

Estudio de vida útil del ungüento QL

Useful life study of QL ointment

Yania Suárez Pérez^I; Oscar García Pulpeiro^{II}; Marisel Cueto León^{III}

^I Doctora en Ciencias Farmacéuticas. Profesora Auxiliar. Departamento de Tecnología y Control de Medicamentos. Instituto de Farmacia y Alimentos. Universidad de La Habana.

^{II} Licenciado en Ciencias Farmacéuticas. Master en Tecnología y Control de Medicamentos. Laboratorio "Roberto Escudero Díaz".

^{III} Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. Laboratorios "MEDSOL".

RESUMEN

El ungüento QL es un nuevo medicamento en fase de desarrollo destinado al tratamiento del brote hemorroidal agudo. Para su introducción en la terapéutica es indispensable comprobar su estabilidad física y química. Los estudios de vida útil se realizaron según las exigencias actuales, para lo cual se analizaron 3 lotes pilotos QL01, QL02 y QL03, almacenados a temperatura ambiente, de refrigeración y temperatura controlada. Los estudios se realizaron a tiempo 0, 1, 2, 3, 6 y 12 meses. No se observaron cambios en las propiedades organolépticas ni en el área de extensibilidad. Se mantuvo el flujo pseudoplástico tixotrópico característico de este tipo de sistema al cabo de los 6 meses. Los principios activos: quitina y clorhidrato de lidocaína, se mantuvieron estables en el tiempo para todas las condiciones de almacenamiento evaluadas.

Palabras clave: Ungüento rectal, estabilidad, quitina, clorhidrato de lidocaína.

SUMMARY

QL ointment is a new drug under development stage used to treat the acute hemorrhoidal outbreak. To introduce it in the therapeutics, it is necessary to prove its physical and chemical stability. The useful life studies were conducted according to the current demands. To this end, 3 pilot batches, QL01, QL02 y QL03, stored at room temperature at controlled refrigeration and temperature, were analyzed. The studies were undertaken at 0, 1, 2, 3, 6, and 12 months. No changes were observed neither in the organoleptic properties, nor in the extensibility area. The pseudoplastic tixotropic flow characteristic of this type of system was maintained at

6 months. The active principles chitin and lidocaine chlorhydrate were steady in time for all the storing conditions evaluated.

Key words: Rectal ointment, stability, chitin, lidocaine chlorhydrate.

INTRODUCCIÓN

Para el registro de un nuevo medicamento se impone como una exigencia la realización de los estudios de estabilidad correspondientes. Actualmente existen regulaciones que establecen las condiciones en que estos estudios deben realizarse.^{1,2}

El ungüento rectal QL es una formulación semisólida para uso tópico en el tratamiento del brote hemorroidal agudo. En este nuevo producto se combina por primera vez, la quitina de probado efecto acelerador de la cicatrización,³ con el clorhidrato de lidocaína (CL), anestésico local ampliamente utilizado en afecciones anorectales.⁴ El ungüento se formula en base oleaginoso.

En estudios anteriores se desarrollaron y validaron los métodos específicos necesarios para realizar el seguimiento de la estabilidad química de ambos principios activos en el ungüento rectal QL.⁵⁻⁸

La estabilidad de los ungüentos depende de su adecuada y cuidadosa formulación, además de que se cumplan las condiciones de envase y almacenamiento. La utilización de los tubos de aluminio o plástico presenta gran número de ventajas con respecto a otras opciones y garantizan mayor versatilidad de adaptación a una línea de producción.⁹ Los ungüentos de base oleaginoso de hidrocarburos son los más estables, pues no sufren enranciamiento y por ser químicamente inertes no presentan incompatibilidades químicas.¹⁰

En el presente trabajo se realiza el estudio de vida útil de esta nueva formulación.

MÉTODOS

Se evaluaron 3 lotes pilotos de 5 kg elaborados en la Empresa Laboratorio "Roberto Escudero Díaz" rotulados QL01, QL02 y QL03. Se analizó un envase: tubos ciegos de aluminio comprimible, con laqueado interior, 25 g neto, con tapas plásticas de polietileno de alta densidad con perforador. Las condiciones de almacenamiento fueron: temperatura ambiente (30 ± 2 °C), refrigeración (2-8 °C) y temperatura controlada (15-25 °C).

Estabilidad física

Evaluación de las propiedades organolépticas. Se evaluaron sensorialmente los ungüentos QL considerando los atributos arenosidad, grumos, presencia de exudación, consistencia y facilidad de aplicación.

Extensibilidad. Se tomaron 2 láminas de vidrio de 12 x 15 cm, colocando una de ellas sobre papel milimetrado. Se añadieron 2 g del semisólido pesados en balanza técnica digital Sartorius MC 1, en el centro de una placa y se colocó cuidadosamente la otra lámina de vidrio. Esta última pesaba 250 g. Transcurridos 5 min, se determinó la distancia desde el punto de aplicación hasta donde se extendió el semisólido. Se midió la extensibilidad en 4 direcciones perpendiculares entre sí. Se calculó el área de la circunferencia formada aplicando la fórmula siguiente:

$$A = \pi (d_1 \times d_2)/4$$

donde:

A: área de la circunferencia formada (mm²).

d₁ y d₂: semidiámetros perpendiculares a la elipse o circunferencia formada (mm).

Se aplicó por triplicado y se determinó la media, la desviación estándar (DE) y el coeficiente de variación (CV).

Comportamiento reológico. Se utilizó un rotoviscosímetro de la marca HAAKE de cono y plano que lleva acoplado el sistema M5/PK5-1:0 y se utilizó un programa computarizado ROT.23 versión 2-3 HAAKE. Se trabajó con un gradiente de velocidad de 0-50 rev/min a temperatura de 20 °C. Las curvas se obtuvieron aumentando de forma progresiva la velocidad de deformación, las que resultaron ascendente, mientras que para la descendente se disminuyó la velocidad de forma gradual. Se graficó la tensión de cizalla τ (Pa) vs. velocidad de cizalla $\dot{\gamma}$ (s⁻¹).

Estabilidad química

Se realizó la cuantificación de ambos principios activos por métodos selectivos, así como la estimación de los productos de degradación.

Quitina. Se empleó la metodología establecida para el seguimiento de la estabilidad química de la quitina presente en formas farmacéuticas.⁵ Además de la cuantificación de quitina por gravimetría directa,⁶ complementada con Espectrofotometría IR, se aplicó un método espectrofotométrico para la determinación de reductores hidrosolubles asociados con la quitina, validado como prueba límite para su aplicación al estudio de estabilidad química del ungüento QL.⁷

Clorhidrato de lidocaína (CL). En cada muestreo y condición de almacenamiento, se analizaron por triplicado los contenidos de CL por volumetría en sistema de 2 fases (previamente validada para estudios de estabilidad) y se estimaron los rangos de degradación, en función de la 2,6 dimetilnilina, por cromatografía en capa delgada validada a tales efectos como prueba límite.⁸

RESULTADOS

Las [Tablas 1, 2 y 3](#) resumen los resultados alcanzados en las evaluaciones de la estabilidad física y química considerando ambos principios activos y las diferentes temperaturas de almacenamiento evaluadas.

La estabilidad física incluyó las evaluaciones sistemáticas de las propiedades organolépticas y el área de extensibilidad. Las características organolépticas se mantuvieron inalterables durante el período analizado. Para el área de extensibilidad se observó buena reproducibilidad entre lotes.

El comportamiento reológico solo se evaluó al cabo de los 6 meses. Se mantuvo el flujo característico pseudoplástico tixotrópico observado en el control de calidad correspondiente a tiempo cero. Los coeficientes de tixotropía se compararon estadísticamente para cada condición de almacenamiento evaluada, con respecto al tiempo cero. No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas, considerando los resultados por lote, como réplicas en cada condición, por lo que este resultó un criterio más de estabilidad física del sistema. Para la temperatura ambiente ([tabla 4](#)), los coeficientes de tixotropía aumentaron ligeramente.

Al cabo de los 6 meses, los valores promedios de área de extensibilidad a temperatura controlada de 15-25 °C fueron similares a los de temperatura ambiente. La estabilidad química de ambos fármacos fue excelente (tablas 1, 2 y 3), según se comprobó durante el estudio. Los valores similares obtenidos en los análisis cuantitativos en cada muestreo realizado, sin influencia del lote o la temperatura de almacenamiento, sustentan este planteamiento.

Estos resultados se corroboraron con los métodos complementarios. Para el CL por cromatografía en capa delgada (CCD) semicuantitativa para el principal producto de degradación no se detectaron manchas correspondientes a 2,6 dimetilnilina.

Para la quitina, los resultados del análisis cuantitativo según la gravimetría directa, se confirmaron por la presencia de reductores hidrosolubles en un rango de concentración inferior al equivalente a 1 % de degradación expresado como glucosamina (prueba límite, método espectrofotométrico). Además en los espectros IR de muestras almacenadas 12 meses a temperatura ambiente, no se encontraron cambios en cuanto a localización e intensidad de las bandas características de los grupos funcionales.

DISCUSIÓN

Las formulaciones elaboradas a escala piloto, fueron sometidas a estudios físico-tecnológicos y químicos, en aras de evaluar su estabilidad en diferentes condiciones de almacenamiento, para establecer la temperatura idónea para su conservación. Se realizó el estudio 12 meses empleando el tubo comprimible como envase, el cual constituye la mejor opción según las tendencias actuales.⁹

Los resultados en todas las condiciones de almacenamiento, para la formulación QL sugieren la elevada estabilidad físico-química durante el período analizado. Los estudios deben continuarse para establecer el período de validez definitivo y seleccionar la temperatura de almacenamiento, que ofrece la mayor seguridad del producto. Hasta el momento, cualquiera de las condiciones evaluadas ofrece seguridad desde el punto de vista de estabilidad física y química.

Desde el punto de vista organoléptico los resultados sugieren que no se presentaron inestabilidades físicas detectables visualmente en el medicamento, aspecto de gran importancia.

El área de extensibilidad disminuyó ligeramente en los 2 primeros meses, independientemente de la temperatura de almacenamiento. A partir de este momento, se observó una tendencia a mantener valores muy próximos entre sí, con ligeras variaciones experimentales. Este comportamiento es lógico por la estructuración del sistema que tiene lugar en las etapas iniciales de forma progresiva, lo cual se refleja en un aumento de la consistencia expresado por la disminución del área de extensibilidad. En general, no se pudo observar una marcada influencia de la temperatura, ya que los comportamientos observados

fueron similares. Se debe tener en cuenta, que las temperaturas ambientales predominantes en el tiempo de estudio (octubre-abril) son las más frescas del año y oscilan alrededor del rango establecido para la temperatura controlada. Durante el primer mes, ocurrió la estructuración más rápida del sistema. Los resultados de la extensibilidad están en correspondencia con los obtenidos para el estudio reológico.

Los métodos analíticos desarrollados y validados para monitorear la estabilidad química de los principios activos y la estimación de sus productos de degradación no detectaron inestabilidad química en la formulación.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a la Empresa Laboratorio "Roberto Escudero Díaz" y al licenciado Iván Morales del Servicio de Estudios Reológicos del Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Regulación 23-2000. Requerimientos de los estudios de estabilidad para el registro de productos farmacéuticos nuevos y conocidos. La Habana: CECMED; 2000.
2. ICH QF1. Harmonised tripartite guideline. Stability data package for registration applications in climatic zones III and IV. Recommended for Adoption at Step 4 of the ICH Process on 6 February 2003 by the ICH Steering Committee. 2003. Available from: <http://www.emea.eu.int>
3. Lezcano G, Cagiga RM, Sáez ML, Verdecia MM, García R, Fernández SA, et al. Ungüento de quitina. Patente CU 22068 A1, 1997.
4. Serie de Informes Técnicos de la OMS. Lista 12º Modelo de la OMS, aprobado por el Comité de Expertos de la OMS. 2002. En: Selección y uso de medicamentos esenciales. [Disponible en http://www.who.int/medicines](http://www.who.int/medicines)
5. Suárez Y, Almirall I, González H.M, Bilbao O, Nieto O.M. Metodología para estudios de estabilidad química en formulaciones de Quitina. Rev Cub Farm; 2000, 34 (1): 12-9. Disponible en: <http://www.sld.cu/sitios/ecimed>
6. Suárez Y, García O, Domínguez CE. Diseño y validación del método para cuantificar quitina en un nuevo ungüento rectal. Suplemento especial de la Revista Cubana Far. Evento Cubafarmacia 2002. Disponible en: <http://www.sld.cu/sitios/ecimed>
7. Suárez Y, García O, Cueto M. Diseño y validación de un nuevo método para estimar reductores hidrosolubles asociados a la quitina. Rev Cubana Farm. 2005; 39 (3). Disponible en: <http://www.sld.cu/sitios/ecimed>
8. Suárez Y, García O, Moreno Y. Desarrollo y validación de métodos para estabilidad de clorhidrato de lidocaína en el ungüento QL. Suplemento especial de Rev Cubana Farm. Evento Cuba Farmacia-Alimentos 2004. VI Encuentro Iberoamericano de las Ciencias Farmacéuticas y Alimentarias. Junio, 2004.

9. Soriano MC, Sánchez C, Álvarez J, Holgado MA. Acondicionamiento de Medicamentos: funciones y tipos de envasado. Industria Farmacéutica. 2000; Mayo-Junio:95-101.

10. Ugarte R. Tecnología de la producción de preparados farmacéuticos semisólidos. 2ª ed. La Habana: Ed. Científico Técnica; 1983. p. 320.

Recibido: 30 de mayo de 2007.

Aprobado: 2 de julio de 2007.

Dra. C. Yania Suárez Pérez. Departamento de Tecnología y Control de Medicamentos. Instituto de Farmacia y Alimentos. Universidad de La Habana. Ave 23 No. 21425 entre 222 y 214. La Coronela, La Lisa, La Habana, Cuba. Correo electrónico: yania_as@yahoo.es
Instituto de Farmacia y Alimentos. Universidad de La Habana