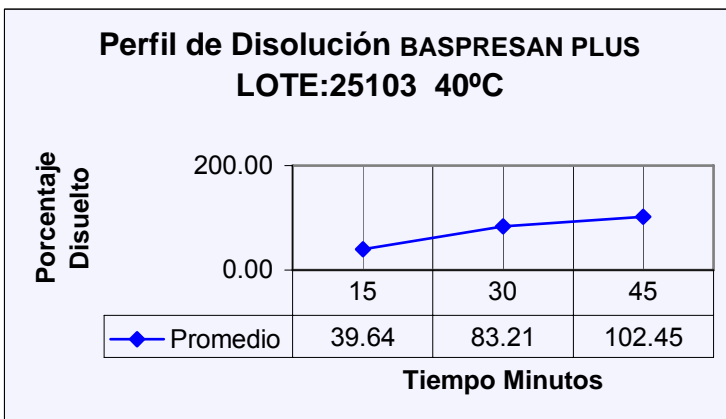
Tiempo (m)	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6	Media	Desviación
15	41.32	41.37	37.22	39.39	38	40.56	39.64	1.7476
30	80.07	85.81	84.4	88.44	85.37	86.35	83.21	2.7958
45	99.9	97.19	95.79	97.63	103.82	105.00	102.45	3.1389
								2.56

**Grafico 7:**



Datos peso promedio	
	304
	297.9
	305.2
	302.1
	304.2
	305.4
	298.7
	301.2
	300.8
	300.2

**Grafico 8:**



<b>Resultado</b>	<b>301.97</b>
<b>Desviación</b>	<b>2.6596</b>
<b>RSD</b>	<b>0.8807</b>
Peso Promedio	300 mg ± 3%
Minimo	291
Maximo	309

**Observaciones:** Los resultados del perfil de disolucion presentaron buena dispersión, menor del 6% como puede apreciarse el perfil de disolucion deja ver que en 45 minutos se ha liberado un 102,45 % de activo, a 75 RPM, Buffer Fosfato pH = 6,8 , 900 mL, 37°C, Aparato 2, intervalo de muestreo 15 minutos y tiempo de analisis 45 min.

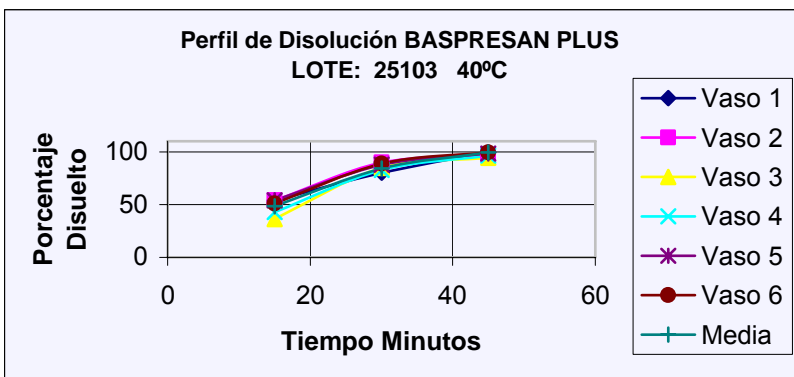
**TABLA 17**

**Perfil de Disolución BASPRESAN PLUS Lote 25103 40°C**

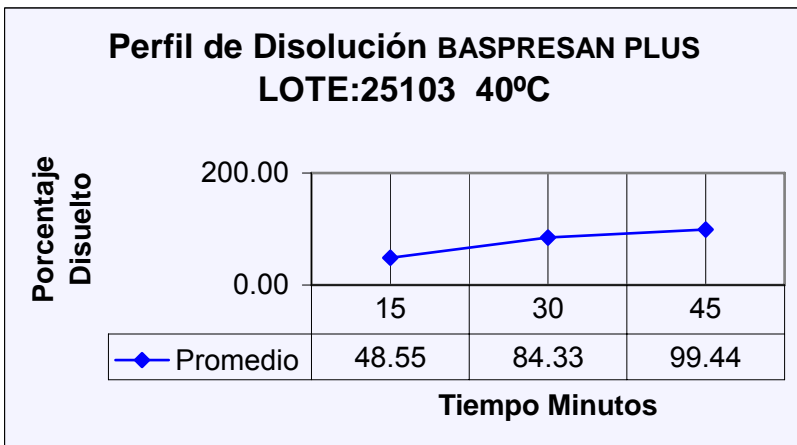
**LOSARTAN POTASICO**

Tiempo (m)	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6	Media	Desviación
15	53.82	53.92	36.38	42.67	53.79	50.73	48.55	7.3689
30	80.07	89.63	84.99	82.8	87.95	88.59	84.33	3.7273
45	99.49	96.75	94.12	96.51	98.46	99.38	99.44	2.0673
								4.39

**Gráfico 9:**



**Gráfico 10:**



**Observaciones:** Los resultados del perfil de disolución presentaron buena dispersión, menor del 6% como puede apreciarse el perfil de disolución deja ver que en 45 minutos se ha liberado un 99,44 % de activo, a 75 RPM, Buffer Fosfato pH = 6,8 , 900 mL, 37°C, Aparato 2, intervalo de muestreo 15 minutos y tiempo de análisis 45 min.

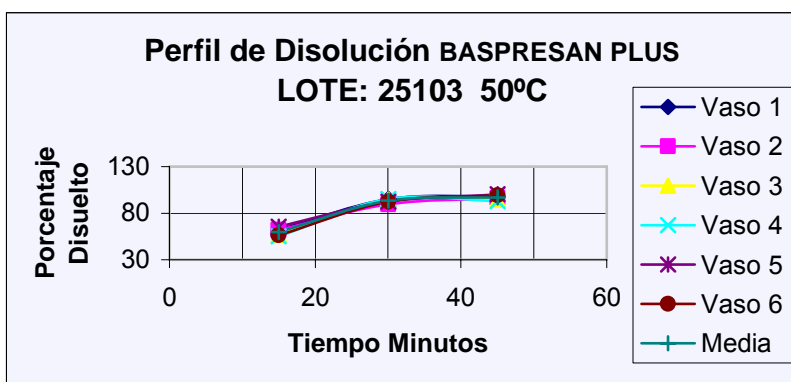
**TABLA 18**

**Perfil de Disolución BASPRESAN PLUS Lote: 25103 50°C**

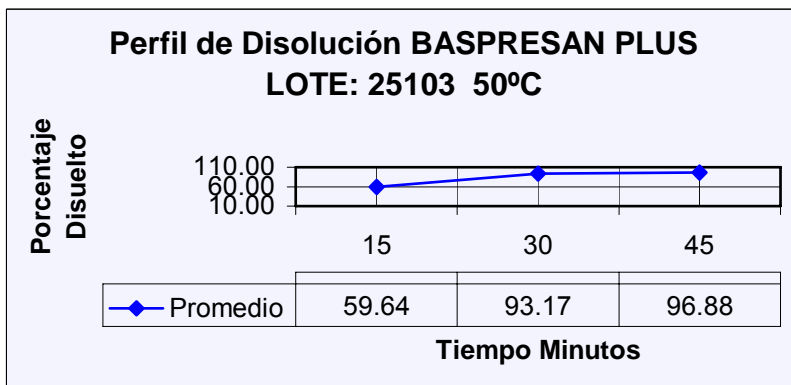
**HIDROCLOROTIAZIDA**

Tiempo (m)	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6	Media	Desviación
15	62.26	62.21	56.62	55.24	65.39	56.11	59.64	4.1827
30	94.87	89.3	94.63	95.36	92.47	92.4	93.17	2.2750
45	98.15	96.29	94.59	92.87	100.11	99.24	96.88	2.8031
								3.09

**Gráfico 11:**



**Gráfico 12:**



**Observaciones:** Los resultados del perfil de disolución presentaron una buena dispersión, menor del 6% por ello se aprueba la disolución, como puede apreciarse el perfil de disolución deja entre ver que a los 45 minutos en condiciones suaves de disolución ya se ha liberado el 96,88 % de activo, por lo que se procederá a realizar un perfil bajo las siguientes condiciones: 75 RPM, Buffer Fosfato pH = 6,8, 900 mL, 37°C, intervalo de muestreo 15 minutos y tiempo de análisis 45 min.

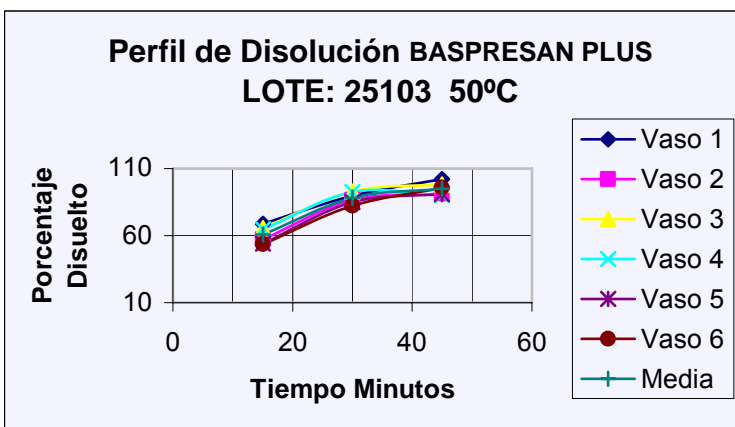
**TABLA 19**

**Perfil de Disolución BASPRESAN PLUS Lote: 25103 50°C**

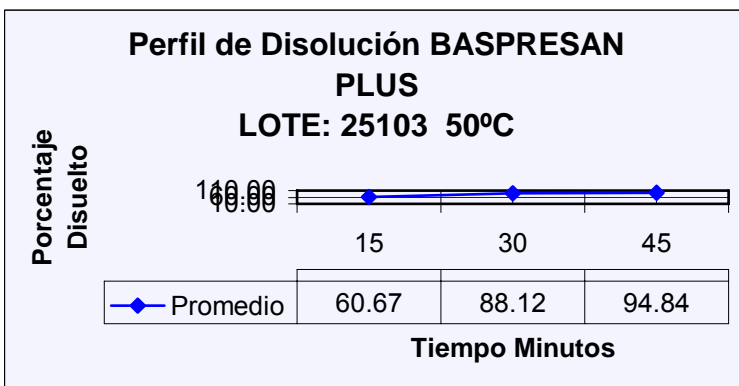
**LOSARTAN POTASICO**

Tiempo (m)	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6	Media	Desviación
15	68.82	57.04	65.62	64.82	54.18	53.55	60.67	6.5443
30	89.63	86.47	92.89	92.65	85.04	82.05	88.12	4.3499
45	102.2	91.51	98.27	90.24	90.95	95.87	94.84	4.7828
								5.23

**Gráfico 13**



**Gráfico 14**



**Observaciones:** Los resultados del perfil de disolución presentaron una buena dispersión, menor del 6% por ello se aprueba la disolución, como puede apreciarse el perfil de disolución deja entre ver que a los 45 minutos en condiciones suaves de disolución ya se ha liberado el 94,84 % de activo, por lo que se procederá a realizar un perfil bajo las siguientes condiciones: 75 RPM, Buffer Fosfato pH = 6,8, 900 mL, 37°C, intervalo de muestreo 15 minutos y tiempo de análisis 45 min.

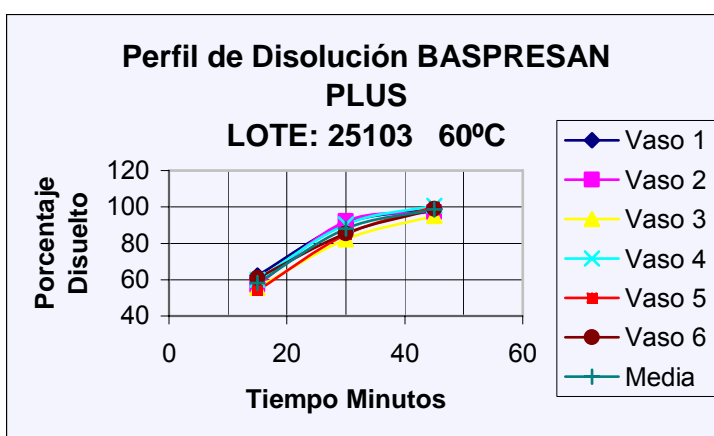
**TABLA 20**

**Perfil de Disolución BASPRESAN PLUS LOTE: 25103 60°C**

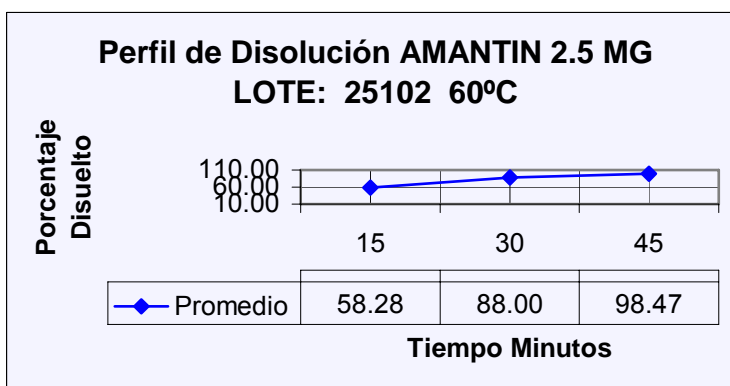
**HIDROCLOROTIAZIDA**

Tiempo (m)	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6	Media	Desviación
15	62.29	57	55.61	60	54.07	60.72	58.28	3.2088
30	90.87	92.06	82.06	90.29	84.7	85.43	88.00	4.3629
45	98.94	97.08	95.13	100.8	99.95	98.94	98.47	2.0566
								3.21

**Gráfico 15**



**Gráfico 16**



**Observaciones:** Los resultados del perfil de disolución presentaron una buena dispersión, menor del 6% por ello se aprueba la disolución, como puede apreciarse el perfil de disolución deja entre ver que a los 45 minutos en condiciones suaves de disolución ya se ha liberado el 98,47 % de activo, por lo que se procederá a realizar un perfil bajo las siguientes condiciones: 75 RPM, Buffer Fosfato pH = 6,8, 900 mL, 37°C, intervalo de muestreo 15 minutos y tiempo de análisis 45 min.



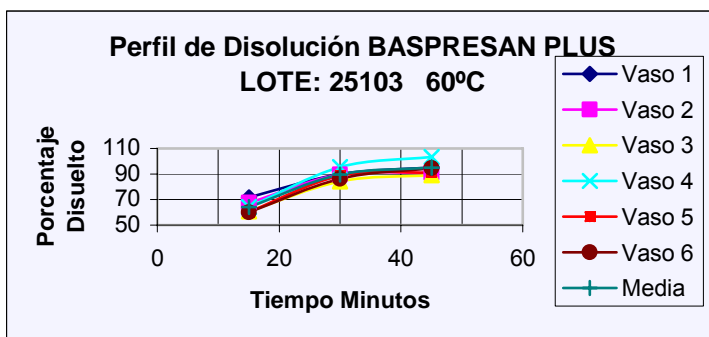
**TABLA 21**

**Perfil de Disolución BASPRESAN PLUS LOTE: 25103 60°C**

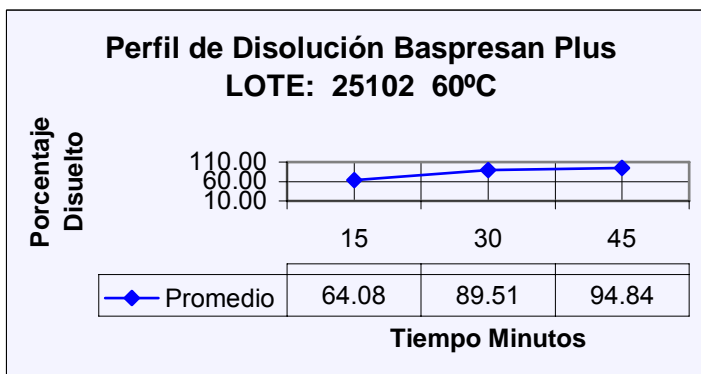
**LOSARTAN POTASICO**

Tiempo (m)	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6	Media	Desviación
15	71.75	67.59	60.76	63.99	60.36	60.04	64.08	4.7400
30	89.84	89.57	84.26	95.3	88.57	86.14	89.51	3.9396
45	94.95	91.01	89	103.46	91.25	94.73	94.84	5.1459
								4.61

**Gráfico 17**



**Gráfico 18**



**Observaciones:** Los resultados del perfil de disolución presentaron una buena dispersión, menor del 6% por ello se aprueba la disolución, como puede apreciarse el perfil de disolución deja entre ver que a los 45 minutos en condiciones suaves de disolución ya se ha liberado el 94,84 % de activo, por lo que se procederá a realizar un perfil bajo las siguientes condiciones: 75 RPM, Buffer Fosfato pH = 6,8, 900 mL, 37°C, intervalo de muestreo 15 minutos y tiempo de análisis 45 min.

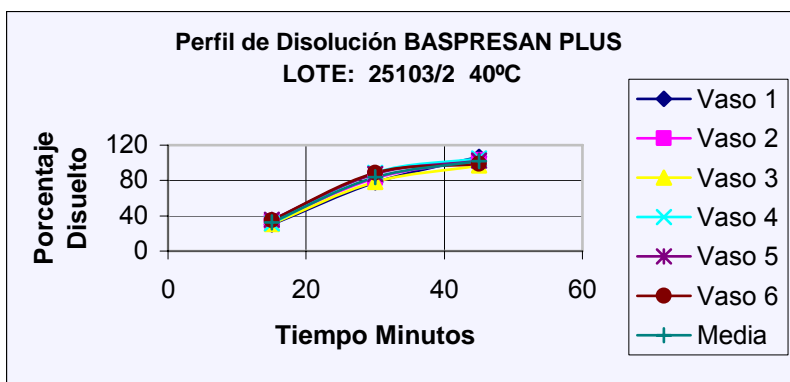
**TABLA 22**

**Perfil de Disolución BASPRESAN PLUS. MG Lote 25103/2 40°C**

**HIDROCLOROTIAZIDA**

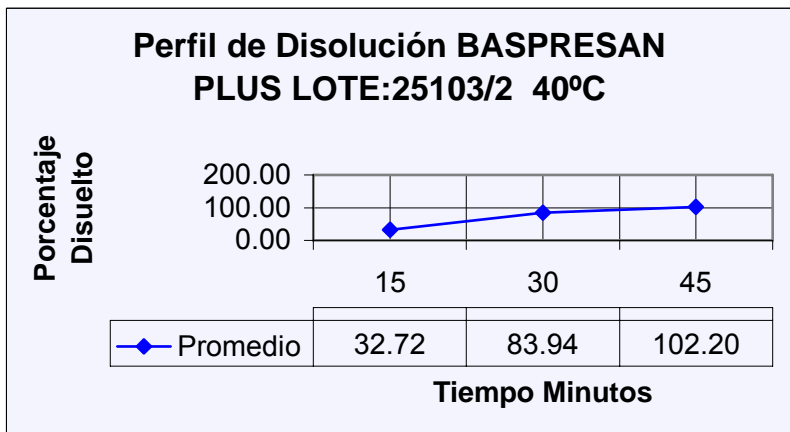
Tiempo (m)	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6	Media	Desviación
15	29.85	33.53	30.93	31.45	35.5	35.05	32.72	2.3181
30	77.6	82.88	78.58	88.54	87.54	88.52	83.94	5.0029
45	106.73	102.86	97.06	105.2	102.35	98.98	102.20	3.6542
								3.66

**Gráfico 19**



Datos peso promedio
307.2
309
301.8
300.7
307.2
307.5
304.4
302.5
307
305.4

**Gráfico 20**



<b>Resultado</b>	<b>305.27</b>
<b>Desviación</b>	<b>2.8028</b>
<b>RSD</b>	<b>0.9181</b>
Peso Promedio	300 mg ± 3%
Minimo	291 mg
Maximo	309 mg

**Observaciones:** Los resultados del perfil de disolución presentaron buena dispersión, menor del 6% como puede apreciarse el perfil de disolución deja ver que en 45 minutos se ha liberado un 102,2 % de activo, a 75 RPM, Buffer Fosfato pH = 6.8, 900 mL, 37°C, Aparato 2, intervalo de muestreo 15 minutos y tiempo de análisis 45 min.

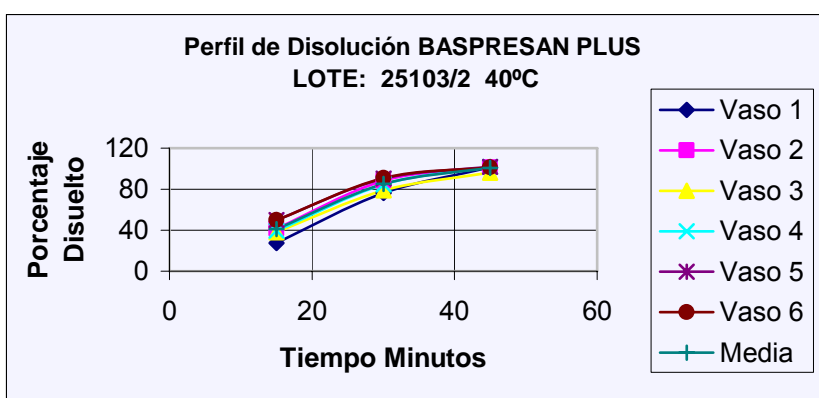
**TABLA 23**

**Perfil de Disolución BASPRESAN PLUS. MG Lote 25103/2 40°C**

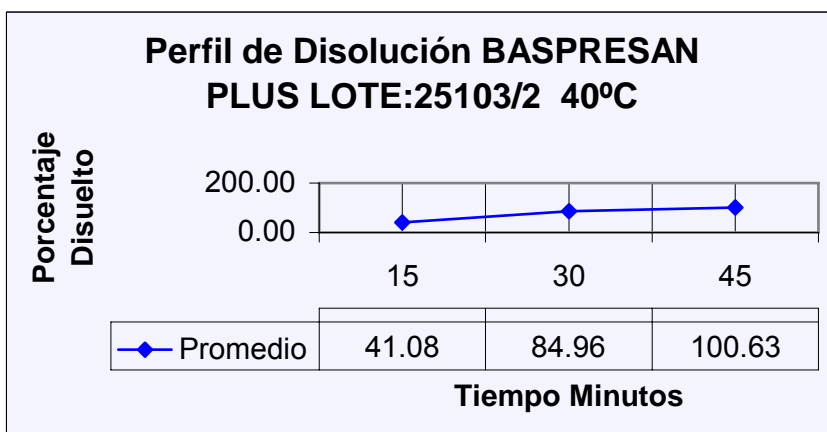
**LOSARTAN POTASICO**

Tiempo (m)	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6	Media	Desviación
15	27.58	41.67	37.78	39.51	50.12	49.82	41.08	8.4150
30	76.62	88.29	79.08	84.57	90.15	91.04	84.96	5.9879
45	101.53	101.47	95.95	101.83	101.84	101.13	100.63	2.3053
								5.57

**Gráfico 21**



**Gráfico 22**



**Observaciones:** Los resultados del perfil de disolución presentaron buena dispersión, menor del 6% como puede apreciarse el perfil de disolución deja ver que en 45 minutos se ha liberado un 100,63 % de activo, a 75 RPM, Buffer Fosfato pH = 6.8, 900 mL, 37°C, Aparato 2, intervalo de muestreo 15 minutos y tiempo de análisis 45 min.

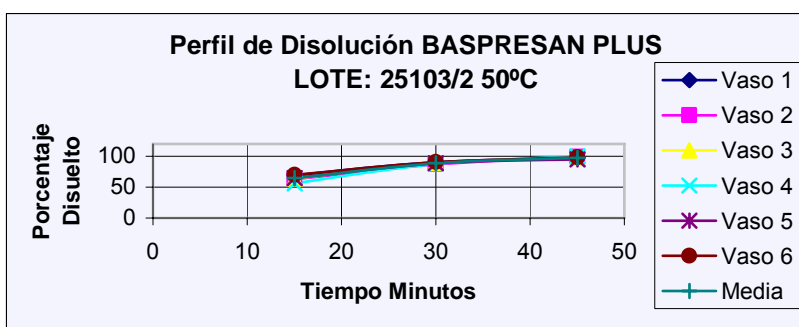
**TABLA 24**

**Perfil de Disolución BASPRESAN PLUS. Lote: 25103/2 50°C**

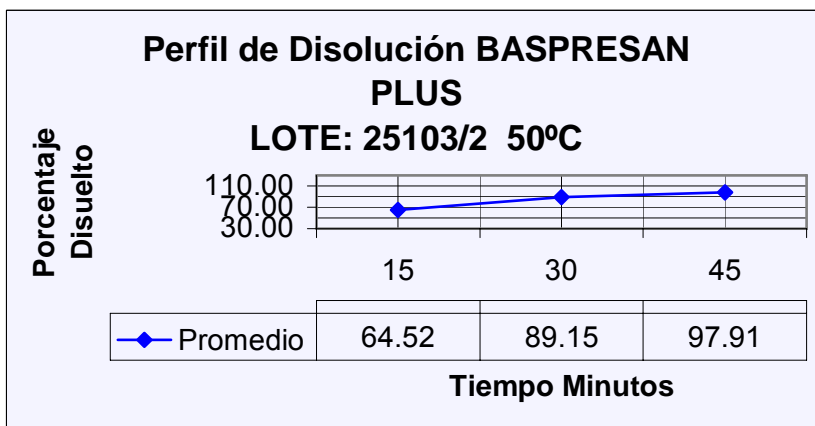
**HIDROCLOROTIAZIDA**

Tiempo (m)	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6	Media	Desviación
15	68.75	63.32	63.84	56.47	65.05	69.71	64.52	4.7289
30	90.79	87.1	89.34	88.29	88.96	90.43	89.15	1.3669
45	97.16	98.9	97.44	100.42	95.03	98.5	97.91	1.8279
								2.64

**Gráfico 23**



**Gráfico 24**



**Observaciones:** Los resultados del perfil de disolución presentaron una buena dispersión, menor del 6% por ello se aprueba la disolución, como puede apreciarse el perfil de disolución deja entre ver que a los 45 minutos en condiciones suaves de disolución ya se ha liberado el 97,91 % de activo, por lo que se procederá a realizar un perfil bajo las siguientes condiciones: 75 RPM, Buffer Fosfato pH = 6,8, 900 mL, 37°C, intervalo de muestreo 15 minutos y tiempo de análisis 45 min.

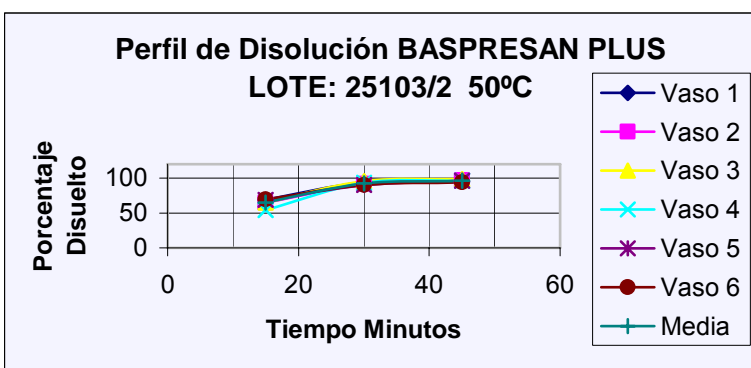
**TABLA 25**

**Perfil de Disolución BASPRESAN PLUS. Lote: 25103/2 50°C**

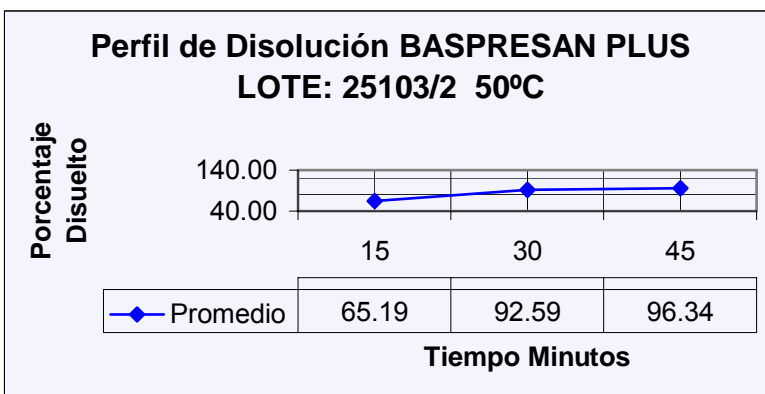
**LOSARTAN POTASICO**

Tiempo (m)	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6	Media	Desviación
15	68.69	65.15	65.35	54.17	68.57	69.21	65.19	5.6798
30	94.19	91.84	95.85	92.95	90.52	90.16	92.59	2.1941
45	94.6	97.19	98.97	96.62	96.67	94	96.34	1.8072
								3.23

**Gráfico 25**



**Gráfico 26**



**Observaciones:** Los resultados del perfil de disolución presentaron una buena dispersión, menor del 6% por ello se aprueba la disolución, como puede apreciarse el perfil de disolución deja entre ver que a los 45 minutos en condiciones suaves de disolución ya se ha liberado el 96,34 % de activo, por lo que se procederá a realizar un perfil bajo las siguientes condiciones: 75 RPM, Buffer Fosfato pH = 6,8, 900 mL, 37°C, intervalo de muestreo 15 minutos y tiempo de análisis 45 min.

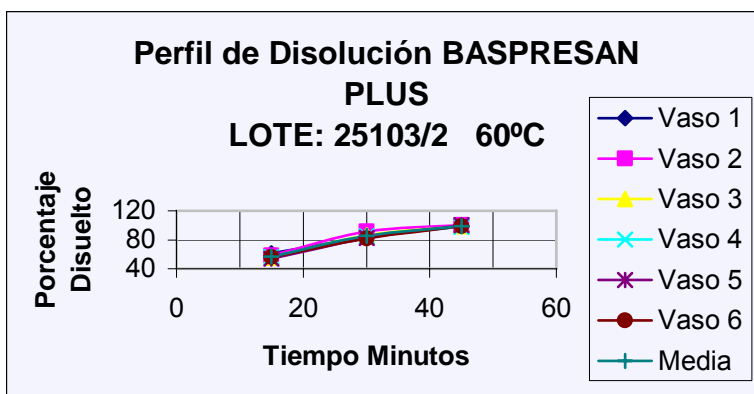
**TABLA 26**

**Perfil de Disolución BASPRESAN PLUS. LOTE: 25103/2 60°C**

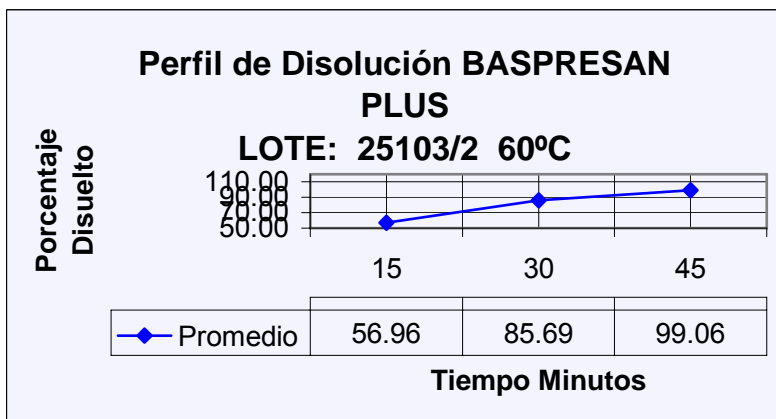
**HIDROCLOROTIAZIDA**

Tiempo (m)	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6	Media	Desviación
15	61.55	58.42	55.6	56.27	53.9	55.99	56.96	2.6769
30	83.64	91.38	85.93	84.82	82.7	81.89	85.69	3.4034
45	98.63	100.3	98.59	98.26	99.91	98.69	99.06	0.8298
								2.30

**Gráfico 27**



**Gráfico 28**



**Observaciones:** Los resultados del perfil de disolución presentaron una buena dispersión, menor del 6% por ello se aprueba la disolución, como puede apreciarse el perfil de disolución deja entre ver que a los 45 minutos en condiciones suaves de disolución ya se ha liberado el 99,06 % de activo, por lo que se procederá a realizar un perfil bajo las siguientes condiciones: 75 RPM, Buffer Fosfato pH = 6,8, 900 mL, 37°C, intervalo de muestreo 15 minutos y tiempo de análisis 45 min.

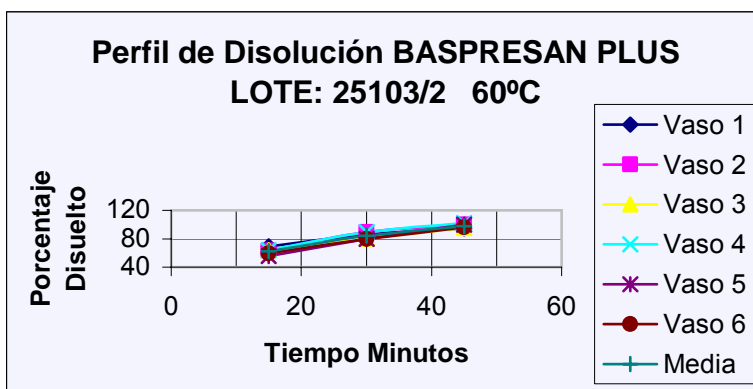
**TABLA 27**

**Perfil de Disolución BASPRESAN PLUS. LOTE: 25103/2 60°C**

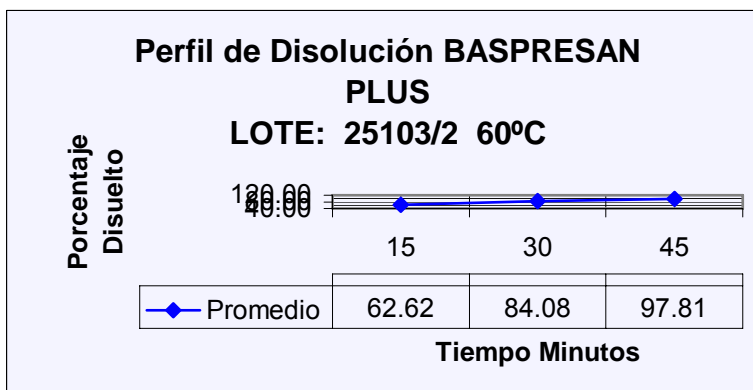
**LOSARTAN POTASICO**

Tiempo (m)	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6	Media	Desviación
15	69.34	63.32	63.91	63.75	55.71	59.66	62.62	4.5847
30	85.49	89.71	80.46	89.6	79.77	79.47	84.08	4.8392
45	94.46	99.77	95.18	101.82	99.76	95.84	97.81	3.0247
								4.15

**Gráfico 29**



**Gráfico 30**



**Observaciones:** Los resultados del perfil de disolución presentaron una buena dispersión, menor del 6% por ello se aprueba la disolución, como puede apreciarse el perfil de disolución deja entre ver que a los 45 minutos en condiciones suaves de disolución ya se ha liberado el 97,81 % de activo, por lo que se procederá a realizar un perfil bajo las siguientes condiciones: 75 RPM, Buffer Fosfato pH = 6,8, 900 mL, 37°C, intervalo de muestreo 15 minutos y tiempo de análisis 45 min.

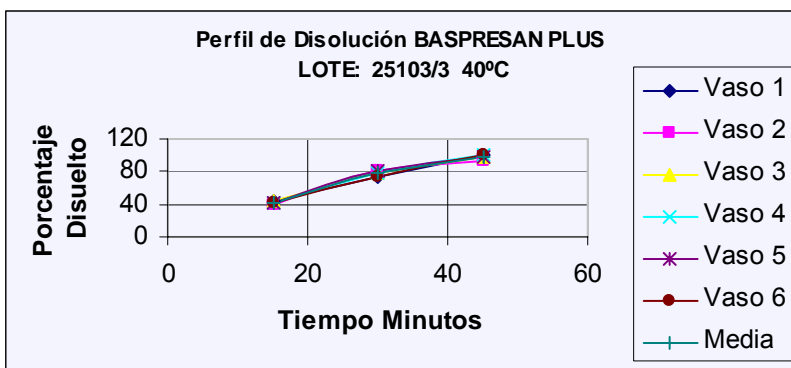
**TABLA 28**

**Perfil de Disolución BASPRESAN PLUS. MG Lote 25103/3 40°C**

**HIDROCLOROTIAZIDA**

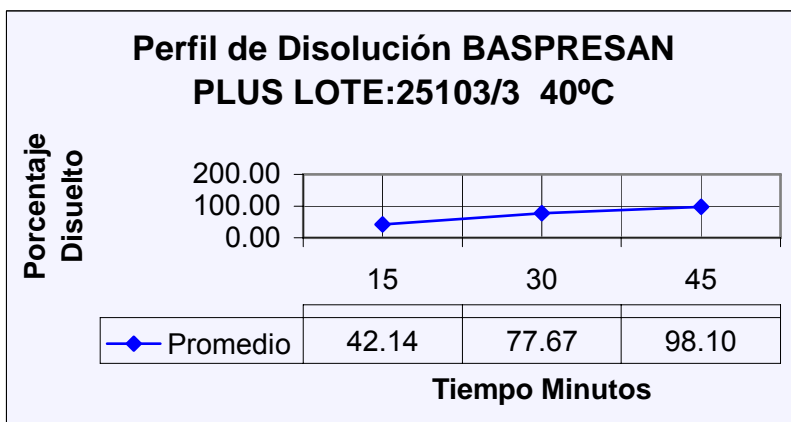
Tiempo (m)	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6	Media	Desviación
15	43.7	39.78	44.47	41.75	40.52	42.62	42.14	1.8132
30	74.37	81.19	77.88	77.72	80.63	74.21	77.67	2.9685
45	99.29	92.2	98.78	100.36	97.49	100.49	98.10	3.0945
								2.63

**Gráfico 31**



Datos peso promedio	
	304.8
	303.7
	301.1
	309.2
	308.4
	310.4
	300
	301
	303.6
	304
<b>Resultado</b>	<b>304.62</b>
<b>Desviación</b>	<b>3.6181</b>
<b>RSD</b>	<b>1.1877</b>
Peso Promedio	300 mg ± 3%
Minimo	291 mg
Maximo	309 mg

**Gráfico 32**



**Observaciones:** Los resultados del perfil de disolución presentaron buena dispersión, menor del 6% como puede apreciarse el perfil de disolución deja ver que en 45 minutos se ha liberado un 98,1 % de activo, a 75 RPM, Buffer Fosfato pH = 6,8 , 900 mL, 37°C, Aparato 2, intervalo de muestreo 15 minutos y tiempo de análisis 45 min.



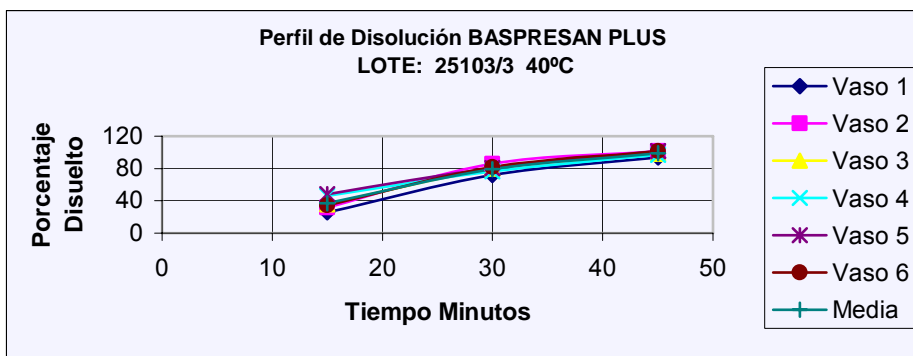
**TABLA 29**

**Perfil de Disolución BASPRESAN PLUS. MG Lote 25103/3 40°C**

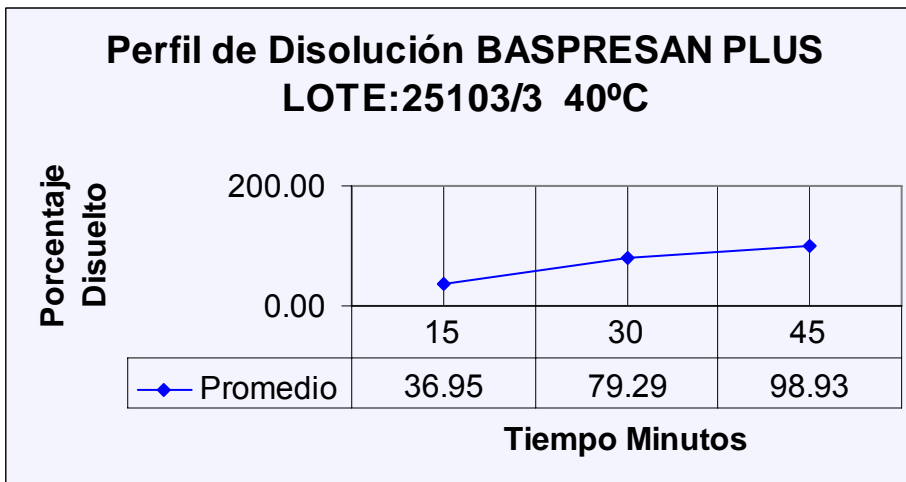
**LOSARTAN POTASICO**

Tiempo (m)	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6	Media	Desviación
15	25.48	31.8	35.34	46.34	48.2	34.56	36.95	8.7307
30	71.55	85.86	79.78	76.55	80.19	81.78	79.29	4.8545
45	93.75	101.72	98.29	96.79	101.74	101.31	98.93	3.2609
								5.62

**Gráfico 33**



**Gráfico 34**



**Observaciones:** Los resultados del perfil de disolución presentaron buena dispersión, menor del 6% como puede apreciarse el perfil de disolución deja ver que en 45 minutos se ha liberado un 98,93 % de activo, a 75 RPM, Buffer Fosfato pH = 6,8 , 900 mL, 37°C, Aparato 2, intervalo de muestreo 15 minutos y tiempo de análisis 45 min.

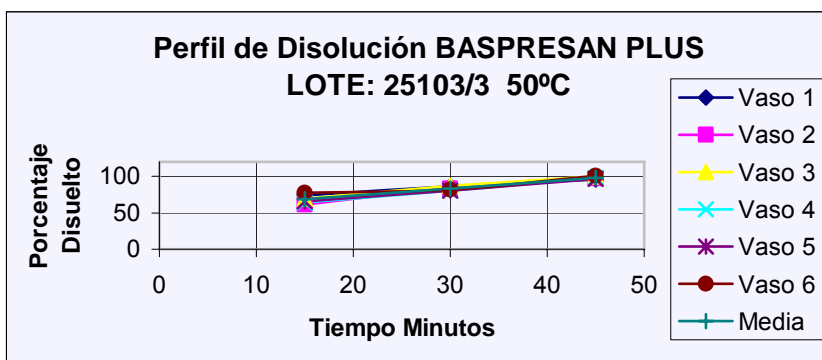
**TABLA 30**

**Perfil de Disolución BASPRESAN PLUS. Lote: 25103/3 50°C**

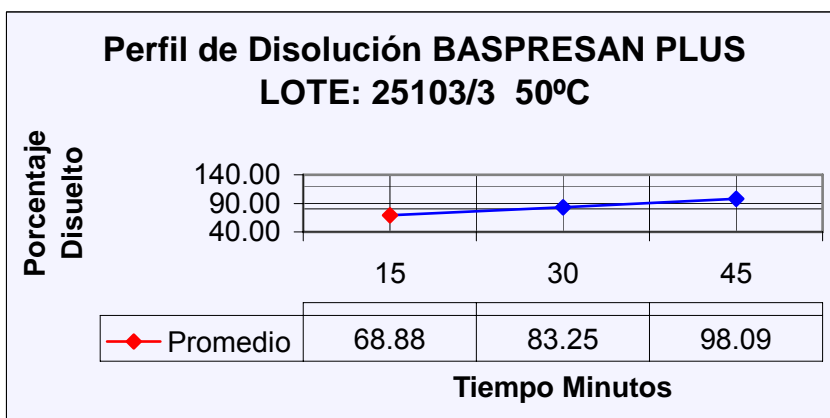
**HIDROCLOROTIAZIDA**

Tiempo (m)	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6	Media	Desviación
15	73.93	61.59	69.63	64.71	65.99	77.44	68.88	5.9703
30	86.26	83.67	86.77	80.31	80.76	81.73	83.25	2.7850
45	96.04	97	99.97	98.26	96.64	100.64	98.09	1.8740
								3.54

**Gráfico 35**



**Gráfico 36**



**Observaciones:** Los resultados del perfil de disolución presentaron una buena dispersión, menor del 6% por ello se aprueba la disolución, como puede apreciarse el perfil de disolución deja entre ver que a los 45 minutos en condiciones suaves de disolución ya se ha liberado el 98,09 % de activo, por lo que se procederá a realizar un perfil bajo las siguientes condiciones: 75 RPM, Buffer Fosfato pH = 6,8, 900 mL, 37°C, intervalo de muestreo 15 minutos y tiempo de análisis 45 min.

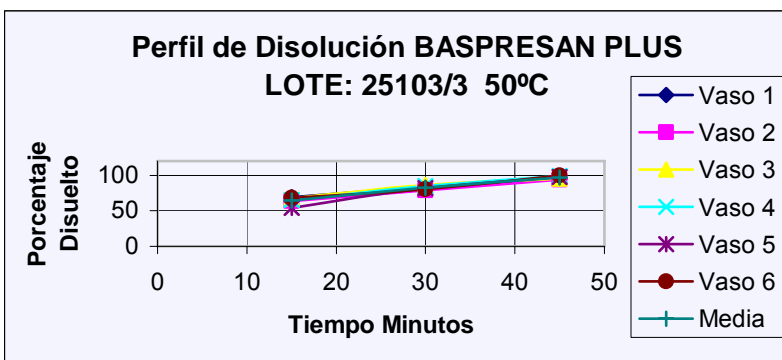
**TABLA 31**

**Perfil de Disolución BASPRESAN PLUS. Lote: 25103/3 50°C**

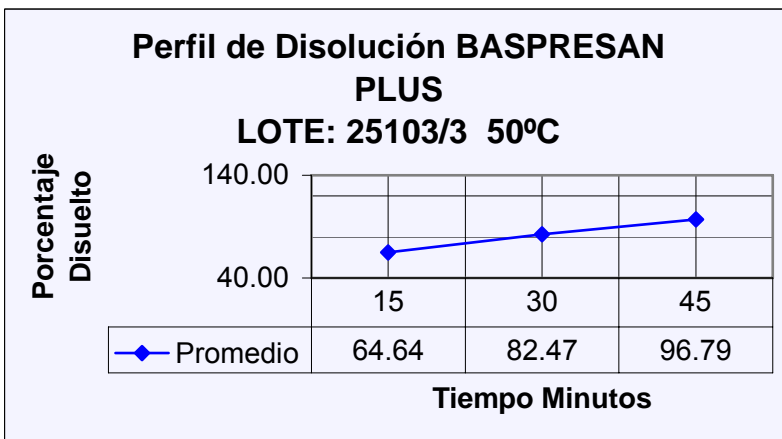
**LOSARTAN POTASICO**

Tiempo (m)	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6	Media	Desviación
15	68.82	63.94	67.69	65.3	54.07	68.03	64.64	5.4940
30	83.25	79.05	86.14	84.68	81.62	80.07	82.47	2.7254
45	95.1	93.62	95.23	99.34	97.5	99.95	96.79	2.5429
								3.59

**Gráfico 37**



**Gráfico 38**



**Observaciones:** Los resultados del perfil de disolución presentaron una buena dispersión, menor del 6% por ello se aprueba la disolución, como puede apreciarse el perfil de disolución deja entre ver que a los 45 minutos en condiciones suaves de disolución ya se ha liberado el 96,79 % de activo, por lo que se procederá a realizar un perfil bajo las siguientes condiciones: 75 RPM, Buffer Fosfato pH = 6,8, 900 mL, 37°C, intervalo de muestreo 15 minutos y tiempo de análisis 45 min.

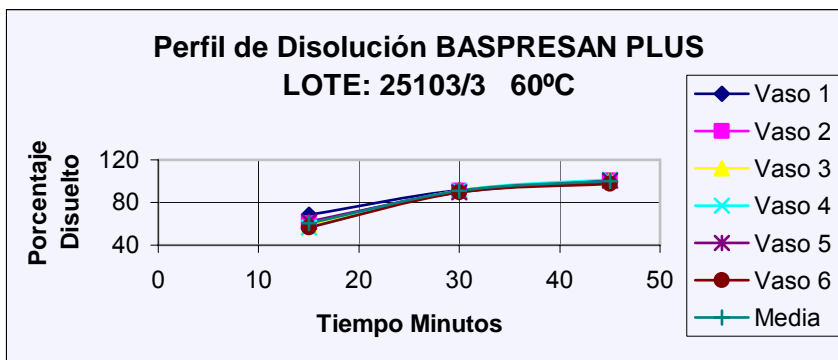
**TABLA 32**

**Perfil de Disolución BASPRESAN PLUS. LOTE: 25103/3 60°C**

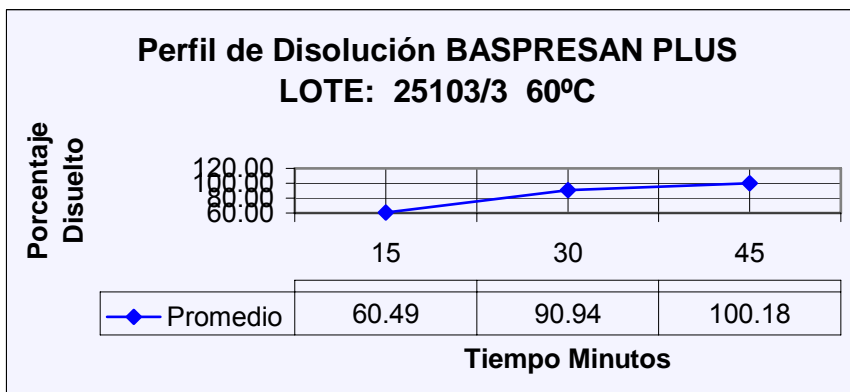
**HIDROCLOROTIAZIDA**

Tiempo (m)	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6	Media	Desviación
15	68.61	60.5	58.73	56.73	61.97	56.38	60.49	4.5222
30	91.7	91.04	91.16	91.22	89.59	89.39	90.94	0.7964
45	99.68	100.73	101	101.36	100.6	97.72	100.18	1.3301
								2.22

**Gráfico 39**



**Gráfico 40**



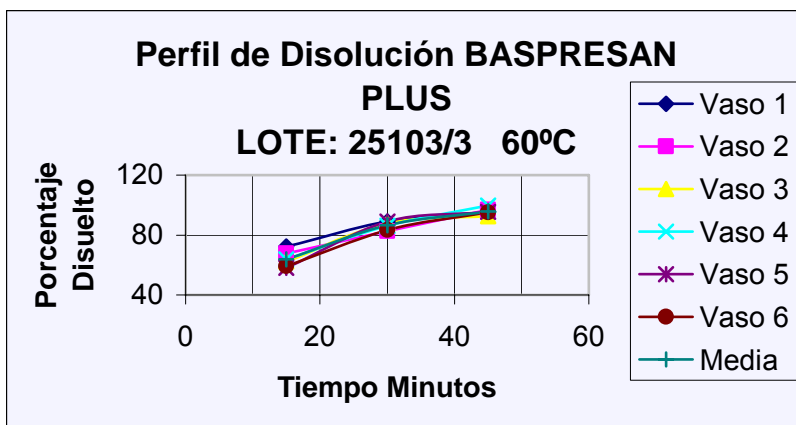
**Observaciones:** Los resultados del perfil de disolución presentaron una buena dispersión, menor del 6% por ello se aprueba la disolución, como puede apreciarse el perfil de disolución deja entre ver que a los 45 minutos en condiciones suaves de disolución ya se ha liberado el 100,18 % de activo, por lo que se procederá a realizar un perfil bajo las siguientes condiciones: 75 RPM, Buffer Fosfato pH = 6,8, 900 mL, 37°C, intervalo de muestreo 15 minutos y tiempo de análisis 45 min.

**TABLA 33**

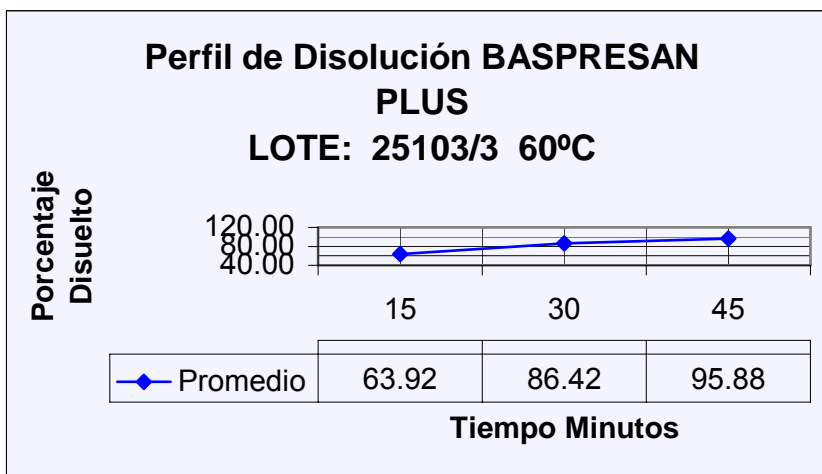
**Perfil de Disolución BASPRESAN PLUS. LOTE: 25103/3 60°C**  
**LOSARTAN POTASICO**

Tiempo (m)	Vaso 1	Vaso 2	Vaso 3	Vaso 4	Vaso 5	Vaso 6	Media	Desviación
15	72.23	67.83	62.24	63.97	58.14	59.08	63.92	5.3666
30	89.13	82.81	87.87	86.14	89.02	83.55	86.42	2.7406
45	95.57	96.97	92.76	99.59	95.32	95.05	95.88	2.2709
								3.46

**Gráfico 41**



**Gráfico 42**



**Observaciones:** Los resultados del perfil de disolución presentaron una buena dispersión, menor del 6% por ello se aprueba la disolución, como puede apreciarse el perfil de disolución deja entre ver que a los 45 minutos en condiciones suaves de disolución ya se ha liberado el 95,88 % de activo, por lo que se procederá a realizar un perfil bajo las siguientes condiciones: 75 RPM, Buffer Fosfato pH = 6,8, 900 mL, 37°C, intervalo de muestreo 15 minutos y tiempo de análisis 45 min.

## Conclusión

Dado que las tabletas de Baspresan Plus no sufrieron degradación significativa ( $\leq 6\%$ ) en las condiciones drásticas de temperatura a que fue expuesto el producto, por lo que no se logró obtener el orden de la reacción (ver anexo n° 4), por tanto no fue posible aplicar la ecuación de Arrhenius hasta tanto el nivel de degradación se encuentre en un valor entre 50 ó 60%. En estos casos, usualmente se les concede a los medicamentos una fecha de vencimiento tentativa de 3 años según las normativas ICH, lo cual debe ser corroborado por estudios de estabilidad en condiciones naturales de almacenamiento.

Las tabletas de Baspresan Plus poseen similitud con respecto a Hyzaar por lo que concluimos que el producto es **Bioequivalente**.

### **Recomendaciones:**

- Debido a que no fue posible determinar el período de validez de la tableta por la aplicación de Arrhenius (no se degradó 50%), recomendamos realizar el estudio en condiciones de almacenamiento naturales o reales, para así corroborar la fecha tentativa.
- Almacenar los productos terminados de acuerdo a las buenas prácticas de almacenamiento.
- Con respecto a la formación de farmacéuticos en la universidad, hacer énfasis en la enseñanza de estudios de estabilidad ya que por medio de nuestro trabajo nos percatamos que la enseñanza en este tema es pobre.
- Motivar a los futuros egresados de la carrera de Farmacia a realizar estudios de este tipo como tema monográfico con el objetivo de poner en práctica y enriquecer sus conocimientos de estabilidad química y física.

## Bibliografía:

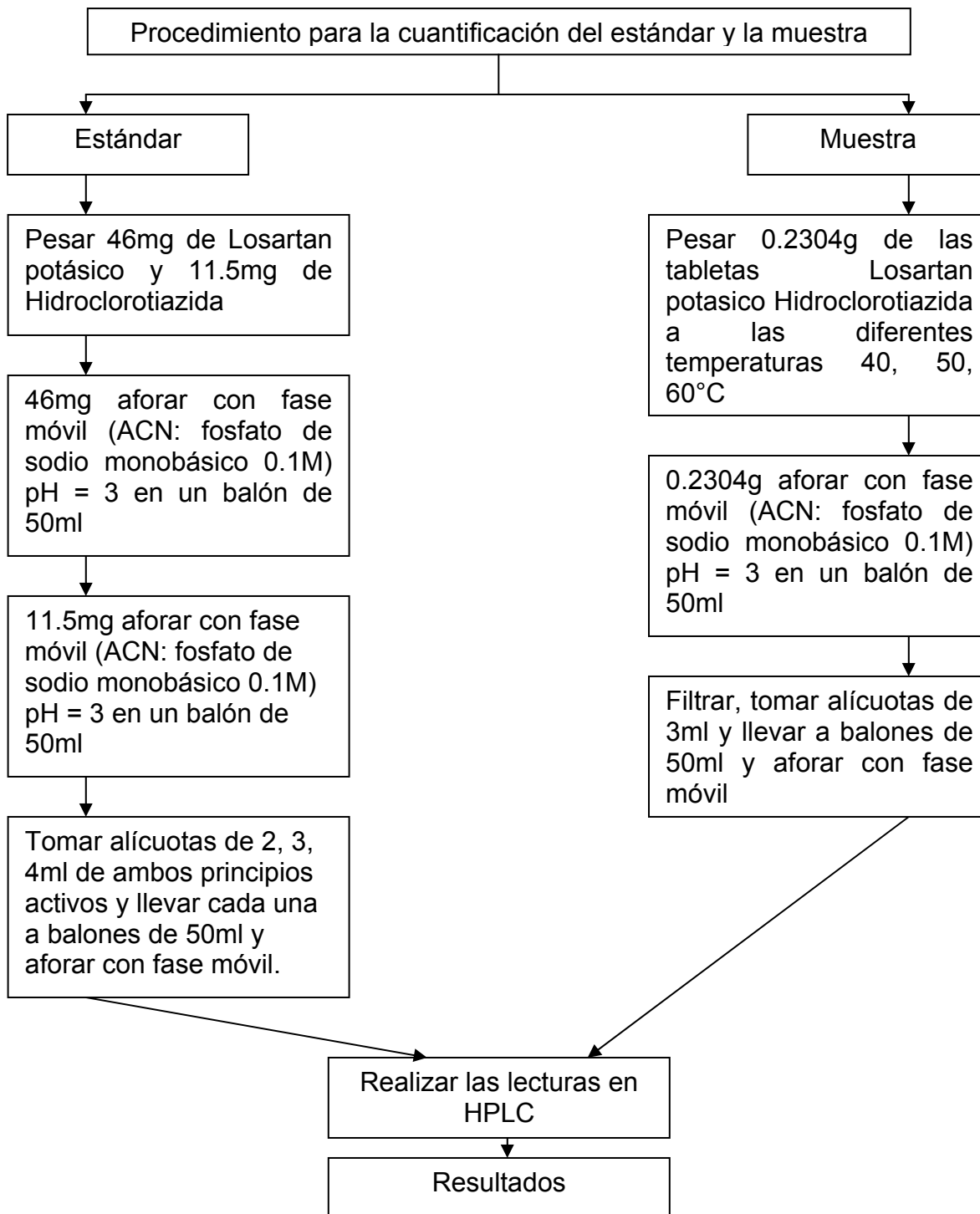
1. **Guía para realización de estudios de estabilidad de medicamentos.**  
Publicado en El Alcance No 50 La Gaceta N° 134 del 12 de Julio del 2002.  
URL: [www.netsalud.sa.cr/ms/drc/pcuidadano/guia\\_2.doc](http://www.netsalud.sa.cr/ms/drc/pcuidadano/guia_2.doc)
2. **Crítica a la Normativa ICH sobre estabilidad de medicamentos: Humedad Relativa y Formas Sólidas.** Ana Isabel Torres Suárez y Col. Dpto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia Universidad Complutense de Madrid.  
URL: [www.cecmmed.sld.cu/regulaciones/reg25-2000.pdf](http://www.cecmmed.sld.cu/regulaciones/reg25-2000.pdf)
3. **Estabilidad Acelerada de Tabletas de Levodopa – Carbidopa 250- 25mg.**  
Instituto de Farmacia y Alimentos Universidad de la Habana. Mirna Fernández Cervera y Col. 2001.  
URL: [www.infomed.sld.cu/revistas/farvol\\_35\\_2\\_01/far02201.pdf](http://www.infomed.sld.cu/revistas/farvol_35_2_01/far02201.pdf)
4. Goodman & Gilman y Col. **Bases Farmacológicas de la Terapéutica.** Novena Edición. Editorial McGraw Hill. México, 1996.
5. Villa Jato Jose Luis. **Tecnología Farmacéutica. Aspectos fundamentales de los sistemas farmacéuticos y Operaciones básicas.** Volumen II.
6. A. Lieberman y colaboradores. **Pharmaceutical Dosage Forms: Tabletas.** Volumen 3. 2da Edición. Copyright por Marcel Bekker Inc. Capitulo 8.
7. Miguel Ángel Rodríguez Echeverría. **Normativas establecidas para la presencia de la Republica.** San José. El ministerio de Salud



8. Kenneth A. Connors. Chemical Kinetics. **The study of reaction rate in solution**. New York. VCH. Publishers 1990.
9. Ira. N. Levine. **Físico – química**. Cuarta Edición. Volumen II. McGraw – Hill/ Iberoamericana de España, S.A.
10. Sbarbati de Nudelman. **Estabilidad de medicamentos**. Agosto de 1975. Librería “El Ateneo”. Editorial Buenos Aires.
11. US Pharmacopeia & Nacional Formulary. USP/NF 26 **The official Compendia of standares**.
12. **Farmacopea de Estados Unidos Mexicanos**. Séptima Edición, Año 2000. Tomo I y II.

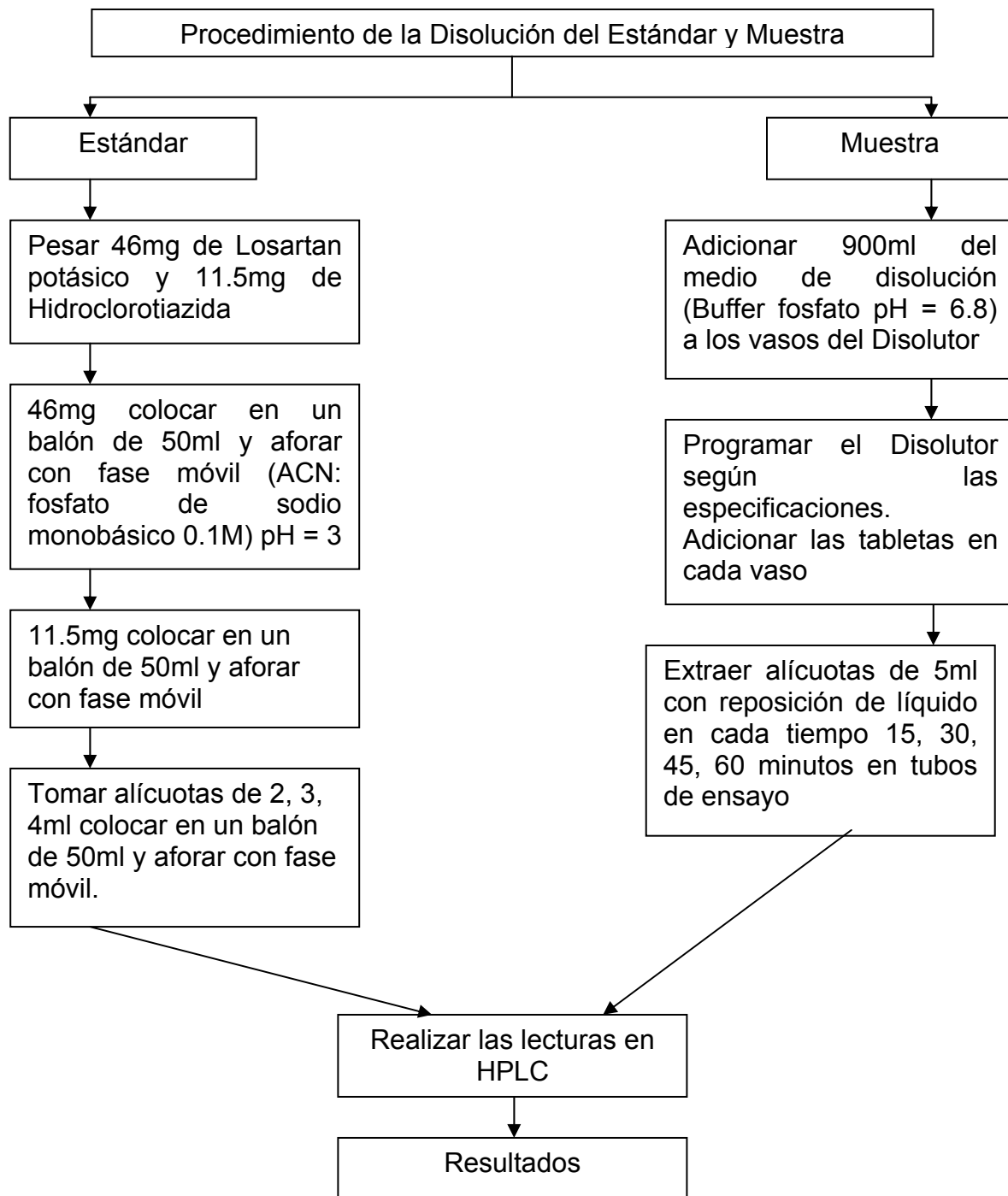
## Anexo 1:

### Flujograma del Procedimiento



## Anexo 2:

### Flujograma del Procedimiento



## Anexo 3

### COMPARATIVO DEL PERFIL DE DISOLUCION ENTRE HYZAAR Y BASPRESAN PLUS

**Tabla A3.1 HYZAAR ( HIDROCLOROTIAZIDA HCL)**

TIEMPO	VASO1	VASO2	VASO3	VASO4	VASO5	VASO6	VASO7	VASO8	VASO9	VASO10	VASO11	VASO12
15	13.56	9.8	6.67	9.76	10.71	12.16	24.79	22.43	9.08	18.34	10.04	12.56
30	21.63	27.42	21.14	30.21	28.46	33.64	22.47	28.18	20.65	32.4	31.71	36.31
45	40.96	45.93	39.41	48.07	46.46	49.82	41.39	45.99	39.31	47.23	45.59	49.39
60	67.77	68.15	71.4	74.69	74.38	64.82	71.46	68.64	68.94	73.4	71.69	70.06

**Tabla A3.2 BASPRESAN PLUS**

TIEMPO	VASO1	VASO2	VASO3	VASO4	VASO5	VASO6	VASO7	VASO8	VASO9	VASO10	VASO11	VASO12
15	10.76	11.01	13.64	11.74	12.86	12.42	14.78	12.92	14.22	10.84	14.09	13
30	21.21	26.86	24.21	26.32	19.21	26.04	23.55	20.08	19.74	20.13	18.88	21.4
45	43.85	41.16	36.25	34.84	35.67	34.21	40.15	36.3	34.61	35.79	32.79	33.78
60	66.26	63.88	68.28	62.79	63	65.79	61.37	62.74	69.76	69.74	57.78	61.81

**Tabla A3.3 HYZAAR BASPLUS**

TIEMPO	MEDIA	MEDIA
15	13.325	12.69
30	27.85167	22.3025
45	44.9625	36.61667
60	70.45	64.43333

**CONDICIONES:**

**MEDIO: HCl 0.1 N**

**VOLUMEN: 900 MI**

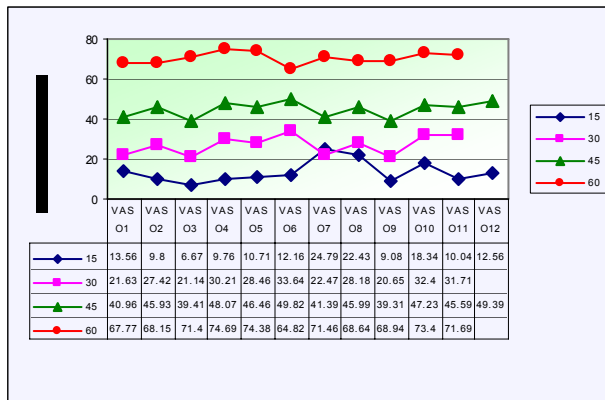
**TEMPERATURA: 37°C +/- 0.5°C**

**APARATO: Nº II**

**VELOCIDAD: 75 RPM**

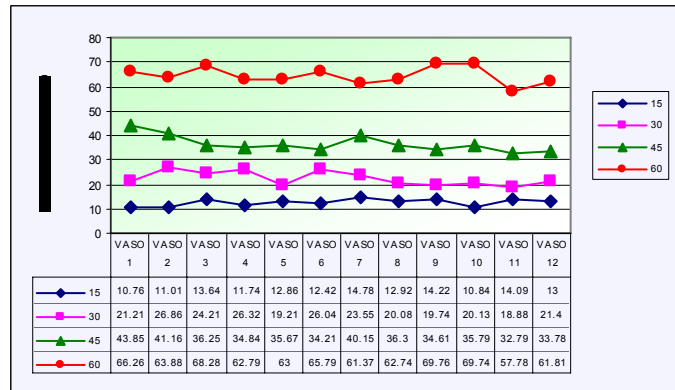
**Gráfico A3.1**

**Perfil de disolución del HYZAAR**



**Gráfico A3.2**

**Perfil de disolución de  
BASPRESAN PLUS**



## COMPARATIVO DEL PERFIL DE DISOLUCION ENTRE HYZAAR Y BASPRESAN PLUS

Tabla A3.4 HYZAAR (LOSARTAN POTASICO)

VASO1	VASO2	VASO3	VASO4	VASO5	VASO6	VASO7	VASO8	VASO9	VASO10	VASO11	VASO12
7.8	9.27	7.57	9.875	9.065	10.34	7.76	9.43	7.57	9.84	8.81	10.19
17.57	22.07	17.88	23.58	22.19	25.48	18.46	22.13	17.44	23.83	22.14	25.36
32.44	36.575	31.935	37.7	36.13	39.06	33.2	36.8	31.86	37.69	36.06	39.04
54.23	53	53.06	58.68	57.89	58.24	53.93	57.34	53.63	58.91	58.32	58.13

Tabla A3.5 BASPRESAN PLUS

VASO1	VASO2	VASO3	VASO4	VASO5	VASO6	VASO7	VASO8	VASO9	VASO10	VASO11	VASO12
10.18	8.12	10.14	9.31	9.07	9.01	10.756	8.26	10.11	9	9.01	8.78
22.1	19.43	18.71	20.17	18.38	18.2	21.36	18.26	17.8	17.56	16.4	18.55
36.53	35.84	32.36	30.89	31.99	30.64	34.98	32.24	30.89	32.03	29.13	30.76
51.5	49.97	48.45	48.38	47.57	48.33	49.85	49.2	48.47	49.03	47.19	48.63

Tabla A3.6 HYZAAR BASPLUS

TIEMPO	MEDIA	MEDIA
15	8.96	9.3122
30	21.511	18.91
45	35.708	32.357
60	56.28	48.881

CONDICIONES:

MEDIO: HCL 0.1 N

VOLUMEN: 900 MI

TEMPERATURA: 37°C +/- 0.5°C

APARATO: N° II

VELOCIDAD: 75 RPM

Gráfico A3.3  
Perfil de disolución del HYZAAR

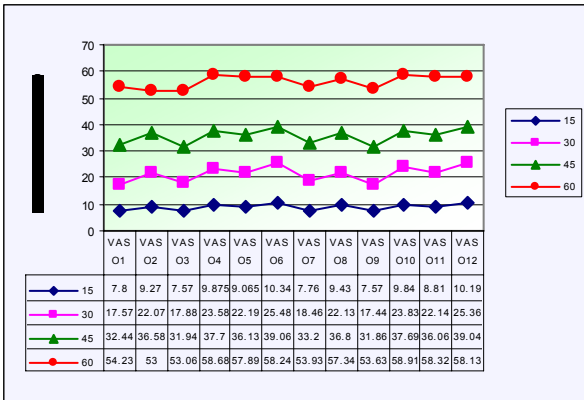
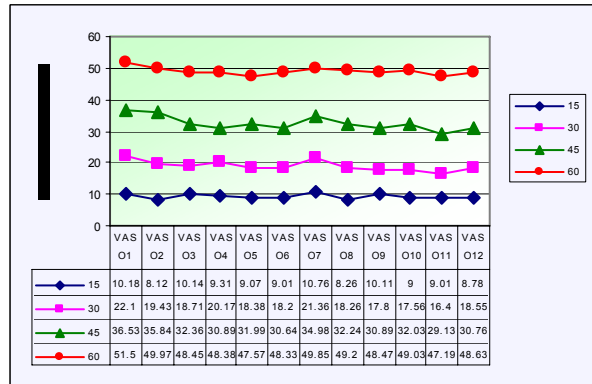


Gráfico A3.4  
Perfil de disolución de BASPRESAN PLUS



## COMPARATIVO DEL PERFIL DE DISOLUCION ENTRE HYZAAR Y BASPRESAN PLUS

**Tabla A3.7 HYZAAR (HIDROCLOROTIAZIDA HCl)**

TIEMPO	VASO1	VASO2	VASO3	VASO4	VASO5	VASO6	VASO7	VASO8	VASO9	VASO10	VASO11	VASO12
15	35.68	36.53	38.11	34.96	35.05	34.95	35.81	34.66	36.84	35.09	35.33	36.17
30	65.91	69.57	68.37	69.42	69.43	65.88	69.48	70.03	59.73	76.65	65.96	68.89
45	86.12	83.86	86.36	86.34	73.13	70.03	87.64	82.08	86.9	80.405	74.32	87.91
60	98.45	97.38	98.79	93.15	92.64	99.8	93.07	88.04	93.48	87.03	95.51	102.5

**Tabla A3.8 BASPRESAN PLUS**

TIEMPO	VASO1	VASO2	VASO3	VASO4	VASO5	VASO6	VASO7	VASO8	VASO9	VASO10	VASO11	VASO12
15	39.7	42.06	37.69	37.08	22.24	37.02	41.03	32.52	31.71	46.72	33.4	37.45
30	75.77	79.54	79.22	71.51	60.9	70.12	78.08	68.67	72.6	74.45	62.92	77.69
45	83.54	93.4	80.39	85.39	81.95	83.75	85.88	85.39	88.03	79.86	86.12	90.84
60	101.44	99.89	99.67	96.91	95.34	100.87	96.18	97.5	105.46	102.57	104.12	99.16

**TABLA A3.9 HYZAAR BASPLUS**

TIEMPO	MEDIA	MEDIA
15	35.765	36.5517
30	68.2767	72.6225
45	82.0913	85.3783
60	94.9867	99.9258

**CONDICIONES:**

**MEDIO: BUFFER ACETATO PH= 4,5**

**VOLUMEN: 900 MI**

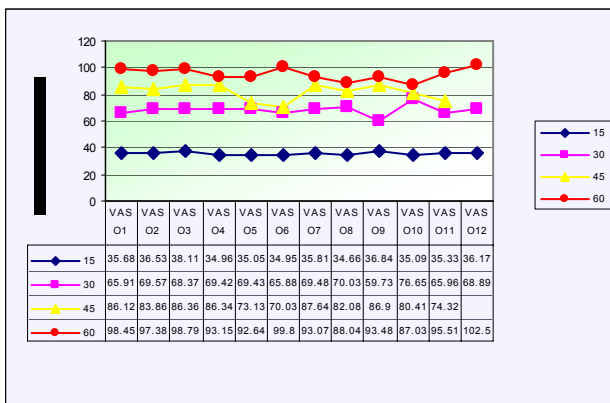
**TEMPERATURA: 37°C +/- 0.5°C**

**APARATO: N° II**

**VELOCIDAD: 75 RPM**

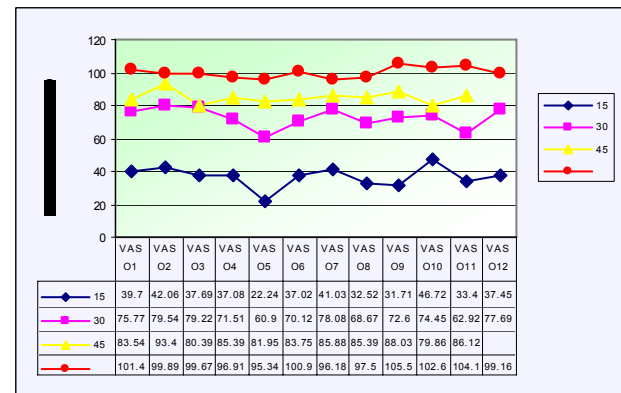
**Gráfico A3.5**

**Perfil de disolucion del HYZAAR**



**Gráfico A3.6**

**Perfil de disolucion de  
BASPRESAN PLUS**



## COMPARATIVO DEL PERFIL DE DISOLUCION ENTRE HYZAAR Y BASPRESAN PLUS

**Tabla A3.10 HYZAAR (LOSARTAN POTASICO)**

TIEMPO	VASO1	VASO2	VASO3	VASO4	VASO5	VASO6	VASO7	VASO8	VASO9	VASO10	VASO11	VASO12
15	30.76	31.15	32.14	35.48	31.24	32.33	31.26	31.8	32.46	31.8	33.42	32.04
30	65.91	77.03	81.89	70.09	84.99	89.93	65.34	65.34	41.48	72.32	65.48	62.27
45	95.39	88.86	73.2	86.6	71.77	84.23	93.21	88.77	73.39	84.67	74.54	84.48
60	101.21	99.61	100.74	94.25	96.17	89.74	99.01	95.26	100.87	96.93	91.27	95

**Tabla A3.11 BASPRESAN PLUS**

TIEMPO	VASO1	VASO2	VASO3	VASO4	VASO5	VASO6	VASO7	VASO8	VASO9	VASO10	VASO11	VASO12
15	46.48	36.97	33.99	45.24	38.59	38.32	48.93	40.77	37.22	45.73	38.39	36.78
30	71.88	72.74	64.3	77.08	69.1	68.76	75.83	82.76	71.72	78.56	70.68	78.56
45	90.44	97.26	92.2	85.76	90.44	99.05	89.01	84.25	93.16	96.98	83.06	96.59
60	102.47	100.3	102.17	100.49	94.96	101.5	94.95	100.74	106.8	99.83	101.05	100.89

**Tabla A3.12 HYZAAR BASPLUS**

TIEMPO	MEDIA	MEDIA
15	32.1567	40.6175
30	70.1725	73.4975
45	83.2592	91.5167
60	96.6717	100.335

**CONDICIONES:**

**MEDIO: BUFFER ACETATO PH= 4.5**

**VOLUMEN: 900 MI**

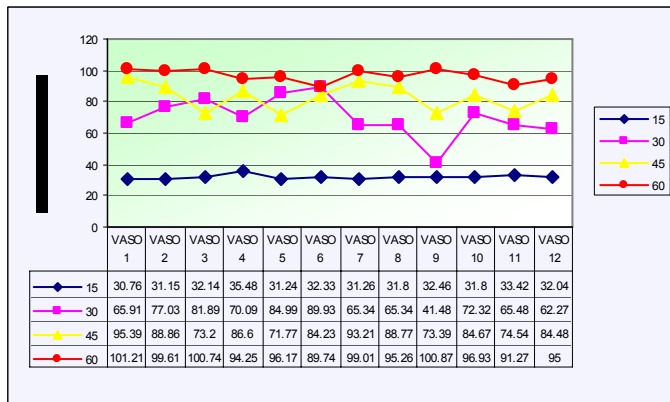
**TEMPERATURA: 37°C +/- 0.5°C**

**APARATO: N° II**

**VELOCIDAD: 75  
RPM**

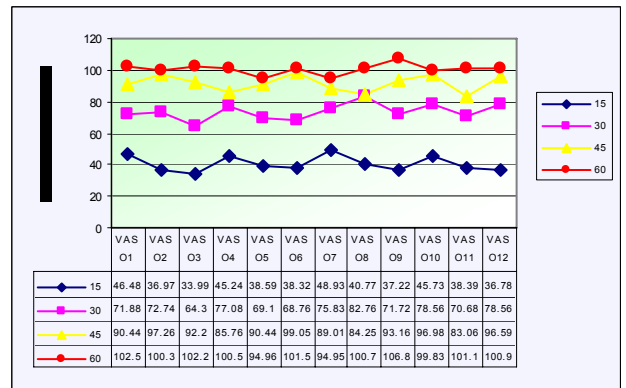
**Gráfico A3.7**

**Perfil de disolucion del HYZAAR**



**Gráfico A3.8**

**Perfil de disolucion de  
BASPRESAN PLUS**



## COMPARATIVO DEL PERFIL DE DISOLUCION ENTRE HYZAAR Y BASPRESAN PLUS

**Tabla A3.13 HYZAAR ( HIDROCLOROTIAZIDA)**

TIEMPO	VASO1	VASO2	VASO3	VASO4	VASO5	VASO6	VASO7	VASO8	VASO9	VASO10	VASO11	VASO12
15	69.19	58.32	57.32	67.47	65.71	67.09	66.06	55.33	52.43	66.3	66.3	65.14
30	89.82	93.98	89.87	91.98	91.94	88.49	86.75	85.96	84.5	85.89	88.4	87.46
45	100.33	90.2	93.66	92.23	93.61	92.8	90.64	91.15	92.8	92.03	92.01	95.1
60	102.06	99.12	102.06	104.07	102.67	102.01	105.67	98.05	99.52	97.04	101.79	96.89

**Tabla A3.14 BASPRESAN PLUS**

TIEMPO	VASO1	VASO2	VASO3	VASO4	VASO5	VASO6	VASO7	VASO8	VASO9	VASO10	VASO11	VASO12
15	57.32	63.65	64.34	65.79	64.37	61.12	55.29	55.35	57.34	62.67	62.83	64.78
30	92.3	88.01	87.85	83.54	81.86	84.83	84.51	86.6	90.51	88.68	89.62	96.47
45	91.03	90.31	88.3	91.31	90.8	90.44	92.91	90.38	90.88	91.03	93.94	96.1
60	99.5	96.54	105.14	93.16	102.44	99.75	101.57	95.02	103.55	94.67	99.42	98.27

**Tabla A3.15 HYZAAR BASPLUS**

TIEMPO	MEDIA	MEDIA
15	63.055	61.2375
30	88.7533	87.8983
45	93.0467	91.4525
60	100.913	99.0858

**CONDICIONES:**

**MEDIO: BUFFER FOSFATO PH = 6.8**

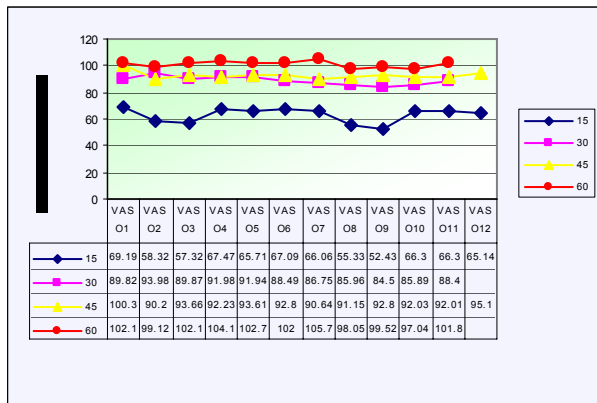
**VOLUMEN: 900 MI**

**TEMPERATURA: 37°C +/- 0.5°C**

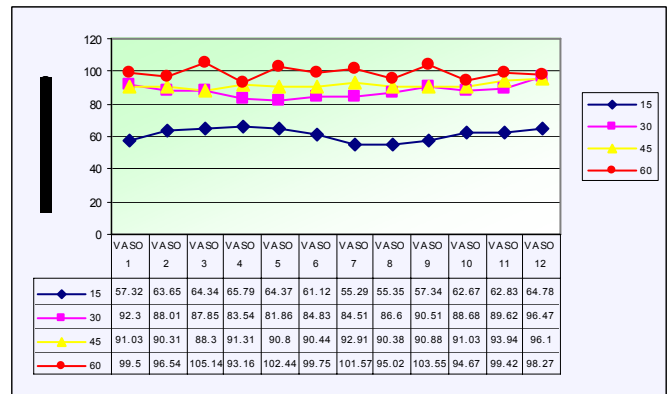
**APARATO: N° II**

**VELOCIDAD: 75 RPM**

**Gráfico A3.9  
Perfil de disolución del HYZAAR**



**Gráfico A3.10  
Perfil de disolución de  
BASPRESAN PLUS**





## COMPARATIVO DEL PERFIL DE DISOLUCION ENTRE HYZAAR Y BASPRESAN PLUS

**Tabla A3.16 HYZAAR ( LOSARTAN POTASICO)**

TIEMPO	VASO1	VASO2	VASO3	VASO4	VASO5	VASO6	VASO7	VASO8	VASO9	VASO10	VASO11	VASO12
15	78.86	70.8	70.04	74.76	76.51	76.44	76.69	64.88	65.6	74.2	73.94	71.55
30	91.27	90.16	94.91	95.1	95.64	95.27	92.92	95.39	93.65	92.77	94.15	92.12
45	102.98	96.17	96.35	95.54	97.58	95.58	106.89	96.74	96.26	95.6	95.71	97.08
60	100.96	100.59	100.96	100.05	99.63	101.06	101.26	100.94	100.28	99.25	101.88	102.07

**Tabla A3.17 BASPRESAN PLUS**

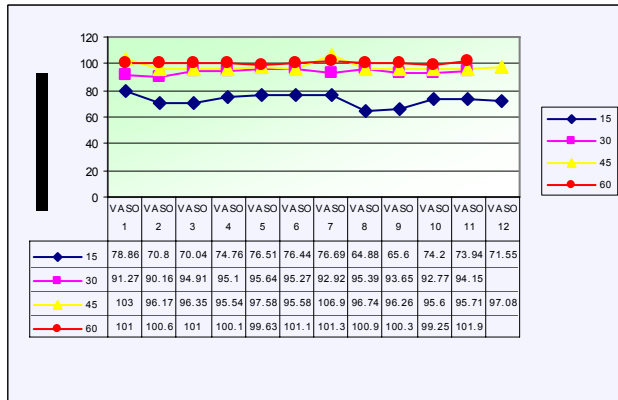
TIEMPO	VASO1	VASO2	VASO3	VASO4	VASO5	VASO6	VASO7	VASO8	VASO9	VASO10	VASO11	VASO12
15	51.88	57.95	53.88	63.89	50.21	59.7	50.89	57.59	51.26	59.18	56.62	61.04
30	86.58	86.14	89.03	90.83	83.99	91.28	86.05	86.13	85.04	88.64	82.77	97.53
45	94.69	95.61	89.54	96.8	94.52	95.03	94	93.92	93.54	90.7	102.08	91.54
60	99.58	101.24	100.16	98.11	101.79	108.78	100.61	100.53	101.44	98.35	100.65	100.51

**Tabla A3.18 HYZAAR BASPLUS**

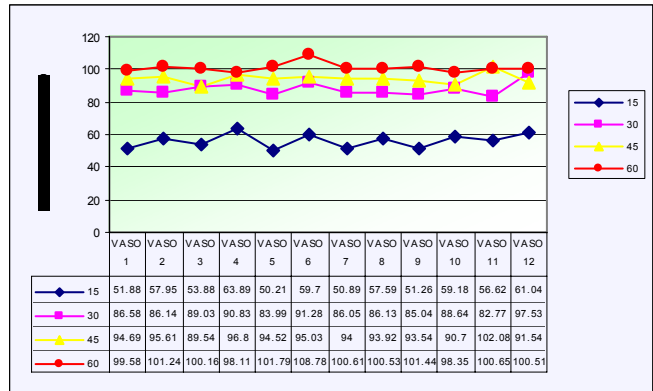
TIEMPO	MEDIA	MEDIA
15	72.8558	56.17417
30	93.6125	87.83417
45	97.7067	94.33083
60	100.744	100.9792

**CONDICIONES:**  
**MEDIO: BUFFER FOSFATO PH = 6.8**  
**VOLUMEN: 900 MI**  
**TEMPERATURA: 37°C +/-**  
**0.5°C**  
**APARATO: N° II**  
**VELOCIDAD: 75 RPM**

**Gráfico A3.11  
Perfil de disolución del HYZAAR**



**Gráfico A3.12  
Perfil de disolución de  
BASPRESAN PLUS**



## Anexo: 4

Resultados de la valoración periódica de las tabletas (Hidroclorotiazida HCl) después de haberse eliminado datos aberrantes.

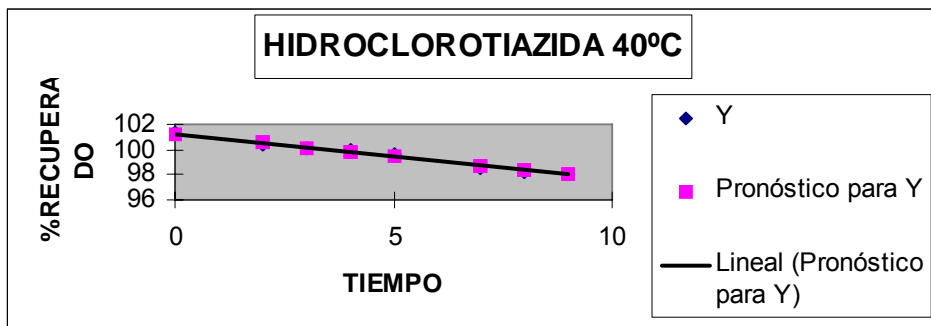
**Tabla A4.1**

TEMPERATURA	CINÉTICA DE CERO ORDEN		
	R	R <sup>2</sup>	Y= mx + b
40°C	0.996570796	0.993153352	0.366124031
50°C	0.998413803	0.996830122	0.290474138
60°C	0.991402221	0.982878342	0.335633333

**Tabla A4.2**

TEMPERATURA	CINÉTICA DE PRIMER ORDEN		
	R	R <sup>2</sup>	Y= mx + b
40°C	0.996541647	0.993095255	0.00069415
50°C	0.998373323	0.996749293	0.000552661
60°C	0.991350416	0.982775647	0.000641128

**Gráficos de cero orden**  
**Gráfico A4.1**



**Gráfico A4.2**

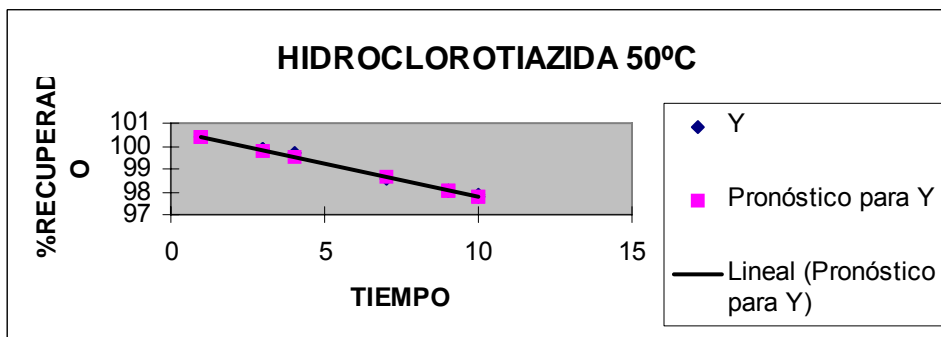
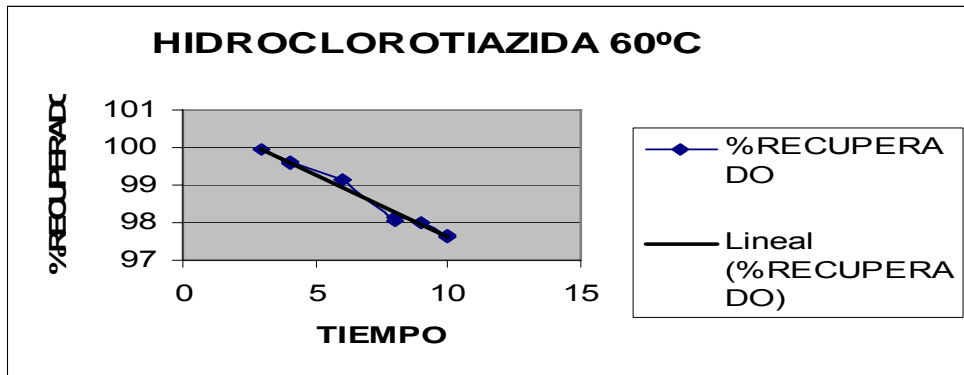


Gráfico A4.3



Gráficos de primer orden

Gráfico A4.4

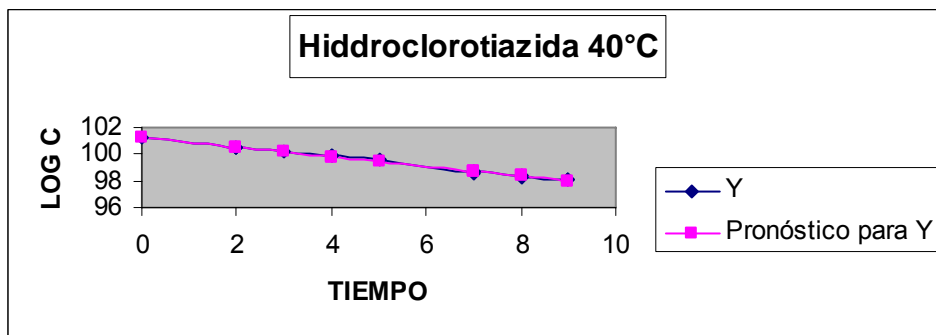
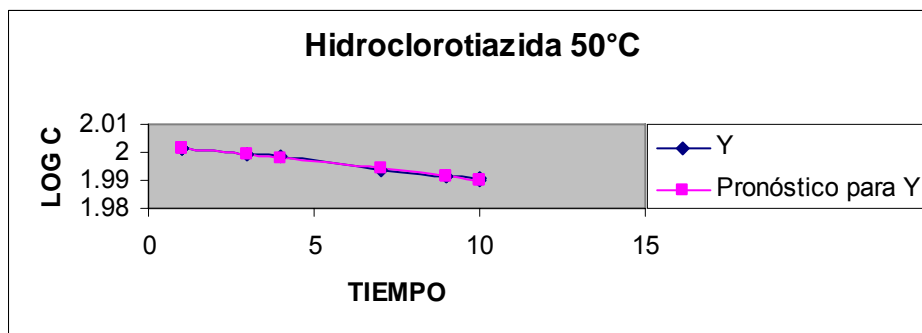
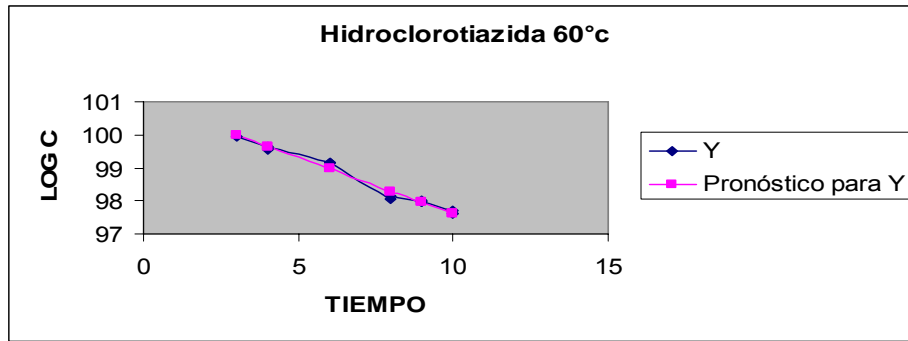


Gráfico A4.5



**Gráfico A4.6**



Resultados de la valoración periódica de las tabletas (Losartan Potásico) después de haberse eliminado datos aberrantes.

**Tabla A4.3**

TEMPERATURA	CINÉTICA DE CERO ORDEN		
	R	R <sup>2</sup>	Y= mx + b
40°C	0.9980925	0.996188638	0.311508525
50°C	0.992871164	0.985793148	0.305689655
60°C	0.995395115	0.990811435	0.328087719

**Tabla A4.4**

TEMPERATURA	CINÉTICA DE PRIMER ORDEN		
	R	R <sup>2</sup>	Y= mx + b
40°C	0.99813886	0.996281183	0.000591589
50°C	0.993212614	0.986471297	0.000582013
60°C	0.995343349	0.990708382	0.000624936

**Gráficos de cero orden**

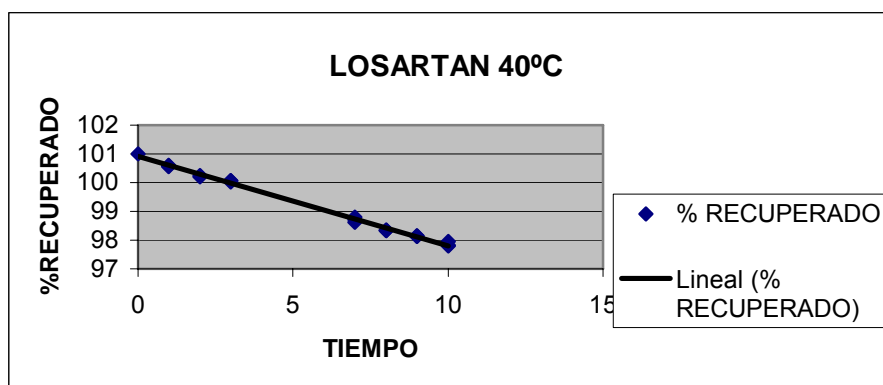


Gráfico A4.8

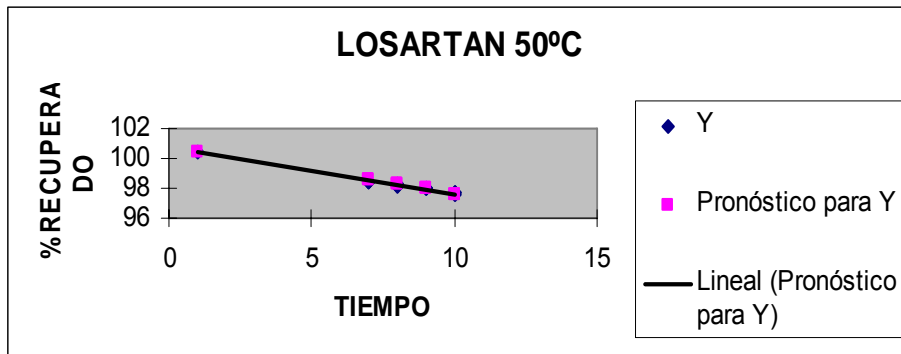
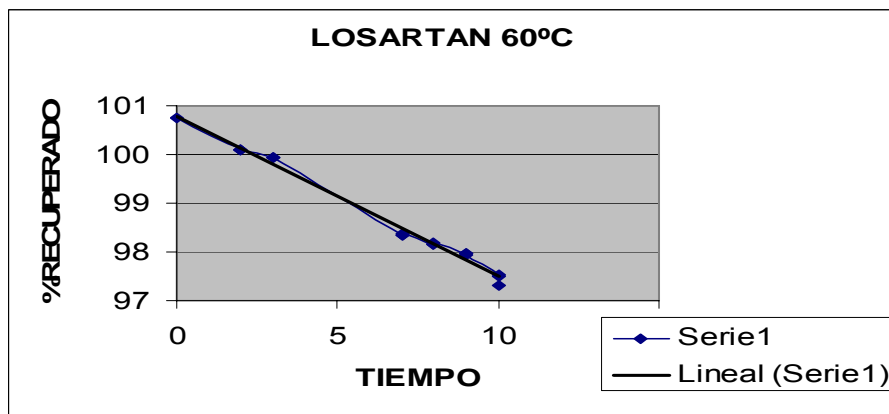


Gráfico A4.9



Gráficos de primer orden

Gráfico A4.10

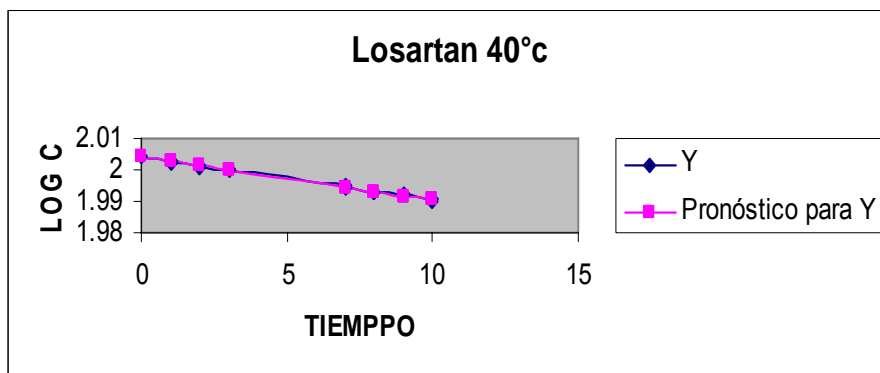


Gráfico A4.11

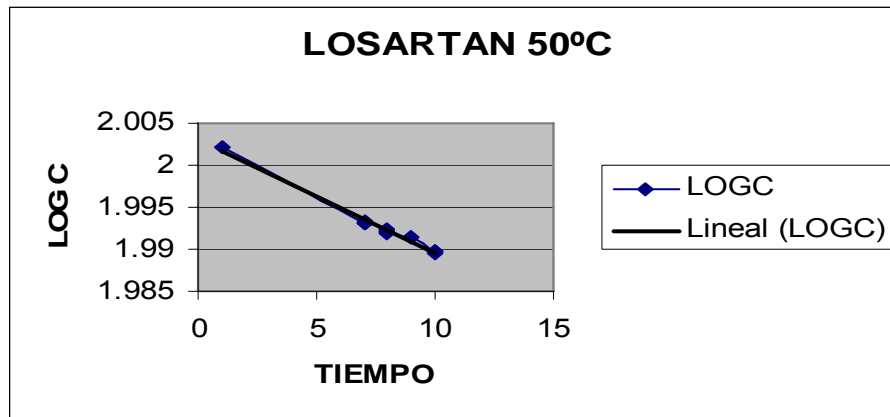
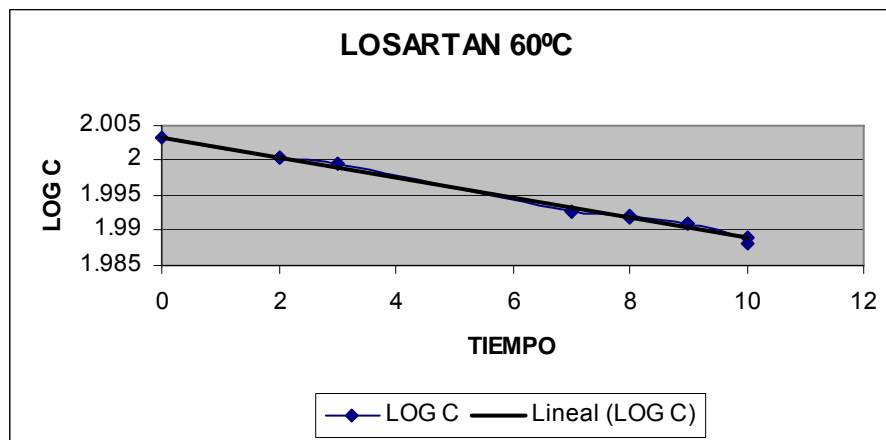


Gráfico A4.12



En estas tablas y gráficos se demuestran los valores obtenidos de R,  $R^2$  y la ecuación de la recta después de haberse eliminado datos aberrantes, los datos demuestran que sufren una cinética de cero y primer orden por presentar ambos gráficos una línea recta, por lo tanto no se logro definir la cinética de reacción.

## Glosario:

**Condiciones naturales de almacenamiento:** Son las condiciones ambientales imperantes en la zona climática IV, que es representativa del clima de estas condiciones son:  $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  y  $70\% \pm 5\%$  de humedad relativa.

**Estabilidad:** Es la capacidad que tiene un producto o un principio activo de mantener por determinado tiempo sus propiedades originales dentro de las especificaciones de calidad establecidas.

**Estudio de Estabilidad:** Son aquellos estudios cuyos resultados sustenten la proposición de aprobación la comprobación y/o la modificación del periodo de validez o de las condiciones de almacenamiento rotuladas de un producto farmacéutico.

Estudios Acelerados de Estabilidad: Estudios diseñados con el fin de aumentar la velocidad de degradación química o física de un medicamento, empleando condiciones extremas de almacenamiento, en su empaque primario definitivo. Estos estudios tienen como objeto determinar los parámetros cinéticos de los procesos de degradación y/o predecir el período de validez del medicamento, en condiciones reales o naturales de almacenamiento. Los resultados de estudios acelerados deben ser sustentados por los estudios de estabilidad efectuados en las condiciones de almacenamientos naturales o reales.

Estudios de estabilidad en condiciones naturales de almacenamiento: Son los estudios diseñados para determinar, a largo plazo, las condiciones físicas, químicas y en los casos en que se requiere, microbiológicas y de actividad biológica de la formulación, envasada en empaque primario definitivo bajo condiciones que sean como mínimo  $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  y  $60\% \pm 5\%$  de humedad relativo o condiciones especiales de almacenamiento (por ejemplo: vacunas). El propósito de tales estudios es la fijación, comprobación y/o extensión del periodo validez de



un producto. Las condiciones de humedad relativa, sin embargo, pueden adaptarse a requerimientos especiales de simulación o de prueba de efecto de la permeabilidad del empaque primario siendo necesario justificar esta modificación. Lo mismo debe aplicarse a condiciones de simulación a largo plazo a temperaturas constantes superiores a 30°C, en cuyo caso, el periodo de vencimiento obtenido no permite extrapolaciones a las condiciones definidos como: naturales, pero es válido determinar un periodo de vencimiento a una temperatura constante superior y aplicar el mismo período de validez de la temperatura de 30°C.

**Fecha de expiración/caducidad/vencimiento:**

Fecha colocada en el material de empaque primario y secundario de un producto farmacéutico, para indicar la fecha hasta la cual se espera que el producto satisfaga las especificaciones de calidad. Esta fecha se establece para cada lote.

**Fecha de Fabricación:** Fecha referida a cada lote de producto farmacéutico que indica el mes y año en el que se llevó a cabo la fabricación del producto.

**Lote:** Cantidad de un medicamento que se produce en un ciclo de fabricación. La característica esencial del lote es su homogeneidad.

**Lote Industrial / Lote de producción:** Lote destinado para fines de promoción o distribución.

**Lote piloto Industrial:** Lote producido para fin experimental, generalmente de tamaño no menor al 10% del tamaño del lote estándar de producción, fabricado siguiendo el mismo método general de manufactura y empleando equipos que sean representativos del proceso o los mismos que se utilizan a escala industrial.

**Empaque Primario:** Cualquier material empleado para el envase de un medicamento que se encuentre en contacto directo con el producto.

**Empaque Secundario:** Cualquier material empleado que contiene el empaque primario de un medicamento.

**Medicamento / Producto Farmacéutico:** Preparado que contiene uno o varios principios activos con o sin excipientes formulados en una forma farmacéutica dosificada para una acción terapéutica.

**Período de validez / Periodo de vida útil:** Lapso de tiempo a partir de la fecha de fabricación durante el cual se espera que el producto, almacenado en condiciones naturales u otras indicadas en la rotulación del producto, conserva sus especificaciones dentro de los límites establecidos para su aprobación. Este periodo permite establecer la fecha de vencimiento indicada en la etiqueta del producto para cada lote.

**Período de validez Comprobado:** Es el determinado mediante estudios de estabilidad en condiciones naturales de almacenamiento realizados con el producto envasado en su material de empaque primario para comercialización, para la generación de datos comprobatorios del tiempo estipulado como período de validez, aunque no necesariamente hasta agotar la capacidad de vida real del producto. El período de validez esta sujeto a cambios, que pueden ser solicitados por el fabricante a las autoridades sanitarias a medida que se generen nuevos datos comprobatorios de la estabilidad, hasta por un tiempo máximo de 5 años.

**Período de validez tentativo:** Es un período de validez establecido con carácter provisional no mayor a dos (2) años estimado por proyección de datos provenientes de estudios acelerados de estabilidad, efectuados con el producto envasado en el material de empaque primario utilizado para su comercialización. Este período de validez esta sujeto a comprobación mediante estudios de estabilidad en condiciones naturales de almacenamiento. El período de validez tentativo es aplicable para productos de nuevo desarrollo y para aquellos no

comercializados y para los que no tienen el respaldo de estudios de estabilidad en condiciones naturales de almacenamiento.

**Principio activo / Ingrediente activo / Fármaco:** Sustancia o mezcla de sustancias afines, dotadas de un efecto farmacológico específico o que, sin poseer actividad, al ser administrado al organismo la adquiere, como es el caso de los profármacos.

**Protocolo de Estudio de Estabilidad:** Es un plan detallado que describe la forma como se generan y analizan los datos de estabilidad para la sustentación de un período de validez. Debe incluir entre otras cosas: especificaciones de principios activos, excipientes y materiales de empaque, tamaño, tipo y número de lotes empleados para el estudio, métodos de ensayo, métodos analíticos validados (cuando se requiera de acuerdo con la Norma de validación de métodos analíticos vigentes), especificaciones y criterios de aceptación para el producto terminado, plan de muestreo, condiciones y forma de almacenamiento. Además incluirá las pautas a seguir para el análisis estadístico y evaluación de datos.

Los protocolos de estabilidad para cada producto deben establecerse de manera obligatoria para el uso interno de las industrias farmacéuticas constituye un documento que respalda los resultados de los estudios de estabilidad prestados para fines de Registro Sanitario, y pueden ser exigidos para la inspección y control por parte de las autoridades sanitarias pertinentes.