



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACÉUTICAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA FARMACOLÓGICA Y
TOXICOLÓGICA

**ESTUDIO DE ESTABILIDAD EN ESTANTERÍA
DE DOS SERIES DE GRISUX DÍA Y NOCHE
CÁPSULAS BLANDAS**

PROFESOR SUPERVISOR

DR. QF. IGOR LEMUS
DEPTO. DE QUÍMICA
FARMACOLÓGICA Y
TOXICOLÓGICA

MONITOR

DRA. QF. VICTORIA ZABALA
GERENTE DE DESARROLLO Y
CONTROL DE CALIDAD
LABORATORIOS PRATER S.A.

UNIDAD DE PRÁCTICA OPTATIVA
PARA OPTAR AL TÍTULO DE QUÍMICO FARMACÉUTICO

PAULA ANDREA ARELLANO YÁÑEZ

SANTIAGO DE CHILE

2004

*Este trabajo está dedicado a mis padres, hermano
y todos quienes estuvieron presente
cuando necesité fuerzas.*

AGRADECIMIENTOS

A Laboratorios Prater S.A. por el soporte técnico que hizo posible la realización de esta práctica y a todo el personal del Departamento de Desarrollo por su buena disposición, en especial a la Dra. QF. Victoria Zabala, Gerente de Desarrollo y Control de Calidad y monitorea de práctica, a quien agradezco el tiempo, apoyo y cariño brindados.

A mi profesor guía Dr. QF. Igor Lemus por la asesoría en la realización de este trabajo y en especial por la enseñanza académica y personal que he recibido de él en los años que nos conocemos.

Un especial agradecimiento a las personas que siempre creyeron en mí y realizaron grandes esfuerzos por darme esta carrera, mis padres Raúl Arellano y María Elena Yáñez.

A mi hermano Raúl, de quien estoy muy orgullosa, le doy las gracias por su apoyo incondicional.

A Claudia, mi mejor amiga y casi hermana, por estar junto a mí tanto en los buenos como en los malos momentos.

A todas las personas que de una forma u otra me brindaron su apoyo para poder llegar al final de esta etapa.

Y a la persona que amo y que comienza a avanzar a mi lado hacia las etapas que vienen.

TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN	6
INTRODUCCIÓN	8
OBJETIVOS GENERALES	11
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	11
MATERIALES Y MÉTODOS	12
A. Metodología de trabajo	12
B. Equipos	14
C. Reactivos	15
D. Estándares	15
E. Metodología analítica del producto terminado	16
F. Metodología analítica para comprobar la migración de principio activo hacia la cubierta de la cápsula	17
RESULTADOS	19
A. Estudio bibliográfico	19
B. Estabilidad en Estantería de Grisux Día y Noche Cápsulas Blandas® serie 2F461, cápsulas Día; metodología original.....	23
C. Estabilidad en Estantería de Grisux Día y Noche Cápsulas Blandas® serie 2F461, cápsulas Noche; metodología original	25
D. Estabilidad en Estantería de Grisux Día y Noche Cápsulas Blandas® serie 0301271, cápsulas Día; metodología original	27
E. Estabilidad en Estantería de Grisux Día y Noche Cápsulas Blandas® serie 0301271, cápsulas Noche; metodología original	29
F. Resultados fuera de especificaciones de Grisux Día y Noche Cápsulas Blandas® serie 2F461, cápsulas Noche ; metodología original	31
G. Resultados fuera de especificaciones de Grisux Día y Noche Cápsulas Blandas® serie 0301271, cápsulas Día ; metodología original	31
H. Resultados fuera de especificaciones de Grisux Día y Noche Cápsulas Blandas® serie 0301271, cápsulas Noche.....	32

I. Ensayos para validar hipótesis "Migración de principio activo hacia la cubierta de la cápsula". Serie 2F461	33
J. Ensayos para validar hipótesis "Migración de principio activo hacia la cubierta de la cápsula". Serie 0301271	34
K. Resolución de la propuesta de cambio de metodología analítica para la valoración de Pseudoefedrina HCl y Clorfenamina Maleato	35
L. Valoración de Pseudoefedrina HCl en Grisux Noche [®] serie 2F461; nueva metodología	36
M. Valoración de Pseudoefedrina HCl en Grisux Día [®] serie 0301271; nueva metodología	36
N. Valoración de Pseudoefedrina HCl en Grisux Noche [®] serie 0301271; nueva metodología	37
O. Valoración de Clorfenamina Maleato en Grisux Noche [®] serie 2F461; nueva metodología	37
DISCUSIÓN	38
CONCLUSIONES.....	41
BIBLIOGRAFIA	42

RESUMEN

El Estudio de Estabilidad corresponde a una serie de pruebas que miden las características físicas (aumento en el tiempo de disolución, cambio de color, entre otras), químicas (degradación de los principios activos) y biológicas (presencia microbiana) de un medicamento con el fin de estimar su fecha de caducidad.

La industria colombiana PROCAPS fabrica en forma exclusiva el producto Grisux Día y Noche Cápsulas Blandas[®] para Laboratorios Prater. El período de eficacia del producto tiene una duración de tres años, durante los cuales la concentración de cada uno de los principios activos debe encontrarse entre un 90 y un 110%.

En el siguiente trabajo, se realizó un estudio de estabilidad en estantería (almacenamiento a $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / 60% H.R. $\pm 2\%$ H.R) sobre dos series de Grisux Día y Noche Cápsulas Blandas[®], una de las series con vencimiento en enero de 2005 (2F461) y la otra con vencimiento en enero de 2004 (0301271), todo esto con el fin de evaluar su estado de conservación y si los resultados eran positivos se esperaba extender el período de eficacia del producto. Las pruebas microbiológicas no se incluyeron en este trabajo porque corresponden a ensayos de realización externa.

Las valoraciones de Pseudoefedrina Clorhidrato indicaron valores por debajo del rango aceptado en las especificaciones del producto terminado; excepto para Grisux Día[®] de la serie con vencimiento en enero de 2005.

Otros resultados que no cumplen con las especificaciones corresponden a la valoración de Clorfenamina Maleato y Uniformidad de Contenido de Pseudoefedrina HCl y Clorfenamina Maleato en las cápsulas nocturnas de la serie con vencimiento en enero de 2004.

Los valores de concentración de Paracetamol y las demás pruebas requeridas para el estudio de estabilidad resultaron dentro de las especificaciones del producto.

Un estudio realizado para evaluar las posibles causas de los resultados fuera de especificaciones evidenció la migración de principios activos hidrosolubles hacia la cubierta de la cápsula y se realizó el cambio de metodología analítica para Identidad y Valoración de Pseudoefedrina Clorhidrato en cápsulas Día y cápsulas Noche y para Identidad y Valoración de Clorfenamina Maleato en cápsulas Noche. La nueva metodología considera la fracción del principio activo presente en la cubierta.

Aplicando esta nueva metodología analítica se confirmó la estabilidad física y química de la serie con vencimiento en enero de 2005 pero no así para la serie con vencimiento en enero de 2004, por lo tanto, se concluye que no es posible extender el período de eficacia del producto.

INTRODUCCIÓN

El Instituto de Salud Pública de Chile define la estabilidad como “la capacidad de un producto para mantener las especificaciones señaladas y aceptadas en la monografía de un principio activo o de un producto farmacéutico, que aseguren sus propiedades físicas, químicas y microbiológicas dentro de límites especificados”(8).

El Estudio de Estabilidad busca poseer un conocimiento estadísticamente válido de la fecha de caducidad de un medicamento, entendiéndose que, pasada esta fecha, la biodisponibilidad del principio activo es, para la mayoría de los casos, menor al 90%. En la práctica se estudian las características fisicoquímicas de la formulación más que la propia biodisponibilidad.

Las alteraciones que puede sufrir un medicamento pueden manifestarse en:

- Sus características físicas: aumento en el tiempo de disolución de la cápsula, aumento del largo o ancho de ésta, cambios de coloración del contenido, entre otras.
- La integridad química de los principios activos: degradación de los principios activos a través de una reacción química y la aparición de productos de degradación.
- Su potencial contaminación: presencia microbiana(4).

Entonces, un Estudio de Estabilidad queda definido como una serie de pruebas que evalúan las propiedades físicas, químicas y biológicas con el fin de definir el período de eficacia de un principio activo o de un producto farmacéutico en determinadas condiciones de envase y almacenamiento(8).

En una etapa inicial se realizan ensayos de Estabilidad Acelerada, es decir, se somete el producto a condiciones extremas de almacenamiento, con el objeto de pronosticar en forma aproximada el período de eficacia(16), por lo que se hace necesario ir realizando estudios de estabilidad a tiempo real (Estabilidad en Estantería), bajo condiciones de temperatura y humedad determinadas por la naturaleza del producto y de la zona geográfica en que se encuentre.

Un estudio de Estabilidad en Estantería permite tener una clara visión del verdadero estado de conservación del medicamento, con lo cual es posible detectar que un producto debiera ser eliminado del punto de venta antes de su fecha de caducidad, factor de considerable importancia cuando los productos de degradación pudiesen tener un efecto perjudicial sobre la salud del ser humano. Por otro lado, este estudio puede revelar que es posible extender el período de eficacia disminuyendo las pérdidas para el laboratorio por desechar un producto que aun es eficaz y seguro.

El Diseño de Estudio de Estabilidad de Laboratorios Prater cuenta con una serie de metodologías analíticas internas y de USP y un Cuadro de Especificaciones. Todos los resultados fuera de especificaciones informados deben conducir a una investigación realizada por el jefe directo en conjunto con el analista que realizó la determinación¹.

Grisux Día y Noche Cápsulas Blandas[®] es una asociación de Paracetamol, Pseudoefedrina Clorhidrato y Clorfenamina Maleato (cápsula noche) indicada para aliviar los síntomas de la gripe y el resfrío común especialmente en pacientes que presentan somnolencia por el uso de antihistamínicos durante el día. Esta formulación es presentada en cápsulas blandas de tipo softgel, que además de ser de fácil disolución no dañan la mucosa gástrica. Las cápsulas Día (amarillas) contienen Paracetamol (500 mg) y Pseudoefedrina Clorhidrato (60 mg) y las cápsulas Noche (azules) contienen Paracetamol (500 mg), Pseudoefedrina Clorhidrato (30 mg) y Clorfenamina Maleato (2 mg). La diferencia fundamental entre estas dos cápsulas está en la presencia de Clorfenamina Maleato en las cápsulas nocturnas para evitar que al administrarla en el día se produzca en algunos pacientes sensibles un cuadro de somnolencia y en algunos casos pérdida de los reflejos(11).

¹ Procedimiento Operativo Estándar: "Manejo de resultados fuera de especificación", Laboratorios Prater.

PROCAPS, industria colombiana, fabrica en forma exclusiva el producto Grisux Día y Noche Cápsulas Blandas[®] para Laboratorios Prater. La importación del producto se acompaña de un certificado de análisis en el cual se declara que el producto tiene un período de eficacia de tres años, sin embargo, Laboratorios Prater debe realizar sus propios controles para cumplir con las disposiciones sanitarias ya que en Chile es obligatoria la presentación de estudios de estabilidad para solicitar el registro sanitario de los productos farmacéuticos que serán comercializados en el país(8).

En base a lo anteriormente planteado, es necesidad del laboratorio evaluar el estado de conservación de Grísux Día y Noche Cápsulas Blandas[®]. El siguiente trabajo presenta un estudio de Estabilidad en Estantería de dos series de este producto; una de las series con vencimiento en enero de 2005 y la otra serie con vencimiento en enero de 2004. La primera fue analizada 6 meses antes y la segunda seis meses después de la fecha de vencimiento.

Este estudio excluye los ensayos microbiológicos ya que el laboratorio no cuenta con la implementación requerida para realizar estas pruebas.

Las condiciones de almacenamiento del producto a analizar fueron de $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / $60\% \text{ H.R.} \pm 2\% \text{ H.R.}$

OBJETIVOS GENERALES

- Conocer el desarrollo de un Estudio de Estabilidad en Estantería por medio del análisis de dos series del producto Grisux Día y Noche Cápsulas Blandas®.
- Conocer la labor del Químico Farmacéutico en el área de la Industria Farmacéutica.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar una revisión bibliográfica de las características fisicoquímicas y farmacológicas de Grisux Día y Noche Cápsulas Blandas® y de las bases teóricas del estudio a realizar.
- Conocer el manejo de las distintas metodologías analíticas del producto terminado aplicadas para el análisis de estabilidad del producto.
- Discutir y deducir las posibles causas de los resultados obtenidos fuera de las especificaciones y buscar solución a las causas manejables.
- Extender el período de eficacia del producto.

MATERIALES Y MÉTODOS

A. Metodología de trabajo.

1.- Estudio bibliográfico.

Búsqueda que tiene por finalidad conocer tanto el producto que se va a analizar como las bases teóricas del estudio.

2.- Investigación de la metodología que se describe en el protocolo de análisis del producto Grisux Día y Noche®.

Investigación de la metodología interna del producto terminado y de la metodología USP con el fin de evaluar los antecedentes analíticos.

3.- Realización de los ensayos.

Esta etapa contempla la realización de 48 ensayos (24 por serie) especificados en el protocolo de análisis del producto terminado.

4.- Análisis de los resultados.

Instancia en la que se analizan los resultados obtenidos comparados con las especificaciones del producto terminado.

5.- Estudio de las posibles causas de aquellos resultados obtenidos fuera de las especificaciones del producto terminado.

5.1.- Evaluación de un posible error de procedimiento.

Repetición del ensayo para aquellos resultados obtenidos fuera de las especificaciones. En la repetición se utiliza el doble de cápsulas que la vez anterior.

5.2.- Análisis de la migración de principios activos hidrosolubles hacia la cubierta.

De acuerdo a la investigación bibliográfica se postula esta causa para las concentraciones fuera de rango.

5.2.1.- Desarrollo analítico.

Los principios activos de Grisux Día y Noche[®] debieran encontrarse en el contenido de la cápsula; sin embargo, se postula que una fracción de principios activos hidrosolubles hubiese migrado hacia la cubierta.

En vista que el laboratorio no cuenta con la metodología analítica apropiada para la valoración de principios activos en la cubierta de la cápsula ni en la cápsula entera, se diseñó una metodología basada en las pruebas realizadas sobre el producto terminado aplicando ciertas modificaciones dependiendo de las necesidades.

Los ensayos fueron realizados sobre la cubierta, el contenido y cápsulas enteras de Grisux Día de las series 2F461 y 0301271.

5.2.2.- Informe

En él se incluyen las bases teóricas y respaldo de resultados prácticos del estudio. Se evalúa principalmente la presencia de principio activo en la cubierta de gelatina de la cápsula blanda y la relación que hay entre la sumatoria de la concentración de principio activo en la cubierta más la presente en el contenido respecto de la concentración de principio activo encontrado al valorar la cápsula entera.

6.- Aplicación de la nueva metodología analítica para los resultados fuera de especificaciones.

Para evaluar la concentración de Pseudoefedrina HCl y Clorfenamina Maleato presente en la forma farmacéutica.

B. Equipos.

- Agitador magnético Thermoline, mod. SP18420-26: serie 757000639635
- Balanza analítica Mettler, modelo AE200: serie J85748
- Baño sonicador Ultrasonic, modelo LC30/H: serie S-906411098
- Bomba de vacío Büchi, modelo V-500: serie 5H-9230
- Equipo de desintegración Vankel, modelo 35-1100: serie 4-1326-0995
- Equipo Mili- Q Plus Milipore, modelo ZFMQ05001: serie F65M10752I
- Equipo de HPLC
 - Detector arreglo de diodo Merck Hitachi, modelo L-7450: serie 06001-004
 - Organizador Merck Hitachi, modelo 810-0692: serie 0704-024
 - Horno Merck Hitachi, modelo L-73500: serie 704-024
 - Degasificador Merck, modelo L-7612
 - Bomba Merck Hitachi, modelo L-7100: serie 0826-019
 - Autosampler Merck Hitachi, modelo L-7200: serie 0826-046
 - Interfase Merck Hitachi, modelo L-700: serie 0812-191
- Columnas
 - RP-18 de 25 x 4,6 cm; 5 μ m
 - RP-18 de 15 x 4,6 cm; 5 μ m
- pH metro Termo Orion, modelo 420: serie SN058460
- Pie de metro Rostfrei Geh´a`rtet

C. Reactivos.

- Acetonitrilo grado HPLC
- Trietilamina pa
- Ácido Fosfórico 85% pa
- Agua Grado HPLC
- Ácido Clorhídrico 37% pa
- Metanol grado HPLC
- Fosfato de Potasio Monobásico pa
- Clorhidrato de Trietilamonio pa
- Lauril Sulfato de Sodio pa

D. Estándares.

- Clorfenamina Maleato, Serie ST40101, Potencia 99,57% TC.
- Paracetamol, Serie MP309370, Potencia 98,28% TC.
- Pseudoefedrina Clorhidrato, Serie MPDA-187-02, Potencia 99,17% TC.

E. Metodología analítica de producto terminado.

1.- Metodología USP.

1.1.- Ensayo de Desintegración.

USP23, página 1790.

1.2.- Uniformidad de contenido de Paracetamol.

USP23, páginas 1838-1840.

2.- Metodología interna de producto terminado.

2.1.- Para Grisux Día:

2.1.1.- Identidad y Valoración de Paracetamol y Pseudoefedrina HCl.

2.1.2.- Uniformidad de contenido de Pseudoefedrina Clorhidrato.

2.1.3.- Peso promedio del contenido.

2.1.4.- Largo mayor.

2.1.5.- Ancho mayor.

2.2.- Para Grisux Noche:

2.2.1.- Identidad y Valoración de Paracetamol y Clorfenamina Maleato.

2.2.2.- Identidad y Valoración de Pseudoefedrina Clorhidrato.

2.2.3.- Uniformidad de contenido de Clorfenamina Maleato.

2.2.4.- Uniformidad de contenido de Pseudoefedrina Clorhidrato.

2.2.5.- Peso promedio del contenido.

2.2.6.- Largo mayor.

2.2.7.- Ancho mayor.

F. Metodología analítica para comprobar la migración del principio activo hacia la cubierta de la cápsula.

1.- Tratamiento de muestra.

Cubierta de gelatina

Se eliminó totalmente el contenido de 10 cápsulas. Se colocó las cubiertas de gelatina completamente limpias en un matraz de 250 mL.

Se agregó 100 mL de ácido fosfórico diluido y se sonicó por 30 minutos hasta disolución total. Se agregó 25 mL de metanol grado HPLC y se sonicó por 10 minutos más. Se aforó con ácido fosfórico diluido. Se filtró a través de un filtro de tamaño de poro de 0,22 μm antes de inyectar la muestra en el HPLC.

Contenido

Se pesaron 10 cápsulas y se hizo un *pool* con el contenido de ellas. De este *pool* se pesó en forma exacta alrededor de 930 mg y se transfirió a un matraz aforado de 250 mL. Se agregó 100 mL de ácido fosfórico diluido y se sonicó por 20 minutos hasta completa disolución. Se agregó 25 mL de metanol grado HPLC y se sonicó por 10 minutos más. Se aforó con ácido fosfórico diluido y se filtró a través de un filtro de tamaño de poro de 0,22 μm antes de inyectar la muestra en el HPLC.

3.- Cápsulas enteras

Se colocaron 4 cápsulas en un matraz aforado de 1.000 mL. Se agregó 400 mL de ácido fosfórico diluido y se sonicó por 30 minutos hasta completa disolución. Se agregó 100 mL de metanol grado HPLC y se sonicó por 10 minutos más. Se aforó con ácido fosfórico diluido y se filtró a través de un filtro de tamaño de poro de 0,22 μm antes de inyectar la muestra en el HPLC.

2.- Condiciones de trabajo.

- Fase móvil: Mezcla filtrada de metanol y agua en proporción 60:40. Cada 100 mL de fase móvil contiene 0,34 g de fosfato de potasio monobásico, 0,3 g de clorhidrato de trietilamonio, 0,15 g de laurilsulfato de sodio y 0,1 mL de ácido fosfórico 85% pa.
- Columna: RP-18 de 15 x 4,6 cm; 10 μ m
- Temperatura del horno: 25°C
- Longitud de onda: 214 nm
- Flujo: 2 mL/minuto
- Volumen de inyección: 10 μ L

RESULTADOS

A. Estudio bibliográfico.

1.- Estudio de Estabilidad.

Se entiende por Estabilidad a la capacidad de un producto para mantener las especificaciones señaladas y aceptadas en la monografía de un principio activo o de un producto farmacéutico, que aseguren sus propiedades físicas, químicas y microbiológicas dentro de los límites especificados(8).

Si las características físicas no han cambiado considerablemente se puede decir que un medicamento es estable cuando su potencia se encuentra por sobre el 90%; salvo algunas excepciones(4).

Antes de comenzar un estudio de estabilidad se recomienda realizar un estudio bibliográfico para orientarse en el programa de los primeros análisis(8),sin embargo, no todo tiene una base científica y es necesario el análisis individual de cada preparado farmacéutico(14). El período de eficacia de un producto farmacéutico se estima en forma aproximada sometiénolo a condiciones de almacenamiento exageradas para acelerar los cambios químicos y/o físicos de los principios activos o de la forma farmacéutica en lo que se conoce como un Estudio de Estabilidad Acelerada. Cuando se realiza este estudio se trabaja con mini-lotes y en la escala industrial se modifican muchos parámetros de los lotes fabricados a pequeña escala, sin olvidar que la estabilidad entre lotes también puede variar. En vista de lo anteriormente planteado, se hace necesaria la evaluación del estado de conservación del producto mediante un estudio de estabilidad a tiempo real (Estabilidad en Estantería) que se comienza a realizar una vez que el producto es fabricado a escala industrial y se finaliza pasado el período de eficacia teórico(8).

2.- Metodología analítica utilizada en un estudio de estabilidad.

Para realizar un buen estudio de estabilidad es necesario tener una metodología analítica que sea capaz de discriminar entre el principio activo y los

productos de degradación(2). La metodología analítica adecuada para tales efectos es la Cromatografía Líquida de Alta Precisión (HPLC)(1). Esta metodología es capaz de discriminar entre estructuras complejas que pueden incluso diferir tan sólo en un doble enlace(7). La sensibilidad del HPLC es tan alta que incluso puede detectar cantidades de 1,5 microgramos de Pseudoefedrina y 0,1 microgramos de Clorfenamina para determinar la concentración en una solución acuosa(22).

3.- Acción farmacológica del producto a analizar.

Grisux Día y Noche[®] es una asociación utilizada como terapia sintomática frente a las molestias ocasionadas por el resfrío y la gripe.

Las cápsulas Día contienen Paracetamol y Pseudoefedrina Clorhidrato; el Paracetamol ejerce un efecto analgésico y antipirético y la Pseudoefedrina disminuye la congestión nasal relacionada con el resfrío común(19). Las cápsulas Noche además contienen Clorfenamina Maleato cuya acción antihistamínica produce un efecto sedante beneficioso en la noche(14).

4.- Características fisicoquímicas de los principios activos.

4.1.- Paracetamol

Solubilidad

1 en 70 partes de agua; 1 en 20 partes de agua caliente; 1 en 7-10 partes de alcohol; 1 en 13 partes de acetona; 1 en 40 partes de glicerol; prácticamente insoluble en agua(10).

pH

Una solución saturada de Paracetamol en agua tiene un pH entre 5,1 y 6,5(10).

Estabilidad

En una solución buffer pH 6 el paracetamol tiene una vida media de alrededor de 21 años.

En una degradación acelerada por catálisis ácida pH 2 la vida media del paracetamol es de 0,73 años.

En una degradación acelerada por catálisis básica pH 9 la vida media del paracetamol es de 2,28 años(10).

Productos de degradación

La USP menciona dos productos de degradación; p-aminofenol, metabolito nefrotóxico menor(6) cuya concentración debe ser menor a 0,005% y p-cloroacetanilida cuya concentración debe ser menor a 0,001%.

4.2.- Pseudoefedrina Clorhidrato

Solubilidad

1 en 1,6 partes de agua; 1 en 4 partes de alcohol; 1 en 60 partes de cloroformo (10).

pH

Una solución de Pseudoefedrina HCl en agua al 0,5% tiene un pH entre 4,6 y 6,0 (10).

Productos de degradación

La USP27(21) no hace referencia sobre este punto, sin embargo, estudios realizados sobre Pseudoefedrina Sulfato demostraron la presencia de dos productos de degradación; 2-(carboxiamino)propiofenona y 2-formil-2-(metilamino)-acetofenona (15).

4.3- Clorfenamina Maleato

Solubilidad

1 en 4 partes de agua; 1 en 10 partes de alcohol; 1 en 10 partes de cloroformo(10).

pH

Una solución de Clorfenamina Maleato en agua al 0,5% tiene un pH entre 4 y 5(10).

Productos de degradación

La USP23 indica que la sumatoria de *peaks* extraños no debe ser superior al 2% pero no se describen las estructuras(20). Se cree que el Maleato se descompone a dióxido de carbono mientras la concentración de Clorfenamina permanece constante(5).

5.- Características de la forma farmacéutica.

Grisux Día y Noche Cápsulas Blandas® es presentado en cápsulas blandas tipo softgel. El diseño de esta forma farmacéutica consiste en una solución, suspensión o pasta oleosa o acuosa que se encuentra cubierta por gelatina; el o los principios activos pueden encontrarse en el contenido, cubierta o ambas partes(13).

Ventajas

- Los consumidores las prefieren por su facilidad de deglución y rápida acción, entre otras(9).
- Precisión y facilidad de administración de dosis unitarias.
- Mayor protección frente a la contaminación, luz y oxidación.
- Aumenta la biodisponibilidad de compuestos hidrofóbicos respecto de las formas farmacéuticas sólidas(18).
- Disminuye el daño gástrico respecto de las formas farmacéuticas sólidas.

Desventajas

- Incompatibilidades propias de ciertos principios activos con la gelatina. Posibilidad de que algunos principios activos sufran hidrólisis(17).
- Una fracción de los principios activos hidrosolubles puede migrar hacia la cubierta(12).
- Una migración mayor al 20% del agua del contenido puede disolver la cubierta(17).

B. Estabilidad en Estantería de Grisux Día y Noche Cápsulas Blandas® serie 2F461, cápsulas Día; metodología original.

Producto	Inicio análisis	Término análisis
Grisux Día® serie 2F461	30 de Junio, 2004	16 de Agosto, 2004

Fecha de elaboración	Fecha de vencimiento
Enero, 2002	Enero, 2005

ENSAYOS	ESPECIFICACION	33 meses
DESCRIPCIÓN	Cápsula blanda opaca, oblonga, de color amarillo, con buen brillo, cierre y dureza, conteniendo en su interior suspensión oleosa de color crema, libre de material extraño.	CONFORME
PESO PROMEDIO CONTENIDO LÍMITES C.V.	930 mg/cáp. 833,5 – 976,5 mg/cáp. Menor o igual a 6%	920,8 mg 0,9%
LARGO MAYOR LÍMITES (CONTROL INTERNO)	23,7 mm no mayor a 24,3 mm	23,9 mm
ANCHO MAYOR LÍMITES (CONTROL INTERNO)	8,7 mm no mayor a 9,3 mm	8,6 mm
DESINTEGRACIÓN (900 mL, AGUA, 37°C ± 2 °C)	< 30 minutos USP23, página 1970	19 min.
IDENTIFICACIÓN DE PARACETAMOL	Positiva para Paracetamol Metodología analítica MA-P24-M3	CONFORME
IDENTIFICACIÓN DE PSEUDOEFEDRINA HCl	Positiva para Pseudoefedrina HCl Metodología analítica MA-P24-M3	CONFORME
VALORACIÓN DE PARACETAMOL TEÓRICO LÍMITES	500 mg Paracetamol /cáp. 450-550 mg Paracetamol /cáp. 90-110% de lo declarado Metodología analítica MA-P24-M3	509,0 mg 101,8% PPC: 920,8 mg C.V.: 0,85%

VALORACIÓN DE PSEUDOEFEDRINA HCl TEÓRICO LÍMITES	60 mg Pseudoefedrina Clorhidrato /cáp. 54-66 mg Pseudoefedrina Clorhidrato /cáp. 90-110% de lo declarado Metodología analítica MA-P24-M3	54,3 mg 90,5% PPC: 920,8 mg C.V.: 0,85%
UNIFORMIDAD DE DOSIS UNITARIA POR VARIACIÓN DE PESO: PARACETAMOL	Cumple USP23, página 1838-1840	CONFORME PPC: 920,8 mg C.V.: 0,85%
UNIFORMIDAD DE DOSIS UNITARIA POR UNIFORMIDAD DE CONTENIDO: PSEUDOEFEDRINA HCl	Cumple USP23, página 1838-1840 Metodología analítica MA-P24-M5	CONFORME C.V.= 2,64%

 : Resultado fuera de especificación

PPC: Peso promedio del contenido

C.V.: Coeficiente de variación

C. Estabilidad en Estantería de Grisux Día y Noche Cápsulas Blandas® serie 2F461, cápsulas Noche; metodología original.

Producto	Inicio análisis	Término análisis
Grisux Noche® serie 2f461	30 de Junio, 2004	30 de Sept, 2004

Fecha de elaboración	Fecha de vencimiento
Enero, 2002	Enero, 2005

ENSAYOS	ESPECIFICACION	33 meses
DESCRIPCIÓN	Cápsula blanda opaca, oblonga, de color azul, con buen brillo, cierre y dureza, conteniendo en su interior suspensión oleosa de color crema, libre de material extraño.	CONFORME
PESO PROMEDIO CONTENIDO LÍMITES C.V.	922 mg/cáp. 601,4 – 942,6 mg/cáp. Menor o igual a 6%	918,8 mg 1,2%
LARGO MAYOR LÍMITES (CONTROL INTERNO)	23,7 mm no mayor a 24,3 mm	23,3 mm
ANCHO MAYOR LÍMITES (CONTROL INTERNO)	8,7 mm no mayor a 9,3 mm	8,5 mm
DESINTEGRACIÓN (900 mL, AGUA, 37°C ± 2 °C)	< 30 minutos USP23, página 1970	18 min.
IDENTIFICACIÓN DE PARACETAMOL	Positiva para Paracetamol Metodología analítica MA-P24-M1/1	CONFORME
IDENTIFICACIÓN DE PSEUDOEFEDRINA HCl	Positiva para Pseudoefedrina HCl Metodología analítica MA-P24-M2/1	CONFORME
IDENTIFICACIÓN DE CLORFENAMINA MALEATO	Positiva para Clorfenamina Maleato Metodología analítica MA-P24-M1/1	CONFORME

VALORACIÓN DE PARACETAMOL TEÓRICO LÍMITES	500 mg Paracetamol /cáp. 450-550 mg Paracetamol /cáp. 90-110% de lo declarado Metodología analítica MA-P24-M1/1	486,3 mg 97,25% PPC: 926,6 mg C.V.: 0,28%
VALORACIÓN DE PSEUDOEFEDRINA HCl TEÓRICO LÍMITES	30 mg Pseudoefedrina Clorhidrato /cáp. 27-33 mg Pseudoefedrina Clorhidrato /cáp. 90-110% de lo declarado Metodología analítica MA-P24-M2/1	22,4 mg 74,8% PPC: 913,4 mg C.V.: 1,1%
VALORACIÓN DE CLORFENAMINA MALEATO TEÓRICO LÍMITES	2,0 mg Clorfenamina Maleato /cáp. 1,8-2,2 mg Clorfenamina Maleato /cáp. 90-110% de lo declarado Metodología analítica MA-P24-M1/1	1,87 mg 93,3% PPC: 926,6 mg C.V.: 0,28%
UNIFORMIDAD DE DOSIS UNITARIA POR VARIACIÓN DE PESO: PARACETAMOL	Cumple USP23, página 1838-1840	CONFORME PPC: 918,8 mg C.V.: 1,8%
UNIFORMIDAD DE DOSIS UNITARIA POR UNIFORMIDAD DE CONTENIDO: PSEUDOEFEDRINA HCl CLORFENAMINA MALEATO	Cumple USP23, página 1838-1840 Metodología analítica MA-P24-M5/1 Cumple USP23, página 1838-1840 Metodología analítica MA-P24-M6/1	CONFORME C.V.= 1,8% CONFORME C.V.= 0,7%

■ : Resultado fuera de especificación

PPC: Peso promedio del contenido

C.V.: Coeficiente de variación

D. Estabilidad en Estantería de Grisux Día y Noche Cápsulas Blandas® serie 0301271, cápsulas Día; metodología original.

Producto	Inicio análisis	Término análisis
Grisux Día® serie 0301271	15 de Julio, 2004	22 de Sept, 2004

Fecha de elaboración	Fecha de vencimiento
Enero, 2001	Enero, 2004

ENSAYOS	ESPECIFICACION	44 meses
DESCRIPCIÓN	Cápsula blanda opaca, oblonga, de color amarillo, con buen brillo, cierre y dureza, conteniendo en su interior suspensión oleosa de color crema, libre de material extraño.	CONFORME
PESO PROMEDIO CONTENIDO LÍMITES C.V.	930 mg/cáp. 833,5 – 976,5 mg/cáp. Menor o igual a 6%	915,9 mg 1,8%
LARGO MAYOR LÍMITES (CONTROL INTERNO)	23,7 mm no mayor a 24,3 mm	24,6 mm
ANCHO MAYOR LÍMITES (CONTROL INTERNO)	8,7 mm no mayor a 9,3 mm	8,71 mm
DESINTEGRACIÓN (900 mL, AGUA, 37°C ± 2 °C)	< 30 minutos USP23, página 1970	16,5 min.
IDENTIFICACIÓN DE PARACETAMOL	Positiva para Paracetamol Metodología analítica MA-P24-M3	CONFORME
IDENTIFICACIÓN DE PSEUDOEFEDRINA HCl	Positiva para Pseudoefedrina HCl Metodología analítica MA-P24-M3	CONFORME

VALORACIÓN DE PARACETAMOL TEÓRICO LÍMITES	500 mg Paracetamol /cáp. 450-550 mg Paracetamol /cáp. 90-110% de lo declarado Metodología analítica MA-P24-M3	505,0 mg 101,0% PPC: 911,6 mg C.V.: 1,1%
VALORACIÓN DE PSEUDOEFEDRINA HCl TEÓRICO LÍMITES	60 mg Pseudoefedrina Clorhidrato /cáp. 54-66 mg Pseudoefedrina Clorhidrato /cáp. 90-110% de lo declarado Metodología analítica MA-P24-M3	43,7 mg 72,4% PPC: 911,6 mg C.V.: 1,1%
UNIFORMIDAD DE DOSIS UNITARIA POR VARIACIÓN DE PESO: PARACETAMOL	Cumple USP23, página 1838-1840	CONFORME PPC: 911,6 mg C.V.: 1,14%
UNIFORMIDAD DE DOSIS UNITARIA POR UNIFORMIDAD DE CONTENIDO: PSEUDOEFEDRINA HCl	Cumple USP23, página 1838-1840 Metodología analítica MA-P24-M5	CONFORME C.V.= 5,37%

■ : Resultado fuera de especificación

PPC: Peso promedio del contenido

C.V.: Coeficiente de variación

E. Estabilidad en Estantería de Grisux Día y Noche Cápsulas Blandas® serie 0301271, cápsulas Noche; metodología original.

Producto	Inicio análisis	Término análisis
Grisux Noche® serie 0301271	15 de julio, 2004	22 de Sept, 2004

Fecha de elaboración	Fecha de vencimiento
Enero, 2001	Enero, 2004

ENSAYOS	ESPECIFICACION	43 meses
DESCRIPCIÓN	Cápsula blanda opaca, oblonda, de color azul, con buen brillo, cierre y dureza, conteniendo en su interior suspensión oleosa de color crema, libre de material extraño.	CONFORME
PESO PROMEDIO CONTENIDO LÍMITES C.V.	922 mg/cáp. 601,4 – 942,6 mg/cáp. Menor o igual a 6%	922,2 mg 1,5%
LARGO MAYOR LÍMITES (CONTROL INTERNO)	23,7 mm no mayor a 24,3 mm	24,13 mm
ANCHO MAYOR LÍMITES (CONTROL INTERNO)	8,7 mm no mayor a 9,3 mm	8,58 mm
DESINTEGRACIÓN (900 mL, AGUA, 37°C ± 2 °C)	< 30 minutos USP23, página 1970	19 min
IDENTIFICACIÓN DE PARACETAMOL	Positiva para Paracetamol Metodología analítica MA-P24-M1/1	CONFORME
IDENTIFICACIÓN DE PSEUDOEFEDRINA HCl	Positiva para Pseudoefedrina HCl Metodología analítica MA-P24-M2/1	CONFORME
IDENTIFICACIÓN DE CLORFENAMINA MALEATO	Positiva para Clorfenamina Maleato Metodología analítica MA-P24-M1/1	CONFORME

VALORACIÓN DE PARACETAMOL TEÓRICO LÍMITES	500 mg Paracetamol /cáp. 450-550 mg Paracetamol /cáp. 90-110% de lo declarado Metodología analítica MA-P24-M1/1	494 mg 98,8% PPC: 918,8 mg C.V.: 1,2%
VALORACIÓN DE PSEUDOEFEDRINA HCl TEÓRICO LÍMITES	30 mg Pseudoefedrina Clorhidrato /cáp. 27-33 mg Pseudoefedrina Clorhidrato /cáp. 90-110% de lo declarado Metodología analítica MA-P24-M2/1	19,7 mg 65,8% PPC: 899,6 mg C.V.: 4,2%
VALORACIÓN DE CLORFENAMINA MALEATO TEÓRICO LÍMITES	2,0 mg Clorfenamina Maleato /cáp. 1,8-2,2 mg Clorfenamina Maleato /cáp. 90-110% de lo declarado Metodología analítica MA-P24-M1/1	1,4 mg 68,6% PPC: 918,8 mg C.V.: 1,2%
UNIFORMIDAD DE DOSIS UNITARIA POR VARIACIÓN DE PESO: PARACETAMOL	Cumple USP23, página 1838-1840	CONFORME PPC: 922,2 mg C.V.: 1,5%
UNIFORMIDAD DE DOSIS UNITARIA POR UNIFORMIDAD DE CONTENIDO: PSEUDOEFEDRINA HCl	Cumple USP23, página 1838-1840 Metodología analítica MA-P24-M5/1	RECHAZADO C.V.= 7,6%
CLORFENAMINA MALEATO	Cumple USP23, página 1838-1840 Metodología analítica MA-P24-M6/1	RECHAZADO C.V.= 8,67%

■ : Resultado fuera de especificación

PPC: Peso promedio del contenido

C.V.: Coeficiente de variación

F. Resultados fuera de especificaciones de Grisux Día y Noche Cápsulas Blandas® serie 2F461, cápsulas Noche; metodología original.

Producto	Fecha de elaboración	Fecha de vencimiento
Grisux Noche® S-2F461	Enero, 2001	Enero, 2004

ENSAYOS	ESPECIFICACION	RESULTADO
VALORACIÓN DE PSEUDOEFEDRINA HCl	30 mg pseudoefedrina clorhidrato /cáp. 27- 33 mg pseudoefedrina clorhidrato /cáp.	22,4 mg 74,8%
TEÓRICO LÍMITES	90-110% de lo declarado Metodología analítica MA-P24-M2/1	C.V.: 1,1%

G. Resultados fuera de especificaciones de Grisux Día y Noche Cápsulas Blandas serie 0301271, cápsulas Día; metodología original.

Producto	Fecha de elaboración	Fecha de vencimiento
Grisux Día® S- 0301271	Enero, 2001	Enero, 2004

ENSAYOS	ESPECIFICACION	RESULTADO
VALORACIÓN DE PSEUDOEFEDRINA HCl	60 mg Pseudoefedrina Clorhidrato /cáp. 54-66 mg Pseudoefedrina Clorhidrato /cáp.	43,7 mg 72,4%
LÍMITES	90-110% de lo declarado Metodología analítica MA-P24-M2/1	C.V.: 1,0%

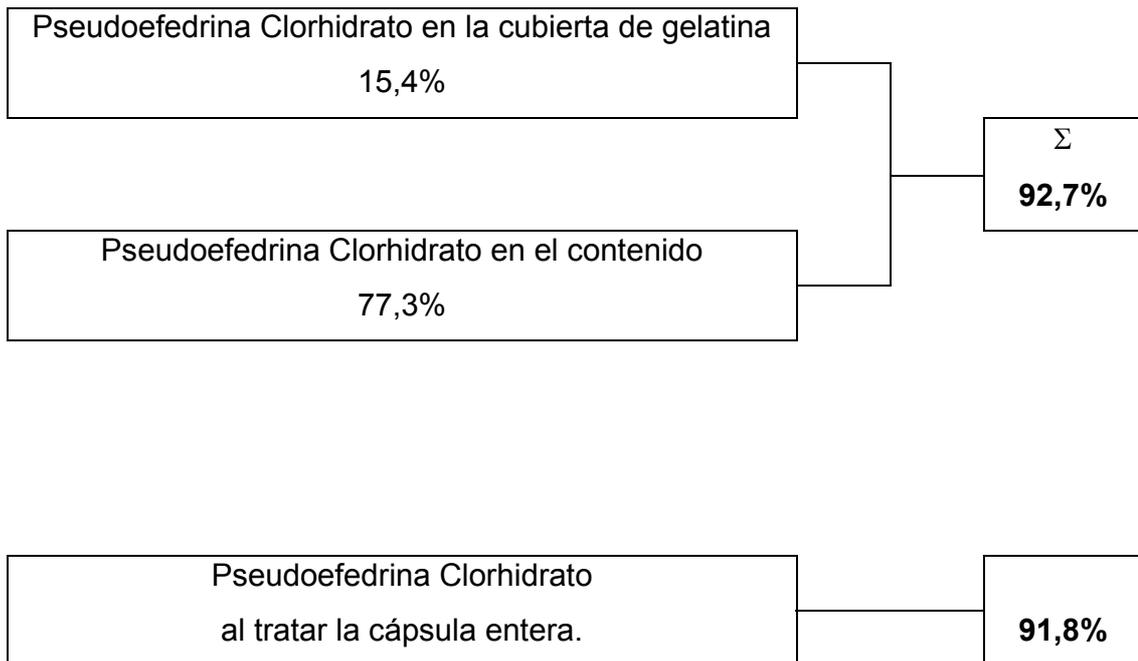
H. Resultados fuera de especificaciones de Grisux Día y Noche Cápsulas Blandas® serie 0301271, cápsulas Noche; metodología original.

Producto	Fecha de elaboración	Fecha de vencimiento
Grisux Noche® S- 0301271	Enero, 2001	Enero, 2004

ENSAYOS	ESPECIFICACION	RESULTADO
VALORACIÓN DE PSEUDOEFEDRINA HCl LÍMITES	30 mg Pseudoefedrina Clorhidrato /cáp. 27-33 mg Pseudoefedrina Clorhidrato /cáp. 90-110% de lo declarado Metodología analítica MA-P24-M2/1	19,7 mg 65,8% C.V.: 4,2%
VALORACIÓN DE CLORFENAMINA MALEATO LÍMITES	2,0 mg Clorfenamina Maleato /cáp. 1,8-2,2 mg Clorfenamina Maleato /cáp. 90-110% de lo declarado Metodología analítica MA-P24-M1/1	1,4 mg 68,6% C.V.: 1,2%
UNIFORMIDAD DE DOSIS PSEUDOEFEDRINA HCl	Cumple USP23, página 1838-1840 Metodología analítica MA-P24-M5/1	RECHAZADO C.V.= 7,6%
UNIFORMIDAD DE DOSIS CLORFENAMINA MALEATO	Cumple USP23, página 1838-1840 Metodología analítica MA-P24-M6/1	RECHAZADO C.V.= 8,67%

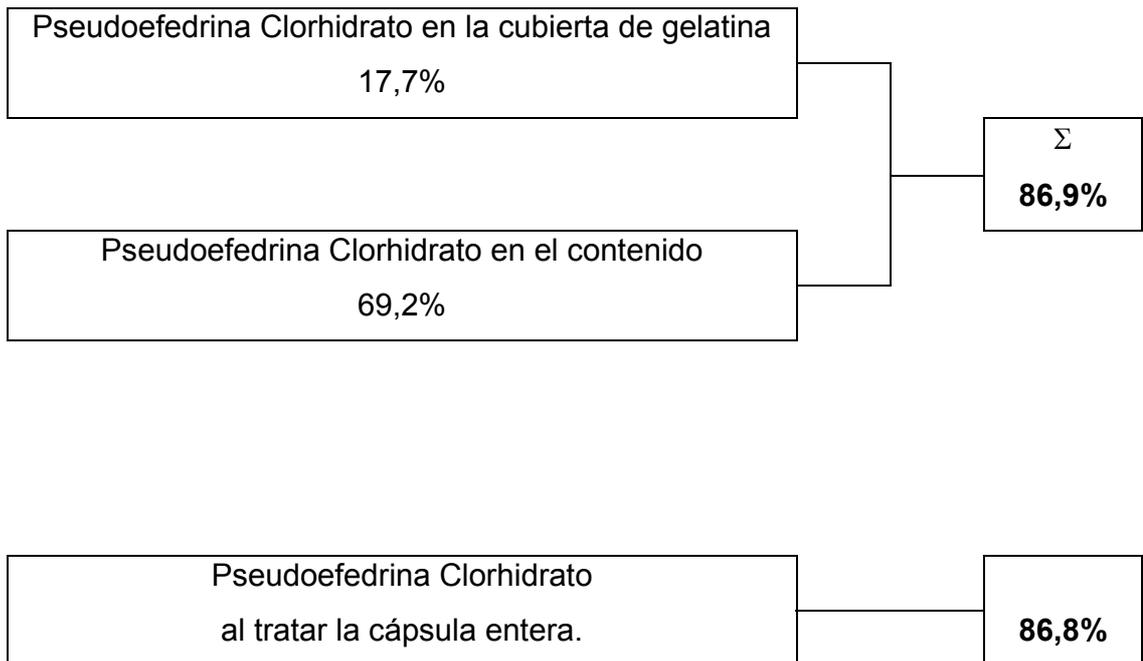
I. Ensayos para comprobar la migración del principio activo hacia la cubierta de la cápsula.

Serie 2F461, vencimiento en enero de 2005.



J. Ensayos para comprobar la migración del principio activo hacia la cubierta de la cápsula.

Serie 0301271, vencimiento en enero de 2004.



K. Resolución de la propuesta de cambio de metodología analítica para la valoración de Pseudoefedrina HCl y Clorfenamina Maleato.

- La nueva metodología analítica debe contemplar la valoración de los principios activos y la disponibilidad de éstos en el organismo.
- La nueva metodología analítica debe ser utilizada en estudios de Estabilidad en Estantería y estudios de Estabilidad Acelerada.
- Se utilizará la nueva metodología analítica como metodología II en análisis de recepción del producto cuando se sospeche presencia de principios activos en la cubierta de la cápsula. De dar positivo el ensayo, se rechaza el producto.

L. Valoración de Pseudoefedrina HCl en Grisux Noche® serie 2F461; nueva metodología.

Vencimiento en enero de 2005.

ENSAYOS	ESPECIFICACION	RESULTADO
VALORACIÓN DE PSEUDOEFEDRINA HCl	30 mg Pseudoefedrina Clorhidrato /cáp. 27-33 mg Pseudoefedrina Clorhidrato /cáp. Tiempo de disolución <30 min.	27,7 mg 92,3%
LÍMITES	90-110% de lo declarado Metodología analítica aun no registrada.	

: Resultado aprobado

M. Valoración de Pseudoefedrina HCl en Grisux Día® serie 0301271; nueva metodología.

Vencimiento en enero de 2004.

ENSAYOS	ESPECIFICACION	RESULTADO
VALORACIÓN DE PSEUDOEFEDRINA HCl	60 mg Pseudoefedrina Clorhidrato /cáp. 54-66 mg Pseudoefedrina Clorhidrato /cáp. Tiempo de disolución <30 min.	52,1 mg 86,9%
LÍMITES	90-110% de lo declarado Metodología analítica aun no registrada.	

: Resultado fuera de especificación

N. Valoración de Pseudoefedrina HCl en Grisux Noche® serie 0301271; nueva metodología.

Vencimiento en enero de 2004.

ENSAYOS	ESPECIFICACION	RESULTADO
VALORACIÓN DE PSEUDOEFEDRINA HCl	30 mg Pseudoefedrina Clorhidrato /cáp. 27-33 mg Pseudoefedrina Clorhidrato /cáp. Tiempo de disolución <30 min.	22,3 mg 74,2%
LÍMITES	90-110% de lo declarado Metodología analítica aun no registrada.	

 : Resultado fuera de especificación

O. Valoración de Clorfenamina Maleato en Grisux Noche® serie 0301271; nueva metodología.

Vencimiento en enero de 2004.

ENSAYOS	ESPECIFICACION	RESULTADO
VALORACIÓN DE CLORFENAMINA MALEATO	2,0 mg Clorfenamina Maleato /cáp. 1,8-2,2 mg Clorfenamina Maleato /cáp. Tiempo de disolución <30 min.	1,5 mg 74,5%
LÍMITES	90-110% de lo declarado Metodología analítica aun no registrada.	

 : Resultado fuera de especificación

DISCUSIÓN

Las concentraciones de Clorfenamina Maleato y Pseudoefedrina Clorhidrato se encuentran por debajo por debajo del rango aceptado, excepto en Grisux Día[®] de la serie con vencimiento en enero de 2005 que se encuentra dentro de las especificaciones al igual que las concentraciones de Paracetamol.

Para descartar un error de procedimiento, se realizó nuevamente la valoración de Pseudoefedrina HCl en Grisux Noche[®] de la serie con vencimiento en enero de 2005; esta vez utilizando el doble de cápsulas que la vez anterior. Los resultados obtenidos fueron similares a los anteriores. La concentración publicada en los resultados corresponde a esta última medición; la anterior fue desechada.

Los principios activos de Grisux Día y Noche Cápsulas Blandas[®] debieran encontrarse en el contenido de la cápsula, sin embargo, como la cubierta de gelatina contiene un 30% de agua², es de suponer que cierto porcentaje de los principios activos hidrosolubles migrarían hacia la cubierta por disolución en el agua de ésta(12). La solubilidad en agua de los componentes de Grisux[®] es 1:70 para el Paracetamol, 1:4 para Clorfenamina Maleato y 1:1,6 para Pseudoefedrina Clorhidrato(10). En base a esto, se realizó un análisis de la migración de los principios activos hidrosolubles hacia la cubierta de la cápsula, utilizando como referencia la migración de Pseudoefedrina HCl. Este estudio demostró que existe migración de una fracción considerable del principio activo equivalente a la diferencia entre la concentración en la cápsula entera y el contenido. En vista que la Clorfenamina Maleato es altamente hidrosoluble, el mismo criterio es aplicable a este principio activo.

Si bien los resultados demostraron la presencia de principio activo en la cubierta de la cápsula, éste sólo estará disponible si no queda atrapado por la gelatina,

² Datos del fabricante.

por lo tanto, el ensayo de desintegración debe contemplar completa disolución de la forma farmacéutica.

Considerando lo anteriormente expuesto, la metodología analítica que se entrega al laboratorio es aplicada sobre cápsulas enteras de Grisux Día y Noche[®] para la valoración de Pseudoefedrina HCl y Clorfenamina Maleato y contempla como criterio de aceptación que la concentración del principio activo se encuentre dentro del rango 90 -110% y que el tiempo de disolución total de la cápsula sea inferior a 30 minutos.

Al realizar la valoración de principios activos con la nueva metodología de análisis se confirmó la estabilidad de los principios activos de la serie con vencimiento en enero de 2005 al encontrar una concentración de 92,3 % en el total de la cápsula; como el tiempo que demora en disolverse la cápsula completamente es menor a treinta minutos se deduce que el principio activo estará disponible en el organismo para ejercer su acción.

Los resultados obtenidos aplicando esta nueva metodología confirmaron que la concentración de principios activos luego de la fecha de caducidad indicada por el proveedor es menor al 90%; por lo tanto, la serie con vencimiento en enero de 2004 es rechazada.

La valoración de Pseudoefedrina HCl en las cápsulas noche evidencia la existencia de una disminución de la concentración de este principio activo mayor a la observada en las cápsulas día para ambas series. Podríamos especular cierta incompatibilidad entre este principio activo y la Clorfenamina Maleato. Podríamos estudiar las reacciones posibles entre estas moléculas. Pero, aunque esta especulación fuera acertada, no es posible saber con seguridad si este nuevo producto tiene una acción farmacológica o en el peor de los casos, un efecto tóxico. Aun así, la concentración del principio activo en la serie con vencimiento en enero de 2005 se encuentra dentro del rango aceptable, por lo tanto, no es motivo para rechazar el producto.

Es de suma importancia que el paciente reciba la misma dosis en cada toma del medicamento, por lo tanto, existe otro motivo destacable para rechazar la serie con vencimiento en enero de 2004, puesto que la uniformidad de contenido de Pseudoefedrina HCl y de Clorfenamina Maleato de las cápsulas nocturnas se encuentra fuera de las especificaciones del producto.

Los demás ensayos descritos en el protocolo de análisis de Grisux Día y Noche Cápsulas Blandas[®] se encuentran dentro de las especificaciones del producto terminado.

Las pruebas microbiológicas no se incluyen en este trabajo debido a que el laboratorio no cuenta con implementación, por lo cual, este ensayo es realizado por una institución externa.

Para la aprobación de la serie con vencimiento en enero de 2005 será necesario que el estudio de la presencia microbiana sea negativo.

Para la serie con vencimiento en enero de 2004 no es necesario realizar los ensayos microbiológicos ya que el estudio realizado indica que las concentraciones de Pseudoefedrina HCl y de Clorfenamina Maleato se encuentran bajo el rango aceptado, por lo tanto, se concluye que la serie ha perdido su estabilidad.

Para extender el período de eficacia de un producto farmacéutico, el Instituto de Salud Pública exige la presentación de un estudio que avale la estabilidad del medicamento durante el período de tiempo que se pretende extender. Este estudio demostró que el producto pierde su estabilidad pasado el período de eficacia asignado en el registro sanitario, por lo tanto, no es posible extender dicho período.

CONCLUSIONES

1. Esta práctica fue útil para conocer la labor del Químico Farmacéutico dentro de la industria farmacéutica.
2. El estudio de estabilidad de Grisux día y Noche Cápsulas Blandas[®] permitió conocer las bases teóricas y prácticas de la estabilidad de los medicamentos.
3. Las dos causas más evidentes de la disminución de la concentración de los principios activos en el contenido de las cápsulas blandas de Grisux Día y Noche[®] son la degradación de éstos y su migración hacia la cubierta de la cápsula.
4. Se diseñó una metodología analítica para la Identificación y Valoración de Pseudoefedrina HCl y Clorfenamina Maleato que contempla la fracción del principio activo presente en la cubierta de gelatina. Esta nueva metodología analítica es apropiada para la realización de estudios de Estabilidad en Estantería y estudios de Estabilidad Acelerada y como metodología II en análisis de recepción del producto cuando se sospeche presencia de principios activos en la cubierta de la cápsula, en este último caso, de dar positivo el ensayo, se rechaza el producto.
5. Al aplicar la nueva metodología analítica de Valoración de Pseudoefedrina HCl la serie con vencimiento en enero de 2005 entregó resultados conforme a las especificaciones del producto terminado y confirma que la concentración de los principios activos es mayor al 90% antes de su fecha de vencimiento.
6. La serie con vencimiento en enero de 2004 presenta concentraciones de Pseudoefedrina HCl y Clorfenamina Maleato por debajo del rango

permitido además de falta de uniformidad de contenido en las cápsulas nocturnas, por lo tanto, se confirma que el producto no es estable pasada su fecha de vencimiento y por ende, no es posible extender el período de eficacia.

BIBLIOGRAFIA

1. A stability-indicating HPLC method to determine finasteride in tablet formulation por A. I. Segall "et al". Journal of liquid chromatography & related technologies, 25(20): 3167-3176, 2002.
2. ARANDA, Renato. Estudio de estabilidad para soluciones reconstituidas de omeprazol, polvo liofilizado para inyectables. Unidad de práctica optativa (Química y Farmacia). Santiago de Chile. Universidad de Chile, Faculata de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, 2003. 52h.
3. CORREA Salde, V; Solá, N. Los medicamentos vencidos: ¿qué necesitamos saber? [en línea] <<http://www.fcq.unc.edu.ar/cime/vencimientosII.htm>> [consulta: 15 Junio 2004]
4. ESTABILIDAD de medicamentos por R. Franquesa "et al". España, Imprenta Planàs, 1985.
5. EVIDENCE for the degradation of maleate moiety in chlorpheniramine maleate solution using a stability-indicating HPLC method por S. Yamato "et al". Chem pharm bull (Tokyo), 48(8): 1205-1207, Ago. 2000.
6. HEGEDUS, ZL; Nayak, U. Para-aminophenol and structurally related compounds as intermediates in lipofuscin formation and in renal and other tissue toxicities. Arch int physiol biochim biophys, 99(1): 99-105, Feb. 1991.

7. HPLC-DAD Methods for Studying the stability of solutions containing hydromorphone, ketorolac, haloperidol, Midazolam, famotidine, and scopolamine por S. Nassr "et al". Journal of liquid chromatography & related technologies, 26(17): 2909-2929, 2003.
8. INSTITUTO de Salud Pública. Propuesta guía para la realización de estudios de estabilidad de productos farmacéuticos departamento control nacional. <<http://www.ispsh.cl/documentos/estabilidad.pdf>> [consulta: 25 noviembre 2004]
9. JONES, WJ 3°and Francis, JJ. Softgels: consumer perceptions and market impact relative to other oral dosage forms. Adv Ther, 17(5): 213-221, Sep.-Oct. 2000.
10. MARTINDALE. The extra pharmacopoeia. London, The pharmaceutical society of Great Britain, 1982.
11. MERCADOS del sur S.A. Manual farmacoterapéutico. 4ª ed. Santiago de Chile, MDs, 2002. pp. 478-479.
12. NEAL, J. y Research, K. From raw material to finished products. <<http://www.contractpharma.com/current1.htm>> [consulta: 25 Septiembre 2004]
13. PFORMULATE a softgel. <<http://www.pformulate.com/pformssoftgel.htm>> [consulta: 25 Septiembre 2004]
14. POLITI, Pedro. Medicamentos más allá de su fecha de vencimiento. [en línea] <<http://cancerteam.tripod.com/poli096.html>> [consulta: 15 Junio 2004]

15. QUANTITATIVE and structural determination of pseudoephedrine sulfate and its related compounds in pharmaceutical preparations using high-performance liquid chromatography por N. Wu "et al". J Pharm Biomed Anal, 30(4): 1143-1155, Nov. 2002.
16. SBARTASI, N. Estabilidad de medicamentos. Buenos aires, El ateneo, 1975.
17. STABILITY prediction of phosphatidylserine in gelatin softgels: an interaction involving capsule surface, contaminants, and product por Dirk R. Cremer "et al". American laboratory.: 31-35, Abr. 2004.
18. SOFTGEL drug delivery systems.
<http://pharmalicensing.com/features/disp/948454700_3888452c79360>
[consulta: 25 Septiembre 2004]
19. TALAVER, D.; Danz, C. y Economos. The effects of oral pseudoephedrine on nasal patency in the common cold: a double-blind single-dose placebo-controlled trial. Clin. otolaryngol, 24: 47-51, 1999.
20. UNITED States Pharmacopeia Convention Inc. USP23. U.S.A, Rand Mc Nelly, 1995.
21. UNITED States Pharmacopeia Convention Inc. USP27. U.S.A, Rand Mc Nelly, 2004.
22. YACOBI, A; Look, ZM; Lai CM. Simultaneous determination of pseudoephedrine and chlorpheniramine in pharmaceutical dosage forms. J Pharm Sci, 67(12): 1668-1670, Dic. 1978.